

(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2009-511529

(P2009-511529A)

(43) 公表日 平成21年3月19日(2009.3.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/75 (2006.01)	C07D 213/75 C S P	4C055
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 409/12	4C063
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 405/12	4C065
A61K 31/4409 (2006.01)	A61K 31/4409	4C086
A61K 31/4436 (2006.01)	A61K 31/4436	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-534944 (P2008-534944)
 (86) (22) 出願日 平成18年10月13日 (2006.10.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年6月12日 (2008.6.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/009923
 (87) 国際公開番号 W02007/042321
 (87) 国際公開日 平成19年4月19日 (2007.4.19)
 (31) 優先権主張番号 60/726, 523
 (32) 優先日 平成17年10月13日 (2005.10.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

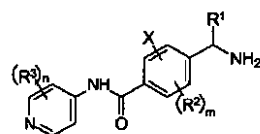
(71) 出願人 507180434
 デブジェン エヌブイ
 ベルギー, ベー-9052 ツヴィジナー
 デ, テクノロジーパーク 30
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆
 (74) 代理人 100124453
 弁理士 資延 由利子
 (74) 代理人 100135208
 弁理士 大杉 卓也
 (74) 代理人 100152319
 弁理士 曾我 亜紀
 (72) 発明者 ファン ロンベイ, フィリップ
 ベルギー, ベー-9090 メレ, リート
 ベルトストラート 29

最終頁に続く

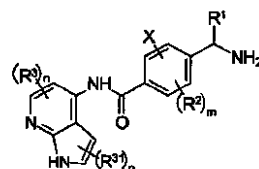
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

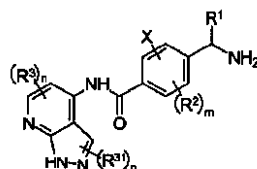
本発明は、新AGCキナーゼ阻害剤に関し、特に式I、IIまたはIIIの化合物、もしくはそれらI、II、IIIの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝物、プロまたはプレドラッグ、塩、水和物または溶媒和物に関し、式中X、R1、R2、R3、R31、nおよびmは請求項において定義された意味を有する。特に本発明は、更に具体的にはROCK阻害剤、そのような阻害剤を含有する組成物、特に医薬品に関し、および疾患の治療と予防におけるそのような阻害剤の使用に関する。



(I)



(II)



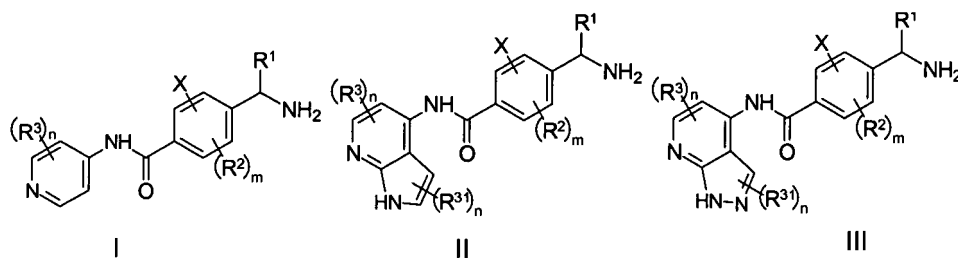
(III)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式I、IIまたはIIIの化合物、あるいはそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、塩、水和物または溶媒和物、

【化 1】



10

[式中：

Xは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルオキシ、アミノアルキルオキシ、アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、ヘテロアリールアミノチオカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、カルボキシル、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、アルキルオキシカルボニル、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、アリールアミノ、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、

20

R^1 は水素あるいはアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であって、各基は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

30

R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはヒドロキシルあるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、アリールアミノ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択される基であって、各基は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、かつ

40

かつ

R^3 および R^{31} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、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、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、nは0、1、2または3から選択される整数である。]

50

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であり、

Xは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルオキシ、アミノアルキルオキシ、アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、ヘテロアリールアミノチオカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される 1 以上の置換基によって置換されても良く、

10

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であって、各基は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される 1 以上の置換基によって置換されても良く、

R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはヒドロキシルあるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、アリールアミノ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択される基であって、各基は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される 1 以上の置換基によって置換されても良く、および m は 0、1 または 2 から選択される整数であり、

20

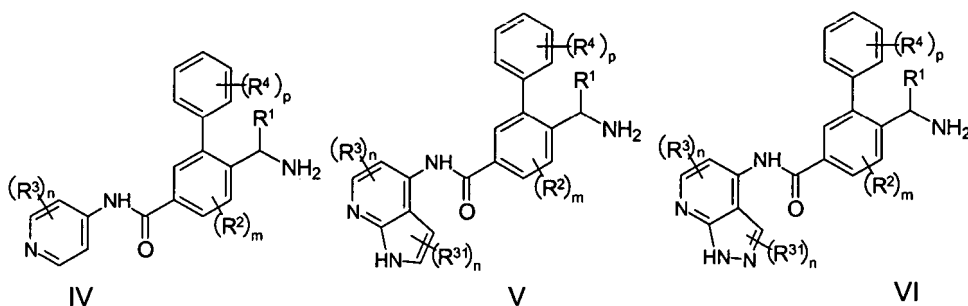
R^3 および $R^{3'}$ はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、 $-SO_2-NH_2$ 、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、 n は 0、1、2 または 3 である化合物。

30

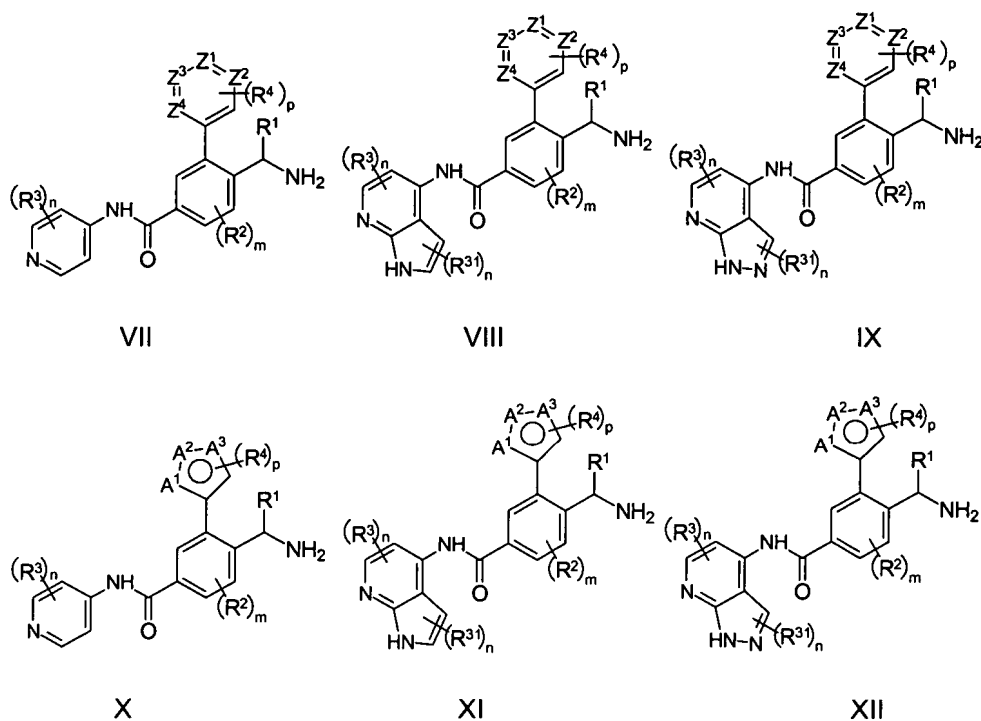
【請求項 3】

構造式 IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI または XII の 1 つを有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物、

【化 2】



40



10

20

30

40

50

[式中 :

Z¹、Z²、Z³、Z⁴はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、Z¹、Z²、Z³、またはZ⁴の少なくとも1つはN原子であり、

A¹、A²、A³はそれぞれ独立して、CH、N、NH、O、またはSから選択され、A¹、A²、A³の少なくとも1つはN、O、またはSから選択されるヘテロ原子であり、

R⁴は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、またはアリーールオキシから選択され、pは0、1、2、3、4または5から選択される整数であり、pが少なくとも2である場合、2つのR⁴は一緒に、結合する芳香環に融合したアリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルを形成し、

かつR¹、R²、R³、R^{3'}、n、mは請求項1または2に定義されたものと同じ意味を持つ]

【 請求項 4 】

請求項3に記載の化合物であり、

Z¹、Z²、Z³、Z⁴はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、Z¹、Z²、Z³、またはZ⁴の少なくとも1つはN原子であり、

A¹、A²、A³はそれぞれ独立して、CH、N、NH、O、またはSから選択され、A¹、A²、A³の少なくとも1つはN、O、またはSから選択されるヘテロ原子であり、

R⁴は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、またはアリーールオキシから選択され、pは0、1、2、3、4または5から選択される整数であり、pが少なくとも2である場合、2つのR⁴は一緒に、結合する芳香環に融合したアリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルを形成し、

R¹は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

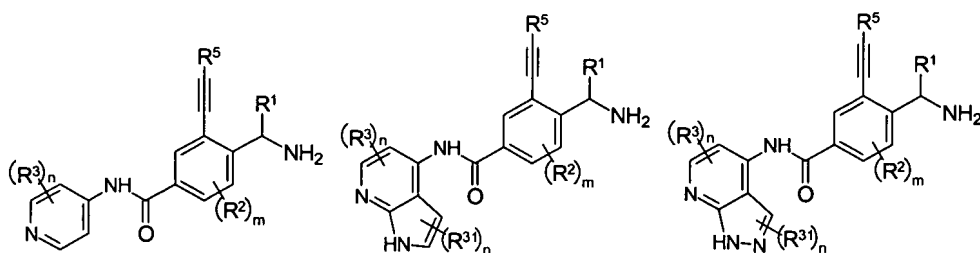
R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーールまたはヘテロアリーールから選択され、mは0または1であり、

R³およびR³¹は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、-SO₂-NH₂、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、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、アリーールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリーールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、-SO₂R¹⁵、もしくはアルキルチオから選択され、式中R¹⁵はアルキルまたはシクロアルキルであり、nは0、1または2である、化合物。

【請求項5】

構造式XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XVIまたはXXVIIの1つを有する請求項1または2のいずれかに記載の化合物、

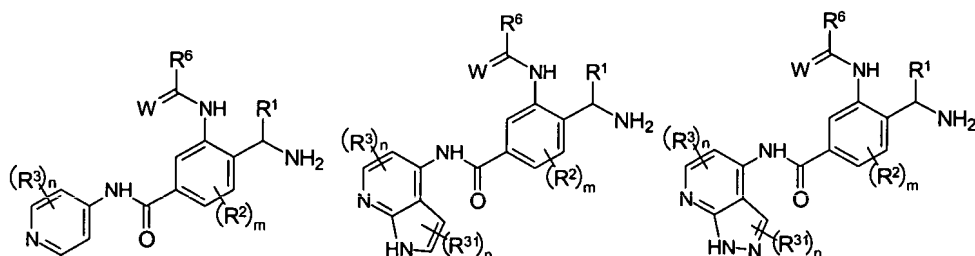
【化3】



XIII

XIV

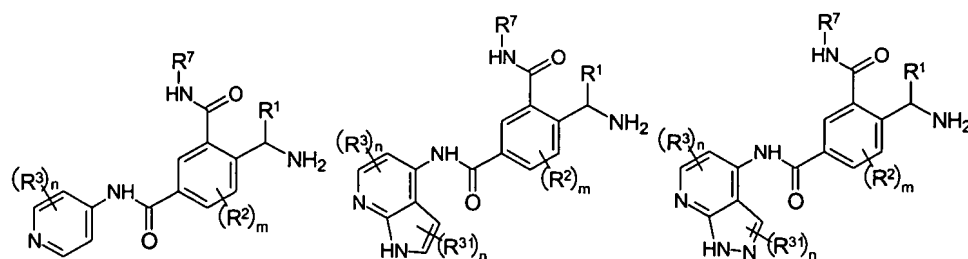
XV



XVI

XVII

XVIII



XIX

XX

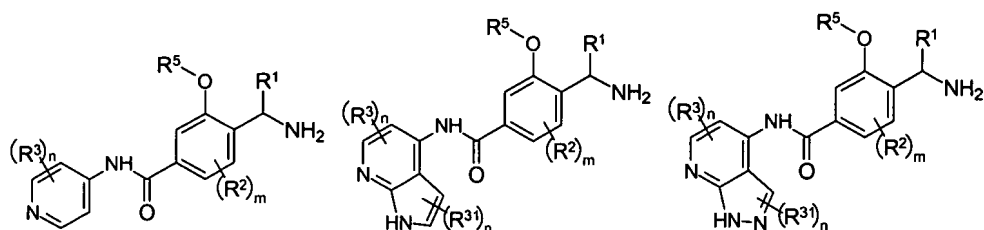
XXI

10

20

30

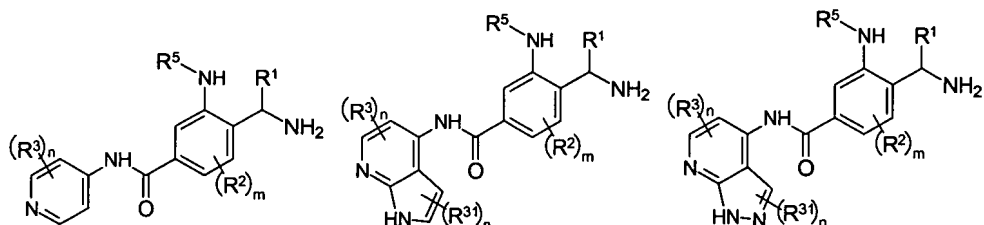
40



XXII

XXIII

XXIV



XXV

XXVI

XXVII

10

[式中 :

WはOまたはSから選択され、

R⁵は、水素もしくは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁶は、アルキル、アミノ、-NH-R⁷、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁷は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、かつR¹、R²、R³、R³¹、n、mは請求項1から3のいずれかに定義されたものと同じ意味を持つ]。

20

30

【請求項6】

請求項5に記載の化合物であり、

WはOまたはSから選択され、

R⁵は、水素あるいは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁶は、アルキル、アミノ、-NH-R⁷、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

40

50

R⁷は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R¹は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択され、mは0または1であり、かつ

R³およびR³¹は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、-SO₂-NH₂、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、-SO₂R¹⁵、もしくはアルキルチオから選択され、式中R¹⁵はアルキルまたはシクロアルキルであり、nは0、1または2である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

構造式XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、またはXXIの1つを有する請求項5または6に記載の化合物、

[式中：

WはOまたはSから選択され、

R⁵は、水素あるいは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁶は、アルキル、アミノ、-NH-R⁷、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁷は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R¹は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、mは0であり、かつ

R³およびR³¹は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、-SO₂-NH₂、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル

10

20

30

40

50

、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリーールアルキル、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、アリーールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリーールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、 n は0、1または2である]。

【請求項8】

構造式XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVIまたはXXVIIの1つを有する、請求項5または6に記載の化合物

[式中：

WはOまたはSから選択され、

10

R^5 は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、またはヘテロアリーールアルキルから選択される基であり、

各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリーールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^6 は、アルキル、アミノ、 $-NH-R^7$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアリーールアルキル、アリーールアルキルアミノまたはヘテロアリーールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリーールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

20

R^7 は、アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリーールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリーールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

30

R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーールまたはヘテロアリーールから選択され、および m は0または1であり、かつ

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、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、 $-SO_2-NH_2$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、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、アリーールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリーールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、 n は0、1または2である]。

40

【請求項9】

請求項2から8のいずれかに記載の化合物であり、

R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良く、

m は0であり、

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、

50

アルキルから選択され、 n は0、1または2であり、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、ここで Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 の少なくとも1つはN原子であり、

A^1 、 A^2 、 A^3 はそれぞれ独立してCH、N、NH、OまたはSから選択され、ここで A^1 、 A^2 、 A^3 の少なくとも1つはN、OまたはSから選択されるヘテロ原子であり、

R^4 は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシから選択され、 p は0、1、2または3であり、あるいは、 p が少なくとも2である場合、2つの R^4 は一緒に、結合する芳香環に融合したアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、かつ

WはOまたはSから選択され、

R^5 は、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良く、

R^6 は、 $-NH-R^7$ またはアリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノもしくはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良く、かつ

R^7 は、場合によっては置換されても良い：アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良い、化合物。

【請求項10】

請求項1から9のいずれかに記載の化合物であり、

WはOまたはSから選択され、

R^5 は、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^6 は、アルキル、アミノ、 $-NH-R^7$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^7 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

m は0であり、

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノまたはアルキルから選択され、

n は0、1または2であり、

10

20

30

40

50

Z¹、Z²、Z³、Z⁴はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、ここでZ¹、Z²、Z³、Z⁴の少なくとも1つはN原子であり、

A¹、A²、A³はそれぞれ独立してCH、N、NH、OまたはSから選択され、ここでA¹、A²、A³の少なくとも1つはN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である、化合物。

【請求項11】

4-(1-アミノ-エチル)-3-ヒドロキシ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;4-(1-アミノ-エチル)-3-ニトロ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 3-アミノ-4-(1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;6-(1-アミノ-エチル)4'-クロロ-ピフェニル-3-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフェン-2-イル-ベンズアミド;6-(1-アミノ-エチル)-4'-メトキシ-ピフェニル-3-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-フラン-3-イル-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;4-(1-アミノ-エチル)-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;3-(2-アミノ-エトキシ)-4-(1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-アミノ-プロピル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;4-(1-アミノ-エチル)-3-ベンジルオキシ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-フェニル-チオウレイド)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-フェニル-ウレイド)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-ベンジルアミノ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;4-(1-アミノ-エチル)-3-[(フラン-2-イルメチル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-ベンゾイルアミノ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;フラン-2-カルボン酸[2-(1-アミノ-エチル)-5-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-アミド;4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-クロロ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;4-(1-アミノ-エチル)-3-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノ-エチル)-3-(4-クロロ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;6-(1-アミノエチル)-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-3'-クロロ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド;6-(1-アミノエチル)-3',4'-ジクロロ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-フルオロ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド;6-(1-アミノエチル)-3'-メトキシ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(5,8-ジヒドロナフタレン-1-イル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;6-(1-アミノエチル)-4'-メトキシ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-シアノ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド;6-(1-アミノエチル)-3'-シアノ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(2-ナフチル)-N-ピリジン-4-イルベンズアミド;6-(1-アミノエチル)-4'-(ヒドロキシメチル)-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-2'-クロロ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド;6-(1-アミノエチル)-2'-メトキシ-N-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-N,3-ジピリジン-4-イルベンズアミド;4-(1-アミノエチル)-3-ピリジン-3-イル-N-ピリジン-4-イルベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(2-フリル)-N-ピリジン-4-イルベンズアミド;4-(1-アミノエチル)-3-(フェニルエチニル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-N-ピリジン-4-イル-3-(ピリジン-2-イルエチニル)ベンズアミド; 6-(1-アミノエチル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-クロロ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-メトキシ-N-1Hピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド;または 6-(1-アミノエチル)-3'-クロロ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド、から選択される、請求項1から10のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

6-(1-アミノエチル)-3',4'-ジクロロ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル

10

20

30

40

50

-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-フルオロ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-3'-メトキシ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(5,8-ジヒドロナフタレン-1-イル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-シアノ-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-3'-シアノ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(2-ナフチル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-(ヒドロキシメチル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-2'-クロロ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-2'-メトキシ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-ピリジン-4-イル-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-ピリジン-3-イル-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(2-フリル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(フェニルエチニル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(ピリジン-2-イルエチニル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-ヒドロキシ-N-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-3-(2-チエニル)-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(3-フリル)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-[(アニリノカルボノチオイル)アミノ]-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(ベンゾイオルアミノ)-N-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; N-{2-(1-アミノエチル)-5-[(1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-4-イル-アミノ)カルボニル]フェニル}-2-フラミド; 6-(1-アミノエチル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-クロロ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-メトキシ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-3'-クロロ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-3',4'-ジクロロ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-フルオロ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-3'-メトキシ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(5,8-ジヒドロナフタレン-1-イル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-シアノ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-3'-シアノ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(2-ナフチル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 6-(1-アミノエチル)-4'-(ヒドロキシメチル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-2'-クロロ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 6-(1-アミノエチル)-2'-メトキシ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド; 4-(1-アミノエチル)-3-ピリジン-4-イル-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-ピリジン-3-イル-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(2-フリル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(フェニルエチニル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(ピリジン-2-イルエチニル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; または6-(1-アミノエチル)-4'-ヒドロキシ-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルピフェニル-3-カルボキサミド、から選択される、請求項1から10のいずれかに記載の化合物。

【請求項13】

4-(1-アミノエチル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-3-(2-チエニル)ベンズア

ミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(3-フリル)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-[(アニリノカルボノチオイル)アミノ]-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; 4-(1-アミノエチル)-3-(ベンゾイルアミノ)-N-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル-ベンズアミド; N-{2-(1-アミノエチル)-5-[(1 H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-4-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-2-フラミド; 4-((R)-1-アミノ-プロピル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((S)-1-アミノ-プロピル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-1-アミノ-プロピル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((S)-1-アミノ-プロピル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-アミノ-シクロプロピル-メチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-アミノ-シクロプロピル-メチル)-N-(1 H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-アミノ-シクロブチル-メチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-アミノ-シクロブチル-メチル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-アミノ-シクロペンチル-メチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-アミノ-シクロペンチル-メチル)-N-(1 H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-1-アミノ-エチル)-N-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-1-アミノ-エチル)-N-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; 4-((R)-1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド; または 4-((S)-1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフエン-2-イル-ベンズアミド、から選択される、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の化合物。

10

20

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれかに定義された化合物を含む、医薬および/または動物薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 から 13 のいずれか 1 つに記載された化合物の少なくとも 1 つと、医薬および/または動物薬として許容できる担体、賦形剤または希釈剤の少なくとも 1 つとを含む、請求項 14 に請求された、医薬および/または動物薬組成物。

【請求項 16】

薬剤として使用するための、請求項 1 から 13 のいずれか 1 つに定義された化合物。

30

【請求項 17】

眼疾患、勃起不全、心血管疾患、血管疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、神経性疾患および中枢神経(CNS)疾患、気管支喘息、骨粗鬆症、腎疾患、およびAIDSを含む群から選択される、少なくとも 1 つの疾患および/または障害の予防および/または治療のための薬剤を調製するための、請求項 1 から 13 のいずれかに定義された化合物の使用。

【請求項 18】

網膜症、黄斑変性症および緑内障を含む眼疾患の予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状の予防、治療および/または軽減のための薬剤を調製するための、請求項 1 から 13 のいずれかに定義された化合物の使用。

40

【請求項 19】

急性卒中、うっ血性心不全、心血管虚血、心臓疾患、心臓組織修復、狭心症、冠動脈攣縮、脳血管攣縮、肺血管収縮、再狭窄症、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化症、深部血栓症を含む血栓症、および血小板関連疾患、から選択される心血管および血管疾患の予防および/または治療のための、および/またはそれらに随伴する合併症および/または症状の予防、治療および/または軽減するための薬剤を調製するための、請求項 1 から 13 のいずれか 1 つに定義された化合物の使用。

【請求項 20】

卒中、多発性硬化症、脳または脊髄傷害、アルツハイマー病、MSおよび神経障害性疼痛

50

を含む炎症性、脱髄性疾患、からなる群から選択される、神経性および中枢神経性障害の予防、治療および/または管理、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状を予防、治療および/または軽減するための薬剤を調製するための、請求項1から13のいずれかに定義された化合物の使用。

【請求項21】

脳(グリオーマ)、乳房、結腸、腸、皮膚、頭および頸部、腎、肺、肝、卵巣、膵、前立腺または甲状腺の癌;白血病;リンパ腫;肉腫;メラノーマ、からなる群から選択される癌の予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状および/または炎症反応を予防、治療および/または軽減するための薬剤を調製するための、請求項1から11のいずれかに定義された化合物の使用。

10

【請求項22】

勃起機能不全、気管支喘息、骨粗鬆症、炎症性疾患、腎臓疾患およびAIDSの予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状を予防、治療および/または軽減するための薬剤を調製するための、請求項1から13のいずれかに定義された化合物の使用。

【請求項23】

接触性皮膚炎、乾癬、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎を含む群から選択される炎症性疾患の予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状および/または炎症反応を予防、治療および/または軽減するための薬剤を調製するための、請求項1から13のいずれかに定義された化合物の使用。

20

【請求項24】

請求項1から13のいずれか1項による化合物、またはそのような化合物を含む組成物を使用して、生体内または生体外において、少なくとも1つのキナーゼの活性を阻害する方法。

【請求項25】

前記使用が、生体内である請求項24に記載の方法。

【請求項26】

少なくとも1つのキナーゼがROCKである、請求項24または請求項25に記載の方法。

【請求項27】

少なくとも1つのキナーゼがROCKのアルファおよび/またはベータ・イソ型から選択される、請求項26に記載の方法。

30

【請求項28】

少なくとも1つのキナーゼが、ROCKのアルファ・イソ型から選ばれる、請求項27に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なキナーゼ阻害剤、より詳細にはAGCキナーゼ阻害剤、そのような阻害剤を含む組成物、特に医薬に関し、疾患の治療および予防におけるそのような阻害剤の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

AGCファミリー・プロテインキナーゼはそれらのファミリーメンバーから以下の如く名付けられている:プロテインキナーゼA(PKA)、プロテインキナーゼG(PKG)およびプロテインキナーゼC(PKC)。

【0003】

問題のAGCキナーゼファミリーの一つは、Rho関連コイルドコイル形成プロテインセリン/スレオニンキナーゼ(ROCK)であり、Ras関連小GTPアーゼRhoの作動剤と考えられている。Rhoファミリーは、小GTP結合タンパク質の少なくとも10メンバーからなり、RhoA、B

50

、C、D、E、F、G、Rac1、Rac2、Cdc42およびTC10を含む。(ROCKII)および(ROCKI)の2つのROCKの異性体が知られている。ROCKIは、心臓、肺および骨格筋のような非神経組織において最高の発現レベルを示し、一方ROCKIIは脳(海馬、皮質、小脳)において優先的に発現している。

【0004】

Rho/Rhoキナーゼによって伝達される経路は、アンジオテンシンII、5-HT、NA、トロンビン、エンドセリン-1、ウロテンシンII、血小板由来成長因子およびATP/ADPのような多くの作用剤の信号伝達経路において重要な役割を果たしている。ROCKの活性化は、MLCP、MLC、LIMK類、CRMP2等の種々のタンパク質のリン酸化を導く。主要な基質の一つはミオシン軽鎖MLCである。MLCの活性化は、MLCホスファターゼのROCK誘導による不活性化と共に、アクチン-ミオシン相互作用の刺激およびそれに続く細胞収縮およびストレスファイバー形成を導く。ROCKは、またLIM類の活性化を誘導し、アクチン線維の増加をもたらす。最後に、ROCKは、ERMタンパク質複合体および細胞骨格の制御に参与している他のタンパク質を活性化する。

10

【0005】

ROCKはIKK複合体と関連しており、それを活性化する。ROCK阻害剤は、IKK複合体の分解およびそれに続くMPSおよびTNFによって誘導されるNF- κ B活性化を阻止する。その結果、ROCK阻害剤は、炎症促進性のメディエーターによって刺激されたNF- κ Bの転写を減少させる。NF- κ Bは、免疫および炎症に参与した数多くの遺伝子の発現を制御する転写因子の普遍的に発現されたファミリーでの1つである。それ故、ROCK阻害剤は、自己免疫および炎症性疾患を治療するための有用な治療法を提供する。

20

【0006】

結論として、ROCKは、以下のような種々な細胞機能において重要な役割を果たしている：平滑筋収縮、アクチン細胞骨格機構、血小板活性化、ミオシンホスファターゼの細胞接着、移動、増殖および生存の下方制御、大動脈平滑筋細胞のトロンビン誘導反応、心筋細胞の肥大、気管支平滑筋収縮、平滑筋収縮ならびに非筋肉細胞の細胞骨格再組織化、容量制御アニオンチャンネルの活性化、神経突起退縮、好中球走化性、創傷治癒、細胞形質転換および遺伝子発現。

【0007】

より詳細には、ROCKは、高血圧、脳血管れん縮、冠血管れん縮、気管支喘息、早産、勃起不全、緑内障、血管平滑筋細胞増殖、心筋肥厚、マリグノーマ、虚血/再灌流誘導傷害、内皮機能不全、クローン病および大腸炎、神経突起伸張、レイノー病、狭心症、アルツハイマー病、良性前立腺肥大ならびに粥状動脈硬化を含む種々の疾患および障害に関連付けられている。

30

【0008】

従って、ROCK阻害剤の開発は、ROCK経路に関係した障害を治療するための治療剤として有用であろう。従って、ROCK活性化と関連した種々の疾患や状態の治療において有用であるROCK阻害剤を開発する必要性が大きく、これらの障害の大部分に対して現在得られる治療剤は不十分であることを考慮すると、特に必要性は大きい。

【発明の開示】

40

【0009】

驚くべきことに、本発明らは、本明細書に記載の化合物が、AGCキナーゼの阻害剤、特にROCKの阻害剤として作用することを発見した。

【0010】

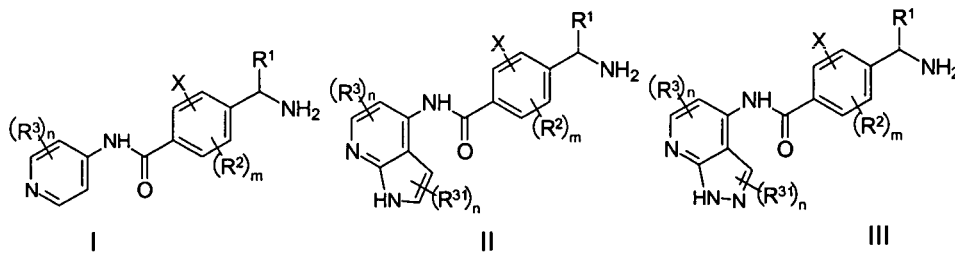
これらの化合物およびそれらの薬剤として許容される組成物は、喘息のようなアレルギー性障害、心血管疾患、血管疾患、眼疾患、腎臓疾患、勃起機能不全、炎症性疾患、増殖性疾患、神経疾患、および中枢神経系(CNS)疾患、骨粗鬆症、腎疾患ならびにAIDSを含む種々の障害の治療、またはそれらの重症度を軽減するために有用である。

第一の側面から見ると、本発明は式I、IIまたはIIIの化合物あるいはそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝物、前駆または先駆体、塩、水和物もしくは溶媒和物を

50

提供する。

【化 1】



[式中 :

Xは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルオキシ、アミノアルキルオキシ、アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、ヘテロアリールアミノチオカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、カルボキシル、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、アルキルオキシカルボニル、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、アリールアミノ、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、

R^1 は水素あるいはアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であって、各基は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはヒドロキシルあるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、アリールアミノ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択される基であって、各基は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、mは0、1、2または3から選択される整数であり、

かつ

R^3 および R^{31} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、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、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、nは0、1、2または3から選択される整数である]。

【 0 0 1 1】

更なる側面から見ると、本発明は、本発明の化合物を含む医薬および/または動物薬組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【0012】

更に別の側面から見ると、本発明は、ヒトまたは動物の医薬品に用いるための本発明の化合物を提供する。

【0013】

更に他の側面から見ると、本発明は、眼疾患、勃起不全、心血管疾患、血管疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、神経性疾患および中枢神経（CNS）の疾患、気管支喘息、骨粗鬆症、腎疾患およびAIDSを含む群から選択される、少なくとも1つの疾患および/または障害の予防および/または治療のための薬剤の調製のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0014】

更に他の側面から見ると、本発明は、黄斑変性症、網膜症および緑内障を含む眼疾患の予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状を予防、治療および/または軽減するための薬剤の調製のための本発明の化合物の使用を提供する。

10

【0015】

更に他の側面から見ると、本発明は、接触性皮膚炎、乾癬、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎のような炎症性疾患の予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状および/または炎症反応を予防、治療および/または軽減するための薬剤の調製における本発明の化合物の使用を提供する。

20

【0016】

更に他の側面から見ると、本発明は、急性卒中、うっ血性心不全、心血管虚血、心臓疾患、心臓組織修復、狭心症、冠動脈攣縮、脳血管攣縮、再狭窄症、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化症、血栓症（深部血栓症を含む）、肺血管収縮および血小板関連疾患を含むが、これらに限定されない心血管および血管疾患の予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状の予防、治療および/または軽減するための薬剤の調製のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0017】

更に他の側面から見ると、本発明は、卒中、多発性硬化症、脊髄傷害、アルツハイマー病のような炎症性、脱髄性疾患、MSおよび神経障害性疼痛を含むが、これらに限定されない神経性および中枢神経性障害の予防、治療および/または管理、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状を予防、治療および/または軽減するための薬剤の調製における本発明の化合物の使用を提供する。

30

【0018】

更に他の側面から見ると、本発明は、脳（グリオーマ）、乳房、結腸、腸、皮膚、頭および頸部、腎、肺、肝、卵巣、膵、前立腺または甲状腺の癌；白血病；肉腫；リンパ腫；メラノーマのようなものを含むが、これらに限定されない増殖性疾患の予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状および/または炎症反応を予防、治療および/または軽減するための薬剤の調製のための本発明の化合物の使用を提供する。

40

【0019】

更に他の側面から見ると、本発明は、勃起機能不全、気管支喘息、骨粗鬆症、腎臓疾患およびAIDSの予防および/または治療のための、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状を予防、治療および/または軽減するための薬剤の調製における本発明の化合物の使用を提供する。

【0020】

更に他の側面から見ると、本発明は、生体内または生体外において、少なくとも1つのキナーゼの活性を阻害するための、本発明の化合物、またはそのような化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0021】

50

更に他の側面から見ると、本発明は、例えばROCKIIおよび/またはROCKIのイソ型のよ
うな少なくとも1つのROCKキナーゼの活性を阻害するための、本発明の化合物、またはそ
のような化合物を含む組成物の使用を提供する。

(図面の簡単な説明)

図1は、本発明のある実施形態において、式Xで表される本発明による化合物に関して
、収縮期動脈圧減少のパーセンテージを時間の関数としてプロットしたグラフである。媒
体()、クロニジン(0.3mg/kg)()陽性コントロール、Y-27632参照化合物()
(10mg/kg)、実施例化合物を、3mg/kg()、10mg/kg()および30mg/kg()を試
験した。

図2は、本発明のある実施形態において、式Xで表される本発明による化合物に関して
、心拍数を時間の関数としてプロットしたグラフである。媒体()、クロニジン(0.3m
g/kg)()陽性コントロール、Y-27632参照化合物()(10mg/kg)、実施例化合物を
、3mg/kg()、10mg/kg()および30mg/kg()を試験した。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

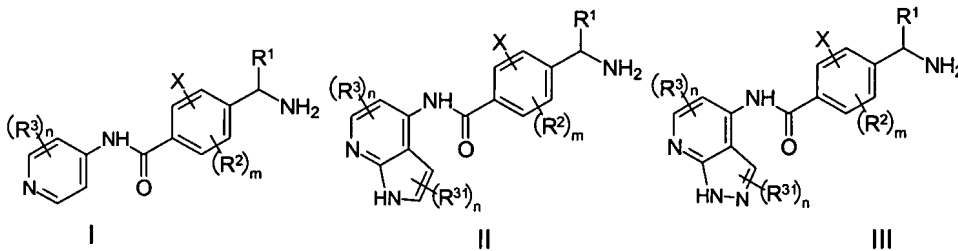
本発明を、更に詳細に記述する。以下の章において、本発明の種々の側面を、より詳細
に定義する。そのように定義された各側面は、特に明記されない限り、いかなる他の側面
とも組み合わせる。特に、好ましいまたは有利であると示されたいかなる特徴も、好
ましいまたは有利であると示された他の特徴と組み合わせる。

【0023】

20

第一の側面において、本発明は、式I、IIまたはIIIの化合物を提供する：

【化2】



[式中X、R¹、R²、R³、R³¹、mおよびnの意味は上に定義したとおりである]

30

【0024】

ある実施形態において、本発明は式I、IIまたはIIIの化合物に関し、

Xは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、ヒドロキ
シC₁₋₆アルキルオキシ、アミノC₁₋₆アルキルオキシ、C₂₋₈アルキニル、C₅₋₁₀アリールC₂₋₈
アルキニル、ヘテロアリールC₂₋₈アルキニル、C₅₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₅₋₁₀
アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、C₅₋₁₀アリールオキシ、ヘテロア
リールオキシ、アリールC₁₋₆アルコキシ、C₅₋₁₀アリールアミノチオカルボニルアミノ、
ヘテロアリールアミノチオカルボニルアミノ、C₅₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ、ヘテ
ロアリールC₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₀アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカル
ボニルアミノ、C₅₋₁₀アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C₅₋₁₀
アリールアミノカルボニルアミノ、またはヘテロアリールアミノカルボニルアミノから
選択される基であって、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニト
ロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、カルボキシル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シ
クロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆
アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、-SO₂-NH₂、C₅₋₁₀アリール、ヘテロアリール、アリ
ールC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルオキシカルボ
ニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスル
ホンアミド、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル、C₅₋₁₀アリ
ールオキシ、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₅₋₁₀アリールアミノ、アシル、C₅₋₁₀アリールカル
ボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホキシド、-SO₂R¹⁵(式中R¹⁵はC₁₋₆アル

40

50

キルまたは C_{3-8} シクロアルキル)または C_{1-6} アルキルチオから選択される一以上の置換基によって置換されても良く、

R^1 は、水素または C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であって、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシから選択される1以上の置換基によって選択されても良く、

R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはヒドロキシル、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アミノ、アシル、アシルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、アリアルアミノ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{5-10} アリールまたはヘテロアリールから選択される基であって、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、かつmは、0、1、2または3から選択される整数であり、

R^3 および $R^{3'}$ はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-SO_2-NH_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 C_{5-10} アリール C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{5-10} アリールオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アシル、 C_{5-10} アリールカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ (式中 R^{15} は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル)または C_{1-6} アルキルチオから選択される一以上の置換基によって置換されても良く、かつnは、0、1、2または3から選択される整数である。

【0025】

好ましくは、Xは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、アミノ-メトキシ、2-アミノ-エトキシ、3-アミノ-プロポキシ、4-アミノブトキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-ヒドロキシ-プロポキシ、フェニル、ピフェニル、ピフェニレニル、5-テトラリニル、6-テトラリニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、3-インデニル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、4-インダニル、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、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、1-ピレニル、2-ピレニル、3-ピレニル、4-ピレニル、5-ピレニル、ベンゾイル、ベンジル、ベンゾイルアミノ、3-フェニル-チオウレイド、3-フェニル-ウレイド、5,8-ジヒドロナフタレン-1-イル、アニリノチオカルボニルアミノ、ベンジルアミノ、ベンジルオキシ、フラン-2-イルカルボニルアミノ、フラン-2-イルメチル-アミオ、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、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、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、5-ピラゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、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

10

20

30

40

50

-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、1,2,3-オキサジアゾール-4-イル、1,2,3-オキサジゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-, -5-イル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1-テトラゾリル、5-テトラゾリル、2-ピリチル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、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、7-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、7-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、7-インドリル、1,4-オキサジン-2-イル、1,4-オキサジン-3-イル、1,4-ジオキシン-2-イル、1,4-ジオキシン-3-イル、1,4-チアジン-2-イル、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、1,3,5-トリアジン-6-イル、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、1-ベンゾピラゾリル、3-ベンゾピラゾリル、4-ベンゾピラゾリル、5-ベンゾピラゾリル、6-ベンゾピラゾリル、7-ベンゾピラゾリル、3-ベンズイソキサゾリル、4-ベンズイソキサゾリル、5-ベンズイソキサゾリル、6-ベンズイソキサゾリル、7-ベンズイソキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、3-ベンズイソチアゾリル、4-ベンズイソチアゾリル、5-ベンズイソチアゾリル、6-ベンズイソチアゾリル、7-ベンズイソチアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、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、5-イソベンゾフラニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、2-イソインドリル、3-イソインドリル、4-イソインドリル、5-イソインドリル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-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、8-キナゾリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シノリニル、4-シノリニル、5-シノリニル、6-シノリニル、7-シノリニル、8-シノリニル、フェニルアミノチオカルボニルアミノ、ピフェニルイルアミノチオカルボニルアミノ、ピフェニレニルアミノチオカルボニルアミノ、5-テトラニリルアミノチオカルボニルアミノ、6-テトラニリルアミノチオカルボニルアミノ、1-ナフチルアミノチオカルボニルアミノ、2-ナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、2-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、3-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、1-アントリルアミノチオカルボニルアミノ、2-アントリルアミノチオカルボニルアミノ、9-アントリルアミノチオカルボニルアミノ、4-インダニルアミノチオカルボニルアミノ、5-インダニルアミノチオカルボニルアミノ、5-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、6-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、8-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1,4-ジヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルアミノチオカルボニルアミノ、3-フリルアミノチオカルボニルアミノ、2-チエニルアミノチオカルボニルアミノ、3-チエニルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、2-チアゾリルアミノチオカルボニルアミノ、4-チアゾリルアミノチオカルボニルアミノ、5-チアゾリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピリミジニルアミノチオカルボニル

アミノ、5-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、6-ピリミジニルアミノチオカルボ
 ニルアミノ、1-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、2-インドリルアミノチオカルボ
 ニルアミノ、3-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、4-インドリルアミノチオカルボ
 ニルアミノ、5-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、6-インドリルアミノチオカルボ
 ニルアミノ、7-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピラジニルアミノチオカルボ
 ニルアミノ、3-ピラジニルアミノチオカルボニルアミノ、2-プリニルアミノチオカルボニ
 ルアミノ、6-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、7-プリニルアミノチオカルボニルア
 ミノ、8-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、2-キノリルアミノチオカルボニルアミノ
 、3-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、4-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、5-
 キノリルアミノチオカルボニルアミノ、6-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、7-キノ
 リルアミノチオカルボニルアミノ、8-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルカ
 ルボニルアミノ、3-フリルカルボニルアミノ、2-チエニルカルボニルアミノ、3-チエニル
 カルボニルアミノ、1-ピロリルカルボニルアミノ、2-ピロリルカルボニルアミノ、3-ピロ
 リルカルボニルアミノ、1-ピラゾリルカルボニルアミノ、3-ピラゾリルカルボニルアミノ
 、4-ピラゾリルカルボニルアミノ、5-ピラゾリルカルボニルアミノ、2-チアゾリルカルボ
 ニルアミノ、4-チアゾリルカルボニルアミノ、5-チアゾリルカルボニルアミノ、2-ピリジ
 ルカルボニルアミノ、3-ピリジルカルボニルアミノ、4-ピリジルカルボニルアミノ、2-ピ
 リミジニルカルボニルアミノ、4-ピリミジニルカルボニルアミノ、5-ピリミジニルカルボ
 ニルアミノ、6-ピリミジニルカルボニルアミノ、1-インドリルカルボニルアミノ、2-イン
 ドリルカルボニルアミノ、3-インドリルカルボニルアミノ、4-インドリルカルボニルアミ
 ノ、5-インドリルカルボニルアミノ、6-インドリルカルボニルアミノ、7-インドリルカル
 ボニルアミノ、2-ピラジニルカルボニルアミノ、3-ピラジニルカルボニルアミノ、2-プリ
 ニルカルボニルアミノ、6-プリニルカルボニルアミノ、7-プリニルカルボニルアミノ、8-
 プリニルカルボニルアミノ、2-キノリルカルボニルアミノ、3-キノリルカルボニルアミノ
 、4-キノリルカルボニルアミノ、5-キノリルカルボニルアミノ、6-キノリルカルボニルア
 ミノ、7-キノリルカルボニルアミノ、8-キノリルカルボニルアミノ、フェニルカルボニ
 ルアミノ、ピフェニルカルボニルアミノ、ピフェニレニルカルボニルアミノ、1-ナフチ
 ルカルボニルアミノ、2-ナフチルカルボニルアミノ、1-インデニルカルボニルアミノ、2-
 インデニルカルボニルアミノ、3-インデニルカルボニルアミノ、4-インダニルカルボニル
 アミノ、5-インダニルカルボニルアミノ、5-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、6-
 テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、8-
 テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルカルボニルアミ
 ノ、1,4-ジヒドロナフチルカルボニルアミノ、1-ピレニルカルボニルアミノ、2-ピレニル
 カルボニルアミノ、3-ピレニルカルボニルアミノ、4-ピレニルカルボニルアミノ、または
 5-ピレニルカルボニルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、メチル、
 エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル
 、1,1-ジメチルエチル、n-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
 、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-
 ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチル
 ペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチ
 ルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル
 、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル
 、1-エチル-2-メチルプロピル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ
 、1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、1-メチルプロボキシ、2-メチルプロボキシ、1,1-ジメ
 チルエトキシ、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ
 、2,2-ジメチルプロボキシ、1-エチルプロボキシ、ヒドロキシル、オキシ、ニトロ、シア
 ノ、アミノ、アミノカルボニル、カルボキシル、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-
 チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、
 フェニルオキシ、ピフェニルオキシ、ピフェニレニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナ
 フチルオキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-

10

20

30

40

50

ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノまたはヘキシルアミノから選択される1、2または3の置換基によって置換されても良く、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、mおよびnは上に定義されものと同義である。

【0026】

好ましくはXは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、アミノ-メトキシ、2-アミノ-エトキシ、3-アミノ-プロポキシ、4-アミノブトキシ、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、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、7-インドリル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-ヒドロキシ-プロポキシ、フェニル、ピフェニル、ピフェニレニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、3-インデニル、4-インダニル、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、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、1-ピレニル、2-ピレニル、3-ピレニル、4-ピレニル、5-ピレニル、3,4-ジクロロ-フェニル、3-クロロ-ベンゾイルアミノ、2'-クロロ-フェニル、2'-メトキシ-フェニル、3-クロロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-メトキシ-ベンゾイルアミノ、3-メトキシ-フェニル、3-フェニル-チオウレイド、3-フェニル-ウレイド、4-クロロ-ベンゾイルアミノ、4-クロロ-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-ヒドロキシメチル-フェニル、4-ヒドロキシ-フェニル、4-メトキシ-ベンゾイルアミノ、4-メトキシ-フェニル、5,8-ジヒドロナフタレン-1-イル、アニリノチオカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルアミノ、ベンジルオキシ、フラン-2-イルカルボニルアミノ、フラン-2-イルメチル-アミノ、フェニルアミノチオカルボニルアミノ、ピフェニルアミノチオカルボニルアミノ、ピフェニレニルアミノチオカルボニルアミノ、1-ナフチルアミノチオカルボニルアミノ、2-ナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、2-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、3-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、4-インダニルアミノチオカルボニルアミノ、5-インダニルアミノチオカルボニルアミノ、5-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、6-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、8-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1,4-ジヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルアミノチオカルボニルアミノ、3-フリルアミノチオカルボニルアミノ、2-チエニルアミノチオカルボニルアミノ、3-チエニルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、6-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、1-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、2-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、3-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、4-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、5-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、6-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、7-インドリルアミ

10

20

30

40

50

ノチオカルボニルアミノ、2-ピラジニルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピラジニルアミノチオカルボニルアミノ、2-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、6-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、7-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、8-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルカルボニルアミノ、3-フリルカルボニルアミノ、2-チエニルカルボニルアミノ、3-チエニルカルボニルアミノ、1-ピロリルカルボニルアミノ、2-ピロリルカルボニルアミノ、3-ピロリルカルボニルアミノ、1-ピラゾリルカルボニルアミノ、3-ピラゾリルカルボニルアミノ、4-ピラゾリルカルボニルアミノ、5-ピラゾリルカルボニルアミノ、2-ピリジルカルボニルアミノ、3-ピリジルカルボニルアミノ、4-ピリジルカルボニルアミノ、2-ピリミジニルカルボニルアミノ、4-ピリミジニルカルボニルアミノ、5-ピリミジニルカルボニルアミノ、6-ピリミジニルカルボニルアミノ、1-インドリルカルボニルアミノ、2-インドリルカルボニルアミノ、3-インドリルカルボニルアミノ、4-インドリルカルボニルアミノ、5-インドリルカルボニルアミノ、6-インドリルカルボニルアミノ、7-インドリルカルボニルアミノ、2-ピラジニルカルボニルアミノ、3-ピラジニルカルボニルアミノ、2-プリニルカルボニルアミノ、6-プリニルカルボニルアミノ、7-プリニルカルボニルアミノ、8-プリニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ピフェニルカルボニルアミノ、ピフェニレニルカルボニルアミノ、1-ナフチルカルボニルアミノ、2-ナフチルカルボニルアミノ、1-インデニルカルボニルアミノ、2-インデニルカルボニルアミノ、3-インデニルカルボニルアミノ、4-インダニルカルボニルアミノ、5-インダニルカルボニルアミノ、5-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、6-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、8-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、1,4-ジヒドロナフチルカルボニルアミノ、から選択される基であり、各基は場合によっては、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル、*n*-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、*n*-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、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、1-メチルエトキシ、*n*-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、*n*-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、オキシヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、フェニルオキシ、ピフェニルオキシ、ピフェニレニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良く、かつR¹、R²、R³、R³¹、*m*および*n*は上に定義されものと同義である。

【0027】

別に言及しない限り、本明細書で使用している星印によって標示される地点では一価または二価の基が、それが関連する構造およびその基が一部を形成している構造に連結する。

【0028】

別に言及しない限り、本発明の化合物を記述する場合に、使用する用語の意味は以下の定義に従うものとする。

【0029】

「アルキル」という用語は、それ自身または他の置換基の部分として、式C_nH_{2n+1} [式中*n*は1以上の数である]の炭化水素基を言う。一般的に本発明のアルキル基は、1から20の炭素原子、より好ましくは1から10の炭素原子、更に好ましくは1から8の炭素原子、特に1から6の炭素原子、好ましくは1から4の炭素原子を含む。アルキル基は直

鎖であっても分岐していても良く、本明細書に示すように置換されていても良い。本明細書において炭素原子の後に添字が用いられた場合、添字は指定の群に含まれる炭素原子の数を言う。従って、例えば、 C_{1-4} アルキルは、1から4の炭素原子を持つ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、ブチルおよびその異性体（例えば、*n*-ブチル、*i*-ブチルおよび*t*-ブチル）；ペンチルおよびその異性体、ヘキシルおよびその異性体、ヘプチルおよびその異性体、オクチルおよびその異性体、ノニルおよびその異性体；デシルおよびその異性体、である。 C_1 - C_6 アルキルは、炭素原子1と6の間の、全ての直鎖、分岐または環状アルキル基を含み、従って、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、ブチルおよびその異性体（例えば、*n*-ブチル、*i*-ブチルおよび*t*-ブチル）；ペンチルおよびその異性体、ヘキシルおよびその異性体、シクロペンチル、2-、3-、または4-メチルシクロペンチル、シクロペンチルメチレンおよびシクロヘキシルを含む。

10

【0030】

「場合によっては置換されているアルキル」という用語は、存在する任意の結合点において1以上の置換基（例えば1から4までの置換基または1、2、3または4置換基もしくは1か2の置換基）で場合によっては置換されていても良いアルキル基を意味する。そのような置換基の例としては、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、ニトロ、アミノ、オキシム類、イミン類、アジド、ヒドラジノ、シアノ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アシル、アルキルアミノ、アルコキシ、チオ、アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、アルキルエステル類、カルバメート類、チオアミド類、尿素、スルホンアミド類、等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0031】

「アルキル」という用語が、他の用語の後ろに接尾語として、例えば「ヒドロキシアルキル」のように用いられた場合、この意図は上に定義されたアルキル基が、本明細書で同様に定義される他の具体的に指定の群から選択される、1または2の（好ましくは1の）置換基で置換されていることを言う。用語「ヒドロキシアルキル」は、 $-R^a-OH$ 基を言い、式中 R^a は、本明細書で定義されたアルキレンである。例えば、「ヒドロキシアルキル」としては、2-ヒドロキシエチル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、3,4-ジヒドロキシブチル、等が挙げられる。「アルコキシアルキル」は、1から2の OR' で置換されたアルキル基を言うが、式中 R' は以下で定義されるアルコキシである。例えば、「アラルキル」または「アリールアルキル」は、上に定義した置換アルキル基であって、アルキル置換基の少なくとも1つは、ベンジルのような以下に定義するアリールである。例えば、「ヘテロアリールアルキル」は上に定義された置換アルキル基であって、アルキル置換基の少なくとも1つは、ピリジニルのような以下に定義するヘテロアリールである。

30

【0032】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル基」は、環状アルキル基であって、詳しく言えば、1、2または3つの環状構造を有する一価の炭化水素基である。シクロアルキルは、1から3の環を有する全ての飽和または部分的に飽和（1または2の二重結合を含む）した炭化水素基を含み、単環式、二環式または多環式アルキル基が含まれる。シクロアルキル基は、環中に3以上の炭素原子を含んでも良く、一般的に本発明によれば3から10の炭素原子、より好ましくは3から8の炭素原子、更に好ましくは3から6の炭素原子を含む。多環シクロアルキルの更なる環は、1つ以上のスピロ原子を介して融合、架橋および/または連結されて良い。シクロアルキル基は、後で考察するホモサイクリック環のサブセットと考えるも良い。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、シクロノニルおよびシクロデシルが挙げられ、シクロプロピルが特に好ましい。「場合によっては置換されても良いシクロアルキル」とは、置換アルキルとして上に定義されたものから選択される1以上の置換基（例えば1から3の置換基または1から2の置換基）を場合によっては有しているシクロアルキルを言う。接尾語「エン」が、環式基と組み合わせて用いられた場合、この意図は本明細書で定義された環式基が2つの単結合を、他の基への結合点

40

50

として有することを意味する。

【0033】

定義されたようにアルキル基類が二価である場合、すなわち2つの他の基に結合するための2つの単結合を有する場合、それらは「アルキレン」基類と呼ばれる。アルキレン基類の例としては、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、ペンタメチレンおよびヘキサメチレンが挙げられるが、これらに限らない。同様に、上に定義したアルケニル基および上に定義したアルキニル基が、それぞれ2つの他の基に結合するための単結合を有する二価の基である場合、それらはそれぞれ「アルケニレン」および「アルキニレン」と呼ばれる。

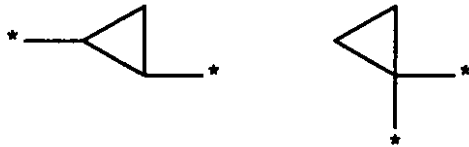
10

【0034】

一般的に、本発明のアルキレン基は、好ましくはそれらに対応するアルキルと同じ数の炭素原子を含む。本明細書では、「シクロアルキレン」は、式 C_nH_{2n-2} の飽和ホモ環式炭化水素の二価基を言う。本発明のシクロアルキレン基は、好ましくはそれらに対応するシクロアルキル基と同じ数の炭素原子を含む。アルキレンまたはシクロアルキレン二価基が存在する場合、それが部分を形成する分子構造に対する結合は、共通の炭素原子または異なった炭素原子、好ましくは共通の炭素原子を介するものであっても良い。本発明の星印命名法の適用を図示すると、 C_3 アルキレン基は、例えば、 $*-CH_2CH_2CH_2-*$ 、 $*-CH(-CH_2CH_3)-*$ 、または $*-CH_2CH(-CH_3)-*$ であっても良い。同様に C_3 シクロアルキレン基は、

20

【化3】



であっても良い。

シクロアルキレン基が存在する場合、これは好ましくは C_3 - C_6 シクロアルキレン基であり、より好ましくは C_3 シクロアルキレン(すなわちシクロプロピレン基)であって、それが部分を形成する構造への結合は共通の炭素原子を介してである。本発明の化合物におけるシクロアルキレンおよびアルキレン二価基は置換されていても良いが、置換されていない方が好ましい。

30

【0035】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、1以上の炭素炭素二重結合を含んでいる直鎖、分岐または環式であっても良い、不飽和炭化水素基を言う。アルケニル基は従って2以上の炭素原子、好ましくは2と20の間の炭素原子、より好ましくは2と10の間の炭素原子、更に好ましくは2と8の間の炭素原子、例えば2と6の間の炭素原子を含む。シクロアルキル基と同様に、シクロアルケニル基は後で考察されるホモサイクリック環のサブセットと見なしても良い。アルケニル基の例としては、エテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニルおよびその異性体、2-ヘキセニルおよびその異性体、2-ヘプテニルおよびその異性体、2-オクテニルおよびその異性体、2,4-ペンタジエニル、等が挙げられる。場合によっては置換されているアルケニルとは、置換アルキルとして上に定義されたものから選択される1以上の置換基(例えば、1、2または3の置換基、もしくは1から2までの置換基)を、場合によっては有しても良いアルケニルを言う。シクロアルキル基と同様に、シクロアルケニル基は、後で考察されるホモサイクリック環のサブセットと見なしても良い。

40

【0036】

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、アルケニルと同様に、一価の不飽和炭化水素基のクラスのことを言い、式中の不飽和は1つ以上の炭素炭素三重結合の存在から由来する。アルキニル基は典型的には、また好ましくは、アルケニル基との関係において、上記のように炭素原子の同じ数を有する。アルキニル基の例としては、エチニル、2-ブ

50

ロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニルおよびその異性体、2-ヘキシニルおよびその異性体、2-ヘプチニルおよびその異性体、2-オクチニルおよびその異性体、等、が挙げられ、好ましくはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピオニル、4-メチル-1-ブチニルまたは4-プロピル-2-ペンチニルである。場合によっては置換されているアルキニルとは、置換アルキルについて上記で定義したのものから選択される1以上の置換基（例えば1から4の置換基もしくは1から2の置換基）を場合によっては有しても良いアルキニルを言う。シクロアルキル基と同様に、シクロアルキニル基は、後で考察されるホモサイクリック環のサブセットと見なしても良い。

【0037】

本明細書で使用される用語「ホモサイクリック環」は、環原子が炭素原子のみを含むものを言う。ホモサイクリック環の例としては、従ってシクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルが挙げられ、シクロアルキルおよびシクロアルケニルが好ましい。環状炭素原子がヘテロ原子、好ましくは窒素、酸素、または硫黄で置換されている場合、そのような置換に由来するヘテロ原子含有環は、本明細書では、複素環と呼ばれる。環における1以上の炭素原子を置換して、複数のヘテロ原子を有する複素環を形成しても良い。

10

【0038】

本明細書で使用される用語「複素環」（ヘテロシクリルまたはヘテロシクロ）とは、それ自身または他の基の部分として、少なくとも1つの炭素原子を含む環において少なくとも1つのヘテロ原子を有する、非芳香族、完全飽和または部分的不飽和環式基（例えば3から13員単環、7から17員の二環、または10から20員の三環システム、もしくは3から10の環原子のすべてを含む）を言う。ヘテロ原子を含む複素環基の各環は、窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子から選択される1、2、3または4のヘテロ原子を有しても良く、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合によっては酸化されても良く、窒素ヘテロ原子は、場合によっては4級化されても良い。複素環基は、原子価が許す限り、環または環システムのいかなるヘテロ原子または炭素原子に結合しても良い。多環複素環の環は、1以上のスピロ原子を介して融合、架橋および/または連結しても良い。場合によっては置換しても良い複素環とは、置換アリアルに関して上に定義したのものから選択される1以上の置換基（例えば1から4までの置換基、または例えば1、2、3または4）で、場合によっては置換されている複素環を言う。

20

30

【0039】

代表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、イソキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ペペリジル、スクシニミジル、3H-インドリル、インドリニル、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、トリアジニル、シノリニル、フタラジニル、オキセタニル、チエタニル、3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、2,5-ジオキシミダゾリジニル、2,2,4-ペペリドニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-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-チアアジアジニル、2H-1,5,2-ジチアジニル、2H-オキソシニル、1H-ピロリジニル、テトラヒドロ-1,1-ジオキシチエニル、N-ホルミルペペラジニルおよびモルホリニルが挙げられる。

40

【0040】

本明細書で使用される用語「アリアル」とは、単環（すなわちフェニル）もしくは融合した（例えばナフタレンまたはアントラセン）または共有結合で結合した、典型的には5

50

から8原子を有する多芳香環であって、少なくとも1つの環が芳香族である、多不飽和、芳香族炭化水素基を言う。芳香環は、場合によってはそれに融合した1から3までの異なる環（シクロアルキル、複素環またはヘテロアリーのいずれかを）を含んでも良い。アリールはまた、本明細書に列挙された炭素環システムの部分的に水素化された誘導体を含むことを意図している。アリーの例としては、フェニル、ビフェニル、5-または6-テトラリニル、1-,2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, または8-アズレニル、1-または2-ナフチル、1-, 2-, または3-インデニル、1-,2-, または9-アントリル、1-2-, 3-, 4-, または 5-アセナフチレニル、3-, 4-, または5-アセナフテニル、1-, 2-, 3-, 4-, または10-フェナントリル、1-または2-ペンタレニル、1,2-,3-, または4-フルオレニル、4-または5-インダニル、5-,6-,7-, または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、1-,2-,3-,4-, または5-ピレニルが挙げられるが、これらに限られない。

【0041】

アリール環は、場合によっては1以上の芳香族置換基によって置換されても良い。「場合によっては置換されているアリール」とは、存在する任意の結合点において1以上の置換基（例えば1から5の置換基、または1から2の置換基）を場合によっては有するアリールを言う。そのような置換基の例としては、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、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、シオ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、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、アルキルチオ、カルボキシル、等が挙げられ、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルが挙げられるが、これらに限らない。

【0042】

ここで使用される用語「アリーレン」は、フェニレン、ビフェニリレン、ナフチレン、アントラセニレン、フェナントレニレン、フルオレニレン、インデニレン、ペンタレニレン、アズレニレン、等のような2価炭素環芳香環システムを含むことを意図する。アリーレンはまた、上に列挙した炭素環システムの部分的に水素化された誘導体を含むことを意図している。そのような部分的に水素化された誘導体の例としては、1,2,3,4-テトラヒドロナフチレン、1,4-ジヒドロナフチレン、等が挙げられるが、これらに限らない。

【0043】

アリール基の炭素原子がヘテロ原子によって置換された場合、その結果得られた環は、本明細書ではヘテロアリール環と呼ばれる。

【0044】

本明細書でそれ自身単独でまたは他の基の部分として使用される用語「ヘテロアリール」は、必ずしもこれらに限られないが、5から12の炭素原子芳香環、もしくは典型的には5から8原子を含む、融合したまたは共有結合で結合した1から3の環を含む環システムを言い、その環の少なくとも1つは芳香族であり、これらの環の1つ以上において1つ以上の炭素原子は、酸素、窒素、または硫黄原子で置換されることが出来、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合によっては酸化されても良く、窒素ヘテロ原子は、場合によっては4級化されても良い。そのような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環式環と融合しても良い。「場合によっては置換しても良いヘテロアリール」とは、置換アリールについて上に定義したのから選択された1以上の置換基（例えば1から4置換基、または1から2置換基）を場合によっては有するヘテロアリールを言う。

【0045】

ヘテロアリールの例としては、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、1-,2-, または3-ピロリル、1-,2-,4-, または5-イミダゾリル、1-,3-, 4-, または5-ピラゾリル、3-,4-, または5-イソキサゾリル、2-,4-, または5-オキサゾリル、3-,4-, または5-イソチアゾリル

10

20

30

40

50

、2-,4-,または5-チアゾリル、1,2,3-トリアゾール-1-, -2-, -4-, または -5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-, -3-, -4-, または-5-イル、1,2,3-オキサジアゾール-4- または-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-または-5-イル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジゾール-4-または-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-または-5-イル、1,2,5-チアジアゾール-3-または-4-イル、1,3,4-チアジアゾリル、1-または5-テトラゾリル、2-,3-または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、2-,4-,5-または6-ピリミジニル、2-,3-,4-,5-6-2H-チオピラニル、2-,3-,または4-4H-チオピラニル、2-,3-,4-,5-,6-,または7-ベンゾフリル、1-,3-,4-,または5-イソベンゾフリル、2-,3-,4-,5-,6-,または7-ベンゾチエニル、1-,3-,4-,または5-イソベンゾチエニル、1-,2-,3-,4-,5-,6-,または7-インドリル、2-または3-ピラジニル、1,4-オキサジン-2-または-3-イル、1,4-ジオキサン-2-または-3-イル、1,4-チアジン-2-または-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-, -4-, または-6-イル、チエノ[2,3-b]フラン-2-, -3-, -4-, または-5-イル、1-,2-,4-, または5-ベンズイミダゾリル、1-,3-,4-,5-,6-,または7-ベンゾピラゾリル、3-,4-,5-,6-,または7-ベンズイソキサゾリル、2-,4-,5-,6-,または7-ベンゾキサゾリル、3-,4-,5-,6-,または7-ベンズイソチアゾリル、2-,4-,5-,6-,または7-ベンゾチアゾリル、1-,2-チアントレニル、3-,4-または5-イソベンゾフラニル、1-,2-,3-,4-,または9-キサンテニル、1-,2-,3-,または4-フェノキサチニル、2-,3-ピラジニル、1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,または8-インドリジニル、2-,3-,4-,または5-イソインドリル、1-,2-,3-,4-,5-,6-,または7-インダゾリル、2-,6-,7-,または8-プリニル、4-,5-,または6-フタラジニル、2-,3-,または4-ナフチリジニル、2-,5-,または6-キノキサリニル、2-,4-,5-,6-,7-,または8-キナゾリニル、1-,2-,3-,または4-キノリジニル、2-,3-,4-,5-,6-,7-,または8-キノリニル(キノノル)、2-,4-,5-,6-,7-,または8-キナゾリル、1-,3-,4-,5-,6-,7-,または8-イソキノリニル(イソキノリル)、3-,4-,5-,6-,7-,または8-シノリニル、2-,4-,6-,または7-プテリジニル、1-,2-,3-,4-,または9-カルバゾリル、1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8-,または9-カルボリニル、1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8-,9-,または10-フェナントリジニル、1-,2-,3-,または4-アクリジニル、1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8-,または9-ペリミジニル、2-,3-,4-,5-,6-,7-,8-,9-,または10-(1,7)フェナントロリニル、1-または2-フェナジニル、1-,2-,3-,4-,または10-フェノチアジニル、3-または4-フラザニル、1-,2-,3-,4-,または10-フェノキサジニル、またはそれらの更に置換された誘導体が挙げられるが、これらに限らない。

10

20

30

【0046】

本明細書で使用される用語「オキソ」は、基=Oを言う。

【0047】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、式 ORを有する基を言い、Rはアルキルである。好ましくはアルコキシは、C₁-C₁₀アルコキシであり、より好ましくはC₁-C₈アルコキシであり、更に好ましくはC₁-C₆アルコキシである。アルコキシ基中の酸素原子が硫黄によって置換されている場合、その結果得られる基はチオアルコキシと呼ばれる。ハロアルコキシは、アルコキシ基であって、アルキル基の1以上の水素原子がハロゲンで置換されたものを言う。

40

【0048】

本明細書で使用される用語「アリールオキシ」は、-O-アリール基を示し、式中アリールは上で定義したとおりである。

【0049】

本明細書で使用される用語「アロイル」は、-C(O)-アリール基を示し、式中アリールは上で定義したとおりである。

【0050】

用語「シクロアルキルアルキル」は、それ自身単独でまたは他の置換基の部分として、上述のアルキル鎖の1つに結合した上述のシクロアルキル基の1つを有する基を言う。そのようなシクロアルキルアルキル基の例としては、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

50

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。

【0051】

用語「複素環-アルキル」は、それ自身単独でまたは他の置換基の部分として、前述のアルキル基の1つに結合した前述の複素環基の1つを有する基を言い、すなわち $-R^b-R^c$ 基を言い、式中 R^b はアルキレンまた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 は複素環基である。

【0052】

用語「アシル」は、それ自身単独でまたは他の置換基の部分として、2から6の炭素原子を有するアルカノイル基またはそのアルカノイル部分が1から4の炭素原子を有する、フェニルアルカノイル基を言うが、すなわちこれらに限られないが、アルキル、アリールのような基と結合したカルボニル基であって、より具体的には $-COR^{10}$ 基であって、 R^{10} はアルキル、アリール、置換アルキルまたは本明細書で定義した置換アリールから選択することが出来る。用語アシルはそれ故、アルキルカルボニル基($-COR^{10}$ [式中 R^{10} はアルキルである])を包含する。好ましくは、アシルは C_2-C_{11} アシルまたは C_2-C_7 アシルである。アシル基の酸素原子が硫黄で置換された場合、得られる基はチオアシルと呼ばれる。該アシルは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレリル、ピパロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、およびフェニルブチリルによって代表することが出来る。

10

20

【0053】

用語「アミノ」は $-NH_2$ 基を言う。

【0054】

用語「アルキルアミノ」は、それ自身単独でまたは他の置換基の部分として、1つあるいは2つの、独立して選択され、場合によっては置換されているアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基またはシクロアルキルアルキル基に結合したアミノ基から成る基を言う。すなわちアルキルアミノは $-N(R^8)(R^9)$ を言い、式中 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、シクロアルキル、アラルキル、シクロアルキルアルキルまたはアルキルから選択される。アルキルアミノ基の例としては、これらに限らないが、メチルアミノ($NHCH_3$)、エチルアミノ($NHCH_2CH_3$)、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ヘキシルアミノ、等が挙げられる。

30

【0055】

用語「アミノアルキル」は、 $-R^b-NR^dR^e$ を言い、式中 R^b はアルキレンまたは置換アルキレン、 R^d は水素、アルキルまたは本明細書で定義された置換アルキル、また R^e は水素または本明細書で定義されたアルキルである。

【0056】

用語「アミノカルボニル」は、 $-(C=O)-NH_2$ 基を言う。

【0057】

用語「アルキルアミノカルボニル」は、 $-(C=O)-NR^dR^e$ 基を言い、式中 R^d は水素、アルキル、または本明細書で定義された置換アルキルであり、 R^e はアルキルまたは本明細書で定義された置換アルキルである。

40

【0058】

用語「アルキルアミノカルボニルアミノ」は、 $-NH(C=O)-NR^dR^e$ または $-NR'(C=O)-NR^dR^e$ 基であり、式中 R^d は水素、アルキルまたは本明細書で定義された置換アルキルであり R^e はアルキルまたは置換アルキルであり、かつ R' は、アルキルまたは本明細書で定義された置換アルキルである。

【0059】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は $-CO_2H$ 基を言う。従って、カルボキシアルキルは、上に定義したアルキル基であって、かつ少なくとも1つの置換基、すなわち $-C$

50

O₂Hを有している。

【0060】

用語「アルコキシカルボニル」は、アルキル基に結合したカルボキシ基を言う、すなわち -C(=O)OR¹⁰を形成し、式中R¹⁰は上にアシルに関して定義した通りである。

【0061】

用語「アルキルカルボニルオキシ」は、-O-C(=O)R¹¹を言い、式中R¹¹はアシルに関して上に定義した通りである。

【0062】

用語「アルキルカルボニルアミノ」は、式-NH(C=O)R または-NR' (C=O)Rの基を言い、式中 RおよびR' は互いに独立してアルキルまたは置換アルキルである。

10

【0063】

用語「アルキルカルボニルアミノアルキル」は、式-R^b-NR^d-C(=O)-R^eの基を言い、式中R^bはアルキレンまたは置換アルキレン、R^dは水素または本明細書で定義したアルキルであり、かつR^eは本明細書で定義したアルキルである。

【0064】

用語「チオカルボニル」は-C(=S)-基を言う。

【0065】

用語「アリアルアミノチオカルボニルアミノ」は、式-NR^f-C(=S)-NR^gR^hの基を言い、式中R^fは水素またはアルキルから選択され、R^gは水素、アリアルまたはアルキルから選択され、かつR^hは本明細書で定義したアリアルである。

20

【0066】

用語「アルコキシ」は、それ自身単独でまたは他の置換基の部分として、1つの、場合によっては置換されても良い、直鎖または分岐アルキル基、シクロアルキル基、アラルキルまたはシクロアルキルアルキル基に結合した、1つの酸素原子から構成される基を言う。適切なアルコキシ基の例としては、これらに限らないが、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。

【0067】

用語「アルキルチオ」は、それ自身単独でまたは他の置換基の部分として、1つの、場合によっては置換されても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキルまたはシクロアルキルアルキル基に結合した、1つの硫黄原子から構成される基を言う。アルキルチオ基の例としては、これらに限らないが、メチルチオ(SCH₃)、エチルチオ(SCH₂CH₃)、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ヘキシルチオ、等が挙げられる。

30

【0068】

用語「アシルアミノ」は、それ自身単独でまたは他の置換基の部分として、1または2の独立に選択された、上述のアシル基に結合したアミノ基から構成される基を言う。ジカルボン酸の2つのアシル基が、フタリミド、マレイミド、等のようなイミドを意味するアミノ基に結合している場合は、用語アシルアミノの意味に包含される。

【0069】

基または基の部分としての用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の一般的な呼び名である。

40

【0070】

用語「ハロアルキル」は単独でまたは組み合わせて、上に定義した意味を有するアルキル基であって、1つ以上の水素が上に定義したハロゲンで置換されたものを言う。そのようなハロアルキルの例としては、これらに限らないが、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。

【0071】

用語「ハロアルコキシ」は単独でまたは組み合わせて、式-O-アルキル基を言い、式中

50

アルキル基は1、2、または3のハロゲン原子によって置換されている。例えば、「ハロアルコキシ」は $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-O-CF_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CHF_2$ 、および $-O-CH_2-CH_2F$ を含む。

【0072】

用語「スルホンアミド」は単独でまたは組み合わせて、式 $-SO_2-NRR$ の基を言う。式中各Rは独立して水素または本明細書で定義したアルキルである。

【0073】

用語「アルキルスルホニルアミノ」は単独でまたは組み合わせて、式 $-NR^d-SO_2-R$ の基を言い、式中 R^d は水素または本明細書で定義したアルキルであり、Rは本明細書で定義したアルキルである。

10

【0074】

本発明において、用語「置換された」が用いられた時はいつでも、「置換された」を用いた表現に指示された原子上の1つ以上の水素が、指定の群から選択された基で置換されることを意味するが、ただし指示された原子の正常な結合価を越えず、かつ置換によって化学的に安定な化合物、すなわち、反応混合物から有用水準の純度に単離してもかつ治療剤に製剤化してもそれらを耐え抜く程度に十分に頑健な化合物となることを条件とする。

【0075】

基が、場合によっては置換されても良い場合、そのような基は、1回以上置換されて良く、好ましくは1回または2回である。置換基は、例えば、ハロ、ヒドロキシル、オキシ、ニトロ、アミド、カルボキシ、アミノ、シアノ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルを含む群から選択しても良い。

20

【0076】

本明細書で使用される、「それぞれ場合によっては置換されても良いアルキル、アリール、またはシクロアルキル」または「場合によっては置換されても良いアルキル、アリール、またはシクロアルキル」のような用語は、場合によっては置換されても良いアルキル、場合によっては置換されても良いアリール、および場合によっては置換されても良いシクロアルキルを言う。

【0077】

本発明において、用語「本発明の化合物」または同様な用語を用いた時はいつでも、一般式I、IIおよびIII、ならびにそれらのサブグループの化合物を含む事を意味する。この用語はまた、表1、2および3に描かれた化合物、ならびにそれらの誘導體、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、エステルおよび代謝物ならびにそれらの4級化窒素類似体を言う。該化合物のN-オキシド型とは、1または数個の窒素原子が、いわゆるN-オキシドに酸化された化合物を含むことを意味する。

30

【0078】

本明細書および添付の請求項において用いられる、単数型、「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかに逆の意味を示さない限り、複数型をも含む。例として挙げれば、「a compound」は1つの化合物または1つを越える化合物を意味する。

【0079】

本明細書において使用された上述のおよび他の用語は、当業者が良く理解している。

40

【0080】

本発明化合物の好ましい特徴を次に記述する。

【0081】

好ましい実施態様によれば、本発明は式I、IIまたはIIIの化合物を提供する、式中：
Xは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルオキシ、アミノアルキルオキシ、アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、ヘテロアリールアミノチオカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロア

50

リールアルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルコキシ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R¹は、はアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であって、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはヒドロキシルあるいはアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、アリールアミノ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択される基であって、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、またmは0、1または2であり、

R³およびR³¹はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、-SO₂-NH₂、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、-SO₂R¹⁵、もしくはアルキルチオから選択され、式中R¹⁵はアルキルまたはシクロアルキルであり、nは0、1、2または3である。

【0082】

他の好ましい実施態様によれば、本発明は式I、IIまたはIIIの化合物を提供する、式中

Xは、ニトロもしくはヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキルオキシ、アミノアルキルオキシ、アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、ヘテロアリールアミノチオカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、カルボキシル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、-SO₂-NH₂、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アリールアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、-SO₂R¹⁵、もしくはアルキルチオから選択される1、2または3の置換基によって置換されても良く、式中R¹⁵はアルキルまたはシクロアルキルであり、R¹、R²、R³、R³¹、n、mは上に定義されたものと同じ意味を持つ。好ましくは、R¹はニトロもしくはヒドロキシル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキニル、から選択される基であり

10

20

30

40

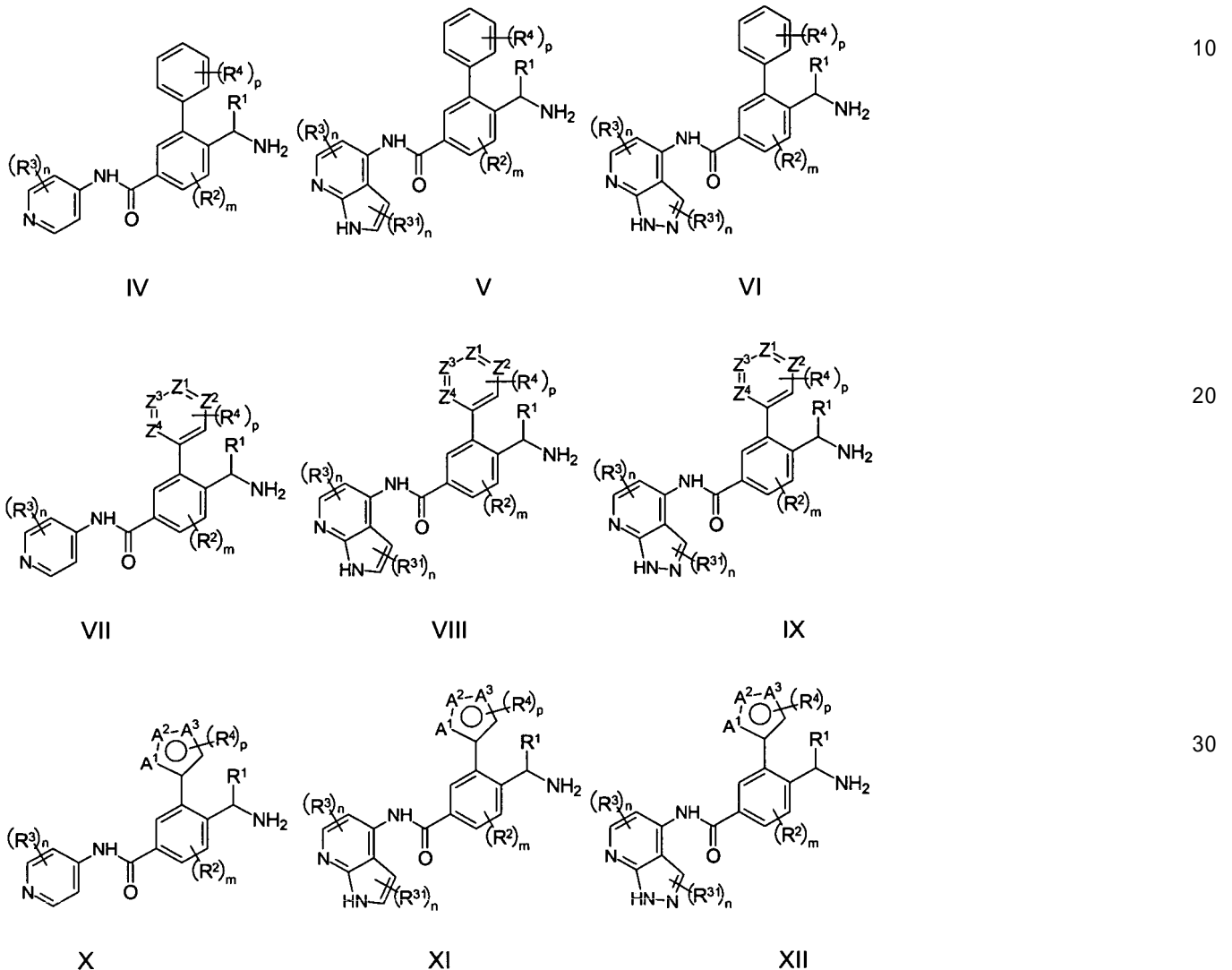
50

、各基は場合によっては、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールカルボニルから選択される1、2または3の置換基によって置換されても良く、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 n 、 m は上に定義されたものと同じ意味を持つ。

【0083】

他の好ましい実施態様によれば、本発明は、構造式IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、またはXIIの1つを有する化合物を提供する、式中：

【化4】



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、または Z^4 の少なくとも1つはN原子であり、

A^1 、 A^2 、 A^3 はそれぞれ独立して、CH、N、NH、O、またはSから選択され、 A^1 、 A^2 、 A^3 の少なくとも1つはN、O、またはSから選択されるヘテロ原子であり、

R^4 は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、またはアリールオキシから選択され、 p は0、1、2、3、4または5から選択される整数であり、 p が少なくとも2である場合、2つの R^4 は一緒に、結合する芳香環に融合したアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、

かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 n 、 m は上に定義されたものと同じ意味を持つ。

【0084】

ある1つの好ましい実施態様によれば、本発明は、式IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、またはXIIの化合物を提供する、式中：

10

20

30

40

50

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、または Z^4 の少なくとも1つはN原子であり、

A^1 、 A^2 、 A^3 はそれぞれ独立して、CH、N、NH、O、またはSから選択され、 A^1 、 A^2 、 A^3 の少なくとも1つはN、O、またはSから選択されるヘテロ原子であり、

R^4 は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、またはアリーールオキシから選択され、 p は0、1、2、3、4または5から選択される整数であり、 p が少なくとも2である場合、2つの R^4 は一緒に、結合する芳香環に融合したアリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルを形成し、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

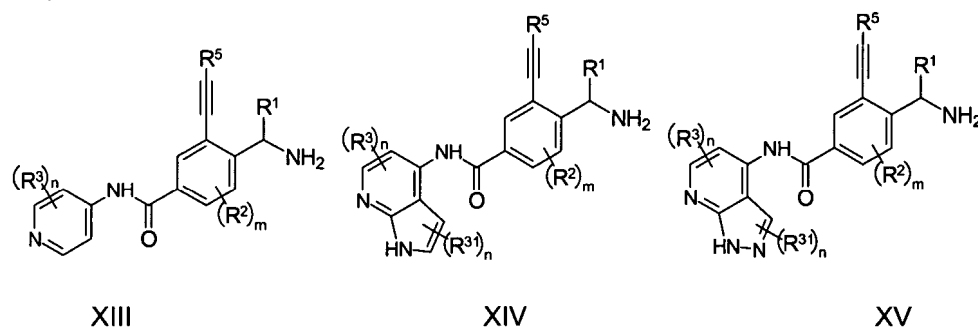
R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーールまたはヘテロアリーールから選択され、 m は0または1であり、

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、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、 $-SO_2-NH_2$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、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、アリーールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリーールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、 n は0、1または2である。

【0085】

ある1つの好ましい実施態様によれば、本発明は、構造式XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVIまたはXXVIIIの1つを有する化合物を提供する、式中：

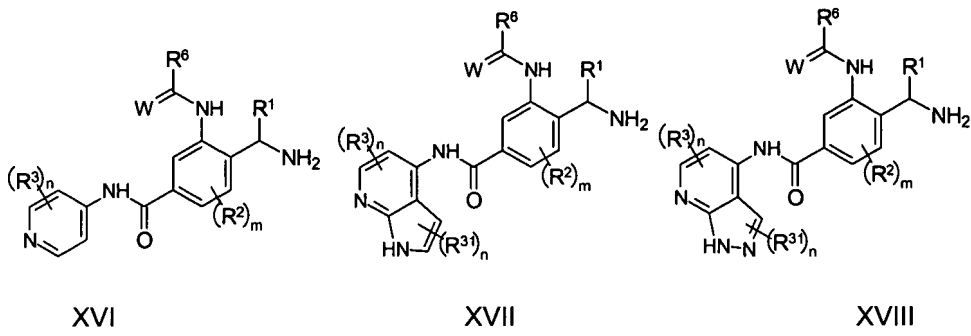
【化5】



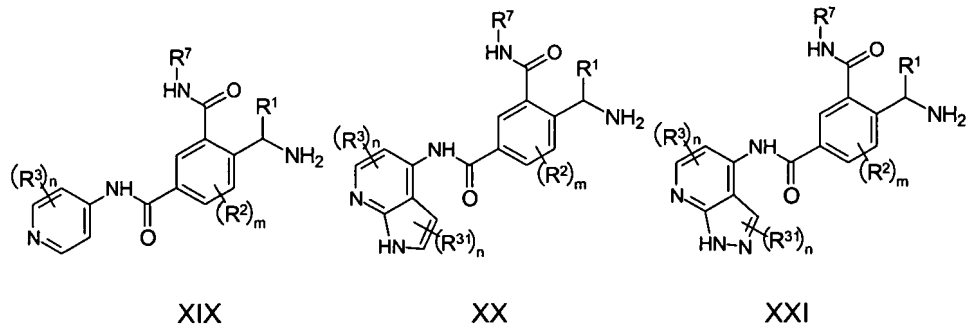
10

20

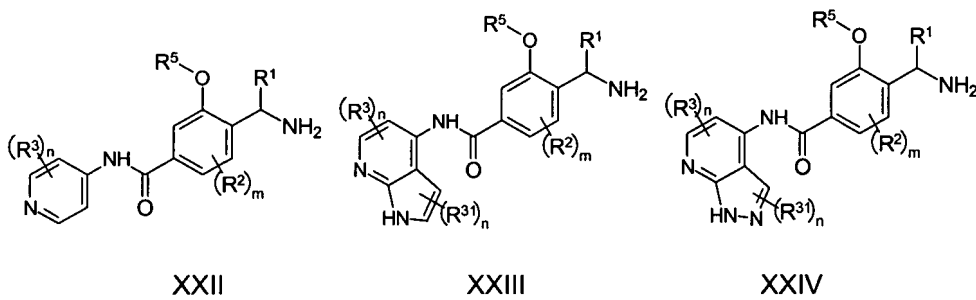
30



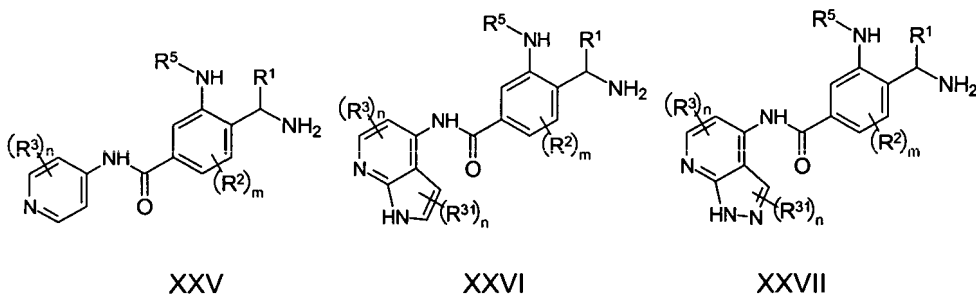
10



20



30



50

WはOまたはSから選択され、

R⁵は、水素あるいは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、

各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁶は、アルキル、アミノ、-NH-R⁷、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁷は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキ

シル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 n 、 m は上に定義されたものと同じ意味を持つ。

【0086】

ある1つの好ましい実施態様によれば、本発明は、構造式XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVIまたはXXVIIの1つを有する化合物を提供する、式中：

WはOまたはSから選択され、

R^5 は、水素あるいは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、

各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^6 は、アルキル、アミノ、 $-NH-R^7$ 、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^7 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択され、 m は0または1であり、かつ

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、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、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、 n は0、1または2である。

【0087】

ある1つの好ましい実施態様によれば、本発明は、構造式XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXIの1つを有する化合物を提供する、式中：

WはOまたはSから選択され、

R^5 は、水素もしくは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、

各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁶は、アルキル、アミノ、-NH-R⁷、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁷は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

10

R¹は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

mは0であり、かつ

R³およびR^{3'}は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、-SO₂-NH₂、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、-SO₂R¹⁵、もしくはアルキルチオから選択され、式中R¹⁵はアルキルまたはシクロアルキルであり、nは0、1または2である。

20

【0088】

他の好ましい実施態様によれば、本発明は、構造式XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVIまたはXXVIIの1つを有する化合物を提供する、式中：

R⁵は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、

30

各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁶は、アルキル、アミノ、-NH-R⁷、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R⁷は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

40

R¹は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択され、およびmは0または1

50

であり、かつ

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、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、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^{15}$ 、もしくはアルキルチオから選択され、式中 R^{15} はアルキルまたはシクロアルキルであり、 n は0、1または2である。

10

【0089】

より好ましくは、本発明は、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVIまたはXXVIIの化合物を提供する、式中：

R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良く、

m は0であり、

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、アルキルから選択され、 n は0、1または2であり、

20

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、ここで Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 の少なくとも1つはN原子であり、

A^1 、 A^2 、 A^3 はそれぞれ独立してCH、N、NH、OまたはSから選択され、ここで A^1 、 A^2 、 A^3 の少なくとも1つはN、OまたはSから選択されるヘテロ原子であり、

R^4 は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシから選択され、 p は0、1、2または3であり、あるいは、 p が少なくとも2である場合、2つの R^4 は一緒に、結合する芳香環に融合したアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、かつ

W はOまたはSから選択され、

30

R^5 は、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良く、

R^6 は、 $-NH-R^7$ またはアリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良く、かつ

R^7 は、場合によっては置換されても良い：アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良い。

40

【0090】

好ましくは、本発明は、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVIまたはXXVIIの化合物を提供する、式中：

W はOまたはSから選択され、

R^5 は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、ア

50

ラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^6 は、アルキル、アミノ、 $-NH-R^7$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

10

R^7 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

m は0であり、

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノまたはアルキルから選択され、

20

n は0、1または2であり、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、ここで Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 の少なくとも1つはN原子であり、

A^1 、 A^2 、 A^3 はそれぞれ独立してCH、N、NH、OまたはSから選択され、ここで A^1 、 A^2 、 A^3 の少なくとも1つはN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である。

【0091】

好ましくは、本発明は、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVIまたはXXVIIの化合物を提供する、式中：

30

WはOまたはSから選択され、

R^5 は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^6 は、アルキル、アミノ、 $-NH-R^7$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

40

R^7 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールオキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

50

mは0であり、

R³およびR^{3'}は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノまたはアルキルから選択され、

nは0、1または2であり、

Z¹、Z²、Z³、Z⁴はそれぞれ独立して、CHまたはNから選択され、ここでZ¹、Z²、Z³、Z⁴の少なくとも1つはN原子であり、

A¹、A²、A³はそれぞれ独立してCH、N、NH、OまたはSから選択され、ここでA¹、A²、A³の少なくとも1つはN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である。

【0092】

ある特定の実施態様において、本発明は、式I、IIまたはIIIの化合物を提供する、式中

10

:

R¹は、アルキルまたはシクロアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択される1以上の置換基によって置換されても良く、

R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールから選択され、およびmは0または1であり、

R³およびR^{3'}は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、アルキルから選択され、nは0、1または2であり、かつ

Xは、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、アミノ-メトキシ、2-アミノ-エトキシ、3-アミノ-プロポキシ、4-アミノブトキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-ヒドロキシ-プロポキシ、フェニル、ピフェニル、ピフェニル、5-テトラニル、6-テトラニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、3-インデニル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、4-インダニル、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、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、1-ピレニル、2-ピレニル、3-ピレニル、4-ピレニル、5-ピレニル、ベンゾイル、ベンジル、ベンゾイルアミノ、3-フェニル-チオウレイド、3-フェニル-ウレイド、5,8-ジヒドロナフタレン-1-イル、アニリノチオカルボニルアミノ、ベンジルアミノ、ベンジルオキシ、フラン-2-イルカルボニルアミノ、フラン-2-イルメチル-アミノ、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、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、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、5-ピラゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、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、1,2,4-トリアゾール-5-イル、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、5-イル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1-テトラゾリル、5-テトラゾリル、2-ピリヂル、3-ピリヂル、4-ピリヂル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、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、7-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、7-ベンゾチエニル、1-インドリル、2-インドリル

20

30

40

50

、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、1,4-オキサジン-2-イル、1,4-オキサジン-3-イル、1,4-ジオキシン-2-イル、1,4-ジオキシン-3-イル、1,4-チアジン-2-イル、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、1,3,5-トリアジン-6-イル、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、1-ベンゾピラゾリル、3-ベンゾピラゾリル、4-ベンゾピラゾリル、5-ベンゾピラゾリル、6-ベンゾピラゾリル、7-ベンゾピラゾリル、3-ベンズイソキサゾリル、4-ベンズイソキサゾリル、5-ベンズイソキサゾリル、6-ベンズイソキサゾリル、7-ベンズイソキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、3-ベンズイソチアゾリル、4-ベンズイソチアゾリル、5-ベンズイソチアゾリル、6-ベンズイソチアゾリル、7-ベンズイソチアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、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、5-イソベンゾフラニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、2-イソインドリル、3-イソインドリル、4-イソインドリル、5-イソインドリル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-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、8-キナゾリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シノリニル、4-シノリニル、5-シノリニル、6-シノリニル、7-シノリニル、8-シノリニル、フェニルアミノチオカルボニルアミノ、ピフェニルアミノチオカルボニルアミノ、ピフェニレニルアミノチオカルボニルアミノ、5-テトラニルアミノチオカルボニルアミノ、6-テトラニルアミノチオカルボニルアミノ、1-ナフチルアミノチオカルボニルアミノ、2-ナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、2-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、3-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、1-アントリルアミノチオカルボニルアミノ、2-アントリルアミノチオカルボニルアミノ、9-アントリルアミノチオカルボニルアミノ、4-インダニルアミノチオカルボニルアミノ、5-インダニルアミノチオカルボニルアミノ、5-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、6-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、8-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1,4-ジヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピレニルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルアミノチオカルボニルアミノ、3-フリルアミノチオカルボニルアミノ、2-チエニルアミノチオカルボニルアミノ、3-チエニルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、2-チアゾリルアミノチオカルボニルアミノ、4-チアゾリルアミノチオカルボニルアミノ、5-チアゾリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、4-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、6-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、1-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、2-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、3-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、4-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、5-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、6-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、7-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピラジニルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピラジニルアミノチオカルボニルアミノ、2-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、6-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、7-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、8-プリニル

アミノチオカルボニルアミノ、2-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、3-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、4-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、5-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、6-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、7-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、8-キノリルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルカルボニルアミノ、3-フリルカルボニルアミノ、2-チエニルカルボニルアミノ、3-チエニルカルボニルアミノ、1-ピロリルカルボニルアミノ、2-ピロリルカルボニルアミノ、3-ピロリルカルボニルアミノ、1-ピラゾリルカルボニルアミノ、3-ピラゾリルカルボニルアミノ、4-ピラゾリルカルボニルアミノ、5-ピラゾリルカルボニルアミノ、2-チアゾリルカルボニルアミノ、4-チアゾリルカルボニルアミノ、5-チアゾリルカルボニルアミノ、2-ピリジルカルボニルアミノ、3-ピリジルカルボニルアミノ、4-ピリジルカルボニルアミノ、2-ピリミジニルカルボニルアミノ、4-ピリミジニルカルボニルアミノ、5-ピリミジニルカルボニルアミノ、6-ピリミジニルカルボニルアミノ、1-インドリルカルボニルアミノ、2-インドリルカルボニルアミノ、3-インドリルカルボニルアミノ、4-インドリルカルボニルアミノ、5-インドリルカルボニルアミノ、6-インドリルカルボニルアミノ、7-インドリルカルボニルアミノ、2-ピラジニルカルボニルアミノ、3-ピラジニルカルボニルアミノ、2-プリニルカルボニルアミノ、6-プリニルカルボニルアミノ、7-プリニルカルボニルアミノ、8-プリニルカルボニルアミノ、2-キノリルカルボニルアミノ、3-キノリルカルボニルアミノ、4-キノリルカルボニルアミノ、5-キノリルカルボニルアミノ、6-キノリルカルボニルアミノ、7-キノリルカルボニルアミノ、8-キノリルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ピフェニルカルボニルアミノ、ピフェニレニルカルボニルアミノ、1-ナフチルカルボニルアミノ、2-ナフチルカルボニルアミノ、1-インデニルカルボニルアミノ、2-インデニルカルボニルアミノ、3-インデニルカルボニルアミノ、4-インダニルカルボニルアミノ、5-インダニルカルボニルアミノ、5-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、6-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、8-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、1,4-ジヒドロナフチルカルボニルアミノ、1-ピレニルカルボニルアミノ、2-ピレニルカルボニルアミノ、3-ピレニルカルボニルアミノ、4-ピレニルカルボニルアミノ、または5-ピレニルカルボニルアミノから選択される基であり、各基は場合によっては、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、n-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、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、カルボキシル、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、フェニルオキシ、ピフェニルオキシ、ピフェニレンオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノまたはヘキシルアミノから選択される1、2または3の置換基によって置換されても良い。

10

20

30

40

【0093】

ある好ましい実施態様において、本発明の化合物は、式I、IIまたはIIIであって、式中

R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルから選択される基であり、各基は場合によっては、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキルまたはハロア

50

ルコキシから選択される 1 以上の置換基によって置換されても良く、
m は 0 であり、

R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、
アルキルから選択され、n は 0、1 または 2 であり、かつ

X は、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、
ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、メト
キシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、1-メチルプロポキシ
、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メ
チルブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、アミ
ノ-メトキシ、2-アミノ-エトキシ、3-アミノ-プロポキシ、4-アミノブトキシ、2-フリル 10
、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾ
リル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チ
アゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-
ピリミジニル、6-ピリミジニル、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、7-インドリル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、2-プ
リニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル
、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキ
シ-エトキシ、3-ヒドロキシ-プロポキシ、フェニル、ピフェニル、ピフェニレニル、1-
ナフチル、2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、3-インデニル、4-インダニル、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 20
ル、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、
1-ピレニル、2-ピレニル、3-ピレニル、4-ピレニル、5-ピレニル、3,4-ジクロロ-フェニ
ル、3-クロロ-ベンゾイルアミノ、2'-クロロ-フェニル、2'-メトキシ-フェニル、3-クロ
ロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-メトキシ-ベンゾイルアミノ、3-メトキシ-フェニル
、3-フェニル-チオウレイド、3-フェニル-ウレイド、4-クロロ-ベンゾイルアミノ、4-ク
ロロ-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-ヒドロキシメチル-フェニ
ル、4-ヒドロキシ-フェニル、4-メトキシ-ベンゾイルアミノ、4-メトキシ-フェニル、5,8
-ジヒドロナフタレン-1-イル、アニリノチオカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベン
ジルアミノ、ベンジルオキシ、フラン-2-イルカルボニルアミノ、フラン-2-イルメチル-
アミノ、フェニルアミノチオカルボニルアミノ、ピフェニルアミノチオカルボニルアミ 30
ノ、ピフェニレニルアミノチオカルボニルアミノ、1-ナフチルアミノチオカルボニルアミ
ノ、2-ナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1-インデニルアミノチオカルボニルアミ
ノ、2-インデニルアミノチオカルボニルアミノ、3-インデニルアミノチオカルボニルアミ
ノ、4-インダニルアミノチオカルボニルアミノ、5-インダニルアミノチオカルボニルアミ
ノ、5-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、6-テトラヒドロナフチルアミ
ノチオカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、8-テトラ
ヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルアミノチオ
カルボニルアミノ、1,4-ジヒドロナフチルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルアミ
ノチオカルボニルアミノ、3-フリルアミノチオカルボニルアミノ、2-チエニルアミノチオカ
ルボニルアミノ、3-チエニルアミノチオカルボニルアミノ、1-ピロリルアミノチオカルボ 40
ニルアミノ、2-ピロリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピロリルアミノチオカルボニル
アミノ、1-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピラゾリルアミノチオカルボニル
アミノ、4-ピラゾリルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピラゾリルアミノチオカルボニル
アミノ、2-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピリジルアミノチオカルボニルアミ
ノ、4-ピリジルアミノチオカルボニルアミノ、2-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミ
ノ、4-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、5-ピリミジニルアミノチオカルボニル
アミノ、6-ピリミジニルアミノチオカルボニルアミノ、1-インドリルアミノチオカルボニ
ルアミノ、2-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、3-インドリルアミノチオカルボニ
ルアミノ、4-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、5-インドリルアミノチオカルボニ
ルアミノ、6-インドリルアミノチオカルボニルアミノ、7-インドリルアミノチオカルボニ 50

ルアミノ、2-ピラジニルアミノチオカルボニルアミノ、3-ピラジニルアミノチオカルボニルアミノ、2-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、6-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、7-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、8-プリニルアミノチオカルボニルアミノ、2-フリルカルボニルアミノ、3-フリルカルボニルアミノ、2-チエニルカルボニルアミノ、3-チエニルカルボニルアミノ、1-ピロリルカルボニルアミノ、2-ピロリルカルボニルアミノ、3-ピロリルカルボニルアミノ、1-ピラゾリルカルボニルアミノ、3-ピラゾリルカルボニルアミノ、4-ピラゾリルカルボニルアミノ、5-ピラゾリルカルボニルアミノ、2-ピリジルカルボニルアミノ、3-ピリジルカルボニルアミノ、4-ピリジルカルボニルアミノ、2-ピリミジニルカルボニルアミノ、4-ピリミジニルカルボニルアミノ、5-ピリミジニルカルボニルアミノ、6-ピリミジニルカルボニルアミノ、1-インドリルカルボニルアミノ、2-インドリルカルボニルアミノ、3-インドリルカルボニルアミノ、4-インドリルカルボニルアミノ、5-インドリルカルボニルアミノ、6-インドリルカルボニルアミノ、7-インドリルカルボニルアミノ、2-ピラジニルカルボニルアミノ、3-ピラジニルカルボニルアミノ、2-プリニルカルボニルアミノ、6-プリニルカルボニルアミノ、7-プリニルカルボニルアミノ、8-プリニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ピフェニルカルボニルアミノ、ピフェニレニルカルボニルアミノ、1-ナフチルカルボニルアミノ、2-ナフチルカルボニルアミノ、1-インデニルカルボニルアミノ、2-インデニルカルボニルアミノ、3-インデニルカルボニルアミノ、4-インダニルカルボニルアミノ、5-インダニルカルボニルアミノ、5-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、6-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、7-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、8-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ、1,4-ジヒドロナフチルカルボニルアミノ、から選択される基であり、各基は場合によっては、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、n-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、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、n-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、オキシヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、フェニルオキシ、ピフェニルオキシ、ピフェニレニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシから選択される1または2の置換基によって置換されても良い。

10

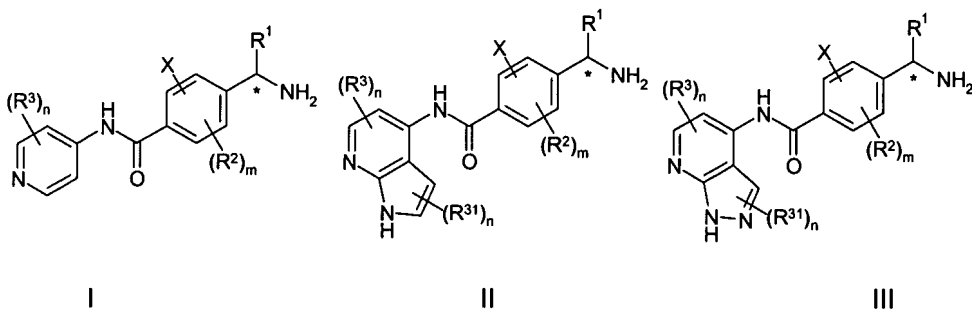
20

30

40

本明細書で使用される用語「立体異性体」は、同じ結合配列によって結合した同じ原子から構成されているが、本発明化合物が有し得る互換性の無い3次元構造を有する、全ての可能な化合物を言う。本発明化合物の中には、キラル中心として機能する1つ以上の不斉炭素を含み、その結果異なった光学型（例えば鏡像異性体またはジアステレオ異性体）を生ずる化合物があることは、当業者には明らかである。特に言及しない限り、本明細書の化合物の化学名には、全ての可能な立体配置にある光学型、ならびに該化合物が有する全ての可能な立体化学的異性型の混合物が含まれる。該混合物には、該化合物の基本的な分子構造の全てのジアステレオ異性体および/あるいは鏡像異性体が含まれて良い。本発明化合物の全ての立体化学的異性型は、純粋な形でもまたは互いの混合物としても、本発明の範囲内に包含される。この不斉中心を、下の図の星印(*)で示す。

【化6】



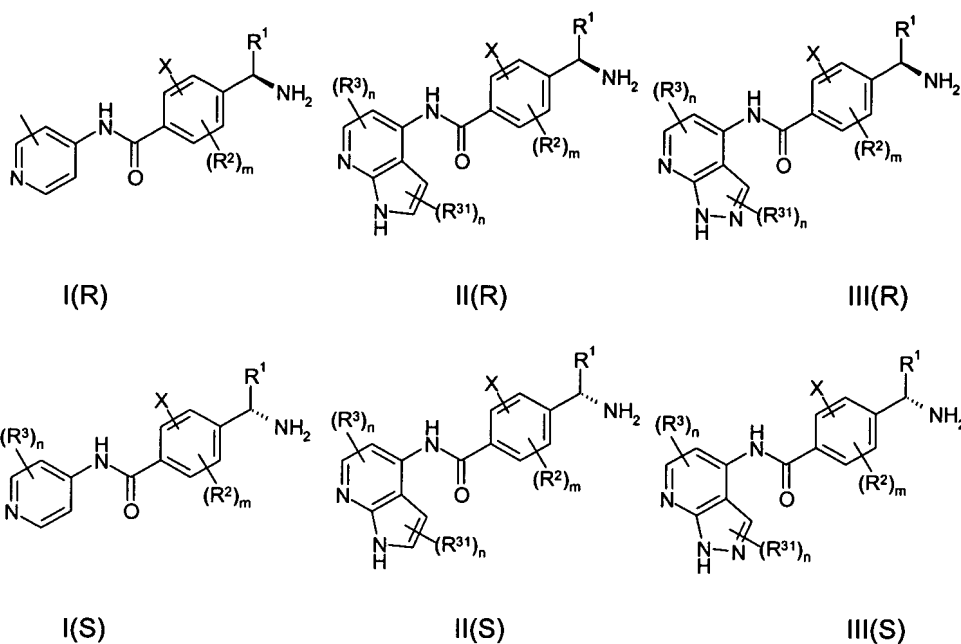
10

【0094】

本発明の化合物は、当業者にとっては良く知られた方法と化学を用いて、下の実験部に記載されたように調製することができる。

本発明は、式I(R)、I(S)、II(R)、II(S)、III(R)およびIII(S)の、好ましくは、それらにおいてR¹が上に定義した場合によっては置換されても良いアルキルまたはシクロアルキルから選択される鏡像異性体のある特定の実施態様に従って調製する方法を含む。

【化7】



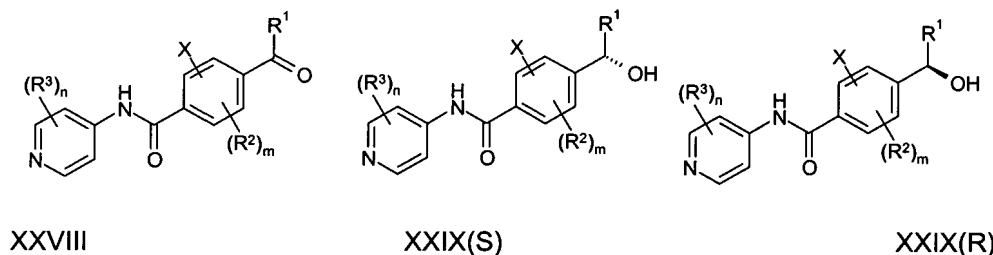
20

30

【0095】

例えば、式I(I(R)またはI(S))の鏡像異性体は以下のように得ることが出来る：式XXVII Iの化合物をNoyori's触媒(JACS, 1996, 118, 2521 ; JACS, 2005, 127, 4596)と反応させることにより、式XXIX(R)またはXXIX(S)の化合物を得る。

【化8】



40

【0096】

Noyori's触媒は、ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II)二量体(0.05当量)を(1S,2S)-(+)-N-p-トシル-1,2-ジフェニルエチレンジアミンまたは(1R,2R)-(+)-N-p-トシル1,2-

50

ジフェニルエチレンジアミンと反応させることにより得る事が出来る。

【0097】

式XXIX(立体配置RまたはS)の化合物は、その後ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン(DBU)と反応させ、式XXXのアジド(立体配置RまたはS)を得る。

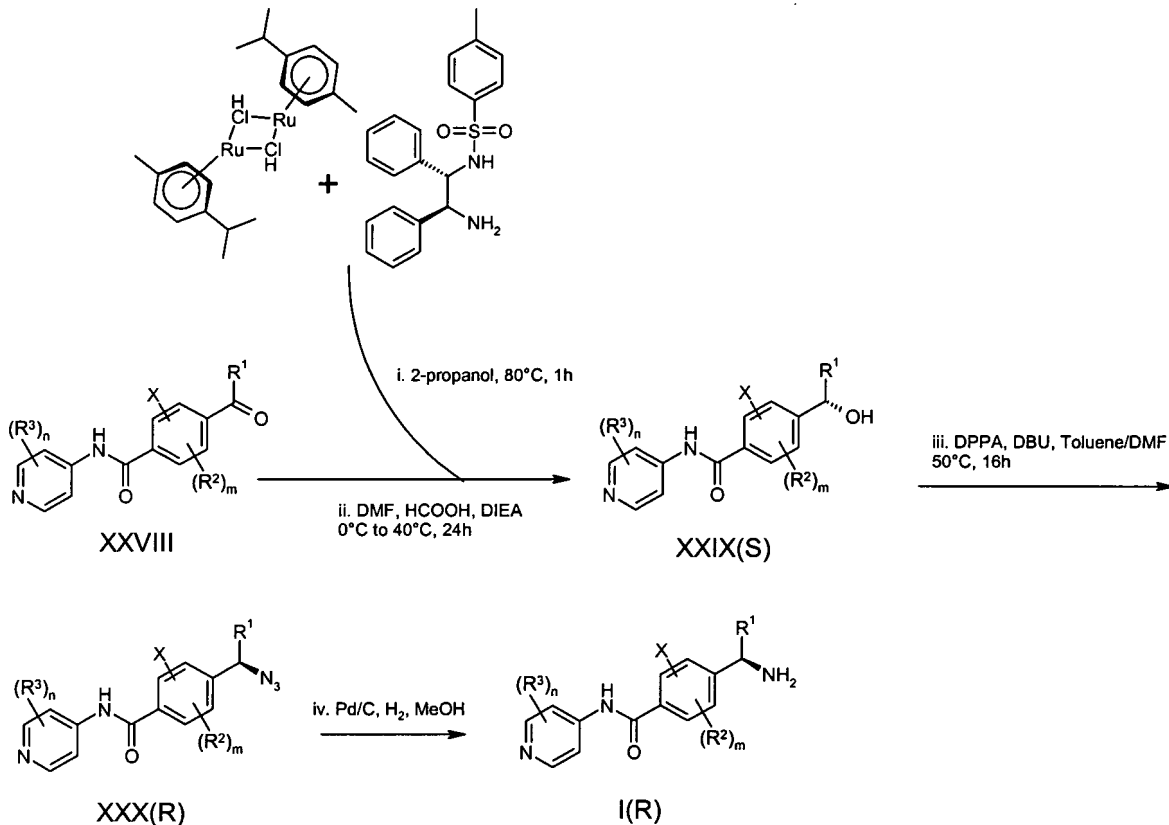
【0098】

式XXXのアジドは、その後Pd/Cと反応させ、式I(R)またはI(S)のアミンを得る。

【0099】

例えば、模式図1に描かれたプロトコルに従って、式I(R)の化合物は、式XXVIIIの化合物から得る事が出来る。

【化9】



模式図1

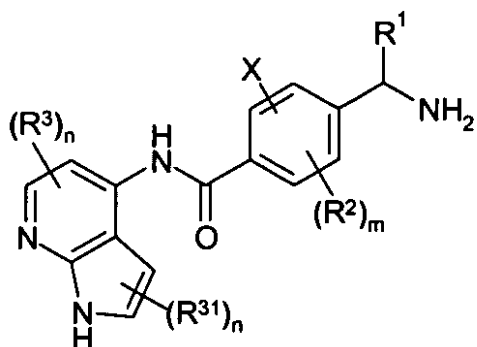
【0100】

より一般的に言えば、上記から当業者には明白なことであるが、本発明の化合物の中には、種々の異性体および/あるいは互変異生体の形態で存在する化合物があり、例えばそれらは限定されないが幾何学異性体、配座異性体および立体化学的異性体(すなわち鏡像異性体およびジアステレオ異性体)および本発明の化合物に存在する環の異なった位置に同一の置換基が存在することに対応する異性体である。その可能性のある全ての異性体、互変異生体およびそれらの混合物は、本発明の範囲に包含される。

【0101】

本発明は、ある特定の実施態様に従って式IIの化合物を調製する方法を含む。

【化10】



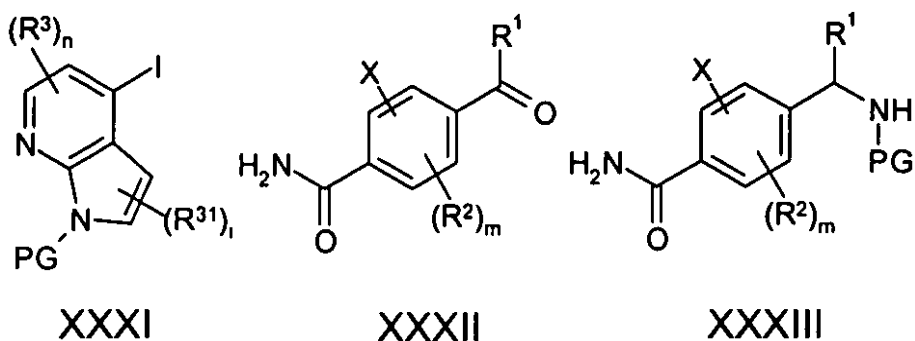
II

10

【0102】

化合物IIは、式XXXIの化合物、式中PGは適切な保護基、例えば限定されないがTIPS (tri-イソプロピルシリル) またはベンジルオキシカルボニルを意味する、を式XXXIIまたはXXXIIIの化合物、式中PGは上に定義したと同じ意味を有し、例えばt-ブチオールオキシカルボニルである、と反応させることによって得ることができる。

【化11】



XXXI

XXXII

XXXIII

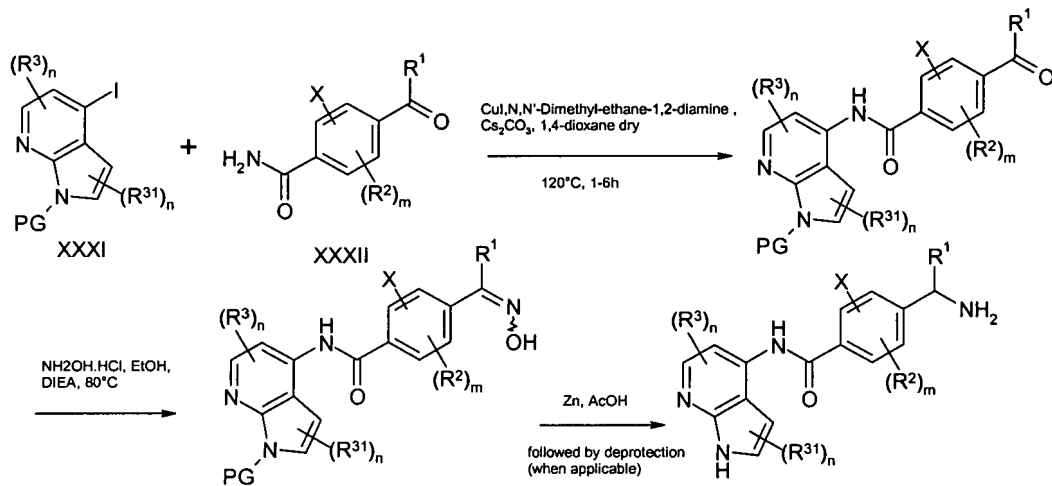
20

【0103】

例えば、模式図2および3に描かれたプロトコルに従って、式IIの化合物は、式XXXIおよびXXXIIまたはXXXIIIの化合物から得る事が出来る。

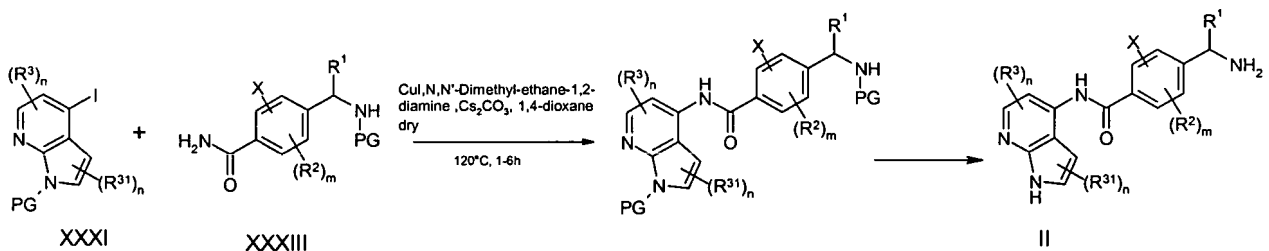
30

【化 1 2】



10

模式図 2



20

模式図 3

【 0 1 0 4】

明らかなことであるが、本発明の所望する化合物および/またはその調製に使用される出発物質、前駆体および/または中間体が、本発明化合物の調製において使用される反応条件に対して敏感な官能基（すなわち、それらが適切に保護されていないならば、これらの条件下で望ましくない反応を受ける）を含む場合には、該反応の間1つ以上の適切な保護基で保護することが出来、その保護基は該反応の完了後および/または本発明化合物を調製する後期または最終の工程として適切に除くことが出来る。本発明化合物の保護形態は、本発明の範囲に含まれる。適切な保護基、ならびにそれらを挿入し、除去する方法および条件は、当業者には明らかであり、有機化学の一般的な標準ハンドブック、例えば Greene and Wuts, "Protective groups in organic synthesis", 3rd Edition, Wiley and Sons, 1999,に記載されており、本明細書にその全体を参照として編入する。当業者に明らかなことであるが、1つ以上の官能基が適切な官能基で保護された本発明化合物は、本発明化合物の生産および/または合成における中間体として使用する事が出来、また中間体として本発明の更なる側面を形成する。

30

【 0 1 0 5】

一般的に、本発明の化合物を下に記述する中間体 1、2、3、4 または 5 から調製するには、それら中間体を所望の化合物を生成するために相補的な反応性分子と反応させればよい。

40

【 0 1 0 6】

本発明の化合物は、以下に一般的に記述されるように、医薬および/または動物薬として許容される塩の形であっても良い。適切な、医薬的に許容される有機および/または無機酸の好ましい例の中には塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸およびクエン酸、ならびに自体公知の医薬的に許容される他の酸（これらについては、下に引用する先行技術を参照）が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 1 0 7】

50

本発明の化合物が、酸性の基ならびに塩基性の基を含む場合には、本発明の化合物は内部塩を形成する可能性があり、そのような化合物も本発明の範囲にある。本発明の化合物が、水素供与ヘテロ原子（例えばNH）を含む場合には、該水素原子が分子内の塩基性の基または原子に転移することによって形成される塩および/または異性体も本発明に含まれる。

【0108】

更に加えて、本発明の化合物の塩に関して一般的には医薬として許容される塩が好ましいが、留意すべきこととして、本発明はその最も広い意味において医薬として許容されない塩も包含しており、例えば、それらの塩は本発明の化合物の分離および/または精製に使用してよい。例えば、光学活性を有する酸または塩基で形成した塩を使用してジアステレオ異性体塩を形成すれば、この塩によって上記式I、IIおよびIIIの化合物の光学活性異性体の分離は容易になる。

10

【0109】

本発明はまた、一般的に、式I、IIおよびIIIの化合物の医薬として許容されるプレドラッグおよびプロドラッグの全てを包含し、これらについては、下に引用する先行技術を一般的に参照されたい。

【0110】

ここで使用される用語「プロドラッグ」は、エステル、アミドおよびリン酸塩のような医薬として許容される誘導体を意味し、誘導体の生体内変換の結果が、活性薬剤をもたらすような物を意味する。プロドラッグを一般的に記述したGoodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15) の参考文献を本明細書に編入する。本発明化合物のプロドラッグを調製するためには、該成分に存在する官能基を修飾すればよく、その修飾体は通常は操作または生体内で切断されて親成分になる。

20

【0111】

プロドラッグの典型的な例は、例えば、WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793, および WO99/33792に記載されており、全てを本明細書に参照として編入する。プロドラッグの特徴は、生体内利用率の上昇であり、生体内で容易に代謝されて活性阻害剤になる。本明細書で使用される用語「プレドラッグ」とは、改変されて薬物種を形成する全ての化合物を意味し、改変される場所は生体の内部でも外部でも良く、また改変の時期はプレドラッグが薬剤投与を指示した体内の場所に到達する前でも後でも良い。

30

【0112】

上述の如く、本発明の化合物の中には、キラル中心となる1つ以上の不斉炭素原子を含み、その結果異なる光学形態（例えば、鏡像異性体またはジアステレオ異性体）になる可能性のある化合物がある。本発明は、全ての可能な立体配置にある光学形態ならびにそれらの混合物を含む。

【0113】

より一般的に言えば、上記から当業者には明白なことであるが、本発明の化合物は、種々の異性体および/あるいは互変異生体の形態で存在する可能性があり、例えばそれらは限定されないが幾何学異性体、配座異性体、E/Z異性体、立体化学的異性体（すなわち鏡像異性体およびジアステレオ異性体）および本発明の化合物に存在する環の異なった位置に同一の置換基が存在することに対応する異性体である。その可能性のある全ての異性体、互変異生体およびそれらの混合物は、本発明の範囲に包含される。

40

【0114】

本発明の化合物を生体外または生体内で、好ましくは生体外で使用するにより、キナーゼ類を阻害し、キナーゼ類が関与している生物学的な経路および/またはプロセスを調節し、ならびに/あるいはそのキナーゼ類、経路および/またはプロセスが関与している疾患または障害を予防しおよび/または治療することができる。

【0115】

1つの好ましい、しかしこれに限定されない実施態様において、本発明の化合物は、RO

50

CK(そのの少なくとも1つの異性体)を阻害するために使用しても良く、そのようなものとして、ROCKを阻害する自体公知の目的全てに使用しても良い。

【0116】

本発明においては、上記式I、II、IIIの化合物は特に好ましく、これらは下記ROCK阻害アッセイにおいて、ROCKを阻害するIC₅₀値が100μM未満、好ましくは50μM未満、より好ましくは10μM未満、更に好ましくは5μM未満、より更に好ましくは1μM未満、好ましくは0.1μM未満、特に好ましくは10nM未満、例えば1nM未満である。IC₅₀値は、適切なアッセイ、例えば下の実施例において使用されるアッセイによって測定される。

【0117】

本発明はまた、少なくとも1つのキナーゼを阻害するにあたり、特にROCKの少なくとも1つのイソ型、より具体的にはROCKIおよび/またはROCKIIイソ型を阻害するために上記式I、II、IIIの化合物を使用(そのための組成物の調製)することに関する。ここで使用される用語「ROCKI」はまた、ROK-、p160ROCKまたはRho-キナーゼと呼ぶことが出来る、用語「ROCKII」はまた、ROK-またはRho-キナーゼとも呼ぶことも出来る。

10

【0118】

該阻害は、生体外および/または生体内で作用させても良く、生体内で作用させる場合は、上に定義したように選択的に作用させることが好ましい。

【0119】

ある1つの実施態様によれば、本発明は、患者におけるROCKを介した疾患または状態の治療または重症度軽減の方法であって、本発明化合物を該患者に投与するステップを含む方法の提供である。

20

【0120】

ここで使用される用語「ROCKを介した状態」または「疾患」とは、ROCKが役割を有することが知られている、いずれかの疾患または他の有害な状態を意味する。用語「ROCKを介した状態」または「疾患」はまた、ROCK阻害剤を用いての治療によって軽減される疾患または状態をも意味する。従って、本発明の別の実施態様は、ROCKが役割を有している事が知られている1つ以上の疾患の治療または重症度の軽減に関する。

【0121】

特に好ましい実施態様によれば、本発明の化合物は、好ましくは少なくとも1つのROCKのイソ型が関与している、少なくとも1つの疾患または障害の予防および/または治療に好ましく用いられる。更に特に好ましい実施態様によれば、本発明の化合物を、炎症性疾患、慢性閉塞性膀胱疾患(COBD)および関連した勃起機能障害ならびに糖尿病関連EDのような、ROCKIまたはROCKIIが関与している疾患の少なくとも1つの予防および/または治療に用いても良い。

30

【0122】

具体的に言えば、本発明は、眼疾患または障害(例えば、網膜症、緑内障、黄斑変性症のような変性網膜症、および網膜色素変性症、ただしこれらに限定されない)、腎疾患(例えば、腎障害、ただしこれに限定されない)、および膀胱障害(例えば、慢性閉塞性膀胱疾患、ただしこれに限定されない)、勃起機能不全(例えば、膀胱疾患関連勃起機能不全および糖尿病関連勃起機能不全、ただしこれらに限定されない)、神経および中枢神経(脳)疾患または障害(例えば、アルツハイマー病、髄膜炎および痙攣、ただしこれらに限定されない)、高血圧、肺疾患(例えば、喘息、繊維症、肺炎、嚢胞性線維症、および呼吸促進症候群、ただしこれらに限定されない)、早産、癌(例えば、脳(グリオーマ)、乳房、結腸、頭および頸部、前立腺、腎、肺、腸、神経、皮膚、脾、肝、子宮、卵巣、脳、甲状腺の癌;白血病、リンパ腫およびメラノーマ、ただしこれらに限定されない)、心血管および血管性(血管、動脈)の疾患または障害(例えば、脳血管収縮、虚血、再灌流、肺血管狭窄、急性卒中、うっ血性心不全、心血管虚血、心臓疾患、心臓組織修復、低酸素末梢循環障害、粥状動脈硬化、血栓症、動脈瘤および出血、ただしこれらに限定されない)、血液疾患(例えば、敗血症、好酸球増加症、内毒症、ただしこれらに限定されない)、筋骨格疾患(例えば、攣縮、ただしこれに限定されない)、炎症性疾患、感染症、

40

50

アレルギー、および自己免疫疾患または障害、AIDS、骨疾患（例えば、骨粗鬆症、ただしこれに限定されない）、炎症性疾患、糖尿病（例えば、高血糖症、ただしこれに限定されない）、肥満症および膵臓疾患、から選択される疾患または状態の治療または重症度を減少させる薬剤を調製するために本発明化合物を使用することに関する。

【0123】

例えば、本発明の化合物を、以下のような疾患および障害の予防および/または治療に用いても良い：

【0124】

心血管疾患、例えば急性卒中、うっ血性心不全、心血管虚血、心臓疾患、心臓組織修復、狭心症、冠血管攣縮、脳血管攣縮、再狭窄、高血圧、(肺)高血圧、肺血管狭窄、粥状動脈硬化、血栓症（深部血栓症を含む）および血小板関連疾患を含むが、これらに限られない。

10

【0125】

神経およびCNS障害、例えば卒中、多発性硬化症、脳または脊髄傷害、およびアルツハイマー病、MSおよび神経障害性疼痛を含む炎症性、脱髄性疾患を含むが、これらに限られない。本化合物は、それ故、種々の神経障害において神経変性を予防し、および神経生成を刺激するのに適している。

【0126】

増殖性疾患、例えば癌、例えば脳（グリオーマ）、乳房、結腸、腸、皮膚、頭および頸部、腎、肺、肝、卵巣、膵、前立腺、甲状腺の癌；白血病；肉腫；リンパ腫およびメラノーマを含むが、これらに限られない。

20

【0127】

炎症性疾患、例えば接触性皮膚炎、乾癬、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎を含むが、これらに限られない。好ましくは、本化合物は、接触性皮膚炎、乾癬、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎から選択される炎症性疾患の予防および/または治療し、ならびに/あるいはそれらに随伴する合併症および/または症状を予防、治療および/または軽減するために用いられる（そのための薬剤の調製に）。

【0128】

更に加えて、本発明の化合物は、勃起不全；気管支喘息；骨粗鬆症；腎疾患；AIDS；緑内障、黄斑変性症および網膜症のような眼疾患、のような疾患および障害の予防および/または治療に用いても良い。好ましくは、本化合物は、緑内障の予防および/または治療、および/またはそれに随伴する合併症および/または症状を、予防、治療および/または軽減するために用いても良い。

30

【0129】

本発明は、それ故、以下から選択される疾患または状態の治療または重症度を軽減させる方法であって、該方法を必要とする患者に本発明による化合物または組成物を投与すること方法に関する。心血管および血管疾患、例えば急性卒中、うっ血性心不全、心血管虚血、心臓疾患、心臓組織修復、狭心症、冠動脈攣縮、脳血管攣縮、肺血管収縮、再狭窄症、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化症、深部血栓症を含む血栓症および血小板関連疾患であり、ただしこれらに限られない；神経および中枢神経障害、例えば多発性硬化症、脳または脊髄傷害、アルツハイマー病、MSおよび神経障害性疼痛を含む炎症性、脱髄性疾患、ただしこれらに限られない；増殖性疾患、例えば癌、例えば脳（グリオーマ）、乳房、結腸、腸、皮膚、頭および頸部、腎、肺、肝、卵巣、膵、前立腺、甲状腺の癌であり、これらに限られない、白血病、肉腫、リンパ腫、メラノーマ；勃起不全；気管支喘息；骨粗鬆症；眼疾患、例えば緑内障、黄斑変性症および網膜症；腎疾患；AIDS；早産；血管平滑筋細胞増殖；心筋肥厚；悪性腫瘍；虚血/再灌流誘導傷害；内皮機能不全；クローン病および大腸炎；神経突起伸張；レイノー病；良性前立腺肥大ならびに粥状動脈硬化症。

40

【0130】

医薬として使用することに関しては、本発明の化合物は、遊離酸または塩基、および/

50

または医薬として許容される酸付加および/または塩基付加塩（例えば無毒有機または無機酸または塩基を用いて得られる）、水和物、溶媒和物および/または複合体の形態で、および/またはエステルのようなプロドラッグまたはプレドラッグの形態で、使用しても良い。ここで使用される用語「溶媒和物」は、特に指定しない限りは、本発明の化合物と適切な無機溶媒（例えば水和物）またはこれらに限られないが、アルコール、ケトン、エステル等のような有機溶媒とのいずれかの組み合わせを含む。そのような塩、水和物、溶媒和物、等、およびそれらの調製品は当業者には明らかであり、参照としては、例えば、US-A-6, 372,778, US-A-6,369,086,US-A-6,369,087およびUS-A-6,372,733に記載された塩、水和物、溶媒和物、等が挙げられる。

【0131】

本発明による化合物の医薬として許容できる塩、すなわち水、脂溶性または分散性産物の形態としては、例えば無機または有機の酸もしくは塩基から形成される、通常非毒性塩または4級アンモニウム塩が挙げられる。そのような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、アウパラギン酸塩、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、カンホスルホン酸塩、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、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタノイン酸塩、ヘキサノイン酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、よう化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、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、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸、トシル酸塩、およびウンデカノイン酸塩が挙げられる。塩基塩としては、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミンのような有機塩基との塩、アルギニン、リジン、等のようなアミノ酸との塩が挙げられる。更に加えて、塩基性窒素を含む基を4級化するには、薬剤、例えば、低級ハロゲン化アルキル、例えば塩化、臭化およびよう化メチル、エチル、プロピルおよびブチル；アルキル硫酸、例えばジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル硫酸；長鎖ハライド、例えば塩化、臭化およびよう化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；アラキルハライド、例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチル等を使用すれば良い。他の医薬として許容できる塩には硫酸塩、エタノレートおよび硫酸塩が挙げられる。

【0132】

一般的に、医薬として使用するためには、本発明の化合物は、少なくとも1つの本発明の化合物および少なくとも1つの医薬として許容される担体、希釈剤または賦形剤および/または補助剤、ならびに場合によっては1つ以上の更なる医薬活性を有する化合物を含む医薬製品として調剤しても良い。

【0133】

限定的でない例によると、そのような調剤としては、経口投与、非経口投与（例えば静脈内、筋肉内または皮下注射もしくは静脈内注入）、局所投与（例えば経眼投与）、吸入投与、皮膚パッチ、埋め込み、坐薬、等に適した形態であっても良い。そのような適切な投与形態 投与の様式に応じて固体、半固体または液体であっても良い、および投与方法、ならびにその製剤に用いる担体、希釈剤および賦形剤は、当業者には明らかである。参照としては、再び、例えばUS-A-6, 372,778, US-A-6,369,086,US-A-6,369,087およびUS-A-6,372,733が挙げられ、ならびにRemington'sPharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックが挙げられる。

【0134】

そのような製剤の好ましい限定されない例としては、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、アエロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐薬、目薬、無菌注射溶液、および急速大量投与用および/または連続投与用の無菌包装散剤（通常使用前に

10

20

30

40

50

再構成する)が挙げられ、これらは、それ自身そのような製剤に適している担体、賦形剤および希釈剤と共に製剤しても良く、そのような物としては、乳糖、グルコース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、でんぷん、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、ゼラチン、珪酸カルシウム、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、(無菌)水、メチルセルロース、メチル-およ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、および鉱物油、またはこれらの適切な混合物が挙げられる。製剤は、場合によっては他の医薬活性物質(本発明の化合物との相乗効果に導いても、導かなくても良い)および医薬製剤において通常用いられる他の物質、例えば潤滑剤、湿潤剤、乳剤、懸濁剤、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、等を含むことが出来る。組成物もまた、例えばリポゾームまたは天然ゲルまたは合成ポリマーに基づく親水性ポリマーマトリックスを用いて、それに含まれる活性成分の急速な、持続したまたは遅延した放出を提供するように製剤しても良い。本発明による医薬組成物の化合物の溶解性および/または安定性を増強するために、 β -、 γ -または δ -シクロデキストリンまたはそれらの誘導体を用いる事は利点がある。更に加えて、アルコールのような共同溶媒によって本化合物の溶解性および/または安定性を向上してよい。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、それらの水溶解度が増加するので、より適している。

【0135】

適切なシクロデキストリンは、 β -、 γ -または δ -シクロデキストリン(CDs)またはそれのエーテルおよびそれらの混合エーテルであって、シクロデキストリンの無水グルコースユニットのヒドロキシ基の1つ以上がアルキル、特にメチル、エチルまたはイソプロピルで置換され、例えば無作為にメチル化された β -CDであり；ヒドロキシアルキル、特にヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルまたはヒドロキシブチル；カルボキシアルキル、特にカルボキシメチルまたはカルボキシエチル；アルキルカルボニル、特にアセチル；アルコキシカルボニルアルキルまたはカルボキシアルコキシアルキル、特にカルボキシメチプロピルまたはカルボキシエトキシプロピル；アルキルカルボニルオキシアルキル、特に2-アセチルオキシプロピルで置換される。錯体化剤および/または溶解剤として特に注目し得る物は、 β -CD、無作為メチル化 β -CD、2,6-ジメチル β -CD、2-ヒドロキシエチル β -CD、2-ヒドロキシエチル γ -CD、2-ヒドロキシプロピル β -CD、および(2-カルボキシメチルオキシ)プロピル β -CDそして特に2-ヒドロキシプロピル β -CD(2-HP β -CD)である。混合エーテルと言う用語は、シクロデキストリン誘導体であって、少なくとも2つのシクロデキストリンのヒドロキシ基が、例えばヒドロキシプロピルおよびヒドロキシエチルのような異なった基によってエステル化されている事を意味する。シクロデキストリンまたはその誘導体と組み合わせて、化合物を製剤する興味深い方法が、EP-A-721,331に記載されている。そこに記載されている製剤は、抗真菌活性成分を用いたものであるが、本化合物の製剤に関しても同様に興味深い。該製剤を更に口に合うようにするには、医薬として許容される甘味剤および/または香味剤を加えればよい。特に本発明は、本発明による化合物の有効量を医薬として許容できるシクロデキストリンと共に含む医薬組成物を包含する。本発明はまた、本発明による化合物およびシクロデキストリンから構成されるシクロデキストリン複合体をも包含する。

【0136】

類似のピリジノカルボキサミド類に関して自体公知の組成物、製剤(およびそこで用いられる担体、賦形剤、希釈剤、等)、投与経路、例えばUS-A-4,997,834およびEP-A-0370498に記載されているものを特に参照として引用する。

【0137】

疼痛の治療について本発明の化合物を局所的にまたは全身的に使用しても良い。局所投与のためには、化合物を噴霧剤、軟膏または経皮パッチ、もしくは局所的、経皮的および/または皮内投与のための他の適切な投与の形を使用しても良く；また全身投与のためには、本発明の化合物を経口的に投与するのが有利である。

【0138】

眼科への応用については、溶液、ゲル、錠剤等が生理食塩水、ゲルまたは賦形剤を主媒体としてしばしば用いられる。眼科用製剤は、好ましくは、適切なバッファー系を用いて快適な pH で調製されるのが望ましい。

【0139】

より具体的には、本発明化合物および 1 つ以上の医薬として許容できる水溶性のポリマーの固体分散体からなる粒子の治療有効量を含む医薬剤形に本組成物を製剤化しても良い。

【0140】

用語「固体分散体」とは、1 つの成分が多かれ少なかれ均一に他の成分中に分散している、少なくとも 2 つの成分を含む固体状態（液体または気体状態に対して）のシステムを定義する。成分が分散して、その結果システムがくまなく化学的および物理的に一定して均一であるか、または熱力学的に規定された一相からなる場合には、そのような固体分散は、「固溶体」と呼ばれる。システム中の成分は通常投与された生物が容易に利用可能であるから、固溶体は好ましい物理的システムである。用語「固体分散体」は固溶体よりも均一ではない分散体も含む。そのような分散体は化学的にも物理的にもくまなく均一ではなく、または 1 つ以上の相を含む。

10

【0141】

水溶性のポリマーは、2%水溶液で 20 での見かけの粘度が 1 から 100 mPa・s であるのが好都合である。好ましい水溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類または HPMC である。置換メトキシ度約 0.8 から約 2.5、およびヒドロキシプロピルモル置換、約 0.005 から約 3.0 を有する HPMC は、一般的に水溶性である。置換メトキシ度とは、セルロース分子の無水グルコースユニット当りに存在するメチルエーテル基の平均数を言う。ヒドロキシプロピルモル置換とは、セルロース分子の各無水グルコースユニットと反応したプロピレンオキシドの平均モル数を言う。

20

【0142】

本化合物をナノモル粒子の剤形に製剤し、1000 nm 未満の有効平均粒子サイズを維持するために、十分な量の表面修飾因子をその表面上に吸着させる事が好都合である。適切な表面修飾因子は、既知の有機および無機の医薬用賦形剤から好ましく選択できる。そのような賦形剤としては、種々のポリマー、低分子オリゴマー、天然産物および界面活性剤が挙げられる。好ましい表面修飾因子としては非イオンおよび陰イオン界面活性剤が挙げられる。

30

【0143】

本発明による化合物を製剤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ビーズ上にコート皮膜として塗る医薬組成物に関連している。この方法で得られる生体内利用性の良い組成物は、好都合に製造する事が出来、経口用の医薬用量形態を調製するのに適している。該ビーズは、(a) 中心の丸いまたは球形の芯、(b) 親水性ポリマーおよび抗レトロウイルス剤のコーティング皮膜および (c) シールコーティングポリマー層を含んでいる。ビーズの芯として用いるのに適した材料は、該材料は医薬として許容出来、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、有機物質および糖類およびそれらの誘導体である。

40

【0144】

標品は、それ自体知られている様式で調製して良く、通常本発明による化合物の少なくとも 1 つを、1 つ以上の医薬として許容できる担体および、もし欲するなら他の医薬活性化合物と、必要であれば無菌状態下で、混合することに関する。参考文献としては、再び US-A-6,372,778、US-A-6,369,086、US-A-6,369,087 および US-A-6,372,733、および上に記載された更なる先行技術、ならびに Remington's Pharmaceutical Sciences の最新版のような標準的なハンドブックが挙げられる。

【0145】

50

本発明の製剤標品は、好ましくは単位容量型であることが好ましく、例えば、箱、ブリスター、バイアル、ビン、サチエット、アンプルまたは他のいずれかの適切な単位容量または多用量ホルダーまたは容器（適切なラベルを付けても良い）に適切に包装し、場合によっては製品情報および/または使用に関する指示を含む1つ以上の紙片を入れても良い。一般的にそのような単位容量は、本発明の化合物の少なくとも1つを、1と1000mgの間、通常5と500mgの間を含んでおり、例えば単位容量当り約10、25、50、100、200、300または400mgである。

【0146】

本化合物は、主として使用する特定の標品および治療または予防すべき状態に依存して、経口、経直腸、経眼、経皮、皮下、静脈内、筋肉内または経鼻経路を含む種々の経路から投与することが出来、通常経口および静脈内投与が好ましい。本発明の化合物の少なくとも一つは、一般的に「有効量」投与されるが、その意味は、適切な投与を行った場合、投与された対象に欲する治療または予防効果を達成するために十分な、上記の式I、IIまたはIIIの化合物のいずれかの量である。通常予防または治療されるべき状態および投与経路に依存して、このような有効量は、通常1日当り患者の体重1kg当り、0.01から1000mgであり、より度々は0.1と500mgの間、例えば1と250mgの間で、例としては、患者の体重1kg当り1日、約5、10、20、50、100、150、200または250mgであり、1日用量を1回、1日用量を1回以上に分割して、または実質的に連続的に、例えば点滴を用いて、投与しても良い。投与量、投与経路および更なる治療レジメンは、患者の年齢、性および一般的状態、ならびに治療すべき疾患/症状の性質と重症度に応じて、治療を行う臨床医によって決定されて良い。参考文献としては、再びUS-A-6,372,778、US-A-6,369,086、US-A-6,369,087およびUS-A-6,372,733、および上に記載された更なる先行技術、ならびに Remington's Pharmaceutical Sciences の最新版のような標準的なハンドブックが挙げられる。

10

20

【0147】

従って、更なる側面において、本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物（すなわち、本明細書に記載された線虫または方法を用いて同定、発見および/または開発された化合物）および少なくとも1つの適切な担体（すなわち医薬としての使用に適した担体）を含む組成物および特に医薬として使用するための組成物に関する。本発明はまた、そのような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。

【0148】

本発明の方法に従って、該医薬組成物は治療のコースの過程で異なった時間に別々に投与する事が出来るし、または分割してもしくは単一の組み合わせた形態で同時に投与する事も出来る。本発明はそれ故、同時または交互に治療の全てのそのようなレジメンを包含すると、理解されるべきであり、用語「投与」はそれに従って解釈されるべきである。

30

【0149】

経口投与剤形については、本発明の組成物は、賦形剤、安定剤または不活性希釈剤のような適切な添加剤と混合し、錠剤、コート錠剤、硬カプセル、水溶液、アルコール溶液または油溶液のような適切な投与剤形に、通例の方法でする事が出来る。適切な不活性担体としては、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、乳糖、グルコースまたはデンプン、特にコーンスターチが挙げられる。この場合、調製は乾燥または湿った顆粒の両方として行うことが出来る。適切な油状賦形剤または溶剤としては、ひまわり油またはタラ肝油のような、植物または動物油が挙げられる。水溶液またはアルコール溶液に適した溶剤は水、エタノール、ショ糖液、またはそれらの混合物である。ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールはまた、他の投与剤形のための更なる補助剤として有用である。即時型放出錠剤に関しては、組成物は、微結晶セルロース、リン酸2カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび乳糖、および/または当分野で知られている他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および潤滑剤を含んでも良い。

40

【0150】

経鼻アエロゾルまたは吸入によって投与される場合は、これらの組成物は、医薬製剤の

50

分野において良く知られた技術に従って調製すれば良く、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生体内利用率を増強させるための吸収促進剤、フッ化炭素類、および/または他の溶解または分散剤など当分野で知られている物を用いて生理食塩水中の溶液として調製しても良い。アエロゾルまたは噴霧剤の剤形の投与に適切な医薬組成物は、例えば、医薬として許容できる溶剤、例えばエタノールまたは水もしくはそのような溶剤の混合液中における本発明化合物またはそれらの生理的に許容できる塩の溶液、懸濁液または乳濁液である。もし要求されるなら、組成物はまた、界面活性剤、乳化剤および安定剤、ならびに噴霧剤のような、他の医薬補助剤を更に含むことが出来る。

【0151】

皮下または静脈内投与に関しては、本発明による化合物を、もし欲するならば、溶解剤、乳化剤、または更なる補助剤のような、それに通常使用される物質と共に溶液、懸濁液、または乳化液にする。本発明の化合物をまた、凍結乾燥することも出来、得られる凍結乾燥物は、例えば注射剤または点滴剤の製剤の生産に用いることが出来る。適切な溶剤としては、例えば、水、生理的食塩水またはエタノール、プロパノール、グリセロールのようなアルコール、更に加えてグルコースまたはマンニトール溶液のような糖の溶液、もしくはその代わりに、言及した種々の溶剤の混合物が挙げられる。注射溶液または懸濁液は、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液または等張塩化ナトリウム溶液のような非毒性、非経口投与剤として許容できる希釈剤または溶剤を用いて、もしくは合成モノ-またはジグリセリドを含む無菌、無味無臭のキャリアオイルおよびオレイン酸を含む脂肪酸のような適切な分散または湿潤および懸濁剤を用いて既知の技術を用いて製剤しても良い。

10

20

【0152】

坐薬の剤形で経直腸投与を行う場合、これらの剤形は、本発明による化合物を、通常温度では固体であるが、直腸で液化および/または溶解し薬剤を放出する、ココアバター、合成グリセリドエステルまた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しても良い。

【0153】

本組成物はまた、獣医学の分野においても価値が有り、本明細書における目的に関して、動物における疾患の予防および/または治療を含むのみならず、ウシ、ブタ、ヒツジ、魚等の経済的に重要な動物に関して、動物の成長および/または体重、および/または動物から得られる肉または他の産物の量および/または質を増強させることを包含する。従って、更なる側面において、本発明は、少なくとも1つの本発明化合物と少なくとも1つの担体(すなわち動物用に適している担体)を含む、動物用の組成物に関する。本発明はまた、そのような組成物の調製における本発明の化合物の使用に関する。

30

【0154】

本発明を以下の合成および生物学的な実施例によって示すが、それらは本発明の範囲をいかなる点でも限定するものではない。

【実施例】**【0155】**

本発明を以下の合成および生物学的な実施例によって示すが、それらは本発明の範囲をいかなる事でも限定するものではない。

40

【0156】

特に指示されない限り、化合物の純度は液体クロマトグラフィー/質量分析法(LC/MS)によって以下の如く決定した:

- HPLCシステム: フォトダイオードアレイ検出器Waters996を用いたWaters2690; カラム: C18; 勾配: 3分間で溶媒A(H₂O/ギ酸26.5nM)0%から溶媒B(CH₃CN/ギ酸17nM)80%へ。流速: 2.75ml/min。

- 質量分析器: Micromass Platform LC。イオン化: エレクトロスプレー(極性: 陰および陽)。

【0157】

50

調製用HPLCを用いた化合物の精製は以下のように行った：

HPLCシステム：Shimadzu SPD-10A検出器を用いるShimadzuSCL-10A

カラム：20x200mm、C18フェーズ、Nucleosil(100オングストローム 100 μm)

溶媒A：H₂O / ギ酸26.5 nM；溶媒B：CH₃CN / ギ酸17 nM

NMRスペクトルは指示された溶媒を内部参照として用いて、Varian Mercury 300 MHz NMRで測定した。融点はBuechi B-540で測定し、補正は行わなかった。使用した全ての試薬は、購入するか、またはそれ自体知られた方法で調製した。

【0158】

その他の分析（または調製）技術：

特に指示されない限り、調製HPLCによる精製は、C-18カラム（Nucleosil, 100オングストローム, 100 μm, 20x200 mm）およびいろいろな勾配（水、アセトニトリル、ギ酸）を用いてShimadzuSCL-10A（215および254 nmでUV検出、SPD-10A検出器）で行った。

【0159】

キラルHPLC（分析および調製）は、Chiralcel OD-H（トリス-3,5-ジメチルフェニルカルバメート、46x250または100x250 mm、5 μm）、Chiralcel OJ（トリス-メチル安息香酸、46x250または100x250 mm、5 μm）、Chiralpak AD（トリス-3,5-ジメチルフェニルカルバメート、46x250、10 μm）およびChiralpak AS（トリス-(S)-1-フェニルエチルカルバメート、46x250、10 μm）のような、Chiral Technologies Europe (Illkirch, France)製のいろいろなカラムを用いて、ShimadzuSCL-10A（215および254 nmでUV検出、SPD-10A検出器）で行った。

* 溶出液：エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、メタノール、ブタノール、ペントタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンのような溶剤の混合物。

* 流速：1と50 ml / 分の間。

【0160】

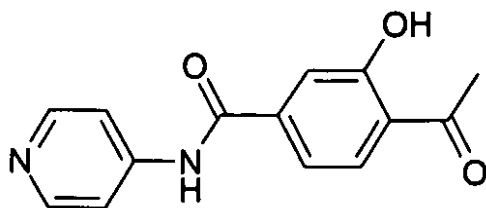
実施例1：中間体：

次の中間体および一般的手法が、本明細書に記載された化合物を調製するために用いられた。

【0161】

中間体1：4-アセチル-3-ヒドロキシ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド

【化13】



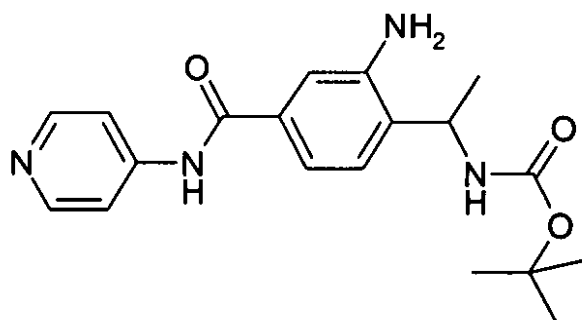
4-アセチル-3-ヒドロキシ-安息香酸（それ自体知られた方法で調製された、1.7g）のジメチルホルムアミド(DMF)溶液(0.25M)に、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)（3当量）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)（0.3当量）およびTBTU(1.3当量)を加えた。反応混合液を室温で5分間攪拌し、それから4-アミノピリジン（1当量）を加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌し、その後蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解した。有機層を1M NaHCO₃で洗浄し、0.1N HClで抽出した。酸性水層を1M NaHCO₃で中和しpH=8にし、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発して黄色粉を得た（収率50%）。LC/MS: 1.34 min, ES⁺: 257; ES⁻: 255。

【0162】

中間体2：{1-[2-アミノ-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-エチル}-カルバ

ミン酸 tert-ブチルエステル

【化 1 4】



10

4-アセチル安息香酸メチルエステル(5g)のEtOH溶液(0.25M)に、DIEA(4当量)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(3当量)を続けて加えた。反応混合液を一夜55℃で攪拌した。反応混合液を室温まで冷やし溶媒を蒸発させた。残渣に水を加えた。水層をジクロロメタン(DCM)(3x100ml)で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。溶媒を蒸発して、4-[1-(ヒドロキシイミノ)-エチル]-安息香酸メチルエステルをベージュ色の粉末として得た(収率91%、5.2g)。

【0163】

4-[1-(ヒドロキシイミノ)-エチル]-安息香酸メチルエステル(5.2g)の酢酸溶液に活性化亜鉛(10当量)を加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。亜鉛をろ過して除き、ろ液を蒸発した。残渣を1N NaOHで希釈し、DCMで抽出した。有機層を合わせてMgSO₄上で乾燥した。溶媒を真空下で除いた。得られた固体を1N HClに溶解し、それから凍結乾燥し、4-(1-アミノ-エチル)-安息香酸メチルエステル塩酸塩をベージュ色の粉末として得た(収率81%)。

20

【0164】

4-(1-アミノ-エチル)-安息香酸メチルエステル塩酸塩(4.7g)をDCMに懸濁し、0℃に冷却した。DIEA(3当量)および無水トリフルオロ酢酸(1.1当量)を連続して加え、混合反応液を2時間0℃で2時間攪拌した。反応混合液をDCMで希釈した。有機層を、連続的に1M Na₂CO₃、1M HClおよび食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥した。DCMを蒸発させ、4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-エチル]-安息香酸メチルエステルの5.8gをベージュ色のゴムとして得た(収率98%)。

30

【0165】

4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-エチル]-安息香酸メチルエステル(4.6g)を-30℃で硫酸に溶解し、濃硝酸(1.1当量)を加えた。反応混合液を2時間攪拌し、温度を-30℃から-10℃にした。-10℃で水を加えた後、DCMを加えた。有機層を水と食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。DCMを蒸発させ、3-ニトロ-4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-エチル]-安息香酸メチルエステルを橙色粉末として得た収率100%)。

【0166】

3-ニトロ-4-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-エチル]-安息香酸メチルエステル(5.4g)のEtOH溶液に、NaOH(4当量)を加えた。反応混合液を40℃で1時間攪拌した。反応混合液を1N HClでpH=7に中和した。水を蒸発させ、4-(1-アミノ-エチル)-3-ニトロ-安息香酸3.5gを、塩との混合物中に得た。粗残渣を、EtOH/水の混合物に溶解し、Na₂CO₃(2当量)および(BOC)₂O(1.1当量)を加えた。反応混合液を室温で12時間攪拌し、DCMで希釈した。水層をDCMで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。DCMを蒸発させ、4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-3-ニトロ-安息香酸を得、更に精製することなしに用いた。粗4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-3-ニトロ-安息香酸(3.6g)をDMFに溶解し(0.25M)、DIEA(3当量)、HOBt(0.3当量)およびTBTU(1.3当量)を加えた。反応混合液を室温で5分間攪拌し、4-アミノピリジン(1当量)を加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌し、その後蒸発させた。残渣を飽和Na₂CO₃水溶液に溶解した。水層をDCMで抽出した(3x100ml)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥

40

50

した後、蒸発させた。{1-[2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/シクロヘキサン/MeOH: 1/1/0; 1/0/0および4/0/1)によって精製し、{1-[2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを淡褐色粉末として得た(収率62%)。

【0167】

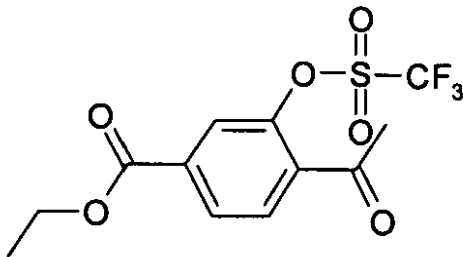
{1-[2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.96g)のMeOH溶液にPd/C(10%)を加えた。反応混合液を室温で水素5atm下で6時間攪拌した。Pd/Cはろ過して除いた。ろ液を蒸発させ、残渣をDCMに溶解した。有機層を水および食塩水にて洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、蒸発させて表題の産物をベージュ色の粉末として得た(収率83%)。T_{ret}: 1.48 min、ES⁺: 357; ES⁻: 355、純度: 90%。

10

【0168】

中間体3: 4-アセチル-3-スルホニルオキシ-安息香酸エチルエステル

【化15】



20

THF13mlおよび水2ml混合液中の1-(4-ブromo-2-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン(1g)に酢酸カリウム(1当量)に、1,3-ビス-ジフェニルホスフィノプロパン(0.02当量)および酢酸パラジウム-(II)(0.04当量)を加えた。反応混合液を、COの50 atm下、150 で3時間攪拌し、その後ろ過した。ろ液をMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させて4-アセチル-3-ヒドロキシ-安息香酸819 mgを白色粉末として得、更に精製する事無く使用する(収率98%)。

30

【0169】

4-アセチル-3-ヒドロキシ-安息香酸(819 mg)のエタノール溶液(8ml)に、濃塩酸2mlを加えた。混合物を4時間100 で攪拌し、蒸発させた。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH:95/5)によって精製し、4-アセチル-3-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステル600mgを白色粉末として得た(収率64%)。

【0170】

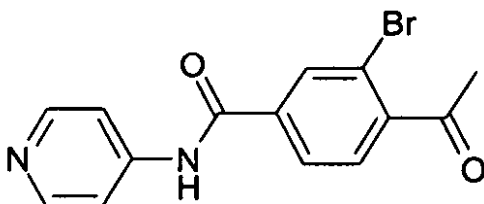
4-アセチル-3-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステル(550mg)のDCM溶液(10ml)にピリジン(2当量)を加えた。混合液を0 に冷却し無水トリフルオロメタンスルホン酸(1.1当量)を滴下して加えた。混合液を0 で1時間、室温で3時間攪拌した。粗褐色固体1.6gを得、次の段階に直接用いた(塩との混合物)。T_{ret}: 2.75 分、ES⁺: 287; ES⁻: 285。

40

【0171】

中間体4: 4-アセチル-3-ブromo-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド

【化16】



50

臭素(7ml、0.14mol)を4-エチル安息香酸(15.0g、0.10mol)の酢酸(300ml)、硝酸(65ml)および水(50ml)溶液に加えた。激しく攪拌しながら、硝酸銀(17.0g、0.10mmol)水溶液(50ml)を滴下して加えた。反応混合液を室温で一夜攪拌し、黄色の固体沈殿物を得た。沈殿物をろ過して集め、水で良く洗浄し、 CHCl_3 で数回抽出した。溶液を、水で洗浄し、溶媒を減圧下除き、3-プロモ-4-エチル安息香酸(11.8 g、収率52 %)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl_3): 1.26 ppm (t, 3H, J = 7.8 Hz); 2.83 ppm (q, 2H, J = 7.8 Hz); 7.34 ppm(d, 1 H, J = 8.1 Hz); 7.97 ppm (dd, 1 H, J = 8.1 & 1.8 Hz); 8.27 ppm (d, 1 H, J = 1.8 Hz)。

【0172】

酸化クロム(VI) (24.2 g、24.2 mmol)を酢酸(100ml)および無水酢酸(70ml)に溶解した。3-プロモ-4-エチル安息香酸(10.31 g、45.2 mmol)の酢酸溶液(100ml)を滴下して加えた。3-プロモ-4-エチル安息香酸は、滴下漏斗に部分的に結晶化した。酢酸(2x20ml)で洗い流した。室温、窒素雰囲気中で反応混合液を一夜攪拌した。水(1L)を加えた後、混合液をジエチルエーテルで抽出した(4x200ml)。採取した有機層を水で洗浄し、活性炭を加えてろ過した。4-アセチル-3-プロモ安息香酸(8.12 g、収率74 %)は、緑色固体として分離された。¹H NMR(300 MHz, CDCl_3): 2.66 ppm (s, 3H); 7.51 ppm (d, 1 H, J = 8.1 Hz); 8.10 ppm(dd, 1 H, J = 8.1 Hz & 0.1 Hz); 8.35 ppm(d, 1 H, J = 0.1 Hz)。

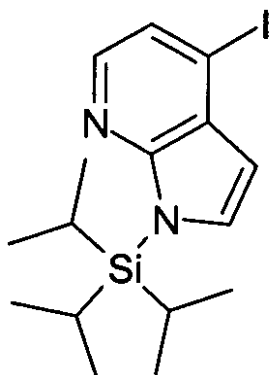
【0173】

4-アセチル-3-プロモ安息香酸(6.64 g、26.6mmol)のジオキサン(130ml)およびDMF(1ml)溶液に、4-アミノピリジン(5.02g、53.1mmol)、DIPEA (5.0ml、53.1mmol)およびTBTU(13.13g、40.0mmol)を加えた。混合液を室温、窒素雰囲気下で一夜攪拌した。水で反応を停止させた後、混合液をTBMEで抽出(3x)した。採取した有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下除いた後、カラムクロマトグラフィーにより精製した(Al_2O_3 、ヘプタン/酢酸エチル勾配)。4-アセチル-3-プロモ-N-ピリジン-4-yl-ベンズアミド(6.65 g、78 %)を、黄色油として分離した。¹H NMR(300 MHz, CDCl_3): 2.63 ppm (s, 3H); 7.43 ppm (d, 1 H, J = 8.0 Hz); 7.67 ppm(d, 2H, J = 4.7 & 1.7 Hz); 7.83 ppm (d, 1 H, J = 8.0 Hz); 8.08 ppm (d, 1H, J = 1.7 Hz); 8.51 ppm (dd, 2H, J = 4.7 & 1.7 Hz); 9.21 ppm(s, 1 H)。

【0174】

中間体5 : 4-ヨード-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【化17】



1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(10 g)をDME/ヘプタン(1:2)、200ml)に溶解した。反応混合液を0℃まで冷やし、mCPBA(2.1当量)をゆっくり加えた。反応液は黄変し沈殿物が生じた。DM-ヘプタン(1:2)混合液(50ml)を加え、スラリーを室温で6.5時間攪拌した。沈殿物をろ過し、DM-ヘプタン(1:2)で洗浄した。水中のアザインドールN-オキシドの塩のスラリー(100ml)を30質量% K_2CO_3 で処理してpHを約9.5-10.5に上げた。最初に黒い溶液が形成された。スラリーを0から5℃に16時間冷却し、沈殿物を回収するためにろ過した。沈殿物を更なる水で洗浄し、その後乾燥して1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシドをピンクの粉末として得た(収率70%)。

10

20

30

40

50

【0175】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド(3.67g)および臭化テトラメチルアンモニウム(1.5当量)をDMF(15ml)中に加えた。混合物を0℃に冷却し、無水メタンスルホン酸(2当量)を小分けして加えた。懸濁液を室温にし5.5時間攪拌した。反応混合液を水(70ml)に注ぎ、4M NaOHで中和した。水(60ml)を加え、産物をDCMで抽出し、水で洗い、MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって(DCMからDCM/MeOH19:1)精製し、4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを黄色油として得た(収率21%)。

【0176】

フラスコに4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.5g)および乾燥したTHF(12ml)を入れた。混合液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(418mg、60%の鉱物油中の分散体)を小分けして加えた。15分後、クロロ-トリイソプロピルシラン(0.75当量)を加え、フラスコを密閉し、80℃で3.5時間熱した。反応混合液を室温に冷却し、飽和NH₄Cl溶液で中和し、ヘキサンで抽出した。有機層を合わせてMgSO₄上で乾燥し真空下で濃縮した。シリカゲルの小カラムを用いての(溶出液:100%ヘキサン)ろ過後、4-ブromo-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを無色の油として得た(収率15%)。

10

【0177】

二頸丸底フラスコを窒素気流下で乾燥させた。フラスコに4-ブromo-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(140mg)および乾燥THF(3ml)を入れた。混合液を-85℃に冷却し、tert-ブチルリチウム(ペンタン中1.5M、1.6当量)を滴下して加えた。15分後(黄色)、THF(2ml)中のヨー素(1当量)を加えた。50分後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、混合液を室温にした。産物を酢酸エチルで抽出(x3)し、Na₂S₂O₃溶液および水で洗浄した後、MgSO₄上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、ヨー素および脱臭素化した化合物(4:1)の混合物を得た。4-ヨード-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン100%)精製し、表題の化合物を無色油状物質として得た(収率46%)。

20

【0178】

実施例2: 一般的合成手法

プロトコルA:

トルエンおよびMeOH(4/1)中の中間体3(1当量)に炭酸ナトリウム(4当量)、対応するボロン酸(1.5当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.2当量)を加えた。混合液を75℃で1時間攪拌し、トルエンを加えた。有機層を1M Na₂CO₃で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣を半調製LC/MSによって精製した。

30

【0179】

1,4-ジオキサンの(0.25M)中の前述の化合物(1当量)の溶液に、1M NaOH(1当量)を加えた。混合液を50℃で15分攪拌した。1N HCl(単位pH=2)およびDCMを混合液に加えた。有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。

【0180】

前述の安息香酸誘導体を、中間体1または中間体2について記述したプロトコルに従って、4-アミノピリジンとカップリングさせた。

40

【0181】

前述のケトン誘導体を、中間体2について記述した手法に従って、オキシムに転換した。該オキシムを、中間体2について記述したプロトコルに従って最終的に還元した。

【0182】

最終化合物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーまたは調製用HPLCのいずれかで精製した。

【0183】

プロトコルB:

トルエン中の中間体4(1当量)の溶液(0.25M、必要ならMeOHを数滴加える)に炭酸水素ナトリウム(4当量)、対応するボロン酸(1.5当量)およびテトラキス(トリフェニル

50

ホスフィン)パラジウム(0) (0.2当量)を順番に加えた。反応混合液を70 °Cで12時間から48時間攪拌し、その後室温まで冷やした。溶媒を蒸発させ、残渣をDCMと0.5N HClの間で分配した。産物は、0.5N HClで抽出し、水層のpHを12にした(2N NaOHを用いて)。化合物をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣を調製用HPLCによって精製するか、または更に精製せずに、次の段階に用いた。

【0184】

前述のケトン誘導体を、中間体2に関して記述した手法に従って、オキシムに転換した。該オキシムを、中間体2に関して記述したプロトコルに従って最終的に還元した。

【0185】

最終化合物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーまたは調製用HPLCのいずれかで精製した。

10

【0186】

プロトコルC:

DMF中の中間体1(1当量)の溶液(0.25 M)に、K₂CO₃(10当量)および対応するハロゲン化された誘導体(5当量):化合物8、9、10、11および12の標品に対してそれぞれ2-プロモエタノール、3-プロモプロパノール、(2-プロモ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、(3-プロモ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、および臭化ベンジル。反応混合液を60 °C一夜攪拌し、蒸発させた。残渣を水とEtOAcの間で分配した。産物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣はシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーまたは調製用HPLCで精製した。

20

【0187】

無水エタノール中の前述の化合物(1当量)溶液(0.25 M)に、DIEA(1.6当量)ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.6当量)を加えた。反応混合液を80 °Cで2から12時間攪拌し、その後室温に冷却した。溶媒を蒸発させた(中間体オキシムが遊離アルコールを含む場合は、更なる操作無しに次の段階へ進んだ)。残渣を水に懸濁し、固体をろ過して採取し、水で洗浄した。

【0188】

オキシム(1当量)を酢酸に溶解し(0.25 M)、活性化亜鉛(10当量)を加えた。南欧混合液を室温で3時間攪拌した。亜鉛をろ過して除き、ろ液を蒸発させた。残渣を2N NaOHに溶解した(pH=14)。産物をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、最後に蒸発させた。

30

【0189】

適宜、tert-ブトキシカルボニル基は、適切な溶媒中で(メタノール、ジエチルエーテルまたは1,4-ジオキサン)HClガス(または3N HCl)を用いて除いた。

【0190】

プロトコルD

【0191】

DMF中の中間体2(1当量)の溶液(0.25 M)に、対応するイソシアネートまたはイソチオシアネート(1.2当量)を加えた。反応混合液を室温で2から4時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣に水を加えた。産物をEtOAcまたはDCMで抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥し、それから蒸発させた。残渣はシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーまたは調製用HPLCで精製した。

40

【0192】

tert-ブトキシカルボニル基は、適切な溶媒中で(メタノール、ジエチルエーテルまたは1,4-ジオキサン)HClガス(または3N HCl)を用いて除いた。

【0193】

プロトコルE

トルエン中の中間体2(1当量)の懸濁液(0.25M)に炭酸水素ナトリウム(4当量)、対応するハロゲン化誘導体(1.5当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.2当量)を順番に加えた。反応混合液を60 °Cで一夜攪拌した。トルエンを

50

蒸発させ、残渣にDCMを加えた。有機層を水と食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。産物は、1NHClで抽出し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーまたは調製用HPLCによって精製するか、または更に精製せずに用いた。

【0194】

tert-ブトキシカルボニル基は、適切な溶媒中で（メタノール、ジエチルエーテルまたは1,4-ジオキサン）HClガス（または3N HCl）を用いて除いた。

【0195】

プロトコルF

DMF中の中間体2（1当量）の溶液（0.25 M）に、対応するアルデヒド（1.5当量）を加えた。反応混合液を室温で20分間攪拌した。その後NaHB(OAc)₃（5当量）小分けして加えた。反応混合液を室温で6時間攪拌した。混合液に水を加えて、産物をDCMで抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄上で乾燥し、それから部分的に蒸発させた。NaBH₄（5当量）を加え、混合液を一夜攪拌した。1N HClを混合液に加えてpH=7にし、DCMを加えた。有機層を水および食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣はシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーかまたは調製用HPLCで精製した。

10

【0196】

tert-ブトキシカルボニル基は、適切な溶媒中で（メタノール、ジエチルエーテルまたは1,4-ジオキサン）HClガス（または3N HCl）を用いて除いた。

【0197】

プロトコルG

対応するカルボン酸（1当量）のDCM懸濁液（または溶液）（0.25 M）に、塩化オキサリル（2.5当量）およびDMF（1滴）を加えた。混合液を室温で2時間攪拌し、その後蒸発させ、対応する塩化アシルを得、それらを更に精製せずに用いた。

20

【0198】

塩化アシルを最小限のアセトニトリルに溶解し、それから中間体2（1当量）のアセトニトリル溶液に加えた。反応混合液を2から12時間室温（または40℃）で、窒素雰囲気下攪拌した。反応混合液を蒸発させ、残渣を水とDCMの間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。有機層を蒸発させ、残渣はシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーかまたは調製用HPLCで精製した。

【0199】

tert-ブトキシカルボニル基は、適切な溶媒中で（メタノール、ジエチルエーテルまたは1,4-ジオキサン）HClガス（または3N HCl）を用いて除いた。

30

【0200】

実施例3：本発明の化合物の合成：

立体配置の属性

Cahn-Ingold-Prelog システムを用いて、不斉炭素上の4つの基を、配列決定規則のセットに対して順序を決め、キラル中心の絶対配置の帰属を決定した。Cahn; Ingold; Prelog Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 385-415を参照。

【0201】

分子の名称

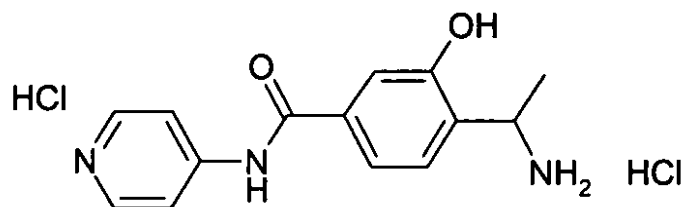
分子の名称を帰属させるために、ソフトウェア-MDL ISIS^(TM) / Draw 2.5を用いた。

40

【0202】

化合物1：4-(1-アミノ-エチル)-3-ヒドロキシ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化18】



10

中間体 1 (104 mg) の無水エタノール溶液に、DIEA (1.6当量) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.6当量) を加えた。反応混合液を60 で2時間攪拌し、それから室温に冷却した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に懸濁した。固体をろ過により採取し水で洗浄した。3-ヒドロキシ-4-[1-(ヒドロキシイミノ)-エチル]-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミドを、白色粉末として得た (収率66%)。

【0203】

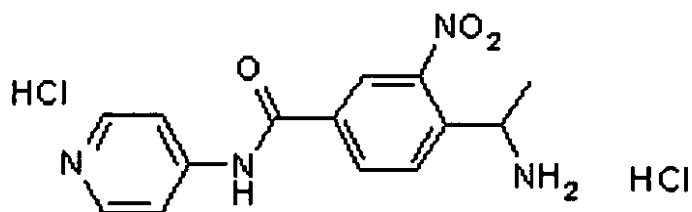
3-ヒドロキシ-4-[1-(ヒドロキシイミノ)-エチル]-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド (73 mg) を酢酸 (1.5 ml) に溶解し、活性化亜鉛 (10当量) を加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。亜鉛をろ過して除き、ろ液を蒸発させ、残渣を水に溶解した。産物をイオン交換樹脂 (DOWEX 50WX4-400) のカラムによって精製した。塩酸塩の形成後、表題化合物をベージュ色の粉末として得た (収率77%)。T_{ret}: 0.30 分、ES⁺: 258; ES⁻: 256。純度: 96%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆); 1.54 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz); 4.63 ppm (m, 1 H); 7.31 ppm (s, 1 H); 7.36 ppm (s, 2H); 8.10 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz); 8.47 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz)。

20

【0204】

化合物 2 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-ニトロ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化19】



30

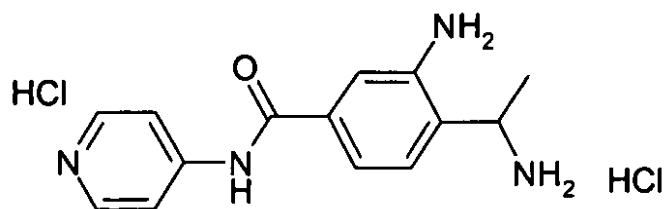
{1-[2-アミノ-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (中間体 2 に記載された標品、2.71 mg) を3N HCl に溶解した。反応混合液を室温で2時間攪拌した。水を蒸発させた後、残渣を調製用HPLCで精製し、表題の化合物を白色粉末として得た (収率46%)。T_{ret}: 0.81 分、ES⁺: 288; ES⁻: 286。純度: 100%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆); 1.59 ppm (d, 3H, J = 6.6 Hz); 4.90 ppm (m, 1 H); 8.01 ppm (d, 1 H, J = 8.3 Hz); 8.21 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz); 8.39 ppm (dd, 1 H, J = 8.3 & 1.8 Hz); 8.62 ppm (d, 1 H, J = 1.8 Hz); 8.68 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz)。

40

【0205】

化合物 3 : 3-アミノ-4-(1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化 2 0】



10

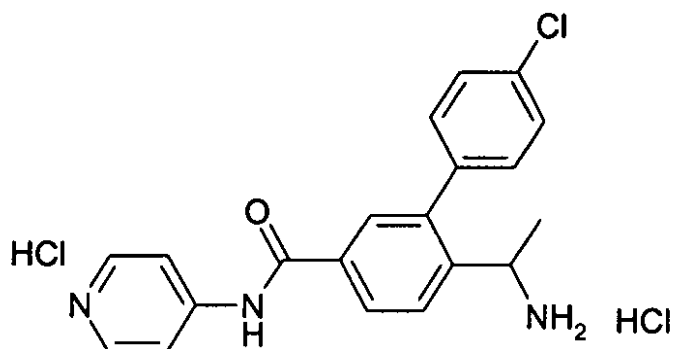
表題化合物は、中間体 2 から出発して、化合物 2 の手法に従って調製した。化合物は、調整用HPLCによって精製し、白色粉末として表題化合物を得た（収率82%）。 T_{ret} : 0.69分、 ES^+ : 258 ; ES^- : 256。純度 : 100 %。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.44 ppm (d, 3H, $J = 6.6$ Hz) ; 4.57 ppm (m, 1 H) ; 7.33 ppm (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz) ; 7.39 ppm (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz) ; 7.49 ppm (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz) ; 8.34 ppm (d, 2H, $J = 7.2$ Hz) ; 8.74 ppm (d, 2H, $J = 7.2$ Hz)。

【 0 2 0 6】

化合物 4 : 6-(1-アミノ-エチル)4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド2塩酸塩

20

【化 2 1】



30

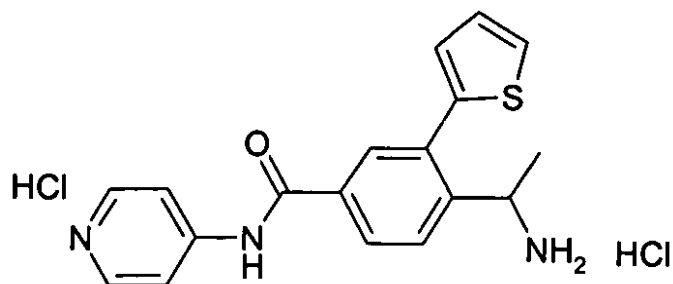
表題の化合物は、中間体 3 および4-クロロフェニル-ボロン酸から出発して、一般プロトコル A または B に従って調製し、ベージュ色の粉末として得た（手法 A を用いた場合総合収率8%、手法 B を用いた場合20%）。 T_{ret} : 1.30分、 ES^+ : 353 ; ES^- : 351。純度 : 100 %。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.45 ppm (d, 3H, $J = 6.9$ Hz) ; 4.27 ppm (m, 1 H) ; 7.49 ppm (d, 2H, $J = 8.4$ Hz) ; 7.60 ppm (d, 2H, $J = 8.4$ Hz) ; 7.94 ppm (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz) ; 8.03 ppm (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz) ; 8.20 ppm (dd, 1 H, $J = 8.4$ & 1.5 Hz) ; 8.30 ppm (d, 2H, $J = 6.4$ Hz) ; 8.72 ppm (d, 2H, $J = 6.4$ Hz) ; 11.70 ppm (s, 1 H)。

【 0 2 0 7】

化合物 5 : 4-(1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフェン-2-イル-ベンズアミド2塩酸塩

40

【化 2 2】



10

表題の化合物は、中間体 3 および 2-チオフェンボロン酸を出発物質として、一般プロトコル A に従って調製し、ベージュ色粉末得た(総合収率 5.6%)。T_{r_et}: 1.09 分, ES⁺: 324; ES⁻: 322。純度: 100%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.52 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz); 4.53 ppm (m, 1H); 7.23 ppm (m, 1H); 7.30 ppm (dd, 1H, J = 5.1 & 1.2 Hz); 7.75 ppm (dd, 1H, J = 5.1 & 1.2 Hz); 8.06 ppm (d, 1H, J = 1.5 Hz); 8.09 ppm (d, 1H, J = 8.1 Hz); 8.25 ppm (dd, 1H, J = 8.1 & 1.5 Hz); 8.38 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz); 8.74 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz); 11.84 ppm (s, 1H)。

【 0 2 0 8】

化合物 6 : 6-(1-アミノ-エチル)-4'-メトキシ-ビフェニル-3-カルボン酸 ピリジン-4-イルアミド 2 塩酸塩

20

【化 2 3】



30

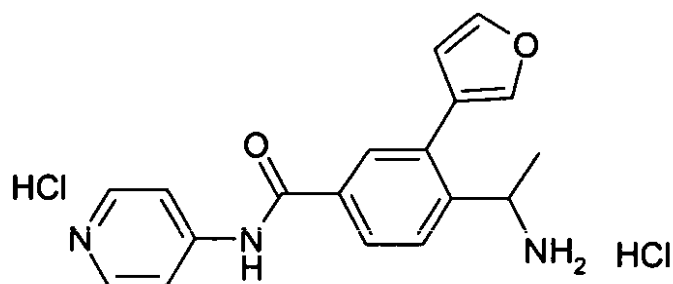
表題の化合物は、中間体 3 および 4-メトキシフェニル-ボロン酸を出発物質として、一般プロトコル A に従って調製し、白色粉末得た(総合収率 5.6%)。T_{r_et}: 1.25 分, ES⁺: 348; ES⁻: 346。純度: 97%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.50 ppm (d, 3H, J = 6.6 Hz); 4.55 ppm (m, 1H); 7.08 ppm (d, 2H, J = 8.7 Hz); 7.37 ppm (d, 2H, J = 8.7 Hz); 7.92 ppm (d, 1H, J = 1.5 Hz); 8.00 ppm (d, 1H, J = 8.4 Hz); 8.16 ppm (dd, 1H, J = 8.4 & 1.5 Hz); 8.33 ppm (d, 2H, J = 6.9 Hz); 8.73 ppm (d, 2H, J = 6.9 Hz); 11.69 ppm (s, 1H)。

【 0 2 0 9】

化合物 7 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-フラン-3-イル-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド 2 塩酸塩

40

【化 2 4】



10

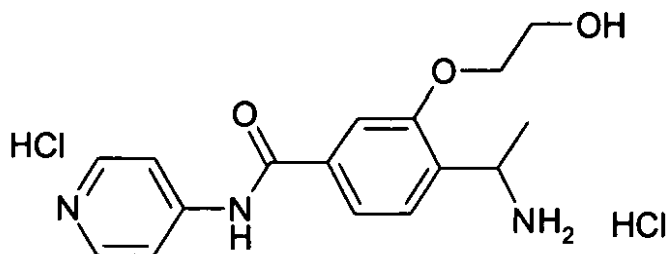
表題の化合物は、中間体 3 および 3-フランボロン酸を出発物質として、一般プロトコル A に従って調製し、ベージュ色粉末得た(総合収率8.4%)。T_{ret} : 0.85 分、ES⁺ : 308 ; ES⁻ : 306。純度 : 97 %、¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.50 ppm (d, 3H, J = 6.6 Hz) ; 4.55 ppm (m, 1 H) ; 6.86 ppm (s, 1 H) ; 7.87 ppm (t, 1 H, J = 1.8 Hz) ; 8.00-8.03 ppm (m, 2H) ; 8.06 ppm (d, 1 H, J = 1.5 Hz) ; 8.15 ppm (dd, 1 H, J = 8.1 & 1.5 Hz) ; 8.42 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz) ; 8.74 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz) ; 11.89 ppm (s, 1 H)。

【 0 2 1 0】

化合物 8 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

20

【化 2 5】



30

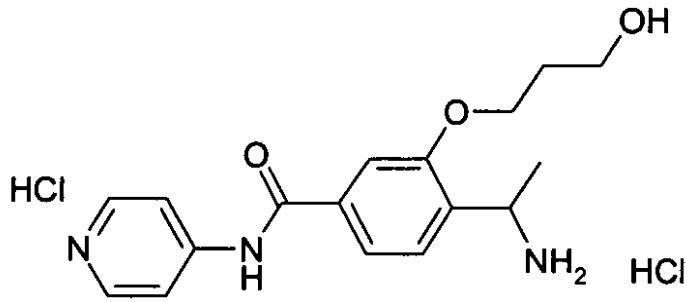
表題の化合物は、中間体 1 および 2-プロモエタノールを出発物質として、一般プロトコル C に従って調製し、白色粉末得た(総合収率29%)。T_{ret} : 1.00 分、ES⁺ : 302 ; ES⁻ : 300。純度 : 100 %。NMR (300MHz, DMSO-d₆) : 1.50 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz) ; 3.77 ppm (t, 2H, J = 4.8 Hz) ; 4.22 ppm (t, 2H, J = 4.8 Hz) ; 4.70 ppm (m, 1 H) ; 7.63 ppm (d, 1 H, J = 8.1 Hz) ; 7.75 ppm (dd, 1 H, J = 8.1 & 1.5 Hz) ; 7.78 (d, 1H, J = 1.5 Hz) ; 8.45 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz) ; 8.74 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz) ; 11.91 (s, 1H)。

【 0 2 1 1】

化合物 9 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

40

【化 2 6】



10

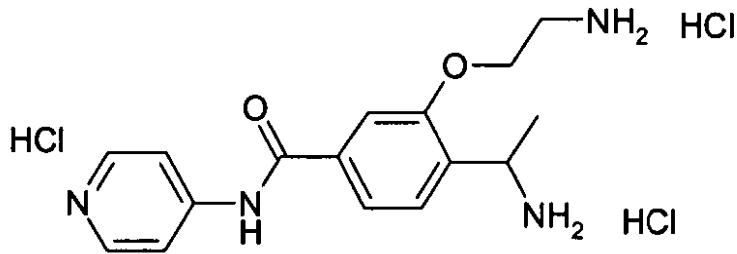
表題の化合物は、中間体 1 および 3-プロモプロパノールを出発物質として、一般プロトコル C に従って調製し、白色粉末得た (総合収率 10%)。T_{r,et} : 1.06 分、ES⁺ : 316 ; ES⁻ : 314。純度 : 95 %。NMR (300MHz, DMSO-d₆ + D₂O) : 1.47 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz) ; 1.94 ppm (m, 2H) ; 3.59 ppm (t, 2H, J = 6.0 Hz) ; 4.22 ppm (t, 2H, J = 6.0 Hz) ; 4.66 ppm (m, 1 H) ; 7.58 ppm (d, 1 H, J = 8.1 Hz) ; 7.64 ppm (d, 1 H, J = 1.5 Hz) ; 7.69 ppm (dd, 1 H, J = 8.1 & 1.5 Hz) ; 8.33 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz) ; 8.73 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 1 2】

化合物 1 0 : 3-(2-アミノ-エトキシ)-4-(1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド 3塩酸塩

20

【化 2 7】



30

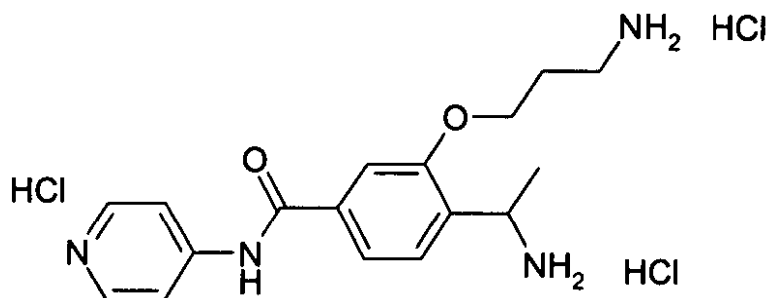
表題の化合物は、中間体 1 および (2-プロモ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを出発物質として、一般プロトコル C に従って調製し、白色粉末を得た (総合収率 21%)。T_{r,et} : 0.84 分、ES⁺ : 301 ; ES⁻ : 299。純度 : 96 %。¹H NMR (300 MHz, D₂O) : 1.55 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz) ; 3.44 ppm (t, 2H, J = 4.8 Hz) ; 4.37 ppm (t, 2H, J = 4.8 Hz) ; 4.87 ppm (m, 1 H) ; 7.49 ppm (d, 1 H, J = 7.5 Hz) ; 7.51 ppm (s, 1 H) ; 7.57 ppm (d, 1 H, J = 7.5 Hz) ; 8.15 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz) ; 8.51 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 1 3】

化合物 1 1 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-アミノ-プロピル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド 3塩酸塩

40

【化 2 8】



50

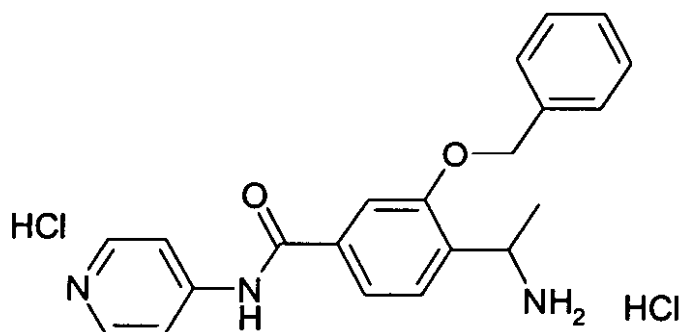
表題の化合物は、中間体 1 および(3-プロモ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを出発物質として、一般プロトコル C に従って調製し、白色粉末得た(総合収率26%)。T_{ret}: 0.84 分、ES⁺: 315; ES⁻: 316。純度: 96%。¹H NMR (300 MHz, D₂O): 1.55 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz); 2.15 ppm (m, 1 H); 3.13 ppm (t, 2H, J = 7.2 Hz); 4.21 ppm (m, 2H); 4.77 ppm (m, 1 H); 7.45 ppm (d, 1 H, J = 7.8 Hz); 7.48 ppm (d, 1 H, J = 1.5 Hz); 7.53 ppm (dd, 1 H, J = 7.8 Hz & 1.5 Hz); 8.15 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz); 8.50 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz)。

【0214】

化合物 1 2 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-ベンジルオキシ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

10

【化29】



20

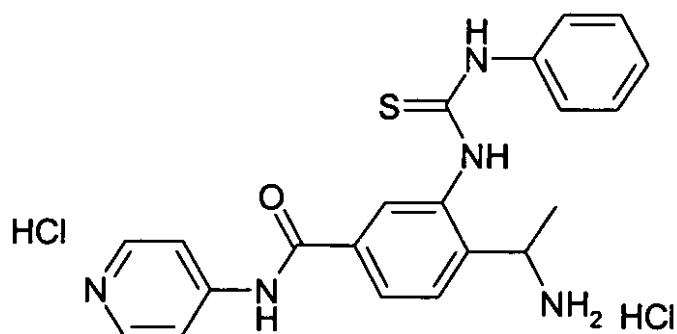
表題の化合物は、中間体 1 および臭化ベンジルを出発物質として、一般プロトコル C に従って調製し、白色粉末得た(総合収率20%)。T_{ret}: 1.40 分、ES⁺: 348; ES⁻: 346。純度: 92%。¹H NMR (300 MHz, D₂O): 1.54 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz); 4.68 ppm (m, 1 H); 5.21 ppm (s, 2H); 7.29-7.52 ppm (m, 8H); 8.11 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz); 8.48 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz)。

【0215】

化合物 1 3 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-フェニル-チオウレイド)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

30

【化30】



40

表題の化合物は、中間体 2 およびフェニルイソチオシアネートを出発物質として、一般プロトコル D に従って調製し、ベージュ色粉末得た(総合収率35%)。T_{ret}: 0.98分、ES⁺: 392; ES⁻: 390。純度: 95%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.54 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz); 4.62 ppm (m, 1 H); 7.15 ppm (t, 1 H, J = 7.4 Hz); 7.35 ppm (dd, 1 H, J = 7.4 Hz); 7.59 ppm (d, 2H, J = 7.4 Hz); 7.83 ppm (d, 1 H, J = 8.2 Hz); 8.03 ppm (s, 1 H); 8.33 ppm (d, 2H, J = 7.1 Hz); 8.75 ppm (d, 2H, J = 7.1 Hz); 10.03 ppm (s, 1 H); 10.62 ppm (s, 1 H); 11.62 ppm (s, 1 H)。

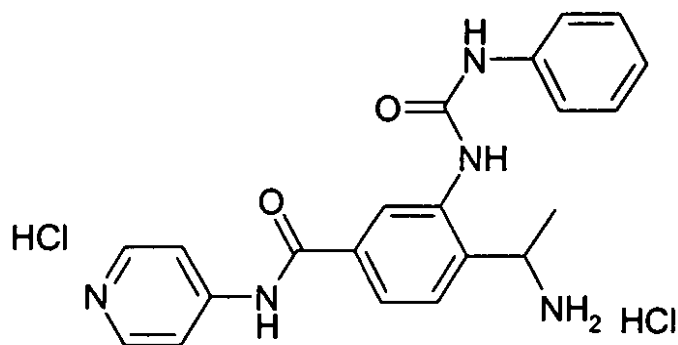
【0216】

化合物 1 4 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-フェニル-ウレイド)-N-ピリジン-4-イル-ベンズ

50

アミド2塩酸塩

【化31】



10

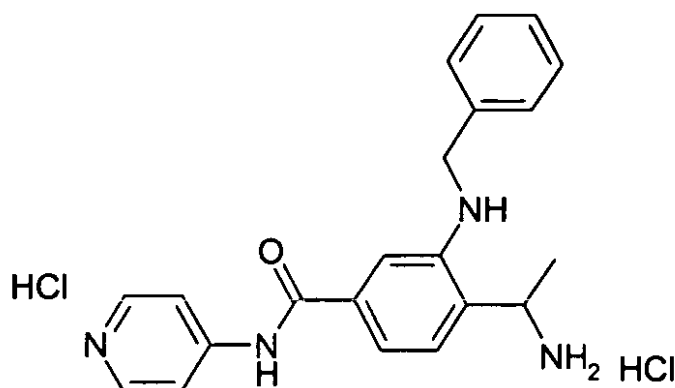
表題の化合物は、中間体2およびフェニルイソシアネートを出発物質として、一般プロトコルDに従って調製し、ベージュ色粉末得た(総合収率82%)。T_{ret}: 1.05分、ES⁺: 376; ES⁻: 374。純度: 100%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.53 ppm (d, 3H, J = 6.9 Hz); 4.90 ppm (m, 1H); 7.15 ppm (t, 1H, J = 7.4 Hz); 7.27 ppm (dd, 1H, J = 7.5 Hz); 7.48 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz); 7.78 ppm (d, 1H, J = 8.2 Hz); 7.89 ppm (dd, 1H, J = 8.2 & 1.6 Hz); 8.32 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz); 8.38 ppm (d, 1H, J = 1.8 Hz); 8.75 ppm (d, 2H, J = 7.5 Hz); 9.22 ppm (s, 1H); 9.86 ppm (s, 1H); 11.61 ppm (s, 1H)。

20

【0217】

化合物15: 4-((1-アミノ-エチル)-3-ベンジルアミノ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化32】



30

表題の化合物は、中間体2および臭化ベンジルを出発物質として、一般プロトコルEに従って調製し、黄色粉末得た(総合収率72%)。T_{ret}: 1.08分、ES⁺: 347。純度: 100%。

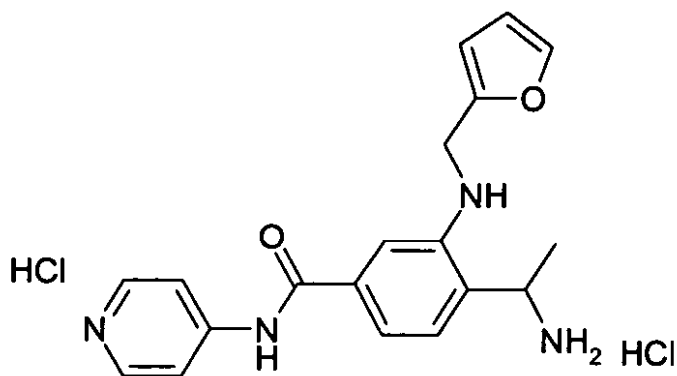
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.46 ppm (d, 3H, J = 6.6 Hz); 3.90-4.60 ppm (bs, 1H); 4.55-4.65 ppm (m, 1H); 5.70 ppm (s, 2H); 7.35-7.50 ppm (m, 6H); 7.59 ppm (m, 2H); 8.44 ppm (d, 2H, J = 6.9 Hz); 8.60-8.75 ppm (m, 2H); 8.97 ppm (d, 2H, J = 7.0 Hz); 11.87 ppm (s, 1H)。

40

【0218】

化合物16: 4-((1-アミノ-エチル)-3-[(フラン-2-イルメチル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化 3 3】



10

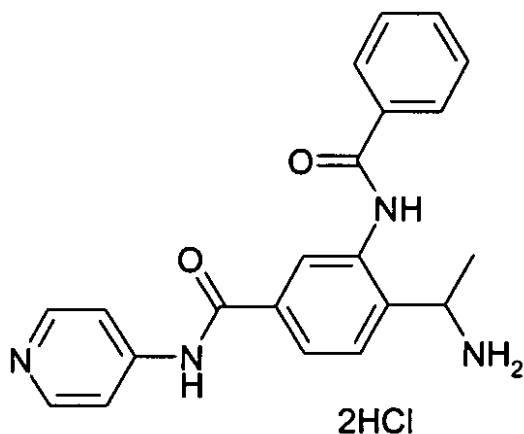
表題の化合物は、中間体 2 および 2-フルアルデヒドを出発物質として、一般プロトコル F に従って調製し、淡褐色粉末得た(総合収率18%)。T_{ret}: 1.01 分、ES⁺: 337; ES⁻: 335。純度: 98%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.44 ppm (d, 3H, J = 6.5 Hz); 4.45 ppm (bs, 2H); 4.65-4.70 ppm (m, 1 H); 6.31 ppm (d, 1 H, J = 3.2 Hz); 6.36 ppm (dd, 1 H, J = 3.2 & 1.8 Hz); 7.36 ppm (d, 1 H, J = 1.6 Hz); 7.44 ppm (dd, 1 H, J = 8.0 & 1.5 Hz); 7.51-7.56 ppm (m, 2H); 8.44 ppm (d, 2H, J = 7.3 Hz); 8.60-8.65 ppm (m, 3H); 8.73 ppm (d, 2H, J = 7.3 Hz); 11.75 ppm (s, 1 H)。

【 0 2 1 9】

化合物 1 7: 4-(1-アミノ-エチル)-3-ベンゾイルアミノ-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

20

【化 3 4】



30

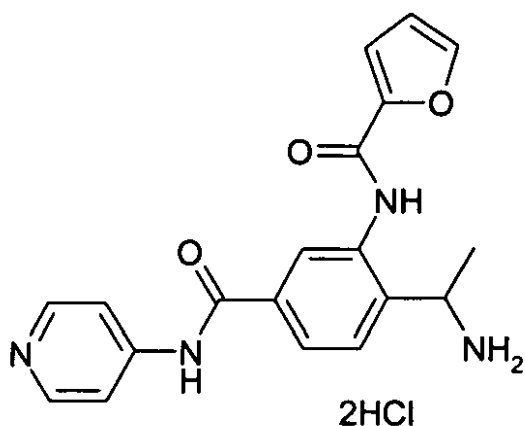
表題の化合物は、中間体 2 および安息香酸を出発物質として、一般プロトコル G に従って調製し、淡橙色粉末得た(総合収率45%)。T_{ret}: 0.92分、ES⁺: 361; ES⁻: 359。純度: 95%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.52 ppm (d, 3H, J = 6.8 Hz); 4.55-4.63 ppm (m, 1 H); 7.52-7.65 ppm (m, 3H); 7.91 ppm (d, 1 H, J = 8.3 Hz); 8.03-8.10 ppm (m, 3H); 8.14 ppm (d, 1 H, J = 8.3 Hz); 8.33 ppm (d, 2H, J = 6.9 Hz); 8.54-8.63 ppm (m, 2H); 8.74 ppm (d, 2H, J = 7.1 Hz); 10.57 ppm (s, 1 H); 11.68 ppm (s, 1 H)。

40

【 0 2 2 0】

化合物 1 8: フラン-2-カルボン酸[2-(1-アミノ-エチル)-5-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-フェニル]-アミド2塩酸塩

【化 3 5】



10

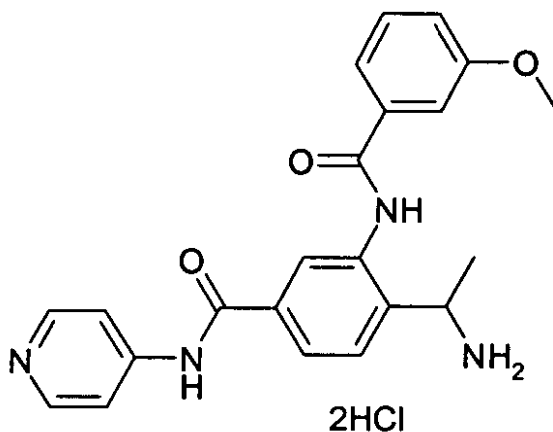
表題の化合物は、中間体 2 およびフロ酸を出発物質として、一般プロトコル G に従って調製し、淡橙色粉末得た(総合収率22%)。T_{ret} : 0.84分、ES⁺ : 351 ; ES⁻ : 349。純度 : 90 %。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.52 ppm(d, 3H, J = 6.8 Hz) ; 4.55-4.62 ppm (m, 1 H) ; 6.72 ppm (dd, 1 H, J = 3.5 & 1.7 Hz) ; 7.51 ppm(dd, 1 H, J = 3.5 & 0.6 Hz) ; 7.93 ppm(d, 1 H, J = 8.3 Hz) ; 7.97 ppm (dd, 1 H, J = 1.3 & 0.6 Hz) ; 8.02 ppm (d, 1 H, J = 1.8 Hz) ; 8.17 ppm (dd, 1 H, J = 8.3 & 1.8 Hz) ; 8.39 ppm(d, 2H, J = 7.3 Hz) ; 8.75 ppm (d, 2H, J = 7.2 Hz) ; 10.55 ppm (s, 1 H) ; 11.81 ppm (s, 1 H)。

20

【 0 2 2 1】

化合物 19 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化 3 6】



30

表題の化合物は、中間体 2 および3-メトキシ安息香酸を出発物質として、一般プロトコル G に従って調製し、淡橙色粉末得た(総合収率16%)。

40

【 0 2 2 2】

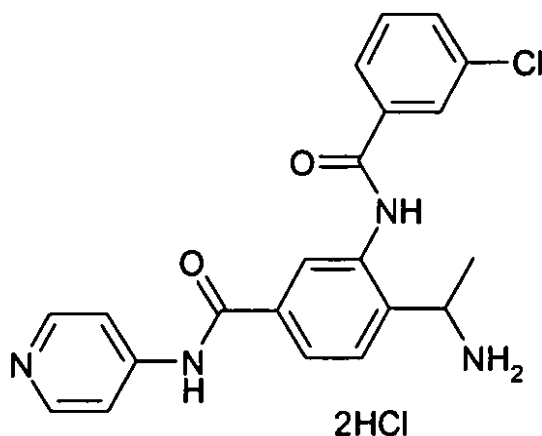
T_{ret} : 1.05分、ES⁺ : 391、ES⁻ : 389。純度 : 99 %。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.52 ppm (d, 3H, J = 6.7 Hz) ; 3.85 ppm(s, 3H) ; 4.60 ppm (m, 1 H) ; 7.19 ppm (dd, 1 H, J = 8.1 & 2.1 Hz) ; 7.46 ppm(t, 1 H, J = 8.1 Hz) ; 7.67 ppm (m, 2H) ; 7.93 ppm (d, 1 H, J = 8.3 Hz) ; 8.05 ppm(d, 1 H, J = 1.7 Hz) ; 8.17 ppm (d, 1 H, J = 8.3 Hz) ; 8.38 ppm (d, 2H, J = 6.9 Hz) ; 8.67 ppm(m, 2H) ; 8.75 ppm (d, 2H, J = 6.9 Hz) ; 10.65 ppm (s, 1 H) ; 11.81 ppm (s, 1 H)。

【 0 2 2 3】

化合物 20 : 4-(1-アミノ-エチル)-3-(3-クロロ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

50

【化37】



10

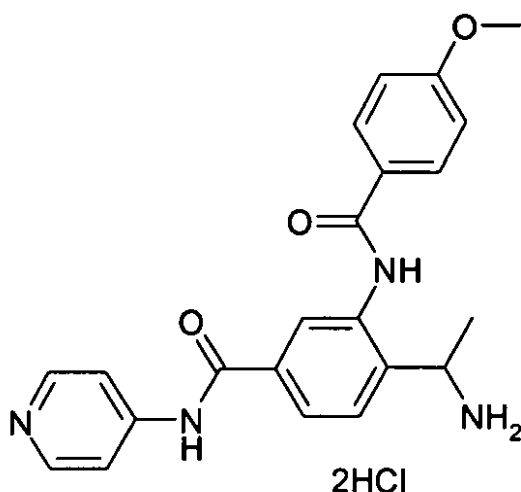
表題の化合物は、中間体2および3-クロロ安息香酸を出発物質として、一般プロトコルGに従って調製し、ベージュ色粉末得た(総合収率44%)。T_{ret}: 1.13分、ES⁺: 395; ES⁻: 393。純度: 99%。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 1.65 ppm (d, 3H, J = 6.8 Hz); 4.71-4.78 ppm (m, 1 H); 7.72 ppm (t, 1 H, J = 7.8 Hz); 7.84 ppm (m, 2H); 8.06 ppm (d, 1 H, J = 8.3 Hz); 8.17 ppm (d, 1 H, J = 8.4 Hz); 8.27 ppm (m, 1 H); 8.30 ppm (d, 2H, J = 8.4 Hz); 8.51 ppm (d, 2H, J = 7.0 Hz); 8.73-8.80 ppm (m, 2H); 8.89 ppm (d, 2H, J = 7.0 Hz); 10.87 ppm (s, 1 H); 11.93 ppm (s, 1 H)。

20

【0224】

化合物21: 4-(1-アミノ-エチル)-3-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化38】



30

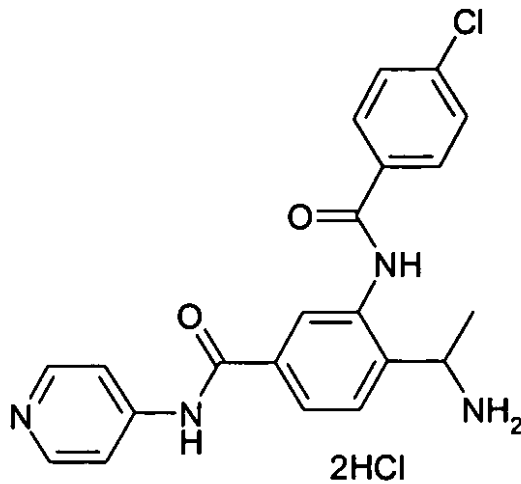
表題の化合物は、中間体2および4-メトキシ安息香酸を出発物質として、一般プロトコルGに従って調製し、淡緑色粉末得た(総合収率32%)。T_{ret}: 1.03分、ES⁺: 391、ES⁻: 389。純度: 99%。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 1.51 ppm (d, 3H, J = 6.8 Hz); 3.84 ppm (s, 3H); 4.55-4.60 ppm (m, 1 H); 7.09 ppm (d, 2H, J = 8.9 Hz); 7.90 ppm (d, 1 H, J = 8.3 Hz); 8.03 ppm (s, 1 H); 8.07 ppm (d, 2H, J = 8.8 Hz); 8.14 ppm (d, 1 H, J = 8.2 Hz); 8.37 ppm (d, 2H, J = 6.2 Hz); 8.55-8.65 ppm (m, 2H); 8.76 ppm (d, 2H, J = 7.01 Hz); 10.44 ppm (s, 1 H); 11.75 ppm (s, 1 H)。

40

【0225】

化合物22: 4-(1-アミノ-エチル)-3-(4-クロロ-ベンゾイルアミノ)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化 3 9】



10

表題の化合物は、中間体 2 および 4-クロロ安息香酸を出発物質として、一般プロトコル G に従って調製し、ベージュ色粉末得た (総合収率 10%)。T_{ret}: 1.16 分、ES⁺: 395、ES⁻: 393。純度: 98%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.51 ppm (d, 3H, J = 6.7 Hz); 4.61 ppm (m, 1H); 7.63 ppm (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.93 ppm (d, 1H, J = 8.3 Hz); 8.05 ppm (s, 1H); 8.12 ppm (d, 2H, J = 8.5 Hz); 8.16 ppm (d, 1H, J = 8.3 Hz); 8.36 ppm (d, 2H, J = 6.8 Hz); 8.65 ppm (m, 2H); 8.75 ppm (d, 2H, J = 6.8 Hz); 10.72 ppm (s, 1H); 11.77 ppm (s, 1H)。

20

【 0 2 2 6】

実施例 4: ROCK 阻害

本発明の化合物を、ヒト ROCK I / ROCK II 混合物への阻害について試験した。

【 0 2 2 7】

阻害アッセイは、MolecularDevice社から市販されている ROCK・IMAP キット (製品 ID . No. R8093) を用いて、基本的には製造業者から提供されたプロトコルに従って、蛍光偏光 (FP) アッセイを行った。S6 リボソームタンパク質由来の基質は、(FI)-AKRRRLSSLRA であって、やはり MolecularDevice社から得た (製品 ID . No. R7184) を用いた。酵素混合物 ROCK I / ROCK II は Upstate Biotechnology から得た (製品 ID . No. R14-451)。

30

【 0 2 2 8】

要約すれば、全ての化合物を、3 倍 (または 2 倍) 段階希釈法を用いて、100 μM から 0.3 nM まで変化させた濃度で、酵素阻害用の 384 穴プレートにおいてスクリーニングした。参照として Y 化合物 (Tocris から市販されている Y-27632) を用いた。

【 0 2 2 9】

アッセイを行うために、被検化合物の DMSO 溶液 (それぞれの濃度の) 1 μl を、10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.05% NaN₃, pH 7.2 中の酵素溶液 2 μl に加えた。酵素の最終濃度は 2.6 nM であった。

【 0 2 3 0】

室温で 30 分間保温した後、10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.05% NaN₃, pH 7.2 中の ATP とタンパク質の混合物 2 μl を加えた。ATP の最終濃度は 10 μM であり、タンパク質の最終濃度は 0.2 μM であった。

40

【 0 2 3 1】

室温で 60 分間保温した後、IMAP 結合溶液 (IMAP 結合バッファー A (1x) および IMAP 結合試薬 (ROCK IMAP キットから) の混合液) 12 μl を加えた。

【 0 2 3 2】

こうして得た混合物 (全体積: 17 μl) を室温で 60 分間保温し、自動プレートリーダー [(Perkin Elmer, Model Envision 2100-0010 HTS) with FP filters: excitation filter FITC FP 480 and emission filters FITC FP P-pol 535 and FITC FP S-pol 535 (Perkin-Elmer)] を用いて蛍光偏光を測定した。結果を、XL-Fit アルゴリズムを用いてカーブ・

50

フィッティングを行い、再びXL-Fitアルゴリズムを用いて各カーブについてIC₅₀値を計算した。

【0233】

参照化合物(Y-27632)のIC₅₀値は0.4 μMであった。

【0234】

実施例5：本発明の化合物

下に示す表において、本発明の代表的な化合物を表の形で記述してある。これらの表には、化合物の名称、任意に付けた化合物番号および構造に関する情報を記述した。更に加えて、得られたIC₅₀値(上に記述したプロトコルに従って)も示した。得られたIC₅₀値(上に記述したプロトコルに従って)は以下のように表した：「++++」はIC₅₀0.05 μM未満を意味し；「+++」はIC₅₀0.05と0.5 μMの間を意味し、「++」はIC₅₀0.5と5 μMの間を意味し、「+」はIC₅₀5と50 μMの間を意味し、[nd]は未測定を意味する。

【0235】

本発明は、式IからXXXIVの化合物ならびに表1、2および3に載せてある化合物、ならびにそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、プロドラッグ、代謝物、または医薬として許容されるそれらの塩および/または溶媒和物を包含する。

【0236】

【表1】

表1

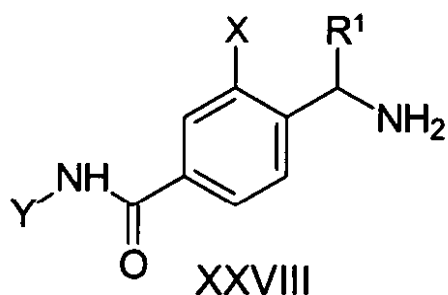
名称	化合物番号	IC ₅₀ ROCK
4-(1-Amino-ethyl)-3-hydroxy-N-pyridin-4-yl-benzamide	1	++
4-(1-Amino-ethyl)-3-nitro-N-pyridin-4-yl-benzamide	2	+++
3-Amino-4-(1-amino-ethyl)-N-pyridin-4-yl-benzamide	3	++
6-(1-Amino-ethyl)-4'-chloro-biphenyl-3-carboxylic acid pyridin-4-ylamide	4	++++
4-(1-Amino-ethyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	5	++++
6-(1-Amino-ethyl)-4'-methoxy-biphenyl-3-carboxylic acid pyridin-4-ylamide	6	+++
4-(1-Amino-ethyl)-3-furan-3-yl-N-pyridin-4-yl-benzamide	7	+++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(2-hydroxy-ethoxy)-N-pyridin-4-yl-benzamide	8	++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(3-hydroxy-propoxy)-N-pyridin-4-yl-benzamide	9	++
3-(2-Amino-ethoxy)-4-(1-amino-ethyl)-N-pyridin-4-yl-benzamide	10	++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(3-amino-propyl)-N-pyridin-4-yl-benzamide	11	++
4-(1-Amino-ethyl)-3-benzyloxy-N-pyridin-4-yl-benzamide	12	+++

名称	化合物番号	IC ₅₀ ROCK
4-(1-Amino-ethyl)-3-(3-phenyl-thioureido)-N-pyridin-4-yl-benzamide	13	+++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(3-phenyl-ureido)-N-pyridin-4-yl-benzamide	14	+++
4-(1-Amino-ethyl)-3-benzylamino-N-pyridin-4-yl-benzamide	15	nd
4-(1-Amino-ethyl)-3-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-N-pyridin-4-yl-benzamide	16	+++
4-(1-Amino-ethyl)-3-benzoylamino-N-pyridin-4-yl-benzamide	17	+++
Furan-2-carboxylic acid [2-(1-amino-ethyl)-5-(pyridin-4-ylcarbamoyle)-phenyl]-amide	18	+++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(3-methoxy-benzoylamino)-N-pyridin-4-yl-benzamide	19	++++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(3-chloro-benzoylamino)-N-pyridin-4-yl-benzamide	20	+++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(4-methoxy-benzoylamino)-N-pyridin-4-yl-benzamide	21	++++
4-(1-Amino-ethyl)-3-(4-chloro-benzoylamino)-N-pyridin-4-yl-benzamide	22	+++

10

20

【化 4 0】



30

【 0 2 3 7】

【表 2】

表2

化合物 番号	Y	X	R ¹	名称	IC ₅₀ ROCK
23			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
24			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-chloro-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	++++
25			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3',4'-dichloro-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
26			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-fluoro-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	++++
27			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-methoxy-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd

40

50

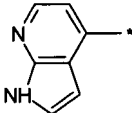
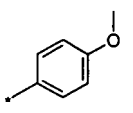
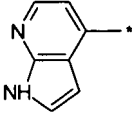
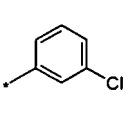
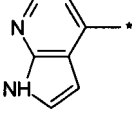
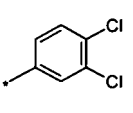
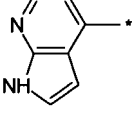
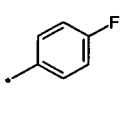
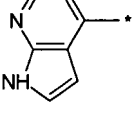
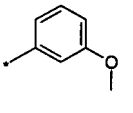
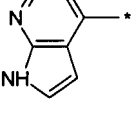
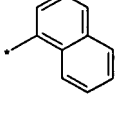
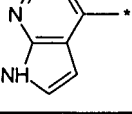
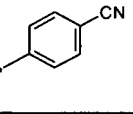
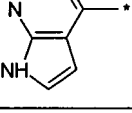
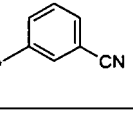
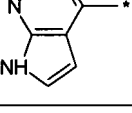
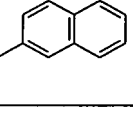
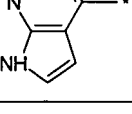
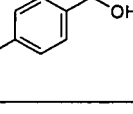
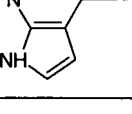
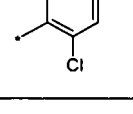
化合物 番号	Y	X	R ¹	名称	IC ₅₀ ROCK
28			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(5,8-dihydronaphthalen-1-yl)-N-pyridin-4-ylbenzamide	nd
29			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-methoxy-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
30			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-cyano-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
31			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-cyano-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
32			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(2-naphthyl)-N-pyridin-4-ylbenzamide	++++
33			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-(hydroxymethyl)-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
34			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-2'-chloro-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
35			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-2'-methoxy-N-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
36			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-N,3-dipyridin-4-ylbenzamide	nd
37			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-pyridin-3-yl-N-pyridin-4-ylbenzamide	nd
38			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(2-furyl)-N-pyridin-4-ylbenzamide	nd
39			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(phenylethynyl)-N-pyridin-4-ylbenzamide	nd
40			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-N-pyridin-4-yl-3-(pyridin-2-ylethynyl)benzamide	nd
41			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
42			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-chloro-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd

10

20

30

40

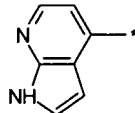
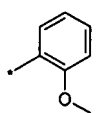
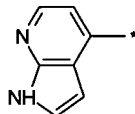
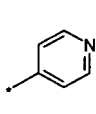
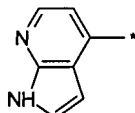
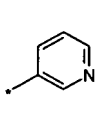
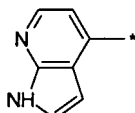
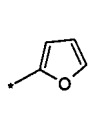
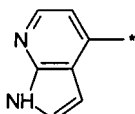

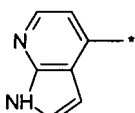

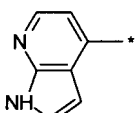
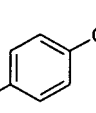
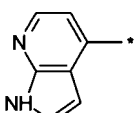
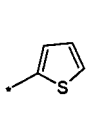
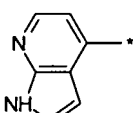
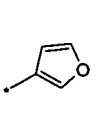
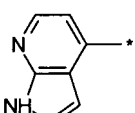
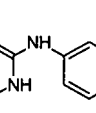
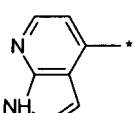
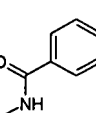
化合物 番号	Y	X	R ¹	名称	IC ₅₀ ROCK
43			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-methoxy-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
44			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-chloro-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
45			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3',4'-dichloro-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
46			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-fluoro-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
47			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-methoxy-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
48			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(5,8-dihydronaphthalen-1-yl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
49			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-cyano-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
50			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-cyano-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
51			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(2-naphthyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
52			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-(hydroxymethyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
53			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-2'-chloro-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd

10

20

30

40

化合物 番号	Y	X	R ¹	名称	IC ₅₀ ROCK
54			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-2'-methoxy-N-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
55			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-pyridin-4-yl-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
56			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-pyridin-3-yl-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
57			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(2-furyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
58			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(phenylethynyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
59			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(pyridin-2-ylethynyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
60			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-hydroxy-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
61			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl-3-(2-thienyl)benzamide	nd
62			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(3-furyl)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
63			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-[(anilinothioamino)amino]-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
64			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(benzoylamino)-N-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd

10

20

30

40

化合物 番号	Y	X	R ¹	名称	IC ₅₀ ROCK
65			--CH ₃	N-{2-(1-aminoethyl)-5-[(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)carbonyl]phenyl}-2-furamide	nd
66			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
67			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-chloro-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
68			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-methoxy-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
69			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-chloro-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
70			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3',4'-dichloro-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
71			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-fluoro-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
72			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-methoxy-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
73			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(5,8-dihydronaphthalen-1-yl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
74			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-cyano-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
75			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-3'-cyano-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
76			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(2-naphthyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
77			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-(hydroxymethyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd

10

20

30

40

化合物 番号	Y	X	R ¹	名称	IC ₅₀ ROCK
78			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-2'-chloro-N-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
79			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-2'-methoxy-N-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
80			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-pyridin-4-yl-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
81			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-pyridin-3-yl-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
82			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(2-furyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
83			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(phenylethynyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
84			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(pyridin-2-ylethynyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
85			--CH ₃	6-(1-aminoethyl)-4'-hydroxy-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbiphenyl-3-carboxamide	nd
86			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl-3-(2-thienyl)benzamide	nd
87			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(3-furyl)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
88			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-[(anilinothioylamino)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
89			--CH ₃	4-(1-aminoethyl)-3-(benzoylamino)-N-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylbenzamide	nd
90			--CH ₃	N-{2-(1-aminoethyl)-5-[(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylamino)carbonyl]phenyl}-2-furamide	nd

10

20

30

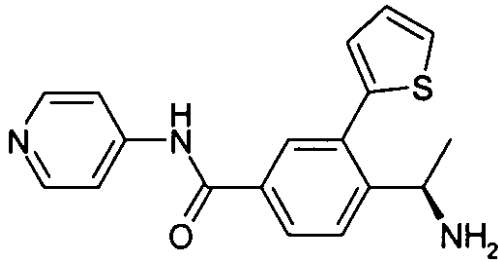
40

化合物 番号	Y	X	R ¹	名称	IC ₅₀ ROCK	
91			--Et	4-((R)-1-amino-propyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
92			--Et	4-((S)-1-amino-propyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
93			--Et	4-((R)-1-amino-propyl)-N-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	10
94			--Et	4-((S)-1-amino-propyl)-N-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
95				4-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
96				4-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-N-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	20
97				4-((R)-amino-cyclobutyl-methyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
98				4-((R)-amino-cyclobutyl-methyl)-N-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
99				4-((R)-amino-cyclopentyl-methyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	30
100				4-((R)-amino-cyclopentyl-methyl)-N-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
101			--CH ₃	4-((R)-1-amino-ethyl)-N-(3-fluoro-pyridin-4-yl)-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	
102			--CH ₃	4-((R)-1-amino-ethyl)-N-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-3-thiophen-2-yl-benzamide	nd	40

【 0 2 3 8 】

化合物 103 : 4-((R)-1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフェン-2-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化 4 1】



10

化合物 103 は、化合物 5 の調製用キラルHPLC (カラム : AD-H、10x250mm、5 μm ; 溶媒 : ヘキサン / エタノール90 / 10、0.1%DIPEA) によって得られた。

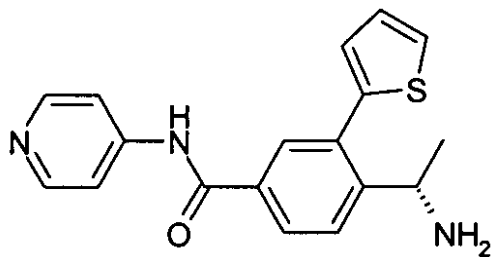
【 0 2 3 9】

%ee = 100% (キラルHPLC : カラムAD-H、0.46x250mm、ヘキサン / エタノール90 / 10、0.1%DIPEA、 T_{ret} : 38.3分)

【 0 2 4 0】

化合物 104 : 4-((S)-1-アミノ-エチル)-N-ピリジン-4-イル-3-チオフェン-2-イル-ベンズアミド2塩酸塩

【化 4 2】



20

化合物 104 は、化合物 5 の調製用キラルHPLC (カラム : AD-H、10x250mm、5 μm ; 溶媒 : ヘキサン / エタノール90 / 10、0.1%DIPEA) によって得られた。

30

【 0 2 4 1】

%ee = 99.8% (キラルHPLC : カラムAD-H、0.46x250mm、ヘキサン / エタノール90 / 10、0.1%DIPEA、 T_{ret} : 38.3分)

【 0 2 4 2】

【表 3】

表3

名称	化合物番号	IC ₅₀ ROCK
4-((R)-1-Amino-ethyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	103	++++
4-((S)-1-Amino-ethyl)-N-pyridin-4-yl-3-thiophen-2-yl-benzamide	104	+++

40

【 0 2 4 3】

実施例 6 : 生化学的プロフィール

第一のキナーゼパネルにおける効力と選択性

密接に関連するキナーゼ類に対する本発明化合物の効力と選択性を評価した (データは示さず)。Y-27632のような既知のROCK阻害剤と比較して、本発明の化合物は、PKA、PKB およびPKCのようなAGC-ファミリーの密接に関連するプロテインキナーゼに対して、少なくとも同等の効力または 10 x より強い効力を有し、選択性も改善されていた。

50

【0244】

特異性

また、受容体、イオンチャンネルおよび輸送体の21のパネルについて、本発明化合物の10 μ mでの特異性を試験した(データは示さず)。特異性パネルについては、神経伝達物質-およびホルモン受容体、イオンチャンネル類および神経伝達輸送体の代表的なセットを選択した。このパネルを用いて得たデータは、プロフィールを得た化合物の医薬としての副作用が最小である可能性を示す良好な特異性を示唆した。

【0245】

本発明の化合物が、強力な、選択的なまた特異的なROCK阻害剤であることが示された。

【0246】

細胞に基づくプロフィール

一般的に、キナーゼ阻害剤は、細胞侵入およびATP濃度の差のために、生化学的アッセイと細胞アッセイの間では効力の損失が見られる。本ROCK阻害剤の選択性のより正確な展望を得るために、本発明の化合物の生体外生化学データを、生体外細胞IC₅₀-値で補った。

【0247】

細胞アッセイは生理的な状況でROCK活性を測定するように設定した。アッセイは、リポポリサッカリド(LPS)によって誘導されるヒト単球/マクロファージからのTNF 放出が、部分的にROCKに依存していると言う観察に基づいている。

【0248】

データ(示されていない)によれば、本発明化合物の生体外細胞IC₅₀は、先行技術による化合物と類似または少なくとも10-20倍より強力である。

【0249】

eADME-toxプロフィール

ヒトにおける薬物動態および毒性を予測する最も関連性のあるパラメータが確立されている。

【0250】

本発明の化合物は、改良されたまた魅力的なeADME-tox特性を示した(データは示されない)。これらの特性の中で：高溶解度、中から高程度の透過性、必要な代謝安定性、生体外毒性が無い、が挙げられる。これらの特性は、全身および局所適用の両方を可能にする。

【0251】

本発明の化合物はまた、細胞生存率および細胞毒性に関する潜在的な効果についても試験を行った。

【0252】

細胞生存率および細胞毒性を、ヒト胚腎細胞(HEK293T)において評価した。HEK293T細胞を、48時間化合物の存在下保温した。保温時間の終了時に細胞生存率をATP含量の定量(CellTiterGlo, Promega)によって評価し、上清をLDHの存在にゆいて測定した(CytoTox One, Promega)。どちらも細胞毒性のマーカーとして役立つ。30 μ Mの濃度に至るまで、本発明の化合物のいずれにおいても、細胞生存率および細胞毒性に及ぼす影響は観察されなかった。

【0253】

PKプロフィール

本発明の化合物の薬物動態パラメータを、雄CD-1マウスおよび雄Sprague-Dawleyラットにおいて、カセット投与法を用いて研究した(データは示されない)。本発明の化合物の投与期間中、いかなる有害反応も観察されなかった。

【0254】

全体的な全身曝露は、非常に良好な絶対的生体内利用率を引き出した。化合物の全体的レベルは経口投与後の数時間薬理学的な酵素阻害を達成するレベルと一致していた。

【0255】

10

20

30

40

50

上に記述したデータは本発明の化合物が、強力な、選択的および特異的なROCK阻害剤であって、非常に好ましいeADME、ToxおよびPK特性を有する事を例証する。

【0256】

本明細書に引用する全ての特許、特許出願および公表された参考文献は、その全てを参照として本明細書に編入される。好ましい実施態様を引用して具体的に本発明を記述説明したが、形態および詳細の各種変更は、請求項によって包含される本発明の範囲から逸脱する事無く可能であり、これは当業者が理解するところである。

【0257】

実施例7：生物活性

高血圧に対する活性

10

急性モデルにおいて、高血圧を低下させおよび/または治療する、本発明の化合物の有効性を、自然高血圧ラット (SHR s) を用いて評価した。

【0258】

媒体、クロニジン (0.3mg/kg) 陽性コントロール、Y-27632参照化合物 (10mg/kg)、式Xの実施例化合物 (3、10および30mg/kg) を経口投与した。

【0259】

化合物を、SHRに、1用量を投与した。収縮期動脈圧 (SAP) および心拍数を、媒体または試験物質の投与前 (-1時間) および1、3、5、7および24時間後に記録した。

【0260】

ベースラインと比較して、SAPにおける10%以上の減少または心拍数における20%以上の減少は、有意であると見なされた。

20

【0261】

結果：

図1に示したように、式Xの化合物は、10mg/kg () および30mg/kg () の両方において、有意なおよび非常に強い血圧降下作用を、それぞれ投与後1~7時間および1~24時間において、誘起した。

【0262】

10mg/kgにおけるY-27632参照化合物の降圧反応 () は、文献に記載された事と対照的に (Uehata et al, Nature 1997,389,990) 有意ではなかった。

【0263】

30

試験した化合物のどれも心拍数には影響しなかった (図2を参照)。この事は、本発明の化合物について観察された血圧降下作用は、心拍数の調節によってもたらされた (完全にまたはクロニジンのように部分的に) ものでは無いことを示している。

【0264】

結論：

本発明の化合物は、心拍数に影響を与えることなく有意な降圧作用有しているが、一方Y-27632 (10mg/kg) は本SHR実験系では完全に不活性であった。

【0265】

生体内生物マーカーアッセイ

ROCKは、LPS誘導サイトカイン産生、特にTNF の産生において役割を果たす。

40

【0266】

本発明による化合物の生体内効果を検討する。

【0267】

雄のマウスに本発明の化合物30mg/kgまたは媒体を、POまたはIP経路で投与する。投与後2時間および4時間、マウスをLPSで攻撃し、LPS攻撃後1時間目に血液サンプルを採取して在来の手法により血中TNF レベルを検討する。

【0268】

その結果から、本発明の化合物が、IPおよびPO投与後、TNF の放出を効率良く抑制することが出来る事実が実証される。

【0269】

50

炎症のカラゲナンモデル

本発明の化合物の、急性の炎症を減少させる効果を、カラゲナンモデルを用いて評価する：実験の開始時に、5～6週令のSwiss Websterマウス（Harlan）の体重を測定し、右足の体積を水置換法によって測定する。足にカラゲナンを注射する2時間前に、動物(n=10)に、媒体または本発明の化合物の10mg/kg、30mg/kgを経口投与する。経口投与後2時間に動物を麻酔し、足の足底部にカラゲナン50 μ l（10mg/ml）を注射した。注射後2、4および6時間後の足の体積を測定する。

【0270】

足体積の減少は、本発明の化合物の10mg/kgおよび30mg/kgの両方で見られる。2時間値はT検定によれば、>99%の有意を有している。

10

【0271】

その結果から、本発明の化合物が、10mg/kgの最大効果用量で、カラゲナンモデルにおいて炎症反応を抑制する事が出来ると言う事実が実証される。

【0272】

炎症性腸疾患のマウスモデルにおける抗炎症活性の有効性

急性モデルにおける高血圧を低下させおよび/または治療するための、本発明の化合物の有効性は、自然高血圧ラット（SHRs）を用いて評価した。

【0273】

炎症性腸疾患（IBD）は、高度な病的状態と関連している、慢性の、能力を失わせる、またしばしば再発する慢性免疫障害である。IBDは、主として若い成人が罹る、胃腸管の慢性炎症性疾患の群からなる。これらの疾患は、数ヶ月から数年に亘る、下痢、腹痛、血便および体重減少の、しばしばおこるエピソードを特徴とし；時には、腸管の悪化の結果、腸切除のような外科的介入が必要とされる場合もある。

20

【0274】

この実施例の目的は、試験化合物を投与して、炎症性腸疾患（IBD）のマウスモデルにおける抗炎症活性を評価することである。各試験化合物を、3、10および30mg/kg投与した。各投与群のサイズはマウス10匹である。

【0275】

160匹のC57Bl/6マウス（雌、5-6週令）は隔離状態で受け取る。隔離後、群当り10匹の無作為群を本試験のために選択し、割り付ける。0日においてマウスには食餌を24時間与えない。媒体、陽性コントロールおよび試験化合物の投与は、日に2回行った。最初の投薬は、トリニトロベンゼンスルホン酸塩（TNBS）攻撃の1時間前に行う。個々のマウスの体重を記録する。マウスを麻酔し、浣腸チューブ（4cm、25G針を装着したREチューブ）をマウスの肛門に挿入する。TNBS溶液（50%TNBS：50%200度エタノール）を各マウスの結腸に投与し、その後チューブを除き、肛門を閉ざす。マウスを麻酔から回復するまで、頭を下にした体位に維持する。マウスは、餌と水が得られる通常の籠に戻す。

30

【0276】

投薬スケジュールは以下の通りである：

- a) 第0日から開始して毎日12時間間隔で1日2回、そしてこれを続けて第6日に1回投与する。陽性コントロールは1日1回：プレドニソロン。
- b) 第0日：毎日の投薬の開始
- c) 第0日：TNBS攻撃の1時間前に第1回の投薬
- d) 第0日：12時間後第2回投薬
- e) 第1～5日：1日2回投薬を継続
- f) 第6日：安楽死の3時間前に1回投薬

40

【0277】

試験化合物を以下のように投与：

- a) 動物に1日2回、媒体または試験化合物をで経口シリンジ投与（1ml/kg）
- b) 陽性コントロール群の動物には（プレドニソロン10mg/kg）を1日1回経口シリンジ投与

50

c) 媒体と試験化合物は第0日から第5日まで1日2回、第6日は1回投薬する。

【0278】

第6日に、最後の投薬の3時間後、マウスを安楽死させ、結腸を取り出し、そこに縦の切開を入れ、糞便を除くために結腸を食塩水で丁寧に洗浄する。以下のスコアシステムを用いたIBDの重症度は：

最大スコア = 10

損傷なし = 0

潰瘍の無い充血 = 1

潰瘍の無い腸壁の充血および肥厚 = 2

腸壁の肥厚の無い1つの潰瘍 = 3

2箇所の潰瘍または炎症 = 4

2箇所を越える炎症または0.5cmに進展した1箇所 = 5

少なくとも1cmに進展した損傷 = 6

少なくとも1.5cmに進展した損傷 = 7

少なくとも2cmに進展した損傷 = 8

少なくとも2.5cmに進展した損傷 = 9

少なくとも3cmに進展した損傷 = 10

10

【0279】

上に記述したデータは、本発明の化合物が、非常に好ましいeADME、ToxおよびPK特性で、ROCKを選択的にかつ特異的に阻害することが出来る事を実証している。

20

【0280】

結論として、本発明の化合物は、医薬品としておよび以下の疾患の治療のために特に適している：

脳血管痙攣、冠動脈痙攣、高血圧、肺高血圧および突然死を含むが、これらに限られないVSMC過剰収縮、

気管支喘息および緑内障を含むが、これらに限られない他のSMC障害、

狭心症、心筋梗塞、再狭窄、卒中、高血圧性血管疾患、心不全、心臓同種移植脈管障害および静脈移植疾患を含むが、これらに限られない動脈硬化性疾患。

【0281】

本発明には、化合物1から104まで、およびそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体または医薬として許容される塩および/または溶媒和物が包含される。

30

【0282】

また本発明には、ROCK阻害剤に炎症における機能を帰属させるための下記の諸ステップを含む方法が包含される：

ROCK阻害剤を提供するステップ、

該阻害剤の活性を

(i) LPSによって誘導されるTNF の放出、

(ii) カラゲナンによって誘導される浮腫モデル

から選択される少なくとも1つのパラメータに関して試験するステップ、および

該パラメータの少なくとも1つの陽性の結果から、ROCK阻害剤を使用して炎症と関連した状態または疾患を予防し、軽減し治療することを決定するステップ。

40

【0283】

従ってまた本発明には、ある化合物に炎症における機能を帰属させるための下記の諸ステップを含む方法が包含される：

化合物を提供するステップ、

該化合物の活性を、生体外または生体内ROCK阻害アッセイにおいて試験するステップ、

および該阻害アッセイの陽性の結果から、該化合物を使用して炎症と関連した状態または疾患を予防し、軽減し治療することを決定するステップ。好ましくは、本発明には、ある化合物に炎症における機能を帰属させるために次の諸ステップを含む方法が包含される：

化合物を提供するステップ、および該化合物の活性をROCKについて試験するステップ。

50

【 0 2 8 4 】

本明細書に引用する全ての特許、特許出願および公表された参考文献は、その全てを参照として本明細書に編入される。好ましい実施態様を引用して具体的に本発明を記述説明したが、形態および詳細の各種変更は、請求項によって包含される本発明の範囲から逸脱する事無く可能であり、これは当業者が理解するところである。

【 図面の簡単な説明 】

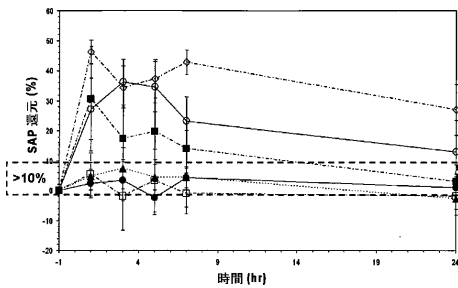
【 0 2 8 5 】

【 図 1 】 本発明のある実施形態において、式Xで表される本発明による化合物に関して、収縮期動脈圧減少のパーセンテージを時間の関数としてプロットしたグラフである。

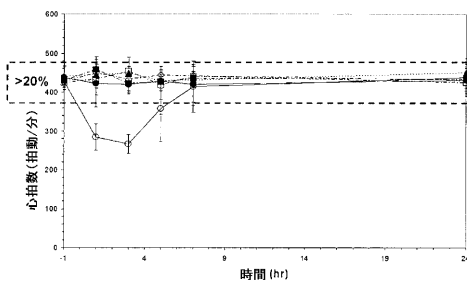
【 図 2 】 本発明のある実施形態において、式Xで表される本発明による化合物に関して、心拍数を時間の関数としてプロットしたグラフである。

10

【 図 1 】



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2006/009923
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/40 C07D401/12 C07D407/12 C07D409/12 C07D471/04 A61P11/06 A61K31/4409		
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		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 177 796 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 6 February 2002 (2002-02-06) compounds 159, 171, 173, 174, 192	1-28
X	EP 1 195 372 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 10 April 2002 (2002-04-10) compounds 45-66, 115-138, 163-170, 175-178, 187, 188, 251-256, 263-270, 289-294, 299-304, 311-318, 337-342, 347-352, 359-366, 385-390, 551, 552, 559, 572 ----- -/-	1-14, 19
<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 document 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 April 2007		Date of mailing of the international search report 20/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009923

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>TAKAMI A ET AL: "Design and synthesis of Rho kinase inhibitors (I)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 12, no. 9, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 2115-2137, XP002309639 ISSN: 0968-0896 figure 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-28
A	<p>GINGRAS K ET AL: "Synthesis and evaluation of 4-(1-aminoalkyl)-N-(4-pyridyl)cyclohexane carboxamides as Rho kinase inhibitors and neurite outgrowth promoters" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 19, 4 October 2004 (2004-10-04), pages 4931-4934, XP004548791 ISSN: 0960-894X table 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/009923

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 24, 26, 27, 28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 24, 26, 27, 28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1177796	A1	06-02-2002	
		AU 4144400 A	10-11-2000
		CA 2369560 A1	02-11-2000
		CN 1362884 A	07-08-2002
		WO 0064478 A1	02-11-2000
		US 6794398 B1	21-09-2004
EP 1195372	A	10-04-2002	
		EP 1391454 A1	25-02-2004

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 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 7/02	
	A 6 1 P 1/00	
	A 6 1 P 1/04	

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

(72) 発明者 アーツェル, フィリップ
ベルギー, ベー - 9 0 0 0 ヘント, フォスケンスラーン 4 3 1

(72) 発明者 デフェルト, オリヴィエ
フランス, エフ - 7 6 6 0 0 ル アーブル, 1 4 リュー アウグスト コンスタン ゲリエ

(72) 発明者 レイゼン, ダーク
ベルギー, ベー - 9 1 6 0 ローケレン, エルヴィール ボーエレンストラート 7

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA01 CA02 CA08 CA34 CB10 DA01 DA08 DA34
DA53 DB04 DB10 EA01 FA15 FA32 FA37

4C063	AA01	BB09	CC75	CC92	DD12	EE01				
4C065	AA04	BB04	BB05	CC01	DD02	DD03	EE02	HH01	JJ07	KK01
	LL01	PP03	PP06	PP07	PP12					
4C086	AA01	AA02	AA03	BC17	CB05	GA02	GA04	GA08	MA01	MA04
	NA14	ZA02	ZA08	ZA15	ZA16	ZA20	ZA22	ZA33	ZA36	ZA39
	ZA40	ZA42	ZA45	ZA54	ZA61	ZA66	ZA68	ZA81	ZA89	ZA96
	ZA97	ZB11	ZB15	ZB21	ZB26	ZC20	ZC55			