

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年6月2日 (2016.6.2)

【公表番号】特表2015-516957(P2015-516957A)

【公表日】平成27年6月18日 (2015.6.18)

【年通号数】公開・登録公報2015-039

【出願番号】特願2015-503681(P2015-503681)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/506

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月1日 (2016.4.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

横隔膜機能の向上を必要とする患者における横隔膜機能を向上させるための組成物であって、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を含む、組成物。

【請求項 2】

横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間の増加を必要とする患者の横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための組成物であって、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を含む、組成物。

【請求項 3】

前記患者が、横隔膜萎縮に罹患している、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

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

【請求項 5】

前記患者が機械的換気を使用中である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

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

【請求項 7】

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

【請求項 8】

横隔膜骨格筋線維の機能、活動、効率、力、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための組成物であって、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を含み、該線維が該組成物と接触させられることを特徴とする、組成物。

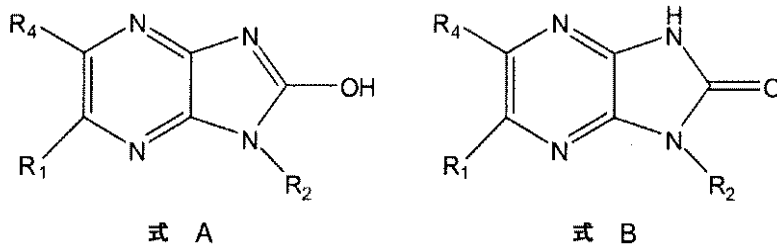
【請求項 9】

前記骨格筋が速骨格筋である、請求項 2 または 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記骨格筋トロポニン活性化剤が、式 A の化合物および式 B の化合物：

【化 101】



ならびに薬学的に許容されるその塩（式中、

R_1 はアルケニルまたはアルキニルであり；

R_4 は水素であり；

R_2 は、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル、イソブチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシブタン - 2 イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1 - メトキシブタン - 2 - イル、1 - アミノブタン - 2 - イル、および 1 - モルホリノブタン - 2 - イルから選択されるが、

ただし、 R_1 はヘキサ - 1 - エニルでないものとする）

から選択される化学的実体である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

R_1 が、ブテニル、プロペニル、ビニル、およびエチニルから選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

R_1 が、イソブテン - 1 - イル、(Z) - プロペン - 1 - イル、(E) - プロペン - 1 - イル、プロペン - 2 - イル、ビニル、およびエチニルから選択される、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

R_1 がエチニルである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

R_2 が 3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、1 - メトキシブタン - 2 - イル、1 - アミノブタン - 2 - イル、および 1 - モルホリノブタン - 2 - イルから選択される、請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

R_2 が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチ

ル、イソプロピル、および 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イルから選択される、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

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

【請求項 1 7】

式 A の前記化合物が、

1 - (エチルプロピル) - 6 - エチニルイミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 1 - [(1R) - 1 - (モルホリン - 4 - イルメチル)プロピル] - 6 - エチニルイミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (E) - 1 - シクロヘキシル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (Z) - 1 - シクロヘキシル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 (Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール;
 1 - (エチルプロピル) - 6 - ビニルイミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - オール; および

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

または薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

式 B の前記化合物が、

6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;
 (R) - 6 - エチニル - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;
 (E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;
 (E) - 1 - シクロヘキシル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 -

b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 -
 b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b
] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
 - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
 ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - シクロヘキシル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 -
 b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 -
 b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b
] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
 - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 -
 b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン -
 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2
 (3 H) - オン ; および
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
 ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 または薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 19】

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

【請求項 20】

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

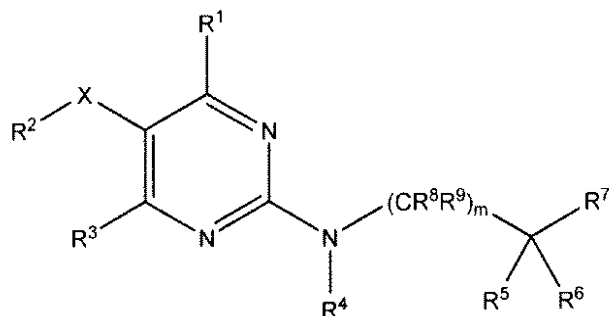
【請求項 21】

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

【請求項 22】

前記骨格筋トロポニン活性化剤が、式 I の化合物：

【化 1 0 2】



式 1

または薬学的に許容されるその塩（式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され；

R^2 は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび NR^bR^c から選択され、該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれが、ハロゲン、CN、オキソ、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $(CH_2)_nC_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_nC_6 \sim 10$ アリールおよび $(CH_2)_n$ 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択される 1、2、3、4 または 5 つの置換基で必要に応じて置換されており、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $(CH_2)_nC_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_nC_6 \sim 10$ アリールおよび $(CH_2)_n$ 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれが、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^3 は、水素、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ および SO_2R^a から選択され；

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され；

または代わりに、 R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルおよび 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニルから選択される基を形成し、これらのそれぞれは、ハロゲン、CN、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、

$C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される 1、2、3、4 もしくは 5 つの置換基で必要に応じて置換されており；

R^7 は、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリールおよび 5～10 員のヘテロアリールから選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキル、および 5～10 員のヘテロアリールから選択される 1、2、3、4 または 5 つの置換基で必要に応じて置換されており、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび 5～10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

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

X は、結合、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ 、および $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$ から選択され；

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

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

R^b および R^c は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキル、5～10 員のヘテロアリール、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $C(O)NR^iR^j$ および SO_2R^g から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシク

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

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

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

R^f は、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、 OR^h 、 $OC(O)R^h$ 、 $OC(O)OR^h$ 、 $OC(O)NR^iR^j$ 、 NR^iR^j 、 $NR^dC(O)R^h$ 、 $NR^dC(O)OR^h$ 、 $NR^dC(O)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(S)R^h$ 、 $NR^dC(S)OR^h$ 、 $NR^dC(S)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$ 、 $NR^dS(O)R^h$ 、 $NR^dSO_2R^h$ 、 $NR^dSO_2NR^iR^j$ 、 $C(O)R^h$ 、 $C(O)OR^h$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(S)R^h$ 、 $C(S)OR^h$ 、 $C(S)NR^iR^j$ 、 $C(NR^e)NR^iR^j$ 、 SR^h 、 $S(O)R^h$ 、 SO_2R^h 、 $SO_2NR^iR^j$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^k 置換基で必要に応じて置換されており；

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

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

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

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

R^k は、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキル

、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、および $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニルから選択され、各 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、および $\text{C}_{7\sim 11}$ アラルキル置換基は、 OH 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキル、および $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{7\sim 11}$ アラルキルから選択される 1、2 または 3 つの置換基で必要に応じて置換されており；

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

m は 0、1 または 2 であり；

n は、出現ごとに、独立して、0、1 または 2 であり；

p は 0、1 または 2 であり；

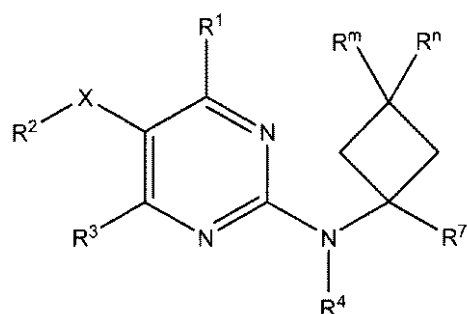
q は 0、1 または 2 である）

から選択される化学的実体である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

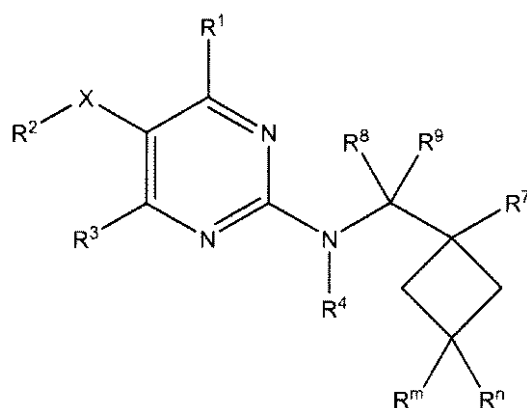
【請求項 23】

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

【化 103】



式 V(a)



または

式 V(b)

(式中、 R^m および R^n は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルから選択される)。

【請求項 24】

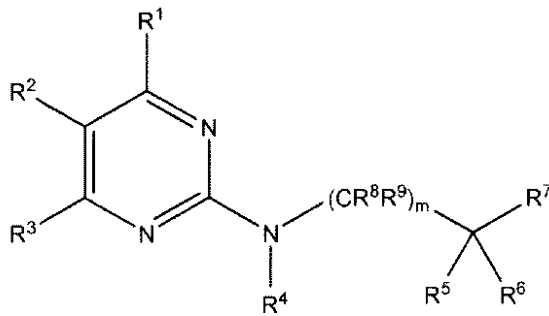
X が結合である、請求項 22 または 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記化学的実体が、式 XII (a) の化学的実体、または薬学的に許容されるその塩で

ある、請求項 24 に記載の組成物：

【化 104】



式 XII(a).

【請求項 26】

前記化学的実体が 1 - (2 - ((trans) - 3 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロブチル) メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドである、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記化学的実体が 3 - (2 - ((trans) - 3 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロブチル) メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミドである、請求項 22 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

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

(項目 2)

横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間の増加を必要とする患者の横隔膜における骨格筋の機能、活動、効率、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための方法であって、有効量の骨格筋トロポニン活性化剤を該患者に投与することを含む、方法。

(項目 3)

前記患者が、横隔膜萎縮に罹患している、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

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

(項目 5)

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

(項目 6)

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

(項目 7)

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

(項目 8)

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

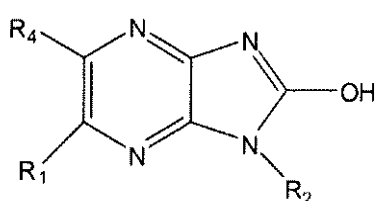
(項目 9)

前記骨格筋が速骨格筋である、項目 2 または 8 に記載の方法。

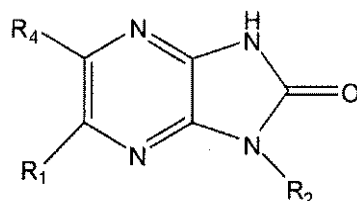
(項目 10)

前記骨格筋トロポニン活性化剤が、式 A の化合物および式 B の化合物：

【化 101】



式 A



式 B

ならびに薬学的に許容されるその塩 (式中、

R_1 はアルケニルまたはアルキニルであり；

R_4 は水素であり；

R_2 は、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル、イソブチル、シクロヘキシル、シクロプロピル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、1 - メトキシブタン - 2 - イル、1 - アミノブタン - 2 - イル、および 1 - モルホリノブタン - 2 - イルから選択されるが、

ただし、 R_1 はヘキサ - 1 - エニルでないものとする)

から選択される化学的実体である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法

(項目 11)

R_1 が、ブテニル、プロペニル、ビニル、およびエチニルから選択される、項目 9 に記載の方法。

(項目 12)

R_1 が、イソブテン - 1 - イル、(Z) - プロペン - 1 - イル、(E) - プロペン - 1 - イル、プロペン - 2 - イル、ビニル、およびエチニルから選択される、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

R_1 がエチニルである、項目 11 に記載の方法。

(項目 14)

R_2 が 3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル、イソブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、1 - メトキシブタン - 2 - イル、1 - アミノブタン - 2 - イル、および 1 - モルホリノブタン - 2 - イルから選択される、項目 10 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

R_2 が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、イソプロピル、および 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イルから選択される、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

R₂ が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、およびイソプロピルから選択される、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

式 A の前記化合物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

または薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 10 に記載の方法。

(項目 18)

式 B の前記化合物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

または薬学的に許容されるその塩から選択される、項目 10 に記載の方法。

(項目 19)

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

(項目 20)

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

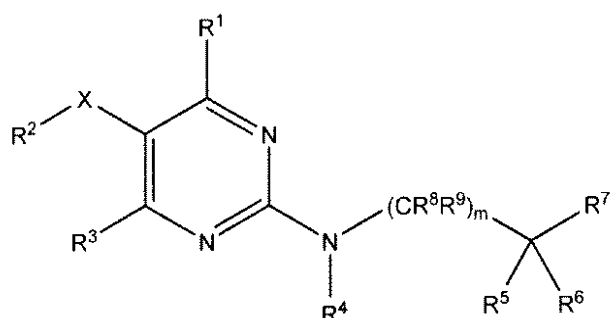
(項目 21)

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

(項目 22)

前記骨格筋トロポニン活性化剤が、式 I の化合物：

【化 102】



式 I

または薬学的に許容されるその塩 (式中、

R¹ は、水素、ハロゲン、CN、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C(O)O

R^a 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され；

R^2 は、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび NR^bR^c から選択され、該 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれが、ハロゲン、 CN 、オキソ、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリールおよび $(CH_2)_n$ 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択される 1、2、3、4 または 5 つの置換基で必要に応じて置換されており、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリールおよび $(CH_2)_n$ 5 ~ 10 員のヘテロアリール基のそれぞれが、1、2、3、4 または 5 つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^3 は、水素、ハロゲン、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ および SO_2R^a から選択され；

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

または代わりに、 R^5 および R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルおよび 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニルから選択される基を形成し、これらのそれぞれは、ハロゲン、 CN 、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される 1、2、3、4 もしくは 5 つの置換基で必要に応じて置換されており；

R^7 は、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、 CN 、オキソ、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル

ル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 11$ アラルキル、および5～10 員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 11$ アラルキルおよび5～10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^8 および R^9 は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

Xは、結合、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ 、および $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$ から選択され；

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

R^a は、出現ごとに、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 11$ アラルキルおよび5～10 員のヘテロアリールから選択され、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 11$ アラルキルおよび5～10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^b および R^c は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 11$ アラルキル、5～10 員のヘテロアリール、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $C(O)NR^iR^j$ および SO_2R^g から選択され、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、3～8 員のヘテロシクロアルキル、3～8 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 11$ アラルキルおよび5～10 員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており；

R^d は、出現ごとに、独立して、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^e は、出現ごとに、独立して、水素、CN、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され；

R^f は、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、 OR^h 、 $OC(O)R^h$ 、 $OC(O)OR^h$ 、 $OC(O)NR^iR^j$ 、 NR^iR^j 、 $NR^dC(O)R^h$ 、 $NR^dC(O)OR^h$ 、 $NR^dC(O)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(S)R^h$ 、 $NR^dC(S)OR^h$ 、 $NR^dC(S)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$ 、 $NR^dS(O)R^h$ 、 $NR^dSO_2R^h$ 、 $NR^dSO_2NR^iR^j$ 、 $C(O)R^h$ 、 $C(O)OR^h$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(S)R^h$ 、 $C(S)OR^h$ 、 $C(S)NR^iR^j$ 、 $C(NR^e)NR^iR^j$ 、 SR^h 、 $S(O)R^h$ 、 SO_2R^h 、 $SO_2NR^iR^j$ 、

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

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

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

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

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

R^k は、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1 \sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1 \sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(O)C_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $NHC(O)C_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ 、 $NHC(O)OC_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $NHC(O)OC_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ 、 $OC(O)C_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $OC(O)C_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ 、 $OC(O)OC_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $OC(O)OC_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ 、 $C(O)C_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $C(O)C_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ 、 $C(O)OC_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $C(O)OC_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、および $C_{2 \sim 6}$ アルキニルから選択され、各 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、および $C_{7 \sim 11}$ アラルキル置換基は、OH、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1 \sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1 \sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(O)C_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $NHC(O)C_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ 、 $NHC(O)OC_{1 \sim 6} \text{ アルキル}$ 、および $NHC(O)OC_{7 \sim 11} \text{ アラルキル}$ から選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されており；

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

m は 0、1 または 2 であり；

n は、出現ごとに、独立して、0、1 または 2 であり；

p は 0、1 または 2 であり；

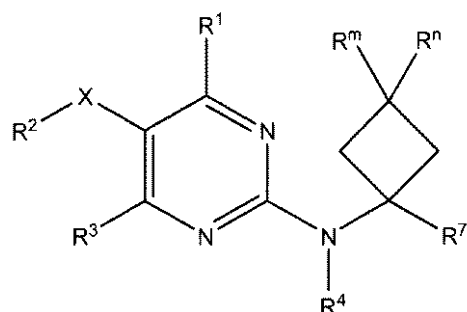
q は 0、1 または 2 である）

から選択される化学的実体である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

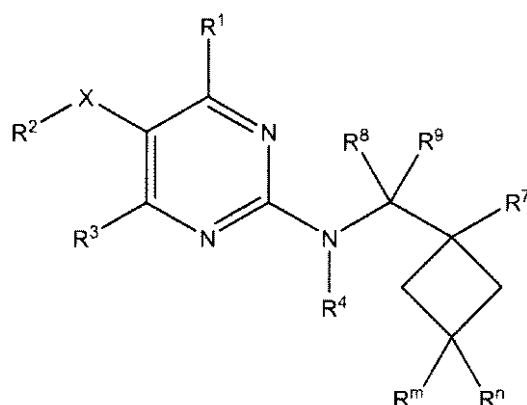
（項目 2 3）

前記化学的実体が、式 V (a) または V (b) の化学的実体、または薬学的に許容されるその塩である、項目 2 2 に記載の方法：

【化 1 0 3】



式 V(a)



または

式 V(b)

（式中、R^m および Rⁿ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび C₁ ~ C₆ アルキルから選択される）。

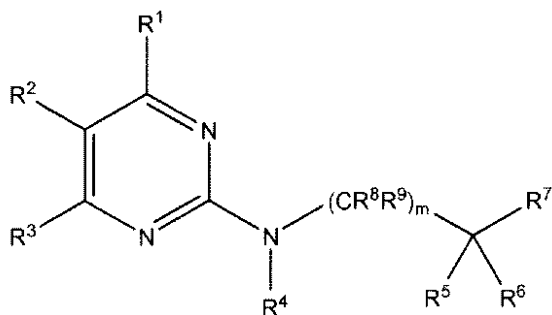
（項目 2 4）

X が結合である、項目 2 2 または 2 3 に記載の方法。

（項目 2 5）

前記化学的実体が、式 XII (a) の化学的実体、または薬学的に許容されるその塩である、項目 2 4 に記載の方法：

【化 1 0 4】



式 XII(a).

（項目 2 6）

前記化学的実体が 1 - (2 - ((t r a n s) - 3 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ
ピリジン - 2 - イル) シクロブチル) メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピ
ロール - 3 - カルボキサミドである、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記化学的実体が 3 - (2 - ((t r a n s) - 3 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ
ピリジン - 2 - イル) シクロブチル) メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミ
ドである、項目 2 2 に記載の方法。

他の態様および実施形態は、以下の詳述された記載から当業者には明らかである。