

【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ボ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ボ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。

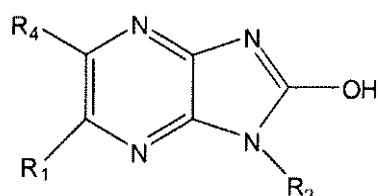
【請求項 9】

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。

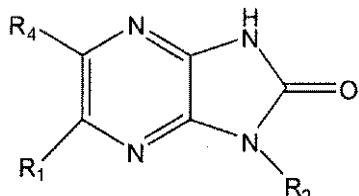
【請求項 10】

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】



式 A



式 B

ならびに薬学的に許容されるその塩 (式中、

R₁ はアルケニルまたはアルキニルであり；

R₄ は水素であり；

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

ただし、R₁ はヘキサ - 1 - エニルでないものとする)

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】

R₁ が、ブテニル、プロペニル、ビニル、およびエチニルから選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

R₁ が、イソブテン - 1 - イル、(Z) - プロパン - 1 - イル、(E) - プロパン - 1 - イル、プロパン - 2 - イル、ビニル、およびエチニルから選択される、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

R₁ がエチニルである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

R₂ が 3 - ペンチル、4 - ヘプチル、4 - メチル - 1 - モルホリノペンタン - 2 - イル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、1 - メトキシブタン - 2 - イル、1 - アミノブタン - 2 - イル、および 1 - モルホリノブタン - 2 - イルから選択される、請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

R₂ が、3 - ペンチル、4 - ヘプチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチ

ル、イソプロピル、および 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イルから選択される、請求項 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 - [(1 R) - 1 - (モルホリン - 4 - イルメチル) プロピル] - 6 - エチニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 (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 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ;
 1 - (エチルプロピル) - 6 - ビニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 - オール ; および
 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) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - エチニル - 1 - (1 - モルホリノブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (E) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (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 - シクロヘキシリル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - シクロプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 1 - イソプロピル - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (Z) - 6 - (プロパ - 1 - エニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - ビニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ; および
 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 または薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 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 - 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、請求項 10 に記載の組成物。

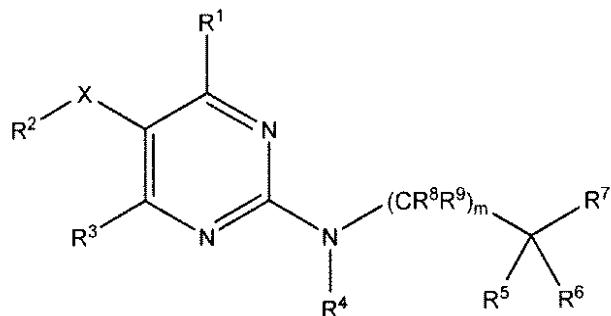
【請求項 21】

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】

前記骨格筋トロボニン活性化剤が、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、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C_{6～10}アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択され；

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

R³は、水素、ハロゲン、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；

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

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

または代わりに、R⁵およびR⁶は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}シクロアルケニル、3～8員のヘテロシクロアルキルおよび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、OOC(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 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 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、 $- (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_p C(O) (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p O (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p S (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p NR^d (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p C(O) O (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p OC(O) (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p NR^d C(O) (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p C(O) NR^d (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p NR^d SO_2 (CH_2)_q -$ 、および $- (CH_2)_p SO_2 NR^d (CH_2)_q -$ 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になって、酸素、窒素および硫黄から選択される1個または複数のヘテロ原子を必要に応じて含有する、および1つまたは複数の二重結合を必要に応じて含有する、および1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されている、5~6員環を形成し；

R^a は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 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、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{7\sim11}$ 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 $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され；

R^fは、出現ごとに、独立して、ハロゲン、CN、OR^h、OC(O)R^h、OC(O)OR^h、OC(O)NRⁱR^j、NRⁱR^j、NR^dC(O)R^h、NR^dC(O)OR^h、NR^dC(O)NRⁱR^j、NR^dC(O)C(O)NRⁱR^j、NR^dC(S)R^h、NR^dC(S)OR^h、NR^dC(S)NRⁱR^j、NR^dC(S)NRⁱR^j、NR^dS(O)R^h、NR^dSO₂R^h、NR^dSO₂NRⁱR^j、C(O)R^h、C(O)OR^h、C(O)NRⁱR^j、C(S)R^h、C(S)OR^h、C(S)NRⁱR^j、C(NR^e)NRⁱR^j、SR^h、S(O)R^h、SO₂R^h、SO₂NRⁱR^j、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{7\sim11}$ 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 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{7\sim11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^k置換基で必要に応じて置換されており；

または単一の炭素原子に結合している2つのR^f置換基が、これら両方が結合している該炭素原子と一緒にになって、カルボニル、 $C_{3\sim8}$ 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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、ナフチル、および $C_{7\sim11}$ 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、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{7\sim11}$ 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 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{7\sim11}$ アラルキルおよび5~10員のヘテロアリール基のそれぞれは、1、2、3、4または5つのR^k置換基で必要に応じて置換されており；

RⁱおよびR^jは、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{7\sim11}$ 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 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{7\sim11}$ 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、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルおよび $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、NH₂、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

、 $\text{NHC(O)C}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{NHC(O)OC}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{NHC(O)OC}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{OC(O)C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{OC(O)OC}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{C(O)C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C(O)C}_{7\sim 11}$ アラルキル、 $\text{C(O)OC}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C(O)OC}_{7\sim 11}$ 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 、 $\text{NH(C}_{1\sim 6}\text{)アルキル}$ ）、 $\text{N(C}_{1\sim 6}\text{)アルキル}_2$ 、 $\text{NHC(O)C}_{1\sim 6}$ アルキル、および $\text{NHC(O)OC}_{7\sim 11}$ 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になって、カルボニル基を形成し；

m は 0、1 または 2 であり；

n は、出現ごとに、独立して、0、1 または 2 であり；

p は 0、1 または 2 であり；

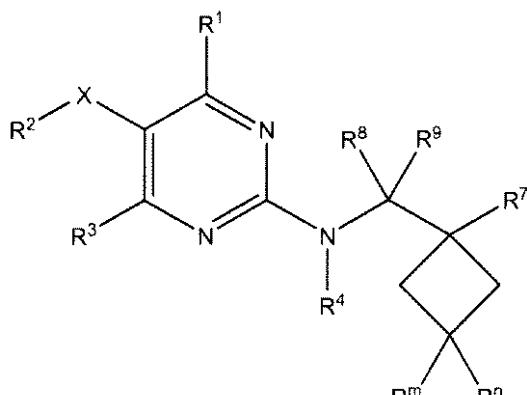
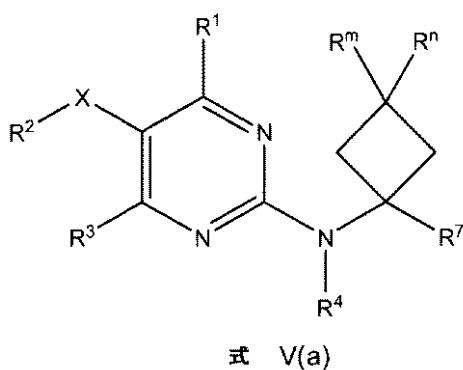
q は 0、1 または 2 である）

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

【請求項 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、請求項 2 2 に記載の組成物：

【化 1 0 3】



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 2 4】

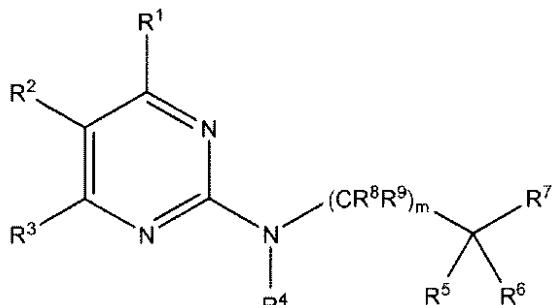
X が結合である、請求項 2 2 または 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記化学的実体が、式 X II (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) シクロプロチル) メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミドである、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) シクロプロチル) メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミドである、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)

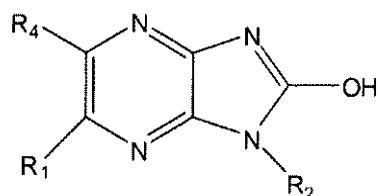
横隔膜骨格筋線維の機能、活動、効率、力、カルシウムに対する感受性、または疲労までの時間を増加させるための方法であって、該線維を有効量の骨格筋トロポニン活性化剤と接触させることを含む、方法。

(項目9)

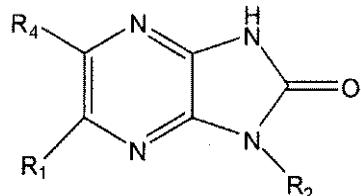
前記骨格筋が速骨格筋である、項目2または8に記載の方法。

(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、

R₁はアルケニルまたはアルキニルであり；

R₄は水素であり；

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

ただし、R₁はヘキサ-1-エニルでないものとする)

から選択される化学的実体である、項目1から9のいずれか一項に記載の方法

(項目11)

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

(項目12)

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

R₁がエチニルである、項目11に記載の方法。

(項目14)

R₂が3-ペンチル、4-ヘプチル、4-メチル-1-モルホリノペンタン-2-イル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-メトキシブタン-2-イル、1-アミノブタン-2-イル、および1-モルホリノブタン-2-イルから選択される、項目10から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

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

(項目18)

式Bの前記化合物が、

6 - エチニル - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 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 (3H) - オン；
 (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 (3H) - オン；

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

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

または薬学的に許容されるその塩から選択される、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。

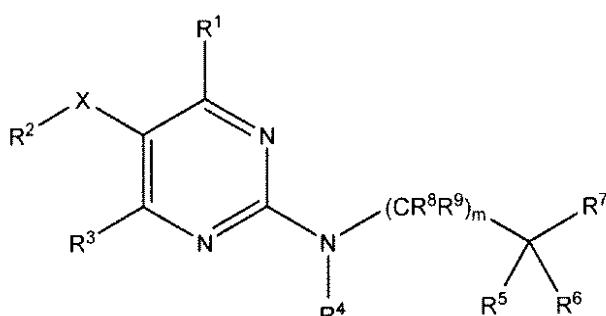
(項目 21)

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、C N、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、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 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、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 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 $(CH_2)_n5-10$ 員のヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5つの置換基で必要に応じて置換されており、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n3-8$ 員のヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリールおよび $(CH_2)_n5-10$ 員のヘテロアリール基のそれぞれが、1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されており：

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)O、 $C(O)NR^bR^c$ 、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_{1-6} 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：

R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキルおよびC₁ ~ 6 ハロアルキルから選択され；

または代わりに、R⁵ および R⁶ は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、C₃ ~₈ シクロアルキル、C₃ ~₈ シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルおよび 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、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁ ~₆ アルキルおよび C₁ ~₆ ハロアルキルから選択される 1、2、3、4 もしくは 5 つの置換基で必要に応じて置換されており：

R⁷ は、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 シクロアルケニル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルケニル、C₆ ~ 10 アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、これらはそれぞれ、ハロゲン、CN、オキソ、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(O)C(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₂ ~ 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、 $- (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_p C(O) (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p O (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p S (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p NR^d (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p C(O) O (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p OC(O) (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p NR^d C(O) (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p C(O) NR^d (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_p NR^d SO_2 (CH_2)_q -$ 、および $- (CH_2)_p SO_2 NR^d (CH_2)_q -$ 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になって、酸素、窒素および硫黄から選択される1個または複数のヘテロ原子を必要に応じて含有する、および1つまたは複数の二重結合を必要に応じて含有する、および1、2、3、4または5つの R^f 置換基で必要に応じて置換されている、5~6員環を形成し；

R^a は、出現ごとに、独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ 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あり；

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あり；

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_{1-6} 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になって、カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび3~8員のヘテロシクロアルキルから選択される基を形成し；

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

R^h は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、3~8員のヘテロシクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アラルキルおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、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、 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、 $NHC(O)C_{7-11}$ アラルキル、 $NHC(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $OC(O)C_{7-11}$ アラルキル、 $OC(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $OC(O)OC_{7-11}$ アラルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{7-11}$ アラルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OC_{7-11}$ アラルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから選択され、各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{7-11} アラルキル置換基は、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、および $NHC(O)OC_{7-11}$ アラルキルから選択される1、2または3つの置換基で必要に応じて置換されており；

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

mは0、1または2であり；

nは、出現ごとに、独立して、0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

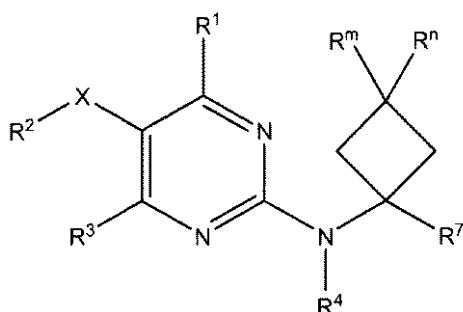
qは0、1または2である）

から選択される化学的実体である、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

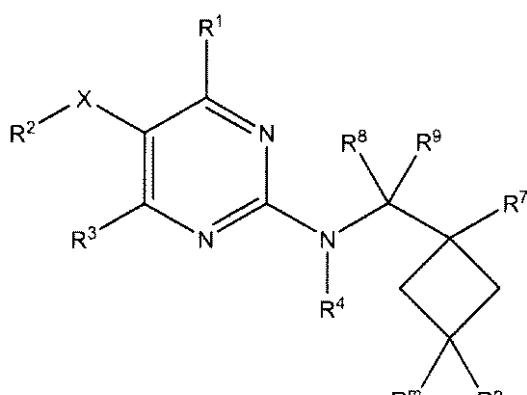
（項目23）

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

【化103】



式 V(a)



または

式 V(b)

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

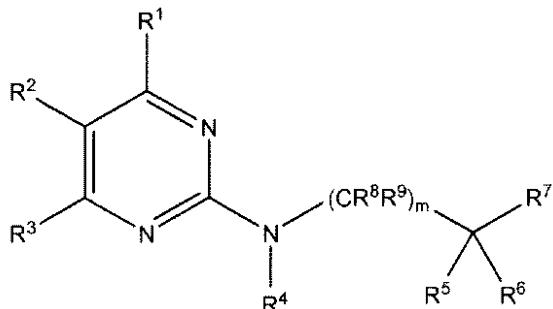
（項目24）

Xが結合である、項目22または23に記載の方法。

（項目25）

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

【化104】



式 XII(a).

（項目26）

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 22 に記載の方法。

(項目 27)

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 22 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。