

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6345645号
(P6345645)

(45) 発行日 平成30年6月20日(2018.6.20)

(24) 登録日 平成30年6月1日(2018.6.1)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/4985

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 21/00

請求項の数 18 (全 87 頁)

(21) 出願番号 特願2015-503681 (P2015-503681)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月1日 (2013.4.1)
 (65) 公表番号 特表2015-516957 (P2015-516957A)
 (43) 公表日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/034824
 (87) 國際公開番号 WO2013/151938
 (87) 國際公開日 平成25年10月10日 (2013.10.10)
 審査請求日 平成28年4月1日 (2016.4.1)
 (31) 優先権主張番号 61/619,261
 (32) 優先日 平成24年4月2日 (2012.4.2)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504236628
 サイトキネティックス、 インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サン フランシスコ,
 イースト グランド アベニュー 280
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

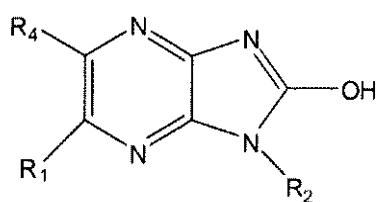
(54) 【発明の名称】横隔膜機能を向上させるための方法

(57) 【特許請求の範囲】

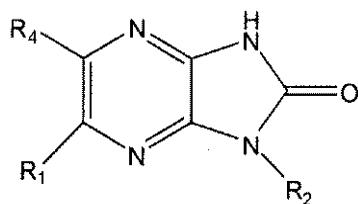
【請求項 1】

人工呼吸器誘発性横隔膜衰弱または萎縮、ステロイド誘発性横隔膜萎縮、片側横隔膜麻痺、胸水、有機リン酸中毒、ギランバレー症候群、横隔神経機能障害、卒中、四肢麻痺、灰白髄炎、脊髄空洞症、腫瘍圧迫、特発性過膨張、ボツリヌス中毒症、および酸性マルターゼ欠損症からなる群から選択される疾患または状態に罹患している患者における横隔膜機能を向上させるための組成物であって、式 A の化合物および式 B の化合物

【化 1】



式 A



式 B

(式中、

R₁ は、アルケニル、アルキニルまたはハロであり；R₄ は、水素であり；そしてR₂ は、3-ペンチル、4-ヘプチル、4-メチル-1-モルホリノペンタン-2-イ
ルイソブチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、

イソプロピル、1-ヒドロキシブタン-2イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-メトキシブタン-2-イル、1-アミノブタン-2-イル、および1-モルホリノブタン-2-イルから選択される；

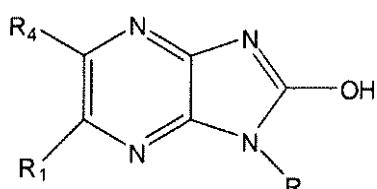
ただし、R₁はヘキサ-1-エニルでないものとする)

ならびに薬学的に許容されるその塩から選択される有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を含む、組成物。

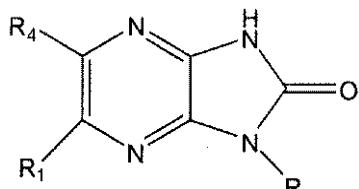
【請求項2】

人工呼吸器誘発性横隔膜衰弱または萎縮、ステロイド誘発性横隔膜萎縮、片側横隔膜麻痺、胸水、有機リン酸中毒、ギランバレー症候群、横隔神経機能障害、卒中、四肢麻痺、灰白髄炎、脊髄空洞症、腫瘍圧迫、特発性過膨張、ボツリヌス中毒症、および酸性マルターゼ欠損症からなる群から選択される疾患または状態に罹患している患者の横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための組成物であって、式Aの化合物および式Bの化合物

【化2】



式 A



式 B

10

20

(式中、

R₁は、アルケニル、アルキニルまたはハロであり；

R₄は、水素であり；そして

R₂は、3-ペンチル、4-ヘプチル、4-メチル-1-モルホリノペンタン-2-イルイソブチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソプロピル、1-ヒドロキシブタン-2イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-メトキシブタン-2-イル、1-アミノブタン-2-イル、および1-モルホリノブタン-2-イルから選択される；

ただし、R₁はヘキサ-1-エニルでないものとする)

30

ならびに薬学的に許容されるその塩から選択される有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を含む、組成物。

【請求項3】

前記患者が機械的換気を使用中である、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記患者が、激しい身体的活動を行うか、または空気中の酸素分圧が低下した環境にいる、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記患者が、同様の状態の健常個体の予測値の約75%より低い努力性肺活量(FVC)を有するか、または該患者が横隔膜機能の低下を示す呼吸仕事量の増加という証拠を示す、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項6】

前記骨格筋トロポニン活性化剤が速骨格筋トロポニン活性化剤である、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

R₁が、ブテニル、プロペニル、ビニル、およびエチニルから選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

R₁が、イソブテン-1-イル、(Z)-プロペン-1-イル、(E)-プロペン-1-イル、プロパン-2-イル、ビニル、およびエチニルから選択される、請求項7に記載

50

の組成物。

【請求項 9】

R₁ がエチニルである、請求項7に記載の組成物。

【請求項 10】

R₂ が 3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、1 - メトキシブタン - 2 - イル、1 - アミノブタン - 2 - イル、および 1 - モルホリノブタン - 2 - イルから選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

10

R₂ が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソプロピル、および 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イルから選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

R₂ が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、およびイソプロピルから選択される、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

式 A の前記化合物が、

1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

1 - [(1R) - 1 - (モルホリン - 4 - イルメチル) プロピル] - 6 - エチニルイミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(E) - 1 - シクロヘキシル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(Z) - 1 - シクロヘキシル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

(Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；

1 - (エチルプロピル) - 6 - ビニルイミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；および

1 - (エチルプロピル) - 6 - (1 - メチルビニル) イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン -

20

30

40

50

2 - オール；

または薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

式 B の前記化合物が、

(R) - 6 - エチニル - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (E) - 1 - シクロヘキシリル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (Z) - 1 - シクロヘキシリル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 (Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；および
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン；

または薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記化学的実体が、1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール、6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール、および6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン、または薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記化学的実体が、6 - プロモ - 1 - (エチルプロピル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オールまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 6 および 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記化学的実体が1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オールまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 13 および 15 の

いずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記化学的実体が 6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オンまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 1 2 、 1 4 および 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2012年4月2日に出願された米国勅許出願第 6 1 / 6 1 9 , 2 6 1 号の優先権の利益を請求し、全ての目的に対して参照によって本開示に援用される。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

横隔膜は胸腔と腹腔とを分離し、呼吸の主要な筋肉である。横隔膜は、疲労耐性のある遅筋線維 I 型 (s l o w - s w i t c h t y p e I m y o f i b e r) および速筋線維 II a 型 (f a s t - s w i t c h t y p e I I a m y o f i b e r) で主に構成されている。横隔膜の神経支配、収縮性の特性、または胸壁への機械的カップリングを妨げる疾病過程は、結果として横隔膜の機能障害を生じ得、これが、次に、呼吸困難、運動パフォーマンスの低減、睡眠呼吸障害、全身症状、過剰睡眠、生活の質の低下、無気肺、および呼吸不全をもたらし得る。

【0 0 0 3】

20

横隔膜の機能障害は、圧力を生成する能力の部分的損失（衰弱）から横隔膜の機能の完全な損失（麻痺）までにわたる。両側性横隔膜麻痺または重症の横隔膜衰弱を有する患者は、呼吸困難または再発性呼吸不全を有する可能性がある。これらの患者は、静止して、あおむけになって、激しい運動により、または患者らのウエストより上まで水に浸った場合、かなりの呼吸困難を生じる可能性がある。さらに、両側性横隔膜麻痺を有する患者は、睡眠断片化および睡眠中の低換気のリスクが高くなる。初期症状は、疲労、過剰睡眠、抑うつ、起床時の頭痛、および常習的な夜間中途覚醒を含み得る。両側性横隔膜麻痺の他の合併症として、亜区域性無気肺および下気道の感染症が挙げられる。

【0 0 0 4】

横隔膜機能障害は、他の疾患または状態、例えば、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) 、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、喘息、心不全、脊髄性筋萎縮症 (S M A) 、および筋ジストロフィーにより引き起こされ、これらと共存し得る。

30

【0 0 0 5】

健常なヒトにおいて、大部分の骨格筋は、速筋線維と遅筋線維の両方で構成されるが、それぞれの割合は筋肉の種類により異なる。 I 型線維と呼ばれることが多い遅骨格線維は、心筋との構造的類似をより多く有し、細かいおよび姿勢の制御のためにより多く使用される傾向にある。これらは普通、より大きな酸化能力を有し、継続した使用による疲労に対してより高い耐性がある。 II 型線維と呼ばれることが多い速骨格筋線維は、高速の酸化的 (II a) 線維および高速の糖分解性 (II x / d 型) 線維に分類される。これらの筋線維は異なる種類のミオシンを有する一方で、これらはトロポニンおよびトロポミオシン調節タンパク質を含めた多くの成分を共有している。速骨格筋線維は、より大きな力を発揮するが、遅骨格筋線維より速く疲労する傾向にあり、急性の、大規模な動作、例えば、椅子から立ち上がる、または転倒から立ち直ることについて機能的に有用である。健常な横隔膜は、ほぼ等しい量の速骨格筋線維および遅骨格筋線維を含有するが、この割合は、罹患した状態で変化し得る。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

横隔膜機能を向上させるための組成物および方法が提供される。一部の実施形態では、本方法は、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を患者に投与すること、または横隔膜骨格

50

筋線維に接触させることを含む。同様に、横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための組成物および方法もまた提供される。

【0007】

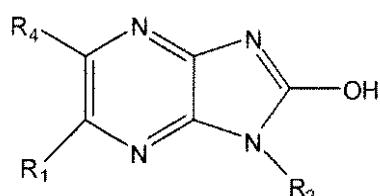
一部の実施形態では、このような投与を受けている患者は、横隔膜萎縮に罹患している。一部の実施形態では、患者は、人工呼吸器誘発性横隔膜衰弱または萎縮、ステロイド誘発性横隔膜萎縮、片側横隔膜麻痺、胎児水腫、胸水、ボツリヌス中毒、有機リン酸中毒、ギランバレー症候群、横隔神経機能障害 (phrenic nerve dysfunction)、喘息、心不全、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、および筋ジストロフィーから選択される疾患または状態に罹患している。一部の実施形態では、患者は機械的換気を使用中である。一部の実施形態では、患者は、激しい身体的活動を行っているか、または空気中の酸素分圧が低下した環境にいる。

10

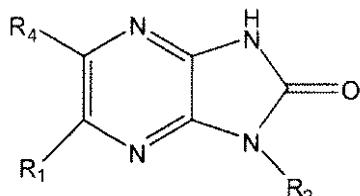
【0008】

一部の実施形態では、骨格筋トロポニン活性化剤は、式Aの化合物および式Bの化合物：

【化1】



式 A



式 B

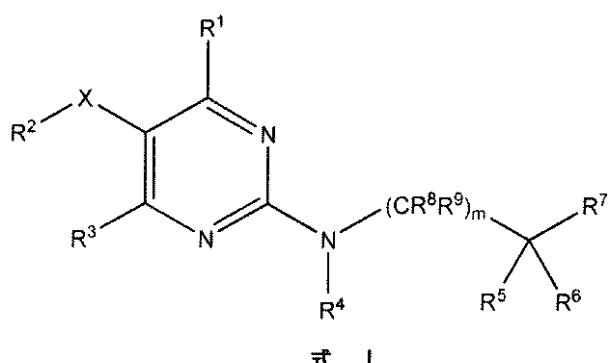
20

ならびに薬学的に許容されるその塩（式中、R₁、R₂およびR₄は本明細書で定義された通りである）から選択される化学的実体（chemical entity）である。

【0009】

一部の実施形態では、骨格筋トロポニン活性化剤は式Iの化合物：

【化2】



式 I

30

または薬学的に許容されるその塩から選択される化学的実体である（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、Xおよびmは本明細書で定義された通りである）。

40

【0010】

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

（項目1）

横隔膜機能の向上を必要とする患者における横隔膜機能を向上させるための方法であつて、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を該患者に投与することを含む、方法。

（項目2）

横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間の増加を必要とする患者の横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウ

50

ムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための方法であって、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を該患者に投与することを含む、方法。

(項目3)

前記患者が、横隔膜萎縮に罹患している、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記患者が、人工呼吸器誘発性横隔膜衰弱または萎縮、ステロイド誘発性横隔膜萎縮、片側横隔膜麻痺、胎児水腫、胸水、ボツリヌス中毒、有機リン酸中毒、ギランバレー症候群、横隔神経機能障害、喘息、心不全、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、および筋ジストロフィーから選択される疾患または状態に罹患している、項目1または2に記載の方法。

10

(項目5)

前記患者が機械的換気を使用中である、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記患者が、激しい身体的活動を行うか、または空気中の酸素分圧が低下した環境にいる、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記患者が、同様の状態の健常個体の予測値の約75%より低い努力性肺活量(FVC)を有するか、または該患者が横隔膜機能の低下を示す呼吸仕事量の増加という証拠を示す、項目1から6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

横隔膜骨格筋線維の機能、活動、効率、力、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための方法であって、該線維を有効量の骨格筋トロポニン活性化剤と接触させることを含む、方法。

20

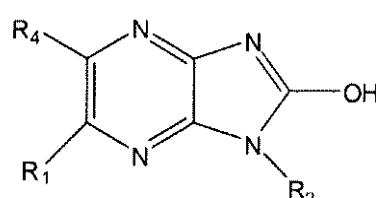
(項目9)

前記骨格筋が速骨格筋である、項目2または8に記載の方法。

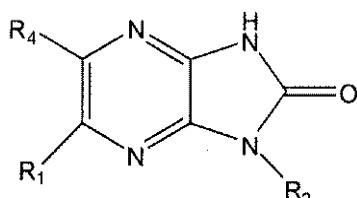
(項目10)

前記骨格筋トロポニン活性化剤が、式Aの化合物および式Bの化合物：

【化101】



式 A



式 B

30

ならびに薬学的に許容されるその塩(式中、

R₁はアルケニルまたはアルキニルであり；

R₄は水素であり；

R₂は、3-ペンチル、4-ヘプチル、4-メチル-1-モルホリノペンタン-2-イルイソブチル、シクロヘキシリル、シクロプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-メトキシブタン-2-イル、1-アミノブタン-2-イル、および1-モルホリノブタン-2-イルから選択されるが、

40

ただし、R₁はヘキサ-1-エニルでないものとする)

から選択される化学的実体である、項目1から9のいずれか一項に記載の方法

(項目11)

R₁が、ブテニル、プロペニル、ビニル、およびエチニルから選択される、項目9に記載の方法。

(項目12)

R₁が、イソブテン-1-イル、(Z)-プロペン-1-イル、(E)-プロペン-1-

50

- イル、プロペン - 2 - イル、ビニル、およびエチニルから選択される、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

R₁ がエチニルである、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

R₂ が 3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、1 - メトキシブタン - 2 - イル、1 - アミノブタン - 2 - イル、および 1 - モルホリノブタン - 2 - イルから選択される、項目 1 0 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 5)

R₂ が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソプロピル、および 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イルから選択される、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

R₂ が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、およびイソプロピルから選択される、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

式 A の前記化合物が、

1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
1 - [(1 R) - 1 - (モルホリン - 4 - イルメチル) プロピル] - 6 - エチニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

20

(E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(E) - 1 - シクロヘキシリ - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

30

(E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(Z) - 1 - シクロヘキシリ - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

40

(Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

(Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;

1 - (エチルプロピル) - 6 - ビニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ; および

50

1 - (エチルプロピル) - 6 - (1 - メチルビニル)イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール；

または薬学的に許容されるその塩から選択される、項目10に記載の方法。

(項目18)

式Bの前記化合物が、

6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(R) - 6 - エチニル - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン； 10

(E) - 1 - シクロヘキシリ - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン； 20

(Z) - 1 - シクロヘキシリ - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

(Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン； 30

6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；および

1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン；

または薬学的に許容されるその塩から選択される、項目10に記載の方法。

(項目19)

前記化学的実体が、1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール、6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール、および6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 (3 H) - オン、または薬学的に許容されるその塩から選択される、項目10に記載の方法。 40

(項目20)

前記化学的実体が、6 - ブロモ - 1 - (エチルプロピル)イミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 - オールまたは薬学的に許容されるその塩である、項目10に記載の方法。

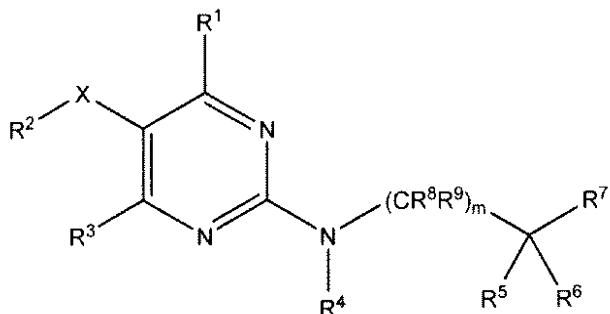
(項目21)

前記化学的実体が1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ [4, 5 - b]ピラジン - 2 - オールまたは薬学的に許容されるその塩である、項目10に記載の方法。

(項目 22)

前記骨格筋トロポニン活性化剤が、式 I の化合物：

【化 102】



式 I

または薬学的に許容されるその塩(式中、

R¹ は、水素、ハロゲン、C N、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)O R^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C_{6～10}アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択され；

R² は、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキル、3～8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6～10}アリール、5～10員のヘテロアリールおよびNR^bR^cから選択され、該C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキル、3～8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6～10}アリールおよび5～10員のヘテロアリール基のそれぞれが、ハロゲン、C N、オキソ、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)O R^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3～8}シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nC_{6～10}アリールおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、該C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3～8}シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nC_{6～10}アリールおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリール基のそれぞれが、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されており；

R³ は、水素、ハロゲン、C N、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)O R^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C_{6～10}アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択され；

R⁴ は、水素、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^cおよびSO₂R^aから選択され；

R⁵ およびR⁶ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C_{1～6}アルキルおよびC_{1～6}ハロアルキルから選択され；

または代わりに、R⁵ およびR⁶ は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキルお

より 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニルから選択される基を形成し、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキルおよびC_{1~6}ハロアルキルから選択される 1、2、3、4 もしくは 5 つの置換基で必要に応じて置換されており；

R⁷ は、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(O)C(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキル、および 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択される 1、2、3、4 または 5 つの置換基で必要に応じて置換されており、該 C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R⁸ および R⁹ は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび C_{1~6}アルキルから選択され；

X は、結合、- (CH₂)_p -、- (CH₂)_pC(O)(CH₂)_q -、- (CH₂)_pO(CH₂)_q -、- (CH₂)_pS(CH₂)_q -、- (CH₂)_pNR^d(CH₂)_q -、- (CH₂)_pC(O)O(CH₂)_q -、- (CH₂)_pO C(O)(CH₂)_q -、- (CH₂)_pNR^dC(O)(CH₂)_q -、- (CH₂)_pC(O)NR^d(CH₂)_q -、- (CH₂)_pNR^dS O₂(CH₂)_q -、および - (CH₂)_pS O₂NR^d(CH₂)_q - から選択され；

または代わりに、X、R² および R³ は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を必要に応じて含有する、および 1 つまたは複数の二重結合を必要に応じて含有する、および 1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されている、5 ~ 6 員環を形成し；

R^a は、出現ごとに、独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、該 C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^b および R^c は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、C(O)R^g、C(O)OR^g、C(O)NRⁱR^j および SO₂R^g から選択され、該

$C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されており；

R^dは、出現ごとに、独立して、水素および $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され；

R^eは、出現ごとに、独立して、水素、CN、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび $C_{1\sim 6}$ ハロアルキルから選択され；

R^fは、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、OR^h、OC(O)R^h、OC(O)OR^h、OC(O)NRⁱR^j、NRⁱR^j、NR^dC(O)R^h、NR^dC(O)OR^h、NR^dC(O)NRⁱR^j、NR^dC(O)C(O)NRⁱR^j、NR^dC(S)R^h、NR^dC(S)OR^h、NR^dC(S)NRⁱR^j、NR^dC(NR^e)NRⁱR^j、NR^dS(O)R^h、NR^dSO₂R^h、NR^dSO₂NRⁱR^j、C(O)R^h、C(O)OR^h、C(O)NRⁱR^j、C(S)R^h、C(S)OR^h、C(S)NRⁱR^j、C(NR^e)NRⁱR^j、SR^h、S(O)R^h、SO₂R^h、SO₂NRⁱR^j、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^k置換基で必要に応じて置換されており；

または単一の炭素原子に結合している2つのR^f置換基が、これら両方が結合している該炭素原子と一緒にになって、カルボニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルおよび3~8員のヘテロシクロアルキルから選択される基を形成し；

R^gは、出現ごとに、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、フェニル、ナフチル、および $C_{7\sim 11}$ アラルキルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび $C_{1\sim 6}$ ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており；

R^hは、出現ごとに、独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^k置換基で必要に応じて置換されており；

RⁱおよびR^jは、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 11}$ アラルキル、5~10員のヘテロアリール、C(O)R^g、およびC(O)OR^gから選択され、該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび $C_{1\sim 6}$ ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

R^k は、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、OH、C₁~₆アルコキシ、NH₂、NH(C₁~₆アルキル)、N(C₁~₆アルキル)₂、NHC(O)C₁~₆アルキル、NHC(O)C₇~₁₁アラルキル、NHC(O)OC₁~₆アルキル、NHC(O)OC₇~₁₁アラルキル、OC(O)C₁~₆アルキル、OC(O)C₇~₁₁アラルキル、OC(O)OC₁~₆アルキル、OC(O)OC₇~₁₁アラルキル、C(O)C₁~₆アルキル、C(O)C₇~₁₁アラルキル、C(O)OC₁~₆アルキル、C(O)OC₇~₁₁アラルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、およびC₂~₆アルキニルから選択され、各C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、およびC₇~₁₁アラルキル置換基は、OH、C₁~₆アルコキシ、NH₂、NH(C₁~₆アルキル)、N(C₁~₆アルキル)₂、NHC(O)C₁~₆アルキル、およびNHC(O)OC₇~₁₁アラルキルから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されており；

または単一の炭素原子に結合している2つのR^k置換基が、これら両方が結合している該炭素原子と一緒にになって、カルボニル基を形成し；

mは0、1または2であり；

nは、出現ごとに、独立して、0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

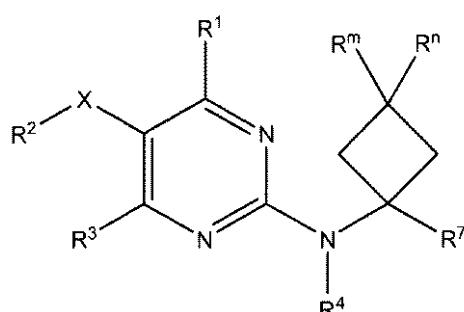
qは0、1または2である）

から選択される化学的実体である、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

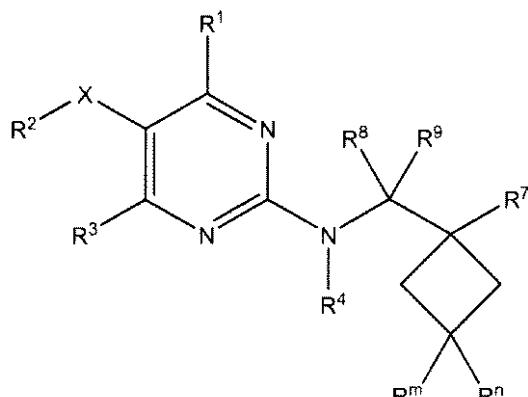
（項目23）

前記化学的実体が、式V(a)またはV(b)の化学的実体、または薬学的に許容されるその塩である、項目22に記載の方法：

【化103】



式 V(a)



または

式 V(b)

(式中、R^mおよびRⁿは、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよびC₁~₆アルキルから選択される。)

（項目24）

Xが結合である、項目22または23に記載の方法。

10

20

30

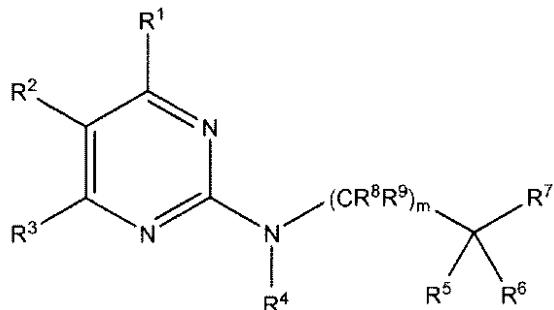
40

50

(項目 25)

前記化学的実体が、式 XII (a) の化学的実体、または薬学的に許容されるその塩である、項目 24 に記載の方法：

【化 104】



10

式 XII(a).

(項目 26)

前記化学的実体が 1 - (2 - ((trans)-3 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル)シクロプロチル)メチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドである、項目 22 に記載の方法。

【項目 27】

前記化学的実体が 3 - (2 - ((trans)-3 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル)シクロプロチル)メチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル)ベンズアミドである、項目 22 に記載の方法。

20

他の態様および実施形態は、以下の詳述された記載から当業者には明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】図 1 は、一定のカルシウム濃度での、除膜した (skinned) ウサギ腰筋線維および除膜したラット横隔膜線維の調製物における、化合物 A についての濃度 - 応答曲線を示している。

【0012】

【図 2】図 2 は、異なる濃度の化合物 B で処置した場合の、様々なカルシウム濃度での除膜したラット横隔膜線維により生成される力を示している。

30

【0013】

【図 3】図 3 は、異なる濃度の化合物 C で処置した場合の、様々なカルシウム濃度での除膜したラット横隔膜線維により生成される力を示している。

【0014】

【図 4】図 4 A は、シャムラットおよび LAD ラットからの平均横隔膜断面積を示している。平均横隔膜断面積は、HF 横隔膜筋肉において有意に低い。図 4 B は、シャムラットおよび LAD ラットからの平均横隔膜 I 型筋線維領域断面積を示している。図 4 C は、シャムラットおよび LAD ラットからの平均横隔膜 IIa 型筋線維領域断面積を示している。有意な萎縮が、HF 横隔膜中の IIa 型線維において認めることができる。図 4 D は、シャムラットおよび LAD ラットからの平均横隔膜 IIb / x 型筋線維領域断面積を示している。有意な萎縮が、HF 横隔膜中の IIb / x 型線維において認めることができる。

40

【0015】

【図 5】図 5 は、エクスピボでの電場刺激により測定した、シャムラットおよび HF ラットの横隔膜筋肉における力の生成を示している。シャムラットの横隔膜筋肉と比較して、HF ラットの横隔膜筋肉は有意に低い力を生成した。

【0016】

【図 6】図 6 は、化合物 B の存在下および非存在下で、エクスピボでの電場刺激により測定した、ラット横隔膜筋肉における力の生成を示している。30 Hz までの周波数による電気的刺激において、化合物 (compound) B で処置した横隔膜筋肉は、ビヒクルの

50

みで処置した横隔膜筋肉と比較して、有意に多くの力を生成した。

【0017】

【図7】図7は、化合物Bの存在下および非存在下で、エクスピボでの電場刺激により、ラット横隔膜筋肉における600回の収縮にわたり測定した力の生成を示している。化合物Bで処置した横隔膜筋肉は、ビヒクルのみで処置した横隔膜筋肉と比較して、用量依存の方式で有意に多くの力を生成した。

【0018】

【図8】図8Aは、化合物Dの存在下および非存在下で、エクスピボでの電場刺激により測定したシャムラット横隔膜筋肉における力の生成を示している。最大下の周波数による電気的な刺激において、化合物Dは、シャム横隔膜における力を有意に増加させた。図8Bは、化合物Dの存在下および非存在下で、エクスピボでの電場刺激により測定したLADラット横隔膜筋肉における力の生成を示している。最大下の周波数による電気的な刺激において、化合物Dは、LAD横隔膜における力を有意に増加させた。

10

【0019】

【図9】図9は、化合物Dの存在下および非存在下で、様々なカルシウム濃度でのLADおよびシャムラットの除膜横隔膜線維により生成された力を示している。化合物Dは、シャムラットおよびHF横隔膜線維の両方のCa²⁺感受性を有意に増加させた。

【0020】

【図10】図10は、化合物Cの様々な濃度において、WTおよびSOD1マウスから集めたマウス横隔膜における、エクスピボでの電場刺激により測定した力の生成を示している。30Hzまでの周波数による電気的刺激において、化合物Cで処置したWTおよびSOD1横隔膜筋肉の両方が、ビヒクルのみで処置した横隔膜筋肉と比較して有意に多くの力を生成した。

20

【0021】

【図11】図11は、SOD1マウスにおいて、非拘束全身プレチスマグラフィーによる30分間の5%CO₂チャレンジ前、チャレンジ中、およびチャレンジ後に評価した呼吸器パラメーターを示している。ビヒクル処置した動物と比較して、化合物Cで処置した動物は、ベースラインにおいて、および5%CO₂ガス混合物への30分間の曝露後の回復時に、有意に高い1回換気量を有した。

【発明を実施するための形態】

30

【0022】

本発明の明細書において使用する場合、以下の単語および句は、これらが使用される文脈が別のことを示していない限り、以下に記述された意味を有することを一般的に意図する。

【0023】

本出願全体を通して、文脈が別のことを示していない限り、ある式、例えば、式AまたはIの化合物に対する言及は、本明細書に記載されているすべての下部構造、亜属、優先対象、実施形態、例および特定の化合物を含めた、本明細書で定義された式のすべての亜群を含む。

【0024】

40

ある式の化合物およびその亜群への言及は、そのイオン形態、多形体、擬似多形体、非晶質形態、溶媒和物、共結晶、キレート、異性体、互変異性体、酸化物（例えば、N-酸化物、S-酸化物）、エステル、プロドラッグ、同位体および/または保護された形態を含む。「結晶形態」、「多形体」および「新規の形態」は本明細書で交換可能に使用することができ、ある特定の結晶性形態または非晶質形態が言及されていない限り、例えば、その多形体、擬似多形体、溶媒和物（水和物を含む）、共結晶、溶媒和していない多形体（無水物を含む）、配座多形体、および非晶質形態、ならびに混合物を含めた化合物のすべての結晶性形態および非晶質形態を含むことを意図する。一部の実施形態では、ある式の化合物（例えば、式A、式B、および/または式Iの化合物）ならびにその亜群への言及は、その多形体、溶媒和物、共結晶、異性体、互変異性体および/または酸化物を含む

50

。一部の実施形態では、ある式の化合物（例えば、式A、式B、および／または式Iの化合物）ならびにその亜群への言及は、その多形体、溶媒和物、および／または共結晶を含む。一部の実施形態では、ある式の化合物（例えば、式A、式B、および／または式Iの化合物）ならびにその亜群への言及は、その異性体、互変異性体および／または酸化物を含む。一部の実施形態では、ある式の化合物（例えば、式A、式B、および／または式Iの化合物）ならびにその亜群への言及はその溶媒和物を含む。同様に、「塩」という用語は、化合物の塩の溶媒和物を含む。

【0025】

「任意選択の」または「必要に応じて」は、続いて記載されている事象または状況は生じることもあるし、生じないこともあること、および上記記載は事象または状況が生じた場合および生じなかった場合を含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されているアルキル」とは、本明細書で定義されたような「アルキル」および「置換アルキル」の両方を包含する。当業者であれば、1つまたは複数の置換基を含有する任意の基について、このような基は、立体的に非現実的な、合成的に実行できない、および／または本質的に不安定である任意の置換も置換パターンも導入しないことを意図することを理解されたい。

10

【0026】

ある範囲値が与えられた場合（例えば、C₁～₆アルキル）、この範囲内の各値ならびにすべての途中にある範囲が含まれる。例えば、「C₁～₆アルキル」はC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁～₆、C₂～₆、C₃～₆、C₄～₆、C₅～₆、C₁～₅、C₂～₅、C₃～₅、C₄～₅、C₁～₄、C₂～₄、C₃～₄、C₁～₃、C₂～₃、およびC₁～₂アルキルを含む。

20

【0027】

ある部分が必要に応じて置換されていると定義された場合、この部分は、それ自体が、または別の部分の一部として置換されていてもよい。例えば、R^xが「C₁～₆アルキルまたはOC₁～₆アルキルであり、C₁～₆アルキルはハロゲンで必要に応じて置換されている（substituted）」と定義されている場合、C₁～₆アルキル基単独と、OC₁～₆アルキル基の一部を構成するC₁～₆アルキルとの両方がハロゲンで置換されていてもよい。

30

【0028】

「アルキル」は、示された数の炭素原子、普通1～20個の炭素原子、例えば1～8個の炭素原子、例えば、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖を包含する。例えばC₁～C₆アルキルは、1～6個の炭素原子の直鎖および分枝鎖のアルキルの両方を包含する。特定の数の炭素を有するアルキル残基が命名された場合、その数の炭素を有するすべての分枝鎖バージョンおよび直鎖バージョンが包含されることを意図する；よって、例えば、「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびt-ブチルを含むことを意味し；「プロピル」はnプロピルおよびイソプロピルを含む。「低級アルキル」とは、1～7個の炭素を有するアルキル基を指す。特定の実施形態では、「低級アルキル」は、1～6個の炭素を有するアルキル基を指す。アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチルなどが挙げられる。アルキレンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同じ残基を指すが、2つの結合点を有する。アルキレン基は普通、2～20個の炭素原子、例えば2～8個の炭素原子、例えば、2～6個の炭素原子を有する。例えば、C₀アルキレンは共有結合を示し、C₁アルキレンはメチレン基である。

40

【0029】

「ハロアルキル」は、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されている、示された数の炭素原子（例えば、1～6個の炭素原子）を有する直鎖および分枝の炭素鎖を含む。ハロアルキル基が2個以上のハロゲン原子を含有する場合、このハロゲンは、同じでもよく（例えば、ジクロロメチル）、または異なってよい（例えば、クロロフルオロメチル）。

50

ハロアルキル基の例として、これらに限定されないが、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、2-クロロエチル、2,2-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、1,2-ジクロロエチル、ペンタクロロエチル、およびペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0030】

「アルケニル」は、親アルキルの隣接する炭素原子から1分子の水素を除去することによって得られる、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和の分枝鎖または直鎖のアルキル基を指す。上記基は、その二重結合(複数可)に対してcisまたはtrans配置のいずれかであってよい。典型的なアルケニル基として、これらに限定されないが、エテニル；プロペニル、例えば、プロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、プロパ-2エン-1-イル(アリル)、プロパ-2-エン-2-イル；ブテニル、例えば、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチルプロパ-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3ジエン-2-イルなどが挙げられる。特定の実施形態では、アルケニル基は、2~20個の炭素原子および他の実施形態では、2~6個の炭素原子を有する。「低級アルケニル」とは、2~6個の炭素を有するアルケニル基を指す。

【0031】

「アルキニル」とは、親アルキルの隣接する炭素原子から2分子の水素を除去することによって得られる、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する不飽和の分枝鎖または直鎖のアルキル基を指す。典型的なアルキニル基として、これらに限定されないが、エチニル；プロピニル、例えば、プロパ-1-イン-1-イル、プロパ-2-イン-1-イル；ブチニル、例えば、ブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、ブタ-3-イン-1-イルなどが挙げられる。特定の実施形態では、アルキニル基は、2~20個の炭素原子を有し、他の実施形態では、3~6個の炭素原子を有する。「低級アルキニル」は、2~6個の炭素を有するアルキニル基を指す。

【0032】

「シクロアルキル」は普通、3~7個の環炭素原子を有する、非芳香族炭素環式環を示す。上記環は、飽和してもよく、または1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有していてよい。シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニル、ならびに架橋環基およびケージド環基、例えば、ノルボルナンが挙げられる。

【0033】

「シクロアルケニル」は、示された数の炭素原子(例えば、3~10、または3~8、または3~6個の環炭素原子)および対応するシクロアルキルの隣接する炭素原子から1分子の水素を除去することによって得られる少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する、非芳香族炭素環式環を示す。シクロアルケニル基は、単環式または多環式(例えば、二環式、三環式)であってよい。シクロアルケニル基の例として、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、およびシクロヘキセニル、ならびに架橋環基およびケージド環基(例えば、ビシクロ[2.2.2]オクテン)が挙げられる。加えて、多環式シクロアルケニル基のうちの1つの環は芳香族であってよいが、ただし、多環式アルケニル基は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合しているものとする。例えば、インデン-1-イル(この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している)は、シクロアルケニル基と見なされるが、その一方でインデン-4-イル(この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している)はシクロアルケニル基とは見なされない。芳香族環に縮合したシクロアルケニル基からなる多環式シクロアルケニル基の例は以下に記載されている。

【0034】

10

20

30

40

50

「アルコキシ」という用語は、酸素を介して親構造に結合している、直鎖状、分枝鎖状、環状の配置、およびこれらの組合せの1～8個の炭素原子を含む基-O-アルキルを指す。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。「低級アルコキシ」は、1～6個の炭素を含有するアルコキシ基を指す。

【0035】

「置換されているアルコキシ」という用語は、そのアルキル構成成分が置換されているアルコキシ(すなわち、-O-(置換されているアルキル))を指し、「置換されているアルキル」とは、1つまたは複数(例えば、5個まで、例えば、3個まで)の水素原子が以下から独立して選ばれる置換基により置き換えられているアルキルを指す：

-R^a、-OR^b、必要に応じて置換されているアミノ(-NR^cCOR^b、-NR^cC₂O₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、-NR^bC(NCN)NR^bR^c、および-NR^cSO₂R^aを含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールに対する置換基として)、必要に応じて置換されているアシル(例えば、-COR^b)、必要に応じて置換されているアルコキシカルボニル(例えば、-CO₂R^b)、アミノカルボニル(例えば、-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO²R^a、-OCONR^bR^c、-OCONR^bR^c、-OP(O)(OR^b)OR^c、スルファニル(例えば、SR^b)、スルフィニル(例えば、-SOR^a)、およびスルホニル(例えば、-SO²R^aおよび-SO₂NR^bR^c)。

ここで、R^aは、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールから選ばれ；

R^bは、H、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールから選ばれ、

R^cは、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁～C₄アルキルから選ばれるか、または

R^bおよびR^c、ならびにこれらが結合している窒素は、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル基を形成し、

それぞれ必要に応じて置換されている基は非置換であるか、または、独立して、C₁～C₄アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁～C₄アルキル-、ヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-、C₁～C₄ハロアルキル、-OC₁～C₄アルキル、-O-C₁～C₄アルキルフェニル、-C₁～C₄アルキル-OH、-OC₁～C₄ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、-C₁～C₄アルキル-NH₂、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキルフェニル)、-NH(C₁～C₄アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールに対する置換基として)、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₄アルキル、-CON(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-CONH(C₁～C₄アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁～C₄アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁～C₄アルキル)C(O)(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁～C₄アルキル、-C(O)C₁～C₄アルキルフェニル、-C(O)C₁～C₄ハロアルキル、-OC(O)C₁～C₄アルキル、-SO₂(C₁～C₄アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁～C₄ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁～C₄アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁～C₄アルキル)、-NHSO₂(フェニル)、および-NHSO₂(C₁～C₄ハロアルキル)から独立して選択される、1つまたは複数、例えば、1、2、または3つの置換基などで置換されている。

10

20

30

40

50

【0036】

一部の実施形態では、置換されているアルコキシ基は、「ポリアルコキシ」または-O-（必要に応じて置換されているアルキレン）-（必要に応じて置換されているアルコキシ）であり、例えば、-OCH₂CH₂OCH₃、およびグリコールエーテルの残基、例えば、ポリエチレングリコール、ならびに-O(CH₂CH₂O)_xCH₃（式中、xは2～20の整数、例えば、2～10、例えば、2～5）の基を含む。別の置換されているアルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシまたは-OCH₂(CH₂)_yOH（式中、yは1～10の整数、例えば、1～4である）である。

【0037】

「アルコキシカルボニル」という用語は、アルコキシ基が示された数の炭素原子を有するカルボニル炭素を介して結合している式（アルコキシ）(C=O)-の基を指す。よってC₁～C₆アルコキシカルボニル基は、その酸素を介してカルボニルリンカーに結合している1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基である。「低級アルコキシカルボニル」は、アルコキシ基が低級アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を指す。

【0038】

「置換されているアルコキシカルボニル」という用語は、その基がカルボニル官能基を介して親構造に結合している基（置換されているアルキル）-O-C(O)-を指し、置換されているという用語が、1個または複数の（例えば、5まで、例えば、3まで）水素原子が以下から独立して選ばれる置換基によって置き換えられているアルキルを指す：

-R^a、-OR^b、必要に応じて置換されているアミノ(-NR^cCOR^b、-NR^cC(O₂R^a)、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、および-NR^cSO₂R^aを含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ（シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールに対する置換基として）、必要に応じて置換されているアシル（例えば、-COR^b）、必要に応じて置換されているアルコキシカルボニル（例えば、-CO₂R^b）、アミノカルボニル（例えば、-CONR^bR^c）、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OCONR^bR^c、-OP(O)(OR^b)OR^c、スルファニル（例えば、SR^b）、スルフィニル（例えば、-SOR^a）、およびスルホニル（例えば、-SO₂R^aおよび-SO₂NR^bR^c）、

ここで、R^aは、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールから選ばれ；

R^bは、H、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールから選ばれ、

R^cは、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁～C₄アルキルから選ばれるか、または

R^bおよびR^c、ならびにこれらが結合している窒素は、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル基を形成し、

それぞれ必要に応じて置換されている基は非置換であるか、または、独立して、C₁～C₄アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁～C₄アルキル-、ヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-、C₁～C₄ハロアルキル、-OC₁～C₄アルキル、-O-C₁～C₄アルキルフェニル、-C₁～C₄アルキル-OH、-OC₁～C₄ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、-C₁～C₄アルキル-NH₂、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキルフェニル)、-NH(C₁～C₄アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ（シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールに対する置換基として）、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₄アルキル、-CON(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-CONH(C₁～C₄アルキル)、-CON

10

20

30

40

50

H_2 、-NHC(O)(C₁~C₄アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁~C₄アルキル)C(O)(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁~C₄アルキル、-C(O)C₁~C₄アルキルフェニル、-C(O)C₁~C₄ハロアルキル、-OC(O)C₁~C₄アルキル、-SO₂(C₁~C₄アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁~C₄ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁~C₄アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁~C₄アルキル)、-NHSO₂(フェニル)、および-NHSO₂(C₁~C₄ハロアルキル)から独立して選択される、1つまたは複数、例えば、1、2、または3つの置換基で置換されている。

【0039】

10

「アリール」は以下を包含する：

6員の炭素環式芳香族環、例えば、ベンゼン；

二環式環系、少なくとも1つの環が炭素環式および芳香族である、例えば、ナフタレン、インダン、およびテトラリン；および

三環式環系、少なくとも1つの環が炭素環式および芳香族である、例えば、フルオレン。

【0040】

例えば、アリールは、N、O、およびSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含有する5~7員のヘテロシクロアルキル環に縮合した6員の炭素環式芳香族環を含む。環のうちの1つだけが炭素環式芳香族環である、このような縮合した、二環式環系に対して、結合点は炭素環式芳香族環またはヘテロシクロアルキル環上にあってもよい。置換されているベンゼン誘導体から形成され、環原子において自由原子価を有する二価の基は、置換フェニレン基と命名される。自由原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することによって、その名称が「-イル」で終了する一価の多環式炭化水素基から導かれる二価の基は、対応する一価の基の名称に「-イデン」を加えることによって命名され、例えば、2つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと呼ばれる。しかし、アリールは、以下に別々に定義されているヘテロアリールを決して包含することもこれと重複することもない。したがって、1つまたは複数の炭素環式芳香族環がヘテロシクロアルキル芳香族環と縮合している場合、結果として生じる環系はヘテロアリールであり、本明細書で定義されているようなアリールではない。

20

【0041】

30

「アラルコキシ」は、基-O-アラルキルを指す。同様に、「ヘテロアラルコキシ」は、基-O-ヘテロアラルキルを指す；「アリールオキシ」は-O-アリールを指す；「ヘテロアリールオキシ」は基-O-ヘテロアリールを指す。

【0042】

「アラルキル」は、アリール部分が、アルキル残基を介して親構造に結合している残基を指す。例として、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール部分がアルキル残基を介して親構造に結合している残基を指す。例として、フラニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチルなどが挙げられる。

【0043】

40

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは、複数のハロゲンで置換されているが、必ずしも複数の同じハロゲンで置換されているとは限らない、アリールおよびアルキルを指し、よって4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲内である。

【0044】

「ヘテロアリール」は、以下を包含する：

N、O、およびSから選ばれる、1つまたは複数、例えば、1~4個、または特定の実施形態では、1~3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素である、5~7員の芳香族、単環式環；

N、O、およびSから選ばれる、1つまたは複数、例えば、1~4個、または特定の実施

50

形態では、1～3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環に存在する二環式ヘテロシクロアルキル環；ならびにN、O、およびSから選ばれる、1つまたは複数の、例えば、1～5個、または特定の実施形態では、1～4個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環に存在する三環式ヘテロシクロアルキル環。

【0045】

例えば、ヘテロアリールとして、5～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合した5～7員のヘテロシクロアルキル芳香族環が挙げられる。上記環のうちの1つだけが1個または複数のヘテロ原子を含有する、このような縮合した、二環式ヘテロアリール環系について、結合点は、いずれの環上にあってもよい。ヘテロアリール基のSとO原子の総数が1を超える場合、それらのヘテロ原子は互いに隣接していない。特定の実施形態では、ヘテロアリール基のSとO原子の総数は2以下である。特定の実施形態では、芳香族ヘテロ環のSとO原子の総数は1以下である。ヘテロアリール基の例として、これらに限定されないが、（優先順位1を割り当てた連結位置から番号付けされた場合）、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ピラジニル、3,4-ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,3-ピラゾリニル、2,4-イミダゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、チアジアゾリニル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリニル、インドリニル、ピリダジニル、トリアゾリル、キノリニル、ピラゾリル、および5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。自由原子価を有する原子から1個の水素原子を除去することによって、その名称が「-イル」で終了する一価のヘテロアリール基から導かれる二価の基は、対応する一価の基の名称に「-イデン」を加えることによって命名され、例えば、2つの結合点を有するピリジル基はピリジリデンである。ヘテロアリールは、本明細書で定義されているようなアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを包含しない、またはこれらと重複しない。

【0046】

置換されているヘテロアリールはまた、1つまたは複数の酸化物(-O⁺)置換基で置換されている環系、例えば、ピリジニルN-酸化物を含む。

【0047】

「ヘテロシクロアルキル」とは、普通3～7個の環原子を有し、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子に加えて少なくとも2個の炭素原子、ならびに前述のヘテロ原子のうちの少なくとも1個を含む組合せを含有する、単一の、非芳香族環を意味する。環は、飽和しているか、または1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有していてもよい。適切なヘテロシクロアルキル基として、例えば（優先順位1を割り当てた連結位置から番号付けされた場合）、2-ピロリジニル、2,4-イミダゾリジニル、2,3-ピラゾリジニル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、および2,5-ピペリジニル(piperiziny1)が挙げられる。2-モルホリニルおよび3-モルホリニル（酸素が優先順位1に割り当てられて番号付けされる）を含めたモルホリニル基もまた想定される。置換されているヘテロシクロアルキルとしてまた、1つまたは複数のオキソ(=O)または酸化物(-O⁺)置換基で置換されている環系、例えば、ピペリジニルN-酸化物、モルホリニル-N-酸化物、1-オキソ-1-チオモルホリニルおよび1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニルも挙げられる。

【0048】

「ヘテロシクロアルキル」として、普通3～7個の環原子を有する、1つの非芳香族環が、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子に加えて少なくとも2個の炭素原子、ならびに前述のヘテロ原子のうちの少なくとも1個を含む組合せを含有する二環式環系；ならびに、普通3～7個の環原子を有し、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子(heteratom)を必要に応じて含有し、芳香族ではない他の環も挙げられる。

【0049】

10

20

30

40

50

「ヘテロシクロアルケニル」は、N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子（例えば、1、2、3または4個のヘテロ原子）から構成される示された数の原子（例えば、3～10、または3～7員のヘテロシクロアルキル）を有し、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの二重結合が、対応するヘテロシクロアルキルの隣接する炭素原子、隣接する窒素原子、または隣接する炭素および窒素原子から1分子の水素を除去することによって得られる非芳香族環を示している。ヘテロシクロアルケニル基は単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）であってよい。窒素がヘテロシクロアルケニル環に存在する場合、それは、隣接する原子および基の性質により許されるならば、酸化状態（すなわち、N⁺-O⁻）で存在してよい。さらに、硫黄がヘテロシクロアルケニル環に存在する場合、それは、隣接する原子および基の性質により許されるならば、酸化された状態で存在してもよい（すなわち、S⁺-O⁻または-SO₂⁻）。ヘテロシクロアルケニル基の例として、ジヒドロフラニル（例えば、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル）、ジヒドロチオフェニル（例えば、2,3-ジヒドロチオフェニル、2,5-ジヒドロチオフェニル）、ジヒドロピロリル（例えば、2,3-ジヒドロ-1H-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル）、ジヒドロイミダゾリル（例えば、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル）、ピラニル、ジヒドロピラニル（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロピリジニル（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル）およびジヒドロピリジン（例えば、1,2-ジヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン）が挙げられる。加えて、多環式ヘテロシクロアルケニル基のうちの1つの環は、芳香族であってよい（例えば、アリールまたはヘテロアリール）、ただし、多環式ヘテロシクロアルケニル基は、非芳香族炭素または窒素原子を介して親構造に結合しているものとする。例えば、1,2-ジヒドロキノリン-1-イル基（ここで、この部分は非芳香族窒素原子を介して親構造に結合している）はヘテロシクロアルケニル基と見なされるが、その一方で1,2-ジヒドロキノリン-8-イル基（ここで、この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）はヘテロシクロアルケニル基とは見なされない。芳香族環に縮合しているヘテロシクロアルケニル基からなる多環式ヘテロシクロアルケニル基の例は以下に記載されている。

【0050】

非芳香族環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル）に縮合している芳香族環（例えば、アリールまたはヘテロアリール）からなる多環式の環の例として、インデニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、インドリニル、イソインドリニル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェニル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンzo[d]チアゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-シクロベンタ[d]チアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンzo[d]チアゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、インドリン-2-オン、インドリン-3-オン、イソインドリン-1-オン、1,2-ジヒドロインダゾール-3-オン、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン、ベンゾフラン-2(3H)-オン、ベンゾフラン-3(2H)-オン、イソベンゾフラン-1(3H)-オン、ベンzo[c]イソオキサゾール-3(2H)-オン、ベンzo[d]オキサゾール-2(3H)-オン、ベンzo[b]チオフェン-2(3H)-オン、ベンzo[b]チオフェン-3(2H)-オン、ベンzo[c]チオフェン-1(3H)-オン、ベンzo[c]

イソチアゾール - 3 (1 H) - オン、ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 (2 H) - オン、ベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン、4 , 5 - ジヒドロピロ口 [3 , 4 - d] チアゾール - 6 - オン、1 , 2 - ジヒドロピラゾロ [3 , 4 - d] チアゾール - 3 - オン、キノリン - 4 (3 H) - オン、キナゾリン - 4 (3 H) - オン、キナゾリン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン、キノキサリン - 2 (1 H) - オン、キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン、シンノリン - 4 (3 H) - オン、ピリジン - 2 (1 H) - オン、ピリミジン - 2 (1 H) - オン、ピリミジン - 4 (3 H) - オン、ピリダジン - 3 (2 H) - オン、1 H - ピロ口 [3 , 2 - b] ピリジン - 2 (3 H) - オン、1 H - ピロ口 [3 , 2 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン、1 H - ピロ口 [2 , 3 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン、1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 2 (3 H) - オン、1 , 2 - ジヒドロピラゾロ [3 , 4 - d] チアゾール - 3 - オンおよび4 , 5 - ジヒドロピロ口 [3 , 4 - d] チアゾール - 6 - オンが挙げられる。本明細書で論じたように、各環が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基であると見なされるかどうかは、この部分の親構造への結合を経由している原子により決定される。 10

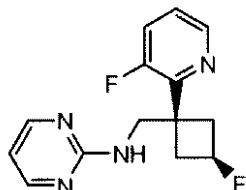
【 0051 】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間に配置されている方式だけが異なる異性体である。「エナンチオマー」は互いに重ね合せできない鏡像である一対の立体異性体である。一対のエナンチオマーの 1 : 1 混合物は「ラセミ」混合物である。用語「(. ± .)」は、適切な場合には、ラセミ混合物を意味するためには使用される。「ジアステレオ異性体」は少なくとも 2 個の非対称原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体配置は、C a h n - I n g o l d - P r e l o g R - S システムにより特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体配置は、R または S のいずれかにより特定することができる。その絶対配置が不明である分割した化合物は、ナトリウム D 線の波長においてこれらが平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて (+) または (-) に指定することができる。本明細書に記載されている化合物のある特定の化合物は、1 つまたは複数の不斉中心を含有し、よって、絶対立体配置に関して、(R) - または (S) - として定義することができるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性形態を生じることができる。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間体の混合物を含めた、すべてのこの可能な異性体を含むことが意図されている。光学活性な (R) - および (S) - 異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製することができ、または従来の技術を使用して分割することもできる。本明細書に記載されている化合物がオレフィン二重結合または幾何学的非対称性の他の中心を含有する場合、および他に特定されていない限り、上記化合物は E および Z の両方の幾何異性体を含むことが意図される。 20

【 0052 】

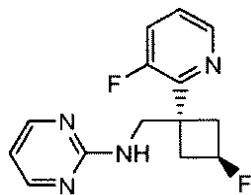
環式メソ化合物の構造において描寫されている立体配置は絶対的ではない；むしろ立体配置は、置換基の位置決めを、互いに関連させて、例えば、c i s または t r a n s で示すことを意図する。例えば、 40

【化 3】



は、シクロブチル環上のフッ素およびピリジル置換基が互いに c i s 配置にある化合物を意味することを意図し、その一方で、

【化4】



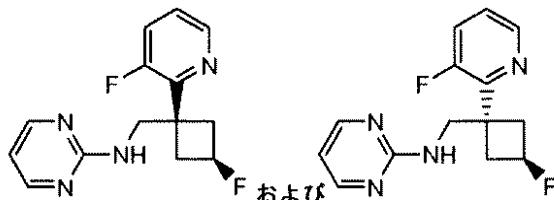
は、シクロプロチル環上のフッ素およびピリジル置換基が互いに *trans* 配置にある化合物を意味することを意図する。

【0053】

10

化合物が1つまたは複数のメソ異性体として存在できる場合、すべての可能なメソ異性体が含まれることを意図する。例えば、化合物{[3-フルオロ-1-(3-フルオロ(2-ピリジル))シクロプロチル]メチル}ピリミジン-2-イルアミンは、*cis*メソ異性体および*trans*メソ異性体の両方：

【化5】



20

ならびにこれらの混合物を含むことを意図する。他に指摘されていない限り、本明細書に記載されている化合物は、すべての可能なメソ異性体およびそれらの混合物を含む。

【0054】

「互変異性体」は互変異性により相互変換する構造的に異なる異性体である。「互変異性」とは、異性化の形態であり、プロトトロピーまたはプロトン-シフト互変異性を含み、これは酸-塩基化学反応のサブセットと見なされる。「プロトトロピー互変異性」または「プロトン-シフト互変異性」は、結合次数の変化、多くの場合、一重結合と隣接する二重結合との交換が付随して起こるプロトンの移動を含む。互変異性が可能な（例えば溶液中で）場合には、互変異性体の化学平衡に到達することができる。互変異性の例はケト-エノール互変異性である。ケト-エノール互変異性の具体例はペンタン-2,4-ジオンおよび4-ヒドロキシpent-3-エン-2-オン互変異性体の相互変換である。互変異性の別の例はフェノール-ケト互変異性である。フェノール-ケト互変異性の具体例は、ピリジン-4-オールおよびピリジン-4(1H)-オン互変異性体の相互変換である。開示されている式のある特定の化合物は互変異性体である。

30

【0055】

脱離基または原子は、反応条件下で、出発物質から開裂し、よって特定された部位で反応を促進する任意の基または原子である。このような基の適切な例として、これらに限定されないが、ハロゲン原子、メシリオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基およびトシリオキシ基が挙げられる。

40

【0056】

保護基は、有機合成においてそれに慣例的に関連する意味を有する、すなわち、化学反応が別の保護されていない反応性部位に選択的に行われる事が可能となるように、および選択的反応が完了した後、この基が容易に除去できるように、多官能性化合物において1つまたは複数の反応性部位を選択的に遮断する基である。様々な保護基が、例えば、T. H. Greene および P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York (1999年)において開示されている。例えば、ヒドロキシ保護された形態は、化合物に存在するヒドロキシ基のうちの少なくとも1つがヒドロキシ保護基で保護されているものである。同様に、アミンおよび他の反応性基も同様

50

に保護され得る。

【0057】

「薬学的に許容されるキャリア」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、任意のおよびすべての溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質に対するこのような媒体および作用物質 (agent) の使用は当技術分野では周知である。任意の従来の媒体または作用物質が活性成分と不相容性である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が想定される。補助的活性成分もまた、上記組成物へと取り込むことができる。

【0058】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載されている化合物の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的に有害ではない、または他の点で有害ではない塩を指す。多くの場合、本明細書に記載されている化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基またはこれらに類似の基の存在によって酸塩および/または塩基塩を形成することが可能である。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成することができる。塩を誘導することができる無機酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩を誘導することができる有機酸として、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基を用いて形成することができる。塩を誘導することができる無機塩基として、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられる。塩を誘導することができる有機塩基として、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環式アミン、塩基性イオン交換樹脂など、特に例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンが挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩から選ばれる。

【0059】

「溶媒和物」という用語は、薬学的に許容される溶媒の1つまたは複数の分子と物理的に会合している化合物（例えば、式AもしくはIから選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩）を指す。「式Xの化合物」とは、式Xの化合物、およびそれらの化合物の溶媒和物、ならびにその混合物を包含すると理解されたい。

【0060】

「キレート」は、2つ（またはそれより多くの）点における金属イオンへの化合物の配位により形成される。「化合物」という用語は、化合物のキレートを含むことを意図する。同様に、「塩」は塩のキレートを含み、「溶媒和物」は溶媒和物のキレートを含む。

【0061】

「非共有結合の複合体」は、化合物と別の分子との相互作用により形成され、そこでは、その化合物と分子との間に共有結合は形成されない。例えば、複合体形成は、ファンデルワールス相互作用、水素結合、および静電相互作用（イオン結合とも呼ばれる）を介して生じ得る。このような非共有結合の複合体は「化合物」という用語に含まれる。

【0062】

「プロドラッグ」という用語は、不活性またはあまり活性でない形態で投与され、次いで活性化合物へと転換する（例えば、体内でのプロドラッグの代謝プロセスにより）物質を指す。プロドラッグを投与することの背後にある論理的根拠は、薬物の吸収、分布、代謝、および/または排泄を最適化することにある。プロドラッグは、使用条件下（例えば、体内）で変換が生じることによって、活性化合物（例えば、式Aの化合物または本明細書に記載されている別の化合物）を形成する活性化合物の誘導体を作製することによって得ることができる。プロドラッグの活性化合物への変換は自然に進行してもよいし（例え

10

20

30

40

50

ば、加水分解反応によって)または変換を別の作用物質により触媒または誘導させることにより行うこともできる(例えば、酵素、光、酸または塩基、および/または温度)。作用物質は使用条件に対して内因性であってもよいし(例えば、プロドラッグが投与される細胞内に存在する酵素、または胃の酸性条件)、または作用物質は外因的に供給されてもよい。プロドラッグは、活性化合物の1つまたは複数の官能基を別の官能基へと変換することにより得ることができ、次いで該プロドラッグが身体に投与されたときに該別の官能基は元の官能基に変換し戻される。例えば、ヒドロキシル官能基は、スルホン酸基、ホスフェートリン酸基、エステル基またはカルボン酸基へと変換することができ、これらを今度はインピボで加水分解することによりヒドロキシル基に戻すことができる。同様に、アミノ官能基は、例えば、アミド官能基、カルバミン酸官能基、イミン官能基、尿素官能基、ホスフェニル官能基、ホスホリル官能基またはスルフェニル官能基へと変換することができ、これらをインピボで加水分解することによって、アミノ基に戻すことができる。カルボキシル官能基は、例えば、エステル(シリルエステルおよびチオエステルを含む)、アミドまたはヒドロジド官能基へと変換することができ、これらをインピボで加水分解することによって、カルボキシル基に戻すことができる。プロドラッグの例として、これらに限定されないが、本明細書に記載されている式Aの化合物および他の化合物中に存在する官能基(例えば、アルコールまたはアミン基)のホスフェート、アセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が挙げられる。

【0063】

本明細書に記載されている化合物は、例えば、²H、³H、¹¹C、¹³Cおよび/または¹⁴Cの含有量が富化された、富化同位体形態であってよい。一部の実施形態では、化合物は少なくとも1個の重水素原子を含有する。このような重水素化の形態は、例えば、米国特許第5,846,514号および同第6,334,997号に記載されている手順により作製することができる。このような重水素化化合物は、本明細書に記載されている化合物の効力を向上させ、該化合物の作用の継続時間を増加させることができる。重水素置換化合物は、様々な方法、例えば以下に記載されている方法を使用して合成することができる: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, Curr. Pharm. Des., 2000年; 6巻(10号); Kabalka, G.ら、The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989年、45巻(21号)、6601~21頁; およびEvans, E.、Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981年、64巻(1~2号)、9~32頁。

【0064】

「置換されている」アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールという用語は、他に明示的に定義されていない限り、1個または複数の(例えば5個まで、例えば3個までの)水素原子が以下から独立して選ばれる置換基で置き換えられているアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールをそれぞれ指す:

-R^a、-OR^b、必要に応じて置換されているアミノ(-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、-NR^bC(NCN)NR^bR^c、および-NR^cSO₂R^aを含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールに対する置換基として)、必要に応じて置換されているアシル(例えば、-COR^b)、必要に応じて置換されているアルコキシカルボニル(例えば、-CO₂R^b)、アミノカルボニル(例えば、-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OCONR^bR^c、-OP(O)(OR^b)OR^c、スルファニル(例えば、SR^b)、スルフィニ

10

20

30

40

50

ル(例えば、-S OR^a)、およびスルホニル(例えば、-SO₂R^aおよび-SO₂NR^bR^c)、

ここで、R^aは、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールから選ばれ；

R^bは、水素、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールから選ばれ。
10

R^cは、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁～C₄アルキルから選ばれるか、または

R^bおよびR^c、ならびにこれらが結合している窒素は、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル基を形成し、

それぞれ必要に応じて置換されている基は非置換であるか、または、独立して、C₁～C₄アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁～C₄アルキル-、ヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-、C₁～C₄ハロアルキル、-OC₁～C₄アルキル、-OC₁～C₄アルキルフェニル、-C₁～C₄アルキル-OH、-OC₁～C₄ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、-C₁～C₄アルキル-NH₂、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキルフェニル)、-NH(C₁～C₄アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルに対する置換基として)、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₄アルキル、-CON(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-CONH(C₁～C₄アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁～C₄アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁～C₄アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁～C₄アルキル、-C(O)C₁～C₄アルキルフェニル、-C(O)C₁～C₄ハロアルキル、-OC(O)C₁～C₄アルキル、-SO₂(C₁～C₄アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁～C₄ハロアルキル)、-SO₂NH(C₁～C₄アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁～C₄アルキル)、-NH₂SO₂(フェニル)、および-NHSO₂(C₁～C₄ハロアルキル)から独立して選択される、1つまたは複数、例えば、1、2、または3つの置換基などで置換されている。
20

【0065】

「スルファニル」という用語は、基：-S- (必要に応じて置換されているアルキル)、-S- (必要に応じて置換されているシクロアルキル)、-S- (必要に応じて置換されているアリール)、-S- (必要に応じて置換されているヘテロアリール)、および-S- (必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル)を指す。

【0066】

「スルフィニル」という用語は、基：-S(O)-H、-S(O)- (必要に応じて置換されているアルキル)、-S(O)- (必要に応じて置換されているシクロアルキル)、-S(O)- (必要に応じて置換されているアミノ)、-S(O)- (必要に応じて置換されているアリール)、-S(O)- (必要に応じて置換されているヘテロアリール)、および-S(O)- (必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル)を指す。
40

【0067】

「スルホニル」という用語は、基：-S(O₂)-H、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているアルキル)、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているシクロアルキル)、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているアミノ)、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているアリール)、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているヘテロアリール)、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル)、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているアリール)、-S(O₂)- (必要に応じて置換されているヘテロアリール)から選ばれ；

10

20

30

30

40

50

アリール)、および-S(O₂)- (必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル)を指す。

【0068】

「活性薬剤」という用語は、生物活性を有する化合物を示すために使用される。一部の実施形態では、「活性薬剤」は治療的有用性を有する化合物である。一部の実施形態では、上記化合物は、骨格筋機能または活動のうちの少なくとも1つの態様、例えば、パワー出力、骨格筋力、骨格筋耐久力、酸素消費、効率、および/またはカルシウム感受性を増強する。

【0069】

化合物は、例えば、化合物の多形体、擬似多形体、溶媒和物、水和物、溶媒和していない多形体(無水物を含む)、配座多形体、および非晶質形態、ならびにこれらの混合物を含めた、これらの化合物の結晶形態および非晶質形態もまた含む。「結晶形態」、「多形体」および「新規の形態」は本明細書において交換可能に使用することができ、ある特定の結晶形態または非晶質形態が言及されていない限り、例えば、多形体、擬似多形体、溶媒和物、水和物、溶媒和していない多形体(無水物を含む)、配座多形体、および非晶質形態、ならびにこれらの混合物を含めた化合物のすべての結晶形態および非晶質形態を含むことを意味する。

【0070】

化学的実体(chemical entity)とは、これらに限定されないが、開示されている式の化合物、およびすべてのその薬学的に許容される形態を含む。本明細書で列挙されている化合物の薬学的に許容される形態として、薬学的に許容される塩、キレート、非共有結合複合体、プロドラッグ、およびこれらの混合物が挙げられる。特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は薬学的に許容される塩の形態で存在する。したがって、「化学的実体」および「複数の化学的実体」という用語はまた、薬学的に許容される塩、キレート、非共有結合複合体、プロドラッグ、および混合物を包含する。

【0071】

「患者」および「被験体」という用語は、動物、例えば、哺乳動物のトリまたは魚を指す。一部の実施形態では、患者または被験体は哺乳動物である。哺乳動物として、例えば、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシおよびヒトが挙げられる。一部の実施形態では、患者または被験体はヒト、例えば処置、観察または実験の対象となってきた、または対象となる予定のヒトである。本明細書に記載されている化合物、組成物および方法は、ヒトの治療と獣医学的用途の両方において有用であり得る。

【0072】

本明細書で使用する場合、「骨格筋」は、骨格筋組織ならびにその成分、例えば、骨格筋線維、この骨格筋線維を含む筋原線維、この筋原線維を含む骨格サルコメア、ならびに、骨格ミオシン、アクチン、トロポミオシン、トロポニンC、トロポニンI、トロポニンTならびにそのフラグメントおよびアイソフォームを含めた、本明細書に記載されている骨格サルコメアの様々な成分を含む。一部の実施形態では、「骨格筋」は、速骨格筋組織ならびにその成分、例えば、速骨格筋線維、この速骨格筋線維を含む筋原線維、この筋原線維を含む速骨格サルコメア、ならびに、速骨格ミオシン、アクチン、トロポミオシン、トロポニンC、トロポニンI、トロポニンTならびにそのフラグメントおよびアイソフォームを含めた、本明細書に記載されている速骨格サルコメアの様々な成分を含む。骨格筋は、心筋を、または心筋においてその全体がそのような組合せで生じるサルコメア成分の組合せを含まない。

【0073】

本明細書で使用する場合、「治療的」という用語は、速骨格筋の収縮性をモジュレートする能力を指す。本明細書で使用する場合、「モジュレーション」(および関連用語、例えば、「モジュレートする」、「モジュレートされた」、「モジュレートしている」)は、本明細書に記載する化合物の存在に対する直接的または間接的応答として、化合物の非存在下での速骨格サルコメアの活動と比較した場合の、速骨格筋からのミオシン、アクチ

10

20

30

40

50

ン、トロポミオシン、トロポニンC、トロポニンI、およびトロポニンT（そのフラグメントおよびアイソフォームを含む）を含めた速骨格筋サルコメアの1つまたは複数の成分の機能または効率における変化を指す。この変化は、活動の増加（増強）または活動の低下（阻害）であってよく、化合物のサルコメアとの直接的相互作用によるものであっても、または化合物と、1つまたは複数の他の要因（これが次にサルコメアまたはその成分のうちの1つまたは複数に影響を及ぼす）との相互作用によるものであってもよい。一部の実施形態では、モジュレーションは、速骨格筋からのミオシン、アクチン、トロポミオシン、トロポニンC、トロポニンI、およびトロポニンT（そのフラグメントおよびアイソフォームを含む）を含めた、速骨格筋サルコメアの1つまたは複数の成分の機能または効率の増強である。モジュレーションは、任意の機序により、および任意の生理学的レベルにおいて、例えば、より低いCa²⁺濃度での収縮に対する速骨格筋サルコメアの増感を介して媒介されてもよい。本明細書で使用する場合、「効率」または「筋肉効率」は、力学的仕事の出力と、全代謝コストとの比率を意味する。

【0074】

「治療有効量」または「有効量」という用語は、以下に定義された通りの処置を必要とする哺乳動物に投与された場合、かかる処置を実行するのに十分である、開示された式から選択される化合物の量を指す。治療有効量は、処置を受ける被験体および病態、被験体の体重および年齢、病態の重症度、開示された式から選択される特定の化合物、従うべき投与計画、投与のタイミング、投与方式など（これらすべては当業者により容易に決定することができる）に応じて変動する。

【0075】

「処置」または「処置する」とは、患者における疾患の任意の処置を意味し、以下を含む：

- (a) 疾患を予防する、すなわち、疾患の臨床症状が現れないようにする；
- (b) 疾患を阻害する；
- (c) 臨床症状の発現を遅延させるまたは止める；および／または
- (d) 疾患を緩和する、すなわち、臨床症状の後退を引き起こす。

【0076】

本明細書で使用する場合、筋肉の「パワー出力」とは、仕事量／サイクル時間を意味し、筋肉の特性に基づき、P o L o / サイクル時間単位からスケールアップすることができる。パワー出力は、例えば、活性化のタイミング（活性化の段階）および活性化の期間（負荷サイクル）を含む、サイクル長の変化の間に、活性化パラメーターを変更することによりモジュレートすることができる。

【0077】

「ATPase」とは、ATPを加水分解する酵素を指す。ATPaseは、ミオシンなどの分子モーターを含むタンパク質を含む。

【0078】

本明細書で使用する場合、「選択的結合」または「選択的に結合する」とは、他の種類とは対照的に、1つの種類の筋肉または筋線維における標的タンパク質への優先的結合を指す。例えば、遅筋線維もしくはサルコメアのトロポニン複合体中のトロポニンCまたは心筋サルコメアのトロポニン複合体中のトロポニンCと比較して、化合物が速骨格筋線維またはサルコメアのトロポニン複合体中のトロポニンCと優先的に結合する場合、化合物は、速骨格筋トロポニンCと選択的に結合する。

【0079】

横隔膜、特に機能障害を有する横隔膜の機能を効果的に向上させることができる骨格筋トロポニン活性化剤が提供される。横隔膜の機能障害は、圧力を生成する能力の部分的損失（衰弱）および横隔膜の機能の完全な損失（麻痺）を含むことができる。このような向上は、横隔膜がストレス下にあるか、または機能障害を被っている場合、例えば、筋衰弱を特徴とする神経筋の障害および／または状態に直面した際に、臨床的に特に有用である。

10

20

30

40

50

【0080】

骨格筋トロポニン活性化剤、特に本明細書中に開示されているものは、速骨格筋のトロポニン複合体に結合することによって、横隔膜の速骨格筋をカルシウムに対して選択的に感受性にすることが想定される。トロポニン - トロポミオシン調節性複合体（アクチン - ミオシンの力生成相互作用を調節するサルコメア内のカルシウムセンサーである）のカルシウム感受性を増加させることによって、骨格筋トロポニン活性化剤は筋力の生成を向上させる。トロポニン - トロポミオシン複合体におけるこの活性の結果として、骨格筋トロポニン活性化剤は、神経筋インプットに対する筋肉の応答を増幅させ、また筋肉の疲労性を低減させる。

【0081】

10

横隔膜機能を向上させるための組成物および方法が提供される。一部の実施形態では、本方法は、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を患者に投与することまたは横隔膜骨格筋線維に接触させることを伴う。横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための組成物および方法もまた提供される。一部の実施形態では、横隔膜の骨格筋は速骨格筋である。

【0082】

一部の実施形態では、骨格筋トロポニン活性化剤は、横隔膜機能を向上させることを必要とする患者に投与される。一部の実施形態では、患者は横隔膜機能障害に罹患している。一部の実施形態では、患者は横隔膜衰弱もしくは横隔膜麻痺に罹患している。一部の実施形態では、患者は片側性または両側性の横隔膜衰弱もしくは横隔膜麻痺に罹患している。

20

【0083】

多くの疾患および状態は、横隔膜機能障害、または横隔膜衰弱もしくは横隔膜麻痺を引き起こすこと、またはこれらと共に存することが公知である。このような疾患および状態の非限定的な例として、多発性硬化症、脳卒中、アーノルドキアリ奇形、四肢麻痺、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、灰白髄炎、脊髄性筋萎縮症（S M A）、脊髄空洞症、ギランバレー症候群、腫瘍圧迫、神経痛性ニューロパチー（neur a l g i c neurop a t h y）、重症疾患多発ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコーマリートウース病、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）および喘息を含めた特発性過膨張、重症筋無力症、ランバートトイートン症候群、ボツリヌス中毒症、有機リン酸への曝露、薬物使用、筋ジストロフィー（デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帶型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋強直性筋ジストロフィー、眼咽頭筋ジストロフィー、遠位筋ジストロフィー、およびエメリードレフェス型筋ジストロフィーを含む）、筋炎（感染性、炎症性、代謝性）、酸性マルターゼ欠損症、グルココルチコイド、および非活動性萎縮が挙げられる。

30

【0084】

これらの疾患または状態のうちのいずれか1つもしくは複数により引き起こされる横隔膜機能障害に罹患している、またはこれらの疾患もしくは状態のうちのいずれか1つもしくは複数に罹患している患者を処置する方法が提供される。

【0085】

40

一部の実施形態では、患者は、睡眠呼吸障害、人工呼吸器誘発性横隔膜衰弱または萎縮、ステロイド誘発性横隔膜萎縮、片側横隔膜麻痺、胎児水腫、胸水、ボツリヌス中毒、有機リン酸中毒、ギランバレー症候群、横隔神経機能障害および喘息から選択される疾患または状態に罹患している。

【0086】

一部の実施形態では、患者は横隔膜萎縮に罹患している。横隔膜萎縮は、例えば、非活動（d i s u s e）により引き起こされ得る。一部の実施形態では、患者は機械的換気を使用中である。完全な横隔膜の無活動と機械的換気の組合せが、筋線維の非活動性萎縮を誘発し得る。本明細書に記載されている化合物は、機械的換気処置を受けている患者において、横隔膜機能を向上させる、または横隔膜萎縮を処置もしくは予防することができる

50

ことが想定される。

【0087】

うつ血性心不全を有する患者における運動は、多くの場合、疲労および息切れ（呼吸困難）により制限される。重要なことに、（2型の）速骨格筋線維は、横隔膜における萎縮のようにみえる（Howellら、J Appl Physiol.、1995年8月；79巻（2号）：389～97頁）。本明細書に記載されている速骨格筋トロポニン活性化剤の投与により引き起こされる横隔膜機能の増加は、心不全患者において、呼吸器の機能を増加させ、呼吸困難の症状を改善し、身体的活動のための能力を増加させる。一部の実施形態では、本方法は、速骨格筋トロポニン活性化剤を投与することにより、心不全患者の横隔膜機能を向上させることを含む。

10

【0088】

ALSを有する患者における罹患率および致死率の主な原因は呼吸不全による。速骨格筋トロポニン活性化剤の投与によって横隔膜および呼吸器の機能を向上させることにより、ALS患者の生活の質は向上する。一部の実施形態では、本方法は、速骨格筋トロポニン活性化剤を投与することによって、ALSに罹患している患者の横隔膜機能を向上させることを含む。

【0089】

筋ジストロフィーは、筋骨格系を弱め、移動運動を妨害する筋肉疾患の1群である。筋ジストロフィーは、進行性の骨格筋衰弱、筋肉タンパク質の欠陥、および筋肉細胞および組織の死亡を特徴とする。筋ジストロフィーの種類として、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帶型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋強直性筋ジストロフィー、眼咽頭筋ジストロフィー、遠位筋ジストロフィー、およびエメリードレフュス型筋ジストロフィーが挙げられる。一部の実施形態では、本方法は、速骨格筋トロポニン活性化剤を投与することによって、筋ジストロフィーに罹患している患者の横隔膜機能を向上させることを含む。一部の実施形態では、筋ジストロフィーは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッcker型筋ジストロフィー、肢帶型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋強直性筋ジストロフィー、眼咽頭筋ジストロフィー、遠位筋ジストロフィー、およびエメリードレフュス型筋ジストロフィーから選択される。

20

【0090】

本明細書に記載されている方法はまた、一部の実施形態では、健常な個体の利益となることもできる。例えば、激しい身体的活動を行っている個体または空気中の酸素分圧が低下した環境にいる個体（例えば、高い標高）もまた、骨格筋トロポニン活性化剤での処置から恩恵を受けることができる。

30

【0091】

一部の実施形態では、被験体における横隔膜機能を向上させることに加えてまたは被験体における横隔膜機能を向上させることの代わりに、骨格筋トロポニン活性化剤の投与は、呼吸に関与している1つまたは複数の他の筋肉、例えば、外肋間筋または内肋間筋の機能を向上させる。

【0092】

横隔膜機能を向上させる必要がある患者は、当技術分野において公知の方法で特定することができる。例えば、胸部X線写真は、片側横隔膜の上昇および基底部の亜区域性無気肺を明らかにすることができます。さらに、横隔膜機能を評価するために、横隔膜の蛍光透視法が広く使用してきた。

40

【0093】

特に直立のときおよびあおむけになったときの肺活量の測定である肺機能試験は、横隔膜機能の非侵襲性試験である。片側性の横隔膜麻痺では、総肺容量は軽度に制限され得る（予測される値の70～79%）。重症の横隔膜衰弱または両側性横隔膜麻痺には、中等度から重度の制限がある（総肺容量について予測される値の30～50%）。片側性および両側性横隔膜麻痺の両方において、拘束性機能障害は、患者があおむけの位置にある場

50

合、より重症となる。患者があおむけになった場合の肺活量の30～50%の低下は、両側性横隔膜麻痺の診断を支持するのに対し、肺活量における肺活量の10～30%の低下は、穏やかな横隔膜衰弱または片側性の横隔膜麻痺を有する患者が着席した場合に認められることもある。一部の実施形態では、患者は片側性の横隔膜麻痺を有する。一部の実施形態では、患者は重度の横隔膜衰弱または両側性横隔膜麻痺を有する。

【0094】

一部の実施形態では、患者は、同様の状態の健常個体の予測値の約75%より低い、または代わりに、その約70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%または20%より低い努力性肺活量(FVC)を有する。一部の実施形態では、患者は、横隔膜機能の低下、例えば、重大な頻呼吸、肋間の収縮、または呼吸窮迫と思われる他の身体的徵候などを示す呼吸仕事量の増加という証拠を示す。
10

【0095】

横隔膜機能のさらなる2つの測定は、静止最大吸気圧(maximal static inspiratory pressure)および鼻腔吸気圧である。一部の実施形態では、患者は、同様の状態の健常個体の予測される静止最大吸気圧または鼻腔吸気圧の約75%より低い、または代わりに、その約70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%または20%より低い静止最大吸気圧または鼻腔吸気圧を有する。

【0096】

横隔膜機能の直接的測定として、侵襲的方法、例えば、経横隔膜圧[Pdi]または非侵襲性の手段、例えば、超音波検査が挙げられる。ここでは、鼻腔吸引PdiまたはPdi_{max}が男性では80cm水柱を超えた場合、女性では70cm水柱を超えた場合、臨床的に重要な横隔膜衰弱から除外される。片側性横隔膜神経の刺激による単収縮Pdiが10cm水柱を超えた場合または両側性横隔膜神経の刺激により20cm水柱を超えた場合もまた臨床的に重要な衰弱から除外される。
20

【0097】

一部の実施形態では、患者は、約80cm水柱より低い、または代わりに約75cm、70cm、65cm、60cm、55cm、50cm、45cm、40cm、35cm、30cm、または25cm水柱より低い、鼻腔吸引PdiまたはPdi_{max}を有する男性の患者である。一部の実施形態では、患者は、約70cm水柱より低い、または代わりに約65cm、60cm、55cm、50cm、45cm、40cm、35cm、30cm、25cm、または20cm水柱より低い、鼻腔吸引PdiまたはPdi_{max}を有する女性の患者である。一部の実施形態では、患者は、片側性横隔膜神経の刺激で、約10cm水柱より低い、または代わりに約9cm、8cm、7cm、6cm、5cm、4cm、3cm、2cmまたは1cm水柱より低い単収縮Pdiを有する。一部の実施形態では、患者は、両側性横隔膜神経の刺激で、約20cm水柱より低い、または代わりに約19cm、18cm、17cm、16cm、15cm、14cm、13cm、12cm、11cm、10cm、9cm、8cm、7cm、6cm、5cm、4cm、3cm、2cmまたは1cm水柱より低い単収縮Pdiを有する。
30

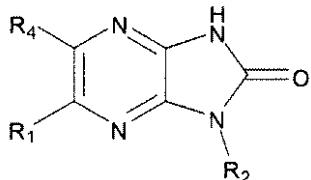
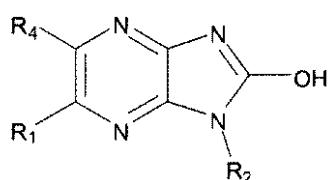
【0098】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている横隔膜機能を向上させるための方法は、横隔膜機能を向上させるのに適切な第2の治療用薬剤を患者に投与することをさらに含む。このような第2の治療用薬剤は、本明細書に記載されている化合物および組成物と組み合わせて利用した場合、例えば、Physicians' Desk Reference(PDR)において示される量で、または他のやり方で当業者により決定される量で使用することができる。
40

【0099】

一部の実施形態では、骨格筋トロポニン活性化剤(skeletal muscle troponin activator)は、式Aの化合物および式Bの化合物：

【化6】



ならびに薬学的に許容されるその塩から選ばれる化学的実体である（式中、

R₁ および R₄ は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアシル、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているアルコキシ、必要に応じて置換されているアミノカルボニル、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、カルボキシ、必要に応じて置換されているアルコキカルボニル、およびシアノから選択され；代替の形態において、R₄ および R₁ は、任意の介在原子と一緒にになって、必要に応じて置換されている縮合アリール、必要に応じて置換されている縮合ヘテロアリール、必要に応じて置換されている縮合シクロアルキル、および必要に応じて置換されている縮合ヘテロシクロアルキルから選択される縮合環系を形成し；

R₂ は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキルから選択されるが；

ただし、

R₁ はヘキサ-1-エニルではないものとし；さらに、

式 A の化合物または式 B の化合物は、

(S) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 (3H) - オン；

1, 5, 6 - トリメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 (3H) - オン；

1 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 (3H) - オン；

6 - ブロモ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 (3H) - オン；

5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ジメチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 (3H) - オン；または

1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 (3H) - オン

でもないものとする）。

【0100】

一部の実施形態では、R₂ は、必要に応じて置換されている低級アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているアルコキシ、および必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキルから選択される。

【0101】

一部の実施形態では、R₂ は、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、低級アルキル、ならびに必要に応じて置換されているフェニル、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、必要に応じて置換されているアミノおよび必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキルで置換されている低級アルキルから選択される。

【0102】

一部の実施形態では、R₂ は、1 - (R) - フェニルエチル、1 - (S) - フェニルエチル、ベンジル、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イルイソブチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、sec - ブチル、tert - ブ

10

20

30

40

50

チル、イソプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-メトキシブタン-2-イル、1-アミノブタン-2-イル、および1-モルホリノブタン-2-イルから選択される。

【0103】

一部の実施形態では、R₁は、水素、ハロ、アシリル、必要に応じて置換されている低級アルキル、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されているピラゾリル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されている低級アルコキシ、および-S-（必要に応じて置換されている低級アルキル）から選択される。

【0104】

一部の実施形態では、R₁は、水素、ハロ、アシリル、必要に応じて置換されている低級アルキル、ジアルキルアミノ、アミノ（アルキル基と、アシリル、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、およびスルホニルから選ばれる基とで置換されている）；必要に応じて置換されているピラゾリル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されている低級アルコキシ、および-S-（必要に応じて置換されている低級アルキル）から選択される。

【0105】

一部の実施形態では、R₁は、水素、ハロ、アシリル、アルケニル、アルキニル、低級アルコキシ、必要に応じて置換されているアミノ、低級アルキルで置換されているピラゾリル、-S-（必要に応じて置換されている低級アルキル）、低級アルキル、およびハロで置換されている低級アルキルから選択される。

【0106】

一部の実施形態では、R₁は、水素、ハロ、アシリル、アルケニル、アルキニル、低級アルコキシ、ジアルキルアミノ、アミノ（アルキル基と、アシリル、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、およびスルホニルから選ばれる基とで置換されている）、低級アルキルで置換されているピラゾリル、-S-（必要に応じて置換されている低級アルキル）、低級アルキル、およびハロで置換されている低級アルキルから選択される。

【0107】

一部の実施形態では、R₁は、水素、ブロモ、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、ブロピル、ヘキセニル、ブテニル、プロペニル、ビニル、エチニル、メトキシ、エトキシ、メチルスルファニル、ジメチルアミノ、およびメチル（3つまでのフルオロ基で置換されている）から選択される。

【0108】

一部の実施形態では、R₁は、水素、ブロモ、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、ジメチルアミノ、イソブテン-1-イル、(Z)-プロペン-1-イル、(E)-プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、ビニル、エチニル、メトキシ、エトキシ、メチルスルファニル、およびトリフルオロメチルから選択される。

【0109】

一部の実施形態では、R₄は、水素、ハロ、アシリル、必要に応じて置換されているアルキル、アルケニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているアミノカルボニル、スルファニル、必要に応じて置換されているアミノ、および必要に応じて置換されているアルコキシカルボニルから選択される。

【0110】

一部の実施形態では、R₄は、水素、ハロ、アシリル、必要に応じて置換されている低級アルキル、低級アルケニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているアミノカルボニル、スルファニル、必要に応じて置換されているアミノ、および必要に応じて置換されている低級アルコキシカルボニルから選択される。

【0111】

一部の実施形態では、R₄は、水素、ハロ、アシリル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、必要に応じて置換されているアミノカルボニル、スルファニル、および

10

20

30

40

50

低級アルコキシカルボニルから選択される。

【0112】

一部の実施形態では、R₄は、水素、ブロモ、クロロ、フルオロ、アセチル、メチル、エチル、ビニル、シクロヘキセン-1-イル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルファニル、およびメトキシカルボニルから選択される。

【0113】

一部の実施形態では、R₄は水素である。

【0114】

一部の実施形態では、R₄およびR₁は、任意の介在原子と一緒にになって、必要に応じて置換されている縮合アリール、必要に応じて置換されている縮合シクロアルキル、および必要に応じて置換されている縮合ヘテロシクロアルキルから選択される縮合環系を形成する。
10

【0115】

一部の実施形態では、R₄およびR₁は一緒にになって、必要に応じて置換されているベンゾ基を形成する。

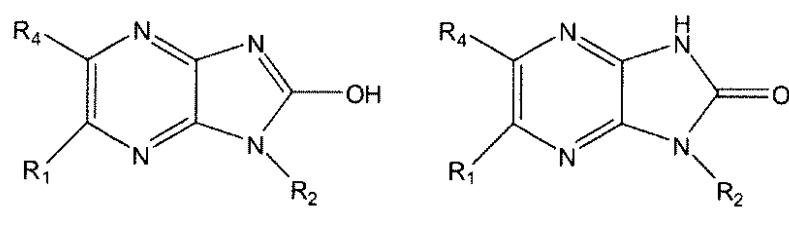
【0116】

一部の実施形態では、R₄およびR₁は一緒にになってベンゾ基を形成する。

【0117】

一部の実施形態では、骨格筋トロポニン活性化剤は、式Aの化合物および式Bの化合物
：

【化7】



ならびに薬学的に許容されるその塩から選択される化学的実体である(式中、

R₁はアルケニルまたはアルキニルであり；

R₄は水素であり；

R₂は、3-ペンチル、4-ヘプチル、4-メチル-1-モルホリノペンタン-2-イル
イソブチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、
1-メトキシブタン-2-イル、1-アミノブタン-2-イル、および1-モルホリノブ
タン-2-イルから選択されるが；

ただし、R₁はヘキサ-1-エニルではないものとする)。

【0118】

一部の実施形態では、式Aの化合物は、

1-(1R)-1-メチル-2-モルホリン-4-イルエチル)-6-ブロモイミダゾ
[4,5-b]ピラジン-2-オール；
1-(エチルプロピル)-6-エチニルイミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オール；
1-(エチルプロピル)-6-メトキシイミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オール；
1-(1,1-ジメチル-2-モルホリン-4-イルエチル)-6-ブロモイミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オール；

6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-1-(エチルプロピル)イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オール；
1-(エチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オール；

10

20

30

40

50

1 - [(1 R) - 1 - (モルホリン - 4 - イルメチル) プロピル] - 6 - エチニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (エチルプロピル) - 6 - { 2 - [1 - (エチルプロピル) - 2 - ヒドロキシイミダゾ [4 , 5 - e] ピラジン - 6 - イル] エチニル } イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - (エチルプロピル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 6 - エチル - 1 - (エチルプロピル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (E) - 1 - シクロヘキシリ - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (R) - 6 - (メチルチオ) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - s e c - ブチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (S) - (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 6 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;
 (S) - (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン ;
 (S) - (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 6 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] キノキサリン - 2 - オール ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - プロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (S) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 6 - イル) エタノン ;
 (S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 6 - カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 6 - カルボキサミド；
 (S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 6 - カルボン酸；
 (S) - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 6 - カルボキサミド；
 (S) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 6 - カルボキサミド；
 (S) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - (2 - メチルプロパ - 1 - エニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - (メチルチオ) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - (モルホリノメチル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - プロモ - 1 - s e c - ブチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - シクロヘキセニル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - シクロヘキシル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - エトキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - エチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - ヘキシル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - イソブチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - 6 - メトキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール；
 (S) - メチル 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 6 - カルボキシレート；
 (S) - N, N - ジエチル - 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 6 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

(S) - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 6 - カルボキサミド ;
 (S, E) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (S, Z) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (S, Z) - 6 - (ヘキサ - 2 - エニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (Z) - 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (Z) - 1 - シクロヘキシリ - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (1 - アミノブタン - 2 - イル) - 6 - プロモ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 5 - イル) エタノン ;
 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2, 6 - ジオール ;
 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] キノキサリン - 2 - オール ;
 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 5 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (ベンタン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - ベンジル - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - ベンジル - 6 - プロモ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - シクロヘキシリ - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - シクロプロピル - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - イソプロピル - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 2 - (6 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 1 - イル) - 1 - モルホリノブタン - 1 - オン ;
 2 - (6 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 1 - イル) ブタン酸 ;
 2 - (6 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 1 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール ;

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン
- 5 - カルボン酸 ;
2 - ヒドロキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン
- 6 - カルボニトリル ;
2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4
, 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
2 - ヒドロキシ - N - メチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 -
b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
5 - (メチルチオ) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラ
ジン - 2 - オール ;
5 - プロモ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
- オール ;
5 - エチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
- オール ;
6 - (メチルスルフィニル) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [
4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - (メチルチオ) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラ
ジン - 2 - オール ;
6 - (メチルチオ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ
[4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (1 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 2
- イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 H
- イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (1 - (ジメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 ,
5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (1 - (メチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5
- b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピ
ラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ
[4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
- オール ;
6 - プロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5
- b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール
;
6 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール
;
6 - プロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
6 - プロモ - 1 - t e r t - ブチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オー
ル ;
6 - シクロプロピル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラ
ジン - 2 - オール ;
6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
2 - オール ;
6 - メトキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
10
30
40
50

2 - オール ;
 6 - メチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 メチル 2 - ヒドロキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキシレート ;
 メチル 4 - (2 - (6 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イル) ブチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 1 - (エチルプロピル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 6 - プロモ - 1 - (プロピルブチル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - [(1 R) - 3 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ブチル] - 6 - プロモイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (エチルプロピル) - 6 - ビニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (エチルプロピル) - 6 - (1 - メチルビニル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (エチルプロピル) - 6 - (メチルエチル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 6 - クロロ - 1 - (エチルプロピル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ; お
 よび
 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - (エチルプロピル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 または薬学的に許容されるその塩から選ばれる。 20

【 0 1 1 9 】

一部の実施形態では、式 B の化合物は、式 A の化合物の以下の互変異性体 :

(R) - 6 - プロモ - 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - メトキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - エチニル - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 6 - イル) エチニル) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - エチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 1 - シクロヘキシリ - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 40
 50

b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - (メチルチオ) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] キノキサリン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - ブロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル ;
 (S) - 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
 (S) - 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボン酸 ;
 (S) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (2 - メチルプロパ - 1 - エニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (メチルチオ) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イ 40
 50

ミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (モルホリノメチル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - アセチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - プロモ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - プロモ - 1 - sec - プチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - シクロヘキセニル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - シクロヘキシル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - エトキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - エチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - ヘキシル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - イソブチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - メトキシ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - メチル 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキシレート ;
 (S) - N , N - ジエチル - 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
 (S) - N , N - ジメチル - 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
 (S) - N - ベンジル - 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
 (S) - N - メチル - 2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
 (S , E) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S , Z) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S , Z) - 6 - (ヘキサ - 2 - エニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - シクロヘキシル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;

b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (1 - アミノブタン - 2 - イル) - 6 - プロモ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] キノキサリン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 5 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - ベンジル - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - ベンジル - 6 - プロモ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - シクロヘキシル - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - シクロプロピル - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - イソプロピル - 6 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 2 - (6 - プロモ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イル) ブタン酸 ;
 2 - オキソ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボン酸 ;
 2 - オキソ - 3 - (ペンタン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル ;
 5 - (メチルチオ) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 5 - アセチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 5 - プロモ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 5 - エチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - (メチルスルフィニル) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - (メチルチオ) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - (メチルチオ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 2

10

20

30

40

50

- イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 H
 - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 - (ジメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 ,
 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 - (メチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5
 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 ,
 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピ
 ラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 - モルホリノ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [
 4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ
 [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5
 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H)
 - オン ;
 6 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H)
 - オン ;
 6 - プロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) -
 オン ;
 6 - プロモ - 1 - t e r t - ブチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H
) - オン ;
 6 - シクロプロピル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラ
 ジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
 2 (3 H) - オン ;
 6 - ヒドロキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
 2 (3 H) - オン ;
 6 - メトキシ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
 2 (3 H) - オン ;
 6 - メチル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
 (3 H) - オン ;
 メチル 2 - オキソ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [
 4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキシレート ;
 メチル 4 - (2 - (6 - プロモ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 ,
 5 - b] ピラジン - 1 - イル) ブチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 N , N - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H
 - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
 N - メチル - 2 - オキソ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミ
 ダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 5 - カルボキサミド ;
 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H
 - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - プロモ - 1 - (ヘプタン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
 10
 20
 30
 40
 50

(3 H) - オン ;
 (R) - 6 - ブロモ - 1 - (4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル) - 1 H -
 イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [
 4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - イソプロピル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジ
 ン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - クロロ - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
 (3 H) - オン ; および 10
 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
 ピラジン - 2 (3 H) - オン ,

または薬学的に許容されるその塩から選ばれる。

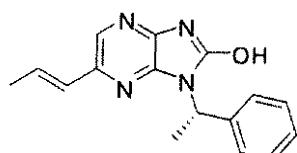
【 0 1 2 0 】

一部の実施形態では、式 A の化合物は 6 - ブロモ - 1 - (エチルプロピル) イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール (化合物 A) または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、式 A の化合物は 1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール (化合物 C) または薬学的に許容されるその塩である。 20

【 0 1 2 1 】

式 A の化合物は、以下に記載されているように、命名および番号付けすることができる (例えは、Cheminnovation から入手可能な NamExpert (商標) または Cambridge Soft Corporation 製の ChemDraw Ult r a バージョン 10 . 0 の自動命名機能を使用する) 。 例えは、化合物 :

【 化 8 】

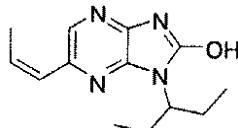


すなわち、式 A による化合物 (ここで、 R ₁ は (E) - プロパン - 1 イルであり、 R ₂ は (S) - sec - フェネチルであり、 R ₄ は H である) は、 (S , E) - 1 - (1 - フエニルエチル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オールと命名することができる。

【 0 1 2 2 】

同様に化合物 :

【 化 9 】



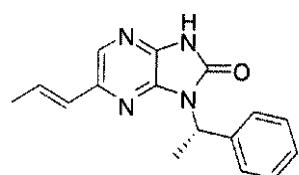
すなわち、式 A による化合物 (ここで、 R ₁ は (Z) - プロパン - 1 - イルであり、 R ₂ は 3 - ペンチルであり、 R ₄ は H である) は、 (Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オールと命名することができる。

【 0 1 2 3 】

同様に、式 B の化合物は、以下に記載されているように、命名および番号付けすることができる (例えは、Cheminnovation から入手可能な NamExpert (商標) または Cambridge Soft Corporation 製の ChemDr 50

aw Ultiraバージョン10.0の自動命名機能を使用する)。例えば、化合物：

【化10】

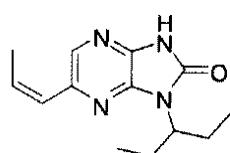


すなわち、式Bによる化合物(ここで、R₁は(E)-プロペニルであり、R₂は(S)-sec-フェネチルであり、R₄はHである)は、(S,E)-1-(1-フェニルエチル)-6-(プロパ-1-エニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オンと命名することができる。

【0124】

同様に、化合物：

【化11】

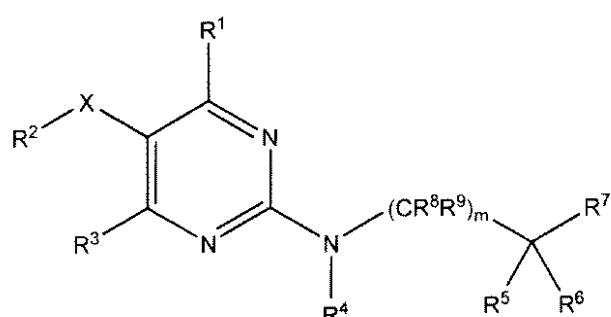


すなわち、式Bによる化合物(ここで、R₁は(Z)-プロペニルであり、R₂は3-ペンチルであり、R₄はHである)は、(Z)-1-(ペンタン-3-イル)-6-(プロパ-1-エニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オンと命名することができる。

【0125】

一部の実施形態では、骨格筋トロポニン活性化剤は式Iの化合物：

【化12】



式 I

または薬学的に許容されるその塩である(式中、

R¹は、水素、ハロゲン、CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C_{6~10}アリールおよび5~10員のヘテロアリールから選択され；

R²は、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、5~10員のヘテロアリールおよびNR^bR^cから選択され、このC_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリールおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOOC(O)R^a、(CH₂)_nOOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、

10

20

30

40

50

$(\text{CH}_2)_n \text{NR}^d \text{C}(\text{NR}^e) \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^d \text{S}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^d \text{SO}_2 \text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^d \text{SO}_2 \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{S}) \text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{S}) \text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{S}) \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{NR}^e) \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{SR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{S}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{SO}_2 \text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{SO}_2 \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{6 \sim 10}$ アリールおよび $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{5 \sim 10}$ メチルのヘテロシクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{6 \sim 10}$ アリールおよび $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{5 \sim 10}$ メチルのヘテロアリールから選択される 1、2、3、4 または 5 つの置換基で必要に応じて置換されており、この $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{3 \sim 8}$ メチルのヘテロシクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{6 \sim 10}$ アリールおよび $(\text{CH}_2)_n \text{C}_{5 \sim 10}$ メチルのヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；
 10

R^3 は、水素、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ R^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 OR^a 、 $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}_{6 \sim 10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ メチルのヘテロアリールから選択され；
 11

R^4 は、水素、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ および $\text{SO}_2 \text{R}^a$ から選択され；
 12

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキルから選択され；
 13

または代わりに、 R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルケニル、 $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルキルおよび $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルケニルから選択される基を形成し、これらのそれぞれは、ハロゲン、 CN 、オキソ、 OR^a 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{SO}_2 \text{R}^a$ 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキルから選択される 1、2、3、4 もしくは 5 つの置換基で必要に応じて置換されており；
 14

R^7 は、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルケニル、 $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルケニル、 $\text{C}_{6 \sim 10}$ アリールおよび $5 \sim 10$ メチルのヘテロアリールから選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、 CN 、オキソ、 OR^a 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{S})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d \text{C}(\text{N} \text{R}^e)\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d \text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d \text{SO}_2 \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d \text{SO}_2 \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{N} \text{R}^e)\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{SO}_2 \text{R}^a$ 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルケニル、 $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルケニル、 $\text{C}_{6 \sim 10}$ アリール、 $\text{C}_{7 \sim 11}$ アラルキル、および $5 \sim 10$ メチルのヘテロアリールから選択される 1、2、3、4 または 5 つの置換基で必要に応じて置換されており、この $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルケニル、 $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 8$ メチルのヘテロシクロアルケニル、 $\text{C}_{6 \sim 10}$ アリール、 $\text{C}_{7 \sim 11}$ アラルキルおよび $5 \sim 10$ メチルのヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；
 41

R^8 および R^9 は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルから選択され；
 42

X は、結合、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $- (\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q-$ 、 $- (\text{CH}_2)_p \text{O}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $- (\text{CH}_2)_p \text{S}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $- (\text{CH}_2)_p \text{NR}^d (\text{CH}_2)_q-$
 43

)_q -、 - (CH₂)_p C(O)O(CH₂)_q -、 - (CH₂)_p OC(O)(CH₂)
)_q -、 - (CH₂)_p NR^d C(O)(CH₂)_q -、 - (CH₂)_p C(O)NR^d
 (CH₂)_q -、 - (CH₂)_p NR^d C(O)NR^d(CH₂)_q -、 - (CH₂)_p
 NR^d SO₂(CH₂)_q -、 および - (CH₂)_p SO₂NR^d(CH₂)_q - から選
 択され；

または代わりに、X、R² および R³ は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を必要に応じて含有する、および 1 つまたは複数の二重結合を必要に応じて含有する、および 1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されている、5 ~ 6 員環を形成し；

R^a は、出現ごとに、独立して、水素、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{1 ~ 6} ハロアルキル、C_{2 ~ 6} アルケニル、C_{2 ~ 6} アルキニル、C_{3 ~ 8} シクロアルキル、C_{3 ~ 8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6 ~ 10} アリール、C_{7 ~ 11} アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、この C_{1 ~ 6} アルキル、C_{2 ~ 6} アルケニル、C_{2 ~ 6} アルキニル、C_{3 ~ 8} シクロアルキル、C_{3 ~ 8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6 ~ 10} アリール、C_{7 ~ 11} アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^b および R^c は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{1 ~ 6} ハロアルキル、C_{2 ~ 6} アルケニル、C_{2 ~ 6} アルキニル、C_{3 ~ 8} シクロアルキル、C_{3 ~ 8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアリール、C(O)R^g、C(O)OR^g、C(O)NRⁱR^j および SO₂R^g から選択され、この C_{1 ~ 6} アルキル、C_{2 ~ 6} アルケニル、C_{2 ~ 6} アルキニル、C_{3 ~ 8} シクロアルキル、C_{3 ~ 8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6 ~ 10} アリール、C_{7 ~ 11} アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^d は、出現ごとに、独立して、水素および C_{1 ~ 6} アルキルから選択され；

R^e は、出現ごとに、独立して、水素、CN、OH、C_{1 ~ 6} アルコキシ、C_{1 ~ 6} アルキルおよび C_{1 ~ 6} ハロアルキルから選択され；

R^f は、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、OR^h、OC(O)R^h、OC(O)OR^h、OC(O)NRⁱR^j、NRⁱR^j、NR^dC(O)R^h、NR^dC(O)OR^h、NR^dC(O)NRⁱR^j、NR^dC(O)C(O)NRⁱR^j、NR^dC(S)R^h、NR^dC(S)OR^h、NR^dC(S)NRⁱR^j、NR^dC(NR^e)NRⁱR^j、NR^dS(O)R^h、NR^dSO₂R^h、NR^dSO₂NRⁱR^j、C(O)R^h、C(O)OR^h、C(O)NRⁱR^j、C(S)R^h、C(S)OR^h、C(S)NRⁱR^j、C(NR^e)NRⁱR^j、SR^h、S(O)R^h、SO₂R^h、SO₂NRⁱR^j、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{1 ~ 6} ハロアルキル、C_{2 ~ 6} アルケニル、C_{2 ~ 6} アルキニル、C_{3 ~ 8} シクロアルキル、C_{3 ~ 8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6 ~ 10} アリール、C_{7 ~ 11} アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、この C_{1 ~ 6} アルキル、C_{2 ~ 6} アルケニル、C_{2 ~ 6} アルキニル、C_{3 ~ 8} シクロアルキル、C_{3 ~ 8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C_{6 ~ 10} アリール、C_{7 ~ 11} アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^k 置換基で必要に応じて置換されており；

または単一の炭素原子に結合している 2 つの R^f 置換基は、これら両方が結合している炭素原子と一緒にになって、カルボニル、C_{3 ~ 8} シクロアルキルおよび 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルから選択される基を形成し；

R^g は、出現ごとに、独立して、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{1 ~ 6} ハロアルキル、フェニル、

ナフチル、および C_{7-11} アラルキルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており；

R^h は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^k 置換基で必要に応じて置換されており；

R^i および R^j は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキル、5~10員のヘテロアリール、 $C(O)R^g$ 、および $C(O)OR^g$ から選択され、この C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており；

R^k は、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $NHC(O)C_{7-11}$ アラルキル、 $NHC(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $NHC(O)OC_{7-11}$ アラルキル、 $OOC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $OOC(O)C_{7-11}$ アラルキル、 $OOC(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $OOC(O)OC_{7-11}$ アラルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{7-11}$ アラルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから選択され、各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{7-11} アラルキル置換基は、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $NHC(O)C_{7-11}$ アラルキル、 $NHC(O)OC_{1-6}$ アルキル、および $NHC(O)OC_{7-11}$ アラルキルから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されており；

または単一の炭素原子に結合している2つの R^k 置換基は、これら両方が結合している炭素原子と一緒にになって、カルボニル基を形成し；

m は 0、1 または 2 であり；

n は、出現ごとに、独立して、0、1 または 2 であり；

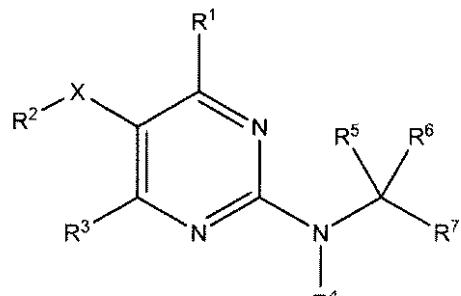
p は 0、1 または 2 であり；

q は 0、1 または 2 である)。

【0126】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 m は 0 であり、すなわち、式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化13】



式 II

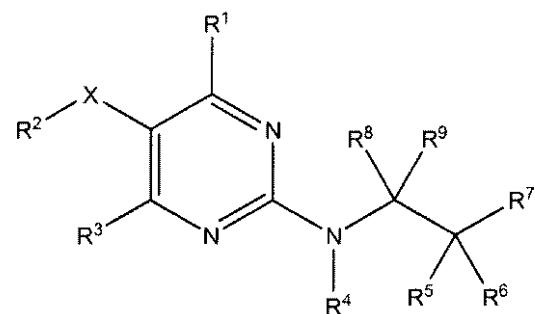
10

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびXは本明細書で定義された通りである)。

【0127】

式Iの化合物の一部の実施形態では、mは1であり、すなわち、式IIIの化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化14】



式 III

20

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびXは本明細書で定義された通りである)。

【0128】

30

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶のうちの一方は水素であり、他方はC₁～₆アルキルである。

【0129】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、C₁～₆アルキルである。

【0130】

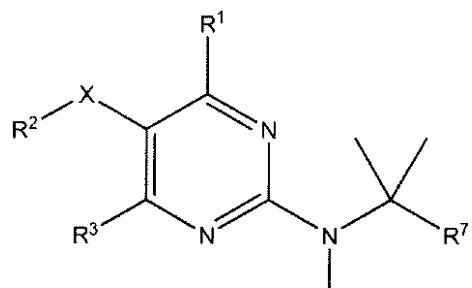
一部の実施形態では、R⁵およびR⁶はそれぞれメチルである。

【0131】

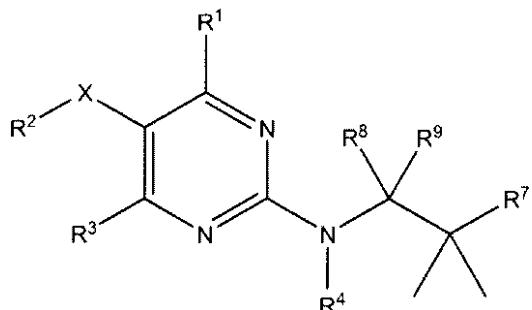
一部の実施形態では、化合物は式IV(a)またはIV(b)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

40

【化15】



式 IV(a)



式 IV(b)

10

20

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹およびXは本明細書で定義された通りである)。

【0132】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₈シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキルまたは3～8員のヘテロシクロアルケニルを形成し、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキルおよびC₁～₆ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている。

30

【0133】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素と一緒にになって、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキルおよびC₁～₆ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されているC₃～₆シクロアルキルを形成する。

【0134】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを形成し、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキルおよびC₁～₆ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている。

40

【0135】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素と一緒にになって、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキルおよびC₁～₆ハロアルキルから選択される1、2、3、

50

4または5つの置換基で必要に応じて置換されているシクロブチルを形成する。

【0136】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素と一緒にになって、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキルおよびC₁～₆ハロアルキルから選択される1つの置換基で置換されているシクロブチルを形成し、この置換基およびR⁷は、シクロブチル環上で互いに対してもtrans配置にある。

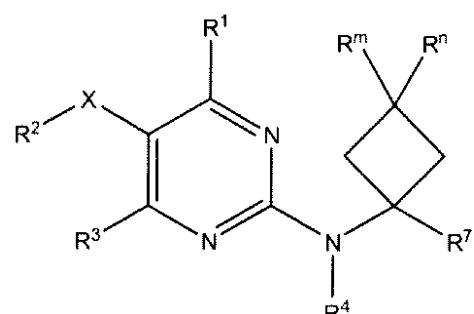
【0137】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素と一緒にになって、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキルおよびC₁～₆ハロアルキルから選択される1つの置換基で置換されているシクロブチルを形成し、この置換基およびR⁷は、シクロブチル環上で互いに対してもcis配置にある。

【0138】

一部の実施形態では、化合物は式V(a)またはV(b)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化16】

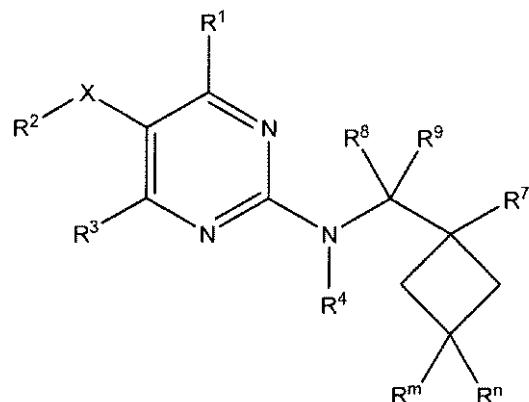


式 V(a)

10

20

【化17】



式 V(b)

30

40

(式中、R^mおよびRⁿは、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよびC₁～₆アルキルから選択され、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹およびXは本明細書で定義された通りである)。

【0139】

一部の実施形態では、R^mおよびRⁿはそれぞれ水素である。

【0140】

一部の実施形態では、R^mおよびRⁿはそれぞれハロゲンである。

50

【0141】

一部の実施形態では、 R^m および R^n はそれぞれフッ素である。

【0142】

一部の実施形態では、 R^m および R^n のうちの一方は水素であり、他方はハロゲンである。このような化合物の一部の実施形態では、ハロゲンおよび R^7 は、シクロブチル環上で互いに対しても *trans* 配置にある。このような化合物の一部の実施形態では、ハロゲンおよび R^7 はシクロブチル環上で互いに対しても *cis* 配置にある。

【0143】

一部の実施形態では、 R^m および R^n のうちの一方は水素であり、他方はフッ素である。このような化合物の一部の実施形態では、フッ素および R^7 は、シクロブチル環上で互いに対しても *trans* 配置にある。このような化合物の一部の実施形態では、フッ素および R^7 はシクロブチル環上で互いに対しても *cis* 配置にある。

10

【0144】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し、このそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 $C_{1～6}$ アルキルおよび $C_{1～6}$ ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている。

【0145】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、オキシラン、オキセタンまたはテトラヒドロフランを形成し、このそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 $C_{1～6}$ アルキルおよび $C_{1～6}$ ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている。

20

【0146】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、 $C_{1～6}$ アルキルであるか、または R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、 $C_{3～8}$ シクロアルキル、 $C_{3～8}$ シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキルまたは3～8員のヘテロシクロアルケニルを形成し、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 $C_{1～6}$ アルキルおよび $C_{1～6}$ ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている。

30

【0147】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は、それぞれ、メチルであるか、または R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、 $C_{3～8}$ シクロアルキル、 $C_{3～8}$ シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキルまたは3～8員のヘテロシクロアルケニルを形成し、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 $C_{1～6}$ アルキルおよび $C_{1～6}$ ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている。

40

【0148】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、 $C_{1～6}$ アルキルであるか、または R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを形成し、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 C

50

(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1～6}アルキルおよびC_{1～6}ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている。

【0149】

一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は、それぞれ、メチルであるか、またはR⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素と一緒にになって、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1～6}アルキルおよびC_{1～6}ハロアルキルから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されているシクロブチルを形成する。

10

【0150】

一部の実施形態では、R⁷は、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキル、3～8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6～10}アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(O)C(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキル、3～8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6～10}アリール、C_{7～11}アラルキル、および5～10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、このC_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキル、3～8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6～10}アリール、C_{7～11}アラルキルおよび5～10員のヘテロアリール基のうちのそれぞれは1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

20

【0151】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキル、3～8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6～10}アリール、C_{7～11}アラルキル、および5～10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されているフェニルであり、このC_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキル、3～8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6～10}アリール、C_{7～11}アラルキルおよび5～10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

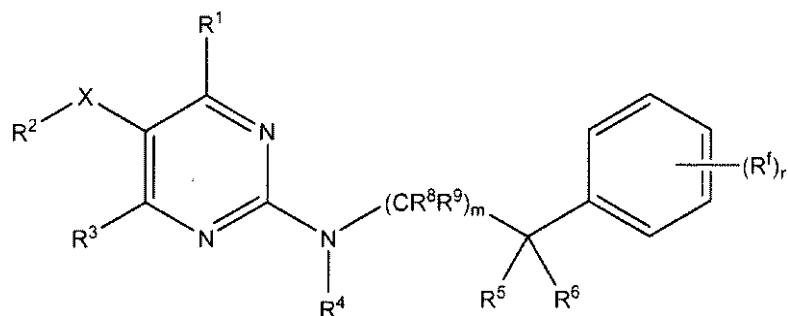
40

【0152】

一部の実施形態では、化合物は式V Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

50

【化18】



10

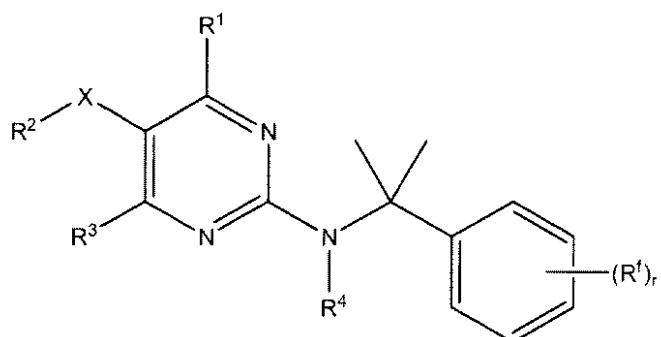
式 VI

(式中、rは0、1、2、3または4であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R^f、Xおよびmは本明細書で定義された通りである)。

【0153】

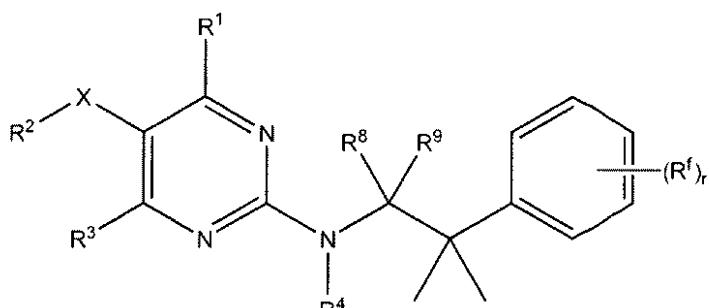
一部の実施形態では、化合物は式VII (a)またはVII (b)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化19】



20

式 VII(a)



30

式 VII(b)

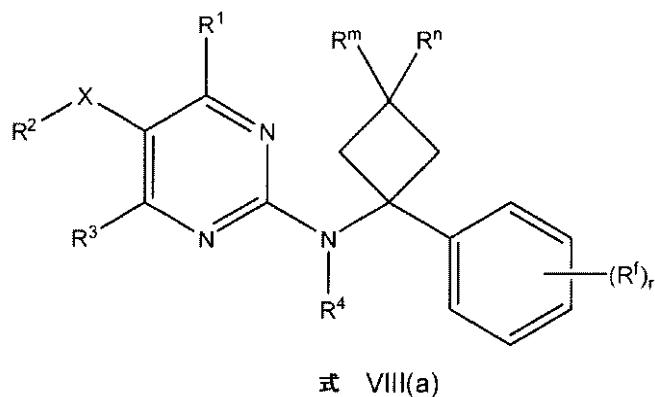
(式中、rは0、1、2、3または4であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^fおよびXは本明細書で定義された通りである)。

40

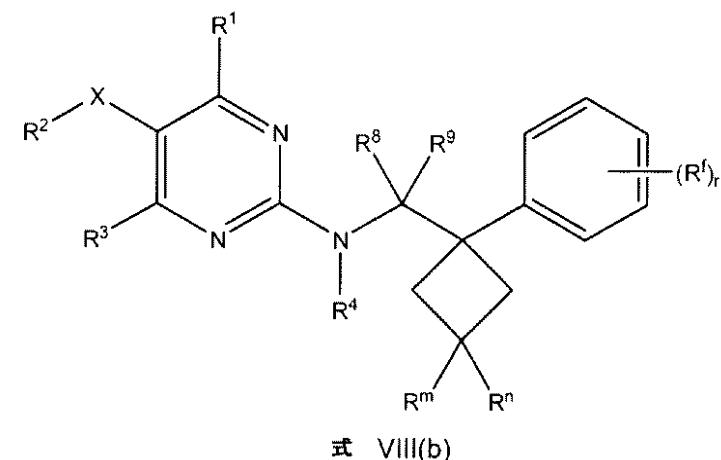
【0154】

一部の実施形態では、化合物は式VII (a)またはVII (b)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化 2 0】



【化 2 1】



(式中、R^m および Rⁿ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび C₁ ~ ₆ アルキルから選択され、r は 0、1、2、3 または 4 であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^f および X は本明細書で定義された通りである)。

【0 1 5 5】

一部の実施形態では、R^m および Rⁿ はそれぞれ水素である。

【0 1 5 6】

一部の実施形態では、R^m および Rⁿ はそれぞれハロゲンである。

【0 1 5 7】

一部の実施形態では、R^m および Rⁿ はそれぞれフッ素である。

【0 1 5 8】

一部の実施形態では、R^m および Rⁿ のうちの一方は水素であり、他方はハロゲンである。このような化合物の一部の実施形態では、ハロゲンおよびフェニル環は、シクロブチル環上で互いに対しても *trans* 配置にある。このような化合物の一部の実施形態では、ハロゲンおよびフェニル環はシクロブチル環上で互いに対しても *cis* 配置にある。

【0 1 5 9】

一部の実施形態では、R^m および Rⁿ のうちの一方は水素であり、他方はフッ素である。このような化合物の一部の実施形態では、フッ素およびフェニル環は、シクロブチル環上で互いに対しても *trans* 配置にある。このような化合物の一部の実施形態では、フッ素およびフェニル環はシクロブチル環上で互いに対しても *cis* 配置にある。

【0 1 6 0】

一部の実施形態では、R⁷ は、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2、4 - ジフルオロフェニル、3，4 - ジフルオロフェニル、3，5 - ジフルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2、4 - ジクロロフェニル、3，4 - ジクロロフェニル、3，5 - ジクロロフ

10

20

30

40

50

エニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2、4-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-(ヒドロキシメチル)フェニル、3-(ヒドロキシメチル)フェニル、4-(ヒドロキシメチル)フェニル、2-(アミノメチル)フェニル、3-(アミノメチル)フェニル、4-(アミノメチル)フェニル、2-フェノール、3-フェノール、4-フェノール、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-ジフルオロメトキシフェニル、3-ジフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-ベンズアミン、3-ベンズアミド、4-ベンズアミド、N-メチル-2-ベンズアミン、N-メチル-3-ベンズアミド、N-メチル-4-ベンズアミド、N,N-ジメチル-2-ベンズアミン、N,N-ジメチル-3-ベンズアミド、およびN,N-ジメチル-4-ベンズアミドから選択される。
。

【0161】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(O)C(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキル、および5~10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている5~10員のヘテロアリールであり、このC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。
。

【0162】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキル、および5~10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されているピリジルであり、このC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0163】

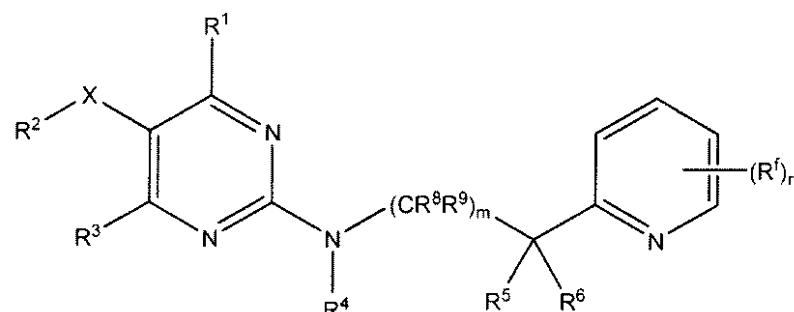
一部の実施形態では、R⁷は、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC

(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~6}シクロアルキル、C_{3~6}シクロアルケニル、3~6員のヘテロシクロアルキル、3~6員のヘテロシクロアルケニル、フェニル、ナフチル、C_{7~11}アラルキル、および5~10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、このC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{7~11}アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のうちのそれぞれは1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。
10

【0164】

一部の実施形態では、化合物は、式IXの化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化22】



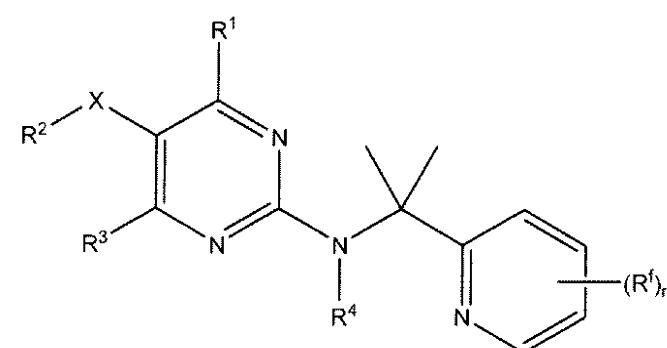
式 IX

(式中、rは0、1、2、3または4であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R^f、Xおよびmは本明細書で定義された通りである)。
30

【0165】

一部の実施形態では、化合物は、式X(a)またはX(b)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化23】



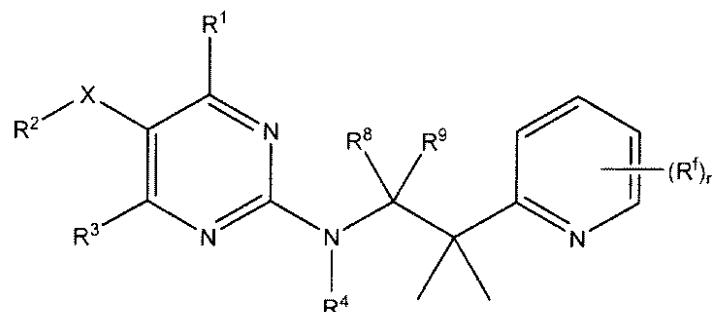
式 X(a)

10

20

40

【化24】



10

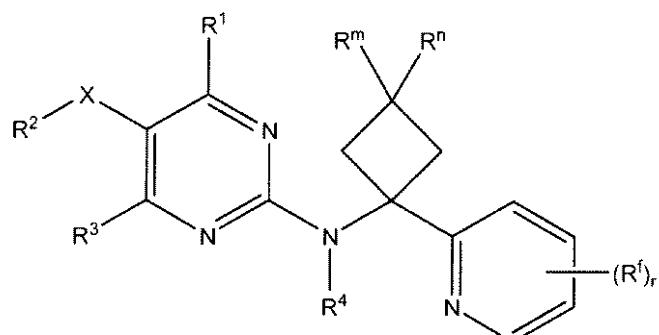
式 XI(b)

(式中、rは0、1、2、3または4であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^fおよびXは本明細書で定義された通りである)。

【0166】

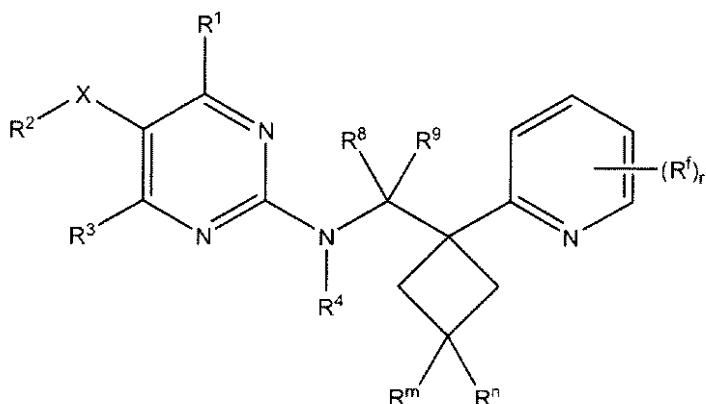
一部の実施形態では、化合物は式XI(a)またはXI(b)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化25】



20

式 XI(a)



30

式 XI(b)

(式中、R^mおよびRⁿは、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよびC₁~₆アルキルから選択され、rは0、1、2、3または4であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^fおよびXは本明細書で定義された通りである)。

【0167】

一部の実施形態では、R^mおよびRⁿはそれぞれ水素である。

【0168】

一部の実施形態では、R^mおよびRⁿはそれぞれハロゲンである。

【0169】

一部の実施形態では、R^mおよびRⁿはそれぞれフッ素である。

【0170】

50

一部の実施形態では、R^m および Rⁿ のうちの一方は水素であり、他方はハロゲンである。このような化合物の一部の実施形態では、ハロゲンおよびピリジル環は、シクロブチル環上で互いに対しても *trans* 配置にある。このような化合物の一部の実施形態では、ハロゲンおよびピリジル環はシクロブチル環上で互いに対しても *cis* 配置にある。

【0171】

一部の実施形態では、R^m および Rⁿ のうちの一方は水素であり、他方はフッ素である。このような化合物の一部の実施形態では、フッ素およびピリジル環は、シクロブチル環上で互いに対しても *trans* 配置にある。このような化合物の一部の実施形態では、フッ素およびピリジル環はシクロブチル環上で互いに対しても *cis* 配置にある。

【0172】

一部の実施形態では、R⁷ は、ピリド-2-イル、3-フルオロ-ピリド-2-イル、4-フルオロ-ピリド-2-イル、5-フルオロ-ピリド-2-イル、6-フルオロ-ピリド-2-イル、3-クロロ-ピリド-2-イル、4-クロロ-ピリド-2-イル、5-クロロ-ピリド-2-イル、6-クロロ-ピリド-2-イル、3-シアノ-ピリド-2-イル、4-シアノ-ピリド-2-イル、5-シアノ-ピリド-2-イル、6-シアノ-ピリド-2-イル、3-メチル-ピリド-2-イル、4-メチル-ピリド-2-イル、5-メチル-ピリド-2-イル、6-メチル-ピリド-2-イル、3-ジフルオロメチル-ピリド-2-イル、4-ジフルオロメチル-ピリド-2-イル、5-ジフルオロメチル-ピリド-2-イル、6-ジフルオロメチル-ピリド-2-イル、3-トリフルオロメチル-ピリド-2-イル、4-トリフルオロメチル-ピリド-2-イル、5-トリフルオロメチル-ピリド-2-イル、6-トリフルオロメチル-ピリド-2-イル、3-ヒドロキシメチル-ピリド-2-イル、4-ヒドロキシメチル-ピリド-2-イル、5-ヒドロキシメチル-ピリド-2-イル、6-ヒドロキシメチル-ピリド-2-イル、3-アミノメチル-ピリド-2-イル、4-アミノメチル-ピリド-2-イル、5-アミノメチル-ピリド-2-イル、6-アミノメチル-ピリド-2-イル、3-ヒドロキシ-ピリド-2-イル、4-ヒドロキシ-ピリド-2-イル、5-ヒドロキシ-ピリド-2-イル、6-ヒドロキシ-ピリド-2-イル、3-メトキシ-ピリド-2-イル、4-メトキシ-ピリド-2-イル、5-メトキシ-ピリド-2-イル、6-メトキシ-ピリド-2-イル、3-ジフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、4-ジフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、5-ジフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、6-ジフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、3-トリフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、4-トリフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、5-トリフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、6-トリフルオロメトキシ-ピリド-2-イル、3-メチルチオ-ピリド-2-イル、4-メチルチオ-ピリド-2-イル、5-メチルチオ-ピリド-2-イル、6-メチルチオ-ピリド-2-イル、3-カルボキサミド-ピリド-2-イル、4-カルボキサミド-ピリド-2-イル、5-カルボキサミド-ピリド-2-イル、6-カルボキサミド-ピリド-2-イルおよび3-フルオロ-6-メチル-ピリド-2-イルから選択される。

【0173】

一部の実施形態では、R⁷ は、ピリド-3-イル、2-フルオロ-ピリド-3-イル、4-フルオロ-ピリド-3-イル、5-フルオロ-ピリド-3-イル、6-フルオロ-ピリド-3-イル、2-クロロ-ピリド-3-イル、4-クロロ-ピリド-3-イル、5-クロロ-ピリド-3-イル、6-クロロ-ピリド-3-イル、2-シアノ-ピリド-3-イル、4-シアノ-ピリド-3-イル、5-シアノ-ピリド-3-イル、2-メチル-ピリド-3-イル、4-メチル-ピリド-3-イル、5-メチル-ピリド-3-イル、6-メチル-ピリド-3-イル、2-ジフルオロメチル-ピリド-3-イル、4-ジフルオロメチル-ピリド-3-イル、5-ジフルオロメチル-ピリド-3-イル、6-ジフルオロメチル-ピリド-3-イル、2-トリフルオロメチル-ピリド-3-イル、4-トリフルオロメチル-ピリド-3-イル、5-トリフルオロメチル-ピリド-3-イル、6-トリフルオロメチル-ピリド-3-イル、2-ヒドロキシメチル-ピリド-3-イル、4-ヒドロキシメチル-ピリド-3-イル、5-ヒドロキシメチル-ピリド-3-イル、6-ヒドロキシメチル-ピリド-3-イル。

10

20

30

40

50

チル - ピリド - 3 - イル、6 - ヒドロキシメチル - ピリド - 3 - イル、2 - アミノメチル - ピリド - 3 - イル、4 - アミノメチル - ピリド - 3 - イル、5 - アミノメチル - ピリド - 3 - イル、6 - アミノメチル - ピリド - 3 - イル、2 - ヒドロキシ - ピリド - 3 - イル、4 - ヒドロキシ - ピリド - 3 - イル、5 - ヒドロキシ - ピリド - 3 - イル、6 - ヒドロキシ - ピリド - 3 - イル、2 - メトキシ - ピリド - 3 - イル、4 - メトキシ - ピリド - 3 - イル、5 - メトキシ - ピリド - 3 - イル、6 - メトキシ - ピリド - 3 - イル、2 - ジフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、4 - ジフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、5 - ジフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、6 - ジフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、2 - トリフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、4 - トリフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、5 - トリフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、6 - トリフルオロメトキシ - ピリド - 3 - イル、2 - メチルチオ - ピリド - 3 - イル、4 - メチルチオ - ピリド - 3 - イル、5 - メチルチオ - ピリド - 3 - イル、6 - メチルチオ - ピリド - 3 - イル、2 - カルボキサミド - ピリド - 3 - イル、4 - カルボキサミド - ピリド - 3 - イル、5 - カルボキサミド - ピリド - 3 - イルおよび6 - カルボキサミド - ピリド - 3 - イルから選択される。
。

【0174】

V I、V I I (a)、V I I (b)、V I I I (a)、V I I I (b)、I X、X (a)、X (b)、X I (a)またはX I (b)の一部の実施形態では (In some embodiment, V I, V I I (a), V I I (b), V I I I (a), V I I I (b), I X, X (a), X (b), X I (a) or X I (b))、Xは、結合、- (C H₂)_p -、- (C H₂)_p O (C H₂)_q -、- (C H₂)_p C (O) (C H₂)_q -、- (C H₂)_p S (C H₂)_q -、- (C H₂)_p N R^d (C H₂)_q -、- (C H₂)_p C (O) O (C H₂)_q -、- (C H₂)_p O C (O) (C H₂)_q -、- (C H₂)_p N R^d C (O) (C H₂)_q -、- (C H₂)_p C (O) N R^d (C H₂)_q -、- (C H₂)_p N R^d C (O) N R^d (C H₂)_q -、- (C H₂)_p N R^d S O₂ (C H₂)_q -、および- (C H₂)_p S O₂ N R^d (C H₂)_q -から選択される。
20

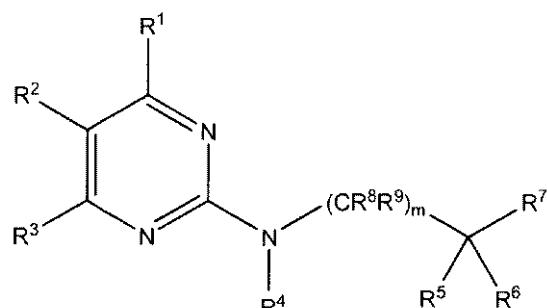
【0175】

一部の実施形態では、Xは結合である。

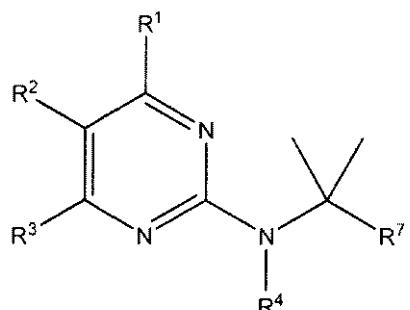
【0176】

一部の実施形態では、化合物は、式X I I (a)、X I I (b)、X I I (c)、X I I (d)、X I I (e)、X I I (f)、X I I (g)、X I I (h)、X I I (i)、X I I (j)、X I I (k)、X I I (l)、X I I (m)、X I I (n)またはX I I (o)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である：
30

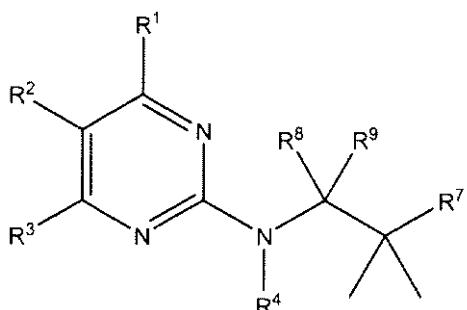
【化 2 6】



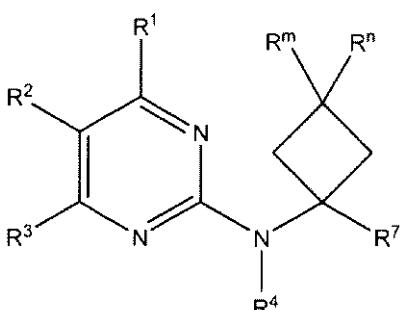
式 XII(a)



式 XII(b)

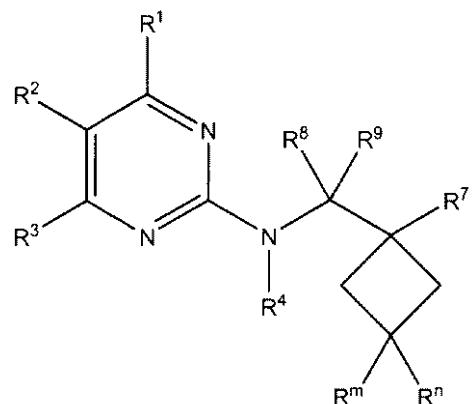


式 XII(c)



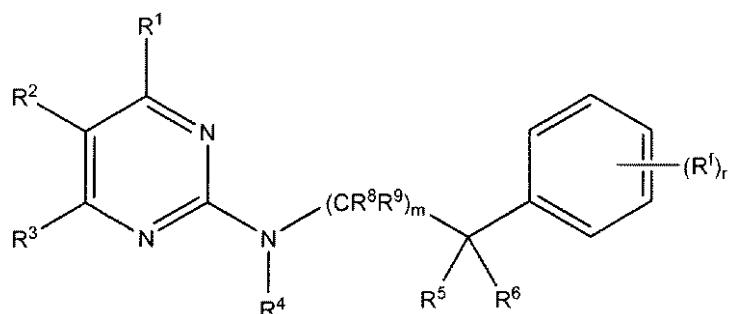
式 XII(d)

【化27】



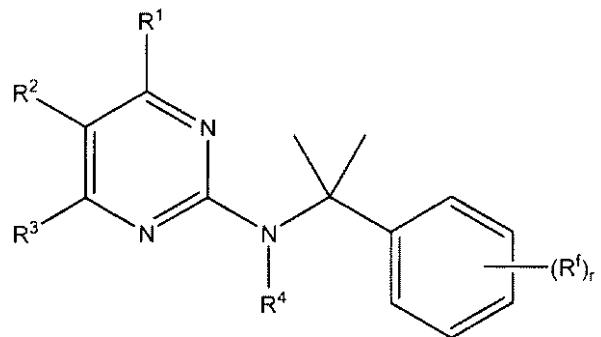
式 XII(e)

10



式 XII(f)

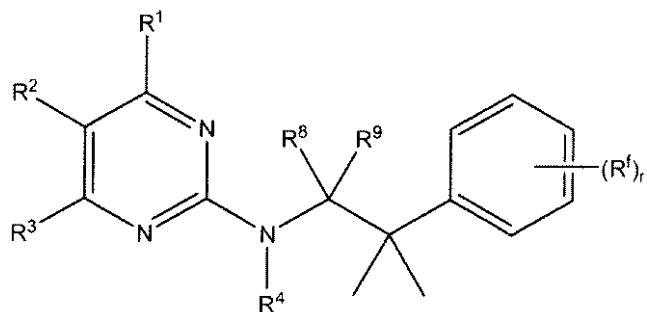
20



式 XII(g)

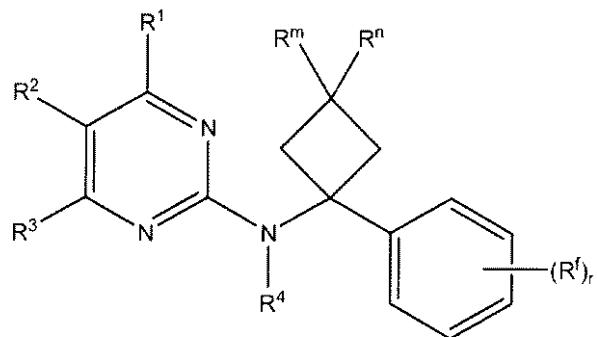
30

【化 2 8】



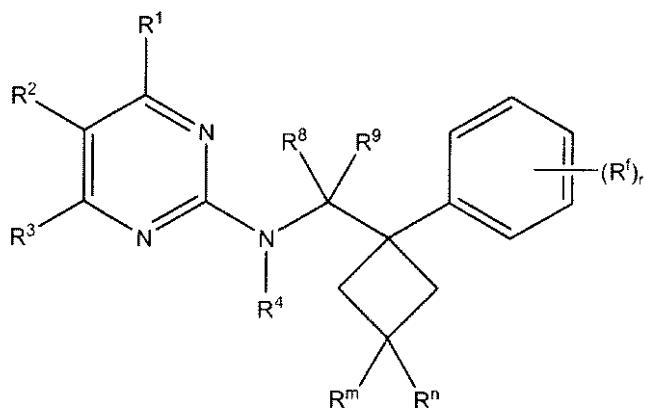
10

式 XII(h)



20

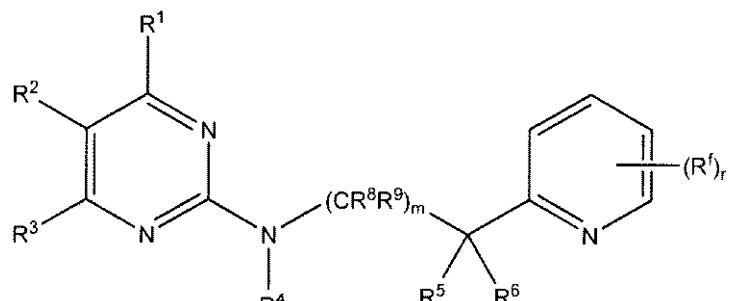
式 XII(i)



30

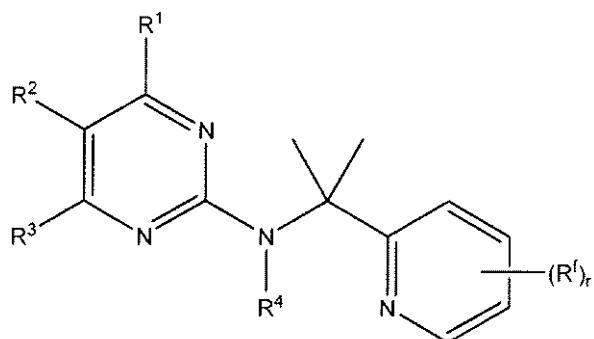
式 XII(j)

【化29】



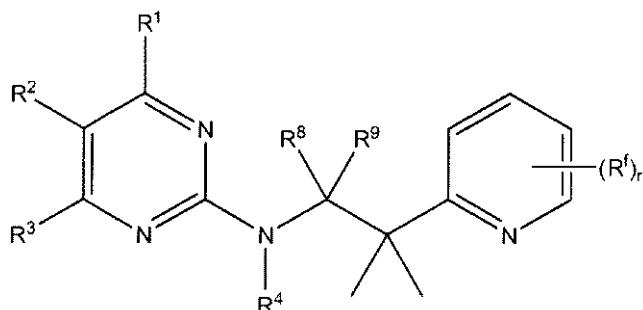
式 XII(k)

10



式 XII(l)

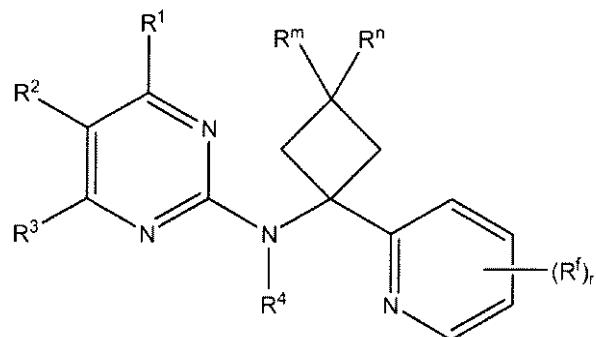
20



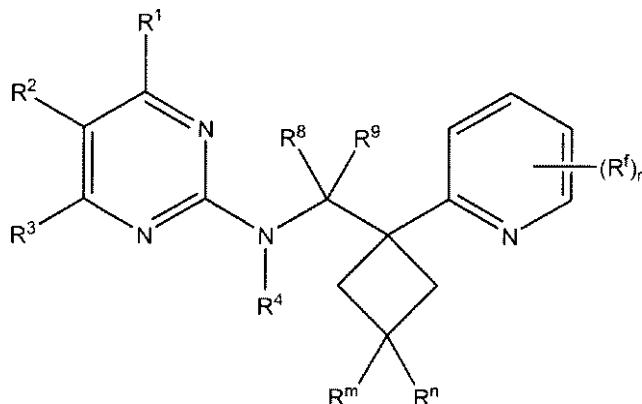
式 XII(m)

30

【化30】



式 XII(n)



式 XII(o)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^f、R^m、Rⁿ、mおよびrは本明細書で定義された通りである)。

【0177】

一部の実施形態では、Xは-O-である。

【0178】

一部の実施形態では、Xは-CH₂O-および-OCH₂-から選択される。

30

【0179】

一部の実施形態では、Xは-NR^d-である。

【0180】

一部の実施形態では、Xは、-CH₂NR^d-および-NR^dCH₂-から選択される。

【0181】

一部の実施形態では、Xは、-NR^dC(O)-および-C(O)NR^d-から選択される(selected)。

【0182】

一部の実施形態では、Xは、-CH₂NR^dC(O)-および-C(O)NR^dCH₂-から選択される。

40

【0183】

一部の実施形態では、R²は、C₃~₈シクロアルキル、C₃~₈シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、C₆~₁₀アリールおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOCC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c

50

^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3~8}シクロアルキル、(CH₂)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5~10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、このC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3~8}シクロアルキル、(CH₂)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。
10

【0184】

一部の実施形態では、R²は、ハロゲン、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nO C(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dS O₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3~8}シクロアルキル、(CH₂)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5~10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されているフェニルであり、このC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3~8}シクロアルキル、(CH₂)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。
20

【0185】

一部の実施形態では、R²は、ハロゲン、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nO C(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dS O₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3~8}シクロアルキル、(CH₂)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。
30

ロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で置換されているフェニルであり、このC_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3～8}シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されており；少なくとも1つの置換基(substituent)はメタ位で結合している。

【0186】

一部では、R²は、(CH₂)_nC(O)OR^aおよび(CH₂)_nC(O)NR^bR^cから選択される置換基で置換されているフェニルであり；ハロゲン、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3～8}シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0187】

一部の実施形態では、R²は、C(O)OH、C(O)NH₂、C(O)OC_{1～6}アルキル、C(O)NHC_{1～6}アルキルおよびC(O)N(C_{1～6}アルキル)₂から選択される置換基で置換されているフェニルであり；ハロゲン、C_{1～6}アルキルおよびC_{1～6}ハロアルキルから選択される1、2または3つのさらなる置換基で必要に応じて置換されており、このC_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3～8}シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0188】

一部の実施形態では、R²は、(CH₂)_nC(O)OR^aおよび(CH₂)_nC(O)NR^bR^cから選択される置換基でメタ位において置換されているフェニルであり；ハロゲン、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3～8}シクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_n5～10員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

C_2)_n ナフチルおよび(CH_2)_n 5~10員のヘテロアリールから選択される1、2または3つのさらなる置換基で必要に応じて置換されており、この $\text{C}_{1~6}$ アルキル、 $\text{C}_{2~6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$ アルキニル、(CH_2)_n $\text{C}_{3~8}$ シクロアルキル、(CH_2)_n 3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH_2)_nフェニル、(CH_2)_nナフチルおよび(CH_2)_n 5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0189】

一部の実施形態では、R²は、(CH_2)_nC(O)OR^aおよび(CH_2)_nC(O)NR^bR^cから選択される置換基でメタ位において置換されているフェニルであり、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_{1~6}$ アルコキシ、CN、 $\text{C}_{1~6}$ アルキルおよび $\text{C}_{1~6}$ ハロアルキルから選択される1、2または3つのさらなる置換基で必要に応じて置換されている。
10

【0190】

一部の実施形態では、R²は、C(O)OH、C(O)NH₂、C(O)OC_{1~6}アルキル、C(O)NHC_{1~6}アルキルおよびC(O)N(C_{1~6}アルキル)₂から選択される置換基でメタ位において置換されているフェニルであり；ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_{1~6}$ アルコキシ、CN、 $\text{C}_{1~6}$ アルキルおよび $\text{C}_{1~6}$ ハロアルキルから選択される1、2または3つのさらなる置換基で必要に応じて置換されている。

【0191】

一部の実施形態では、R²は、(CH_2)_nNR^dC(O)R^aで置換されているフェニルであり、ここで、R^aは $\text{C}_{1~6}$ アルキルまたは3~8員のヘテロシクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、(CH_2)_nOR^a、(CH_2)_nOC(O)R^a、(CH_2)_nOC(O)OR^a、(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(O)R^a、(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)OR^a、(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(S)R^a、(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a、(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dS(O)R^a、(CH_2)_nNR^dSO₂R^a、(CH_2)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH_2)_nC(O)R^a、(CH_2)_nC(O)OR^a、(CH_2)_nC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nC(S)R^a、(CH_2)_nC(S)OR^a、(CH_2)_nC(S)NR^bR^c、(CH_2)_nC(S)NR^eNR^bR^c、(CH_2)_nC(S)NR^eNR^bR^c、(CH_2)_nSR^a、(CH_2)_nS(O)R^a、(CH_2)_nSO₂R^a、(CH_2)_nSO₂NR^bR^c、 $\text{C}_{1~6}$ アルキル、 $\text{C}_{1~6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2~6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$ アルキニル、(CH_2)_nC_{3~8}シクロアルキル、(CH_2)_nフェニル、(CH_2)_nナフチルおよび(CH_2)_n 5~10員のヘテロシクロアルキルから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されており；ハロゲン、CN、(CH_2)_nOR^a、(CH_2)_nOC(O)R^a、(CH_2)_nOC(O)OR^a、(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(O)R^a、(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a、(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(S)R^a、(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a、(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dS(O)R^a、(CH_2)_nNR^dSO₂R^a、(CH_2)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH_2)_nC(O)R^a、(CH_2)_nC(O)OR^a、(CH_2)_nC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nC(S)R^a、(CH_2)_nC(S)OR^a、(CH_2)_nC(S)NR^bR^c、(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH_2)_nSR^a、(CH_2)_nS(O)R^a、(CH_2)_nSO₂R^a、(CH_2)_nSO₂NR^bR^c、 $\text{C}_{1~6}$ アルキル、 $\text{C}_{1~6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2~6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$ アルキニル、(CH_2)_nC_{3~8}シクロアルキル、(CH_2)_nフェニル、(CH_2)_nナフチルおよび(CH_2)_n 5~10員のヘテロアリールから選択される1、
40
50

2または3つのさらなる置換基で必要に応じて置換されており、このC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、(CH₂)_nC₃～₈シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0192】

一部の実施形態では、R²は、(CH₂)_nNR^dC(O)R^aで置換されているフェニルであり、ここで、R^aは、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキル-OHおよびC₁～₆アルキル-NH₂から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、(CH₂)_nC₃～₈シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、および(CH₂)_n5～10員のヘテロアリールから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されており；ハロゲン、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、(CH₂)_nC₃～₈シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリールから選択される1、2または3つのさらなる置換基で必要に応じて置換されており、このC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、(CH₂)_nC₃～₈シクロアルキル、(CH₂)_n3～8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5～10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0193】

一部の実施形態では、R²は、3-ベンズアミド、N-メチル-3-ベンズアミド、N,N-ジメチル-3-ベンズアミド、4-フルオロ-3-ベンズアミド、N-メチル-4-フルオロ-3-ベンズアミド、N,N-ジメチル-4-フルオロ-3-ベンズアミド、3-安息香酸、メチル-3-ベンゾエート、4-フルオロ-3-安息香酸およびメチル-4-フルオロ-3-ベンゾエートである。

【0194】

一部の実施形態では、R²は、ハロゲン、CN、オキソ、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)O

R^a 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ ハロアルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $(CH_2)_nC_{3~8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n3~8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n5~10$ 員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されている、 $5~10$ 員のヘテロアリールであり、この $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $(CH_2)_nC_{3~8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n3~8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n5~10$ 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されている。
10

【0195】

一部の実施形態では、 R^2 は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、ピリダジル、トリアジル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ ハロアルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $(CH_2)_nC_{3~8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n3~8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n5~10$ 員のヘテロアリールから選択される1、2、3または4つの置換基で必要に応じて置換されており、この $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $(CH_2)_nC_{3~8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n3~8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n5~10$ 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されている。
30

【0196】

一部の実施形態では、 R^2 は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、ピリダジル、トリアジル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれは、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ および $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ から選択される置換基で必要に応じて置換されており；ハロゲン、CN、オキソ、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC$
40

50

(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS
 (O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、
 (CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、
 (CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)N
 R^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS
 (O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C_{1~6}アルキ
 ル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、(CH₂)_nC
_{3~8}シクロアルキル、(CH₂)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフ
 ェニル、(CH₂)_nナフチルおよび(CH₂)_n5~10員のヘテロアリールから選択
 される1、2または3つのさらなる置換基で必要に応じて置換されており、このC_{1~6}
 アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、(CH₂)_nC_{3~8}シクロアル
 キル、(CH₂)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_nフェニル、(CH₂)_n
 ナフチルおよび(CH₂)_n5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、
 3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 9 7 】

一部の実施形態では、R²は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、ピリダジルおよびトリアジルから選択され、これらのそれぞれは、(CH₂)_nC(O)NR^bR^cで必要に応じて置換されている。

【 0 1 9 8 】

一部の実施形態では、R²は、フラニル、ピロリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれは、(C_{H₂})_nC(O)NR^bR^cで必要に応じて置換されている。 20

【 0 1 9 9 】

一部の実施形態では、R²は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、ピリダジルおよびトリアジルから選択され、これらのそれぞれは、(CH₂)_nC(O)NH₂で必要に応じて置換されている。

【 0 2 0 0 】

一部の実施形態では、R²は、フラニル、ピロリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれは(C₂H₂)_nC(O)NH₂で必要に応じて置換されている。 30

【 0 2 0 1 】

一部の実施形態では、R²は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、ピリダジル、トリアジル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれは(C₂H₅)_nNR^dC(O)R^aで必要に応じて置換されており、R^aはC₁～₆アルキルまたは3～8員のヘテロシクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、(C₂H₅)_nOR^a、(C₂H₅)_nOC(O)R^a、(C₂H₅)_nOC(O)OR^a、(C₂H₅)_nOC(O)NR^bR^c、(C₂H₅)_nNR^bR^c、(C₂H₅)_nNR^dC(O)R^a、(C₂H₅)_nNR^dC(O)OR^a、(C₂H₅)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(C₂H₅)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(C₂H₅)_nNR^dC(S)R^a、(C₂H₅)_nNR^dC(S)OR^a、(C₂H₅)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(C₂H₅)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(C₂H₅)_nNR^dS(O)R^a、(C₂H₅)_nNR^dSO₂R^a、(C₂H₅)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(C₂H₅)_nC(O)R^a、(C₂H₅)_nC(O)OR^a、(C₂H₅)_nC(O)NR^bR^c、(C₂H₅)_nC(S)R^a、(C₂H₅)_nC(S)OR^a、(C₂H₅)_nC(S)NR^bR^c、(C₂H₅)_nC(NR^e)NR^bR^c、(C₂H₅)_nSR^a、(C₂H₅)_nS(O)R^a、(C₂H₅)_nSO₂R^a、(C₂H₅)_nSO₂NR^bR^c、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C

$C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n C_5 \sim C_{10}$ 員のヘテロアリールから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されており、この $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n C_5 \sim C_{10}$ 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されている。

【0202】

一部の実施形態では、 R^2 は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、ピリダジルおよびトリアジルから選択され、これらのそれぞれは、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ で必要に応じて置換されており、 R^a は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-OH および $C_1 \sim C_6$ アルキル-NH₂ から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n SR^a$ 、 $(CH_2)_n S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n C_5 \sim C_{10}$ 員のヘテロアリールから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されている。

【0203】

一部の実施形態では、 R^2 は、フラニル、ピロリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれは、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ で必要に応じて置換されており、 R^a は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-OH および $C_1 \sim C_6$ アルキル-NH₂ から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n SR^a$ 、 $(CH_2)_n S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ナフチルおよび $(CH_2)_n C_5 \sim C_{10}$ 員のヘテロアリールから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されている。

【0204】

一部の実施形態では、 R^2 は、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルおよびベンゾイソオキサゾリルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n$

n C (O) R^a、(CH₂)_n C (O) OR^a、(CH₂)_n C (O) NR^b R^c、(CH₂)_n C (S) R^a、(CH₂)_n C (S) OR^a、(CH₂)_n C (S) NR^b R^c、(CH₂)_n C (NR^e) NR^b R^c、(CH₂)_n SR^a、(CH₂)_n S (O) R^a、(CH₂)_n SO₂ R^a、(CH₂)_n SO₂ NR^b R^c、C₁~₆ アルキル、C₁~₆ ハロアルキル、C₂~₆ アルケニル、C₂~₆ アルキニル、(CH₂)_n C₃~₈ シクロアルキル、(CH₂)_n 3~8 員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_n フェニル、(CH₂)_n ナフチルおよび(CH₂)_n 5~10 員のヘテロアリールから選択される1、2、3または4つの置換基で必要に応じて置換されており、このC₁~₆ アルキル、C₂~₆ アルケニル、C₂~₆ アルキニル、(CH₂)_n C₃~₈ シクロアルキル、(CH₂)_n 3~8 員のヘテロシクロアルキル、(CH₂)_n フェニル、(CH₂)_n ナフチルおよび(CH₂)_n 5~10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。
10

【0205】

一部の実施形態では、R²は、1H-インダゾール-6-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-4-イル、3-アミノ(1H-インダゾール-5-イル)、3-アミノ(1H-インダゾール-6-イル)、3-アミノ(1H-インダゾール-7-イル)、1-メチル(1H-インダゾール-6-イル)、3-メチル(1H-インダゾール-6-イル)、3-アミノ-1-メチル(1H-インダゾール-5-イル)、3-シアノ(1H-インダゾール-5-イル)、3-カルボキサミド(1H-インダゾール-5-イル)、3-カルボキサミジン(1H-インダゾール-5-イル)、3-ビニル(1H-インダゾール-5-イル)、3-エチル(1H-インダゾール-5-イル)、3-アセトアミド(1H-インダゾール-5-イル)、3-メチルスルホニルアミン(1H-インダゾール-5-イル)、3-メトキシカルボキサミド(1H-インダゾール-5-イル)、3-メチルアミノ(1H-インダゾール-5-イル)、3-ジメチルアミノ(1H-インダゾール-5-イル)、3-エチルアミノ(1H-インダゾール-5-イル)、3-(2-アミノエチル)アミノ(1H-インダゾール-5-イル)、3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ(1H-インダゾール-5-イル)、3-[メチルエチル]アミノ](1H-インダゾール-5-イル)、6-ベンゾイミダゾール-5-イル、6-(2-メチルベンゾイミダゾール-5-イル)、2-アミノベンゾイミダゾール-5-イル、2-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル、2-アセトアミドベンゾイミダゾール-5-イル、3-アミノベンゾ[3,4-d]イソオキサゾール-5-イル、3-アミノベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イル、3-アミノベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル、2-メチルベンゾオキサゾール-5-イルおよび2-メチルベンゾオキサゾール-6-イルから選択される。
20

【0206】

一部の実施形態では、R²は、3~6員のヘテロシクロアルキルおよび3~6員のヘテロシクロアルケニルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、(CH₂)_n OR^a、(CH₂)_n OC(O) R^a、(CH₂)_n OC(O) OR^a、(CH₂)_n OC(O) NR^b R^c、(CH₂)_n NR^b R^c、(CH₂)_n NR^d C(O) R^a、(CH₂)_n NR^d C(O) OR^a、(CH₂)_n NR^d C(O) NR^b R^c、(CH₂)_n NR^d C(O) C(O) NR^b R^c、(CH₂)_n NR^d C(S) R^a、(CH₂)_n NR^d C(S) OR^a、(CH₂)_n NR^d C(S) NR^b R^c、(CH₂)_n NR^d C(NR^e) NR^b R^c、(CH₂)_n NR^d S(O) R^a、(CH₂)_n NR^d SO₂ R^a、(CH₂)_n NR^d SO₂ NR^b R^c、(CH₂)_n C(O) R^a、(CH₂)_n C(O) OR^a、(CH₂)_n C(O) NR^b R^c、(CH₂)_n C(S) R^a、(CH₂)_n C(S) OR^a、(CH₂)_n C(S) NR^b R^c、(CH₂)_n C(NR^e) NR^b R^c、(CH₂)_n SR^a、(CH₂)_n S(O) R^a、(CH₂)_n SO₂ R^a、(CH₂)_n SO₂ NR^b R^c、C₁~₆ アルキル、C₁~₆ ハロアルキル、C₂~₆ アルケニル、C₂~₆ アルキニル、(CH₂)_n C₃~₈ シクロアルキル、(CH₂)_n フェニル、(CH₂)_n ナフチルおよ
40
50

び(CH_2)_n5~10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、この $\text{C}_{1~6}$ アルキル、 $\text{C}_{2~6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$ アルキニル、(CH_2)_n $\text{C}_{3~8}$ シクロアルキル、(CH_2)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH_2)_nフェニル、(CH_2)_nナフチルおよび(CH_2)_n5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0207】

一部の実施形態では、R²は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、(CH_2)_nOR^a、(CH_2)_nOC(O)R^a、(CH_2)_nOC(O)OR^a、(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(O)R^a、(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a、(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(S)R^a、(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a、(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH_2)_nNR^dS(O)R^a、(CH_2)_nNR^dSO₂R^a、(CH_2)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH_2)_nC(O)R^a、(CH_2)_nC(O)OR^a、(CH_2)_nC(O)NR^bR^c、(CH_2)_nC(S)R^a、(CH_2)_nC(S)OR^a、(CH_2)_nC(S)NR^bR^c、(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH_2)_nSR^a、(CH_2)_nS(O)R^a、(CH_2)_nSO₂R^a、(CH_2)_nSO₂NR^bR^c、 $\text{C}_{1~6}$ アルキル、 $\text{C}_{1~6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2~6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$ アルキニル、(CH_2)_n $\text{C}_{3~8}$ シクロアルキル、(CH_2)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH_2)_nフェニル、(CH_2)_nナフチルおよび(CH_2)_n5~10員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、この $\text{C}_{1~6}$ アルキル、 $\text{C}_{2~6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$ アルキニル、(CH_2)_n $\text{C}_{3~8}$ シクロアルキル、(CH_2)_n3~8員のヘテロシクロアルキル、(CH_2)_nフェニル、(CH_2)_nナフチルおよび(CH_2)_n5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0208】

一部の実施形態では、R²はNR^bR^cであり、R^bおよびR^cは本明細書で定義された通りである。

【0209】

一部の実施形態では、R²はNR^bR^cであり、R^bおよびR^cのうちの一方は水素であり、他方は、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている $\text{C}_{1~6}$ アルキルである。

【0210】

一部の実施形態では、Xは-C(O)-であり、R²はNR^bR^cであり、R^bおよびR^cは本明細書で定義された通りである。

【0211】

一部の実施形態では、Xは-C(O)-であり、R²はNR^bR^cであり、R^bおよびR^cのうちの一方は水素であり、他方は1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている $\text{C}_{1~6}$ アルキルである。

【0212】

一部の実施形態では、Xは-(CH₂)_p-であり、R²はNR^bR^cであり、R^bおよびR^cは本明細書で定義された通りである。

【0213】

一部の実施形態では、Xは-(CH₂)_p-であり、R²はNR^bR^cであり、R^bおよびR^cのうちの一方は水素であり、他方は1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている $\text{C}_{1~6}$ アルキルである。

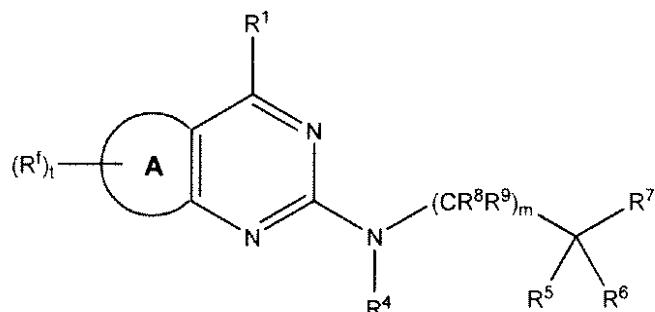
【0214】

一部の実施形態では、X、R²およびR³は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、酸素、窒素および硫黄から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を必要に応じて含有する5～6員環を形成し、1つまたは複数の二重結合を必要に応じて(optio an l l y)含有し、1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている。

【0215】

一部の実施形態では、化合物は式XIIIの化合物、または薬学的に許容されるその塩である：

【化31】



式 XIII

(式中、Aは、酸素、窒素および硫黄から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を必要に応じて含有し、1つまたは複数の二重結合を必要に応じて含有する、5または6員環であり；tは0、1、2、3または4であり；R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^fおよびmは本明細書で定義された通りである)。

【0216】

一部の実施形態では、環Aは、それが結合しているピリミジン環と、一緒にになって、キナゾリン、ピリド[2,3-d]ピリミジン、ピリド[3,4-d]ピリミジン、ピリド[4,3-d]ピリミジン、ピリド[3,2-d]ピリミジン、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン、チエノ[3,2-d]ピリミジン、チアゾロ[4,5-d]ピリミジン、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン、7H-プリン、チエノ[2,3-d]ピリミジン、チアゾロ[5,4-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、9H-プリン、1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンおよび6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジンから選択される基(それぞれが1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている)を形成する。

【0217】

一部の実施形態では、環Aは、それが結合しているピリミジン環と一緒にになって、キナゾリン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、チエノ[2,3-d]ピリミジンおよびチアゾロ[5,4-d]ピリミジン(それぞれが1、2、3、4または5つのR^f置換基で必要に応じて置換されている)から選択される基を形成する。

【0218】

一部の実施形態では、R¹は、水素、ハロゲン、CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C_{6～10}ア

10

20

30

40

50

リールおよび5～10員のヘテロアリールから選択される。

【0219】

一部の実施形態では、R¹は、水素、ハロゲン、CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、ヒドロキシリ、C_{1～6}アルコキシ、NH₂、NHC_{1～6}アルキル、およびN(C_{1～6}アルキル)₂から選択される。

【0220】

一部の実施形態では、R¹は、水素、ハロゲン、CN、CF₃およびメチルから選択される。

【0221】

一部の実施形態では、R¹は水素である。

10

【0222】

一部の実施形態では、R³は、水素、ハロゲン、CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C_{6～10}アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択される。

【0223】

一部の実施形態では、R³は、水素、ハロゲン、CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、ヒドロキシリ、C_{1～6}アルコキシ、NH₂、NHC_{1～6}アルキル、およびN(C_{1～6}アルキル)₂から選択される。

【0224】

一部の実施形態では、R³は、水素、ハロゲン、CN、CF₃およびメチルから選択される。

20

【0225】

一部の実施形態では、R³は水素である。

【0226】

一部の実施形態では、R¹およびR³はそれぞれ水素である。

【0227】

一部の実施形態では、R⁴は、水素、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^cおよびSO₂R^aから選択される。

【0228】

一部の実施形態では、R⁴は水素である。

30

【0229】

一部の実施形態では、R¹、R³およびR⁴はそれぞれ水素である。

【0230】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよびC_{1～6}アルキルから選択される。

【0231】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、出現ごとに、それぞれ水素である。

【0232】

一部の実施形態では、式Iの化合物は、1-(2-((3-フルオロ-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)シクロブチル)メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミドまたは薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、式Iの化合物は、1-(2-((trans)-3-フルオロ-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)シクロブチル)メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド(化合物D)または薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、式Iの化合物は、3-(2-((3-フルオロ-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)シクロブチル)メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンズアミドまたは薬学的に許容されるその塩である。一部の実施形態では、式Iの化合物は、3-(2-((trans)-3-フルオロ-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)シクロブチル)メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(化合物B)または薬学的に許容されるその塩である。

40

50

【0233】

本明細書に記載されている化合物を調製する方法は、当技術分野で容易に利用できる。米国特許第7,956,056号は、例えば、式Aおよび式Bの化合物を調製する方法を開示している。さらに、WO2011/133888は、式I-XIIIのための合成方法を提供する。これらの特許および特許出願の内容は、これら全体において参照により本発明の開示に組み込まれている。

【0234】

本明細書に記載されている方法に適切な骨格筋トロポニン活性化剤は、米国特許第8,227,603号、同第8,063,082号、同第7,956,056号、同第7,851,484号、同第7,598,248号、および同第7,989,469号、ならびにPCT公報WO/2013/010015、WO/2008/016648、WO/2009/099594、WO/2011/0133920、WO/2011/133888、WO/2011/133882、およびWO/2011/0133922において開示されている化合物であってよいことも想定される。これらの特許および特許出願の内容は、これら全体において参照により本発明の開示に組み込まれている。一部の実施形態では、骨格筋トロポニン活性化剤は、1-((1R)-1-メチルプロピル)-6-クロロ-7-ピラゾリルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オールまたは薬学的に許容される(acceptable)その塩である。

【0235】

本明細書に記載されている化学的実体は、治療有効投与量、例えば、以前に記述された疾患状態のための処置を提供するのに十分な投与量で投与される。ヒトの投与量レベルは本明細書に記載されている化学的実体に対してさらにまた最適化されるが、一般的に、一日量は約0.05~100mg/kg(体重)；特定の実施形態では、約0.10~10.0mg/kg(体重)、および特定の実施形態では、約0.15~1.0mg/kg(体重)の範囲である。したがって、70kgの人間への投与に対して、特定の実施形態では、投与量は1日当たり約3.5~7000mg；特定の実施形態では、1日当たり約7.0~700.0mg、および特定の実施形態では、1日当たり約10.0~100.0mgの範囲である。投与する化学的実体の量は、処置を受ける被験体および疾患の状態、病気(affliction)の重症度、投与の方式およびスケジュールならびに処方する医師の判断に当然依存し；例えば、経口投与に対して可能性のある用量の範囲は、1日当たり約70~700mgであるのに対して、静脈内投与に対して可能性のある用量の範囲は、化合物の薬物動態に応じて、1日当たり約70~700mgである。

【0236】

本明細書に記載されている化学的実体の投与は、類似の有用性を発揮する薬剤に対して受け入れられている投与モードのうちのいずれかを介することができ、それには、経口、舌下、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膣、直腸、または眼内が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、経口投与または非経口投与が使用される。

【0237】

薬学的に許容される組成物として、固体、半固体、液体およびエアゾールの剤形、例えば、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、坐剤、エアゾール剤などが挙げられる。化学的実体はまた、所定の速度での長期および/または時限式、パルス投与のための、デポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮(エレクトロトランスポートを含む)パッチなどを含めた持続放出剤形または制御放出剤形で投与することができる。特定の実施形態では、組成物は、正確な用量の単一の投与に対して適切な単位剤形で提供される。

【0238】

本明細書に記載されている化学的実体は、単独で、またはより典型的には、従来の薬学的キャリア、添加剤など(例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼラチン、スクロース、炭酸マグネシウムなど)と組み合わせて投

10

20

30

30

40

50

与することができる。所望する場合、医薬組成物は、微量な非毒性補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、pH緩衝剤など（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど）もまた含有することができる。一般的に、意図した投与モードに応じて、医薬組成物は、体重の約0.005%～95%；特定の実施形態では、約0.5%～50%の化学的実体を含有する。このような剤形を調製する実際の方法は公知であるか、または当業者には明らかであり；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Easton、Pennsylvaniaを参照されたい。

【0239】

10

特定の実施形態では、組成物は、丸剤または錠剤の形態を取り、したがって組成物は、活性成分と共に、賦形剤、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムなど；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど；および結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などを含有する。別の固体剤形では、粉末、マルメ（marume）、溶液または懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中）をゼラチンカプセル中に封入することもできる。

【0240】

液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、少なくとも1つの化学的実体および任意選択の薬学的アジュバントを、キャリア（例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど）中に溶解、分散させるなどして、溶液または懸濁液を形成することにより調製することができる。注射剤は、従来の形態で、液体溶液もしくは懸濁液として、乳濁液として、または注入前の液体中への溶解もしくは懸濁に対して適切な固体形態としてのいずれかで調製することができる。このような非経口組成物に含有される化学的実体のパーセンテージは、特定のその性質、ならびに化学的実体の活性および被験体の必要性に高度に依存する。しかし、溶液中の0.01%～10%という活性成分のパーセンテージは利用可能であり、組成物が固体であって、続いて上記パーセンテージへと希釈する場合には、活性成分のパーセンテージはより高い。特定の実施形態では、組成物は溶液中で約0.2～2%の活性薬剤を含む。

【0241】

20

本明細書に記載されている化学的実体の医薬組成物はまた、ネプライザーのためのエアゾールもしくは溶液として、または吹送法のための微細粉末として、単独でまたは不活性なキャリア、例えばラクトースと組み合わせて、呼吸器に投与することもできる。このような場合、医薬組成物の粒子は、50ミクロン未満、特定の実施形態では、10ミクロン未満の直径を有する。

【0242】

以下の実施例は、開示化合物および方法をより完全に記載する役目を果たす。これらの実施例は、本発明の真の範囲を制限する役目を果たすわけではなく、むしろ例示的目的のために提示されていることを理解されたい。

【実施例】

40

【0243】

（実施例1）

力-pCa除膜筋線維分析のための一般的方法

本実施例は、除膜した筋線維の調製および筋肉（例えば、横隔膜筋肉）線維に対する速骨格筋トロポニン活性化剤の機能を研究するためのこれらの線維の使用を明示する。

【0244】

LynchおよびFaulkner (Am J Physiol 275巻: C154 8～54頁(1998年))に基づくプロトコルを使用して、除膜した線維のインピトロ研究のための筋肉組織を調製した。簡単に説明すると、ラット横隔膜またはウサギ腰筋を素早く切開し、生理食塩水ですすいだ。次いで、筋肉を4度で30分間、0.5%Bri

50

j 58 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) または 0.5% Triton X-100 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) を補充したスキニング溶液 (125 mM K-プロピオネート、20 mM イミダゾール、5 mM EGTA、2 mM MgCl₂、2 mM ATP、pH 7.0) 中でインキュベートした。次いで、筋肉を -20°で貯蔵用溶液 (125 mM K-プロピオネート、20 mM イミダゾール、5 mM EGTA、2 mM MgCl₂、2 mM ATP、グリセロール 50%、pH 7.0) 中に配置した。後で使用するため、筋肉を貯蔵用溶液中に -20°でインキュベートした。

【0245】

除膜した線維分析のため、単一の筋線維を 4°の硬直 (rigor) 緩衝液 (20 μM MOPS、5 μM MgCl₂、120 μM 酢酸カリウム、1 μM EGTA、pH 7.0) 中で大部分の組織から切り離した。次いでこれらを 400 A 力変換器 (Aurora Scientific, Ontario, Canada) と固定ポスト (fixed post) の間に掛け、アセトン中メチルセルロースの 5% 溶液 2~4 μl で固定した。次いで、線維を 10°で、弛緩緩衝液 (20 μM MOPS、5.5 μM MgCl₂、132 μM 酢酸カリウム、4.4 μM ATP、22 μM クレアチニンリン酸、1 mg/ml のクレアチニナーゼ、1 mM DTT、44 ppm 泡止め剤、pH 7.0) 中でインキュベートし、ベースライン張力を調整した。線維緩衝液を、1 mM EGTA および 1 つまたは複数の濃度の水性塩化カルシウムを補充した弛緩緩衝液に変更することによって、各線維中に張力を生成した。試験物品を、1% DMSO 溶液となるこれらの緩衝液に加えた。

【0246】

(実施例 2)

化合物 A の力 - pCa 除膜筋線維分析

実施例 1 の手順に従い、速骨格筋トロポニン活性化剤、化合物 A (6-ブロモ-1-(エチルプロピル)イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オール) の骨格筋力に対する機能的効果を、ウサギ腰筋およびラット横隔膜筋肉から透過処理した単一の線維において、等尺性条件下で評価した。15 μM 塩化カルシウム溶液を使用して、最終濃度である 3.16 μM の遊離カルシウムイオン (pCa = 5.5) を横隔膜筋肉で達成した一方で、腰筋では、遊離カルシウム濃度は 1.78 μM (pCa = 5.75) であった (カルシウム濃度はウェブリソース (www.stanford.edu/~cpatterson/webmaxc/webmaxcS.htm を使用して計算)。腰筋はほとんど完全に速筋線維からなる。組織の調製において筋肉膜は除去されるので、収縮力は、カルシウムの直接的適用後に測定することができる。図 1 に示されているように、除膜した腰筋線維または横隔膜線維を化合物 A (10 nM~40 μM) で処置することによって、カルシウムの一定濃度において線維感受性が用量依存的に増加することが明らかになった。腰筋について、EC₅₀ は、0.59 μM (n = 3) であることが判明し、ラット横隔膜についての EC₅₀ は 1.2 μM (n = 4) であることが判明した。

【0247】

図 1 に示されているように、化合物 A は、ラット横隔膜筋肉およびウサギ腰筋における張力を増加させた。

【0248】

(実施例 3)

化合物 B の力 - pCa 除膜筋線維分析

実施例 1 の手順に従い、濃度を次第に上げたカルシウムに曝露した除膜したラット横隔膜線維において、速骨格筋トロポニン活性化剤である化合物 B、(3-(2-((trans)-3-フルオロ-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)シクロブチル)メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンズアミド) の存在下および非存在下で、力の生成を測定した。この実験の結果は、以下の図 2 および表 1 に提示されている。

【表1】

表1:最大張力の50%でのpCa

	Log [Ca ²⁺] (M)
ビヒクル	-5.43 ± 0.03
0.5 μM	-5.78 ± 0.008
1 μM	-5.90 ± 0.03
10 μM	-6.46 ± 0.03

10

【0249】

表1および図2に示されているように、化合物Bは、除膜したラット横隔膜線維のカルシウム感受性を用量依存的に増加させた。10 μMの化合物Bで処置した筋線維は、ビヒクルのみで処置した筋線維と比較して、カルシウム感受性の10倍の増加を示した。

【0250】

(実施例4)

化合物Cの力 - pCa 除膜筋線維分析

実施例1の手順に従い、濃度を次第に上げたカルシウムに曝露した除膜したラット横隔膜線維において、速骨格筋トロポニン活性化剤である化合物C、1-(エチルプロピル)-6-エチニルイミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オールの存在下および非存在下で、力の生成を測定した。この実験の結果は、以下の図3および表2に提示されている。

20

【表2】

表2:最大張力の50%でのpCa

	Log [Ca ²⁺] (M)
ビヒクル	-5.43 ± 0.054
0.1 μM	-5.59 ± 0.007
1 μM	-6.19 ± 0.018
10 μM	-6.74 ± 0.28

30

【0251】

表2および図3に示されているように、化合物Cは、除膜したラット横隔膜線維のカルシウム感受性を用量依存的に増加させた。10 μMの化合物Cで処置した筋線維は、ビヒクルのみで処置した筋線維と比較して、カルシウム感受性の10倍の増加を示した。

【0252】

(実施例5)

心不全(HF)のラットモデルにおける横隔膜の特徴

心不全は、呼吸器機能に対して有害な作用を有する。呼吸に関する主要な筋肉として、横隔膜は心不全により影響を受け、速骨格筋トロポニン活性化剤がその機能を向上させることができると仮定した。

40

【0253】

この実験では、左冠動脈前下行枝(LAD)を結紮したラットモデルのラット(rat's a rat model)を使用して、HFの横隔膜に対する作用を研究した。シャムラットおよびLADラットから横隔膜を切除し、不要なものを除去し、コルク板に固定し、融解イソペンタン中で凍結させた。連続凍結切片を10 μmで切断し、pH 4.35でのプレインキュベーション後、ミオシンATPaseに対して染色した。200×の全拡大率(0.1 y m p u s B X 41)でデジタル画像を得て、これをAxiovisionソフトウェア(Zeiss)で分析した。染色した線維をI型、IIa型、またはIIb/x型に分類し、個々の筋線維断面積(μm²)を測定した。シャムラットおよびL A

50

Dラットの線維型分布は表3および図4A～4Dで要約されている（注釈：グラフにおいて、*はp < 0.05を示す）。

【表3】

表3

	シャム	LAD
I型(%)	35.3 ± 2.5	40 ± 2.5
IIa型(%)	34.1 ± 3.5	30.8 ± 1.9
IIb/x型(%)	30.4 ± 2.6	29.1 ± 2.1

10

【0254】

この実験は、平均横隔膜断面積は、HF横隔膜筋肉において有意に低いことを示した。個々の線維型の中で、IIa型およびIIb/x型線維における有意な萎縮がHF横隔膜で観察された。ミオシンATPase活性により特徴づけた線維型の分布は、シャム動物とHF動物との間で有意に異なることはなかった。

【0255】

（実施例6）

ラットHFモデルにおける力・周波数の関係の分析

横隔膜の収縮力を、Treat NMDウェブサイト(http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/sops/dmd/MDX/DM_D_M.1.2.002.pdf)からの適合した標準操作プロトコルに基づき、オーガンバスシステム(Radnoti)において電場刺激により測定した。シャムラットおよびLADラットから、横隔膜および最後の浮遊肋を切除し、生理食塩水中ですすぎ、Krebs-Henseleit緩衝液(118 mM NaCl、10 mM グルコース、4.6 mM KCl、1.2 mM KH₂PO₄、1.2 mM MgSO₄*7H₂O、24.8 mM NaHCO₃、2.5 mM CaCl₂、50 mg/L ツボクラリン、50 U/L インスリン、pH: 7.4)を含有する温度制御された水ジャケット付きチャンバー(26～27)内に配置し、これに95%O₂/5%CO₂で持続的に通気した。10分間の平衡後、浮遊肋と腱中心とを結びつける垂直の細片を横隔膜から切断した。編み縫合糸を腱中心および浮遊肋で縛り、2つの白金電極の間の力変換器に取り付けた。最大単収縮張力(L_{max})を生成する長さに、横隔膜細片をセットした。10～150 Hzの周波数で筋肉を刺激することによって筋肉の力・周波数プロファイルを得た(Grasst Stimulator、800 msのトレイン継続時間、0.6 msのパルス幅)。

20

【0256】

図5は、LAD動物からの横隔膜が、シャム動物からの横隔膜における力の出力よりも低い力の出力を示したことを見ている。

【0257】

（実施例7）

化合物Bの力・周波数の関係の分析

実施例6の手順に従い、化合物Bの存在下および非存在下で、電場刺激による、エクスピボでのラット横隔膜筋肉における力の生成を測定した。化合物BをDMSOに懸濁させ、直接槽に加えた。

30

【0258】

図6に示されているように、化合物Bで処置した横隔膜筋肉は、30 Hzまでの周波数による電気的刺激で、ビヒクルのみで処置した横隔膜筋肉と比較して、有意により多くの力を生成した。

【0259】

（実施例8）

横隔膜の繰り返される収縮疲労の分析

実施例7の手順に従い、横隔膜を、10分間の期間にわたり繰り返す電気的刺激(20

40

50

H z 刺激、330 ms のトレイン継続時間、1回のトレイン／秒) の対象とした。化合物 B (5 μM および 10 μM) の存在下および非存在下で、電場刺激による、エクスピボでのラット横隔膜筋肉における 600 回の収縮にわたり、力の生成を測定した。図 7 に示されているように、化合物 B で処置した横隔膜筋肉は、ビヒクリのみで処置した横隔膜筋肉と比較して、用量依存の方式で有意により多くの力を生成した。

【0260】

(実施例 9)

化合物 D の力 - 周波数の関係の分析

実施例 6 の手順に従い、速骨格筋トロポニン活性化剤である化合物 D、1 - (2 - ((trans) - 3 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロプロピル) メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミドの存在下および非存在下で、ラット横隔膜筋肉において、エクスピボで、電場刺激による力の生成を測定した。化合物 D を DMSO に懸濁させ、槽に直接加えた。

【0261】

図 8 A および図 8 B に示されているように、30 μM の化合物 D は、最大下の周波数による電気的刺激したシャム横隔膜と HF 横隔膜の両方において、力を有意に増加させた。

【0262】

(実施例 10)

HF のラットモデルにおける化合物 D の力 - pCa 除膜筋線維分析

実施例 1 の手順に従い、化合物 D の存在下および非存在下で、濃度を次第に上げたカルシウムに曝露したシャムラットおよび LAD ラットからの除膜横隔膜線維における力の生成を測定した。

【0263】

図 9 に示されているように、HF 横隔膜線維は、シャム線維よりも有意に低い Ca²⁺ 感受性を有する。化合物 (compound) D (3 μM) は、シャム横隔膜線維および HF 横隔膜線維の両方において Ca²⁺ 感受性を有意に増加させた。

【0264】

(実施例 11)

マウス ALS モデルにおける横隔膜の力 - 周波数の関係の分析

呼吸器の衰弱は ALS の合併症である。速骨格筋トロポニン活性化剤は、ALS に罹患している被験体の横隔膜の力の出力を増加させることができることが仮定された。この仮説を試験するため、ALS のげっ歯類モデルである SOD1 トランスジェニックマウスをこの実験で使用した。

【0265】

Treat NMD ウェブサイト (http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/sops/dmd/MDX/DMD_M.1.2.002.pdf) からの適合した標準操作プロトコルに基づき、オーガンバスシステム (Radnoti) において電場刺激により横隔膜の収縮力を測定した。野生型 (WT) および SOD1 マウスからの横隔膜および最後の浮遊肋を切除し、生理食塩水中ですすぎ、95% O₂ / 5% CO₂ で持続的に通気した、Krebs - Henseleit 緩衝液 (118 mM NaCl、10 mM グルコース、4.6 mM KCl、1.2 mM KH₂PO₄、1.2 mM MgSO₄ * 7H₂O、24.8 mM NaHCO₃、2.5 mM CaCl₂、50 mg / L ツボクラリン、50 U / L インスリン、pH: 7.4) を含有する温度制御された水 - ジャケット付きチャンバー (26 ~ 27) 内に配置した。10 分間の平衡後、浮遊肋から腱中心にわたる垂直の細片を横隔膜から切断した。編み縫合糸を腱中心および浮遊肋で縛り、2 つの白金電極の間の力変換器に取り付けた。横隔膜の細片を、最大単収縮張力 (Lo) を生成する長さにセットした。筋肉の力 - 周波数プロファイルを、10 ~ 150 Hz の間の周波数で筋肉を刺激することによって得た (Grass Stimulator、800 ms のトレイン継続時間、0.6 ms のパルス幅)。化合物 C を DMSO に懸濁させ、直接槽に加えた。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 6 】

図10に示されているように、化合物Cは、WTマウス横隔膜筋肉およびSOD1マウス横隔膜筋肉において、用量依存の方式で最大下の力の出力を増加させる。刺激の周波数がより高くなると、力が低下する傾向がSOD1横隔膜筋肉において観察された。化合物Cで処置したWT横隔膜筋肉およびSOD1横隔膜筋肉の両方が、30Hzまでの周波数による電気的刺激において、ビヒクルのみで処置した横隔膜筋肉と比較して、有意に多くの力を生成した。

【 0 2 6 7 】

(実施例12)

非拘束全身プレチスモグラフィー(UWBP)

10

野生型(WT)マウスおよびSOD1マウスに、ビヒクルまたは10mg/kgの化合物Cを投薬し、プレチスモグラフィーチャンバー内に配置して30分間馴化させた。馴化後、1回換気量、呼吸数、および毎分換気量(minute ventilation)を含む、呼吸器パラメーターを室内気で10分間モニターした。ベースラインの室内気での測定を完了してから、動物を5%CO₂ガス混合物に30分間曝露した。5%CO₂に曝露後、動物を室内気に再曝露し、モニターした。

【 0 2 6 8 】

図11に示されているように、ビヒクルで処置した動物と比較して、化合物Cで処置した動物は、ベースラインにおいておよび5%CO₂ガス混合物への30分間の曝露後の回復時において有意に高い1回換気量を有した。

20

【 0 2 6 9 】

一部の実施形態が示され、記載されてきたが、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な修正および置換をこれに対して行うことができる。例えば、特許請求の範囲を構築する目的のため、本明細書中これより以下に記述される特許請求の範囲は、その文字通りの言語よりも決して狭く解釈されないことを意図し、したがって、本明細書からの例示的実施形態が特許請求の範囲に読み込まれるわけではないことを意図する。したがって、本発明は、例示として記載されており、本特許請求の範囲に対する限定として記載されているわけではないことを理解されたい。

【図1】

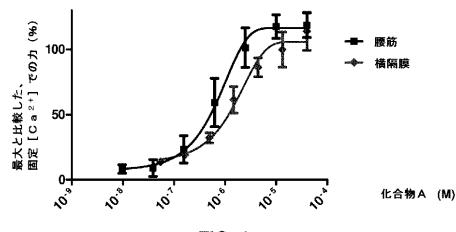


FIG. 1

【図2】

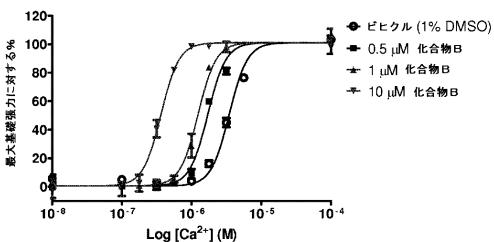
除膜横隔膜
力-Ca²⁺の関係

FIG. 2

【図3】

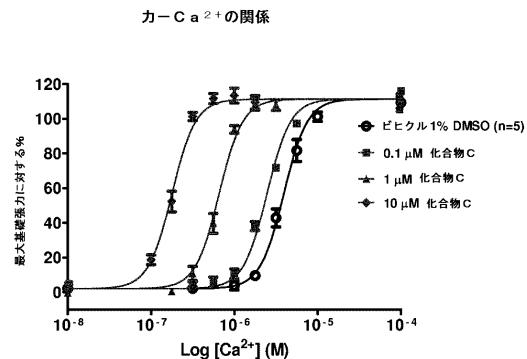


FIG. 3

【図4】

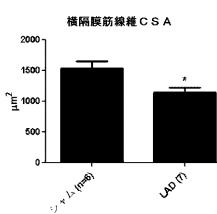


FIG. 4A

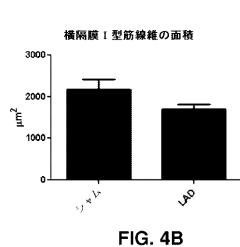


FIG. 4B

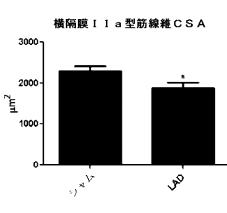


FIG. 4C

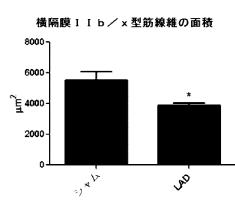


FIG. 4D

【図5】

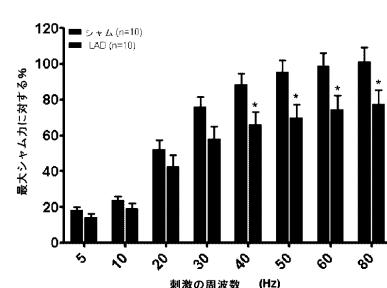


FIG. 5

【図6】

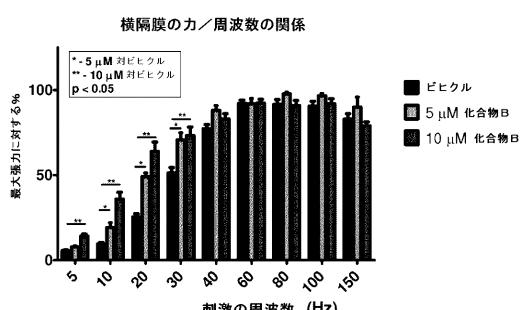


FIG. 6

【図7】

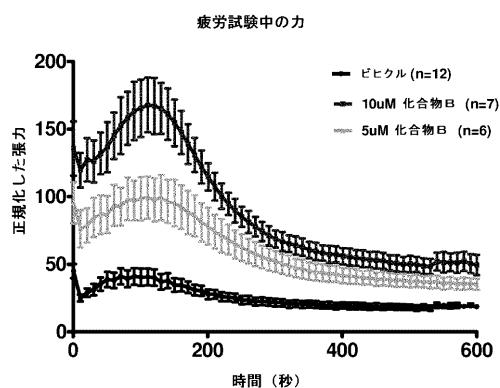


FIG. 7

【図8】

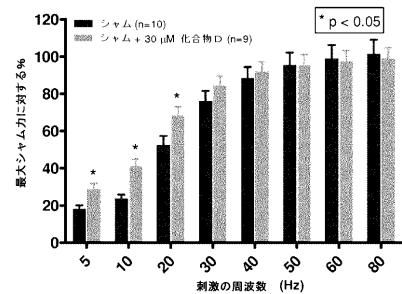


FIG. 8A

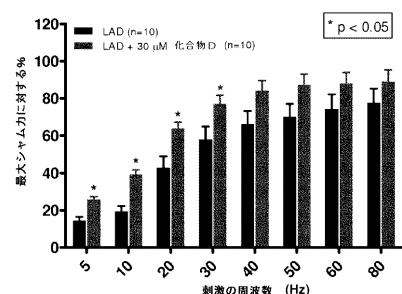


FIG. 8B

【図9】

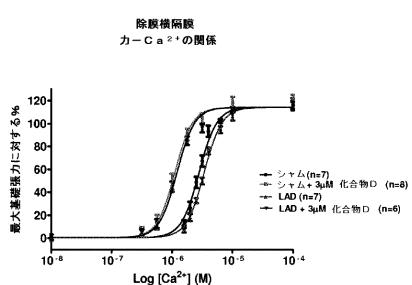


FIG. 9

【図11】

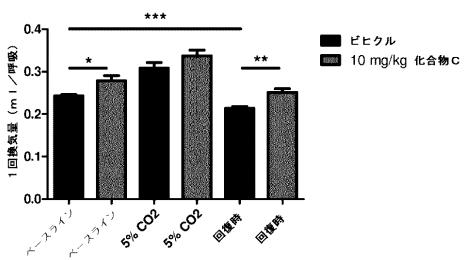


FIG. 11

【図10】

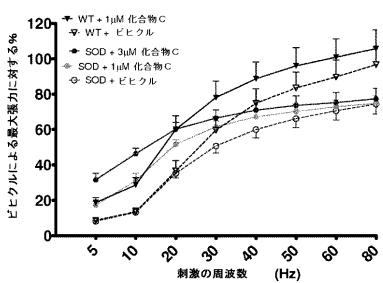


FIG. 10

フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ジャスパー， ジエフリー アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サン フランシスコ， イースト グ
ランド アベニュー 280， サイトキネティックス， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 マリック， ファディー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サン フランシスコ， イースト グ
ランド アベニュー 280， サイトキネティックス， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 フוויー， ദാരെൻ ടൈ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サン フランシスコ， イースト グ
ランド アベニュー 280， サイトキネティックス， インコーポレイテッド 気付

審査官 井関 めぐみ

(56)参考文献 特表2011-524781(JP, A)

特表2007-501805(JP, A)

特表2004-501113(JP, A)

特表2009-545596(JP, A)

Michelle Pflumm, CK-357, helping pALS live strong? , The ALS Therapy Development Institute, 2012年 3月 6日, URL, <http://www.alstdi.org/news/ck-357-helping-people-with-als-live-strong/>

British Journal of Pharmacology, 2011年, Vol.162, p.566-573

Am J Respir Crit Care Med, 2012年 1月 1日, Vol.185, Iss. 1, p.90-95

Respirology, 2007年, Vol.12, p.304-307

Nat Med., 2012年 3月 1日, Vol.18, p.452-455

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 4985

A 61 P 11 / 00

A 61 P 21 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)