

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6363744号
(P6363744)

(45) 発行日 平成30年7月25日 (2018. 7. 25)

(24) 登録日 平成30年7月6日 (2018. 7. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 A

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519 Z N A

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 O 5

請求項の数 7 (全 496 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-22640 (P2017-22640)
 (22) 出願日 平成29年2月9日 (2017. 2. 9)
 (62) 分割の表示 特願2014-556711 (P2014-556711)
 の分割
 原出願日 平成25年2月8日 (2013. 2. 8)
 (65) 公開番号 特開2017-122097 (P2017-122097A)
 (43) 公開日 平成29年7月13日 (2017. 7. 13)
 審査請求日 平成29年2月9日 (2017. 2. 9)
 (31) 優先権主張番号 61/597, 523
 (32) 優先日 平成24年2月10日 (2012. 2. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507166346
 ビーティーシー セラピューティクス、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニュー ジャージー O
 7080, サウス プレーンフィールド
 , ミドルセックス ビジネス センター
 , コーポレイト コート 100
 (73) 特許権者 509018384
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 スイス国、ツューハー-4070 バーゼル
 ル、グレンツァッセルシュトラッセ 12
 4

最終頁に続く

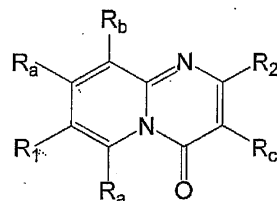
(54) 【発明の名称】 脊髄性筋萎縮症を治療するための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I a 1) の化合物、

【化 1】



(IIa1)

または、その遊離酸、遊離塩基、薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは互変異性体。

(式中、R₁ は、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、トリアゾリジニル、オキサジアゾリジニル、チアジアゾリジニル、テトラゾリジニル、ピラニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、チオピラニル、1, 3-ジオキサニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、

1, 4-ジアゼパニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキサソリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー (1H) -イル、(3 a S, 6 a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー (1H) -イル、(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー (1H) -イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー (2H) -イル、(3 a S, 6 a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー (2H) -イル、(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー (2H) -イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロールー (1H) -イル、(3 a R, 6 a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロールー (1H) -イル、(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロールー (1H) -イル、オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4 a R, 7 a R) -オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4 a S, 7 a S) -オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(7 R, 8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a R) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a R) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (2H) -オン、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、(1 R, 5 S) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エニル、(1 R, 5 S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エニル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、(1 R, 5 S) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、(1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、または6, 9-ジアザスピロ [4. 5] デシルから選択されるヘテロシクリルであり、

ここで、 R_1 は、1つ、2つ、または3つの R_3 置換基によって、および、任意に1つの追加の R_4 置換基によって、任意に置換されているか、

あるいは、 R_1 は、1つ、2つ、3つ、または4つの R_3 置換基によって任意に置換されており、

R_2 は、フェニルであり、

ここで、 R_2 は、1つ、2つ、または3つの R_6 置換基によって、および、任意で、1つの追加の R_7 置換基によって、任意に置換されており、

R_a は、各場合において独立して、水素、ハロゲン、または C_{1-8} アルキルから選択されており、

R_b は、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシであり、

R_c は、水素、ハロゲン、または C_{1-8} アルキルであり、

R_3 は、各場合において独立して、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-8} アルキル、ハロー C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロー C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ-

10

20

30

40

50

C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、[(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-8} アルキル-カルボニル-アミノ、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル-アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、または(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノから選択され、

10

R_4 は、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルキル- C_{1-8} アルキル、 C_{3-14} シクロアルキル-アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル、アリール- C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アリール-スルホニルオキシ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル- C_{1-8} アルキルであり、ここで、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルの各場合は、1つ、2つ、または3つの R_5 置換基によって任意に置換されており、

R_5 は、各場合において独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、ハロ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、または C_{1-8} アルキル-チオから選択され、

20

R_6 は、各場合において独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、ハロ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、または C_{1-8} アルキル-チオから選択され、かつ、

R_7 は、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルキル-オキシ、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールである)

【請求項2】

R_1 は、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (1H) -イル、(3a S, 6a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (1H) -イル、(3a R, 6a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (1H) -イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (2H) -イル、(3a S, 6a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (2H) -イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール- (1H) -イル、(3a R, 6a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール- (1H) -イル、オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4a R, 7a R) -オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4a S, 7a S) -オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン- (2H) -オン、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン- (1H) -イル、(7R, 8a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン- (1H) -イル、(8a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン- (1H) -イル、(8a R) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン- (1H) -イル、(8a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン- (1H) -イル、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、(1R, 5S) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1R, 5S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-2-エニル、(1R, 5S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-2-エニル、9-

30

40

50

アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、(1 R, 5 S) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、(1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノニル、および 6, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デシルから選択されるヘテロシクリルであり、

ここで、ヘテロシクリルの各場合は、1つ、2つ、または3つの R₃ 置換基によって、および、任意に1つの追加の R₄ 置換基によって、任意に置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

上記塩は、塩化物、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩化水素化物、酢酸塩、トリフルオロアセテートまたはトリフルオロ酢酸塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物またはその遊離酸、遊離塩基、薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは互変異性体を含んでおり、

上記化合物または遊離酸、遊離塩基、薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは互変異性体をヒト細胞と接触させることにより、SMN2 遺伝子から転写された mRNA に SMN2 のエクソン7が挿入されることを促進するための、薬学的組成物。

【請求項5】

上記ヒト細胞は、ヒト脊髄性筋萎縮症患者由来のヒト細胞である、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

請求項1に記載の化合物またはその遊離酸、遊離塩基、薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは互変異性体を含んでおり、

上記化合物またはその遊離酸、遊離塩基、薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは互変異性体ヒト細胞と接触させることにより、Smn タンパク質の量を増加させるための、薬学的組成物。

【請求項7】

上記ヒト細胞は、ヒト脊髄性筋萎縮症患者由来のヒト細胞である、請求項6に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本明細書に記載の技術は、米国政府の支援を受けてなされたものではない。

【0002】

〔クロスレファレンス〕

本願は、2012年2月10日に出願された米国仮出願第61/597, 523号に対する優先権の利益を主張する。本明細書において、当該仮出願の全てが、全ての目的において参照により援用される。

【0003】

〔共同研究契約に関する陳述〕

特許請求の範囲に記載の発明の有効出願日において、またはそれ以前において有効であった共同研究契約の1以上の関係者によって、または1以上の関係者を代理して、開示された主題は発展され、特許請求の範囲に記載の発明はなされた。

【0004】

特許請求の範囲に記載の発明は、上記共同研究契約の範囲内にて取り組まれた活動の結果としてなされた。

10

20

30

40

50

【0005】

そして、特許請求の範囲に記載の発明の特許出願は、共同研究契約の関係者の名前を開示しているか、または開示するように補正されている。

【0006】

〔導入〕

本明細書において、脊髄性筋萎縮症を治療するための化合物、当該化合物から得られる組成物、および、それらの使用が提供される。

【0007】

〔背景〕

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、最も広い意味において、筋衰弱および筋萎縮を引き起こす、脊髄および脳幹における進行性の運動ニューロンの喪失によって特徴付けられる遺伝性および後天性の中枢神経系（CNS）疾患の総称を表す。SMAのもっとも一般的な形態は、生存運動ニューロン（SMN）遺伝子における変異によって引き起こされ、幼児から大人まで影響する広い範囲の重症度を示す（Crawford and Pardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97）。

10

【0008】

乳児SMAは、この神経変性障害の最も深刻な形態である。症状としては、筋衰弱、筋肉の緊張低下、弱々しい泣き方、跛行または突然倒れる傾向、哺乳困難または嚥下困難、肺または喉における分泌物の蓄積、摂食困難、および、呼吸器感染症に対する感受性の増加が挙げられる。足は腕よりも弱い傾向があり、頭を上げるまたは起き上がる等の発達における重大な出来事に到達できない。一般的に、症状が早く現れるほど寿命が短くなる。運動ニューロン細胞が劣化した場合、症状はその後まもなく現れる。当該疾患の重症型は、致命的であり、いずれの形態の治療法も知られていない。SMAの原因は、直接的には運動ニューロン細胞の劣化の割合およびその結果の衰弱の重症度に関連している。SMAの重症型を示す幼児は、呼吸をサポートする筋肉の衰弱により、しばしば呼吸器疾患で死ぬ。より軽症型のSMAを示す子供は、特に軽症型の範囲内でより重症である場合、幅広い医療支援を必要とし得るものの、より長生きする。SMAの障害の臨床的範囲は、以下の5つのグループに分類される。

20

【0009】

（a）0型SMA（子宮内SMA）は、当該疾患の最も深刻な形態であり、生まれる前に始まる。通常、0型SMAの最初の症状は、妊娠30～36週の間に初めて見られる胎児の動きの減少である。生まれた後、新生児はほとんど動かず、嚥下および呼吸が困難である。

30

【0010】

（b）1型SMA（乳児SMAまたはウェルドニッヒ・ホフマン病）は、典型的には0～6か月の間に症状が現れる。この型のSMAもまた非常に重症である。患者は全く座ることができず、人工呼吸器のサポートがなければ最初の2年以内に通常死ぬ。

【0011】

（c）2型SMA（中間SMA）は、発症年齢が7～18か月である。患者は支えられなくても座る能力を得ることができるが、人の手を借りずに立ったり歩いたりすることは全くできない。このグループの予後は、呼吸器の障害の程度に大きく依存する。

40

【0012】

（d）3型SMA（若年性SMAまたはクーゲルベルグ・ヴェランダー病）は一般的に18か月後に診断される。3型SMAの個体は、病気の経過においてある時期は独立して歩くことができるが、しばしば青年または大人になってからは車いすに束縛される。

【0013】

（e）4型SMA（成人発症SMA）。衰弱が通常、青年期後期に、舌、手または足において始まり、その後、体の他の領域に進行する。成人発症SMAの経過はより遅く、推定寿命に影響はほとんどないか、または全くない。

【0014】

50

SMN遺伝子は、連鎖解析によって染色体5qの複合領域にマッピングされている。ヒトにおいて、当該領域は、およそ50万塩基対(500kb)の逆位重複を含み、その結果、SMN遺伝子のほぼ同一のコピーが2つもたらされる。SMAは、両方の染色体において当該遺伝子のテロメアのコピー(SMN1)の不活性化変異または欠失の結果、SMN1遺伝子の機能が失われることにより引き起こされる。しかしながら、全ての患者は当該遺伝子のセントロメアのコピー(SMN2)を保持しており、SMA患者におけるSMN2遺伝子のコピー数は一般的に疾患の重症度と逆の相関を有している；すなわち、重症度が低いSMAを示す患者は、より多くのSMN2のコピーを有する。それにもかかわらず、エクソン7におけるCからTへの翻訳のサイレント変異によって引き起こされるエクソン7の選択的スプライシングのため、SMN2はSMN1の機能の喪失を完全に補うことはできない。結果として、SMN2から産生された転写産物の大部分は、エクソン7を失っており(SMN2Δ7)、機能が低下し、急速に分解される短縮されたSmnタンパク質をコードする。

10

【0015】

Smnタンパク質は、RNAのプロセッシングおよび代謝において役割を果たすと考えられており、snRNPと呼ばれる特定のクラスのRNA-タンパク質複合体の集合を媒介するという、よく特徴付けられた機能を有する。Smnは運動ニューロンにおいて他の機能を有するかもしれないが、運動ニューロンの選択的な変性の防止における役割は十分に確立されていない。

20

【0016】

多くの場合、SMAは、遺伝子テストにより決定される、SMN1遺伝子におけるエクソン7の全てのコピーが存在しないことによって、臨床的症状に基づいて診断される。しかしながら、およそ5%のケースにおいて、SMAは、SMN1遺伝子全体の欠失以外、またはSMN1遺伝子のエクソン7全体の欠失以外の変異によって引き起こされており、既知のものもあれば、まだ定義されていないものもある。いくつかのケースにおいて、SMN1遺伝子テストが実現不可能であるか、SMN1遺伝子配列が何の異常も示さない場合、筋電図検査(EMG)または筋生検等の他の試験が示され得る。

【0017】

SMA患者に対する現在の医療的ケアは、呼吸管理、栄養療法およびリハビリテーションを含む支持療法に限定されている；当該疾患の根本的な原因に対処するための薬剤は知られていない。SMAの現在の治療法は、慢性的な運動単位の喪失による副次的効果の予防および管理からなる。1型SMAにおける主要な管理上の問題は、このケースの大部分における主な死因である呼吸器系疾患の予防および早期治療である。SMAに苦しむ一部の幼児は成長して大人になるが、1型SMAを示す幼児は、2年未満の推定寿命である。

30

【0018】

SMAにおいていくつかのマウスモデルが開発されている。特にSMNΔ7モデル(Le et al., Hum. Mol. Genet., 2005, 14:845)は、SMN2遺伝子と、SMN2Δ7cDNAのいくつかのコピーとを両方有しており、1型SMAの表現型の特徴の多くを再現している。SMNΔ7モデルは、SMN2の発現の研究、並びに運動機能および生存の評価の両方に使用され得る。C/Cアレルマウスモデル(Jackson Laboratory 系統番号008714)は、SMN2全長(SMN2FL)mRNAおよびSmnタンパク質の両方のレベルが低下したマウスを用いて、重症度の低いSMA疾患モデルを提供する。C/Cアレルマウス表現型は、SMN2遺伝子、および、選択的スプライシングを受けるハイブリッドmSmn1-SMN2遺伝子を有するが、明らかな筋衰弱は有さない。C/Cアレルマウスモデルは、SMN2の発現の研究に使用される。

40

【0019】

SMAの遺伝的根拠および病態生理学的研究の理解が改善された結果、治療のためのいくつかの戦略が探求されているが、臨床ではまだ成功が実証されていない。

【0020】

ウイルス送達ベクターを使用したSMN1の遺伝子置換、および、分化したSMN1+

50

／＋幹細胞を使用した細胞の置換は、SMAの動物モデルにおいて効果が実証されている。安全性および免疫反応の決定、ならびに、これらの方法がヒトに適用される前に新生児の段階での治療の開始の要件に取り組むためには、さらなる研究が必要である。

【0021】

培養細胞におけるSMN2の選択的スプライシングの修正はまた、治療剤としての合成核酸を使用することにより達成されている：(i) SMN2プレmRNAにおける配列因子をターゲットとし、スプライシング反応の結果を全長SMN2 mRNAの生成へとシフトさせるアンチセンスオリゴヌクレオチド(Passini et al., Sci. Transl. Med., 2011, 3:72ra18;および Hua et al., Nature, 2011, 478:123)、および(ii) スプライシングにおいて変異断片を置換する完全な機能性RNA配列を提供し、全長SMN1 mRNAを生成するトランススプライシングRNA分子(Coady and Lorson, J Neurosci., 2010, 30:126)。

10

【0022】

探究中の他の方法としては、Smnレベルを増加させる、残りのSmnの機能を増強する、またはSmnの喪失を補う薬剤を探すことが挙げられる。アミノグリコシドは、異常な終止コドン翻訳において読み通すことを促進することによって、SMN2Δ7mRNAから産生された安定したSmnタンパク質の発現を促進することが示されているが、中枢神経系への浸透が乏しく、繰り返し投与した場合毒性を有する。アクラルピシン等の化学療法薬は、細胞培養物においてSmnタンパク質を増加させることが示されている；しかしながら、当該薬剤の毒性プロファイルが、SMA患者における長期的使用を妨げている。SMAの治療のための臨床研究中のいくつかの薬剤は、SMN2遺伝子から転写されるRNAの全量を増加させることを意図して、ヒストン脱アセチル化酵素(「HDAC」)阻害剤(例えば、ブチラート、バルプロ酸、およびヒドロキシウレア)、およびmRNAスタビライザー(Rep lig en製のmRNAデキャッピング阻害剤RG3039)等の転写活性化因子を含んでいる。しかしながら、HDAC阻害剤またはmRNAスタビライザーの使用は、SMAの根本的な原因に対処しておらず、その結果、ヒトにおける潜在的な安全の問題とともに、転写および遺伝子発現の全体的な増加をもたらす得る。

20

【0023】

他の方法において、オレスキシム等の神経保護剤が研究のために選択されている。当該戦略は、SMAの治療のために機能的なSmnを産生の増加を目的としたものではないが、代わりにSmn欠損型運動ニューロンを神経変性から保護するために検討されている。

30

【0024】

SMN2遺伝子から転写されたRNAへのSMNのエクソン7の挿入を増加する化合物を同定するために設計されたシステム、ならびにそれによって同定された特定のベンゾオキサゾール化合物およびベンズイソオキサゾール化合物が国際出願番号PCT/US2009/003238(出願日：2009年5月27日、国際公開番号WO2009/151546および米国公開番号US2011/0086833として公開されている)に記載されている。SMN2Δ7mRNAから安定化されたSmnタンパク質を産生する化合物を同定するために設計されたシステム、および、それによって同定された特定のイソインドリノン化合物が、国際出願番号PCT/US2009/004625(出願日：2009年8月13日、国際公開番号WO2010/019236および米国公開番号US2011/0172284として公開されている)に記載されている。上述の文献のそれぞれは、全ての目的のためにその全体が本明細書において援用される。

40

【0025】

本明細書において参照される全ての他の文献は、あたかも完全に本明細書において説明されたかのように、参照によって本願に援用される。

【0026】

SMAの遺伝的な根拠および病態生理学的研究の理解は前進しているにもかかわらず、最も悲惨な幼児期の神経系疾患の一つである脊髄性筋萎縮症の経過を変化させる化合物を同定する必要がある。

50

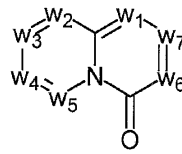
【0027】

〔概要〕

一局面において、本明細書では、式（I）の化合物、

【0028】

【化1】



(I)

10

【0029】

または、当該化合物の一形態が提供される。上記 w_1 、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 、 w_6 および w_7 は本明細書において定義されている通りである。一実施形態において、本明細書では、式（I）の化合物または当該化合物の一形態、および薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる薬学的組成物が提供される。特定の実施形態において、本明細書では、脊髄性筋萎縮症（SMA）を治療するための、式（I）の化合物もしくは当該化合物の一形態、またはそれらの薬学的組成物が提供される。

【0030】

SMAは、SMN1遺伝子の欠失または変異により、SMN欠損運動ニューロンの選択的変性がもたらされることによって引き起こされる。ヒト被験体はSMN2遺伝子のいくつかのコピーを保持しているものの、SMN2から発現された少量の機能性Smnタンパク質は、SMN1遺伝子から発現されているSmnの喪失を十分に補っていない。本明細書に記載される上記化合物、その組成物およびそれらの利用は、部分的には、式（I）の化合物がSMN2ミニ遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を増加させるという出願人による発見に基づいている。当該ミニ遺伝子は、SMN2転写産物の大部分におけるエクソン7のスキッピングをもたらすSMN2のエクソン7の選択的スプライシング反応を再現する。そのため、式（I）の化合物または当該化合物の一形態は、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を調節するために使用され得る。出願人はまた、式（I）の化合物がSMN1ミニ遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を増加させることを見出した。そのため、式（I）の化合物または当該化合物の一形態は、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を調節するために使用され得る。

20

30

【0031】

特定の実施形態において、本明細書では、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を調節するために使用され得る式（I）の化合物または当該化合物の一形態が提供される。別の特定の実施形態において、本明細書では、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を調節するために使用され得る式（I）の化合物または当該化合物の一形態が提供される。さらに別の実施形態において、本明細書では、SMN1遺伝子およびSMN2遺伝子のそれぞれから転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7およびSMN2のエクソン7の挿入を調節するために使用され得る式（I）の化合物または当該化合物の一形態が提供される。

40

【0032】

別の局面において、本明細書では、SMAを治療するための式（I）の化合物または当該化合物の一形態の使用が提供される。特定の実施形態において、本明細書では、治療を必要としているヒト被験体においてSMAを治療するための方法であって、当該被験体へ式（I）の化合物または当該化合物の一形態の有効量を投与する工程を含んでいる方法が提供される。式（I）の化合物または当該化合物の一形態は、好ましくは、薬学的組成物中にてヒト被験体へ投与される。別の特定の実施形態において、本明細書では、SMAを治療するための式（I）の化合物の使用であって、当該化合物が、SMN2遺伝子から転

50

写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する使用を提供する。理論によって制限されることなく、式(I)の化合物は、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進し、且つ、SMN2遺伝子から産生されるSmnタンパク質のレベルを増加させ、それゆえに、治療を必要としているヒト被験体においてSMAを治療するために使用され得る。

【0033】

別の局面において、本明細書では、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号1、7、8、11もしくは13、および／もしくは、配列番号2、9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）、ならびに当該プライマーおよび／またはプローブの使用が提供される。特定の実施形態において、本明細書では、配列番号1、2、3、7、8、9、10、11、12または13を含む単離されたヌクレオチド配列が提供される。別の特定の実施形態において、本明細書では、実質的に配列番号1、2、3、7、8、9、10、11、12または13からなる単離されたヌクレオチド配列が提供される。別の特定の実施形態において、本明細書では、配列番号1、2、3、7、8、9、10、11、12または13からなる単離されたヌクレオチド配列が提供される。

10

【0034】

特定の実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7および／またはSMN2のエクソン7を含まないmRNAの量は、本明細書に開示されているように、SMAのバイオマーカーとして使用され得る。他の実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量は、本明細書に開示されているように、化合物を用いて患者を治療するためのバイオマーカーとして使用され得る。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。別の特定の実施形態において、上記患者はSMA患者ではない。

20

【0035】

特定の実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量は、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7および／またはSMN2のエクソン7を含まないmRNAの量と同様に、本明細書に開示されているように、化合物を用いて患者を治療するためのバイオマーカーとして使用され得る。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。別の特定の実施形態において、上記患者はSMA患者ではない。

30

【0036】

これらの実施形態に従えば、後述のSMNプライマーおよび／またはSMNプローブは、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、または含まないmRNAの量を評価および／または定量するために、PCR（例えばqPCR）、ローリングサークル増幅法およびRT-PCR（例えばエンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）等のアッセイにおいて使用され得る。

40

【0037】

特定の実施形態において、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号1、7、8、11もしくは13、および／もしくは、配列番号2、9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）は、化合物（例えば、式(I)の化合物または当該化合物の一形態）が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するために、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンプロットまたはサザンプロット等のアッセイ（例えば、生物学的実施例にて後述するアッセイ）において使用される。

【0038】

50

特定の実施形態において、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号1、7、8、11もしくは13、および／もしくは、配列番号2、9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）は、化合物（例えば、式（I）の化合物または当該化合物の一形態）が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するために、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットまたはサザンブロット等のアッセイ（例えば、生物学的実施例にて後述するアッセイ）において使用される。

【0039】

特定の実施形態において、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号1、7、8、11もしくは13、および／もしくは、配列番号2、9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）は、化合物（例えば、式（I）の化合物または当該化合物の一形態）が、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するために、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットまたはサザンブロット等のアッセイ（例えば、生物学的実施例にて後述するアッセイ）において使用される。

【0040】

別の実施形態において、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号7、11もしくは13、および／もしくは、配列番号9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）は、患者のサンプルにおける、SMN2遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量をモニタリングするために、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットまたはサザンブロット等のアッセイ（例えば、生物学的実施例にて後述するアッセイ）において使用される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。別の特定の実施形態において、上記患者はSMA患者ではない。

【0041】

別の実施形態において、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号7、11もしくは13、および／もしくは、配列番号9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）は、患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量をモニタリングするために、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットまたはサザンブロット等のアッセイ（例えば、生物学的実施例にて後述するアッセイ）において使用される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。別の特定の実施形態において、上記患者はSMA患者ではない。

【0042】

別の実施形態において、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号7、11もしくは13、および／もしくは、配列番号9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）は、患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写され、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量をモニタリングするために、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットまたはサザンブロット等のアッセイ（例えば、生物学的実施例にて後述するアッセイ）において使用される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。別の特定の実施形態において、上記患者はSMA患者ではない。

【0043】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号7、8、11もしくは13、および／もしくは、配列番号9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）は、化合物（例えば、式（I）の化合物または当該化合物の一形態）に対する患者の応答をモニタリングするために、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットまたはサザンブロット等のアッセイ（例えば、生物学的実施例にて後述するアッセイ）において使用される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。別の特定の実施形態において、上記患者はSMA患者ではない。

【0044】

別の実施形態において、本明細書では、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するための方法が提供される。当該方法は、（a）本明細書または国際出願番号PCT/US2009/004625（出願日：2009年8月13日、国際公開番号WO2010/019236として公開されている）もしくは米国公開番号US2011/0172284に記載のSMN2ミニ遺伝子から転写されたmRNAを、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の存在下にて、例えばRT-PCR、RT-qPCR、PCR、エンドポイントRT-PCR、qPCRまたはローリングサークル増幅法のために適用可能な成分とともに、本明細書に記載のプライマー（例えば、配列番号1および／または2）と接触させる工程；および、（b）上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を含んでいる。ここで、（1）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が増加している場合は、化合物が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進することを示し、（2）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量の変化がない場合または実質的に変化がない場合は、化合物が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進しないことを示している。

【0045】

別の実施形態において、本明細書では、化合物（本明細書に開示されている式（I）の化合物）が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するための方法が提供される。当該方法は、（a）国際出願番号PCT/US2009/004625（出願日：2009年8月13日、国際公開番号WO2010/019236として公開されている）または米国公開番号US2011/0172284に記載のSMN1ミニ遺伝子から転写されたmRNAを、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の存在下にて、例えばRT-PCR、RT-qPCR、PCR、エンドポイントRT-PCR、qPCRまたはローリングサークル増幅法のために適用可能な成分とともに、本明細書に記載のプライマー（例えば、配列番号1および／または2）と接触させる工程；および、（b）上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を含んでいる。ここで、（1）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量が増加している場合は、化合物が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進することを示し、（2）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量の変

化がない場合または実質的に変化がない場合は、化合物が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進しないことを示している。

【0046】

別の実施形態において、本明細書では、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するための方法が提供される。当該方法は、（a）本明細書または国際出願番号PCT/US2009/004625（出願日：2009年8月13日、国際公開番号WO2010/019236として公開されている）もしくは米国公開番号US2011/0172284に記載のSMN2ミニ遺伝子から転写されたmRNAを、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の存在下にて、例えばRT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンブロットまたはサザンブロットのために適用可能な成分とともに、本明細書に記載のプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；および、（b）上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を含んでいる。ここで、（1）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が増加している場合は、化合物が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進することを示し、（2）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量の変化がない場合または実質的に変化がない場合は、化合物が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進しないことを示している。

【0047】

別の実施形態において、本明細書では、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するための方法が提供される。当該方法は、（a）国際出願番号PCT/US2009/004625（出願日：2009年8月13日、国際公開番号WO2010/019236として公開されている）または米国公開番号US2011/0172284に記載のSMN1ミニ遺伝子から転写されたmRNAを、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の存在下にて、例えばRT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンブロットまたはサザンブロットのために適用可能な成分とともに、本明細書に記載のプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；および、（b）上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を含んでいる。ここで、（1）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量が増加している場合は、化合物が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進することを示し、（2）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量の変化がない場合または実質的に変化がない場合は、化合物が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進しないことを示している。

【0048】

別の実施形態において、本明細書では、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するための方法が提供される。当該方法は、（a）本明細

書または国際出願番号PCT/US2009/004625（出願日：2009年8月13日、国際公開番号WO2010/019236として公開されている）もしくは米国公開番号US2011/0172284に記載のSMN2ミニ遺伝子から転写されたmRNAを、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の存在下にて、例えばRT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンブロットまたはサザンブロットのために適用可能な成分とともに、本明細書に記載のプライマー（例えば、配列番号1および／または2）および／または本明細書に記載のプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；および、（b）上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を含んでいる。ここで、（1）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が増加している場合は、化合物が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進することを示し、（2）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量の変化がない場合または実質的に変化がない場合は、化合物が、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進しないことを示している。

10

【0049】

20

別の実施形態において、本明細書では、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するための方法が提供される。当該方法は、（a）国際出願番号PCT/US2009/004625（出願日：2009年8月13日、国際公開番号WO2010/019236として公開されている）または米国公開番号US2011/0172284に記載のSMN1ミニ遺伝子から転写されたmRNAを、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の存在下にて、例えばRT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンブロットまたはサザンブロットのために適用可能な成分とともに、本明細書に記載のプライマー（例えば、配列番号1および／または2）および／または本明細書に記載のプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；および、（b）上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を含んでいる。ここで、（1）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量が増加している場合は、化合物が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進することを示し、（2）上記化合物の非存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、上記化合物の存在下における、上記ミニ遺伝子から転写され、SMN1のエクソン7を含んでいるmRNAの量の変化がない場合または実質的に変化がない場合は、化合物が、SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進しないことを示している。

30

40

【0050】

別の局面において、本明細書では、生物学的実施例にて後述するプライマーおよび／またはプローブ（例えば、配列番号1、7、8、11もしくは13、および／もしくは、配列番号2、9もしくは12等のSMNプライマー、ならびに／または、配列番号3もしくは10等のSMNプローブ）を含んでいるキット、および、その利用が提供される。

【0051】

〔図面の簡単な説明〕

図1は、生物学的実施例1にて参照され、SMN2-Aミニ遺伝子コンストラクトの模

50

式図であり、2つの選択的にスプライシングされたmRNA転写産物を生成する：エクソン7を含んでいる全長mRNAおよびエクソン7を含んでいないΔ7mRNA。核の残基48の後にSMN2-Aのエクソン7へと挿入されたアデニンヌクレオチドは、文字「A」によって表される。あるいは、当該ヌクレオチドはシトシンまたはチミンであり得る。核の残基48の後への1つのヌクレオチド（A、CまたはT）の挿入に起因して、全長mRNAは、SMNオープンリーディングフレームにおいて終止コドンを含まず、一方、Δ7mRNAは、エクソン8において「終止」との記載によって示された終止コドンを含む。

【0052】

図2は、生物学的実施例1にて参照され、SMN2-Aミニ遺伝子コンストラクトに由来するミニ遺伝子のDNA配列（配列番号21）を提供する（図2a）。図2bに示されているように、以下のサブ配列が見出される：

1-70：5'UTR（deg）；
71-79：エクソン6：開始コドンおよびBamHIサイト（atgggatcc）；
80-190：エクソン6；
191-5959：イントロン6；
5960-6014：エクソン7およびアデニンヌクレオチド「A」挿入（6008位）
6015-6458：イントロン7；
6459-6481：エクソン8の一部；
6482-8146：BamHIサイト（5'側の配列）、コドン2によって開始されるルシフェラーゼをコードする配列（開始コドンを含んでいない）、NotIサイト（3'側の配列）、TAA終止コドン；および、
8147-8266：3'UTR（deg）。

【0053】

ミニ遺伝子のSMN1版を生成するために、SMN2-Aミニ遺伝子コンストラクトのエクソン7の6番目のヌクレオチド（チミン残基）が、部位特異的突然変異誘発法を用いてシトシンへと変異させられた。従って、SMN2-Aミニ遺伝子コンストラクトと同様に、SMN1ミニ遺伝子コンストラクトは、エクソン7の核の残基48の後に挿入された単一のアデニン残基を含む。SMN1ミニ遺伝子コンストラクトは、SMN1-Aと称される。同様に、SMN1ミニ遺伝子コンストラクトにおいて、エクソン7の核の残基48の後に挿入されたヌクレオチドは、二者択一的にシトシンまたはチミンから選択されてもよい。

【0054】

図3は、生物学的実施例2にて参照され、化合物6（図3a）の濃度を上昇させながら24時間処理した細胞および化合物170（図3b）の濃度を上昇させながら24時間処理した細胞における、SMN2ミニ遺伝子の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2ミニ遺伝子mRNAのレベルは、逆転写定量PCR（RT-qPCR）を用いて定量された。化合物を用いて処理したサンプル中の全長SMN2ミニ遺伝子mRNAのレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

【0055】

図4は、生物学的実施例3にて参照され、化合物6（図4a）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞および化合物170（図4b）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞における、SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2mRNAおよびΔ7SMN2mRNAのレベルは、RT-qPCRを用いて定量された。化合物を用いて処理したサンプル中の全長SMN2mRNAおよびΔ7SMN2mRNAのレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

【0056】

図5は、生物学的実施例4にて参照され、化合物6（図5a）の濃度を上昇させながら

10

20

30

40

50

24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞および化合物170（図5b）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞における、SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAは、逆転写-エンドポイントPCR（RT-PCR）を用いて増幅され、PCR産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するRNAの量に比例している。

【0057】

図6は、生物学的実施例5にて参照され、10mg/kgの化合物6（図6a）を用いて1日あたり2回（BID）、10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170（図6b）を用いて1日あたり2回、10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳および筋肉組織中の（SMN2遺伝子およびハイブリッドマウスSmn1-SMN2遺伝子の両方における）SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルは、RT-qPCRを用いて定量され、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAの量を合わせて1とし、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAの量の割合を計算した。

【0058】

図7は、生物学的実施例6にて参照され、10mg/kgの化合物6（図7a）を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170（図7b）を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳および筋肉組織中の（SMN2遺伝子およびハイブリッドマウスSmn1-SMN2遺伝子の両方における）SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAは、RT-PCRを用いて増幅された。PCR産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するRNAの量に比例している。

【0059】

図8は、生物学的実施例7にて参照され、化合物6（図8a）を用いて48時間処理したSMA1型ヒト線維芽細胞および化合物170（図8b）を用いて48時間処理したSMA1型ヒト線維芽細胞における、Smnタンパク質の発現の、投与量に依存した増加を示している。

【0060】

図9は、生物学的実施例8にて参照され、化合物6（図9a）を用いて48時間処理したSMA1型患者の線維芽細胞および化合物170（図9b）を用いて48時間処理したSMA1型患者の線維芽細胞における、核スペckル数（gems）の増加を示している。スペckルは、蛍光顕微鏡を用いて計数した。化合物を用いて処理したサンプル中のスペckルの数は、媒体を用いて処理したサンプル中のスペckルの数に対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

【0061】

図10は、生物学的実施例9にて参照され、化合物6（図10）を用いて処理した1型SMA患者の線維芽細胞から生成されたiPS細胞から生成された運動ニューロンにおける、Smnタンパク質の発現の増加（黒い丸）を示している。Smnタンパク質のレベルは、Smn免疫染色法および共焦点蛍光顕微鏡を用いて定量した。化合物を用いて処理したサンプル中のSmnタンパク質のレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

【0062】

図11は、生物学的実施例11にて参照され、100mg/kgの化合物6（図11a、n=10）を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/Cアレル

10

20

30

40

50

SMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170（図11b、n=5）を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳、脊髄及び筋肉組織中のSmnタンパク質の発現の増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.001$ である場合に3つの星（***）を用いて示されている。

【0063】

図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12a；脊髄、図12b；筋肉、図12c；および皮膚、図12d、n=6~9）および化合物170を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12e；脊髄、図12f；および筋肉、図12g、n=7）のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$ である場合に1つの星（*）、 $p < 0.01$ である場合に2つの星（**）、 $p < 0.001$ である場合に3つの星（***）を用いて示されている。

10

【0064】

図13は、生物学的実施例13にて参照され、化合物6（図13a）を用いて出生後（PND）59日まで処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルおよび化合物170（図13b）を用いてPND92日まで処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの体重の差異を示している。

20

【0065】

図14は、生物学的実施例14にて参照され、化合物6（図14a）を用いて処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルおよび化合物170（図14b）を用いて処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの立ち直り反射の改善を示している。

【0066】

図15は、生物学的実施例15にて参照され、化合物6（図15a）を用いて処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルおよび化合物170（図15b）を用いて処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの生存率の改善を示している。

30

【0067】

図16は、生物学的実施例15にて参照され、化合物6を用いてPND156日まで処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデル（図16a）、および、化合物170を用いてPND185日まで処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの脳、脊髄および筋肉組織中のSmnタンパク質の発現における、媒体を用いて処理した、年齢が一致したヘテロ接合のマウスと比較した増加をそれぞれ示している。

【0068】

図17は、生物学的実施例16にて参照され、化合物6（図17a）を用いて7時間にわたって処理したHEK293Hヒト細胞および化合物170（図17b）を用いて7時間にわたって処理したHEK293Hヒト細胞における、投与量に依存したSMN1ミニ遺伝子FLmRNAの増加、および、投与量に依存したSMN1ミニ遺伝子Δ7mRNAの減少を示している。全長SMN1ミニ遺伝子mRNAおよびΔ7SMN1ミニ遺伝子mRNAはそれぞれ、RT-PCRを用いて増幅され、その結果得られたPCR産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長SMN1ミニ遺伝子mRNAおよびΔ7SMN1ミニ遺伝子mRNAに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するRNAの量に比例している。

40

【0069】

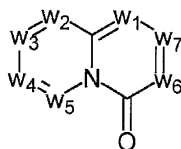
〔詳細な説明〕

本明細書に提供されるのは、式（I）の化合物、

【0070】

50

【化 2】



(I)

【0071】

または、その一形態であり、ここで、

w_1 および w_5 は、独立して $C-R_a$ または N であり、

w_2 は $C-R_b$ または N であり、

w_3 、 w_4 および w_7 は、独立して $C-R_1$ 、 $C-R_2$ 、 $C-R_a$ または N であり、

w_6 は $C-R_1$ 、 $C-R_2$ 、 $C-R_c$ または N であり、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であり、

w_1 、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つ、2 つまたは 3 つは、任意で N であり得るという条件にて

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ であり、

R_1 は、 C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)- C_{1-8} アルコキシ、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルケニル、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルケニル、ハロ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

$-C_{1-8}$ アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリール-アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、または(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキルであり、

ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、1つ、2つ、または3つの R_3 置換基、および、任意に1つの追加の R_4 置換基によって、任意に置換されているか、

あるいは、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、1つ、2つ、3つ、または4つの R_3 置換基によって任意に置換されており、

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、

ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は、1つ、2つ、または3つの R_6 置換基、および、任意で、1つの追加の R_7 置換基によって、任意に置換されており、

R_a は、各場合において独立して、水素、ハロゲン、または C_{1-8} アルキルから選択されており、

R_b は、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシであり、

R_c は、水素、ハロゲン、または C_{1-8} アルキルであり、

R_3 は、各場合において独立して、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、 C_{1-8} アルキル、ハロ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル)₂-ア

10

20

30

40

50

ミノ、アミノ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル、アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ、[(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル]₂-アミノ、(C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)アミノ、[(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル](C₁₋₈アルキル)アミノ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、(C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)アミノ、C₁₋₈アルキル-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-アミノ、ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ、(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、または(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)アミノから選択され、

10

R₄は、C₃₋₁₄シクロアルキル、C₃₋₁₄シクロアルキル-C₁₋₈アルキル、C₃₋₁₄シクロアルキル-アミノ、アリール-C₁₋₈アルキル、アリール-C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、アリール-スルホニルオキシ-C₁₋₈アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル-C₁₋₈アルキルであり、ここで、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルの各場合は、1つ、2つ、または3つのR₅置換基によって任意に置換されており、

R₅は、各場合において独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、またはC₁₋₈アルキル-チオから選択され、

20

R₆は、各場合において独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、またはC₁₋₈アルキル-チオから選択され、かつ、

R₇は、C₃₋₁₄シクロアルキル、C₃₋₁₄シクロアルキル-オキシ、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールである。

30

【0072】

〔実施形態〕

式(I)の化合物の一実施形態において、w₁はC-R_aである。

【0073】

式(I)の化合物の別の実施形態において、w₁はNである。

【0074】

式(I)の化合物の一実施形態において、w₂はC-R_bである。

【0075】

式(I)の化合物の別の実施形態において、w₂はNである。

【0076】

式(I)の化合物の一実施形態において、w₃はC-R_aである。

40

【0077】

式(I)の化合物の別の実施形態において、w₃はNである。

【0078】

式(I)の化合物の一実施形態において、w₄はC-R_aである。

【0079】

式(I)の化合物の別の実施形態において、w₄はNである。

【0080】

式(I)の化合物の一実施形態において、w₅はC-R_aである。

【0081】

50

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 w_5 は N である。

【0082】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_6 は $C-R_c$ である。

【0083】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 w_6 は N である。

【0084】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_7 は $C-R_a$ である。

【0085】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 w_7 は N である。

【0086】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり w_6 は $C-R_2$ である

10

。

【0087】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり w_6 は $C-R_1$ である。

【0088】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり w_7 は $C-R_2$ である

。

【0089】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり w_7 は $C-R_1$ である。

20

【0090】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0091】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0092】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

30

【0093】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0094】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_1 および w_2 は N である。

【0095】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_1 および w_3 は N である。

40

【0096】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_1 および w_4 は N である。

【0097】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_1 および w_5 は N である。

【0098】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_1 および w_6 は N である。

【0099】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 w_1 および w_7 は N である。

【0100】

50

式 (I) の化合物の一実施形態において、

R_1 は、 C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、(C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)- C_{1-8} アルコキシ、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{2-8} アルケニル、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{2-8} アルケニル、ハロ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ-(C_{1-8} アルキル)アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル)₂-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アル

10

20

30

40

50

キル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリール-アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、または(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキルであり、

ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0101】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノ、アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルコキシ、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルケニル、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルケニル、ハロ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル

10

20

30

40

50

C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキルまたは(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル；ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0102】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、

R_1 は、 C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、(C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノ、アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルコキシ、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{2-8} アルケニル、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{2-8} アルケニル、ハロ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8}

10

20

30

40

50

$1-8$ アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノまたは [(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノである。

【0103】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、

R_1 は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリール-アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキルまたは (ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキルであり；ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0104】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、

R_1 は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) 2 -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニルまたはヘテロシクリル-カルボニル-オキシである；ここで、ヘテロシクリルの場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0105】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、 R_1 は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されているヘテロシクリルである。

【0106】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている C_{3-14} シクロアルキルである。

【0107】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、

R₁ は、アリーール-C₁₋₈ アルキル-アミノ、(アリーール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ、(アリーール-C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル)アミノ、アリーール-C₁₋₈ アルキル-アミノ-C₁₋₈ アルキル、(アリーール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈ アルキルまたは(アリーール-C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル)アミノ-C₁₋₈ アルキル；ここで、アリーールの場合は、R₃ 置換基およびR₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0108】

式(I)の化合物の他の実施形態において、R₁ は、R₃ 置換基およびR₄ 置換基によって、任意に置換されているアリーール-C₁₋₈ アルキル-アミノである。

【0109】

式(I)の化合物の他の実施形態において、

R₁ は、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルキル、ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルコキシ、ヘテロアリーール-アミノ、ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルキル-アミノ、(ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ、(ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル)アミノ、ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルキル-アミノ-C₁₋₈ アルキル、(ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈ アルキルまたは(ヘテロアリーール-C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル)アミノ-C₁₋₈ アルキルである；ここで、ヘテロシクリル、C₃₋₁₄ シクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールの各場合は、R₃ 置換基およびR₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0110】

式(I)の化合物の他の実施形態において、R₁ は、R₃ 置換基およびR₄ 置換基によって、任意に置換されているヘテロアリーールである。

【0111】

式(I)の化合物の他の実施形態において、

R₁ は、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-(1H)-イル、(3a S, 6a S)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-(1H)-イル、(3a R, 6a R)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-(1H)-イル、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-(2H)-イル、(3a S, 6a S)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-(2H)-イル、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-(1H)-イル、(3a R, 6a S)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-(1H)-イル、オクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジニル、(4a R, 7a R)-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジニル、(4a S, 7a S)-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジニル、ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-(2H)-オン、ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-(1H)-イル、(7R, 8a S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-(1H)-イル、(8a S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-(1H)-イル、(8a R)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-(1H)-イル、(8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-(1H)-イル、(8a R)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-(1H)-イル、オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル、(1R, 5S)-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、(1R, 5S)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-エニル、(1R, 5S)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-エニル、9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノニル、(1R, 5S)-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクチル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、(1R, 5S)-3, 8-ジアザ

10

20

30

40

50

ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4-ジアザビスクロ [3. 2. 2] ノニル、アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニルまたは6, 9-ジアザスピロ [4. 5] デシルから選択されるヘテロシクリルである；ここで、ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基およびR₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0112】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、

R₁ は、アゼチジン-1-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、ピロリジン-1-イル、10
 ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、1, 4-ジアゼパン-1-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-5-イル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H)-イル、(3 a S, 6 a S)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H)-イル、(3 a S, 6 a S)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、(3 a R, 6 a R)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H)-イル、(3 a R, 6 a S)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H)-イル、オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-5-イル、オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル、(4 a R, 7 a R)-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル、(4 a S, 7 a S)-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6 (2H)-オン、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル、(7 R, 8 a S)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル、(8 a S)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル、(8 a R)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル、(8 a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イル、3-アザビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル、8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル、(1 R, 5 S)-8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル、8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクター-2-エン-3-イル、(1 R, 5 S)-8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクター-2-エン-3-イル、9-アザビスクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル、(1 R, 5 S)-9-アザビスクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル、2, 5-ジアザビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル、(1 S, 4 S)-2, 5-ジアザビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル、2, 5-ジアザビスクロ [2. 2. 1] オクター-2-イル、3, 8-ジアザビスクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル、(1 R, 5 S)-3, 8-ジアザビスクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル、1, 4-ジアザビスクロ [3. 2. 2] ノナ-4-イル、アザスピロ [3. 3] ヘプター-2-イル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプター-2-イル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナ-7-イル、5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナ-8-イル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナ-2-イルまたは6, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカー9-イルから選択されるヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基およびR₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0113】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、

R₁ は、4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、(3 a S, 6 a S)-1-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、(3 a S, 6 a S)-5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H)-イル、(3 a R, 6 a R)-1-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-5 (1H)-イル、(3 a R, 6 a S)-5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H)-イル、(3 a R, 6 a S)-5-(2-ヒドロキシエチル) ヘキサヒドロピロロ [50

3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル、(3 a R, 6 a S) -5 - (プロパン-2 -イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル、(3 a R, 6 a S) -5 -エチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル、(4 a R, 7 a R) -1 -メチルオクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6 -イル、(4 a R, 7 a R) -1 -エチルオクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6 -イル、(4 a R, 7 a R) -1 - (2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6 -イル、(4 a S, 7 a S) -1 -メチルオクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6 -イル、(4 a S, 7 a S) -1 - (2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6 -イル、(7 R, 8 a S) -7 -ヒドロキシヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル、(8 a S) -8 a -メチルオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル、(8 a R) -8 a -メチルオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル、(1 R, 5 S, 6 s) -6 - (ジメチルアミノ) -3 -アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3 -イル、(1 R, 5 S) -8 -メチル-8 -アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3 -イル、9 -メチル-9 -アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3 -イル、(3 -エキソ) -9 -メチル-9 -アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3 -イル、(1 R, 5 S) -9 -メチル-9 -アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3 -イル、(1 S, 4 S) -5 -メチル-2, 5 -ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2 -イルまたは (1 S, 4 S) -5 -エチル-2, 5 -ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2 -イルから選択される置換されたヘテロシクリルである。

10

20

【0114】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキルであり、ここで、ヘテロシクリルは、モルホニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリルまたはピロリジニルであり、ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0115】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、 R_1 は、モルホリン-4 -イル-メチル、モルホリン-4 -イル-エチル、モルホリン-4 -イル-プロピル、ピペリジン-1 -イル-メチル、ピペラジン-1 -イル-メチル、ピペラジン-1 -イル-エチル、ピペラジン-1 -イル-プロピル、ピペラジン-1 -イル-ブチル、イミダゾール-1 -イル-メチル、イミダゾール-1 -イル-エチル、イミダゾール-1 -イル-プロピル、イミダゾール-1 -イル-ブチル、ピロリジン-1 -イル-メチル、ピロリジン-1 -イル-エチル、ピロリジン-1 -イル-プロピルまたはピロリジン-1 -イル-ブチルから選択されるヘテロシクリル- C_{1-8} アルキルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

30

【0116】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシであり、上記ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

40

【0117】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ピロリジン-2 -イル-メトキシ、ピロリジン-2 -イル-エトキシ、ピロリジン-1 -イル-メトキシ、ピロリジン-1 -イル-エトキシ、ピペリジン-1 -イル-メトキシ、ピペリジン-1 -イル-エトキシ、モルホリン-4 -イル-メトキシまたはモルホリン-4 -イル-エトキシから選択されるヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0118】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロシクリル-アミノであり、上記ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、9 -アザビシクロ [

50

3. 3. 1] ノニルまたは (1 R, 5 S) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0119】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、R₁ は、アゼチジン-3-イル-アミノ、ピロリジン-3-イル-アミノ、ピペリジン-4-イル-アミノ、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル-アミノ、(1 R, 5 S) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル-アミノ、9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル-アミノ、(3-エキソ) - 9 - メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル-アミノまたは (1 R, 5 S) - 9 - メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル-アミノから選択されるヘテロシクリル-アミノであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

10

【0120】

式 (I) の化合物の一実施形態において、R₁ は、(ヘテロシクリル) (C₁ - 8 アルキル) アミノであり、上記ヘテロシクリルは、ピロリジニルまたはピペリジニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0121】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、R₁ は、(ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノまたは (ピペリジン-4-イル) (メチル) アミノから選択される (ヘテロシクリル) (C₁ - 8 アルキル) アミノであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

20

【0122】

式 (I) の化合物の一実施形態において、R₁ は、ヘテロシクリル-アミノ-C₁ - 8 アルキルであり、上記ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0123】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、R₁ は、3- (テトラヒドロフラン-3-イル-アミノ) プロピルから選択されるヘテロシクリル-アミノ-C₁ - 8 アルキルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

30

【0124】

式 (I) の化合物の一実施形態において、R₁ は、ヘテロシクリル-C₁ - 8 アルキル-アミノ-C₁ - 8 アルキルであり、上記ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、チエニルまたはピリジニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0125】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、R₁ は、3- [(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミノ] プロピル、3- [(チオフェニル-3-イルメチル) アミノ] プロピル、3- [(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] プロピルまたは 3- [(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] プロピルから選択されるヘテロシクリル-C₁ - 8 アルキル-アミノ-C₁ - 8 アルキルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

40

【0126】

式 (I) の化合物の一実施形態において、R₁ は、ヘテロシクリル-オキシであり、上記ヘテロシクリルは、ピロリジニルまたはピペリジニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、R₃ 置換基および R₄ 置換基によって、任意に置換されている。

【0127】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、R₁ は、ピロリジン-3-イル-オキシまたはピペリジン-4-イル-オキシから選択されるヘテロシクリル-オキシであり、上記

50

ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0128】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロシクリル-カルボニルであり、上記ヘテロシクリルは、ピペラジニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0129】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、ピペラジン-1-イル-カルボニルから選択されるヘテロシクリル-カルボニルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

10

【0130】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシであり、上記ヘテロシクリルは、ピペラジニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0131】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、ピペラジン-1-イル-カルボニル-オキシから選択されるヘテロシクリル-カルボニル-オキシであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0132】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプチルから選択される C_{3-14} シクロアルキルであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

20

【0133】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプチルから選択される C_{3-8} シクロアルキルであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0134】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキルであり、上記アリールは、フェニルから選択され、上記アリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

30

【0135】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、3-(ベンジルアミノ)プロピルから選択されるアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキルであり、上記アリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0136】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロアリールであり、上記ヘテロアリールは、ピリジニルから選択され、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

40

【0137】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、ピリジン-4-イルから選択されるヘテロアリールであり、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0138】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキルであり、上記ヘテロアリールは、1H-イミダゾリルから選択され、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0139】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、1H-イミダゾール-1-イル

50

メチルから選択されるヘテロアリール- C_{1-8} アルキルであり、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって任意に置換されている。

【0140】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_1 は、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノであり、上記ヘテロアリールは、ピリジニルから選択され、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0141】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、(ピリジン-3-イルメチル)(メチル)アミノから選択される(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノであり、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

10

【0142】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_1 は、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキルであり、上記ヘテロアリールは、チエニルまたはピリジニルから選択され、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

【0143】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、チエン-3-イル-メチル-アミノ-プロピル、ピリジン-2-イル-メチル-アミノ-プロピル、ピリジン-3-イル-メチル-アミノ-プロピルまたはピリジン-4-イル-メチル-アミノ-プロピルから選択されるヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキルであり、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている。

20

【0144】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_3 は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-8} アルキル、ハロ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、 C_{1-8} アルキル-カルボニル-アミノ、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル-アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル) $_2$ アミノまたは(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノから選択される。

30

【0145】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_3 は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-8} アルキル、ハロ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、 C_{1-8} アルキル-カルボニル-アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノまたは(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノから選択される。

40

【0146】

50

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチルから選択される C_{1-8} アルキルである。

【0147】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_3 は、エチル、プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチルから選択される C_{1-8} アルキルである。

【0148】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_3 は、トリハロメチル、ジハロメチル、ハロメチル、トリハロエチル、ジハロエチル、ハロエチル、トリハロプロピル、ジハロプロピルまたはハロプロピルから選択されるハロ- C_{1-8} アルキルであり、上記ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

10

【0149】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_3 は、トリハロメチル、ジハロメチル、ハロメチル、トリハロエチル、ジハロエチル、トリハロプロピルまたはジハロプロピルから選択されるハロ- C_{1-8} アルキルであり、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

【0150】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_3 は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシーエチル、ヒドロキシープロピル、ジヒドロキシープロピル、ヒドロキシーブチルまたはジヒドロキシーブチルから選択されるヒドロキシ- C_{1-8} アルキルである。

【0151】

20

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_3 は、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシープロピル、ヒドロキシーブチルまたはジヒドロキシーブチルから選択されるヒドロキシ- C_{1-8} アルキルである。

【0152】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_3 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポキシから選択される C_{1-8} アルコキシである。

【0153】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_3 は、トリハロメトキシ、ジハロメトキシ、ハロメトキシ、トリハロエトキシ、ジハロエトキシ、ハロエトキシ、トリハロプロポキシ、ジハロプロポキシまたはハロプロポキシから選択されるハロ- C_{1-8} アルコキシであり、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

30

【0154】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_3 は、メトキシーカルボニルアミノ、エトキシーカルボニルアミノ、プロポキシーカルボニルアミノ、イソプロポキシーカルボニルアミノまたはtert-ブトキシーカルボニルアミノから選択される C_{1-8} アルコキシーカルボニルアミノである。

【0155】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_4 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択される C_{3-14} シクロアルキルであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

40

【0156】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_4 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択される C_{3-8} シクロアルキルであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

【0157】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_4 は、 C_{3-14} シクロアルキル- C_{1-8} アルキルであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、

50

シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択され、上記 C_{3-14} シクロアルキルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

【0158】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_4 は、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-8} アルキルであり、上記 C_{3-8} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択され、上記 C_{3-8} シクロアルキルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

【0159】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_4 は、 C_{3-14} シクロアルキル-アミノであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択され、上記 C_{3-14} シクロアルキルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

10

【0160】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_4 は、 C_{3-8} シクロアルキル-アミノであり、上記 C_{3-8} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択され、上記 C_{3-8} シクロアルキルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

【0161】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_4 は、アリール- C_{1-8} アルキル、アリール- C_{1-8} アルコキシカルボニルまたはアリールスルホニルオキシ- C_{1-8} アルキルであり、上記アリの各場合は、フェニルから選択され、上記アリの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

20

【0162】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_4 は、アリール- C_{1-8} アルキルまたはアリール- C_{1-8} アルコキシカルボニルであり、上記アリの各場合は、フェニルから選択され、上記アリの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

【0163】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_4 は、オキセタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 3-ジオキサニルまたはモルホリニルから選択されるヘテロシクリルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

30

【0164】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_4 は、オキセタン-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、1, 3-ジオキサ-5-イルまたはモルホリン-4-イルから選択されるヘテロシクリルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

【0165】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_4 は、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、ピロリジニルまたはピペリジニルから選択され、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

40

【0166】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_4 は、ピロリジン-1-イル- C_{1-8} アルキルまたはピペリジン-1-イル- C_{1-8} アルキルから選択されるヘテロシクリル- C_{1-8} アルキルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_5 置換基によって、任意に置換されている。

【0167】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_5 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ハロ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノまたは C_{1-8} アルキ

50

ルーチオから選択され、ハロゲンおよびハロは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

【0168】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_5 は、ヒドロキシである。

【0169】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチルまたは*tert*-ブチルから選択される C_{1-8} アルキルである。

【0170】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_5 は、エチル、プロピル、イソプロピルまたは*tert*-ブチルから選択される C_{1-8} アルキルである。

10

【0171】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_5 は、トリハローメチル、ジハローメチル、ハローメチル、トリハローエチル、ジハローエチル、ハローエチル、トリハロープロピル、ジハロープロピルまたはハロープロピルから選択されるハロー C_{1-8} アルキルであり、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

【0172】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_5 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポキシから選択される C_{1-8} アルコキシである。

【0173】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_5 は、トリハローメトキシ、ジハローメトキシ、ハローメトキシ、トリハローエトキシ、ジハローエトキシ、ハローエトキシ、トリハロープロポキシ、ジハロープロポキシまたはハロープロポキシから選択されるハロー C_{1-8} アルコキシであり、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

20

【0174】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_2 は、フェニルから選択されるアリールであり、上記アリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0175】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_2 は、アリールアミノであり、上記アリールは、フェニルから選択され、上記アリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

30

【0176】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_2 は、フェニルアミノから選択されるアリールアミノであり、上記アリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0177】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_2 は、アリールアミノカルボニルであり、上記アリールは、フェニルから選択され、上記アリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

40

【0178】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_2 は、フェニルアミノカルボニルから選択されるアリールアミノカルボニルであり、上記アリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0179】

式(I)の化合物の一実施形態において、

R_2 は、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 3-ベンゾジオキサニル、3a, 7a-ジヒドロオキサゾロ[4, 5-b]ピリジニルまたは2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニルから選択されるヘテロシクリルであり、上記ヘテロシクリルの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

50

【0180】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

R₂は、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルまたは2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルから選択されるヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルの各場合は、R₆置換基およびR₇置換基によって、任意に置換されている。

【0181】

式(I)の化合物の一実施形態において、

R₂は、チエニル、1H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1, 3-チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、1H-インダゾリル、2H-インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、1H-ベンズイミダゾリル、1, 3-ベンゾチアゾリル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、9H-プリニル、フロ[3, 2-b]ピリジニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、チエノ[3, 2-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[1, 2-a]ピリミジニル、ピロロ[1, 2-a]ピラジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾリル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾリル、[1, 3]オキサゾロ[4, 5-b]ピリジニル、またはキノキサリニルから選択されるヘテロアリールであり、上記ヘテロアリールの各場合は、R₆置換基およびR₇置換基によって、任意に置換されている。

【0182】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

R₂は、チエン-2-イル、チエン-3-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-4-イル、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、1H-インダゾール-5-イル、2H-インダゾール-5-イル、インドリジン-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾチエン-2-イル、ベンゾチエン-3-イル、1H-ベンズイミダゾール-2-イル、1H-ベンズイミダゾール-6-イル、1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、1, 3-ベンズオキサゾール-5-イル、1, 3-ベンズオキサゾール-6-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル、9H-プリン-8-イル、フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル、フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル、フロ[2, 3-c]ピリジン-2-イル、チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル、チエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル、ピロロ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル、ピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-6-イル、[1, 3]オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-2-イル、イミ

10

20

30

40

50

ダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル、イミダゾ [2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル、イミダゾ [2, 1-b][1, 3, 4]チアゾール-6-イル、[1, 3]オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルまたはキノキサリン-2-イルから選択されるヘテロアリールであり、上記ヘテロアリールの各場合は、R₆置換基およびR₇置換基によって、任意に置換されている。

【0183】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

R₂は、4-メチルチエン-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル、1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル、2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル、4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル、4-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル、5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、3-フルオロピリジン-4-イル、6-フルオロピリジン-2-イル、2-クロロピリジン-4-イル、4-クロロピリジン-3-イル、5-クロロピリジン-2-イル、6-メチルピリジン-3-イル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、6-メトキシピリジン-2-イル、2-エトキシピリジン-3-イル、6-エトキシピリジン-2-イル、6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-2-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル、6-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル、6-(シクロブチルオキシ)ピリジン-2-イル、6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル、2-メチルピリミジン-4-イル、2-(プロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル、2-シクロプロピルピリミジン-4-イル、1-メチル-1H-インドール-3-イル、2-メチル-2H-インドazol-5-イル、1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、4-フルオロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、5-フルオロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、4-クロロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、4-ヨード-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、2-メチル-1, 3-ベンズオキサゾール-6-イル、4-メチル-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、4-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、7-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル、2-メチル-1, 3-ベンズイミダゾール-2-イル、2-メチル-1, 3-ベンズイミダゾール-5-イル、2-メチル-1, 3-ベンズイミダゾール-6-イル、4-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、7-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、4-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、5-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル、4, 6-ジメチルフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル、5, 7-ジメチルフロ[2, 3-c]ピリジン-2-イル、4, 6-ジメチルチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル、2, 4-ジメチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル、1-メチルピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル、3-メチルピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル、1, 3-ジメチルピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル、2-メチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル、4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル、5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル、4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル、2-クロロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル、2-メチルイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル、3-メチルイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル、2-エチルイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル、2-メチルイミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-6-イル、6-シアノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル(2-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボニトリルとも呼ばれる)、6-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル、8-フル

10

20

30

40

50

オロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6, 8-ジフルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、7-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、5-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、7-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6-フルオロ-8-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-フルオロ-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-クロロ-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6-メチル-8-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、8-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、2- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル、6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル、7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-6-イル、6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル、2-メチル-3- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル、6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル、8-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル、6, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル、6-クロロ-8-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル、6-メチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル、8- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル、2-メチルイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-6-イル、3-メチルイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-6-イルまたは2-メチルイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアゾール-6-イルから選択される置換されたヘテロアリアルである。

【0184】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R₂ は、チエニル、1H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1, 3-チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、1H-インダゾリル、2H-インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、1H-ベンズイミダゾリル、1, 3-ベンゾチアゾリル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、9H-プリーニルであって、上記ヘテロアリアルの場合、R₆ 置換基および R₇ 置換基によって、任意に置換されている。

【0185】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R₂ は、フロ [3, 2-b] ピリジニル、フロ [3, 2-c] ピリジニル、フロ [2, 3-c] ピリジニル、チエノ [3, 2-c] ピリジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジニル、ピロロ [1, 2-a] ピリミジニル、ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、ピロロ [1,

10

20

30

40

50

2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾリル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾリル、[1, 3] オキサゾロ [4, 5-b] ピリジニルまたはキノキサリニルから選択されるヘテロアリールであり、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0186】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_2 は、ヘテロアリールアミノであり、ヘテロアリールは、ピリジニルまたはピリミジニルから選択され、ヘテロアリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

10

【0187】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_2 は、ピリジン-2-イルアミノ、ピリジン-3-イルアミノまたはピリミジン-2-イルアミノから選択されるヘテロアリールアミノであり、上記ヘテロアリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0188】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、ハロー C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロー C_{1-8} アルコキシ、ハロー C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノまたは C_{1-8} アルキル-チオから選択され、ハロゲンおよびハロは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

20

【0189】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルから選択される C_{1-8} アルキルである。

【0190】

式 (I) の化合物の他の実施形態において、 R_6 は、エチル、プロピル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルから選択される C_{1-8} アルキルである。

【0191】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_6 は、エテニル、アリルまたはブター-1, 3-ジエニルから選択される C_{2-8} アルケニルである。

30

【0192】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_6 は、エテニルまたはアリルから選択される C_{2-8} アルケニルである。

【0193】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_6 は、トリハローメチル、ジハローメチル、ハローメチル、トリハローエチル、ジハローエチル、ハローエチル、トリハロープロピル、ジハロープロピルまたはハロープロピルから選択されるハロー C_{1-8} アルキルであり、上記ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

【0194】

40

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_6 は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシーエチル、ヒドロキシープロピル、ジヒドロキシープロピル、ヒドロキシーブチルまたはジヒドロキシーブチルから選択されるヒドロキシー C_{1-8} アルキルである。

【0195】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、 R_6 は、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシープロピル、ヒドロキシーブチルまたはジヒドロキシーブチルから選択されるヒドロキシー C_{1-8} アルキルである。

【0196】

式 (I) の化合物の一実施形態において、 R_6 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポキシから選択される C_{1-8} アルコキシである。

50

【0197】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_6 は、トリハローメトキシ、ジハローメトキシ、ハローメトキシ、トリハローエトキシ、ジハローエトキシ、ハローエトキシ、トリハロープロポキシ、ジハロープロポキシまたはハロープロポキシから選択されるハロー- C_{1-8} アルコキシであり、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される。

【0198】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_7 は、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルキル-オキシ、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルは、シクロプロピルまたはシクロブトキシから選択され、上記アリールは、フェニルから選択され、上記ヘテロシクリルは、オキセタニル、ピロリジニルまたは1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルから選択され、上記ヘテロアリールは、チエニルまたはピリジニルから選択される。

10

【0199】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_7 は、 C_{3-14} シクロアルキルまたは C_{3-14} シクロアルキル-オキシであり、上記 C_{3-14} シクロアルキルの各場合は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択される。

【0200】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_7 は、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル-オキシであり、上記 C_{3-8} シクロアルキルの各場合は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルから選択される。

20

【0201】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_7 は、フェニルから選択されるアリールである。

【0202】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_7 は、オキセタニル、ピロリジニルまたは1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルから選択されるヘテロシクリルである。

【0203】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_7 は、オキセタン-3-イル、ピロリジン-1-イルまたは1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イルから選択されるヘテロシクリルである。

30

【0204】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_7 は、チエニルまたはピリジニルから選択されるヘテロアリールである。

【0205】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_7 は、ピリジニルから選択されるヘテロアリールである。

【0206】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_7 は、チエン-2-イルまたはピリジン-2-イルから選択されるヘテロアリールである。

40

【0207】

式(I)の化合物の別の実施形態において、 R_7 は、ピリジン-2-イルから選択されるヘテロアリールである。

【0208】

式(I)の化合物の一実施形態において、 R_C は、水素または C_{1-8} アルキルである。

【0209】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

50

R_1 は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリール-アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキルまたは(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキルであり、

ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されており、

ヘテロシクリルは、アゼチジニル、テトラヒドロフランル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-(1H)-イル、(3 a S, 6 a S)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-(1H)-イル、(3 a R, 6 a R)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-(1H)-イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-(2H)-イル、(3 a S, 6 a S)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-(2H)-イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-(1H)-イル、(3 a R, 6 a S)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-(1H)-イル、オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4 a R, 7 a R)-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4 a S, 7 a S)-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-(2H)-オン、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-(1H)-イル、(7 R, 8 a S)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-(1H)-イル、(8 a S)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-(1H)-イル、(8 a R)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-(1H)-イル、(8 a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-(1H)-イル、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、(1 R, 5 S)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エニル、(1 R, 5 S)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エニル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、(1 R, 5 S)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、(1 S, 4 S)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 7-ジ

10

20

30

40

50

アザスピロ [4. 4] ノニル、または 6, 9-ジアザスピロ [4. 5] デシルから選択される。

【0210】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R₂ は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、

ここで、アリールはフェニルであり、

ヘテロシクリルは、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 3-ベンゾジオキソリルまたは 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニルから選択され、

ヘテロアリールは、チエニル、1H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1, 3-チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、1H-インダゾリル、2H-インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、1H-ベンズイミダゾリル、1, 3-ベンゾチアゾリル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、9H-プリーニル、フロ [3, 2-b] ピリジニル、フロ [3, 2-c] ピリジニル、フロ [2, 3-c] ピリジニル、チエノ [3, 2-c] ピリジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジニル、ピロロ [1, 2-a] ピリミジニル、ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、[1, 3] オキサゾロ [4, 5-b] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾリル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾリル、[1, 3] オキサゾロ [4, 5-b] ピリジニルまたはキノキサリニルから選択され、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各場合は、R₆ 置換基および R₇ 置換基によって、任意に置換されている。

【0211】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R₁ は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルキル、ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル) (C₁₋₈ アルキル) アミノ、ヘテロシクリル-アミノ-C₁₋₈ アルキル、ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ、(ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルキル) (C₁₋₈ アルキル) アミノ、ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルキル-アミノ-C₁₋₈ アルキル、(ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈ アルキル、(ヘテロシクリル-C₁₋₈ アルキル) (C₁₋₈ アルキル) アミノ-C₁₋₈ アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ、C₃₋₁₄ シクロアルキル、アリール-C₁₋₈ アルキル-アミノ、(アリール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ、(アリール-C₁₋₈ アルキル) (C₁₋₈ アルキル) アミノ、アリール-C₁₋₈ アルキル-アミノ-C₁₋₈ アルキル、(アリール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈ アルキル、(アリール-C₁₋₈ アルキル) (C₁₋₈ アルキル) アミノ-C₁₋₈ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₈ アルキル、ヘテロアリール-C₁₋₈ アルコキシ、ヘテロアリール-アミノ、ヘテロアリール-C₁₋₈ アルキル-アミノ、(ヘテロアリール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ、(ヘテロアリール-C₁₋₈ アルキル) (C₁₋₈ アルキル) アミノ、ヘテロアリール-C₁₋₈ アルキル-アミノ-C₁₋₈ アルキル、(ヘテロアリール-C₁₋₈ アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈ アルキル、または (ヘテロアリール-C₁₋₈ アルキル) (C₁₋₈ アルキル) アミノ-C₁₋₈ アルキルであり、

ヘテロシクリルは、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-(1H)-イル、(3aS, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-

(1H) -イル、(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (1H) -イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (2H) -イル、(3 a S, 6 a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール- (2H) -イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール- (1H) -イル、(3 a R, 6 a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール- (1H) -イル、オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4 a R, 7 a R) -オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、(4 a S, 7 a S) -オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(7 R, 8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a R) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (1H) -イル、(8 a R) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン- (2H) -オン、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、(1 R, 5 S) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エニル、(1 R, 5 S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エニル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、(1 R, 5 S) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、(1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、または6, 9-ジアザスピロ [4. 5] デシルから選択され、ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されており、

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、

ここで、ヘテロシクリルは、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルまたは2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルから選択され、

ヘテロアリールは、チエニル、1H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1, 3-チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、1H-インドリル、2H-インドリル、1H-インダゾリル、2H-インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、1H-ベンズイミダゾリル、1, 3-ベンゾチアゾリル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、9H-プリーニル、フロ [3, 2-b] ピリジニル、フロ [3, 2-c] ピリジニル、フロ [2, 3-c] ピリジニル、チエノ [3, 2-c] ピリジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジニル、ピロロ [1, 2-a] ピリミジニル、ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾリル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾリル、[1, 3] オキサゾロ [4, 5-b] ピリジニルまたはキノキサリニルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各場合は、 R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0212】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、 C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルコキシ、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルケニル、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルケニル、ハロ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)-アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、または[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノであり、

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0213】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミ

ノ-C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリール-アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、または(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキルであり、ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されており、

10

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

20

【0214】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、またはヘテロシクリル-カルボニル-オキシであり、ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されており、

30

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0215】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されているヘテロシクリルであり、

40

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0216】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されている C_{3-14} シクロアルキルであり、

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリ

50

ル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールーアミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0217】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、アリールー C_{1-8} アルキルーアミノ、(アリールー C_{1-8} アルキル) $_2$ アミノ、(アリールー C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、アリールー C_{1-8} アルキルーアミノー C_{1-8} アルキル、(アリールー C_{1-8} アルキル) $_2$ アミノー C_{1-8} アルキル、または (アリールー C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノー C_{1-8} アルキルであり；ここで、アリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されており、

10

R_2 は、アリール、アリールーアミノ、アリールーアミノーカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールーアミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0218】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されているアリールー C_{1-8} アルキルーアミノであり、

R_2 は、アリール、アリールーアミノ、アリールーアミノーカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールーアミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

20

【0219】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

R_1 は、ヘテロアリール、ヘテロアリールー C_{1-8} アルキル、ヘテロアリールー C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリールーアミノ、ヘテロアリールー C_{1-8} アルキルーアミノ、(ヘテロアリールー C_{1-8} アルキル) $_2$ アミノ、(ヘテロアリールー C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロアリールー C_{1-8} アルキルーアミノー C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリールー C_{1-8} アルキル) $_2$ アミノー C_{1-8} アルキル、または (ヘテロアリールー C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノー C_{1-8} アルキルであり、ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されており、

30

R_2 は、アリール、アリールーアミノ、アリールーアミノーカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールーアミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

【0220】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、

40

R_1 は、 R_3 置換基および R_4 置換基によって、任意に置換されているヘテロアリールであり、

R_2 は、アリール、アリールーアミノ、アリールーアミノーカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールーアミノであり、ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は R_6 置換基および R_7 置換基によって、任意に置換されている。

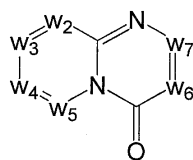
【0221】

式 (I) の化合物の一実施形態は、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII) または式 (XIV) から選択される化合物、

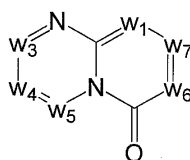
50

【0222】

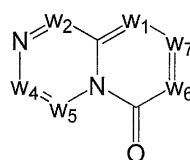
【化3】



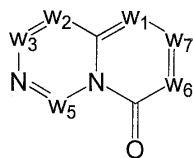
(II),



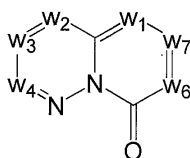
(III),



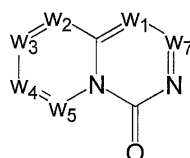
(IV),



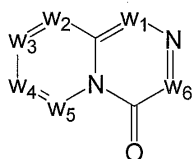
(V),



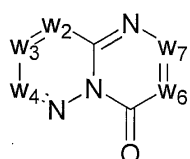
(VI),



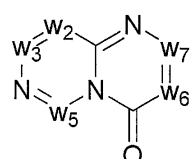
(VII),



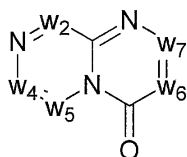
(VIII),



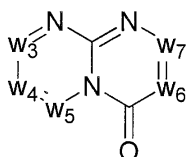
(IX),



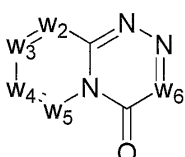
(X),



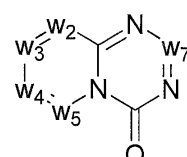
(XI),



(XII),



(XIII), もしくは



(XIV)

【0223】

または、その一形態である。

【0224】

式(I)の化合物の一実施形態において、 w_3 はC-R₁であり w_6 はC-R₂であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立してC-R_aまたはNであり、 w_2 はC-R_bまたはNである。

【0225】

式(I)の化合物の他の実施形態において、 w_3 はC-R₂であり、 w_6 はC-R₁であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立してC-R_aまたはNであり、 w_2 はC-R_bまたはNである。

【0226】

式(I)の化合物の他の実施形態において、 w_4 はC-R₁であり、 w_7 はC-R₂であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立してC-R_aまたはN、 w_2 はC-R_bまたはNであり、 w_6 はC-R_cまたはNである。

【0227】

式(I)の化合物の他の実施形態において、 w_4 はC-R₂であり、 w_7 はC-R₁であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立してC-R_aまたはN、 w_2 はC-R_bまたはNであり、 w_6 はC-R_cまたはNである。

【0228】

10

20

30

40

50

式 (I I) の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0229】

式 (I I) の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0230】

式 (I I) の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

10

【0231】

式 (I I) の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N 、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0232】

式 (I I I) の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N である。

【0233】

式 (I I I) の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N である。

20

【0234】

式 (I I I) の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0235】

式 (I I I) の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0236】

30

式 (I V) の化合物の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0237】

式 (I V) の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0238】

式 (V) の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

40

【0239】

式 (V) の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0240】

式 (V I) の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0241】

50

式(VI)の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNである。

【0242】

式(VI)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 および w_3 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0243】

式(VI)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 および w_3 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

10

【0244】

式(VII)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNである。

【0245】

式(VII)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNである。

【0246】

20

式(VIII)の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 および w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNである。

【0247】

式(VIII)の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_4 および w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNである。

【0248】

式(IX)の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNである。

30

【0249】

式(IX)の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_2 は $C-R_b$ またはNである。

【0250】

式(IX)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_3 は $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0251】

40

式(IX)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_3 は $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0252】

式(X)の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0253】

式(X)の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNであ

50

る。

【0254】

式(XI)の化合物の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0255】

式(XI)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0256】

10

式(XII)の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ および w_4 であり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0257】

式(XII)の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ および w_4 であり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0258】

式(XII)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0259】

20

式(XII)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0260】

式(XIII)の化合物の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_4 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0261】

式(XIII)の化合物の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_4 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。

30

【0262】

式(XIV)の化合物の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0263】

式(XIV)の化合物の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ 、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。

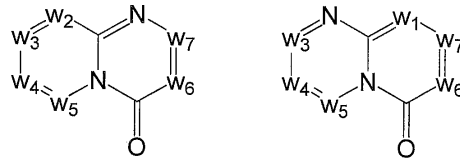
【0264】

40

式(I)の化合物の他の実施形態は、式(II)、式(III)、式(IX)、式(XI)または式(XII)から選択される化合物、

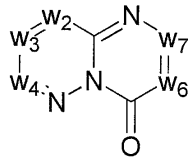
【0265】

【化 4】

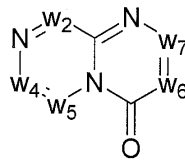


(II),

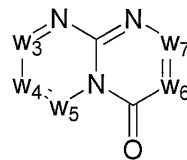
(III),



(IX),



(XI), もしくは



(XII)

10

【 0 2 6 6 】

または、その一形態である。

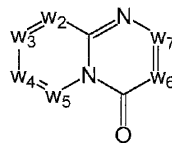
【 0 2 6 7 】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (I I) の化合物、

20

【 0 2 6 8 】

【化 5】



(II)

【 0 2 6 9 】

または、その一形態である。

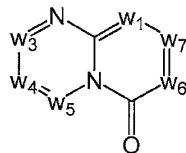
30

【 0 2 7 0 】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (I I I) の化合物、

【 0 2 7 1 】

【化 6】



(III)

40

【 0 2 7 2 】

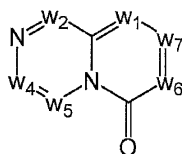
または、その一形態である。

【 0 2 7 3 】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (I V) の化合物、

【 0 2 7 4 】

【化 7】



(IV)

【 0 2 7 5】

または、その一形態である。

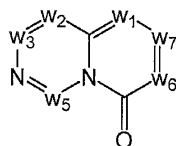
【 0 2 7 6】

10

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (V) の化合物、

【 0 2 7 7】

【化 8】



(V)

【 0 2 7 8】

20

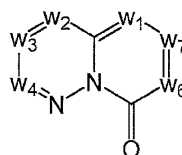
または、その一形態である。

【 0 2 7 9】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (V I) の化合物、

【 0 2 8 0】

【化 9】



(VI)

30

【 0 2 8 1】

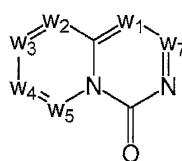
または、その一形態である。

【 0 2 8 2】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (V I I) の化合物、

【 0 2 8 3】

【化 1 0】



(VII)

40

【 0 2 8 4】

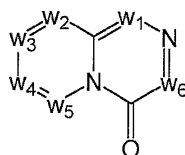
または、その一形態である。

【 0 2 8 5】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (V I I I) の化合物、

【 0 2 8 6】

【化 1 1】



(VIII)

【0 2 8 7】

または、その一形態である。

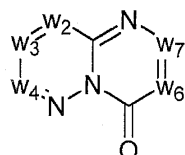
【0 2 8 8】

10

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (IX) の化合物、

【0 2 8 9】

【化 1 2】



(IX)

【0 2 9 0】

20

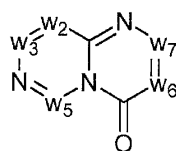
または、その一形態である。

【0 2 9 1】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (X) の化合物、

【0 2 9 2】

【化 1 3】



(X)

30

【0 2 9 3】

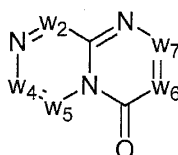
または、その一形態である。

【0 2 9 4】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (XI) の化合物、

【0 2 9 5】

【化 1 4】



(XI)

40

【0 2 9 6】

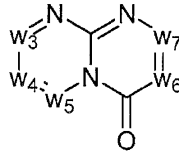
または、その一形態である。

【0 2 9 7】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (XII) の化合物、

【0 2 9 8】

【化 1 5】



(XII)

【0 2 9 9】

または、その一形態である。

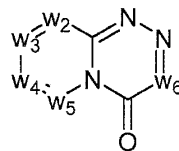
【0 3 0 0】

10

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物、

【0 3 0 1】

【化 1 6】



(XIII)

20

【0 3 0 2】

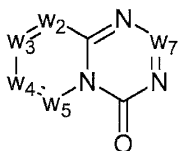
または、その一形態である。

【0 3 0 3】

式 (I) の化合物の別の実施形態は、式 (X I V) の化合物、

【0 3 0 4】

【化 1 7】



(XIV)

30

【0 3 0 5】

または、その一形態である。

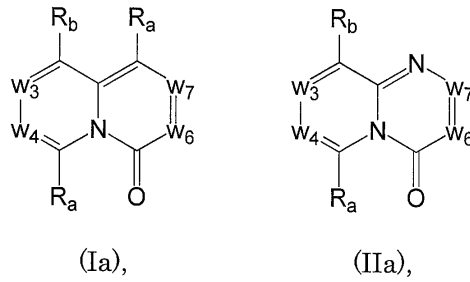
【0 3 0 6】

式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V)、式 (V I)、式 (V I I)、式 (V I I I)、式 (I X)、式 (X)、式 (X I)、式 (X I I)、式 (X I I I) または式 (X I V) の化合物の実施形態はそれぞれ、式 (I a)、式 (I I a)、式 (I I I a)、式 (I V a)、式 (V a)、式 (V I a)、式 (V I I a)、式 (V I I I a)、式 (I X a)、式 (X a)、式 (X I a)、式 (X I I a)、式 (X I I I a) 40

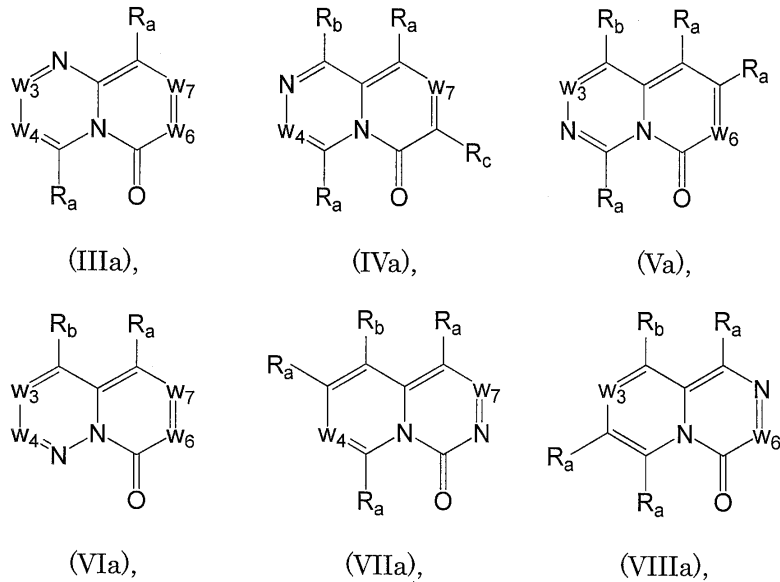
【0 3 0 7】

もしくは式 (X I V a) から選択される化合物、

【化 1 8】



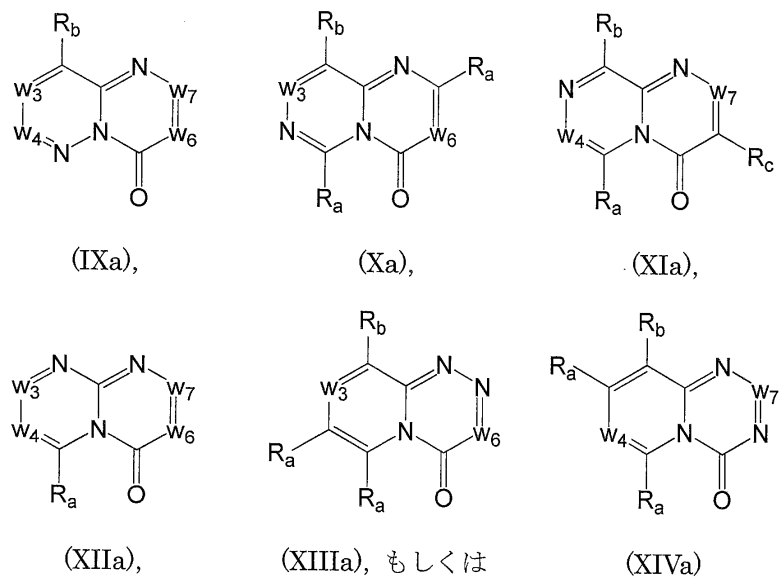
10



20

【 0 3 0 8】

【化 1 9】



30

40

【 0 3 0 9】

または、その一形態である。

【 0 3 1 0】

式 (I a) の化合物の実施形態において、

w₃ が C-R₁ である場合に w₆ は C-R₂ であり、w₄ および w₇ は独立して C-R_a または N であるか；

50

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0311】

式 (I I a) の化合物の実施形態において、

10

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

20

【0312】

式 (I I I a) の化合物の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて

30

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0313】

式 (I V a) の化合物の実施形態において w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか、 w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つが $C-R_1$ である場合に他方は $C-R_2$ である。

【0314】

式 (V a) の化合物の実施形態において w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか、 w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つが $C-R_1$ である場合に他方は $C-R_2$ である。

40

【0315】

式 (V I a) の化合物の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて

50

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0316】

式 (V I I a) の化合物の実施形態において、 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか； w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

【0317】

式 (V I I I a) の化合物の実施形態において、 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか； w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

10

【0318】

式 (I X a) の化合物の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて

20

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0319】

式 (X a) の化合物の実施形態において、 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか； w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

【0320】

式 (X I a) の化合物の実施形態において、 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか； w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

30

【0321】

式 (X I I a) の化合物の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて

40

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0322】

式 (X I I I a) の化合物の実施形態において、 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか； w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

【0323】

式 (X I V a) の化合物の実施形態において、 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか； w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

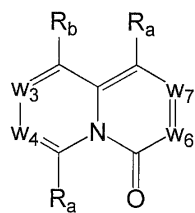
50

【0324】

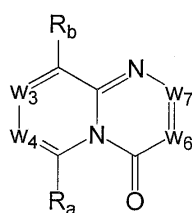
式(I)、式(II)、式(III)、式(IX)、式(XI)または式(XII)の化合物の実施形態はそれぞれ、式(Ia)、式(IIa)、式(IIIa)、式(IXa)、式(XIa)もしくは式(XIIa)から選択される化合物、

【0325】

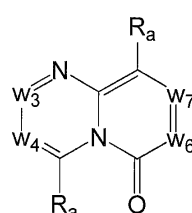
【化20】



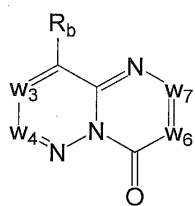
(Ia),



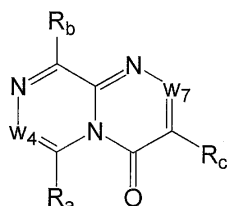
(IIa),



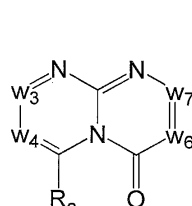
(IIIa),



(IXa),



(XIa), もしくは



(XIIa)

【0326】

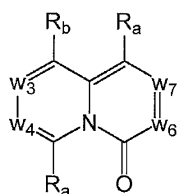
または、その一形態である。

【0327】

式(I)の化合物の別の実施形態は、式(Ia)の化合物、

【0328】

【化21】



(Ia)

【0329】

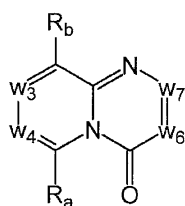
または、その一形態である。

【0330】

式(II)の化合物の別の実施形態は、式(IIa)の化合物、

【0331】

【化22】



(IIa)

【0332】

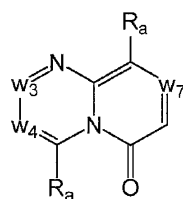
または、その一形態である。

【0333】

式（III）の化合物の別の実施形態は、式（IIIa）の化合物、

【0334】

【化23】



(IIIa)

10

【0335】

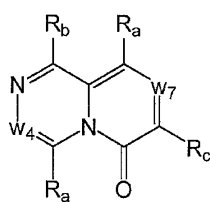
または、その一形態である。

【0336】

式（IV）の化合物の別の実施形態は、式（IVa）の化合物、

【0337】

【化24】



(IVa)

20

【0338】

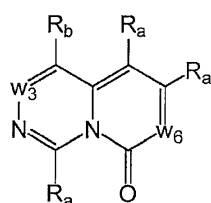
または、その一形態である。

【0339】

式（V）の化合物の別の実施形態は、式（Va）の化合物、

【0340】

【化25】



(Va)

30

【0341】

または、その一形態である。

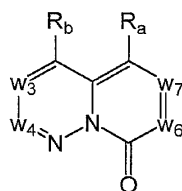
【0342】

式（VI）の化合物の別の実施形態は、式（VIa）の化合物、

【0343】

40

【化 2 6】



(VIa)

【0 3 4 4】

または、その一形態である。

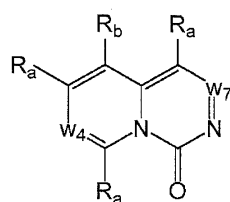
10

【0 3 4 5】

式 (V I I) の化合物の別の実施形態は、式 (V I I a) の化合物、

【0 3 4 6】

【化 2 7】



(VIIa)

20

【0 3 4 7】

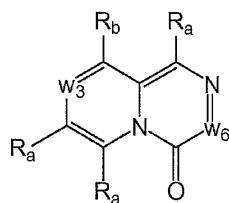
または、その一形態である。

【0 3 4 8】

式 (V I I I) の化合物の別の実施形態は、式 (V I I I a) の化合物、

【0 3 4 9】

【化 2 8】



(VIIIa)

30

【0 3 5 0】

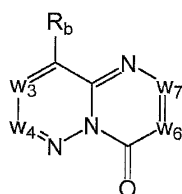
または、その一形態である。

【0 3 5 1】

式 (I X) の化合物の別の実施形態は、式 (I X a) の化合物、

【0 3 5 2】

【化 2 9】



(IXa)

40

【0 3 5 3】

または、その一形態である。

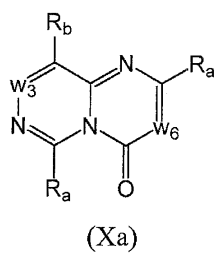
50

【0354】

式(X)の化合物の別の実施形態は、式(Xa)の化合物、

【0355】

【化30】



10

【0356】

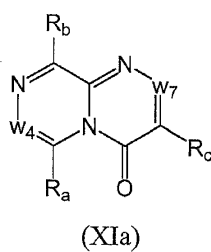
または、その一形態である。

【0357】

式(XI)の化合物の別の実施形態は、式(XIa)の化合物、

【0358】

【化31】



20

【0359】

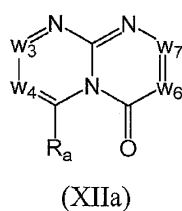
または、その一形態である。

【0360】

式(XII)の化合物の別の実施形態は、式(XIIa)の化合物、

【0361】

【化32】



30

【0362】

または、その一形態である。

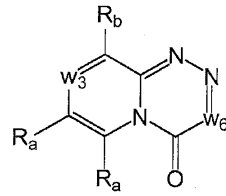
【0363】

式(XIII)の化合物の別の実施形態は、式(XIIIa)の化合物、

【0364】

40

【化 3 3】



(XIIIa)

【0 3 6 5】

または、その一形態である。

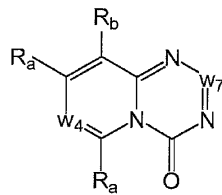
10

【0 3 6 6】

式 (X I V) の化合物の別の実施形態は、式 (X I V a) の化合物、

【0 3 6 7】

【化 3 4】



(XIVa)

20

【0 3 6 8】

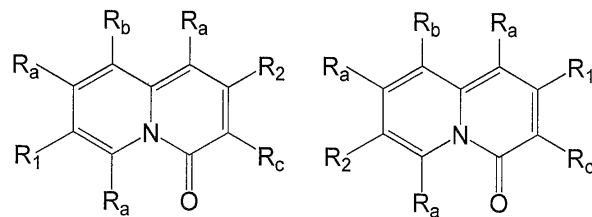
または、その一形態である。

【0 3 6 9】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、式 (I a 1)、式 (I a 2)、式 (I a 3) もしくは式 (I a 4) の化合物：

【0 3 7 0】

【化 3 5】



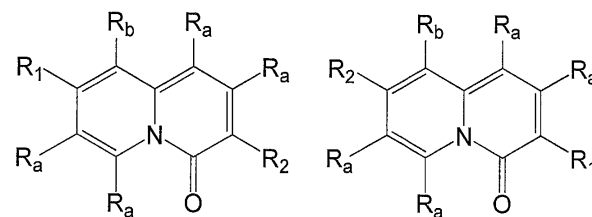
(Ia1),

(Ia2),

30

【0 3 7 1】

【化 3 6】



(Ia3) もしくは

(Ia4)

40

【0 3 7 2】

または、その一形態である。

【0 3 7 3】

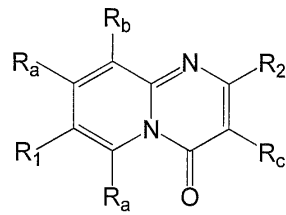
式 (I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I a 1)、式 (I I a 2)、式 (I I a

50

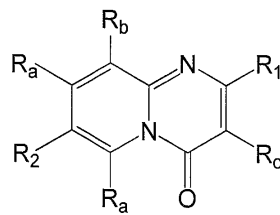
3) もしくは式 (I I a 4) の化合物:

【0374】

【化37】

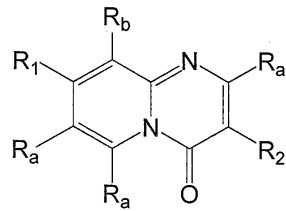


(IIa1),

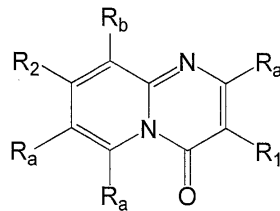


(IIa2),

10



(IIa3) もしくは



(IIa4)

【0375】

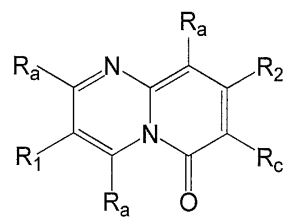
または、その一形態である。

【0376】

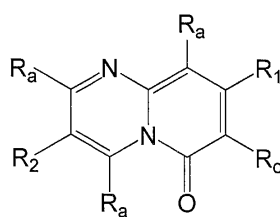
式 (I I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I I a 1)、式 (I I I a 2)、式 (I I I a 3) もしくは式 (I I I a 4) の化合物である:

【0377】

【化38】



(IIIa1),

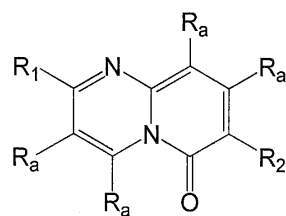


(IIIa2),

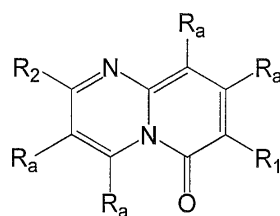
30

【0378】

【化39】



(IIIa3) もしくは



(IIIa4)

40

【0379】

または、その一形態である。

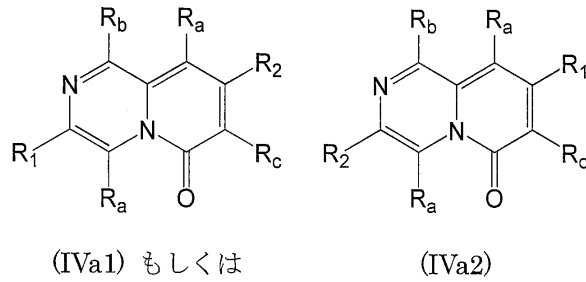
【0380】

式 (I V a) の化合物の一実施形態は、式 (I V a 1) もしくは式 (I V a 2) の化合物:

【0381】

50

【化 4 0】



10

【0 3 8 2】

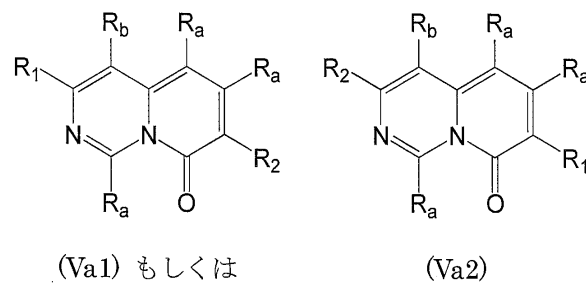
または、その一形態を含んでいる。

【0 3 8 3】

式 (V a) の化合物の一実施形態は、式 (V a 1) もしくは式 (V a 2) の化合物：

【0 3 8 4】

【化 4 1】



20

【0 3 8 5】

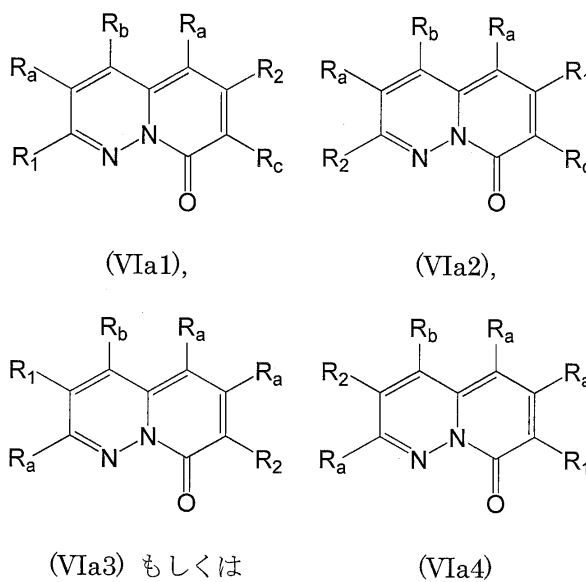
または、その一形態である。

【0 3 8 6】

式 (V I a) の化合物の一実施形態は、式 (V I a 1)、式 (V I a 2)、式 (V I a 3) もしくは式 (V I a 4) の化合物：

【0 3 8 7】

【化 4 2】



30

40

【0 3 8 8】

または、その一形態である。

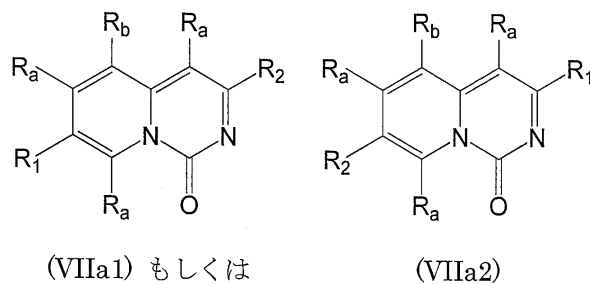
【0 3 8 9】

50

式(VIIa)の化合物の一実施形態は、式(VIIa1)もしくは式(VIIa2)の化合物:

【0390】

【化43】



10

【0391】

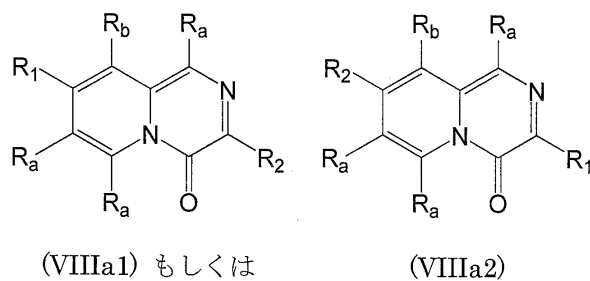
または、その一形態を含んでいる。

【0392】

式(VIIIa)の化合物の一実施形態は、式(VIIIa1)もしくは式(VIIIa2)の化合物:

【0393】

【化44】



20

【0394】

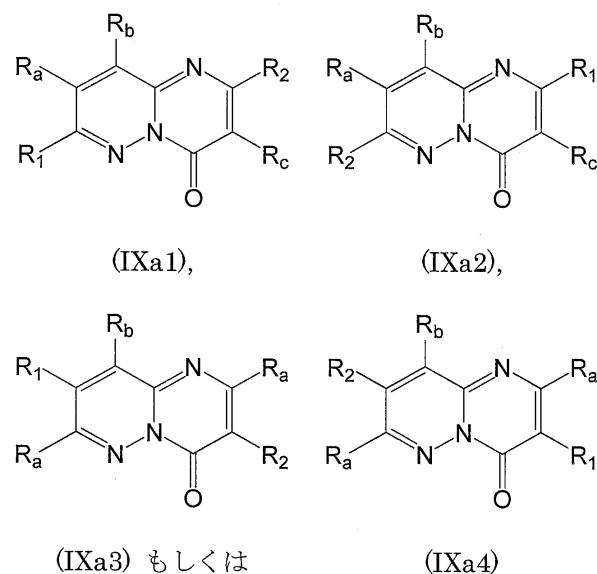
または、その一形態である。

【0395】

式(IXa)の化合物の一実施形態は、式(IXa1)、式(IXa2)、式(IXa3)もしくは式(IXa4)の化合物:

【0396】

【化45】



30

40

50

【0397】

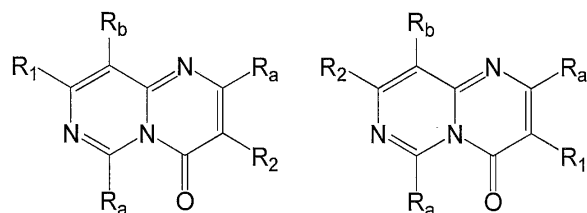
または、その一形態である。

【0398】

式(Xa)の化合物の一実施形態は、式(Xa1)もしくは式(Xa2)の化合物：

【0399】

【化46】



(Xa1) もしくは

(Xa2)

10

【0400】

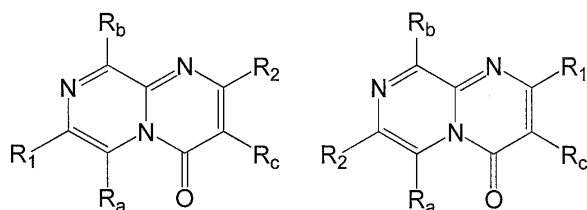
または、その一形態である。

【0401】

式(XIa)の化合物の一実施形態は、式(XIa1)もしくは式(XIa2)の化合物：

【0402】

【化47】



(XIa1) もしくは

(XIa2)

20

【0403】

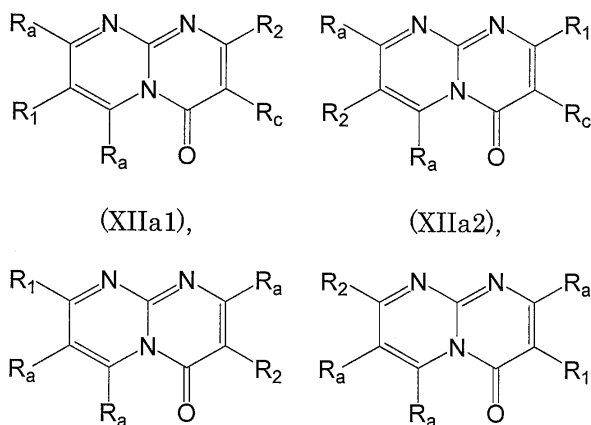
または、その一形態である。

【0404】

式(XIIa)の化合物の一実施形態は、式(XIIa1)、式(XIIa2)、式(XIIa3)もしくは式(XIIa4)の化合物：

【0405】

【化48】



(XIIa1),

(XIIa2),

(XIIa3) もしくは

(XIIa4)

30

40

50

【0406】

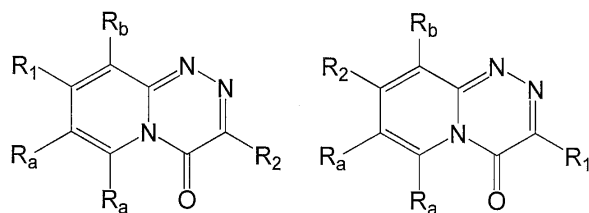
または、その一形態である。

【0407】

式(XIIIa)の化合物の一実施形態は、式(XIIIa1)もしくは式(XIIIa2)の化合物：

【0408】

【化49】



(XIIIa1) もしくは

(XIIIa2)

10

【0409】

または、その一形態である。

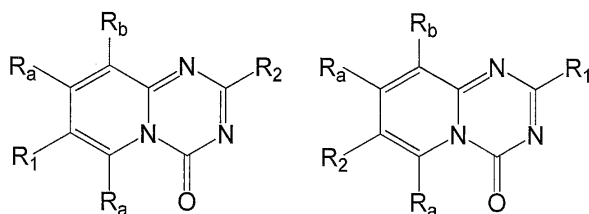
【0410】

式(XIVa)の化合物の一実施形態は、式(XIVa1)もしくは式(XIVa2)の化合物：

20

【0411】

【化50】



(XIVa1) もしくは

(XIVa2)

30

【0412】

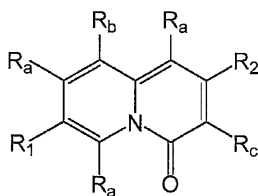
または、その一形態である。

【0413】

式(Ia)の化合物の一実施形態は、式(Ia1)の化合物：

【0414】

【化51】



(Ia1)

40

【0415】

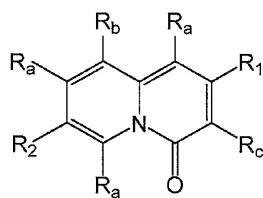
または、その一形態である。

【0416】

式(Ia)の化合物の一実施形態は、式(Ia2)の化合物：

【0417】

【化 5 2】



(Ia2)

【0 4 1 8】

または、その一形態である。

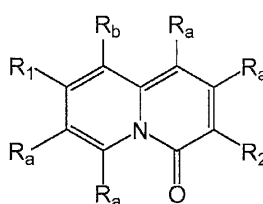
10

【0 4 1 9】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、式 (I a 3) の化合物：

【0 4 2 0】

【化 5 3】



(Ia3)

20

【0 4 2 1】

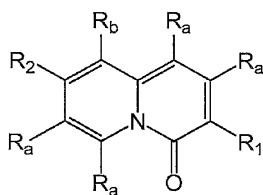
または、その一形態である。

【0 4 2 2】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、式 (I a 4) の化合物：

【0 4 2 3】

【化 5 4】



(Ia4)

30

【0 4 2 4】

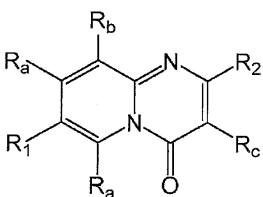
または、その一形態である。

【0 4 2 5】

式 (I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I a 1) の化合物：

【0 4 2 6】

【化 5 5】



(IIa1)

40

【0 4 2 7】

または、その一形態である。

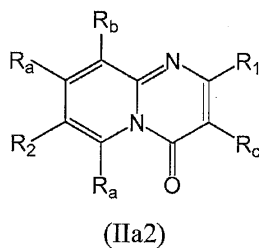
50

【0428】

式 (I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I a 2) の化合物：

【0429】

【化56】



10

【0430】

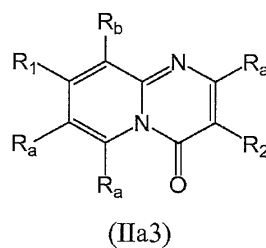
または、その一形態である。

【0431】

式 (I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I a 3) の化合物：

【0432】

【化57】



20

【0433】

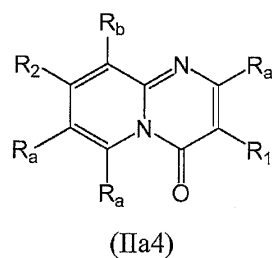
または、その一形態である。

【0434】

式 (I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I a 4) の化合物：

【0435】

【化58】



30

【0436】

または、その一形態である。

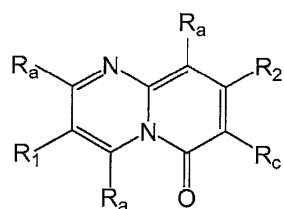
【0437】

式 (I I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I I a 1) の化合物：

【0438】

40

【化 5 9】



(IIIa1)

【0 4 3 9】

10

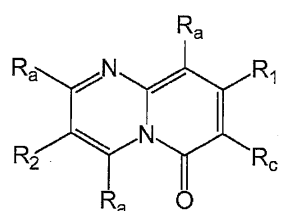
または、その一形態である。

【0 4 4 0】

式 (I I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I I a 2) の化合物：

【0 4 4 1】

【化 6 0】



(IIIa2)

20

【0 4 4 2】

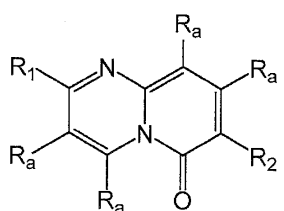
または、その一形態である。

【0 4 4 3】

式 (I I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I I a 3) の化合物：

【0 4 4 4】

【化 6 1】



(IIIa3)

30

【0 4 4 5】

または、その一形態である。

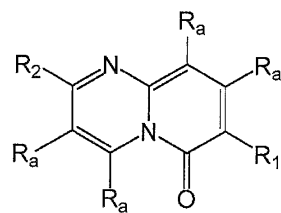
【0 4 4 6】

式 (I I I a) の化合物の一実施形態は、式 (I I I a 4) の化合物：

【0 4 4 7】

40

【化 6 2】



(IIIa4)

【0 4 4 8】

10

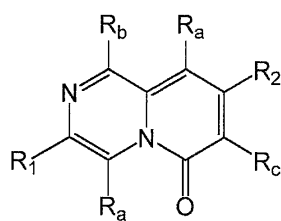
または、その一形態である。

【0 4 4 9】

式 (I V a) の化合物の一実施形態は、式 (I V a 1) の化合物：

【0 4 5 0】

【化 6 3】



(IVa1)

20

【0 4 5 1】

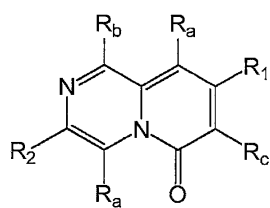
または、その一形態である。

【0 4 5 2】

式 (I V a) の化合物の一実施形態は、式 (I V a 2) の化合物：

【0 4 5 3】

【化 6 4】



(IVa2)

30

【0 4 5 4】

または、その一形態である。

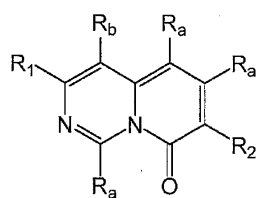
【0 4 5 5】

40

式 (V a) の化合物の一実施形態は、式 (V a 1) の化合物：

【0 4 5 6】

【化 6 5】



(Va1)

50

【0457】

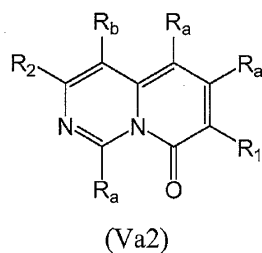
または、その一形態である。

【0458】

式(Va)の化合物の一実施形態は、式(Va2)の化合物：

【0459】

【化66】



10

【0460】

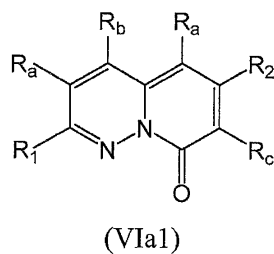
または、その一形態である。

【0461】

式(VIa)の化合物の一実施形態は、式(VIa1)の化合物：

【0462】

【化67】



20

【0463】

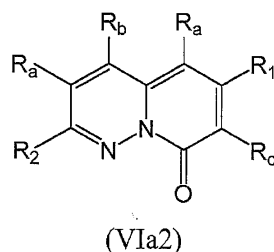
または、その一形態である。

【0464】

式(VIa)の化合物の一実施形態は、式(VIa2)の化合物：

【0465】

【化68】



30

40

【0466】

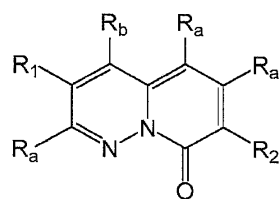
または、その一形態である。

【0467】

式(VIa)の化合物の一実施形態は、式(VIa3)の化合物：

【0468】

【化 6 9】



(VIa3)

【0 4 6 9】

または、その一形態である。

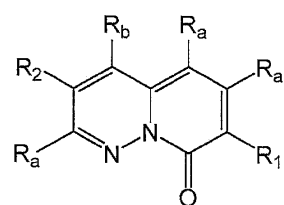
10

【0 4 7 0】

式 (V I a) の化合物の一実施形態は、式 (V I a 4) の化合物：

【0 4 7 1】

【化 7 0】



(VIa4)

20

【0 4 7 2】

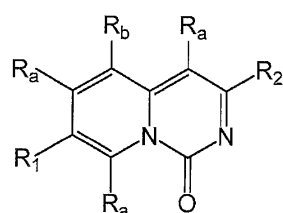
または、その一形態である。

【0 4 7 3】

式 (V I I a) の化合物の一実施形態は、式 (V I I a 1) の化合物：

【0 4 7 4】

【化 7 1】



(VIIa1)

30

【0 4 7 5】

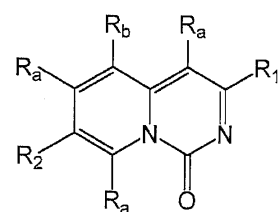
または、その一形態である。

【0 4 7 6】

式 (V I I a) の化合物の一実施形態は、式 (V I I a 2) の化合物：

【0 4 7 7】

【化 7 2】



(VIIa2)

40

50

【0478】

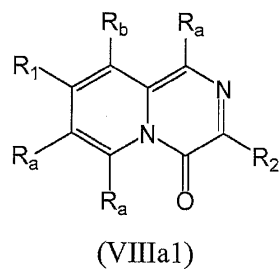
または、その一形態である。

【0479】

式(VIIIa)の化合物の一実施形態は、式(VIIIa1)の化合物：

【0480】

【化73】



10

【0481】

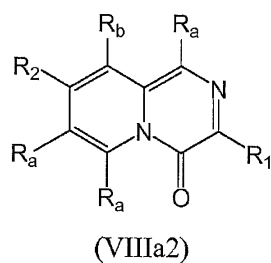
または、その一形態である。

【0482】

式(VIIIa)の化合物の一実施形態は、式(VIIIa2)の化合物：

【0483】

【化74】



20

【0484】

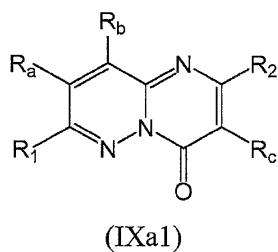
または、その一形態である。

【0485】

式(IXa)の化合物の一実施形態は、式(IXa1)の化合物：

【0486】

【化75】



40

【0487】

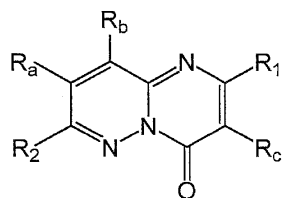
または、その一形態である。

【0488】

式(IXa)の化合物の一実施形態は、式(IXa2)の化合物：

【0489】

【化 7 6】



(IXa2)

【0 4 9 0】

または、その一形態である。

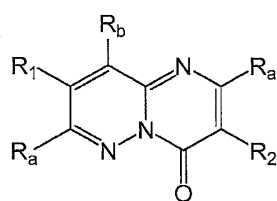
10

【0 4 9 1】

式 (IX a) の化合物の一実施形態は、式 (IX a 3) の化合物：

【0 4 9 2】

【化 7 7】



(IXa3)

20

【0 4 9 3】

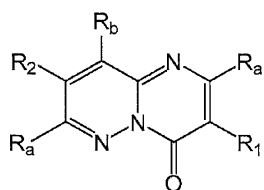
または、その一形態である。

【0 4 9 4】

式 (IX a) の化合物の一実施形態は、式 (IX a 4) の化合物：

【0 4 9 5】

【化 7 8】



(IXa4)

30

【0 4 9 6】

または、その一形態である。

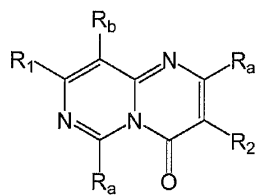
【0 4 9 7】

式 (X a) の化合物の一実施形態は、式 (X a 1) の化合物：

【0 4 9 8】

【化 7 9】

40



(Xa1)

【0 4 9 9】

または、その一形態である。

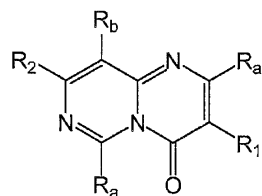
【0 5 0 0】

50

式 (X a) の化合物の一実施形態は、式 (X a 2) の化合物：

【0501】

【化80】



(Xa2)

10

【0502】

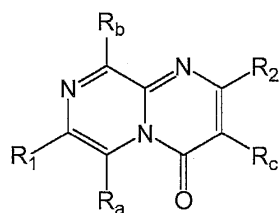
または、その一形態である。

【0503】

式 (X I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I a 1) の化合物：

【0504】

【化81】



(XIa1)

20

【0505】

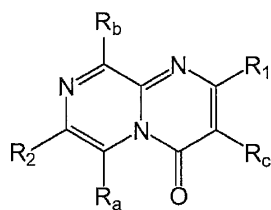
または、その一形態である。

【0506】

式 (X I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I a 2) の化合物：

【0507】

【化82】



(XIa2)

30

【0508】

または、その一形態である。

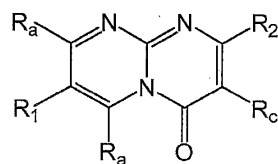
【0509】

式 (X I I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I I a 1) の化合物：

【0510】

40

【化 8 3】



(XIIa1)

【0 5 1 1】

または、その一形態である。

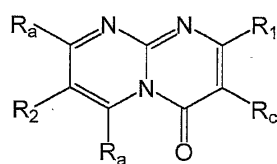
10

【0 5 1 2】

式 (X I I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I I a 2) の化合物：

【0 5 1 3】

【化 8 4】



(XIIa2)

20

【0 5 1 4】

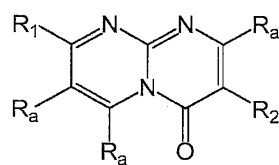
または、その一形態である。

【0 5 1 5】

式 (X I I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I I a 3) の化合物：

【0 5 1 6】

【化 8 5】



(XIIa3)

30

【0 5 1 7】

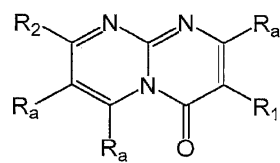
または、その一形態である。

【0 5 1 8】

式 (X I I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I I a 4) の化合物：

【0 5 1 9】

【化 8 6】



(XIIa4)

40

【0 5 2 0】

または、その一形態である。

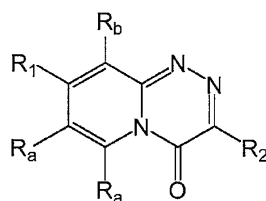
【0 5 2 1】

50

式 (X I I I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I I I a 1) の化合物：

【0522】

【化87】



(XIIIa1)

10

【0523】

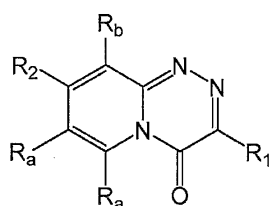
または、その一形態である。

【0524】

式 (X I I I a) の化合物の一実施形態は、式 (X I I I a 2) の化合物：

【0525】

【化88】



(XIIIa2)

20

【0526】

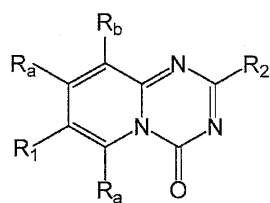
または、その一形態である。

【0527】

式 (X I V a) の化合物の一実施形態は、式 (X I V a 1) の化合物：

【0528】

【化89】



(XIVa1)

30

【0529】

または、その一形態である。

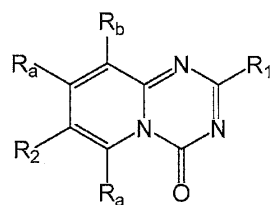
【0530】

式 (X I V a) の化合物の一実施形態は、式 (X I V a 2) の化合物：

【0531】

40

【化 9 0】



(XIVa2)

【0 5 3 2】

10

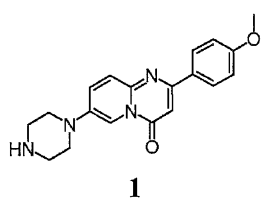
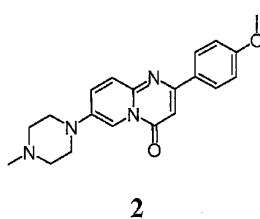
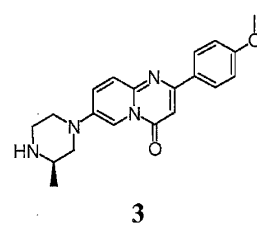
または、その一形態である。

【0 5 3 3】

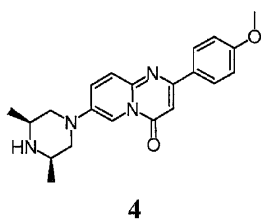
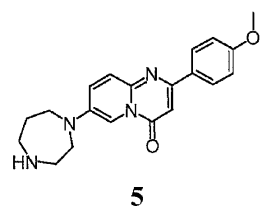
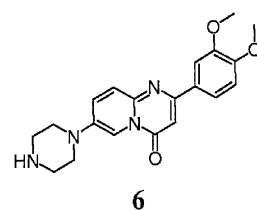
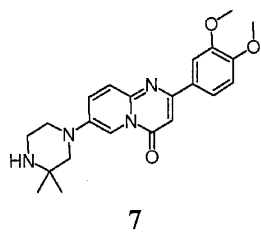
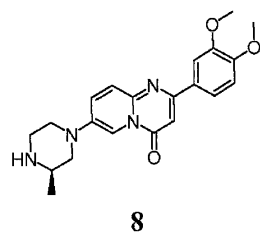
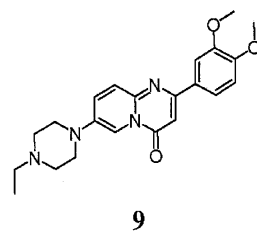
式 (I) の化合物の一実施形態は、

【0 5 3 4】

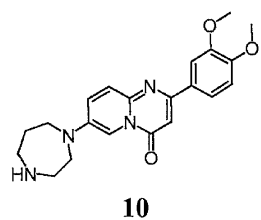
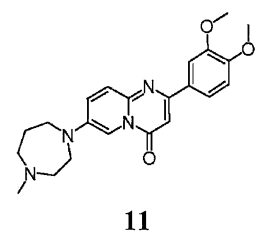
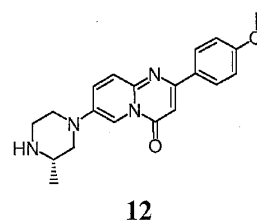
【化 9 1】



20



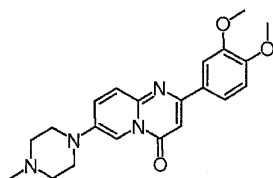
30



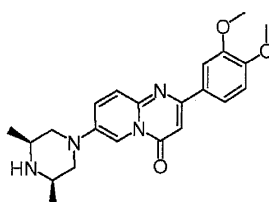
40

【0 5 3 5】

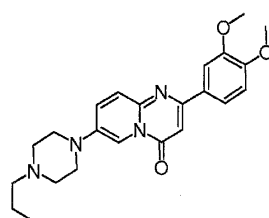
【化 9 2】



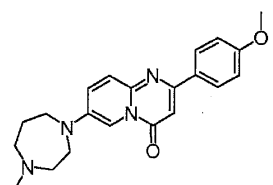
13



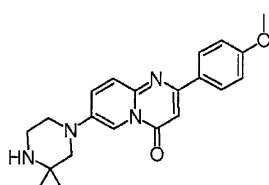
14



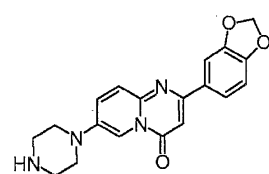
15



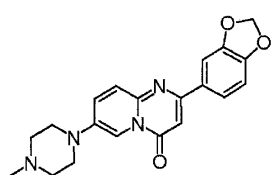
16



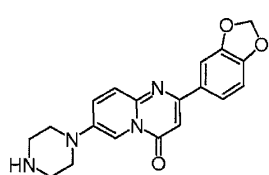
17



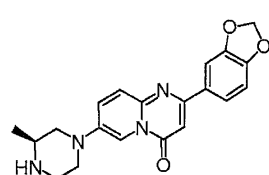
18



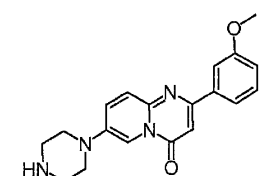
19



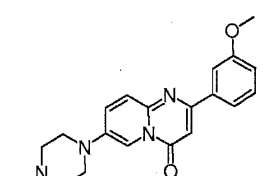
20



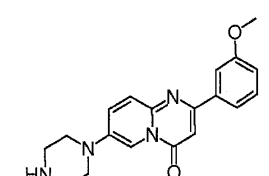
21



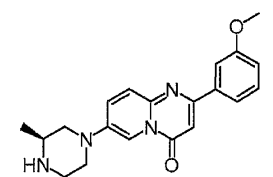
22



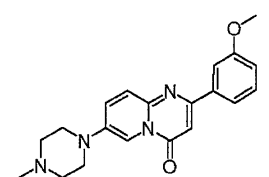
23



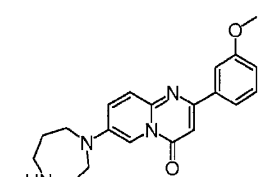
24



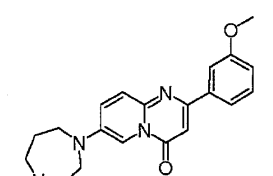
25



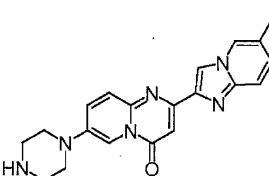
26



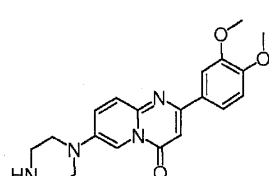
27



28



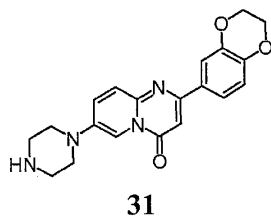
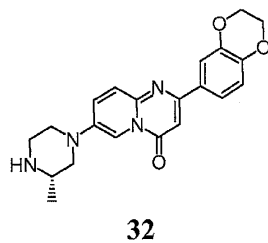
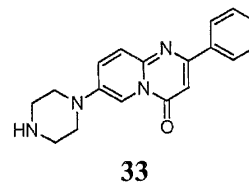
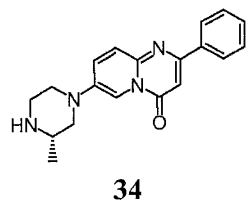
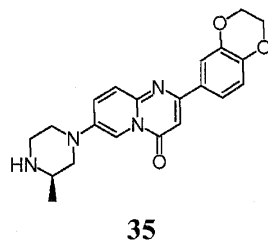
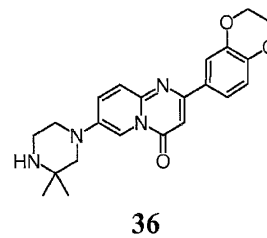
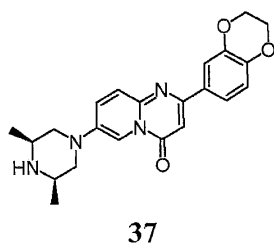
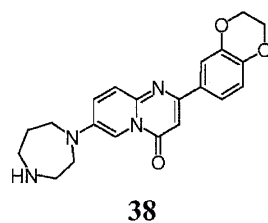
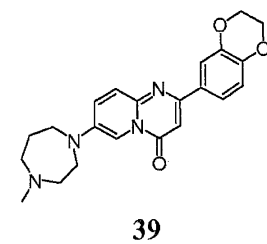
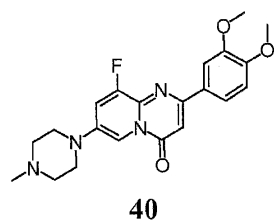
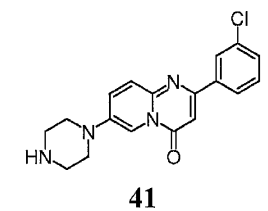
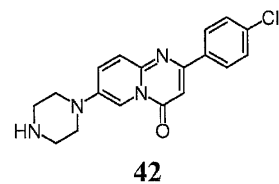
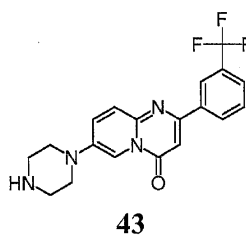
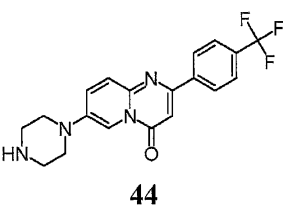
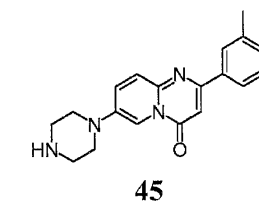
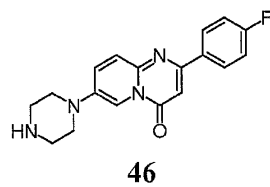
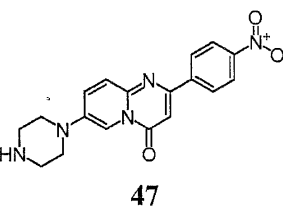
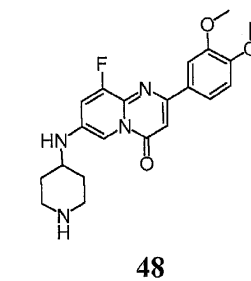
29



30

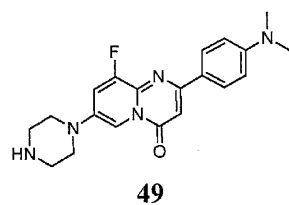
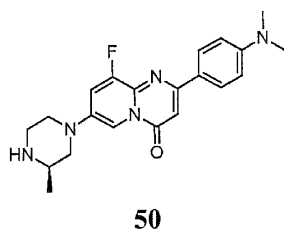
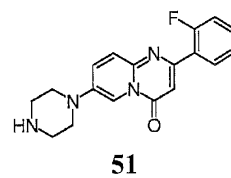
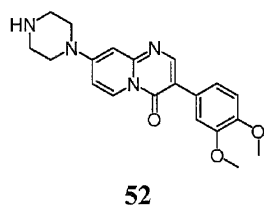
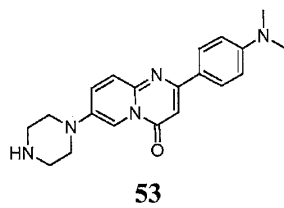
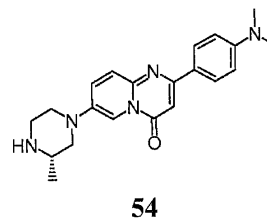
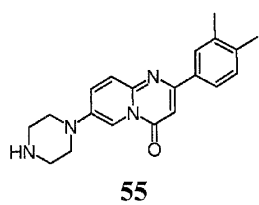
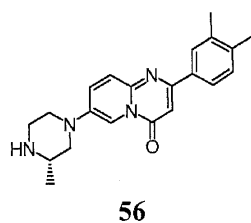
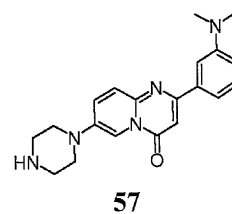
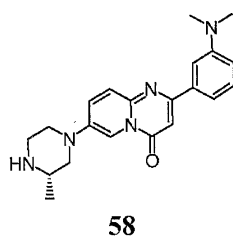
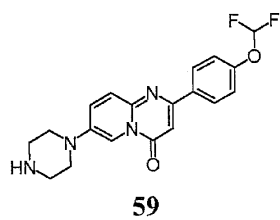
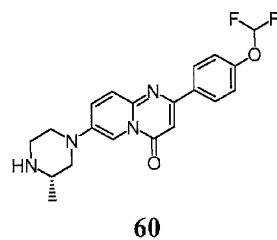
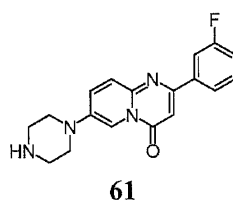
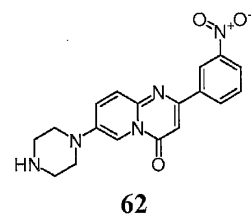
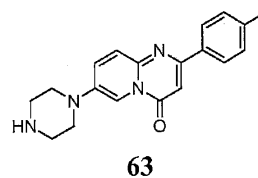
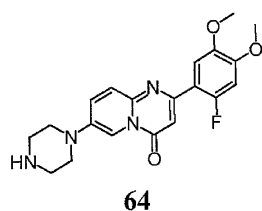
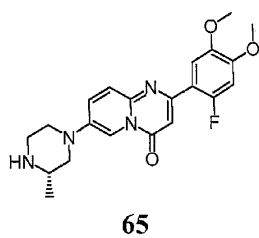
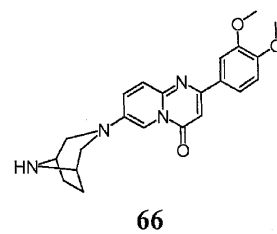
【 0 5 3 6 】

【化 9 3】



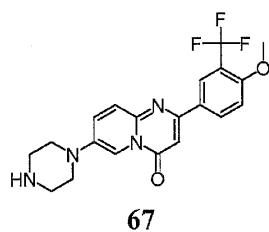
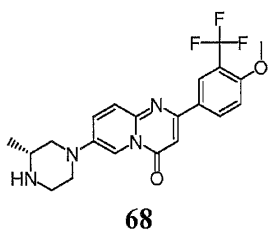
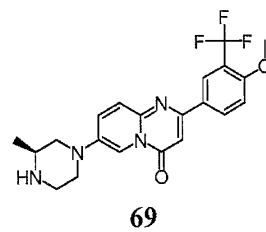
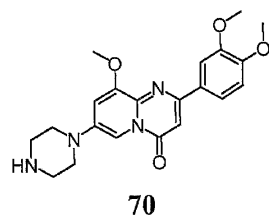
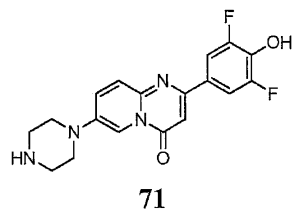
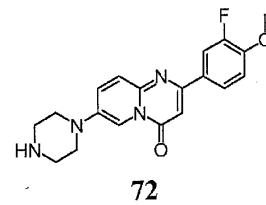
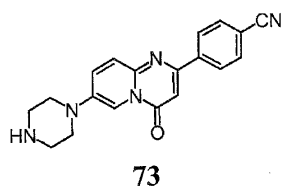
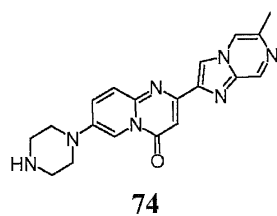
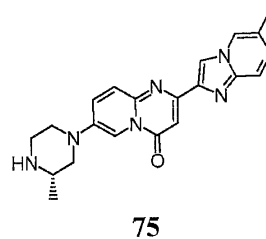
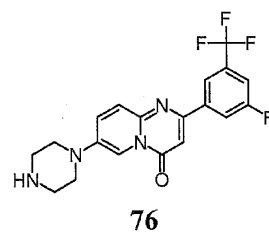
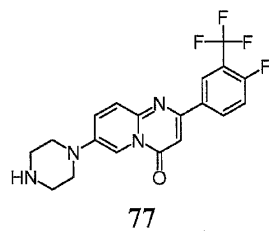
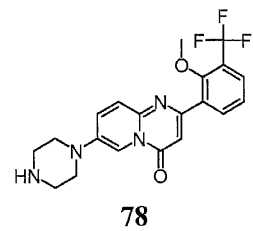
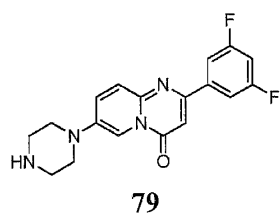
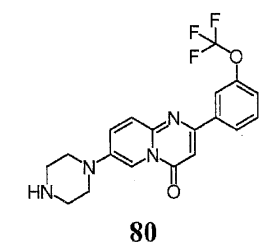
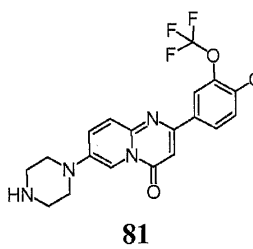
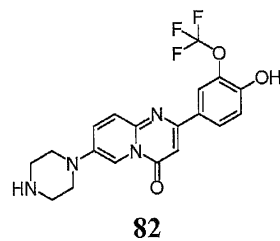
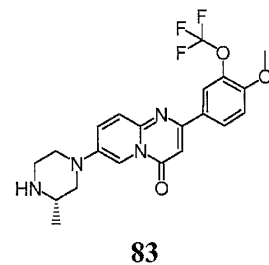
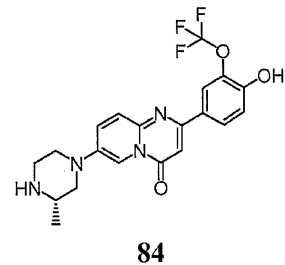
【0 5 3 7】

【化 9 4】



【 0 5 3 8 】

【化 9 5】



【 0 5 3 9 】

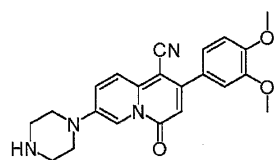
10

20

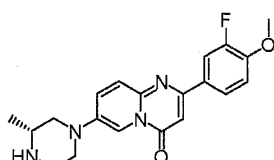
30

40

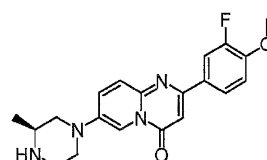
【化 9 6】



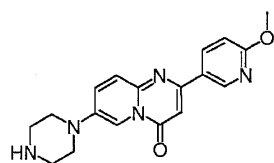
85



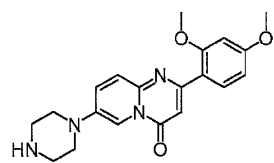
86



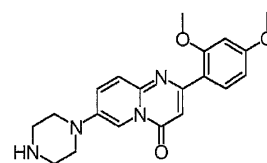
87



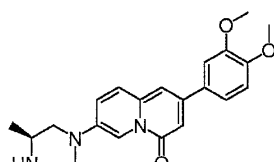
88



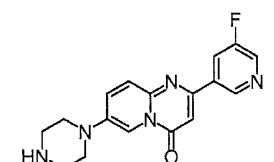
89



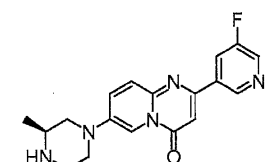
90



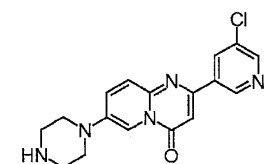
91



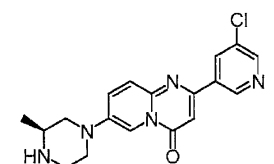
92



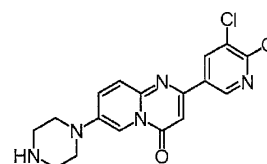
93



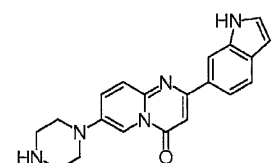
94



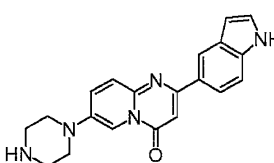
95



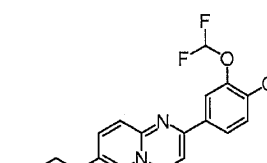
96



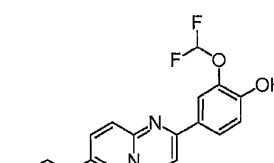
97



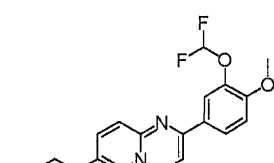
98



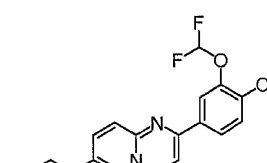
99



100



101



102

【 0 5 4 0 】

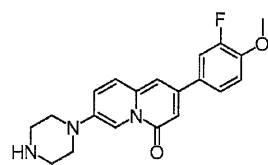
10

20

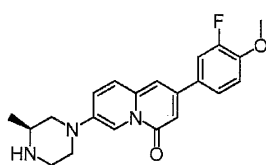
30

40

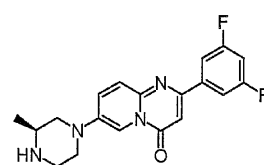
【化 9 7】



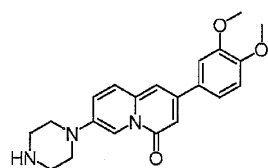
103



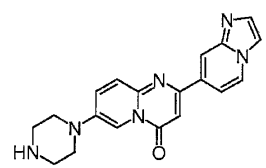
104



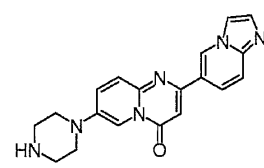
105



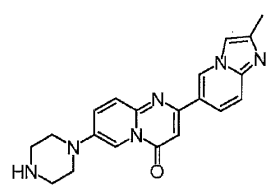
106



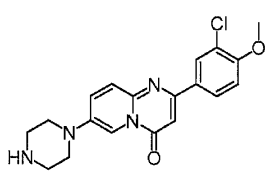
107



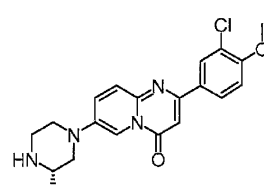
108



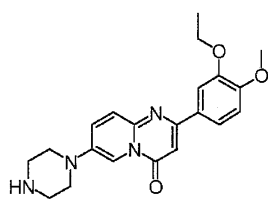
109



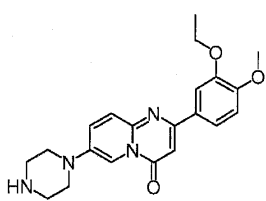
110



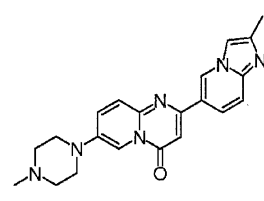
111



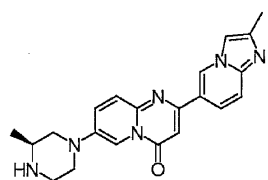
112



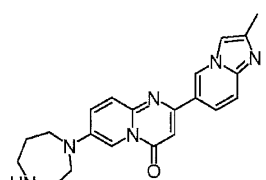
113



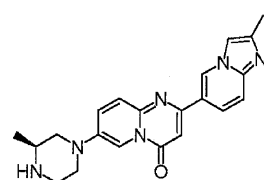
114



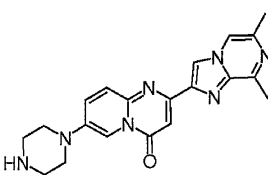
115



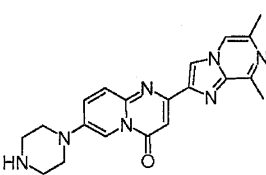
116



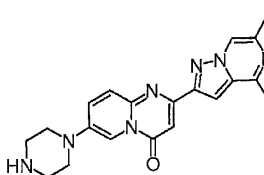
117



118



119



120

【 0 5 4 1 】

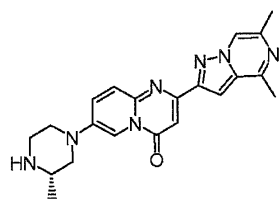
10

20

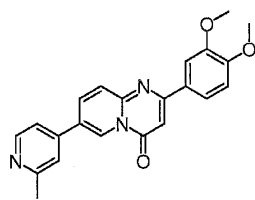
30

40

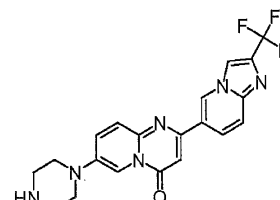
【化 9 8】



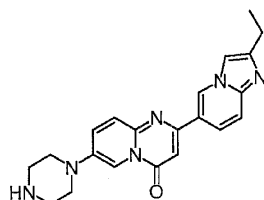
121



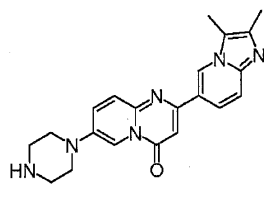
122



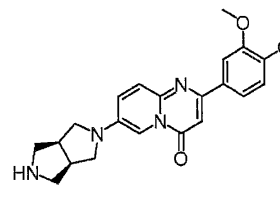
123



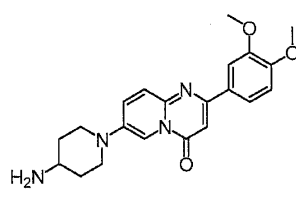
124



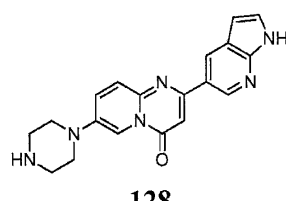
125



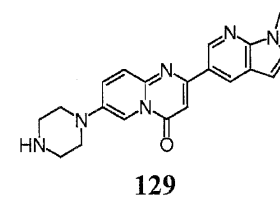
126



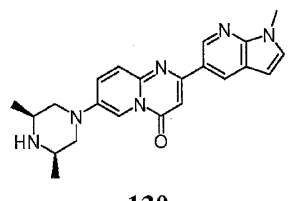
127



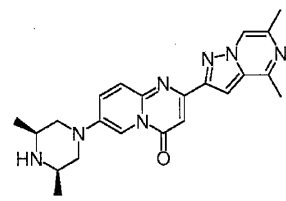
128



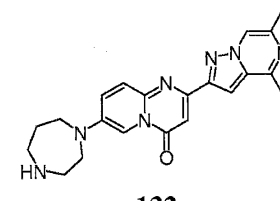
129



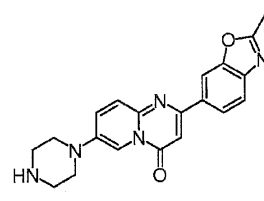
130



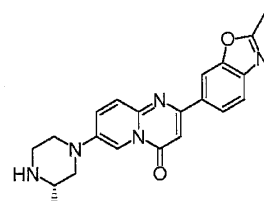
131



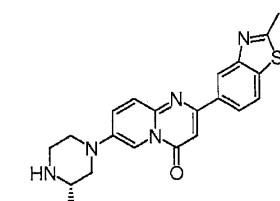
132



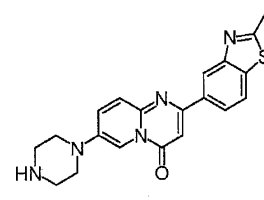
133



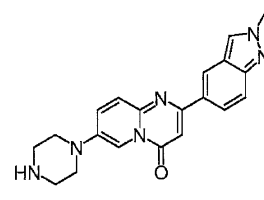
134



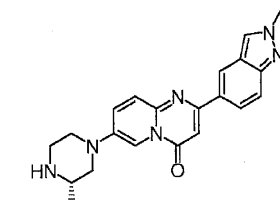
135



136



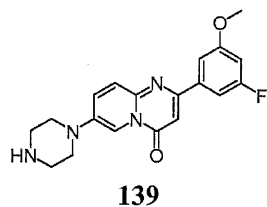
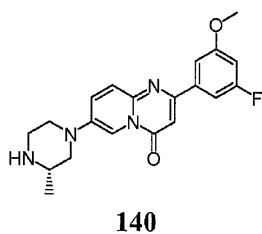
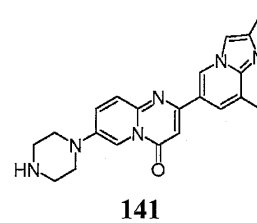
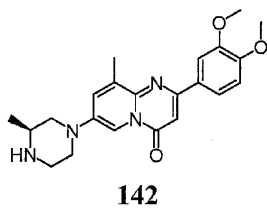
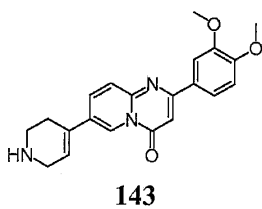
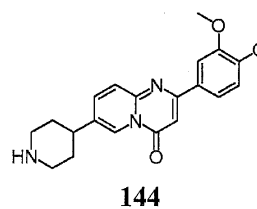
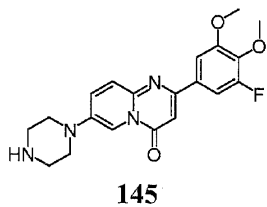
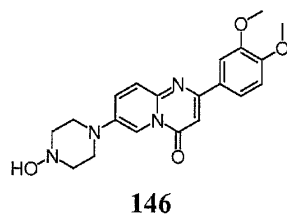
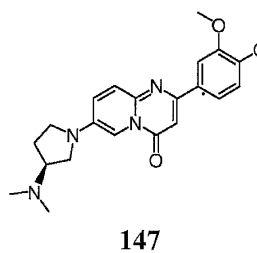
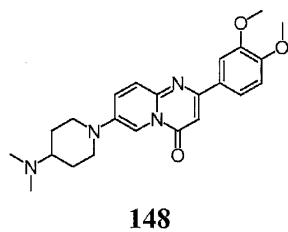
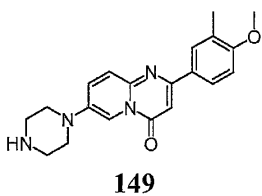
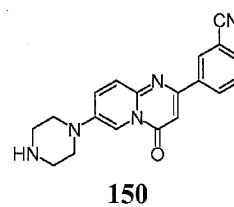
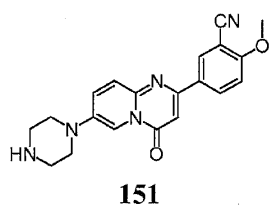
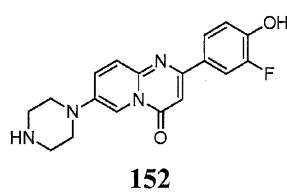
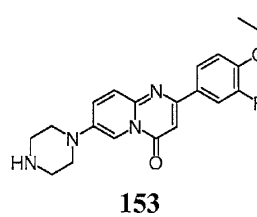
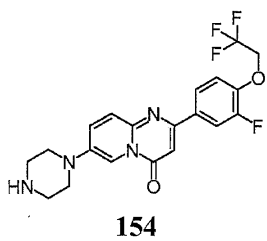
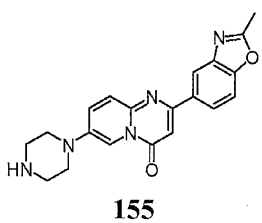
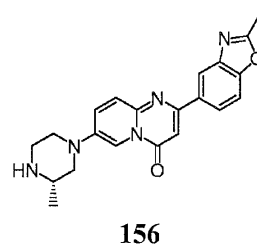
137



138

【 0 5 4 2】

【化 9 9】



【 0 5 4 3】

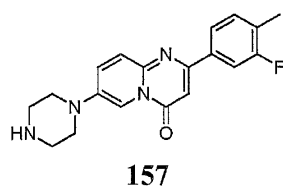
10

20

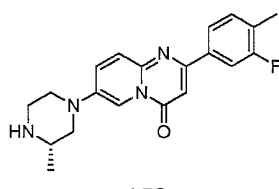
30

40

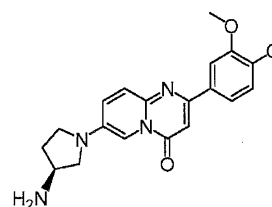
【化 1 0 0】



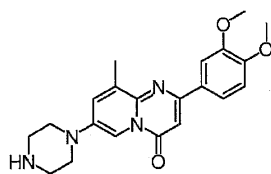
157



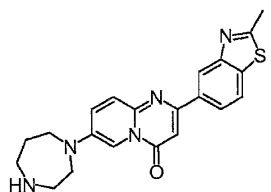
158



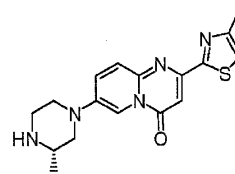
159



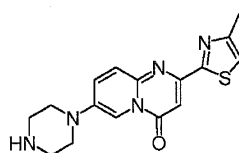
160



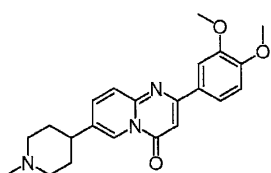
161



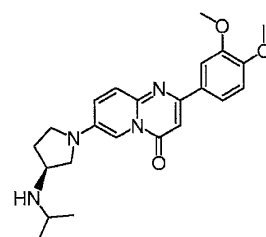
162



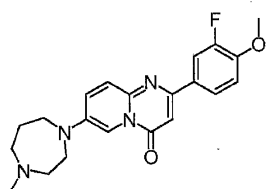
163



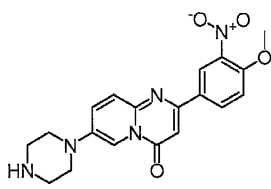
164



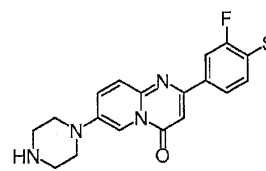
165



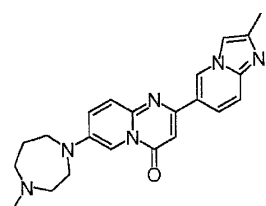
166



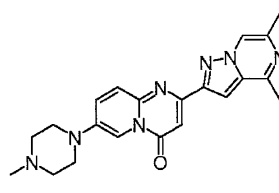
167



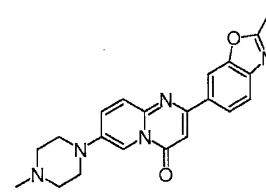
168



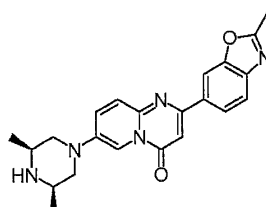
169



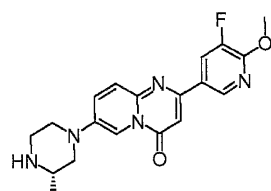
170



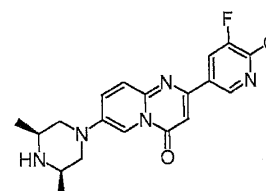
171



172



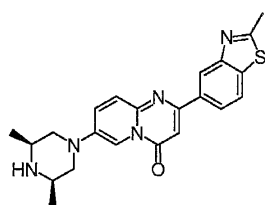
173



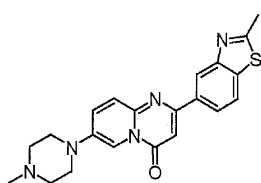
174

【 0 5 4 4】

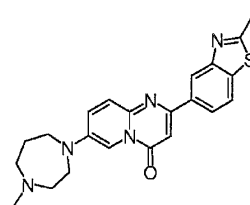
【化 1 0 1】



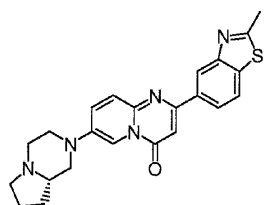
175



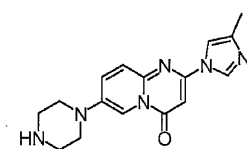
176



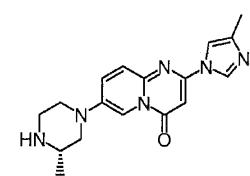
177



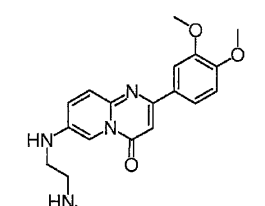
178



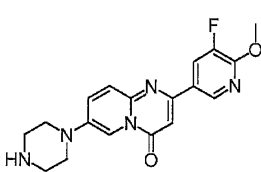
179



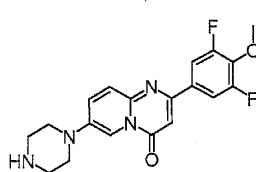
180



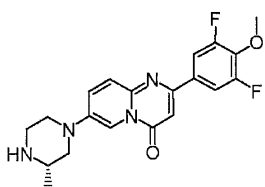
181



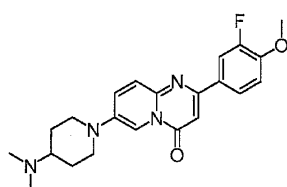
182



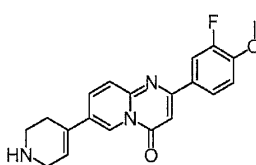
183



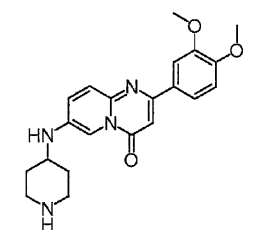
184



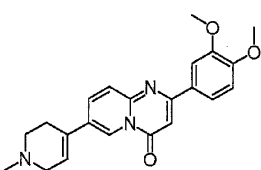
185



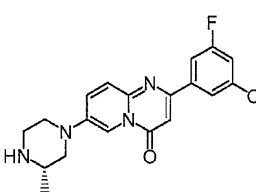
186



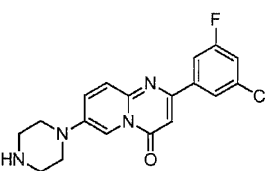
187



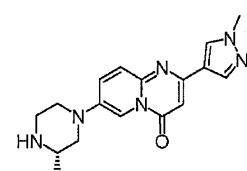
188



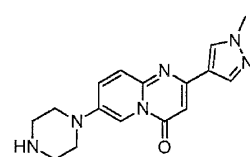
189



190



191



192

【 0 5 4 5】

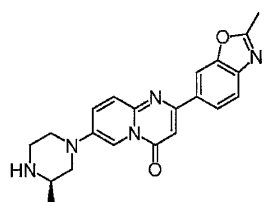
10

20

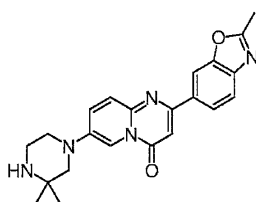
30

40

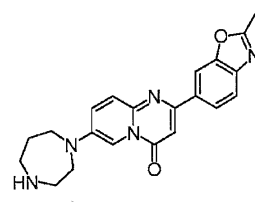
【化 1 0 2】



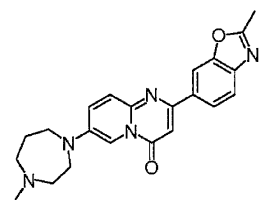
193



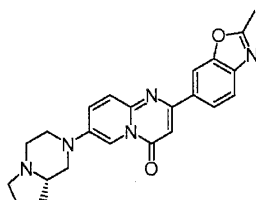
194



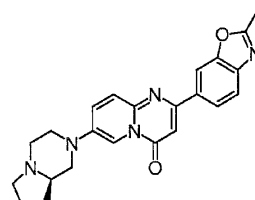
195



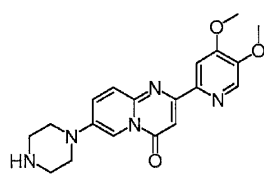
196



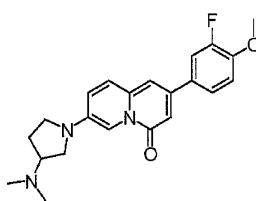
197



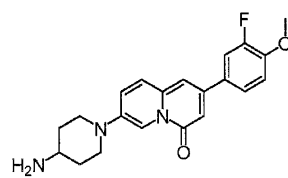
198



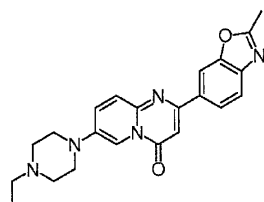
199



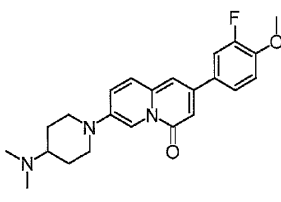
200



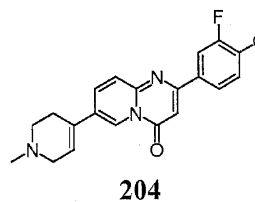
201



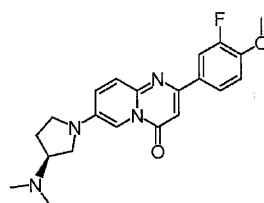
202



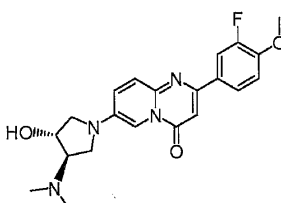
203



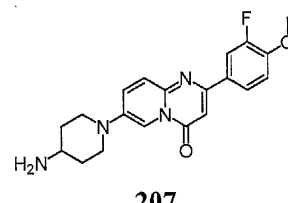
204



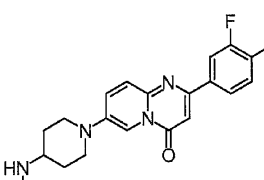
205



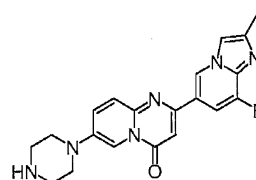
206



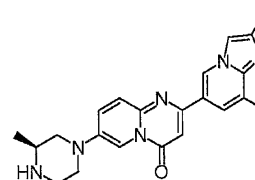
207



208



209



210

【 0 5 4 6】

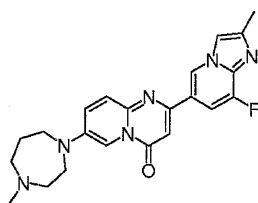
10

20

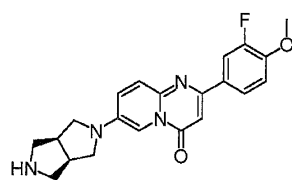
30

40

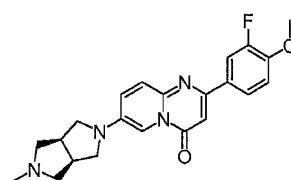
【化 1 0 3】



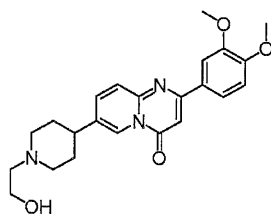
211



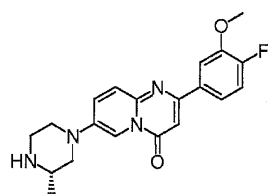
212



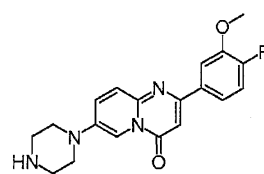
213



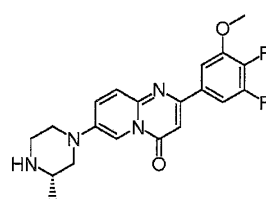
214



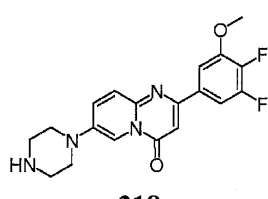
215



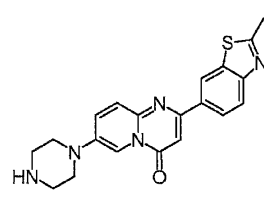
216



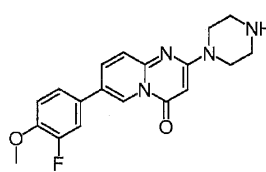
217



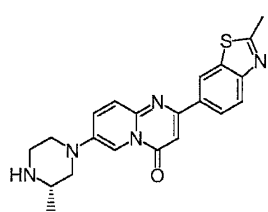
218



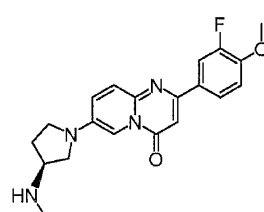
219



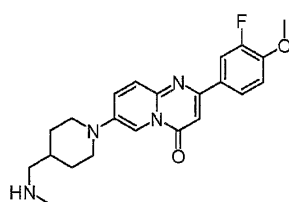
220



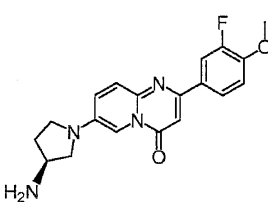
221



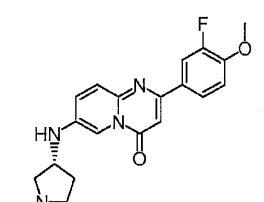
222



223



224



225

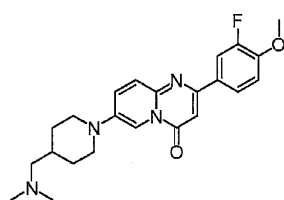
【 0 5 4 7】

10

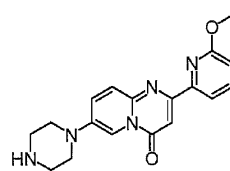
20

30

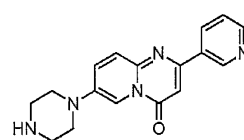
【化 1 0 4】



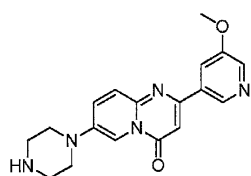
226



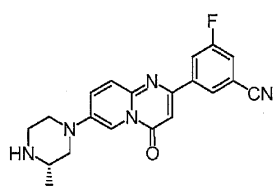
227



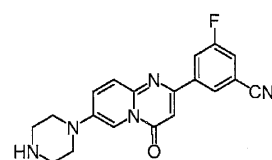
228



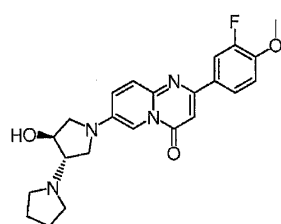
229



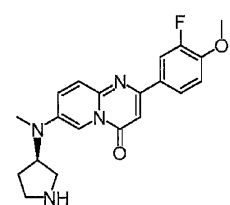
230



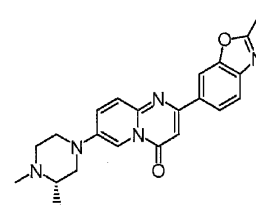
231



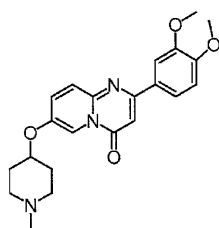
232



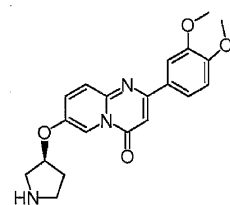
233



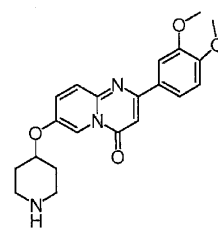
234



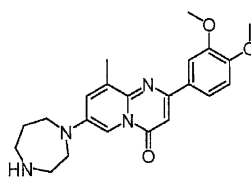
235



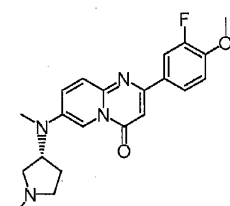
236



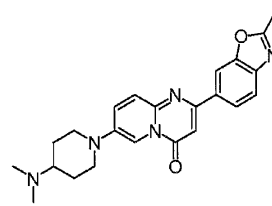
237



238



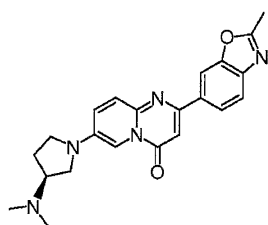
239



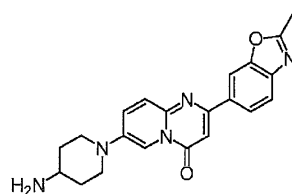
240

【 0 5 4 8】

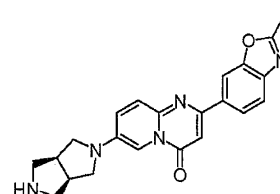
【化 1 0 5】



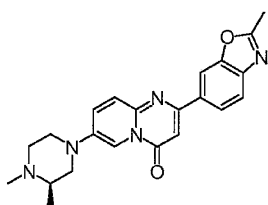
241



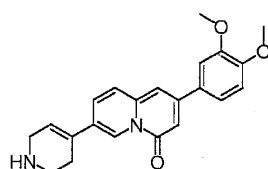
242



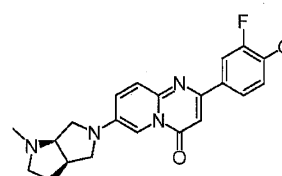
243



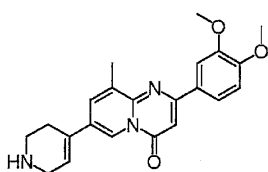
244



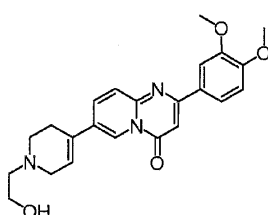
245



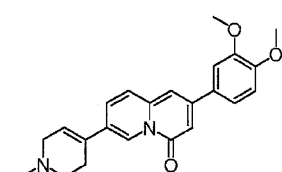
246



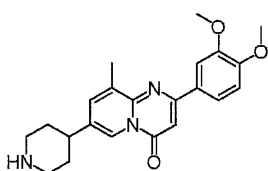
247



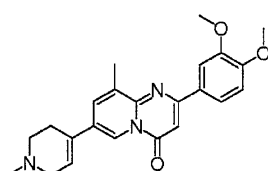
248



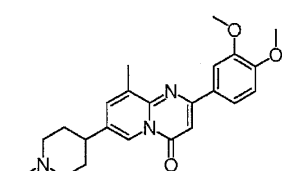
249



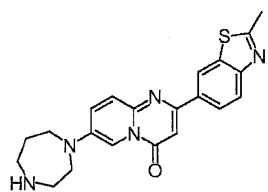
250



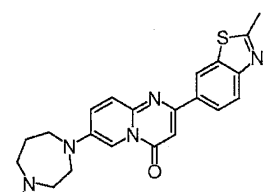
251



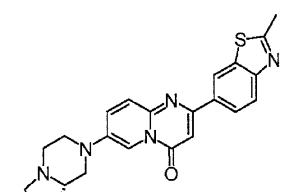
252



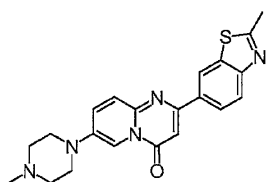
253



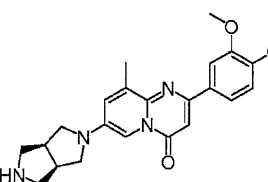
254



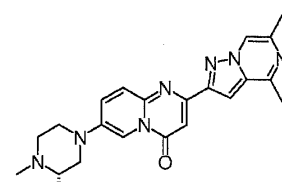
255



256



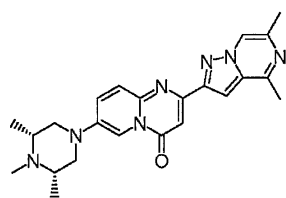
257



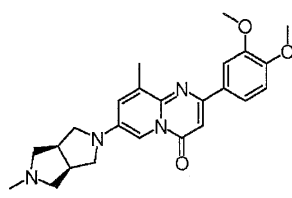
258

【 0 5 4 9】

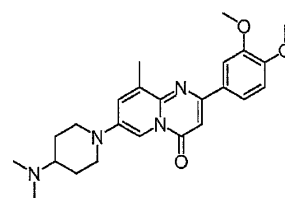
【化 1 0 6】



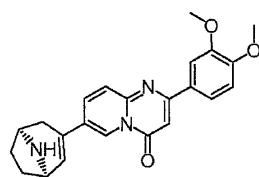
259



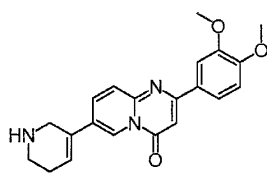
260



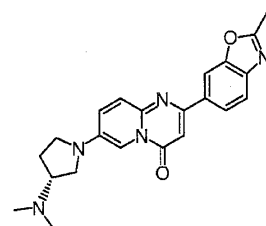
261



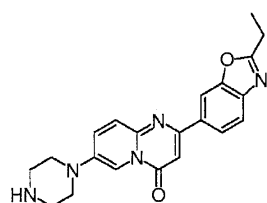
262



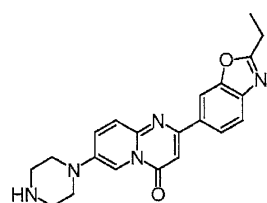
263



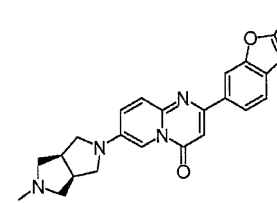
264



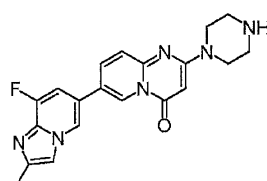
265



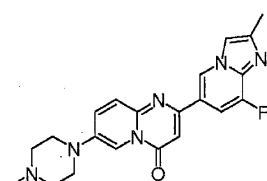
266



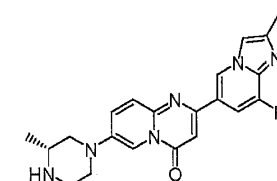
267



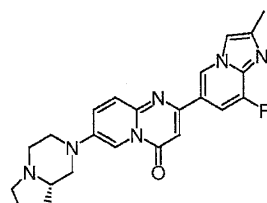
268



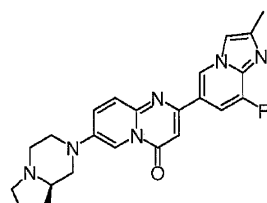
269



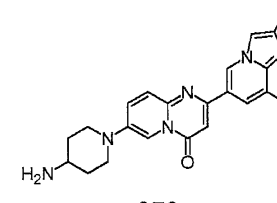
270



271



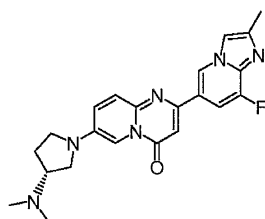
272



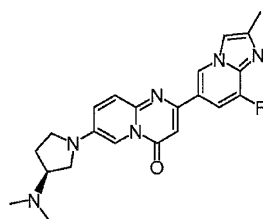
273

【 0 5 5 0】

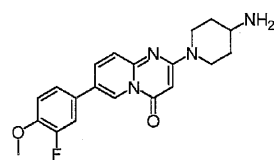
【化 1 0 7】



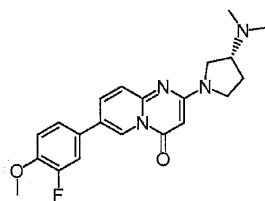
274



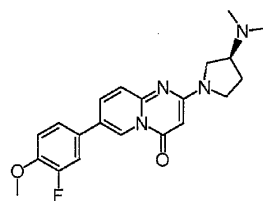
275



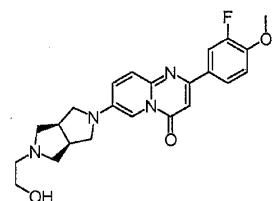
276



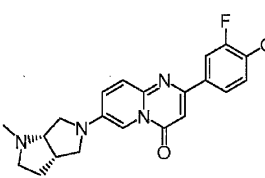
277



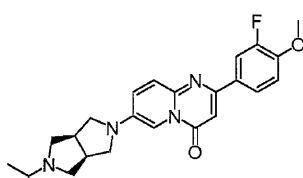
278



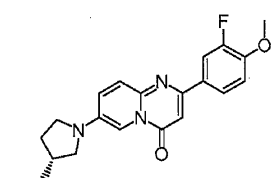
279



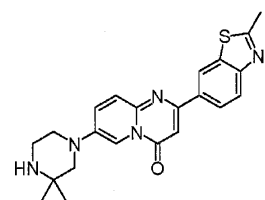
280



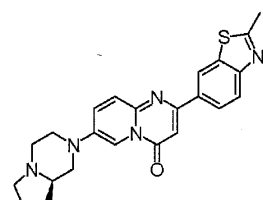
281



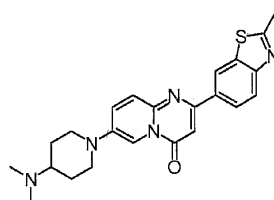
282



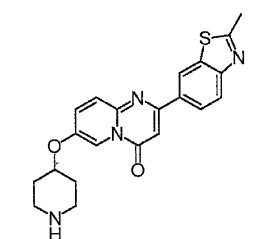
283



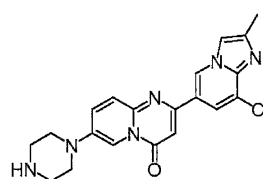
284



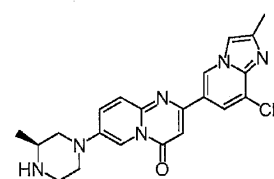
285



286



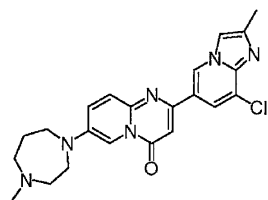
287



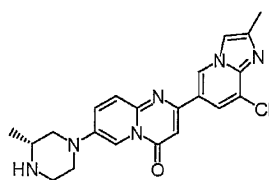
288

【 0 5 5 1】

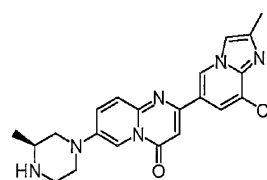
【化 1 0 8】



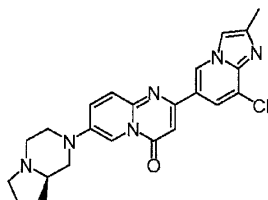
289



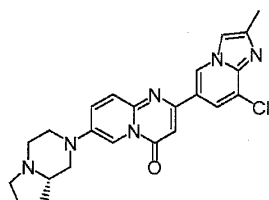
290



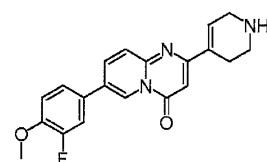
291



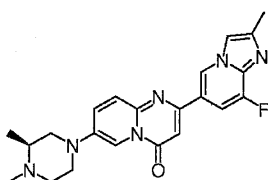
292



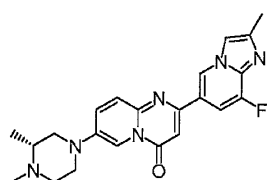
293



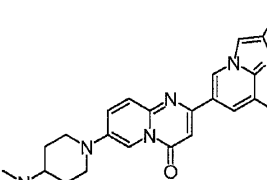
294



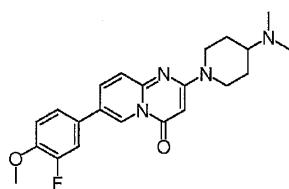
295



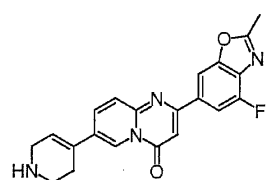
296



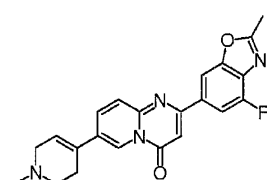
297



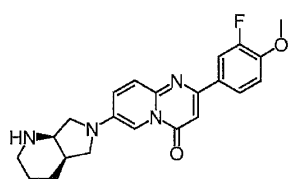
298



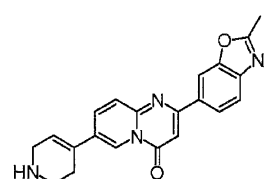
299



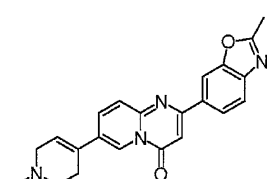
300



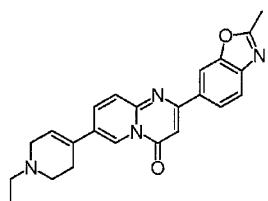
301



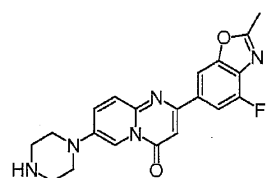
302



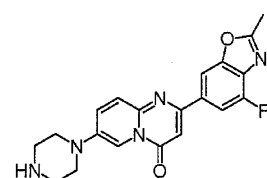
303



304



305



306

【 0 5 5 2】

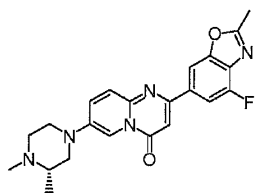
10

20

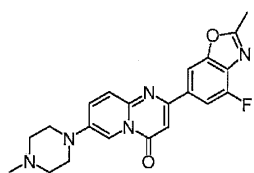
30

40

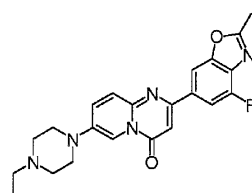
【化 1 0 9】



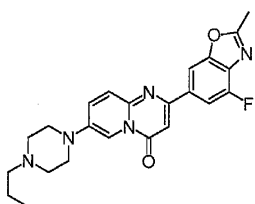
307



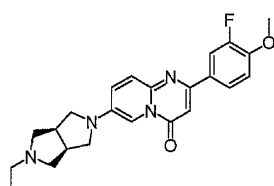
308



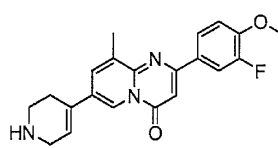
309



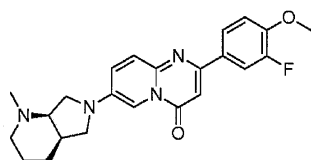
310



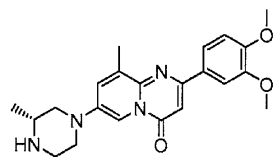
311



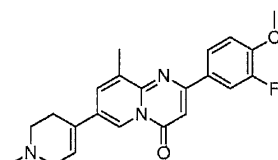
312



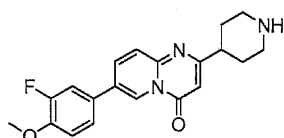
313



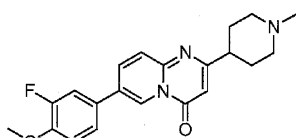
314



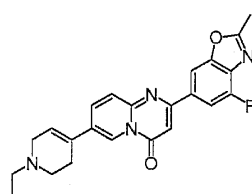
315



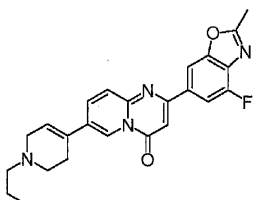
316



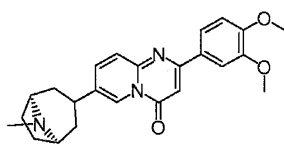
317



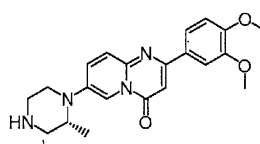
318



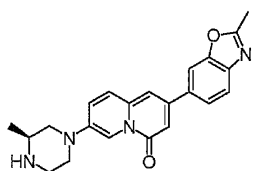
319



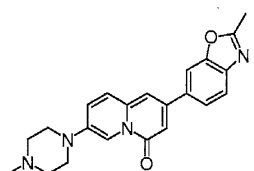
320



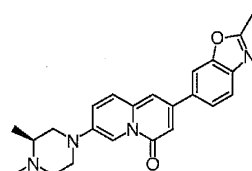
321



322



323



324

【 0 5 5 3】

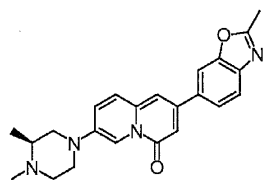
10

20

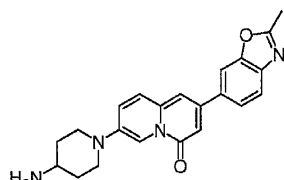
30

40

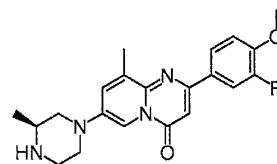
【化 1 1 0】



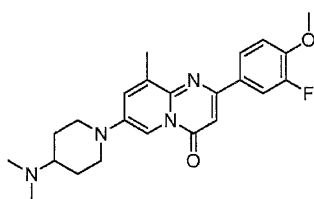
325



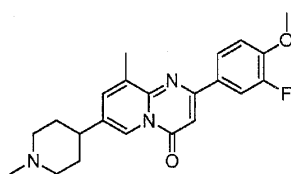
326



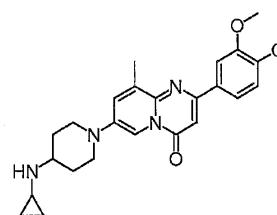
327



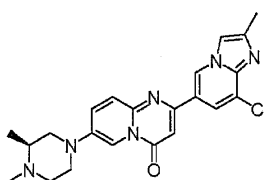
328



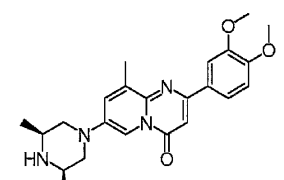
329



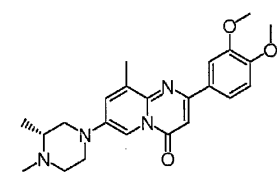
330



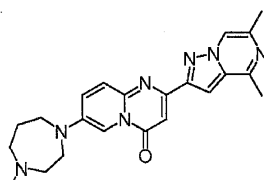
331



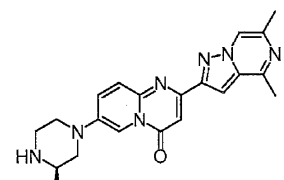
332



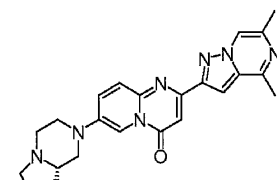
333



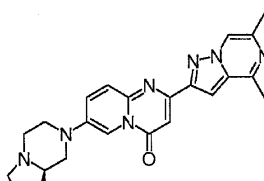
334



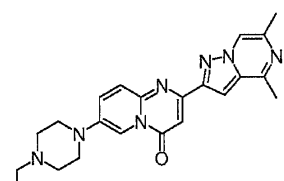
335



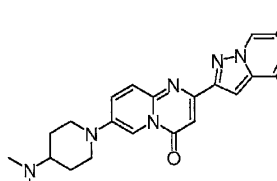
336



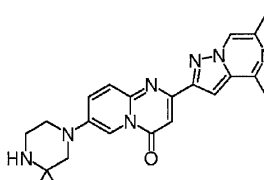
337



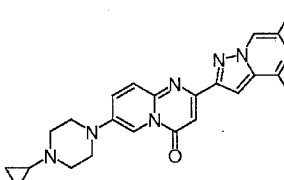
338



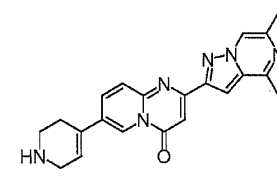
339



340



341



342

【 0 5 5 4】

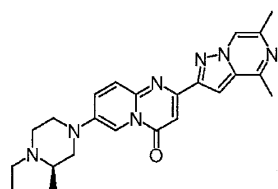
10

20

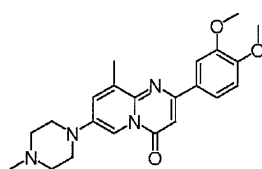
30

40

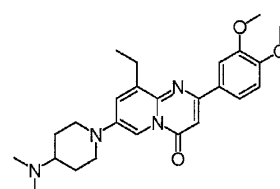
【化 1 1 1】



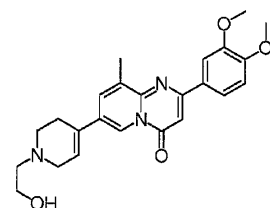
343



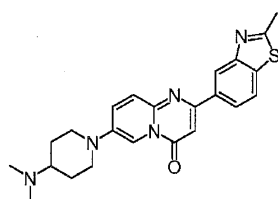
344



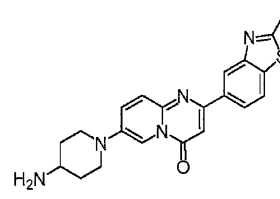
345



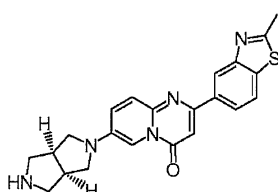
346



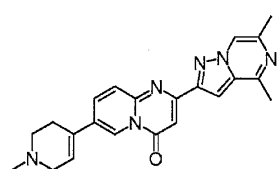
347



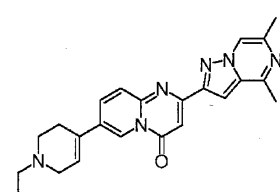
348



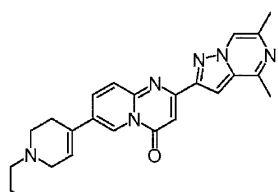
349



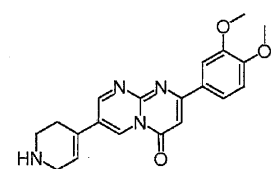
350



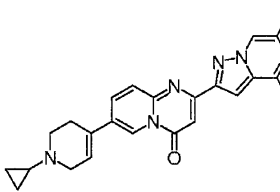
351



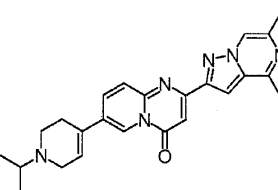
352



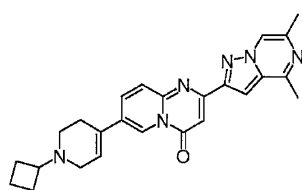
353



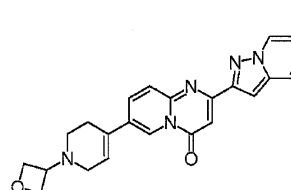
354



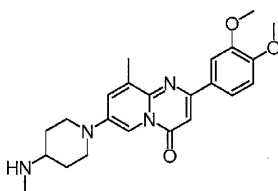
355



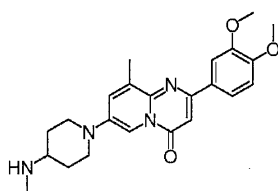
356



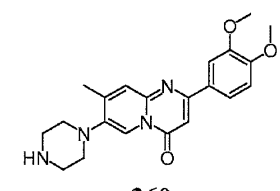
357



358



359



360

【0 5 5 5】

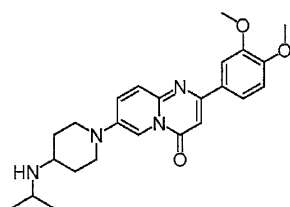
10

20

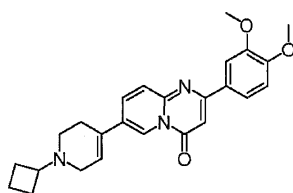
30

40

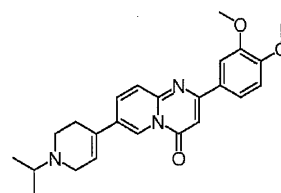
【化 1 1 2】



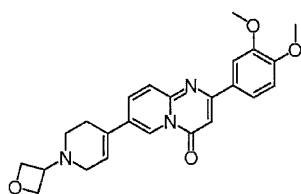
361



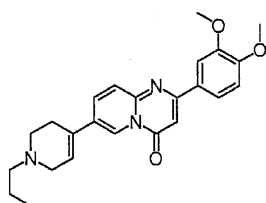
362



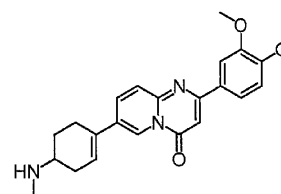
363



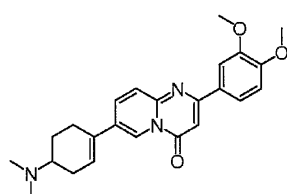
364



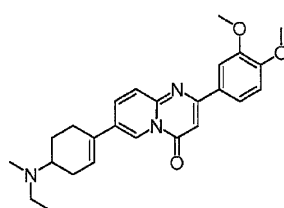
365



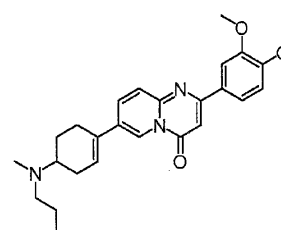
366



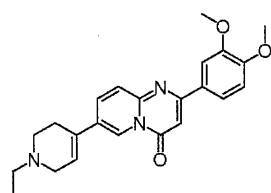
367



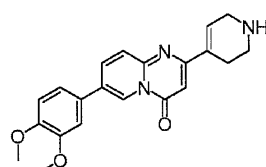
368



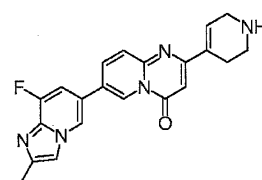
369



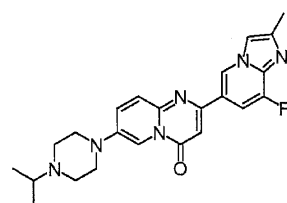
370



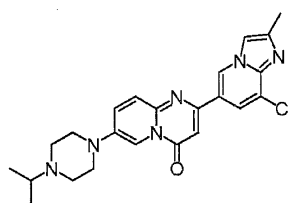
371



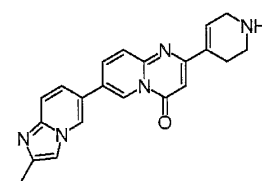
372



373



374



375

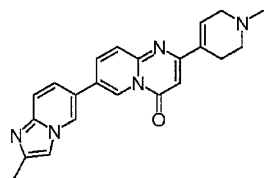
【 0 5 5 6】

10

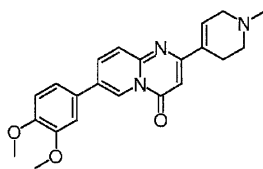
20

30

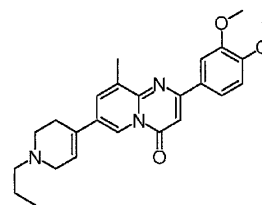
【化 1 1 3】



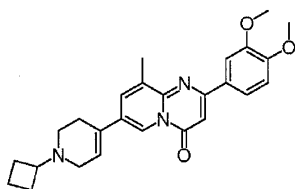
376



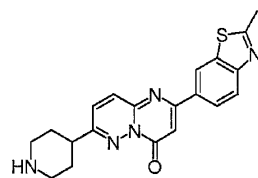
377



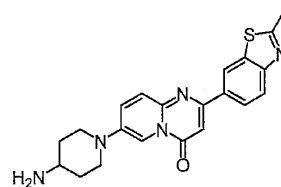
378



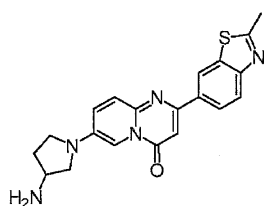
379



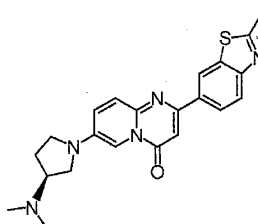
380



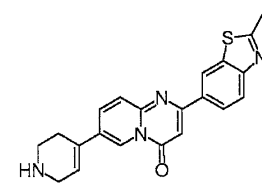
381



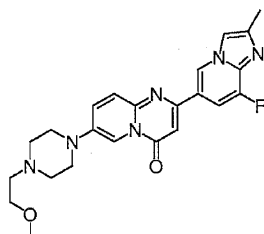
382



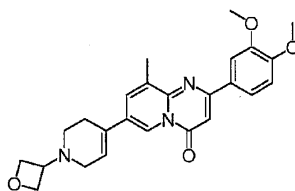
383



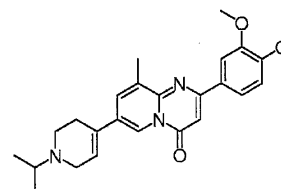
384



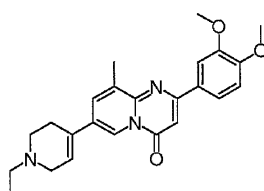
385



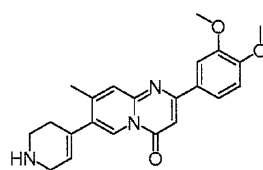
386



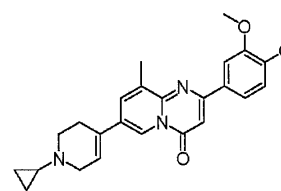
387



388



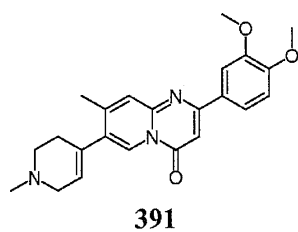
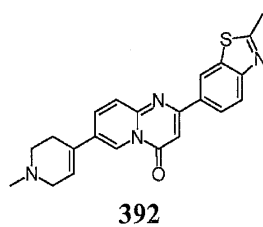
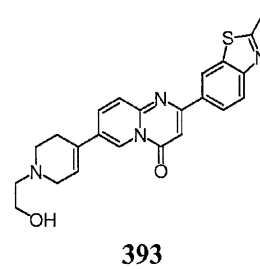
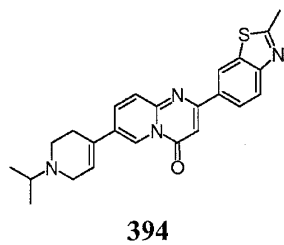
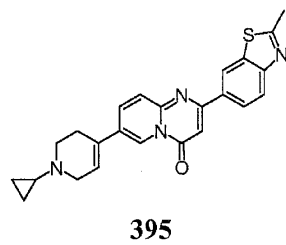
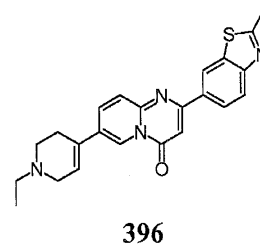
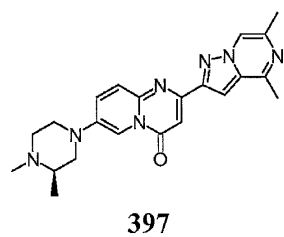
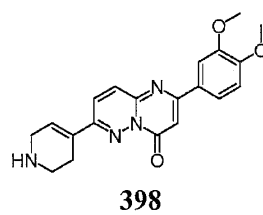
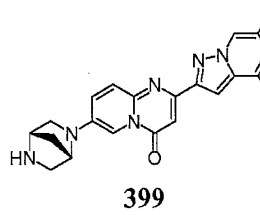
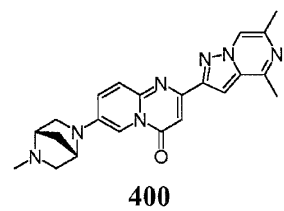
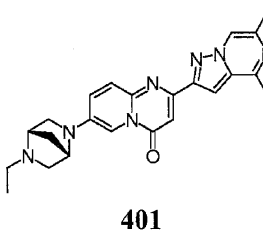
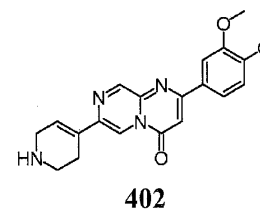
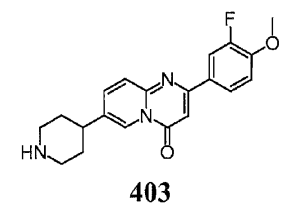
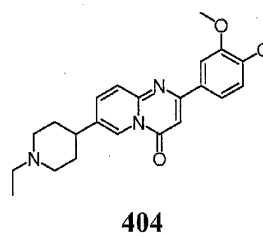
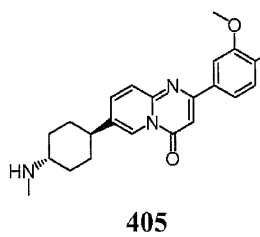
389



390

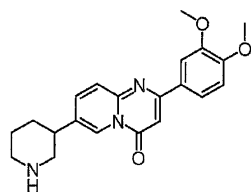
【 0 5 5 7】

【化 1 1 4】

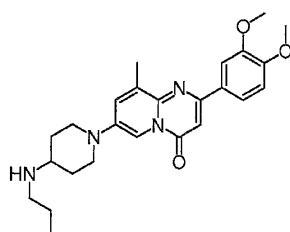


【 0 5 5 8 】

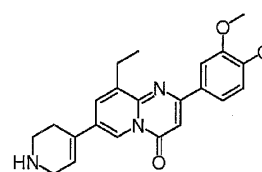
【化 1 1 5】



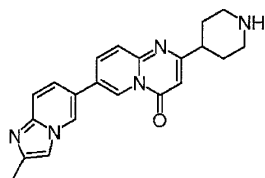
406



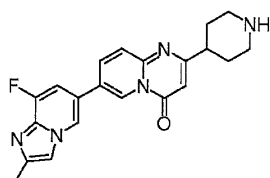
407



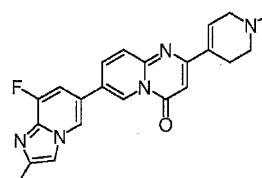
408



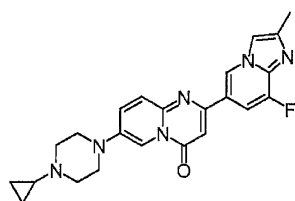
409



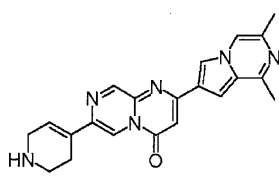
410



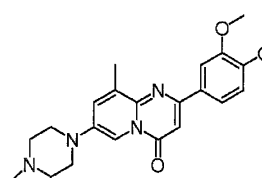
411



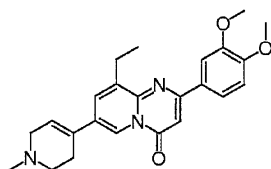
412



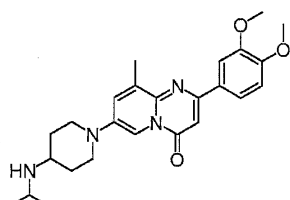
413



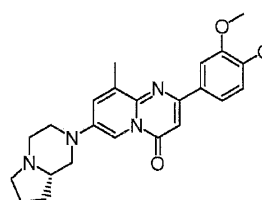
414



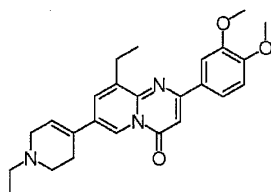
415



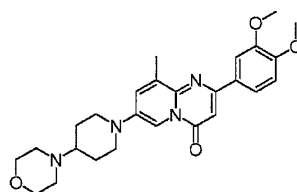
416



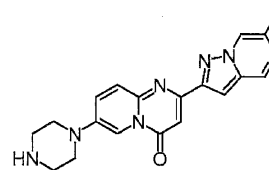
417



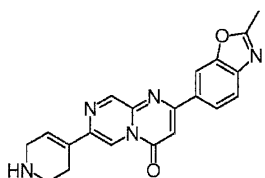
418



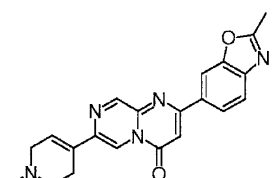
419



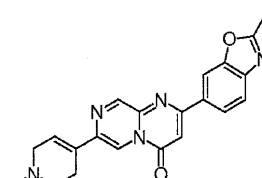
420



421



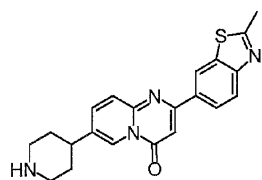
422



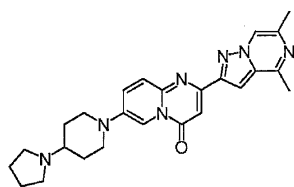
423

【 0 5 5 9】

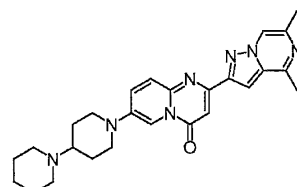
【化 1 1 6】



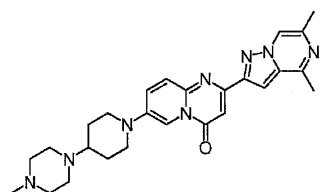
424



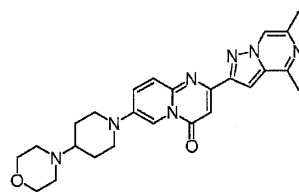
425



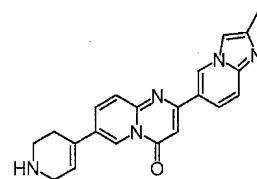
426



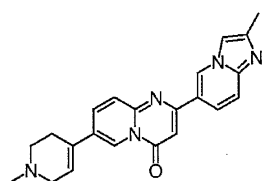
427



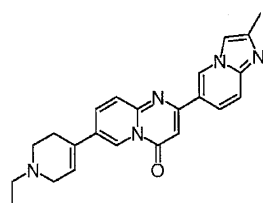
428



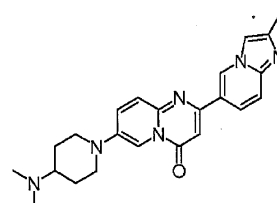
429



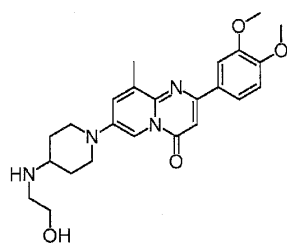
430



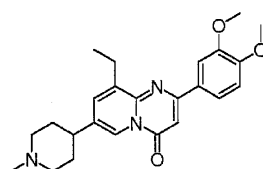
431



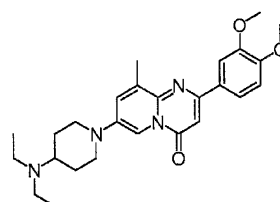
432



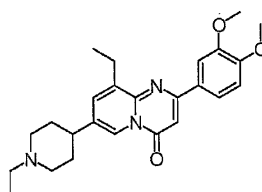
433



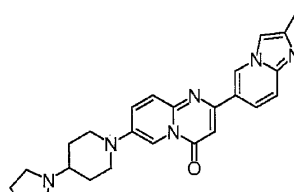
434



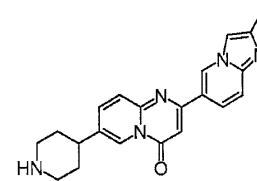
435



436



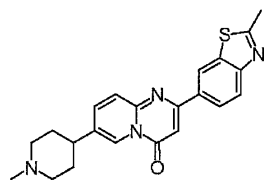
437



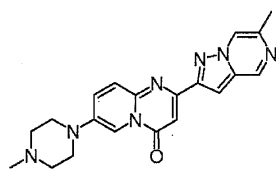
438

【 0 5 6 0】

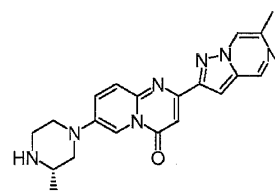
【化 1 1 7】



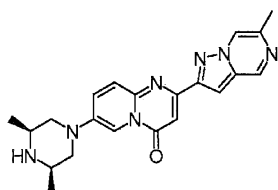
439



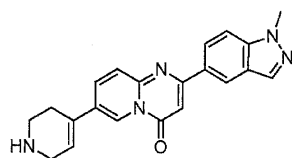
440



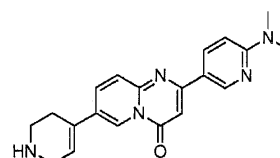
441



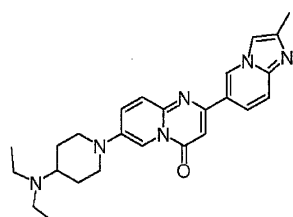
442



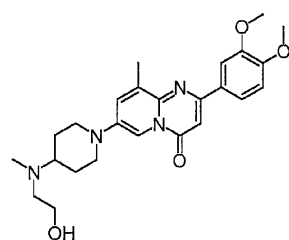
443



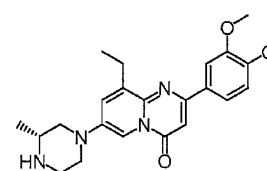
444



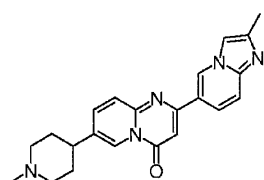
445



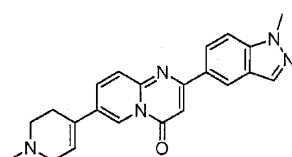
446



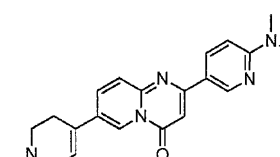
447



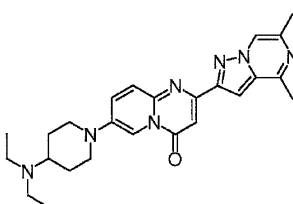
448



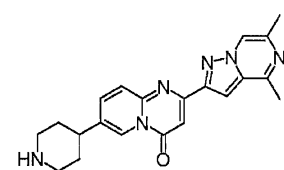
449



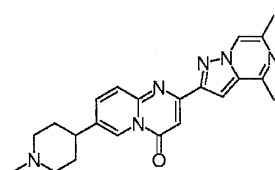
450



451



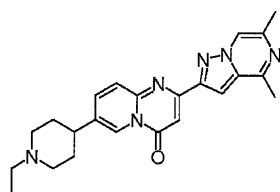
452



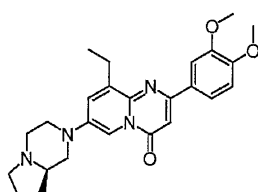
453

【 0 5 6 1】

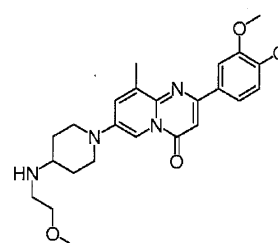
【化 1 1 8】



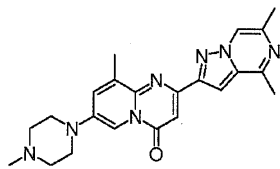
454



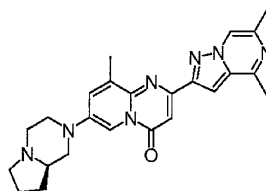
455



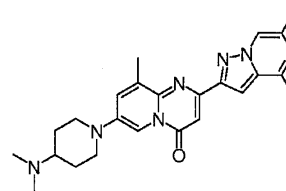
456



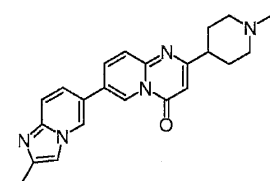
457



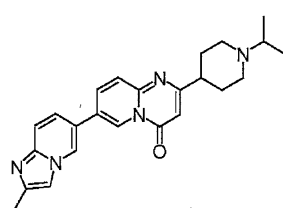
458



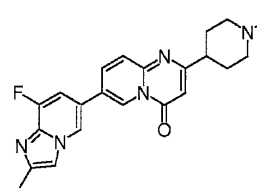
459



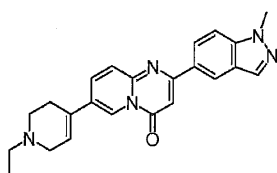
460



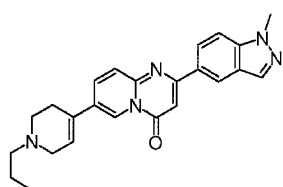
461



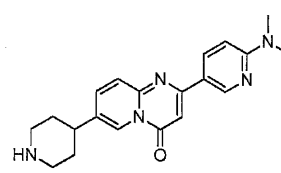
462



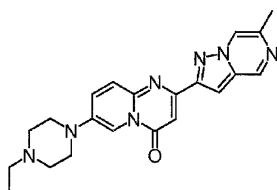
463



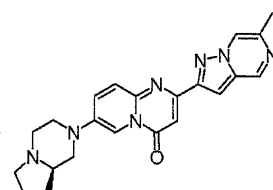
464



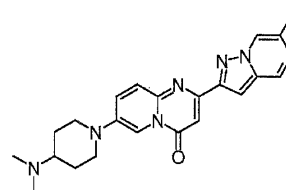
465



466



467



468

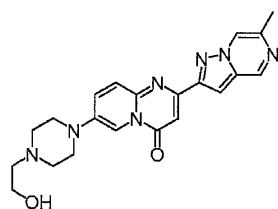
【 0 5 6 2】

10

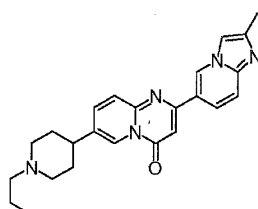
20

30

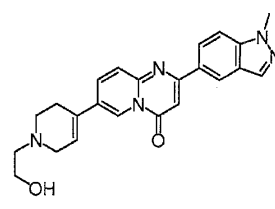
【化 1 1 9】



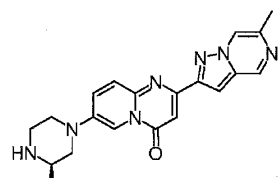
469



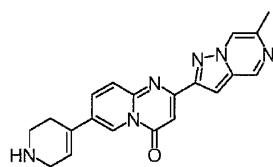
470



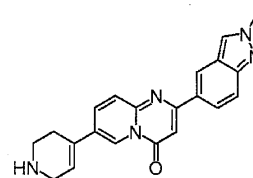
471



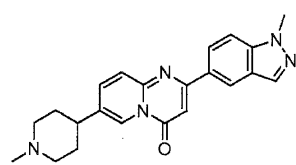
472



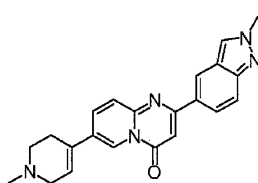
473



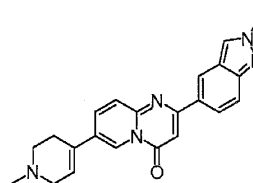
474



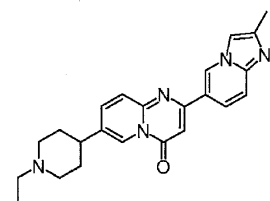
475



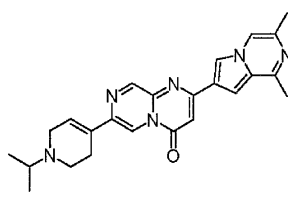
476



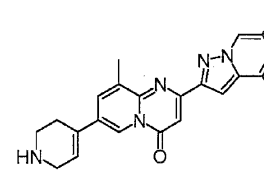
477



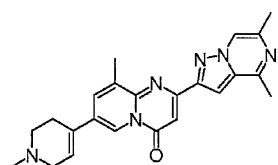
478



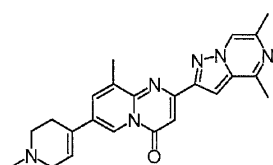
479



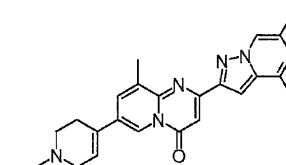
480



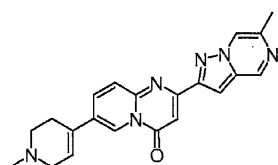
481



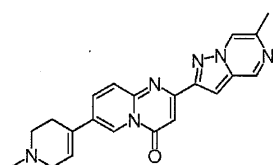
482



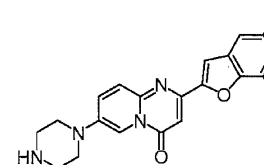
483



484



485



486

【0 5 6 3】

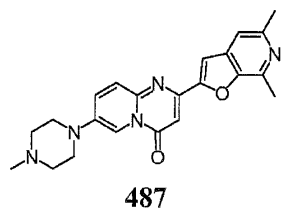
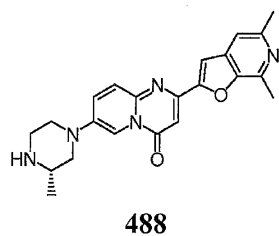
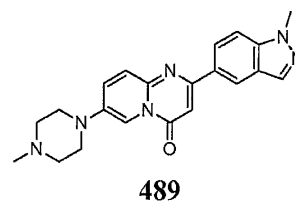
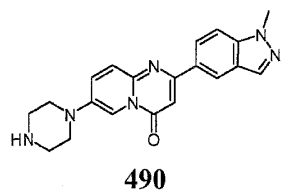
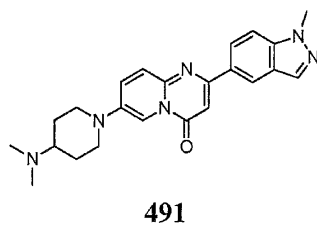
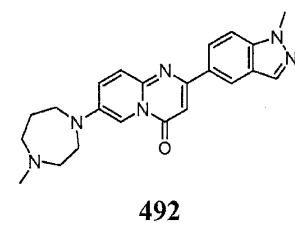
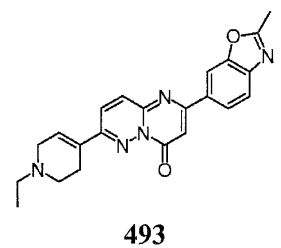
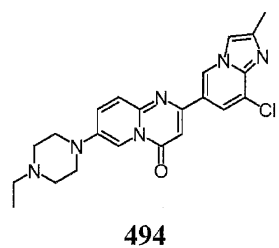
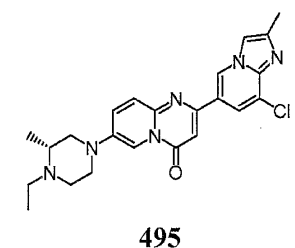
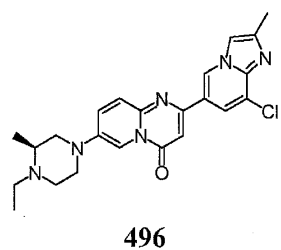
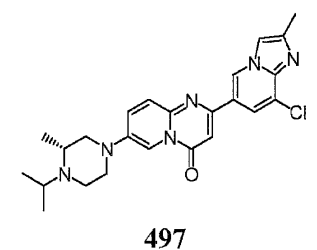
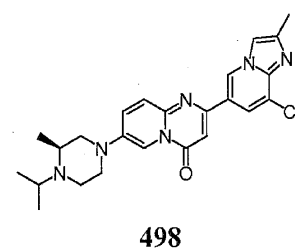
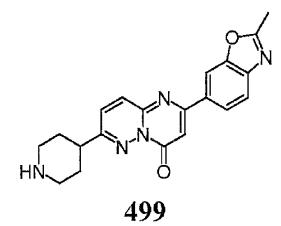
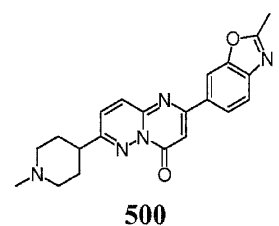
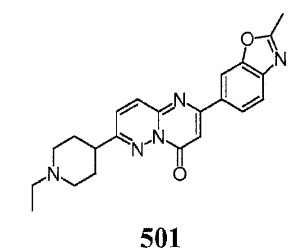
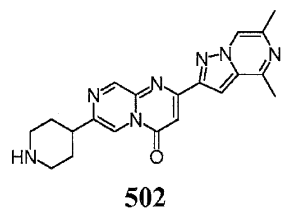
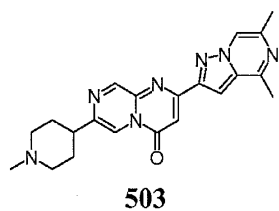
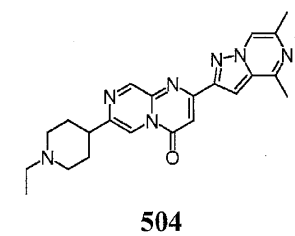
10

20

30

40

【化 1 2 0】



【 0 5 6 4】

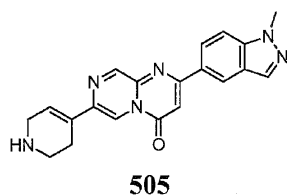
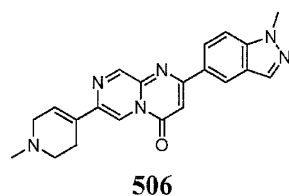
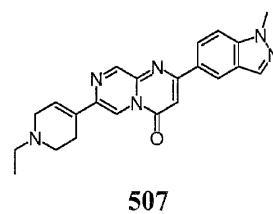
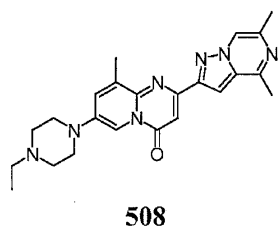
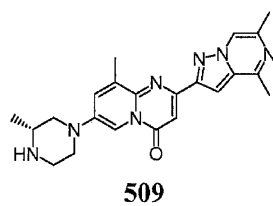
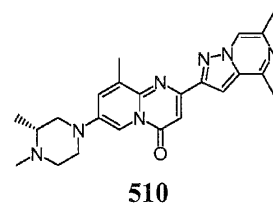
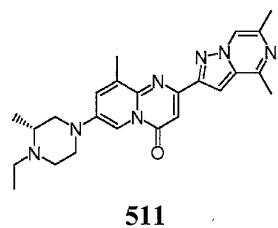
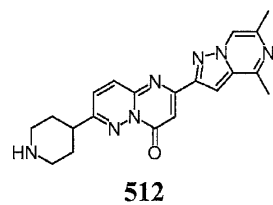
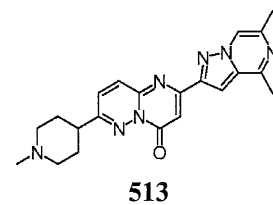
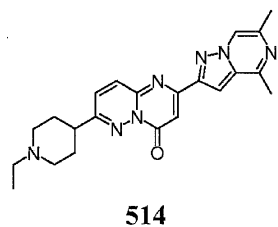
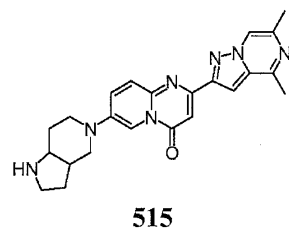
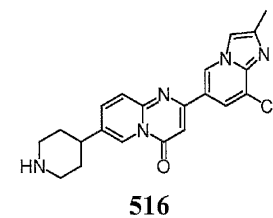
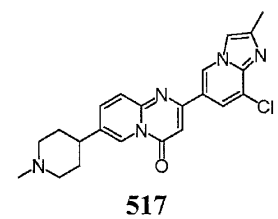
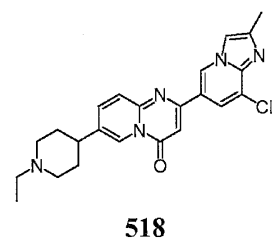
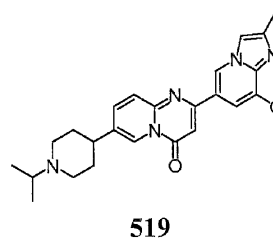
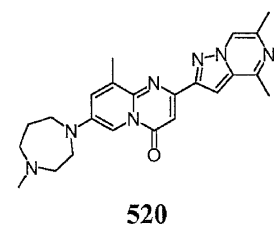
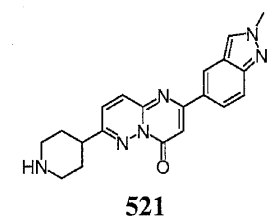
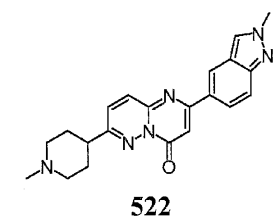
10

20

30

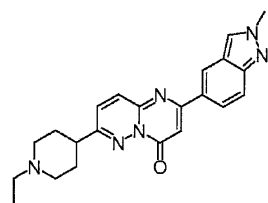
40

【化 1 2 1】

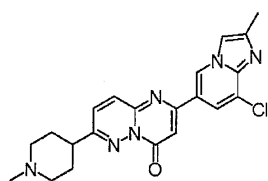


【 0 5 6 5】

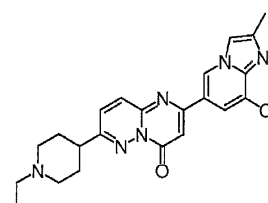
【化 1 2 2】



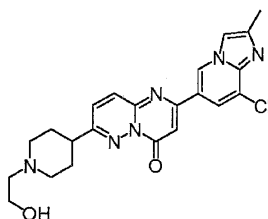
523



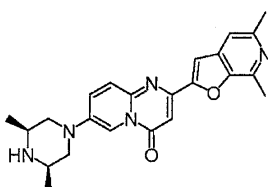
524



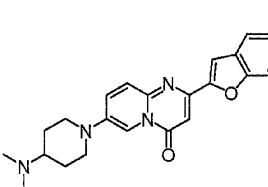
525



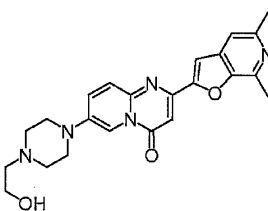
526



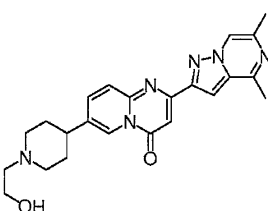
527



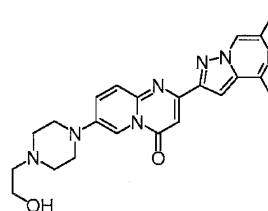
528



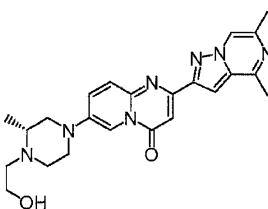
529



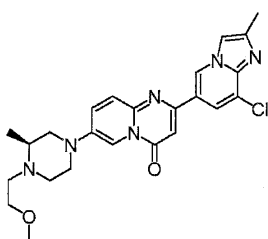
530



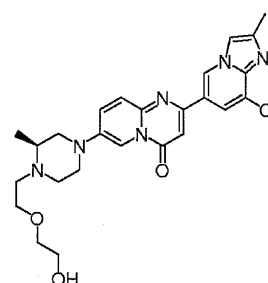
531



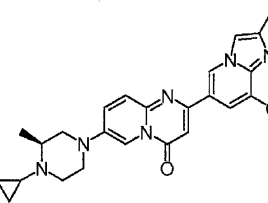
532



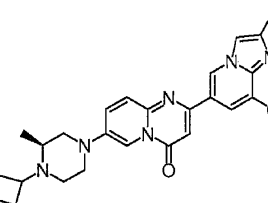
533



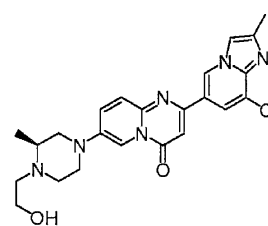
534



535



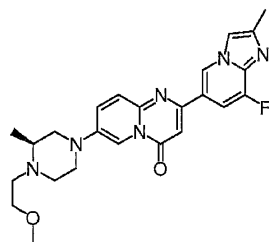
536



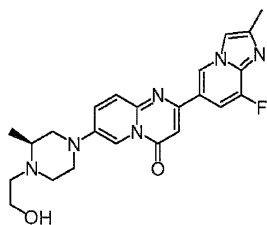
537

【 0 5 6 6】

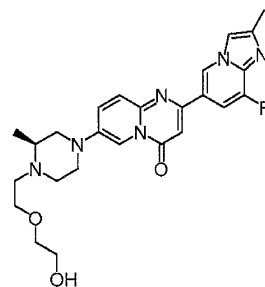
【化 1 2 3】



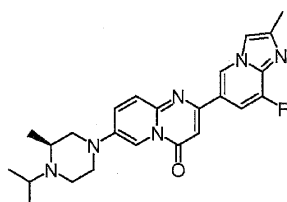
538



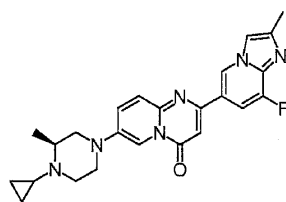
539



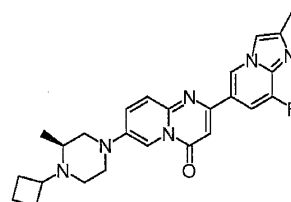
540



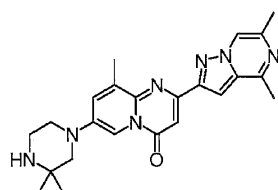
541



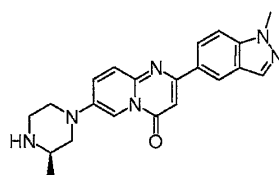
542



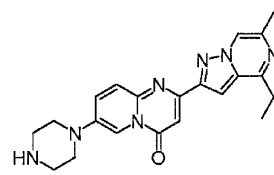
543



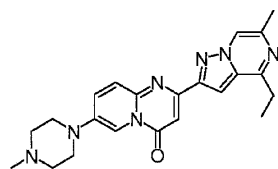
544



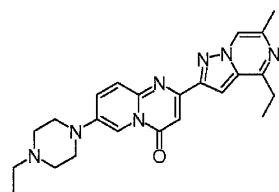
545



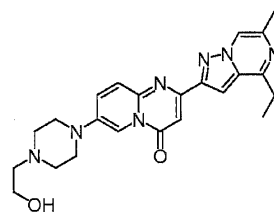
546



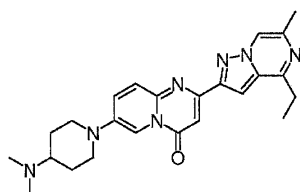
547



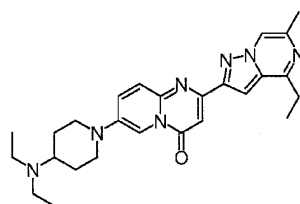
548



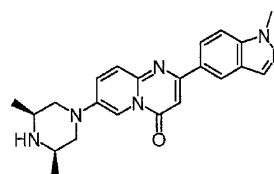
549



550



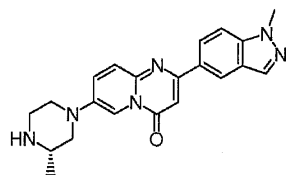
551



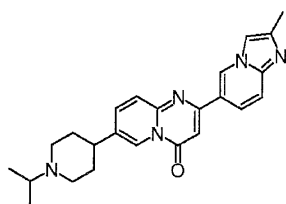
552

【 0 5 6 7】

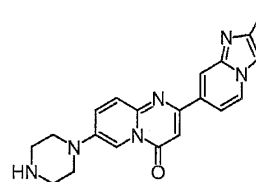
【化 1 2 4】



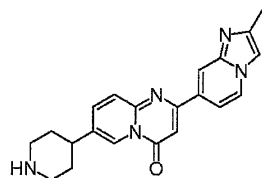
553



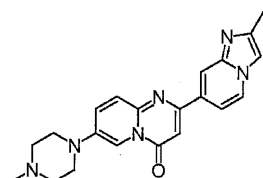
554



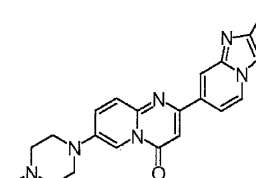
555



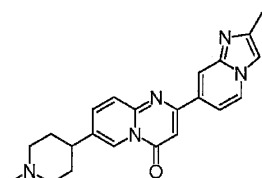
556



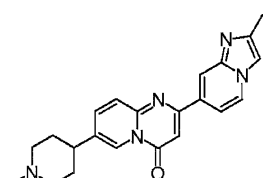
557



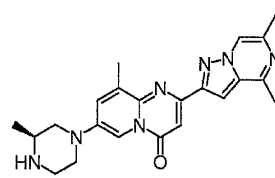
558



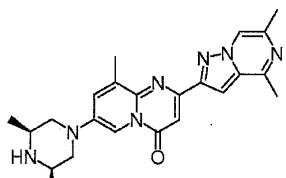
559



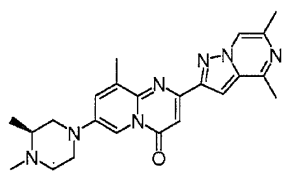
560



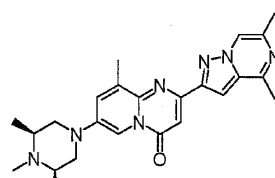
561



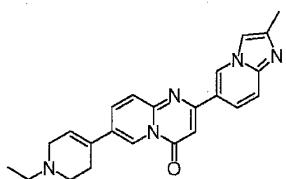
562



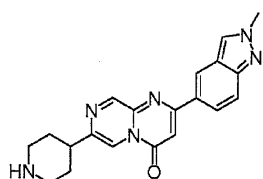
563



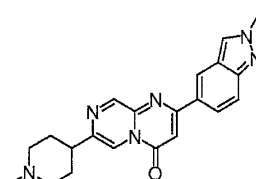
564



565



566



567

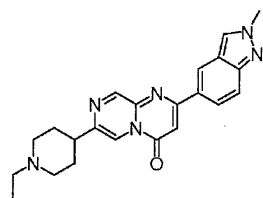
【 0 5 6 8】

10

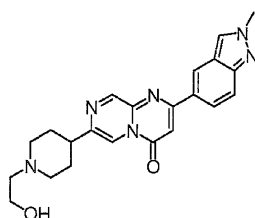
20

30

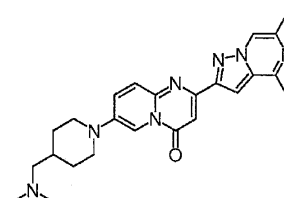
【化 1 2 5】



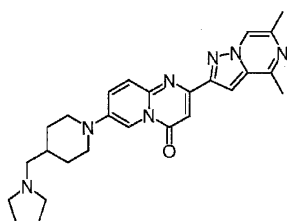
568



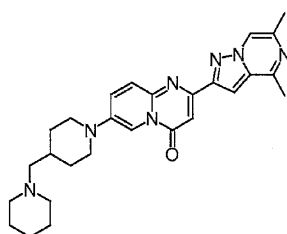
569



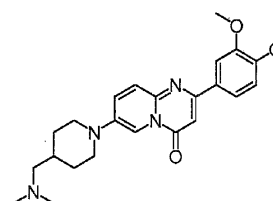
570



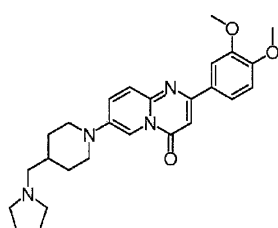
571



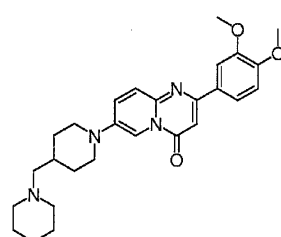
572



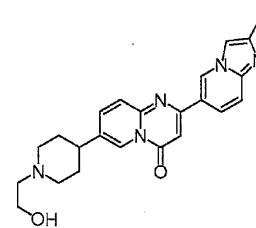
573



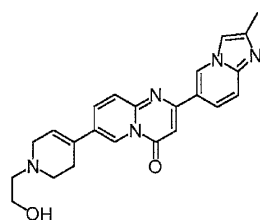
574



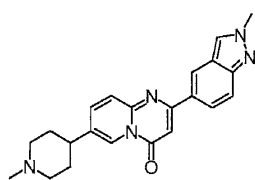
575



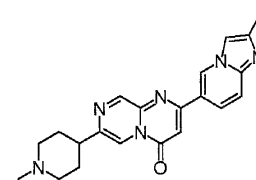
576



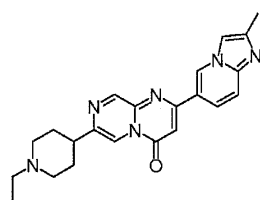
577



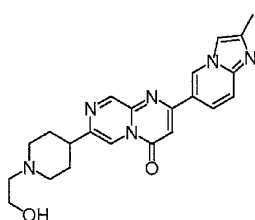
578



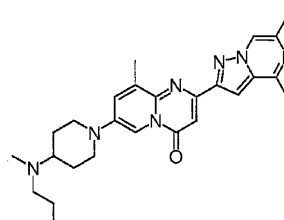
579



580



581



582

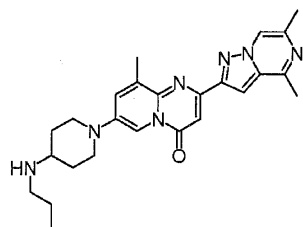
【0 5 6 9】

10

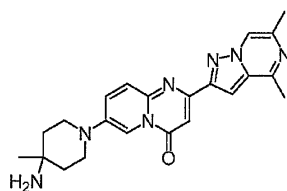
20

30

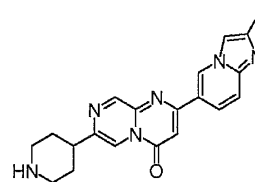
【化 1 2 6】



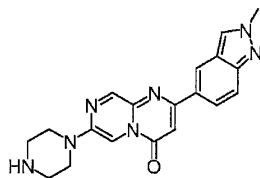
583



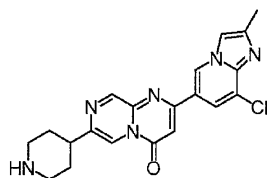
584



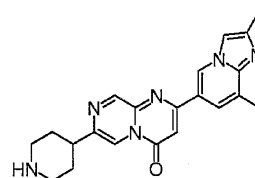
585



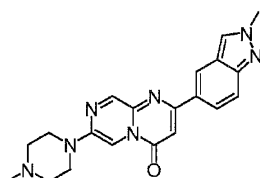
586



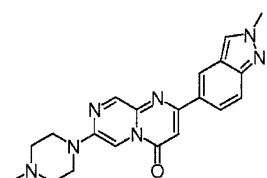
587



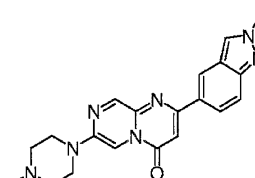
588



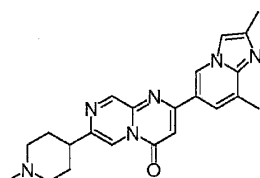
589



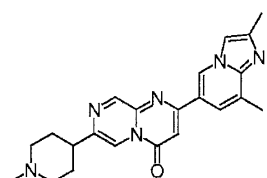
590



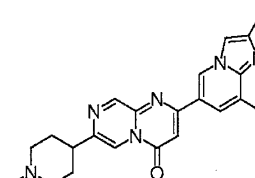
591



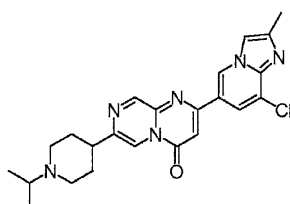
592



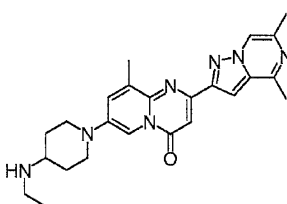
593



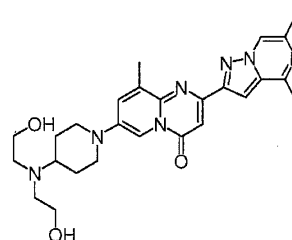
594



595



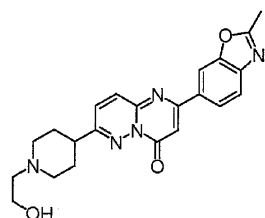
596



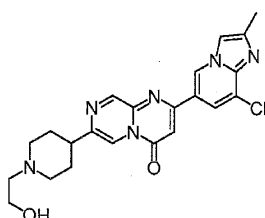
597

【0 5 7 0】

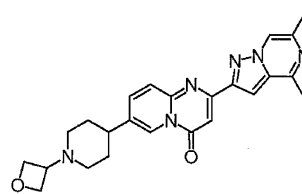
【化 1 2 7】



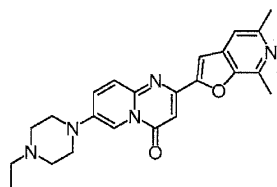
598



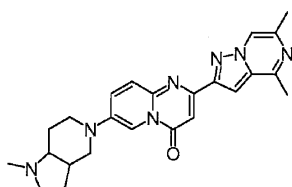
599



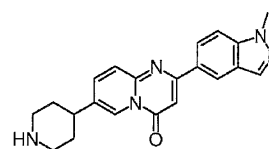
600



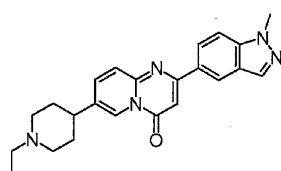
601



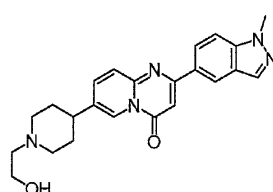
602



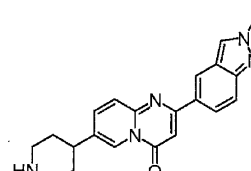
603



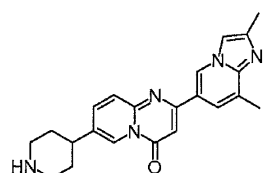
604



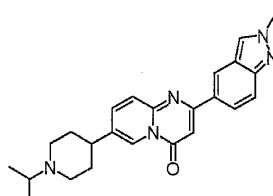
605



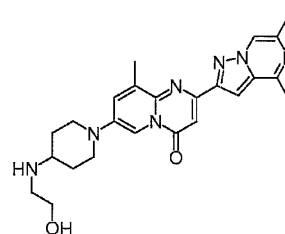
606



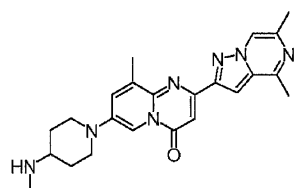
607



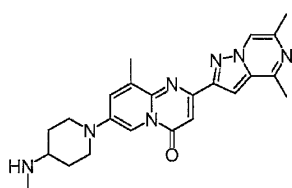
608



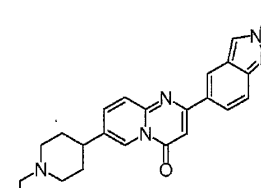
609



610



611



612

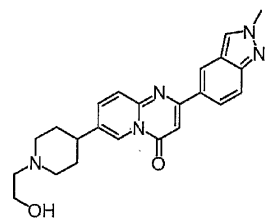
【 0 5 7 1 】

10

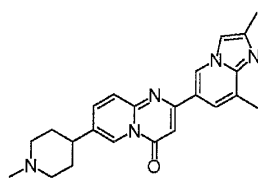
20

30

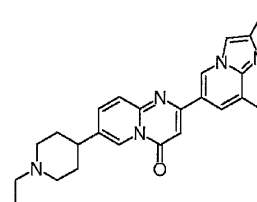
【化 1 2 8】



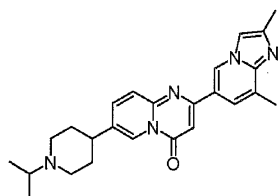
613



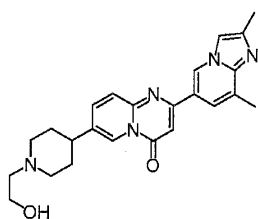
614



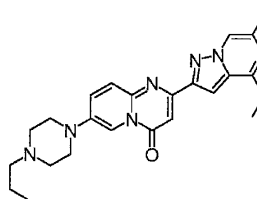
615



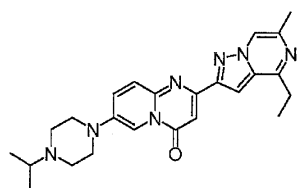
616



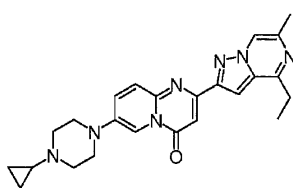
617



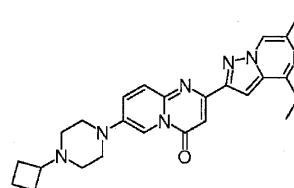
618



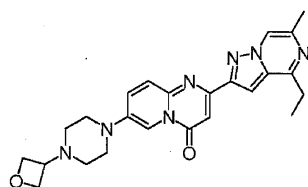
619



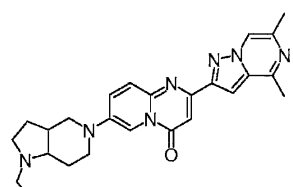
620



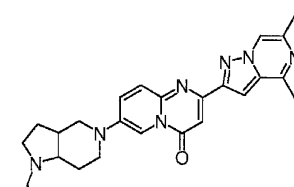
621



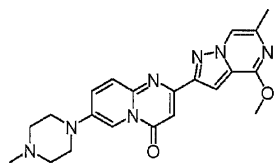
622



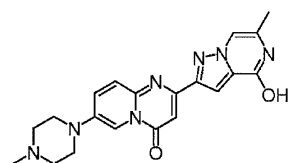
623



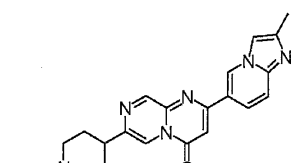
624



625



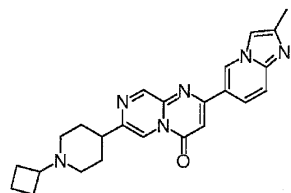
626



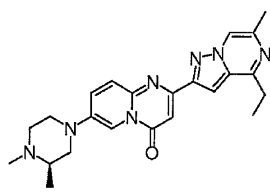
627

【 0 5 7 2 】

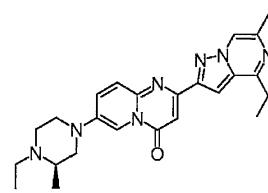
【化 1 2 9】



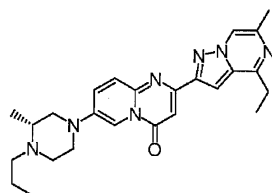
628



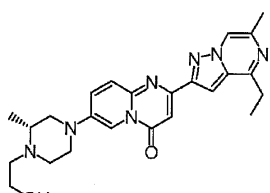
629



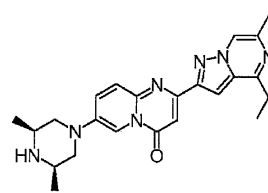
630



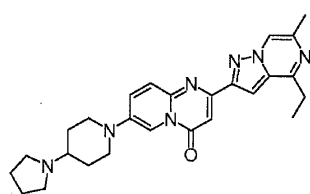
631



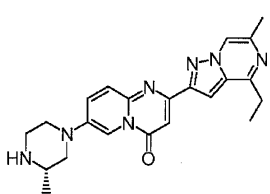
632



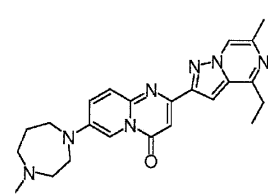
633



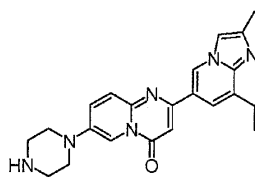
634



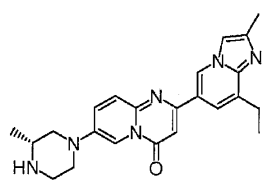
635



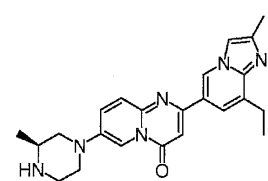
636



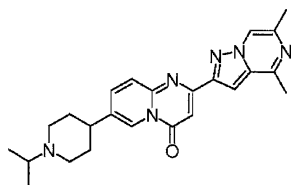
637



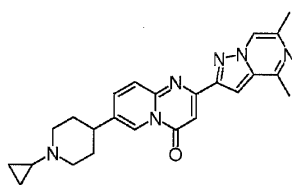
638



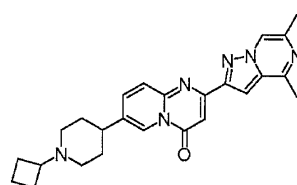
639



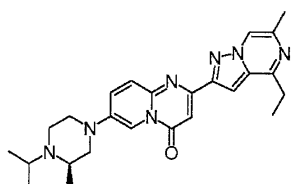
640



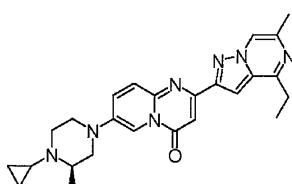
641



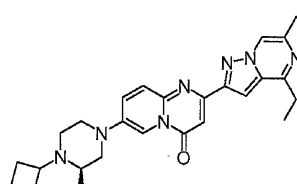
642



643



644



645

【 0 5 7 3】

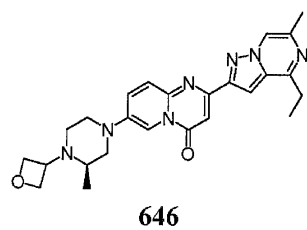
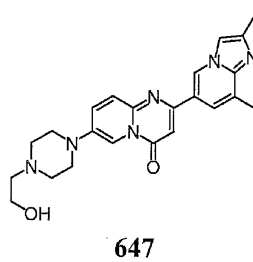
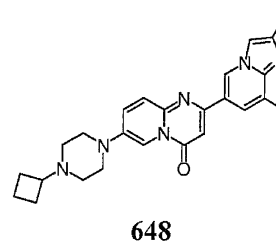
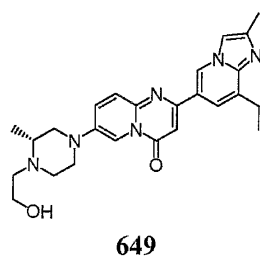
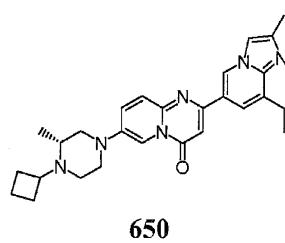
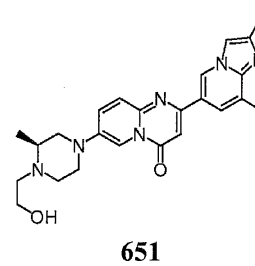
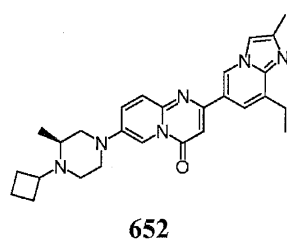
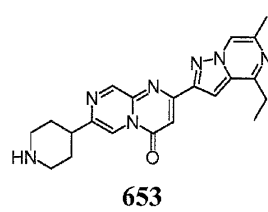
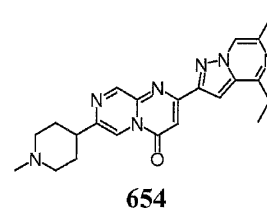
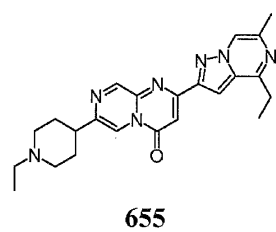
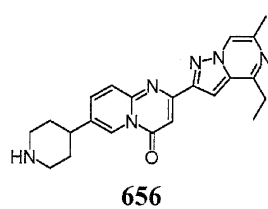
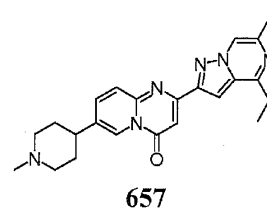
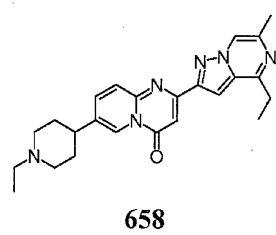
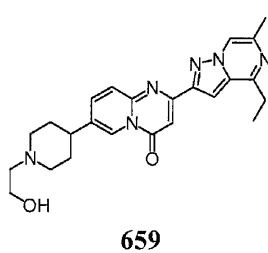
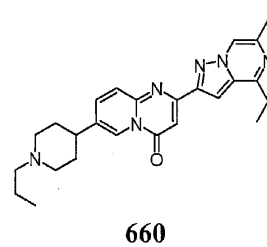
10

20

30

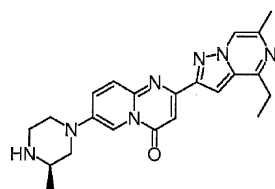
40

【化 1 3 0】

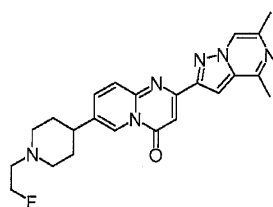


【 0 5 7 4】

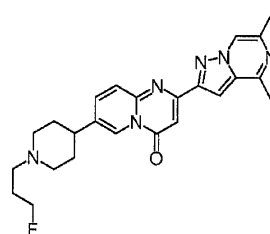
【化 1 3 1】



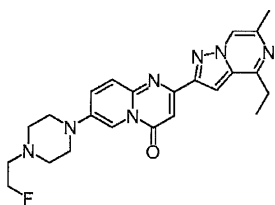
661



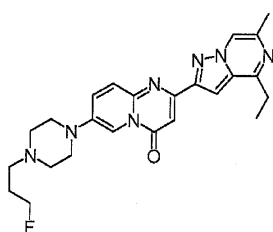
662



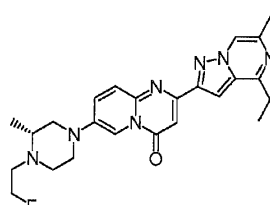
663



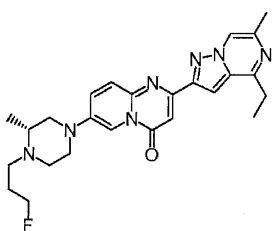
664



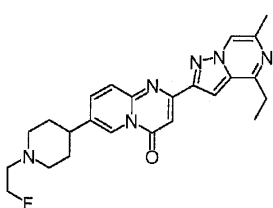
665



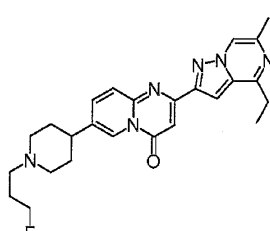
666



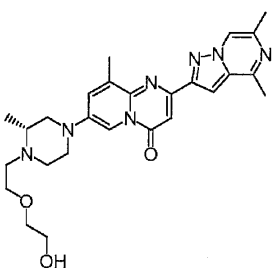
667



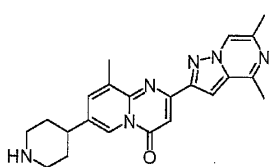
668



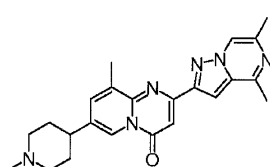
669



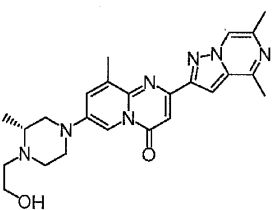
670



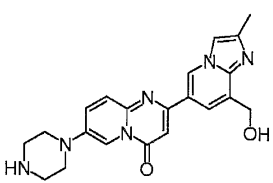
671



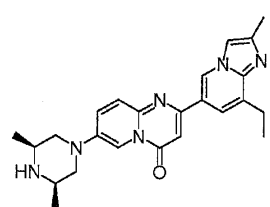
672



673



674



675

【 0 5 7 5】

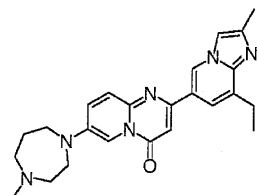
10

20

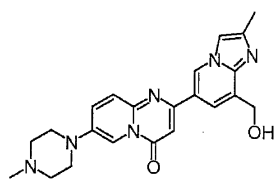
30

40

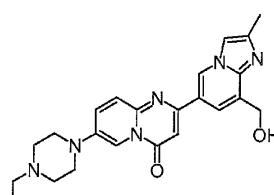
【化 1 3 2】



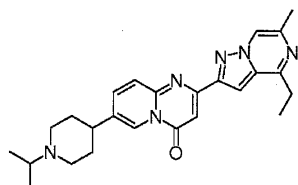
676



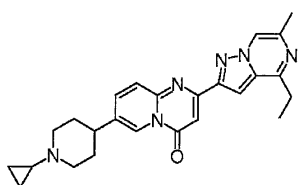
677



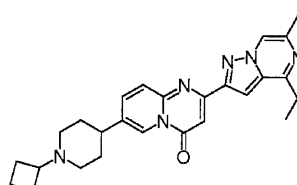
678



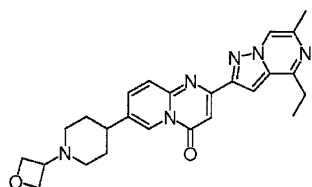
679



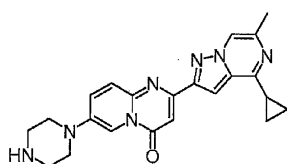
680



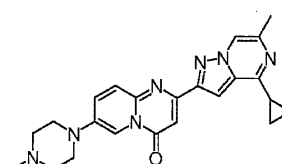
681



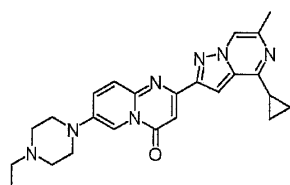
682



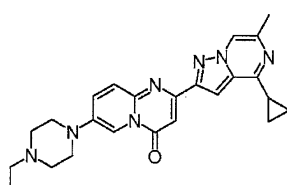
683



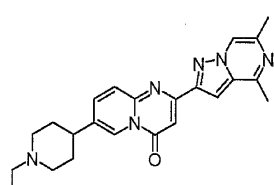
684



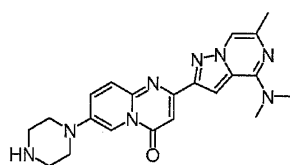
685



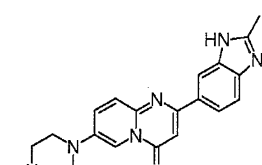
686



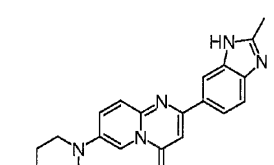
687



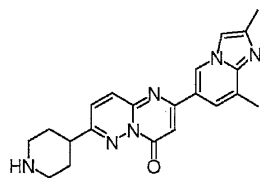
688



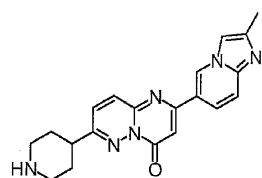
689



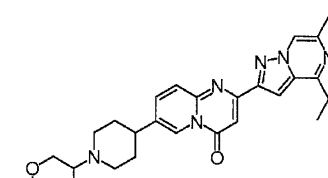
690



691



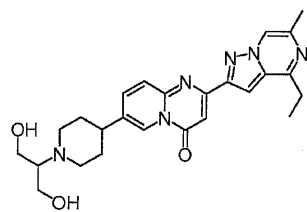
692



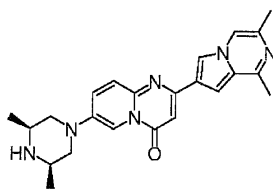
693

【0 5 7 6】

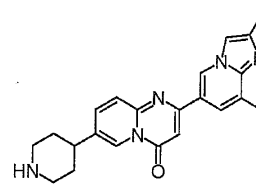
【化 1 3 3】



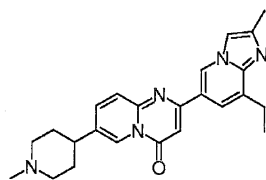
694



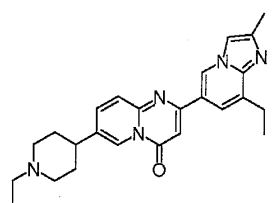
695



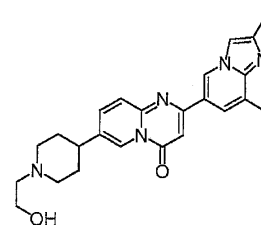
696



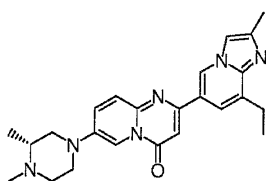
697



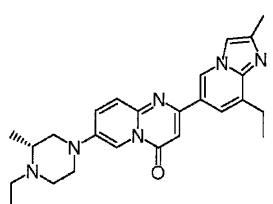
698



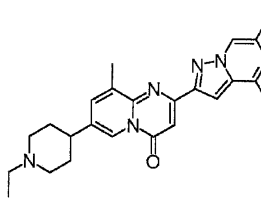
699



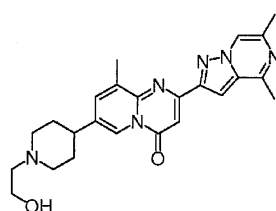
700



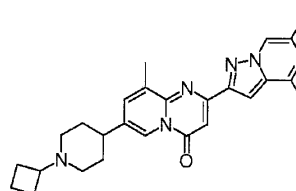
701



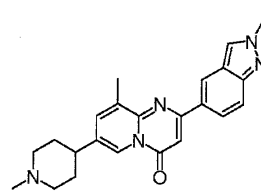
702



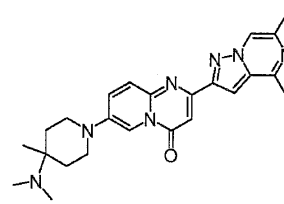
703



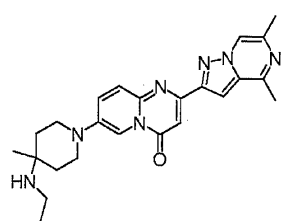
704



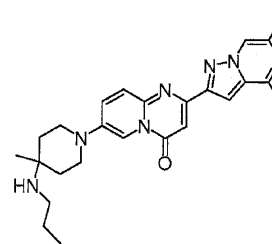
705



706



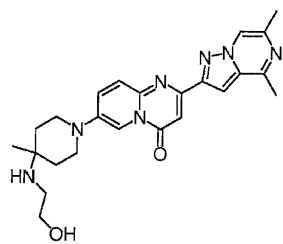
707



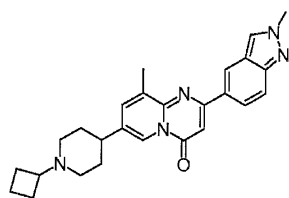
708

【 0 5 7 7】

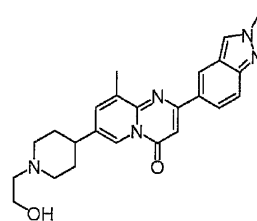
【化 1 3 4】



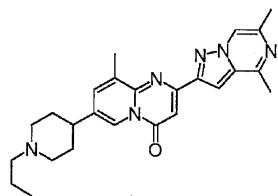
709



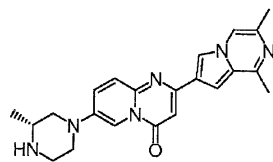
710



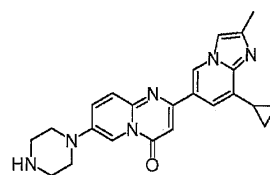
711



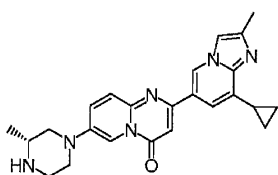
712



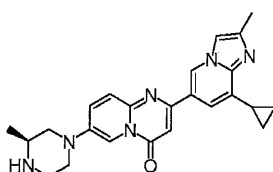
713



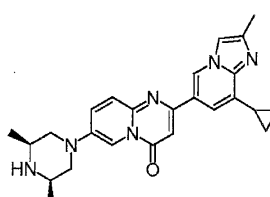
714



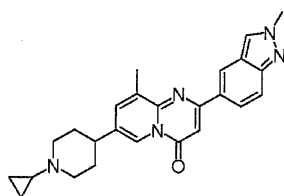
715



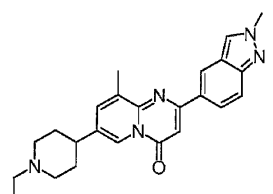
716



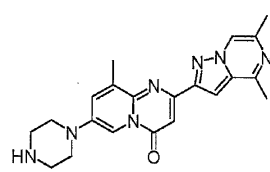
717



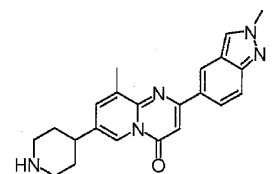
718



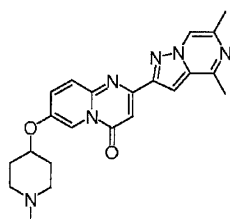
719



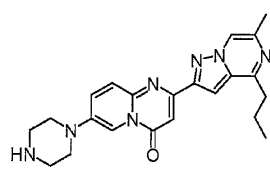
720



721



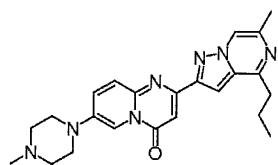
722



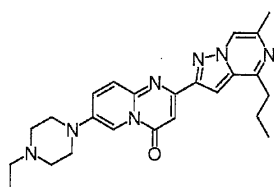
723

【 0 5 7 8】

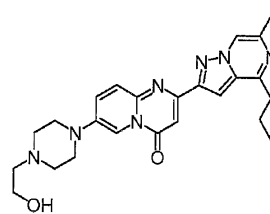
【化 1 3 5】



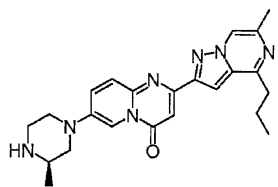
724



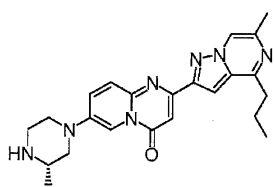
725



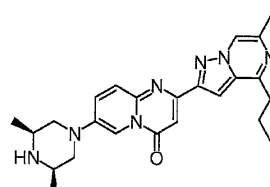
726



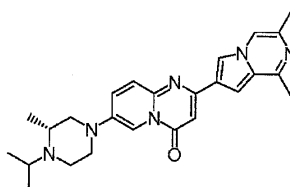
727



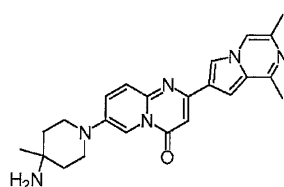
728



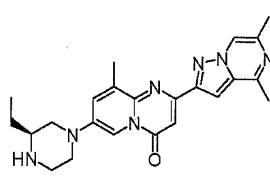
729



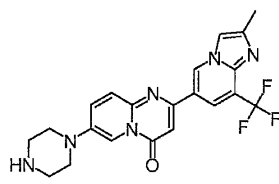
730



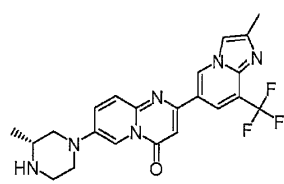
731



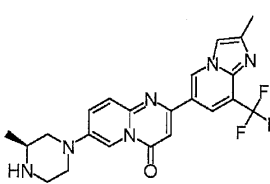
732



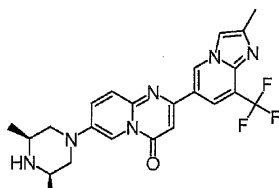
733



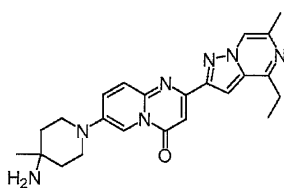
734



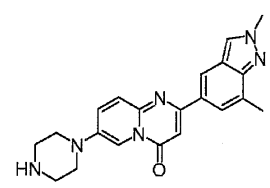
735



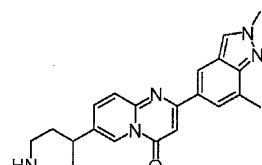
736



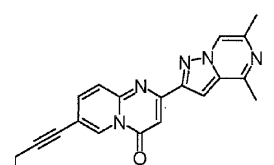
737



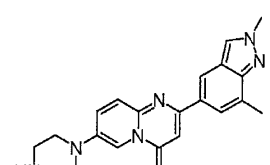
738



739



740



741

【0 5 7 9】

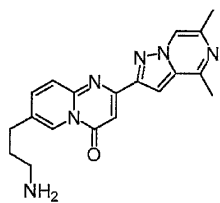
10

20

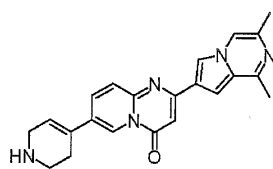
30

40

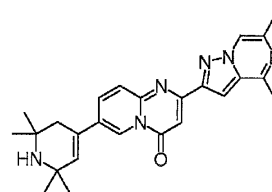
【化 1 3 6】



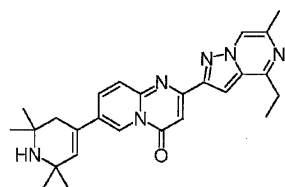
742



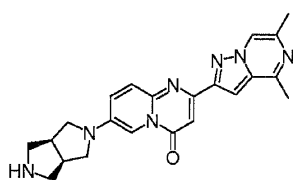
743



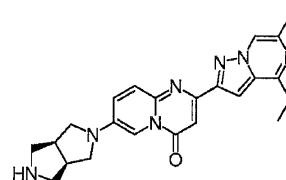
744



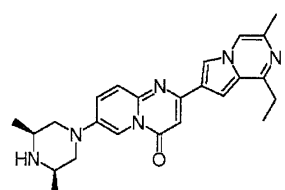
745



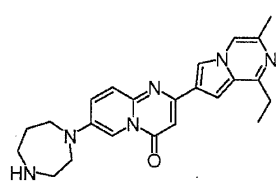
746



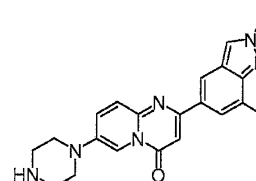
747



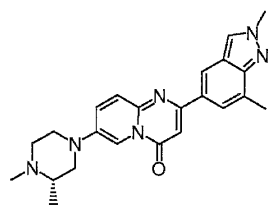
748



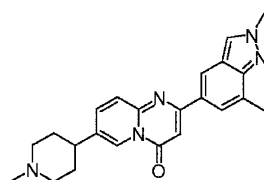
749



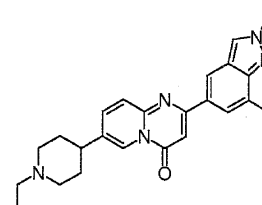
750



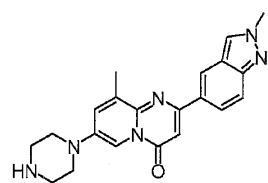
751



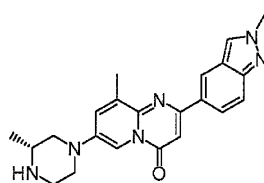
752



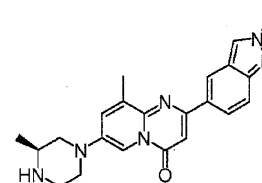
753



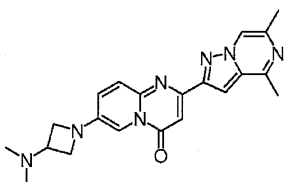
754



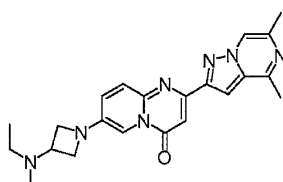
755



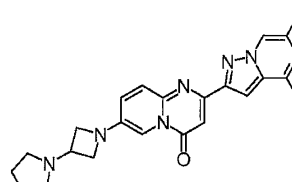
756



757



758



759

【0 5 8 0】

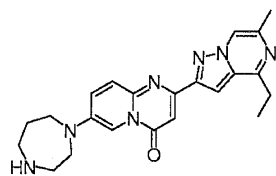
10

20

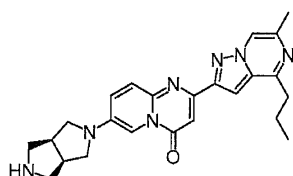
30

40

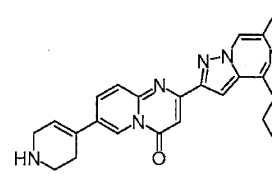
【化 1 3 7】



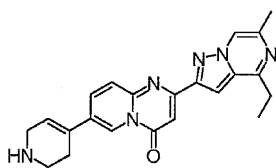
760



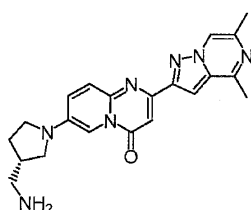
761



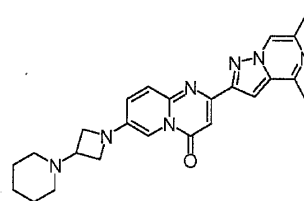
762



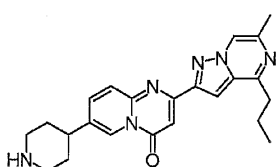
763



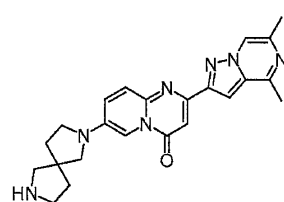
764



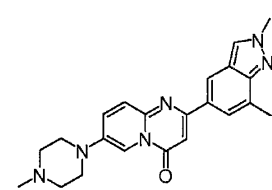
765



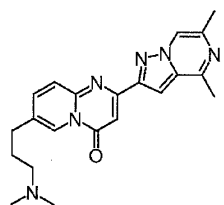
766



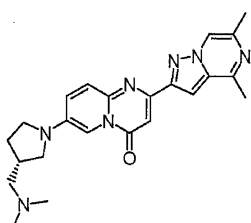
767



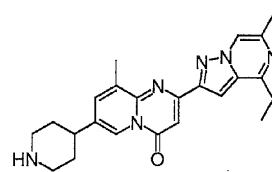
768



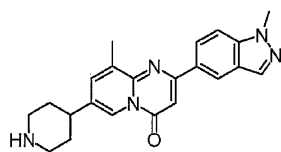
769



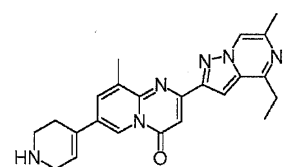
770



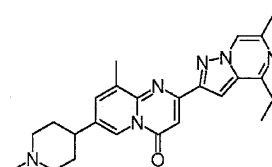
771



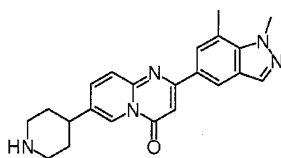
772



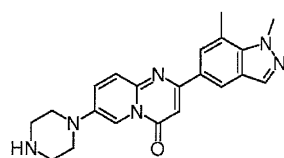
773



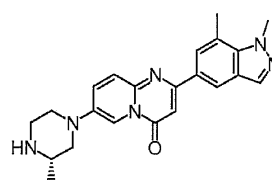
774



775



776



777

【0 5 8 1】

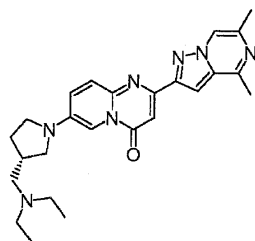
10

20

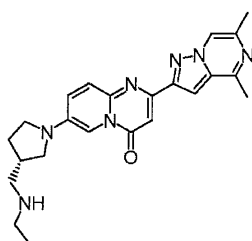
30

40

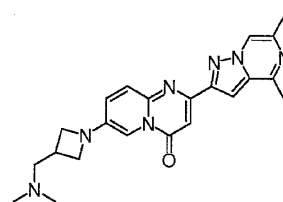
【化 1 3 8】



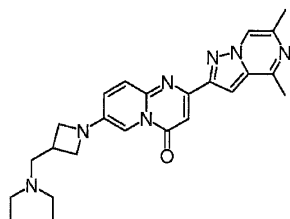
778



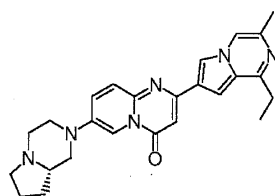
779



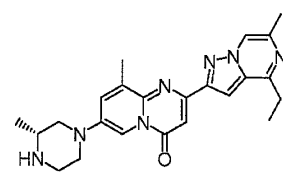
780



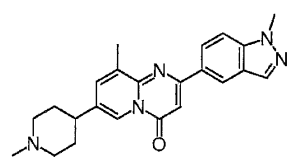
781



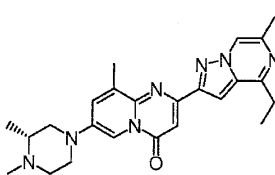
782



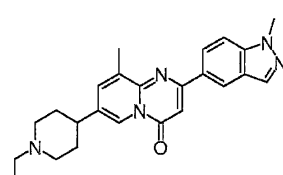
783



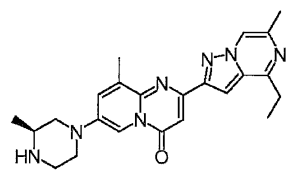
784



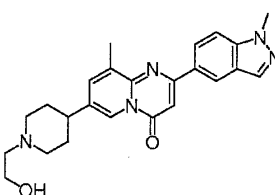
785



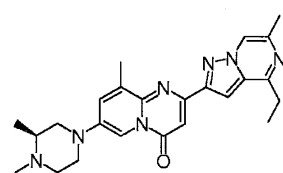
786



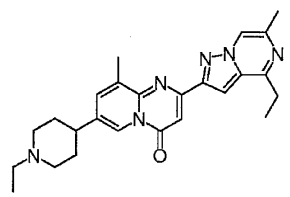
787



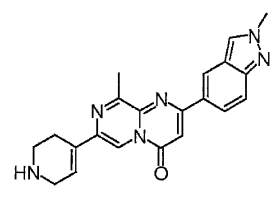
788



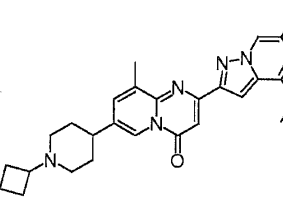
789



790



791



792

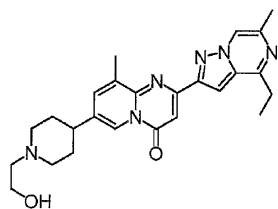
【 0 5 8 2】

10

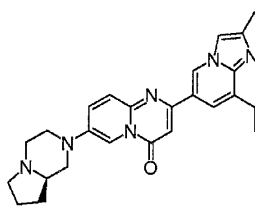
20

30

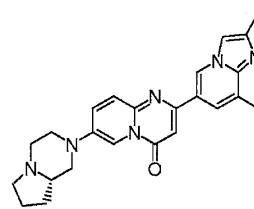
【化 1 3 9】



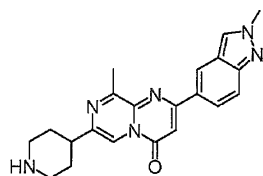
793



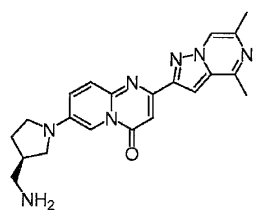
794



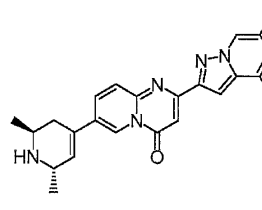
795



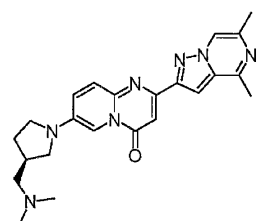
796



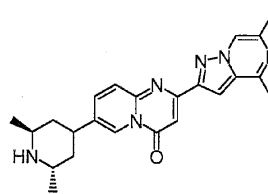
797



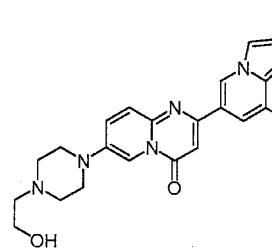
798



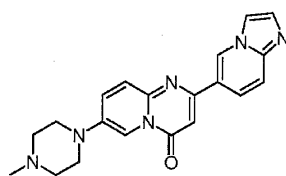
799



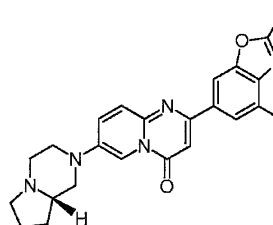
800



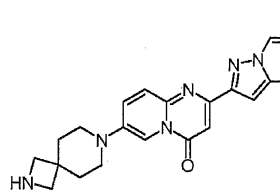
801



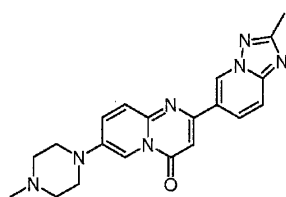
802



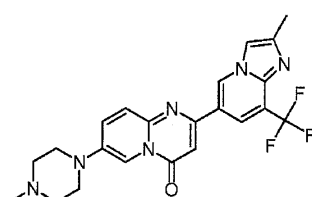
803



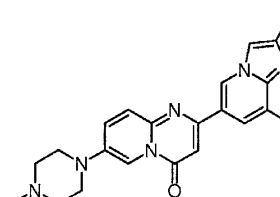
804



805



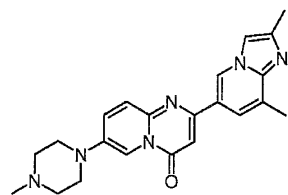
806



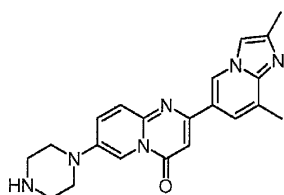
807

【 0 5 8 3】

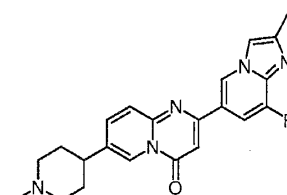
【化 1 4 0】



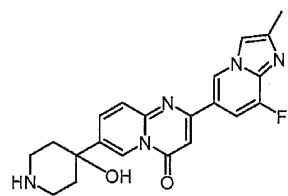
808



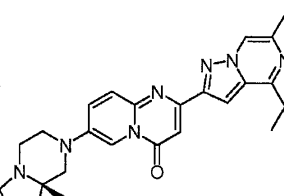
809



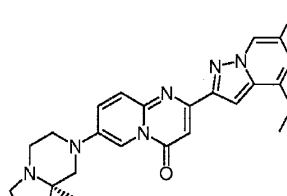
810



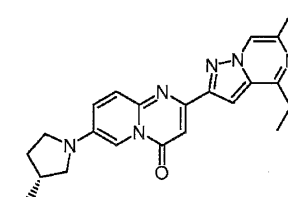
811



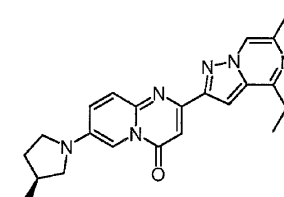
812



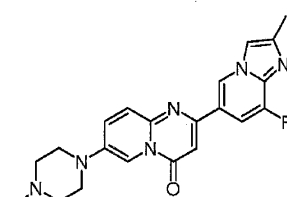
813



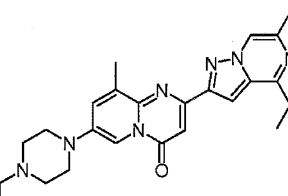
814



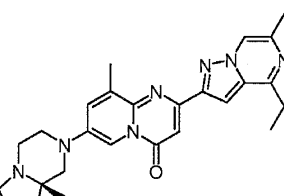
815



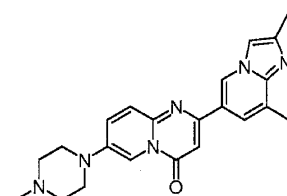
816



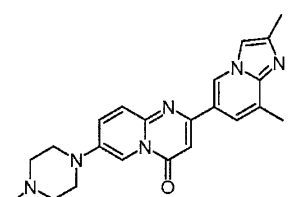
817



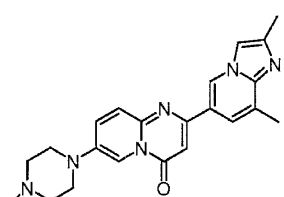
818



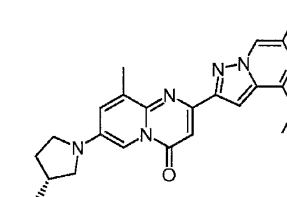
819



820



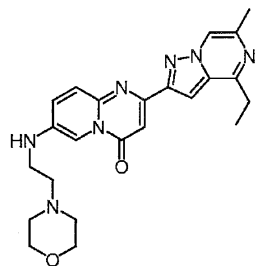
821



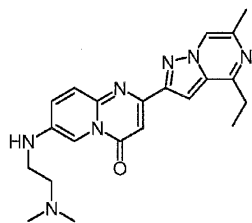
822

【 0 5 8 4】

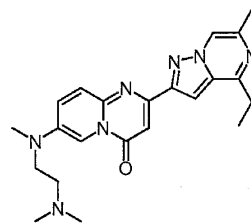
【化 1 4 1】



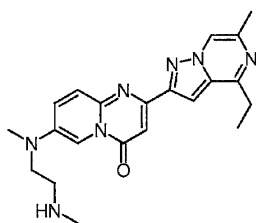
823



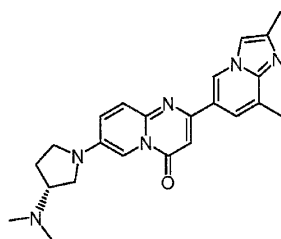
824



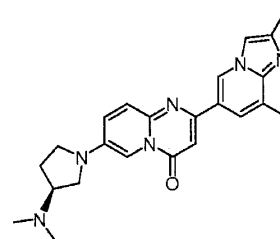
825



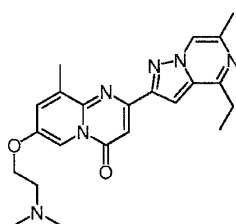
826



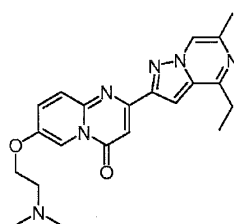
827



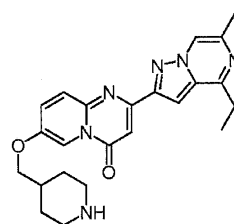
828



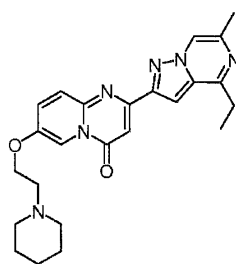
829



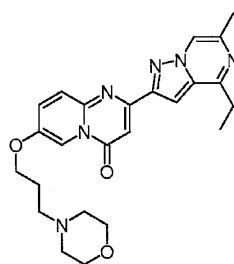
830



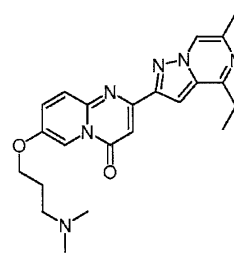
831



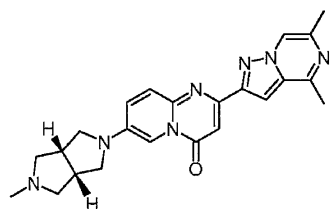
832



833



834



835

【0585】

からなる群から選択される化合物、
または、その一形態である。

【0586】

〔用語〕

上記及び本明細書の記載全体を通して使用される化学用語は、特に定義されない限り、当業者によって、以下に示す意味を有するものとして理解される。

【0587】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - ₈ アルキル」は、一般的に、直鎖または分枝鎖配置中に1個から8個の炭素原子を有する飽和炭化水素基を指し、メチル、エチル、n-プロピル（プロピルまたはプロパニルとも称される）、イソプロピル、n-ブチ

10

20

30

40

50

ル（ブチルまたはブタニルとも称される）、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル（ペンチルまたはペンタニルとも称される）、*n*-ヘキシル（ヘキシルまたはヘキサニルとも称される）、*n*-ヘプチル（ヘプチルまたはヘプタニルとも称される）、*n*-オクチル等を含むが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、 C_{1-8} アルキルは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキル等を含むが、これらに限定されるものではない。 C_{1-8} アルキル基は、利用可能な原子価が認められる場合、本明細書に記載される置換基種によって任意に置換されている。

【0588】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{2-8} アルケニル」は、一般に、直鎖または分枝鎖配置中に2個から8個の炭素原子、及び1個以上の炭素-炭素二重結合を有する、部分的に不飽和な炭化水素基を指し、エテニル（ビニルとも称される）、アリル、プロペニル等を含むが、これらには限定されない。いくつかの実施形態では、 C_{2-8} アルケニルは、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-4} アルケニル等を含むが、これらに限定されるものではない。 C_{2-8} アルケニル基は、利用可能な原子価が認められる場合、本明細書に記載される置換基種によって任意に置換されている。

10

【0589】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{2-8} アルキニル」は、一般に、直鎖または分枝鎖配置中に2から8個の炭素原子、及び1個以上の炭素-炭素三重結合を有する、部分的に不飽和の炭化水素基を指し、エチニル、プロピニル、ブチニル等を含むが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、 C_{2-8} アルキニルは、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-4} アルキニル等を含むが、これらに限定されるものではない。 C_{2-8} アルキニル基は、利用可能な原子価が認められる場合、本明細書に記載される置換基種によって任意に置換されている。

20

【0590】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルコキシ」は、一般に、式： $-O-C_{1-8}$ アルキルで表わされる直鎖または分枝鎖配置中に1個から8個の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ等を含むが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、 C_{1-8} アルコキシは、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ等を含むが、これらに限定されるものではない。 C_{1-8} アルコキシ基は、利用可能な原子価が認められる場合、本明細書に記載される置換基種によって任意に置換されている。

30

【0591】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{3-14} シクロアルキル」は、一般的に、飽和または部分的に不飽和の単環式、二環式または多環式炭化水素基を指し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1H-インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル等を含むが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、 C_{3-14} シクロアルキルは、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル等を含むが、これらに限定されるものではない。 C_{3-14} シクロアルキル基は、利用可能な原子価が認められる場合、本明細書に記載される置換基種によって任意に置換されている。

40

【0592】

本明細書において使用される場合、用語「アリール」は、一般に、単環式、二環式または多環式芳香族炭素原子の環構造の基を指し、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、アズレニル、フェナントレニル等を含むが、これらに限定されるものではない。アリール基は、利用可能な原子価が認められる場合、本明細書に記載される置換基種によって任意に置換されている。

【0593】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、一般的に、単環式、二

50

環式、または多環式芳香族炭素原子の環構造の基であり、構造的安定性が認められる場合に、1またはそれを上回る数の炭素原子の環メンバーが、O、S、またはN原子のような1以上のヘテロ原子で置換されたものを指し、フラニル（フリルとも称される）、チエニル（チオフェニルとも称される）、ピロリル、2H-ピロリル、3H-ピロリル、ピラゾリル、1H-ピラゾリル、イミダゾリル、1H-イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、1, 3-チアゾリル、トリアゾリル（例えば、1H-1, 2, 3-トリアゾリル等）、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル等）、チアジアゾリル、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等）、ピリジニル（ピリジルとも称される）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、1H-インドリル、インダゾリル、1H-インダゾリル、2H-インダゾリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニルとも称される）、ベンゾイミダゾリル、1H-ベンゾイミダゾリル、1, 3-ベンゾチアゾリル、1, 3-ベンゾキサゾリル（1, 3-ベンゾオキサゾリルとも称される）、プリニル、9H-プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 3-ジアジニル、1, 2-ジアジニル、1, 2-ジアゾリル、1, 4-ジアザナフタレニル、アクリジニル、フロ[3, 2-b]ピリジニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、6H-チエノ[2, 3-b]ピロリル、チエノ[3, 2-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、ピロロ[1, 2-a]ピラジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、イミダゾ[2, 1-b] [1, 3]チアゾリル、イミダゾ[2, 1-b] [1, 3, 4]チアジアゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル等を含むが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリアル基は、利用可能な原子価が認められている場合、本明細書に記載するように、炭素原子または窒素原子の環メンバーが置換基種によって任意に置換されている。

【0594】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル」は、一般的に、飽和または部分的に不飽和の、単環式、二環式、または多環式炭素原子の環構造の基であり、構造的安定性が認められる場合に、1つそれを上回る数の炭素原子の環メンバーがO、S、またはN原子のようなヘテロ原子で置換されたものを指し、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、テトラゾリニル、テトラゾリジニル、ピラニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、チオピラニル、1, 3-ジオキサニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル（ベンゾ[d] [1, 3]ジオキサソリルとも称される）、1, 4-ベンゾジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル（2, 3-ジヒドロベンゾ[b] [1, 4]ジオキシニルとも称される）、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-（1H）-イル、（3a S, 6a S）-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-（1H）-イル、（3a R, 6a R）-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-（1H）-イル、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-（2H）-イル、（3a S, 6a S）-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール

- (2H) - イル、(3 a R, 6 a R) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - (2H) - イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - (1H) - イル、(3 a R, 6 a S) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - (1H) - イル、(3 a R, 6 a R) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - (1H) - イル、オクタヒドロ - 5H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジニル、オクタヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジニル、(4 a R, 7 a R) - オクタヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジニル、(4 a S, 7 a S) - オクタヒドロ - 6H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジニル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - (1H) - イル、(7 R, 8 a S) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - (1H) - イル、(8 a S) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - (1H) - イル、(8 a R) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - (1H) - イル、(8 a S) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - (1H) - イル、(8 a R) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - (1H) - イル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジニル、3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、(1 R, 5 S) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 2 - エニル、(1 R, 5 S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 2 - エニル、9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、(1 R, 5 S) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、(1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、(1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノニル、または 6, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デシル等を含むが、これらには限定されない。ヘテロシクリル基は、利用可能な原子価が認められる場合、本明細書に記載するように、炭素原子または窒素原子の環メンバーが置換基種によって任意に置換されている。

10

20

【0595】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルコキシ - C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8}$ アルキル - O - C_{1-8} アルキルで表わされる基を指す。

30

【0596】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルコキシ - C_{1-8} アルキル - アミノ」は、式： $-NH - C_{1-8}$ アルキル - O - C_{1-8} アルキルで表わされる基を指す。

【0597】

本明細書において使用される場合、用語「(C_{1-8} アルコキシ - C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ」は、式： $-N (C_{1-8} \text{ アルキル} - O - C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ で表わされる基を指す。

【0598】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルコキシ - C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルコキシ」は、式： $-O - C_{1-8}$ アルキル - NH - C_{1-8} アルキル - O - C_{1-8} アルキルで表わされる基を指す。

40

【0599】

本明細書において使用される場合、用語「(C_{1-8} アルコキシ - C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ - C_{1-8} アルコキシ」は、式： $-O - C_{1-8}$ アルキル - N (C_{1-8} アルキル - O - C_{1-8} アルキル)₂ で表わされる基を指す。

【0600】

本明細書において使用される場合、用語「(C_{1-8} アルコキシ - C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル) アミノ - C_{1-8} アルコキシ」は、式： $-O - C_{1-8}$ アルキル -

50

N (C₁ - 8 アルキル) (C₁ - 8 アルキル-O-C₁ - 8 アルキル) で表わされる基を指す。

【0601】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルコキシ-C₁ - 8 アルキル-アミノ-C₁ - 8 アルキル」は、式：-C₁ - 8 アルキル-NH-C₁ - 8 アルキル-O-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

【0602】

本明細書において使用される場合、用語「(C₁ - 8 アルコキシ-C₁ - 8 アルキル)₂-アミノ-C₁ - 8 アルキル」は、式：-C₁ - 8 アルキル-N (C₁ - 8 アルキル-O-C₁ - 8 アルキル)₂ で表わされる基を指す。

10

【0603】

本明細書において使用される場合、用語「(C₁ - 8 アルコキシ-C₁ - 8 アルキル)(C₁ - 8 アルキル)アミノ-C₁ - 8 アルキル」は、式：-C₁ - 8 アルキル-N (C₁ - 8 アルキル)(C₁ - 8 アルキル-O-C₁ - 8 アルキル) で表わされる基を指す。

【0604】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルコキシ-カルボニル」は、式：-C(O)-O-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

【0605】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルコキシ-カルボニル-C₂ - 8 アルケニル」は、式：-C₂ - 8 アルケニル-C(O)-O-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

20

【0606】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルコキシ-カルボニル-アミノ」は、式：-NH-C(O)-O-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

【0607】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルキル-アミノ」は、式：-NH-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

【0608】

本明細書において使用される場合、用語「(C₁ - 8 アルキル)₂-アミノ」は、式：-N (C₁ - 8 アルキル)₂ で表わされる基を指す。

30

【0609】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルキル-アミノ-C₂ - 8 アルケニル」は、式：-C₂ - 8 アルケニル-NH-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

【0610】

本明細書において使用される場合、用語「(C₁ - 8 アルキル)₂-アミノ-C₂ - 8 アルケニル」は、式：-C₂ - 8 アルケニル-N (C₁ - 8 アルキル)₂ で表わされる基を指す。

【0611】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルキル-アミノ-C₁ - 8 アルコキシ」は、式：-O-C₁ - 8 アルキル-NH-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

40

【0612】

本明細書において使用される場合、用語「(C₁ - 8 アルキル)₂-アミノ-C₁ - 8 アルコキシ」は、式：-O-C₁ - 8 アルキル-N (C₁ - 8 アルキル)₂ で表わされる基を指す。

【0613】

本明細書において使用される場合、用語「C₁ - 8 アルキル-アミノ-C₁ - 8 アルキル」は、式：-C₁ - 8 アルキル-NH-C₁ - 8 アルキルで表わされる基を指す。

【0614】

本明細書において使用される場合、用語「(C₁ - 8 アルキル)₂-アミノ-C₁ - 8

50

アルキル」は、式： $-C_{1-8}$ アルキル- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ で表わされる基を指す。

【0615】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ」は、式： $-NH-C_{1-8}$ アルキル- $NH-C_{1-8}$ アルキルで表わされる基を指す。

【0616】

本明細書において使用される場合、用語「 $(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ」は、式： $-NH-C_{1-8}$ アルキル- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ で表わされる基を指す。

10

【0617】

本明細書において使用される場合、用語「 $(C_{1-8}$ アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ」は、式： $-N(C_{1-8}$ アルキル- $NH-C_{1-8}$ アルキル) $_2$ で表わされる基を指す。

【0618】

本明細書において使用される場合、用語「 $[(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] $_2$ -アミノ」は、式： $-N[C_{1-8}$ アルキル- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$] $_2$ で表わされる基を指す。

【0619】

本明細書において使用される場合、用語「 $(C_{1-8}$ アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ」は、式： $-N(C_{1-8}$ アルキル)(C_{1-8} アルキル- $NH-C_{1-8}$ アルキル)で表わされる基を指す。

20

【0620】

本明細書において使用される場合、用語「 $[(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] $(C_{1-8}$ アルキル)アミノ」は、式： $-N(C_{1-8}$ アルキル) $[C_{1-8}$ アルキル- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2]$ で表わされる基を指す。

【0621】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルキニル」は、式： $-C_{2-8}$ アルキニル- $NH-C_{1-8}$ アルキルで表わされる基を指す。

【0622】

本明細書において使用される場合、用語「 $(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルキニル」は、式： $-C_{2-8}$ アルキニル- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ で表わされる基を指す。

30

【0623】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルキル-カルボニル」は、式： $-C(O)-C_{1-8}$ アルキルで表わされる基を指す。

【0624】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルキル-カルボニル-アミノ」は、式： $-NH-C(O)-C_{1-8}$ アルキルで表わされる基を指す。

【0625】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{1-8} アルキル-チオ」は、式： $-S-C_{1-8}$ アルキルで表わされる基を指す。

40

【0626】

本明細書において使用される場合、用語「アミノ- C_{2-8} アルケニル」は、式： $-C_{2-8}$ アルケニル- NH_2 で表わされる基を指す。

【0627】

本明細書において使用される場合、用語「アミノ- C_{1-8} アルコキシ」は、式： $-O-C_{1-8}$ アルキル- NH_2 で表わされる基を指す。

【0628】

本明細書において使用される場合、用語「アミノ- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8}$

50

—₈ アルキル—NH₂ で表わされる基を指す。

【0629】

本明細書において使用される場合、用語「アミノ—C₁₋₈ アルキル—アミノ」は、式：
—NH—C₁₋₈ アルキル—NH₂ で表わされる基を指す。

【0630】

本明細書において使用される場合、用語「(アミノ—C₁₋₈ アルキル)₂—アミノ」
は、式：—N(C₁₋₈ アルキル—NH₂)₂ で表わされる基を指す。

【0631】

本明細書において使用される場合、用語「(アミノ—C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル)
アミノ」は、式：—N(C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル—NH₂) で表
わされる基を指す。 10

【0632】

本明細書において使用される場合、用語「アミノ—C₂₋₈ アルキニル」は、式：—C₂₋₈
アルキニル—NH₂ で表わされる基を指す。

【0633】

本明細書において使用される場合、用語「アリール—C₁₋₈ アルコキシ—カルボニル」
は、式：—C(O)—O—C₁₋₈ アルキル—アリールで表わされる基を指す。

【0634】

本明細書において使用される場合、用語「アリール—C₁₋₈ アルキル」は、式：—C₁₋₈
アルキル—アリールで表わされる基を指す。 20

【0635】

本明細書において使用される場合、用語「アリール—C₁₋₈ アルキル—アミノ」は、
式：—NH—C₁₋₈ アルキル—アリールで表わされる基を指す。

【0636】

本明細書において使用される場合、用語「(アリール—C₁₋₈ アルキル)₂—アミノ」
は、式：—N(C₁₋₈ アルキル—アリール)₂ で表わされる基を指す。

【0637】

本明細書において使用される場合、用語「(アリール—C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル)
アミノ」は、式：—N(C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル—アリール)
で表わされる基を指す。 30

【0638】

本明細書において使用される場合、用語「アリール—C₁₋₈ アルキル—アミノ—C₁₋₈
アルキル」は、式：—C₁₋₈ アルキル—NH—C₁₋₈ アルキル—アリールで表わ
される基を指す。

【0639】

本明細書において使用される場合、用語「(アリール—C₁₋₈ アルキル)₂—アミノ
—C₁₋₈ アルキル」は、式：—C₁₋₈ アルキル—N(C₁₋₈ アルキル—アリール)
₂ で表わされる基を指す。

【0640】

本明細書において使用される場合、用語「(アリール—C₁₋₈ アルキル)(C₁₋₈ アルキル)
アミノ—C₁₋₈ アルキル」は、式：—C₁₋₈ アルキル—N(C₁₋₈ アル
キル)(C₁₋₈ アルキル—アリール) で表わされる基を指す。 40

【0641】

本明細書において使用される場合、用語「アリール—アミノ」は、式：—NH—アリー
ルで表わされる基を指す。

【0642】

本明細書において使用される場合、用語「アリール—アミノ—カルボニル」は、式：—
C(O)—NH—アリールで表わされる基を指す。

【0643】

本明細書において使用される場合、用語「アリール—スルホニルオキシ—C₁₋₈ アル 50

キル」は、式： $-C_{1-8}$ アルキル $-O-SO_2$ -アリアルで表わされる基を指す。

【0644】

本明細書において使用される場合、用語「ベンゾキシカルボニル」は、式： $-C(O)-O-CH_2$ -フェニルで表わされる基を指す。

【0645】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{3-14} シクロアルキル $-C_{1-8}$ アルキル」は、式： $-C_{1-8}$ アルキル $-C_{3-14}$ シクロアルキルで表わされる基を指す。

【0646】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{3-14} シクロアルキル $-アミノ$ 」は、式： $-NH-C_{3-14}$ シクロアルキルで表わされる基を指す。

10

【0647】

本明細書において使用される場合、用語「 C_{3-14} シクロアルキル $-オキシ$ 」は、式： $-O-C_{3-14}$ シクロアルキルで表わされる基を指す。

【0648】

本明細書において使用される場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、一般に、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨード、を含むハロゲン原子基を指す。

【0649】

本明細書において使用される場合、用語「ハロ $-C_{1-8}$ アルコキシ」は、式： $-O-C_{1-8}$ アルキル $-ハロ$ で表わされる基を指し、ここで、 C_{1-8} アルキルは、利用可能な原子価が認められている場合、部分的にまたは完全に1以上のハロゲン原子によって置換されている。

20

【0650】

本明細書において使用される場合、用語「ハロ $-C_{1-8}$ アルキル」は、式： $-C_{1-8}$ アルキル $-ハロ$ で表わされる基を指し、ここで、 C_{1-8} アルキルは、利用可能な原子価が認められている場合、部分的にまたは完全に1以上のハロゲン原子によって置換されている。

【0651】

本明細書において使用される場合、用語「ハロ $-C_{1-8}$ アルキル $-アミノ$ 」は、式： $-NH-C_{1-8}$ アルキル $-ハロ$ で表わされる基を指す。

【0652】

本明細書において使用される場合、用語「(ハロ $-C_{1-8}$ アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ」は、式： $-N(C_{1-8}$ アルキル) (C_{1-8} アルキル $-ハロ$) で表わされる基を指す。

30

【0653】

本明細書において使用される場合、用語「(ハロ $-C_{1-8}$ アルキル) $_2$ -アミノ」は、式： $-N(C_{1-8}$ アルキル $-ハロ)_2$ で表わされる基を指す。

【0654】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリアル $-C_{1-8}$ アルコキシ」は、式： $-O-C_{1-8}$ アルキル $-ヘテロアリアル$ で表わされる基を指す。

【0655】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリアル $-C_{1-8}$ アルキル」は、式： $-C_{1-8}$ アルキル $-ヘテロアリアル$ で表わされる基を指す。

40

【0656】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリアル $-C_{1-8}$ アルキル $-アミノ$ 」は、式： $-NH-C_{1-8}$ アルキル $-ヘテロアリアル$ で表わされる基を指す。

【0657】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロアリアル $-C_{1-8}$ アルキル) $_2$ -アミノ」は、式： $-N(C_{1-8}$ アルキル $-ヘテロアリアル)_2$ で表わされる基を指す。

【0658】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロアリアル $-C_{1-8}$ アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ」は、式： $-NH-C_{1-8}$ アルキル $-ヘテロアリアル$ で表わされる基を指す。

50

「 $1-8$ アルキル) アミノ」は、式： $-N(C_{1-8} \text{ アルキル})(C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロアリール})$ で表わされる基を指す。

【0659】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8} \text{ アルキル}-NH-C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロアリール}$ で表わされる基を指す。

【0660】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8} \text{ アルキル}-N(C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロアリール})_2$ で表わされる基を指す。

10

【0661】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8} \text{ アルキル}-N(C_{1-8} \text{ アルキル})(C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロアリール})$ で表わされる基を指す。

【0662】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリール-アミノ」は、式： $-NH-$ ヘテロアリールで表わされる基を指す。

【0663】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル- C_{1-8} アルコキシ」は、式： $-O-C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル}$ で表わされる基を指す。

20

【0664】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル}$ で表わされる基を指す。

【0665】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ」は、式： $-NH-C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル}$ で表わされる基を指す。

【0666】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ」は、式： $-N(C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル})_2$ で表わされる基を指す。

【0667】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル) アミノ」は、式： $-N(C_{1-8} \text{ アルキル})(C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル})$ で表わされる基を指す。

30

【0668】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8} \text{ アルキル}-NH-C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル}$ で表わされる基を指す。

【0669】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8} \text{ アルキル}-N(C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル})_2$ で表わされる基を指す。

40

【0670】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル」は、式： $-C_{1-8} \text{ アルキル}-N(C_{1-8} \text{ アルキル})(C_{1-8} \text{ アルキル-ヘテロシクリル})$ で表わされる基を指す。

【0671】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル-アミノ」は、式： $-NH-$ ヘテロシクリルで表わされる基を指す。

【0672】

本明細書において使用される場合、用語「(ヘテロシクリル)(C_{1-8} アルキル) ア

50

ミノ」は、式： $-N(C_1-8 \text{ アルキル})$ （ヘテロシクリル）で表わされる基を指す。

【0673】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル-アミノ- C_1-8 アルキル」は、式： $-C_1-8 \text{ アルキル}-NH-$ ヘテロシクリルで表わされる基を指す。

【0674】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル-カルボニル」は、式： $-C(O)-$ ヘテロシクリルで表わされる基を指す。

【0675】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル-カルボニル-オキシ」は、式： $-O-C(O)-$ ヘテロシクリルで表わされる基を指す。

10

【0676】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル-オキシ」は、式： $-O-$ ヘテロシクリルで表わされる基を指す。

【0677】

本明細書において使用される場合、用語「ヒドロキシ」は、式： $-OH$ で表わされる基を指す。

【0678】

本明細書において使用される場合、用語「ヒドロキシ- C_1-8 アルコキシ- C_1-8 アルキル」は、式： $-C_1-8 \text{ アルキル}-O-C_1-8 \text{ アルキル}-OH$ で表わされる基を指す。

20

【0679】

本明細書において使用される場合、用語「ヒドロキシ- C_1-8 アルキル」は、式： $-C_1-8 \text{ アルキル}-OH$ で表わされる基を指し、ここで、 C_1-8 アルキルは、利用可能な原子価が認められている場合、部分的にまたは完全に1以上の水酸基によって置換されている。

【0680】

本明細書において使用される場合、用語「ヒドロキシ- C_1-8 アルキル-アミノ」は、式： $-NH-C_1-8 \text{ アルキル}-OH$ で表わされる基を指す。

【0681】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ- C_1-8 アルキル) $_2$ -アミノ」は、式： $-N(C_1-8 \text{ アルキル}-OH)_2$ で表わされる基を指す。

30

【0682】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ- C_1-8 アルキル)(C_1-8 アルキル)アミノ」は、式： $-N(C_1-8 \text{ アルキル})(C_1-8 \text{ アルキル}-OH)$ で表わされる基を指す。

【0683】

本明細書において使用される場合、用語「ヒドロキシ- C_1-8 アルキル-アミノ- C_1-8 アルキル」は、式： $-C_1-8 \text{ アルキル}-NH-C_1-8 \text{ アルキル}-OH$ で表わされる基を指す。

【0684】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ- C_1-8 アルキル) $_2$ -アミノ- C_1-8 アルキル」は、式： $-C_1-8 \text{ アルキル}-N(C_1-8 \text{ アルキル}-OH)_2$ で表わされる基を指す。

40

【0685】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ- C_1-8 アルキル)(C_1-8 アルキル)アミノ- C_1-8 アルキル」は、式： $-C_1-8 \text{ アルキル}-N(C_1-8 \text{ アルキル})(C_1-8 \text{ アルキル}-OH)$ で表わされる基を指す。

【0686】

本明細書において使用される場合、用語「ヒドロキシ- C_1-8 アルキル-アミノ- C_1-8 アルコキシ」は、式： $-O-C_1-8 \text{ アルキル}-NH-C_1-8 \text{ アルキル}-OH$ で

50

表わされる基を指す。

【0687】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルコキシ」は、式： $-O-C_{1-8} \text{アルキル}-N(C_{1-8} \text{アルキル}-OH)_2$ で表わされる基を指す。

【0688】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)アミノ-C₁₋₈アルコキシ」は、式： $-O-C_{1-8} \text{アルキル}-N(C_{1-8} \text{アルキル})(C_{1-8} \text{アルキル}-OH)$ で表わされる基を指す。

【0689】

本明細書において使用される場合、用語「ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ」は、式： $-NH-C_{1-8} \text{アルキル}-NH-C_{1-8} \text{アルキル}-OH$ で表わされる基を指す。

【0690】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル)₂-アミノ」は、式： $-N(C_{1-8} \text{アルキル}-NH-C_{1-8} \text{アルキル}-OH)_2$ で表わされる基を指す。

【0691】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ」は、式： $-NH-C_{1-8} \text{アルキル}-N(C_{1-8} \text{アルキル}-OH)_2$ で表わされる基を指す。

【0692】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)アミノ」は、式： $-N(C_{1-8} \text{アルキル})(C_{1-8} \text{アルキル}-NH-C_{1-8} \text{アルキル}-OH)$ で表わされる基を指す。

【0693】

本明細書において使用される場合、用語「[(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル](C₁₋₈アルキル)アミノ」は、式： $-N(C_{1-8} \text{アルキル})[C_{1-8} \text{アルキル}-N(C_{1-8} \text{アルキル}-OH)_2]$ で表わされる基を指す。

【0694】

本明細書において使用される場合、用語「(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ」は、式： $-NH-C_{1-8} \text{アルキル}-N(C_{1-8} \text{アルキル}, C_{1-8} \text{アルキル}-OH)$ で表わされる基を指す。

【0695】

本明細書において使用される場合、用語「[(ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)アミノ-C₁₋₈アルキル](C₁₋₈アルキル)アミノ」は、式： $-N(C_{1-8} \text{アルキル})[C_{1-8} \text{アルキル}-N(C_{1-8} \text{アルキル})(C_{1-8} \text{アルキル}-OH)]$ で表わされる基を指す。

【0696】

本明細書において使用される場合、用語「置換基」は、結合する原子が利用可能な原子価または共有原子価を超えないという条件で、指定された原子上の1または複数の水素原子を置き換えながら、指定された原子位置で結合されたコア分子の原子において位置的な変更が可能なることを意味し、置換の結果として安定な化合物がもたらされる。したがって、置換基及び／または変更の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ認められる。また、本明細書で記載または示すような不十分であると思われる原子価レベルを有する任意の炭素ならびにヘテロ原子は、記載または示した原子価を満たすために十分な数の水素原子を有することが前提であることに留意されたい。

【0697】

本明細書の目的のために、式(I)の化合物について1以上の置換基の変更が、式(I)の化合物に組み込まれた機能性を包含する場合に、開示された化合物内の任意の位置に

10

20

30

40

50

出現する各機能は、独立して選択することができ、必要に応じて、独立して及び／または任意に置換されている。

【0698】

本明細書において使用される場合、用語「独立して選択され」または「それぞれ選択され」は、コア分子の構造において複数結合できる置換基のリストでの機能的な変更を指すものであり、各出現における置換のパターンは他の出現におけるパターンとは無関係である。さらに、本明細書で提供される化合物について、コア構造に一般的な置換基を使用することは、特定の属の範囲内に含まれる種の置換基による一般的な置換基の置き換えを包含するものと理解され、例えば、アリールは、独立して、フェニルまたはナフタレニル（ナフチルとも称される）等で置き換えてもよく、得られた化合物は、本明細書に記載される化合物の範囲内に含まれるものとなる。

10

【0699】

本明細書において使用される場合、「…アリール、アリール-C₁₋₈アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリル-C₁₋₈アルキルであり、ここで、アリール、及びヘテロシクリルの各場合には、1つまたは2つの置換基で任意に置換されており…」のような言い回しに使われる、用語「各場合」は、アリール及びヘテロシクリルの環の各々における、並びに、アリール-C₁₋₈アルキル及びヘテロシクリル-C₁₋₈アルキルのアリール部分及びヘテロシクリル部分における、任意の独立した置換を含むことを意図するものである。

20

【0700】

本明細書において使用される場合、用語「任意に置換され」は、特定の置換基の変更、グループ、基、または部分が、属の適用範囲を表しており、そして、コア分子に結合する指定の原子における1以上の水素原子を置換するために、必要に応じて独立して選択できることを意味する。

【0701】

本明細書において使用される場合、用語「安定的な化合物」または「安定的な構造」は、反応混合物およびその組成から有用な純度にて単離されて有効な治療剤になるために十分に頑強である化合物を意味する。

【0702】

本明細書において提供される化合物の名前は、ACD Labsにより提供されている ACD Labs Index Nameソフトウェアおよび／またはCambridgeSoft（登録商標）により提供されているChemDraw Ultraソフトウェアを用いて得られた。本明細書において開示される化合物の名前が、描かれた構造と矛盾する場合は、示された化合物を定義する名前の使用よりも、示された構造が優先されるだろう。本明細書において定義される置換基の命名法は、それらの由来となる化学名とは少し異なるかもしれない。当業者は、置換基の定義が、化学名において見出される基を含むことを意図していることを認識するだろう。

30

【0703】

用語「SMN」は、本明細書において他に特定されない限り、ヒトSMN1遺伝子、DNAもしくはRNA、および／またはヒトSMN2遺伝子、DNAもしくはRNAを指す。特定の実施形態において、用語「SMN1」は、ヒトSMN1遺伝子、DNAもしくはRNAを指す。別の特定の実施形態において、用語「SMN2」は、ヒトSMN2遺伝子、DNAもしくはRNAを指す。

40

【0704】

ヒトSMN1およびSMN2遺伝子に対する核酸配列が当該分野において知られている。ヒトSMN1の核酸配列については、例えばGenBankアクセッション番号DQ894095、NM_000344、NM_022874、およびBC062723を参照されたい。ヒトSMN2の核酸配列については、例えばNM_022875、NM_022876、NM_022877、NM_017411、DQ894734 (Life Technologies, Inc. (以前のInvitrogen), Carlsbad, Calif.)、BC000908、BC070

50

2 4 2、C R 5 9 5 4 8 4、C R 5 9 8 5 2 9、C R 6 0 9 5 3 9、U 2 1 9 1 4、および B C 0 1 5 3 0 8 を参照されたい。

【0705】

SMN1 遺伝子は、ヒト第5染色体のフォワードストランド上の約70, 220, 768ヌクレオチドから約70, 249, 769ヌクレオチドに見出され得る。ヒト第5染色体上のSMN1のエクソン6、7および8、ならびにイントロン6および7のおよその位置は、以下の通りである：

70, 241, 893から70, 242, 003 エクソン6；
70, 242, 004から70, 247, 767 インtron6；
70, 247, 768から70, 247, 821 エクソン7；
70, 247, 822から70, 248, 265 インtron7；および、
70, 248, 266から70, 248, 839 エクソン8。

10

【0706】

SMN2 遺伝子は、ヒト第5染色体のフォワードストランド上の約69, 345, 350ヌクレオチドから約69, 374, 349ヌクレオチドに見出され得る。

【0707】

ヒト第5染色体上のSMN2のエクソン6、7および8、ならびにイントロン6および7のおよその位置は、以下の通りである：

69, 366, 468から69, 366, 578 エクソン6；
69, 366, 579から69, 372, 347 インtron6；
69, 372, 348から69, 372, 401 エクソン7；
69, 372, 402から69, 372, 845 インtron7；および、
69, 372, 846から69, 373, 419 エクソン8。

20

【0708】

特定の実施形態において、SMN1のエクソン6、7および8、ならびにイントロン6および7に対して上述のように示されたヌクレオチド配列は、本明細書に記載のSMN1ミニ遺伝子核酸コンストラクトにおいて使用される。他の特定の実施形態において、本明細書において提供される実施例中のSMN2のエクソン6、7および8、ならびにイントロン6および7のヌクレオチド配列は、本明細書に記載のSMN2ミニ遺伝子核酸コンストラクトにおいて使用される。

30

【0709】

用語「Smn」または「Smnタンパク質」は、本明細書において他に特定されない限り、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子のエクソン1～7によってコードされるアミノ酸残基を含んでいるヒトSmnタンパク質を指す。特定の実施形態において、Smnタンパク質は、当業者に公知の方法によって評価された場合に、*in vitro*および／または*in vivo*において安定的および機能的である。別の特定の実施形態において、Smnタンパク質は、ヒトSMN1遺伝子および／またはヒトSMN2遺伝子によってコードされる全長タンパク質である。別の特定の実施形態において、Smnタンパク質は、GenBankアクセッション番号NP_000335、AAC50473.1、AAA66242.1、またはNP_059107にて見出されるアミノ酸配列を有する。

40

【0710】

本明細書において使用される場合、用語「SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する」および類似の用語は、本明細書において他に特定されない限り、当業者に公知の方法によって評価された場合に、*in vitro*および／または*in vivo*における、SMN2遺伝子から転写された成熟したmRNAへの、SMN2のエクソン7の完全な無傷の、切断されていない配列の挿入（すなわち、全長SMN2mRNAの産生をもたらす）を指し、例えば、当業者に公知の方法によって評価された場合に、*in vitro*および／または*in vivo*において、レベルが増加したSmnタンパク質がSMN2遺伝子から産生されること；または、当業者に公知の

50

方法によって評価された場合に、*in vitro*および／または*in vivo*において、発現が増加した安定的かつ機能的なSmnタンパク質がSMN2遺伝子から産生されること；または、当業者に公知の方法によって評価された場合に、ミニ遺伝子によってコードされる融合タンパク質の発現が*in vitro*および／または*in vivo*において増加すること；または、Smnタンパク質を必要とする被験体（例えば、SMAの動物モデルまたはヒト被験体またはSMA患者）においてSMN2遺伝子から産生されたSmnタンパク質の発現が増加することを指す。

【0711】

本明細書において使用される場合、用語「SMN1遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進する」および類似の用語は、本明細書において他に特定されない限り、当業者に公知の方法によって評価された場合に、*in vitro*および／または*in vivo*における、SMN1遺伝子から転写された成熟したmRNAへの、SMN1のエクソン7の完全な無傷の、切断されていない配列の挿入（すなわち、全長SMN1mRNAの産生をもたらす）を指し、例えば、当業者に公知の方法によって評価された場合に、*in vitro*および／または*in vivo*において、レベルが増加したSmnタンパク質がSMN1遺伝子から産生されること；または、当業者に公知の方法によって評価された場合に、*in vitro*および／または*in vivo*において、発現が増加した安定的かつ機能的なSmnタンパク質がSMN1遺伝子から産生されること；または、当業者に公知の方法によって評価された場合に、ミニ遺伝子によってコードされる融合タンパク質の発現が*in vitro*および／または*in vivo*において増加すること；または、Smnタンパク質を必要とする被験体（例えば、SMAの動物モデルまたはヒト被験体）においてSMN1遺伝子から産生されたSmnタンパク質の発現が増加することを指す。

【0712】

本明細書において使用される場合、mRNAの量の文脈における用語「実質的な変化」は、mRNAの量が、統計的に有意な量（例えば、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001、0.0005、0.0001、0.00005または0.00001から選択される値未満のp値）にて変化しないことを意味する。

【0713】

本明細書において使用される場合、用語「被験体」および「患者」は、感覚および随意運動する力を有し、生存のために酸素および有機的な食物を必要とする動物または任意の生物を指すために同義的に使用される。限定されない例としては、ヒト、ウマ、ブタ、ウシ、ラット、マウス、イヌおよびネコの種のメンバーが挙げられる。いくつかの実施形態において、被験体は、哺乳類または温血の脊椎動物である。特定の実施形態において、被験体は、非ヒトの動物である。特定の実施形態において、被験体は、ヒトである。特定の一実施形態において、被験体は、ヒトSMA患者である。

【0714】

本明細書において使用される場合、用語「高齢のヒト」は、65歳以上のヒトを指す。

【0715】

本明細書において使用される場合、用語「ヒトの成人」は、18歳以上のヒトを指す。

【0716】

本明細書において使用される場合、用語「ヒトの子供」は、1～18歳のヒトを指す。

【0717】

本明細書において使用される場合、用語「ヒトの幼児」は、新生児～1歳のヒトを指す。

【0718】

本明細書において使用される場合、用語「ヒトの小児」は、1～3歳のヒトを指す。

【0719】

〔化合物の形態〕

本明細書において使用される場合、用語「式(Ia)の化合物」、「式(Ia1)の化

10

20

30

40

50

化合物」、「式(I a 2)の化合物」、「式(I a 3)の化合物」、「式(I a 4)の化合物」、「式(I I)の化合物」、「式(I I a)の化合物」、「式(I I a 1)の化合物」、「式(I I a 2)の化合物」、「式(I I a 3)の化合物」、「式(I I a 4)の化合物」、「式(I I I)の化合物」、「式(I I I a)の化合物」、「式(I I I a 1)の化合物」、「式(I I I a 2)の化合物」、「式(I I I a 3)の化合物」、「式(I I I a 4)の化合物」、「式(I V)の化合物」、「式(I V a)の化合物」、「式(I V a 1)の化合物」、「式(I V a 2)の化合物」、「式(V)の化合物」、「式(V a)の化合物」、「式(V a 1)の化合物」、「式(V a 2)の化合物」、「式(V I)の化合物」、「式(V I a)の化合物」、「式(V I a 1)の化合物」、「式(V I a 2)の化合物」、「式(V I a 3)の化合物」、「式(V I a 4)の化合物」、「式(V I I)の化合物」、「式(V I I a)の化合物」、「式(V I I a 1)の化合物」、「式(V I I a 2)の化合物」、「式(V I I I)の化合物」、「式(V I I I a)の化合物」、「式(V I I I a 1)の化合物」、「式(V I I I a 2)の化合物」、「式(I X)の化合物」、「式(I X a)の化合物」、「式(I X a 1)の化合物」、「式(I X a 2)の化合物」、「式(I X a 3)の化合物」、「式(I X a 4)の化合物」、「式(X)の化合物」、「式(X a)の化合物」、「式(X a 1)の化合物」、「式(X a 2)の化合物」、「式(X I)の化合物」、「式(X I a)の化合物」、「式(X I a 1)の化合物」、「式(X I a 2)の化合物」、「式(X I I)の化合物」、「式(X I I a)の化合物」、「式(X I I a 1)の化合物」、「式(X I I a 2)の化合物」、「式(X I I a 3)の化合物」、「式(X I I a 4)の化合物」、「式(X I I I)の化合物」、「式(X I I I a)の化合物」、「式(X I I I a 1)の化合物」、「式(X I I I a 2)の化合物」、「式(X I V)の化合物」、「式(X I V a)の化合物」、「式(X I V a 1)の化合物」および「式(X I V a 2)の化合物」は、式(I)の化合物の垂属またはその一形態を指す。

【0720】

式(I)の化合物の種々の垂属について実施形態を繰り返すよりも、特定の実施形態においては、用語「式(I)の化合物またはその一形態」が、式(I a)の化合物またはその一形態、式(I a 1)の化合物またはその一形態、式(I a 2)の化合物またはその一形態、式(I a 3)の化合物またはその一形態、式(I a 4)の化合物またはその一形態、式(I I)の化合物またはその一形態、式(I I a)の化合物またはその一形態、式(I I a 1)の化合物またはその一形態、式(I I a 2)の化合物またはその一形態、式(I I a 3)の化合物またはその一形態、式(I I a 4)の化合物またはその一形態、式(I I I)の化合物またはその一形態、式(I I I a)の化合物またはその一形態、式(I I I a 1)の化合物またはその一形態、式(I I I a 2)の化合物またはその一形態、式(I I I a 3)の化合物またはその一形態、式(I I I a 4)の化合物またはその一形態、式(I V)の化合物またはその一形態、式(I V a)の化合物またはその一形態、式(I V a 1)の化合物またはその一形態、式(I V a 2)の化合物またはその一形態、式(V)の化合物またはその一形態、式(V a)の化合物またはその一形態、式(V a 1)の化合物またはその一形態、式(V a 2)の化合物またはその一形態、式(V I)の化合物またはその一形態、式(V I a)の化合物またはその一形態、式(V I a 1)の化合物またはその一形態、式(V I a 2)の化合物またはその一形態、式(V I a 3)の化合物またはその一形態、式(V I a 4)の化合物またはその一形態、式(V I I)の化合物またはその一形態、式(V I I a)の化合物またはその一形態、式(V I I a 1)の化合物またはその一形態、式(V I I a 2)の化合物またはその一形態、式(V I I I)の化合物またはその一形態、式(V I I I a)の化合物またはその一形態、式(V I I I a 1)の化合物またはその一形態、式(V I I I a 2)の化合物またはその一形態、式(I X)の化合物またはその一形態、式(I X a)の化合物またはその一形態、式(I X a 1)の化合物またはその一形態、式(I X a 2)の化合物またはその一形態、式(I X a 3)の化合物またはその一形態、式(I X a 4)の化合物またはその一形態、式(X)の化合物またはその一形態、式(X a)の化合物またはその一形態、式(X a 1)の化合物またはそ

の一形態、式 (X a 2) の化合物またはその一形態、式 (X I) の化合物またはその一形態、式 (X I a) の化合物またはその一形態、式 (X I a 1) の化合物またはその一形態、式 (X I a 2) の化合物またはその一形態、式 (X I I) の化合物またはその一形態、式 (X I I a) の化合物またはその一形態、式 (X I I a 1) の化合物またはその一形態、式 (X I I a 2) の化合物またはその一形態、式 (X I I a 3) の化合物またはその一形態、式 (X I I a 4) の化合物またはその一形態、式 (X I I I) の化合物またはその一形態、式 (X I I I a) の化合物またはその一形態、式 (X I I I a 1) の化合物またはその一形態、式 (X I I I a 2) の化合物またはその一形態、式 (X I V) の化合物またはその一形態、式 (X I V a) の化合物またはその一形態、式 (X I V a 1) の化合物またはその一形態、あるいは式 (X I V a 2) の化合物またはその一形態のそれぞれまたはそれらの組み合わせのいずれかを包括的に指すために使用される。

10

【0721】

従って、「式 (I) の化合物」に対する実施形態および参照は、式 (I a) の化合物、式 (I a 1) の化合物、式 (I a 2) の化合物、式 (I a 3) の化合物、式 (I a 4) の化合物、式 (I I) の化合物、式 (I I a) の化合物、式 (I I a 1) の化合物、式 (I I a 2) の化合物、式 (I I a 3) の化合物、式 (I I a 4) の化合物、式 (I I I) の化合物、式 (I I I a) の化合物、式 (I I I a 1) の化合物、式 (I I I a 2) の化合物、式 (I I I a 3) の化合物、式 (I I I a 4) の化合物、式 (I V) の化合物、式 (I V a) の化合物、式 (I V a 1) の化合物、式 (I V a 2) の化合物、式 (V) の化合物、式 (V a) の化合物、式 (V a 1) の化合物、式 (V a 2) の化合物、式 (V I) の化合物、式 (V I a) の化合物、式 (V I a 1) の化合物、式 (V I a 2) の化合物、式 (V I a 3) の化合物、式 (V I a 4) の化合物、式 (V I I) の化合物、式 (V I I a) の化合物、式 (V I I a 1) の化合物、式 (V I I a 2) の化合物、式 (V I I I) の化合物、式 (V I I I a) の化合物、式 (V I I I a 1) の化合物、式 (V I I I a 2) の化合物、式 (I X) の化合物、式 (I X a) の化合物、式 (I X a 1) の化合物、式 (I X a 2) の化合物、式 (I X a 3) の化合物、式 (I X a 4) の化合物、式 (X) の化合物、式 (X a) の化合物、式 (X a 1) の化合物、式 (X a 2) の化合物、式 (X I) の化合物、式 (X I a) の化合物、式 (X I a 1) の化合物、式 (X I a 2) の化合物、式 (X I I) の化合物、式 (X I I a) の化合物、式 (X I I a 1) の化合物、式 (X I I a 2) の化合物、式 (X I I a 3) の化合物、式 (X I I a 4) の化合物、式 (X I I I) の化合物、式 (X I I I a) の化合物、式 (X I I I a 1) の化合物、式 (X I I I a 2) の化合物、式 (X I V) の化合物、式 (X I V a) の化合物、式 (X I V a 1) の化合物および式 (X I V a 2) の化合物を含むことを意図している。

20

30

【0722】

本明細書において使用される場合、用語「形態」は、式 (I) の化合物の遊離酸、遊離塩基、塩、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、または互変異性体から選択される式 (I) の化合物を意味する。

【0723】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、式 (I) の化合物の塩、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、または互変異性体から選択される。

40

【0724】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、式 (I) の化合物の遊離酸、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、または互変異性体から選択される。

【0725】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、式 (I) の化合物の遊離塩基、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、または互変異性体から選択される。

【0726】

50

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、式 (I) の化合物の遊離酸、遊離塩基、または塩である。

【0727】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、式 (I) の化合物のアイソトポログである。

【0728】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、式 (I) の化合物の立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体またはジアステレオマーである。

【0729】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、式 (I) の化合物の互変異性体である。

10

【0730】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の形態は、薬学的に許容可能な形態である。

【0731】

本明細書に記載の特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、使用のために単離される。

【0732】

本明細書において使用される場合、用語「単離された」は、本明細書に記載の、または当業者によく知られた単離または精製方法（例えば、クロマトグラフィー、再結晶等）に従って、本明細書に記載の、または当業者によく知られた標準的分析技術によって特徴付けられるために十分な純度にて、合成法（例えば、反応混合物から）もしくは天然の供給源またはそれらの組み合わせから単離および／または精製された後の式 (I) の化合物またはその一形態の物理的状态を意味する。

20

【0733】

本明細書において使用される場合、用語「保護された」は、式 (I) の化合物上の官能基が、当該化合物が反応に供された場合に、保護された部位において、好ましくない副反応を防ぐように修正された形態であることを意味する。適切な保護基は、例えば、当業者によって、および、T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis(1991), Wiley, New York等の標準的な教科書を参照することによって、認識されるだろう。

30

【0734】

式 (I) の化合物またはその一形態のプロドラッグはまた、本明細書において検討される。

【0735】

本明細書において使用される場合、用語「プロドラッグ」は、式 (I) の化合物上の官能基が、*in vivo*において変換されて、活性な、またはより活性な式 (I) の化合物またはその一形態が生産される形態（例えば、活性または不活性な薬物の前駆体として作用する）であることを意味する。当該変換は、血液、肝臓ならびに／または他の器官および組織における加水分解および／または代謝等の様々な機構によって（例えば、代謝的および／または非代謝的な化学的プロセスによって）起こり得る。プロドラッグの使用についての議論は、V.J.. Stella, et. al., "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards," American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007によって提供されている。

40

【0736】

一実施例において、式 (I) の化合物またはその一形態がカルボン酸の官能基を含んでいる場合、プロドラッグは、上記酸性基の水素原子がアルキル等の官能基と置き換わることによって形成されたエステルを含み得る。別の実施例において、式 (I) の化合物またはその一形態がアルコールの官能基を含んでいる場合、プロドラッグは、上記アルコール基の水素原子がアルキルまたは置換されたカルボニル等の官能基と置き換わることによって形成され得る。別の実施例において、式 (I) の化合物またはその一形態がアミンの官

50

能基を含んでいる場合、プロドラッグは、1つ以上のアミンの水素原子がアルキルまたは置換されたカルボニル等の官能基と置き換わることによって形成され得る。別の実施例において、式(I)の化合物またはその一形態が水素置換基を含んでいる場合、プロドラッグは、1つ以上の水素原子がアルキル置換基と置き換わることによって形成され得る。

【0737】

式(I)の化合物またはその一形態の薬学的に許容可能なプロドラッグは、以下の1つ以上の基によって置換された化合物を包含する：カルボン酸エステル、スルホン酸エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、一リン酸エステル、二リン酸エステルもしくは三リン酸エステル、または適切な場合、アルキル置換基。本明細書に記載されているように、プロドラッグとして使用するための式(I)の化合物またはその一形態を提供するために、上記置換基の1つ以上が使用され得ることが当業者によって理解される。

10

【0738】

式(I)の化合物は、本明細書の記載の範囲内に含まれることを意図した塩を形成し得る。本明細書において式(I)の化合物を参照することは、他に示されない限り、その塩を参照することを含むことが理解される。本明細書において使用される場合、用語「塩」は、無機酸および／または有機酸によって形成された酸性塩、ならびに、無機塩基および／または有機塩基によって形成された塩基性塩を意味する。さらに、式(I)の化合物が、塩基性部分（例えば、限定されないが、ピリジンまたはイミダゾール）および酸性部分（例えば、限定されないが、カルボン酸）の両方を含む場合、両性イオン（分子内塩）が形成され得、本明細書において使用される用語「塩」に含まれる。

20

【0739】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、他の塩も有用ではあるけれども、哺乳類における使用において安全且つ効果的（例えば、毒性が無く、生理学的に許容可能である）であり、生物学的活性を有する、本明細書に記載の化合物の塩を意味する。式(I)の化合物の塩は、例えば、式(I)の化合物を、ある量（例えば、等量または化学量論量）の酸または塩基と、当該塩が沈殿するような溶媒または後に凍結乾燥される水性溶媒中にて反応させることによって形成され得る。

【0740】

薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の化合物中に存在する酸性基または塩基性基の1つ以上の塩を含む。酸付加塩の実施形態としては、限定されないが、酢酸塩、二酢酸塩、酸性リン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、塩化物、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩化水素化物、三塩化水素化物、ヨウ化水素酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、糖酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩としても知られる）、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。酸付加塩の1以上の実施形態としては、塩化物、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩化水素化物、三塩化水素化物、酢酸塩、二酢酸塩、トリフル

30

40

【0741】

さらに、塩基性の薬学的化合物から薬学的に有用な塩を形成するために、一般的に適切であると考えられている酸は、例えば、P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; および The Orange Boo

50

k (食品医薬局, Washington, D.C. のウェブサイト)によって議論されている。これらの開示は本明細書において参照によって援用される。

【0742】

適切な塩基性塩としては、限定されないが、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩およびジエタノールアミン塩が挙げられる。本明細書に記載の特定の化合物は、また、有機塩基（例えば、限定されないが、ジシクロヘキシルアミン、tert-ブチルアミン等の有機アミン）とともに、および、様々なアミノ酸（例えば、限定されないが、アルギニン、リジン等）とともに、薬学的に許容可能な塩を形成し得る。塩基性の窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物（例えば、メチル、エチルおよびブチル塩化物、臭化物およびヨウ化物）、ジアルキル硫酸塩（例えば、ジメチル、ジエチルおよびジブチル硫酸塩）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリルおよびステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物）、アラルキルハロゲン化物（ベンジルおよびフェネチル臭化物）およびその他の薬剤によって四級化され得る。

10

【0743】

上記の全ての酸性塩および塩基性塩は、本明細書に記載の範囲内の薬学的に許容可能な塩を意図しており、全ての酸性塩および塩基性塩は、本明細書に記載の目的において対応する化合物の遊離型と同等であると考えられる。

【0744】

式(I)の化合物またはその一形態は、さらに互変異性型として存在し得る。当該互変異性型の全ては、本明細書の一部として考慮される。

20

【0745】

式(I)の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含んでいてもよく、それゆえ、異なる立体異性型として存在し得る。本明細書は、式(I)の化合物の全ての立体異性型およびその混合物を含むことを意図し、ラセミ混合物も含む。

【0746】

本明細書に記載の式(I)の化合物は、1つ以上のキラル中心を含んでいてもよく、例えば、ラセミ混合物(R/S)、または実質的に純粋な鏡像異性体およびジアステレオマーとして存在し得る。化合物はまた、実質的に純粋な(R)鏡像異性体または(S)鏡像異性体として存在し得る(1つのキラル中心が存在する場合)。一実施形態において、本明細書に記載の式(I)の化合物は、(S)異性体であり、実質的に(S)異性体のみを含んでいる鏡像異性体的に純粋な組成物として存在し得る。別の実施形態において、本明細書に記載の式(I)の化合物は、(R)異性体であり、実質的に(R)異性体のみを含んでいる鏡像異性体的に純粋な組成物として存在し得る。当業者が認識するように、2つ以上のキラル中心が存在する場合、本明細書に記載の式(I)の化合物は、IUPACの命名法における推奨に定義されている通り、(R, R)異性体、(R, S)異性体、(S, R)異性体または(S, S)異性体として記載される部分を含み得る。

30

【0747】

本明細書において使用される場合、用語「実質的に純粋」は、90%を上回る量もしくは90%と等しい量、92%を上回る量もしくは92%と等しい量、95%を上回る量もしくは95%と等しい量、98%を上回る量もしくは98%と等しい量、99%を上回る量もしくは99%と等しい量、または100%と等しい量にて、実質的に単一の異性体からなる化合物を指す。

40

【0748】

一局面において、式(I)の化合物は、90%を上回る量もしくは90%と等しい量、92%を上回る量もしくは92%と等しい量、95%を上回る量もしくは95%と等しい量、98%を上回る量もしくは98%と等しい量、99%を上回る量もしくは99%と等しい量、または100%と等しい量にて存在する実質的に純粋な(S)鏡像異性体である。

【0749】

50

一局面において、式（I）の化合物は、90%を上回る量もしくは90%と等しい量、92%を上回る量もしくは92%と等しい量、95%を上回る量もしくは95%と等しい量、98%を上回る量もしくは98%と等しい量、99%を上回る量もしくは99%と等しい量、または100%と等しい量にて存在する実質的に純粋な（R）鏡像異性体である。

【0750】

本明細書において使用される場合、用語「ラセミ体」は、「鏡像異性体的に純粋」ではない異性型の任意の混合物であり、限定されないが、例えば約50/50、約60/40、約70/30、約80/20、約85/15または約90/10の割合の混合物を含む。

10

【0751】

さらに、本明細書は、全ての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、式（I）の化合物が二重結合または縮合環を有している場合、シス型およびトランス型の両方、ならびにそれらの混合物が、本明細書の記載の範囲内に包含される。

【0752】

ジアステレオマー混合物は、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶等の当業者によく知られた方法によって、その物理化学的な差異に基づき、個々のジアステレオマーへと分離され得る。鏡像異性体は、キラルHPLCカラムまたは当業者に公知の他のクロマトグラフィー法の使用によって分離され得る。

【0753】

20

鏡像異性体はまた、適切な光学的に活性な化合物（例えば、キラルアルコールまたはモッシャーの酸塩化物等のキラル補助基）との反応によって鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物へと変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体へと変換すること（例えば加水分解すること）により、分離され得る。また、式（I）の化合物のいくつかは、アトロプ異性体（例えば置換されたピアリール）であってもよく、本明細書の一部として考慮される。

【0754】

種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得る、本化合物（本化合物の塩、溶媒和物、エステル、ならびにプロドラッグおよび変換されたプロドラッグを含む）の全ての立体異性型（例えば、幾何異性体、光学異性体、位置異性体等）は、鏡像異性型（不斉炭素が無くても存在し得る）、回転異性型、アトロプ異性体、ジアステレオマー型および位置異性型を含み、本明細書の範囲内にて考慮される。例えば、式（I）の化合物が二重結合または縮合環を有している場合、シス型およびトランス型の両方、ならびにそれらの混合物が、本明細書の記載の範囲内に包含される。また、例えば、当該化合物の全てのケト-エノール型およびイミン-エナミン型の互変異性型は、本明細書に含まれる。本明細書に記載の式（I）の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含まなくてもよく、上述のようにラセミ混合物として存在してもよい。

30

【0755】

用語「塩」、「プロドラッグ」および「変換されたプロドラッグ」の使用は、当該化合物の考慮される全てのアイソトポログ、立体異性体、ラセミ体または互変異性体の塩、プロドラッグおよび変換されたプロドラッグに対しても同様に適用されることを意図している。

40

【0756】

用語「アイソトポログ」は、1つ以上の原子が、通常天然において見られる原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子に置き換えられているという事実を除けば、本明細書に記載の物と同一である、同位体標識化合物を指す。本明細書に記載の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられ、例えば、 H^2 、 H^3 、 C^{13} 、 C^{14} 、 N^{15} 、 O^{18} 、 O^{17} 、 P^{31} 、 P^{32} 、 S^{35} 、 F^{18} 、 Cl^{35} および Cl^{36} であり、それぞれは、本明細書の範囲内である。

50

【0757】

本明細書に記載の特定の同位体標識化合物（例えば、 H^3 および C^{14} によって標識された化合物）は、化合物および／または基質の組織内分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化（すなわち、 H^3 ）した同位体および炭素14（すなわち、 C^{14} ）同位体は、調製および検出が容易であるため、特に好ましい。さらに、重水素等のより重い同位体による置換（すなわち、重水素による標識）は、より高い代謝的な安定性から、特定の治療的な利点を提供し得（例えば、*in vivo*における半減期の増加または用量の要件の減少）、それゆえ、いくつかの状況においてはより好ましい。式（I）の同位体標識化合物は、一般的に、非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いることによって、当業者に公知の方法を用いて調製され得る。

10

【0758】

上記化合物が重水素によって標識されている場合、分子の重水素化された原子における水素に対する重水素の割合は、天然における水素に対する重水素の割合を実質的に超える。

【0759】

本明細書に記載の実施形態は、式（I）の化合物のアイソトポログの形態を含んでもよく、ここで、アイソトポログは式（I）の化合物の1つ以上の原子のメンバーにおいて、1つ以上の水素の代わりに1つ以上の重水素原子によって置換されている。

【0760】

本明細書に記載の実施形態は、式（I）の化合物およびその一形態を含んでもよく、炭素原子は、任意に重水素と置換されている1～3つの水素原子を有していてもよい。

20

【0761】

本明細書に記載の1つ以上の化合物は、薬学的に許容可能な溶媒（例えば、水、エタノール等）に溶媒和していない形態で存在してもよいし、溶媒和している形態で存在してもよく、本明細書における記載は、溶媒和した形態および溶媒和していない形態の両方を包含することを意図している。

【0762】

本明細書において使用される場合、用語「溶媒和物」は、本明細書に記載の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的なつながりを意味する。当該物理的なつながりは、様々な程度のイオン結合および共有結合を包含し、水素結合を含む。特定の例において、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離することができる。本明細書において使用される場合、「溶媒和物」は、液相の溶媒和物および分離できる溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の限定されない例としては、エタノラート、メタノラート等が挙げられる。

30

【0763】

本明細書に記載の1つ以上の化合物は、任意に溶媒和物へと変換されてもよい。溶媒和物の調製は、一般的に知られている。典型的な限定されない方法は、周辺温度より高い温度にて、化合物を所望の量の所望の溶媒（有機溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物）中に溶解させる工程と、標準的な方法によって単離される結晶を形成するために十分な速度で溶液を冷却する工程とを含んでいる。例えば、赤外分光光度法等の分析技術は、溶媒和物（または水和物）として、結晶中に溶媒（または水）が存在することを示す。

40

【0764】

本明細書において使用される場合、用語「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物を意味する。

【0765】

式（I）の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグの多形結晶型および無定形型は、さらに本明細書に記載の化合物の範囲内に含まれることを意図している。

【0766】

〔化合物の使用〕

50

SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7 の挿入を促進する、式 (I) の化合物またはその一形態が、本明細書に記載されている。式 (I) のそのような化合物またはその一形態は、本明細書に記載されているアッセイを用いて、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7 の挿入を促進すると示されている (後の生物学の実施例の項を参照)。したがって、式 (I) の化合物またはその一形態は、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7 の挿入についての促進因子としての有用性を有している。

【0767】

SMN1 遺伝子から転写された mRNA への SMN1 のエクソン7 の挿入を促進する式 (I) の化合物またはその一形態が、本明細書に記載されている。式 (I) のそのような化合物またはその一形態は、SMN1 遺伝子から転写された mRNA への SMN1 のエクソン7 の、例えば SMN1 ミニ遺伝子アッセイを用いた、挿入を促進し得る。したがって、式 (I) の化合物またはその一形態は、SMN1 遺伝子から転写された mRNA への SMN1 のエクソン7 の挿入の促進因子としての有用性を有し得る。

【0768】

一局面において、本明細書に示されているのは、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7 の挿入を調節する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、式 (I) の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7 の挿入を調節する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、SMN2 ミニ遺伝子の発現を調節する式 (I) の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。当該 SMN2 ミニ遺伝子は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第 2009/151546 号もしくは米国特許出願公開第 2011/0086833 号明細書、または本明細書に記載されている。一実施形態において、ミニ遺伝子は、国際公開第 2009/151546 号または米国特許出願公開第 2011/0086833 号明細書に記載されているミニ遺伝子である。別の実施形態において、ミニ遺伝子は、後述の生物学の実施例 1 に記載されているミニ遺伝子である。ヒト細胞は、*in vitro* および／または *in vivo* において (例えば非ヒトの動物またはヒトにおいて)、式 (I) の化合物またはその一形態と接触させられ得る。特定の実施形態において、ヒト細胞はヒト由来であるか、またはヒト内部にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞はヒト SMA 患者由来であるか、またはヒト SMA 患者内部にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞は、ヒト SMA 患者由来であるか、またはヒト SMA 患者内部にあり、SMA は、両染色体上の SMN1 遺伝子における不活化型の変異または欠失によって引き起こされている。当該変異または欠失は、SMN1 遺伝子の機能喪失を生じる。別の実施形態において、ヒト細胞は、ヒト SMA 患者からのヒト細胞である。特定の実施形態において、ヒト細胞は、細胞株 (例えば、GM03813、GM00232、GM09677、および／または GM23240 (Coriell Institute から入手可能である)) から得られている。一実施形態において、上記化合物は式 (I) の化合物またはその一形態である。

【0769】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7 の挿入を促進する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、式 (I) の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。別の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7 の挿入を促進する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、SMN2 ミニ遺伝子の発現を促進する式 (I) の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。当該 SMN2 ミニ遺伝子は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第 2009/151546 号もしくは米国特許出願公開第 2011/0086833 号明細書、または本明細書に記載されている。一実施形態において、ミニ遺伝子は、国際公開第 2009/151546 号または米国特許出願公開第 2011/00868

33号明細書の実施例に記載されているミニ遺伝子である。別の実施形態において、ミニ遺伝子は、後述の生物学的実施例1に記載されているミニ遺伝子である。ヒト細胞は、*in vitro*および／または*in vivo*において（例えば非ヒトの動物またはヒトにおいて）、式（I）の化合物またはその一形態と接触させられ得る。特定の実施形態において、ヒト細胞はヒト由来であるか、またはヒト内部にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞はヒトSMA患者由来であるか、SMA患者内にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞は、ヒトSMA患者由来であるか、ヒトSMA患者内にあり、SMAは、両染色体上のSMN1遺伝子における不活化型の変異または欠失によって引き起こされている。当該変異または欠失は、SMN1遺伝子の機能喪失を生じる。別の実施形態において、ヒト細胞は、ヒトSMA患者からのヒト細胞である。特定の実施形態において、ヒト細胞は、細胞株（例えば、GM03813、GM00232、GM09677、および／またはGM23240（Coriell Instituteから入手可能である））から得られている。一実施形態において、上記化合物は式（I）の化合物またはその一形態である。

【0770】

別の局面において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子から転写されたRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、式（I）の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子から転写されたRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、式（I）の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子から転写されたRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、SMN1ミニ遺伝子の発現を調節する式（I）の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。当該SMN1ミニ遺伝子は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号明細書に記載されている。一実施形態において、ミニ遺伝子は、国際公開第2009/151546号または米国特許出願公開第2011/0086833号明細書の実施例に記載されているミニ遺伝子である。ヒト細胞は、*in vitro*および／または*in vivo*において（例えば非ヒトの動物またはヒトにおいて）、式（I）の化合物またはその一形態と接触させられ得る。特定の実施形態において、ヒト細胞はヒト由来であるか、またはヒト内部にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞はヒトSMA患者由来であるか、ヒトSMA患者内にある。一実施形態において、上記化合物は式（I）の化合物またはその一形態である。

【0771】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1およびSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1およびSMN2のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、ヒト細胞を、式（I）の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。ヒト細胞は、*in vitro*および／または*in vivo*において（例えば非ヒトの動物またはヒトにおいて）、式（I）の化合物またはその一形態と接触させられ得る。特定の実施形態において、ヒト細胞はヒト由来であるか、またはヒト内部にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞はヒトSMA患者由来であるか、ヒトSMA患者内にある。一実施形態において、上記化合物は式（I）の化合物またはその一形態である。

【0772】

別の局面において、本明細書に示されているのは、SMN2遺伝子から転写されたRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を調節する方法である。当該方法は、式（I）の化合物またはその一形態を、SMAに関する非ヒト動物モデルに投与する工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2遺伝子から転写されたRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を調節する方法である。当該方法は、SMN2ミニ遺伝子の発現を調節する式（I）の化合物またはその一形態を、SMAに関する非ヒ

ト動物モデルに投与する工程を包含している。当該SMN2ミニ遺伝子は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号明細書、または本明細書に記載されている。一実施形態において、ミニ遺伝子は、国際公開第2009/151546号または米国特許出願公開第2011/0086833号明細書の実施例に記載されているミニ遺伝子である。別の実施形態において、ミニ遺伝子は、後述の生物学的実施例1に記載されているミニ遺伝子である。特定の実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

【0773】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、SMAに関する非ヒト動物モデルに式(I)の化合物またはその一形態を投与する工程を包含している。特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、SMN2ミニ遺伝子の発現を促進する式(I)の化合物またはその一形態をSMAに関する非ヒト動物モデルに投与する工程を包含している。当該SMN2ミニ遺伝子は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号明細書、または本明細書に記載されている。一実施形態において、ミニ遺伝子は、国際公開第2009/151546号または米国特許出願公開第2011/0086833号明細書の実施例に記載されているミニ遺伝子である。別の実施形態において、ミニ遺伝子は、後述の生物学的実施例1に記載されているミニ遺伝子である。特定の実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

【0774】

別の局面において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子から転写されたRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、SMAに関する非ヒト動物モデルに式(I)の化合物またはその一形態を投与する工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子から転写されたRNAへのSMN1のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、SMN1ミニ遺伝子の発現を調節する式(I)の化合物またはその一形態を、SMAに関する非ヒト動物モデルに投与する工程を包含している。当該SMN1ミニ遺伝子は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号明細書、または本明細書に記載されている。一実施形態において、ミニ遺伝子は、国際公開第2009/151546号または米国特許出願公開第2011/0086833号明細書の実施例に記載されているミニ遺伝子である。特定の実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

【0775】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1およびSMN2遺伝子から転写されたRNAへのSMN1およびSMN2のエクソン7の挿入を促進する方法である。当該方法は、SMAに関する非ヒト動物モデルに式(I)の化合物またはその一形態を投与する工程を包含している。特定の実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

【0776】

別の局面において、本明細書に示されているのは、Smnタンパク質の量を増加させる方法である。当該方法は、ヒト細胞を、式(I)の化合物またはその一形態と接触させる工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、Smnタンパク質の量を増加させる方法である。当該方法は、ヒト細胞を、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する式(I)の化合物と接触させる工程を包含している。特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、Smnタンパク質の量を増加させる方法である。当該方法は、ヒト細胞を、SMN1遺伝

子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進する、式(I)の化合物と接触させる工程を包含している。ヒト細胞は、*in vitro*および／または*in vivo*において(例えば非ヒトの動物またはヒトにおいて)、式(I)の化合物またはその一形態と接触させられ得る。特定の実施形態において、ヒト細胞はヒト由来であるか、またはヒト内部にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞はヒトSMA患者由来であるか、ヒトSMA患者内にある。特定の別の実施形態において、ヒト細胞は、ヒトSMA患者由来であるか、ヒトSMA患者内にあり、SMAは、両染色体上のSMN1遺伝子における不活化型の変異または欠失によって引き起こされている。当該変異または欠失は、SMN1遺伝子の機能喪失を生じる。別の実施形態において、ヒト細胞は、ヒトSMA患者からのヒト細胞である。特定の実施形態において、ヒト細胞は、細胞株(例えば、GM03813、GM00232、GM09677、および／またはGM23240(Coriell Instituteから入手可能である))から得られている。一実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

10

【0777】

別の局面において、本明細書に示されているのは、Smnタンパク質の量を増加させる方法である。当該方法は、SMAに関する非ヒト動物モデルに式(I)の化合物またはその一形態を投与する工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、Smnタンパク質の量を増加させる方法である。当該方法は、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する式(I)の化合物を、SMAに関する非ヒト動物モデルに投与する工程を包含している。当該mRNAは、例えば細胞を用いたアッセイまたは無細胞アッセイ(例えば、後述の生物学的実施例に記載されている)において、転写される。特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、Smnタンパク質の量を増加させる方法である。当該方法は、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進する式(I)の化合物を、SMAに関する非ヒト動物モデルに投与する工程を包含している。当該mRNAは、例えば細胞を用いたアッセイまたは無細胞アッセイにおいて、転写される。

20

【0778】

一実施形態において、式(I)の化合物は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号明細書、または本明細書に記載されているミニ遺伝子の発現を促進する。特定の実施形態において、式(I)の化合物は、国際公開第2009/151546号、または米国特許出願公開第2011/0086833号明細書の実施例に記載されているミニ遺伝子の発現を促進する。特定の別の実施形態において、式(I)の化合物は、後述の生物学的実施例1に記載されているミニ遺伝子の発現を促進する。一実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

30

【0779】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の転写を促進する医薬の調製のための、式(I)の化合物またはその一形態の使用である。別の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進し、それによってそれを必要とするヒト被験体におけるSmnタンパク質の発現を増加させる医薬の調製のための、式(I)の化合物またはその一形態の使用である。特定の実施形態において、式(I)の化合物またはその一形態は、本明細書に記載されているアッセイ(例えば、後述の生物学的実施例を参照)において、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する。特定の実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

40

【0780】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子および／またはS

50

MN 2 遺伝子から転写された mRNA への SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 の挿入を促進する医薬の調製のための、式 (I) の化合物またはその一形態の使用である。別の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された mRNA への SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 の挿入を促進し、これによって、それを必要とするヒト被験体における Smn タンパク質の発現を増加させる医薬の調製のための、式 (I) の化合物またはその一形態の使用である。特定の実施形態において、上記化合物は式 (I) の化合物またはその一形態である。

【0781】

別の局面において、本明細書に示されているのは、SMN 2 遺伝子から転写された mRNA への SMN 2 のエクソン 7 の挿入を、それを必要とするヒト被験体において促進する方法である。当該方法は、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量を、ヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN 2 遺伝子から転写された mRNA への SMN 2 のエクソン 7 の挿入を、それを必要とするヒト被験体において促進する方法である。当該方法は、本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において決定されているように、SMN 2 遺伝子から転写された mRNA への SMN 2 のエクソン 7 の挿入を促進する式 (I) の化合物またはその一形態の有効量を、ヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量は、薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる薬学的組成物において、ヒト被験体に投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において、SMN 2 遺伝子から転写された mRNA への SMN 2 のエクソン 7 の挿入を促進する。特定の実施形態において、ヒト被験体はヒト SMA 患者である。特定の別の実施形態において、ヒト被験体は、ヒト SMA 患者であり、SMA は、両染色体上の SMN 1 遺伝子における不活化型の変異または欠失によって引き起こされている。当該変異または欠失は、SMN 1 遺伝子の機能喪失を生じる。一実施形態において、上記化合物は式 (I) の化合物またはその一形態である。

【0782】

別の局面において、本明細書に示されているのは、SMN 1 遺伝子から転写された mRNA への SMN 1 のエクソン 7 の挿入を、それを必要とするヒト被験体において促進する方法である。当該方法は、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量をヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、国際公開第 2009/151546 号または米国特許出願公開第 2011/0086833 号明細書に記載されているアッセイにおいて、SMN 1 遺伝子から転写された mRNA への SMN 1 のエクソン 7 の挿入を促進する。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量は、薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる薬学的組成物において、ヒト被験体に投与される。特定の実施形態において、ヒト被験体はヒト SMA 患者である。一実施形態において、上記化合物は式 (I) の化合物またはその一形態である。

【0783】

別の局面において、本明細書に示されているのは、SMN 1 遺伝子および SMN 2 遺伝子から転写された mRNA への SMN 1 および SMN 2 のエクソン 7 の挿入を、それを必要とするヒト被験体において促進する方法である。当該方法は、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量をヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される国際公開第 2009/151546 号または米国特許出願公開第 2011/0086833 号明細書に記載されているアッセイ（例えば、これらの公報の実施例を参照）において、SMN 1 遺伝子から転写された mRNA への SMN 1 のエクソン 7 の挿入を促進する。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量は、薬学的

に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる薬学的組成物において、ヒト被験体に投与される。特定の実施形態において、ヒト被験体はヒト SMA 患者である。特定の別の実施形態において、ヒト被験体はヒト SMA 患者であり、SMA は、両染色体上の SMN1 遺伝子における不活化型の変異または欠失によって引き起こされている。当該変異または欠失は、SMN1 遺伝子の機能喪失を生じる。一実施形態において、上記化合物は式 (I) の化合物またはその一形態である。

【0784】

別の局面において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体において Smn タンパク質の発現を促進する方法である。当該方法は、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量をヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体において Smn タンパク質の発現を促進する方法である。当該方法は、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン 7 の挿入を促進する式 (I) の化合物またはその一形態の有効量を、ヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体において Smn タンパク質の発現を促進する方法である。当該方法は、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 の挿入を促進する式 (I) の化合物またはその一形態の有効量を、ヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量は、薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる薬学的組成物において、ヒト被験体に投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、参照によって本明細書に援用される国際公開第 2009/151546 号もしくは米国特許出願公開第 2011/0086833 号明細書に記載されているアッセイ（例えば、これらの公報における実施例を参照）、または本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 の挿入を促進する。

【0785】

特定の実施形態において、ヒト被験体はヒト SMA 患者である。特定の別の実施形態において、ヒト被験体は、ヒト SMA 患者であり、SMA は、両染色体上の SMN1 遺伝子のテロメアのコピーにおける不活化型の変異または欠失によって引き起こされている。当該変異または欠失は、SMN1 遺伝子の機能喪失を生じる。一実施形態において、上記化合物は式 (I) の化合物またはその一形態である。

【0786】

別の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体において Smn タンパク質の発現を促進する医薬の調製のための式 (I) の化合物またはその一形態の使用である。特定の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において決定されるように、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン 7 の挿入を促進する。別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、参照によって本明細書に援用される国際公開第 2009/151546 号もしくは米国特許出願公開第 2011/0086833 号明細書に記載されているアッセイ（例えば、これらの公報における実施例を参照）、または本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において決定されるように、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 の挿入を促進する。特定の実施形態において、上記化合物は式 (I) の化合物またはその一形態である。

【0787】

別の局面において、本明細書に示されているのは、式 (I) の化合物またはその一形態の有効量を被験体に投与する工程を包含している、脊髄性筋萎縮症 (SMA) を治療する方法である。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とする

ヒト被験体におけるSMAを治療する方法である。当該方法は、式(I)の化合物またはその一形態の有効量を被験体に投与する工程を包含している。特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体におけるSMAを治療する方法である。当該方法は、式(I)の化合物もしくはその一形態の有効量、および薬学的に許容可能な担体、賦形剤もしくは希釈剤を含んでいる薬学的組成物を被験体に投与する工程を包含している。一実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

【0788】

別の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体におけるSMAを治療する方法である。当該方法は、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する式(I)の化合物またはその一形態の有効量を被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体におけるSMAを治療する方法である。当該方法は、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する式(I)の化合物もしくはその一形態の有効量、および薬学的に許容可能な担体、賦形剤もしくは希釈剤を含んでいる薬学的組成物をヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体におけるSMAを治療する方法である。当該方法は、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進する式(I)の化合物またはその一形態の有効量、および薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含んでいる薬学的組成物、をヒト被験体に投与する工程を包含している。特定の実施形態において、式(I)の化合物またはその一形態は、本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する。別の実施形態において、式(I)の化合物またはその一形態は、参照によって本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号明細書に記載されているアッセイ（例えば、これらの公報における実施例を参照）、または本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において決定されるように、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進する。特定の実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

【0789】

別の実施形態において、本明細書に示されているのは、それを必要とするヒト被験体のSMAを治療するための医薬の製造における、式(I)の化合物またはその一形態の使用である。特定の実施形態において、式(I)の化合物またはその一形態は、本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において決定されるように、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN2のエクソン7の挿入を促進する。別の実施形態において、式(I)の化合物またはその一形態は、参照によって本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号明細書に記載されているアッセイ（例えば、これらの公報における実施例を参照）、または本明細書に記載されているアッセイ（例えば、後述の生物学的実施例を参照）において決定されるように、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進する。特定の実施形態において、上記化合物は式(I)の化合物またはその一形態である。

【0790】

本明細書に示されている使用または方法の実施形態において、式(I)の化合物またはその一形態は、1つ以上の付加的な薬剤と組み合わせて使用される。式(I)の化合物またはその一形態は、付加的な薬剤を、被験体に投与する工程または細胞と接触させる工程の前、同時または後に、当該被験体に投与されるか、または当該細胞と接触させられ得る。式(I)の化合物もしくはその一形態および付加的な薬剤は、単一の組成物、または異

10

20

30

40

50

なる組成物において、ヒト被験体に投与されるか、または細胞と接触させられ得る。特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態は、SMN1の遺伝子置換（例えばウイルス性の送達ベクターを用いた）と組み合わせて使用される。特定の別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態は、分化したSMN1⁺/⁺幹細胞および/またはSMN2⁺/⁺幹細胞を用いた細胞置換と組み合わせて使用される。特定の別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態は、分化したSMN1⁺/⁺幹細胞を用いた細胞置換と組み合わせて使用される。特定の別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態は、分化したSMN2⁺/⁺幹細胞を用いた細胞置換と組み合わせて使用される。特定の別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態は、転写活性化因子（例えば、ヒストン脱アセチラーゼ（「HDAC」）阻害剤（例えば、酪酸エステル、バルプロ酸およびヒドロキシ尿素）、およびmRNA安定化剤（例えばRepligenから提供されているmRNA脱キャップ化阻害剤RG3039））と組み合わせて使用される。

10

【0791】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、補助的な療法（呼吸器の介護、栄養学的な介護または社会復帰介護が挙げられる）と組み合わせた式（I）の化合物またはその一形態の使用である。

【0792】

特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、治療効果および/または有益な効果を有している。特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、（i）～（xiii）の作用の1つまたは2つ以上を生じる：（i）SMAの重症度を下げるか、もしくは寛解させる；（ii）SMAの発症を遅延させる；（iii）SMAの進展を抑制する；（iv）被験体の入院加療を減少させる；（v）被験体のための入院期間を短縮する；（vi）被験体の生存率を向上させる；（vii）被験体の生活の質を向上させる；（viii）SMAに関連する症状の数を減少させる；（ix）SMAに関連する症状の重症度を下げるか、もしくは寛解させる；（x）SMAに関連する症状の持続期間を短縮する；（xi）SMAに関連する症状の再発を防止する；（xii）SMAの症状の進行もしくは発症を抑制する；および/または（xiii）SMAに関連する症状の進展を抑制する。

20

30

【0793】

SMAの症状としては、筋力衰弱、弱い筋緊張、弱い泣き声、弱い咳、跛行もしくは低緊張の傾向、吸引困難もしくは嚥下困難、呼吸困難、肺もしくは喉における分泌物の蓄積、汗まみれの手をともなった握りこぶし、舌の震え／振動、横たわっているときにさえ一方にしばしば傾く頭部、腕より弱くなる傾向にある脚、しばしば「カエル脚」の位置を取る脚、摂食の困難さ、呼吸器系感染症に対する高い罹患率、腸／膀胱の脆弱さ、通常より低い体重、支持なしに座れないこと、歩行障害、這い進むことの障害、ならびに前角細胞の消失と関連する低血圧、反射消失および先天性の多重拘縮（関節拘縮）が挙げられる。

40

【0794】

特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、以下の作用の1つまたは2つ以上を生じる：（i）筋力低下の抑制；（ii）筋力の向上；（iii）筋萎縮の抑制；（iv）運動機能の低下の抑制；（v）運動ニューロンの増加；（vi）運動ニューロンの減少の抑制；（vii）SMN欠損の運動ニューロンの、変性からの保護；（ix）運動機能の向上；（x）肺機能の向上；および/または（xi）肺機能の低下の抑制。

【0795】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加

50

的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、ヒトの幼児またはヒトの小児が姿勢正しく座る機能的な能力をもたらし、または当該能力の維持を補助する。別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、ヒトの幼児、ヒトの小児、ヒトの子供またはヒトの成人が補助なしで起立する機能的な能力をもたらし、または当該能力の維持を補助する。別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、ヒトの幼児、ヒトの小児、ヒトの子供またはヒトの成人が補助なしで歩行する機能的な能力をもたらし、または当該能力の維持を補助する。別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、ヒトの幼児、ヒトの小児、ヒトの子供またはヒトの成人が補助なしで走行する機能的な能力をもたらし、または当該能力の維持を補助する。別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、ヒトの幼児、ヒトの小児、ヒトの子供またはヒトの成人が補助なしで呼吸する機能的な能力をもたらし、または当該能力の維持を補助する。別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、ヒトの幼児、ヒトの小児、ヒトの子供またはヒトの成人が補助なしで睡眠中に向きを変える機能的な能力をもたらし、または当該能力の維持を補助する。別の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態を（単独にか、または付加的な薬剤と組み合わせて）用いてSMAを治療することは、ヒトの幼児、ヒトの小児、ヒトの子供またはヒトの成人が補助なしで嚥下する機能的な能力をもたらし、または当該能力の維持を補助する。

【0796】

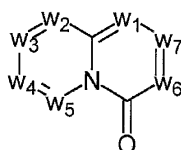
特定の実施形態において、生物学的実施例に後述されているプライマーおよび／またはプローブ（例えば、SMNプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11もしくは13および／または配列番号2、9または12）、およびSMNプローブ（例えば、配列番号3または10））は、式（I）の化合物またはその一形態が、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへのSMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを決定するために、アッセイ（例えば、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットまたはサザンブロット）に使用される。いくつかの実施形態において、生物学的実施例に後述されているプライマーおよび／またはプローブ（例えば、SMNプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11もしくは13および／または配列番号2、9または12）、およびSMNプローブ（例えば、配列番号3または10））は、式（I）の化合物またはその一形態に対する患者の応答をモニタリングするために、アッセイ（例えば、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットもしくはサザンブロット、または後述されているような薬学的キットもしくはアッセイキット）に使用される。

【0797】

一実施形態において、式（I）の化合物、

【0798】

【化142】



(I)

【0799】

または、その一形態は本明細書に記載されているように使用され、

w_1 および w_5 は、独立して $C-R_a$ または N であり、
 w_2 は $C-R_b$ または N であり、
 w_3 、 w_4 および w_7 は、独立して $C-R_1$ 、 $C-R_2$ 、 $C-R_a$ または N であり、
 w_6 は $C-R_1$ 、 $C-R_2$ 、 $C-R_c$ または N であり、
 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；
 w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；
 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、
 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；
 w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、
 w_6 は $C-R_c$ または N であり、

10

w_1 、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つ、2 つまたは 3 つは、任意で N であり得るという条件にて

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ であり、

R_1 は、 C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、[(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル](C_{1-8} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)- C_{1-8} アルコキシ、アミノ- C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルケニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルケニル、アミノ- C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{2-8} アルキニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{2-8} アルキニル、ハロ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ハロ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルコキシ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ- C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8}

20

30

40

50

アルキル) アミノ- (C_{1-8} アルキル) アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)
 $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノ、[(ヒドロキシ- C_{1-8}
 $_8$ アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) ア
 ミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8}
 アルコキシ、ヘテロシクリル-アミノ、(ヘテロシクリル) (C_{1-8} アルキル) アミノ
 、ヘテロシクリル-アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-ア
 ミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(ヘテロシクリル- C_{1-8}
 アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル-アミノ-
 C_{1-8} アルキル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキ
 ル、(ヘテロシクリル- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アル
 キル、ヘテロシクリル-オキシ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヘテロシクリル-カルボ
 ニル-オキシ、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ア
 リール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(アリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アル
 キル) アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール
 - C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、(アリール- C_{1-8} アルキル)
 (C_{1-8} アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-8}
 $_8$ アルキル、ヘテロアリール- C_{1-8} アルコキシ、ヘテロアリール-アミノ、ヘテ
 ロアリール- C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) $_2$ -ア
 ミノ、(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、ヘテロアリ
 ール- C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(ヘテロアリール- C_{1-8} アル
 キル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、または(ヘテロアリール- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8}
 $_8$ アルキル) アミノ- C_{1-8} アルキルであり、

10

20

ここで、ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの
 の各場合は、1つ、2つ、または3つの R_3 置換基、および、任意に1つの追加の R_4 置
 換基によって、任意に置換されているか、

ヘテロシクリル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの各場合
 は、1つ、2つ、3つ、または4つの R_3 置換基によって任意に置換されており、

R_2 は、アリール、アリール-アミノ、アリール-アミノ-カルボニル、ヘテロシクリ
 ル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-アミノであり、

ここで、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの各場合は、1つ、2つ、
 または3つの R_6 置換基、および、任意で、1つの追加の R_7 置換基によって、任意に置
 換されており、

30

R_a は、各場合において独立して、水素、ハロゲン、または C_{1-8} アルキルから選択
 されており、

R_b は、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシであり、

R_3 は、各場合において独立して、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-8}
 $_8$ アルキル、ハロ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-カルボニル、 C_{1-8} アルコキ
 シ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アル
 コキシ-カルボニル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -ア
 ミノ、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル、(C_{1-8}
 $_8$ アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、
 C_{1-8} アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル-アミノ-
 C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル-
 アミノ、[(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] $_2$ -アミノ、(C_{1-8}
 $_8$ アルキル-アミノ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、[(C_{1-8} アル
 キル) $_2$ -アミノ- C_{1-8} アルキル] (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-8} アルコキ
 シ- C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ
 、(C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-8} アル
 キル-カルボニル-アミノ、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル-アミノ、ヒドロキシ-
 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ-

40

50

C_{1-8} アルキル-アミノ、(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、または(ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルキル)アミノから選択され、

R_4 は、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルキル- C_{1-8} アルキル、 C_{3-14} シクロアルキル-アミノ、アリール- C_{1-8} アルキル、アリール- C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アリール-スルホニルオキシ- C_{1-8} アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル- C_{1-8} アルキルであり、ここで、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルの各場合は、1つ、2つ、または3つの R_5 置換基によって任意に置換されており、

R_5 は、各場合において独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、ハロ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、または C_{1-8} アルキル-チオから選択され、

10

R_6 は、各場合において独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、ハロ- C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ- C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル-アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ -アミノ、または C_{1-8} アルキル-チオから選択され、かつ、

R_7 は、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルキル-オキシ、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールである。

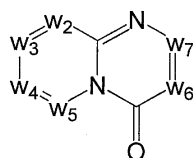
【0800】

20

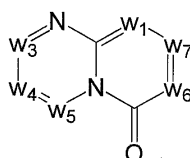
式(I)の化合物の使用の一実施形態は、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、式(XII)、式(XIII)または式(XIV)から選択される化合物、

【0801】

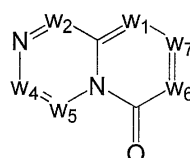
【化 1 4 3】



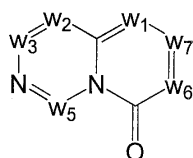
(II),



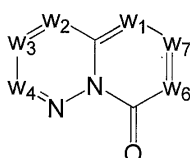
(III),



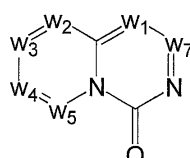
(IV),



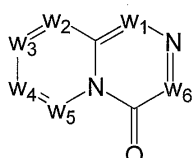
(V),



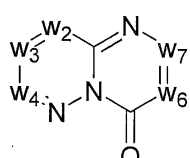
(VI),



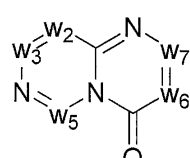
(VII),



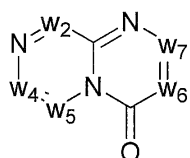
(VIII),



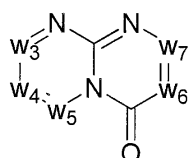
(IX),



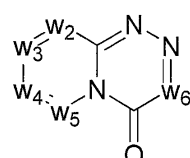
(X),



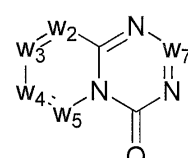
(XI),



(XII),



(XIII), もしくは



(XIV)

【0802】

または、その一形態の使用である。

【0803】

式 (I) の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0804】

式 (I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0805】

式 (I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N 、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0806】

式 (I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N 、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0807】

式 (II) の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-$

10

20

30

40

50

R_2 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0808】

式 (I I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0809】

式 (I I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

10

【0810】

式 (I I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N 、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0811】

式 (I I I) の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N である。

【0812】

式 (I I I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_4 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N である。

20

【0813】

式 (I I I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0814】

式 (I I I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0815】

式 (I V) の化合物の使用の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

30

【0816】

式 (I V) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 および w_5 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0817】

式 (V) の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

40

【0818】

式 (V) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0819】

式 (V I) の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0820】

式 (V I) の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は C

50

— R_1 であり、 w_1 、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0821】

式(VI)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 および w_3 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0822】

式(VI)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 および w_3 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

10

【0823】

式(VII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0824】

式(VII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_3 および w_5 は $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0825】

式(VIII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_1 、 w_4 および w_5 は $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

20

【0826】

式(VIII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_1 、 w_4 および w_5 は $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0827】

式(IX)の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

30

【0828】

式(IX)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であり、 w_2 は $C-R_b$ または N である。

【0829】

式(IX)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

【0830】

式(IX)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N である。

40

【0831】

式(X)の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N である。

【0832】

式(X)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ または N であり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N である。

50

【0833】

式(XI)の化合物の使用の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0834】

式(XI)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_5 は $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0835】

式(XII)の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ および w_4 であり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNである。 10

【0836】

式(XII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ および w_4 であり、 w_5 および w_7 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0837】

式(XII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。

【0838】

式(XII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNであり、 w_6 は $C-R_c$ またはNである。 20

【0839】

式(XIII)の化合物の使用の一実施形態において、 w_3 は $C-R_1$ であり、 w_6 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_4 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0840】

式(XIII)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_3 は $C-R_2$ であり、 w_6 は $C-R_1$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_4 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。 30

【0841】

式(XIV)の化合物の使用の一実施形態において、 w_4 は $C-R_1$ であり、 w_7 は $C-R_2$ であり、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0842】

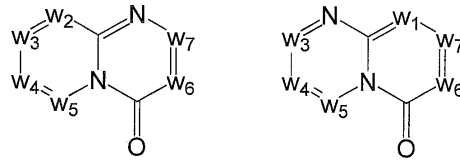
式(XIV)の化合物の使用の他の実施形態において、 w_4 は $C-R_2$ であり、 w_7 は $C-R_1$ 、 w_2 は $C-R_b$ またはNであり、 w_3 および w_5 は独立して $C-R_a$ またはNである。

【0843】

式(I)の化合物の使用の他の実施形態は、式(II)、式(III)、式(IX)、式(XI)もしくは式(XII)から選択される化合物の使用、 40

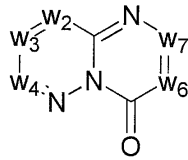
【0844】

【化 1 4 4】

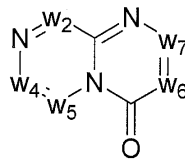


(II),

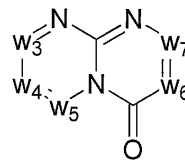
(III),



(IX),



(XI), もしくは



(XII)

10

【0 8 4 5】

または、その一形態の使用である。

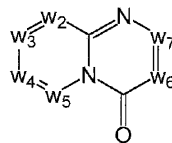
【0 8 4 6】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (I I) の化合物の使用、

20

【0 8 4 7】

【化 1 4 5】



(II)

【0 8 4 8】

または、その一形態の使用である。

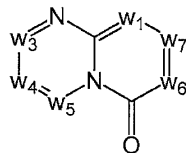
30

【0 8 4 9】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (I I I) の化合物の使用、

【0 8 5 0】

【化 1 4 6】



(III)

40

【0 8 5 1】

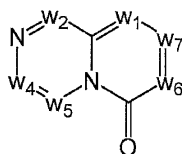
または、その一形態の使用である。

【0 8 5 2】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (I V) の化合物の使用、

【0 8 5 3】

【化 1 4 7】



(IV)

【0 8 5 4】

または、その一形態の使用である。

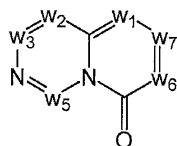
【0 8 5 5】

10

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (V) の化合物の使用、

【0 8 5 6】

【化 1 4 8】



(V)

【0 8 5 7】

20

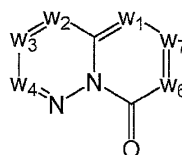
または、その一形態の使用である。

【0 8 5 8】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (V I) の化合物の使用、

【0 8 5 9】

【化 1 4 9】



(VI)

30

【0 8 6 0】

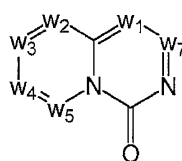
または、その一形態の使用である。

【0 8 6 1】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (V I I) の化合物の使用、

【0 8 6 2】

【化 1 5 0】



(VII)

40

【0 8 6 3】

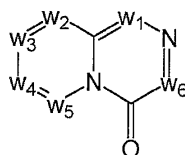
または、その一形態の使用である。

【0 8 6 4】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (V I I I) の化合物の使用、

【0 8 6 5】

【化 1 5 1】



(VIII)

【0 8 6 6】

または、その一形態の使用である。

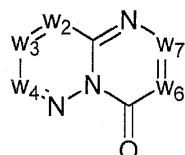
【0 8 6 7】

10

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (I X) の化合物の使用、

【0 8 6 8】

【化 1 5 2】



(IX)

【0 8 6 9】

20

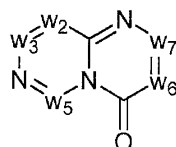
または、その一形態の使用である。

【0 8 7 0】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (X) の化合物の使用、

【0 8 7 1】

【化 1 5 3】



(X)

30

【0 8 7 2】

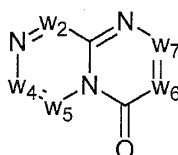
または、その一形態の使用である。

【0 8 7 3】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (X I) の化合物の使用、

【0 8 7 4】

【化 1 5 4】



(XI)

40

【0 8 7 5】

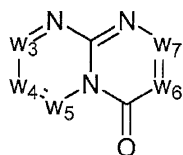
または、その一形態の使用である。

【0 8 7 6】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (X I I) の化合物の使用、

【0 8 7 7】

【化 1 5 5】



(XII)

【0 8 7 8】

または、その一形態の使用である。

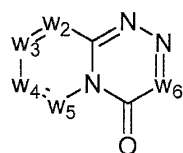
【0 8 7 9】

10

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物の使用、

【0 8 8 0】

【化 1 5 6】



(XIII)

20

【0 8 8 1】

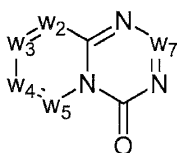
または、その一形態の使用である。

【0 8 8 2】

式 (I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (X I V) の化合物の使用、

【0 8 8 3】

【化 1 5 7】



(XIV)

30

【0 8 8 4】

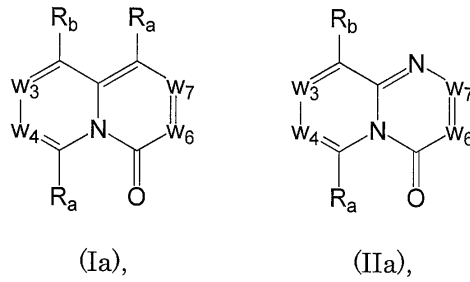
または、その一形態の使用である。

【0 8 8 5】

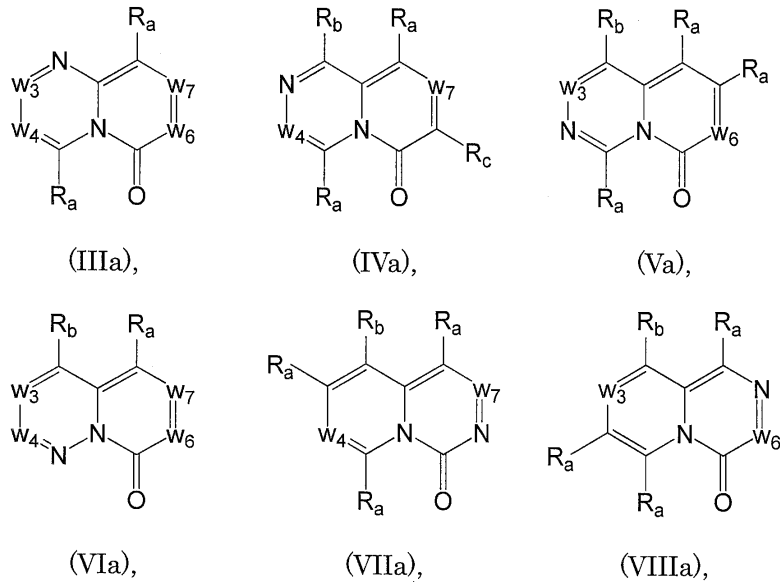
式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V)、式 (V I)、式 (V I I)、式 (V I I I)、式 (I X)、式 (X)、式 (X I)、式 (X I I)、式 (X I I I) または式 (X I V) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I a)、式 (I I a)、式 (I I I a)、式 (I V a)、式 (V a)、式 (V I a)、式 (V I I a)、式 (V I I I a)、式 (I X a)、式 (X a)、式 (X I a)、式 (X I I a)、式 (X I I I a) 40
もしくは式 (X I V a) からそれぞれ選択される化合物の使用、

【0 8 8 6】

【化 1 5 8】



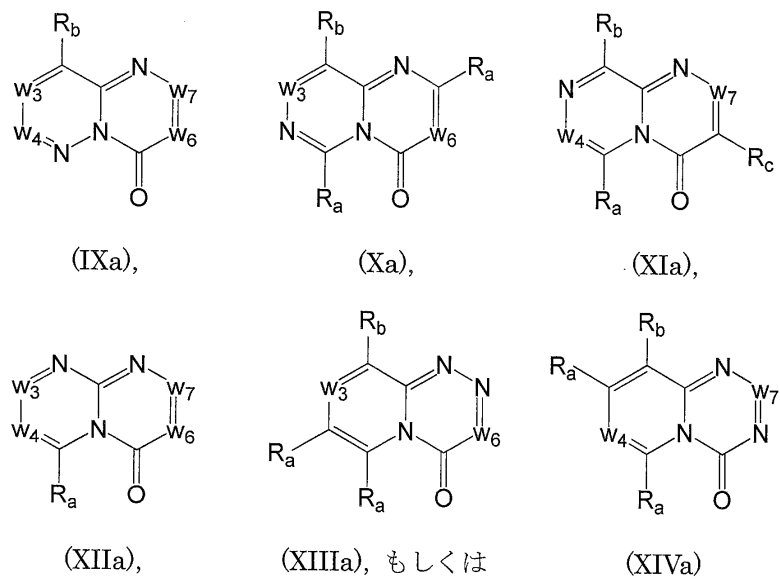
10



20

【 0 8 8 7】

【化 1 5 9】



30

40

【 0 8 8 8】

または、その一形態の使用である。

【 0 8 8 9】

式 (I a) の化合物の使用の実施形態において、

w₃ が C-R₁ である場合に w₆ は C-R₂ であり、w₄ および w₇ は独立して C-R_a または N であるか；

50

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて、

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0890】

式 (I I a) の化合物の使用の実施形態において、

10

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて、

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

20

【0891】

式 (I I I a) の化合物の使用の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて、

30

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0892】

式 (I V a) の化合物の使用の実施形態において、 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか、 w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つが $C-R_1$ である場合に他方は $C-R_2$ である。

【0893】

式 (V a) の化合物の使用の実施形態において、 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか、 w_6 が $C-R_2$ である場合に w_3 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つが $C-R_1$ である場合に他方は $C-R_2$ である。

40

【0894】

式 (V I a) の化合物の使用の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて、

50

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0895】

式 (V I I a) の化合物の使用の実施形態において、 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか； w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

【0896】

式 (V I I I a) の化合物の使用の実施形態において、 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか； w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

10

【0897】

式 (I X a) の化合物の使用の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて

20

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0898】

式 (X a) の化合物の使用の実施形態において、 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか； w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

【0899】

式 (X I a) の化合物の使用の実施形態において、 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか； w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

30

【0900】

式 (X I I a) の化合物の使用の実施形態において、

w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であり、 w_4 および w_7 は独立して $C-R_a$ または N であるか；

w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるか；

w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であり、 w_3 は $C-R_a$ または N であり、 w_6 は $C-R_c$ または N であるという条件にて、

40

w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、 w_3 、 w_4 、 w_6 および w_7 のうちの他の 1 つは、 $C-R_2$ である。

【0901】

式 (X I I I a) の化合物の使用の実施形態において、 w_3 が $C-R_1$ である場合に w_6 は $C-R_2$ であるか； w_3 が $C-R_2$ である場合に w_6 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_3 および w_6 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

【0902】

式 (X I V a) の化合物の使用の実施形態において、 w_4 が $C-R_1$ である場合に w_7 は $C-R_2$ であるか； w_4 が $C-R_2$ である場合に w_7 は $C-R_1$ であるという条件にて、 w_4 および w_7 のうちの 1 つは、 $C-R_1$ であり、かつ、他方は $C-R_2$ である。

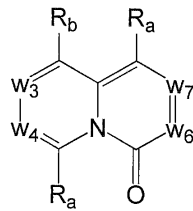
50

【0903】

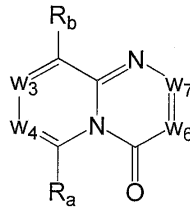
式(I)、式(II)、式(III)、式(IX)、式(XI)または式(XII)の上記化合物の使用の実施形態はそれぞれ、式(Ia)、式(IIa)、式(IIIa)、式(IXa)、式(XIa)もしくは式(XIIa)から選択される化合物の使用、

【0904】

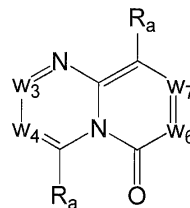
【化160】



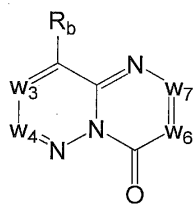
(Ia),



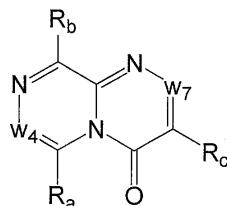
(IIa),



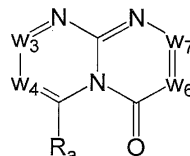
(IIIa),



(IXa),



(XIa), もしくは



(XIIa)

【0905】

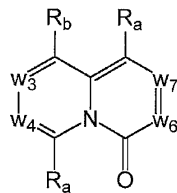
または、その一形態の使用である。

【0906】

式(I)の化合物の使用の別の実施形態は、式(Ia)の化合物の使用、

【0907】

【化161】



(Ia)

【0908】

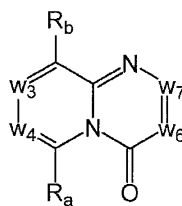
または、その一形態の使用である。

【0909】

式(II)の化合物の使用の別の実施形態は、式(IIa)の化合物の使用、

【0910】

【化162】



(IIa)

【0911】

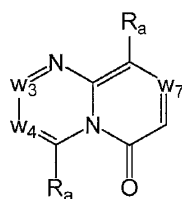
または、その一形態の使用である。

【0912】

式（III）の化合物の使用の別の実施形態は、式（IIIa）の化合物の使用、

【0913】

【化163】



(IIIa)

10

【0914】

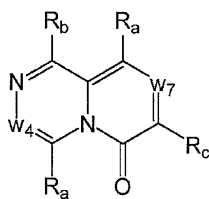
または、その一形態の使用である。

【0915】

式（IV）の化合物の使用の別の実施形態は、式（IVa）の化合物の使用、

【0916】

【化164】



(IVa)

20

【0917】

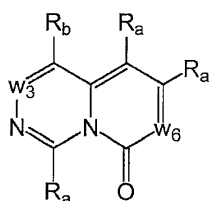
または、その一形態の使用である。

【0918】

式（V）の化合物の使用の別の実施形態は、式（Va）の化合物の使用、

【0919】

【化165】



(Va)

30

【0920】

または、その一形態の使用である。

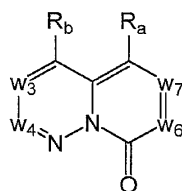
【0921】

式（VI）の化合物の使用の別の実施形態は、式（VIa）の化合物の使用、

【0922】

40

【化 1 6 6】



(VIa)

【0 9 2 3】

または、その一形態の使用である。

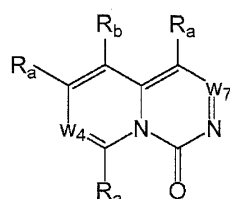
10

【0 9 2 4】

式 (V I I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (V I I a) の化合物の使用、

【0 9 2 5】

【化 1 6 7】



(VIIa)

20

【0 9 2 6】

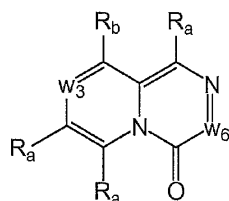
または、その一形態の使用である。

【0 9 2 7】

式 (V I I I) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (V I I I a) の化合物の使用、

【0 9 2 8】

【化 1 6 8】



(VIIIa)

30

【0 9 2 9】

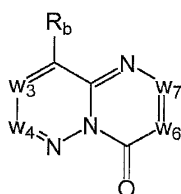
または、その一形態の使用である。

【0 9 3 0】

式 (I X) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (I X a) の化合物の使用、

【0 9 3 1】

【化 1 6 9】



(IXa)

40

【0 9 3 2】

または、その一形態の使用である。

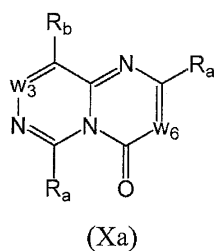
50

【0933】

式(X)の化合物の使用の別の実施形態は、式(Xa)の化合物の使用、

【0934】

【化170】



10

【0935】

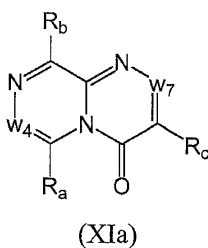
または、その一形態の使用である。

【0936】

式(XI)の化合物の使用の別の実施形態は、式(XIa)の化合物の使用、

【0937】

【化171】



20

【0938】

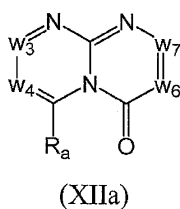
または、その一形態の使用である。

【0939】

式(XII)の化合物の使用の別の実施形態は、式(XIIa)の化合物の使用、

【0940】

【化172】



30

【0941】

または、その一形態の使用である。

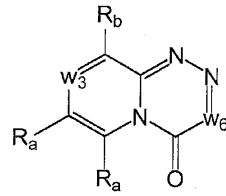
【0942】

式(XIII)の化合物の使用の別の実施形態は、式(XIIIa)の化合物の使用、

【0943】

40

【化 1 7 3】



(XIIIa)

【0 9 4 4】

または、その一形態の使用である。

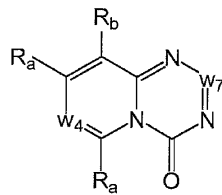
10

【0 9 4 5】

式 (X I V) の化合物の使用の別の実施形態は、式 (X I V a) の化合物の使用、

【0 9 4 6】

【化 1 7 4】



(XIVa)

20

【0 9 4 7】

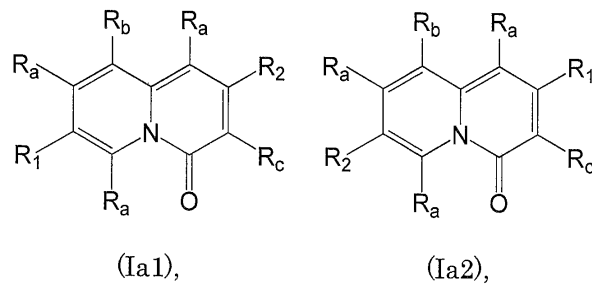
または、その一形態の使用である。

【0 9 4 8】

式 (I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I a 1)、式 (I a 2)、式 (I a 3) もしくは式 (I a 4) の化合物の使用：

【0 9 4 9】

【化 1 7 5】



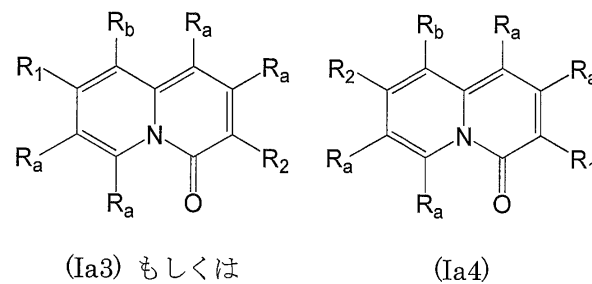
(Ia1),

(Ia2),

30

【0 9 5 0】

【化 1 7 6】



(Ia3) もしくは

(Ia4)

40

【0 9 5 1】

または、その一形態の使用である。

【0 9 5 2】

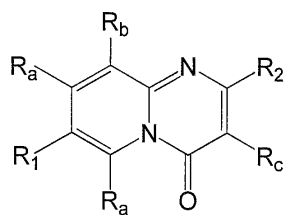
式 (I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I a 1)、式 (I I a 2)、式 (

50

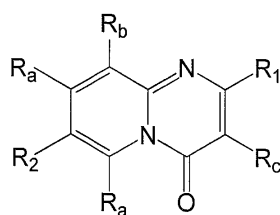
IIa3) もしくは式 (IIa4) の化合物の使用 :

【0953】

【化177】

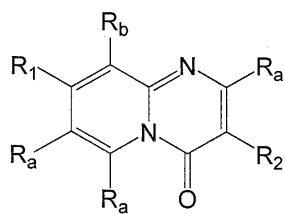


(IIa1),

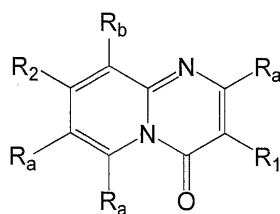


(IIa2),

10



(IIa3) もしくは



(IIa4)

【0954】

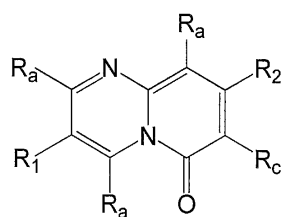
または、その一形態の使用である。

【0955】

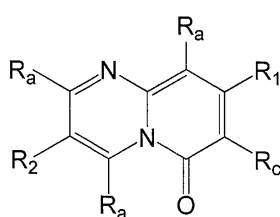
式 (IIa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (IIIa1)、式 (IIIa2)、式 (IIIa3) もしくは式 (IIIa4) の化合物の使用 :

【0956】

【化178】



(IIIa1),

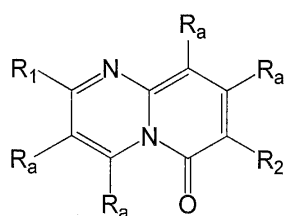


(IIIa2),

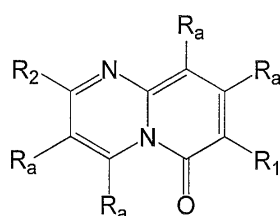
30

【0957】

【化179】



(IIIa3) もしくは



(IIIa4)

40

【0958】

または、その一形態の使用である。

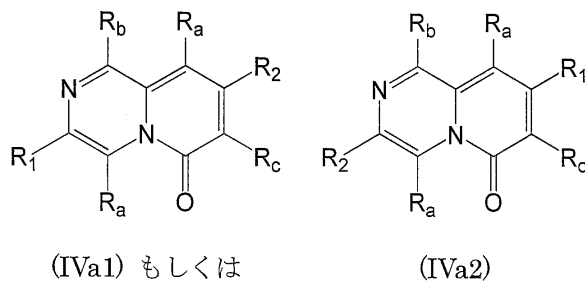
【0959】

式 (IVa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (IVa1) もしくは式 (IVa2) を含んでいる :

【0960】

50

【化 1 8 0】



10

【0 9 6 1】

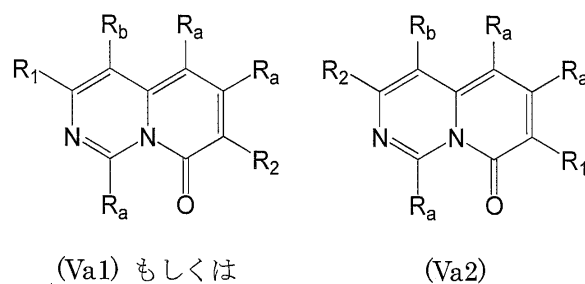
または、その一形態の使用である。

【0 9 6 2】

式 (V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V a 1) または式 (V a 2) の化合物の使用：

【0 9 6 3】

【化 1 8 1】



20

【0 9 6 4】

または、その一形態の使用である。

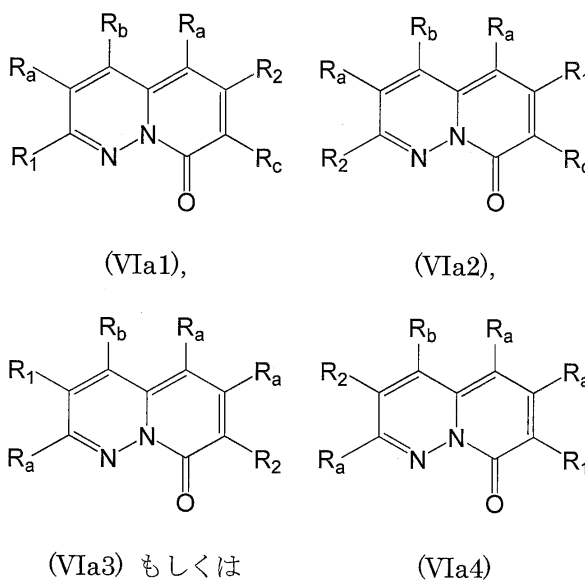
【0 9 6 5】

式 (V I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V I a 1)、式 (V I a 2)、式 (V I a 3) もしくは式 (V I a 2) の化合物の使用：

30

【0 9 6 6】

【化 1 8 2】



40

【0 9 6 7】

または、その一形態の使用である。

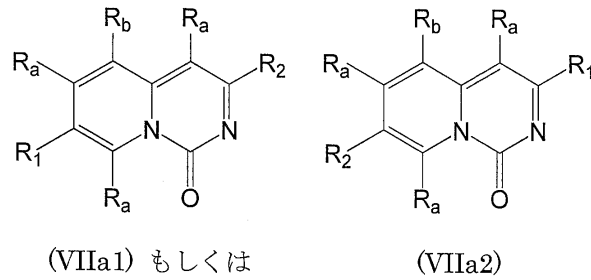
50

【0968】

式(VIIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(VIIa1)もしくは式(VIIa2)の化合物の使用：

【0969】

【化183】



10

【0970】

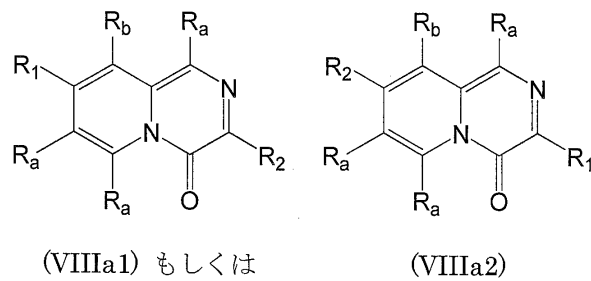
または、その一形態の使用である。

【0971】

式(VIIIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(VIIIa1)もしくは式(VIIIa2)の化合物の使用：

【0972】

【化184】



20

【0973】

または、その一形態の使用である。

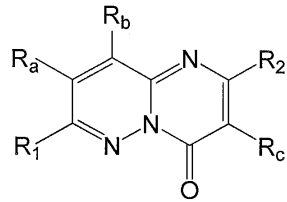
【0974】

式(IXa)の化合物の使用の一実施形態は、式(IXa1)、式(IXa2)、式(IXa3)もしくは式(IXa4)の化合物の使用：

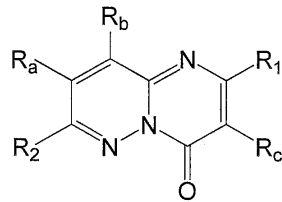
【0975】

30

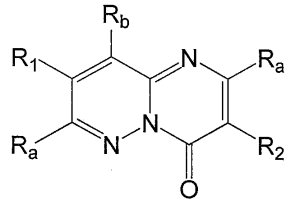
【化 1 8 5】



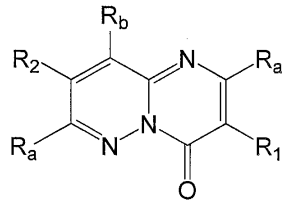
(IXa1),



(IXa2),



(IXa3) もしくは



(IXa4)

10

【0 9 7 6】

または、その一形態の使用である。

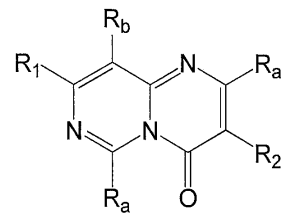
【0 9 7 7】

式 (X a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X a 1) もしくは式 (X a 2) の化合物の使用：

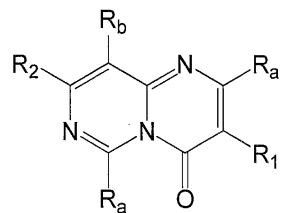
20

【0 9 7 8】

【化 1 8 6】



(Xa1) もしくは



(Xa2)

30

【0 9 7 9】

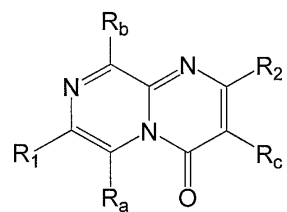
または、その一形態の使用である。

【0 9 8 0】

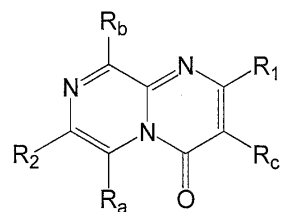
式 (X I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I a 1) もしくは式 (X I a 2) の化合物の使用：

【0 9 8 1】

【化 1 8 7】



(XIa1) もしくは



(XIa2)

40

【0 9 8 2】

または、その一形態の使用である。

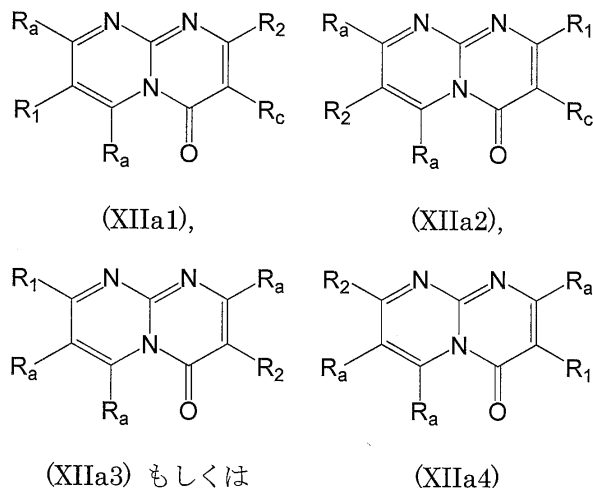
【0 9 8 3】

50

式 (X I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I I a 1)、式 (X I I a 2)、式 (X I I a 3) もしくは式 (X I I a 4) の化合物の使用：

【0984】

【化188】



10

【0985】

または、その一形態の使用である。

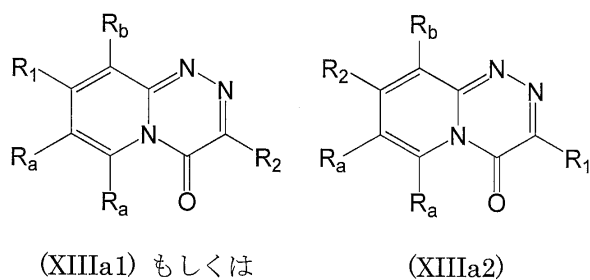
20

【0986】

式 (X I I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I I I a 1) もしくは式 (X I I I a 2) の化合物の使用：

【0987】

【化189】



30

【0988】

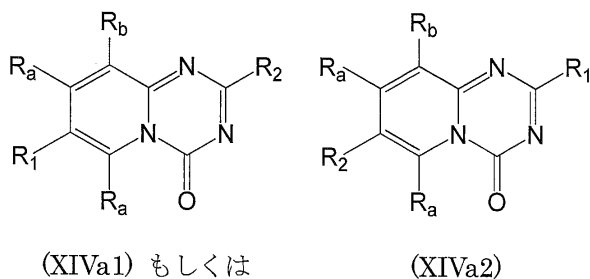
または、その一形態の使用である。

【0989】

式 (X I V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I V a 1) もしくは式 (X I V a 2) の化合物の使用：

【0990】

【化190】



40

【0991】

または、その一形態の使用である。

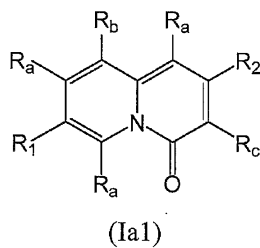
50

【0992】

式(Ia)の化合物の使用の一実施形態は、式(Ia1)の化合物の使用：

【0993】

【化191】



10

【0994】

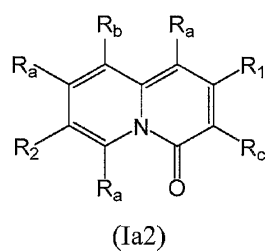
または、その一形態の使用である。

【0995】

式(Ia)の化合物の使用の一実施形態は、式(Ia2)の化合物の使用：

【0996】

【化192】



20

【0997】

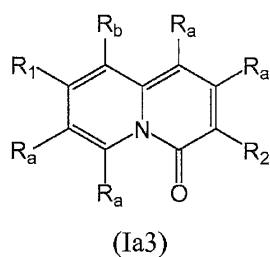
または、その一形態の使用である。

【0998】

式(Ia)の化合物の使用の一実施形態は、式(Ia3)の化合物の使用：

【0999】

【化193】



30

【1000】

または、その一形態の使用である。

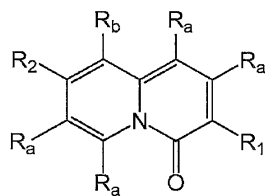
【1001】

式(Ia)の化合物の使用の一実施形態は、式(Ia4)の化合物の使用：

【1002】

40

【化 1 9 4】



(Ia4)

【1 0 0 3】

または、その一形態の使用である。

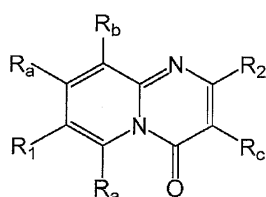
10

【1 0 0 4】

式 (I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I a 1) の化合物の使用：

【1 0 0 5】

【化 1 9 5】



(IIa1)

20

【1 0 0 6】

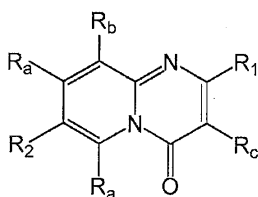
または、その一形態の使用である。

【1 0 0 7】

式 (I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I a 2) の化合物の使用：

【1 0 0 8】

【化 1 9 6】



(IIa2)

30

【1 0 0 9】

または、その一形態の使用である。

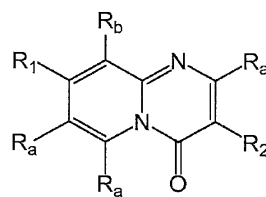
【1 0 1 0】

式 (I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I a 3) の化合物の使用：

【1 0 1 1】

【化 1 9 7】

40



(IIa3)

【1 0 1 2】

または、その一形態の使用である。

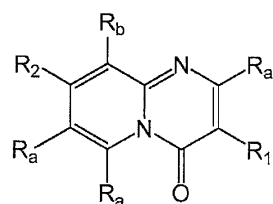
【1 0 1 3】

50

式 (I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I a 4) の化合物の使用：

【 1 0 1 4 】

【 化 1 9 8 】



(IIa4)

10

【 1 0 1 5 】

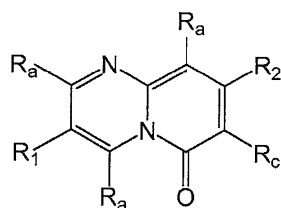
または、その一形態の使用である。

【 1 0 1 6 】

式 (I I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I I a 1) の化合物の使用：

【 1 0 1 7 】

【 化 1 9 9 】



(IIIa1)

20

【 1 0 1 8 】

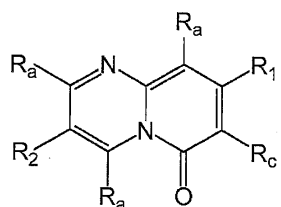
または、その一形態の使用である。

【 1 0 1 9 】

式 (I I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I I a 2) の化合物の使用：

【 1 0 2 0 】

【 化 2 0 0 】



(IIIa2)

30

【 1 0 2 1 】

または、その一形態の使用である。

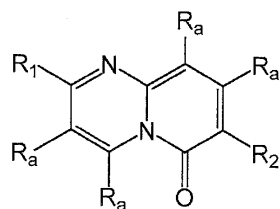
【 1 0 2 2 】

式 (I I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I I a 3) の化合物の使用：

【 1 0 2 3 】

40

【化 2 0 1】



(IIIa3)

【1 0 2 4】

または、その一形態の使用である。

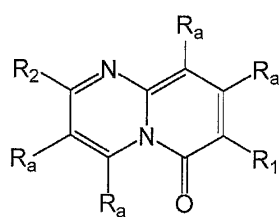
10

【1 0 2 5】

式 (I I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I I I a 4) の化合物の使用：

【1 0 2 6】

【化 2 0 2】



(IIIa4)

20

【1 0 2 7】

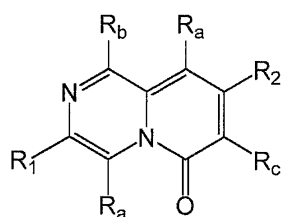
または、その一形態の使用である。

【1 0 2 8】

式 (I V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I V a 1) の化合物の使用：

【1 0 2 9】

【化 2 0 3】



(IVa1)

30

【1 0 3 0】

または、その一形態の使用である。

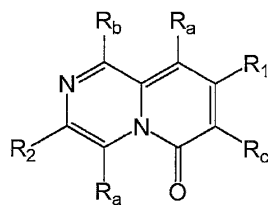
【1 0 3 1】

式 (I V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (I V a 2) の化合物の使用：

【1 0 3 2】

40

【化 2 0 4】



(IVa2)

【1 0 3 3】

または、その一形態の使用である。

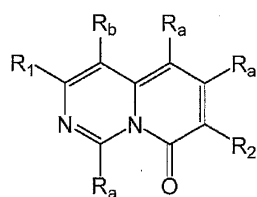
10

【1 0 3 4】

式 (V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V a 1) の化合物の使用：

【1 0 3 5】

【化 2 0 5】



(Va1)

20

【1 0 3 6】

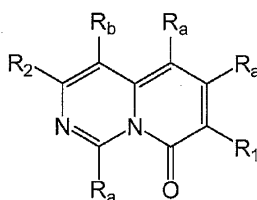
または、その一形態の使用である。

【1 0 3 7】

式 (V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V a 2) の化合物の使用：

【1 0 3 8】

【化 2 0 6】



(Va2)

30

【1 0 3 9】

または、その一形態の使用である。

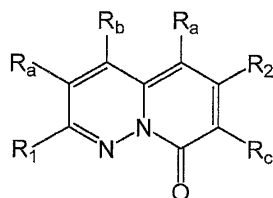
【1 0 4 0】

式 (V I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V I a 1) の化合物の使用：

40

【1 0 4 1】

【化 2 0 7】



(VIa1)

50

【1042】

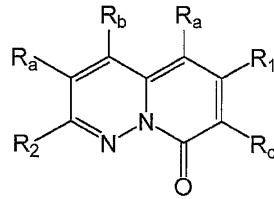
または、その一形態の使用である。

【1043】

式(VIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(VIa2)の化合物の使用：

【1044】

【化208】



(VIa2)

10

【1045】

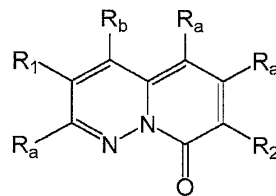
または、その一形態の使用である。

【1046】

式(VIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(VIa3)の化合物の使用：

【1047】

【化209】



(VIa3)

20

【1048】

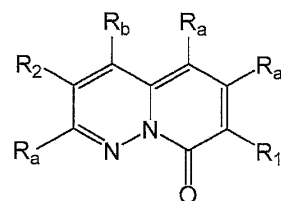
または、その一形態の使用である。

【1049】

式(VIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(VIa4)の化合物の使用：

【1050】

【化210】



(VIa4)

30

40

【1051】

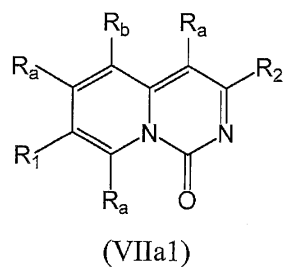
または、その一形態の使用である。

【1052】

式(VIIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(VIIa1)の化合物の使用：

【1053】

【化 2 1 1】



【1 0 5 4】

10

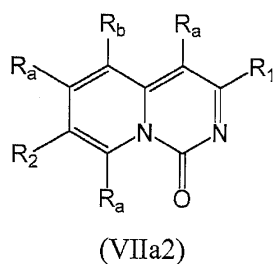
または、その一形態の使用である。

【1 0 5 5】

式 (V I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V I I a 2) の化合物の使用：

【1 0 5 6】

【化 2 1 2】



20

【1 0 5 7】

または、その一形態の使用である。

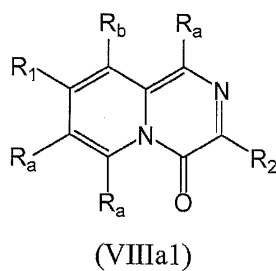
【1 0 5 8】

式 (V I I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V I I I a 1) の化合物の使用：

【1 0 5 9】

【化 2 1 3】

30



【1 0 6 0】

または、その一形態の使用である。

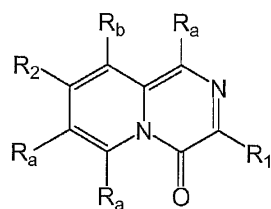
40

【1 0 6 1】

式 (V I I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (V I I I a 2) の化合物の使用：

【1 0 6 2】

【化 2 1 4】



(VIIIa2)

【1 0 6 3】

10

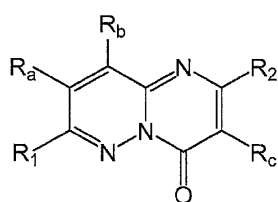
または、その一形態の使用である。

【1 0 6 4】

式 (IXa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (IXa1) の化合物の使用：

【1 0 6 5】

【化 2 1 5】



(IXa1)

20

【1 0 6 6】

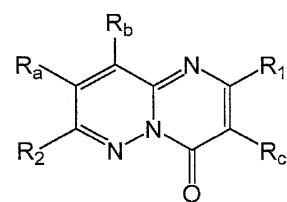
または、その一形態の使用である。

【1 0 6 7】

式 (IXa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (IXa2) の化合物の使用：

【1 0 6 8】

【化 2 1 6】



(IXa2)

30

【1 0 6 9】

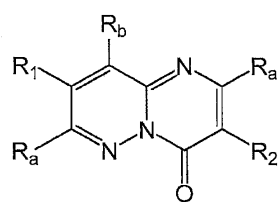
または、その一形態の使用である。

【1 0 7 0】

式 (IXa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (IXa3) の化合物の使用：

【1 0 7 1】

【化 2 1 7】



(IXa3)

40

【1 0 7 2】

または、その一形態の使用である。

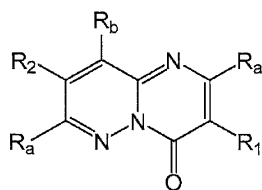
50

【1073】

式 (IXa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (IXa4) の化合物の使用：

【1074】

【化218】



(IXa4)

10

【1075】

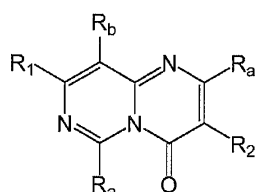
または、その一形態の使用である。

【1076】

式 (Xa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (Xa1) の化合物の使用：

【1077】

【化219】



(Xa1)

20

【1078】

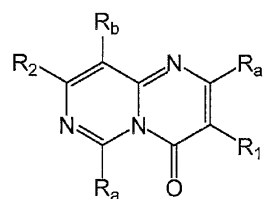
または、その一形態の使用である。

【1079】

式 (Xa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (Xa2) の化合物の使用：

【1080】

【化220】



(Xa2)

30

【1081】

または、その一形態の使用である。

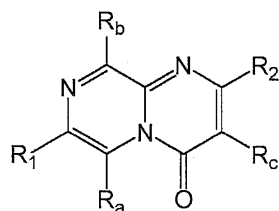
【1082】

式 (XIa) の化合物の使用の一実施形態は、式 (XIa1) の化合物の使用：

【1083】

40

【化 2 2 1】



(XIa1)

【1 0 8 4】

10

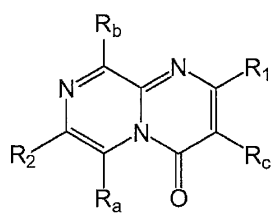
または、その一形態の使用である。

【1 0 8 5】

式 (X I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I a 2) の化合物の使用：

【1 0 8 6】

【化 2 2 2】



(XIa2)

20

【1 0 8 7】

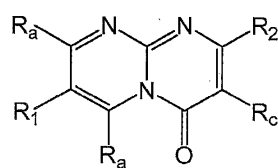
または、その一形態の使用である。

【1 0 8 8】

式 (X I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I I a 1) の化合物の使用：

【1 0 8 9】

【化 2 2 3】



(XIIa1)

30

【1 0 9 0】

または、その一形態の使用である。

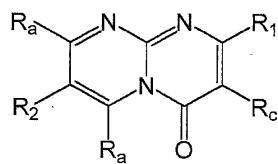
【1 0 9 1】

式 (X I I a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I I a 2) の化合物の使用：

40

【1 0 9 2】

【化 2 2 4】



(XIIa2)

【1 0 9 3】

50

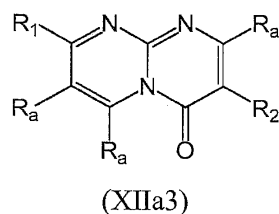
または、その一形態の使用である。

【1094】

式(XIIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(XIIa3)の化合物の使用：

【1095】

【化225】



10

【1096】

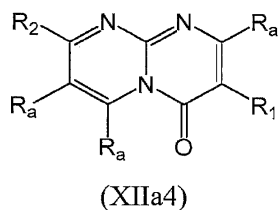
または、その一形態の使用である。

【1097】

式(XIIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(XIIa4)の化合物の使用：

【1098】

【化226】



20

【1099】

または、その一形態の使用である。

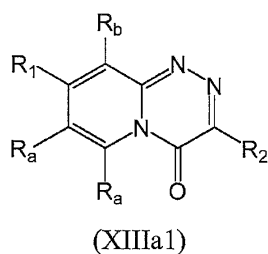
【1100】

式(XIIIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(XIIIa1)の化合物の使用：

30

【1101】

【化227】



【1102】

または、その一形態の使用である。

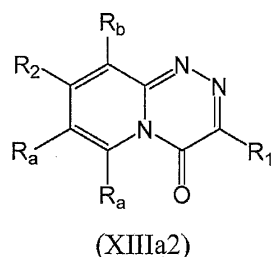
【1103】

式(XIIIa)の化合物の使用の一実施形態は、式(XIIIa2)の化合物の使用：

【1104】

40

【化 2 2 8】



【1 1 0 5】

10

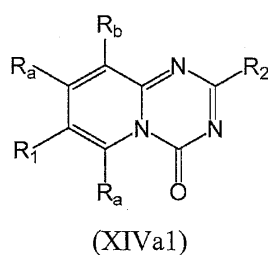
または、その一形態の使用である。

【1 1 0 6】

式 (X I V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I V a 1) の化合物の使用：

【1 1 0 7】

【化 2 2 9】



20

【1 1 0 8】

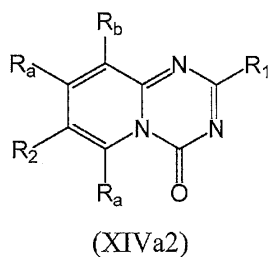
または、その一形態の使用である。

【1 1 0 9】

式 (X I V a) の化合物の使用の一実施形態は、式 (X I V a 2) の化合物の使用：

【1 1 1 0】

【化 2 3 0】



30

【1 1 1 1】

または、その一形態の使用である。

【1 1 1 2】

〔患者の集団〕

40

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、SMAに罹患している被験体に投与される。他の実施形態において、式 (I) の化合物またはその一形態は、SMAの傾向のある被験体またはSMAにかかり易い被験体に投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、両染色体上にあるSMN1遺伝子における不活性型の変異または欠失によって引き起こされているSMAを有しているヒト被験体に投与される。当該変異または欠失は、SMN1遺伝子の機能喪失を生じる。特定の実施形態において、上記ヒト被験体は、当該被験体がSMN1遺伝子の機能喪失を生じる両染色体におけるSMN1遺伝子のテロメアコピーにおける不活性型の変異または欠失を有しているか否かを決定するために、式 (I) の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物の投与前に遺

50

伝子型の特受を受ける。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、0型SMAを有している被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、1型SMAを有している被験体に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、2型SMAを有している被験体に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、3型SMAを有している被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、4型SMAを有している被験体に投与される。特定の実施形態において、ヒト被験体は、SMA患者である。

10

【1113】

特定の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、SMN1および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN1および／またはSMN2のエクソン7の促進された挿入から利益を受けるか、または当該利益を受け得る被験体に投与される。特定の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、増強されたSmnタンパク質発現から利益を受けるか、または当該利益を受け得る被験体に投与される。

【1114】

一実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、約0～約6ヶ月齢、約6～約12ヶ月齢、約6～約18ヶ月齢、約18～約36ヶ月齢、約1～約5歳、約5～約10歳、約10～約15歳、約15～約20歳、約20～約25歳、約25～約30歳、約30～約35歳、約35～約40歳、約40～約45歳、約45～約50歳、約50～約55歳、約55～約60歳、約60～約65歳、約65～約70歳、約70～約75歳、約75～約80歳、約80～約85歳、約85～約90歳、約90～約95歳または約95～約100歳の範囲の年齢を有しているヒトに投与される。

20

【1115】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、ヒトの幼児に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、ヒトの小児に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、ヒトの子供に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、ヒトの成人に投与される。さらなる他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、高齢のヒトに投与される。

30

【1116】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物の有効量は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物の予防有効量は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物の治療有効量は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。

40

【1117】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物は、SMAを治療するためにか、または寛解させるために、SMA患者に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物の有効量は、SMAを治療するためにか、または寛解させるために、SMA患者に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその

50

薬学的組成物の予防有効量は、SMAの進行を予防するために、SMA患者に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物の治療有効量は、SMAを治療するために、または寛解させるために、SMA患者に投与される。

【1118】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、SMAを罹患している被験体に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態は、SMAの傾向のある被験体またはSMAにかかり易い被験体に投与される。特定の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、両染色体上にあるSMN1遺伝子における不活性型の変異または欠失によって引き起こされているSMAを有しているヒト被験体に投与される。当該変異または欠失は、SMN1遺伝子の機能喪失を生じる。特定の実施形態において、上記ヒト被験体は、当該被験体がSMN1遺伝子の機能喪失を生じる両染色体におけるSMN1遺伝子のテロメアコピーにおける不活性型の変異または欠失を有しているか否かを決定するために、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬の投与前に遺伝子型の特定を受ける。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、0型SMAを有している被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、1型SMAを有している被験体に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、2型SMAを有している被験体に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、3型SMAを有している被験体に投与される。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、4型SMAを有している被験体に投与される。当該ヒト被験体はSMA患者である。

【1119】

特定の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、SMN1および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN1および／またはSMN2のエクソン7の促進された挿入から利益を受けるか、または当該利益を受け得る被験体に投与される。特定の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、増強されたSmnタンパク質発現から利益を受けるか、または当該利益を受け得る被験体に投与される。

【1120】

特定の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、約0～約6ヶ月齢、約6～約12ヶ月齢、約6～約18ヶ月齢、約18～約36ヶ月齢、約1～約5歳、約5～約10歳、約10～約15歳、約15～約20歳、約20～約25歳、約25～約30歳、約30～約35歳、約35～約40歳、約40～約45歳、約45～約50歳、約50～約55歳、約55～約60歳、約60～約65歳、約65～約70歳、約70～約75歳、約75～約80歳、約80～約85歳、約85～約90歳、約90～約95歳または約95～約100歳の範囲の年齢を有しているヒトに投与される。

【1121】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、ヒトの幼児に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、ヒトの小児に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、ヒトの子供に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、ヒトの成人に投与される。さらなる他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、高齢のヒトに投与される。

【1122】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。他の実施形態において、式（I）の化合物もしくはその一形態、またはその医

薬の有効量は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。他の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその医薬の予防有効量は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。他の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその医薬の治療有効量は、SMAにかかるリスクのある患者におけるSMAの発症を予防するために、患者に投与される。

【1123】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその医薬は、SMAを治療するために、または寛解させるために、SMA患者に投与される。他の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその医薬の有効量は、SMAを治療するために、または寛解させるために、SMA患者に投与される。他の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその医薬の予防有効量は、SMAの進行を予防するために、SMA患者に投与される。他の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその医薬の治療有効量は、SMAを治療するために、または寛解させるために、SMA患者に投与される。

【1124】

〔投与の様式〕

患者に投与される場合に、式(I)の化合物またはその一形態は、薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を必要に応じて含んでいる組成物の成分として好ましく投与される。上記組成物は、経口的に投与され得るか、または任意の他の好都合な投与経路（例えば、注入またはボラス注入、上皮もしくは皮膚粘膜の内層（例えば、口腔粘膜、直腸および腸管粘膜）を介した吸収）によって投与され得、かつ生物学的に活性な別の薬剤とともに投与され得る。投与は、全身性または局所性であり得る。種々の送達系が、公知（例えば、リポソーム、微小粒子、マイクロカプセル、カプセルにおける封入）であり、上記化合物を投与するために使用される。

【1125】

投与の方法としては、非経口、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、鼻腔内、脳内、腔内、経皮、直腸的、吸入、または局所的（特に耳、鼻、眼または皮膚）が挙げられるが、これらに限定されない。投与の様式は施術者の判断に任される。多くの場合、投与の結果、化合物は血流へと放出されるだろう。特定の実施形態において、化合物は経口的に投与される。

【1126】

〔投与量および剤形〕

式(I)の化合物またはその一形態の、SMAの治療に有効な量は、例えば投与の経路、SMAの型、被験体の身体全体の健康状態、被験体の民族性、被験体の年齢、被験体の体重、被験体の性別、SMAの治療食、SMAの期間およびSMAの重症度に依存し、医師の判断、およびそれぞれの患者もしくは被験体の状況にしたがって決定されるべきである。

【1127】

特定の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物もしくは医薬の投与との関連において、「有効量」、「予防有効量」または「治療有効量」は、治療効果および／または有益な効果を有している、式(I)の化合物の量を指す。特定の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその一形態、またはその薬学的組成物もしくは医薬の投与との関連において、「有効量」、「予防有効量」または「治療有効量」は、以下(i)～(xiii)の作用の1つまたは2つ以上を生じる：(i) SMAの重症度を下げるか、もしくは寛解させる；(ii) SMAの発症を遅延させる；(iii) SMAの進展を抑制する；(iv) 被験体の入院加療を減少させる；(v) 患者のための入院期間を短縮する；(vi) 患者の生存率を向上させる；(vii) 患者の生活の質を向上させる；(viii) SMAに関連する症状の数を減少させる；(ix) SMAに関連する症状の重症度を下げるか、もしくは寛解させる；(x) SMAに関連する

症状の持続期間を短縮する；（x i）SMAと関連する症状の再発を防止する；（x i i）SMAの症状の進行もしくは発症を抑制する；および／または（x i i i）SMAと関連する症状の進展を抑制する。特定の実施形態において、式（I）の化合物またはその一形態の有効量は、SMN2のmRNAへの、SMN2のエクソン7の挿入を促進させるために有効な量である。当該mRNAは、SMN2遺伝子から転写されており、SMN2から産生されるSmnタンパク質のレベルを向上させ、したがって、式（I）の化合物またはその一形態を必要とする被験体において所望される有利な作用を生じさせる。いくつかの実施形態において、所望の作用は、（1）SMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN2のエクソン7の挿入；または（2）SMN2遺伝子から産生されたSmnタンパク質のレベルを分析することまたは定量化することによって決定され得る。式（I）の化合物またはその一形態の有効量の非限定的な例は、本明細書に記載されている。

10

【1128】

例えば、有効量は、それを必要とするヒト被験体におけるSMAを治療するために求められる量、またはそれを必要とするヒト被験体におけるSMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN2のエクソン7の挿入を促進するために求められる量、またはそれを必要とするヒト被験体におけるSMN2遺伝子から産生されるSmnタンパク質のレベルを上昇させるために求められる量であり得る。特定の実施形態において、ヒト被験体はSMA患者である。

【1129】

一般的に、有効量は、約1kg～約200kgの範囲に体重を有している患者または被験体にとって、約0.001mg/kg/日～約500mg/kg/日の範囲にある。典型的な成人の被験体は、約70～100kgの範囲に体重の中央値を有していると予測される。

20

【1130】

本明細書の範囲内において、それを必要とするヒト被験体におけるSMAを治療するための医薬の製造、薬学的キットの作製、または方法における使用にとっての、式（I）の化合物またはその一形態の有効量は、約0.001mg～約35000mgの範囲にある量を包含していると意図されている。特定の実施形態において、上記ヒト被験体はSMA患者である。

【1131】

本明細書に記載されている組成物は、当該技術において公知の任意の薬物送達経路を介した被験体に対する投与のために、調剤されている。非限定的な例としては、投与の経口経路、眼球経路、直腸経路、口腔経路、局所経路、経鼻経路、点眼経路、皮下経路、筋肉内経路、静脈内（ボラスおよび輸液）経路、脳内経路、経皮経路、および肺経路が挙げられる。

30

【1132】

〔薬学的組成物〕

本明細書に記載されている実施形態は、薬学的組成物における式（I）の化合物またはその一形態の使用を包含している。特定の実施形態において、本明細書に記載されているのは、薬学的組成物における式（I）の化合物またはその一形態の、それを必要としているヒト被験体におけるSMAを治療するための使用である。当該使用は、薬学的に許容可能な賦形剤をとまなっている混合物における式（I）の化合物またはその一形態の有効量を投与することを包含している。特定の実施形態において、上記ヒト被験体はSMA患者である。

40

【1133】

式（I）の化合物またはその一形態は、当該化合物またはその一形態、ならびに任意の担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる組成物の形態であり得る。本明細書に示されている他の実施形態は、式（I）の化合物またはその一形態、ならびに薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる薬学的組成物を包含している。特定の実施形態において、上記薬学的組成物は、脊椎動物および／またはヒトにおける投与に好適である。本

50

明細書に示されている上記薬学的組成物は、当該組成物が被験体に投与されることを可能にする任意の形態にあり得る。

【1134】

特定の実施形態において、かつこれに関連して、「薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤」という用語は、動物およびより詳細にはヒトにおける使用に関して、連邦政府もしくは州政府の監督官庁によって認可されているか、または米国薬局方もしくは一般的に認識されている他の薬局方に挙げられている担体、賦形剤または希釈剤を意味する。

「担体」という用語は、治療剤とともに投与される希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全および不完全））、賦形剤、または媒体を指す。そのような薬学的な担体は、無菌の液体（例えば、水および油（石油、動物、植物または合成由来の油（例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油およびゴマ油等）が挙げられる））であり得る。水は、静脈内に投与される薬学的組成物にとって特定の担体である。また、生理食塩水、ブドウ糖の水溶液およびグリセロールの水溶液は、注入可能な溶液のために特に、液体担体として採用され得る。

【1135】

典型的な組成物および剤形は1つ以上の賦形剤を含んでいる。好適な賦形剤は、製薬学の当業者にとって周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例としては、でんぷん、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、およびエタノール等が挙げられる。特定の賦形剤が薬学的組成物または剤形への組込みに適しているか否かは、当該技術において周知の種々の要因（剤形が患者に投与される方法および剤形における特定の活性成分が挙げられるが、これらに限定されない）に依存する。本明細書にさらに示されているのは、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態を含んでいる無水の薬学的組成物および剤形である。組成物および単回の剤形は、溶液剤もしくはシロップ剤（必要に応じて調味剤をともなっている）、懸濁剤（必要に応じて調味剤をともなっている）、乳剤、錠剤（例えば、チュアブル錠）、丸薬、カプセル剤、顆粒剤、粉剤（再構成のために必要に応じて）、および風味によってマスクした製剤もしくは徐放製剤等の形態を取り得る。

【1136】

経口投与に好適な本明細書に示されている薬学的組成物は、分離している剤形（これらに限定されないが、例えば、錠剤、カプレット、カプセル剤、顆粒剤、散剤および流動物）として提供され得る。そのような剤形は、あらかじめ決められた量の活性成分を含んでおり、当業者に周知の製薬学の方法によって調製され得る。

【1137】

本明細書に示されている経口剤形に使用され得る賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤および滑剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【1138】

〔バイオマーカー〕

特定の実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量は、SMAにとってのバイオマーカーとして使用される。特定の実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量は、SMAにとってのバイオマーカーとして使用される。他の実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量は、化合物（例えば、本明細書に開示されている化合物）を用いて治療されるSMA患者にとってのバイオマーカーとして使用される。他の実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量は、化合物（例えば、本明細書に開示されている化合物）を用いて

治療されるSMA患者にとってのバイオマーカーとして使用される。いくつかの実施形態において、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量の変化、ならびにSMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量の対応する変化は、化合物（例えば、本明細書に開示されている化合物）を用いて治療される患者にとってのバイオマーカーとして使用される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1139】

特定の実施形態において、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の投与後における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量の増加、ならびにSMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量の対応する減少は、当該化合物がSMAを治療するために有効であり得ることを示している。特定の別の実施形態において、化合物（例えば、本明細書に開示されている式（I）の化合物）の投与後における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量の減少、ならびにSMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量の対応する増加は、当該化合物がSMAを治療するために有効ではないことを示している。これらの実施形態によれば、以下に記載されている（複数の）SMNプライマーおよび／またはSMNプローブは、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるか、もしくは当該エクソン7を含んでいないmRNAの量を評価するか、および／または定量化するためのアッセイ（例えば、PCR（例えばqPCR）およびRT-PCR（例えば、RT-qPCRまたはエンドポイントRT-PCR））に使用され得る。

【1140】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、ヒトのSMN1および／またはSMN2をコードしている核酸またはヒトのSMN1および／またはSMN2によってコードされている核酸を増幅するためのSMNプライマーおよび／またはSMNプローブ（例えば、配列番号1、7、8、11または13のヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー；および／または配列番号9または12のヌクレオチド配列を有しているリバースプライマー；および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10））である。これらのプライマーは、例えばRT-PCR（例えば、本明細書に記載されているか、または当業者にとって公知のような、RT-PCR、エンドポイントRT-PCR、および／またはRT-qPCR）、PCR（例えばqPCR）、またはローリングサークル増幅法における、プライマーとして使用され得、かつハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、ノザンブロットアッセイおよび／またはサザンブロットアッセイ）におけるプローブとして使用され得る。本明細書における生物学的実施例に利用されているように、エンドポイントRT-PCRは、特定の回数の増幅サイクルにわたって（または出発物質が使い果たされるまで）実施され、続いて、例えばゲル電気泳動分離、蛍光色素を用いた染色および蛍光の定量化などを利用した、DNA産物のそれぞれの定量化が実施される、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応である。

【1141】

配列番号1は、SMN1および／またはSMN2のエクソン7の22～40ヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含んでいるDNAまたはRNAとハイブリダイズし、配列番号2は、ホタルルシフェラーゼのコーディング配列の4～26ヌクレオチドと対応するヌクレオチドを含んでいるDNAまたはRNAとハイブリダイズし；配列番号7は、SMN1および／またはSMN2のエクソン7の32～54ヌクレオチドならびにSMN1および／またはSMN2のエクソン8の1～4ヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含んでいるDNAまたはRNAとハイブリダイズし、配列番号8は、SMN1および／またはS

MN 2 のエクソン 7 の 87～111ヌクレオチドならびに SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 8 の 1～3ヌクレオチドの順に、対応するヌクレオチドを含んでいる核酸配列（例えば、DNA のセンス鎖）とハイブリダイズし、配列番号 9 は、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 8 の 39～62ヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含んでいる核酸配列（例えば、DNA または RNA のアンチセンス鎖）とハイブリダイズし、配列番号 11 は、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 6 の 43～63ヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含んでいる核酸配列（例えば、DNA のセンス鎖）とハイブリダイズし、配列番号 12 は、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 8 の 51～73ヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含んでいる核酸配列（例えば、DNA または RNA のアンチセンス鎖）とハイブリダイズし、かつ配列番号 13 は、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 6 の 22～46ヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含んでいる核酸配列（例えば、DNA のセンス鎖）とハイブリダイズする。

10

【1142】

したがって、配列番号 9、11、12 および／または 13 に対応するオリゴヌクレオチドは、ヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を欠いているヒトの SMN 1 および／または SMN 2 をコードしている核酸またはヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を欠いているヒトの SMN 1 および／または SMN 2 によってコードされている核酸、ならびにヒトの SMN 1 および／または SMN 2 をコードしている核酸またはヒトの SMN 1 および／または SMN 2 によってコードされている核酸を増幅するための増幅反応に使用され得、ヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる。一方で、下流のリバースプライマー（例えば、配列番号 9 または 12）とあわせて、配列番号 8 に対応するオリゴヌクレオチドは、ヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を欠いているヒトの SMN 1 および／または SMN 2 をコードしている核酸またはヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を欠いているヒトの SMN 1 および／または SMN 2 によってコードされている核酸を増幅するために使用され得、下流のリバースプライマー（例えば、配列番号 9 または 12）とあわせて、配列番号 1 または 7 に対応するオリゴヌクレオチドは、ヒトの SMN 1 および／またはヒトの SMN 2 をコードしている核酸またはヒトの SMN 1 および／またはヒトの SMN 2 によってコードされている核酸を増幅するために使用され得、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる。

20

30

【1143】

配列番号 3 は、ヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 の 50～54ヌクレオチド、ならびにヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 8 の 1～21ヌクレオチドの順に、対応するヌクレオチドを含んでいる核酸配列（例えば、DNA のセンス鎖）とハイブリダイズし、配列番号 10 は、ヒトの SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 8 の 7～36ヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含んでいる核酸配列（例えば、DNA のセンス鎖）とハイブリダイズする。配列番号 3 は、本明細書に記載されているか、または国際公開第 2009/151546 号もしくは米国特許出願公開第 2011/008633 号明細書（参照によってそれらの全体が本明細書に援用される）に記載されている、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでおり、かつミニ遺伝子から転写された mRNA を検出するため、ならびにヒトの SMN 1 および／または SMN 2 から転写されており、かつ SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる mRNA を検出するためのプローブとして有用である。さらに、配列番号 10 は、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいるか、または含んでいない、ミニ遺伝子から転写された mRNA を検出するため、ならびに本明細書に記載されているか、または国際公開第 2009/151546 号もしくは米国特許出願公開第 2011/008633 号明細書（参照によってそれらの全体が本明細書に援用される）に記載されているような、ヒトの SMN 1 および／または SMN 2 から転写された mRNA を検出するためのプローブとして有用である。

40

【1144】

50

特定の実施形態において、生物学的実施例に後述されているプライマーおよび／またはプローブ（例えば、SMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11もしくは13および／または配列番号2、9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10））は、化合物（例えば、式（I）の化合物またはその一形態）が、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進するかどうかを確認するために、アッセイ（例えば、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンブロットまたはサザンブロット）（例えば、生物学的実施例に後述されているアッセイ）に使用される。

【1145】

別の実施形態において、生物学的実施例に後述されているプライマーおよび／またはプローブ（例えば、SMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11もしくは13および／または配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10））は、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量をモニタリングするために、アッセイ（例えば、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンブロットまたはサザンブロット）（例えば、生物学的実施例に後述されているアッセイ）に使用される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1146】

別の実施形態において、生物学的実施例に後述されているプライマーおよび／またはプローブ（例えば、SMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11もしくは13および／または配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10））は、化合物（例えば、式（I）の化合物またはその一形態）に対する患者の応答をモニタリングするために、アッセイ（例えば、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法および適用可能な場合ノザンブロットまたはサザンブロット）（例えば、生物学的実施例に後述されているアッセイ）に使用される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1147】

患者からのサンプル（例えば、血液サンプル、PBMCサンプル、または組織サンプル（例えば、皮膚組織サンプルまたは筋肉組織サンプル））は、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAの量（例えば、SMN2遺伝子から転写され、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量）を決定するために、アッセイ（例えば、RT-PCR、RT-qPCR、エンドポイントRT-PCR、PCR、qPCR、ローリングサークル増幅法、ノザンブロットおよびサザンブロット）に使用され得る、当業者に公知の手法ならびに生物学的実施例に後述されているプライマーおよび／またはプローブを用いて入手され得る。患者由来のサンプルは、患者から得られた後に、当業者にとって公知の手法を用いて処理されているか、および／または操作されているサンプルを指す。例えば、患者からのサンプルは、例えばRNAを抽出するために、当業者にとって公知の手法を用いて処理され得る。患者からのサンプルは、例えばRNAを抽出するために、処理され得、当該RNAはcDNAを生成するために逆転写される。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1148】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する方法である。当該方法は、（a）患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）または患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば

、q P C R) またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワード S M N プライマー (例えば、配列番号 1、7、11 または 13) および/または本明細書に記載されているリバース S M N プライマー (例えば、配列番号 9 または 12) と接触させる工程; ならびに (b) S M N 1 遺伝子および/または S M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/または S M N 2 のエクソン 7 を含んでいる m R N A の量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者は S M A 患者である。

【1149】

10

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、S M N 1 遺伝子および S M N 2 遺伝子から転写された m R N A の量を検出する方法である。当該方法は、(a) 患者のサンプル (例えば、血液サンプルまたは組織サンプル) または患者由来のサンプル (例えば、R N A を抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル) を、例えば R T - P C R (例えば、エンドポイント R T - P C R および/または R T - q P C R)、P C R (例えば、q P C R) またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワード S M N プライマー (例えば、配列番号 1、7、11 または 13) および/または本明細書に記載されているリバース S M N プライマー (例えば、配列番号 9 または 12) と接触させる工程; ならびに (b) S M N 1 遺伝子および S M N 2 遺伝子から転写された m R N A の量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者は S M A 患者である。

20

【1150】

ヒトの S M N 1 遺伝子および S M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および S M N 2 のエクソン 7 を含んでいる m R N A の量、ならびにヒトの S M N 1 遺伝子および S M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および S M N 2 のエクソン 7 を含んでいない m R N A の量は、例えば S M N 1 および S M N 2 のエクソン 7 を含んでいる S M N 1 および S M N 2 の m R N A ならびに S M N 1 および S M N 2 のエクソン 7 を含んでいない S M N 1 および S M N 2 の m R N A から生成された R N A 断片または D N A 断片のサイズによって、互いに区別され得る。

30

【1151】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、S M N 1 遺伝子および/または S M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/または S M N 2 のエクソン 7 を含んでいない m R N A の量を検出する方法である。当該方法は、(a) 患者のサンプル (例えば、血液サンプルまたは組織サンプル) または患者由来のサンプル (例えば、R N A を抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル) を、例えば R T - P C R (例えば、エンドポイント R T - P C R および/または R T - q P C R)、P C R (例えば、q P C R) またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワード S M N プライマー (例えば、配列番号 8、11 または 13) および/または本明細書に記載されているリバース S M N プライマー (例えば、配列番号 9 または 12) と接触させる工程; ならびに (b) S M N 1 遺伝子および/または S M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/または S M N 2 のエクソン 7 を含んでいない m R N A の量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者は S M A 患者である。

40

【1152】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、S M N 1 遺伝子および/または S M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/または S M N 2 のエクソン 7 を

50

含んでいるmRNAの量を検出する方法である。当該方法は、(a)患者のサンプル(例えば、血液サンプルまたは組織サンプル)または患者由来のサンプル(例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル)を、例えばRT-PCR(例えば、エンドポイントRT-PCRおよび/またはRT-qPCR)、PCR(例えば、qPCR)、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンプロットもしくはサザンプロットの、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているSMNプローブ(例えば、配列番号3または10)と接触させる工程;ならびに(b)SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態)を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

10

【1153】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子およびSMN2遺伝子から転写されたmRNAの量を検出する方法である。当該方法は、(a)患者のサンプル(例えば、血液サンプルまたは組織サンプル)または患者由来のサンプル(例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル)を、例えばRT-PCR(例えば、エンドポイントRT-PCRおよび/またはRT-qPCR)、PCR(例えば、qPCR)、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンプロットもしくはサザンプロットの、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているSMNプローブ(例えば、配列番号3または10)と接触させる工程;ならびに(b)SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAの量を検出する工程を包含している。

20

【1154】

ヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子から転写された、SMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量、ならびにヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子から転写された、SMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量は、例えばSMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいるSMN1およびSMN2のmRNAならびにSMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいないSMN1およびSMN2のmRNAから生成されたRNA断片またはDNA断片のサイズによって、互いに区別され得る。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態)を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

30

【1155】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する方法である。当該方法は、(a)患者のサンプル(例えば、血液サンプルまたは組織サンプル)または患者由来のサンプル(例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル)を、例えばRT-PCR(例えば、エンドポイントRT-PCRおよび/またはRT-qPCR)、PCR(例えば、qPCR)、ローリングサークル増幅法、および、適用可能な場合、ノザンプロットもしくはサザンプロットの、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているSMNプローブ(例えば、配列番号10)と接触させる工程;ならびに(b)SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態)を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

40

【1156】

50

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する方法である。当該方法は、(a)患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）または患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／または本明細書に記載されているSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；ならびに(b)SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1157】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子およびSMN2遺伝子から転写されたmRNAの量を検出する方法である。当該方法は、(a)患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）または患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、適用可能な場合に、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／または本明細書に記載されているSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；ならびに(b)SMN1遺伝子およびSMN2遺伝子から転写されたmRNAの量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1158】

ヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子から転写された、SMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量、ならびにヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子から転写された、SMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量は、例えばSMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいるSMN1およびSMN2のmRNAならびにSMN1およびSMN2のエクソン7を含んでいないSMN1およびSMN2のmRNAから生成されたRNA断片またはDNA断片のサイズによって、互いに区別され得る。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1159】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する方法である。当該方法は、(a)患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）または患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号8）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）お

10

20

30

40

50

よび／または本明細書に記載されているSMNプローブ（例えば、配列番号10）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程を包含している。特定の実施形態において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。特定の実施形態において、上記患者はSMA患者である。

【1160】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されている化合物）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。（b）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

【1161】

特定の別の実施形態において、本明細書に記載されているのは、化合物に対するSMA患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA患者に化合物を投与すること；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）と接触させる工程；（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。（c）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／また

10

20

30

40

50

はSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

10

【1162】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。（b）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

20

30

40

【1163】

特定の別の実施形態において、本明細書に記載されているのは、化合物に対するSMA

50

患者の応答を評価する方法である。当該方法は、(a) SMA患者に化合物を投与する工程；(b) 上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11または13）および／または本明細書に記載されているリバーシSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；(c) SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。(c)において、(1) SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；(2) SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

【1164】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答を評価する方法である。当該方法は、(a) SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号8、11または13）および／または本明細書に記載されているリバーシSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）と接触させる工程；ならびに(b) SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程を包含している。(a)において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。(b)において、(1) SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；(2) SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、

SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、14 日、28 日、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月またはより後に評価される。

【1165】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対する SMA 患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA 患者に化合物を投与する工程；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えば RT-PCR（例えば、エンドポイント RT-PCR および／または RT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワード SMN プライマー（例えば、配列番号 8、11 または 13）および／または本明細書に記載されているリバーシ SMN プライマー（例えば、配列番号 9 または 12）と接触させる工程；（c）SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 を含んでいない mRNA の量を検出する工程を包含している。（c）において、（1）SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量の減少は、患者が化合物に対して応答性であることを示し；（2）SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、14 日、28 日、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月またはより後に評価される。

【1166】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対する SMA 患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA 患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）または SMA 患者由来のサンプル（例えば、RNA を抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えば RT-PCR（例えば、エンドポイント RT-PCR および／または RT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワード SMN プライマー（例えば、配列番号 8、11 または 13）および／または本明細書に記載されているリバーシ SMN プライマー（例えば、配列番号 9 または 12）および／または SMN プロブ（例えば、配列番号 10）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン 7 を含んでいない mRNA の量を検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されてい

10

20

30

40

50

るような式 (I) の化合物またはその一形態) を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。(b) において、(1) SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル (例えば、同種の組織サンプルからの) における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および/または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し; (2) SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル (例えば、同種の組織サンプル) における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および/または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) の投与の、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、14 日、28 日、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月またはより後に評価される。

10

【1167】

20

特定の別の実施形態において、本明細書に記載されているのは、化合物に対する SMA 患者の応答を評価する方法である。当該方法は、(a) SMA 患者に化合物を投与する工程; (b) 上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル (例えば、血液サンプルまたは組織サンプル) を、例えば RT-PCR (例えば、エンドポイント RT-PCR および/または RT-qPCR)、PCR (例えば、qPCR) またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワード SMN プライマー (例えば、配列番号 8、11 または 13) および/または本明細書に記載されているリバース SMN プライマー (例えば、配列番号 9 または 12) および/または SMN プロブ (例えば、配列番号 10) と接触させる工程; (c) SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN2 のエクソン7 を含んでいない mRNA の量を検出する工程を包含している。(c) において、(1) SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル (例えば、同種の組織サンプルからの) における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および/または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し; (2) SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル (例えば、同種の組織サンプルからの) における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および/または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および/または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および/または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) の投与の、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、14 日、28 日、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月またはより後に評価される。

30

40

【1168】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対する SMA 患者の

50

応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号11または13）および／または本明細書に記載されているリバーズSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量と、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量とを検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されている化合物）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。（b）において、（1）（i）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加、ならびに（ii）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）（i）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないこと、ならびに（ii）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

【1169】

特定の別の実施形態において、本明細書に記載されているのは、化合物に対するSMA患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA患者に化合物を投与する工程；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号11または13）および／または本明細書に記載されているリバーズSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）と接触させる工程；（c）

10

20

30

40

50

SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN2 のエクソン7 を含んでいる mRNA の量と、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいない mRNA の量とを検出する工程を包含している。(c)において、(1) (i) SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいる、患者のサンプルにおける mRNA の量の増加、ならびに (ii) SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；(2) (i) SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいる、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないこと、ならびに (ii) SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態）の投与の、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、14 日、28 日、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月またはより後に評価される。

【1170】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対する SMA 患者の応答を評価する方法である。当該方法は、(a) SMA 患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）または SMA 患者由来のサンプル（例えば、RNA を抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えば RT-PCR（例えば、エンドポイント RT-PCR および／または RT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、SMN プローブ（例えば、配列番号 10）と接触させる工程；ならびに (b) SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいる mRNA の量と、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいない mRNA の量とを検出する工程を包含している。(a)において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されている化合物）を投与された SMA 患者から得られているか、または当該患者由来である。(b)において、(1) (i) SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子から転写された、SMN1 および／または SMN2 のエクソン7 を含んでいる、患者のサンプルにおける mRNA の量の増加、ならびに (ii) SMN1 遺伝子および／または SMN2 遺伝子か

10

20

30

40

50

ら転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）（i）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないこと、ならびに（ii）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

【1171】

特定の別の実施形態において、本明細書に記載されているのは、化合物に対するSMA患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA患者に化合物を投与する工程；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、SMNプローブ（例えば、配列番号10）と接触させる工程；（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量と、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量とを検出する工程を包含している。（c）において、（1）（i）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加、ならびに（ii）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）（i）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないこと、ならびに（ii）SMN1遺伝子および／またはSM

10

20

30

40

50

N 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、14 日、28 日、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月またはより後に評価される。

10

【1172】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対する SMA 患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA 患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）または SMA 患者由来のサンプル（例えば、RNA を抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えば RT-PCR（例えば、エンドポイント RT-PCR および／または RT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワード SMN プライマー（例えば、配列番号 11 または 13）および／または本明細書に記載されているリバーズ SMN プライマー（例えば、配列番号 9 または 12）および／または SMN プロブ（例えば、配列番号 10）と接触させる工程；ならびに（b）SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる mRNA の量と、SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいない mRNA の量とを検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されている化合物）を投与された SMA 患者から得られているか、または当該患者由来である。（b）において、（1）（i）SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる、患者のサンプルにおける mRNA の量の増加、ならびに（ii）SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）（i）SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）における mRNA の量に対する、SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいる、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないこと、ならびに（ii）SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）における mRNA の量に対する、SMN 1 遺伝子および／または SMN 2 遺伝子から転写された、SMN 1 および／または SMN 2 のエクソン 7 を含んでいない、患者のサンプルにおける mRNA の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用

20

30

40

50

ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

【1173】

特定の別の実施形態において、本明細書に記載されているのは、化合物に対するSMA患者の応答を評価する方法である。当該方法は、（a）SMA患者に化合物を投与する工程；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号11または13）および／または本明細書に記載されているリバーズSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号10）と接触させる工程；（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量と、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量とを検出する工程を包含している。（c）において、（1）（i）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加、ならびに（ii）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）（i）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないこと、ならびに（ii）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後に評価される。

【1174】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法である。当該方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNA

10

20

30

40

50

を抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル)を、例えばR T-P C R (例えば、エンドポイントR T-P C Rおよび/またはR T-q P C R)、P C R (例えば、q P C R)またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードS M Nプライマー (例えば、配列番号1、7、11または13) および/または本明細書に記載されているリバースS M Nプライマー (例えば、配列番号9または12) と接触させる工程; ならびに (b) S M N 1 遺伝子および/またはS M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/またはS M N 2 のエクソン7を含んでいるm R N A の量を検出する工程を包含している。(a) において、上記サンプルは、化合物 (例えば、本明細書に記載されている化合物) を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。(b) において、(1) S M N 1 遺伝子および/またはS M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/またはS M N 2 のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル (例えば、同種の組織サンプルからの) におけるm R N A の量に対する、S M N 1 遺伝子および/またはS M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/またはS M N 2 のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるm R N A の量の増加は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および/または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し; (2) S M N 1 遺伝子および/またはS M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/またはS M N 2 のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル (例えば、同種の組織サンプル) におけるm R N A の量に対する、S M N 1 遺伝子および/またはS M N 2 遺伝子から転写された、S M N 1 および/またはS M N 2 のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるm R N A の量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および/または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1-5回分、5-10回分、10-15回分、15-20回分、20-30回分、30-40回分、40-50回分、または50-100回分の投与量の、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物 (例えば、本明細書に記載されているような式 (I) の化合物またはその一形態) の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1175】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するS M A 患者の応答性をモニタリングする方法である。当該方法は、(a) S M A 患者に化合物を投与する工程; (b) 上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル (例えば、血液サンプルまたは組織サンプル) を、例えばR T-P C R (例えば、エンドポイントR T-P C Rおよび/またはR T-q P C R)、P C R (例えば、q P C R) またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードS M Nプライマー (例えば、配列番号1、7、11または13) および/または本明細書に記載されているリバースS M Nプライマー (例えば、配列番号9または12) と接触さ

10

20

30

40

50

せる工程；（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。（c）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1－5回分、5－10回分、10－15回分、15－20回分、20－30回分、30－40回分、40－50回分、または50－100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1176】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答性をモニタリングする方法である。当該方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を投与されたSMA患者から得られているか、または当該患者由来である。（b）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与す

る前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1－5回分、5－10回分、10－15回分、15－20回分、20－30回分、30－40回分、40－50回分、または50－100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1177】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答性をモニタリングする方法である。当該方法は、（a）SMA患者に化合物を投与する工程；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号1、7、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）と接触させる工程；（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量を検出する工程を包含している。（c）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量の増加は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、化合物の

投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいる、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1-5回分、5-10回分、10-15回分、15-20回分、20-30回分、30-40回分、40-50回分、または50-100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1178】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答性をモニタリングする方法である。当該方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号8、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を投与されたSMA患者から得られているか、または当該患者由来である。（b）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性

10

20

30

40

50

ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1－5回分、5－10回分、10－15回分、15－20回分、20－30回分、30－40回分、40－50回分、または50－100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1179】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答性をモニタリングする方法である。当該方法は、（a）SMA患者に化合物を投与する工程；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号8、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）と接触させる工程；（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程を包含している。（c）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であること、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量がある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21

10

20

30

40

50

回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1-5回分、5-10回分、10-15回分、15-20回分、20-30回分、30-40回分、40-50回分、または50-100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたる化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与において、モニタリングされる。

【1180】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答性をモニタリングする方法である。当該方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するために処理されている血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号8、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号10）と接触させる工程；ならびに（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程を包含している。（a）において、上記サンプルは、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を投与された患者から得られているか、または当該患者由来である。（b）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプル）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1-5回分、5-10回分、10-15回分、15-20回分、20-30回分、30-40回分、40-50回分、または50-1

10

20

30

40

50

00回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1181】

特定の別の実施形態において、本明細書に示されているのは、化合物に対するSMA患者の応答性をモニタリングする方法である。当該方法は、（a）SMA患者に化合物を投与する工程；（b）上記患者から得られたか、または上記患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）を、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に、適用可能な構成要素と一緒に、以下に記載されているフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号8、11または13）および／または本明細書に記載されているリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号10）と接触させる工程；（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程を包含している。（c）において、（1）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量の減少は、患者が化合物に対して応答性であることを、および患者に対して有益および／または治療的に有用であり得るか、またはあることを示し；（2）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、化合物の投与前、もしくは一回投与量のある所定回分投与前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同種の組織サンプルからの）におけるmRNAの量に対する、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいない、患者のサンプルにおけるmRNAの量に変化のないことまたは実質的に変化のないことは、患者が化合物に対して応答性ではないこと、および化合物が患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。特定の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、1日、2日、3日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月またはより後にモニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1-5回分、5-10回分、10-15回分、15-20回分、20-30回分、30-40回分、40-50回分、または50-100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1182】

ある特定の実施形態では、化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法が

10

20

30

40

50

供される。化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法は、(a) SMA患者のサンプル(例えば、血液サンプルまたは組織サンプル)またはSMA患者由来のサンプル(例えば、RNAを抽出するように処理されてなる、血液サンプルまたは組織サンプル)と、以下に記述したフォワードSMNプライマー(例えば、配列番号11または13)および/またはここに記述したリバースSMNプライマー(例えば、配列番号9または12)とを、例えばRT-PCR(例えば、エンドポイントRT-PCRおよび/またはRT-qPCR)、PCR(例えば、qPCR)またはローリングサークル増幅法のための適用可能な構成要素とともに、接触させる工程、ここで上記サンプルは化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態)を投与されたSMA患者からか当該患者由来のものである、および、(b) SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量、および、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程、を含んでなり、ここで、(1)(i)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、増加していること、および、(ii)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、減少していることが、当該患者が当該化合物に対して応答性であることを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益であり得るか有益であるか、および/または、治療的価値を有することを示し、および、(2)(i)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないこと、および、(ii)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないことが、当該患者が当該化合物に対して応答性でないことを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益および/または治療的に有用ではないことを示す。一部の実施形態において、患者の応答は、化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態)の投与の後、1日、2日、3日、4日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、またはより後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれを上回る、化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはそ

10

20

30

40

50

の一形態)の投与量を当該患者が受けた後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1-5回分、5-10回分、10-15回分、15-20回分、20-30回分、30-40回分、40-50回分、または50-100回分の投与量の、化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態)の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物(例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態)の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1183】

他の特定の実施形態では、化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法が供される。化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法は、(a) SMA患者に化合物を投与する工程、(b)当該患者から得たか当該患者由来のサンプル(例えば、血液サンプルまたは組織サンプル)と、以下に記述したフォワードSMNプライマー(例えば、配列番号11または13)および/またはここに記述したリバースSMNプライマー(例えば、配列番号9または12)とを、例えばRT-PCR(例えば、エンドポイントRT-PCRおよび/またはRT-qPCR)、PCR(例えば、qPCR)またはローリングサークル増幅法のための適用可能な構成要素とともに、接触させる工程、および、(c)SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量、および、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程、を含んでなり、ここで、(1)(i)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、増加していること、および、(ii)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、減少していることが、当該患者が当該化合物に対して応答性であることを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益であり得るか有益であるか、および/または、治療的価値を有することを示し、および、(2)(i)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないこと、および、(ii)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル(例えば、同じタイプの組織サンプルからの)における、SMN1遺伝子および/またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および/またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないことが、当該患者が当該化合物に対して応答性でないことを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益および/または治療的に有用ではないことを示す。一部の実施形態において、患者の応答

10

20

30

40

50

は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の後、1日、2日、3日、4日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、またはより後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれ以上の投与量（ドーズ）、投与の後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1－5回分、5－10回分、10－15回分、15－20回分、20－30回分、30－40回分、40－50回分、または50－100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1184】

ある特定の実施形態では、化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法が供される。化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するように処理されてなる、血液サンプルまたは組織サンプル）と、SMNプローブ（例えば、配列番号10）とを、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法のための適用可能な構成要素とともに、接触させる工程、ここで上記サンプルは化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を投与されたSMA患者からか当該患者由来のものである、および、（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量、および、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程、を含んでなり、ここで、（1）（i）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、増加していること、および、（ii）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、減少していることが、当該患者が当該化合物に対して応答性であることを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益であり得るか有益であるか、および／または、治療的価値を有することを示し、および、（2）（i）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないこと、および、（ii）当該患者のサンプルにお

10

20

30

40

50

ける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないことが、当該患者が当該化合物に対して応答性でないことを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。一部の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の後、1日、2日、3日、4日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、またはより後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれ以上の投与量（ドーズ）、投与の後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1－5回分、5－10回分、10－15回分、15－20回分、20－30回分、30－40回分、40－50回分、または50－100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1185】

他の特定の実施形態では、化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法が供される。化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法は、（a）SMA患者に化合物を投与する工程、（b）当該患者から得たか当該患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）と、SMNプローブ（例えば、配列番号10）とを、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法のための適用可能な構成要素とともに、接触させる工程、および、（c）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量、および、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程、を含んでなり、ここで、（1）（i）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、増加していること、および、（ii）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、減少していることが、当該患者が当該化合物に対して応答性であることを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益であり得るか有益であるか、および／または、治療的価値を有することを示し、および、（2）（i）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1およ

び／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないこと、および、（ii）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1
10
および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないことが、当該患者が当該化合物に対して応答性でないことを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。一部の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与の後、1日、2日、3日、4日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、またはより後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を、
20
1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれ以上の投与量（ドーズ）、投与の後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1－5回分、5－10回分、10－15回分、15－20回分、20－30回分、30－40回分、40－50回分、または50－100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1186】

ある特定の実施形態では、化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法が供される。化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法は、（a）SMA患者のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）またはSMA患者由来のサンプル（例えば、RNAを抽出するように処理されてなる、血液サンプルまたは組織サンプル）と、以下に記述したフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号11または13）および／またはここに記述したリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号10）とを、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法のための適用可能な構成要素とともに、接触させる工程、ここで上記サンプルは化合物（例えば、本明細書に記載されているような式（I）の化合物またはその一形態）を投与されたSMA患者からか当該患者由来のものである、および、（b）SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量、および、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程、を含んでなり、ここで、
30
（1）（i）当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1
40
50

よび／またはSMN 2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、増加していること、および、(ii) 当該患者のサンプルにおける、SMN 1遺伝子および／またはSMN 2遺伝子から転写されSMN 1および／またはSMN 2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN 1遺伝子および／またはSMN 2遺伝子から転写されSMN 1および／またはSMN 2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、減少していることが、当該患者が当該化合物に対して応答性であることを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益であり得るか有益であるか、および／または、治療的価値を有することを示し、および、(2) (i) 当該患者のサンプルにおける、SMN 1遺伝子および／またはSMN 2遺伝子から転写されSMN 1および／またはSMN 2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN 1遺伝子および／またはSMN 2遺伝子から転写されSMN 1および／またはSMN 2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないこと、および、(ii) 当該患者のサンプルにおける、SMN 1遺伝子および／またはSMN 2遺伝子から転写されSMN 1および／またはSMN 2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN 1遺伝子および／またはSMN 2遺伝子から転写されSMN 1および／またはSMN 2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないことが、当該患者が当該化合物に対して応答性でないことを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。一部の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）の投与の後、1日、2日、3日、4日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、またはより後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）を、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれ以上の投与量（ドーズ）、投与の後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1-5回分、5-10回分、10-15回分、15-20回分、20-30回分、30-40回分、40-50回分、または50-100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1187】

他の特定の実施形態では、化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法が供される。化合物に対するSMA患者の応答をモニタリングする方法は、(a) SMA患者に化合物を投与する工程、(b) 当該患者から得たか当該患者由来のサンプル（例えば、血液サンプルまたは組織サンプル）と、以下に記述したフォワードSMNプライマー（例えば、配列番号11または13）および／またはここに記述したリバースSMNプライマー（例えば、配列番号9または12）および／またはSMNプローブ（例えば、配列番号10）とを、例えばRT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法のための適用可能な構成要素とともに、接触させる工程、および、(c) SMN 1遺伝子および／またはSMN 2遺伝子から転写されSMN 1および／またはSMN 2のエクソン

7を含んでいるmRNAの量、および、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量を検出する工程、を含んでなり、ここで、(1)(i)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、増加していること、および、(ii)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、減少していることが、当該患者が当該化合物に対して応答性であることを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益であり得るか有益であるか、および／または、治療的価値を有することを示し、および、(2)(i)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないこと、および、(ii)当該患者のサンプルにおける、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量が、当該化合物の投与前または一回投与量のある所定回分投与する前、またはある所定のより早い日付より前の患者からの類似のサンプル（例えば、同じタイプの組織サンプルからの）における、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されSMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量に対して、変化がないか実質的な変化がないことが、当該患者が当該化合物に対して応答性でないことを示し、および、当該化合物が当該患者に対して有益および／または治療的に有用ではないことを示す。一部の実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）の投与の後、1日、2日、3日、4日、5日、7日、14日、28日、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、またはより後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）を、1回分、2回分、3回分、4回分、5回分、6回分、7回分、8回分、9回分、10回分、11回分、12回分、13回分、14回分、15回分、16回分、17回分、18回分、19回分、20回分、21回分、22回分、23回分、24回分、25回分またはそれ以上の投与量（ドーズ）、投与の後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、1－5回分、5－10回分、10－15回分、15－20回分、20－30回分、30－40回分、40－50回分、または50－100回分の投与量の、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）の投与後に、モニタリングされる。いくつかの実施形態において、患者の応答は、化合物（例えば、本明細書に記載されているような式(I)の化合物またはその一形態）の連続投与の間または後の、数日間、数週間、数か月間または数年間にわたってモニタリングされる。

【1188】

特定の実施形態において、患者におけるSMAは、両方の染色体上のSMN1遺伝子における、SMN1遺伝子の機能喪失をもたらす、不活性の変異又は欠失により引き起こさ

10

20

30

40

50

れる。

【1189】

〔キット〕

一局面において、本明細書に示されているのは、使用のための取扱説明書と、1つ以上の容器に入っている本明細書に記載のSMNプライマーまたはプローブとを備えている薬学的なキットまたはアッセイキットである。一実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つ以上のSMNリバースプライマー（例えば、配列番号2、9および／または12）および／または1つ以上のSMNフォワードプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11および／または13）と、使用のための取扱説明書とを容器の中に備えている。他の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、SMNリバースプライマー（例えば、配列番号2、9および／または12）、SMNフォワードプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11および／または13）および使用のための取扱説明書を1つの容器の中に備えている。

10

【1190】

一実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、別個の複数の容器の中にある（一方の容器に）SMNリバースプライマー（例えば、配列番号2、9および／または12）、（他方の容器に）SMNフォワードプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11および／または13）と、使用のための取扱説明書を備えている。

【1191】

一部の実施形態において、PCR（例えば、qPCR）、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）またはローリングサークル増幅法に必要な適切な構成要素（例えば、ポリメラーゼ、デオキシヌクレオシド三リン酸塩など）が、そのようなキットに備えられている。いくつかの実施形態において、ハイブリダイゼーションに必要な構成要素が、そのようなキットに備えられている。そのようなプライマーが入っている薬学的なキットまたはアッセイキットは、例えば次の(i)～(iii)のために、PCRおよびRT-PCRに使用され得る。(i)治療薬（例えば、式(I)の化合物またはその一形態）が、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを評価するか、(ii)SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量と、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量とをモニタリングするか、および／または(iii)治療薬（例えば、式(I)の化合物またはその一形態）に対する被験体の反応をモニタリングする。他の実施形態において、上記被験体はヒト被験体である。他の実施形態において、上記ヒト被験体はヒト患者である。一部の他の実施形態において、上記ヒト患者はヒトSMA患者である。

20

30

【1192】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号1に見られる配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号2に見られる配列を有しているリバースプライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、ヒトのSMN1ミニ遺伝子またはSMN2ミニ遺伝子（例えば、本明細書、または参照によってその全体が本明細書に援用される国際公開第2009/151546号もしくは米国特許出願公開第2011/0086833号に記載のミニ遺伝子）によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

40

【1193】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中に

50

ある配列番号7に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号9に見られるヌクレオチド配列を有しているリバープライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子またはSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

【1194】

10

特定の他の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号8に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号9に見られるヌクレオチド配列を有しているリバープライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

【1195】

20

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号7に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、他の容器の中にある配列番号8に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、およびさらなる他の容器の中にある配列番号9に見られるヌクレオチド配列を有しているリバープライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

30

【1196】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号11に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号12に見られるヌクレオチド配列を有しているリバープライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

40

【1197】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号11に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号9に見られるヌクレオチド配列を有しているリバープライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される

50

。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

【1198】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号13に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号12に見られるヌクレオチド配列を有しているリバースプライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

10

【1199】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号13に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号9に見られるヌクレオチド配列を有しているリバースプライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

20

【1200】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号1に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号9に見られるヌクレオチド配列を有しているリバースプライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

30

【1201】

特定の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にある配列番号1に見られるヌクレオチド配列を有しているフォワードプライマー、および他の容器の中にある配列番号12に見られるヌクレオチド配列を有しているリバースプライマーを備えている。一部の実施形態において、これらのプライマーは、内在性のヒトのSMN1遺伝子およびSMN2遺伝子によってコードされているヌクレオチド配列を増幅するための、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）、PCR（例えば、qPCR）またはローリングサークル増幅法に使用される。他の実施形態において、これらのプライマーは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）における、プローブとして使用される。

40

【1202】

他の実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、本明細書に記載のSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）を備えている。他の実施形態において、

50

プローブは、例えばハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、サザンブロットまたはノザンブロット）に、使用される。特定の実施形態において、プローブは、RT-qPCRまたはqPCRに、使用される。一部の実施形態において、PCR（例えば、qPCR）、RT-PCR（例えば、エンドポイントRT-PCRおよび／またはRT-qPCR）またはローリングサークル増幅法に必要な構成要素（例えば、ポリメラーゼ、デオキシヌクレオシド三リン酸塩、プライマー等）が、そのようなキットに備えられている。いくつかの実施形態において、ハイブリダイゼーションに必要な構成要素がそのようなキットに備えられている。

【1203】

一実施形態において、薬学的なキットまたはアッセイキットは、1つの容器の中にあるSMNリバースプライマー（例えば、配列番号2、9または12）、他の容器の中にあるSMNフォワードプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11または13）およびさらなる他の容器の中にあるSMNプローブ（例えば、配列番号3または10）と、使用のための取扱説明書とを備えている。他の実施形態において、1つの容器の中にある1つ以上のSMNリバースプライマー（例えば、配列番号2、9および／または12）、他の容器の中にある1つ以上のSMNフォワードプライマー（例えば、配列番号1、7、8、11および／または13）およびさらなる他の容器の中にある1つ以上のSMNプローブ（例えば、配列番号3および／または10）と、使用のための取扱説明書とを備えている。

【1204】

一部の実施形態において、PCR、RT-PCRまたはローリングサイクル増幅法を実施するために必要な構成要素（例えば、ポリメラーゼ、デオキシヌクレオシド三リン酸塩など）が、そのようなキットに備えられている。そのようなプローブおよび／またはプライマーを含んでいる薬学的なキットまたはアッセイキットは、例えば次の(i)～(iii)のために、PCRおよびRT-PCRに使用され得る。(i) 治療薬（例えば、式(I)の化合物またはその一形態）が、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN1および／またはSMN2のエクソン7の挿入を促進するか否かを評価するか、(ii) SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいるmRNAの量と、SMN1遺伝子および／またはSMN2遺伝子から転写された、SMN1および／またはSMN2のエクソン7を含んでいないmRNAの量とをモニタリングするか、および／または(iii) 治療薬（例えば、式(I)の化合物またはその一形態）に対する被験体の反応をモニタリングする。他の実施形態において、上記被験体はヒト被験体である。他の実施形態において、上記ヒト被験体はヒト患者である。一部の実施形態において、上記ヒト患者はヒトのSMA患者である。

【1205】

他の局面において、本明細書に示されているのは、容器の中にある式(I)の化合物もしくはその一形態、および当該化合物もしくはその一形態の使用のための取扱説明書を備えている薬学的なキットである。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、式(I)の化合物もしくはその一形態および薬学的に許容可能な担体、賦形剤もしくは希釈剤を含んでいる薬学的組成物と、使用のための取扱説明書とを備えている薬学的なキットである。特定の他の実施形態において、本明細書に示されているのは、式(I)の化合物もしくはその一形態の有効量および薬学的に許容可能な担体、賦形剤もしくは希釈剤を含んでいる薬学的組成物と、使用のための取扱説明書とを備えている薬学的なキットである。一実施形態において、使用のための取扱説明書は、以下：式(I)の化合物またはその一形態の被験体に対する、投与量、投与の経路、投与の頻度および投与の副作用の1つ、2つまたはそれ以上について説明している。他の実施形態において、上記被験体はヒト被験体である。他の実施形態において、上記ヒト被験体はヒト患者である。一部の実施形態において、上記ヒト患者はヒトのSMA患者である。

【1206】

本明細書に開示されているように、本明細書に記載のような式(I)の化合物またはそ

10

20

30

40

50

の一形態を調製するための一般的な方法は、標準的な周知の合成方法論を介して利用可能である。出発物質の多くは、市販されているか、または入手可能でない場合、当業者にとって公知の手法を用いた、以下に説明されている経路を用いて調製され得る。本明細書に示されている合成スキームは、前または後の任意の（複数の）ステップありまたはなしにおいて実施され得る、自立していることを目的とする多段の反応ステップを包含している。つまり、本明細書に独立して示されている合成スキームの個々の各反応ステップが、考慮されている。

【1207】

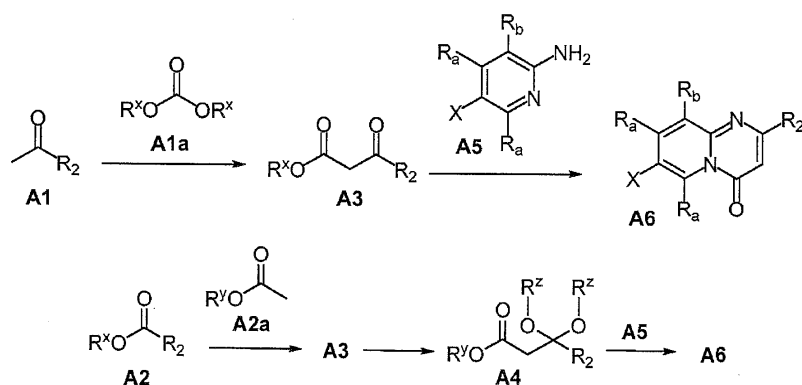
〔一般的な合成方法〕

＜スキーム A＞

R^2 が単環式または二環式のアリール環系、ヘテロシクリル環系またはヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム A に記載の通りに調製され得る。

【1208】

【化231】



【1209】

メチルケトン化合物 A 1 は、塩基（例えば、NaH など）の存在下において、ジアルキルカルボン酸塩化合物 A 1 a (R^x は C_{1-4} アルキルなどである) と、好適な溶媒（例えば、THF など）において反応させられて、化合物 A 3 をもたらす。代替的に、エステル化合物 A 2 は、塩基（例えば、LDA など）の存在下において、酢酸エステル化合物 A 2 a (R^y は C_{1-4} アルキルなどである) と、好適な溶媒（例えば、THF など）において反応させられて、化合物 A 3 をもたらす。化合物 A 3 は、アルコール（例えば、MeOH など）および酸触媒（例えば、p-TsOH など）の存在下において反応させられて、アセタール化合物 A 4 (R^z は C_{1-4} アルキルなどである) をもたらす。化合物 A 3 または化合物 A 4 は、酸（例えば、PPA および p-TsOH など）および好適な溶媒（例えば、DMA など）の存在下において、化合物 A 5 (X は、当業者に公知の手法を用いて出発物質を化合物 A 5 または化合物 A 6 と反応させることによって複数の R^1 官能基置換基をもたらしするために使用され得る種々の反応基を表す) と反応させられて、化合物 A 6 を生じる。

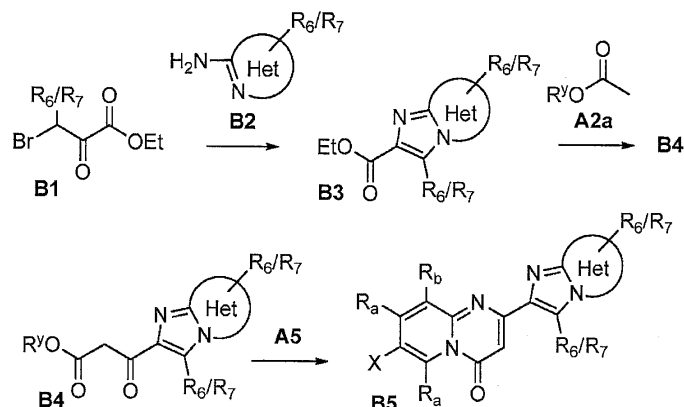
【1210】

＜スキーム B＞

R^2 が単環式または二環式のヘテロシクリル環系またはヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム B に記載の通りに調製され得る。

【1211】

【化 2 3 2】



10

【1 2 1 2】

化合物 B 1 は、任意に置換されているヘテロシクリル環系またはヘテロアリール環系である化合物 B 2 (用語「Het」は、アミジン類似部分 (例えば、これらに限定されないが、2-アミノピリジン、2-アミノピリミジン、2-アミノピラジン、3-アミノピリダジン、2-アミノチアゾール、4-アミノチアゾールおよび4-アミノピリミジンなど) を指す) と、好適な溶媒 (例えば、MeOH など) において反応させられて、化合物 B 3 をもたらす。化合物 B 3 は、塩基 (例えば、LDA など) の存在下において、化合物 A 2 a (R^y は C₁ - 4 アルキルなどである) と、好適な溶媒 (例えば、THF など) において反応させられて、化合物 B 4 を生じる。化合物 B 4 は、酸 (例えば、PPA および p-TsOH など) および好適な溶媒 (例えば、DMA など) の存在下において、化合物 A 5 と反応させられて、化合物 B 5 を生じる。

20

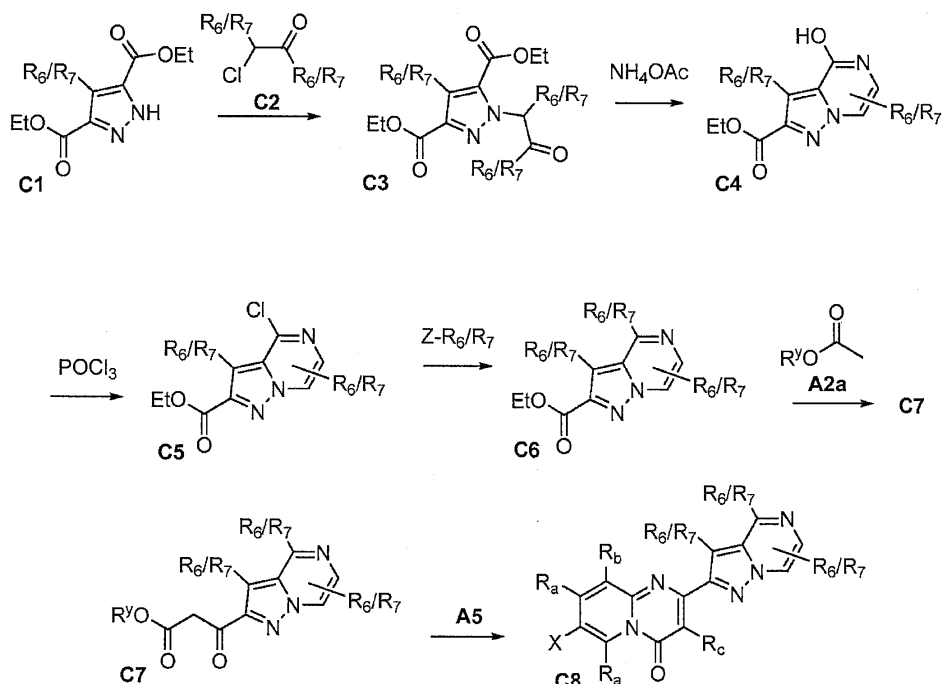
【1 2 1 3】

<スキーム C>

R² が単環式または二環式のヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム C に記載の通りに調製され得る。

【1 2 1 4】

【化 2 3 3】



40

【1 2 1 5】

50

2, 4-ジエステルピラゾール化合物 C 1 は、塩基（例えば、 K_2CO_3 など）および好適な溶媒（例えば、アセトンなど）の存在下において、 α -クロロケトン化合物 C 2 と反応させられて、化合物 C 3 を生じる。化合物 C 3 は、好適な溶媒（例えば、 $AcOH$ など）において、酢酸アンモニウムと反応させられて、化合物 C 4 をもたらす。化合物 C 4 は、塩素化剤（例えば、 $POCl_3$ など）と反応させられて、化合物 C 5 をもたらす。化合物 C 5 は、触媒（例えば、 $Pd(dppf)Cl_2$ など）および塩基（例えば、 K_2CO_3 など）の存在下において、アルキルボロン酸（Z は $B(OH)_2$ および R^Z は C_{1-4} アルキルなどである）またはアルキルボロン酸エステル（Z は $B_2(pin)_2$ （ビス（ピナコラート）ジボロンとも称される）であり、 R^Z は C_{1-4} アルキルなどである）と、好適な溶媒（例えば、DMF など）において反応させられて、鈴木クロスカップリングを受け、化合物 C 6 を生じさせる。化合物 C 6 は、塩基（例えば、LDA など）の存在下において、酢酸エステル化合物 A 2 a（ R^Y は C_{1-4} アルキルなどである）と、好適な溶媒（例えば、THF など）において反応させられて、化合物 C 7 を生じる。化合物 C 7 は、酸（例えば、p-TsOH および PPT など）および好適な溶媒の存在下において、化合物 A 5 と反応させられて、化合物 C 8 を生じる。

10

【1216】

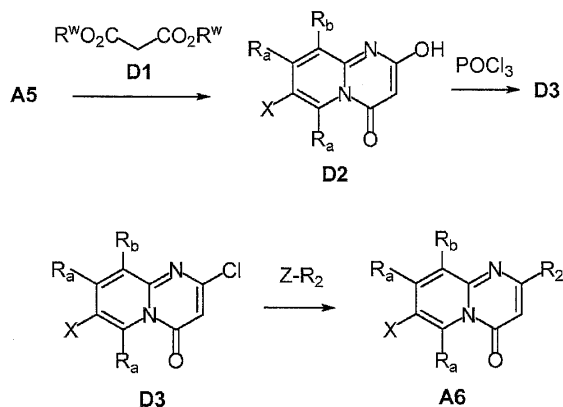
<スキーム D>

R^2 が単環式または二環式のアリール環系またはヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム D に記載の通りに調製され得る。

【1217】

20

【化234】



30

【1218】

化合物 A 5 は、マロン酸エステル化合物 D 1（ R^w は C_{1-4} アルキル、および 2, 4, 6-トリクロロフェニル）と反応させられて、化合物 D 2 を生じる。化合物 D 2 は、塩素化剤（例えば、 $POCl_3$ など）を用いて処理されて、化合物 D 3 をもたらす。化合物 D 3 は、触媒（例えば、 $Pd(dppf)Cl_2$ など）および塩基（例えば、 K_2CO_3 など）の存在下において、 R_2 置換されているアルキルボロン酸（Z は $B(OH)_2$ である）または R_2 置換されているアルキルボロン酸エステル（Z は $B_2(pin)_2$ である）（ R_2 はアリールまたはヘテロアリールである）と、好適な溶媒（例えば、DMF など）において反応させられて、鈴木クロスカップリングを受け、化合物 A 6 を生じさせる。

40

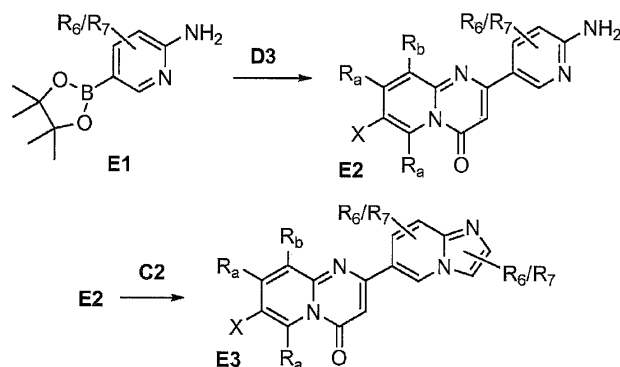
【1219】

<スキーム E>

R^2 が単環式または二環式のヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム E に記載の通りに調製され得る。

【1220】

【化 2 3 5】



10

【1 2 2 1】

化合物 E1 は、触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ など）および塩基（例えば、 K_2CO_3 など）の存在下において、化合物 D3 と、好適な溶媒（例えば、DMF など）において反応させられて、鈴木クロスカップリングを受け、化合物 E2 を生じさせる。化合物 E2 は、好適な溶媒（例えば、DMSO など）において、化合物 C2 と反応させられて、化合物 E3 を生じる。

【1 2 2 2】

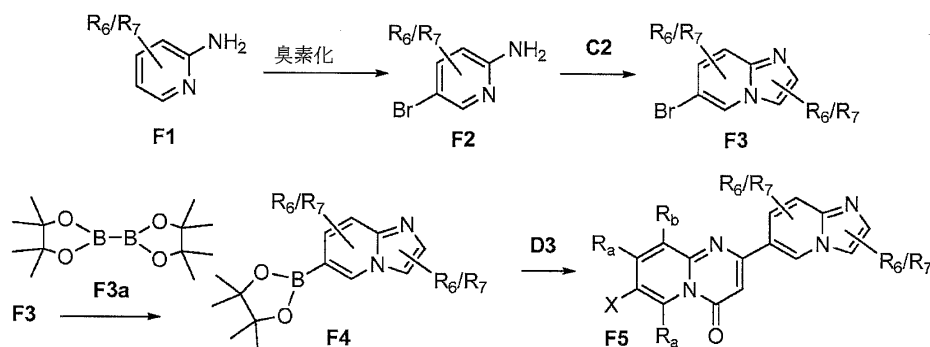
<スキーム F>

R^2 が単環式または二環式のヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム F に記載の通りに調製され得る。

20

【1 2 2 3】

【化 2 3 6】



30

【1 2 2 4】

任意に置換されている 2-アミノピリジン化合物 F1 は、臭素化剤（例えば、 Br_2 および NBS など）を用いて処理されて、化合物 F2 をもたらす。化合物 F2 は、好適な溶媒（例えば、DMSO など）において化合物 C2 と反応させられて、化合物 F3 を生じる。化合物 F3 は、触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ など）および塩基（例えば、KOAc など）の存在下において、化合物 F3a と、好適な溶媒（例えば、アセトニトリル など）において反応させられて、化合物 F4 をもたらす。化合物 F4 は、触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ など）および塩基（例えば、 K_2CO_3 など）の存在下において、化合物 D3 と、好適な溶媒（例えば、DMF など）において反応させられて、鈴木クロスカップリングを受け、化合物 F5 を生じさせる。

40

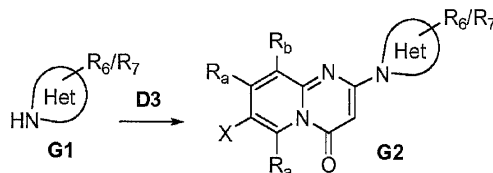
【1 2 2 5】

<スキーム G>

R^2 が単環式または二環式のヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム G に記載の通りに調製され得る。

【1 2 2 6】

【化 2 3 7】



【1 2 2 7】

任意に置換されているアゾール化合物 G 1（用語「Het」は、有効な価数によって許容される箇所に 1 つ、2 つまたは 3 つのさらなる窒素の環要素を必要に応じてさらに含んでいるアゾール環系を指す）は、好適な溶媒（例えば、DMSO など）において、化合物 D 3 と反応させられて、化合物 G 2 をもたらす。

10

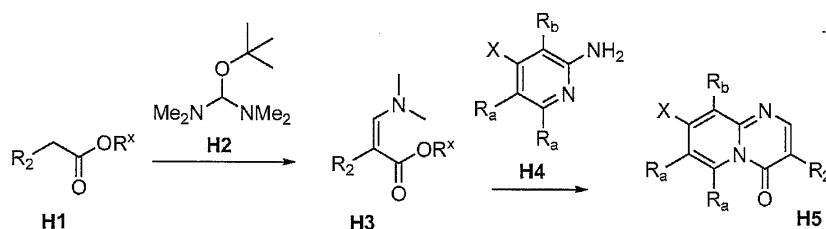
【1 2 2 8】

<スキーム H>

R² が単環式または二環式のアリール環系、ヘテロシクリル環系またはヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム H に記載の通りに調製され得る。

【1 2 2 9】

【化 2 3 8】



20

【1 2 3 0】

化合物 H 1（R² は、単環式または二環式のアリール環系、ヘテロシクリル環系またはヘテロアリール環系である）は、Bredereck's 試薬化合物 H 2（または DMF-DMA など）と反応させられて、化合物 H 3 を形成する。化合物 H 3 は、化合物 H 4（X は、当業者に公知の手法を用いて出発物質を化合物 H 4 または化合物 H 5 と反応させることによって複数の R¹ 官能基置換基をもたらすために使用され得る種々の反応基を表す）と反応させられて、化合物 H 5 をもたらす。

30

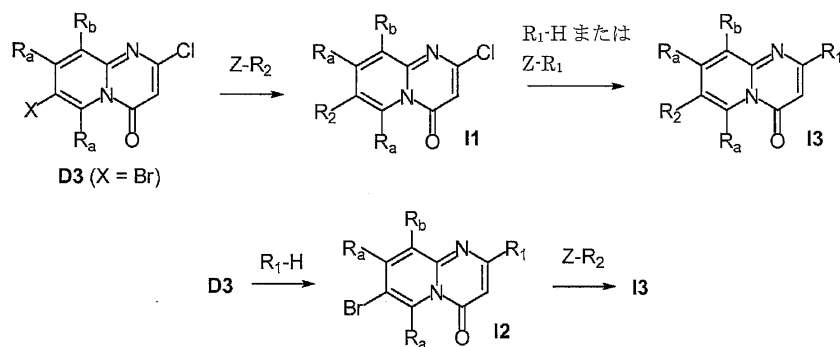
【1 2 3 1】

<スキーム I>

R² が単環式または二環式のアリール環系またはヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム I に記載の通りに調製され得る。

【1 2 3 2】

【化 2 3 9】



40

【1 2 3 3】

化合物 D 3（X は臭素などである）は、触媒（例えば、Pd(dppf)Cl₂ など）

50

および塩基（例えば、 K_2CO_3 など）の存在下において、 R_2 置換されているアルキルボロン酸（ Z は $B(OH)_2$ である）またはアルキルボロン酸エステル（ Z は $B_2(pin)_2$ である）（ R_2 は単環式または二環式のアリール環系またはヘテロアリール環系である）と、好適な溶媒（例えば、DMFなど）において反応させられて、鈴木クロスカップリングを受け、化合物 I 1 をもたらす。化合物 I 1 は、好適な溶媒（例えば、DMSOなど）において、 R_1-H （ R_1 は求核性のアミノ基またはヒドロキシル基などを含んでいる）と反応させられて、化合物 I 3 をもたらす。

【1234】

また、化合物 I 1 は、触媒（例えば、 $Pd(dppf)Cl_2$ など）および塩基（例えば、 K_2CO_3 など）の存在下において、 R_1 置換されているアルキルボロン酸（ Z は $B(OH)_2$ である）またはアルキルボロン酸エステル（ Z は $B_2(pin)_2$ である）と、好適な溶媒（例えば、DMFなど）において反応させられて、鈴木クロスカップリングを受け、化合物 I 3 をもたらす。

【1235】

代替的に、化合物 D 3（ X は臭素などである）は、好適な溶媒（例えば、DMSOなど）において、 R_1-H （ R_1 は求核性のアミノ基またはヒドロキシル基などを含んでいる）と反応させられて、化合物 I 2 をもたらす。化合物 I 2 は、 R_2 置換されているアルキルボロン酸（ Z は $B(OH)_2$ である）またはアルキルボロン酸エステル（ Z は $B_2(pin)_2$ である）と、好適な溶媒（例えば、DMFなど）において反応させられて、鈴木クロスカップリングを受け、化合物 I 3 をもたらす。

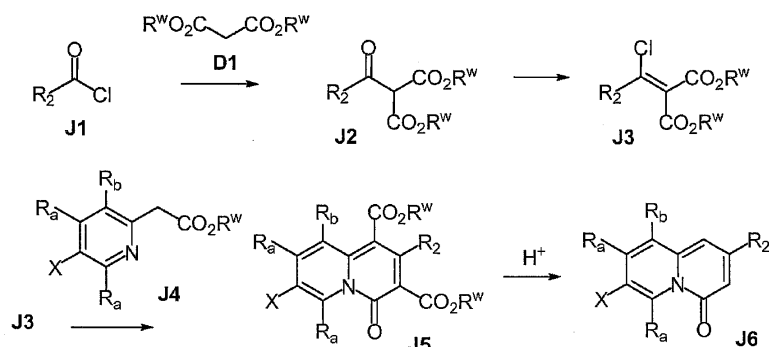
【1236】

<スキーム J>

R^2 が単環式または二環式のアリール環系、ヘテロシクリル環系またはヘテロアリール環系である式 (I) の化合物は、以下のスキーム J に記載の通りに調製され得る。

【1237】

【化240】



【1238】

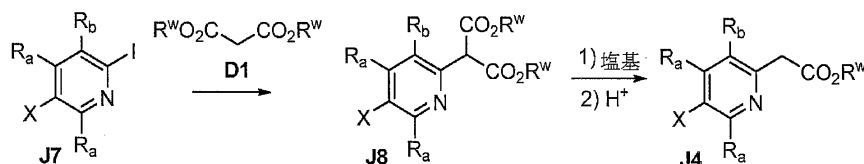
化合物 J 1（ R_2 は、単環式または二環式のアリール環系、ヘテロシクリル環系またはヘテロアリール環系である）は、塩基（例えば、TEAまたはDIEAなど）、ルイス酸（例えば、 $MgCl_2$ など）および好適な溶媒（例えば、ACNなど）の存在下において、マロン酸エステル化合物 D 1 と反応させられて、化合物 J 2 をもたらす。化合物 J 2 は、塩基（例えば、ヒューニッヒ塩基など）の存在下において、塩素化剤（例えば、 $POCl_3$ など）と反応させられて、化合物 J 3 をもたらす。

【1239】

化合物 J 3 は、塩基（例えば、NaHなど）および好適な溶媒（例えば、DMFなど）の存在下において、化合物 J 4（ X は、当業者に公知の手法を用いて好適な出発物質を化合物 J 4、化合物 J 5 または化合物 J 6 と反応させることによって、複数の R_1 官能基置換基をもたらし得る種々の反応性基を表す）と反応させられて、化合物 J 5 を生じる。化合物 J 5 のカルボン酸エステル基は、好適な溶媒（例えば、TFAなど）において、酸性条件下に加水分解されかつ脱炭酸されて、化合物 J 6 を生じさせ得る。

【1240】

【化241】



【1241】

化合物 J 7 (X は、当業者に公知の手法を用いて好適な出発物質を化合物 J 7、化合物 J 8 または化合物 J 4 と反応させることによって、複数の R₁ 官能基置換基をもたらすために使用され得る種々の反応性基を表す) は、塩基 (例えば、CsCO₃ など)、金属触媒 (例えば、CuI など) および配位子 (例えば、2-ニコチン酸など) の存在下において、好適な溶媒 (例えば、1, 4-ジオキサンなど) の存在下において、マロン酸ジエステル化合物 D 1 と反応させられて、ジエステル化合物 J 8 を生じる。化合物 J 8 のカルボン酸エステル基は、好適な溶媒系 (例えば、MeOH および水など) において、塩基 (例えば、NaOH など) を用いて加水分解され、それから好適な溶媒 (例えば、水など) において、酸 (例えば、HCl など) を用いて脱炭酸されかつ酸性化されて、化合物 J 4 を生じさせる。

【1242】

〔特定の合成例〕

より詳細に説明し、かつ理解を助けるために、以下の非限定的な実施例が提示されて、本明細書に記載の化合物の範囲をより十分に例証しており、当該実施例は、その範囲を特に限定するとされるべきではない。現在公知であり得るか、または今後開発され得る、当業者が同定する範囲にある本明細書に記載の化合物のそのような変形物は、本明細書に記載されており、かつ後ほど請求されているような化合物の範囲内にあるとみなされる。これらの実施例は、一部の化合物の調製を例示している。当業者は、これらの実施例に記載されている手法が、当業者によって述べられている通り、合成の実施において十分に機能し、したがってその実施にとっての好ましい様態を構成する手法を意味することを理解する。しかし、多くの変更が、開示されている特定の方法においてなされ得、本明細書の精神および範囲から逸脱することなく同様または類似の結果を依然として達成し得ることを、当業者が十分に理解することは十分に理解される。

【1243】

具体化されている化合物の以下の実施例以外において、明細書および特許請求の範囲に使用されている、成分、反応、条件および実験データなどの数量を表す数字のすべては、そうではないと示されている場合を除いて、用語「約」によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、そのような数字のすべては、反応によってか、または可変の実験条件の結果として得られるべきであると求められている所望の性質に依存して変化し得る近似値を表す。したがって、実験再現性の予想される範囲内において、生じたデータに関して用語「約」は、標準偏差にしたがって平均値から変化し得る与えられたデータについての範囲を指す。さらに、与えられた実験結果について、生じたデータは、有効数字を損なうことなく、データを一貫して与えるために、切り上げられ得るか、または切り下げられ得る。少なくとも、および本願特許請求の範囲についての同等物の教義の適用に限定される試みとしてではなく、各数値パラメータは、有効数字の数および当業者によって使用される端数計算手法を考慮して解釈されるべきである。

【1244】

本明細書の広い範囲を説明する数値範囲および数値パラメータは、近似値であり、後述される実施例に示されている数値は、可能な限り厳密に記録されている。しかし、任意の数値は、それぞれの試験計測に認められる標準偏差から必然的に生じるいくつかの誤差を本来的に含んでいる。

【1 2 4 5】

〔化合物の実施例〕

以上において、および本明細書の全体を通して使用されるとき、以下の略語は、特に断りがない限り、以下の意味を有していると理解される。

【1 2 4 6】

【表 1】

略語	意味
Δ	加熱(化学)または欠失(生物学)
AcOH または HOAc	酢酸
Ac ₂ O	無水酢酸
Ar	アルゴン

【1 2 4 7】

【表 2】

略語	意味	
ACN	アセトニトリル	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフレン	
B(OiPr) ₃	トリイソプロピルボレート	
Boc	tert-ブトキシ-カルボニル	
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカーボネート	
BuOH	n-ブタノール	10
°C	摂氏温度	
CDI	1,1-カルボニルジイミダゾールまたは N,N'-カルボニルジイミダゾール	
(CHO) _n または (HCHO) _n	パラホルムアルデヒド	
d/h/hr/hrs/min/s	日(d)/時間(h、hr または hrs)/分(min)/秒(s)	
DavePhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル	
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン(CH ₂ Cl ₂)	20
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIEA または DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC または EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドハイドロクロライド	30
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
HCOH	ホルムアルデヒド	
iPrI	ヨードプロパン	
JohnPhos	(2-ビフェニル)-ジ-tert-ブチルホスフィン	
KOAc	酢酸カリウム	
LAH	水素化リチウムアルミニウム	40
LC/MS、LCMS または LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミン	
LiHMDS または LHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
MeOH	メタノール	

【1 2 4 8】

【表 3】

略語	意味	
MeI	ヨードメタン	
Me-THF	2-メチルテトラヒドロフラン	
Me ₂ Zn	ジメチル亜鉛	
MnO ₂	二酸化マンガン	
MS	質量分析	
NaH	水素化ナトリウム	10
NaHS	硫化水素ナトリウム	
NaHMDS	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたは ナトリウムヘキサメチルジシラジド	
NaI	ヨウ化ナトリウム	
NaOAc	酢酸ナトリウム	
NaOMe	ナトリウムメトキシド	
NBS	N-ブロモスクシニミド	
NMP	N-メチルピロリドン	20
NMR	核磁気共鳴	
o/n	一晚	
Pd	パラジウム	
Pd/C	パラジウム炭素	
Pd(dba) ₂	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム	
Pd ₂ (dba) ₃ または Pd ₂ dba ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
PdCl ₂ (PhCN) ₂	トランス-ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(II)	
PdCl ₂ (dppf)、PdCl ₂ dppf または Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)	30
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	
Pd(PPh ₃) ₄ または Pd(Ph ₃ P) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 、PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ または PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジク ロライド	
PHBu ₃ BF ₄ または tBu ₃ PHBF ₄	トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート	
PhI	ヨードベンゼン	
PhI(OTFA) ₂	[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン	40
PhMe	トルエン	
Ph-NTf ₂ または PhNTf ₂	N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミ ドとも呼ばれる N-フェニルトリフリミド	
POCl ₃	塩化ホスホリル	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
PPA	ポリリン酸	

【表 4】

略語	意味
PPTs	<i>p</i> -トルエンスルホン酸ピリジニウム
Psi	ポンド毎平方インチ圧力
PyBOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
rt	室温
S-Phos、SPhos または Sphos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフ フェニル
T ₃ P	ポリリン酸無水物
TEA、Et ₃ N または NEt ₃	トリエチルアミン
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシラン
TMSCl	トリメチルクロロシランまたは 塩化トリメチルシリル
TMSOK	トリメチルシラノール酸カリウム
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -ブチル
TsOH、 <i>p</i> -TsOH または <i>p</i> TSA	トシル酸または <i>p</i> -トルエンスルホン酸
xantphos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサン テン

10

20

【1250】

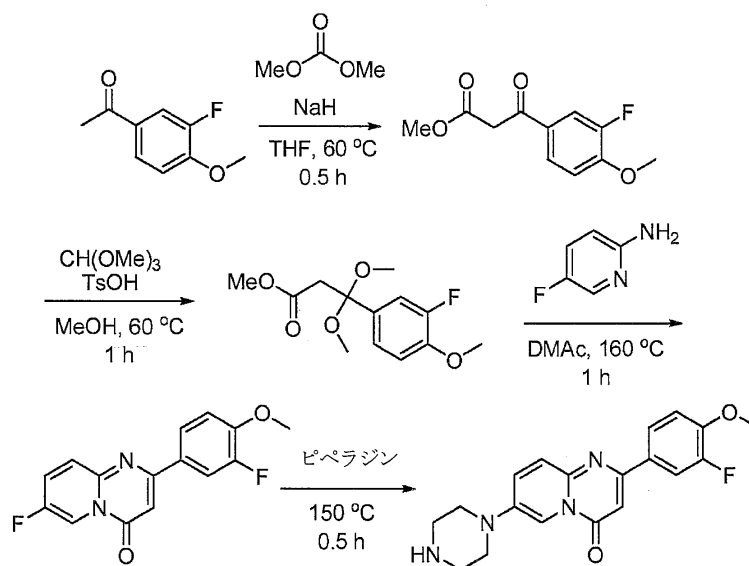
<実施例 1>

Cpd 72 の調製

30

【1251】

【化 242】



40

【1252】

50

ステップA：3'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノン（336mg、2mmol）を、THF（4mL）に溶解させた。溶液に、ジメチルカーボネート（0.42mL、5mmol）および水素化ナトリウム（200mg、5mmol、鉱油における60%分散物）を連続して加えた。混合物を、30分にわたって60℃まで加熱した。混合物を0℃まで冷却した後、残余の水素化ナトリウムを、1NのHCl水溶液（20mL）を用いてクエンチした。混合物を、EtOAc（20mL）を用いて抽出した。有機層を、塩性溶液を用いて洗浄し、Na₂SO₄に通して乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残油物を、ヘキサンにおけるEtOAc（25%）を用いてシリカゲルから溶出させ、淡黄色の油状物として、メチル3-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-3-オキソプロパノエート（405mg、89%）を生じた。MS m/z 227.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.76 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 2.2 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.97 (2H, s), 3.78 (3H, s)。

【1253】

ステップB：メチル3-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-3-オキソプロパノエート（405mg、1.8mmol）を、メタノール（1mL）に溶解させた。溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物（17mg、0.09mmol）を加え、続いてオルトギ酸トリメチル（0.30mL、2.7mmol）を加えた。溶液を、1時間にわたって60℃において攪拌した。揮発性物質を窒素の流れを用いて除去し、粗製のメチル3-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-3,3-ジメトキシプロパノエートを得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7.18-7.15 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.10 (6H, s), 2.98 (2H, s)。

【1254】

ステップC：ステップBからの粗製の材料（1.8mmol）に、5-フルオロピリジン-2-アミン（213mg、1.9mmol）を加えた。混合物を、そのまま1時間にわたって160℃まで加熱して、7-フルオロ-2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（475mg、92%）を得た。MS m/z 289.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.99 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 12.5 Hz, 2.2 Hz), 7.90 (1H, d, 8.5 Hz), 7.88 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, s), 3.99 (3H, s)。

【1255】

ステップD：7-フルオロ-2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（200mg、0.7mmol）を、ジメチルアセトアミド（0.5mL）においてピペラジン（430mg、3.5mmol）と混合した。混合物を、0.5時間にわたって150℃において攪拌し、それからシリカゲルによってクロマトグラフにかけ、CH₂Cl₂における0%~8%のMeOH（3%のNH₃）を用いて溶出した。黄色の粉末として表題の化合物（175mg、71%）を得た。M.P. 191-195℃; MS m/z 355.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.07-8.02 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, s), 3.13 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.88 (4H, m), 2.34 (1H, br s)。

【1256】

後ほど表1に示されている通り、本明細書に記載のさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件を代わりに使用することによって、実施例1にしたがって調製され得る。

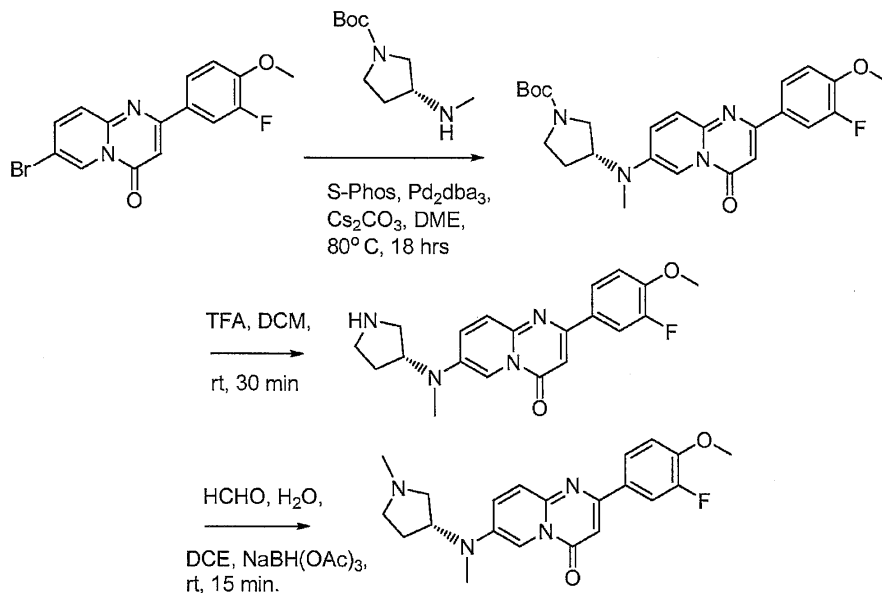
【1257】

<実施例2>

Cpd239の調製

【1258】

【化 2 4 3】



10

【1 2 5 9】

ステップA：7-ブロモ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリ
ド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (250 mg、0.72 mmol)、(R)-tert-ブチル 3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (180 mg、0.90 mmol)、Pd₂dba₃ (61 mg、0.065 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 6'-ジメトキシジフェニル-2-イル) ホスフィン (SPhos、78 mg、0.19 mmol)、Cs₂CO₃ (500 mg、1.53 mmol)、および1, 2-ジメトキシエタン (DME、2.0 mL) の混合物を、18時間にわたって80℃のアルゴン雰囲気下において攪拌した。それから、反応混合物を、CH₂Cl₂/MeOH (9 : 1) を用いて希釈し、それからろ過して、固形物を除去した。ろ過物を、真空下において濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中における10%~20%の
アセトン) による精製、これに続くエーテル洗浄によって、明るい淡褐色の固体として、
(R)-tert-ブチル 3-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレートを生じた。MS m/z 469.0 [M+H]⁺。

20

30

【1 2 6 0】

ステップB：CH₂Cl₂ (2.0 mL) およびTFA (500 μL) における(R)-tert-ブチル 3-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート (130 mg、0.28 mmol) の溶液を、30分にわたって室温において攪拌した。混合物を、1NのNaOH溶液 (50 mL) に注いだ。生成物を、CH₂Cl₂/EtOH (9 : 1) に抽出した。有機層を、真空下において濃縮した。シリ
カゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH=9/1/0.1) に
よって、(R)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (82 mg、79%) を黄色の固体として生じた。MS m/z 369.1 [M+H]⁺。

40

【1 2 6 1】

ステップC：(R)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (45 mg、0.12 mmol)、DCE (500 μL)、ホルムアルデヒド (H₂O における37% w/w、200 μL)、およびNaBH(OAc)₃ (85 mg、0.40 mmol) の混合物を、15分にわたって室温において攪拌した。反応混合物を、K₂CO

50

水溶液に加え、表題の生成物を、 CH_2Cl_2 に抽出した。有機層を、真空下において濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 における10%の MeOH)による精製によって、表題の化合物 (39 mg、85%) をオフホワイトの固体として生じた。M.P. 143-149 °C; MS m/z 383.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.13 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.69 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.93 (3H, s), 2.81 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.49 (m, 1H, $\text{DMSO}-d_6$ により不明瞭), 2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (m, 1H)。

【1262】

後ほど表1に示されている通り、本明細書に記載のさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件を代わりに使用することによって、実施例2にしたがって調製される。

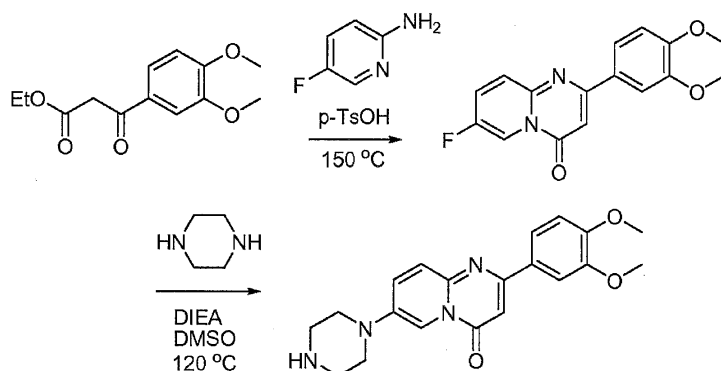
【1263】

<実施例3>

Cpd 6の調製

【1264】

【化244】



【1265】

ステップA: エチル3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソプロパノエート (2.02 g、8.0 mmol)、2-アミノ-5-フルオロピリジン (0.897 g、8.0 mmol) および $p\text{-TsOH}$ (152 mg、0.8 mmol) を、150 °Cで加熱した。混合物を、溶解させ、それから凝固させた。1時間後に、混合物を、室温まで冷却し、 MeCN を用いて洗浄して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (1.356 g、56%) を黄色の固体として得た。MS m/z 367.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.92 (1H, dd, $J = 2.9$ Hz, 4.8 Hz), 8.11-8.07 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06 (1H, s), 6.93 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s)。

【1266】

ステップB: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (1.50 g、5.0 mmol)、ピペラジン (1.29 g、15 mmol)、および DIEA (1.3 mL、7.5 mmol) の、 DMSO (10 mL) における混合物を、120 °Cで加熱した。15時間後に、揮発性物質を除去し、残渣を、 MeCN を用いて洗浄して、黄色の固体として表題の化合物 (1.674 g、91%) を得た。

M.P. 182-184 °C; MS m/z 367.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.20 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 9.8 Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.12 (4H, m), 2.88 (4H, m)。

【1267】

後ほど表1に示されている通り、本明細書に記載のさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件を代わりに使用することによって、実施例3にしたがって調製され得る。

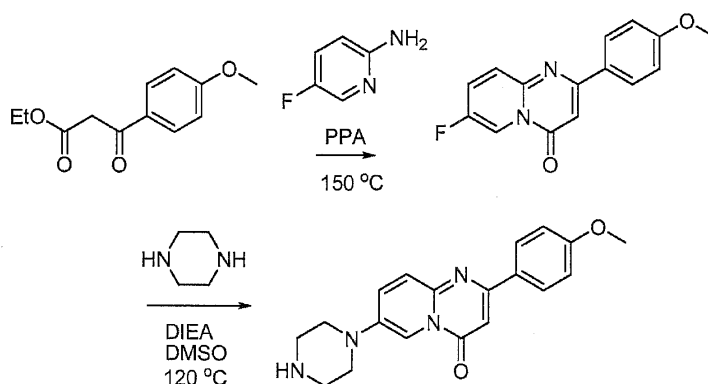
【1268】

<実施例4>

Cpd1の調製

【1269】

【化245】



10

20

【1270】

ステップA：PPA（～5 g）中にエチル3-（3-メトキシフェニル）-3-オキソプロパノエート（2.68 mL、14.0 mmol）および2-アミノ-5-フルオロピリジン（1.12 g、10.0 mmol）を混合した混合物を、120 °Cで加熱した。0.5時間後に、暗紫色の混合物を、室温まで冷却し、氷冷水によって処理した。沈殿物をろ過し、水およびMeCNによって洗浄して、黄色がかった固体として2-（4-メトキシフェニル）-7-フルオロ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（1.758 g、65%）を得た。MS m/z 271.2 [M+H]⁺。

【1271】

ステップB：実施例3のステップBにおける手順にしたがって、DMSO（1 mL）における7-フルオロ-2-（4-メトキシフェニル）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（81 mg、0.3 mmol）およびピペラジン（129 mg、1.5 mmol）から、黄色の固体として表題の化合物（66 mg、66%）を得た。M.P. 182-184 °C；MS m/z 337.3 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.20（1H, d, J = 2.6 Hz），8.16（2H, dd, J = 2.0 Hz, 7.0 Hz），8.05（1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.7 Hz），7.67（1H, d, J = 9.7 Hz），7.05（2H, d, J = 1.9 Hz, 7.0 Hz），6.86（1H, s），3.83（3H, s），3.12（4H, m），2.87（4H, m）。

30

【1272】

後ほど表1に示されている通り、本明細書に記載のさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件を代わりに使用することによって、実施例4にしたがって調製され得る。

40

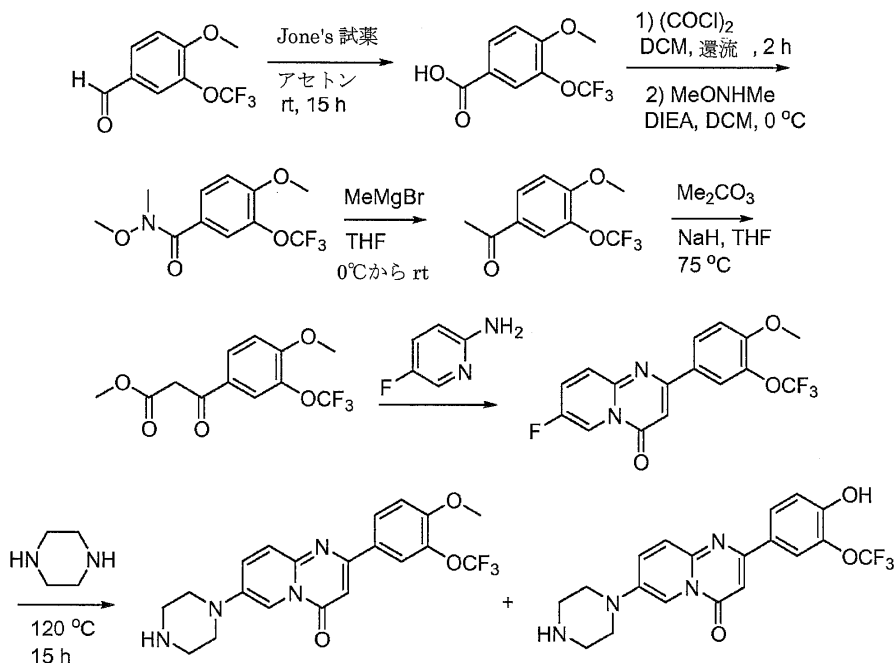
【1273】

<実施例5>

Cpd81およびCpd82の調製

【1274】

【化 2 4 6】



10

【1 2 7 5】

20

ステップA：4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド（1.0 g、4.5 mmol）の、アセトン（30 mL）における溶液に、Jones's試薬（5 mL）を加えた。15時間にわたる室温における攪拌後に、メタノール（2 mL）を加え、混合物をろ過した。ろ過物を濃縮し、EtOAcに溶解させ、水によって洗浄した。有機物を乾燥させ、濃縮して、4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸（1.02 g、96%）を白色の固体として得た。MS m/z 235.2 $[M-H]^-$ 。

【1 2 7 6】

ステップB：DCM（10 mL）における4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸（1.02 g、4.32 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（5 mL）を加えた。6時間にわたる還流後に、溶液を濃縮して、4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロライドを得た。粗製の酸塩化物を、DCM（10 mL）に溶解させ、0 °Cまで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（1.56 mL、9.0 mmol）およびN, O-ジメチルヒドロキシルアミン（0.658 g、6.7 mmol）を加えた。2時間にわたる室温における攪拌後に、混合物を水によって洗浄した。有機物を乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー（CH₂Cl₂における5%のEtOAc）にかけて、4-ジメトキシ-N-メチル-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド（0.58 g、48%）を琥珀色の油状物として得た。

30

【1 2 7 7】

ステップC：THF（8 mL）における4-ジメトキシ-N-メチル-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド（0.58 g、2.08 mmol）の溶液に、MeMgBr（3.0 M、0.83 mL、2.5 mmol）を加えた。15時間にわたる室温における攪拌後に、溶液を水によって洗浄した。有機物を乾燥させ、濃縮して、11-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン（0.45 g、96%）を白色の固体として得た。

40

【1 2 7 8】

ステップD：粗製の1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)エタノン（0.45 g、2.0 mmol）およびジメチルカーボネート（1.5 mL、18.2 mmol）の、THF（8 mL）における溶液に、室温においてNaH（60%、0.44 g、10.9 mmol）を加えた。20分にわたる75 °Cにおける加熱後に、混合物を、NH₄Cl（satd.）によってクエンチした。混合物のpHを、1 NのHClによって

50

中性に調整した。混合物を、EtOAcによって抽出した。有機物を、乾燥させ、濃縮して、メチル 3-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロパノエートを得た。MS m/z 299.1 $[M+H]^+$ 。粗製の生成物を、次のステップに直接使用した。

【1279】

ステップE：ステップDからのメチル 3-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロパノエート (2 mmol)、p-TsOH (38 mg、0.2 mmol)、およびトリメトキシメタンの、MeOH (4 mL) における溶液を、60℃で加熱した。1時間後に、揮発性物質を除去し、2-アミノ-5-フルオロピリジン (0.224 g、2.0 mmol) を加えた。混合物を、1時間にわたって150℃で加熱し、室温まで冷却し、MeCNによって洗浄して、7-フルオロ-2-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (146 mg、21%) を得た。MS m/z 355.1 $[M+H]^+$ 。

10

【1280】

ステップF：7-フルオロ-2-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (71 mg、0.2 mmol)、ピペラジン (38 mg、0.4 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (69 μ L、0.4 mmol) の、DMSO (0.5 mL) における混合物を、120℃で加熱した。15時間後に、揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフィー (DCM における20%のMeOH) にかけて、2つの生成物を得た。

20

【1281】

Cpd 81 (8 mg、9%) を黄色の固体として得た。M.P. 158-162 °C; MS m/z 421.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.8 Hz), 8.19 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.07 (4H, m), 2.50 (4H, m, DMSO- d_6 により不明瞭);

そして、Cpd 82 (9 mg、11%) を黄色の固体として得た。M.P. 245-248 °C; MS m/z 407.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, m), 8.07-8.03 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.87 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m)。

30

【1282】

後ほど表1に示されている通り、本明細書に記載のさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件を代わりに使用することによって、実施例5にしたがって調製され得る。

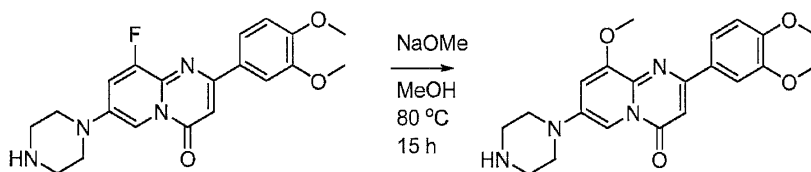
【1283】

<実施例6>

Cpd 70 の調製

【1284】

【化247】



40

【1285】

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-フルオロ-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (38 mg、0.1 mmol、実施例3のステップAおよびBにおける手順にしたがって調製された) の、MeOH (0.5 mL) における懸濁液に、NaOMe (MeOH における 0.5 M、1 mL、0.5 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。その後、反応混合物を150℃で1時間加熱し、室温まで冷却し、MeCNによって洗浄して、7-フルオロ-2-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (146 mg、21%) を得た。MS m/z 355.1 $[M+H]^+$ 。

50

o 1) を加えた。15 時間にわたる 80 °C における加熱後に、揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフィー (10 ~ 15 % の MeOH / CH₂Cl₂) にかけて、表題の化合物 (18 mg、45 %) を黄色の固体として得た。M.P. 185-187 °C; MS m/z 397.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.20 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.80 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.89 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.30 (4H, m), 2.98 (4H, m)。

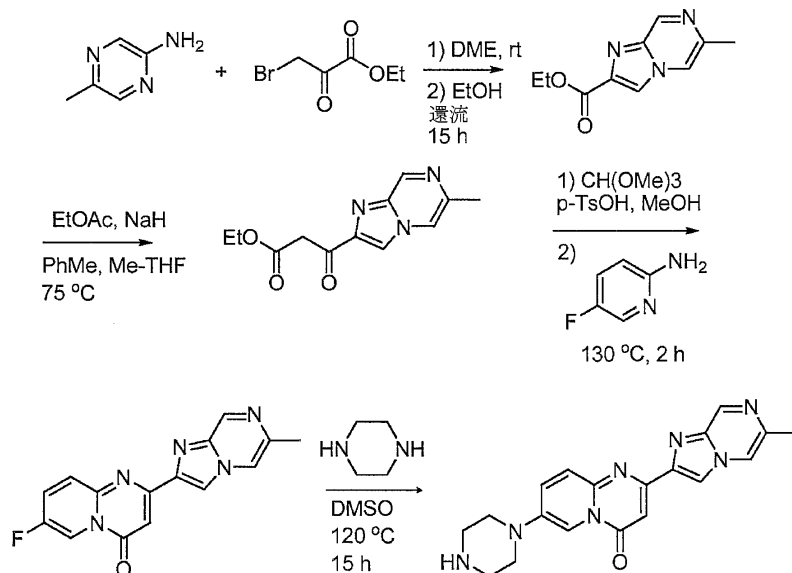
【1286】

<実施例 7>

Cpd 74 の調製

【1287】

【化248】



【1288】

ステップ A: 2-アミノ-5-メチルピラジン (1.09 g、10 mmol) の、DME (10 mL) における溶液に、エチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノエート (1.57 mL、12.5 mmol) を加えた。混合物を、45 分にわたって室温において攪拌した。沈殿物を、ろ過し、Et₂O によって洗浄し、乾燥させて、黄色の固体を得た。固体を、EtOH (20 mL) に懸濁させ、90 °C で加熱した。1.5 時間後に、生じた褐色の固体を、濃縮し、pH 7 に調整した。混合物を、EtOAc を用いて抽出した。有機物を濃縮し、残渣を、粉末にし、MeCN によって洗浄して、エチル 6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (0.993 g、48 %) を褐色の固体として得た。MS m/z 206.2 [M+H]⁺。

【1289】

ステップ B: エチル 6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (0.971 g、4.73 mmol) および EtOAc (0.98 mL、10 mmol) の、トルエン (2 mL) および Me-THF (8 mL) における溶液に、室温において NaH (60 %, 0.503 mg、12.6 mmol) を加えた。30 分にわたる 70 °C における加熱後に、混合物を、室温まで冷却し、氷を用いてクエンチさせ、1 N の HCl を用いて pH 7 に調整し、EtOAc を用いて抽出した。有機物を、混合し、乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、エチル 3-(6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル)-3-オキソプロパノエート (0.93 g、78 %) を褐色がかった油状物として得た。

【1290】

ステップ C: 実施例 1 のステップ B における手順にしたがって、MeOH (10 mL) 中のエチル 3-(6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル)-3-オキソ

10

20

30

40

50

プロパノエート (0.913 g、3.7 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (70 mg、0.37 mmol) およびオルトギ酸トリメチル (0.81 mL、7.4 mmol) から、次のステップに直接に使用されるケタールを生成した。

【1291】

ステップD：実施例1のステップCにおける手順にしたがって、粗製のジメトキシプロパノエート (ステップCから) および2-アミノ-5-フルオロ-ピリジン (0.422 g、3.7 mmol) から、7-フルオロ-2-(6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (0.344 g、31%) を褐色がかった固体として得た。MS m/z 295.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.09 (1H, s), 8.97-8.96 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.15-8.11 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 7.08 (1H, s), 2.42 (3H, s)。

10

【1292】

ステップE：実施例3のステップBにおける手順にしたがって、DMSO (0.5 mL) における7-フルオロ-2-(6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (59 mg、0.2 mmol) およびピペラジン (52 mg、0.6 mmol) から、表題の化合物 (28 mg、39%) を黄色の固体として得た。M.P. 221-225 °C; MS m/z 362.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.00 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.90 (4H, m), 2.44 (3H, s)。

20

【1293】

後ほど表1に示されている通り、本明細書に記載のさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件を代わりに使用することによって、実施例7にしたがって調製され得る。

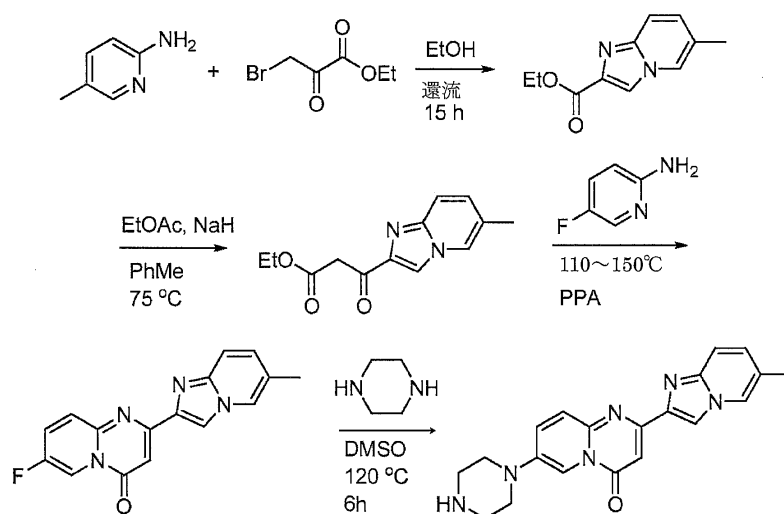
【1294】

<実施例8>

Cpd 29の調製

【1295】

【化249】



30

40

【1296】

ステップA：実施例7のステップAにおける手順に従って、MeOH (50 mL) 中の2-アミノ-5-メチルピリジン (5.41 g、50 mmol) およびエチル 3-プロモ-2-オキシプロパノエート (7.0 mL、50 mmol) から、エチル 6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (9.50 g、93%) を褐色がかった固体として得た (9.50 g、93%)。MS m/z 205.1 [M+H]⁺。

50

【1297】

ステップB：実施例7のステップBにおける手順に従って、トルエン（5 mL）中のエチル6-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-カルボキシレート（0.55 g、2.5 mmol）、EtOAc（0.29 mL、5.0 mmol）およびNaH（60%、0.20 g、5 mmol）から、エチル3-（6-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル）-3-オキソプロパノエートを黄色の固体として得た（0.62 g、100%）。MS m/z 243.1 [M+H]⁺。

【1298】

ステップC：実施例4のステップAにおける手順に従って、PPA（～5 g）中のエチル3-（6-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル）-3-オキソプロパノエート（246 mg、1.0 mmol）および2-アミノ-5-フルオロピリジン（334 mg、1.2 mmol）から、7-フルオロ-2-（6-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル）-4H-ピリド〔1, 2-a〕ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た（17 mg、6%）。MS m/z 295.2 [M+H]⁺。

10

【1299】

ステップD：実施例3のステップBにおける手順に従って、DMSO（10 mL）中の7-フルオロ-2-（6-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル）-4H-ピリド〔1, 2-a〕ピリミジン-4-オン（17 mg、0.06 mmol）およびピペラジン（30 mg、0.3 mmol）から、表題の化合物を薄茶色の固体として得た（19 mg、83%）。M.P. 193-198 °C；MS m/z 361.3 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.48（1H, s），8.41（1H, s），8.25（1H, d, J = 2.6 Hz），8.06（1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.7 Hz），7.66（1H, d, J = 9.7 Hz），7.55（1H, d, 9.3 Hz），7.18（1H, d, J = 9.3 Hz），6.96（1H, s），3.23（4H, m），3.01（4H, m），2.29（3H, s）。

20

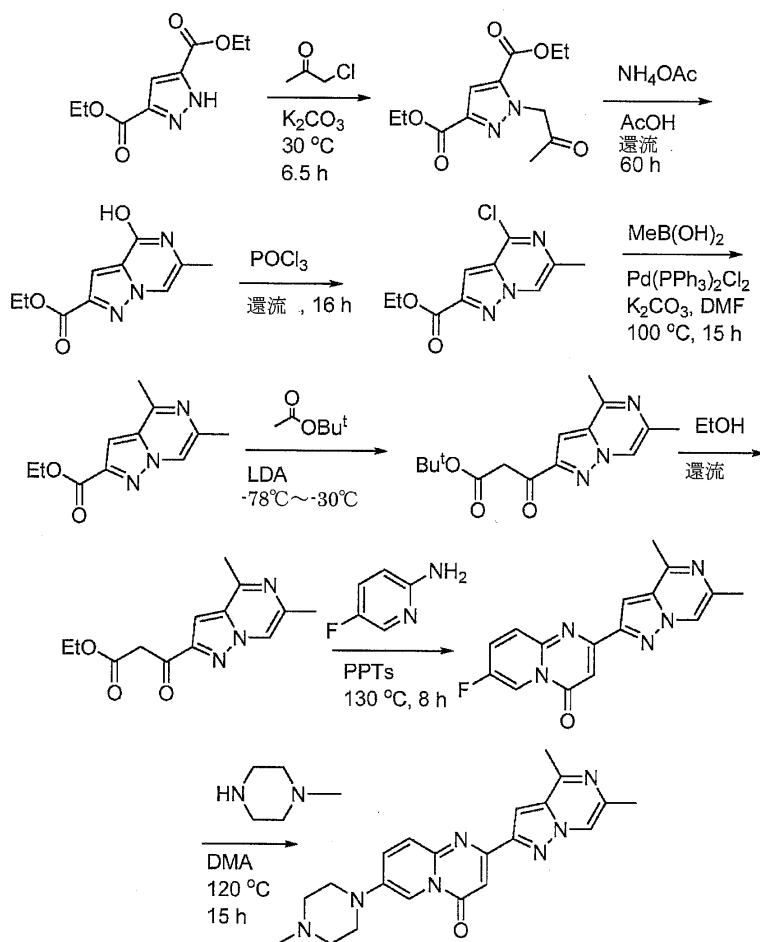
【1300】

<実施例9>

Cpd170の調製

【1301】

【化 2 5 0】



10

20

【1 3 0 2】

ステップA：ジエチル1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート（10.0 g、47 mmol）およびクロロアセトン（3.76 mL、47 mmol）のアセトン（200 mL）溶液に、炭酸カリウム（7.2 g、52 mmol）を添加した。30 °Cで6時間加熱した後、この混合物を濃縮して、揮発性物質を除去した。残渣をEtOAcに加え、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、ジエチル1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレートを薄茶色の固体として得た。これを次のステップで直接用いた。MS m/z 269.1 [M+H]⁺。

30

【1 3 0 3】

ステップB：ジエチル1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート（～47 mmol）の酢酸（300 mL）溶液に、酢酸アンモニウム（72 g、940 mmol）を添加した。48時間還流した後、この混合物を最小の体積まで濃縮し、水で希釈した。沈殿物を濾過し、水およびMeCNで洗浄して、エチル4-ヒドロキシ-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレートを黄褐色の固体として得た（6.7 g、64%）。MS m/z 222.1 [M+H]⁺。

40

【1 3 0 4】

ステップC：POCl₃（80 mL）中のエチル4-ヒドロキシ-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（7.18 g、32.5 mmol）の混合物を15時間還流した。黒っぽい混合物を濃縮し、MeCNで洗浄して、エチル4-クロロ-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（5.197 g）をオフホワイトの固体として得た。濾液を濃縮し、クロマトグラフィーに供して、さらなる1.42 gの生成物を得た（6.617 g、85%）。MS m/z 240.1 [M+H]⁺, 242.1 [M+2+H]⁺。

50

【1305】

ステップD: DMF (100 mL) 中のエチル4-クロロ-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレート (5.197 g、21.7 mmol)、MeB(OH)₂ (3.90 g、65.1 mmol)、K₂CO₃ (14.8 g、107.5 mmol) および Pd(PPh₃)₂Cl₂ (456 mg、0.65 mmol) の混合物を脱気して、N₂ 下で15時間加熱した。この混合物をロトバップ (rotovap) で濃縮して大部分のDMFを除去し、水で洗浄した。残渣をクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の2%~5% MeOH) に供して、エチル4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレートを黄色の固体として得た (3.90 g、82%)。MS m/z 220.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (1H, s), 7.49 (1H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.70 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

10

【1306】

ステップE: -78℃において、t-ブチルアセテート (1.63 mL、12.1 mmol) の THF (50 mL) 溶液に LDA (1.5 M、0.97 mL、14.5 mmol) を添加した。0.5時間後、-30℃において、この溶液を、エチル4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレート (1.33 g、6.07 mmol) の THF (100 mL) 溶液にカニユール挿入した。1時間後、この混合物を pH 5~6 に調節した飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (2%~4% MeOH/CH₂Cl₂) に供し、t-ブチル3-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-3-オキソプロパノエートを黄色の油状物として得た (1.696 g、97%)。MS m/z 290.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (1H, s), 7.50 (1H, s), 4.02 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.38 (9H, s)。

20

【1307】

ステップF: t-ブチル3-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-3-オキソプロパノエート (4.86 g、16.8 mmol) の EtOH (30 mmol) 溶液を、蓋をしたチューブ中で、120℃で加熱した。1時間後、この溶液を室温まで冷却し、揮発性物質を除去して、エチル3-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-3-オキソプロパノエートを黄色の固体として得た (4.44 g、98%)。MS m/z 262.2 [M+H]⁺。

30

【1308】

ステップG: 2-アミノ-5-フルオロ-ピリジン (134 mg、1.2 mmol)、エチル3-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-3-オキソプロパノエート (261 mg、1.0 mmol) および PPTs (12.6 mg、0.05 mmol) の混合物を130℃で加熱した。8時間後、この混合物を室温まで冷却し、クロマトグラフィーにかけて、2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] プリミジン-4-オンを黄色の固体として得た (220 mg、71%)。MS m/z 310.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97-8.95 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.16-8.12 (1H, m), 7.87-7.85 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.03 (1H, s), 2.73, (3H, s), 2.43 (3H, s)。

40

【1309】

ステップH: 実施例3のステップBの手順に従って、DMA (1.0 mL) 中の2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] プリミジン-4-オン (309 mg、1.0 mmol) およびピペラジン (1.1 mL、10 mmol) から、表題の化合物を黄色の固体として得た (313 mg、80%)。M.P. 254-256℃; MS m/z 390.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.54 (1H, s), 6.95 (1H, s), 3.25 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.51 (4H, m, DMSO-d₆により不明瞭), 2.43 (3H, s), 2.25 (3H, s)。

【1310】

50

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例 9 に従って調製され得る。

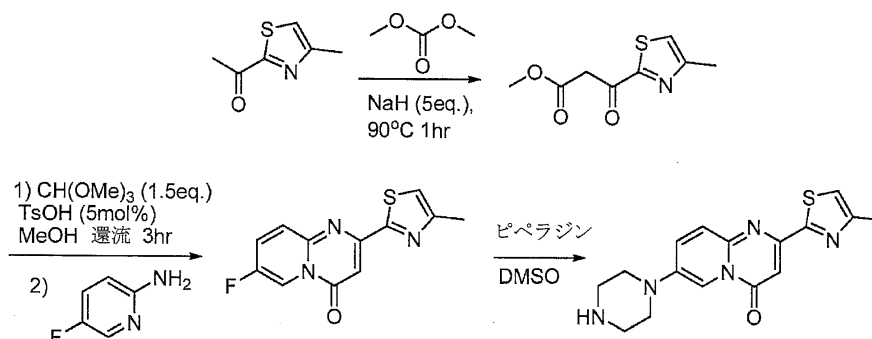
【1311】

<実施例 10>

Cpd 163 の調製

【1312】

【化 251】



10

【1313】

ステップ A：実施例 5 のステップ E の手順に従って、2-アセチル-4-メチルチアゾール (706 mg、5 mmol)、ジメチルカーボネート (15 mL、178 mmol) および NaH (鉱油中に 60% 分散、1.14 g、28.5 mmol) から、メチル 3-(4-メチルチアゾール-2-イル)-3-オキソプロパノエートを得た。粗生成物を次のステップで直接用いた。MS m/z 200.1 [M+H]⁺。

20

【1314】

ステップ B：実施例 1 のステップ B の手順に従って、MeOH (1.5 mL) 中の 3-(4-メチルチアゾール-2-イル)-3-オキソプロパノエート (199 mg、1.0 mmol)、オルトギ酸トリメチル (0.25 mL、2.25 mmol) およびトルエンスルホン酸一水和物 (14.3 mg、0.075 mmol) から、ジメトキシプロパノエートを得た。

30

【1315】

ステップ C：実施例 1 のステップ C の手順に従って、DMA (1.5 mL) 中のステップ B からのジメトキシプロパノエートおよび 2-アミノ-4-フルオロピリジン (201.8 mg、1.8 mmol) から、7-フルオロ-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (175.5 mg、67%) を得た。MS m/z 262.1 [M+H]⁺。

【1316】

ステップ D：実施例 3 のステップ B の手順に従って、DMSO (0.8 mL) 中の 7-フルオロ-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (52.2 mg、0.2 mmol) およびピペラジン (86 mg、1 mmol) から、表題の化合物を得た (20 mg、30%)。M.P. 142-147 °C; MS m/z 328.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 18.6 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 7.73 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.56 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 2.67-2.69 (2H, m), 2.47 (3H, s)。

40

【1317】

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例 10 に従って調製され得る。

【1318】

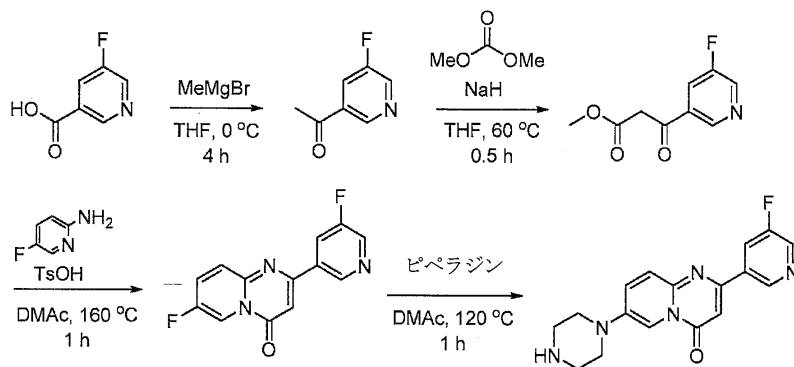
50

<実施例 11>

Cpd 92 の調製

【1319】

【化252】



10

【1320】

ステップA：5-フルオロニコチン酸（1.0 g、7.1 mmol）をTHF（10 mL）中に溶解し、0 °Cに冷却した。この溶液に、1.4 MのメチルマグネシウムブロマイドのTHF：トルエン（3：1）溶液（11.2 mL、15.6 mmol）を滴下して添加した。この溶液を室温まで温めた。この溶液を室温で4時間攪拌し、その後1 NのHCl水溶液（50 mL）をゆっくり添加した。この混合物を、EtOAc（200 mL）および1 NのNaOH水溶液（200 mL）中に分画した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカ上でクロマトグラフィーに供し、ヘキサン中のEtOAc（0%～50%）で溶出して、1-（5-フルオロピリジン-3-イル）エタノンを白色の粉末として得た（290 mg、29%）。

20

【1321】

ステップB：実施例5のステップDの手順に従って、THF（6 mL）中のステップAからのメチルケトン（0.44 mL、5.25 mmol）および水素化ナトリウム（210 mg、鉍油中に60%分散、5.25 mmol）から、メチル3-（5-フルオロピリジン-3-イル）-3-オキソプロパノエートをオフホワイトの粉末として得た（278 mg、67%）。

30

【1322】

ステップC：メチル3-（5-フルオロピリジン-3-イル）-3-オキソプロパノエート（138 mg、0.7 mmol）を、ジメチルアセトアミド（0.5 mL）中の5-フルオロピリジン-2-アミン（90 mg、0.8 mmol）およびトルエンスルホン酸一水和物（6 mg、0.03 mmol）と合わせた。この混合物を160 °Cで1時間加熱した。混合物を120 °Cまで冷却し、ピペラジン（300 mg、3.5 mmol）を添加した。混合物を120 °Cで1時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂中のシリカ上にロードし、CH₂Cl₂中の0%～8% MeOH（3% NH₃）で溶出した。表題の化合物を黄色の粉末として得た（37 mg、16%）。M.P. 201-208 °C；MS m/z 326.2 [M+H]⁺；¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.25 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 8.22 (1H, d, 2.7 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.37 (1H, br s)。

40

【1323】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例11に従って調製され得る。

【1324】

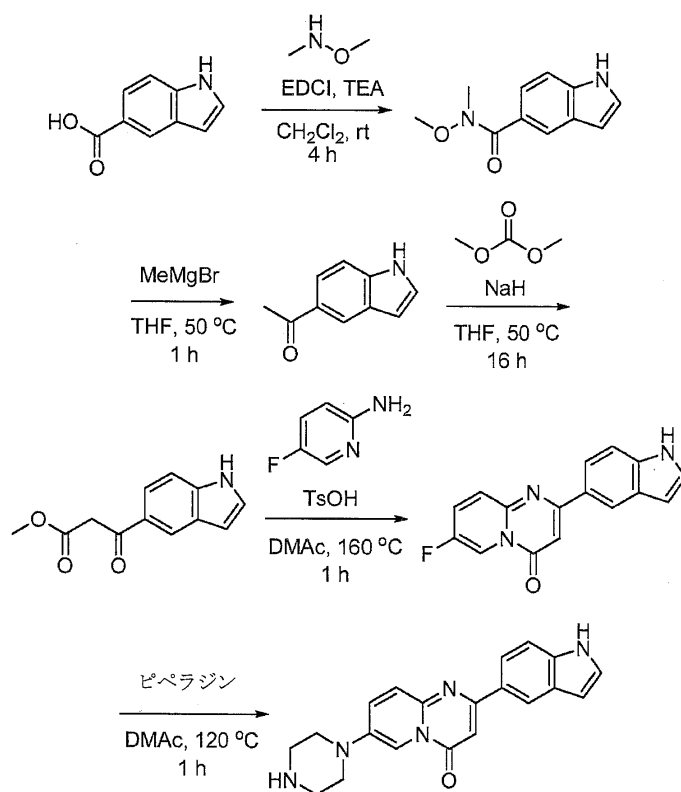
<実施例 12>

Cpd 98 の調製

50

【1325】

【化253】



10

20

【1326】

ステップA：1H-インドール-5-カルボン酸（1.0 g、6.2 mmol）を、 CH_2Cl_2 （12 mL）中のN，O-ジメチルヒドロキシルアミンハイドロクロライド（907 mg、9.3 mmol）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミドハイドロクロライド（1.78 g、9.3 mmol）およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（3.2 mL、18.6 mmol）と合わせた。室温で4時間攪拌した後、混合物をHCl水溶液（1 N、20 mL）で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を次のステップで直接用いた。

30

【1327】

ステップB：ステップAからの粗生成物をTHF（20 mL）に溶解させた。この溶液に、1.4 MのメチルマグネシウムブロマイドのTHF：トルエン（3：1）溶液（11.2 mL、15.6 mmol）を滴下して添加した。この溶液を室温まで温めた。この溶液を50 °Cで1時間攪拌し、その後1 NのHCl水溶液（50 mL）をゆっくり添加した。混合物を、EtOAc（200 mL）および1 NのNaOH水溶液（200 mL）中で分画した。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカ上でクロマトグラフィーに供し、ヘキサン中のEtOAc（0%～50%）で溶出して、1-（1H-インドール-5-イル）エタノン白色の粉末として得た（323 mg、33%）。

40

【1328】

ステップC：実施例5のステップEの手順に従って、THF（6 mL）中のステップBからのメチルケトン、ジメチルカーボネート（0.46 mL、5.5 mmol）および水素化ナトリウム（220 mg、鉍油中に60%分散、5.5 mmol）から、メチルメチル3-（1H-インドール-5-イル）-3-オキソプロパノエートをオフホワイトの粉末として得た（120 mg、27%）。MS m/z 216.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【1329】

ステップD：実施例11のステップCの手順に従って、ジメチルアセトアミド（0.5

50

mL) 中のメチル 3-(1H-インドール-5-イル)-3-オキソプロパノエート (98 mg、0.45 mmol)、5-フルオロピリジン-2-アミン (56 mg、0.5 mmol)、トルエンスルホン酸一水和物 (9 mg、0.05 mmol) およびピペラジン (194 mg、2.25 mmol) から、表題の化合物をオフホワイトの粉末として得た (40 mg、26%)。M.P. 266-272 °C。MS m/z 346.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 11.3 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.90 (1H, s), 6.57 (1H, m), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.36 (1H, br s)。

【1330】

10

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例 12 に従って調製され得る。

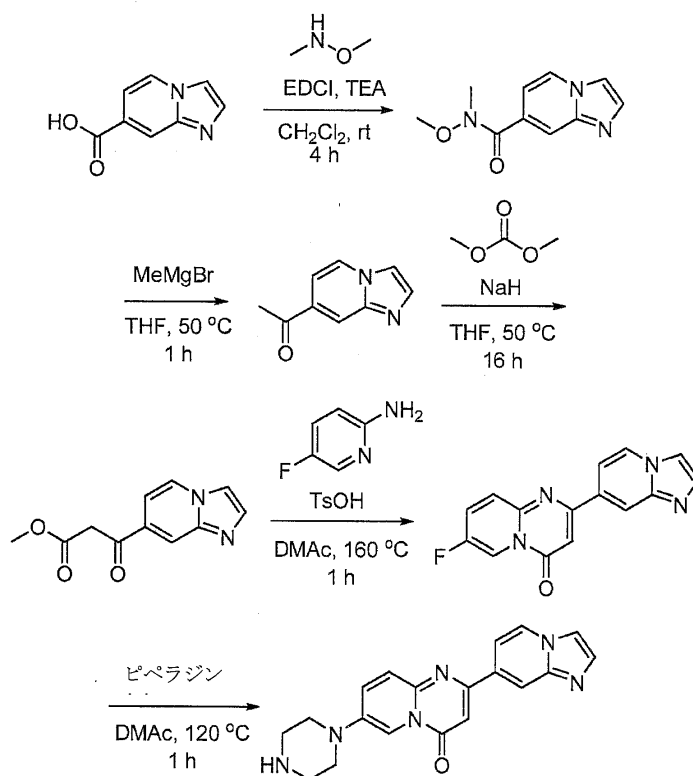
【1331】

<実施例 13>

Cpd 107 の調製

【1332】

【化 254】



20

30

【1333】

40

ステップ A: 実施例 12 のステップ A の手順に従って、CH₂Cl₂ (12 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (1.0 g、6.2 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンハイドロクロライド (907 mg、9.3 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドハイドロクロライド (1.78 g、9.3 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.2 mL、18.6 mmol) から、N-メトキシ-N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキサミドを得た (505 mg、40%)。

【1334】

ステップ B: 実施例 12 のステップ B の手順に従って、THF (10 mL) 中のステップ A からの生成物 (505 mg、2.5 mmol)、メチルマグネシウムブロマイド (3

50

． 6 mmol) から、1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)エタノン (275 mg、70%) を得た。

【1335】

ステップC：実施例5のステップEの手順に従って、THF (5 mL) 中のステップBからのメチルケトン (275 mg、1.7 mmol)、ジメチルカーボネート (0.35 mL、4.25 mmol) および水素化ナトリウム (170 mg、鉍油中に60%分散、4.25 mmol) から、メチル3-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)-3-オキソプロパノエートをオフホワイトの粉末として得た (215 mg、58%)。

【1336】

ステップD：実施例11のステップCの手順に従って、ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中のメチル3-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)-3-オキソプロパノエート (215 mg、1.0 mmol)、5-フルオロピリジン-2-アミン (123 mg、1.1 mmol)、トルエンスルホン酸一水和物 (19 mg、1.0 mmol) およびピペラジン (430 mg、5 mmol) から、表題の化合物をオフホワイトの粉末として得た (40 mg、12%)。M.P. 258-270 °C; MS m/z 347.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DM SO-d₆, 500 MHz): δ 8.65 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.7 Hz), 8.06 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 2.7 Hz), 7.71 (1H, s), 7.10 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.34 (1H, br s)。

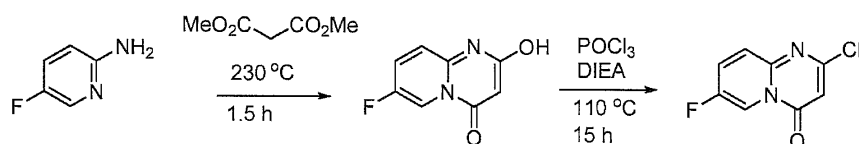
【1337】

<実施例14>

Cpd171の調製

【1338】

【化255】



【1339】

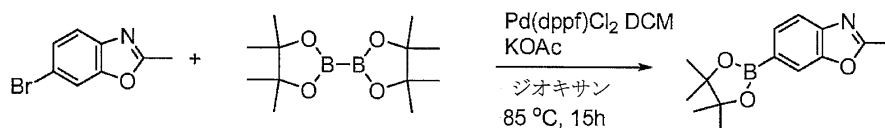
パート1, ステップA：2-アミノ-5-フルオロピリジン (11.20 g、0.10 mol) およびジメチルマロネート (57.0 mL、0.50 mol) の混合物を230 °Cで1.5時間加熱した。室温まで冷却した後、沈殿物を濾過し、ACN (3 x) で洗浄して、7-フルオロ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンを黒っぽい固体として得た (14 g)。これを次のステップで直接用いた。MS m/z 181.3 [M+H]⁺。

【1340】

パート1, ステップB：POCl₃ (50 mL) およびDIEA (13.3 mL、77 mmol) 中の粗製7-フルオロ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン (14 g、~77 mmol) の黒っぽい混合物を110 °Cで15時間加熱した。揮発性物質を除去し、黒っぽい残渣を氷水で処理し、水 (3 x) で洗浄して乾燥させて、茶色の固体を得た。粗製の茶色の固体をクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の5% MeOH) に供して、2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た (9.84 g、50%、2ステップ)。MS m/z 199.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 4.7 Hz), 8.27-8.23 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 9.8 Hz), 6.56 (1H, s)。

【1341】

【化 2 5 6】

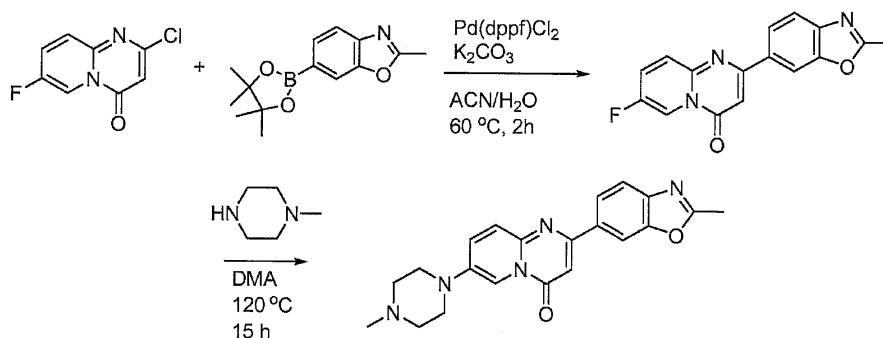


【1 3 4 2】

パート 2：ジオキササン（8 mL）中の 6-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール（1.06 g、5.0 mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.40 g、5.5 mmol）、KOAc（1.47 g、15 mmol）および Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂（122 mg、0.15 mmol）の混合物を脱気し、N₂ 下、85 °C で加熱した。15 時間後、混合物を EtOAc で希釈し、セライトに通して濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーに供して、2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ [d] オキサゾールを薄オレンジ色の固体として得た（1.30 g、100 %）。MS m/z 260.4 [M+H]⁺。

【1 3 4 3】

【化 2 5 7】



【1 3 4 4】

パート 3，ステップ A：2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン（0.436 g、2.2 mmol）、2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ [d] オキサゾール（0.647 g、2.5 mmol）、DCM 中の Pd(dppf)Cl₂（90 mg、0.11 mmol）、K₂CO₃（2 M、3.0 mL、6.0 mmol）および ACN（6 mL）の混合物を脱気し、次いで N₂ 下、60 °C で 3.5 時間加熱した。揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフィー（2.5 % MeOH / CH₂Cl₂）に供して、7-フルオロ-2-(2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンをオフホワイトの固体として得た（0.64 g、98 %）。MS m/z 296.4 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96-8.95 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 1.6 Hz), 8.16-8.12 (1H, m), 7.91-7.88 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (1H, s), 2.67 (3H, s)。

【1 3 4 5】

パート 3，ステップ B：DMA（0.3 mL）中の 7-フルオロ-2-(2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン（60 mg、0.2 mmol）および 1-メチルピペラジン（0.11 mL、1.0 mmol）の混合物を 120 °C で 15 時間加熱した。揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフィーに供して、表題の化合物を黄色の固体として得た（46 mg、61 %）。M.P. 178-183 °C；MS m/z 376.5 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.0

6 (1H, s), 3.25 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.25 (3H, s)。

【1346】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例14に従って調製され得る。

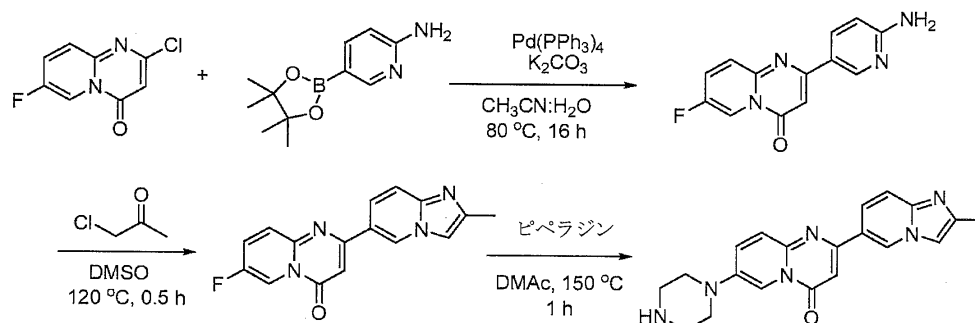
【1347】

<実施例15>

Cpd109の調製

【1348】

【化258】



【1349】

ステップA：2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (990 mg、5 mmol、実施例14のパート1の手順に従って調製した) を、2-アミノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル (1.21 g、5.5 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (281 mg、0.25 mmol)、CH₃CN (10 mL) および K₂CO₃ 水溶液 (1 M、10 mL) と合わせた。この混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、次いで濾過した。集めた沈殿物を CH₃CN で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(6-アミノピリジン-3-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを黄色の粉末として得た (1.13 g、88%)。MS m/z 257.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.90 (1H, m), 8.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.5 Hz), 8.07 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 5.3 Hz), 6.87 (1H, s), 6.58 (2H, s), 6.53 (1H, d, 8.9 Hz)。

【1350】

ステップB：2-(6-アミノピリジン-3-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (254 mg、1.0 mmol) を、DMSO (360 μL、1.65 mmol) 中のクロロアセトン (100 μL、1.2 mmol) と合わせた。この混合物を 120 °C で 30 分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を CH₂Cl₂ および飽和 NaHCO₃ 水溶液中で分画した。有機層を濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ 中の MeOH (0%~6%) を用いてシリカから溶出し、7-フルオロ-2-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを黄褐色の粉末として得た (136 mg、46%)。MS m/z 295.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.40 (1H, s), 8.95 (1H, m), 8.14 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 1.9 Hz), 7.85 (2H, m), 7.54 (1H, J = 9.4), 7.08 (1H, s), 2.36 (3H, s)。

【1351】

ステップC：7-フルオロ-2-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (45 mg、0.15 mmol) を、ジメチルアセトアミド (0.5 mL) 中のピペラジン (65 mg、0.75 mmol) と合わせた。この混合物を 150 °C で 1 時間加熱した。混合物をシリカ上にロード

10

20

30

40

50

し、 CH_2Cl_2 中の 0%~8% MeOH (3% NH_3) で溶出して、表題の化合物を黄褐色の粉末として得た (33 mg、61%)。M.P. 259-267 °C; MS m/z 361.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 9.36 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 2.7 Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 1.8 Hz), 7.82 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.96 (1H, s), 3.15 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.36 (3H, s)。

【1352】

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例 15 に従って調製され得る。

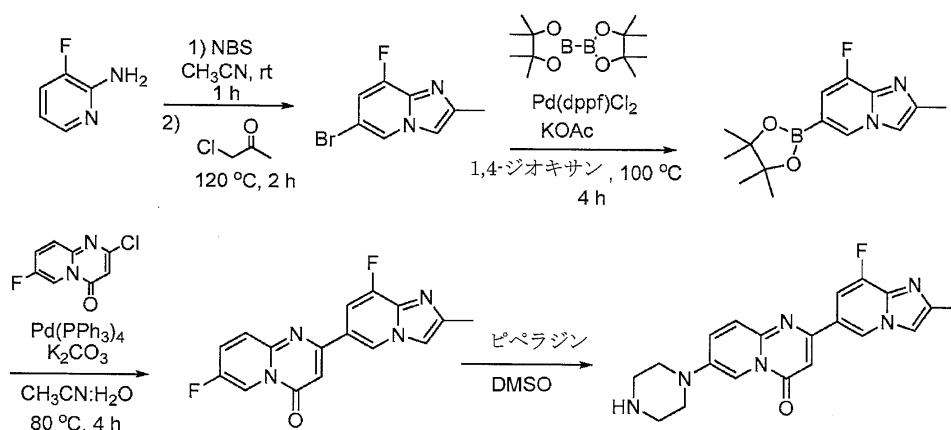
【1353】

<実施例 16>

Cpd 209 の調製

【1354】

【化 259】



【1355】

ステップ A: 3-フルオロピリジン-2-アミン (5.0 mg、45 mmol) を、 H_3CN (40 mL) 中の N-ブロモスクシニミド (8.0 mg、45 mmol) と合わせた。この混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物にクロロアセトン (4.3 mL、54 mmol) を添加した。この混合物を 100 °C で加熱して、 CH_3CN を揮発させた。1 時間後、温度を 2 時間 120 °C まで上昇させた。混合物を冷却して固化した。固体物質を H_2O (50 mL) に溶解させた。水溶液に 100 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液を添加した。沈殿物が形成され、それを真空濾過によって集めた。固体物質を H_2O で洗浄し、真空中で乾燥させた。この物質を CH_2Cl_2 中のシリカ上にロードし、 CH_2Cl_2 中の EtOAc (0%~30%) で溶出して、6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (4.65 g、45%) を得た。MS m/z 229.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 231.2 $[\text{M}+2\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 8.72 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 2.35 (3H, s)。

【1356】

ステップ B: 実施例 14 のパート 2 の手順に従って、6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (912 mg、4 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.32 g、4.8 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (163 mg、0.2 mmol) および酢酸カリウム (784 mg、8 mmol) から、8-フルオロ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジンを得た。粗生成物を次のステップで直接用いた。

【1357】

ステップC：実施例14のパート3のステップAの手順に従って、ステップAからの8-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの粗生成物および2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(4mmol、実施例14のパート1のステップBの手順に従って調製した)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(225mg、0.2mmol)および K_2CO_3 水溶液(1M、8mL)から、7-フルオロ-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを黄褐色の粉末として得た(860mg、69%)。MS m/z 313.0 $[M+H]^+$ 。

10

【1358】

ステップD：実施例14のパート3のステップBの手順に従って、7-フルオロ-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(65mg、0.21mmol)およびピペラジン(90mg、1.05mmol)から、表題の化合物を黄褐色の粉末として得た(34mg、43%)。M.P. 282-288 °C; MS m/z 379.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9.26 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 2.7 Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.98 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (1H, br s)。

20

【1359】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例16に従って調製され得る。

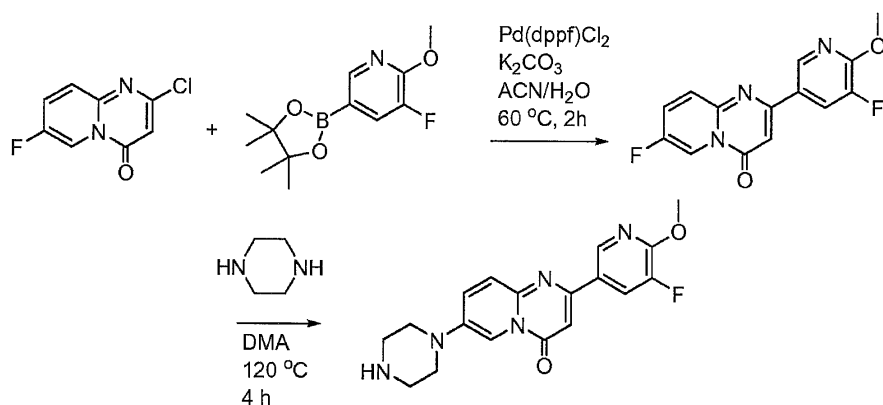
【1360】

<実施例17>

Cpd182の調製

【1361】

【化260】



30

40

【1362】

ステップA：実施例14のパート3のステップAの手順に従って、3-フルオロ-2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(〜4.85mmol、実施例14のパート2の手順に従って調製した粗生成物)および2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(0.64mg、3.23mmol、実施例14のパート1の手順に従って調製した)から、7-フルオロ-2-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(1.0g、100%)を茶色の固体として得た。MS m/z 290.4 $[M+H]^+$ 。

【1363】

50

ステップB：DMA（1 mL）中の7-フルオロ-2-（5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル）-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン4-オン（145 mg、0.5 mmol）およびピペラジン（43 mg、0.5 mmol）の混合物を120℃で加熱した。4時間後、揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフィー（20% MeOH / CH₂Cl₂）に供して、表題の化合物を黄色の固体として得た（63 mg、36%）。M.P. 166-170℃；MS m/z 356.4 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 11.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.02 (1H, s), 4.03 (3H, s), 3.20 (4H, m), 2.94 (4H, m)。

【1364】

10

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例17に従って調製され得る。

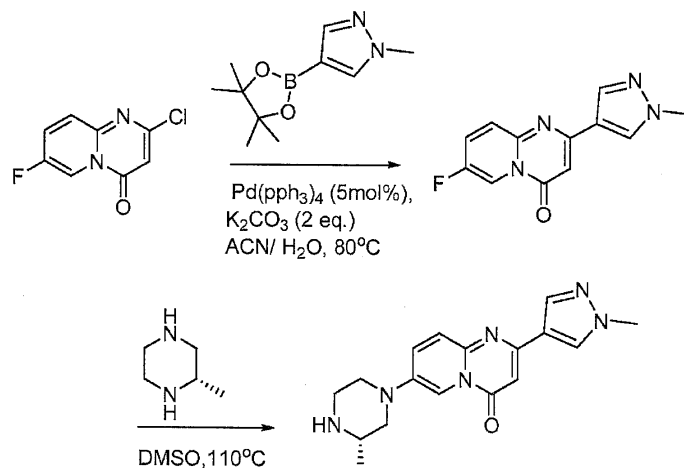
【1365】

<実施例18>

Cpd191の調製

【1366】

【化261】



20

30

【1367】

ステップA：実施例14のパート3のステップAの手順に従って、CH₃CN/H₂O（1.0 mL / 1.0 mL）中の2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（199 mg、1 mmol、実施例14のパート1の手順に従って調製した）、1-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（239.2 mg、1.15 mmol）、Pd(PPh₃)₄（57.8 mg、0.05 mmol）およびK₂CO₃（276.4 mg、2 mmol）から、7-フルオロ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（97.6 mg、40%）を得た。MS m/z 245.1 [M+H]⁺。

40

【1368】

ステップB：実施例14のパート3のステップBの手順に従って、DMSO（0.5 mL）中の7-フルオロ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（48.8 mg、0.2 mmol）および（S）-2-メチルピペラジン（100 mg、1 mmol）から、表題の化合物を得た（32.1 mg、49.5%）。M.P. 168-170℃；MS m/z 325.2 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.63 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.54-3.

50

57 (2H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

【1369】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例18に従って調製され得る。

【1370】

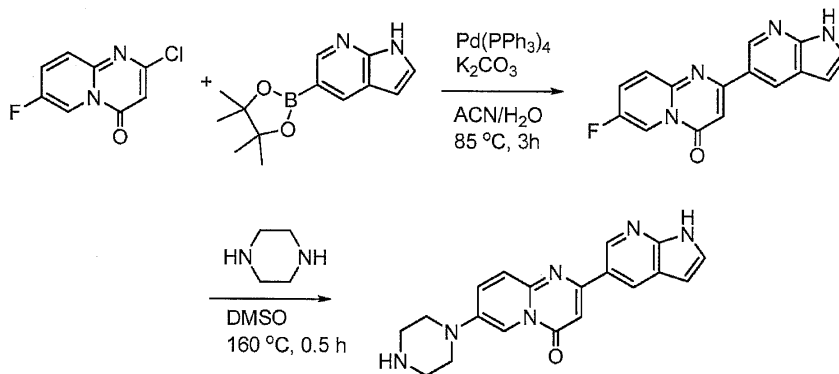
<実施例19>

Cpd128の調製

【1371】

10

【化262】



20

【1372】

ステップA：2 mLのアセトニトリル中の2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(199 mg、1.0 mmol、実施例14のパート1の手順に従って調製した)の溶液に、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(293 mg、1.2 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0)(57.8 mg、0.05 mmol)およびK₂CO₃水溶液(水中に1 M、2 mmol)を室温で添加した。この混合物を85 °Cで3時間攪拌し、室温まで冷却した。固体を濾過し、ジクロロメタン、水およびアセトニトリルで洗浄して、7-フルオロ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(249 mg、89%)を得た。MS m/z 281.1 [M+H]⁺。

30

【1373】

ステップB：DMSO(1 mL)中の7-フルオロ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(100 mg、0.36 mmol)の溶液を、ピペラジン(154 mg、1.79 mmol)で室温において処理した。この溶液を160 °Cで30分間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を濃縮せずにシリカゲルにロードし、CH₂Cl₂中のMeOH(0%~20%)で溶出して、表題の化合物を得た(74.8 mg、60%)。M.P. 252-255 °C; MS m/z 347.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11.8 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.0-7.9 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.45 (1H, m), 6.9 (1H, s), 6.48 (1H, br. m), 3.1 (4H, m), 2.85 (4H, m)。

40

【1374】

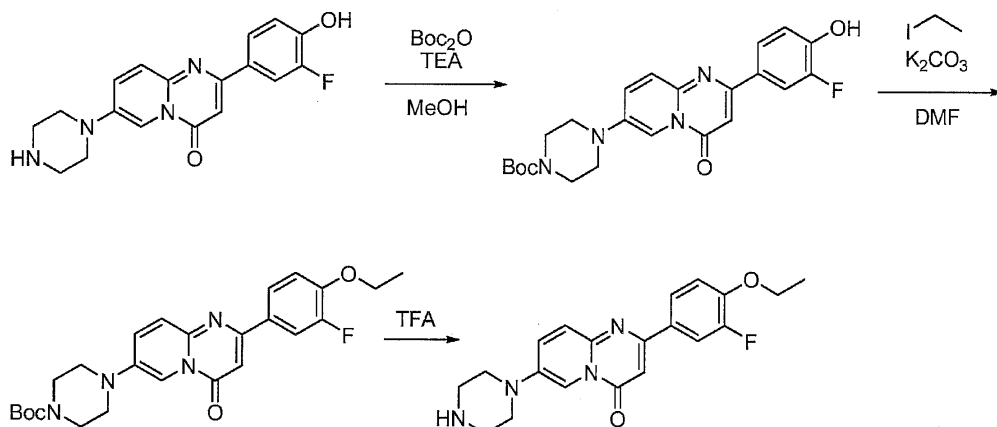
以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例19に従って調製され得る。

【1375】

<実施例20>

50

Cpd 153 の調製
【1376】
【化263】



10

【1377】

ステップA：実施例14のパート3のステップAの手順に従った鈴木カップリングによって調製した2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(180mg、0.53mmol)を、MeOH(4mL)中のジ-tert-ブチルジカルボネート(131mg、0.6mmol)およびトリエチルアミン(85μL、0.6mmol)と合わせた。この混合物を50℃で2時間撹拌した。この混合物を濾過したところ黄色の粉末が残り、これをMeOHで洗浄して、真空下で乾燥させて、tert-ブチル-4-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(230mg、99%)を得た。MS m/z 441.0 [M+H]⁺。

20

【1378】

ステップB：tert-ブチル-4-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.14mmol)を、DMF(1mL)中のK₂CO₃(39mg、0.28mmol)およびヨードエタン(48μL、0.21mmol)と合わせた。この混合物を50℃で1時間撹拌した。室温まで冷却した後、この混合物にH₂O(0.5mL)を滴下して添加した。沈殿物を集め、H₂Oで洗浄し、真空下で乾燥させた。

30

【1379】

ステップC：ステップBからの粗生成物に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。10分間置いた後、揮発性物質を除去した。残渣をCH₂Cl₂(4mL)およびK₂CO₃水溶液(1M、2mL)中で分画した。有機層を除去して濃縮し、表題の化合物を得た(36mg、70%)。M.P. 180-186℃; MS m/z 369.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.02 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m), 2.36 (1H, br), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

40

【1380】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例20に従って調製され得る。

【1381】

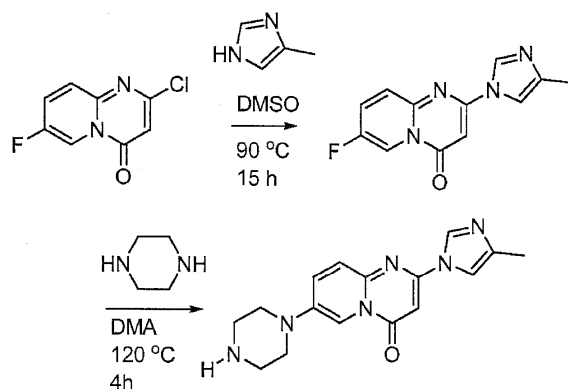
<実施例21>

Cpd 179 の調製

【1382】

50

【化 2 6 4】



10

【1 3 8 3】

ステップA：DMSO（1.5 mL）中の2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（300 mg、1.5 mmol）および4-メチル-1H-イミダゾール（429 mg、6.0 mmol）の混合物を90 °Cで15時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、CH₃CNで希釈した。沈殿物を濾過し、CH₃CN（3 x）で洗浄して、乾燥させて、2-（4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）-7-（ピペラジン-1-イル）-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンをオフホワイトの固体として得た（225 mg、61 %）。MS m/z 345.4 [M+H]⁺。

20

【1 3 8 4】

ステップB：DMA（0.6 mL）中の2-（4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）-7-（ピペラジン-1-イル）-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（73 mg、0.3 mmol）およびピペラジン（129 mg、1.5 mmol）を120 °Cで4時間加熱した。DMAを除去し、混合物をCH₃CNで希釈した。沈殿物を濾過し、CH₃CN（3 x）で洗浄し、乾燥して、表題の化合物を黄色の固体として得た（310 mg、95 %）。M.P. 204-206 °C；MS m/z 311.1 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.47（1H, d, J = 1.2 Hz），8.22（1H, d, J = 2.7 Hz），8.13（1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.6 Hz），7.69（1H, d, J = 1.1 Hz），7.63（1H, d, J = 9.6 Hz），6.68（1H, s），3.14（4H, m），2.87（4H, m），2.16（3H, s）。

30

【1 3 8 5】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例21に従って調製され得る。

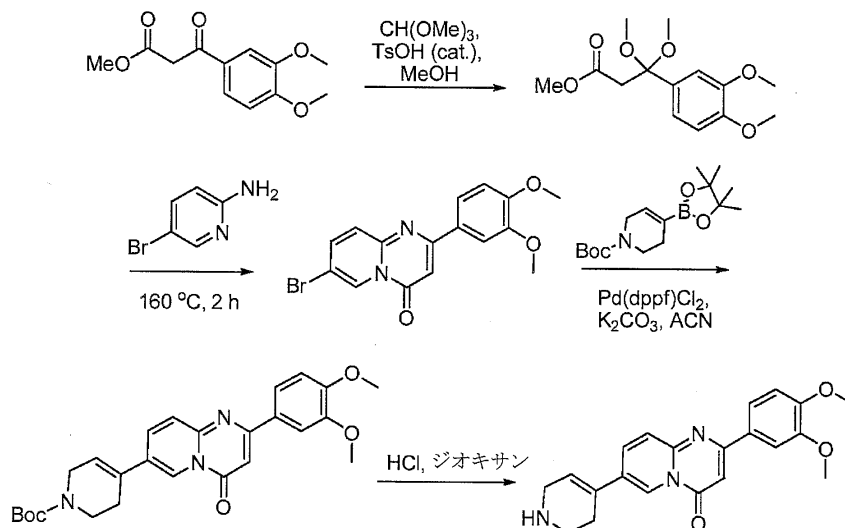
【1 3 8 6】

<実施例22>

Cpd 143の調製

【1 3 8 7】

【化 2 6 5】



10

【1 3 8 8】

ステップA：実施例1のステップAの手順に従って、メタノール（50 mL）中のメチル3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-オキソプロパノエート（5.0 g、20 mmol）、オルトギ酸トリメチル（3.5 mL、30 mmol）およびp-トルエンスルホン酸一水和物（380 mg、2 mmol）から、メチル3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3，3-ジメトキシプロパノエートを得た。粗生成物を精製せずに次のステップで直接用いた。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 6.93 (3H, m), 3.82 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.12 (6H, s), 2.92 (2H, s), 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz)。

20

【1 3 8 9】

ステップB：上述のケタール中間体に、5-ブロモピリジン-2-アミン（3.5 g、20 mmol）を添加した。この混合物を150 °Cで2時間加熱し、次いで室温まで冷却した。粗生成物をアセトニトリルで粉砕し、濾過して、表題の化合物を白色の固体として得た（6.8 g、94%）。MS m/z 360.9 [M+H]⁺, 362.9 [M+2+H]⁺。

30

【1 3 9 0】

ステップC：実施例14のパート3のステップAにおける手順に従って、アセトニトリル（2 mL）中の7-ブロモ-2-（3，4-ジメトキシフェニル）-4H-ピリド[1，2-a]ピリミジン-4-オン（181 mg、0.5 mmol）、tert-ブチル-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-5，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（170 mg、0.55 mmol）、炭酸カリウム（207 mg、1.5 mmol）およびPd(dppf)Cl₂（36.5 mg、0.05 mmol）から、tert-ブチル-4-（2-（3，4-ジメトキシフェニル）-4-オキソ-4H-ピリド[1，2-a]ピリミジン-7-イル）-5，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレートとして得た（0.22 mg、95%）。MS m/z 464.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 1.5, 9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.09 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.59 (m, 2H), 2.64-2.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

40

【1 3 9 1】

ステップD：ステップAから得られた中間体を、ジオキサン中のHCl溶液（4 M、4 mL）に懸濁した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分画した。有機物を乾燥させ、濃縮し、塩基性アルミナカラム上でクロマトグラフィーに供し、メタノール（10%）を伴

50

うジクロロメタンで溶出して、表題の化合物を白色の固体として得た (150 mg、88%)。M.P. 196-198 °C; MS m/z 364.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 (bs, 2H)。

【1392】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例22に従って調製され得る。

10

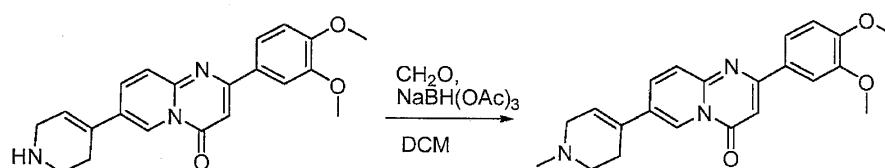
【1393】

<実施例23>

Cpd188の調製

【1394】

【化266】



20

【1395】

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (30 mg、0.08 mmol)、ホルムアルデヒド (0.05 mL、37%、~0.8 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (50 mg、0.24 mmol) の混合物をジクロロメタン (1 mL) 中で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、重炭酸ナトリウムで中和した。有機物を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物を白色の固体として得た (26 mg、83%)。M.P. 165-168 °C; MS m/z 378.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (bs, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.51 (s, 3H)。

30

【1396】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例23に従って調製され得る。

【1397】

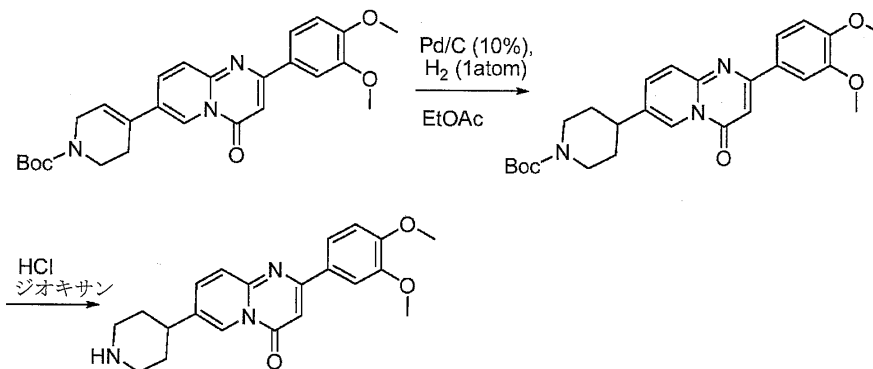
<実施例24>

Cpd144の調製

【1398】

40

【化 2 6 7】



10

【1 3 9 9】

ステップA：酢酸エチル（25 mL）中のtert-ブチル-4-（2-（3,4-ジメトキシフェニル）-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（100 mg、0.22 mmol、実施例22のステップCに示したとおりに調製した）およびPd/C（10%）（10 mg）の混合物を、1気圧の水素下で一晩撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、シリカカラム上でクロマトグラフィーに供し、EtOAc/CH₂Cl₂（30/70）で溶出して、tert-ブチル-4-（2-（3,4-ジメトキシフェニル）-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た（75 mg、75%）。これをさらに精製することなく次のステップで直接用いた。MS m/z 466.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.92 (bs, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.69-2.65 (1H, m), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.24 (s, 9H)。

20

【1 4 0 0】

ステップB：実施例22のステップDの手順に従って、上述のステップAからの生成物およびジオキサソール中のHCl（4 M、3 mL）から、表題の化合物を白色の固体として得た（49 mg、83%）。M.P. 214-217 °C; MS m/z 366.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H)。

30

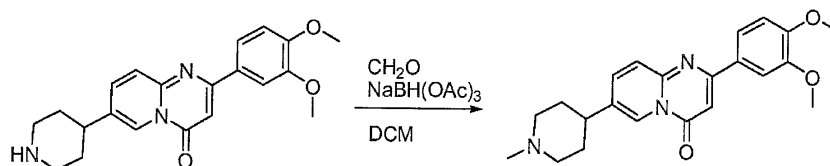
【1 4 0 1】

<実施例25>

Cpd 164の調製

【1 4 0 2】

【化 2 6 8】



40

【1 4 0 3】

実施例23の手順に従って、ジクロロメタン（0.5 mL）中の2-（3,4-ジメトキシフェニル）-7-（ピペリジン-4-イル）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（10 mg、0.027 mmol）、ホルムアルデヒド（10 μL、37%、0.13 mmol）およびナトリウムトリアセトキシボロヒドライド（17 mg、5.7

50

mmol) から、表題の化合物を白色の固体として得た (7.6 mg、73%)。M.P. 181-183 °C; MS m/z 380.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H)。

【1404】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例25に従って調製される。

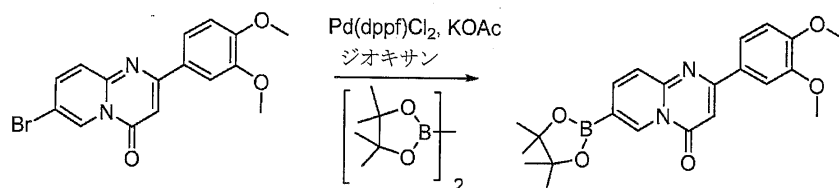
【1405】

<実施例26>

Cpd 263の調製

【1406】

【化269】

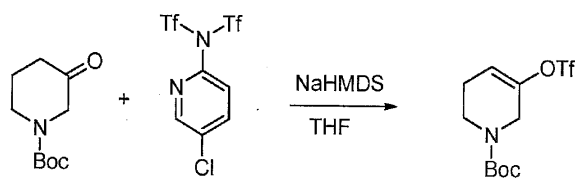


【1407】

パート1：実施例14のパート2の手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の7-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン (661 mg、1.8 mmol) (実施例22のステップBに従って調製した)、KOAc (530 mg、5.4 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (700 mg、2.7 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (60 mg、0.09 mmol) から、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オンを白色の固体として得た (560 mg、76%)。ボロン酸について、MS m/z 327.1 [M+H]⁺。

【1408】

【化270】



【1409】

パート2：tert-ブチル3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (428 mg、2.4 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.6 mL、2.6 mmol、THF中に1.0 M) 溶液を、アルゴン下、-78 °Cで滴下して添加した。この混合物を-78 °Cで1時間攪拌し、N-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロ-N-(トリフルオロメチルスルホニル)-メタンスルホンアミド (1.0 g、2.5 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液を添加し、次いで反応物を室温で2時間より長く温めた。室温で一晩攪拌した後、反応物を飽和炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、エーテルで希釈し、有機物を水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を塩基性アルミナカラム上でクロマトグラフィーに供し、ヘキサン中の5%酢酸エチルで溶出して、表

10

20

30

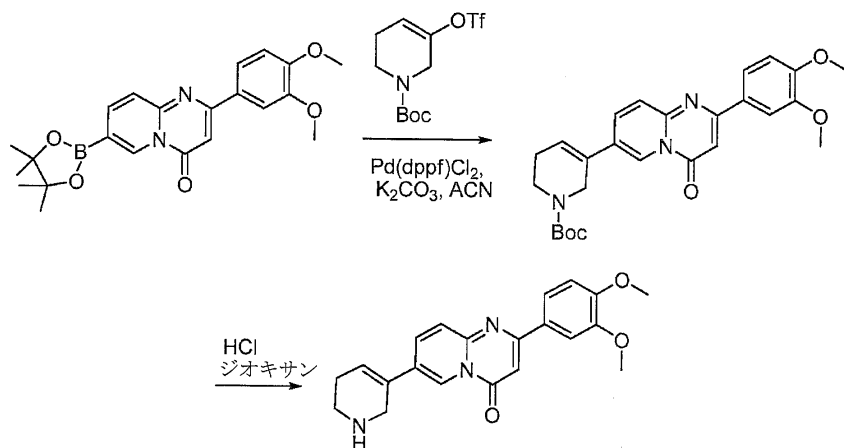
40

50

題の化合物を無色の油状物として得た (290 mg、37%)。

【1410】

【化271】



10

【1411】

パート3, ステップA: 実施例14のパート3のステップAの手順に従って、アセトニトリル (4 mL) 中の2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-4-オン (370 mg、0.91 mmol)、tert-ブチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (290 mg、0.88 mmol)、炭酸カリウム (364 mg、2.6 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (58 mg、0.08 mmol) から、tert-ブチル 3-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを白色の固体として得た (0.22 mg、62%)。MS m/z 464.3 [M+H]⁺。

20

【1412】

パート3, ステップB: 実施例22のステップBの手順に従って、tert-ブチル 3-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (220 mg、0.47 mmol) およびジオキサン中の HCl (4 M、5 mL) から、表題の化合物を得た (160 mg、79%)。M.P. 146-150 °C; MS m/z 364.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (bs, 2H), 2.40-2.36 (m, 4H)。

30

【1413】

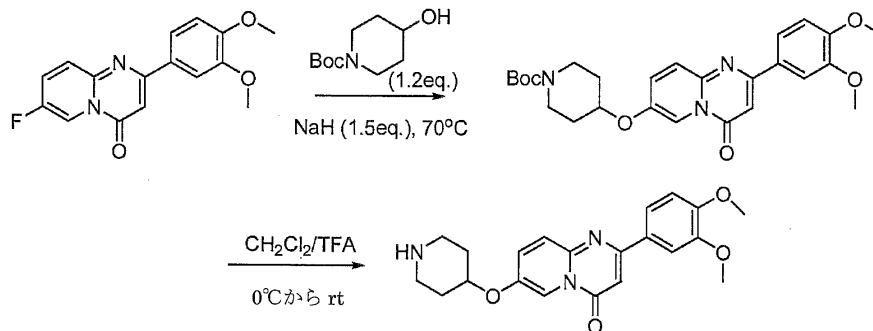
<実施例27>

Cpd 237 の調製

【1414】

40

【化 2 7 2】



10

【1 4 1 5】

ステップA: NaH (鉱油中に60%分散、12mg、0.3mmol)を、無水THF中の1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン(48.3mg、0.24mmol)に室温でゆっくり添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-F-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(60mg、0.2mmol)を添加した。反応混合物を70°Cで3時間加熱した。少量の水を添加して、反応をクエンチした。大部分のTHFを揮発させた後、この混合物にエーテルを添加し、沈殿物を濾過し、乾燥して、tert-ブチル-4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。これをさらに精製することなく次のステップに用いた。

20

【1 4 1 6】

ステップB: tert-ブチル-4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを、CH₂Cl₂/TFA(0.5mL/0.5mL)中に0°Cで溶解させた。この混合物を、出発原料が消えるまで、0°Cで2時間攪拌した。大部分のTFAを揮発させた後、反応混合物に氷冷した飽和NaHCO₃を添加した。この混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮して、表題の化合物を得た(57mg、2ステップで74.8%)。M.P. 221-224°C; MS m/z 382.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.81-7.86 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, s), 4.82-4.86 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.23-3.27 (2H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 2.13-2.18 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, m)。

30

【1 4 1 7】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例27に従って調製され得る。

【1 4 1 8】

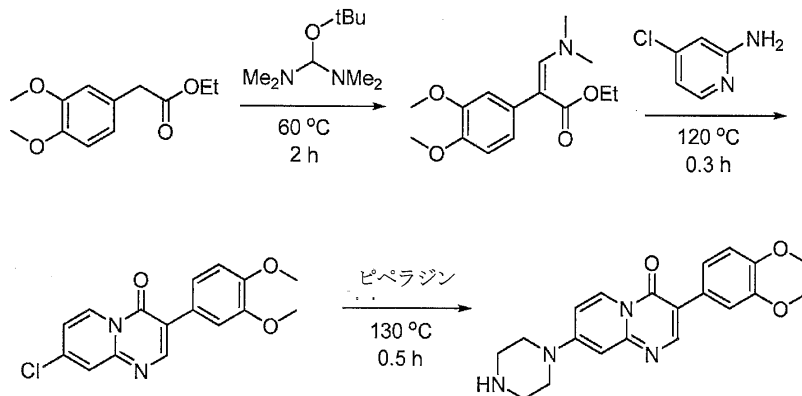
<実施例28>

Cpd 52の調製

【1 4 1 9】

40

【化 2 7 3】



10

【1 4 2 0】

ステップA：エチル2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセテート(673mg、3mmol)を、1-tert-ブトキシ-N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(0.68mL、3.3mmol)と合わせた。この混合物を60℃で2時間加熱した。この混合物を、処理なしに次のステップに用いた。

【1 4 2 1】

ステップB：混合物に4-クロロピリジン-2-アミン(424mg、3.3mmol)を直接添加した。この混合物を120℃で20分間加熱した。この混合物を、処理なしに次のステップに用いた。

20

【1 4 2 2】

ステップC：ステップBからの混合物にピペラジン(1.3g、15mmol)を添加し、120℃でさらに30分間撹拌した。この混合物をシリカ上で、CH₂Cl₂中の10%MeOH(1%トリメチルアミン)を用いてクロマトグラフィーに供し、表題の化合物を黄色の粉末として得た(120mg、11%)。M.P. 175-179℃; MS m/z 367.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.40 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.48 (4H, m), 2.82 (4H, m)。

30

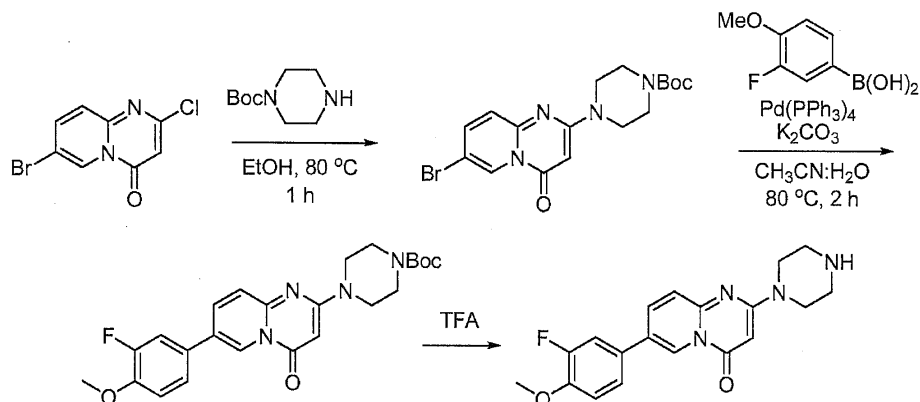
【1 4 2 3】

<実施例29>

Cpd 220の調製

【1 4 2 4】

【化 2 7 4】



40

【1 4 2 5】

ステップA：実施例14のパート1に従って調製した7-ブロモ-2-クロロ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(130mg、0.5mmol)を、EtOH(2mL)中のtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(140mg、

50

0.75 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) と合わせた。この混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで濾過した。集めた物質をシリカ上で CH₂Cl₂ 中の 0%~50% EtOAc を用いてクロマトグラフィーに供し、tert-ブチル-4-(7-ブロモ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを得た (130 mg、64%)。MS m/z 409.4 [M+H]⁺。

【1426】

ステップ B: ステップ A からの中間体 (0.3 mmol) を、CH₃CN (2 mL) および K₂CO₃ 水溶液 (1 M、2 mL) 中の 3-フルオロ-4-メトキシフェニル硼酸 (77 mg、0.45 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (35 mg、0.03 mmol) と合わせた。この混合物を、アルゴン下、80 °C で 2 時間勢いよく攪拌した。有機層を除去し、濃縮した。残渣をシリカ上で CH₂Cl₂ 中の 0%~50% EtOAc を用いてクロマトグラフィーに供した。

【1427】

ステップ C: ステップ B からの Boc 保護された中間体を、トリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解させた。20 分後、揮発性物質を除去した。残渣を CH₂Cl₂ および K₂CO₃ 水溶液 (1 M) 中で分画した。有機層を除去し、濃縮して、表題の化合物を白色の粉末として得た (30 mg、17%)。M.P. 202-206 °C; MS m/z 355.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 2.3 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 2.3 Hz), 7.54 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 9.2), 7.30 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.62 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.57 (4H, m), 2.75 (4H, m), 2.42 (1H, br s)。

【1428】

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例 29 に従って調製される。

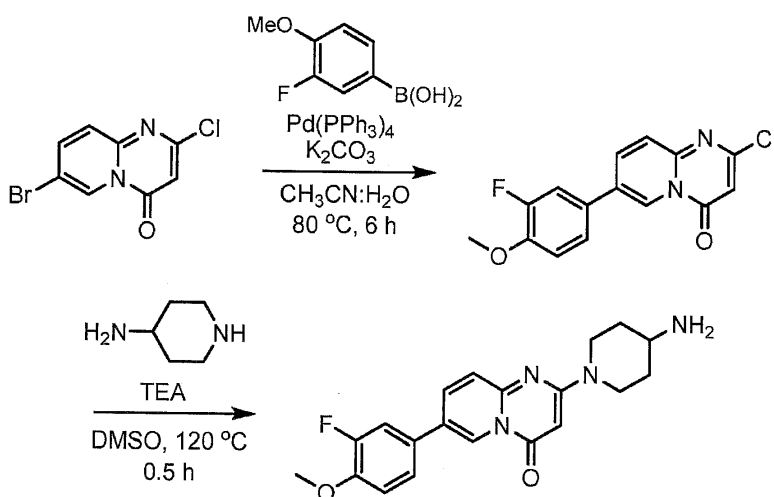
【1429】

<実施例 30>

Cpd 276 の調製

【1430】

【化 275】



【1431】

ステップ A: 7-ブロモ-2-クロロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (1.29 g、5 mmol) を、3-フルオロ-4-メトキシフェニル硼酸 (850 mg、5 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (281 mg、0.25 mmol)、CH₃CN (10 mL) および K₂CO₃ 水溶液 (1 M

、10 mL)と合わせた。この混合物を80℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をCH₂Cl₂ (75 mL) およびH₂O (50 mL) 中で分画した。有機層を集め、濃縮した。残渣をシリカ上でクロマトグラフィーに供し、CH₂Cl₂ 中のEtOAc (0%~50%) で溶出し、2-クロロ-7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを白色の粉末として得た (520 mg、34%)。MS m/z 305.0 [M+H]⁺。

【1432】

ステップB：2-クロロ-7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (180 mg、0.6 mmol) を、DMSO (0.75 mL) 中の4-アミノピペリジン (90 mg、0.9 mmol) およびトリエチルアミン (165 μL、1.2 mmol) と合わせた。この混合物を120℃で30分間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物にCH₃CN (2 mL) を添加した。この混合物を濾過した。集めた物質をCH₃CNで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題の化合物を白色の粉末として得た (115 mg、52%)。M.P. 268-283 °C; MS m/z 369.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 2.3 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 2.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.2), 7.30 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.70 (1H, s), 5.20 (2H, br), 4.36 (2H, br), 3.92 (3H, s), 3.04 (3H, m), 1.87 (2H, m), 1.32 (2H, m)。

【1433】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例30に従って調製され得る。

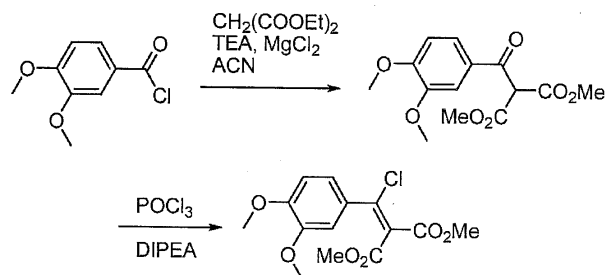
【1434】

<実施例31>

Cpd 85の調製

【1435】

【化276】



【1436】

パート1, ステップA：0℃において、MgCl₂ (2.85 g、30 mmol) のアセトニトリル (27 mL) 懸濁液に、ジエチルマロネート (3.4 mL、30 mmol) およびトリエチルアミン (8.3 mL、60 mmol) を滴下して添加した。この混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで3,4-ジメトキシベンゾイルクロライド (5.0 g、25 mmol) を少しずつ添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、その後1NのHClで処理し、エーテルで抽出し、乾燥し、揮発させた。残渣をヘキサン中の酢酸エチル (5%~40%) を用いてシリカ上で精製して、ジメチル2-(3,4-ジメトキシベンゾイル) マロネートを得た (7.38 g、100%)。MS m/z 297.1 [M+H]⁺。

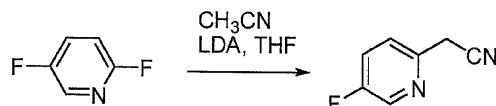
【1437】

パート1, ステップB：室温において、ジメチル2-(3,4-ジメトキシベンゾイル) マロネート (2.96 g、10 mmol) のPOCl₃ (9.4 mL、100 mmol) 溶液に、DIPEA (2.75 mL、16.7 mmol) を滴下して添加した。次いでこの混合物を100℃で3時間攪拌した。POCl₃ を真空下で除去し、残渣を氷水で処理に、エーテルで抽出した。有機層を1NのHClで洗浄し、乾燥させ、揮発させた。残

渣をヘキサン中の酢酸エチル（５％～５０％）を用いてシリカ上で精製して、表題の化合物を得た（２．０ｇ、６４％）。MS m/z 282.9 $[M+H]^+$ 。

【１４３８】

【化２７７】

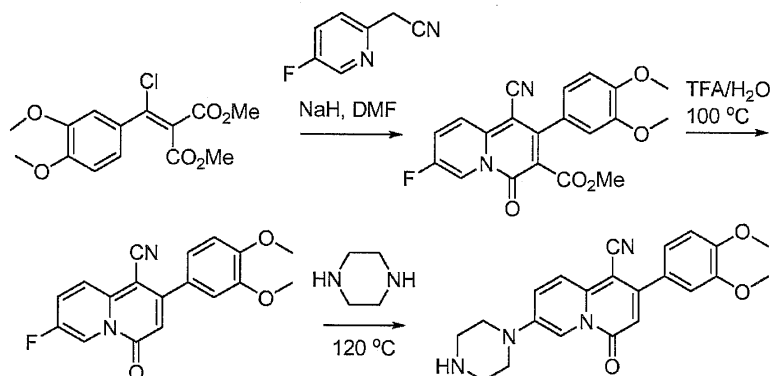


【１４３９】

パート２：－７８℃において、LDA（１．５Ｍ、１３．３ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）のTHF溶液（１５ｍＬ）に、２－５－ジフルオロピリジン（１．１５ｇ、１０ｍｍｏｌ）のTHF溶液（１０ｍＬ）を滴下して添加した。次いで温度を室温まで上げ、この混合物を室温で２時間攪拌して、反応物をNH₄Cl水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、揮発させた。残渣をヘキサン中の酢酸エチル（５％～５０％）を用いてシリカ上で精製して、２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセトニトリルを得た（０．８ｇ、５９％）。MS m/z 137.0 $[M+H]^+$ 。

【１４４０】

【化２７８】



【１４４１】

パート３，ステップＡ：２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセトニトリル（４４ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）のDMF溶液（０．５ｍＬ）に、６０％NaH（２０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で１０分間攪拌し、次いでジメチル２－（クロロ（３，４－ジメトキシフェニル）メチレン）マロネート（１０２ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）で処理した。この混合物を１５分間攪拌し、反応物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。この混合物を濾過した。固体を水で洗浄し、さらに精製することなく次のステップで用いた。

【１４４２】

パート３，ステップＢ：ステップＡからの粗製の固体を、TFA（２．０ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）で処理した。この混合物を１００℃で一晩攪拌した。次いで溶媒を真空下で揮発させ、粗生成物をさらに精製することなく次のステップで用いた。

【１４４３】

パート３，ステップＣ：ステップＢからの粗生成物を、DMSO（１．０ｍＬ）中のピペラジン（８６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）と共に１２０℃で一晩加熱した。N₂によって溶媒を除去し、ジクロロメタン中のメタノール（１０％）を用いてシリカ上で精製して、表題の化合物を得た（３０ｍｇ、２５％）。M.P. 199-202 °C；MS m/z 391.2 $[M+H]^+$ ；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.23-3.21 (4H, m), 3.05-3.03 (4H, m)。

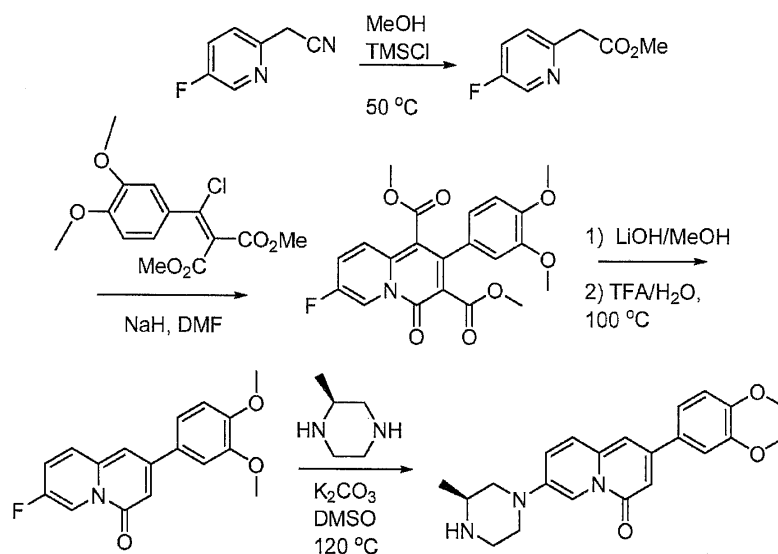
【1444】

<実施例32>

Cpd91の調製

【1445】

【化279】



10

20

【1446】

ステップA: 2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセトニトリル(0.78g、5.7mmol)のMeOH溶液(15mL)に、トリメチルシリルクロライド(4.4mL、34.4mmol)を滴下して添加した。この混合物を50℃で一晩攪拌した。有機揮発性物質を真空下で除去し、残渣をエーテルと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分画した。水層をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を合わせ、乾燥させ、揮発させて、メチル2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセテートを油状物として得た(0.9g、93%)。これを、さらに精製することなく用いた。MS m/z 170.1 [M+H]⁺。

【1447】

ステップB: 実施例31のパート3のステップAの手順に従って、DMF(3.0mL)中のメチル2-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセテート(0.34g、2.0mmol)、60%NaH(176mg、4.4mmol)およびジメチル2-(3,4-ジメトキシフェニル)メチレン)マロネート(0.69g、2.2mmol、実施例31のパート1のステップBにおいて調製した)から、所望のジメチル2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-4-オキソ-4H-キノリジン-1,3-ジカルボキシレートを得た(0.2g、24%)。MS m/z 416.1 [M+H]⁺。

30

【1448】

ステップC: ジメチル2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-4-オキソ-4H-キノリジン-1,3-ジカルボキシレート(0.2g、0.48mmol)のメタノール溶液(6.0mL)をLiOH水溶液(2.0N、2.0mL、4.0mmol)で処理し、90℃で2時間攪拌した。水溶液処理し、揮発させて、黒っぽい残渣を得た。これをTFA(2.0mL)および水(0.2mL)で処理し、100℃で1時間攪拌した。N₂によって溶媒を除去し、ヘキサン中の酢酸エチル(25%~75%)を用いて精製して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-4H-キノリジン-4-オンを得た(30mg、21%)。MS m/z 300.2 [M+H]⁺。

40

【1449】

ステップD: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-4H-キノリジン-4-オン(30mg、0.1mmol)、(S)-2-メチルピペラジン(30mg、0.3mmol)およびK₂CO₃(27mg、0.2mmol)のDMSO溶液(0.2mL)を、120℃で48時間攪拌した。N₂によって溶媒を除去し、ジクロロメタン

50

およびメタノール（10%）によって精製し、表題の化合物を得た（24 mg、63%）。M.P. 243-245 °C; MS m/z 380.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.52 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.30 (2H, dt, J = 10.4, 2.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.58-3.54 (2H, m), 3.50 (1H, s), 3.21-3.19 (1H, m), 3.12-3.04 (2H, m), 2.85-2.80 (1H, m), 2.49 (1H, t, J = 11.1 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.6 Hz)。

【1450】

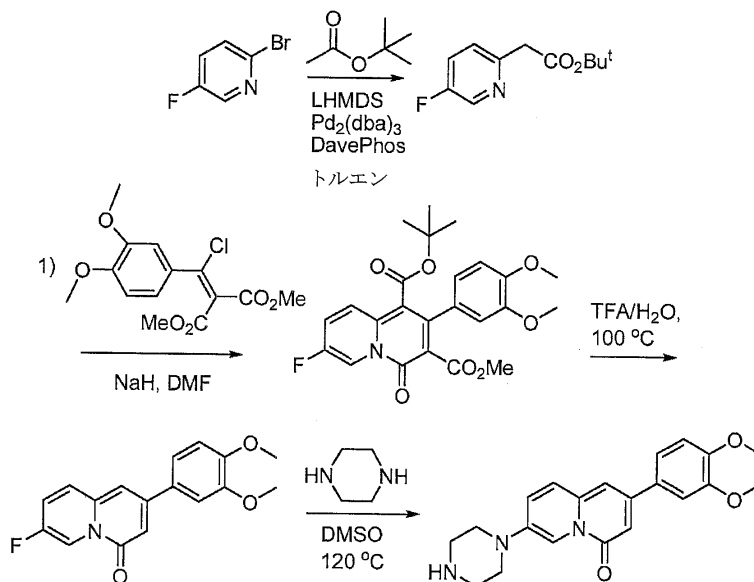
<実施例33>

Cpd106の調製

【1451】

10

【化280】



20

【1452】

ステップA: アルゴン雰囲気下、室温において、トルエン（40 mL）中の Pd₂(dba)₃（0.55 g、0.6 mmol）および DavePhos（0.50 g、1.26 mmol）の混合物に、LHMDS のヘキサン溶液（1.0 M x 50 mL、50 mmol）を滴下して添加した。この混合物を10分間攪拌し、次いで-10 °Cまで冷却し、そこに tert-ブチルアセテート（6.2 mL、46 mmol）を添加し、さらに10分間攪拌した。次いで2-ブロモ-5-フルオロピリジン（3.52 g、20 mmol）を少しずつ添加した。添加の完了後、温度を室温まで上げ、混合物をさらに1時間攪拌した。次いで反応物を飽和 NH₄Cl 溶液によってクエンチした。水溶液処理し、ヘキサン中の酢酸エチル（0%~20%）を用いたクロマトグラフィーを行い、tert-ブチル 2-（5-フルオロピリジン-2-イル）アセテートを得た（2.6 g、62%）。

30

【1453】

ステップB: 実施例31のパート3のステップAの手順に従って、DMF（1.0 mL）中の tert-ブチル 2-（5-フルオロピリジン-2-イル）アセテート、60% NaH（80 mg、2.0 mmol）およびジメチル 2-（クロロ（3,4-ジメトキシフェニル）-メチレン）マロネート（0.32 g、1.0 mmol、実施例31のパート2のステップBにおいて調製した）から、1-tert-ブチル 3-メチル 2-（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フルオロ-4-オキソ-4H-キノリジン-1,3-ジカルボキシレートを得た。粗製の固体をさらに精製することなく、次のステップで直接用いた。

40

【1454】

ステップC: 実施例31のパート3のステップBの手順に従って、ステップBからの粗製の固体、TFA（5 mL）および水（2 mL）から、2-（3,4-ジメトキシフェニル）

50

ル) -7-フルオロ-4H-キノリジン-4-オン (145 mg、48%) を得た。MS m/z 300.2 $[M+H]^+$ 。

【1455】

ステップD：実施例31のパート3のステップCの手順に従って、DMSO (0.5 mL) 中の2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-4H-キノリジン-4-オン (75 mg、0.25 mmol) およびピペラジン (75 mg、0.87 mmol) から、表題の化合物を得た (30 mg、33%)。M.P. 170-172 °C; MS m/z 366.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.53 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.32-7.27 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.25-3.20 (4H, m), 3.13-3.07 (4H, m)。

10

【1456】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示されているさらなる化合物は、適切な出発物質、薬剤および反応条件に置き換えることによって実施例33に従って調製される。

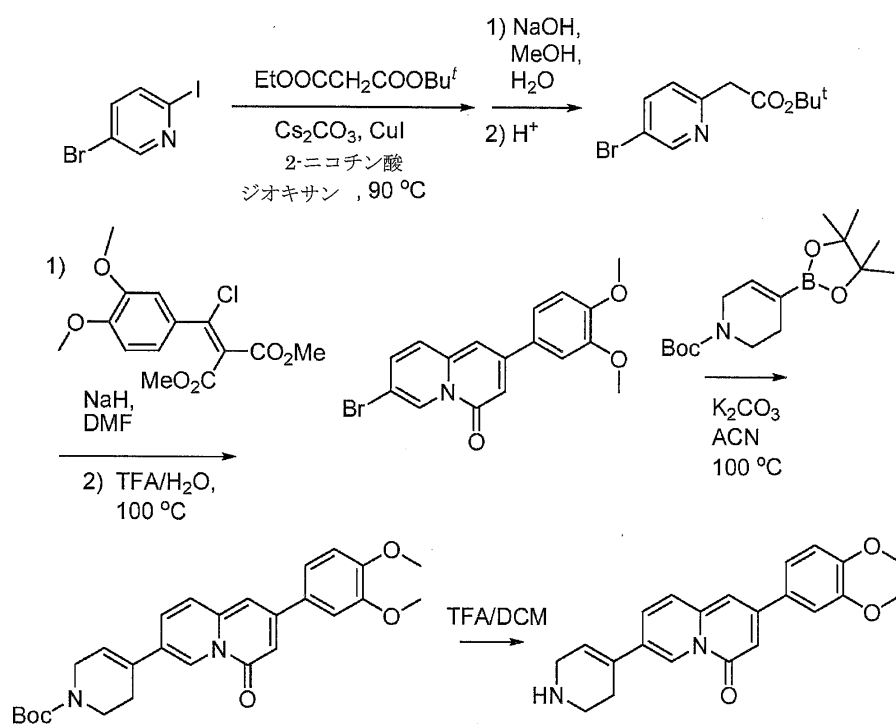
【1457】

<実施例34>

Cpd 245の調製

【1458】

【化281】



20

30

【1459】

ステップA：ジオキサソ (20 mmol) 中の5-ブロモ-2-ヨードピリジン (2.84 g、10 mmol)、tert-ブチルエチルマロネート (3.76 g、20 mmol)、 Cs_2CO_3 (9.77 g、30 mmol)、 CuI (0.19 g、1.0 mmol) および2-ニコチン酸 (0.246 g、2.0 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、90 °Cで一晩撹拌した。次いでこの混合物を水で処理し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、揮発させた。残渣を $MeOH$ (100 mL) に溶解させ、水 (40 mL) および $NaOH$ (1.2 g、30 mmol) を添加した。この混合物を室温で3時間撹拌し、次いで1 Nの HCl でpH 4に酸性化し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、ヘキサン中の酢酸エチル (10%~50%) を用いたクロマトグラフィーに供して、tert-ブチル2-(5-ブロモピリジン-2-イル) アセテートを得た (1.2 g、44%)。

40

50

【1460】

ステップB：実施例33のステップBおよびCの手順に従って、tert-ブチル2-(5-ブロモピリジン-2-イル)アセテート(0.54g、2.0mmol)を、DMF(2.0mL)中のNaH(鉱油中に60%分散、0.16g、4.0mmol)で処理し、2-(クロロ(3,4-ジメトキシフェニル)メチレン)マロネート(2.0mmol)と反応させた。TFA(5.0mL)および水(2.0mL)中100℃で脱保護および脱炭酸反応させて、7-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-キノリジン-4-オン(0.17g、68%)を得た。MS m/z 360.1 [M+H]⁺, 362.0 [M+2+H]⁺。

【1461】

ステップC：アセトニトリル(1.5mL)中の7-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-キノリジン-4-オン(0.17g、0.47mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.18g、0.57mmol)、PdCl₂dppf(38mg、0.047mmol)、K₂CO₃(2.0M x 0.75mL、1.5mmol)の混合物を、100℃で16時間攪拌した。次いでこの混合物を水で処理し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、ジクロロメタン中の酢酸エチル(20%~100%)を用いたクロマトグラフィーに供して、tert-ブチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た(0.16g、73%)。MS m/z 463.3 [M+H]⁺。

【1462】

ステップD：tert-ブチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-キノリジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(80mg、0.17mmol)をジクロロメタン(1.0mL)およびTFA(1.0mL)で処理し、室温で1時間攪拌した。次いでこの混合物を揮発させ、ジクロロメタンで処理し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、揮発させて、表題の化合物を得た(63mg、100%)。M.P. 174-176 °C; MS m/z 363.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 9.2, 1.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.99 (1H, J = 8.2 Hz), 6.86 (2H, br s), 6.36 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.67-3.60 (2H, m), 3.24-3.13 (2H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.21 (1H, br s)。

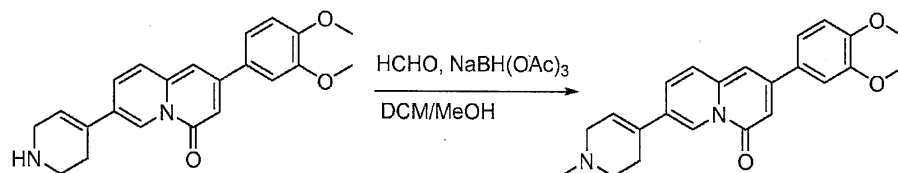
【1463】

<実施例35>

Cpd 249の調製

【1464】

【化282】



【1465】

実施例23における手順に従って、ジクロロメタン(1.0mL)中の10%メタノール中の2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-キノリジン-4-オン(30mg、0.083mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(53mg、0.25mmol)およびホルムアルデヒド水溶液(30%、14μL、0.166mmol)から、表題の化合物を得た(26mg、83%)。M.P. 194-196 °C; MS m/z 377.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ : 9.03 (1H, s), 7.51-7.44 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.98 (1H, $J = 8.2$ Hz), 6.87-6.82 (2H, m), 6.26 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 3.06-2.97 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.65 (3H, s)。

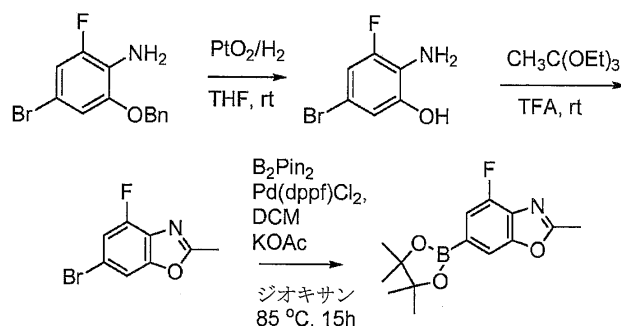
【1466】

<実施例36>

Cpd306の調製

【1467】

【化283】



10

【1468】

パート1, ステップA: 公知の製法 (WO 2007/067612) に従い 1, 3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンから3ステップで調製した 2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-6-フルオロアニリン (3.74 g, 12.6 mmol) の THF (25 mL) 溶液に、PtO₂ (0.23 g, 1.0 mmol) を添加した。水素下 (1 atm、バルーン)、室温で23時間攪拌後、混合物を、セライトを通して濾過した。濾過物を濃縮して2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェノールを茶色の固形物として生じさせ、精製せずに次のステップに使用した。MS m/z 206.1 [M+H]⁺, 208.0 [M+2+H]⁺。

20

【1469】

パート1, ステップB: ステップA由来の粗製の 2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェノールの 1, 1, 1-トリエトキシエタン (10 mL) 溶液に、TFA (0.96 mL, 12.6 mL) を室温で添加した。15時間後、混合物を、Na₂CO₃ を用いて中和し、濾過した。濾過物を濃縮し、CH₂Cl₂ を用いたクロマトグラフにかけ、6-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゾ[d]オキサゾールを、黄褐色の固形物として得た (2.531 g, 88%)。MS m/z 230.0 [M+H]⁺, 232.1 [M+2+H]⁺。

30

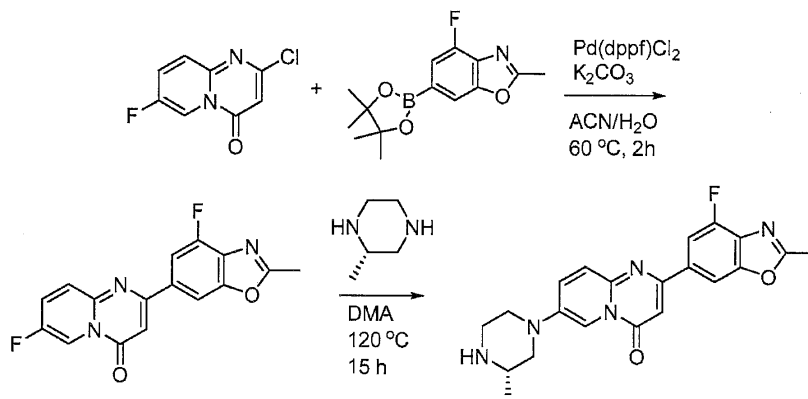
【1470】

パート1, ステップC: 6-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール (2.531 g, 11.0 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (3.087 g, 12.2 mmol)、KOAc (3.25 g, 33.2 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (449 mg, 0.55 mmol) の混合物のジオキサン溶液 (25 mL) を脱気し、窒素気流化、85 °C で加熱した。15時間後、LC-MS は、出発原料の消失を示すとともに、ボロン酸とボロン酸ピナコールエステルとの比率が ~2/1 の混合物の生成物を示した。ボロン酸生成物: MS m/z 196.1 [M+H]⁺; ピナコールボロン酸エステル生成物: MS m/z 278.2 [M+H]⁺。この反応混合物を濃縮して乾燥し、次のステップに用いた。

40

【1471】

【化 2 8 4】



10

【1 4 7 2】

パート 2, ステップ A: パート 1 由来の粗製のボロン酸ピナコールエステル／ボロン酸 (～4 g、～4 mmol)、2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (0.792 g、4.0 mmol、実施例 14 のパート 1 にて調製)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (146 mg、0.20 mmol)、K₂CO₃ (2 M、6.0 mL、12.0 mmol)、および CH₃CN (12 mL) の混合物を脱気した後、窒素下 60 °C で 2.5 時間加熱した。揮発性物質を除去し、残渣を水および CH₃CN で洗浄し、7-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-6-イル)-4H-ピリド [1, 2a] ピリミジン-4-オンを、灰色がかった固形物として得た (1.119 g、89%)。MS m/z 314.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 - 9.01 (1H, m), 8.39 - 8.48 (1H, m), 8.11 - 8.20 (2H, m), 7.86 - 7.96 (1H, m), 7.21 - 7.29 (1H, m), 2.69 (3H, s)。

20

【1 4 7 3】

パート 2、ステップ B: 7-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-6-イル)-4H-ピリド [1, 2a] ピリミジン-4-オン (63 mg、0.2 mmol) および (S)-2-メチルピペラジン (30 mg、0.3 mmol) の混合物の DMA 溶液 (0.5 mL) を、120 °C で 15 時間加熱した。揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフにかけ (10～15% メタノール／ジクロロメタン)、表題の化合物を黄色の固形物として得た (26 mg、33%)。M. P. 207～209 °C。MS m/z 394.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.20 - 8.24 (1H, m), 8.05 - 8.16 (2H, m), 7.71 - 7.77 (1H, m), 7.11 (1H, s), 3.56 - 3.68 (2H, m), 2.98 - 3.06 (1H, m), 2.78 - 2.88 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.62 - 2.68 (1H, m), 2.27 - 2.34 (1H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz)。

30

【1 4 7 4】

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例 36 に従って調製され得る。

【1 4 7 5】

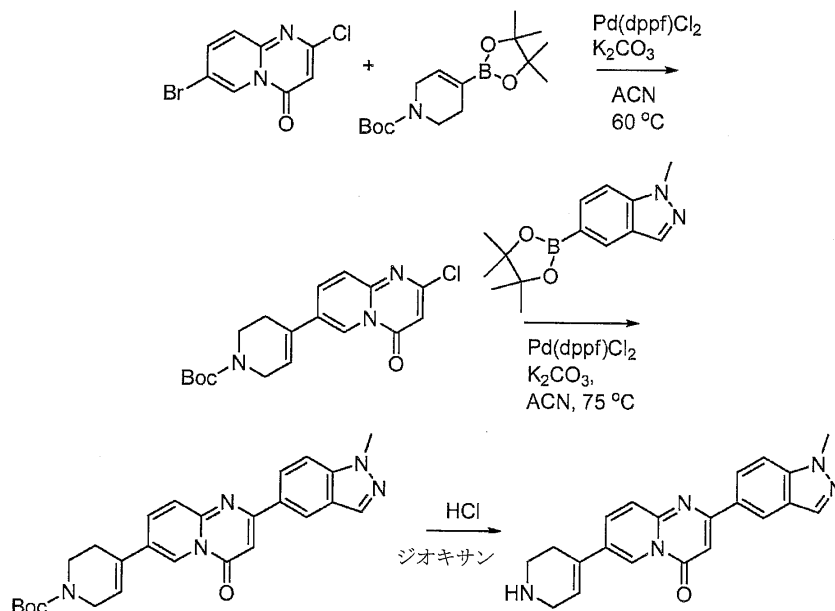
<実施例 37>

Cpd 443 の調製

【1 4 7 6】

40

【化 2 8 5】



10

【1 4 7 7】

ステップA：7-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(516mg、2.0mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(740mg、2.4mmol)、炭酸カリウム(828mg、6.0mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(144mg、0.2mmol)の混合物のアセトニトリル溶液(4mL)を脱気した後、窒素下60℃で一晩加熱した。揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフにかけ(30%酢酸エチル/ジクロロメタン)、tert-ブチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを、黄色の固形物として得た(579mg、80%)。MS m/z 362.8 [M+H]⁺。

20

【1 4 7 8】

ステップB：ステップA由来の生成物(400mg、1.1mmol)に、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(220mg、1.2mmol)、Pd(dppf)Cl₂(40mg、0.05mmol)、炭酸カリウム(455mg、3.3mmol)およびCH₃CN(2mL)を添加した。この混合物を脱気した後、75℃で一晩加熱した。混合物を水およびCH₃CNで洗浄した。揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフにかけ(0~2%メタノール/ジクロロメタン)、tert-ブチル4-(2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを、オフホワイトの固形物として得た(327mg、65%)。MS m/z 458.5 [M+H]⁺。

30

40

【1 4 7 9】

ステップC：実施例22のステップDの手順に従い、上記ステップB由来の生成物(327mg、0.72mmol)およびHCl(4M、5mL、ジオキサン溶液)により、表題の化合物を、オフホワイトの固形物として得た(194mg、76%)。M. P. 200~203℃; MS m/z 358.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H)。

【1 4 8 0】

50

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例 37 に従って調製され得る。

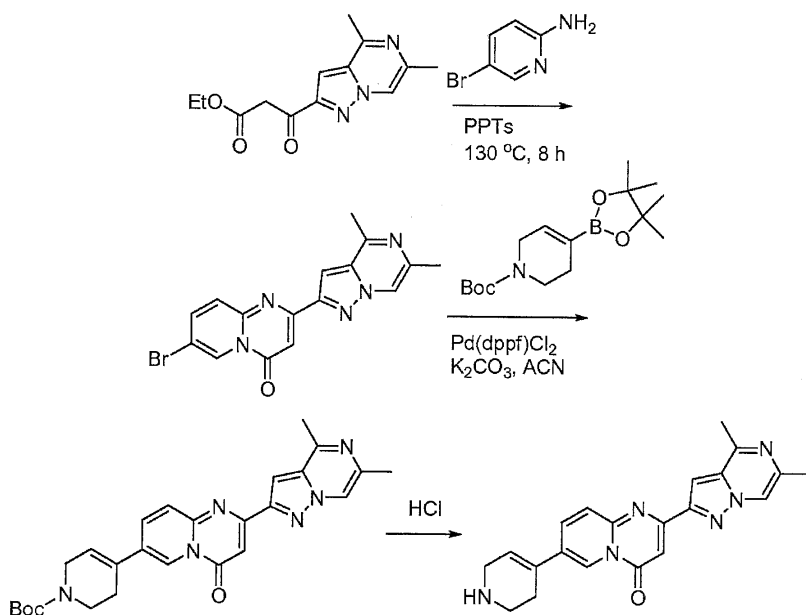
【1481】

<実施例 38>

Cpd 342 の調製

【1482】

【化 286】



10

20

【1483】

ステップ A：実施例 9 のステップ G の手順に従い、2-アミノ-5-ブロモピリジン (415 mg、2.4 mmol)、エチル 3-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-3-オキソプロパノエート (520 mg、2.0 mmol)、および PPTs (25 mg、0.1 mmol) により、2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-ブロモ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを、黄色の固形物として得た (498 mg、67%)。MS m/z 370.2 [M+H]⁺, 372.2 [M+2+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 - 9.09 (1H, m), 8.53 - 8.62 (1H, m), 8.08 - 8.18 (1H, m), 7.68 - 7.75 (1H, m), 7.55 - 7.63 (1H, m), 7.01 - 7.09 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.44 (3H, s)。

30

【1484】

ステップ B：実施例 22 のステップ C の手順に従い、7-ブロモ-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (498 mg、1.3 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (482 mg、1.56 mmol)、炭酸カリウム (538 mg、3.9 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (95 mg、0.13 mmol) のアセトニトリル溶液 (3 mL) により、tert-ブチル 4-(2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを、オフホワイトの固形物として得た (0.57 g、84%)。MS m/z 473.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 - 8.89 (1H, m), 8.53 - 8.61 (1H, m), 8.23 - 8.32 (1H, m), 7.71 - 7.79 (1H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 4.03 - 4.14 (2H, m), 3.55 - 3.65 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.53 - 2.58 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.44 (9H, s)。

40

【1485】

50

ステップC：実施例22のステップDの手順に従い、tert-ブチル4-(2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート、HCl(2mL、4Nジオキサン溶液)のジクロロメタン溶液(4mL)により、表題の化合物を、オフホワイトの固形物として得た(234mg、84%)。M. P. 207~210℃; MS m/z 373.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (1H, s), 8.55 - 8.60 (1H, m), 8.27 - 8.32 (1H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 7.58 - 7.63 (1H, m), 7.00 - 7.05 (1H, m), 6.57 - 6.65 (1H, m), 3.42 - 3.47 (2H, m), 2.93 - 2.98 (2H, m), 2.72 - 2.76 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.39 (3H, s)。

【1486】

10

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例38に従って調製され得る。

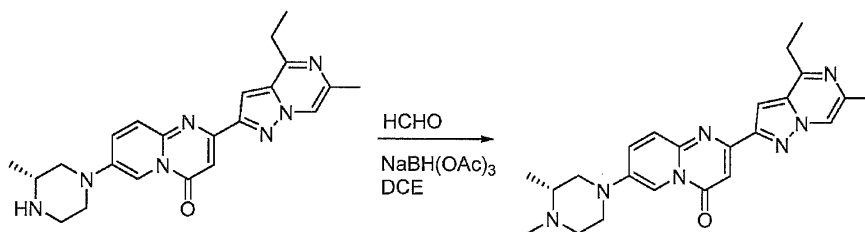
【1487】

<実施例39>

Cpd629の調製

【1488】

【化287】



20

【1489】

(R)-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-(3-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(48mg、0.12mmol、実施例9にて調製)、ホルムアルデヒド(0.039mL、0.48mmol、37%水溶液)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(51mg、0.24mmol)を、ジクロロメタン(1mL)中で1時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムを用いて中和した。有機物を乾燥、濃縮し、クロマトグラフにかけ(0~5%MeOH/CH₂Cl₂)、表題の化合物を、黄色の固形物として得た(45mg、90%)。M. P. 257~259℃; MS m/z 418.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (1H, s), 8.25 - 8.26 (1H, m), 8.12 - 8.14 (1H, m), 7.72 - 7.74 (1H, m), 7.55 (1H, s), 6.95 (1H, s), 3.60 - 3.65 (2H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.84 - 2.89 (2H, m), 2.43-2.52 (2H, m, DMSO-d₆により不明瞭), 2.45 (3H, s), 2.29 - 2.31 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.91 (3H, d, J = 6.2 Hz)。

30

【1490】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例39に従って調製され得る。

40

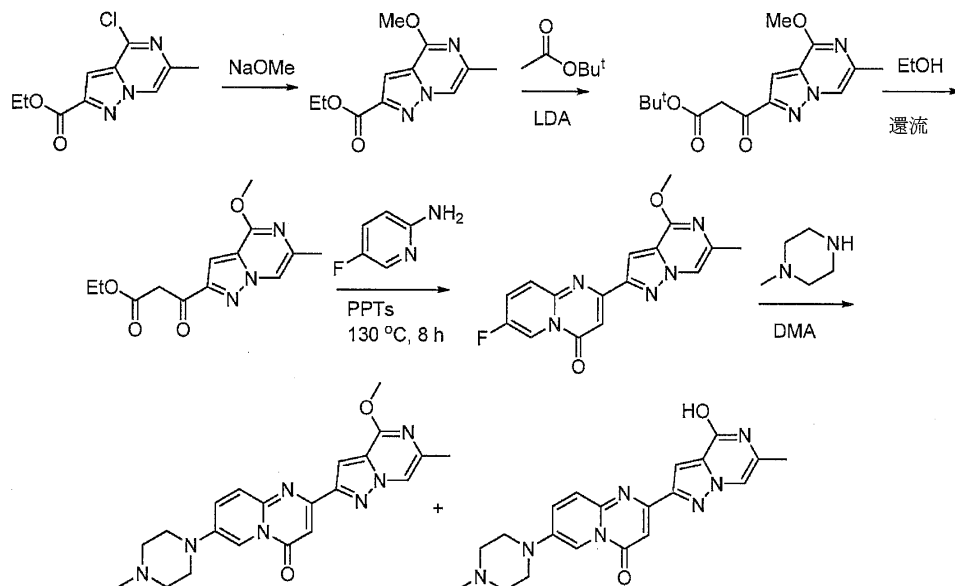
【1491】

<実施例40>

Cpd625およびCpd626の調製

【1492】

【化 2 8 8】



10

【1 4 9 3】

ステップA：エチル4-クロロ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（2.39 g、10 mmol、実施例9のステップCにて調製）、およびナトリウムメトキシド（60 mL、30 mmol、0.5 Mメタノール溶液）を、30 °Cで1時間攪拌した。混合物を濃縮して大部分のメタノールを除去し、水で希釈し、6 NのHClを用いて中和した。沈殿した白色の固形物を濾過し、水およびCH₃CNで洗浄し、乾燥することにより、エチル4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-カルボキシレートを、白色の固形物として得た（1.387 g、62%）。MS m/z 222.2 [M-CH₃+H]⁺。

20

【1 4 9 4】

ステップB：実施例9のステップEの手順に従い、tert-ブチルアセテート（1.6 mL、12.3 mmol）、LDA（10.2 mL、15.4 mmol、1.5 M THF溶液）、およびエチル4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（1.387 g、6.2 mmol）により、tert-ブチル3-（4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエートを、油状物として得た（1.35 g、72%）。MS m/z 306.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (1H, s), 7.27 (1H, s), 4.05 (3H, s), 4.01 (2H, s), 2.36 (3H, s), 1.38 (9H, s)。

30

【1 4 9 5】

ステップC：実施例9のステップFの手順に従い、tert-ブチル3-（4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエート（1.35 g、4.43 mmol）およびEtOH（10 mL）により、エチル3-（4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエートを、黄色がかった固形物として生じさせ、精製せずに次のステップに使用した。MS m/z 278.3 [M+H]⁺。

40

【1 4 9 6】

ステップD：エチル3-（4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエート（～4.43 mmol）、2-アミノ-5-フルオロピリジン（0.596 g、5.3 mmol）、PPTs（100 mg、0.4 mmol）、およびオルトケイ酸テトラエチル（1.0 mL、4.43 mmol）の混合物のm-キシレン溶液（2.2 mL）を、130 °Cで加熱した。15時間後、混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂で洗浄し、7-フルオロ-2-（4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1.5-a]ピラジン-2-イル）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4

50

ーオンを、黄色の固形物として得た (1.015 g、70%)。MS m/z 326.3 [M+H]⁺。

【1497】

ステップE：7-フルオロ-2-(4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(98mg、0.30mmol)およびN-メチル-ピペラジン(150mg、1.5mmol)の混合物のDMA溶液(0.6mL)を、130℃で加熱した。6時間後、混合物を室温に冷却し、クロマトグラフにかけ(5%MeOH/CH₂Cl₂、および、10%3.5Nアンモニア(MeOH/CH₂Cl₂溶液))、Cpd625(12mg、10%)およびCpd626(8.5mg、7%)を、各々黄色の固形物として得た。

【1498】

Cpd625：M. P. 242～244℃；MS m/z 406.5 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 - 8.38 (1H, m), 8.24 - 8.30 (1H, m), 8.09 - 8.15 (1H, m), 7.70 - 7.74 (1H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 6.92 - 6.96 (1H, m), 4.07 (3H, s), 3.21 - 3.29 (4H, m), 2.5 (4H, m, DMSO-d₆により不明瞭), 2.37 (3H, s), 2.26 (3H, s)。

【1499】

Cpd626：M. P. 280～283℃；MS m/z 392.4 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.4 (1H, s), 8.24 - 8.28 (1H, m), 8.09 - 8.14 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.48 (1H, s), 6.88 (1H, s), 3.22 - 3.29 (4H, m), 2.51 - 2.56 (4H, m), 2.24 - 2.30 (3H, s), 2.15 (3H, s)。

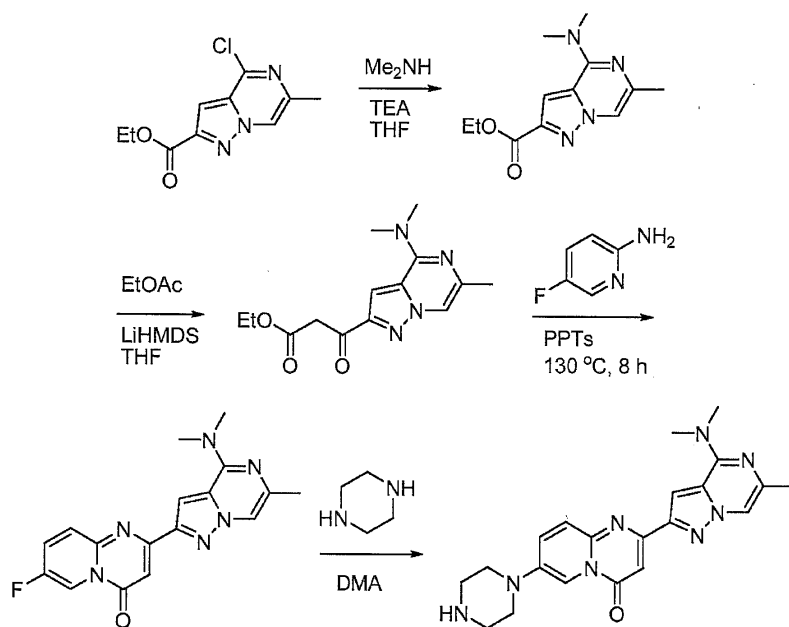
【1500】

<実施例41>

Cpd688の調製

【1501】

【化289】



【1502】

ステップA：エチル4-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(0.956g、4mmol、実施例9のステップCにて調製)、ジメチルアミン(2.1mL、4.2mmol、2.0M THF溶液)、および、Et₃N(0.84mL、6.0mmol)を、60℃で加熱した。15時間後、混合物を濃縮し、残渣をEtOAcに溶解させ、水で洗浄し、乾燥および濃縮し、エチル4-(ジメチルアミノ)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレートを、オフホワイトの固形物として得た(0.99g、99%)。MS m/z 249.3 [M+H]⁺。

【1503】

ステップB：エチル4-（ジメチルアミノ）-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（0.99 g、4.0 mmol）およびEtOAc（1.95 mL、20 mmol）のTHF溶液（30 mL）に、-20℃で、LiHMDS（11.1 mL、10 mmol、0.9 M THF溶液）を添加した。1時間後、混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物を濃縮し、クロマトグラフにかけ（2% MeOH/DCM）、エチル3-（4-（ジメチルアミノ）-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエートを、淡黄色の油状物として得た（0.48 g、40%）。MS m/z 291.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (1H, s), 7.05 (1H, s), 5.43 (2H, s), 3.96 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.28 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

10

【1504】

ステップC：実施例40のステップDの手順に従い、エチル3-（4-（ジメチルアミノ）-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエート（0.48 g、1.6 mmol）、2-アミノ-5-フルオロ-ピリジン（179 mg、1.6 mmol）、PPTS（40 mg、0.16 mmol）、および、オルトケイ酸テトラエチル（0.36 mL、1.6 mmol）の混合物のm-キシレン溶液（0.8 mL）により、2-（4-（ジメチルアミノ）-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンを、黄色の固形物として得た（0.39 g、72%）。MS m/z 339.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 - 9.00 (1H, m), 8.06 - 8.18 (1H, m), 7.91 - 7.94 (1H, m), 7.85 - 7.91 (1H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 6.98 - 7.08 (1H, m), 3.36 (6H, s), 2.25 (3H, s)。

20

【1505】

ステップD：7-フルオロ-2-（4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（50 mg、0.15 mmol）およびピペラジン（86 mg、1.0 mmol）の混合物のDMA溶液（0.5 mL）を、150℃で加熱した。2時間後、混合物を室温に冷却し、CH₃CNで洗浄し、表題の化合物を、黄色の固形物として得た（60 mg、98%）。M. P. 245~248℃; MS m/z 405.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 - 8.28 (1H, m), 8.06 - 8.11 (1H, m), 7.89 - 7.92 (1H, m), 7.69 - 7.75 (1H, m), 7.50 - 7.55 (1H, m), 6.92 (1H, s), 3.35 (6H, s), 3.12 - 3.19 (4H, m), 2.87 - 2.92 (4H, m), 2.80 (1H, s), 2.24 (3H, s)。

30

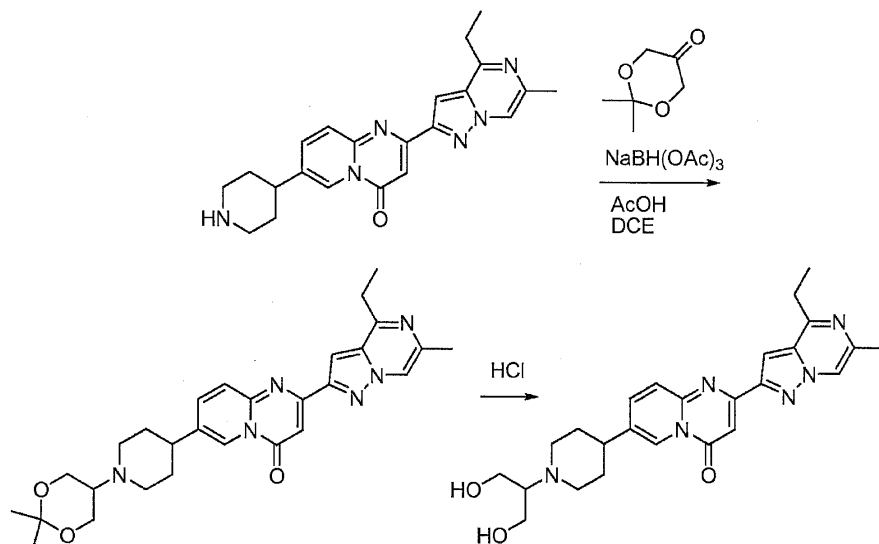
【1506】

<実施例42>

Cpd 694の調製

【1507】

【化 290】



10

【1508】

ステップA：2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(78mg、0.2mmol、実施例38および24の手順に従い調製)、および、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-オン(72mg、0.5mmol、90%工業グレード(tech grade))の混合物のジクロロエタン溶液(1mL)に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (106mg、0.5mmol)およびAcOH1滴を添加した。混合物を60℃で攪拌した。1時間後、混合物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出し、濃縮し、クロマトグラフにかけ(2~5%MeOH/ CH_2Cl_2)、7-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを、白色の固形物として得た(70mg、70%)。MS m/z 503.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 - 8.82 (1H, m), 8.54 - 8.61 (1H, m), 8.00 - 8.10 (1H, m), 7.72 - 7.79 (1H, m), 7.58 - 7.63 (1H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 3.86 - 3.95 (2H, m), 3.71 - 3.81 (2H, m), 3.06 - 3.15 (2H, m), 3.00 - 3.06 (2H, m), 2.70 - 2.80 (1H, m), 2.53 - 2.59 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.28 - 2.38 (2H, m), 1.82 - 1.90 (2H, m), 1.59 - 1.71 (2H, m), 1.32 - 1.37 (6H, m), 1.27 (3H, s)。

20

30

【1509】

ステップB：7-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(50mg、0.1mmol)のTHF溶液(10mL)の混合物に、HCl(1.3mL、2.6mmol、2N)を添加した。混合物を室温で攪拌した。15時間後、混合物を、過剰の7Nの NH_3 (MeOH溶液)で処理し、濃縮し、クロマトグラフにかけ(10% 2.5N NH_3 (MeOH/ CH_2Cl_2 溶液))、表題の化合物を、黄色の固形物として得た(45mg、97%)。M. P. 228~230℃; MS m/z 463.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 - 8.84 (1H, m), 8.54 - 8.61 (1H, m), 8.02 - 8.10 (1H, m), 7.90 - 7.94 (1H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 7.57 - 7.63 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 4.21 - 4.31 (2H, m), 3.42 - 3.59 (4H, m), 3.10 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.89 - 3.00 (2H, m), 2.70 - 2.72 (1H, m), 2.57 - 2.62 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.79 - 1.89 (2H, m), 1.63 - 1.75 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)。

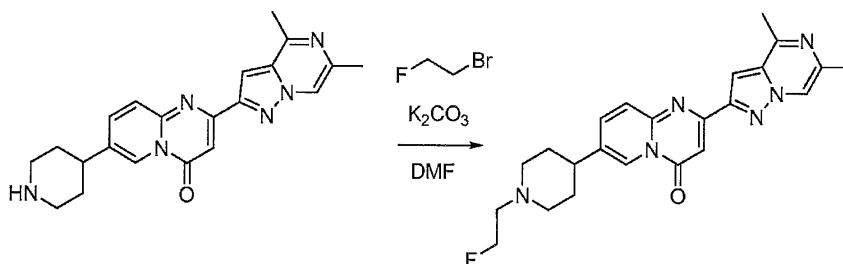
40

【1510】

<実施例43>

50

Cpd 662 の調製
【1511】
【化291】



10

【1512】

2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (56 mg, 0.15 mmol、実施例24の手順に従い調製)、1-ブロモ-2-フルオロエタン (23 mg, 0.18 mmol) および K_2CO_3 (23 mg, 0.18 mmol) の混合物の DMF 溶液 (1 mL) を、80℃で加熱した。7時間後、混合物を室温に冷却し、クロマトグラフにかけ (5% MeOH / CH_2Cl_2)、表題の化合物を、黄色の固形物として得た (29 mg, 44%)。M. P. 197~199℃; MS m/z 421.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 - 8.85 (1H, m), 8.55 - 8.60 (1H, m), 8.05 - 8.11 (1H, m), 7.73 - 7.80 (1H, m), 7.57 - 7.62 (1H, m), 7.02 (1H, s), 4.59 - 4.65 (1H, m), 4.48 - 4.55 (1H, m), 3.01 - 3.07 (2H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.68 - 2.72 (1H, m), 2.62 - 2.67 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.12 - 2.21 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 1.70-1.88 (2H, m)。

20

【1513】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例43に従って調製され得る。

【1514】

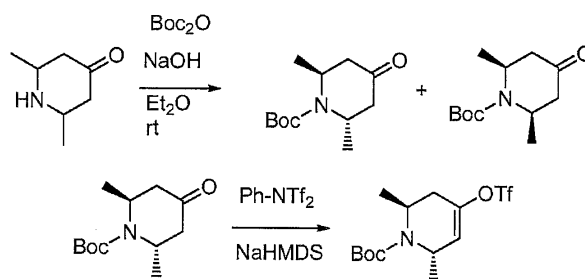
<実施例44>

Cpd 798 の調製

30

【1515】

【化292】



40

【1516】

パート1、ステップA: 2,6-ジメチルピペリジン-4-オン (1.27 g, 10 mmol、トランス/シス異性体比~1.5/1の混合物)、および、*tert*-ブチルジカーボネート (2.40 g, 11 mmol) のエーテル溶液に、NaOH (11 mL、11 mmol、1 N水溶液) を添加した。混合物を室温で攪拌した。36時間後、混合物をエーテルで抽出した。有機物を濃縮し、クロマトグラフにかけ (5~30% EtOAc / ヘキサン)、*tert*-ブチル 2,6-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート、トランス/シス比~1.2/1の混合物として得た (1.99 g, 87%、透明な油状物)。一晩放置すると、この透明な油状物から固形物が沈殿した。固形物を濾過し、エーテルで洗浄し、*tert*-ブチル トランス-2,6-ジメチル-4-オ

50

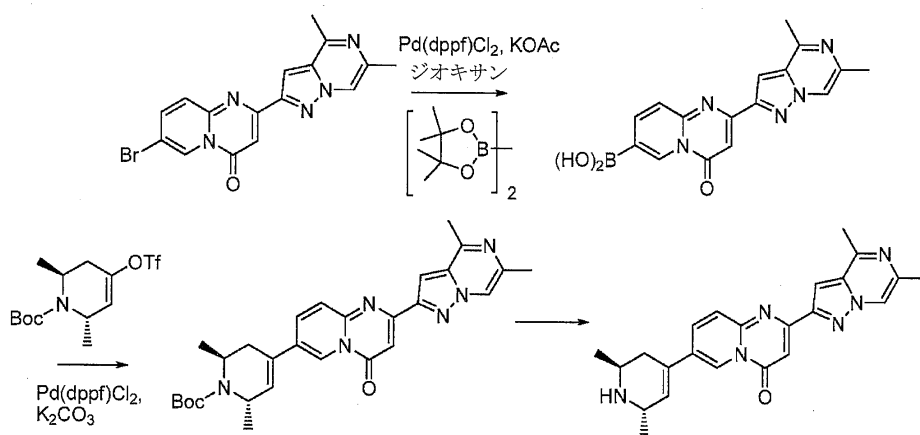
キソピペリジン-1-カルボキシレート (0.376 g, 16%) を得た (^1H NMR より 95% トランス体)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.33 - 4.45 (2H, m), 2.80 - 2.90 (2H, m), 2.33 - 2.44 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.26 (6H, d, $J = 6.9$ Hz)。この ^1H NMR は、シスおよびトランス異性体の混合物におけるトランス異性体の ^1H NMR (US200839454, JOC, 1993, 58, 1109-1117) と一致する。

【1517】

パート1、ステップB: *tert*-ブチル トランス-2, 6-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (226 mg, 1.17 mmol) の THF 溶液 (7 mL) に、 -78°C で、NaHMDS を添加した。1 時間後、*N*-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (0.50 g, 1.4 mmol) の THF 溶液 (3 mL) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl でクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を濃縮し、クロマトグラフにかけ (1% EtOAc / ヘキサン)、*tert*-ブチル トランス-2, 6-ジメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た (0.415 g, 98%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.77 - 5.85 (1H, m), 4.29 - 4.44 (2H, m), 2.81 - 2.90 (1H, m), 2.15 - 2.23 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.37 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)。

【1518】

【化293】



【1519】

パート2、ステップA: 実施例14のパート2の手順に従い、7-ブロモ-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (0.74 g, 2.0 mmol, 実施例38のステップAにて調製)、KOAc (590 mg, 6.0 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (560 mg, 2.2 mmol)、および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82 mg, 0.1 mmol) のジオキサン溶液 (6 mL) により、2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イルボロン酸を得た。粗中間体をそのまま次のステップに使用した。MS m/z 336.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1520】

パート2、ステップB: 実施例14のパート3のステップAの手順に従い、2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イルボロン酸 (~2 mmol)、*tert*-ブチル トランス-2, 6-ジメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (0.415 g, 1.15 mmol)、炭酸カリウム (3.5 mL, 2.0 M)、および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82 mg, 0.1 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 mL) により、*tert*-ブチル 4-(2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-4-

オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -トランス-2, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレートを、黄色の固形物として得た (0.5 g、87%)。MS m/z 501.4 [M+H]⁺。

【1521】

パート2、ステップC：実施例38のステップCの手順に従い、tert-ブチル4-(2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -トランス-2, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (50 mg、0.1 mmol) およびHCl (4M、ジオキサン溶液、0.5 mL) により、表題の化合物を、黄色の固形物として得た (25 mg、62%)。M. P. 228~231°C、MS m/z 401.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 - 8.82 (1H, m), 8.54 - 8.58 (1H, m), 8.25 - 8.32 (1H, m), 7.70 - 7.76 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.50 - 6.58 (1H, m), 3.64 - 3.75 (1H, m), 3.08 - 3.18 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.41-2.44 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.99 - 2.08 (1H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz)。

10

【1522】

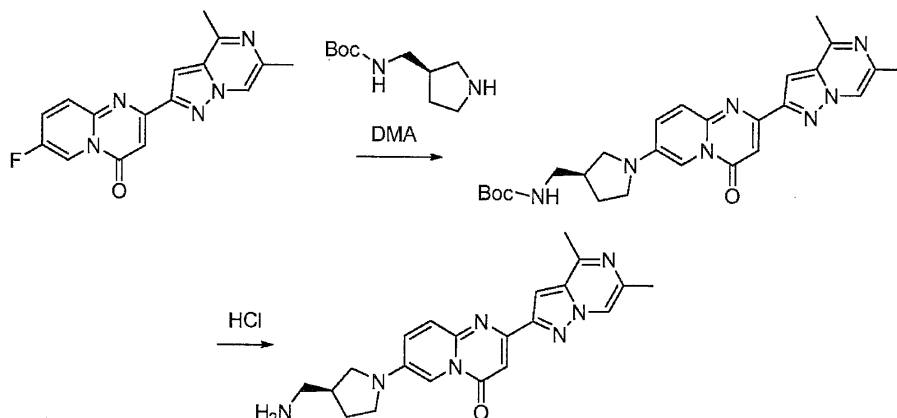
<実施例45>

Cpd 764 の調製

【1523】

【化294】

20



30

【1524】

ステップA：実施例9のステップHの手順に従い、2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (618 mg、2.0 mmol)、(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルメチルカルバメート (481 mg、2.4 mmol) およびDMA (2.0 mL) により、(S)-tert-ブチル(1-(2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ピロリジン-3-イル) メチルカルバメートを、黄色の固形物として得た (0.90 g、92%)。MS m/z 490.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 - 8.59 (1H, m), 7.97 - 8.03 (1H, m), 7.72 - 7.82 (2H, m), 7.48 - 7.57 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 6.87 - 6.94 (1H, m), 3.41 - 3.50 (2H, m), 3.35 - 3.41 (1H, m), 2.97 - 3.16 (3H, m), 2.73 (3H, s), 2.47-2.51 (1H, m, DMSO-d₆により不明瞭), 2.43 (3H, s), 2.04 - 2.16 (1H, m), 1.71 - 1.83 (1H, m), 1.39 (9H, s)。

40

【1525】

ステップB：実施例38のステップCの手順に従い、(S)-tert-ブチル(1-(2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ピロリジン-3-イル) メチルカルバメート (0.39 g、0.8 mmol)、HCl (2.0 mL、4M、ジオキサン溶液

50

)、および CH_2Cl_2 (10 mL) により、表題の化合物を、黄色の固形物として得た (0.19 g、62%)。M. P. 244~246 °C; MS m/z 390.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 - 8.57 (1H, m), 7.96 - 8.03 (1H, m), 7.73 - 7.80 (2H, m), 7.52 (1H, s), 6.90 (1H, s), 3.42 - 3.50 (2H, m), 3.34 - 3.41 (1H, m), 3.10 - 3.18 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.59 - 2.70 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.34 - 2.42 (1H, m), 2.09 - 2.16 (1H, m), 1.73 - 1.82 (1H, m)。

【1526】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例45に従って調製され得る。

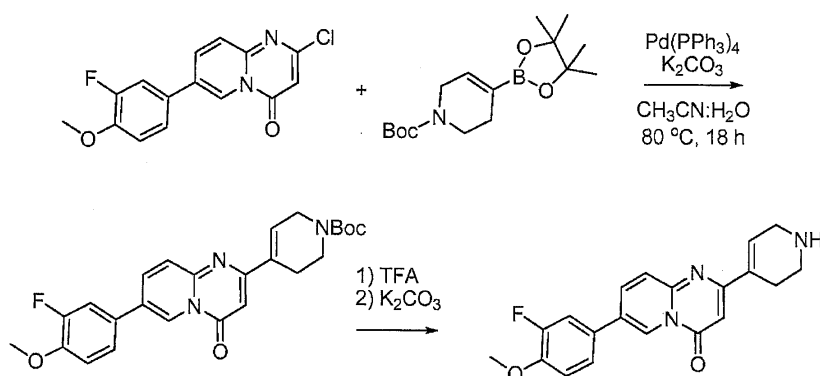
【1527】

<実施例46>

Cpd 294の調製

【1528】

【化295】



【1529】

ステップA: 2-クロロ-7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (182 mg、0.6 mmol、実施例30のステップAに従い調製) を、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (222 mg、0.72 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (67 mg、0.06 mmol)、 CH_3CN (2 mL)、および K_2CO_3 水溶液 (1 M、2 mL) と混合した。混合物を、80 °Cで18時間加熱した。室温に冷却後、混合物を濾過し、tert-ブチル 4-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)カルボキシレートを、次のステップにそのまま用いた粗生成物として得た。

【1530】

ステップB: ステップA由来の tert-ブチル 4-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)カルボキシレートを、TFA (2 mL) に溶解させた。10分後、揮発性物質を窒素気流下で除去した。残渣を CH_2Cl_2 および K_2CO_3 水溶液 (1 M) で分離した。有機層をシリカゲルに定着させ、0~10% MeOH (3% NH_3) / CH_2Cl_2 で溶出することにより、表題の化合物を、白色の粉末として得た (150 mg、72%)。M. P. 188~192 °C; MS m/z 352.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 9.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 2.2 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 2.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.63 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, m), 6.44 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.46 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.39 (2H, m)。

【1531】

以下の表 1 に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例 4 6 に従って調製され得る。

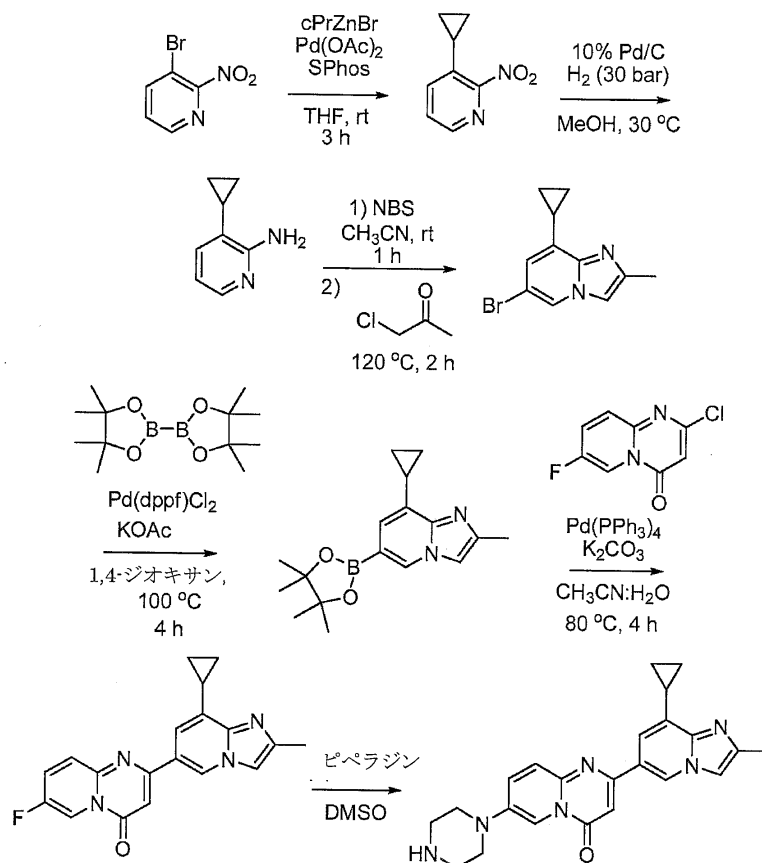
【1532】

<実施例 4 7>

Cpd 714 の調製

【1533】

【化 296】



【1534】

ステップ A: 3-ブロモ-2-ニトロピリジン (2.0 g、10 mmol) を、THF (20 mL) に溶解させた。この混合物に、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (205 mg、0.5 mmol)、酢酸パラジウム (II) (113 mg、0.5 mmol) を添加した。混合物に、シクロプロピル臭化亜鉛 (15 mmol、0.5 M THF 溶液) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフにかけ、0~5% EtOAc/CH₂Cl₂ で溶出し、3-シクロプロピル-2-ニトロピリジンを、白色の固形物として得た (1.1 g、67%)。MS m/z 165.2 [M+H]⁺。

【1535】

ステップ B: 3-シクロプロピル-2-ニトロピリジン (1.1 g、6.7 mmol) を、MeOH (150 mL) に溶解させた。この溶液を、水素下 (30 bar)、30 °C で、10% Pd/C を含有するカートリッジに通した。溶液を濃縮することにより、3-シクロプロピル-2-アミノピリジンを、無色の油状物として得た (898 mg、定量的)。MS m/z 135.1 [M+H]⁺。

【1536】

ステップ C: 実施例 16 のステップ A の手順に従い、3-シクロプロピル-2-アミノピリジン (898 mg、6.7 mmol)、N-ブロモスクシニミド (1.3 g、7.4 mmol)、CH₃CN (15 mL)、およびクロロアセトン (0.81 mL、10 mmol) により、6-ブロモ-8-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ [1,2-a]ピ

10

20

30

40

50

リジンを、黄褐色の粉末として得た（255mg、15%）。MS m/z 251.1 $[M+H]^+$, 253.1 $[M+2+H]^+$ 。

【1537】

ステップD：実施例14のパート2の手順に従い、6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン（255mg、1.0mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（380mg、1.5mmol）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]-ジクロロパラジウム（II）（41mg、0.05mmol）、および、酢酸カリウム（196mg、2mmol）により、8-シクロプロピル-2-メチル-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジンを得た。この粗生成物をそのまま次のステップに使用した。

10

【1538】

ステップE：実施例14のパート3のステップAの手順に従い、ステップD由来の8-シクロプロピル-2-メチル-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジンの粗生成物、2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（1mmol、実施例14のパート1のステップBにて調製）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（112mg、0.1mmol）、 CH_3CN （4mL）、および K_2CO_3 水溶液（1M、4mL）により、2-（8-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル）-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンを、黄褐色の粉末として得た（330mg、99%）。MS m/z 335.2 $[M+H]^+$ 。

20

【1539】

ステップF：実施例14のパート3のステップBの手順に従い、2-（8-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル）-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン（50mg、0.15mmol）およびピペラジン（65mg、0.75mmol）により、表題の化合物を、黄褐色の粉末として得た（38mg、63%）。M. P. 274~277℃；MS m/z 401.4 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 9.14 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.43 (1H, m), 6.99 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.48 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.35 (1H, br s), 1.13 (2H, m), 1.04 (2H, m)。

30

【1540】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例47に従って調製され得る。

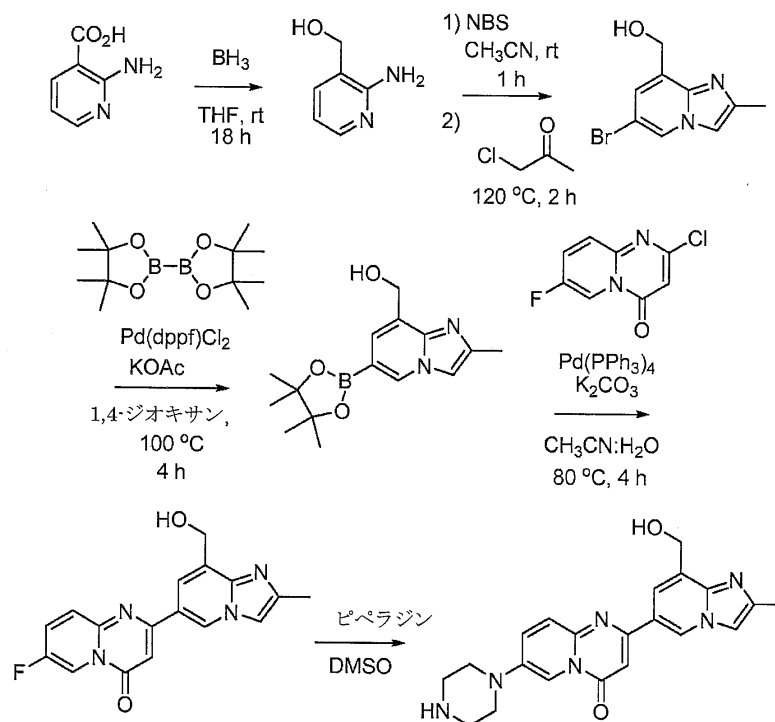
【1541】

<実施例48>

Cpd 674の調製

【1542】

【化 2 9 7】



10

20

【1 5 4 3】

ステップA：2-アミノニコチン酸（4.8 g、35 mmol）を、THF（100 mL）に懸濁させた。この混合物に、ボラン-THF錯体（40 mmol、1 M THF溶液）を添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。過剰の試薬を水酸化カリウム水溶液（2 M、15 mL）の添加によってクエンチした。混合物を10分間、激しく攪拌した。有機層を回収し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフにかけ、0～10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出し、（2-アミノピリジン-3-イル）メタノールを、白色の固形物として得た（1.0 g、23%）。MS m/z 125.1 [M+H]⁺。

【1 5 4 4】

ステップB：実施例16のステップAの手順に従い、（2-アミノピリジン-3-イル）メタノール（1.0 g、8 mmol）、N-ブロモスクシニミド（1.57 g、8.8 mmol）、CH₃CN（16 mL）、およびクロロアセトン（0.81 mL、10 mmol）により、（6-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）メタノールを、黄褐色の粉末として得た（82 mg、4%）。MS m/z 241.1 [M+H]⁺, 243.1 [M+2+H]⁺。

【1 5 4 5】

ステップC：実施例14のパート2の手順に従い、6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（85 mg、0.35 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（133 mg、0.53 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]-ジクロロパラジウム（II）（30 mg、0.035 mmol）、および酢酸カリウム（69 mg、0.7 mmol）により、（2-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）メタノールを得た。この粗生成物をそのまま次のステップに使用した。

40

【1 5 4 6】

ステップD：実施例14のパート3のステップAの手順に従い、ステップC由来の（2-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）メタノールの粗生成物、2-クロロ

50

ー7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (0.35 mmol)、実施例14のパート1のステップBにて調製)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (39 mg、0.035 mmol)、CH₃CN (2 mL)、および K₂CO₃ (1 M、2 mL) により、7-フルオロ-2-(8-(ヒドロキシメチル)-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを、黄褐色の粉末として得た (100 mg、88%)。MS m/z 325.2 [M+H]⁺。

【1547】

ステップE：実施例14のパート3のステップBの手順に従い、7-フルオロ-2-(8-(ヒドロキシメチル)-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (120 mg、0.15 mmol)、
 10
 ピペラジン (65 mg、0.75 mmol) により、表題の化合物を、黄褐色の粉末として得た (120 mg、99%)。M. P. > 320 °C; MS m/z 391.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.23 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.6 Hz), 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.87 (1H, s), 4.86 (2H, s), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.37 (3H, s)。

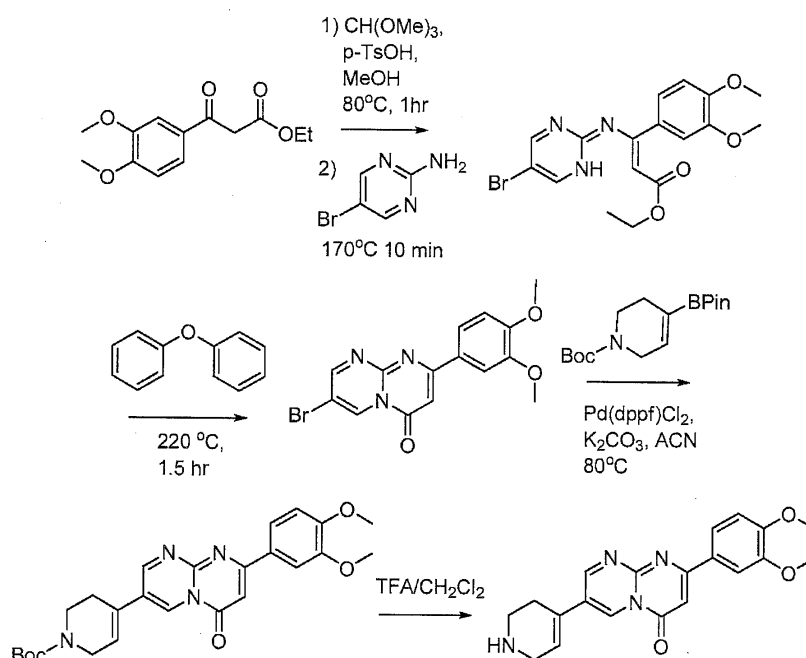
【1548】

<実施例49>

Cpd 353の調製

【1549】

【化298】



【1550】

ステップA：エチル 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソプロパノエート (907 mg、3.6 mmol) を、メタノール (2 mL) に溶解させた。この溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (34.2 mg、0.18 mmol) を添加した後、オルトギ酸トリメチル (0.59 mL、5.4 mmol) を添加した。溶液を 80 °C で 1 時間攪拌した。揮発性物質を窒素気流化で除去した。粗生成物に、5-ブロモピリミジン-2-アミン (550 mg、3.1 mmol) およびジフェニルエーテル (2 mL) を添加した。混合物を 170 °C で 10 分間加熱した。反応混合物を、フラッシュシリカカラム (33% ヘキサン/CH₂Cl₂) に通し、エチル 3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-3-オキソプロパノエートを、黄色の固形物として得た。MS m/z 408.0 [M+H]⁺, 410.0 [M+2H]⁺。

10

20

30

40

50

【1551】

ステップB：エチル-3-(5-ブロモピリミジン-2(1H)-イリデンアミノ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリレートに、ジフェニルエーテル(2 mL)を添加した。反応物を1.5時間220℃に加熱した。混合物をクロマトグラフィー(100%CH₂Cl₂)により精製し、7-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを、黄色の固形物として得た(314 mg、28%(2ステップに対して))。MS m/z 361.9 [M+H]⁺, 363.9 [M+2+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.20 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s)。

10

【1552】

ステップC：7-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(53.7 mg、0.15 mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(50.5 mg、0.016 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(11 mg、0.015 mmol)、K₂CO₃(62.2 mg、0.45 mmol)、およびACN(1 mL)の混合物を脱気した後、窒素下、80℃で一晩加熱した。揮発性物質を除去し、残渣を精製することなく次のステップに使用した。MS m/z 465.4 [M+H]⁺。

20

【1553】

ステップD：tert-ブチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートのCH₂Cl₂/TFA(0.5 mL/0.5 mL)溶液を、0℃で2時間攪拌した。大部分のTFAおよびCH₂Cl₂をロータリーエバポレーション除去した後、氷冷飽和NaHCO₃を、反応混合物に添加した。混合物を、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフ(5% MeOH/CH₂Cl₂)にかけることにより、表題の化合物を、黄色の固形物として得た。MS m/z 365.1 [M+H]⁺。

【1554】

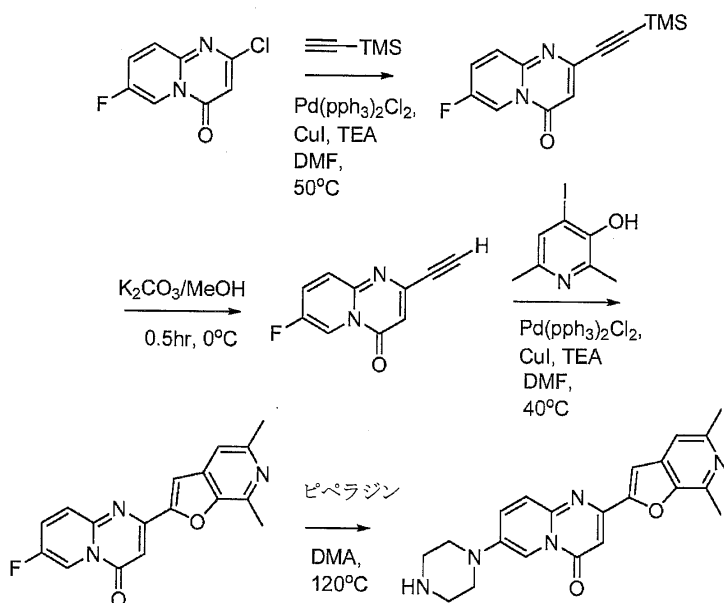
<実施例50>

30

Cpd 486の調製

【1555】

【化299】



40

50

【1556】

ステップA：2-クロロ-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (995 mg、5 mmol、実施例14のパート1にて調製)、CuI (19.0 mg、0.1 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (70.2 mg、0.1 mmol)、エチニルトリメチルシラン (2.1 mL、15 mmol)、トリエチルアミン (2.1 mL、15 mmol) の混合物のDMF溶液 (10 mL) を脱気した後、窒素下、50℃で一晩加熱した。揮発性物質を除去し、7-フルオロ-2-((トリメチルシリル)エチニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンの粗生成物をそのまま次のステップに使用した。MS m/z 261.1 [M+H⁺].

【1557】

10

ステップB：炭酸カリウム (1.0 g、7.5 mmol) を、粗生成物の7-フルオロ-2-((トリメチルシリル)エチニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンのMeOH溶液 (33 mL) に添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。ロータリーエバポレーションによりMeOHを除去した後、水を添加した。沈殿物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (8% EtOAc/CH₂Cl₂) により精製し、2-エチニル-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを、黄色の固形物として得た (192.1 mg、20% (2ステップに対して))。MS m/z 189.1 [M+H⁺].

【1558】

20

ステップC：2-エチニル-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (192.1 mg、1.0 mmol)、4-ヨード-2,6-ジメチルピリジン-3-オール (305.3 mg、1.2 mmol)、CuI (9.7 mg、0.05 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (35.8 mg、0.05 mmol)、トリエチルアミン (288 μL、2 mmol) の混合物のDMF溶液 (1.7 mL) を脱気した後、窒素下、40℃で一晩加熱した。大部分のDMFを除去し、水を添加した。沈殿物を濾過し、クロマトグラフィー (14% EtOAc/CH₂Cl₂) により精製し、2-(5,7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンを、黄色の固形物として得た (126.3 mg、41%)。MS m/z 310.1 [M+H⁺].

【1559】

30

ステップD：ピペラジン (64.6 mg、0.75 mmol) を、2-(5,7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (46.4 mg、0.15 mmol) のDMA溶液 (0.5 mL) に添加した。反応混合物を、120℃で2時間加熱した。大部分のDMAを除去し、CH₃CNを反応混合物に添加し、沈殿物を形成させた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥することにより、表題の化合物を、黄色の固形物として得た (30 mg、53%)。M. P. 198~200℃; MS m/z 376.3 [M+H⁺]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 2.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.17 (4H, m), 2.90 (4H, m), 2.71 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.07 (1H, s).

40

【1560】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例50に従って調製され得る。

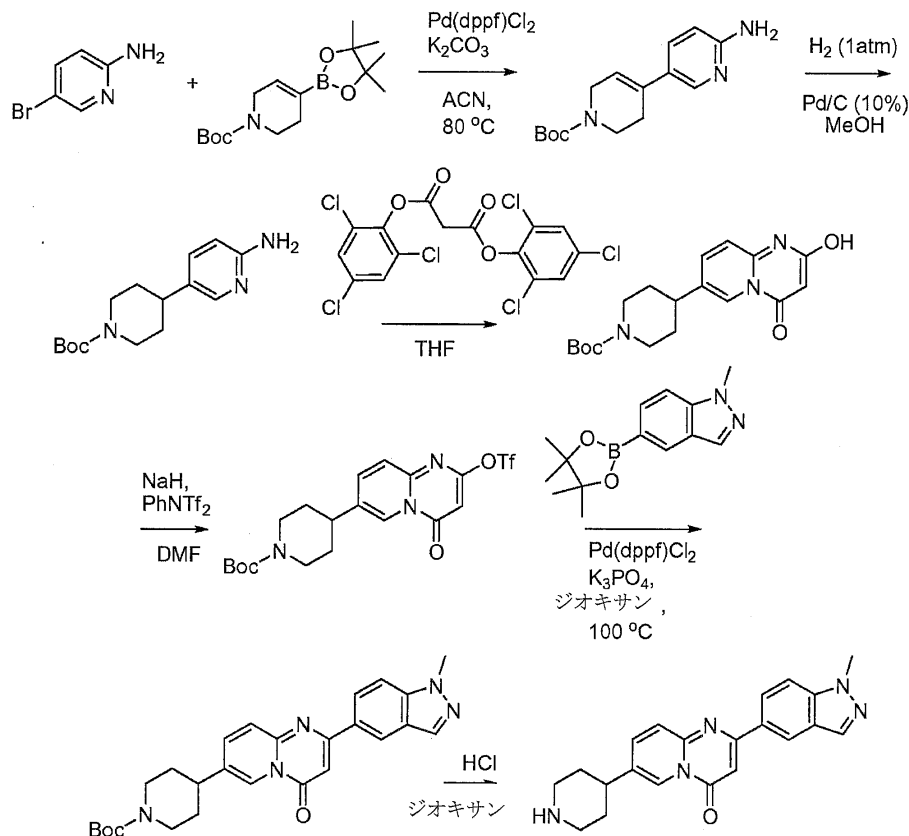
【1561】

<実施例51>

Cpd 603の調製

【1562】

【化 3 0 0】



10

20

【1 5 6 3】

ステップA：5-ブロモピリジン-2-アミン（433mg、2.5mmol）、tert-ブチル4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（928mg、3.0mmol）、PdCl₂dppf（204mg、0.25mmol）、K₂CO₃（1.04g、7.5mmol）の混合物のアセトニトリル溶液（8.0mL）を脱気した後、80℃で一晩撹拌した。揮発性物質を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（7%MeOH/CH₂Cl₂）にかけ、tert-ブチル4-（6-アミノピリジン-3-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレートを、淡黄色の油状物として得た（599mg、87%）。MS m/z 276.3 [M+H]⁺。

30

【1 5 6 4】

ステップB：ステップA由来の生成物（599mg、2.2mmol）のメタノール溶液（10mL）を、パルシェイカー（Parr shaker）（60psi）中で、Pd/C（10%、60mg）を用いて一晩水素化した。混合物をセライトに通し、濃縮し、クロマトグラフにかけ（7%MeOH/DCM）、tert-ブチル4-（6-アミノピリジン-3-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートを、褐色の油状物として得た（600mg、99%）。MS m/z 278.3 [M+H]⁺。

40

【1 5 6 5】

ステップC：ステップB由来の生成物（600mg、2.2mmol）およびビス（2,4,6-トリクロロフェニル）マロネート（1.0g、2.2mmol）の混合物のTHF溶液（8.0mL）を、室温で1時間撹拌した。次に、混合物を濾過し、固形物をDCMで洗浄した。ケーキを回収し、乾燥することにより、tert-ブチル4-（2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートを、オフホワイトの固形物として得た（455mg、63%）。MS m/z 346.4 [M+H]⁺。

【1 5 6 6】

50

ステップD：ステップC由来の生成物（455mg、1.3mmol）のDMF溶液（6mL）に、室温で、NaH（60%、62mg、1.6mmol）を添加した。混合物を15分間攪拌した後、N-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（511mg、1.4mmol）を、一度に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水性ワークアップ(aqueous workup)の後に3%MeOH/CH₂Cl₂で精製することにより、tert-ブチル4-（4-オキソ-2-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートを、オフホワイトの固形物として得た（521mg、84%）。

【1567】

ステップE：ステップD由来の生成物（300mg、0.62mmol）、1-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インダゾール（142mg、0.81mmol）、PdCl₂dppf（51mg、0.062mmol）、K₃PO₄（193mg、0.93mmol）の混合物のジオキサン溶液（2.0mL）を脱気した後、100℃で一晩攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣をクロマトグラフにかけ（10%MeOH/CH₂Cl₂）、tert-ブチル4-（2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イル）-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートを、多少の不純物と共に得（～300mg）、そのまま次のステップに使用した。MS m/z 460.5 [M+H]⁺。

10

【1568】

ステップF：実施例22のステップDの手順に従い、ステップE由来の生成物（～300mg）およびHCl（4M、ジオキサン溶液）により、表題の化合物を、白色の固形物として得た（196mg、88%（2ステップ後））。M. P. 268～270℃；MS m/z 360.4 [M+H]⁺；¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 9.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.06 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 1.81 (d, J = 10 Hz, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H)。

20

【1569】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例51に従って調製され得る。

30

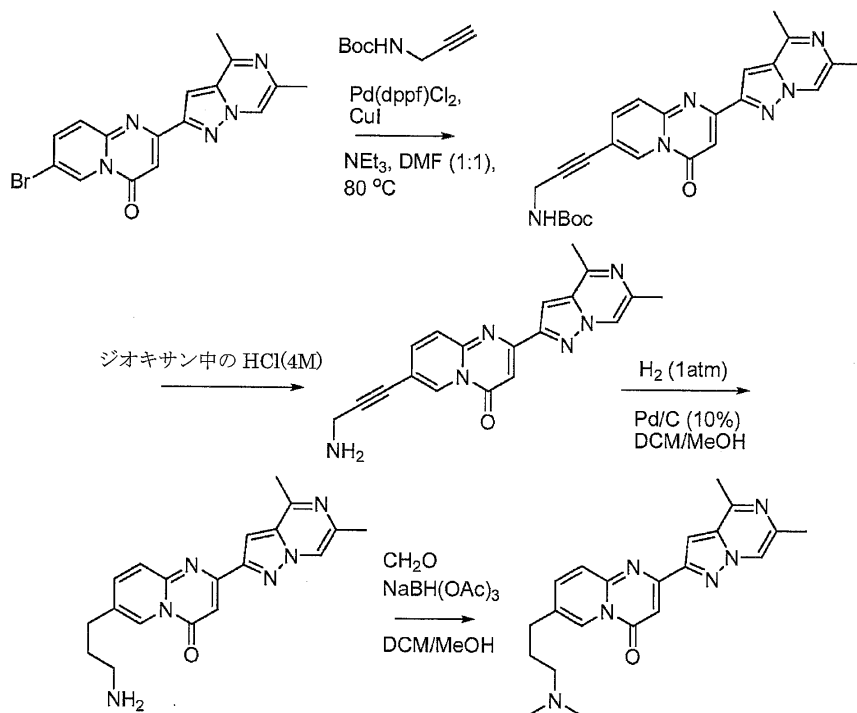
【1570】

<実施例52>

Cpd769の調製

【1571】

【化 3 0 1】



【1 5 7 2】

ステップA：オープン乾燥し、アルゴンを充填させたフラスコに、7-ブロモ-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジニン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン(270 mg、0.73 mmol、実施例38のステップAにて調製)、CuI(3.4 mg、5%)、PdCl₂(PPh₃)₂(30 mg、5%)、トリエチルアミン(1 mL)、およびDMF(1 mL)を添加した。得られた混合物を、アルゴンで3回パージした後、tert-ブチル プロプ-2-イニルカルバメート(0.14 g、0.88 mmol)のDMF溶液(1 mL)を添加した。混合物を80 °Cで一晩加熱した後、室温に冷却した。水の添加後、得られた固形物を濾過し、水およびCH₃CNで連続的に洗浄し、tert-ブチル 3-(2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジニン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)プロプ-2-イニルカルバメートを得た(260 mg、80%)。MS m/z 445.2 [M+H]⁺。

【1 5 7 3】

ステップB：実施例22のステップDの手順に従い、ステップA由来の生成物(100 mg、0.23 mmol)およびHCl(4M、ジオキサン溶液、3 mL)により、7-(3-アミノプロプ-1-イニル)-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジニン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンを、オフホワイトの固形物として得た(50 mg、66%)。MS m/z 345.4 [M+H]⁺。

【1 5 7 4】

ステップC：ステップC由来の生成物(50 mg、0.15 mmol)を、Pd/C(10%、5 mg)のジクロロメタン/メタノール溶液(1:1、2 mL)と混合し、1気圧の水素下で、一晩攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフにかけ、CH₂Cl₂/MeOH(85/15)で溶出し、7-(3-アミノプロピル)-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジニン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オンを得た(45 mg、89%)。MS m/z 349.3 [M+H]⁺。

【1 5 7 5】

ステップD：実施例23の手順に従い、ステップB由来の生成物(45 mg、0.13

mmol)、ホルムアルデヒド(0.05mL、37%、~0.8mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(50mg、0.24mmol)のジクロロメタン/メタノール(10:1、1mL)溶液により、表題の化合物を、白色の固形物として得た(20mg、41%)。M. P. 136~138℃; MS m/z 377.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.79-2.75 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.15 (bs, 6H), 1.83-1.76 (m, 2H)。

【1576】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例52に従って調製され得る。

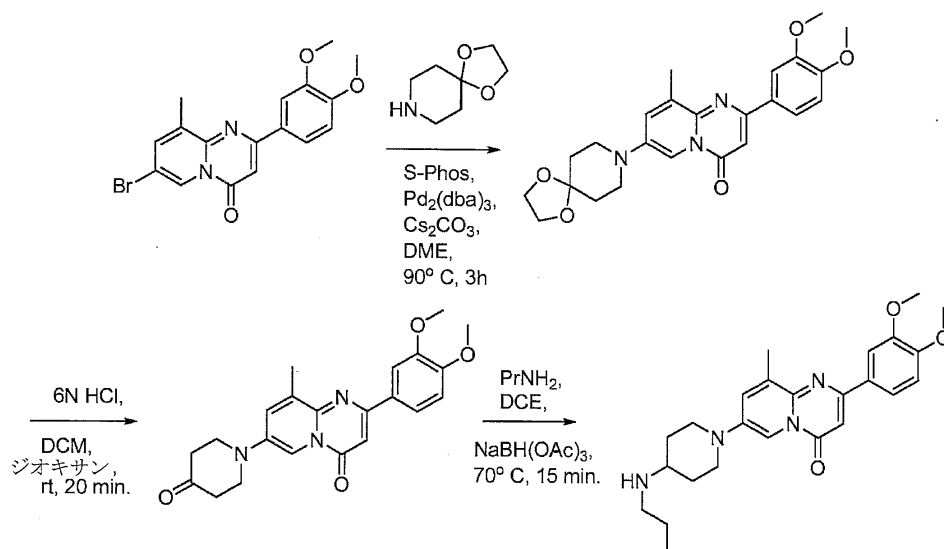
【1577】

<実施例53>

Cpd407の調製

【1578】

【化302】



【1579】

ステップA: 7-ブromo-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(1.5g、4.0mmol、実施例22のステップAおよびステップBにて実証された方法により調製)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン(660μL、5.05mmol)、S-Phos(140mg、0.34mmol)、Pd₂(dba)₃(92mg、0.1mmol)、Cs₂CO₃(3.0g、9.2mmol)、およびDME(12mL)の混合物を、アルゴン下、90℃で3時間加熱した。次に、反応混合物を、CH₂Cl₂およびアセトンの溶液に懸濁させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc(1:1)、次いで20%アセトン/CH₂Cl₂)により精製した後、ヘキサン/エーテル(1:1)を用いて粉碎し、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを、黄色の固形物として得た(878mg、50%)。MS m/z 438.2 [M+H]⁺。

【1580】

ステップB: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(875mg、2.0mmol)のCH₂Cl₂/ジオキサソラン(1:1

v/v、28 mL) 溶液を、6 NのHCl (7 mL) で処理した。混合物を、室温で20分間攪拌した後、K₂CO₃ 水溶液で塩基性にした。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン/アセトン (1:1) を用いて粉碎し、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-(4-オキソペリジン-1-イル)-4H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-4-オンを、黄色の固形物として得た (758 mg、96%)。MS m/z 394.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.08 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.81 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.96 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.67 (4H, t, J = 6 Hz), 2.64 (3H, s), 2.53 (4H, m, DMSO-d₆により不明瞭)。

10

【1581】

ステップC: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-(4-オキソペリジン-1-イル)-4H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-4-オン (50 mg、0.13 mmol)、NaBH(OAc)₃ (65 mg、0.31 mmol)、DCE (500 μL)、およびn-プロピルアミン (40 μL、0.49 mmol) の混合物を、70℃で15分間加熱した。反応混合物を、K₂CO₃およびCH₂Cl₂に分配した。有機層を、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (10% MeOH/CH₂Cl₂、次いでCH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (9:1:0.1)) により精製し、表題の化合物を、黄色の固形物として得た (47 mg、87%)。M. P. 178~184℃; MS m/z 437.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (1H, d, J = 3 Hz), 8.00 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.67 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 12.5 Hz), 2.61 (3H, s), 2.57 (1H, m), 2.54 (2H, m, DMSO-d₆ピークにより不明瞭), 1.95 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.41 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

20

【1582】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例53に従って調製され得る。

【1583】

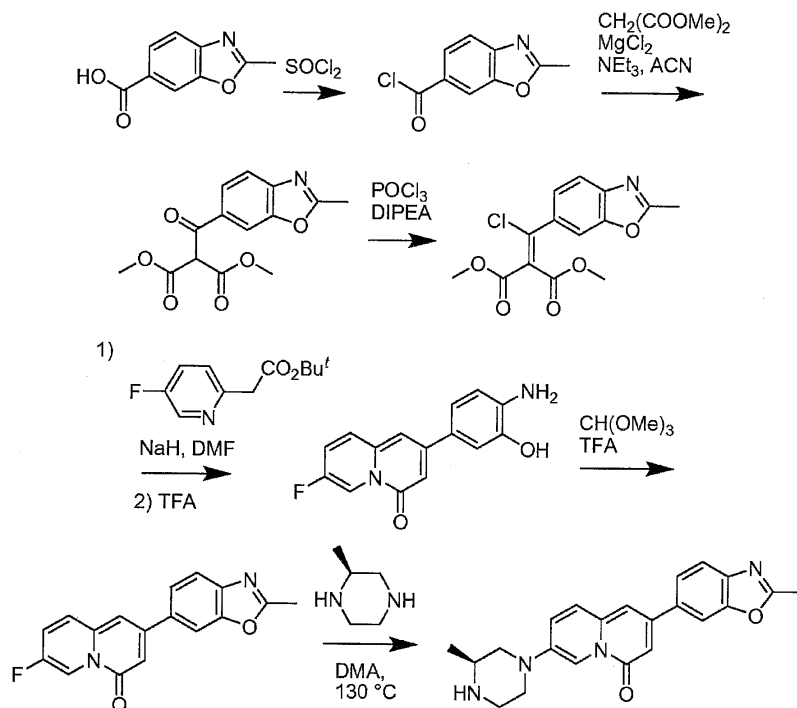
<実施例54>

Cpd 322の調製

【1584】

30

【化 3 0 3】



10

20

【1 5 8 5】

ステップA：2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボン酸（2.54 g、14.4 mmol）およびSOCl₂（2.05 g、17.2 mmol）のトルエン溶液（70 mL）に、DMFを6滴添加した。混合物を、70 °Cで3時間攪拌した後、冷却し、濃縮することにより、2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボニルクロリドを、静置状態で固化する油状物として得た（2.9 g、100 %）。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ 8.27 - 8.30 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 0.6 Hz), 2.73 (3H, s)。

【1 5 8 6】

ステップB：実施例31のパート1のステップAの手順に従い、2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボニルクロリド（2.9 g、14.4 mmol）、マロン酸ジメチル（1.9 g、14.4 mmol）、MgCl₂（1.37 g、14.4 mmol）、およびトリエチルアミン（2.9 mL、28.8 mmol）のアセトニトリル溶液（15 mL）での反応により、ジメチル2-（2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボニル）マロネートを得た（2.75 g、66 %）。MS m/z 292.0 [M+H]⁺。

30

【1 5 8 7】

ステップC：実施例31のパート1のステップBの手順に従い、ジメチル2-（2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボニル）マロネート（2.75 g、9.5 mmol）、POCl₃（10 mL）、およびDIPEA（2.6 mL、15.8 mmol）の反応により、ジメチル2-（クロロ（2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-イル）メチレン）マロネートを得た（0.7 g、24 %）。MS m/z 310.1 [M+H]⁺。

40

【1 5 8 8】

ステップD：実施例33のステップBおよびステップCの手順に従い、ジメチル2-（クロロ（2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-イル）メチレン）マロネート（0.7 g、2.3 mmol）、tert-ブチル2-（5-フルオロピリジン-2-イル）アセテート（0.57 g、2.7 mmol、実施例33のステップAと同様に調製）、NaH（0.18 g、4.5 mmol）のDMF中での反応後、100 °CでTFAおよび水と反応させ、2-（4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル）-7-フルオロ-4H-キノリジン-4-オンを得た（0.3 g、48 %）。MS m/z 271.2 [M+H]⁺。

【1 5 8 9】

50

ステップE：2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)-7-フルオロ-4H-キノリジン-4-オン(0.3g、1.1mmol)およびオルトギ酸トリメチル(1.4mL、11.1mmol)の混合物に、TFA(0.13mL、1.8mmol)を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した後、濃縮することにより、7-フルオロ-2-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-4H-キノリジン-4-オン(0.3g、99%)を得た。MS m/z 295.2 [M+H]⁺。

【1590】

ステップF：7-フルオロ-2-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-4H-キノリジン-4-オン(0.15g、0.51mmol)および(S)-2-メチルピペラジン(0.2g、2.0mmol)の混合物のDMA溶液(1.0mL)を、130℃で一晩攪拌した。溶媒を窒素下で除去し、残渣を10%メタノール/ジクロロメタンで精製し、表題の化合物を、黄色の固形物として得た(69mg、36%)。M. P. 115~117℃; MS m/z 375.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.79 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.86 - 6.91 (2H, m), 3.60 (2H, br. s.), 3.25 - 3.34 (1H, m), 3.10 - 3.22 (2H, m), 2.93 - 3.03 (1H, m), 2.62 - 2.70 (4H, m), 1.31 (3H, d, J=6.3 Hz)。

【1591】

以下の表1に示されているように、本明細書に開示の更なる化合物は、適切な出発物質、試薬および反応条件に置換することによって実施例54に従って調製され得る。

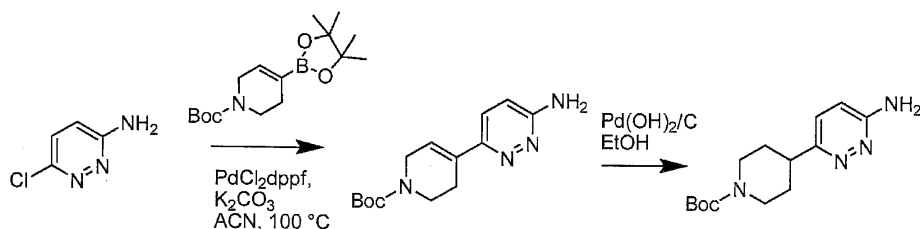
【1592】

<実施例55>

Cpd380の調製

【1593】

【化304】



【1594】

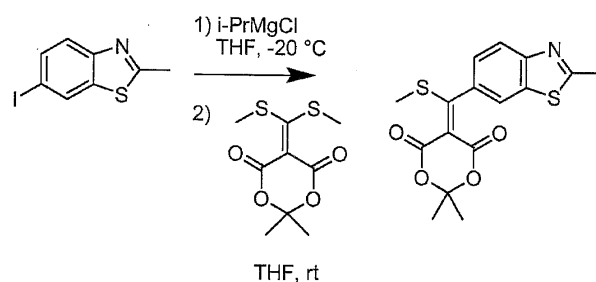
パート1、ステップA：6-クロロピリダジン-3-アミン(0.26g、2.0mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.62g、2.0mmol)、PdCl₂dppf(0.16g、0.2mmol)、K₂CO₃(2.0M、3.0mL、6.0mmol)の混合物のアセトニトリル溶液(6.0mL)を、100℃で一晩攪拌した。水性ワークアップの後に0~10%メタノール/ジクロロメタンで精製することにより、tert-ブチル4-(6-アミノピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た(0.51g、93%)。MS m/z 277.2 [M+H]⁺。

【1595】

パート1、ステップB：tert-ブチル4-(6-アミノピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.4g、1.4mmol)のエタノール溶液(25mL)を、パールシェイカー(60psi)中で、Pd(OH)₂/炭素(Pd20%、0.2g)を用いて一晩水素化した。混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮し、0~10%メタノール/ジクロロメタンで精製することにより、tert-ブチル4-(6-アミノピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(0.25g、62%)。MS m/z 279.2 [M+H]⁺。

【1596】

【化305】



10

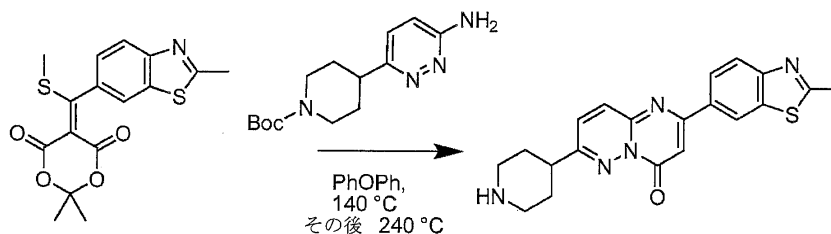
【1597】

パート2：6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]チアゾール（2.24 g、7.3 mmol）のTHF溶液（15 mL）に、 -20°C で、 $i\text{-PrMgCl}$ のTHF溶液（2.0 M、3.7 mL、7.4 mmol）を添加した。混合物を、 $-10\sim-20^{\circ}\text{C}$ に1時間維持した後、カニューレを介して、5-（ビス（メチルチオ）メチレン）-2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4,6-ジオン（1.4 g、5.6 mmol）のTHF溶液（15 mL）に移した。反応物は若干発熱した。 NH_4Cl 水溶液でクエンチする前に、混合物を室温で90分間攪拌した。水性ワークアップの後に0～10%酢酸エチル/ジクロロメタンで精製し、2,2-ジメチル-5-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル）（メチルチオ）メチレン）-1,3-ジオキササン-4,6-ジオンを得た（1.26 g、64%）。MS m/z 350.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【1598】

【化306】



30

【1599】

パート3：2,2-ジメチル-5-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル）（メチルチオ）メチレン）-1,3-ジオキササン-4,6-ジオン（0.13 g、0.36 mmol）およびtert-ブチル4-（6-アミノピリダジン-3-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.1 g、0.36 mmol）の混合物のジフェニルエーテル溶液（2.0 mL）を、 140°C で1時間攪拌した。温度を 240°C まで引き上げ、30分間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、表題の化合物を、黄色の固形のトリフルオロ酢酸塩として得た（33 mg、24%）。M. P. $230\sim235^{\circ}\text{C}$ ；MS m/z 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 - 8.92 (1H, m), 8.28 - 8.33 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.99 - 8.04 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.26 (1H, s), 3.41 - 3.48 (2H, m), 3.22 - 3.32 (1H, m), 3.03 - 3.11 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.14 - 2.22 (2H, m), 2.08 (1H, s), 1.92 - 2.03 (2H, m)。

40

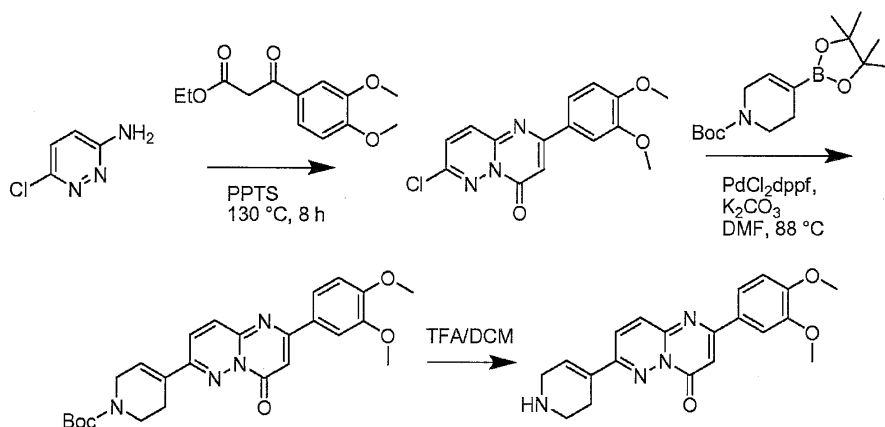
【1600】

〔実施例56〕

Cpd 398の調製

【1601】

【化 3 0 7】



10

【1 6 0 2】

ステップA：実施例9、ステップGの手順に従って、6-クロロピリダジン-3-アミン（0.65g、5.0mmol）、エチル3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソプロパノエート（1.77g、7.0mmol）、およびPPTS（63mg、0.25mmol）の反応によって、7-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-4-オン（0.23g、14%）を得た。MS m/z 318.1 $[M+H]^+$ 。

20

【1 6 0 3】

ステップB：実施例34、ステップCの手順に従って、7-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-4-オン（0.12g、0.38mmol）、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（0.14g、0.45mmol）、PdCl₂dppf（35mg、0.038mmol）、およびK₂CO₃（2.0M、0.6mL、1.2mmol）のアセトニトリル（1.2mL）中での反応によって、tert-ブチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（100mg、56%）を得た。MS m/z 465.3 $[M+H]^+$ 。

30

【1 6 0 4】

ステップC：実施例34、ステップDの手順に従って、tert-ブチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（100mg、0.21mmol）を、TFA（1.0mL）およびジクロロメタン（1.0mL）で処理することにより、黄色の固形物として、表題の化合物（50mg、65%）を得た。M.P.195-200 °C；MS m/z 365.3 $[M+H]^+$ ；¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 8.13（1H, d, J=9.8 Hz），7.96（1H, d, J=9.8 Hz），7.82（1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz），7.74（1H, d, J=2.2 Hz），7.15（1H, s），7.08（1H, d, J=8.8 Hz），7.01（1H, br. s.），3.87（3H, s），3.83（3H, s），3.57（2H, br. s.），3.00（2H, br. s.），2.58（2H, br. s.）。

40

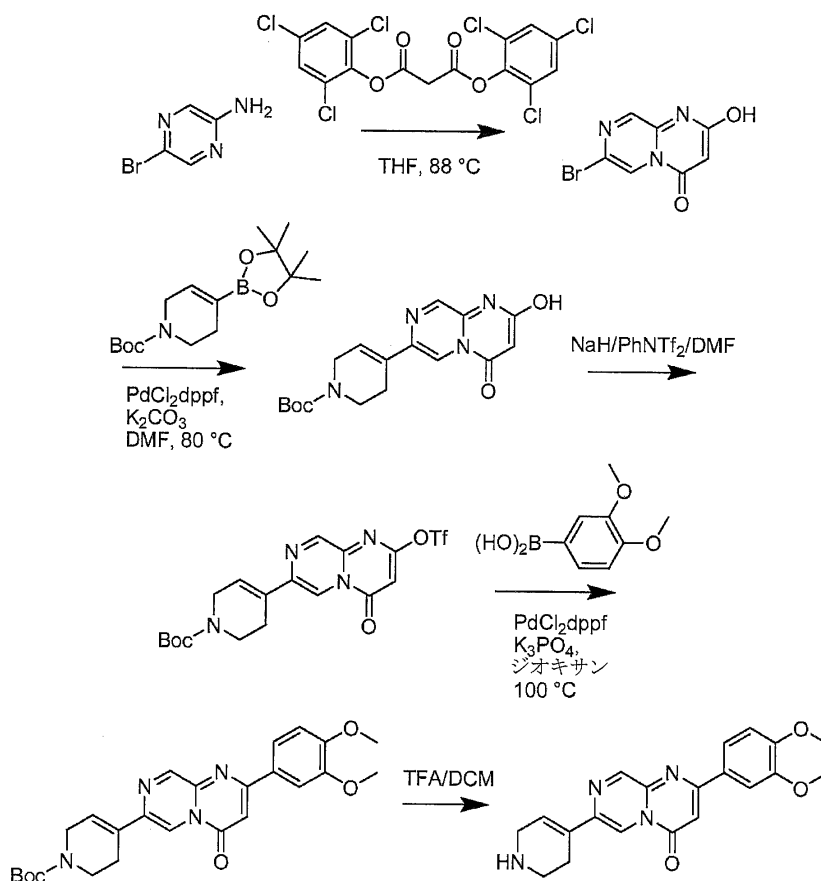
【1 6 0 5】

〔実施例57〕

Cpd402の調製

【1 6 0 6】

【化 308】



10

20

【1607】

ステップA：THF（4.0 mL）中で5-ブロモピラジニン-2-アミン（0.17 g、1.0 mmol）およびビス（2,4,6-トリクロロフェニル）マロネート（0.56 g、1.2 mmol）を混合した混合物を、88 °Cで1時間攪拌した。この混合物を濾過して、固形物を酢酸エチルで洗浄した。濾過物を集め、乾燥して、7-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン（0.18 g、74%）を得た。MS m/z 242.0 [M+H]⁺、244.0 [M+2+H]⁺。

30

【1608】

ステップB：実施例34、ステップCの手順に従って、7-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン（0.18 g、0.74 mmol）、tert-ブチル4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（0.27 g、0.89 mmol）、PdCl₂dppf（60 mg、0.074 mmol）、およびK₂CO₃（0.31 g、2.2 mmol）のDMF（2.5 mL）中での反応によって、tert-ブチル4-（2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（0.18 g、70%）を得た。MS m/z 345.3 [M+H]⁺。

40

【1609】

ステップC：tert-ブチル4-（2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（0.18 g、0.52 mmol）のDMF（3.0 mL）溶液に、室温で、NaH（60%、23 mg、0.57 mmol）を加えた。この混合物を15分間攪拌して、PhNTf₂（0.22 g、0.62 mmol）を一部分に加えた。この混合物を一晩攪拌した。水性ワークアップに続いて、酢酸エチルのジクロロメタン溶液（0-20%）を用いた精製により、tert-ブチル4-（4-オキソ-2-（トリフルオロメチル

50

スルホニルオキシ) - 4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (0.1 g、40%) を得た。MS m/z 377.1 [M-Boc+H]⁺。

【1610】

ステップD: ジオキサン (2.0 mL) 中で *tert*-ブチル 4-(4-オキソ-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (80 mg、0.17 mmol)、3, 4-ジメトキシフェニルホウ酸 (46 mg、0.25 mmol)、PdCl₂dppf (14 mg、0.017 mmol)、および K₃PO₄ (54 mg、0.25 mmol) を混合した混合物を、100 °C で 24 時間攪拌した。この混合物を濾過して、蒸発させ、酢酸エチルのジクロロメタン溶液 (0-20%) を用いて精製し、*tert*-ブチル 4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (43 mg、55%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.00 (3H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.69-3.76 (2H, m), 2.56-2.67 (2H, m), 1.51 (9H, s)。

【1611】

ステップE: 実施例34、ステップDの手順に従って、*tert*-ブチル 4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (43 mg、0.09 mmol) を、TFA (1.0 mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) で処理することにより、黄色の固形物として、表題の化合物 (34 mg、100%) を得た。M.P. 205-208 °C; MS m/z 365.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.41 (1H, s), 7.85-7.94 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.58 (2H, br. s.), 3.21-3.42 (3H, m), 3.07 (2H, t, J=5.7 Hz)。

【1612】

下記の表1に示されるように、ここに開示されたさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬、および反応条件を置換することによって、実施例57に基づいて調製されてもよい。

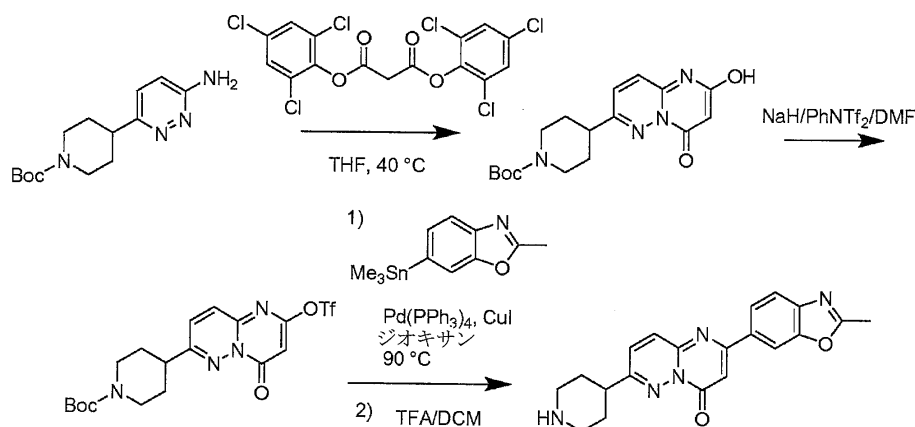
【1613】

[実施例58]

Cpd 499 の調製

【1614】

【化309】



【1615】

ステップA: T F H (12 mL) 中で *tert*-ブチル 4-(6-アミノピリダジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (0.1 g、0.1 mmol) を、TFA (1.0 mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) で処理することにより、黄色の固形物として、表題の化合物 (34 mg、100%) を得た。

10

20

30

40

50

3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.88 g、3.2 mmol) およびビス (2, 4, 6-トリクロロフェニル) マロネート (1.76 g、3.8 mmol) を混合した混合物を、40 °Cで1時間攪拌した。この混合物を蒸発させて、メタノールのジクロロメタン溶液 (0-10 %) を用いて精製し、tert-ブチル 4- (2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリミド [1, 2b] ピリダジン-7-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.69 g、63 %) を得た。MS m/z 347.2 [M+H]⁺。

【1616】

ステップB：実施例57、ステップCの手順に従って、DMF (12 mL) 中のtert-ブチル 4- (2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリミド [1, 2b] ピリダジン-7-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.69 g、2.0 mmol)、NaH (60 %、88 mg、2.2 mmol)、およびPhNTf₂ (0.79 g、2.2 mmol) の反応によって、tert-ブチル 4- (4-オキソ-2- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) -4H-ピリミド [1, 2b] ピリダジン-7-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.87 g、91 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.45 (1H, s), 4.28-4.36 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.49 (9H, s)。

【1617】

ステップC：ジオキサン (2.0 mL) 中でtert-ブチル 4- (4-オキソ-2- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) -4H-ピリミド [1, 2b] ピリダジン-7-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.24 g、0.5 mmol)、2-メチル-6- (トリメチルスタニル) ベンゾ [d] オキサゾール (0.18 g、0.6 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (58 mg、0.05 mmol)、およびCuI (23 mg、0.12 mmol) を混合した混合物を、90 °Cで一晩攪拌した。この混合物を、濃縮し、メタノールのジクロロメタン溶液 (0-10 %) を用いて精製した。所望のフラクションを集めて蒸発させた。残留物をTFA (1.0 mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) で処理して、実施例34、ステップDの記載されたようなワークアップにより、黄色の固形物として、表題の化合物 (86 mg、48 %) を得た。M.P. 126-128 °C; MS m/z 362.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (1H, s), 7.91-7.99 (2H, m), 7.67 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 3.45 (2H, d, J=12.3 Hz), 3.07-3.21 (2H, m), 3.30-3.24 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.14 (4H, br. s.)。

【1618】

下記の表1に示されるように、ここに開示されたさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬、および反応条件を置換することによって、実施例58に基づいて調製されてもよい。

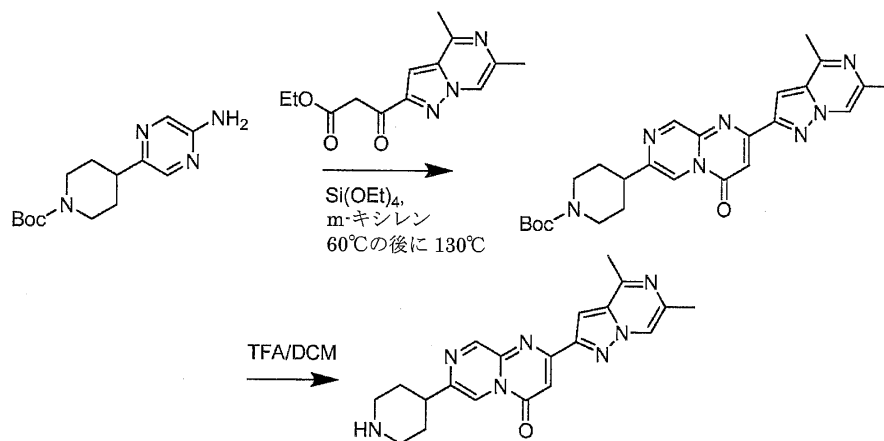
【1619】

〔実施例59〕

Cpd 502の調製

【1620】

【化 3 1 0】



10

【1 6 2 1】

ステップA：m-キシレン（0.36 mL）中でtert-ブチル4-（5-アミノピラジン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.2 g、0.72 mmol）、エチル3-（4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエート（0.21 g、0.79 mmol）、Si(OEt)₄（0.16 mL、0.72 mmol）、およびPPTs（18 mg、0.072 mmol）を混合した混合物を、60℃で1時間攪拌し、続いて130℃で一晩攪拌した。この混合物を冷却し、直接シリカカラムに載せ、メタノールのジクロロメタン溶液（0-10%）を用いて精製した。さらに、酢酸エチルのジクロロメタン溶液（20-100%）を用いて精製して、tert-ブチル4-（2-（4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（117 mg、34%）を得た。MS m/z 476.4 [M+H]⁺。

20

【1 6 2 2】

ステップB：実施例34、ステップDの手順に従って、tert-ブチル4-（2-（4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（117 mg、0.25 mmol）を、TFA（1.0 mL）およびジクロロメタン（2.0 mL）で処理することにより、黄色の固形物として、表題の化合物（93 mg、100%）を得た。MS m/z 376.4 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz, メタノール-d₄）δ 9.13（1H, d, J=1.3 Hz），8.53（1H, s），8.27（1H, d, J=0.6 Hz），7.55（1H, d, J=1.3 Hz），7.28（1H, s），3.27-3.34（2H, m），2.99-3.09（1H, m），2.85-2.96（2H, m），2.75（3H, s），2.47（3H, d, J=0.9 Hz），2.05-2.14（2H, m），1.84-1.95（2H, m）。

30

【1 6 2 3】

下記の表1に示されるように、ここに開示されたさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬、および反応条件を置換することによって、実施例59に基づいて調製されてもよい。

40

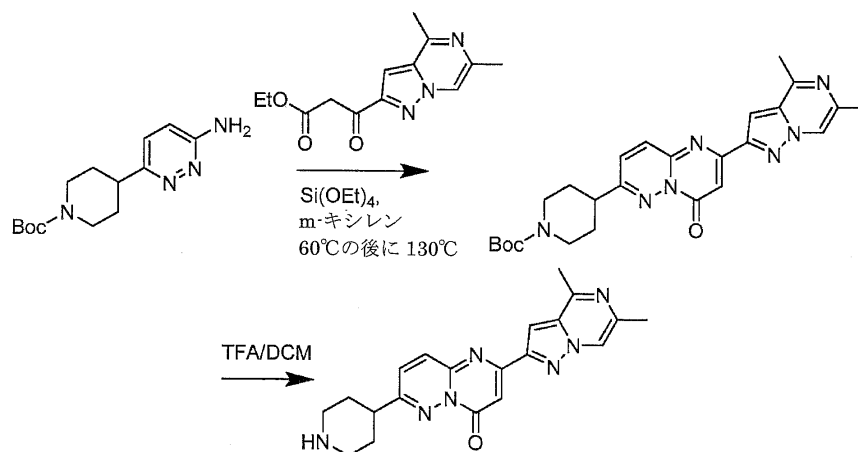
【1 6 2 4】

〔実施例60〕

Cpd 512の調製

【1 6 2 5】

【化 3 1 1】



10

【1 6 2 6】

ステップA：実施例59、ステップAの手順に従って、tert-ブチル4-(6-アミノピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.28g、1.0mmol)、エチル3-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-3-オキソプロパノエート(0.28g、1.1mmol)、Si(OEt)₄(0.22mL、1.0mL)、およびPPTs(25mg、0.1mmol)のm-キシレン(0.5mL)中での反応によって、tert-ブチル4-(2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(60mg、13%)を得た。MS m/z 476.4 [M+H]⁺。

20

【1 6 2 7】

ステップB：実施例34、ステップDの手順に従って、tert-ブチル4-(2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリミド[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(60mg、0.13mmol)を、TFA(1.0mL)およびジクロロメタン(1.0mL)で処理することにより、黄色の固形物として、表題の化合物(47mg、100%)を得た。MS m/z 376.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27-8.31 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.78 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.39 (1H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.51 (3H, d, J=0.9 Hz), 2.02-2.09 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m)。

30

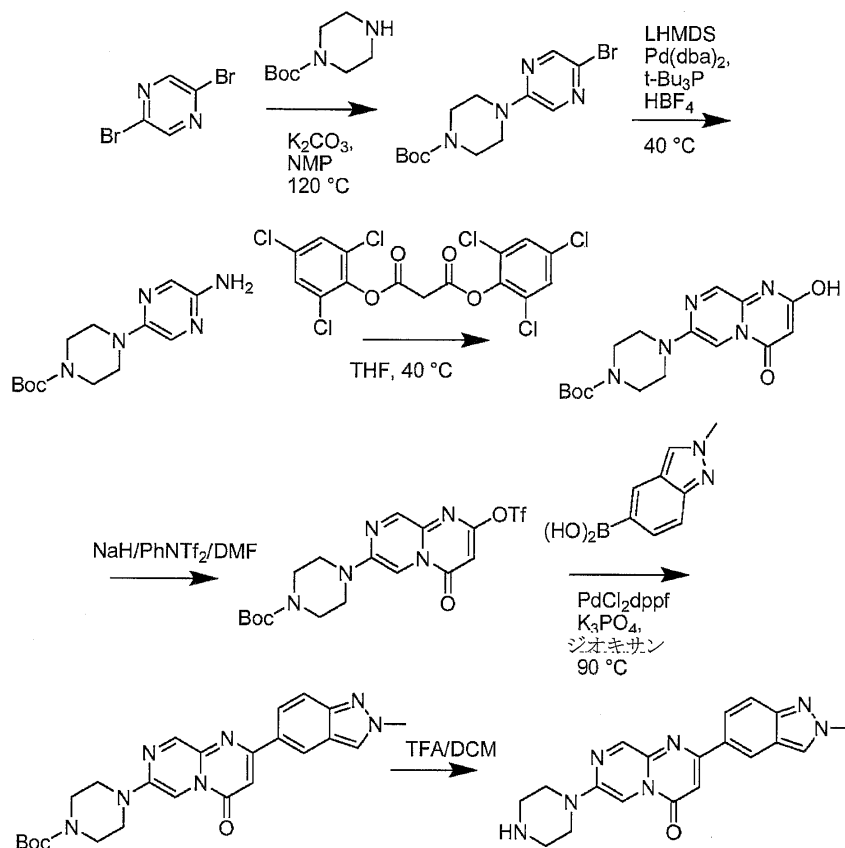
【1 6 2 8】

〔実施例61〕

Cpd 586の調製

【1 6 2 9】

【化 3 1 2】



10

20

【1 6 3 0】

ステップA：NMP（6.0 mL）中で2,5-ジブロモピラジン（1.45 g、6.1 mmol）、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（1.13 g、6.1 mmol）、および K_2CO_3 （1.26 g、9.2 mmol）を混合した混合物を、120 °Cで一晩攪拌した。この混合物を冷却し、水性ワークアップに続く、エチルアセートのジクロロメタン溶液（0-15%）を用いた精製により、tert-ブチル4-（5-ブロモピラジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（1.45 g、69%）を得た。MS m/z 343.3 $[M+H]^+$ 、345.3 $[M+2+H]^+$ 。

30

【1 6 3 1】

ステップB：トルエン（4.4 mL）中でtert-ブチル4-（5-ブロモピラジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（1.25 g、3.6 mmol）、LiHMDS（1.0 M、4.4 mL、4.4 mmol）、 $Pd(dba)_2$ （105 mg、0.18 mmol）、および $P^tBu_3HBF_4$ （53 mg、0.18 mmol）を混合した混合物を、40 °Cで一晩、Ar雰囲気下で攪拌した。この混合物を冷却して、アセトニトリル（2.0 mL）および1 NのHCl（0.2 mL）で処理し、15分間攪拌して、メタノールのジクロロメタン溶液（0-10%）を用いたシリカゲルにより精製し、tert-ブチル4-（5-アミノピラジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.96 g、94%）を得た。MS m/z 280.2 $[M+H]^+$ 。

40

【1 6 3 2】

ステップC：THF（15 mL）中でtert-ブチル4-（5-アミノピラジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.68 g、2.4 mmol）、およびビス（2,4,6-トリクロロフェニル）マロネート（1.36 g、2.9 mmol）を混合した混合物を、室温で64時間攪拌した。続いて、この混合物を濾過した。固形物を酢酸エチルで洗浄して、乾燥し、tert-ブチル4-（2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.65 g、77%）を得た。MS m/z 348.3 $[M+H]^+$ 。

50

【1633】

ステップD：実施例57、ステップCの手順に従って、tert-ブチル4-(2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.65g、1.9mmol)、NaH(60%、82mg、2.1mmol)、およびPhNTf₂(0.74g、2.1mmol)のDMF(10mL)中での反応によって、tert-ブチル4-(4-オキソ-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.72g、80%)を得た。MS m/z 480.2 [M+H]⁺。

【1634】

ステップE：実施例57、ステップDの手順に従って、tert-ブチル4-(4-オキソ-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.38g、0.79mmol)および2-メチル-2H-インダゾール-5-イルボロン酸(0.21g、1.2mmol)の、PdCl₂dppf(64mg、0.08mmol)およびK₃PO₄(0.25g、1.2mmol)存在下のジオキサン(6.0mL)中での反応によって、tert-ブチル4-(2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.22g、60%)を得た。MS m/z 462.3 [M+H]⁺。

【1635】

ステップF：実施例34、ステップDの手順に従って、tert-ブチル4-(2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-4-オキソ-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.22g、0.48mmol)を、TFA(1.0mL)およびジクロロメタン(1.0mL)で処理することにより、黄色の固形物として、表題の化合物(0.17mg、99%)を得た。M.P. 160-162 °C; MS m/z 362.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 9.04 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J=1.6, 0.9 Hz), 8.18 (1H, s), 7.97-8.02 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.01 (1H, s), 4.23 (3H, s), 3.61-3.67 (4H, m), 3.13-3.20 (4H, m)。

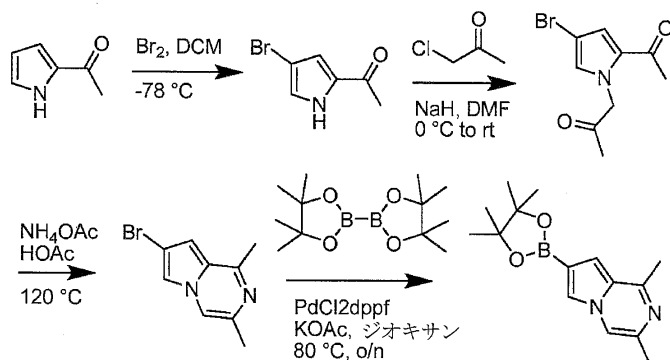
【1636】

〔実施例62〕

Cpd 695の調製

【1637】

【化313】



【1638】

パート1、ステップA：-78 °Cのジクロロメタン(100mL)に1-(1H-ピロール-2-イル)エタノン(2.18g、20mmol)を懸濁した懸濁液の中に、臭素(1.23mL、24mmol)のジクロロメタン溶液(25mL)を30分間以上滴下して添加した。添加した後に、氷水に注ぎ、その後、この混合物を、-78 °Cで10分間攪拌した。水層をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を集め、乾燥し、蒸発させた。

残渣を酢酸エチルのジクロロメタン溶液（０－２０％）を用いて精製し、１－（４－ブromo－１H－ピロール－２－イル）エタノン（３．４８g、９２％）を得た。MS m/z 188.0 $[M+H]^+$ 、190.0 $[M+2+H]^+$ 。

【１６３９】

パート１、ステップB：０℃のDMF（４０mL）に１－（４－ブromo－１H－ピロール－２－イル）エタノン（３．４８g、１８．５mmol）を溶かした溶液に、NaH（６０％、０．８１g、２０．４mmol）を一部ずつ添加した。温度を室温まで上昇させ、１－クロロプロパン－２－オン（１．５４mL、１９．４mmol）を滴下して添加した。この混合物を、室温で一晩攪拌した。水性ワークアップに続く酢酸エチルのヘキサン溶液（５－３０％）を用いて精製し、１－（２－アセチル－４－ブromo－１H－ピロール－１－イル）プロパン－２－オン（２．９g、６４％）を得た。¹H NMR（５００MHz, CDCl₃） δ 6.99（1H, d, J=1.9 Hz），6.77（1H, d, J=1.6 Hz），5.00（2H, s），2.39（3H, s），2.25（3H, s）。

【１６４０】

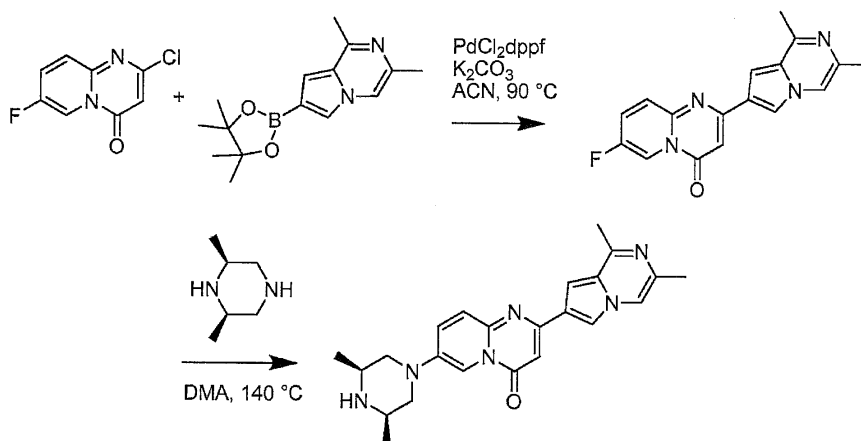
パート１、ステップC：１－（２－アセチル－４－ブromo－１H－ピロール－１－イル）プロパン－２－オン（２．９g、１１．９mmol）および酢酸アンモニウム（１８g、２３８mmol）を酢酸（１００mL）中で混合した混合物を、１２０℃で一晩攪拌した。酢酸をロータリーエバポレーションによって除去し、続けて残渣に氷水を加え、この混合物を、pH 9になるまでNaOHを用いて、塩基性にした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を集め、乾燥し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルのジクロロメタン溶液（０－１０％）を用いて精製して、７－ブromo－１，３－ジメチルピロロ[１，２－a]ピラジン（２．４g、９０％）を得た。MS m/z 225.1 $[M+H]^+$ 、227.1 $[M+2+H]^+$ 。

【１６４１】

パート１、ステップD：実施例１４、パート２の手順に従って、７－ブromo－１，３－ジメチルピロロ[１，２－a]ピラジン（０．６７g、３．０mmol）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（０．９９g、３．９mmol）、PdCl₂dppf（０．２４g、０．３mmol）、およびKOAc（０．８８g、９．０mmol）の、ジオキサン（１０mL）中での反応によって、１，３－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ[１，２－a]ピラジンを得て、精製することなく、次のステップで直接使用した。MS m/z 191.2 $[M\text{-ピナコール}+H]^+$ 。

【１６４２】

【化３１４】



【１６４３】

パート２、ステップA：実施例１４、パート３、ステップAの手順に従って、２－クロロ－７－フルオロ－４H－ピリド[１，２－a]ピリミジン－４－オン（０．３g、１．５mmol）の、１，３－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２

10

20

30

40

50

ージオキサボロラン-2-イル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン(1.5 mmol)との反応によって、2-(1, 3-ジメチルピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン(0.34 g、74%)を得た。MS m/z 309.2 [M+H]⁺。

【1644】

パート2、ステップA：実施例14、パート3、ステップBの手順に従って、2-(1, 3-ジメチルピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-7-フルオロ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン(0.14 g、0.45 mmol)と2, 6-ジメチルピペラジン(0.26 g、2.27 mmol)との反応によって、黄色の固形物として、表題の化合物(57 mg、32%)を得た。M.P. 254-256 °C; MS m/z 403.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.84-7.90 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=0.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.25 (1H, t, J=1.1 Hz), 6.69 (1H, s), 3.60 (2H, d, J=9.5 Hz), 3.03-3.11 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.37 (2H, t, J=11.3 Hz), 2.31 (3H, d, J=0.9 Hz), 1.21 (6H, d, J=6.3 Hz)。

10

【1645】

下記の表1に示されるように、ここに開示されたさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬、および反応条件を置換することによって、実施例62に基づいて調製されてもよい。

【1646】

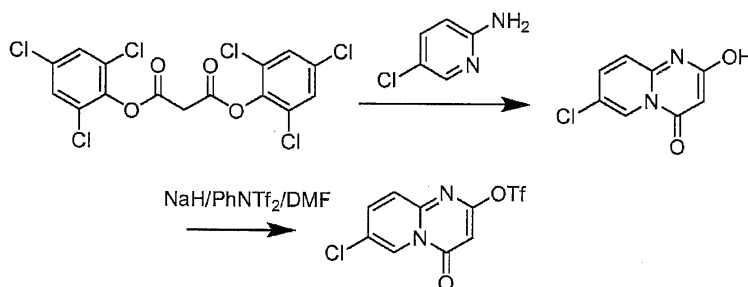
20

〔実施例63〕

Cpd 731の調製

【1647】

【化315】



30

【1648】

パート1、ステップA：実施例57、ステップAの手順に従って、5-クロロピリジン-2-アミン(2.57 g、20 mmol)およびビス(2, 4, 6-トリクロロフェニル)マロネート(10.2 g、22 mmol)のTHF(100 mL)中での反応によって、7-クロロ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン(3.89 g、97%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (1H, br. s.), 8.89 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.10 (1H, dd, J=9.3, 2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=9.5 Hz), 5.19 (1H, br. s.)。

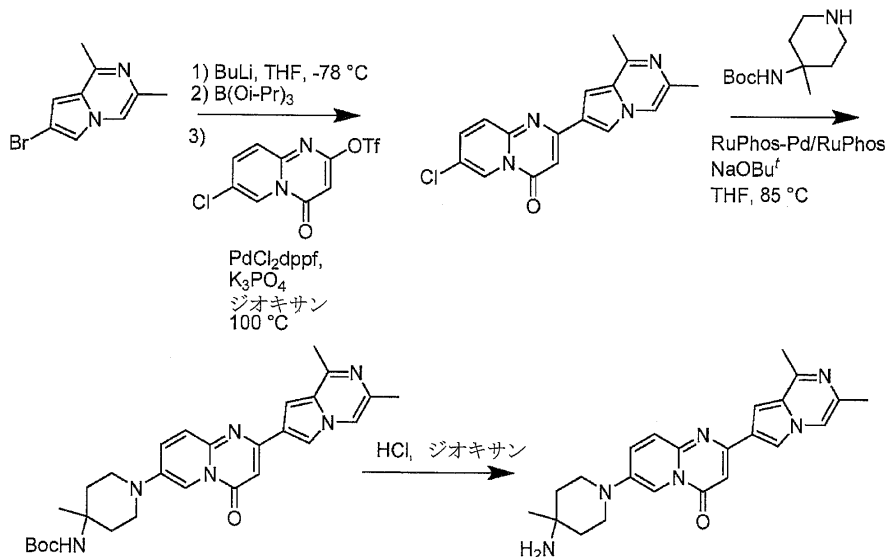
40

【1649】

パート1、ステップB：実施例57、ステップCの手順に従って、7-クロロ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン(3.89 g、19.8 mmol)の、NaH(60%、0.87 g、21.8 mmol)、およびPhNTf₂(7.78 g、21.8 mmol)とのDMF(50 mL)中での反応によって、7-クロロ-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(5.9 g、91%)を得た。MS m/z 370.0 [M+H]⁺。

【1650】

【化 3 1 6】



10

【1 6 5 1】

パート2、ステップA：−78 °CのTHF（20 mL）に7-ブロモ-1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン（1.1 g、4.9 mmol）を溶かした溶液に、BuLi（1.6 M、4.7 mL、7.5 mmol）を滴下して添加した。この混合物を−78 °Cで30分間攪拌し、トリイソプロピルボレート（1.7 mL、7.4 mmol）を加えた。温度を室温にまでゆっくりと上昇させた。水（1.0 mL）を添加することによりこの反応をクエンチし、この混合物を吸引下で乾燥するまで蒸発させた。残差物に、7-クロロ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート（1.6 g、4.9 mmol）、PdCl₂dppf（0.4 g、0.49 mmol）、K₃PO₄（1.55 g、7.3 mmol）、およびジオキサン（40 mL）を加えた。この混合物を100 °Cで一晩、Ar雰囲気下で攪拌し、その後、この混合物を冷却して、蒸発させ、シリカに通し、メタノールのジクロロメタン溶液（0–10 %）を用いて精製し、7-クロロ-2-（1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（0.34 g、22 %）を得た。MS m/z 325.2 [M+H]⁺。

20

30

【1 6 5 2】

パート2、ステップB：7-クロロ-2-（1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル）-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（0.2 g、0.62 mmol）、tert-ブチル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート（0.17 g、0.8 mmol）、RuPhos-Pd（22 mg、0.0031 mmol）、RuPhos（14 mg、0.0031 mmol）、およびナトリウムt-ブトキシド（83 mg、0.87 mmol）をTHF（1.5 mL）中で混合した混合物を、85 °Cで一晩、Ar雰囲気下で攪拌した。この混合物を冷却し、その中に酢酸（1.4当量）を加え、続いてシリカに載せてメタノールのジクロロメタン溶液（0–10 %）を用いて精製し、tert-ブチル1-（2-（1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル）-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート（70 mg、22 %）を得た。MS m/z 503.4 [M+H]⁺。

40

【1 6 5 3】

パート2、ステップC：化合物tert-ブチル1-（2-（1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル）-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート（70 mg、0.14 mmol）をHClのジオキサン溶液（4 N、1.0 mL）で30分間処理した。続いて、溶媒を除去した。残渣をアンモニアのメタノール溶液で再処理し、蒸発させた。残渣を

50

メタノールのジクロロメタン（0-10%）を用いて精製し、黄色の固形物として、表題の化合物（36mg、64%）を得た。M.P. 244-246 °C; MS m/z 403.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22-8.27 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.8, 2.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.41 (1H, t, J=1.3 Hz), 6.82 (1H, s), 3.25-3.30 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.27 (3H, d, J=0.9 Hz), 1.47-1.65 (6H, m), 1.10 (3H, s)。

【1654】

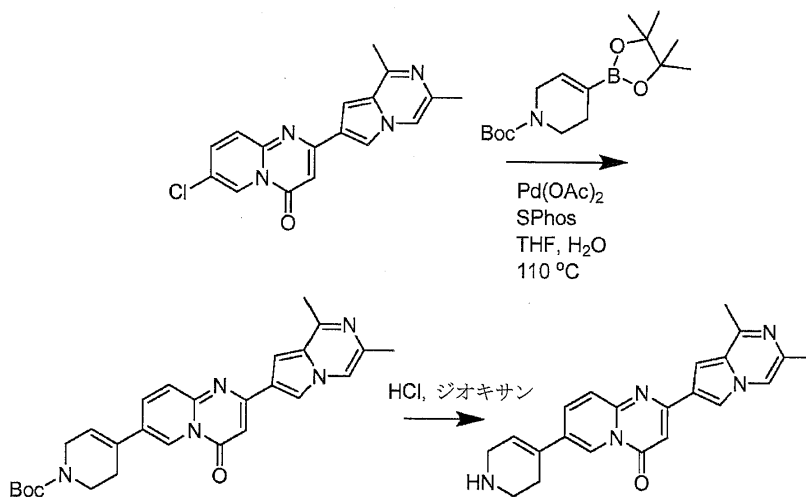
〔実施例64〕

Cpd 743の調製

【1655】

【化317】

10



20

【1656】

ステップA：7-クロロ-2-(1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（0.14g、0.43mmol）およびtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（0.2g、0.65mmol）、Pd(OAc)₂（1.9mg、0.0086mmol）、SPhos（7.0mg、0.0172mmol）、およびK₃PO₄（0.18g、0.86mmol）を、THF（1.0mL）および水（0.5mL）中で混合した混合物を、110 °Cで一晩攪拌した。水性ワークアップに続く、メタノールのジクロロメタン溶液（0-10%）を用いた精製により、tert-ブチル4-(2-(1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（0.13g、65%）を得た。MS m/z 472.3 [M+H]⁺。

30

【1657】

ステップB：実施例63、パート2、ステップCの手順に従って、ジオキサン（1.0mL）中で、tert-ブチル4-(2-(1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート（0.13g、0.8mmol）をHClで処理し、黄色の固形物として、表題の化合物（5mg、5%）を得た。M.P. 189-191 °C; MS m/z 372.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.81 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.03 (2H, d, J=1.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.28 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.41-6.50 (1H, m), 3.58 (2H, d, J=2.5 Hz), 3.15 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.63 (3H, s), 2.54 (2H, br. s.), 2.32 (3H, d, J=0.6 Hz)。

40

【1658】

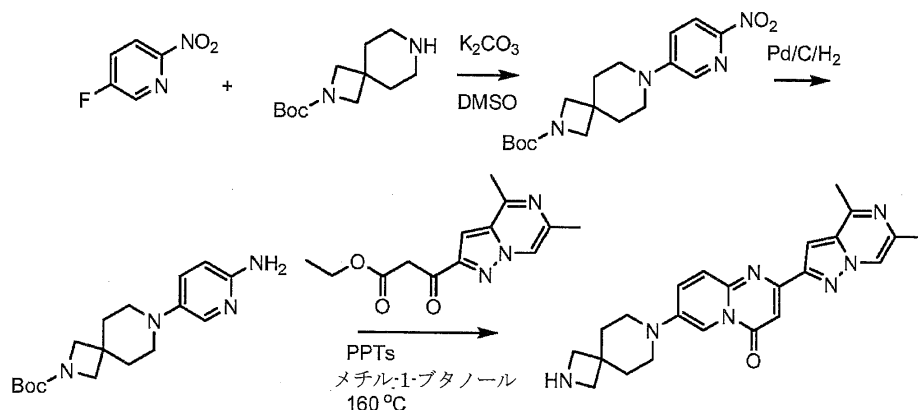
〔実施例65〕

Cpd 804の調製

50

【1659】

【化318】



10

【1660】

ステップA：5-フルオロ-2-ニトロピリジン（200mg、1.41mmol）、tert-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3,5]ノナン-2-カルボキシレート（319mg、1.41mmol）、および K_2CO_3 （195mg、1.41mmol）を、DMSO（8mL）中で混合した。溶媒を蒸発させる前に、この反応混合物を70℃で15時間加熱し、室温まで冷却した。抽出（ CH_2Cl_2 および H_2O ）の後に、シリカゲル（ CH_2Cl_2 ／MeOH：98／2）を用いたクロマトグラフィーによって、黄色の固形物として、7-（6-ニトロピリジン-3-イル）-2,7-ジアザスピロ[3,5]ノナン-2-カルボキシル酸 tert-ブチルエステル（320mg、65%）を得た。MS m/z 349.5 $[M+H]^+$ 。

20

【1661】

ステップB：7-（6-ニトロピリジン-3-イル）-2,7-ジアザスピロ[3,5]ノナン-2-カルボキシル酸 tert-ブチルエステル（315mg、0.90mmol）およびPd/C（32mg）をMeOH（40mL）中で混合し、水素雰囲気下（ H_2 バルーン）に15時間置いた。この反応混合物を、セライトに通して濾過し、シリカゲル（ CH_2Cl_2 ／MeOH：98／2）を用いたクロマトグラフィーによって、オフホワイトの固形物として、7-（6-アミノピリジン-3-イル）-2,7-ジアザスピロ[3,5]ノナン-2-カルボキシル酸 tert-ブチルエステル（227mg、78%）を得た。MS m/z 319.6 $[M+H]^+$ 。

30

【1662】

ステップC：7-（6-アミノピリジン-3-イル）-2,7-ジアザスピロ[3,5]ノナン-2-カルボキシル酸 tert-ブチルエステル（100mg、0.31mmol）、エチル 3-（4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）-3-オキソプロパノエート（90mg、0.31mmol、実施例9、ステップAからFに記載されたように調製）、およびPPTs（87mg、0.345mmol）を、メチル-1-ブタノール（2mL）中で混合した混合物を、160℃で15時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、NaOH水溶液（1M）中に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。集めた有機相を、 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、残渣を、シリカゲル（ CH_2Cl_2 ／MeOH：9／1；および1% NH_3 水溶液）を用いたクロマトグラフィーに供して、黄色の固形物として、表題の化合物（40mg、31%）を得た。MS m/z 416.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.18 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)。

40

【1663】

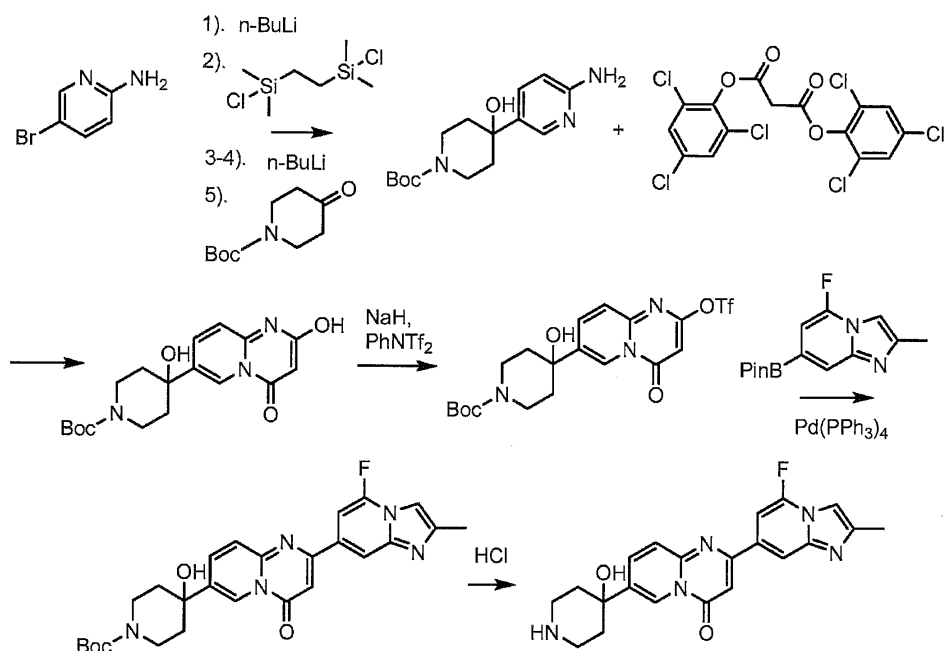
〔実施例66〕

Cpd 811の調製

50

【1664】

【化319】



10

20

【1665】

ステップA: Ar下で -78°C に冷却された、THF (20 mL) 中の5-ブロモピリジン-2-アミン (1.0 g、5.8 mmol) を、 $n\text{-BuLi}$ (3.6 mL、5.8 mmol、ヘキサン中1.6 M) と混合し、0.5時間攪拌した。THF (10 mL) 中の1, 2-ビス(クロロジメチルシリル)エタン (1.2 g、5.8 mmol) を加え、この混合物を1時間以上、室温まで温めた。この混合物を -78°C に冷却し、2度目の当量の $n\text{-BuLi}$ (3.6 mL、5.8 mmol、ヘキサン中1.6 M) を加えた。この混合物を -78°C で0.5時間攪拌し、1時間以上、室温まで温めた。この混合物を、 -78°C に再冷却し、3度目の当量の $n\text{-BuLi}$ (3.6 mL、5.8 mmol、ヘキサン中1.6 M) を加えた。この混合物を -78°C で1時間攪拌し、THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、6.4 mmol) を加え、反応が室温になるようにした。この混合物をn-ヘプタン中のEtOAc (0-100%) で希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)して、濃縮した。残渣を、n-ヘプタン中のEtOAc (0-100%) を用いてシリカから溶出し、tert-ブチル4-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.1 g、64%) を淡黄色の固体として得た。MS m/z 294.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【1666】

ステップB: ビス(2, 4, 6-トリクロロフェニル)マロネート (0.80 g、1.7 mmol) およびtert-ブチル4-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (0.50 g、1.7 mmol) を混合した混合物を、トルエン (10 mL) 中で、 60°C で2時間加熱した。反応を、揮発性物質を除去するために濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 中のMeOH (0-20%) を用いてシリカから溶出し、tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.43 g、70%) を、淡黄色の固体として得た。MS m/z 362.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【1667】

ステップC: tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.17 g、0.5 mmol)、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(ト

50

リフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(0.19g、0.5mmol)、および炭酸カルシウム(0.13g、0.9mmol)を、DMF(3mL)中で混合した混合物を、室温で攪拌した。1時間後、この混合物をEtOAcで希釈し、水、食塩水で洗浄して、乾燥(Na_2SO_4)して、濃縮した。残渣を、*n*-ヘプタン中のEtOAc(10–50%)を用いてシリカから溶出し、tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(4-オキソ-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.08g、35%)を、結晶性の黄色の固体として得た。MS m/z 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1668】

ステップD：実施例15、ステップAの手順に従って、MeCN/水(2mL/0.3mL)中の、tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(4-オキソ-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(80mg、0.16mmol)、8-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(67mg、0.24mmol、実施例16、ステップBで調製)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9mg、0.01mmol)、および K_2CO_3 (31mg、0.32mmol)から、tert-ブチル4-(2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(60mg、75%)を、オフホワイトの結晶性の固体として得た。MS m/z 494.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1669】

ステップE：実施例24、ステップBの手順に従って、ステップDで得た上記の産物、およびHClのジオキサン溶液(4M、2mL)から、2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(11mg、49%)を、白色の固形物として得た。MS m/z 394.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.31 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=9.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=12.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 2.91 (見かけt, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.60 (d, $J=12.0$ Hz, 2H)。

【1670】

表1は、適切な出発物質、試薬、および反応条件に置き換えることによって、示された実施例の手順に従って調製することが可能な化学式(I)の化合物の遊離塩基形態の単離された化合物を示している。化学式(I)の化合物の遊離塩基形態から、任意の塩、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、または互変異性体を調製することも想定され、これらも本明細書の技術範囲に含まれる。化合物の遊離塩基形態が塩形態から単離されていない場合においても、当業者は当該化合物の遊離塩基形態を調製および単離する所望の反応を実施し得るであろう。

【1671】

用語「Cpd」は化合物の番号を表し、用語「Ex」は「実施例番号」(*は、化合物に対応する実施例が上で記載されていることを示す)を表し、用語「M. P.」は「融点(°C)」を表し、用語「MS」は「質量分析計ピーク m/z $[\text{M}+\text{H}]^+/-$ 、 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 、または $[\text{M}+2-\text{H}]^-$ 」を表し、用語「D」は「分解/分解された」を表し、用語「DR」は「分解範囲」を表し、用語「S」は「軟化」を表し、用語「ND」は「未決定」を表し、用語「NI」は「未単離」を表す。

【1672】

(表1)

【1673】

10

20

30

40

【表 5】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
4*	1	2-(4-メトキシフェニル)-7- (ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	182-184	337.3

【1 6 7 4】

【表 6】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
4	2	2-(4-メトキシフェニル)-7-(4- メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	178-182	351.3	10
4	3	2-(4-メトキシフェニル)-7-[(3R)- 3-メチルピペラジン-1-イル]-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	152-154	351.3	
4	4	7-[(3R, 5S)-3, 5- ジメチルピペラジン-1-イル]-2- (4-メトキシフェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	185-187	365.3	20
4	5	7-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2- (4-メトキシフェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	149-152	351.3	
3*	6	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7- (ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	182-184	367.5	
3	7	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	138-140	395.3	30
3	8	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7- [(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	181-184	381.3	
3	9	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(4- エチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	159-162	395.3	
3	10	7-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2- (3, 4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	381.3	40
3	11	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(4- メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	166-168	395.3	

【1 6 7 5】

3	12	2- (4-メトキシフェニル) -7-[(3 S) - 3-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	158-160	351.3	
3	13	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (4- メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	183-185	381.3	
3	14	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3 R, 5 S) -3, 5-ジメチルピペラジン- 1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	182-187	395.3	10
3	15	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (4- プロピルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	185-189	409.3	
4	16	2- (4-メトキシフェニル) -7- (4-メチル -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	137-141	365.3	
4	17	7- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2- (4-メトキシフェニル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	365.3	20
4	18	2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	198-201	351.3	
4	19	2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	235-237	365.2	
4	20	2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 7-[(3 R) -3-メチルピペラジン-1- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン- 4-オン	195-197	365.3	30

【表 7】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
4	21	2- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -7-[(3 R, 5 S) -3, 5- ジメチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	198-201	379.3
4	22	2- (3-メトキシフェニル) -7- (ピペラジン -1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	147-149	337.2
4	23	2- (3-メトキシフェニル) -7- (4- メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	173-175	351.2
4	24	2- (3-メトキシフェニル) -7-[(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	164-166	351.2
4	25	7- (3 R, 5 S) -3, 5-ジメチルピペラジン -1-イル]-2- (3-メトキシフェニル) - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	189-191	365.3
4	26	7- (4-エチルピペラジン-1-イル) -2- (3-メトキシフェニル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	158-160	365.3
4	27	7- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -2- (3-メトキシフェニル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	ND	351.2
4	28	2- (3-メトキシフェニル) -7- (4-メチル -1, 4-ジアゼパン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	130-132	365.2
8*	29	2- (6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン- 2-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H -ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	193-198	361.3
3	30	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7-[(3 S) -3-メチルピペラジン-1-イル]-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	153-158	381.3

【1 6 7 7】

10

20

30

40

4	31	2- (2, 3-ジヒドロ-1, 4- ベンゾジオキシン-6-イル) -7- (ピペラジン -1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	230-232	365.3	
4	32	2- (2, 3-ジヒドロ-1, 4- ベンゾジオキシン-6-イル) -7-[(3 S) - 3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	205-207	379.3	
3	33	2-フェニル-7- (ピペラジン-1-イル) - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	151-153	307.2	10
3	34	7-[(3 S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -2-フェニル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	170-173	321.3	
4	35	2- (2, 3-ジヒドロ-1, 4- ベンゾジオキシン-6-イル) -7-[(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	212-214	379.2	20
4	36	2- (2, 3-ジヒドロ-1, 4- ベンゾジオキシン-6-イル) -7-[3, 3- ジメチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	196-198	393.3	
4	37	2- (2, 3-ジヒドロ-1, 4- ベンゾジオキシン-6-イル) -7- [(3 R, 5 S) -3, 5-ジメチルピペラジン- 1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	247-250	393.3	30

【表 8】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
4	38	7-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	180-182	379.3
4	39	2-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)-7-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	150-152	393.3
1	40	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-9-フルオロ-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	183-185	399.3
1	41	2-(3-クロロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	185-189	341.2
1	42	2-(4-クロロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	207-212	341.2
1	43	7-(ピペラジン-1-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	199-207	375.2
1	44	7-(ピペラジン-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	285 (D)	375.2
1	45	2-(3-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	183-187	321.2
1	46	2-(4-フルオロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	214-218	325.2
1	47	2-(4-ニトロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	237-242	352.2

【1 6 7 9】

1	48	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-フルオロ-7- (ピペラジン-1-イルアミノ) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	224-226	399.3	
3	49	2-[4- (ジメチルアミノ) フェニル]-9-フルオロ-7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	216-218	368.3	
3	50	2-[4- (ジメチルアミノ) フェニル]-9-フルオロ-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	205-207	382.3	10
1	51	2- (2-フルオロフェニル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	142-146	325.2	
28*	52	3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -8- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-179	367.2	
3	53	2-[4- (ジメチルアミノ) フェニル]-7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	211-215	350.3	20
3	54	2-[4- (ジメチルアミノ) フェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	199-202	364.3	
3	55	2- (3, 4-ジメチルフェニル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	186-188	335.2	

10

20

30

【表 9】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
3	56	2-(3, 4-ジメチルフェニル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	207-209	349.3
3	57	2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	178-180	350.2
3	58	2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	144-146	364.3
3	59	2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	131-133	373.5
3	60	2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	166-168	387.2
1	61	2-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	153-156	325.2
1	62	2-(3-ニトロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175 (D)	352.2
1	63	2-(4-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	192-195	321.2
3	64	2-(2-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	177-180	385.2
3	65	2-(2-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	167-170	399.2

【1681】

10

20

30

40

3	66	7-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタ -3-イル)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル) -4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4- オン	158-161	393.3	
1	67	2-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[(ピペラジン-1-イル)-4H -ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4-オン	177-181	405.1	
1	68	2-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[(3R)-3-メチルピペラジン -1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4-オン	205-212	419.3	10
1	69	2-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン -1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4-オン	195-200	419.3	
6*	70	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-9- メトキシ-7-(ピペラジン-1-イル)-4H- ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4-オン	185-187	397.3	20
11	71a	2-(3, 5-ジフルオロ-4- ヒドロキシフェニル)-7-(ピペラジン-1- イル)-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン- 4-オン	NI	NI	
1*	72	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7 -(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	191-195	355.0	

30

【1682】

【表 10】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
3	73	4-[4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-イル]ベンゾニトリル	146-151	332.1	
7*	74	2-(6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	221-225	362.2	
7	75	2-(6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	235-238	376.2	10
1	76	2-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	393	
1	77	2-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	214-217	393.1	20
1	78	2-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	194-200	405.1	
1	79	2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	195-198	343	
1	80	7-(ピペラジン-1-イル)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	140-143	391	30
5*	81	2-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	158-162	421.1	
5*	82	2-[4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	245-248	407.2	40

【1683】

5	83	2-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	176-178	435.9	
5	84	2-[4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	152-155	421.2	
31*	85	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-キノリジン-1-カルボニトリル	199-202	391.2	10
1	86	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-178	369.1	
1	87	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-178	369.1	20
1	88	2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	173-178	338.2	
1	89	2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	171-173	367.3	

【1684】

【表 1 1】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
1	90	2- (2, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	172-177	381.2
32*	91	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] キノリジン-4-オン	243-245	380.2
11*	92	2- (5-フルオロピリジン-3-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	201-208	326.2
11	93	2- (5-フルオロピリジン-3-イル) -7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	191-199	340.1
11	94	2- (5-クロロピリジン-3-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	208-218	342
11	95	2- (5-クロロピリジン-3-イル) -7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	227-232	356
1	96	2- (5-クロロ-6-メトキシピリジン-3- イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	201-209	372.1
12	97	2- (1H-インドール-6-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	202-206	346.2
12*	98	2- (1H-インドール-5-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	266-272	346.2
3	99	2-[3- (ジフルオロメトキシ) -4- メトキシフェニル]-7- (ピペラジン-1- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン- 4-オン	ND	403.4

【1 6 8 5】

10

20

30

40

3	100	2-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	233-237	389.2	
3	101	2-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	167-169	417	
3	102	2-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	192-197	403.2	10
33	103	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-キノリジン-4-オン	200-202	354.1	
33	104	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3S)-メチルピペラジン-1-イル]-4H-キノリジン-4-オン	188-192	368.1	20
1	105	2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	189-194	357.2	
33*	106	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-キノリジン-4-オン	170-172	366.1	
13*	107	2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	258-270	347	30
12	108	2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	347	

【1686】

【表 1 2】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
15*	109	2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	259-267	361.1
3	110	2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	201-203	371.4, 373.4
3	111	2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル)-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	187-189	385.5, 387.5
1	112	2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	194-196	381.1
1	113	2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル)-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	159-162	395.1
15	114	2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	375.1
15	115	2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	375.1
15	116	7-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	375.1

10

20

30

【1 6 8 7】

15	117	7-[(3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン-1-イル]-2- (2 - メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	181-186	389.1	
7	118	2- (6, 8-ジメチルイミダゾ[1, 2-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペラジン-1- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン- 4-オン	189-192	376.5	10
7	119	2- (6, 8-ジメチルイミダゾ[1, 2-a] ピラジン-2-イル) -7-[(3 S) - 3 - メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-208	390.5	
9	120	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペラジン-1- イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン- 4-オン	195-200	376.5	20
9	121	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7-[(3 S) - 3 - メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	192-194	390.5	
22	122	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (2 - メチルピリジン) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	197-200	374	
15	123	7- (ピペラジン-1-イル) -2-[2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-イル]-4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	250-255	415.5	30
15	124	2- (2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン- 6-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H -ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	228-232	375.5	

【表 1 3】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
15	125	2- (2, 3-ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	236-240	375.5
2	126	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3 a R, 6 a S) -ヘキサヒドロキシピロロ [3, 4-c]ピロール-2 (1H) -イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	286-290	393.1
2	127	7- (4-アミノピペラジン-1-イル) -2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	182-185	381.1
19*	128	7- (ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	252-255	347.1
19	129	2- (1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-5-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	230-233	361.1
19	130	7-[(3 R, 5 S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2- (1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	265-268	389.1
9	131	7-[(3 R, 5 S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a]ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	404.5
9	132	7-[(1, 4-ジアゼパン-1-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a]ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	390.5

【1 6 8 9】

10

20

30

40

14	133	2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	219-222	362.5	
14	134	2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-[(3S)-3-メチルペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	191-193	376.5	
14	135	2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)-7-[(3S)-3-メチルペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	174-180	392.2	10
14	136	2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	228-230	378.1	
14	137	2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	175-180	361.5	20
14	138	2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	166-170	375.5	
14	139	2-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	168-170	355.5	
14	140	2-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	154-156	369.5	30

【表 1 4】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
16	141	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	270-274	375.1
2	142	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-メチル-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	176-182	395.5
22*	143	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	196-198	364.1
24*	144	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	214-217	366.4
1	145	2- (3-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル) -7- (ピペラジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	385.5
3	146	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (4-ヒドロキシピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-204	383.5
2	147	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3S)-3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	156-158	395.4
2	148	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	158-161	409.1

10

20

30

【1 6 9 1】

14	149	2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	198-203	351.5	
14	150	3-[4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル] ベンゾニトリル	224-231	332.1	
14	151	2-メトキシ-5-[4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル] ベンゾニトリル	191-197	362	10
14	152	2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	259-266	341.5	
20*	153	2-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	180-186	369.1	
20	154	2-[3-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	198-201	423.1	20
14	155	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	178-183	362	
14	156	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-5-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	376.5	30
14	157	2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	174-176	339.5	

【表 1 5】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
14	158	2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-7- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-178	353.5	
2	159	7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]]-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	148-151	367.1	
2	160	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-9-メチル -7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175 (S), 216-222	381.1	10
14	161	7-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-(2- -メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	208-212	392.2	
10	162	7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]]-2-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2- イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン- 4-オン	225-230	342.1	20
10*	163	2-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル))-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	142-147	328.2	
25*	164	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(1- メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	181-183	380.1	
2	165	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7- [(3S)-3-(プロパン-2-イルアミノ) ピロリジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	169-172	409.1	30

【1 6 9 3】

1	166	2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	176-178	383.1	
14	167	2 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	183-187	382.5	
14	168	2 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルファニル) フェニル] - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	174-176	371.1	10
15	169	7 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	208-213	389.1	
9*	170	2 - (4, 6 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	254-256	390.4	20
14*	171	2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 6 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	178-183	376.5	
14	172	7 - [(3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 6 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	233-235	390.3	30
17	173	2 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - [(3S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	175-180	370.5	

【1694】

【表 16】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
17	174	7-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	160-165	384.5
14	175	7-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	208-212	406.1
14	176	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	214-218	392.1
14	177	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル)-7-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	165-170	406.1
14	178	7-[(8a S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	254-256	418.1
21*	179	2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	204-206	311.1
21	180	2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	204-206	325.5

【1695】

2	181	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	135-138	355	
17*	182	2-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	166-170	356.4	
17	183	2-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	167-169	373.4	10
17	184	2-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	182-184	387.5	
2	185	7-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	196-201	397.1	20
2	186	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	182-184	352	
2	187	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	381.1	
23*	188	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	165-168	378.3	30

【表 17】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
14	189	2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	188-190	373	
14	190	2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7- (ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2- a]ピリミジン-4-オン	180-184	359.1	
18*	191	7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4- イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン- 4-オン	168-170	325.2	10
18	192	2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- 7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	311.1	
14	193	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6- イル)-7-[(3R)-3-メチルピペラジン- 1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-177	376.5	20
14	194	7-(3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)- 2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6- イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン- 4-オン	160-162	390.5	
14	195	7-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-(2- メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)- 4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4- オン	134-137	376.5	30
14	196	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6- イル)-7-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン- 1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4-オン	146-150	390.5	

【1697】

14	197	7-[(8a S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	214-217	402.5	
14	198	7-[(8a R)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	194-199	402.5	
14	199	2-(4, 5-ジメトキシピリジン-2-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	207-209	368.4	10
33	200	7-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-キノリジン-4-オン	259-261	382.1	
33	201	7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-キノリジン-4-オン	ND	368.2	20
14	202	7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	212-216	390.5	
33	203a	7-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-キノリジン-4-オン	NI	NI	
23	204	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	129-132	366	30
2	205	7-[(3 S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	187-192	383.1	

【表 18】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
2	206	7-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	223-228	399
2	207	7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	173-179	369.1
2	208	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	167-171	383.1
16*	209	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	282-288	379.4
16	210	7-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	255-259	407.1
16	211	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	262-266	407.6
2	212	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3aR, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	195-200	381.1

【1699】

2	213	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7 -[(3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロ ピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4- オン	204-210	395.1	
25	214	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-[1- (2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4- オン	145-148	410	10
14	215	2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-7 -[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4- オン	130-135	369.2	
14	216	2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-7 -(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	170-172	355.2	
14	217	2-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル) -7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1- イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン- 4-オン	160-164	387.1	20
14	218	2-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル) -7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	155-160	373.1	
14	219	2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H- ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	218-220	378.1	30
29*	220	7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 -(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	202-206	355	

【1700】

【表 19】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
14	221	2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	214-216	392.1
2	222	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	208-216	369.1
2	223	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-{4-[(メチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	163-170	397.1
2	224	7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	193-198	355
2	225	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-{[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]アミノ}-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	197-202	369.1
2	226	7-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	178-185	411.1
14	227	2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	214-218	338.1
14	228	7-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	175-178	308

【1701】

14	229	2- (5-メトキシピリジン-3-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	192-195	338	
14	230	3-フルオロ-5- {7- [(3S) -3- メチルピペラジン-1-イル] -4-オキソ-4H -ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル} ベンゾニトリル	185-188	364.2	
14	231	3-フルオロ-5- [4-オキソ-7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-2-イル] ベンゾニトリル	238-244	350.1	10
2	232	2- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -7 - [(3' S, 4' S) -4' -ヒドロキシ-1, 3' -ビピロリジン-1' -イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	226-232	425.1	
2	233	2- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -7 - {メチル [(3R) -ピロリジン-3-イル] アミノ} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン -4-オン	143-147	369.1	20
14	234	7- [(3S) -3, 4-ジメチルピペラジン-1 -イル] -2- (2-メチル-1, 3- ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	205-209	390.6	
27	235	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(1 -メチルピペリジン-4-イル) オキシ] -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	396.2	
27	236	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3S) -ピロリジン-3-イルオキシ] -4H -ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	164-166	368.1	30

【表 20】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
27*	237	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (ピペリジン-4-イルオキシ) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	221-224	382.2	
2	238	7- (1, 4-ジアゼパシ-1-イル) -2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-メチル- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	160-177	395.5	
2*	239	2- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -7- - {メチル [(3R) -1-メチルピロリジン-3- -イル] アミノ} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	143-149	383.5	10
14	240	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1- イル] -2- (2-メチル-1, 3- ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	206-210	404.5	
14	241	7- [(3S) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -2- (2-メチル- 1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	189-193	390.5	20
14	242	7- (4-アミノピペリジン-1-イル) -2- (2- メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	ND	376.2	
14	243	7- [(3aR, 6aS) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル] -2- (2- メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン- 4-オン	ND	388.3	30

【1703】

14	244	7-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	181-187	390.5	
34*	245	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-キノリジン-4-オン	174-176	363.2	
2	246	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(3aR,6aR)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	205-209	395.2	10
2	247	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	186-191	378.2	
23	248	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	134-137	408.2	20
35*	249	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-キノリジン-4-オン	194-196	377.2	
24	250	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	176-181	380.3	30
23	251	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	187-196	392.2	

【1704】

【表 2 1】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
25	252	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル -7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H -ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	170-174	394.2
14	253	7-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(2 -メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル) -4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4- オン	205-207	392.2
14	254	2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-7-(4-メチル-1,4-ジアゼパン -1-イル)-4H-ピリド[1,2-a] ピリミジン-4-オン	158-160	406.1
14	255	7-[(8a S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2- a]ピラジン-2(1H)-イル]-2-(2- メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)- 4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	250-260 (DR)	418.1
14	256	2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4- オン	230-234	392.1
2	257	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-[(3 a R, 6a S)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-9-メチル- 4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	215 (S), 246-251	407.3
9	258	7-[(3 S)-3,4-ジメチルピペラジン-1 -イル]-2-(4,6-ジメチルピラゾロ [1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H- ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	220-223	404.3

10

20

30

【1705】

9	259	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	254-260	418.3	
2	260	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-メチル-7- [(3aR, 6aS) -5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H)-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	212-218	421.2	10
2	261	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [4- (ジメチルアミノ) ピペラジン-1-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	167-171	423.3	
22	262	7- [(1R, 5S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-2-エン-3-イル] -2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	191-194	390.2	20
26*	263	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	146-150	364.2	
14	264	7- [(3R) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	203-207	390.2	
14	265	2- (2-エチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	170-175	376.2	30
14	266	2- (2-エチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	168-170	390.2	

【表 2 2】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
14	267	2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-[(3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	200-204	402.2
29	268	7-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	308 (D)	379.2
16	269	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	283-286	393.3
16	270	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	393.3
16	271	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aS)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	270-274	419.3
16	272	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aR)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	277-280	419.2
16	273	7-(4-アミノピペラジン-1-イル)-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	393.3

【1707】

40

16	274	7-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]-2-(8-フルオロ-2- -メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6- イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン- 4-オン	300(D)	407.3	
16	275	7-[(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]-2-(8-フルオロ-2- -メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6- イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン- 4-オン	294-297	407.3	10
30*	276	2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-7- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H- ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	268-283	369.3	
30	277	2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]-7-(3-フルオロ-4- -メトキシフェニル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	167-170	383.2	20
30	278	2-[(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]-7-(3-フルオロ-4- -メトキシフェニル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	167-169	383.2	
2	279	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7 -[(3aR, 6aS)-5-(2-ヒドロキシ エチル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c] ピロール-2(1H)-イル]-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-4-オン	180-186	425.3	30
2	280	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7 -[(3aS, 6aS)-1-メチルヘキサヒドロ ピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4- オン	207-211	395.3	

【1708】

【表 2 3】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
2	281	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7- -[(3aR, 6aS)-5-(プロパン-2- イル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール -2(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	189-192	423.3	
2	282	7-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]-2-(3-フルオロ-4- -メトキシフェニル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	188-191	383.3	10
14	283	7-(3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)- 2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン -4-オン	200-202	406.3	
14	284	7-[(8aR)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2- a]ピラジン-2(1H)-イル]-2-(2- メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル)- 4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	254-256	418.2	20
14	285	7-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1- イル]-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチア ゾール-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	420.2	
27	286	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)- 4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	218-220	393.1	30
16	287	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2- a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペラジン-1 -イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン -4-オン	245-251	395.2	

【1709】

16	288	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	289-295	423.1	
16	289	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	239-244	423.2	
16	290	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	236-239	409.1	10
16	291	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	236-239	409.1	
16	292	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aR)-ヘキサヒドロキシピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	274-280	435.2	20
16	293	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aS)-ヘキサヒドロキシピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	269-275	435.2	30
46*	294	7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	188-192	352.1	

【表 2 4】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
39	295	7-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	269-275	407.3
39	296	7-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	279-282	407.3
39	297	7-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	250-257	421.3
39	298	2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	157-160	397.2
37	299	2-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	177-180	377.2
23	300	2-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	178-181	391.3
2	301	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(4aR,7aR)-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	194-201	395.2

10

20

30

【1711】

37	302	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	359.2	
23	303	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	132-135	373.3	
23	304	7-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	128-131	387.3	10
36	305	2-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	184-186	380.3	
36*	306	2-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	207-209	394.3	20
39	307	7-[(3S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	194-196	408.3	
36	308	2-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	219-221	394.1	30

【表 2 5】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
36	309	7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	212-214	408.2	
36	310	2-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	175-178	422.1	10
2	311	7-[(3aR,6aS)-5-エチルヘキサヒドロキシピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	157-167	409.1	
22	312	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9-メチル-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	211-215	366.1	20
2	313	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-[(4aR,7aR)-1-メチルオクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	223-227	409.1	
2	314	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	177-184	395.2	30
23	315	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9-メチル-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	184-190	380.1	

【1713】

24	316	7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 -(ピペリジン-4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	278-281	354.1	
25	317	7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 -(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-205	368.1	
23	318	7-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ ピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-2- メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	151-154	405.2	10
23	319	2-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾ キサゾール-6-イル)-7-(1-プロピル-1 , 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	159-162	419.3	
25	320	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7- [(1R, 5S)-8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	406.2	20
2	321	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7- [(2R)-2-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	381.1	
54*	322	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6 -イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン -1-イル]-4H-キノリジン-4-オン	115-117	375.3	
54	323	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6 -イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-キノリジン-4-オン	ND	375.1	30

【 1 7 1 4 】

【表 2 6】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
39	324	7-[(3S)-4-エチル-3-メチル ピペラジン-1-イル]-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H- キノリジン-4-オン	288-290	403.2	
39	325	7-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1 -イル]-2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサ ゾール-6-イル)-4H-キノリジン-4-オン	>300	389.2	10
45	326	7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(2-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-キノリジン-4-オン	288-290	375.2	
2	327	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9 -メチル-7-[(3S)-3-メチルピペラジン -1-イル]-4H-ピリド[1,2-a] ピリミジン-4-オン	198-202	383.1	
2	328	7-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1- イル]-2-(3-フルオロ-4-メトキシ フェニル)-9-メチル-4H-ピリド[1,2- a]ピリミジン-4-オン	141-145	411.2	20
25	329	2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9 -メチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4- オン	198-203	382.2	
53	330	7-[4-(シクロプロピルアミノ)ピペリジン- 1-イル]-2-(3,4-ジメトキシフェニル) -9-メチル-4H-ピリド[1,2-a] ピリミジン-4-オン	141(S), 158-161	435.3	30

【1715】

39	331	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3 S) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	258-262	423.2	
2	332	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3 R, 5 S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	225-233	409.3	
2	333	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(3 R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	148 (S), 168-177	409.3	10
9	334	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	169-171	404.4	
9	335	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3 R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	390.4	20
9	336	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(8 a S) -ヘキサヒドロキシピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	215-218	416.3	
9	337	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(8 a R) -ヘキサヒドロキシピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	228-230	416.4	30

【1716】

【表 27】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
9	338	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-エチル ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	251-253	404.4
9	339	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	208-210	418.4
9	340	7- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	195-197	404.4
9	341	7- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	189-192	416.4
38*	342	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	207-210	373.3
39	343	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) -4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	418.4
2	344	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-メチル-7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	191-198	395.3

【1717】

2	345	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -9-エチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	146-150	437.3	
23	346	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	169-179	422.3	
14	347	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	218-220	420.2	10
45	348	7- (4-アミノピペリジン-1-イル) -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	190-192	392.1	
45	349	7- [(3 a R, 6 a S) -ヘキサヒドロキシピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル] -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	404.1	20
23	350	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	193-197	387.4	
23	351	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-204	401.4	30

【表 28】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
23	352	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	191-193	415.5
49*	353	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	365.1
23	354	7- (1-シクロプロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	413.4
23	355	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (プロパン-2-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	186-189	415.4
23	356	7- (1-シクロブチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	191-193	427.4
23	357	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (オキセタン-3-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	429.3
53	358	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-メチル-7- [4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	409.3

【1719】

10

20

30

40

53	359	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-[4-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-9-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	423.4	
2	360	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-8-メチル-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	161-169	381.3	
39	361	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-[4-(プロパン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	423.3	10
23	362	7-(1-シクロブチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	152-154	418.3	
23	363	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-[1-(プロパン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	116-118	406.3	20
23	364	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-[1-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	178-180	420.3	
23	365	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(1-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	158-160	406.2	30

【1720】

【表 2 9】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
22	366	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [4- (メチルアミノ) シクロヘキサ-1-エン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	232-235	392.3
23	367	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [4- (ジメチルアミノ) シクロヘキサ-1-エン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	162-164	406.2
23	368	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- {4- [エチル (メチル) アミノ] シクロヘキサ-1-エン-1-イル} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	132-134	420.4
23	369	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- {4- [メチル (プロピル) アミノ] シクロヘキサ-1-エン-1-イル} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	116-118	434.4
23	370	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	170-172	392.3
46	371	7- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	172-178	364.3

10

20

30

【1 7 2 1】

46	372	7-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2 -a] ピリジン-6-イル) -2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	376.2	
16	373	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2 -a] ピリジン-6-イル) -7-[4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	260-264	421.3	
16	374	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2- a] ピリジン-6-イル) -7-[4-(プロパン -2-イル) ピペラジン-1-イル] -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	287-292	437.4	10
46	375	7-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン -6-イル) -2-(1, 2, 3, 6-テトラ ヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	197-201	358.2	
23	376	7-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン -6-イル) -2-(1-メチル-1, 2, 3, 6 -テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	203-207	372.2	20
23	377	7-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(1- メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン- 4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	149-152	378.3	
23	378	2-(3, 4-ジメトキシフェニル) -9-メチル -7-(1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラ ヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	171-177	420.3	30

【表 30】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
23	379	7-(1-シクロブチル-1, 2, 3, 6-テトラ ヒドロピリジン-4-イル)-2-(3, 4- ジメトキシフェニル)-9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	167-178	432.3
55	380a	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H- ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	NI	NI
45	381	7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	190-194	392.2
45	382	7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	196-200	378.2
14	383	7-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル]-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	235-240	406.3
37	384	2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ ピリジン-4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	124-126	375.2
16	385	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ -a] ピリジン-6-イル)-7-[4-(2- メトキシエチル) ピペラジン-1-イル]-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	258-262	437.5

【1723】

23	386	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル -7-[1-(オキセタン-3-イル)-1,2, 3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4H -ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	180-195 (DR)	434.3	
23	387	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-9-メチル -7-[1-(プロパン-2-イル)-1,2, 3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4H -ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	153-163	420.4	
23	388	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(1- エチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン- 4-イル)-9-メチル-4H-ピリド[1,2- a]ピリミジン-4-オン	ND	406.4	10
22	389	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-8-メチル -7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン- 4-イル)-4H-ピリド[1,2-a] ピリミジン-4-オン	175 (D)	378.3	
23	390	7-(1-シクロプロピル-1,2,3,6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(3,4- ジメトキシフェニル)-9-メチル-4H- ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	180-189	418.4	20
23	391	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-8-メチル -7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラ ヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	174-178	392.4	
23	392	2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6 -イル)-7-(1-メチル-1,2,3,6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	170-172	389.2	30

【表 3 1】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
23	393	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	178-180	419.2	
23	394	2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -7- [1- (プロパン-2-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	168-170	417.2	10
23	395	7- (1-シクロプロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	158-160	415.3	20
23	396	7- (1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	128-130 (DR)	403.2	
39	397	7- [(3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	247-249	404.5	
56*	398	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	195-200	365.3	30
9	399	7- [(1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	218-221	388.3	40

【1725】

39	400	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(1S, 4S) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	188-191	402.3	
39	401	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(1S, 4S) -5-エチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-177	416.4	10
57*	402	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	205-208	365.4	
24	403	2- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	122-125	354.3	20
25	404	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	155-157	394.4	
24	405	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [シス-4- (メチルアミノ) シクロヘキシル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	156-158	394.4	
24	406	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- (ピペリジン-3-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	126-129	366.3	30

【表 3 2】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
53*	407	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9- メチル-7- [4- (プロピルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	178-184	437.5
22	408	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9- エチル-7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ ピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	171-177	392.4
24	409	7- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -2- (ピペリジン-4- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン -4-オン	255-258	360.4
24	410	7- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -2- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	295-298	378.4
23	411	7- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -2- (1- メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン -4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	218-222	390.4
16	412	7- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) -2- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	254-258	419.4
57	413a	2- (1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) -7- (1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H- ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	NI	NI

【1727】

2	414	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(8 a R) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル] -9-メチル- 4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	ND	421.4	
23	415	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9- エチル-7- (1-メチル-1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル) -4 H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	177-182	406.4	10
53	416	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9- メチル-7- [4- (プロパン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	178-183	437.5	
2	417	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [(8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル] -9-メチル- 4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	183-189	421.4	20
23	418	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9- エチル-7- (1-エチル-1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル) -4 H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	148-153	420.5	
53	419	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9- メチル-7- [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] -4 H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	219-224	465.5	30
9	420	2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペラジン-1- イル) -4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン -4-オン	202-204	362.2	

【1728】

【表 3 3】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
57	421	2- (2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン塩酸塩 (1 : 1)	ND	360.1	
23	422	2- (2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	240-242	374.3	10
23	423	7- (1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	225-227	388.4	
24	424	2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	222-224	377.1	20
9	425	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	215-218	444.4	
9	426	7- (1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	236-238	458.4	30
9	427	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	198-200	473.5	

【1 7 2 9】

9	428	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	192-195	460.4	
37	429	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	206-208	358.4	
23	430	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	137-140	372.2	10
23	431	7- (1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	220-223	386.4	20
14	432	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	204-206	403.4	
53	433	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- {4- [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	185-193	439.4	30
25	434	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-エチル-7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	146 (S), 166-169	408.4	

【表 3 4】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
53	435	7- [4- (ジエチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	149-155	451.5
25	436	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-エチル-7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	157-162	422.4
14	437	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	230-232	429.4
51	438	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	298-300	360.1
25	439	2- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	240-242	391.4
9	440	7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	230-240 (DR)	376.2
9	441	7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	235-240 (DR)	376.2

【1 7 3 1】

9	442	7-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	258-260	390.3	
37*	443	2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	200-203	358.2	
37	444	2-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	255-257	348.4	10
37	445	7-[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	208-210	431.4	
53	446	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-{4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-9-メチル-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	164-171	453.5	20
2	447	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-9-エチル-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	140-147	409.2	
25	448	2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	218-220	374.3	30

【表 3 5】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
23	449	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	148-150	372.3
23	450	2- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	214-216	362.4
9	451	7- [4- (ジエチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	232-235	446.5
24	452	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	375.4
25	453	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	220-222	389.3
25	454	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	170-172	403.3
2	455	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -9-エチル-7- [(8aR) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	180-184	435.3

【1733】

53	456	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- {4 - [(2-メトキシエチル) アミノ] ピペリジン -1-イル} -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	178-182	453.3	
9	457	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- (4- メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	262-271	404.2	
2	458	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(8aR) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	244-256	430.3	10
2	459	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1- イル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	231-241	432.4	
25	460	7- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -2- (1-メチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	227-230	374.3	20
25	461	7- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -2- [1- (プロパン- 2-イル) ピペリジン-4-イル] -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	215-218	402.3	
25	462	7- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -2- (1- メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	235-238	392.3	30

【表 3 6】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
23	463	7-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラ ヒドロピリジン-4-イル)-2-(1-メチル -1H-インダゾール-5-イル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	172-174	386.3
23	464	2-(1-メチル-1H-インダゾール-5- イル)-7-(1-プロピル-1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	152-154	400.4
24	465	2-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3- イル]-7-(ピペリジン-4-イル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	208-210	350.3
9	466	7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン- 2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	220-230 (DR)	390.3
9	467	7-[(8aR)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2 -a] ピラジン-2(1H)-イル]-2-(6 -メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2- イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン -4-オン	240-250 (DR)	402.3
9	468	7-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1- イル]-2-(6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	240-242	404.3
9	469	7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン -1-イル]-2-(6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	254-256	406.3

【1735】

25	470	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-プロピル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	159-161	402.4	
23	471	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -2 - (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4 -オン	ND	402.3	10
9	472	7- [(3R) -3-メチルピペラジン-1- イル] -2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	240-244	376.2	
38	473	2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	260-265 (DR)	359.2	20
37	474	2- (2-メチル-2H-インダゾール-5- イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ ピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	239-241	358.4	
37	475	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5- イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4 -オン	216-218	374.4	
25	476	2- (2-メチル-2H-インダゾール-5- イル) -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	226-228	372.3	30

【表 3 7】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
23	477	7-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラ ヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-メチル -2H-インダゾール-5-イル)-4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	198-200	386.4	
23	478	7-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-((2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン- 6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	190-192	388.4	10
23	479	2-(1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル)-7-[1-(プロパン- 2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ ピリジン-4-イル]-4H-ピラジノ [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	220-222	415.3	
22	480	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-9-メチル-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	>300	387.4	20
23	481	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-9-メチル-7-(1- メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン -4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	401.4	
23	482	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-7-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	415.5	30
23	483	7-(1-シクロプロピル-1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン- 2-イル)-9-メチル-4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	ND	427.4	40

【1 7 3 7】

23	484	2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	126-128 (DR)	373.2	
23	485	7- (1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	387.3	10
50*	486	2- (5, 7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	198-200	376.3	
50	487	2- (5, 7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	256-258	390.2	20
50	488	2- (5, 7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-204	390.3	
14	489	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	194-196	375.3	30
14	490	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	206-208	361.3	
14	491	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	209-212	403.5	

【表 3 8】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
14	492	7-(4-メチル-1, 4-ジアゼパネ-1-イル)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	389.4
23	493	7-(1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	205-207	388.4
16	494	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	264-268	423.4
39	495	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7-[(3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	239-245	437.5
39	496	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	234-245	437.5
39	497	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7-[(3R)-3-メチル-4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	278-281	451.3
39	498	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-3-メチル-4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	264-270	451.3

【1 7 3 9】

10

20

30

40

58*	499	2- (2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	126-128	362.2	
25	500	2- (2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	272-275	376.4	
25	501	7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -2- (2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	284-286	390.4	10
59*	502	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	376.4	
25	503	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	257-259	390.3	20
25	504	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	404.3	
57	505	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	228-230	359.2	30

【1740】

【表 3 9】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
23	506	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	234-236	373.3
23	507	7- (1-エチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	387.4
2	508	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-エチルピペラジン-1-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	241-252	418.5
2	509	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- [(3R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	213-222	404.5
2	510	7- [(3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	244-253	418.4
2	511	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) -4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	240-245	432.5
60*	512	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	ND	376.4

【1 7 4 1】

40

25	513	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-メチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	265-267	390.3	
25	514	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-エチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	283-285	404.4	
2	515	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (オクタヒドロ 5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4 -オン	198-200	416.3	10
24	516	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (ピペリジン -4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	287-293	394.2	20
25	517	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-メチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	292-296	408.3	
25	518	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-エチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	240-246	422.3	
25	519	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	279-285	436.5	30

【1742】

【表 4 0】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
2	520	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	418.3	
58	521	2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	ND	361.4	10
25	522	2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	260-262	375.2	
25	523	7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	253-255	389.3	20
25	524	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	289-291	409.3	
25	525	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	284-286	423.2	
25	526	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	255-257	439.3	30

【1743】

50	527	2- (5, 7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -7- [(3R, 5S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	260-262	404.3	
50	528	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (5, 7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	200-202	418.3	
50	529	2- (5, 7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -7- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	256-258	420.3	10
25	530	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	228-230	419.3	20
9	531	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	246-248	420.4	
39	532	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) -4- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	238-240	434.3	30
43	533	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3S) -4- (2-メトキシエチル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	179-183	467.3	

【表 4 1】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
43	534	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	201-205	497.3	
39	535	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-4-シクロプロピル-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	253-257	449.3	10
39	536	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	228-232	463.3	20
43	537	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	228-234	453.3	
43	538	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-4-(2-メトキシエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	215-219	451.3	30
43	539	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	270-274	437.3	

【1745】

43	540	2- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- {(3S) -4- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -3-メチルピペラジン-1-イル} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-181	481.3	
39	541	2- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3S) -3-メチル-4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	191-194	435.3	10
39	542	7- [(3S) -4-シクロプロピル-3-メチルピペラジン-1-イル] -2- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	242-246	433.4	
39	543	7- [(3S) -4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル] -2- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	264-267	447.3	20
2	544	7- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	418.3	
14	545	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- [(3R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	190-192	375.3	30
9	546	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	230-233	390.5	

【表 4 2】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
9	547	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	250-252	404.5
9	548	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-エチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	250-252	418.5
9	549	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	240-242	434.5
9	550	7- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	258-260	432.5
9	551	7- [4- (ジエチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	232-235	460.6
14	552	7- [(3R, 5S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] -2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	240-242	389.5
14	553	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	206-208	375.4

【1747】

25	554	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (プロパン- 2-イル) ピペリジン-4-イル] -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	218-220	402.4	
16	555	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) -7- (ピペラジン-1- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン -4-オン	272-277	361.3	
24	556	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) -7- (ピペリジン-4- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン -4-オン	257-260	360.3	10
39	557	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) -7- (4-メチル ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	285-288	375.3	
39	558	7- (4-エチルピペラジン-1-イル) -2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン- 7-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	219-222	389.3	20
25	559	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) -7- (1-メチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	255-260	374.3	
25	560	7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン- 7-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	229-233	388.4	30
2	561	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	210-219	404.4	

【表 4 3】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
2	562	7-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチル ピペラジン-1-イル]-2-(4, 6- ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2- イル)-9-メチル-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	273-283	418.4	
2	563	7-[(3S)-3, 4-ジメチルピペラジン- 1-イル]-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-9-メチル -4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4- オン	244-253	418.4	10
2	564	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル)-9-メチル-7- [(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2 -a]ピリミジン-4-オン	297-310	432.4	20
23	565	2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7-[1-(プロパン- 2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ ピリジン-4-イル]-4H-ピリド[1, 2- a]ピリミジン-4-オン	230-232	400.5	
58	566	2-(2-メチル-2H-インダゾール-5- イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H- ピラジノ[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	235-237	361.3	
25	567	2-(2-メチル-2H-インダゾール-5- イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ[1, 2-a]ピリミジン- 4-オン	275-277	375.3	30
25	568	7-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -4H-ピラジノ[1, 2-a]ピリミジン-4 -オン	198-200	389.3	

25	569	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン -4-イル] -2- (2-メチル-2H-インダ ゾール-5-イル) -4H-ピラジノ [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	230-232	405.3	
9	570	7- {4- [(ジメチルアミノ) メチル] ピペリ ジン-1-イル} -2- (4, 6-ジメチル ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	206-208	432.3	10
9	571	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (ピロリジン -1-イルメチル) ピペリジン-1-イル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	177-180	458.5	
9	572	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (ピペリジン -1-イルメチル) ピペリジン-1-イル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	192-195	472.6	20
9	573	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- {4 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピペリジン-1 -イル} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	182-184	423.3	
9	574	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [4 - (ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン- 1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	194-196	449.5	30
9	575	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7- [4 - (ピペリジン-1-イルメチル) ピペリジン- 1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	184-186	463.5	
25	576	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン -4-イル] -2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	200-202	404.4	40

【1750】

【表 4 4】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
23	577	7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	248-250	402.2	
25	578	2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	256-258	374.3	10
25	579	2-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	277-280	375.3	
25	580	7-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	255-258	389.3	20
25	581	7-[1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル]-2-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	250-252	405.3	
53	582	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-7-{4-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル}-9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	250-259	462.4	30
53	583	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-9-メチル-7-[4-(プロピルアミノ) ピペリジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	231-241	446.4	

【1 7 5 1】

40

2	584	7-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	200-203	404.5	
58	585	2-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	361.3	
61*	586	2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	160-162	362.3	10
58	587	2-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	395.3	
58	588	2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	375.4	20
39	589	2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	376.4	
39	590	7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	214-216	390.4	30
39	591	7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	200-202	406.4	
25	592	2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピラジノ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	249-251	389.3	40

【表 4 5】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
25	593	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-エチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	242-244	403.4
25	594	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (2-ヒドロ キシエチル) ピペリジン-4-イル] -4H- ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	242-244	419.4
25	595	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	243-245	437.3
53	596	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (エチル アミノ) ピペリジン-1-イル] -9-メチル- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	228-236	432.4
53	597	7- {4- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} -2- (4, 6- ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2- イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	218-227	492.4
25	598	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-メチル-1, 3- ベンゾキサゾール-6-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	205-207	406.3
25	599	2- (8-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (2- ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] - 4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	266-268	439.3

【1753】

10

20

30

40

25	600	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	150-152	431.3	
50	601	2- (5, 7-ジメチルフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -7- (4-エチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-204	404.3	
39	602	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-メチルオクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	210-212	430.3	10
51*	603	2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	268-270	360.4	
25	604	7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	184-186	388.5	20
25	605	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] -2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	204-206	404.5	
24	606	2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	194-196	360.4	30
24	607	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	282-284	374.3	

【表 4 6】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
25	608	2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -7- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	402.5
53	609	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- {4- [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	221-232	448.4
53	610	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- [4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	218-227	418.4
53	611	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- [4- (プロパン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	215-225	446.4
25	612	7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-204	388.5
25	613	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] -2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	170-172	404.5
25	614	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	200-202	388.5

10

20

30

【1755】

25	615	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-エチル ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	202-204	402.5	
25	616	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (プロパン- 2-イル) ピペリジン-4-イル] -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	242-244	416.5	
25	617	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [1- (2-ヒドロ キシエチル) ピペリジン-4-イル] -4H- ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	418.5	10
9	618	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5 -a] ピラジン-2-イル) -7- (4- プロピルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	243-245	432.5	
9	619	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5 -a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	255-258	432.5	20
9	620	7- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1 , 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	258-260	430.5	
39	621	7- (4-シクロブチルピペラジン-1-イル) -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	275-278	444.5	30

【1756】

【表 4 7】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
39	622	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン]	205-208	446.5	
39	623	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(1-エチルオクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	176-178	444.5	10
39	624	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-5-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	184-187	460.5	20
40*	625	2-(4-メトキシ-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	242-244	406.5	
40*	626	2-(4-ヒドロキシ-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	280-283	392.4	
25	627	2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4H-ピラジノ[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	229-231	403.3	30

【1 7 5 7】

25	628	7 - (1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 4 H - ピラジノ [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	249-251	415.2	
39*	629	7 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - エチル - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	257-259	418.5	10
39	630	7 - [(3 R) - 4 - エチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - エチル - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	256-258	432.5	
39	631	2 - (4 - エチル - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 7 - [(3 R) - 3 - メチル - 4 - プロピルピペラジン - 1 - イル] - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	243-245	446.5	20
39	632	2 - (4 - エチル - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 7 - [(3 R) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	238-241	448.5	
9	633	7 - [(3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - エチル - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	258-260	418.4	30
9	634	2 - (4 - エチル - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン	229-232	458.6	40

【表 4 8】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
9	635	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3 S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	202-204	404.4
9	636	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	175-180	418.4
16	637	2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	264-271	389.4
16	638	2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3 R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	230-234	403.4
16	639	2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3 S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	232-236	403.4
25	640	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	196-198	417.5
25	641	7- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	180-183	415.5

【1759】

25	642	7- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a]] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	189-191	429.5	
39	643	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5 -a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) - 3-メチル-4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	242-244	446.5	10
39	644	7- [(3R) -4-シクロプロピル-3- メチルピペラジン-1-イル] -2- (4- エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2- a] ピリミジン-4-オン	244-247	444.5	
39	645	7- [(3R) -4-シクロブチル-3-メチル ピペラジン-1-イル] -2- (4-エチル-6 -メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2- イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン -4-オン	261-264	458.6	20
39	646	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5 -a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) - 3-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	216-219	460.5	
39	647	2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2 -a] ピリジン-6-イル) -7- [4- (2- ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	248-253	433.3	30
39	648	7- (4-シクロブチルピペラジン-1-イル) -2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	274-279	443.5	

【表 4 9】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
39	649	2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3R) -4- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	217-220	447.4
39	650	7- [(3R) -4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル] -2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	209-212	457.4
39	651	2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3S) -4- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	220-223	447.4
39	652	7- [(3S) -4-シクロブチル-3-メチルピペラジン-1-イル] -2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	457.5
59	653	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	390.4
25	654	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	261-263	404.5
25	655	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	273-275	418.3

【1761】

10

20

30

40

24	656	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	236-238	389.4	
25	657	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	190-192	403.5	
25	658	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	194-196	417.5	10
25	659	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	207-209	433.5	
25	660	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	203-204	431.5	20
9	661	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	185-188	404.5	
43*	662	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	197-199	421.5	30

【表 5 0】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
43	663	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (3-フルオロプロピル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	186-188	435.5
43	664	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (2-フルオロエチル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	245-247	436.5
43	665	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (3-フルオロプロピル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	240-242	450.6
43	666	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) -4- (2-フルオロエチル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	255-257	450.6
43	667	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) -4- (3-フルオロプロピル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	244-246	464.6
43	668	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (2-フルオロエチル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	206-208	435.6

10

20

30

【1763】

43	669	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (3-フルオロプロピル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	216-218	449.6	
43	670	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- {(3R) -4- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -3-メチルピペラジン-1-イル} -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	492.4	10
24	671	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	247-255	389.3	
25	672	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	237-248	403.4	20
39	673	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3R) -4- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	273-281	448.4	
48*	674	2- [8- (ヒドロキシメチル) -2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	>320	391.3	30
16	675	7- [(3R, 5S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] -2- (8-エチル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	417.4	

【表 5 1】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
16	676	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	417.3
39	677	2-[8-(ヒドロキシメチル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	262-266	405.3
39	678	7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-[8-(ヒドロキシメチル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	258-262	419.3
25	679	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	228-230	431.5
25	680	7-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	196-199	429.5
25	681	7-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	227-229	443.5

【1765】

25	682	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	190-192	445.5	
9	683	2- (4-シクロプロピル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	226-229	402.4	10
9	684	2- (4-シクロプロピル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	238-240	416.5	
9	685	2- (4-シクロプロピル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (4-エチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	236-238	430.5	20
9	686	2- (4-シクロプロピル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	239-241	446.5	
25	687	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-プロピルピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	185-187	417.4	30
41*	688	2- [4- (ジメチルアミノ) -6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	245-248	405.4	

【1766】

【表 5 2】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
14	689	2- (2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	292-294	375.3
39	690	7- (4-エチルピペラジン-1-イル) -2- (2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	283-285	389.3
58	691	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	215-217	375.4
58	692	2- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリミド [1, 2-b] ピリダジン-4-オン	249-251	361.3
25	693	7- [1- (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキササン-5-イル) ピペリジン-4-イル] -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	236-238	503.5
42*	694	7- [1- (1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	228-230	463.6
62*	695	7- [(3R, 5S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] -2- (1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	254-256	403.4

【1 7 6 7】

10

20

30

40

24	696	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	221-224	388.3	
25	697	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	214-218	402.4	
25	698	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	196-200	416.5	10
25	699	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	244-247	432.4	
39	700	7-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	217-220	417.4	20
39	701	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	179-182	431.4	
25	702	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-(1-エチルピペリジン-4-イル)-9-メチル-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	231-240	417.4	30
25	703	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-9-メチル-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	224-233	433.3	

【表 5 3】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
25	704	7-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)- 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル)-9-メチル-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン	228-237	443.5
25	705	9-メチル-2-(2-メチル-2H-インダ ゾール-5-イル)-7-(1-メチルピペリジン -4-イル)-4H-ピリド[1,2-a] ピリミジン-4-オン	222-227	388.3
2	706	7-[4-(ジメチルアミノ)-4-メチル ピペリジン-1-イル]-2-(4,6-ジメチル ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)- 4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	237-239	432.4
2	707	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル)-7-[4-(エチルアミノ) -4-メチルピペリジン-1-イル]-4H- ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	187-189	432.4
2	708	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル)-7-[4-メチル-4-(プロピルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4H- ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	181-183	446.4
2	709	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル)-7-{4-[(2-ヒドロ キシエチル)アミノ]-4-メチルピペリジン-1 -イル}-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン -4-オン	196-198	448.4

【1769】

25	710	7-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)- 9-メチル-2-(2-メチル-2H-インダ ゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	232-235	428.4	
25	711	7-[1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン- 4-イル]-9-メチル-2-(2-メチル-2H -インダゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	216-222	418.4	
25	712	2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-9-メチル-7-(1- プロピルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	216-223	431.4	10
62	713	2-(1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル)-7-[(3R)-3- メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	389.3	
47*	714	2-(8-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7- (ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	274-277	401.4	20
47	715	2-(8-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7- [(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	246-250	415.4	
47	716	2-(8-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-7- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]- 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	246-250	415.4	30

【1770】

【表 5 4】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
47	717	2- (8-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- [(3R, 5S) -3, 5-ジメチルピペラジン- 1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	205-209	429.5	
25	718	7- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) -9-メチル-2- (2-メチル-2H-インダ ゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	226-231	414.4	10
25	719	7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -9- メチル-2- (2-メチル-2H-インダゾール- 5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	237-241	402.5	
2	720	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2 -a] ピリミジン-4-オン	254-264	390.4	20
24	721	9-メチル-2- (2-メチル-2H-インダ ゾール-5-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	211 (S), 223-227	374.3	
27	722	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(1-メチル ピペリジン-4-イル) オキシ] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	249-252	405.4	30
9	723	2- (6-メチル-4-プロピルピラゾロ [1, 5 -a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペラジン- 1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	250-252	404.4	

【1771】

9	724	7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(6-メチル-4-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	246-248	418.4	
9	725	7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(6-メチル-4-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	231-233	432.5	
9	726	7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(6-メチル-4-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	225-227	448.4	10
9	727	7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-(6-メチル-4-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	195-197	418.4	
9	728	7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-(6-メチル-4-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	195-197	418.4	20
9	729	7-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(6-メチル-4-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	249-251	432.5	
39	730	2-(1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-7-[(3R)-3-メチル-4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	249-251	431.3	30

【1772】

【表 5 5】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
63*	731	7- (4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル) -2- (1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	244-246	403.3
2	732	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(3S) -3-エチルピペラジン-1-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	243-251	418.5
16	733	2- [2-メチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -7- (ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	325-328	429.3
16	734	7- [(3R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -2- [2-メチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	303-306	443.2
16	735	7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -2- [2-メチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	>320	443.2
16	736	7- [(3R, 5S) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] -2- [2-メチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	293-296	457.3
2	737	7- (4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル) -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	216-218	418.5

【1 7 7 3】

14	738	2-(2,7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	194-196	375.4	
24	739	2-(2,7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	228-230	374.4	
52	740	7-(3-アミノプロプ-1-イン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	242-244	345.4	10
14	741	2-(2,7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	170-172	389.4	
52	742	7-(3-アミノプロピル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	349.3	20
64*	743	2-(1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	189-191	372.3	
38	744	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-(2,2,6,6-テトラメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	218-221	429.5	30

【1774】

【表 5 6】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
38	745	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-(2,2,6,6-テトラメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	255-258	443.5	
45	746	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	239-242	402.4	10
2	747	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	246-249	416.4	20
62	748	7-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(1-エチル-3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	238-241	417.4	
62	749	7-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	200-202	403.4	30
14	750	2-(2,7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	308-310	389.4	
39	751	2-(2,7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	202-204	403.4	40

【1775】

25	752	2-(2,7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	208-210	388.3	
25	753	2-(2,7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	162-164	402.4	
2	754	9-メチル-2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	233-243	375.3	10
2	755	9-メチル-2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	389.4	
2	756	9-メチル-2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	389.3	20
2	757	7-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	226-228	390.4	
2	758	7-[3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	231-233	418.5	30

【1776】

【表 5 7】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
2	759	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [3- (ピロリジン-1-イル) アゼチジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	235-237	416.4
9	760	7- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	212-214	404.4
45	761	7- [(3 a R, 6 a S) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1 H) -イル] -2- (6-メチル-4-プロピルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	212-214	430.4
38	762	2- (6-メチル-4-プロピルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	257-260	401.4
38	763	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	287-289	387.4
45*	764	7- [(3 S) -3- (アミノメチル) ピロリジン-1-イル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	244-246	390.4
2	765	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [3- (ピペリジン-1-イル) アゼチジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	220-223	430.5

10

20

30

【1 7 7 7】

24	766	2- (6-メチル-4-プロピルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	228-230	403.4	
2	767	7- (2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナ-2-イル) -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	208-210	416.4	
14	768	2- (2, 7-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	216-218	389.5	10
52*	769	7- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	136-138	377.3	
39	770	7- {(3S) -3- [(ジメチルアミノ) メチル] ピロリジン-1-イル} -2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	239-241	418.4	20
24	771	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	241-249	403.4	
24	772	9-メチル-2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	212-217	374.3	30

【表 58】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS	
22	773	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-9-メチル-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	265 (D)	401.3	
25	774	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-9-メチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	220-227	417.3	10
51	775	2-(1,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	220-222	374.2	
14	776	2-(1,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	160-163	375.3	20
14	777	2-(1,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	248-250	389.3	
39	778	7-[(3S)-3-[(ジエチルアミノ)メチル]ピロリジン-1-イル]-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	194-196	446.4	
39	779	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(3S)-3-[(エチルアミノ)メチル]ピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	418.4	30

【1779】

2	780	7- {3- [(ジメチルアミノ) メチル] アゼチジン-1-イル} -2- (4, 6-ジメチル ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	228-230	404.4	
2	781	7- {3- [(ジエチルアミノ) メチル] アゼチジン-1-イル} -2- (4, 6-ジメチル ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	205-207	432.4	
62	782	2- (1-エチル-3-メチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) -7- [(8 a S) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	220-222	429.3	10
2	783	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5- a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- [(3R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H -ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	223-233	418.4	
25	784	9-メチル-2- (1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル) -7- (1-メチルピペリジン -4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	255-263	388.3	20
39	785	7- [(3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1 -イル] -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4- オン	234-240	432.4	
25	786	7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -9- メチル-2- (1-メチル-1H-インダゾール- 5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	236-240	402.4	30

【1780】

【表 5 9】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
2	787	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-7- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	227-236	418.4
2	788	7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] -9-メチル-2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	225-228	418.4
2	789	7- [(3S) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	235-241	432.4
25	790	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- (1-エチルピペリジン-4-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	201-208	431.4
22	791	9-メチル-2- (2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) -7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4H-ピラジノ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	> 240 (D)	373.3
25	792	7- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	231-237	457.3
25	793	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	210-216	447.4

10

20

30

【1781】

16	794	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aR)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	231-235	429.3	
16	795	2-(8-エチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aS)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	229-233	429.3	10
51	796	9-メチル-2-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4H-ピラジノ[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	229-235	375.3	
2	797	7-[(3R)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	214-217	390.4	20
44*	798	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(2S, 6S)-2,6-ジメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	228-231	401.3	
2	799	7-{(3R)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]ピロリジン-1-イル}-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	229-231	418.4	30
24	800	7-[(2S, 6S)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル]-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	248-250	403.3	

【1782】

【表 6 0】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
16	801	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	423.5
16	802	2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	361.5
36	803	2-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-7-[(8a S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	420.6
65*	804	7-(2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナ-7-イル)-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	416.2
14	805	7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(2-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	376.1
16	806	7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[2-メチル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン	ND	443.6
16	807	2-メチル-6-[7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル	ND	400.6

【1783】

16	808	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (4-メチル ピペラジン-1-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	389.5	
16	809	7- (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター7-イル) -2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	401.4	
25	810	2- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (1-メチル ピペラジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	392.4	10
66*	811	2- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (4-ヒドロ キシピペラジン-4-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	394.4	
9	812	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(8 a S) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	430.7	20
9	813	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- [(8 a R) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	430.6	30
9	814	7- [(3 R) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -2- (4-エチル-6-メチル ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	418.7	

【表 6 1】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
9	815	7-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	418.7
16	816	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aS)-8a-メチルヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	433.6
9	817	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-9-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	432.6
9	818	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(8aS)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-9-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	444.6
16	819	2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	403.7
16	820	2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-[(8aS)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	415.7

【1785】

16	821	2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -7- (8 a-メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	429.7	
9	822	7- [(3R) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -9-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	432.6	10
9	823	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- {[2- (ホルホルイン-4-イル) エチル] アミノ} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	434.6	
9	824	7- {[2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	392.6	20
9	825	7- {[2- (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ} -2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	406.6	
9	826	2- (4-エチル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7- {メチル [2- (メチルアミノ) エチル] アミノ} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	392.6	30
16	827	7- [(3R) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -2- (2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン	ND	403.7	

【表 6 2】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
16	828	7-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	403.7
27	829	7-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-9-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	407.6
27	830	7-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	393.6
27	831	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	419.5
27	832	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-[2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	433.6
27	833	2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	449.6
27	834	7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンもしくは	ND	407.6
9	835	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-[(3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	ND	416.5

【1787】

あるいはその塩、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、または互変異性体。

【1788】

表2は、式(I)の化合物の塩形態である特定の単離された化合物を示しており、これは、適切な反応体、試薬、及び反応条件を用いて、示された実施例手順に従って調製され得る。式(I)の化合物の塩形態からの、任意の遊離塩基、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、あるいは互変異性体の調製も、検討され、さらに、本明細書の説明の範囲内に含まれる。化合物の遊離塩基形態が塩形態から単離さ

れなかった場合には、当業者が、化合物の遊離塩基形態を準備して単離するために必要な反応を実施することが期待され得る。

【1789】

用語「Cpd」は、化合物の番号を表し、用語「Ex」は、「実施例の番号」を表しており（ここで、＊は、対応する化合物の実施例が上述されているものを指す）、用語「M.P.」は、「融点（℃）」を表し、用語「MS」は、「質量分析ピーク m/z $[M+H]^+$ 、 $[M+2+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ 、または $[M+2-H]^-$ 」を表し、用語「D」は、「分解／分解された」を表し、用語「DR」は、「分解範囲」を表し、用語「S」は、「軟化する」を表し、用語「ND」は、「未決定」を表している。

【1790】

（表2）

【1791】

【表63】

Ex	Cpd	名称	M.P.	MS
1	71	2-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-7-（ピペラジン-1-イル）-4H-ピリド [1，2-a] ピリミジン-4-オン塩酸塩	290 (D)	359.2
33	203	7-[4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル]-2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-4H-キノリジン-4-オン酢酸塩	188-192	396.2
55*	380	2-（2-メチル-1，3-ベンゾチアゾール-6-イル）-7-（ピペリジン-4-イル）-4H-ピリミド [1，2-b] ピリダジン-4-オントリフルオロ酢酸塩（1：1）	230-235	378.2
57	413	2-（1，3-ジメチルピロロ [1，2-a] ピラジン-7-イル）-7-（1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-4H-ピラジノ [1，2-a] ピリミジン-4-オン塩酸塩（1：2）	>300	373.3

【1792】

あるいは、その遊離塩基、アイソトポログ、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、または互変異性体。

【1793】

〔生物学的実施例〕

より詳細に説明して本明細書の理解を助けるために、下記の非限定的な生物学的実施例を提供する。この生物学的実施例は、本明細書の技術範囲をより完全に示すためのものであり、当該技術範囲を特別に限定するものとして解釈するべきではない。本明細書の、今や理解された、または後に開発される変形は、当業者が確かめることができる範囲内にあり得、本明細書およびその後の特許請求の範囲の技術範囲に含まれると考えられる。これらの実施例は、本明細書に記載されたある化合物の、*in vitro* および／または *in vivo* における試験を示し、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7の挿入を促進することによって、SMA 治療に対する該化合物の有用性を実証する。化学式（I）の化合物は、SMN2 遺伝子から転写された mRNA への SMN2 のエクソン7の挿入を促進し、SMN2 遺伝子から生産される Smn タンパク質のレベルを増加させるため、治療を必要とするヒト被験体における SMA の治療に利用され得る。

【1794】

〔実施例 1〕

SMN2 ミニ遺伝子コンストラクト

ミニ遺伝子コンストラクトの調製

エクソン 6 の 5' 末端 (A T A A T T C C C C C) (配列番号 14) から開始し、かつエクソン 8 (C A G C A C) (配列番号 15) の核酸残基 23 で終結する、SMN2 遺伝子の領域に対応する DNA を、次のプライマーを用いて PCR によって増幅した。

【1795】

フォワードプライマー：5' - C G C G G A T C C A T A A T T C C C C C A C C A C C T C - 3' (配列番号 16)

リバープライマー：5' - C G C G G A T C C G T G C T G C T C T A T G C C A G C A - 3' (配列番号 17)

各プライマーの 5' 末端は、エクソン 6 の 5' 末端 (G G A T C C) (配列番号 18) およびエクソン 8 の第 23 番目のヌクレオチドの後の 3' 末端の両方に、BamHI 制限エンドヌクレアーゼ認識部位を加えるように設計された。BamHI 制限エンドヌクレアーゼ認識部位を利用して、米国特許公開公報 US 2005/0048549 に開示されたように改良された、本来の pcDNA3.1/Hygroベクターの誘導体に、PCR断片をクローニングした。

【1796】

5' DEG UTR および 3' DEG UTR を含む新規の UTR が、HindIII 部位および BamHI 制限部位を用いて、改良されたベクターに加えられた。

【1797】

5' DEG UTR :

5' - T A G C T T C T T A C C C G T A C T C C A C C G T T G G C A G C A C G A T C G C A C G T C C C A C G T G A A C C A T T G G T A A A C C C T G - 3' (配列番号 19) は、BamHI 制限部位の上流の開始コドンと共に、改良された pcDNA3.1/Hygroベクターにクローニングされ、

3' DEG UTR :

5' - A T C G A A A G T A C A G G A C T A G C C T T C C T A G C A A C C G C G G G C T G G G A G T C T G A G A C A T C A C T C A A G A T A T A T G C T C G G T A A C G T A T G C T C T A G C C A T C T A A C T A T T C C C T A T G T C T T A T A G G G - 3' (配列番号 20) は、NotI 制限エンドヌクレアーゼ認識部位および XhoI 制限エンドヌクレアーゼ認識部位を用いて、NotI 制限部位のすぐ下流の終止コドンと共に、改良された pcDNA3.1/Hygroベクターにクローニングされた。さらに、開始コドンを欠失したホタルのルシフェラーゼ遺伝子を、BamHI および NotI 制限部位を用いて、該ベクターにクローニングした。

【1798】

結果として得られたミニ遺伝子は、5' から 3' の順に、5' DEG UTR、開始コドン、BamHI 制限部位を形成する 6 つの追加のヌクレオチド、エクソン 6 の核酸残基、SMN2 のイントロン 6 の核酸残基、SMN2 のエクソン 7 の核酸残基、SMN2 のイントロン 7 の核酸残基、および SMN2 のエクソン 8 の最初の 23 核酸残基、BamHI 制限部位を形成する追加の 6 ヌクレオチド、および開始コドンを欠失したホタルのルシフェラーゼ遺伝子を含んでいる。

【1799】

部位特異的変異誘発によって、1 つのアデニン残基を、SMN2 のエクソン 7 のヌクレオチド 48 の後に挿入した。このミニ遺伝子構築物を SMN2-A と表す。

【1800】

エクソン 6 からエクソン 8 およびそれらの間に介在するイントロンを含むミニ遺伝子由来の SMN2 転写産物は、それらの内在性の mRNA 前駆体のスプライシングを繰り返す (Lorson et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1999, 96(11), 6307)。ルシフェラーゼレポーター遺伝子が後続する、エクソン 6 からエクソン 8 およびそれらの間に介在す

10

20

30

40

50

るイントロンを含むSMN2-選択的スプライシングレポーターコンストラクトを生成した。このコンストラクトの顕著な特徴は、ルシフェラーゼ遺伝子の開始コドンの欠失、エクソン7の核酸48の後へのヌクレオチドの挿入によるエクソン7の終止コドン（SMNタンパク質をコードしているオープンリーディングフレーム内）の不活性化、およびエクソン6のすぐ上流への開始コドン（ATG）の追加、である。1つのアデニン（SMN2-A）は、エクソン7の核酸残基48の後に挿入された。

【1801】

SMN2ミニ遺伝子は、エクソン7がmRNA内に存在する場合は、ルシフェラーゼレポーターがエクソン6のすぐ上流のATG開始コドンとインフレーム（in frame）であり、SMN2のエクソン7がmRNA前駆体のスプライシングの間に削除される場合は、ルシフェラーゼレポーターがエクソン6のすぐ上流のATG開始コドンとアウトオブフレーム（out of frame）であるように設計された。さらに、エクソン7が無い場合、エクソン6のすぐ上流のATG開始コドンから開始するオープンリーディングフレームは、SMNのエクソン8の断片の終止コドンを含んでいる。このように、SMN2遺伝子から転写されたmRNAへの、SMN2のエクソン7の挿入を増加させる化合物の存在下では、エクソン7を含むより多くの転写産物、およびより機能的なレポーターが生産される。本明細書の概略図を図1に示す。

10

【1802】

SMN2-Aコンストラクトからのミニ遺伝子のDNA配列（配列番号21）を図2aに示す。ミニ遺伝子SMN2-Aサブ配列の図は、図2bに示す。

20

【1803】

〔実施例2〕

培養細胞におけるSMN2ミニ遺伝子mRNAスプライシングRT-qPCRアッセイ
安定的に上記ミニ遺伝子によりトランスフェクトされ、かつ試験化合物によって処理された、HEK293H培養細胞株における、SMN2エクソン7を含む全長SMN2ミニ遺伝子mRNAのレベルを定量するために、逆転写-定量PCR（RT-PCR）に基づくアッセイを用いた。

【1804】

（材料）

【1805】

30

【表 6 4】

材料	供給源	
HEK293H 細胞	ATCC カタログ No. CRL-1573	
Cells-To-Ct	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems)	
溶解バッファー	カタログ No.: 4399002	
DMEM	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen)	
	カタログ No.: 11960-044	
96 ウェル平底プレート	Becton Dickinson カタログ No.: 353072	10
RT-PCR 酵素ミックス	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems)	
	パート No.:4388520 (AgPath-ID キット カタログ No.: 4387391 にも含まれる)	
RT-PCR バッファー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) パート No.:4388519 (AgPath-ID キット カタログ No.: 4387391 にも含まれる)	
AgPath-ID	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems)	
One-Step RT-PCR キット	カタログ No.: 4387391	20
サーマルサイクラー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) 7900HT	

【1806】

(プロトコル) 上述の SMN 2-A ミニ遺伝子コンストラクトによって安定的にトランスフェクトされた HEK 293 H 細胞 (10000 細胞/ウェル) を 96 ウェル平底プレート中の 200 μ L の細胞培養培地 (10% FBS を加えた DMEM、200 μ g/mL ハイグロマイシン添加) に接種して、一様な単層の細胞を形成する、細胞の適切な分散が得られるように、このプレートをすぐに回旋攪拌した。細胞を少なくとも 4~6 時間接着させた。7 点濃度曲線を生成するために、試験化合物を 100% DMSO 中で 3.16 倍に連続的に希釈した。試験化合物の溶液 (1 μ L、200 x DMSO 溶液) を、細胞を含む各ウェルに添加して、プレートを細胞培養インキュベーター (37℃、5% CO₂、100% 相対的湿度) 内で 24 時間インキュベートした。各試験化合物濃度につき、2 反復の試料を準備した。細胞は、その後、Cells-To-Ct 溶解バッファーに溶解し、溶解物を -80℃ で保存した。

【1807】

全長 SMN 2-A ミニ遺伝子および GAPDH mRNA を、表 3 に示す、以下のプライマーおよびプローブを用いて定量した。プライマー SMN フォワード A (配列番号 1) はエクソン 7 のヌクレオチド配列 (ヌクレオチド 22~ヌクレオチド 40) とハイブリダイズし、プライマー SMN リバース A (配列番号 2) はホタルのルシフェラーゼのコード配列のヌクレオチド配列とハイブリダイズし、SMN プローブ A (配列番号 3) はエクソン 7 のヌクレオチド配列 (ヌクレオチド 50~ヌクレオチド 54) およびエクソン 8 (ヌクレオチド 1~ヌクレオチド 21) とハイブリダイズする。これらの 3 つのオリゴヌクレオチドの組み合わせは、SMN 1 または SMN 2 ミニ遺伝子のみを検出 (RT-PCR) するものであり、内在性の SMN 1 または SMN 2 遺伝子は検出しない。

【1808】

(表 3)

【1809】

【表 6 5】

プライマー／ プローブ	配列	供給源	
SMN フォワード プライマー A	配列番号 1: GAAGGAAGGTGCTCACATT	PTC ¹	
SMN リバース プライマー A	配列番号 2: TCTTTATGTTTTTGGCGTCTTC	PTC ¹	10
SMN フォワード プローブ A	配列番号 3: 6FAM- AAGGAGAAATGCTGGCATAGAGCAGC-TAMRA	PTC ¹	
hGAPDH フォワード プローブ	配列番号 4: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT -TAMRA	LTI ²	
hGAPDH フォワード プライマー	配列番号 5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI ²	
hGAPDH リバース プライマー	配列番号 6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²	20

【1810】

¹ PTC Therapeutics, Inc.によって設計されたプライマーおよびプローブ；² Life Technologies, Inc. (以前のInvitrogen)から市販されている。

【1811】

SMN フォワードプライマーおよびリバースプライマーは、最終濃度0.4 μMで使用した。SMN プローブは、最終濃度0.15 μMで使用した。GAPDH プライマーは、最終濃度0.2 μM、プローブは最終濃度0.15 μMで使用した。

【1812】

SMN 2-ミニ遺伝子GAPDHミックス(15 μL全量)は、7.5 μLの2xRT-PCRバッファー、0.4 μLの25xRT-PCR酵素ミックス、0.75 μLの20xGAPDHプライマー-プローブミックス、4.0075 μLの水、2 μLの10倍希釈細胞溶解物、0.06 μLのSMNリバースプライマー(100 μM)、および0.225 μLのSMNプローブ(100 μM)を混合して調製した。

【1813】

PCRは、示された時間、以下の温度で実施し：ステップ1：48℃(15分間)；ステップ2：95℃(10分間)；ステップ3：95℃(15秒間)；ステップ4：60℃(1分間)；そして、ステップ3とステップ4とを合計40サイクル繰り返した。

【1814】

各反応液は、SMN 2-Aミニ遺伝子およびGAPDHのプライマー/プローブセット(マルチプレックス設計)を含み、2つの転写産物のレベルを同時に定量することを可能としている。

【1815】

2つのSMNスプライシング産物は、SMN 2ミニ遺伝子から生産される。第1のスプライシング産物はエクソン7を含み、全長SMN 2のmRNAに対応しており、SMN 2ミニFLと呼ばれる。第2のスプライシング産物はエクソン7を欠失しており、SMN 2ミニΔ7と呼ばれる。

【1816】

媒体コントロールで処理された細胞と比較したSMN 2ミニFL mRNAの増加は、改良されたΔΔCt法を用いたリアルタイムPCRデータ(Livak and Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8)から決定した。増幅効率Eは、SMN 2ミニFLおよびGAPDH

10

20

30

40

50

の増幅曲線の傾きから個別に算出した。そして、SMN2ミニFLおよびGAPDHの量は、 $(1 + E)^{-Ct}$ として算出した。ここで、Ctは各アンプリコンについての閾値である。SMN2ミニFLの量は、GAPDHの量に対して正規化した。媒体コントロールと比較したSMN2ミニFLmRNAのレベルを決定するために、試験化合物を処理された試料からの正規化されたSMN2ミニFLの量は、媒体を用いて処理された細胞からの正規化されたSMN2ミニFLの量で除算した。

【1817】

(結果) 図3に示すように、化合物6を用いて処理された細胞(図3a)および化合物170を用いて処理された細胞(図3b)では、低濃度において、SMN2ミニFLmRNAが増加した。未処理の細胞に比べて、この2つの試験化合物は、エクソン7の挿入を完全に復元させた。

10

【1818】

本明細書で開示された化学式(I)の化合物またはその一形態について、生物学的実施例2の手順に従って各試験化合物に対して生成された7点濃度データから得た、全長SMN2mRNAの生産の $EC_{1.5x}$ を表4に示す。用語「全長SMN2mRNAの生産の $EC_{1.5x}$ 」は、媒体を用いて処理された細胞における全長SMN2mRNAの量と比較して、全長SMN2mRNAの量を1.5倍のレベルにまで増加させる効果を有する試験化合物の濃度として定義される。全長SMN2mRNAの生産の $EC_{1.5x}$ が $3\mu M$ より高く $30\mu M$ 以下である場合は1つ星(*)によって表し、 $EC_{1.5x}$ が $1\mu M$ より高く $3\mu M$ 以下である場合は2つ星(**)によって表し、 $EC_{1.5x}$ が $0.3\mu M$ より高く $1\mu M$ 以下である場合は3つ星(***)によって表し、 $EC_{1.5x}$ が $0.1\mu M$ より高く $0.3\mu M$ 以下である場合は4つ星(****)によって表し、 $EC_{1.5x}$ が $0.1\mu M$ 以下である場合は5つ星(*****)によって表している。

20

【1819】

(表4)

【1820】

【表66】

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
1	***	280	**	558	**
2	**	281	****	559	**
3	***	282	***	560	**
4	**	283	*****	561	*****
5	*	284	***	562	***
6	*****	285	*****	563	*****

30

【1821】

【表 6 7】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
7	***	286	***	564	**
8	***	287	*****	565	*****
9	**	288	*****	566	*****
10	**	289	*****	567	*****
11	***	290	*****	568	*****
12	***	291	*****	569	*****
13	**	292	*****	570	***
14	**	293	*****	571	***
15	**	294	*****	572	***
16	**	295	*****	573	***
17	**	296	*****	574	***
18	***	297	*****	575	***
19	**	298	***	576	*****
20	**	299	*****	577	*****
21	*	300	*****	578	*****
22	***	301	**	579	***
23	*	302	*****	580	*****
24	**	303	*****	581	*****
25	**	304	*****	582	*****
26	*	305	*****	583	*****
27	*	306	*****	584	*****
28	*	307	*****	585	*****
29	*	308	*****	586	*****
30	*****	309	*****	587	*****
31	**	310	*****	588	*****
32	**	311	****	589	*****
33	**	312	*****	590	***
34	**	313	**	591	***
35	*	314	*****	592	*****
36	*	315	*****	593	*****
37	**	316	****	594	*****
38	*	317	***	595	*****
39	*	318	*****	596	*****
40	*	319	*****	597	*****
41	***	320	***	598	*****

10

20

30

40

【1 8 2 2】

【表 6 8】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
42	**	321	**	599	*****
43	****	322	*****	600	*****
44	**	323	*****	601	*****
45	*	324	***	602	*****
46	**	325	***	603	*****
47	**	326	**	604	***
48	*	327	*****	605	***
49	*	328	*****	606	*****
50	*	329	*****	607	*****
51	*	330	*****	608	*****
52	*	331	*****	609	*****
53	**	332	***	610	*****
54	**	333	*****	611	***
55	**	334	*****	612	*****
56	**	335	*****	613	*****
57	*	336	*****	614	*****
58	*	337	*****	615	*****
59	**	338	*****	616	*****
60	**	339	*****	617	*****
61	***	340	*****	618	*****
62	****	341	***	619	*****
63	**	342	*****	620	***
64	*	343	*****	621	***
65	*	344	*****	622	**
66	***	345	*****	623	*****
67	****	346	*****	624	*****
68	****	347	*****	625	**
69	***	348	*****	626	***
70	**	349	*****	627	*****
71	**	350	*****	628	***
72	*****	351	*****	629	*****
73	*	352	*****	630	*****
74	*****	353	*****	631	*****
75	*****	354	*****	632	*****
76	***	355	*****	633	*****

10

20

30

40

【表 6 9】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
77	***	356	*****	634	*****
78	**	357	*****	635	*****
79	*****	358	*****	636	*****
80	**	359	*****	637	*****
81	***	360	**	638	*****
82	**	361	*****	639	*****
83	***	362	***	640	*****
84	**	363	***	641	*****
85	**	364	**	642	*****
86	*****	365	*****	643	*****
87	*****	366	*****	644	*****
88	**	367	*****	645	*****
89	**	368	*****	646	***
90	**	369	*****	647	*****
91	**	370	*****	648	*****
92	**	371	*****	649	*****
93	**	372	*****	650	*****
94	**	373	*****	651	*****
95	**	374	*****	652	*****
96	***	375	*****	653	*****
97	**	376	*****	654	*****
98	**	377	***	655	*****
99	***	378	*****	656	*****
100	***	379	*****	657	*****
101	***	380	*****	658	*****
102	***	381	*****	659	*****
103	***	382	*****	660	*****
104	***	383	***	661	*****
105	*****	384	*****	662	*****
106	***	385	*****	663	*****
107	***	386	***	664	***
108	*****	387	***	665	*****
109	*****	388	*****	666	*****
110	*****	389	**	667	*****
111	*****	390	***	668	*****

10

20

30

40

【表 7 0】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
112	***	391	**	669	*****
113	**	392	*****	670	*****
114	**	393	*****	671	*****
115	*****	394	*****	672	*****
116	*****	395	***	673	*****
117	*****	396	*****	674	*****
118	****	397	*****	675	*****
119	*****	398	***	676	*****
120	*****	399	***	677	*****
121	*****	400	*****	678	*****
122	**	401	*****	679	*****
123	**	402	*****	680	*****
124	***	403	*****	681	*****
125	***	404	***	682	***
126	*****	405	*****	683	*****
127	***	406	***	684	*****
128	***	407	*****	685	****
129	***	408	*****	686	***
130	**	409	*****	687	*****
131	*****	410	*****	688	**
132	*****	411	*****	689	****
133	*****	412	*****	690	*****
134	*****	413	*****	691	*****
135	*****	414	*****	692	****
136	*****	415	*****	693	**
137	*****	416	*****	694	*****
138	*****	417	*****	695	*****
139	**	418	*****	696	*****
140	**	419	*****	697	*****
141	*****	420	*****	698	*****
142	***	421	*****	699	*****
143	*****	422	*****	700	*****
144	*****	423	*****	701	*****
145	**	424	*****	702	*****
146	**	425	*****	703	*****

10

20

30

40

【 1 8 2 5 】

【表 7 1】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
147	**	426	***	704	*****
148	*****	427	**	705	*****
149	***	428	***	706	*****
150	***	429	*****	707	*****
151	*****	430	*****	708	*****
152	*****	431	*****	709	*****
153	***	432	*****	710	*****
154	**	433	*****	711	*****
155	*****	434	***	712	*****
156	***	435	*****	713	*****
157	**	436	***	714	*****
158	**	437	*****	715	*****
159	**	438	*****	716	*****
160	*****	439	*****	717	*****
161	***	440	*****	718	*****
162	***	441	*****	719	*****
163	**	442	*****	720	*****
164	***	443	*****	721	*****
165	**	444	***	722	*****
166	***	445	*****	723	*****
167	*****	446	*****	724	***
168	***	447	*****	725	*****
169	*****	448	*****	726	***
170	*****	449	*****	727	*****
171	*****	450	***	728	*****
172	*****	451	*****	729	*****
173	***	452	*****	730	*****
174	**	453	*****	731	*****
175	*****	454	*****	732	***
176	***	455	*****	733	*****
177	*****	456	*****	734	*****
178	***	457	*****	735	*****
179	***	458	*****	736	*****
180	**	459	*****	737	*****
181	**	460	*****	738	*****

10

20

30

40

【1826】

【表 7 2】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
182	***	461	***	739	*****
183	**	462	*****	740	***
184	**	463	*****	741	*****
185	*****	464	*****	742	*****
186	*****	465	***	743	*****
187	**	466	*****	744	*****
188	*****	467	*****	745	*****
189	***	468	*****	746	*****
190	***	469	*****	747	*****
191	**	470	*****	748	*****
192	**	471	*****	749	*****
193	*****	472	*****	750	*****
194	*****	473	*****	751	*****
195	*****	474	*****	752	*****
196	*****	475	***	753	*****
197	*****	476	*****	754	*****
198	*****	477	*****	755	*****
199	***	478	*****	756	*****
200	**	479	*****	757	***
201	*****	480	*****	758	***
202	***	481	*****	759	*****
203	**	482	*****	760	*****
204	*****	483	*****	761	*****
205	***	484	*****	762	*****
206	**	485	*****	763	*****
207	*****	486	*****	764	**
208	*****	487	*****	765	**
209	*****	488	*****	766	*****
210	*****	489	*****	767	*****
211	*****	490	*****	768	*****
212	*****	491	***	769	*****
213	*****	492	***	770	*****
214	***	493	*****	771	*****
215	***	494	*****	772	*****
216	***	495	*****	773	*****

10

20

30

40

【1827】

【表 7 3】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
217	***	496	*****	774	*****
218	****	497	*****	775	***
219	*****	498	*****	776	**
220	***	499	*****	777	**
221	*****	500	****	778	*****
222	***	501	****	779	*****
223	***	502	*****	780	*****
224	***	503	*****	781	*****
225	**	504	*****	782	*****
226	***	505	*****	783	*****
227	**	506	*****	784	****
228	**	507	****	785	*****
229	***	508	*****	786	****
230	***	509	*****	787	*****
231	***	510	*****	788	*****
232	**	511	*****	789	*****
233	***	512	*****	790	*****
234	*****	513	****	791	*****
235	***	514	****	792	*****
236	**	515	*****	793	*****
237	**	516	*****	794	*****
238	***	517	*****	795	*****
239	**	518	*****	796	*****
240	*****	519	*****	797	**
241	****	520	****	798	*****
242	*****	521	****	799	*****
243	*****	522	*****	800	*****
244	*****	523	*****	801	****
245	***	524	****	802	**
246	**	525	****	803	*****
247	*****	526	***	804	*****
248	***	527	*****	805	****
249	***	528	*****	806	*****
250	*****	529	*****	807	*****
251	*****	530	*****	808	*****

10

20

30

40

【 1 8 2 8 】

【表 7 4】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
252	****	531	*****	809	*****
253	**	532	*****	810	*****
254	*****	533	*****	811	***
255	***	534	*****	812	*****
256	***	535	*****	813	*****
257	*****	536	*****	814	*****
258	*****	537	*****	815	*****
259	*****	538	*****	816	*****
260	*****	539	*****	817	*****
261	*****	540	*****	818	****
262	****	541	****	819	*****
263	***	542	*****	820	*****
264	*****	543	*****	821	*****
265	**	544	*****	822	****
266	**	545	*****	823	*
267	*****	546	*****	824	***
268	*****	547	*****	825	***
269	*****	548	*****	826	****
270	*****	549	*****	827	*****
271	*****	550	*****	828	*****
272	*****	551	*****	829	****
273	*****	552	***	830	*****
274	*****	553	*****	831	****
275	*****	554	*****	832	****
276	***	555	**	833	*****
277	**	556	***	834	*****
278	**	557	**	835	*****
279	****				

10

20

30

【1829】

〔実施例3〕

培養細胞における内在性SMN2 mRNA RT-qPCRスプライシングアッセイ
 試験化合物で処理された、SMN2遺伝子を含む初代細胞および培養細胞株における、
 全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルを定量するために、逆転写-
 定量PCR (RT-PCR) に基づくアッセイを用いた。

40

【1830】

(材料)

【1831】

【表 7 5】

材料	供給源	
SMA 1 型ヒト細胞	GM03813 (Coriell Institute)	
Cells-To-Ct 溶解バッファー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) カタログ No.: 4399002	
DMEM	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: 11960-044	
96 ウェル平底プレート	Becton Dickinson カタログ# 353072	10
RT-PCR 酵素ミックス	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) パート No.: 4388520 (AgPath-ID キット カタログ No.: 4387391 にも含まれる)	
RT-PCR バッファー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) パート No.: 4388519 (AgPath-ID キット カタログ No.: 4387391 にも含まれる)	
AgPath-ID One-Step RT-PCR キット	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) カタログ No.: 4387391	20
サーマルサイクラー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) 7900HT	

【1832】

(プロトコル) GM03813 SMA 患者細胞 (5000 細胞/ウェル) を 96 ウェル平底プレート中の 200 μ L の細胞培養培地 (10% FBS を加えた DMEM) に接種して、一様な単層の細胞を形成する、細胞の適切な分散が得られるように、このプレートをすぐに回旋攪拌した。細胞を少なくとも 4~6 時間接着させた。7 点濃度曲線を生成するために、試験化合物を 100% DMSO 中で 3.16 倍に連続的に希釈した。試験化合物の溶液 (1 μ L、200 x DMSO 溶液) を各試験ウェルに添加し、1 μ L の DMSO をコントロールウェルに添加した。プレートを細胞培養インキュベーター (37°C、5% CO₂、100% 相対的湿度) 内で 24 時間インキュベートした。細胞は、その後、Cells-To-Ct 溶解バッファーに溶解し、溶解物を -80°C で保存した。

【1833】

SMN2-特異的スプライシング産物および GAPDH mRNA は、表 5 に示す以下のプライマーおよびプローブを用いて同定した。プライマー SMN FL フォワード B (配列番号 7) はエクソン 7 のヌクレオチド配列 (ヌクレオチド 32~ヌクレオチド 54) およびエクソン 8 (ヌクレオチド 1~ヌクレオチド 4) とハイブリダイズし、プライマー SMN Δ 7 フォワード B (配列番号 8) はエクソン 6 のヌクレオチド配列 (ヌクレオチド 87~ヌクレオチド 111) およびエクソン 8 (ヌクレオチド 1~ヌクレオチド 3) とハイブリダイズし、プライマー SMN リバース B (配列番号 9) はエクソン 8 のヌクレオチド配列 (ヌクレオチド 39~ヌクレオチド 62) とハイブリダイズし、プローブ SMN プローブ B (配列番号 10) はエクソン 8 のヌクレオチド配列 (ヌクレオチド 7~ヌクレオチド 36) とハイブリダイズする。これらのプライマーおよびプローブは、ヒト SMN1 および SMN2 mRNA に共通のヌクレオチド配列にハイブリダイズする。実施例 3 で用いた SMA 患者細胞は SMN2 遺伝子しか含んでいないため、RT-qPCR によって、SMN2 全長および Δ 7 mRNA のみを定量することができる。

【1834】

(表 5)

【1835】

【表 7 6】

プライマー／ プローブ	配列	供給源	
SMN FL フォワード プライマー B	配列番号 7: GCTCACATTCCTTAAATTAAGGAGAAA	PTC ¹	
SMN Δ7 フォワード プライマー B	配列番号 8: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC ¹	
SMN リバース プライマーB	配列番号 9: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC ¹	10
SMN フォワード プローブ B	配列番号 10: 6FAM- CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC -TAMRA	PTC ¹	
hGAPDH フォワード プローブ	配列番号 4: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT-TAMRA	LTI ²	
hGAPDH フォワード プライマー	配列番号 5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI ²	20
hGAPDH リバース プライマー	配列番号 6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²	

【1 8 3 6】

¹ PTC Therapeutics, Inc.によって設計されたプライマーおよびプローブ；² Life Technologies, Inc. (以前のInvitrogen)から市販されている。

【1 8 3 7】

SMN フォワードプライマーおよびリバースプライマーは、最終濃度 0.4 μM で使用した。SMN プローブは、最終濃度 0.15 μM で使用した。GAPDH プライマーは、最終濃度 0.1 μM、プローブは最終濃度 0.075 μM で使用した。

【1 8 3 8】

SMN-GAPDH ミックス (10 μL 全量) は、5 μL の 2x RT-PCR バッファー、0.4 μL の 25x RT-PCR 酵素ミックス、0.25 μL の 20x GAPDH プライマー-プローブミックス、1.755 μL の水、2.5 μL の細胞溶解物、0.04 μL の SMN FL または SMN Δ7 フォワードプライマー (100 μM)、0.04 μL の SMN リバースプライマー (100 μM)、および 0.015 μL のプローブ (100 μM) を混合して調製した。

【1 8 3 9】

PCR は、示された時間、以下の温度で実施し：ステップ 1：48℃ (15 分間)；ステップ 2：95℃ (10 分間)；ステップ 3：95℃ (15 秒間)；ステップ 4：60℃ (1 分間)；そして、ステップ 3 とステップ 4 とを合計 40 サイクル繰り返した。

【1 8 4 0】

各反応液は、SMN 2 FL および GAPDH、または SMN 2 Δ7 および GAPDH のプライマー/プローブセット (マルチプレックス設計) を含み、2 つの転写産物のレベルを同時に定量することを可能としている。

【1 8 4 1】

内在性の SMN 2 遺伝子は 2 つの選択的スプライシングされた mRNA を生じさせる。全長 SMN 2 mRNA はエクソン 7 を含み、SMN 2 FL と名付けられた。短縮された mRNA はエクソン 7 を含まず、SMN Δ7 と名付けられた。

【1 8 4 2】

媒体コントロールで処理された細胞と比較した、SMN2 FLの増加およびSMN Δ7 mRNAの減少は、改良されたΔ Ct法を用いたリアルタイムPCRデータ (Livak and Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8) から決定した。増幅効率Eは、SMN2 FL、SMN2 Δ7、およびGAPDHの増幅曲線の傾きから個別に算出した。そして、SMN2 FL、SMN2 Δ7、およびGAPDHの量は、 $(1 + E)^{-Ct}$ として算出した。ここで、Ctは各アンプリコンについての閾値である。SMN2 FLおよびSMN2 Δ7の量は、GAPDHの量に対して正規化した。媒体コントロールと比較したSMN2 FLおよびSMN2 Δ7のレベルを決定するために、試験化合物を用いて処理された試料からの正規化されたSMN2 FLおよびSMN2 Δ7の量は、媒体を用いて処理された細胞からの正規化されたSMN2 FLおよびSMN2 Δ7の量でそれぞれ除算した。

10

【1843】

(結果) 図4に示すように、化合物6を用いて処理された細胞 (図4a) および化合物170を用いて処理された細胞 (図4b) は、媒体を用いて処理された細胞よりも、より多くのSMN2 FL mRNAおよびより少ないSMN Δ7 mRNAを累進的に含んでおり、SMN2の選択的スプライシングの修正を示唆している。

【1844】

〔実施例4〕

培養細胞における内在性SMN2 mRNAエンドポイント半定量RT-PCRスプライシングアッセイ

試験化合物で処理された、SMN2遺伝子を含む初代細胞および培養細胞株における、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルを可視化し、定量するために、エンドポイントRT-PCRスプライシングアッセイを用いた。

20

【1845】

(材料)

【1846】

【表77】

材料	供給源	
SMA1型ヒト細胞	GM03813 (Coriell Institute)	
Cells-To-Ct 溶解バッファー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) カタログ No.: 4399002	30
DMEM	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: 11960-044	
96 ウェル平底プレート	Becton Dickinson カタログ No.: 353072	
Platinum Taq HiFi DNA	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen)	
ポリマーゼスーパーミックス	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: 11304-016	
iScript RT 酵素キット	BioRad カタログ No.: 170-8890	
臭化エチジウム 2%アガロース	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen)	40
E ゲル 48 ウェルダブルコーム	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: G8008-02	

【1847】

【表78】

材料	供給源
ゲルドキュメンテーションシステム	UVP Gel Doc It 310 イメージングシステム

【1848】

(プロトコル) GM03813 SMA患者細胞 (5000細胞/ウェル) を96ウェル平底プレート中の200 μLの細胞培養培地 (10% FBSを加えたDMEM) に接種し

50

て、一様な単層の細胞を形成する、細胞の適切な分散が得られるように、このプレートにすぐに回旋攪拌した。細胞を少なくとも4～6時間接着させた。7点濃度曲線を生成するために、試験化合物を100% DMSO中で3.16倍に連続的に希釈した。試験化合物の溶液(1 μL、200 x DMSO溶液)を各試験ウェルに添加し、1 μLのDMSOをコントロールウェルに添加した。プレートを細胞培養インキュベーター(37℃、5% CO₂、100%相対的湿度)内で24時間インキュベートした。細胞は、その後、Cell l s - T o - C t 溶解バッファーに溶解し、溶解物を-80℃で保存した。

【1849】

SMN2 FLおよびΔ7 mRNAは、表6に示す以下のプライマーを用いて同定した。これらのプライマーは、ヒトSMN1およびSMN2 mRNAに共通のヌクレオチド配列である、エクソン6中のヌクレオチド配列(SMNフォワードC、配列番号11)(ヌクレオチド43～ヌクレオチド63)およびエクソン8中のヌクレオチド配列(SMNリバースC、配列番号12)(ヌクレオチド51～ヌクレオチド73)とハイブリダイズする。実施例4で用いたSMA患者細胞はSMN2遺伝子しか含んでいないため、RT-PCRによって、SMN2全長およびΔ7 mRNAのみの可視化および定量を行うことができる。

【1850】

(表6)

【1851】

【表79】

プライマー	配列	供給源
SMN フォワード C	配列番号 11: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC ¹
SMN リバース C	配列番号 12: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

【1852】

¹ PTC Therapeutics, Inc.によって設計されたプライマー。

【1853】

cDNAを合成するために、5 μLの細胞溶解物、4 μLの5 x i S c r i p t 反応ミックス、1 μLの逆転写酵素、および10 μLの水を混合し、25℃で5分間、その後、42℃で30分間、さらにその後に、85℃で5分間インキュベートした。cDNA溶液は-20℃で保存した。

【1854】

エンドポイントPCRを行うために、5 μLのcDNA、0.2 μLのフォワードプライマー(100 μM)、0.2 μLのリバースプライマー(100 μM)、および22.5 μLのポリメラーゼスーパーミックスを96ウェルセミスカーブPCRプレート中で混合した。PCRは、示された時間、以下の温度で実施し：ステップ1：94℃(2分間)；ステップ2：94℃(30秒間)；ステップ3：55℃(30秒間)；ステップ4：68℃(1分間)；そして、ステップ2～ステップ4を合計33サイクル繰り返して、その後、4℃に保った。

【1855】

各PCR試料10 μLを2%アガロースエーゲルを用いて電気泳動的に分離して、二本鎖DNA(dsDNA)染色試薬(例えば、臭化エチジウム)を用いて14分間染色し、ゲル画像装置を用いて可視化した。

【1856】

(結果)図5に示すように、化合物6を用いて処理された細胞(図5a)および化合物170を用いて処理された細胞(図5b)は、より多くのSMN2 FL mRNAおよびより少ないSMNΔ7 mRNAを累進的に含んでおり、SMN2の選択的スプライシングの修正を示唆している。

【1857】

〔実施例 5〕

動物組織における、SMN2 mRNA RT-qPCR スプライシングアッセイ
 試験化合物で処理された、マウスからの組織において、全長 SMN2 mRNA および Δ7 SMN2 mRNA のレベルを定量するために、逆転写一定量 PCR (RT-qPCR) に基づくアッセイを用いた。

【1858】

(材料)

【1859】

【表 80】

材料	供給源	10
C/C アレル SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 008714 (B6.129- <i>Smn1^{tm5(Smn1/SMN2)Mrph/J}</i>)	
Δ7 SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msd/J}</i>)	
RT-PCR 酵素ミックス	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) パート No.: 4388520 (AgPath-ID キット カタログ No.: 4387391 にも含まれる)	20
RT-PCR バッファー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) パート No.: 4388519 (AgPath-ID キット カタログ No.: 4387391 にも含まれる)	
AgPath-ID One-Step RT-PCR キット	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) カタログ No.: 4387391	
マウス GAPDH プライマー およびプローブ	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) カタログ No.: 4352339E	
QIAzol Lysis Reagent	Qiagen カタログ No.: 79306	30
RNeasy Lipid Tissue Mini Kit	Qiagen カタログ No.: 74804	
5 mm ステンレス鋼ビーズ	Qiagen カタログ No.: 69989	
TissueLyzer II	Qiagen カタログ No.: 85300	
サーマルサイクラー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) 7900HT	

【1860】

(プロトコル) C/C アレル SMA マウスは、0.5% HPMC および 0.1% Tween-80 に再懸濁した試験化合物で 10 日間、1 日に 2 回 (BID) の経口胃管栄養法によって処理した。組織サンプルを収集して、RNA 精製のために急速凍結した。

【1861】

QIAzol Lysis Reagent 中で組織サンプル (20-40 mg) を、1 つのステンレス鋼ビーズを用いて、TissueLyzer II 内において 20 Hz で 2 分間破碎した。クロロホルムを添加した後に、ホモジネートを遠心分離によって水相および有機相に分離した。上側の水相に分離された RNA を抽出し、適当な結合条件を得るためにエタノールを添加した。試料はその後、全 RNA が膜に結合する、RNeasy Mini Kit の RNeasy スピнкаラムに供した。RNA は、リボヌクレアーゼを含まない水に溶出して、-20 °C で保存し、7900HT サーマルサイクラーにて TaqMan RT-qPCR を用いて分析した。全 RNA を 10 倍に希釈して、2.5 μL

の希釈した試料を TaqMan RT-qPCR ミックスに加えた。

【1862】

SMN2 スプライシング産物は、表7に示す以下のプライマーおよびプローブを用いて同定した。プライマー SMN FL フォワード B (配列番号7) はエクソン7および8のヌクレオチド配列とハイブリダイズし、プライマー SMN Δ7 フォワード B (配列番号8) はエクソン6および8のヌクレオチド配列とハイブリダイズし、プライマー SMN リバース B (配列番号9) はエクソン8のヌクレオチド配列とハイブリダイズし、プローブ SMN プローブ B (配列番号10) はエクソン8のヌクレオチド配列とハイブリダイズする。これらのプライマーおよびプローブは、ヒト SMN1 および SMN2 mRNA に共通のヌクレオチド配列にハイブリダイズする。実施例5で用いた SMA 患者細胞は SMN2 遺伝子しか含んでいないため、RT-qPCR によって、SMN2 全長および Δ7 mRNA のみを定量することができる。

【1863】

(表7)

【1864】

【表81】

プライマー /プローブ	配列	供給源
SMN FL フォワード プライマー B	配列番号 7: GCTCACATTCCTTAAATTAAGGAGAAA	PTC ¹
SMN Δ7 フォワード プライマー B	配列番号 8: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC ¹
SMN リバース プライマー B	配列番号 9: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC ¹
SMN フォワード プローブ B	配列番号 10: 6FAM- CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC -TAMRA	PTC ¹

【1865】

¹ PTC Therapeutics, Inc. によって設計されたプライマーおよびプローブ。

【1866】

SMN フォワードプライマーおよびリバースプライマーは、最終濃度 0.4 μM で使用した。SMN プローブは、最終濃度 0.15 μM で使用した。SMN-GAPDH ミックス (10 μL 全量) は、5 μL の 2x RT-PCR バッファー、0.4 μL の 25x RT-PCR 酵素ミックス、0.5 μL の 20x GAPDH プライマー-プローブミックス、1.505 μL の水、2.5 μL の RNA 溶液、0.04 μL のフォワードプライマー (100 μM)、0.04 μL のリバースプライマー (100 μM)、および 0.015 μL の SMN プローブ (100 μM) を混合して調製した。

【1867】

各 PCR サイクルは、示された時間、以下の温度で実施し：ステップ1：48℃ (15 分間)；ステップ2：95℃ (10 分間)；ステップ3：95℃ (15 秒間)；ステップ4：60℃ (1 分間)；そして、ステップ3とステップ4とを合計40サイクル繰り返した。

【1868】

各反応液は、SMN2 FL および mGAPDH、または SMN2 Δ7 および mGAPDH のプライマー/プローブセット (マルチプレックス設計) を含み、2つの転写産物のレベルを同時に定量することを可能としている。

【1869】

媒体コントロールで処理された動物の組織と比較した、SMN2FLの増加およびSMNΔ7mRNAの減少は、改良されたΔΔCt法を用いたリアルタイムPCRデータ(Livak and Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8)から決定した。増幅効率Eは、SMN2FL、SMN2Δ7、およびGAPDHの増幅曲線の傾きから個別に算出した。そして、SMN2FL、SMN2Δ7、およびGAPDHの量は、 $(1+E)^{-Ct}$ として算出した。ここで、Ctは各アンプリコンについての閾値である。SMN2FLおよびSMN2Δ7の量は、GAPDHの量に対して正規化した。媒体コントロールと比較したSMN2FLおよびSMN2Δ7のレベルを決定するために、試験化合物を用いて処理された試料からの正規化されたSMN2FLおよびSMN2Δ7の量は、媒体を用いて処理された細胞からの正規化されたSMN2FLおよびSMN2Δ7の量でそれぞれ除算した。

10

【1870】

(結果) 図6に示すように、化合物6を用いて処理された動物の組織(図6a)および化合物170を用いて処理された動物の組織(図6b)は、媒体を用いて処理された動物の組織よりも、より多くのSMN2FLmRNAおよびより少ないSMNΔ7mRNAを累進的に含んでおり、SMN2の選択的スプライシングの修正を示唆している。

【1871】

〔実施例6〕

動物組織における、SMN2mRNAエンドポイント半定量RT-PCRスプライシングアッセイ

20

試験化合物で処理されたマウスの組織における、全長SMN2mRNAおよびΔ7SMN2mRNAのレベルを定量するために、エンドポイントRT-PCRスプライシングアッセイを用いた。

【1872】

(材料)

【1873】

【表82】

材料	供給源
C/C アレル SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 008714 (B6.129- <i>Smn1^{tm5(Smn1/SMN2)Mrph}/J</i>)
Δエクソン7 SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msd}/J</i>)
Qiagen RNeasy リピド キット	Qiagen カタログ No.: 74804
Platinum Taq HiFi DNA	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カ
ポリメラーゼスーパーミックス	タログ No.: 11304-016
iScript RT 酵素キット	BioRad カタログ No.: 170-8890
Twin.tec 96 ウェルセミスカード	Eppendorf カタログ No.: 951020389
PCR プレート	
臭化エチジウム 2%アガロース	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カ
E ゲル 48 ウェルダブルコーム	タログ No.: G8008-02
ゲルドキュメンテーションシステム	UVP Gel Doc It 310 イメージングシステム

30

40

【1874】

(プロトコル) C/C-対立形質SMAマウスは、0.5%HPMCおよび0.1%Tween-80中の試験化合物で10日間、BIDの経口胃管栄養法によって処理した。

50

組織サンプルを収集して、RNA精製のために急速凍結した。

【1875】

QIAzol Lysis Reagent中で組織サンプル(20–40mg)を、1つのステンレス鋼ビーズを用いて、Tissue Lysor II内において20Hzで2分間破碎した。クロロホルムを添加した後に、ホモジネートを遠心分離によって水相および有機相に分離した。上側の水相に分離されたRNAを抽出し、適当な結合条件を得るためにエタノールを添加した。試料はその後、全RNAが膜に結合する、RNeasy Mini KitのRNeasyスピンカラムに供した。RNAは、リボヌクレアーゼを含まない水に溶出して、−20℃で保存した。

【1876】

SMN2スプライシング産物は、表8に示す以下のプライマーおよびプローブを用いて同定した。これらのプライマーは、ヒトSMN1およびSMN2 mRNAに共通のヌクレオチド配列である、エクソン6中のヌクレオチド配列(SMNフォワードD、配列番号13)(ヌクレオチド22～ヌクレオチド46)およびエクソン8中のヌクレオチド配列(SMNリバースC、配列番号12)とハイブリダイズする。

【1877】

(表8)

【1878】

【表83】

プライマー	配列	供給源
SMN フォワード D	配列番号 13: ATATGTCCAGATTCTCTTGATGATG	PTC ¹
SMN リバース C	配列番号 12: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

【1879】

¹ PTC Therapeutics, Inc.によって設計されたプライマー。

【1880】

cDNAを合成するために、1μLのRNA溶液(25–50ng)、4μLの5x iScript 反応ミックス、1μLの逆転写酵素、および10μLの水を混合し、25℃で5分間、その後、42℃で30分間、さらにその後、85℃で5分間インキュベートした。cDNA溶液は−20℃で保存した。

【1881】

エンドポイントPCRを行うために、5μLのcDNA、0.2μLのフォワードプライマー(100μM)、0.2μLのリバースプライマー(100μM)、および22.5μLのポリメラーゼスーパーミックスを96ウェルセミスカードPCRプレート中で混合した。PCRは、示された時間、以下の温度で実施し：ステップ1：94℃(2分間)；ステップ2：94℃(30秒間)；ステップ3：55℃(30秒間)；ステップ4：68℃(1分間)；そして、ステップ2～ステップ4を合計33サイクル繰り返して、その後、4℃に保った。

【1882】

各PCR試料10μLを2%アガロースエーゲルを用いて電気泳動的に分離して、dsDNA染色試薬(例えば、臭化エチジウム)を用いて14分間染色し、ゲル画像装置を用いて可視化した。

【1883】

(結果)図7に示すように、化合物6を用いて処理されたマウスの組織(図7a)および化合物170を用いて処理されたマウスの組織(図7b)は、より多くのSMN2 FL mRNAおよびより少ないSMNΔ7 mRNAを累進的に含んでおり、SMN2の選択的スプライシングの修正を示唆している。

【1884】

[実施例7]

培養細胞における S m n タンパク質アッセイ

試験化合物で処理された、SMA患者の繊維芽細胞における、S m n タンパク質のレベルを定量するために、S M N H T R F（時間分解蛍光測定法）アッセイを行った。このアッセイの結果は、図9に示す。

【1885】

（材料）

【1886】

【表84】

材料	供給源	
SMA 1 型ヒト細胞	GM03813 (Coriell Institute)	10
プロテアーゼ阻害剤カクテル	Roche Applied Science カタログ No.: 11836145001	
抗 SMN d2	Blue cap Cisbio カタログ No.: 63IDC002-SMN	
抗 SMN クリプテート	Red cap Cisbio カタログ No.: 63IDC002-SMN	
SMN 再構成バッファー	Cisbio カタログ No.: 63IDC002-SMN-Buffer	
DMEM	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: 11960-044	
RIPA 溶解バッファー	20 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% NP-40, 1% デオキシコール酸ナトリウム	20
希釈バッファー	20 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl	
Envision プレートリーダー	Perkin Elmer モデル No.: 2103	

【1887】

（プロトコル）細胞を解凍し、DMEM-10% FBS 中で72時間培養した。細胞をトリプシン消化し、計数し、DMEM-10% FBS 中に25000細胞/mLの濃度となるように再懸濁した。細胞懸濁液を、96ウェルマイクロタイタープレートの1ウェルあたり5000細胞となるように接種し、3~5時間培養した。コントロールシグナルを得るために、96ウェルプレートのうち3つのウェルには細胞を接種しなかった。これにより、これらのウェルをブランクコントロールウェルとして利用した。7点濃度曲線を生成するために、試験化合物を100% DMSO 中で3.16倍に連続的に希釈した。1 μL の試験化合物の溶液を、細胞を含む各試験ウェルに移し、細胞を細胞培養インキュベーター（37℃、5% CO₂、100% 相対的湿度）内で48時間培養した。各試験化合物濃度につき、3反復の試料を準備した。48時間後、上清をウェルから除去して、25 μL の R I P A リーシスバッファー（プロテアーゼ阻害剤を含む）をウェルに加え、室温で1時間振とうしながらインキュベートした。25 μL の希釈液を加え、その後、35 μL の得られた可溶化液を、各ウェルに5 μL の抗体溶液（SMN再構成バッファーで抗 SMN d2 および抗 SMN クリプテートを1:100希釈）384ウェルプレートに移した。溶液をウェル内の底に移動させるために、このプレートを1分間遠心し、その後、室温で一晩インキュベートした。プレートの各ウェルの665 nm および620 nm における蛍光は、Envision マルチラベルプレートリーダー（Perkin-Elmer）により測定した。

【1888】

620 nm におけるシグナルによって665 nm におけるシグナルを除算することにより、正規化された蛍光シグナルを、各サンプル、ブランクおよび媒体コントロールウェルについて算出した。シグナルの正規化によって、可溶化液のマトリックス効果によって生じ得る蛍光消光を考慮した。各サンプルウェルに対するΔF値（パーセント値としてのS m n タンパク質量の測定）は、各サンプルウェルの正規化された蛍光からブランクコントロールウェルの正規化された平均蛍光を引き算することによって算出し、この差分をブラ

10

20

30

40

50

ンクコントロールウェルの正規化された平均蛍光で除算し、得られた値に100を積算することにより算出した。各サンプルウェルについて得られた ΔF 値は、試験化合物を処理されたサンプルからのSmnタンパク質量を表している。各サンプルウェルの ΔF 値は、媒体コントロールウェルの ΔF 値で除算して、媒体コントロールに対するSmnタンパク質量の増幅倍率を算出した。

【1889】

(結果) 図8に示すように、化合物6を用いて処理されたSMA1型患者の繊維芽細胞(図8a)および化合物170を用いて処理されたSMA1型患者の繊維芽細胞(図8b)では、SMN HTRFアッセイによって測定されたように、Smnタンパク質発現において用量依存的増加が見られた。

10

【1890】

本明細書で開示された化学式(I)の化合物またはその一形態について、生物学の実施例7の手順に従って各試験化合物に対して生成された7点濃度データから得た、Smnタンパク質の発現の $EC_{1.5x}$ を表9に示す。用語「Smnタンパク質の発現の $EC_{1.5x}$ 」は、DMSO媒体コントロールから生産される量と比較して、SMA患者の繊維芽細胞において1.5倍のSmnタンパク質を生産させる効果を有する試験化合物の濃度として定義される。 $EC_{1.5x}$ が $3\mu M$ より高く $10\mu M$ 以下である場合は1つ星(*)によって表し、 $EC_{1.5x}$ が $1\mu M$ より高く $3\mu M$ 以下である場合は2つ星(**)によって表し、 $EC_{1.5x}$ が $0.3\mu M$ より高く $1\mu M$ 以下である場合は3つ星(***)によって表し、 $EC_{1.5x}$ が $0.3\mu M$ 以下である場合は4つ星(****)によって表している。

20

【1891】

(表9)

【1892】

【表85】

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
3	**	380	***	626	**
6	***	381	*	627	**
8	**	382	***	628	*
18	**	384	****	629	****
20	**	385	***	630	****
22	**	393	***	631	***
24	*	396	***	632	****
30	**	397	****	633	****
43	**	398	**	634	****
61	***	399	***	635	****
62	***	400	***	636	****

30

【1893】

【表 8 6】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	
66	*	401	***	637	****	
67	***	402	**	638	****	
69	***	403	**	639	****	
71	*	404	**	640	****	
72	***	405	***	641	****	
74	***	406	*	642	****	
75	****	409	****	643	***	10
79	***	410	****	644	***	
82	**	412	****	645	****	
84	**	413	****	646	**	
85	*	414	***	647	****	
86	****	416	**	648	****	
87	***	417	**	649	****	
90	*	420	****	650	****	
95	**	422	**	651	****	
96	***	423	***	652	****	20
99	***	424	****	653	****	
100	***	425	****	654	****	
102	***	426	***	655	****	
105	***	427	*	656	****	
106	**	428	**	657	****	
109	****	429	****	658	****	
115	****	430	****	659	****	
116	*	431	****	660	****	
117	****	432	****	661	****	30
118	***	437	***	662	****	
119	***	438	****	663	****	
120	****	439	**	664	***	
121	****	440	****	665	****	
127	*	441	****	666	***	
129	*	442	****	667	****	
130	*	443	****	668	****	
131	**	444	**	669	****	
132	****	445	***	670	****	40
133	****	446	**	671	****	

【1 8 9 4】

【表 8 7】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
134	*****	448	*****	672	*****
135	*****	449	*****	673	*****
136	*****	451	***	674	*****
137	***	452	*****	675	*****
138	***	453	*****	676	***
141	*****	454	*****	677	***
143	*****	457	*****	678	*****
144	*****	458	***	679	*****
148	**	460	***	680	*****
150	**	461	**	681	*****
152	*****	462	*****	682	**
160	***	463	***	683	***
161	**	464	**	684	***
162	**	466	***	685	**
164	**	467	*****	686	**
167	**	468	***	687	*****
169	*****	469	***	688	**
170	*****	470	*****	689	***
171	*****	471	*****	690	***
172	*****	472	*****	691	*****
175	***	473	*****	692	***
176	*	474	*****	693	**
179	***	475	**	694	*****
180	**	476	*****	695	*****
182	***	477	*****	696	*****
186	***	478	*****	697	*****
188	***	480	*****	698	*****
189	***	481	*****	699	*****
190	**	482	*	700	*****
191	**	484	*****	701	*****
192	**	485	*****	702	*****
193	*****	486	*****	703	*****
194	*****	487	*****	704	*****
195	***	488	*****	705	*****
196	*****	489	**	706	*****

10

20

30

40

【1 8 9 5】

【表 8 8】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
197	****	490	***	707	****
198	****	491	**	708	****
199	**	492	**	709	****
201	***	493	***	710	****
204	****	494	****	711	****
208	***	495	****	712	****
209	****	496	****	713	****
210	****	497	***	714	****
211	****	498	****	715	****
212	****	499	****	716	***
213	****	500	***	717	***
214	**	501	***	718	***
218	**	502	****	719	****
219	****	503	****	720	****
221	****	504	****	721	****
224	***	505	****	722	****
229	*	506	****	723	****
230	**	507	***	724	***
231	**	508	***	725	***
234	****	509	***	726	**
235	**	510	****	727	****
236	*	511	**	728	****
240	****	512	****	729	***
241	****	513	****	730	****
242	****	514	**	731	****
243	****	515	****	732	***
244	****	516	****	733	****
247	****	517	****	734	****
248	***	518	****	735	****
250	****	519	****	736	****
251	****	520	****	737	****
252	***	521	****	738	****
254	**	522	***	739	****
256	**	523	****	740	***
257	**	524	***	741	****

10

20

30

40

【1 8 9 6】

【表 8 9】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
258	***	525	***	742	***
259	***	526	**	743	****
260	**	527	*****	744	***
261	*****	528	*****	745	*****
262	***	529	***	746	*****
263	***	530	*****	747	*****
264	*****	531	***	748	*****
267	*****	532	*****	749	*****
268	*****	533	***	750	*****
269	*****	534	*****	751	*****
270	*****	535	***	752	*****
271	*****	536	*****	753	*****
272	*****	537	*****	754	*****
273	*****	538	***	755	*****
274	*****	539	*****	756	*****
275	*****	541	***	757	***
283	*****	542	***	759	***
284	***	543	*****	760	*****
285	*****	544	***	761	*****
286	***	545	*****	762	*****
287	*****	546	*****	763	*****
288	*****	547	*****	764	*
289	*****	548	*****	765	**
290	*****	549	*****	766	*****
291	*****	550	*****	767	*****
292	*****	551	*****	768	*****
293	*****	552	***	769	***
294	*	553	*****	770	***
295	*****	554	*****	771	*****
296	*****	555	**	772	*****
297	*****	556	**	773	*****
299	*****	561	*****	774	*****
300	*****	563	*****	777	**
302	*****	565	***	778	***
303	*****	566	*****	779	*****

10

20

30

40

【1 8 9 7】

【表 9 0】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
304	*****	567	***	780	*****
305	*****	568	*****	781	*****
306	*****	569	*****	782	*****
307	*****	570	**	783	*****
308	*****	571	**	784	***
309	*****	572	**	785	*****
310	***	573	**	786	***
312	*****	576	*****	787	*****
314	***	577	*****	788	*****
316	**	578	*****	789	*****
317	**	579	***	790	*****
318	*****	580	***	791	*****
319	*****	581	***	792	***
320	**	582	*****	793	*****
322	***	583	*****	794	*****
323	**	584	*****	795	*****
326	**	585	*****	796	*****
327	*****	586	*****	797	*
329	**	587	*****	798	*****
331	*****	588	*****	799	*****
333	**	589	***	800	*****
334	*****	590	**	801	***
335	*****	591	**	802	*
336	*****	592	***	803	*****
337	*****	593	*****	804	*****
338	*****	594	***	805	***
339	*****	595	*****	806	*****
340	*****	596	*****	807	*****
341	***	597	***	808	*****
342	*****	598	***	809	*****
343	*****	599	*****	810	*****
344	***	600	**	811	***
346	*****	601	***	812	*****
349	**	602	*****	813	*****
350	*****	603	***	814	*****

10

20

30

40

【1 8 9 8】

【表 9 1】

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
351	****	604	****	815	****
352	****	605	***	816	****
354	***	606	**	817	****
355	***	607	****	818	***
356	***	608	**	819	****
357	***	609	****	820	****
358	**	610	****	821	****
359	**	612	****	822	***
366	****	613	****	824	*
367	*	614	****	825	**
368	***	615	****	826	**
369	**	616	****	827	***
370	***	617	****	828	****
371	***	618	****	829	**
372	****	619	***	830	***
373	****	620	**	831	**
374	****	621	****	832	***
375	****	622	**	833	**
376	***	623	****	834	****
377	**	624	****	835	****
378	**				

10

20

【1899】

本明細書で開示された化学式（I）の化合物またはその一形態について、生物学的実施例7の手順に従って各試験化合物に対して生成された7点濃度データから得た、S_mnタンパク質の増加倍率を表10に示す。最大増幅倍率が1.2以下である場合は1つ星（*）によって表し、最大増幅倍率が1.2より高く1.35以下である場合は2つ星（**）によって表し、最大増幅倍率が1.35より高く1.5以下である場合は3つ星（***）によって表し、最大増幅倍率が1.5より高く1.65以下である場合は4つ星（****）によって表し、最大増幅倍率が1.65より高い場合は5つ星（*****）によって表している。

30

【1900】

(表10)

【1901】

【表 9 2】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
1	**	280	*	558	**
2	**	281	**	559	*
3	***	282	**	560	*

40

【1902】

【表 9 3】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
4	*	283	****	561	*****
5	*	284	****	562	**
6	*****	285	*****	563	*****
7	***	286	****	564	*
8	*****	287	*****	565	****
9	***	288	*****	566	*****
10	**	289	****	567	****
11	***	290	*****	568	*****
12	***	291	*****	569	*****
13	**	292	****	570	****
14	***	293	*****	571	****
15	***	294	***	572	****
16	*	295	****	573	****
17	*	296	*****	574	**
18	*****	297	*****	575	***
19	**	298	***	576	*****
20	*****	299	*****	577	*****
21	*	300	*****	578	*****
22	***	301	*	579	*****
23	***	302	*****	580	*****
24	***	303	****	581	*****
25	*	304	*****	582	*****
26	**	305	*****	583	*****
27	*	306	*****	584	*****
28	**	307	****	585	*****
29	***	308	*****	586	*****
30	*****	309	****	587	****
31	*	310	***	588	*****
32	*	311	**	589	****
33	*	312	****	590	****
34	**	313	*	591	****
35	*	314	****	592	*****
36	*	315	***	593	*****
37	*	316	*****	594	****
38	*	317	****	595	****

10

20

30

40

【1903】

【表 9 4】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
39	*	318	*****	596	*****
40	*	319	*****	597	*****
41	***	320	*****	598	*****
42	*	321	***	599	*****
43	***	322	*****	600	*****
44	*	323	***	601	*****
45	**	324	***	602	*****
46	***	325	***	603	*****
47	***	326	***	604	*****
48	*	327	*****	605	*****
49	*	328	***	606	*****
50	**	329	*****	607	*****
51	**	330	**	608	*****
52	*	331	*****	609	*****
53	*	332	*	610	*****
54	*	333	*****	611	***
55	*	334	*****	612	*****
56	*	335	*****	613	*****
57	*	336	*****	614	*****
58	*	337	*****	615	*****
59	*	338	*****	616	*****
60	*	339	*****	617	*****
61	*****	340	*****	618	*****
62	*****	341	*****	619	*****
63	**	342	*****	620	***
64	**	343	*****	621	*****
65	**	344	*****	622	*****
66	***	345	***	623	*****
67	***	346	*****	624	*****
68	**	347	***	625	**
69	*****	348	**	626	*****
70	*	349	***	627	*****
71	*****	350	*****	628	*****
72	***	351	*****	629	*****
73	**	352	*****	630	*****

10

20

30

40

【1 9 0 4】

【表 9 5】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
74	*****	353	**	631	*****
75	*****	354	****	632	*****
76	**	355	****	633	*****
77	**	356	****	634	*****
78	*	357	****	635	*****
79	*****	358	***	636	*****
80	*	359	***	637	*****
81	**	360	*	638	*****
82	*****	361	***	639	*****
83	*	362	***	640	*****
84	*****	363	**	641	*****
85	***	364	*	642	*****
86	*****	365	***	643	*****
87	*****	366	****	644	*****
88	**	367	***	645	*****
89	***	368	****	646	*****
90	***	369	***	647	*****
91	**	370	*****	648	*****
92	**	371	****	649	*****
93	**	372	*****	650	*****
94	***	373	****	651	*****
95	*****	374	*****	652	*****
96	*****	375	****	653	*****
97	**	376	***	654	*****
98	***	377	****	655	*****
99	*****	378	****	656	*****
100	*****	379	***	657	*****
101	***	380	****	658	*****
102	*****	381	***	659	*****
103	***	382	****	660	*****
104	***	383	**	661	*****
105	*****	384	*****	662	*****
106	*****	385	*****	663	*****
107	**	386	*	664	*****
108	***	387	**	665	*****

10

20

30

40

【1 9 0 5】

【表 9 6】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率 1
109	****	388	***	666	*****
110	***	389	**	667	*****
111	***	390	*	668	*****
112	***	391	*	669	*****
113	***	392	***	670	*****
114	***	393	***	671	*****
115	****	394	**	672	*****
116	***	395	**	673	****
117	****	396	****	674	*****
118	*****	397	*****	675	*****
119	*****	398	*****	676	*****
120	*****	399	****	677	*****
121	*****	400	****	678	*****
122	***	401	*****	679	*****
123	*	402	****	680	*****
124	**	403	****	681	*****
125	***	404	****	682	*****
126	**	405	****	683	*****
127	***	406	***	684	*****
128	***	407	***	685	****
129	***	408	**	686	*****
130	***	409	*****	687	****
131	***	410	*****	688	***
132	*****	411	***	689	****
133	*****	412	*****	690	****
134	*****	413	****	691	*****
135	****	414	*****	692	*****
136	*****	415	***	693	****
137	*****	416	***	694	*****
138	*****	417	****	695	*****
139	***	418	***	696	*****
140	***	419	**	697	*****
141	*****	420	****	698	*****
142	***	421	***	699	*****
143	*****	422	***	700	*****

10

20

30

40

【1 9 0 6】

【表 9 7】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
144	*****	423	*****	701	*****
145	*	424	*****	702	*****
146	*	425	*****	703	*****
147	*	426	*****	704	*****
148	***	427	***	705	*****
149	**	428	***	706	*****
150	*****	429	*****	707	*****
151	***	430	*****	708	*****
152	*****	431	*****	709	*****
153	**	432	*****	710	*****
154	*	433	***	711	*****
155	**	434	**	712	*****
156	***	435	***	713	*****
157	**	436	**	714	*****
158	*	437	*****	715	*****
159	***	438	*****	716	*****
160	***	439	***	717	*****
161	***	440	*****	718	*****
162	*****	441	*****	719	*****
163	***	442	*****	720	*****
164	*****	443	*****	721	*****
165	**	444	***	722	*****
166	**	445	***	723	*****
167	***	446	***	724	*****
168	*	447	*	725	*****
169	*****	448	*****	726	*****
170	*****	449	*****	727	*****
171	*****	450	**	728	*****
172	*****	451	*****	729	*****
173	**	452	*****	730	*****
174	**	453	*****	731	*****
175	*****	454	*****	732	*****
176	***	455	**	733	*****
177	***	456	***	734	*****
178	**	457	*****	735	*****

10

20

30

40

【1 9 0 7】

【表 9 8】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
179	*****	458	*****	736	*****
180	****	459	***	737	*****
181	*	460	*****	738	*****
182	****	461	*****	739	*****
183	**	462	*****	740	*****
184	**	463	*****	741	*****
185	***	464	*****	742	*****
186	****	465	***	743	*****
187	**	466	*****	744	***
188	*****	467	*****	745	*****
189	****	468	*****	746	*****
190	****	469	*****	747	*****
191	****	470	*****	748	*****
192	*****	471	*****	749	*****
193	*****	472	*****	750	*****
194	*****	473	*****	751	*****
195	****	474	*****	752	*****
196	****	475	***	753	*****
197	*****	476	*****	754	*****
198	****	477	*****	755	*****
199	****	478	*****	756	*****
200	*	479	**	757	****
201	***	480	*****	758	***
202	**	481	*****	759	*****
203	*	482	***	760	*****
204	****	483	**	761	*****
205	**	484	*****	762	*****
206	**	485	*****	763	*****
207	***	486	*****	764	***
208	***	487	*****	765	*****
209	****	488	*****	766	*****
210	****	489	*****	767	*****
211	****	490	*****	768	*****
212	****	491	*****	769	*****
213	***	492	*****	770	*****

10

20

30

40

【1 9 0 8】

【表 9 9】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
214	****	493	****	771	*****
215	***	494	****	772	*****
216	***	495	*****	773	*****
217	***	496	*****	774	*****
218	***	497	****	775	***
219	****	498	*****	776	**
220	**	499	*****	777	***
221	*****	500	*****	778	*****
222	***	501	*****	779	*****
223	***	502	*****	780	*****
224	****	503	*****	781	*****
225	*	504	*****	782	*****
226	*	505	****	783	*****
227	***	506	****	784	****
228	**	507	****	785	*****
229	***	508	****	786	****
230	****	509	****	787	*****
231	****	510	*****	788	*****
232	*	511	****	789	*****
233	*	512	*****	790	*****
234	*****	513	*****	791	*****
235	****	514	*****	792	*****
236	***	515	*****	793	*****
237	***	516	****	794	*****
238	**	517	*****	795	*****
239	*	518	****	796	*****
240	****	519	*****	797	***
241	*****	520	****	798	*****
242	****	521	*****	799	*****
243	****	522	*****	800	*****
244	****	523	*****	801	*****
245	**	524	*****	802	*****
246	*	525	*****	803	*****
247	*****	526	*****	804	*****
248	****	527	*****	805	*****

10

20

30

40

【1 9 0 9】

【表 1 0 0】

Cpd	倍率	Cpd	倍率	Cpd	倍率
249	*	528	****	806	*****
250	*****	529	*****	807	*****
251	*****	530	*****	808	*****
252	****	531	*****	809	*****
253	*	532	*****	810	*****
254	***	533	*****	811	*****
255	**	534	*****	812	*****
256	****	535	*****	813	*****
257	****	536	****	814	*****
258	****	537	****	815	*****
259	****	538	****	816	****
260	***	539	****	817	*****
261	****	540	***	818	*****
262	*****	541	*****	819	*****
263	****	542	*****	820	*****
264	*****	543	*****	821	*****
265	***	544	****	822	****
266	**	545	*****	823	**
267	*****	546	*****	824	****
268	*****	547	*****	825	*****
269	*****	548	*****	826	*****
270	****	549	*****	827	*****
271	*****	550	*****	828	*****
272	*****	551	*****	829	*****
273	*****	552	****	830	*****
274	*****	553	*****	831	****
275	*****	554	*****	832	*****
276	*	555	***	833	*****
277	***	556	***	834	*****
278	**	557	*	835	*****
279	**				

10

20

30

【1 9 1 0】

〔実施例 8〕

G e m カウン ト (S m n 依 存 性 核 スペ ッ ク ル カウン ト) ア ッ セ イ

40

S m n タンパク質のレベルは、蛍光標識された抗 S m n 抗体で細胞を染色した際に生成される核内フォーカス (g e m としても知られる) の量と直接相関している (Liu and Dreyfuss, EMBO J., 1996, 15:3555)。G e m は多タンパク質複合体であり、それは S m n タンパク質によって核形成され、g e m カウン トアッセイは、細胞内の S m n のレベルを評価するために利用される。本明細書に記載のように、g e m カウン トアッセイは、試験化合物で処理された、S M A 患者繊維芽細胞における、S m n タンパク質のレベルを定量するために用いられる。

【1 9 1 1】

(材料)

【1 9 1 2】

50

【表 101】

材料	供給源	
SMA 1 型ヒト細胞	GM03813 (Coriell Institute)	
一次抗体—マウス抗 SMN クローン 2B1	Sigma カタログ No.: S2944	
二次抗体—抗マウス Alexa Fluor 555	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: A21422	
ウシ血清アルブミン(BSA)	Sigma カタログ No.: A3294	
4% パラホルムアルデヒド	Electron Microscopy Sciences カタログ No.: 15710	10
ボルテゾミブ	LC Labs, カタログ No.: B-1408	
0.05% Triton X-100	Sigma カタログ No.: 93443-100mL	
封入材・DAPI 含有 ProLong Gold	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen)	
アンチフェード試薬	カタログ Nos.: P7481 および P36935	
22x22 # 1 滅菌カバースリッ	Fisher カタログ No.: 12-548-B	
DMEM	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: 11960-044	20
PBS	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: 10010-031	
透明コート マニキュア液	Revlon ブランド カタログ No.: 1271-76	
Zeiss Axovert 135 蛍光顕微鏡	Zeiss	

【1913】

(プロトコル) 細胞を解凍し、DMEM-10% FBS 中で72時間培養した。その後、細胞をトリプシン消化し、計数し、DMEM-10% FBS 中に100000細胞/mLの濃度となるように再懸濁した。2 mLの細胞懸濁液を、滅菌カバースリッ付きの6ウェル培養プレートに接種し、3~5時間培養した。7点濃度曲線を生成するために、試験化合物を100% DMSO中で3.16倍に連続的に希釈した。10 µLの試験化合物の溶液を、細胞を含む各試験ウェルに移し、細胞を細胞培養インキュベーター(37℃、5% CO₂、100%相対的湿度)内で48時間培養した。各試験化合物濃度につき、2重の試料を準備した。最終濃度0.5%のDMSOを含む細胞を対照として用いた。

30

【1914】

細胞培養培地をカバースリッ付きのウェルから吸引し、冷PBSで3回軽く洗浄した。パラホルムアルデヒド中に細胞がある間、室温で20分間インキュベートして、細胞を固定化した。細胞を冷PBSで2回洗浄し、その後、細胞を透過させるために、0.05% Triton X-100を含むPBS中にて細胞を室温で5分間インキュベートした。固定化された細胞を冷PBSで3回洗浄した後、それらの細胞を10% FBSで1時間ブロッキングした。ブロッキングバッファー中に1:1000となるように希釈した60 µLの一次抗体を添加して、その混合物を室温で1時間インキュベートした。細胞をPBSで3回洗浄し、ブロッキングバッファー中に1:5000となるように希釈した60 µLの二次抗体を添加し、その混合物を室温で1時間インキュベートした。カバースリッを封入材の助けを借りてスライドの上に固定して、一晩乾燥させた。カバースリッのスライドにマニキュアを塗り、そのスライドを遮光して保存した。免疫蛍光の検出および計数には、63x Plan-Apochromat (NA=1.4対物)を備えるZeiss Axovert 135を用いた。gemの数を150以上の核について計数し、%活性をDMSOおよび10 nMのボルテゾミブを対照として用いて算出した。各試験化合物

40

50

に対して、固有の蛍光を有する試験化合物を同定するために、すべての波長で調べた。

【1915】

(結果) 図9に示すように、化合物6を用いて処理されたSMA1型患者の細胞(図9a)および化合物170を用いて処理されたSMA1型患者の細胞(図9b)は、DMSOで処理された細胞に比べて、より多くのgemを累進的に含んでいる。

【1916】

〔実施例9〕

ヒト運動ニューロンにおけるSmnタンパク質アッセイ

試験化合物で処理されたヒト運動ニューロンにおける、Smnタンパク質のレベルを定量するために、Smn免疫蛍光共焦点顕微鏡分析を行った。

10

【1917】

(プロトコル) SMA iPS細胞由来のヒト運動ニューロン(Ebert et al., Nature, 2009, 457:2770;およびRubin et al., BMC Biology, 2011, 9:42)を、さまざまな濃度の試験化合物を用いて72時間処理した。細胞核内のSmnタンパク質のレベルは、Makhortova et al., Nature Chemical Biology, 2011, 7:544に記載されているように、Smn免疫染色および共焦点蛍光顕微鏡分析を用いて定量した。化合物を用いて処理された試料におけるSmnタンパク質のレベルは、媒体を用いて処理された試料におけるSmnタンパク質のレベルに対して正規化され、その化合物濃度の関数としてプロットされた。

【1918】

(結果) 図10に示すように、化合物6を用いて72時間処理されたヒト運動ニューロンは、核内により多くのSmnタンパク質を、累進的に含んでいる。

20

【1919】

〔実施例10〕

動物細胞におけるSmnタンパク質アッセイ

ヒトSMN2遺伝子から生産されるSmnタンパク質のレベルの増加を決定するために、このSmnタンパク質アッセイでは、DMSO媒体を用いて処理されたマウスの組織と、試験化合物を用いて処理されたマウスの組織とを比較した。

【1920】

(材料)

【1921】

30

【表 1 0 2】

材料	供給源	
C/C アレル SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 008714 (B6.129- <i>Smn1^{tm5}(Smn1/SMN2)Mrph/J</i>)	
Δ7 SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msd/J}</i>)	
プロテアーゼ阻害剤カクテル	Roche Applied Science カタログ No.: 11836145001	10
抗 SMN d2	Blue cap Cisbio カタログ No.: 63IDC002-SMN	
抗 SMN クリプテート	Red cap Cisbio カタログ No.: 63IDC002-SMN	
SMN 再構成バッファー	Cisbio カタログ No.: 63IDC002-SMN-Buffer	
RIPA 溶解バッファー	20 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% NP-40, 1% デオキシコール酸ナトリウム	
希釈バッファー	20 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl	20
BCA タンパク質アッセイキット	Pierce カタログ No.: 23225	
白色 384 ウェルプレート	Nunc カタログ No.: 351190	
ポリプロピレン V 底プレート	Falcon カタログ No.: 165195	
透明 96 ウェルポリスチレンプレート	Nunc カタログ No.: 442404	
5 mm ステンレス鋼ビーズ	Qiagen カタログ No.: 69989	
セーフロックチューブ 2.0 mL	Eppendorf カタログ No.: 022363352	
Twin.tec 96 ウェルセミスカード PCR プレート	Eppendorf カタログ No.: 951020389	30
TissueLyzer II	Qiagen カタログ No.: 85300	
Envision プレートリーダー	Perkin Elmer モデル No.: 2103	

【1 9 2 2】

(プロトコル) セーフロックチューブ内の組織を計量し、その重量と体積との比に基づいたプロテアーゼ阻害剤カクテルを含む R I P A バッファーを各組織のタイプに対して添加した：脳 (5 0 m g / m L)、筋肉 (5 0 m g / m L)、および脊髄 (2 5 m g / m L)。

【1 9 2 3】

組織は、ビーズ破碎法によって T i s s u r L y z e r を用いて破碎した。5 mm ステンレス鋼ビーズを試料に加え、T i s s u r L y z e r 内において 3 0 H z で 5 分間、激しく振とうした。サンプルを微量遠心器により 1 4 0 0 0 x g で 2 0 分間遠心して、ホモジネートを P C R チューブに移した。H T R F のために、ホモジネートを、R I P A バッファーを用いて約 1 m g / m L に希釈し、B C A タンパク質アッセイによる総タンパク質定量のために、ホモジネートを、R I P A バッファーを用いて約 0 . 5 m g / m L に希釈した。SMN H T R F アッセイのために、3 5 μ L の組織ホモジネートを、各ウェルに 5 μ L の抗体溶液 (SMN 再構成バッファーで抗 SMN d 2 および抗 SMN クリプテートを 1 : 1 0 0 希釈) 3 8 4 ウェルプレートに移した。コントロールシグナルを得るために、プレートのうち 3 つのウェルには R I P A 溶解バッファーのみを入れ、これらをブランクコントロールウェルとして利用した。溶液をウェル内の底に移動させるために、この

40

50

プレートを一晩インキュベートした。プレートの各ウェルの665 nmおよび620 nmにおける蛍光は、EnVisionマルチラベルプレートリーダー（Perkin-Elmer）により測定した。組織ホモジネート中の総タンパク質は、BCAアッセイを用い、製造業者のプロトコルに従って測定した。

【1924】

620 nmにおけるシグナルによって665 nmにおけるシグナルを除算することにより、正規化された蛍光シグナルを、各サンプル、ブランクおよび媒体コントロールウェルについて算出した。シグナルの正規化によって、組織ホモジネートのマトリックス効果によって生じ得る蛍光消光を考慮した。各組織サンプルウェルに対する ΔF 値（パーセント値としてのSmnタンパク質量の測定）は、各サンプルウェルの正規化された蛍光からブランクコントロールウェルの正規化された平均蛍光を引き算することによって算出し、この差分をブランクコントロールウェルの正規化された平均蛍光で除算し、得られた値に100を積算することにより算出した。各組織サンプルウェルについて得られた ΔF 値を、その組織サンプルについての総タンパク質量（BCAアッセイによって決定された）によって除算した。媒体コントロールに対する、各組織サンプルについてのSmnタンパク質量の変化は、媒体コントロールシグナルの平均 ΔF 値で、試験化合物存在下での組織サンプルの ΔF 値と媒体コントロールシグナルの平均 ΔF 値との差分を除算し、パーセント差分として算出した。

【1925】

〔実施例11〕

成体C/CアレルSMAマウスにおけるSmnタンパク質のアッセイに用いる組織を、実施例10に記載されたように準備した。このアッセイは、試験化合物で10日間処理されたC/CアレルSMAマウスにおいて、SMN2遺伝子から生産されるSmnタンパク質のレベルの増加が見られるか否かを調べる。

【1926】

（材料）

【1927】

【表103】

材料

供給源

材料	供給源
C/CアレルSMAマウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 008714 (B6.129-Smn ^{l^{tm5}(Smn1/SMN2)Mrph/J})

【1928】

（プロトコル）C/CアレルSMAマウスは、10 mg/kgの試験化合物を10日間、1日に2回、経口投与（0.1% Tween-80添加0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）中）した。コントロールとして、年齢が一致するヘテロ接合マウスに媒体を投与した。実施例10に従って、タンパク質レベルの分析のための組織を収集した。

【1929】

（結果）図11に示すように、Smnレベルで正規化された総タンパク質は、媒体群に比べて、化合物6（図11a）を100 mg/kgで10日間、1日に2回処理された、または化合物170（図11b）を10 mg/kgで10日間、1日に2回処理された、C/CアレルSMAマウスの脳、脊髄および筋肉組織において、増加していた。

【1930】

〔実施例12〕

新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスの組織におけるSmnタンパク質

試験化合物で処理されることでSMN2遺伝子から生産されるSmnタンパク質のレベルが向上するか否かを調べるために、新生仔SMAマウスの組織におけるSmnタンパク質のアッセイを行った。

【1931】

(材料)

【1932】

【表104】

材料	供給源
Δ7 SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msdl}/J</i>)

10

【1933】

(プロトコル) SMA Δ7 ホモ接合ノックアウトマウスは、生後 (PND) 3 日～9 日、1 日に 1 回 (QD)、試験化合物または媒体 (100% DMSO) を、腹腔内投与 (IP) した。実施例 10 に従って、タンパク質レベルの分析のための組織を収集した。

【1934】

(結果) 図 12 に示すように、Smn レベルで正規化された総タンパク質は、化合物 6 で処理された新生仔 SMA Δ7 ホモ接合ノックアウトマウスの脳、脊髄、筋肉、および皮膚組織において (それぞれ、図 12 a、図 12 b、図 12 c、および図 12 d)、および化合物 170 で処理された新生仔 SMA Δ7 ホモ接合ノックアウトマウスの脳、脊髄、および筋肉 (それぞれ、図 12 e、図 12 f、および図 12 g) において、用量依存的に増

20

【1935】

〔実施例 13〕

新生仔 Δ7 SMA マウスの体重

試験化合物で処理されることで体重の増加が改善されるか否かを調べるために、新生仔 SMA マウスの体重変化を調べた。

【1936】

(材料)

【1937】

【表105】

30

材料	供給源
Δエクソン 7 SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msdl}/J</i>)

【1938】

(プロトコル) SMA Δ7 ホモ接合ノックアウトマウスは、1 日に 1 回、試験化合物または媒体 (100% DMSO) を、生後 3 日から腹腔内投与 (IP) した。この腹腔内投与 (IP) は、その投薬計画が、1 日に 2 回の、IP 用の用量より 3.16 倍高い用量を含む、0.1% Tween-80 添加 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の経口投与に切り替えられるまで続けた。試験化合物または媒体によって処理された SMA Δ7 マウス、および年齢が一致するヘテロ接合マウスの体重を毎日記録した。

40

【1939】

(結果) 図 13 に示すように、化合物 6 で処理された (生後 3～30 日まで、1 日に 1 回、IP により投与され、その後、31 日以降実験の終了まで、1 日に 2 回、経口投与された) 新生仔 SMA Δ7 ホモ接合ノックアウトマウスの体重 (図 13 a)、および、化合物 170 で処理された (生後 3～23 日まで 1 日に 1 回、IP により投与され、その後、24 日以降実験の終了まで、1 日に 2 回、経口投与された) 新生仔 SMA Δ7 ホモ接合ノックアウトマウスの体重 (図 13 b) は、媒体を用いて処理されたマウスに比べて増加していた。

50

【1940】

〔実施例14〕

新生仔Δ7SMAマウスにおける立ち直り反射

試験化合物で処理されることで立ち直り反射が改善されるか否かを調べるために、新生仔SMAマウスの立ち直り反射における機能的変化を調べた。

【1941】

(材料)

【1942】

【表106】

材料	供給源
Δエクソン 7 SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msd/J}</i>)

10

【1943】

(プロトコル) SMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスは、1日に1回、試験化合物または媒体(100%DMSO)を、生後3日から腹腔内投与(IP)した。この腹腔内投与(IP)は、その投薬計画が、1日に2回の、IP用の用量より3.16倍高い用量を含む、0.1%Tween-80添加0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の経口投与に切り替えられるまで続けた。立ち直り成功反射時間は、仰向けに寝かされた状態の後に、マウスがひっくり返って足で立つまでに要する時間として測定した。立ち直り反射は各マウスにつき、各測定の間隔を5分おいて、5回測定(各試行について最大時間を30秒に設定)した。試験化合物または媒体を用いて処理されたSMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスおよび年齢が一致するヘテロ接合マウスの立ち直り反射時間は、生後10、14、および18に測定し、図に記入した。

20

【1944】

(結果) 図14に示すように、化合物6で、生後3日から1日に1回、IP投与により処理された新生仔SMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスの立ち直り反射(図14a)、および化合物170で、生後3日から1日に1回、IP投与により処理された新生仔SMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスの立ち直り反射(図14b)は、媒体を用いて処理されたマウスに比べて向上していた。新生仔SMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスの立ち直り反射時間は、生後18日には、同年齢のヘテロ接合マウスのそれと同等であった。

30

【1945】

〔実施例15〕

新生仔Δ7SMAマウスの生存

試験化合物で処理されることで生存を向上させるか否かを調べるために、マウスの生存数の変化をずっと調べた。

【1946】

(材料)

【1947】

【表107】

材料	供給源
Δ7 SMA マウス由来の組織	The Jackson Laboratory, 系統 No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msd/J}</i>)

40

【1948】

(プロトコル) SMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスは、1日に1回、試験化合物ま

50

たは媒体（100% DMSO）を、生後3日から腹腔内投与（IP）した。この腹腔内投与（IP）は、その投薬計画が、1日に2回の、IP用の用量より3.16倍高い用量を含む、0.1% Tween-80添加0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の経口投与に切り替えられるまで続けた。各群の生き残ったマウスを毎日記録し、総マウス数に対するパーセントとして図に記入した。実施例10に記載されたように、Smnタンパク質レベルの測定のためにSMAΔ7および年齢が一致したヘテロ接合マウスの組織を収集した。組織のSmnタンパク質レベルで正規化された総タンパク質は、年齢が一致するヘテロ接合マウス組織におけるそれに対するパーセント（ヘテロ接合レベルを100%とする）として図に記入した。ヘテロ接合マウス組織におけるSmnタンパク質のレベルに対して、試験化合物で処理されたマウス組織のSmnタンパク質のレベルは、グラフ中の各バーの上部のパーセント値として表している。

10

【1949】

（結果）図15に示すように、化合物6を投与された（生後3～30日まで、1日に1回IPにより投与され、その後、31日以降実験の終了まで、1日に2回経口投与された）新生仔のSMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスの生存（図15a）、および化合物170で処理された（生後3～23日まで、1日に1回IPにより投与され、その後、24日以降実験の終了まで、1日に2回経口投与された）新生仔SMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウスの生存（図15b）は、媒体を用いて処理されたマウスに比べて向上していた。図16に示すように、化合物6を生後3～30日まで、1日に1回、10mg/kgでIPにより投与され、その後、31～156日まで、1日に2回、30mg/kgで経口投与された新生仔のSMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウス（図16a）、および、化合物170を生後3～23日まで、1日に1回、3mg/kgでIPにより投与され、その後、24～88日まで、1日に2回、20mg/kgで経口投与され、89～185日まで、1日に1回、20mg/kgで経口投与された新生仔のSMAΔ7ホモ接合ノックアウトマウス（図16b）の脳、脊髄、および筋肉におけるSmnタンパク質のレベルを測定し、媒体投与および年齢が一致するヘテロ接合マウスに対する比をグラフに示した。

20

【1950】

〔実施例16〕

培養細胞におけるヒトSMN1ミニ遺伝子mRNAエンドポイント半定量RT-PCR
スプライシングアッセイ

30

試験化合物で処理された、ヒトSMN1ミニ遺伝子コンストラクトを発現している初代細胞および培養細胞株における、ヒトSMN1ミニ遺伝子の全長mRNAおよびΔ7mRNAのレベルを可視化し、定量するために、RT-PCRアッセイを用いた。

【1951】

（材料）

【1952】

【表 108】

材料	供給源	
HEK293H 細胞	ATCC カタログ No.: CRL-1573	
Cells-To-Ct 溶解バッファー	Life Technologies, Inc. (以前の Applied Biosystems) カタログ No.: 4399002	
FuGENE-6 リピド	Roche Applied Science, カタログ	
トランスフェクション試薬	No.: 11 814 443 001	10
DMEM	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen) カタログ No.: 11960-044	
96 ウェル平底プレート	Becton Dickinson カタログ No.: 353072	
Platinum Taq HiFi DNA	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen)	
ポリメラーゼスーパーミックス	カタログ No.: 11304-016	
iScript RT 酵素キット	BioRad カタログ No.: 170-8890	
臭化エチジウム 2%アガロース	Life Technologies, Inc. (以前の Invitrogen)	
E ゲル 48 ウェルダブルコーム	カタログ No.: G8008-02	20
ゲルドキュメンテーションシステム	UVP Gel Doc It 310 イメージングシステム	

【1953】

SMN1 ミニ遺伝子コンストラクト
ミニ遺伝子コンストラクトの調製

生物学の実施例 1 に記載された SMN2 ミニ遺伝子コンストラクトの調製のための手順を用い、SMN2-A ミニ遺伝子のエクソン 7 の 6 番目のヌクレオチド (チミジン残基) を部位特異的変異誘発によってシトシンに置き換えることにより、ミニ遺伝子の SMN1 バージョンを調製した。そして、SMN2-A ミニ遺伝子コンストラクトと同様に、SMN1 ミニ遺伝子コンストラクトは、エクソン 7 の核酸残基 48 の後に挿入された 1 つのアデニン (SMN2-A) を有している。SMN1 ミニ遺伝子コンストラクトを SMN1-A と表す。

【1954】

(プロトコル) HEK293H 細胞 (10000 細胞/ウェル/199 μ L) を、96 ウェル平底プレート中で、ウェルあたり 15 ng の SMN1-A ミニ遺伝子レポータープラスミドを用い、FuGENE-6 試薬を利用してトランスフェクトした。トランスフェクト後、細胞を 24 時間インキュベートした。7 点濃度曲線を生成するために、試験化合物を 100% DMSO 中で 3.16 倍に連続的に希釈した。試験化合物の溶液 (1 μ L、200 x DMSO 溶液) を各試験ウェルに添加した。1 μ L の DMSO をコントロールウェルに添加した。プレートを細胞培養インキュベーター (37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、100% 相対的湿度) 内で 7 時間インキュベートした。細胞は、その後、Cells-To-Ct 溶解バッファーに溶解し、溶解物を -80 $^{\circ}$ C で保存した。

【1955】

2 つの SMN スプライシング mRNA は、SMN1 ミニ遺伝子から生産される。エクソン 7 を含む第 1 のスプライシング産物は、全長 SMN1 の mRNA に対応しており、「SMN1 ミニ遺伝子 FL」と表される。エクソン 7 を欠失している第 2 のスプライシング産物は、「SMN1 ミニ遺伝子 Δ 7」と表される。

【1956】

SMN ミニ遺伝子 FL および Δ 7 mRNA は、表 11 に示す以下のプライマーを用いて

10

20

30

40

50

増幅させた。プライマー SMN フォワード C（配列番号 11）は、エクソン 6 中のヌクレオチド配列（ヌクレオチド 43～ヌクレオチド 63）とハイブリダイズし、プライマー SMN リバース A（配列番号 2）は、ホタルのルシフェラーゼをコードする遺伝子のヌクレオチド配列とハイブリダイズする。これらの 2 つのオリゴヌクレオチドの組み合わせは、SMN 1 または SMN 2 ミニ遺伝子のみを検出（RT-PCR）するものであり、内在性の SMN 1 または SMN 2 遺伝子は検出しない。実施例 16 で用いられる HEK 293H 細胞は、ヒト SMN 1 ミニ遺伝子のみでトランスフェクトされているため、RT-PCR によって、SMN 1 ミニ遺伝子全長および SMN 1 ミニ遺伝子 $\Delta 7$ mRNA のみの可視化および定量を行うことができる。

【1957】

（表 11）

【1958】

【表 109】

プライマー	配列	供給源
SMN フォワード C	配列番号 11: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC ¹
SMN リバース A	配列番号 2: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

【1959】

¹ PTC Therapeutics, Inc. によって設計されたプライマー。

【1960】

cDNA を合成するために、5 μ L の細胞溶解物、4 μ L の 5x iScript 反応ミックス、1 μ L の逆転写酵素、および 10 μ L の水を混合し、25 $^{\circ}$ C で 5 分間、その後、42 $^{\circ}$ C で 30 分間、さらにその後に、85 $^{\circ}$ C で 5 分間インキュベートした。cDNA 溶液は -20 $^{\circ}$ C で保存した。

【1961】

エンドポイント PCR を行うために、5 μ L の cDNA、0.2 μ L のフォワードプライマー（100 μ M）、0.2 μ L のリバースプライマー（100 μ M）、および 22.5 μ L のポリメラーゼスーパーミックスを 96 ウェルセミスカード PCR プレート中で混合した。PCR は、示された時間、以下の温度で実施し：ステップ 1：94 $^{\circ}$ C（2 分間）；ステップ 2：94 $^{\circ}$ C（30 秒間）；ステップ 3：55 $^{\circ}$ C（30 秒間）；ステップ 4：68 $^{\circ}$ C（1 分間）；そして、ステップ 2～ステップ 4 を合計 33 サイクル繰り返して、その後、4 $^{\circ}$ C に保った。

【1962】

各 PCR 試料 10 μ L を 2% アガロースエーゲルを用いて電気泳動的に分離して、二本鎖 DNA（dsDNA）染色試薬（例えば、臭化エチジウム）を用いて 14 分間染色し、ゲル画像装置を用いて可視化した。

【1963】

（結果）図 17 に示すように、化合物 6（図 17a）および化合物 170（図 17b）の濃度を増加して処理された細胞は、より多くの SMN 1 ミニ遺伝子 FL mRNA およびより少ない SMN 1 ミニ遺伝子 $\Delta 7$ mRNA を累進的に含んでおり、SMN 1 の選択的スプライシングの修正を示唆している。

【1964】

本明細書において引用された文献が、特別にかつ個別に参照することによって組み込まれるものとして示されているか否かにかかわらず、本明細書で言及されているすべての文献は、あたかも各個別の参照が完全に行われた場合と同程度に、任意のかつすべての目的のために、参照することによって本出願に組み込まれる。

【1965】

ある態様については上記で詳細に記載されたが、通常の技術を有する当業者であれば、ここに開示されたことから離れることなく、その態様の多くの改良が可能であることを明

10

20

30

40

50

確に理解するであろう。そのような全ての改良は、本明細書に記載されたものとして特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【1966】

【図1】図1は、生物学の実施例1にて参照され、SMN2-Aミニ遺伝子コンストラクトの模式図であり、2つの選択的にスプライシングされたmRNA転写産物を生成する：エクソン7を含んでいる全長mRNAおよびエクソン7を含んでいないΔ7mRNA。核の残基48の後にSMN2-Aのエクソン7へと挿入されたアデニンヌクレオチドは、文字「A」によって表される。あるいは、当該ヌクレオチドはシトシンまたはチミンであり得る。核の残基48の後への1つのヌクレオチド（A、CまたはT）の挿入に起因して、全長mRNAは、SMNオープンリーディングフレームにおいて終止コドンを含まず、一方、Δ7mRNAは、エクソン8において「終止」との記載によって示された終止コドン

10

を有する。

【図2a】図2は、生物学の実施例1にて参照され、SMN2-Aミニ遺伝子コンストラクトに由来するミニ遺伝子のDNA配列（配列番号21）を提供する（図2a）。図2bに示されているように、以下のサブ配列が見出される：1-70：5'UTR（deg）；71-79：エクソン6：開始コドンおよびBamHIサイト（atgggatcc）；80-190：エクソン6；191-5959：イントロン6；5960-6014：エクソン7およびアデニンヌクレオチド「A」挿入（6008位）6015-6458：イントロン7；6459-6481：エクソン8の一部；6482-8146：BamHIサイト（5'側の配列）、コドン2によって開始されるルシフェラーゼをコードする配列（開始コドンを含んでいない）、NotIサイト（3'側の配列）、TAA終止コドン；および、8147-8266：3'UTR（deg）。

20

【図2b】図2は、生物学の実施例1にて参照され、SMN2-Aミニ遺伝子コンストラクトに由来するミニ遺伝子のDNA配列（配列番号21）を提供する（図2a）。図2bに示されているように、以下のサブ配列が見出される：1-70：5'UTR（deg）；71-79：エクソン6：開始コドンおよびBamHIサイト（atgggatcc）；80-190：エクソン6；191-5959：イントロン6；5960-6014：エクソン7およびアデニンヌクレオチド「A」挿入（6008位）6015-6458：イントロン7；6459-6481：エクソン8の一部；6482-8146：BamHIサイト（5'側の配列）、コドン2によって開始されるルシフェラーゼをコードする配列（開始コドンを含んでいない）、NotIサイト（3'側の配列）、TAA終止コドン；および、8147-8266：3'UTR（deg）。

30

【図3a】図3は、生物学の実施例2にて参照され、化合物6（図3a）の濃度を上昇させながら24時間処理した細胞および化合物170（図3b）の濃度を上昇させながら24時間処理した細胞における、SMN2ミニ遺伝子の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2ミニ遺伝子mRNAのレベルは、逆転写定量PCR（RT-qPCR）を用いて定量された。化合物を用いて処理したサンプル中の全長SMN2ミニ遺伝子mRNAのレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

40

【図3b】図3は、生物学の実施例2にて参照され、化合物6（図3a）の濃度を上昇させながら24時間処理した細胞および化合物170（図3b）の濃度を上昇させながら24時間処理した細胞における、SMN2ミニ遺伝子の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2ミニ遺伝子mRNAのレベルは、逆転写定量PCR（RT-qPCR）を用いて定量された。化合物を用いて処理したサンプル中の全長SMN2ミニ遺伝子mRNAのレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

【図4a】図4は、生物学の実施例3にて参照され、化合物6（図4a）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞および化合物170（図4b）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞における、SMN2

50

の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルは、RT-qPCRを用いて定量された。化合物を用いて処理したサンプル中の全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

【図4b】図4は、生物学的実施例3にて参照され、化合物6（図4a）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞および化合物170（図4b）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞における、SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルは、RT-qPCRを用いて定量された。化合物を用いて処理したサンプル中の全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

10

【図5a】図5は、生物学的実施例4にて参照され、化合物6（図5a）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞および化合物170（図5b）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞における、SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAは、逆転写-エンドポイントPCR（RT-PCR）を用いて増幅され、PCR産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するRNAの量に比例している。

20

【図5b】図5は、生物学的実施例4にて参照され、化合物6（図5a）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞および化合物170（図5b）の濃度を上昇させながら24時間処理した1型SMA患者の線維芽細胞における、SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAは、逆転写-エンドポイントPCR（RT-PCR）を用いて増幅され、PCR産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するRNAの量に比例している。

【図6a】図6は、生物学的実施例5にて参照され、10mg/kgの化合物6（図6a）を用いて1日あたり2回（BID）、10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170（図6b）を用いて1日あたり2回、10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳および筋肉組織中の（SMN2遺伝子およびハイブリッドマウスSmn1-SMN2遺伝子の両方における）SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルは、RT-qPCRを用いて定量され、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAの量を合わせて1とし、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAの量の割合を計算した。

30

【図6b】図6は、生物学的実施例5にて参照され、10mg/kgの化合物6（図6a）を用いて1日あたり2回（BID）、10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170（図6b）を用いて1日あたり2回、10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳および筋肉組織中の（SMN2遺伝子およびハイブリッドマウスSmn1-SMN2遺伝子の両方における）SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAのレベルは、RT-qPCRを用いて定量され、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAの量を合わせて1とし、全長SMN2 mRNAおよびΔ7 SMN2 mRNAの量の割合を計算した。

40

【図7a】図7は、生物学的実施例6にて参照され、10mg/kgの化合物6（図7a）を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170（図7b）を用いてBID10日間にわた

50

って処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳および筋肉組織中の(SMN2遺伝子およびハイブリッドマウスSmn1-SMN2遺伝子の両方における)SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7SMN2 mRNAは、RT-PCRを用いて増幅された。PCR産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長SMN2 mRNAおよびΔ7SMN2 mRNAに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するRNAの量に比例している。

【図7b】図7は、生物学の実施例6にて参照され、10mg/kgの化合物6(図7a)を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170(図7b)を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳および筋肉組織中の(SMN2遺伝子およびハイブリッドマウスSmn1-SMN2遺伝子の両方における)SMN2の選択的スプライシングの修正を示している。全長SMN2 mRNAおよびΔ7SMN2 mRNAは、RT-PCRを用いて増幅された。PCR産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長SMN2 mRNAおよびΔ7SMN2 mRNAに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するRNAの量に比例している。

10

【図8a】図8は、生物学の実施例7にて参照され、化合物6(図8a)を用いて48時間処理したSMA1型ヒト線維芽細胞および化合物170(図8b)を用いて48時間処理したSMA1型ヒト線維芽細胞における、Smnタンパク質の発現の、投与量に依存した増加を示している。

20

【図8b】図8は、生物学の実施例7にて参照され、化合物6(図8a)を用いて48時間処理したSMA1型ヒト線維芽細胞および化合物170(図8b)を用いて48時間処理したSMA1型ヒト線維芽細胞における、Smnタンパク質の発現の、投与量に依存した増加を示している。

【図9a】図9は、生物学の実施例8にて参照され、化合物6(図9a)を用いて48時間処理したSMA1型患者の線維芽細胞および化合物170(図9b)を用いて48時間処理したSMA1型患者の線維芽細胞における、核スペckル数(gems)の増加を示している。スペckルは、蛍光顕微鏡を用いて計数した。化合物を用いて処理したサンプル中のスペckルの数は、媒体を用いて処理したサンプル中のスペckルの数に対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

30

【図9b】図9は、生物学の実施例8にて参照され、化合物6(図9a)を用いて48時間処理したSMA1型患者の線維芽細胞および化合物170(図9b)を用いて48時間処理したSMA1型患者の線維芽細胞における、核スペckル数(gems)の増加を示している。スペckルは、蛍光顕微鏡を用いて計数した。化合物を用いて処理したサンプル中のスペckルの数は、媒体を用いて処理したサンプル中のスペckルの数に対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

【図10】図10は、生物学の実施例9にて参照され、化合物6(図10)を用いて処理した1型SMA患者の線維芽細胞から生成されたiPS細胞から生成された運動ニューロンにおける、Smnタンパク質の発現の増加(黒い丸)を示している。Smnタンパク質のレベルは、Smn免疫染色法および共焦点蛍光顕微鏡を用いて定量した。化合物を用いて処理したサンプル中のSmnタンパク質のレベルは、媒体を用いて処理したサンプル中のレベルに対して正規化され、化合物の濃度の関数としてプロットされた。

40

【図11a】図11は、生物学の実施例11にて参照され、100mg/kgの化合物6(図11a、n=10)を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170(図11b、n=5)を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳、脊髄及び筋肉組織中のSmnタンパク質の発現の増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.001$ である場合に3つの星(***)を用いて示されている。

50

【図11b】図11は、生物学的実施例11にて参照され、100mg/kgの化合物6（図11a、n=10）を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルおよび10mg/kgの化合物170（図11b、n=5）を用いてBID10日間にわたって処理した結果もたらされたC/CアレルSMAマウスモデルの脳、脊髄及び筋肉組織中のSmnタンパク質の発現の増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.001$ である場合に3つの星（***）を用いて示されている。

【図12a】図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12a；脊髄、図12b；筋肉、図12c；および皮膚、図12d、n=6~9）および化合物170を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12e；脊髄、図12f；および筋肉、図12g、n=7）のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$ である場合に1つの星（*）、 $p < 0.01$ である場合に2つの星（**）、 $p < 0.001$ である場合に3つの星（***）を用いて示されている。

【図12b】図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12a；脊髄、図12b；筋肉、図12c；および皮膚、図12d、n=6~9）および化合物170を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12e；脊髄、図12f；および筋肉、図12g、n=7）のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$ である場合に1つの星（*）、 $p < 0.01$ である場合に2つの星（**）、 $p < 0.001$ である場合に3つの星（***）を用いて示されている。

【図12c】図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12a；脊髄、図12b；筋肉、図12c；および皮膚、図12d、n=6~9）および化合物170を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12e；脊髄、図12f；および筋肉、図12g、n=7）のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$ である場合に1つの星（*）、 $p < 0.01$ である場合に2つの星（**）、 $p < 0.001$ である場合に3つの星（***）を用いて示されている。

【図12d】図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12a；脊髄、図12b；筋肉、図12c；および皮膚、図12d、n=6~9）および化合物170を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12e；脊髄、図12f；および筋肉、図12g、n=7）のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$ である場合に1つの星（*）、 $p < 0.01$ である場合に2つの星（**）、 $p < 0.001$ である場合に3つの星（***）を用いて示されている。

【図12e】図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12a；脊髄、図12b；筋肉、図12c；および皮膚、図12d、n=6~9）および化合物170を用いて1日あたり1回（QD）、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔Δ7SMAマウスモデルの組織中（脳、図12e；脊髄、図12f；および筋肉、図12g、n=7）のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$

10

20

30

40

50

である場合に1つの星(*)、 $p < 0.01$ である場合に2つの星(**)、 $p < 0.001$ である場合に3つの星(***)を用いて示されている。

【図12f】図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回(QD)、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの組織中(脳、図12a; 脊髄、図12b; 筋肉、図12c; および皮膚、図12d、 $n = 6 \sim 9$)および化合物170を用いて1日あたり1回(QD)、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの組織中(脳、図12e; 脊髄、図12f; および筋肉、図12g、 $n = 7$)のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$ である場合に1つの星(*)、 $p < 0.01$ である場合に2つの星(**)、 $p < 0.001$ である場合に3つの星(***)を用いて示されている。

10

【図12g】図12は、生物学的実施例12にて参照され、化合物6を用いて1日あたり1回(QD)、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの組織中(脳、図12a; 脊髄、図12b; 筋肉、図12c; および皮膚、図12d、 $n = 6 \sim 9$)および化合物170を用いて1日あたり1回(QD)、7日間にわたって処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの組織中(脳、図12e; 脊髄、図12f; および筋肉、図12g、 $n = 7$)のSmnタンパク質の発現における、投与量に依存した増加を示している。ここで各図中のANOVAにおけるp値は、 $p < 0.05$ である場合に1つの星(*)、 $p < 0.01$ である場合に2つの星(**)、 $p < 0.001$ である場合に3つの星(***)を用いて示されている。

20

【図13a】図13は、生物学的実施例13にて参照され、化合物6(図13a)を用いて出生後(PND)59日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルおよび化合物170(図13b)を用いてPND92日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの体重の差異を示している。

【図13b】図13は、生物学的実施例13にて参照され、化合物6(図13a)を用いて出生後(PND)59日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルおよび化合物170(図13b)を用いてPND92日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの体重の差異を示している。

【図14a】図14は、生物学的実施例14にて参照され、化合物6(図14a)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルおよび化合物170(図14b)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの立ち直り反射の改善を示している。

30

【図14b】図14は、生物学的実施例14にて参照され、化合物6(図14a)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルおよび化合物170(図14b)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの立ち直り反射の改善を示している。

【図15a】図15は、生物学的実施例15にて参照され、化合物6(図15a)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルおよび化合物170(図15b)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの生存率の改善を示している。

40

【図15b】図15は、生物学的実施例15にて参照され、化合物6(図15a)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルおよび化合物170(図15b)を用いて処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの生存率の改善を示している。

【図16a】図16は、生物学的実施例15にて参照され、化合物6を用いてPND156日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデル(図16a)、および、化合物170を用いてPND185日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMAマウスモデルの脳、脊髄および筋肉組織中のSmnタンパク質の発現における、媒体を用いて処理した、年齢が一致したヘテロ接合のマウスと比較した増加をそれぞれ示している。

50

【図 16 b】図 16 は、生物学的実施例 15 にて参照され、化合物 6 を用いて PND 15 6 日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMA マウスモデル（図 16 a）、および、化合物 170 を用いて PND 185 日まで処理した結果もたらされた新生仔 $\Delta 7$ SMA マウスモデルの脳、脊髄および筋肉組織中の Smn タンパク質の発現における、媒体を用いて処理した、年齢が一致したヘテロ接合のマウスと比較した増加をそれぞれ示している。

【図１７a】図１７は、生物学的実施例１６にて参照され、化合物６（図１７a）を用いて７時間にわたって処理したH E K 2 9 3 Hヒト細胞および化合物１７０（図１７b）を用いて７時間にわたって処理したH E K 2 9 3 Hヒト細胞における、投与量に依存したS M N 1 ミニ遺伝子F L m R N Aの増加、および、投与量に依存したS M N 1 ミニ遺伝子Δ 7 m R N Aの減少を示している。全長S M N 1 ミニ遺伝子m R N AおよびΔ 7 S M N 1 ミニ遺伝子m R N Aはそれぞれ、R T - P C Rを用いて増幅され、その結果得られたP C R産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長S M N 1 ミニ遺伝子m R N AおよびΔ 7 S M N 1 ミニ遺伝子m R N Aに対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在するR N Aの量に比例している。

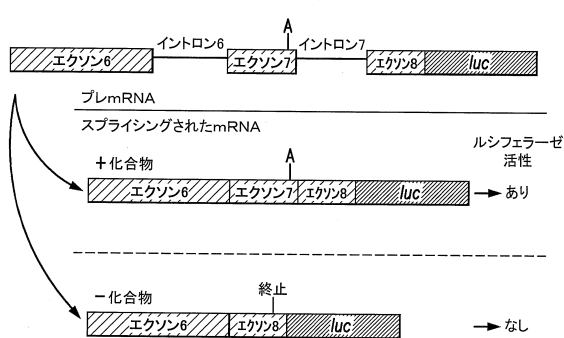
【図 17 b】図 17 は、生物学の実施例 16 にて参照され、化合物 6（図 17 a）を用いて 7 時間にわたって処理した H E K 2 9 3 H ヒト細胞および化合物 170（図 17 b）を用いて 7 時間にわたって処理した H E K 2 9 3 H ヒト細胞における、投与量に依存した S M N 1 ミニ遺伝子 F L m R N A の増加、および、投与量に依存した S M N 1 ミニ遺伝子 $\Delta 7$ m R N A の減少を示している。全長 S M N 1 ミニ遺伝子 m R N A および $\Delta 7$ S M N 1 ミニ遺伝子 m R N A はそれぞれ、R T - P C R を用いて増幅され、その結果得られた P C R 産物はアガロースゲル電気泳動を用いて分離された。上側のバンドおよび下側のバンドはそれぞれ、全長 S M N 1 ミニ遺伝子 m R N A および $\Delta 7$ S M N 1 ミニ遺伝子 m R N A に対応している。各バンドの強度は、サンプル中に存在する R N A の量に比例している。

【図 1】

【図 2 a (1-2)】

图 1

図 2a (1/2)

[illegible]

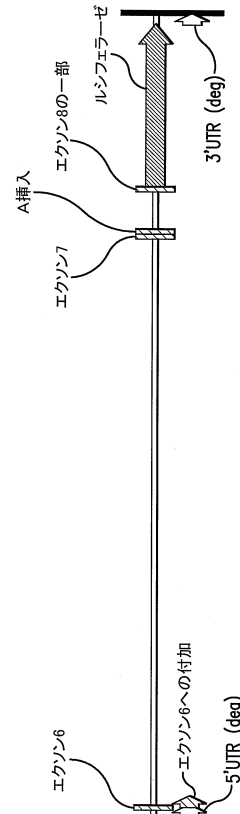
【図 2 a (2 - 2) 】

図 2a (2/2)

[illegible]

配列番号21

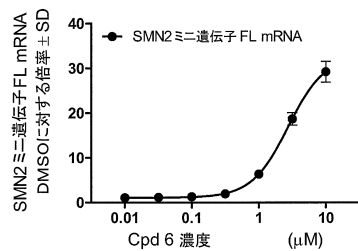
【図 2 b】



2b

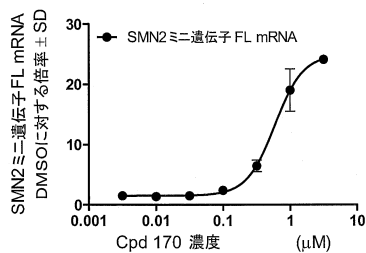
【図 3 a】

图 3a



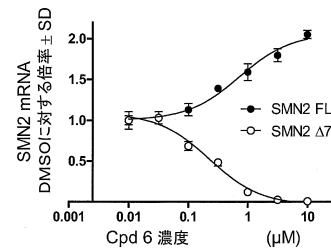
【図 3 b】

図 3b



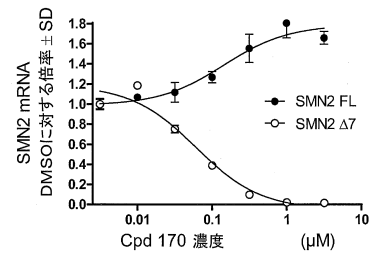
【図 4 a】

図 4a

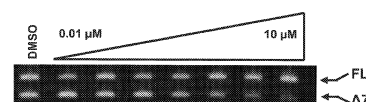


【図 4 b】

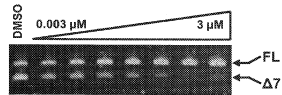
図 4b



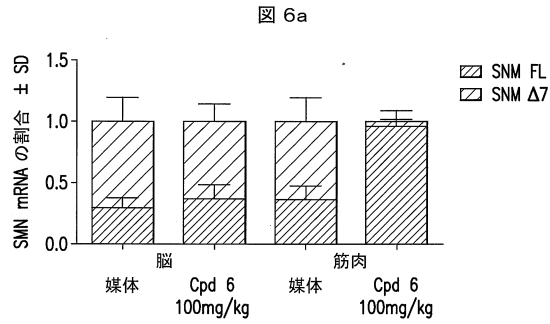
【図 5 a】



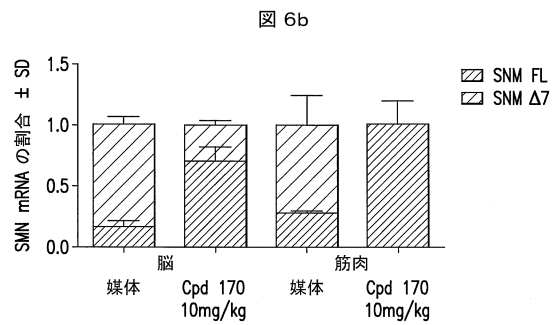
【図 5 b】



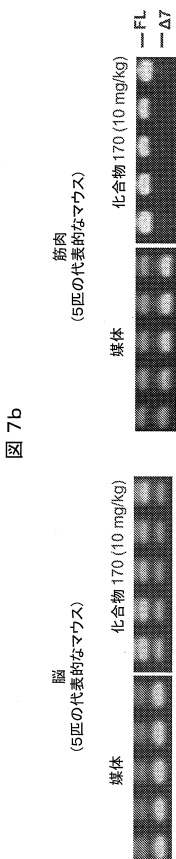
【図 6 a】



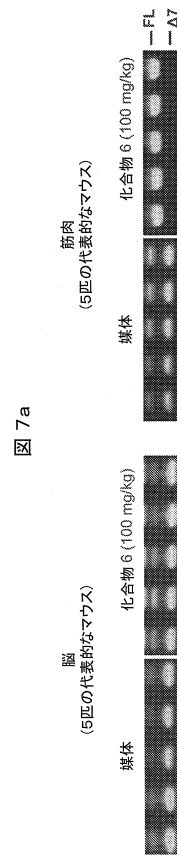
【図 6 b】



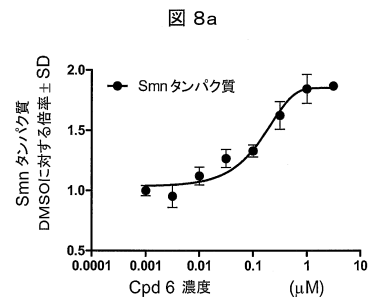
【図 7 b】



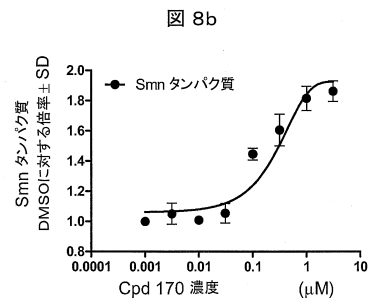
【図 7 a】



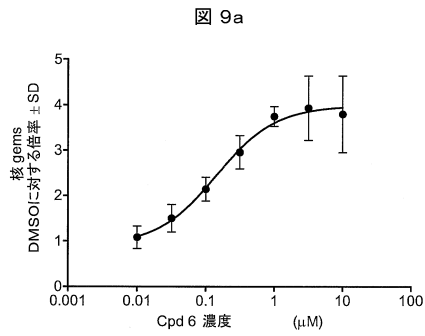
【図 8 a】



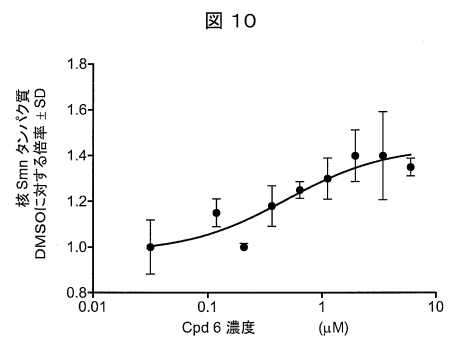
【図 8 b】



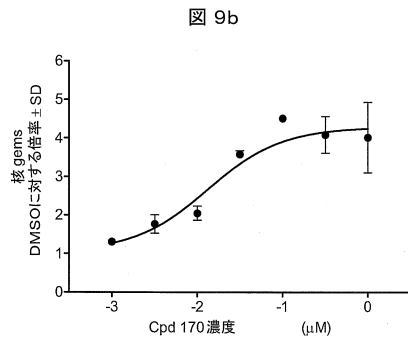
【図 9 a】



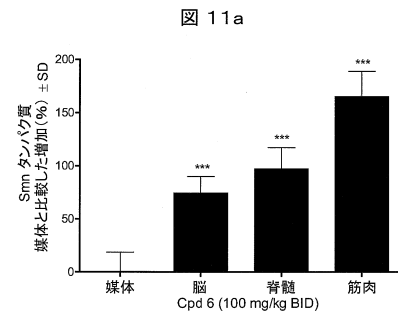
【図 10】



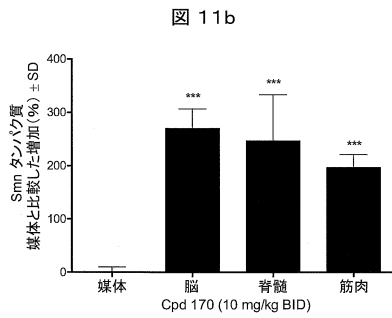
【図 9 b】



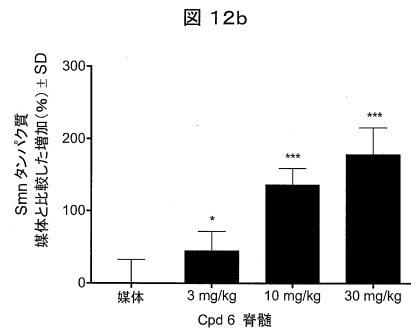
【図 11 a】



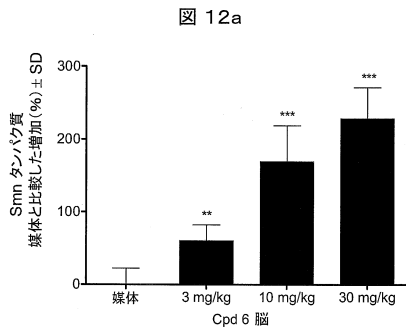
【図 11 b】



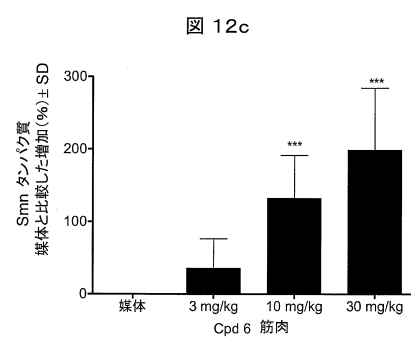
【図 12 b】



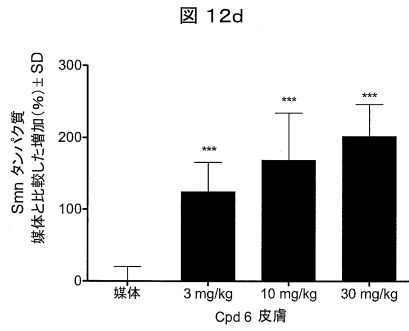
【図 12 a】



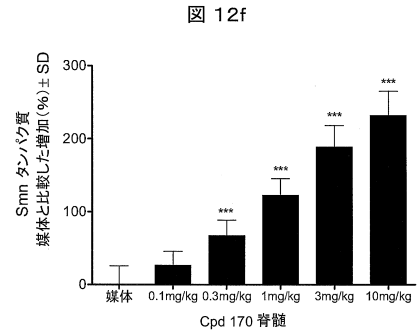
【図 12 c】



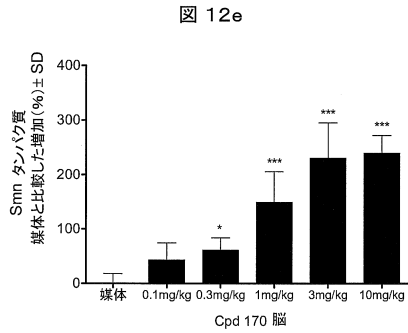
【図 1 2 d】



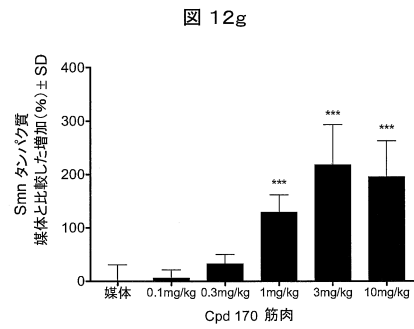
【図 1 2 f】



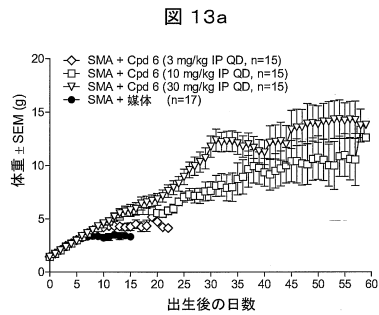
【図 1 2 e】



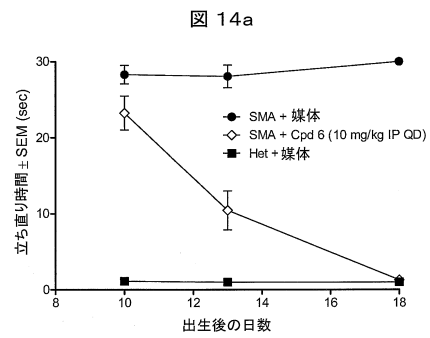
【図 1 2 g】



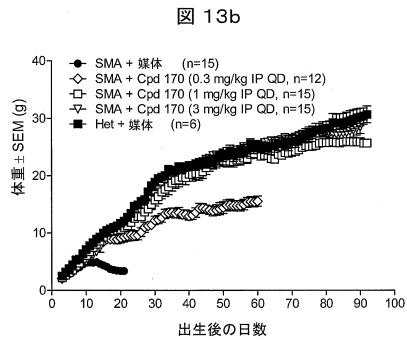
【図 1 3 a】



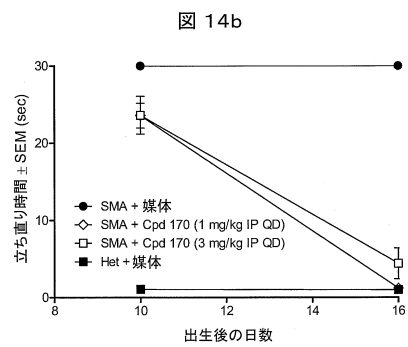
【図 1 4 a】



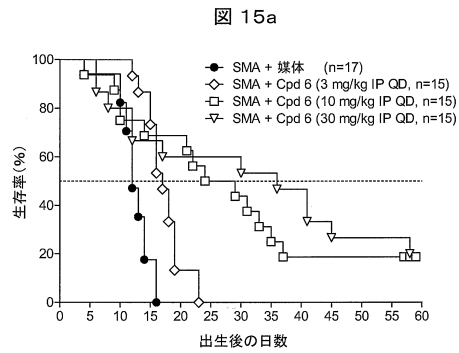
【図 1 3 b】



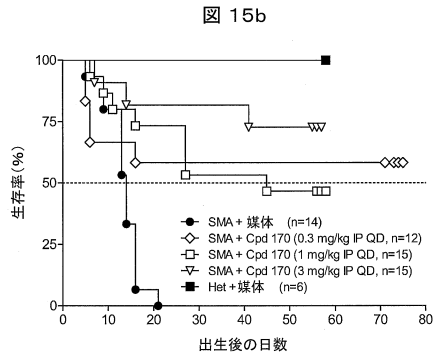
【図 1 4 b】



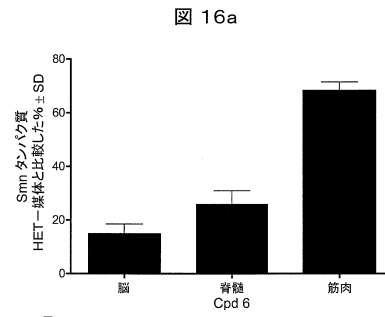
【図 15 a】



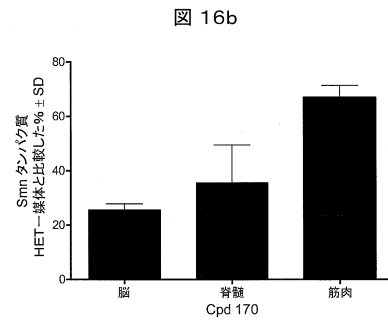
【図 15 b】



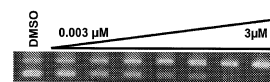
【図 16 a】



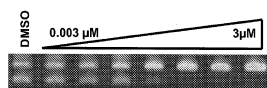
【図 16 b】



【図 17 a】



【図 17 b】



【配列表】

0006363744000001.app

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | | |
|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| A 6 1 P | 21/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 |
| A 6 1 K | 31/551 | (2006.01) | A 6 1 P | 21/00 |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/551 |
| | | | A 6 1 K | 31/5377 |
- (74)代理人 110000338
特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
- (72)発明者 チー, ホンヤン
アメリカ合衆国, 08536 ニュージャージー州, プレインズボロ, パーチ ドライブ 30
- (72)発明者 チュ, スンギュ
アメリカ合衆国, 08502 ニュージャージー州, ベル ミード, スウェイン コート 627
- (72)発明者 ダッカ, アマル
アメリカ合衆国, 08889 ニュージャージー州, ホワイトハウス ステーション, グライム
ロード 3
- (72)発明者 カープ, ゲーリー ミッチェル
アメリカ合衆国, 08550 ニュージャージー州, プリンストン ジャンクション, カートライ
ト ドライブ 37
- (72)発明者 ナラシムハン, ヤナ
アメリカ合衆国, 07076 ニュージャージー州, スコッチ プレインズ, ニューヨーク アベ
ニュー 2257
- (72)発明者 ナリシュキン, ニコライ
アメリカ合衆国, 08816 ニュージャージー州, イースト ブランズウィック, ウィンドソン
グ サークル 101
- (72)発明者 ターポフ, アンソニー エイ.
アメリカ合衆国, 08844 ニュージャージー州, ヒルズボロ, メドーブルック ドライブ 9
4
- (72)発明者 ウィートール, マーラ エル.
アメリカ合衆国, 07960 ニュージャージー州, モリスタウン, バーナム パークウェイ 7
0
- (72)発明者 ウェルチ, エレン
アメリカ合衆国, 07830 ニュージャージー州, カリフォン, ホロウ ブルック ロード 3
3
- (72)発明者 ウォル, マシュー ジー.
アメリカ合衆国, 08812 ニュージャージー州, ダンエレン, マウンテンビュー テラス 4
13
- (72)発明者 ヤン, ティアンレ
アメリカ合衆国, 07092 ニュージャージー州, マウンテンサイド, コールズ アベニュー
1573
- (72)発明者 チャン, ナンジン
アメリカ合衆国, 08540 ニュージャージー州, プリンストン, ピカリング サークル 4
- (72)発明者 チャン, シアオイェン
アメリカ合衆国, 08502 ニュージャージー州, ベル ミード, リヴィングストン ドライブ
7
- (72)発明者 チョウ, シン
アメリカ合衆国, 08502 ニュージャージー州, ベル ミード, トマホーク コート 222
- (72)発明者 グリーン, ルーク
スイス, ツェーハー 4057 バーゼル, エートリンガーシュトラッセ 52

- (72)発明者 ピナール, エマニュエル
フランス, エフ-68480 リンスドルフ, リュ ドゥ ピュジョ, 7
- (72)発明者 ラトニ, ハッサン
フランス, エフ-68440 ハプスハイム, リュ ルイ パストゥール, 4

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 特表2003-530318 (JP, A)
国際公開第11/050245 (WO, A1)
特表2011-525906 (JP, A)
国際公開第01/030757 (WO, A1)
国際公開第02/087589 (WO, A1)
特開昭54-036294 (JP, A)
国際公開第93/023398 (WO, A1)
国際公開第11/085990 (WO, A1)
特表2007-520435 (JP, A)
特開昭56-150091 (JP, A)
特表平11-510478 (JP, A)
国際公開第11/062853 (WO, A1)
米国特許第06630488 (US, B1)
特表2007-536370 (JP, A)
米国特許第03558618 (US, A)
国際公開第09/151546 (WO, A1)
特表2009-530306 (JP, A)
J. Med. Chem., 2011年, Vol.54, No.21, p.7729-7733
Bioorg. Med. Chem., 2004年, Vol.12, No.17, p.4749-4759
Hum. Mol. Genet., 2005年, Vol.14, No.14, p.2003-2018
ARKIVOC, 2002年, No.8, p.143-156
NCBI Database accession no.CID377422, [online], 2005年, Retrieved on 2016.07.04,
URL, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/377422>
Nat. Chem. Biol., 2011年, Vol.7, No.8, p.544-552
Ann. Neurol., 2008年, Vol.63, No.1, p.26-34

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY (STN)