

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-546915

(P2023-546915A)

(43)公表日 令和5年11月8日(2023.11.8)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 5/06 (2006.01)	C 0 7 K 5/06	4 C 0 8 4
C 0 7 D 207/16 (2006.01)	C 0 7 D 207/16	4 C 0 8 6
C 0 7 D 339/04 (2006.01)	C 0 7 D 339/04	4 C 2 0 6
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/385 (2006.01)	A 6 1 K 31/385	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全173頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-524275(P2023-524275)	(71)出願人	518104223
(86)(22)出願日	令和3年10月20日(2021.10.20)		アズーラ オフサルミックス エルティー
(85)翻訳文提出日	令和5年6月19日(2023.6.19)		ディー.
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/000723		イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ
(87)国際公開番号	WO2022/084747		ドゥロヤノヴ・ストリート 5
(87)国際公開日	令和4年4月28日(2022.4.28)	(74)代理人	110003797
(31)優先権主張番号	63/094,791		弁理士法人清原国際特許事務所
(32)優先日	令和2年10月21日(2020.10.21)	(72)発明者	ホームズ, イアン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		オーストラリア 3 0 0 0 ビクトリア州
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	メルボルン クイーン・ストリート 3 1
			レベル 9 シー／オー
		(72)発明者	アルスター, ヤイル
			イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ
		(72)発明者	ドゥロヤノヴ・ストリート 5 シー／オー
			バラッシュ, ヒラ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 眼障害を処置するための化合物および方法

(57)【要約】

本明細書には、マイボーム腺機能不全、眼瞼炎、ドライアイ疾患、ならびにその他の眼の前面における炎症性疾患および／または感染症を含む眼表面障害を、処置または予防するための組成物と方法が記載される。当該組成物と方法は、角質溶解活性、および抗炎症性またはその他望ましい活性を実証する角質溶解コンジュゲートを含む。当該組成物を眼瞼縁または周辺領域に局所投与することで、眼表面障害を抱える患者に治療利益が提供される。

【選択図】 図 1

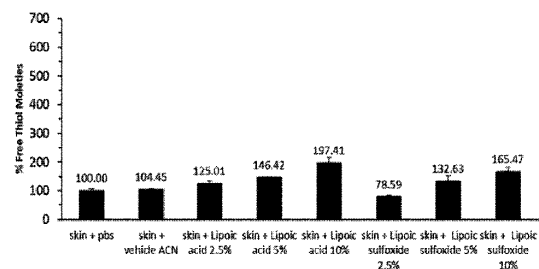


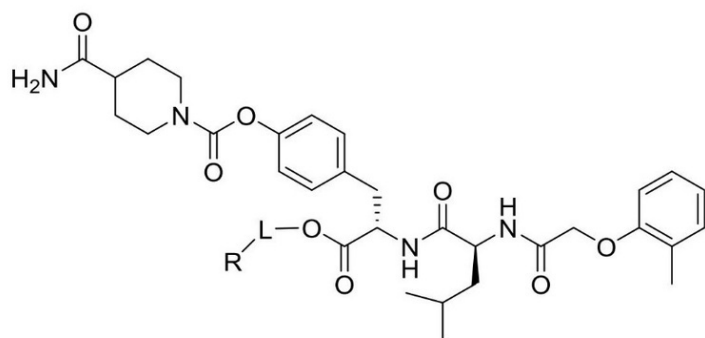
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) :

【化 1】



式 (Ia)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

式中、

L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ であり、

R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、
z は 1～6 であり、

R は、置換もしくは非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のアルキル、置換もしくは非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル（例えば、（例えば、オキソおよび／またはチオールでさらに置換される）アルキルで（N-）置換される）である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 2】

L が結合である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

L が、 $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ または $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

L が $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

L が $-(C=O)OCH(CH_3)-$ である、請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 6】

L が $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

L が $-O(C=O)OCH(CH_3)-$ である、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R が非置換アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-ブチル）で

50

【請求項 9】

【請求項 10】

10

【請求項 1 1】

20

【請求項 1 2】

R が、

【化 2】



40

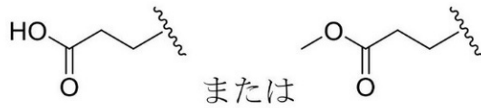
50

。

【請求項 1 3】

R が、

【化 3】



である、請求項 1 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物

10

。

【請求項 1 4】

R が置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、チオアルキル、アミノ、カルボン酸、C₁ - C₆ アルキル、アセトアミド、チオール、オキソ、および任意選択で置換された（例えば、N 結合）ヘテロシクロアルキル（例えば、カルボン酸により任意選択で置換される）からなる群から選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 1 5】

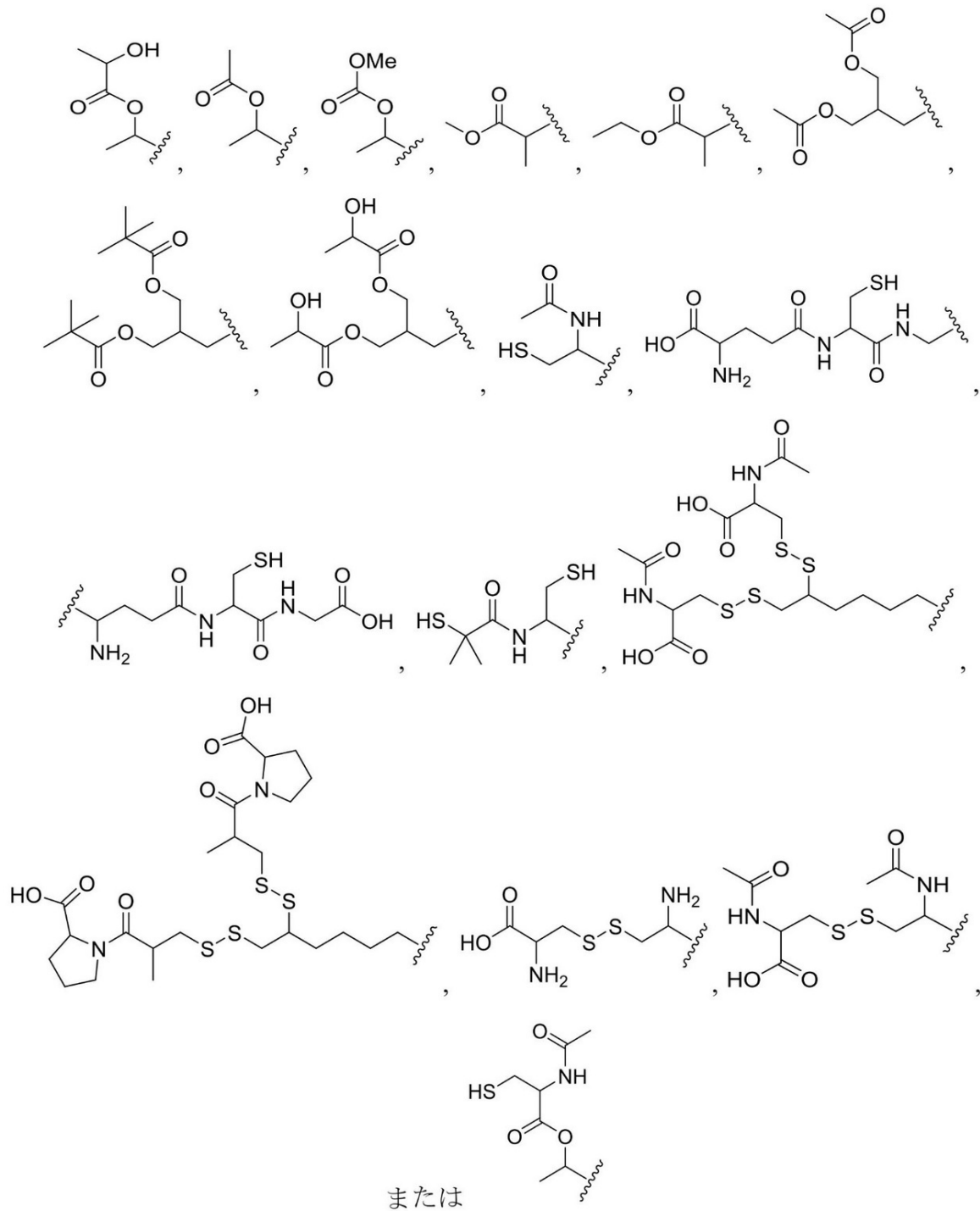
R が、

30

40

50

【化 4】

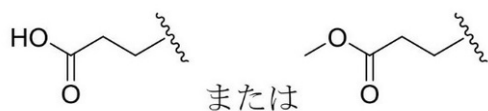


である、請求項 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 6】

R が、

【化 5】



である、請求項 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

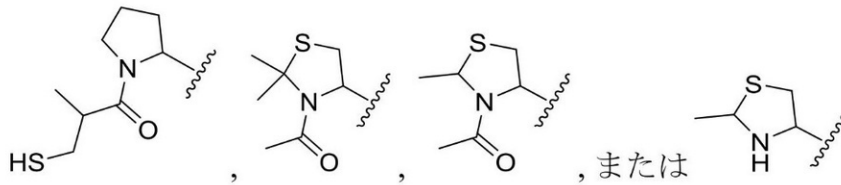
【請求項 1 7】

R が、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、（例えば、オキソおよび／またはチオールでさらに置換される）アルキルで N 置換される）である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 8】

R が、

【化 6】



10

である、請求項 1 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 9】

R が、

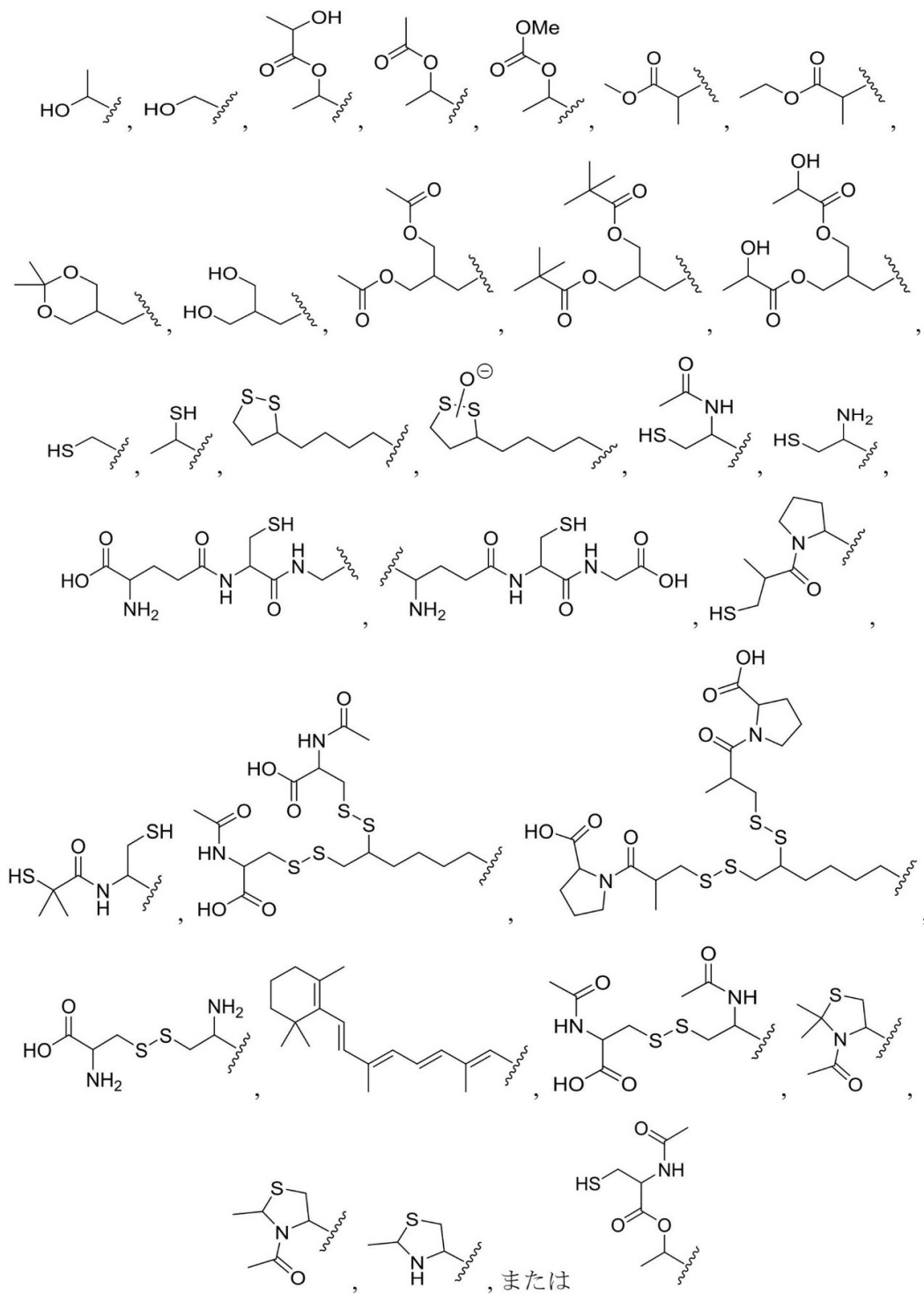
20

30

40

50

【化 7】



である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

R が、

【化 8】



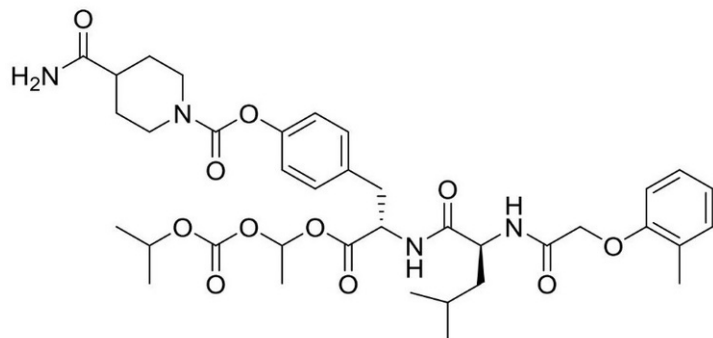
である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 1】

前記化合物が、構造：

10

【化 9】



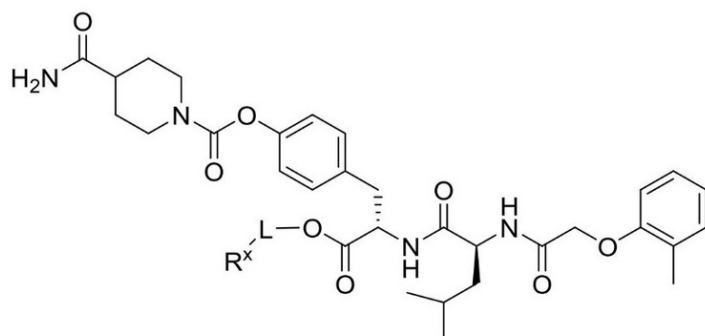
20

を有する化合物以外であることを前提とする、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 2】

式 (I b)：

【化 10】



30

式 (Ib)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

40

L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ であり、

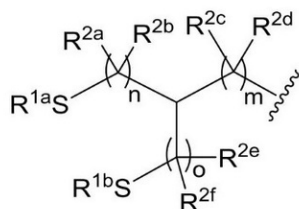
R⁸とR⁹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、C₃-C₅シクロアルキルであり、またはR⁸とR⁹は、それらが結合される原子と一体となってC₃-C₅シクロアルキルを形成し、

z は 1 ~ 6 であり、

R^x は、

50

【化 1 1】



であり、

R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、

10

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）であり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{2a} と R^{2b} 、 R^{2c} と R^{2d} 、もしくは R^{2e} と R^{2f} のうちいずれか 1 つは、それらが結合される原子と一体となって、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

20

m は、 $1 \sim 10$ の整数であり、

n と o は、それぞれ独立して、 $0 \sim 3$ の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 3】

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} が、それぞれ独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである、請求項 2 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

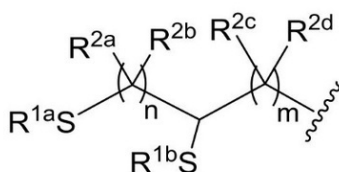
【請求項 2 4】

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ H である、請求項 2 2 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

o が 0 であり、 R^x が、

【化 1 2】



40

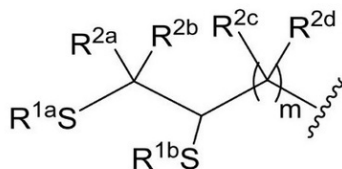
である、請求項 2 2 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 6】

o が 0 であり、 n が 1 であり、 R^x が、

50

【化 1 3】



である、請求項 22 から 25 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

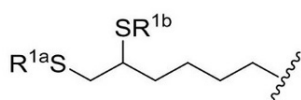
【請求項 27】

m が 3 ～ 5 の整数である、請求項 22 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

R^x が、

【化 1 4】



であり、

式中、

R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、-H または -SR^{1c} であり、

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、-SH、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、-COOH で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C₁ - C₃ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である、

請求項 22 から 27 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

R^{1a} が -H もしくは -SR^{1c} であり、R^{1b} が -SR^{1c} であり、または R^{1a} が -SR^{1c} であり、R^{1b} が -H もしくは -SR^{1c} である、請求項 22 から 28 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

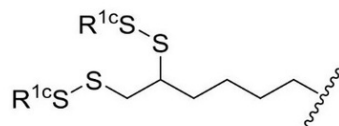
【請求項 30】

R^{1a} と R^{1b} がそれぞれ -SR^{1c} である、請求項 22 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 31】

R^x が、

【化 1 5】



であり、

式中、

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）

10

20

30

40

50

のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である、

請求項30に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項32】

R^{1a} と R^{1b} が、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルである（例えば、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）、請求項22から31のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項33】

R^{1a} と R^{1b} が、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）の（チオール）ラジカル、チオ乳酸（TLac）の（チオール）ラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）の（チオール）ラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）の（チオール）ラジカル、システイン（Cys）の（チオール）ラジカル、グルタチオン（GSH）の（チオール）ラジカル、カプトプリル（Cap）の（チオール）ラジカル、およびブシラミン（Buc）の（チオール）ラジカルからなる群から選択される、請求項22から32のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項34】

前記ラジカルが、 $[Lac-Lac] \cdot$ 、 $[Lac-NAC] \cdot$ 、 $[Cys-Cys] \cdot$ 、 $[dHLip-NAC-NAC] \cdot$ 、 $[dHLip-NAC] \cdot$ 、 $[dHLip-Cap-Cap] \cdot$ 、 $[dHLip-Cap] \cdot$ 、 $[dHLip-Cys-Cys] \cdot$ 、 $[dHLip-Cys] \cdot$ 、 $[dHLip-Lipox-Lipox] \cdot$ 、 $[dHLip-Lipox] \cdot$ 、またはそれらのあらゆる組合せを含む、請求項32または33に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

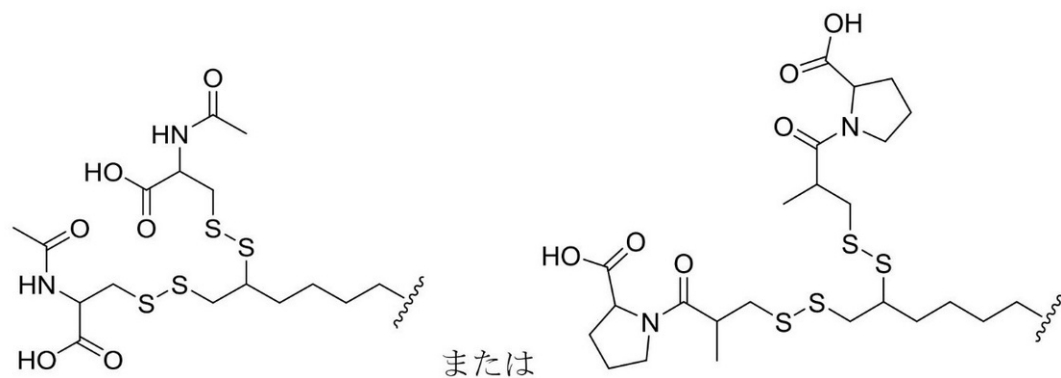
【請求項35】

R^{1a} と R^{1b} が、それぞれ独立して、 $-H$ 、あるいは

40

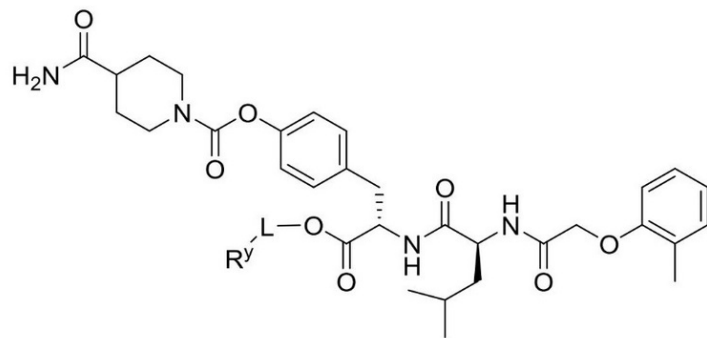
50

【化 1 7】



式 (I c) :

【化 1 8】



式 (Ic)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

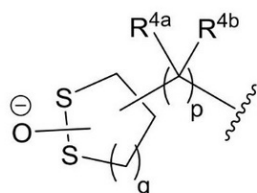
L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ であり、

R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、
z は 1～6 であり、

R^y は、

20

【化 1 9】



30

であり、

R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキルであり、

p は、1～10の整数であり、

q は、1～3の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 8】

q が 1 である、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 3 9】

q が 1 であり、p が 3～5の整数である、請求項 3 7 から 3 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 0】

R^{4a} と R^{4b} が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである、請求項 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 1】

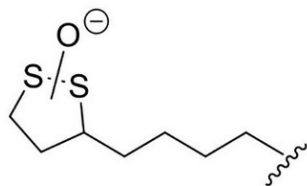
R^{4a} と R^{4b} が、それぞれ H である、請求項 3 7 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

50

【請求項 4 2】

R^yが、

【化 2 0】



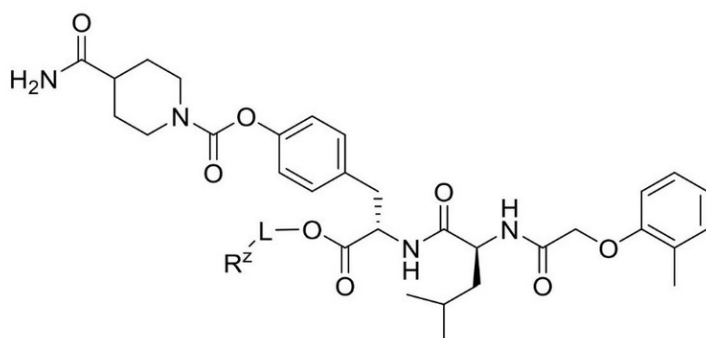
10

である、請求項 3 7 から 4 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 3】

式 (I d) :

【化 2 1】



20

式 (Id)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

式中、

30

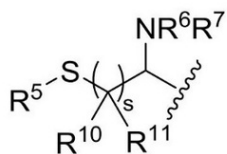
L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ であり、

R⁸とR⁹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、C₃-C₅シクロアルキルであり、またはR⁸とR⁹は、それらが結合される原子と一体となってC₃-C₅シクロアルキルを形成し、

z は 1 ~ 6 であり、

R^z は、

【化 2 2】



40

であり、

R⁵は、 $-SR^{1c}$ であり、

R^{1c}は、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置

50

換基で置換される)、または置換もしくは非置換(例えば、直鎖もしくは分岐鎖)のヘテロアルキル(例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、およびC₁ - C₃アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の(ヘテロアルキル)置換基で置換される)であり、

R⁶とR⁷は、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキルであり、

R¹⁰とR¹¹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃ハロアルキル、C₁ - C₃アルコキシ、C₃ - C₅シクロアルキルであり、またはR¹⁰とR¹¹の2つは、それらが結合される原子と一体となってC₃ - C₅シクロアルキルを形成し、

sは、1 ~ 10の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項44】

R⁶とR⁷が、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル(例えば、オキソにより任意選択で置換されたC₁ - C₃アルキル)である、請求項43に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項45】

R⁶とR⁷が、Hである、請求項43から44のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項46】

R¹⁰とR¹¹が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₃アルキル、またはC₁ - C₃ハロアルキルである、請求項43から45のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項47】

R¹⁰とR¹¹が、それぞれHである、請求項43から46のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項48】

sが1 ~ 3である、請求項43から47のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項49】

R⁵が、

10

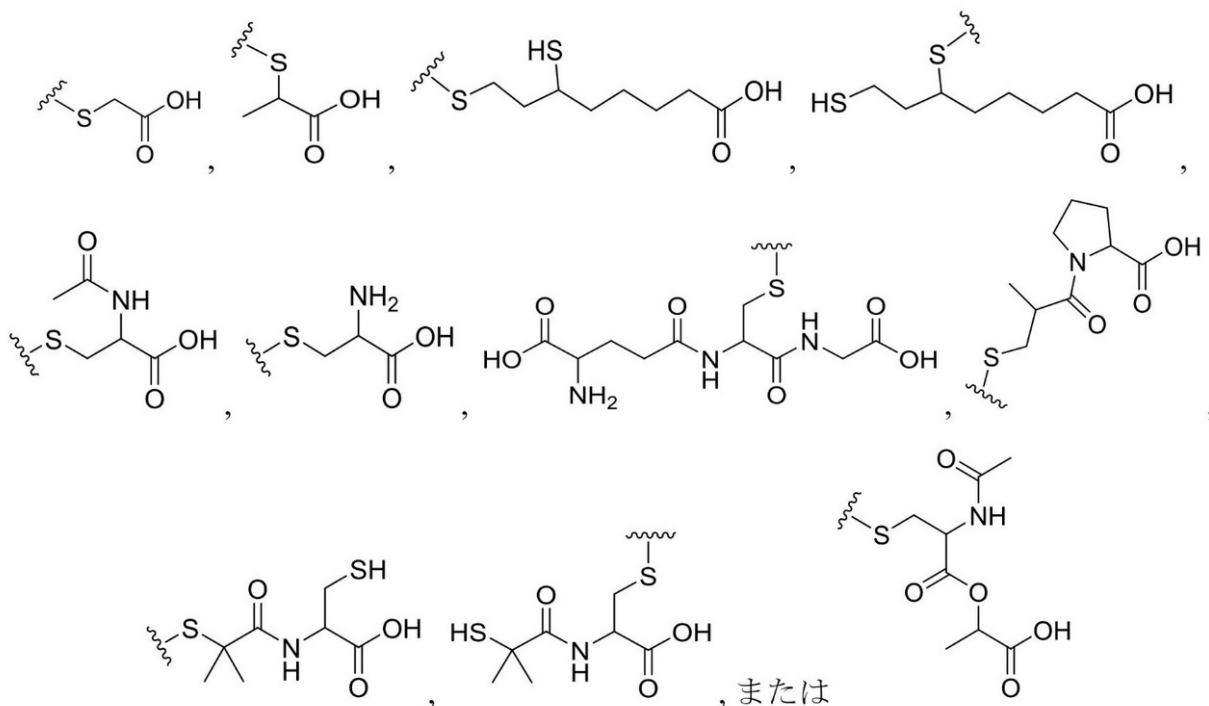
20

30

40

50

【化 2 3】



10

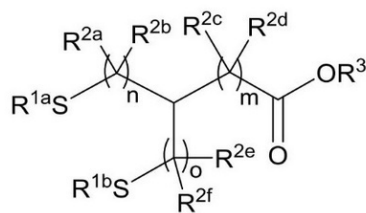
20

である、請求項 43 から 48 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 50】

式 (II) :

【化 2 4】



式 (II)

30

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、 R^{1a} と R^{1b} のいずれかまたは両方は、 $-SR^{1c}$ であり、

40

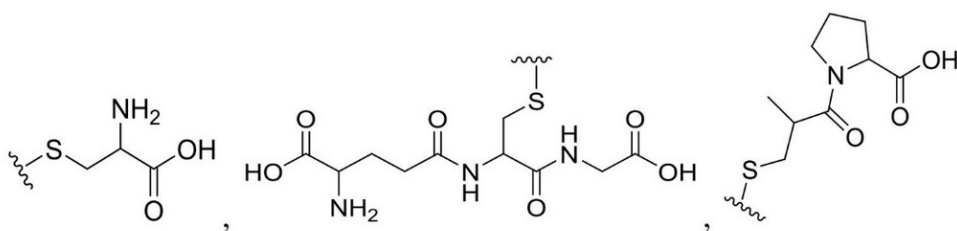
R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）であり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ独立して、 H

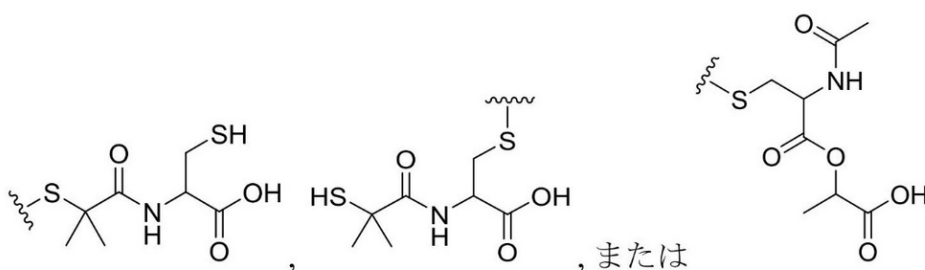
50

【化 2 5】

10

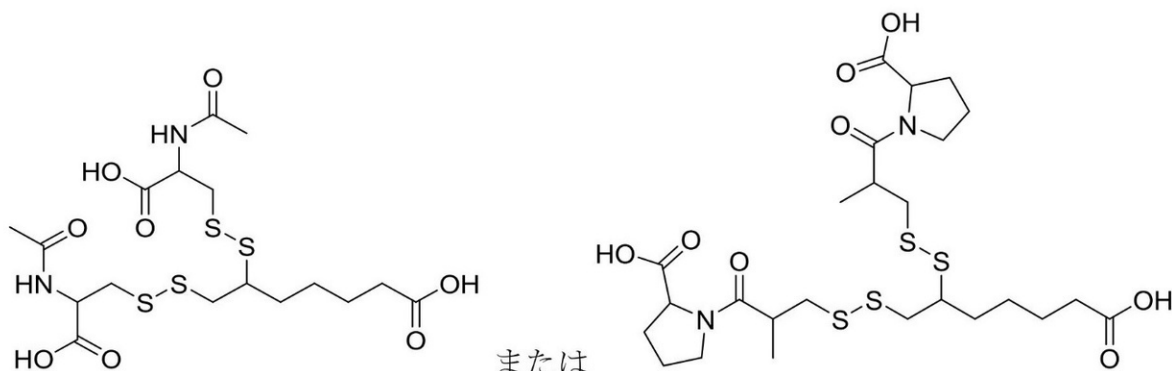


20



30

【化 2 6】



または

40

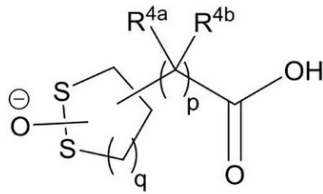
50

塩、エステル、もしくは溶媒和物である、請求項 50 から 51 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 53】

式 (III) :

【化 27】



式 (III)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

式中、

R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキルであり、

p は、1～10の整数であり、

q は、1～3の整数である、

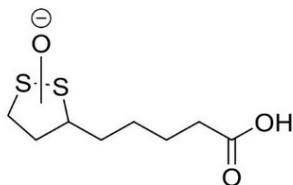
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 54】

前記化合物が、

【化 28】



30

あるいはそのあらゆる立体異性体形態、または前述のうちいずれかの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 53 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2020年10月21日出願の米国仮出願第63／094,791号に基づく利益を主張するものであり、その内容は全体を参照することで本明細書に援用される。

40

【背景技術】

【0002】

乾性角結膜炎に関連する眼炎症が原因で涙液産生が抑えられると推定される患者の涙液産生を増大するために、レスタシス（0.05%シクロスポリンA、Allergan）が米国食品医薬品局（FDA）により承認された。Xiidra（登録商標）（lifitegrast点眼液）5%は、ドライアイ疾患（DED）の徴候および症状を適応症とする。

【発明の概要】

【0003】

50

本明細書中のある実施形態では、化合物、医薬（例えば眼用）組成物、および処置方法が提供される。特異的な実施形態では、本明細書で提供される処置方法は、眼および／もしくは眼周囲の適応症または異常の処置を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物もしくは化合物により、または組成物もしくは化合物を用いて処置される眼および／もしくは眼周囲の適応症または異常は、多因子性の病因および／または相互作用を有する適応症または異常である。本明細書中のある実施形態では、眼またはその周囲（例えば、眼表面、眼瞼辺縁や眼瞼内面といった眼瞼など）に投与されたときなどに多因子性の有効性を有する化合物（および当該化合物を含む組成物）が提供される。

【0004】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、（例えば、眼または皮膚の）炎症または過角化症を処置する方法が提供される。

【0005】

ある実施形態では、本明細書に提供される方法は、マイボーム腺機能不全（MGD）を処置する方法に関する。

【0006】

現在、MGDの処置に有用な承認薬物（*pharmacological agents*）は存在していない。マイボーム腺上の導管上皮の過角化から生じる末端管閉塞はマイボーム腺機能不全（MGD）の背後にある中枢機構であるという認識は、MGDの有効な処置が管閉塞の回復および腺内容物の除去を必要とすることを実証する臨床経験と一貫している（Nicholsらによる、2011；Laneらによる、2012；Blackieらによる、2015）。温湿布および熱／機械デバイス（例えばLipiflow）は、末端管閉塞を回復させるためにマイボーム腺の内部温度をマイバムの正常融点（32℃～40℃）より上に上昇させるという試みに使用されている（Laneらによる、2012）。残念なことに温湿布は、融点が40℃超の場合がある重度の閉塞された腺に対してこのような利益を達成することができない。現行のマイボーム腺の角化閉塞を取り除くための技術として、物理的除去方法（例えばデブリドマンおよび腺プロービング）も挙げられるが、患者に大きな痛みが伴う。

【0007】

MGDの期間に続き、眼表面に様々な段階の炎症性または細菌性疾患が観察され、その理由は、マイボーム腺閉塞は、分泌腺におけるマイバムのうっ滞による腺のさらなる劣化（Knop, IOVS, 2011）、腺閉塞による機械的圧力と応力、ならびに細菌性リパーゼ、毒性媒介物質、および／または炎症性媒介物質の下流放出に関連する細菌増殖の増加を含む、一連の事象を引き起こすおそれがあるからである。これらの要因はすべて、腺が放出し得るマイバムの質および／または量を低下させるおそれがあるので、結膜組織、角膜組織、および眼瞼組織の慢性機械的損傷を生じさせ、さらには組織損傷および炎症性媒介物質の放出を引き起こすことになる。このため、多くのMGD患者は、結膜、角膜、涙腺、眼瞼、または杯細胞に影響を及ぼして、医学的ニーズが満たされていないドライアイ症候群または眼瞼炎などの併発状態を引き起こす炎症性疾患も有している。

【0008】

例えば文献では、後部眼瞼炎およびMGDという用語はあたかも同義であるかのように使用されているが、これらの用語は交換可能ではない。後部眼瞼炎は後部眼瞼縁の炎症状態を説明するものであり、これに対し考えられ得る1つの原因はMGDである。その最初期段階で、MGDは、後部眼瞼炎の臨床徴候の特徴に関連しない場合がある。この段階では、影響を受けた個体は徴候的な可能性があるが、あるいは無症状の可能性もあり、その状態は亜臨床的とみなされる。MGDが進行すると、症状が発症し、マイバムの発現性および質の変化や、眼瞼縁の発赤といった眼瞼縁徴候が、さらに視認可能となる場合がある。この時点で、MGD関連の後部眼瞼炎が存在すると言われている。

【0009】

本明細書中のある実施形態では、角化症（例えば、MGDなどにおける眼瞼角化症、眼表面角化症、および／または腺の詰まり）、微生物浸潤／感染症（例えば、細菌浸潤／感

10

20

30

40

50

染症)、および／または炎症(角化症に関連する、または関連しない炎症)に関連する眼科(または皮膚科)障害を処置する方法が提供される。ある例では、皮膚ならびに／または眼(および／もしくは周囲の組織／皮膚)の障害は、差動的に診断するのが困難であり、および／または複数の病因を有する。例えばいくつかの例では、(1)炎症のみ、(2)角質溶解活性に関連する炎症、(3)角質溶解活性(例えば、角化症を誘導する)と微生物浸潤の両方に関連する炎症、(4)角質溶解活性であるが炎症および／もしくは微生物浸潤なし、またはその他の様々な組合せを鑑別するのは困難であり得る。いくつかの例では、本明細書で提供される化合物および組成物は、鑑別診断(例えば、同様の症状スコアなどが原因で困難な場合がある)を必要とすることなく、このような眼科および／または皮膚科適応症に使用できる。さらに、多くの眼科のおよび／または皮膚科障害は、炎症、微生物浸潤、角質溶解活性、またはそれらの様々な組合せといった複数の病因に関与する。その結果、本明細書に記載されるものなど、多数の病因を標的とする治療薬は、根底にある疾病(例えば、角質溶解活性および／または微生物浸潤)と、炎症やドライアイなどの症状の両方を標的とすることなどにより、治療利益をもたらすのに有益である。

10

【0010】

そのため本明細書には、多因子性病因を有する異常があるものなど、眼科(例えば眼周囲)または皮膚科障害を処置するための化合物、組成物、方法、および製剤が提供される。特異的な実施形態では、眼科障害の非限定的な例として、MGD、ドライアイ、ならびに関連する炎症性および細菌性疾患などの表面障害が挙げられる。

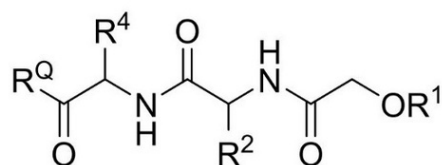
20

【0011】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式(I)：

【0012】

【化1】



式(I)

30

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物(例えば、または立体異性体)が提供される。

【0013】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 は置換または非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-\text{L}^a - \text{R}^{4x}$ であり、 L^a は、結合、アルキレン、またはヘテロアルキレンであり、 R^{4x} は存在しないか、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{Q} は、 $-\text{L}' - \text{D}$ である。いくつかの実施形態では、 D は角質溶解薬(例えば、またはそのラジカル)である。いくつかの実施形態では、 L' は(例えば、加水分解可能な)リンカーである。

40

【0014】

いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、結合、オキソ、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、ハロ、任意選択で置換されたアルキル(アルキルエニル)、任意選択で置換されたヘテロアルキル(ヘテロアルキルエニル)、ジスルフィド、エステル、およびアミドからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、

50

任意選択で置換されたアルキル（アルキレン）または任意選択で置換されたヘテロアルキル（ヘテロアルキレン）である。いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、任意選択で置換されたアルキル（アルキルエニル）、および任意選択で置換されたヘテロアルキル（ヘテロアルキルエニル）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたアルキル（アルキレン）または任意選択で置換されたヘテロアルキル（ヘテロアルキレン）である。

【0015】

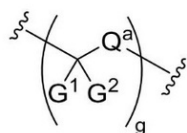
いくつかの実施形態では、 L' は、オキソ、ならびにアルキルおよびヘテロアルキルのうち1つまたは複数で置換されるアルキル（アルキレン）である。いくつかの実施形態では、アルキルまたはヘテロアルキルは、1つもしくは複数のハロ、アルキル、またはハロアルキルで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルまたはヘテロアルキルは、1つもしくは複数のアルキルまたはハロアルキルで置換される。いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、ハロ、 $(C=O)$ 、 $-(C=O)$ アルキル、 $-(C=O)$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)O$ アルキル、 $-(C=O)O$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)S-$ 、 $-(C=O)S$ アルキル、 $-(C=O)S$ ヘテロアルキル、アルキレン、またはヘテロアルキレンから選択され、アルキル、ヘテロアルキル、アルキレン、またはヘテロアルキルは、それぞれ独立して、任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)$ アルキル、 $-(C=O)$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)O$ アルキル、 $-(C=O)O$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)S$ アルキル、 $-(C=O)S$ ヘテロアルキル、アルキレン、またはヘテロアルキレンから選択され、アルキル、ヘテロアルキル、アルキレン、またはヘテロアルキルは、それぞれ独立して任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、 $-O-$ 、 $(C=O)$ 、 $-(C=O)$ アルキル、 $-(C=O)$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)O$ アルキル、 $-(C=O)O$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)O$ アルキル $O-$ 、 $-(C=O)O$ ヘテロアルキル $O-$ 、 $-(C=O)S-$ 、 $-(C=O)S$ アルキル、 $-(C=O)S$ ヘテロアルキル、アルキレン、およびヘテロアルキレンを含む。いくつかの実施形態では、 L' は、 $-O-$ 、 $-(C=O)$ アルキル、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)O$ アルキル、および／または $-(C=O)O$ アルキル $O-$ を含む。いくつかの実施形態では、 L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ独立して、 $-O-$ 、 $(C=O)$ アルキル、 $-(C=O)$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)O$ アルキル、 $-(C=O)O$ ヘテロアルキル、 $-(C=O)O$ アルキル $O-$ 、 $-(C=O)$ ヘテロアルキル $O-$ 、 $-(C=O)S$ アルキル、 $-(C=O)S$ ヘテロアルキル、アルキレン、およびヘテロアルキレンから選択される。いくつかの実施形態では、 L' は、 $-O-$ 、 $-(C=O)$ アルキル、 $-(C=O)O$ アルキル、および／または $-(C=O)O$ アルキル $O-$ を含む。

【0016】

いくつかの実施形態では、リンカーは、式(A)：

【0017】

【化2】



式(A)

10

20

30

40

50

の構造を含み、
式中、

Q^a は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または任意選択で置換されたアミノであり、

G^1 と G^2 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、またはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルは任意選択で置換され、

g は、1～20である。

【0018】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(A)の1より多くのリンカーを含む。いくつかの実施形態では、 Q^a は、結合または $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 Q^a は $-O-$ であり、 G^1 と G^2 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルは任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 Q^a は、結合または $-O-$ であり、 G^1 はそれぞれ水素であり、 G^2 は、それぞれ独立してアルキルまたはハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 Q^a は、結合または $-O-$ であり、 G^1 はそれぞれ水素であり、 G^2 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 Q^a は、結合または $-O-$ であり、 G^1 と G^2 は、それぞれ水素である。いくつかの実施形態では、 Q^a は $-O-$ であり、 G^1 はそれぞれ水素であり、 G^2 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 Q^a は $-O-$ であり、 G^1 と G^2 は、それぞれ水素である。

10

【0019】

いくつかの実施形態では、 g は、1～20である。いくつかの実施形態では、 g は、1～10である。いくつかの実施形態では、 g は、1～5である。いくつかの実施形態では、 g は2である。いくつかの実施形態では、 g は1である。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、 g は1または2であり、 Q^a は結合であり、 G^1 はそれぞれ水素であり、 G^2 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 g は1または2であり、 Q^a は結合であり、 G^1 と G^2 は、それぞれ水素である。いくつかの実施形態では、 g は1または2であり、 Q^a は $-O-$ であり、 G^1 はそれぞれ水素であり、 G^2 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 g は1または2であり、 Q^a は $-O-$ であり、 G^1 と G^2 は水素である。

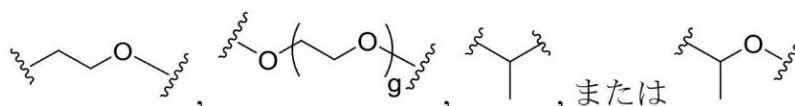
30

【0021】

いくつかの実施形態では、リンカーは、1つもしくは複数の結合、 $-O-$ 、メチレン、

【0022】

【化3】



を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、 g は、1～20である。いくつかの実施形態では、 g は、1～10である。いくつかの実施形態では、 g は、1～8である。いくつかの実施形態では、 g は、1、2、3、4、5、6、7、または8である。

40

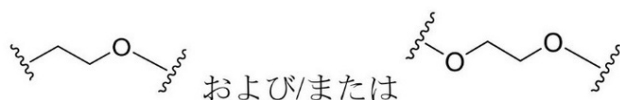
【0024】

いくつかの実施形態では、リンカーは、

【0025】

50

【化 4】



のうち 1 つまたは複数を含む。

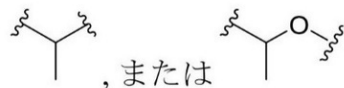
【0 0 2 6】

いくつかの実施形態では、リンカーは、結合、メチレン、

【0 0 2 7】

10

【化 5】



を含む。

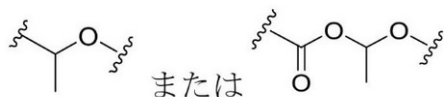
【0 0 2 8】

いくつかの実施形態では、リンカーは、

【0 0 2 9】

20

【化 6】



を含む。

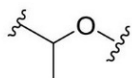
【0 0 3 0】

いくつかの実施形態では、リンカーは、

【0 0 3 1】

30

【化 7】



を含む。

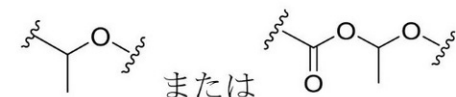
【0 0 3 2】

いくつかの実施形態では、リンカーは、

【0 0 3 3】

【化 8】

40



である。

【0 0 3 4】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれのリンカーも、本明細書で提供される分子の残部に結合されてケタールを形成する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれのリンカーも、本明細書で提供される分子の残部に結合されてエステルを形成する。

【0 0 3 5】

50

いくつかの実施形態では、Dは、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含む（例えば、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）。

【0036】

いくつかの実施形態では、Dは、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される。

【0037】

いくつかの実施形態では、Dは、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）のチオールラジカル、チオ乳酸（TLac）のチオールラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のチオールラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のチオールラジカル、システイン（Cys）のチオールラジカル、グルタチオン（GSH）のチオールラジカル、カプトプリル（Cap）のチオールラジカル、およびブシラミン（Buc）のチオールラジカルからなる群から選択される。

【0038】

いくつかの実施形態では、角質溶解薬の（例えば、チオール）ラジカルは、1つまたは複数の角質溶解基の（例えば、チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（例えば、チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、 $[Lac-Lac] \cdot$ 、 $[Lac-NAC] \cdot$ 、 $[Cys-Cys] \cdot$ 、 $[dihLip-NAC-NAC] \cdot$ 、 $[dihLip-NAC] \cdot$ 、 $[dihLip-Cap-Cap] \cdot$ 、 $[dihLip-Cap] \cdot$ 、 $[dihLip-Cys-Cys] \cdot$ 、 $[dihLip-Cys] \cdot$ 、 $[dihLip-Lipox-Lipox] \cdot$ 、および $[dihLip-Lipox] \cdot$ からなる群から選択される。

【0039】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）非置換もしくは置換のアルコキシ、（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）非置換もしくは置換のアルキル、（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）非置換もしくは置換のヘテロアルキル、または非置換もしくは置換のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Dは、非置換アルコキシである。いくつかの実施形態では、Dは、非置換アルキルである。

【0040】

いくつかの実施形態では、Dは、1つまたは複数の置換基で置換される置換アルキルであり、置換基は、それぞれ独立して、 $-OH$ 、任意選択で置換された C_1-C_6 アルコキシ（例えば、それぞれ独立して、オキソ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換される）、 $-SH$ 、任意選択で置換された（例えば、飽和）ヘテロシクロアルキル（例えば、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシド）、任意選択で置換された C_1-C_4 ヘテロアルキル（例えば、 $-NH$ （ $C=O$ ） C_1-C_4 アルキル）、置換または非置換の（例えば、不飽和）シクロアルキル（例えば、1つまたは複数の C_1-C_4 アルキルで置換される）、およびアミノからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0041】

いくつかの実施形態では、置換ヘテロシクロアルキルは、飽和されている（例えば、ジチオラニル、ジチオラニルスルホン、またはジチオラニルオキシド）。

【0042】

いくつかの実施形態では、Dは、1つまたは複数の置換基で置換される置換アルキルであり、置換基は、それぞれ独立して、 $-OH$ 、任意選択で置換された C_1-C_6 アルコキシ（例えば、それぞれ独立して、オキソ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換される）、 $-SH$ 、任意選択で置換された（飽和）ヘテロシクロアルキル（例えば、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシド）、任意選択で置換された C_1-C_4 ヘテロアルキル（例えば、 $-NH(C=O)$ C_1-C_4 アルキル）、およびアミノらなる群から選択される。

10

【0043】

いくつかの実施形態では、Dは、1つまたは複数の置換基で置換される置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルコキシであり、置換基は、それぞれ独立して、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 C_1-C_4 アルキルにより任意選択で置換される1,3-ジオキサニル）、 $-OH$ （例えば、1つまたは複数の $-OH$ で置換される置換された分岐鎖アルコキシ）、置換された不飽和シクロアルキル（例えば、1つまたは複数の C_1-C_4 アルキルで置換される）、および任意選択で置換された C_1-C_4 ヘテロアルキル（例えば、1つまたは複数の $-O(C=O)$ C_1-C_4 アルキルで置換される置換された分岐鎖アルコキシであり、 C_1-C_4 アルキルはさらに（例えば、 $-OH$ により）任意選択で置換される）からなる群から選択される。

20

【0044】

いくつかの実施形態では、Dは、任意選択で置換されたアルキル（例えば、それぞれ独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、および $-SH$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換される）で置換される、非置換または置換の（例えば、N置換）ヘテロシクロアルキルである。

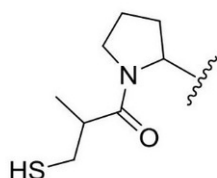
【0045】

いくつかの実施形態では、Dは、

【0046】

30

【化9】



を含む。

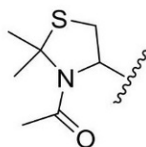
【0047】

いくつかの実施形態では、Dは、

40

【0048】

【化10】



を含む。

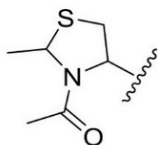
【0049】

50

いくつかの実施形態では、Dは、

【0050】

【化11】



を含む。

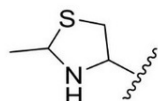
【0051】

10

いくつかの実施形態では、Dは、

【0052】

【化12】



を含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つもしくは複数の-C-O-C-を含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つもしくは複数のエステル、1つもしくは複数のカーボネート、1つもしくは複数のアミド、および／または1つもしくは複数のジスルフィドを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0055】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのカーボネートを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

30

【0056】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのエステルを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0057】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのエステルを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0058】

40

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのエステルと1つのカーボネートを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0059】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのエステルと1つのアミドを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0060】

いくつかの実施形態では、Dは、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのエステルと1つのアミドを含む、置換または非置換（例えば、直鎖ま

50

たは分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0061】

いくつかの実施形態では、Dは、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1または2つのアミドを含む置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0062】

いくつかの実施形態では、Dは、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1または2つのジスルフィドを含む置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0063】

いくつかの実施形態では、Dは、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1または2つのジスルフィドと1つのエステルとを含む、置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0064】

いくつかの実施形態では、Dは、1つまたは複数の置換基で置換される(例えば、直鎖または分岐鎖)非置換または置換のヘテロアルキルであり、置換基は、それぞれ独立して、チオアルキル(例えば、 $-\text{CH}_2\text{SH}$)、アミノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 C_1-C_4 アルキル、アセトアミド、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル(例えば、 COOH で置換されたN結合ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択される。

【0065】

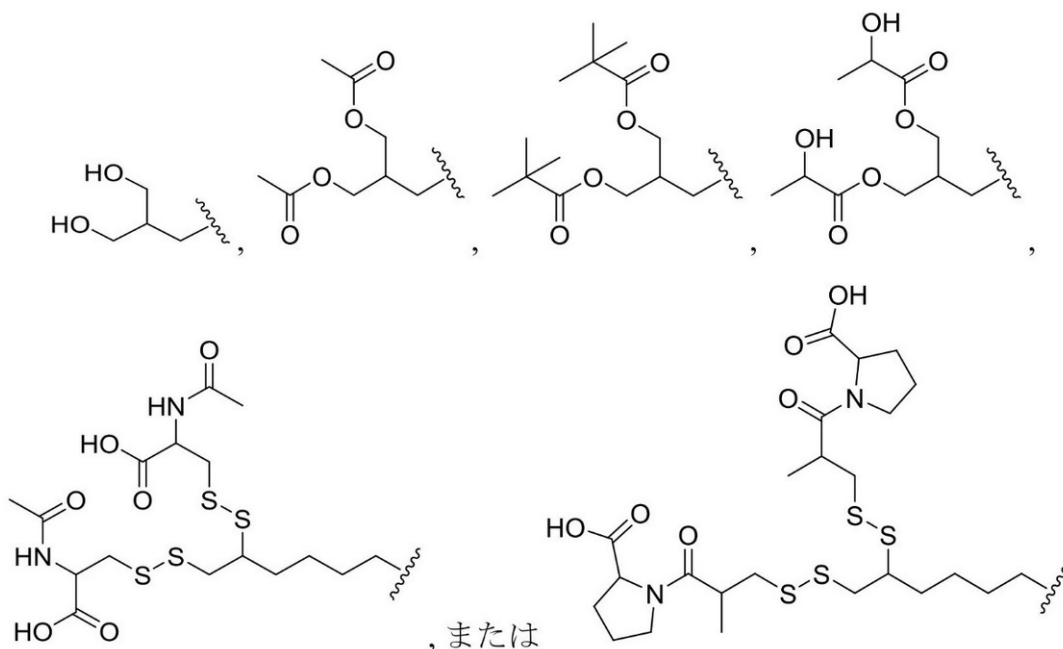
いくつかの実施形態では、Dは、置換された分岐鎖ヘテロアルキルである。

【0066】

いくつかの実施形態では、Dは、

【0067】

【化13】



を含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、Dは、 HOCH_2- 、 $\text{HOCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2-$ 、 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{HOCH}_2(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{HOCH}(\text{CH}_3)(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CO}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$

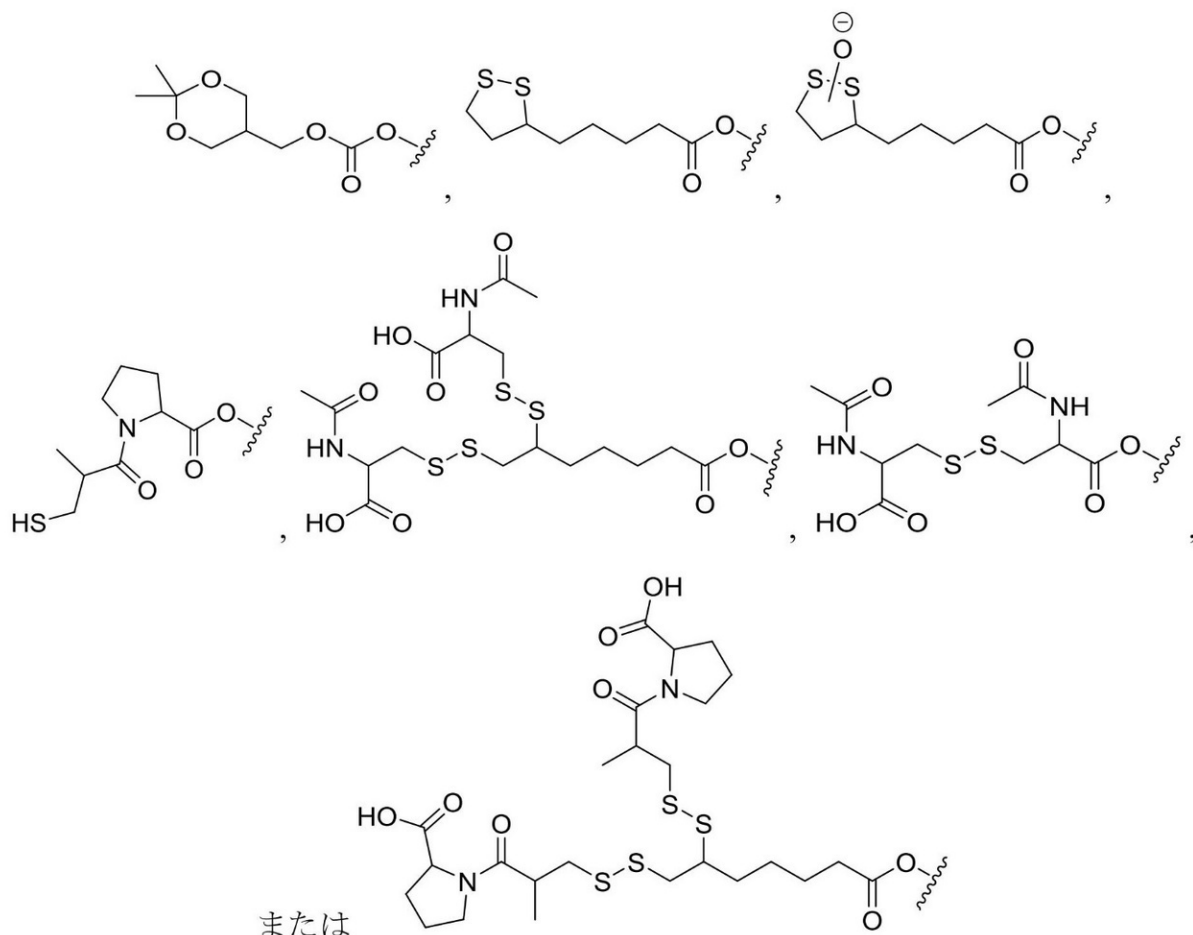
$(C=O)O-$ 、 $CH_3(C=O)O-$ 、 $CH_3CH_2(C=O)O-$ 、 $(CH_3)_2C(C=O)O-$ 、 $(CH_3)_3C(C=O)O-$ 、 $HOCH_2(C=O)O-$ 、 $HO(CH_3)CH(C=O)O-$ 、 $HO(CH_3)CH(C=O)O(CH_3)CH(C=O)O-$ 、 $CH_3(C=O)O(CH_3)CH(C=O)O-$ 、 $CH_3O(C=O)O(CH_3)CH(C=O)O-$ 、 $CH_3O(C=O)(CH_3)CHO(C=O)O-$ 、 $CH_3CH_2O(C=O)(CH_3)CHO(C=O)O-$ 、 $HOCH_2(HOCH_2)CHCH_2O(C=O)O-$ 、 $CH_3(C=O)OCH_2(CH_3(C=O)OCH_2)CHCH_2O(C=O)O-$ 、 $(CH_3)_3C(C=O)OCH_2((CH_3)_3C(C=O)OCH_2)CHCH_2O(C=O)O-$ 、 $HO(CH_3)CH(C=O)OCH_2(HO(CH_3)CH(C=O)OCH_2)CHCH_2O(C=O)O-$ 、 $HSCH_2(C=O)O-$ 、 $HS(CH_3)CH(C=O)O-$ 、 $HSCH_2(NH_2)CH(C=O)O-$ 、 $HSCH_2(CH_3(C=O)NH)CH(C=O)O-$ 、 $HOOC(NH_2)CHCH_2CH_2(C=O)NH(HSCH_2)CH(C=O)NHCH_2(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)CH(NH_2)CH_2CH_2(C=O)NHCH(CH_2SH)(C=O)NHCH_2COOH$ 、 $HS(CH_3)_2C(C=O)NH(SHCH_2)CH(C=O)O-$ 、 $HOOC(NH_2)CHCH_2SSCH_2CH(NH_2)(C=O)O-$ 、 $HSC H_2(CH_3(C=O)NH)CH(C=O)OCH(CH_3)(C=O)O-$ 、

10

【0069】

【化14】

20



30

40

を含む。

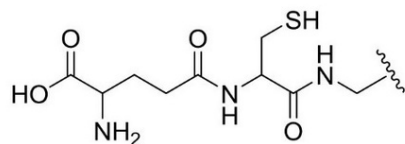
【0070】

いくつかの実施形態では、Dは、

【0071】

50

【化 1 5】



を含む。

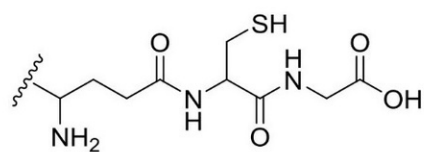
【 0 0 7 2】

いくつかの実施形態では、Dは、

10

【 0 0 7 3】

【化 1 6】



を含む。

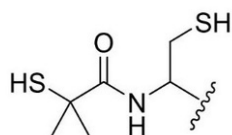
【 0 0 7 4】

20

いくつかの実施形態では、Dは、

【 0 0 7 5】

【化 1 7】



を含む。

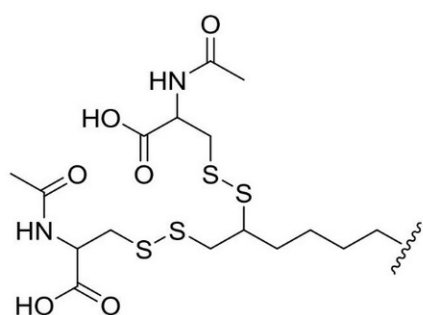
【 0 0 7 6】

30

いくつかの実施形態では、Dは、

【 0 0 7 7】

【化 1 8】



40

を含む。

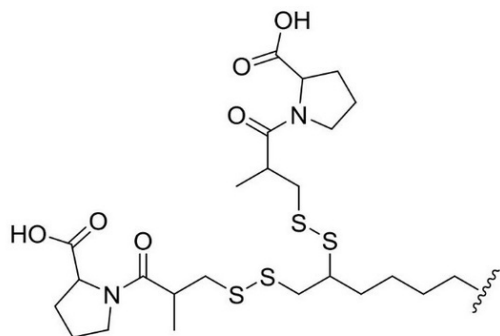
【 0 0 7 8】

いくつかの実施形態では、Dは、

【 0 0 7 9】

50

【化 1 9】



10

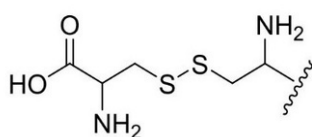
を含む。

【 0 0 8 0】

いくつかの実施形態では、Dは、

【 0 0 8 1】

【化 2 0】



20

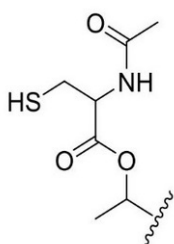
を含む。

【 0 0 8 2】

いくつかの実施形態では、Dは、

【 0 0 8 3】

【化 2 1】



30

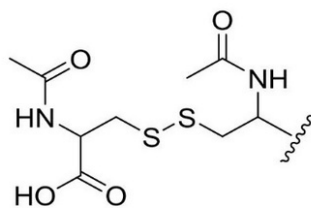
を含む。

【 0 0 8 4】

いくつかの実施形態では、Dは、

【 0 0 8 5】

【化 2 2】



40

を含む。

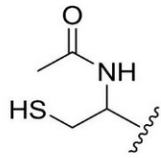
【 0 0 8 6】

いくつかの実施形態では、Dは、

50

【 0 0 8 7 】

【 化 2 3 】



を含む。

【 0 0 8 8 】

10

いくつかの実施形態では、D - L ' は、

【 0 0 8 9 】

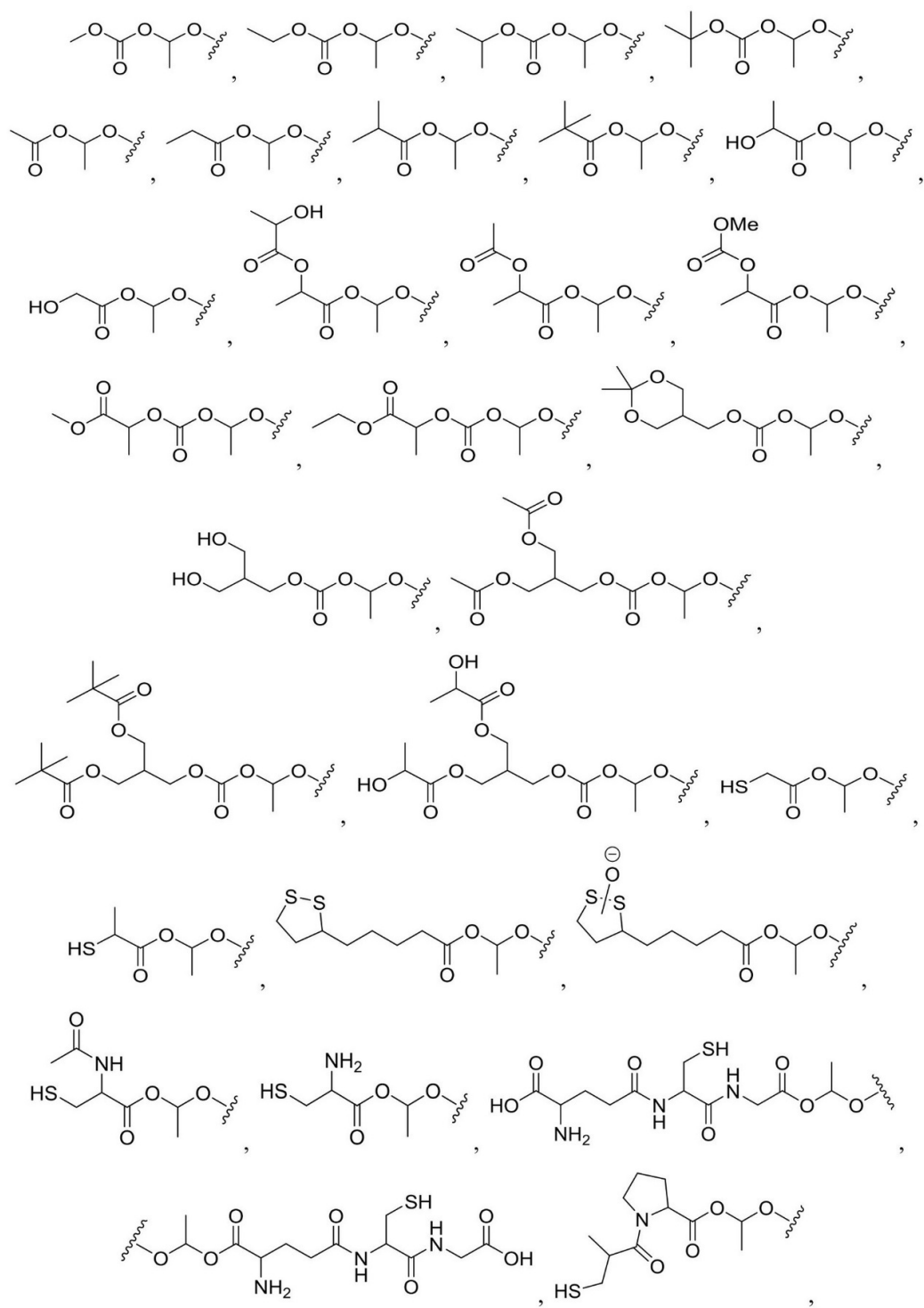
20

30

40

50

【化 2 4】



10

20

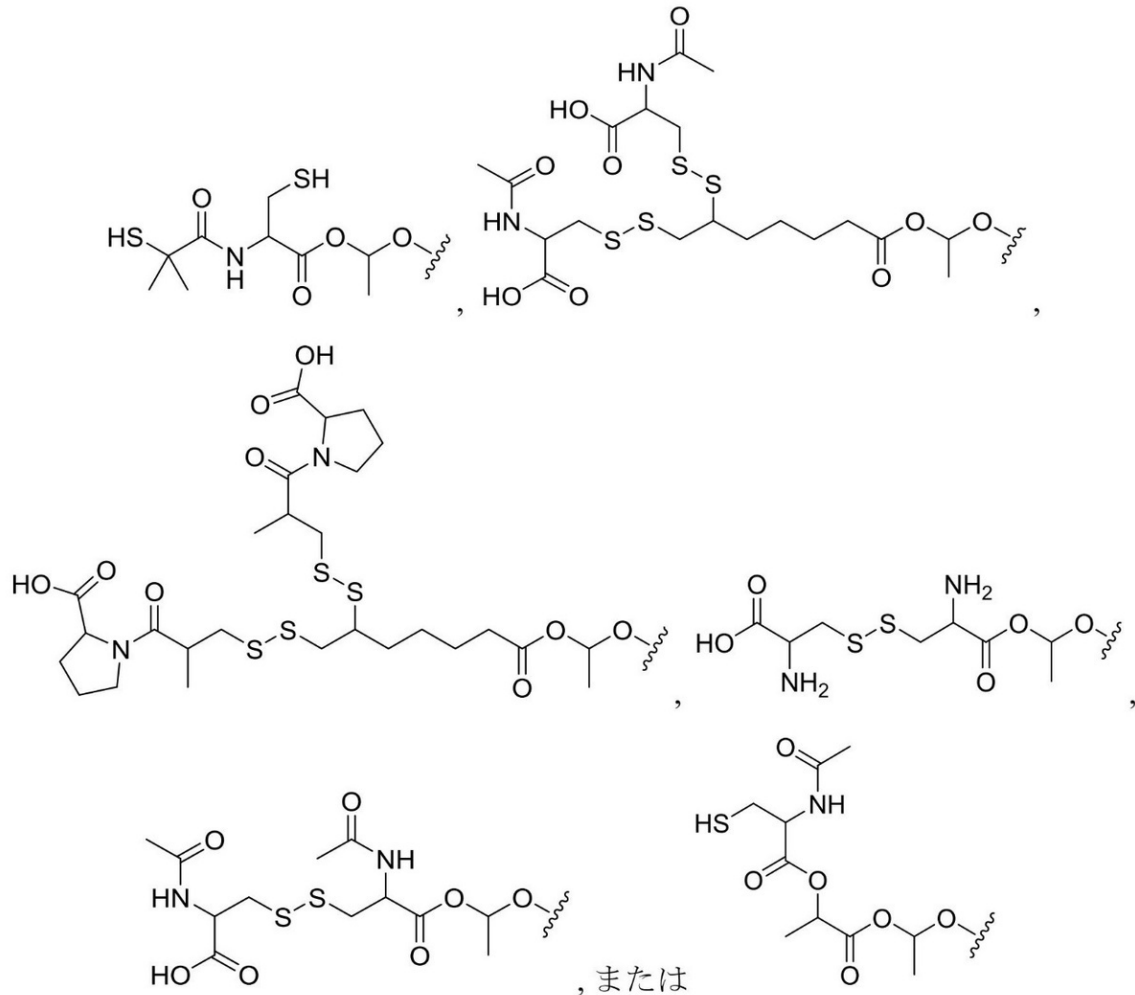
30

40

【0090】

50

【化 2 5】



である。

【0091】

いくつかの実施形態では、Dは「角質溶解薬」ラジカルであり、当該ラジカルは、放出、加水分解、またはその他の機構に際して、（例えば、眼瞼辺縁といった眼の中またはその周囲など、個体または患者に投与されると）活性角質溶解薬（例えば、カルボン酸および／またはチオール）を代謝するか、またはその他の方法で産生する。いくつかの例では、（例えば、加水分解またはその他の機構による）放出に際して、Dは複数の活性角質溶解薬を産生する。いくつかの例では、活性角質溶解薬は、-SH、-OH、COOH（またはCOO⁻）、またはジスルフィドのうち1つもしくは複数を含む。いくつかの実施形態では、活性角質溶解薬は、カルボン酸である。いくつかの実施形態では、活性角質溶解薬は、酢酸、グリコール酸、乳酸、リボ酸、ピバリン酸、イソ酪酸、酪酸、プロピオン酸、ギ酸、および炭酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、活性角質溶解薬は、チオールである。いくつかの実施形態では、活性角質溶解薬は、カルボン酸である。

【0092】

いくつかの実施形態では、角質溶解薬の1つまたは複数の基（例えば、チオール、ヒドロキシ、カルボン酸、アミド、またはアミン）は、（例えば、（例えば、オキソにより任意選択で置換される）任意選択で置換されたC₁-C₆アルキルで）保護されるか、または遮蔽される（masked）。いくつかの実施形態では、角質溶解薬の1つまたは複数のチオールは、アセチルで保護されるか、または遮蔽される。いくつかの実施形態では、角質溶解薬の1つまたは複数のアミンは、アセチルで保護されるか、または遮蔽される。いくつかの実施形態では、角質溶解薬の1つまたは複数のカルボン酸は、メチル、エチル

、プロピル、イソプロピル、もしくはターブチルで保護されるか、または遮蔽される。いくつかの実施形態では、角質溶解薬の1つまたは複数のカルボン酸は、エチルで保護されるか、または遮蔽される。

【0093】

いくつかの実施形態では、 L^a は、結合によりDに結合される。

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれのLもリンカーも、1つもしくは複数の置換または非置換のアルコキシ（例えば、ポリエチレングリコール（PEG））を含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれのLもリンカーも、式（B）：
 $-(CH_2CH_2O)_bX-$
 の構造を有する化合物を含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、Xは、結合または（C=O）である。いくつかの実施形態では、Xは結合である。いくつかの実施形態では、Xは（C=O）である。

【0097】

いくつかの実施形態では、bは、1～20の整数である。いくつかの実施形態では、bは、1～10の整数である。いくつかの実施形態では、bは、1～5の整数である。いくつかの実施形態では、bは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。いくつかの実施形態では、bは4である。いくつかの実施形態では、bは8である。

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれのLもリンカーも、式（B）の構造を有する化合物に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $-O(C=O)OCH(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態では、リンカーは $-CH(CH_3)O(C=O)O-$ であり、式（B）の構造を有する化合物に結合される。

【0099】

いくつかの実施形態では、リンカーは $-CH(CH_3)O(C=O)O-$ であり、 $-(CH_2CH_2O)_4(C=O)-$ に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは $-CH(CH_3)O(C=O)O-$ であり、 $-(CH_2CH_2O)_4-$ に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは $-CH(CH_3)O(C=O)O-$ であり、 $-(CH_2CH_2O)_8(C=O)-$ に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは $-CH(CH_3)O(C=O)O-$ であり、 $-(CH_2CH_2O)_8-$ に結合される。

【0100】

いくつかの実施形態では、式（B）の構造を有する化合物は、（例えば、本明細書中で別記されるような）本明細書で提供される角質溶解薬に結合される。いくつかの実施形態では、式（B）の構造を有する化合物は、（例えば、本明細書中で別記されるような）本明細書で提供される角質溶解薬の少なくとも一部に結合され、かつその少なくとも一部を含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、式（B）の構造を有する化合物は、（例えば、本明細書中で別記されるような）本明細書で提供されるRまたはR'に結合される。

【0102】

本明細書中の特定の例では、抗炎症性および／または抗微生物性部分（例えば、本明細書で提供される式の構造であってR'を差し引いたものを有する）と角質溶解部分（例えば、Dの構造で表される、および／またはその構造を有する）との組合せが提供される。特定の実施形態では、このような部分は、結合であるリンカーにより接続されるラジカルであり、角質溶解性部分は（1）抗炎症性と（2）1つまたは複数の活性角質溶解薬の両方を産生するために加水分解可能である。いくつかの実施形態では、このような部分は、

10

20

30

40

50

加水分解可能なリンカーにより接続されるラジカルであり、加水分解可能なリンカーは、
 (1) 抗炎症性と(2) 1つまたは複数の活性角質溶解薬の両方が(例えば、眼および/または皮膚への治療薬(例えば、局所)送達後など、*in vivo*で)放出されるように加水分解可能である。

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、第2のラジカル(例えば、式I(または本明細書で提供される他のいずれかの式)の第2のラジカル)とともに二量化される第1のラジカル(例えば、式I(または本明細書で提供される他のいずれかの式)の第1のラジカル)を含む。いくつかの実施形態では、式I(または本明細書で提供される他のいずれかの式)のラジカルはそれぞれ、その-SH基を介して二量化される(例えば、S-S結合を形成する)。

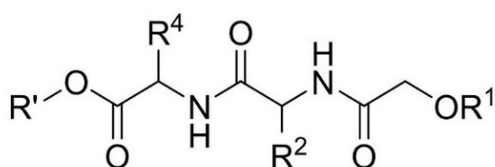
10

【0104】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式(I'):

【0105】

【化26】



式(I')

20

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物(例えば、または立体異性体)であって、
 式中、

R¹は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、任意選択で置換され、

R²は、置換または非置換のアルキルであり、

30

R⁴は-L^a-R^{4x}であり、L^aは、結合、アルキレン、またはヘテロアルキレンであり、R^{4x}は存在しないか、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R'は、少なくとも1つのオキソで置換されるアルキル、または少なくとも1つのオキソで置換されるヘテロアルキルであり、アルキルまたはヘテロアルキルはさらに任意選択で置換される、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0106】

いくつかの実施形態では、R¹は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R¹は置換アリールである。いくつかの実施形態では、R¹は、アルキルで置換されるフェニルである。いくつかの実施形態で、R¹は、メチルで置換されるフェニルである。

40

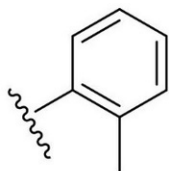
【0107】

いくつかの実施形態では、R¹は、

【0108】

50

【化 2 7】



である。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はイソブチルである。

10

【0110】

いくつかの実施形態では、 L^a は、アルキレンまたはヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^a はアルキレンである。いくつかの実施形態では、 R^{4x} は、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{4x} は、置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、任意選択で置換されたアリールーアルキルである。いくつかの実施形態では、 L^a はアルキルであり、 R^{4x} は置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 L^a はアルキルであり、 R^{4x} は置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 L^a はアルキルであり、 R^{4x} は置換アリール（例えば、任意選択で置換された（例えば、N結合）ヘテロシクロアルキルで置換される置換ヘテロアルキルで置換される）である。いくつかの実施形態では、 L^a はアルキルであり、 R^{4x} は置換アリールであり、アリールは、ホルムアミジル（formamidy l）でさらに置換されるN結合ヘテロシクロアルキルでさらに置換されるヘテロシクロアルキルで置換される。

20

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^1 は置換アリールであり、 R^2 は $C_1 - C_6$ アルキルであり、 L^a はアルキルであり、 R^{4x} は置換アリールである。

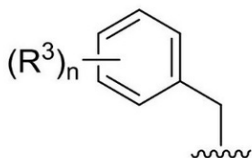
【0112】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、

30

【0113】

【化 2 8】



である。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は置換ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、任意選択で置換された（例えば、N結合）ヘテロシクロアルキルで置換される置換ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ホルムアミジルで置換されるN結合ヘテロシクロアルキルで置換される置換ヘテロアルキルである。

40

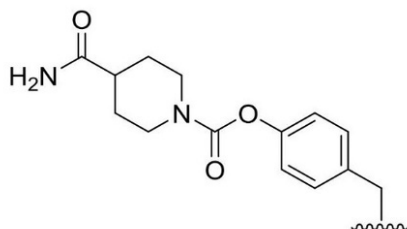
【0115】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【0116】

50

【化 29】



である。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、 R^1 は置換アリールであり、 R^2 は C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 は、ホルムアミジルで置換されるN結合ヘテロシクロアルキルで置換される置換ヘテロアルキルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは、置換アルコキシで置換される。いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは1つまたは複数の置換基で置換され、置換基は、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換された C_1-C_6 アルコキシ、チオール、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アセトアミジル、置換または非置換（例えば、不飽和）のシクロアルキル、およびアミノからなる群から選択される。

20

【0119】

いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、1つまたは複数の置換基でさらに置換される C_1-C_6 アルコキシで置換され、置換基は、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換された C_1-C_4 アルコキシ（例えば、ヒドロキシルにより任意選択で置換される）、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、オキソ、ヒドロキシ、および／または C_1-C_4 アルキルにより任意選択で置換される C_1-C_4 アルコキシでさらに置換される C_1-C_6 アルコキシで置換される。いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、1つまたは複数のメチルで置換される1,3-ジオキサンで置換される。いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、ヒドロキシにより任意選択で置換される C_1-C_6 アルキル-アシルでさらに置換される C_1-C_6 アルコキシで置換される。いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、（例えば、1つまたは複数の C_1-C_4 アルキルで置換される）置換された不飽和シクロアルキルで置換される。

30

【0120】

いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、ヘテロシクロアルキル（例えば、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシド）で置換される。いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシドで置換される。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、 R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、置換アルコキシはオキソおよび1つまたは複数の他の置換基で置換され、他の置換基は、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_1-C_6 アルコキシ（例えば、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換された C_1-C_4 アルコキシ（例えば、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、および／または C_1-C_4 アルキルで

50

置換される)、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル(例えば1つまたは複数のメチルで置換される1,3-ジオキサン)、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたC₁-C₆アルキル-アシル(例えば、ヒドロキシにより任意選択で置換されるアシル)からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換される)、ヒドロキシ、チオール、ヘテロシクロアルキル(例えば、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシド)、アセトアミド、置換された不飽和シクロアルキル(例えば、1つまたは複数のC₁-C₄アルキルで置換される)、およびアミノからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、C₁-C₆アルコキシは1つまたは複数の置換基で置換され、置換基は、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換されたC₁-C₄アルコキシ(例えば、オキソ、ヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、および/またはC₁-C₄アルキルにより任意選択で置換される)、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル(例えば、1つまたは複数のメチルで置換される1,3-ジオキサン)、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたC₁-C₆アルキル-アシル(例えば、ヒドロキシにより任意選択で置換されるアシル)、および置換された不飽和シクロアルキル(例えば、1つまたは複数のC₁-C₄アルキルで置換される)からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシドである。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1つもしくは複数の-C-O-C-を含む置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

20

【0123】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1つもしくは複数のエステル、1つもしくは複数のカーボネート、1つもしくは複数のアミド、および/または1つもしくは複数のジスルフィドを含む、置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0124】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1つのカーボネートを含む置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0125】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1または2つのエステルを含む置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

30

【0126】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1つのエステルを含む置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0127】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1つのエステルと1つのカーボネートとを含む、置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1または2つのエステルと1つのアミドとを含む、置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0129】

いくつかの実施形態では、R'は、(例えば、(例えば、直鎖または分岐鎖)ヘテロアルキル鎖内に)1つのエステルと1つのアミドとを含む、置換または非置換(例えば、直鎖または分岐鎖)のヘテロアルキルである。

【0130】

50

いくつかの実施形態では、 R' は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのアミドを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0131】

いくつかの実施形態では、 R' は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのジスルフィドを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R' は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのジスルフィドと1つのエステルとを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、 R' は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシ、ヘテロシクロアルキル、チオール、チオアルキル、アミノ、およびカルボン酸からなる群から選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R' は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、置換された C_1-C_6 アルキルで置換され、 C_1-C_6 アルキルは、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されるヘテロアルキルで置換され、置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、カルボン酸、任意選択で置換されたN置換ピロリジニル（例えば、カルボン酸により任意選択で置換される）からなる群から選択される。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、 R' は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、ヘテロシクロアルキルで置換される。いくつかの実施形態では、 R' は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、1, 2-ジチオラン、1, 2-ジチオランオキシド、任意選択で置換されたジオキサン（例えば、1つまたは複数の C_1-C_6 アルキルにより任意選択で置換される）、（例えば、N置換）ピロリジン（例えば、（例えば、オキソ、チオール、および C_1-C_3 アルキルでさらに置換される）アルキルで置換される）、または置換（例えば、N結合）ピロリジン（例えば、カルボン酸で置換される）からなる群から選択される。

30

【0136】

いくつかの実施形態では、 R' は、置換された分岐鎖ヘテロアルキルである。

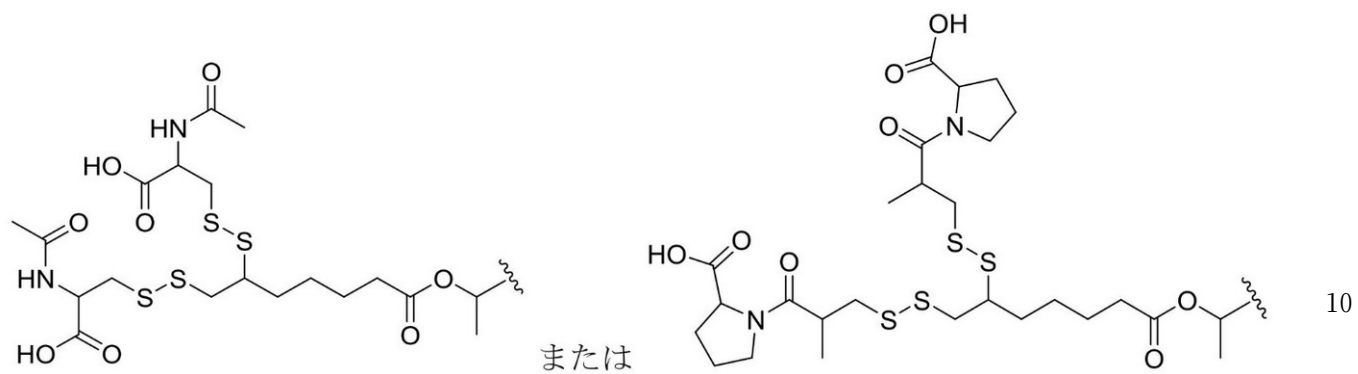
【0137】

いくつかの実施形態では、 R' は、

【0138】

40

【化 3 0】



10

である。

【 0 1 3 9】

いくつかの実施形態では、R' は、

【 0 1 4 0】

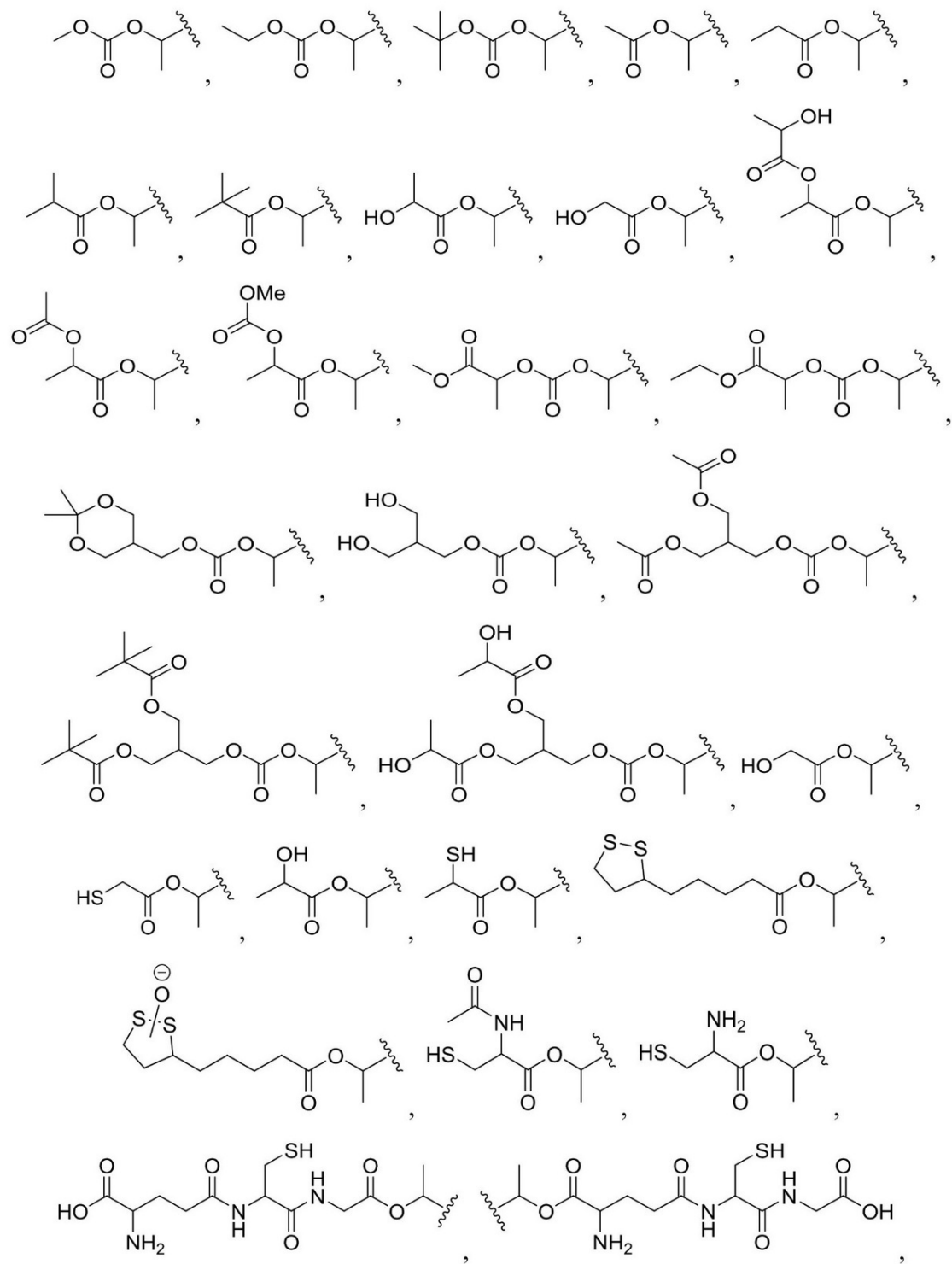
20

30

40

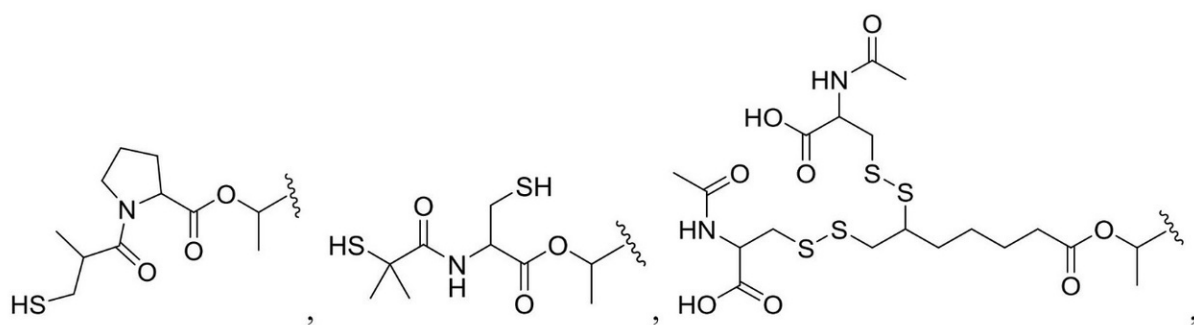
50

【化 3 1】

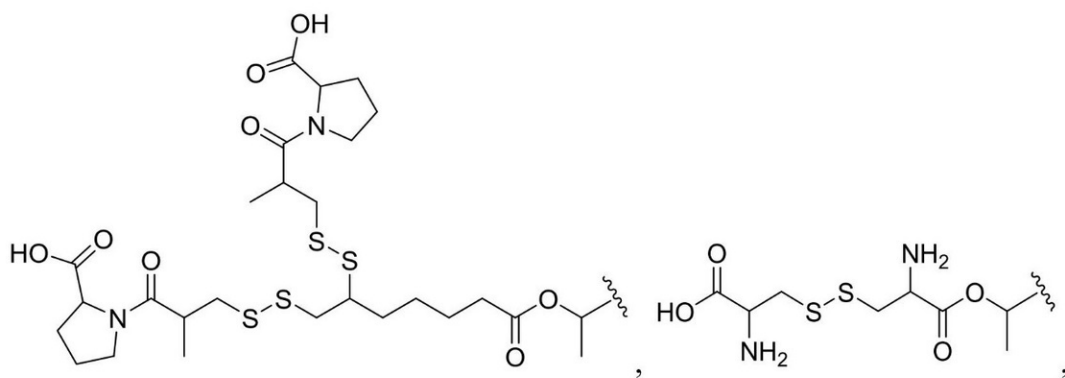


【0 1 4 1】

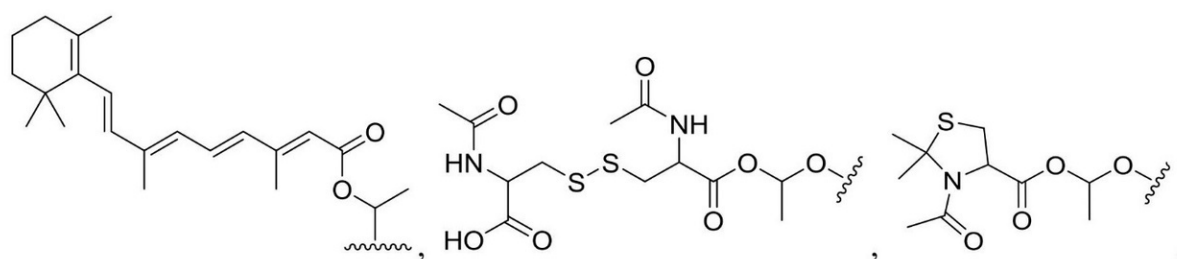
【化 3 2】



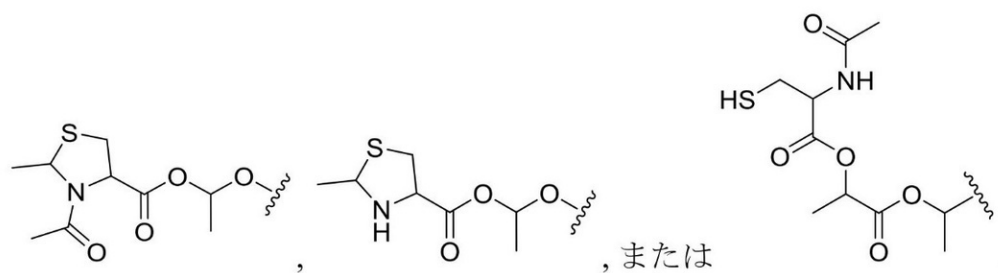
10



20



30



,または

である。

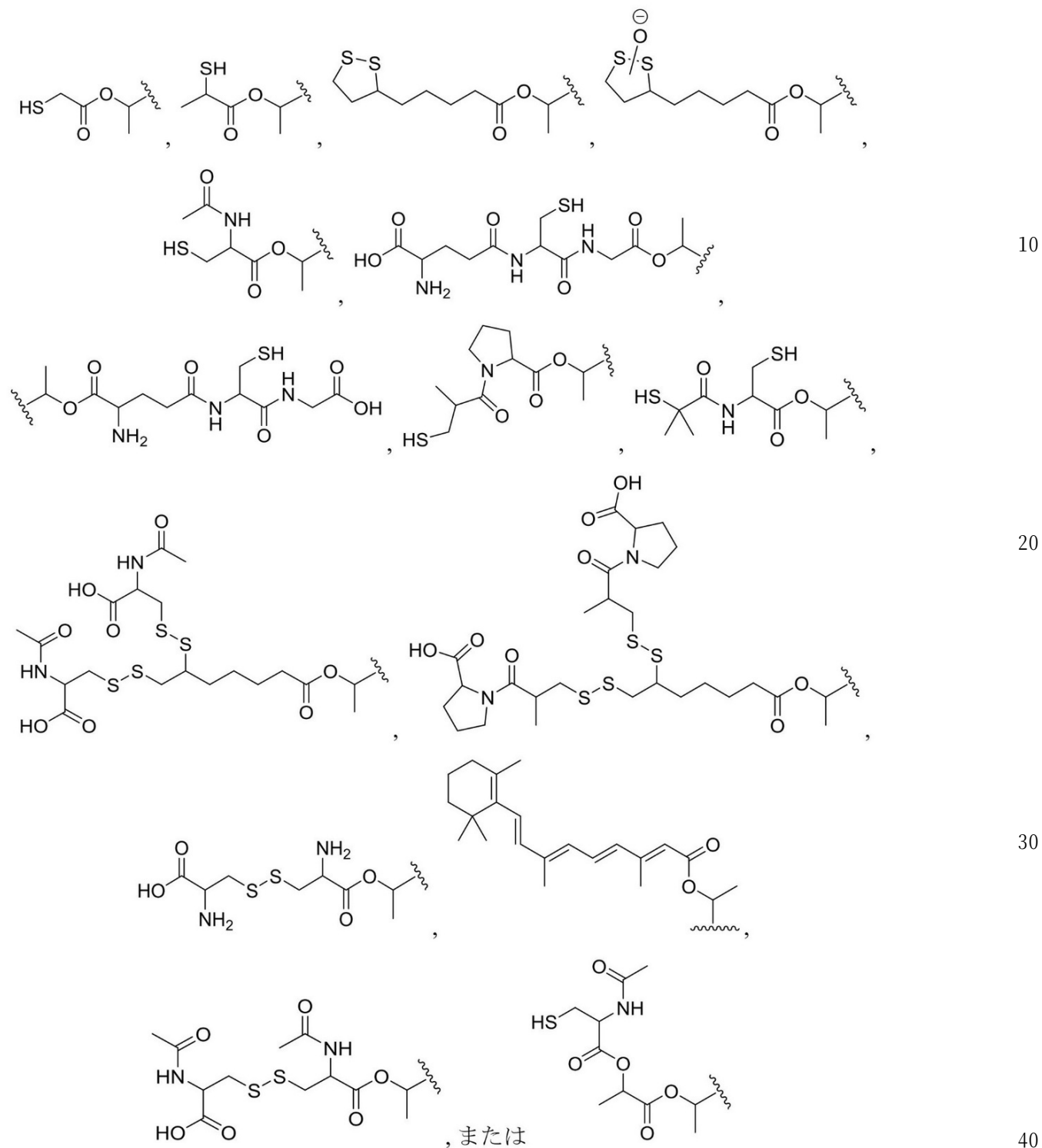
【0142】

いくつかの実施形態では、R'は、

【0143】

40

【化 3 3】



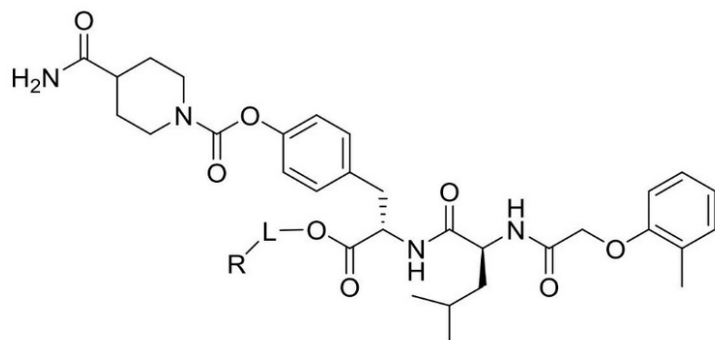
である。

【0144】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（I a）：

【0145】

【化 3 4】



式 (Ia)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）が提供される。

【0146】

いくつかの実施形態では、Lは、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、Lは、結合、 $-O(C=O)O(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)O(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、zは、1～6である。いくつかの実施形態では、Rは、置換もしくは非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のアルキル、置換もしくは非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル（例えば、（例えば、オキソおよびチオールでさらに置換される）アルキルで（N-）置換される）である。

20

【0147】

いくつかの実施形態では、Lは結合である。いくつかの実施形態では、Lは、 $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、Lは、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、zは、1～3である。いくつかの実施形態では、zは1である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はそれぞれHであり、 R^9 はそれぞれ C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はそれぞれHであり、 R^9 はそれぞれ CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は、それぞれHである。いくつかの実施形態では、zは1であり、 R^8 はHであり、 R^9 は、Hまたは CH_3 である。

30

【0148】

いくつかの実施形態では、Lは、 $-(C=O)OCH(CH_3)-$ である。

【0149】

いくつかの実施形態では、Lは、 $-O(C=O)OCH(CH_3)-$ である。

40

【0150】

いくつかの実施形態では、Rは、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルは1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換され、（アルキル）置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルコキシ、オキソ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、チオール、アセトアミド、置換された不飽和シクロアルキル（例えば、1つまたは複数の C_1-C_4 アルキルで置換される）、およびアミノからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Rは置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルは、オキソおよびヒドロキシま

50

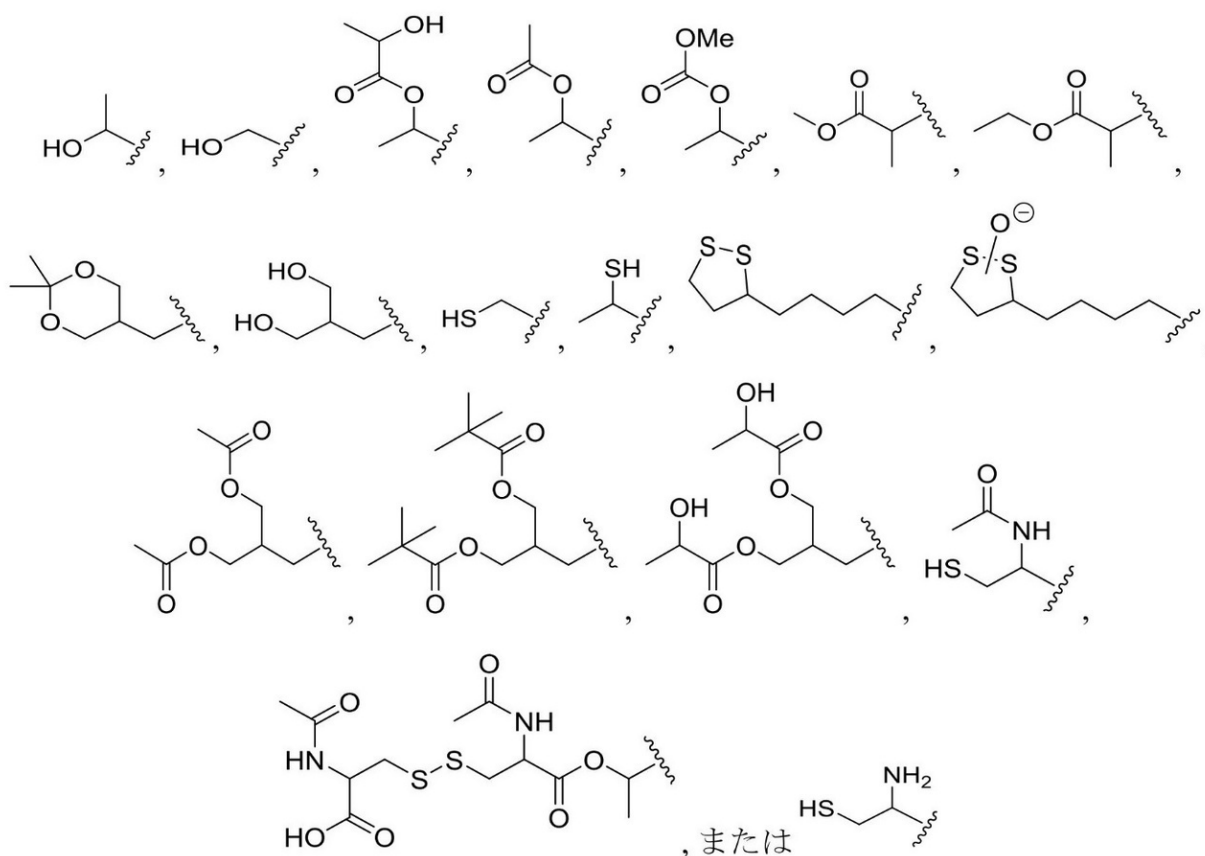
たはオキソおよび $C_1 - C_3$ アルコキシで置換される置換アルコキシで置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルは、オキソ、 $C_1 - C_4$ アルキル、および／またはヒドロキシによりさらに任意選択で置換されるアルコキシで置換される置換アルキルで置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルは、ジオキサン（例えば、メチルにより任意選択で置換される1,3-ジオキサニル）、ジチオラニル、またはジチオラニルオキシドで置換される置換ヘテロシクロアルキルで置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルは、（例えば、1つまたは複数の $C_1 - C_4$ アルキルで置換される）置換された不飽和シクロアルキルで置換される。

【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、Lは $-(C=O)OCH(CH_3)-$ であり、Rは

【 0 1 5 2 】

【化 3 5】



である。

【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態では、Rは置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、チオアルキル、アミノ、カルボン酸、C₁ - C₆ アルキル、アセトアミド、チオール、オキソ、および任意選択で置換された（例えば、N結合）ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Rは置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、カルボン酸で置換される置換（例えば、N結合）ヘテロシクロアルキルで置換される。

【0154】

いくつかの実施形態では、Rは置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、チオアルキル、アミノ、カルボン酸、 $C_1 - C_6$ アルキル、アセトアミド、チオール、オキソ、および任意選択で置換された（例えば、N結合）ヘテロシクロアルキル（例えば、カルボン酸により任意選択で置換される）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Rは置換された直鎖ヘテロアルキルであり、直鎖ヘテロアルキルは、チオアルキル、アミノ、およびカルボン酸で置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換された直鎖ヘテロアルキルであり、直鎖ヘテロアルキルは、チオアルキル、チオール、および $C_1 - C_4$ アルキルで置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換された分岐鎖ヘテロアルキルであり、分岐鎖ヘテロアルキルは、1つまたは複数のカルボン酸で置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換された分岐鎖ヘテロアルキルであり、分岐鎖ヘテロアルキルは、1つまたは複数の $C_1 - C_4$ アルキル、1つまたは複数のオキソ、および、カルボン酸で置換された1つまたは複数のN結合ピロリジンで置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換された直鎖ヘテロアルキルであり、直鎖ヘテロアルキルは、アミノおよびカルボン酸で置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換された直鎖ヘテロアルキルであり、直鎖ヘテロアルキルはチオアルキルで置換される。いくつかの実施形態では、Rは置換された直鎖ヘテロアルキルであり、直鎖ヘテロアルキルは、アセトアミドおよびカルボン酸で置換される。

10

20

【0155】

いくつかの実施形態では、Lは $-(C=O)OCH(CH_3)-$ であり、Rは、

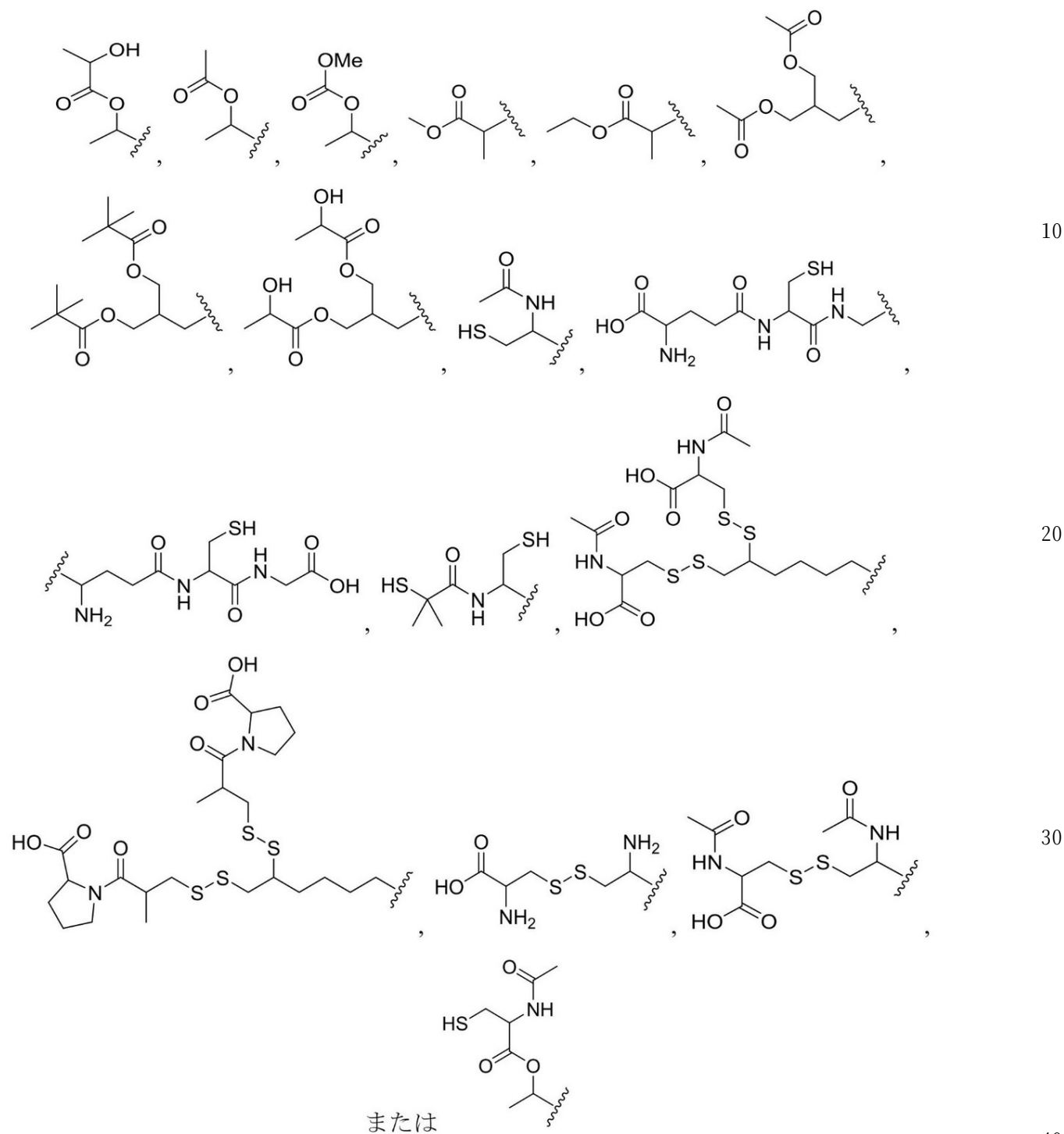
【0156】

30

40

50

【化 3 6】



である。

【0157】

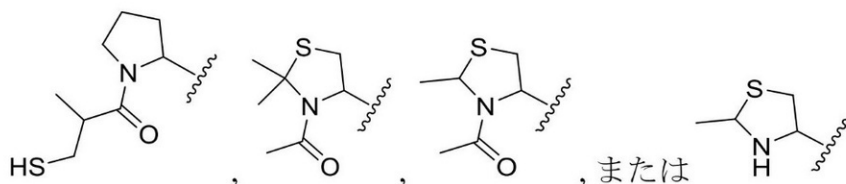
いくつかの実施形態では、Rは置換ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、オキソおよびチオールでさらに置換されるアルキルで置換されるN置換ヘテロシクロアルキルである。

【0158】

いくつかの実施形態では、Lは $-(C=O)OCH(CH_3)-$ であり、Rは、

【0159】

【化 3 7】



である。

【0160】

10

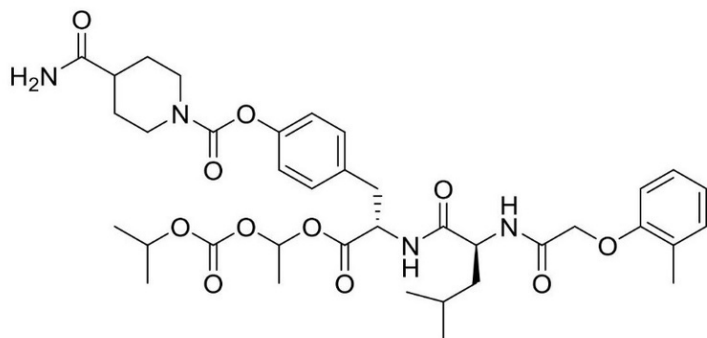
いくつかの実施形態では、Rは非置換アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-ブチル）である。いくつかの実施形態では、Lは $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ であり、Rは非置換アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-ブチル）である。

【0161】

いくつかの実施形態では、化合物は、構造：

【0162】

【化 3 8】



20

を有する化合物以外である。

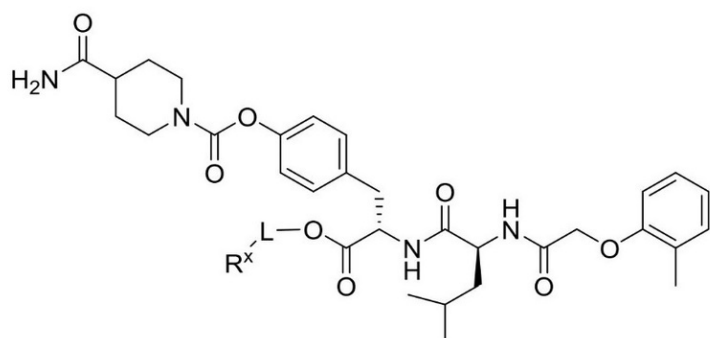
30

【0163】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (Ib)：

【0164】

【化 3 9】



40

式 (Ib)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）が提供される。

【0165】

いくつかの実施形態では、Lは、結合、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{OCR}^8\text{R}^9)_z-$ 、または

50

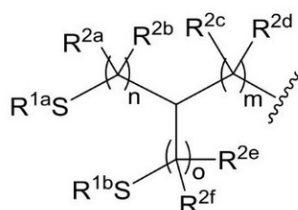
—(C=O)(OCR⁸R⁹)_z—である。いくつかの実施形態では、R⁸とR⁹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁—C₃アルキル、C₁—C₃ハロアルキル、C₁—C₃アルコキシ、C₃—C₅シクロアルキルであり、またはR⁸とR⁹は、それらが結合される原子と一体となってC₃—C₅シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、zは、1～6である。

【0166】

いくつかの実施形態では、R^xは、

【0167】

【化40】



10

である。

【0168】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は、それぞれ独立して、—Hまたは—SR^{1c}である。いくつかの実施形態では、R^{1c}は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキルまたは置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁—C₃アルキル、C₁—C₃ハロアルキル、C₁—C₃アルコキシ、C₃—C₅シクロアルキルであり、またはR^{2a}とR^{2b}、R^{2c}とR^{2d}、またはR^{2e}とR^{2f}のうち2つは、それらが結合される原子と一体となって、C₃—C₅シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、mは、1～10の整数である。いくつかの実施形態では、nとoは、それぞれ独立して、0～3の整数である。

20

【0169】

いくつかの実施形態では、L、R⁸、R⁹、およびzは、それぞれ本明細書中で別記される。

30

【0170】

いくつかの実施形態では、nとoは、それぞれ独立して0または1である。いくつかの実施形態では、nは、0または1である。いくつかの実施形態では、nは1である。いくつかの実施形態では、oは、0または1である。いくつかの実施形態では、oは0である。いくつかの実施形態では、nは0であり、nは1である。

【0171】

いくつかの実施形態では、mは、3～5である。いくつかの実施形態では、mは4である。いくつかの実施形態では、nは0であり、mは4である。いくつかの実施形態では、nは1であり、mは4である。いくつかの実施形態では、nは0であり、nは1であり、mは4である。

40

【0172】

いくつかの実施形態では、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁—C₃アルキル、またはC₁—C₃ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁—C₃アルキル、またはC₁—C₃ハロアルキルであり、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}のうち少なくとも1つは、ハロゲン、C₁—C₃アルキル、またはC₁—C₃ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、それぞれHである。

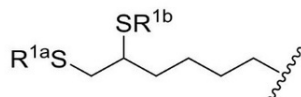
50

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^x は、

【0174】

【化41】



である。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である。

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} は $-H$ もしくは $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-SR^{1c}$ であり、または、 R^{1a} は $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-H$ もしくは $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は $-H$ であり、 R^{1b} は $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-H$ または $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ $-SR^{1c}$ である。

【0177】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含む（例えば、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）。

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される。

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）の（チオール）ラジカル、チ

10

20

30

40

50

オ乳酸 (T L a c) の (チオール) ラジカル、ジヒドロリポ酸 (d i H L i p) の (チオール) ラジカル、N-アセチルシステイン (N A C) の (チオール) ラジカル、システイン (C y s) の (チオール) ラジカル、グルタチオン (G S H) の (チオール) ラジカル、カプトプリル (C a p) の (チオール) ラジカル、およびブシラミン (B u c) の (チオール) ラジカルからなる群から選択される。

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸 (T G A) のチオールラジカル、チオ乳酸 (T L a c) のチオールラジカル、ジヒドロリポ酸 (d i H L i p) のチオールラジカル、N-アセチルシステイン (N A C) のチオールラジカル、システイン (C y s) のチオールラジカル、グルタチオン (G S H) のチオールラジカル、カプトプリル (C a p) のチオールラジカル、およびブシラミン (B u c) のチオールラジカルからなる群から選択される。

10

【0181】

いくつかの実施形態では、角質溶解薬の (例えば、チオール) ラジカルは、1つまたは複数の角質溶解基の (例えば、チオール) ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の (例えば、チオール) ラジカルは、それぞれ独立して、 $[L a c - L a c] \cdot$ 、 $[L a c - N A C] \cdot$ 、 $[C y s - C y s] \cdot$ 、 $[d i H L i p - N A C - N A C] \cdot$ 、 $[d i H L i p - N A C] \cdot$ 、 $[d i H L i p - C a p - C a p] \cdot$ 、 $[d i H L i p - C a p] \cdot$ 、 $[d i H L i p - C y s - C y s] \cdot$ 、 $[d i H L i p - C y s] \cdot$ 、 $[d i H L i p - L i p o x - L i p o x] \cdot$ 、および $[d i H L i p - L i p o x] \cdot$ からなる群から選択される。

20

【0182】

いくつかの実施形態では、角質溶解基のチオールラジカルは、 R^{1a} および／または R^{1b} が分子の残部に結合する点である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} および／または R^{1b} (のチオールラジカル) は、それぞれ独立して、分子の残部に結合することでジスルフィド結合を形成する。

【0183】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、-H、あるいは

30

【0184】

40

50

20

R1cS-S-CH2-CH(R1cS)-CH2-CH2-CH2-CH2-

50

換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ（異なる）置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルである。

【0190】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} の一方は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、他方は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルである。

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} はそれぞれ同じものである。いくつかの実施形態では、 R^{1c} はそれぞれ異なるものである。

【0192】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、置換アルキルは1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換され、（アルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル（例えば、 $-CH_2SH$ ）、アセトアミド（例えば、 $-NH(C=O)CH_3$ ）、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される。

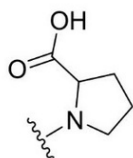
10

【0193】

いくつかの実施形態では、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルは、

【0194】

【化44】



20

である。

【0195】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、置換ヘテロアルキルは1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル（例えば、 $-CH_2SH$ ）、チオール、アセトアミド（例えば、 $-NH(C=O)CH_3$ ）、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

30

【0196】

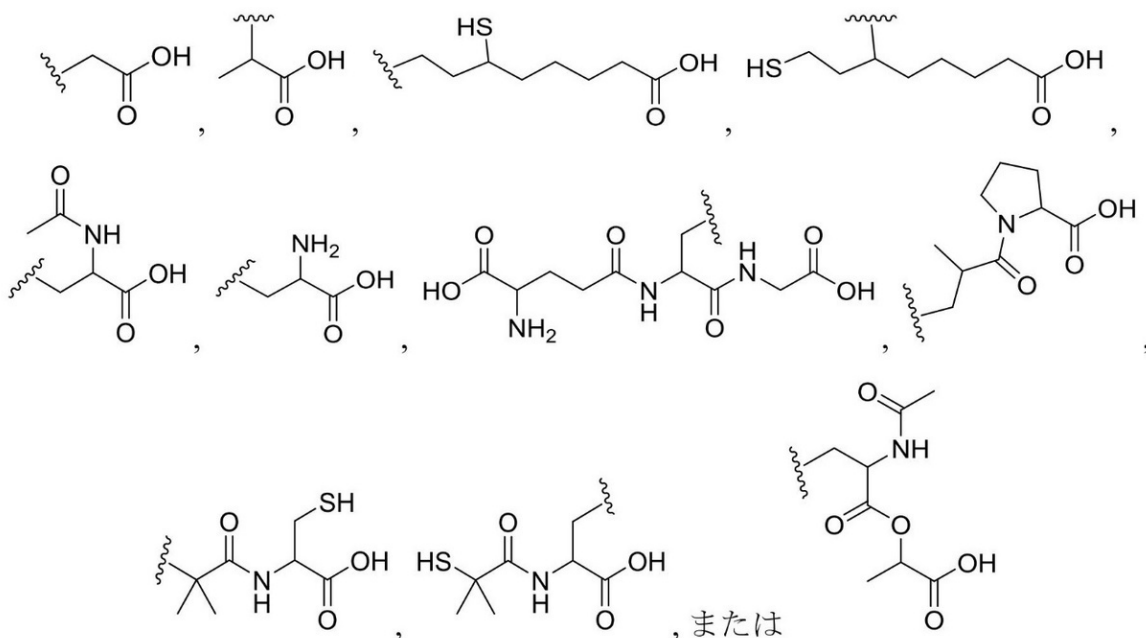
いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、

【0197】

40

50

【化 4 5】



10

20

である。

【0198】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸またはエステルである1つまたは複数の置換基を含む。いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、それぞれ独立して、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、それぞれ独立して、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。

30

【0199】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および／または R^{1c} の $-(C=O)OH$ は、任意選択でエステル化される（例えば、 $-(C=O)OH$ または $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 C_1-C_4 アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはtert-ブチルである。

40

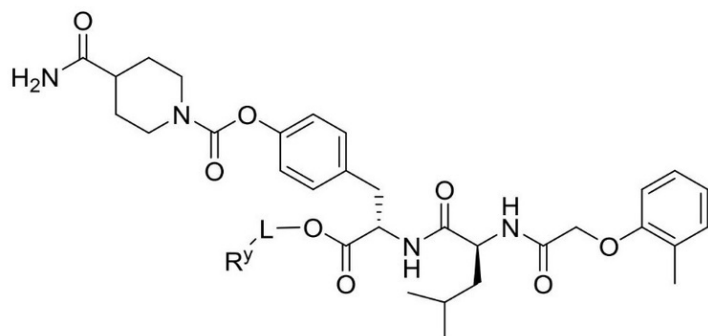
【0200】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (Ic) :

【0201】

50

【化 4 6】



式 (Ic)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）が提供される。

【0202】

いくつかの実施形態では、Lは、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、zは、1～6である。

20

【0203】

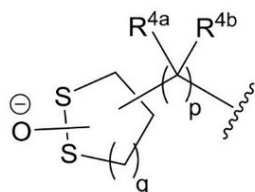
いくつかの実施形態では、L、 R^8 、 R^9 、およびzは、それぞれ本明細書中で別記される。

【0204】

いくつかの実施形態では、 R^y は、

【0205】

【化 4 7】



30

である。

【0206】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、pは、1～10の整数である。いくつかの実施形態では、qは、1～3の整数である。

40

【0207】

いくつかの実施形態では、qは1または2である。いくつかの実施形態では、qは1である。いくつかの実施形態では、pは、3～5の整数である。いくつかの実施形態では、pは4である。いくつかの実施形態では、qは1であり、pは4である。

【0208】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれHである。

50

【0209】

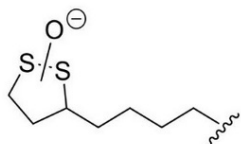
いくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 p は 3 ～ 5 の整数であり、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_1 - C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 p は 4 であり、 R^{4a} と R^{4b} はそれぞれ H である。

【0210】

いくつかの実施形態では、 L は $-(C=O)OCH(CH_3)-$ であり、 R^y は、

【0211】

【化48】



10

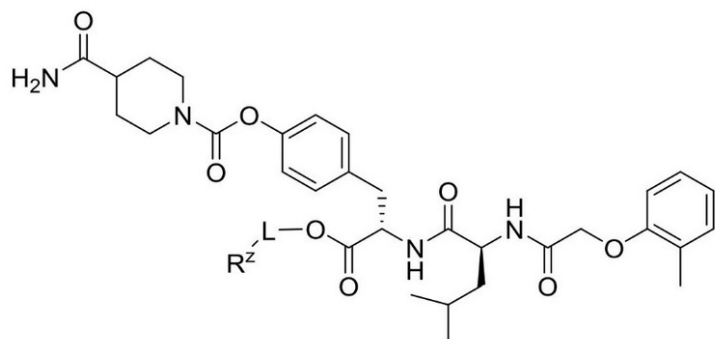
である。

【0212】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (Id) :

【0213】

【化49】



式 (Id)

20

の構造を有する化合物が提供される。

【0214】

いくつかの実施形態では、 L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 z は、1 ～ 6 である。

40

【0215】

いくつかの実施形態では、 L 、 R^8 、 R^9 、および z は、それぞれ本明細書中で別記される。

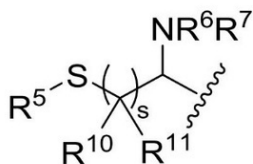
【0216】

いくつかの実施形態では、 R^z は、

【0217】

50

【化 5 0】



である。

【0218】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-SR^{10}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{10} と R^{11} の2つ以上は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 s は、1～10の整数である。

【0219】

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル（例えば、オキソにより任意選択で置換された C_1-C_3 アルキル）である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、またはオキソにより任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、Hまたは $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 はHであり、 R^7 は、Hまたは $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 はHであり、 R^7 は $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、Hである。

【0220】

いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれHである。

【0221】

いくつかの実施形態では、 s は1～3である。いくつかの実施形態では、 s は1である。いくつかの実施形態では、 s は1であり、 R^{10} と R^{11} はHである。

【0222】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含む（例えば、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）。

【0223】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される。

【0224】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）の（チオール）ラジカル、チオ乳酸（TLac）の（チオール）ラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）の（チオール）ラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）の（チオール）ラジカル、システイン（Cys）の（チオール）ラジカル、グルタチオン（GSH）の（チオール）ラジカル、カプトプリル（Cap）の（チオール）ラジカル、およびブシラミン（Buc）の（チオール）ラジカルからなる群から選択される。

10

【0225】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）のチオールラジカル、チオ乳酸（TLac）のチオールラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のチオールラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のチオールラジカル、システイン（Cys）のチオールラジカル、グルタチオン（GSH）のチオールラジカル、カプトプリル（Cap）のチオールラジカル、およびブシラミン（Buc）のチオールラジカルからなる群から選択される。

20

【0226】

いくつかの実施形態では、角質溶解薬の（例えば、チオール）ラジカルは、1つまたは複数の角質溶解基の（例えば、チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（例えば、チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、 $[Lac-Lac] \cdot$ 、 $[Lac-NAC] \cdot$ 、 $[Cys-Cys] \cdot$ 、 $[dHLip-NAC-NAC] \cdot$ 、 $[dHLip-NAC] \cdot$ 、 $[dHLip-Cap-Cap] \cdot$ 、 $[dHLip-Cap] \cdot$ 、 $[dHLip-Cys-Cys] \cdot$ 、 $[dHLip-Cys] \cdot$ 、 $[dHLip-Lipox-Lipox] \cdot$ 、および $[dHLip-Lipox] \cdot$ からなる群から選択される。

30

【0227】

いくつかの実施形態では、角質溶解基のチオールラジカルは、 R^5 が分子の残部に結合する点である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、分子の残部に結合することでジスルフィド結合を形成する。

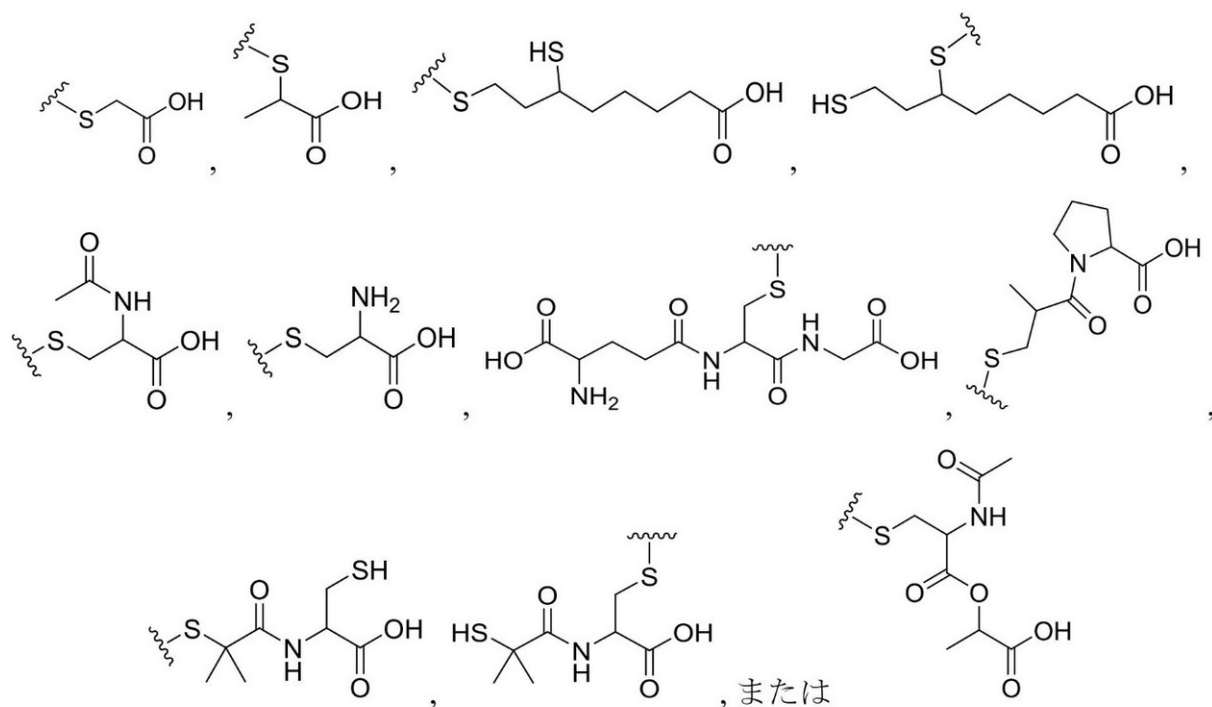
【0228】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、

40

【0229】

【化 5 1】



10

20

である。

【 0 2 3 0 】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、カルボン酸またはエステルである1つまたは複数の置換基を含む。いくつかの実施形態では、 R^5 は、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^5 は、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。

【 0 2 3 1 】

いくつかの実施形態では、R 5 の $-(C=O)OH$ は、任意選択でエステル化される（例えば、 $-(C=O)OH$ または $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 C_1-C_4 アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはtert-ブチルである。

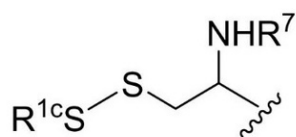
30

【 0 2 3 2 】

いくつかの実施形態では、 R^Z は、

【 0 2 3 3 】

【化 5 2】



40

である。

【 0 2 3 4 】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、Hまたは $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 はHである。いくつかの実施形態では、 R^7 は $-(C=O)CH_3$ である。

【 0 2 3 5 】

いくつかの実施形態では、R^{1c}は本明細書中で別記される。

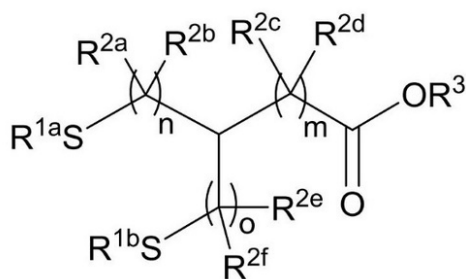
50

【 0 2 3 6 】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (I I) :

【 0 2 3 7 】

【 化 5 3 】



式 (II)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）が提供される。

【 0 2 3 8 】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、 R^{1a} と R^{1b} のいずれかまたは両方は、 $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{2a} と R^{2b} 、 R^{2c} と R^{2d} 、もしくは R^{2e} と R^{2f} のうち2つは、それらが結合される原子と一体となって、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、 $1 \sim 10$ の整数である。いくつかの実施形態では、 n と o は、それぞれ独立して、 $0 \sim 3$ の整数である。

20

30

【 0 2 3 9 】

いくつかの実施形態では、 n 、 m 、 o 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ本明細書中で別記される。

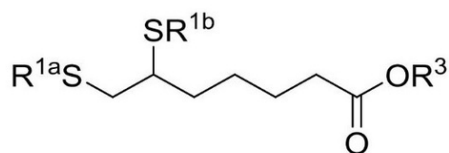
【 0 2 4 0 】

本明細書中のいくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）は、式 (I I c) :

40

【 0 2 4 1 】

【 化 5 4 】



式 (IIc)

50

の構造を有する。

【0242】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、または置換もしくは非置換のアルキルである。

10

【0243】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ本明細書中で別記される。

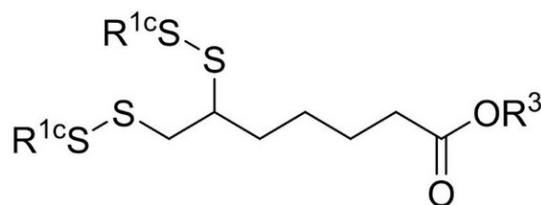
【0244】

本明細書中のいくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）は、式（IIId）：

【0245】

【化55】

20



式 (IIId)

の構造を有する。

30

【0246】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、または置換もしくは非置換のアルキルである。

40

【0247】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は本明細書中で別記される。

【0248】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H または非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、メチル、エチル、イソプロピル、またはtert-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は H である。

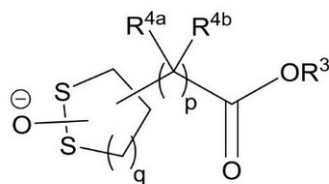
【0249】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（III）：

【0250】

50

【化 5 6】



式 (III)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）が提供される。

【0 2 5 1】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 p は、1～10の整数である。いくつかの実施形態では、 q は、1～3の整数である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、または置換もしくは非置換のアルキルである。

【0 2 5 2】

いくつかの実施形態では、 q 、 p 、 R^{4a} 、および R^{4b} は、それぞれ本明細書中で別記される。

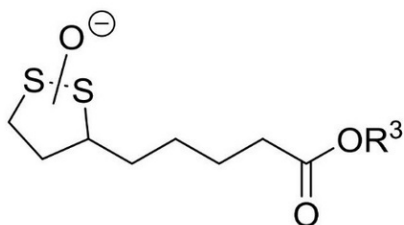
20

【0 2 5 3】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (IIIc) :

【0 2 5 4】

【化 5 7】



式 (IIIc)

30

の構造を有する。

【0 2 5 5】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hまたは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hまたは C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、メチル、エチル、イソプロピル、またはtert-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hである。

【0 2 5 6】

40

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれかの化合物のスルホキシドは、ラセミ体である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれかの化合物のスルホキシドは、エナンチオマーである。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるいずれかの化合物のスルホキシドは、(R)または(S)である立体化学構造を有している。

【0 2 5 7】

いくつかの実施形態では、チオラニルオキシド環構造は、1つまたは複数の置換基（例えば、それぞれ独立して、ハロゲン、または非置換もしくは置換のアルキルからなる群から選択される置換基）で置換される。

【0 2 5 8】

50

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (I I I) (例えば、式 (I I I)、式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I I I c)、式 (I I I d)、または表 3) のうちいずれか 1 つの化合物とリボ酸とを含む組成物が、(例えば、組成物の少なくとも 50 % 以上、75 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上が、式 (I I I) (例えば、式 (I I I)、式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I I I c)、式 (I I I d)、または表 3) のうちいずれか 1 つの化合物を含むように) 提供される。

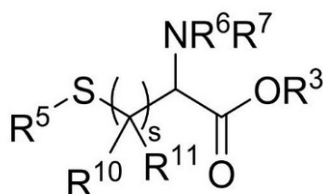
【0259】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (I V) :

【0260】

【化58】

10



式 (IV)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物 (例えば、または立体異性体) が提供される。

20

【0261】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換 (例えば、直鎖もしくは分岐鎖) のアルキル (例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル (例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル) からなる群から選択される 1 つまたは複数の (アルキル) 置換基で置換される)、または置換もしくは非置換 (例えば、直鎖もしくは分岐鎖) のヘテロアルキル (例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の (ヘテロアルキル) 置換基で置換される) である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{10} と R^{11} は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 s は、1 ~ 10 の整数である。

30

【0262】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、および s は、それぞれ本明細書中で別記される。

40

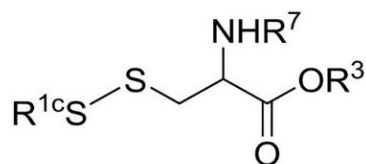
【0263】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I V a) :

【0264】

50

【化 5 9】



式 (IVa)

の構造を有する。

10

【0265】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H または $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は H である。いくつかの実施形態では、 R^7 は $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ である。

【0266】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} 、 R^3 、および R^7 は、それぞれ本明細書中で別記される。

【0267】

本明細書中のいくつかの実施形態では、例えば、式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B)、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I')、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (IIc)、式 (IId)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IV)、式 (IVa)、表 1、表 2、表 3、表 4 などの本明細書中の構造により表される化合物など、本明細書中で提供されるいずれかの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が、提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は眼投与に適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は局所眼投与に適している。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼瞼辺縁などの眼の中および／または周囲に対する投与である。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼表面および眼瞼の内部表面への投与である。

20

【0268】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B)、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I')、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (IIc)、式 (IId)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IV)、式 (IVa)、表 1、表 2、表 3、表 4 のうちいずれか 1 つの化合物など本明細書中で提供されるいずれかの化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む化合物または医薬組成物は、実質的に加水分解により安定している（例えば、緩衝溶液または眼に許容可能な水性組成物などの水性組成物（例えば溶液）中で安定している）いくつかの実施形態では、化合物または医薬組成物は、水性溶媒中で製剤化される。いくつかの実施形態では、化合物または医薬組成物は、水性溶媒中で製剤化され、かつ蓄えられる。いくつかの例では、本明細書で提供される組成物または製剤は、水性組成物中で化学的および／または物理的に安定している。

30

40

【0269】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B)、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I')、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (IIc)、式 (IId)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IV)、式 (IVa)、表 1、表 2、表 3、表 4 のうちいずれか 1 つの化合物など本明細書中で提供されるいずれかの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、1 つまたは複数の角質溶解薬（例えば、 R が負電荷または H であるなど、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (I

50

式 (I c)、式 (I I d)、式 (I I I)、式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I I I c)、式 (I I I d)、式 (I V)、式 (I V a)、表 2、表 3、または表 4 のラジカルの遊離形態) へと還元され、および／または活性医薬品 (例えば、R が負電荷または H であるなど、式 (I)、式 (I - A)、式 (I - B)、式 (I - C)、式 (I - D)、式 (I')、式 (I a)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、または表 1 のラジカルの遊離形態) へと加水分解される。いくつかの実施形態では、化合物または医薬組成物は、眼空間中で 1 つまたは複数の角質溶解薬へと還元される。いくつかの実施形態では、化合物または医薬組成物は、眼空間中でレダクターゼにより 1 つまたは複数の角質溶解薬へと還元される。

【0270】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I - A)、式 (I - B)、式 (I - C)、式 (I - D)、式 (I')、式 (I a)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、表 1 のいずれか 1 つの化合物などの本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、活性医薬品 (例えば、R が負電荷または H であるなど、式 (I)、式 (I - A)、式 (I - B)、式 (I - C)、式 (I - D)、式 (I')、式 (I a)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、または表 1 のラジカルの遊離形態) および角質溶解薬へと加水分解される。いくつかの実施形態では、化合物または医薬組成物は、眼空間中で活性医薬品および角質溶解薬へと加水分解される。いくつかの実施形態では、化合物または医薬組成物は、眼空間中でエステラーゼにより活性医薬品および角質溶解薬へと加水分解される。いくつかの実施形態では、活性医薬品は抗炎症剤である。いくつかの実施形態では、抗炎症剤は、(S) - 3 - (4 - ((4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (o - トリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) プロパン酸である。いくつかの実施形態では、角質溶解薬はカルボン酸である。いくつかの実施形態では、カルボン酸は、酢酸、グリコール酸、乳酸、リポ酸、ピバリン酸、イソ酪酸、酪酸、プロピオン酸、ギ酸、および炭酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、前記活性角質溶解薬はチオールである。

【0271】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I - A)、式 (I - B)、式 (I - C)、式 (I - D)、式 (I')、式 (I a)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、式 (I I)、式 (I I a)、式 (I I b)、式 (I I c)、式 (I I d)、式 (I I I)、式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I I I c)、式 (I I I d)、式 (I V)、式 (I V a)、表 1、表 2、表 3、表 4 のうちいずれか 1 つの化合物など本明細書中で提供されるいずれかの化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む、化合物または医薬組成物。特定の実施形態では、組成物は、式 (I)、式 (I - A)、式 (I - B)、式 (I - C)、式 (I - D)、式 (I')、式 (I a)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、式 (I I)、式 (I I a)、式 (I I b)、式 (I I c)、式 (I I d)、式 (I I I)、式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I I I c)、式 (I I I d)、式 (I V)、式 (I V a)、表 1、表 2、表 3、表 4 などのうちいずれかのラジカルの遊離形態の量を含む (例えば、遊離解体はラジカルであり、R は負電荷または H である)。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物は、本明細書で提供される化合物と、式 (I)、式 (I - A)、式 (I - B)、式 (I - C)、式 (I - D)、式 (I')、式 (I a)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、式 (I I)、式 (I I a)、式 (I I b)、式 (I I c)、式 (I I d)、式 (I I I)、式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I I I c)、式 (I I I d)、式 (I V)、式 (I V a)、表 1、表 2、表 3、表 4 のラジカルの遊離形態、またはその薬学的に許容可能な塩 (例えば、R は負電荷または H である) とを一定の (例えば、重量またはモル) 比で含んでおり、約 1 : 99 ~ 約 100 : 0 である (例えば、ラジカルの遊離形態にコンジュゲートを加えたものの総量に対するラジカルの遊離形態の量は、0 % (重量またはモル) ~ 99 % の間である)。いくつかの実施形態では、ラジカルの遊離形態の相対量は、0 % ~ 約 20 %、0 % ~ 約 10 %、約 0.1 % ~ 約 10 %、約 0.1 % ~ 約 5 %、5 % 未満、2.5 % 未満、2 % 未満など、0 % ~ 約 50 % であ

10

20

30

40

50

る（割合は、重量／重量またはモル／モルの割合である）。いくつかの例では、このような水性組成物は事前に製造されるか、またはそのラジカルの遊離形態に対して高濃度の化合物を維持するために適用の時点で製造される。いくつかの実施形態では、このような濃度の化合物は、水性組成物（表5および6など本明細書に記載の条件下にある水性組成物、例えばH E P E S緩衝液など）において、組成物中に少なくとも45分間存在する。実施例の表5と6は、本明細書で提供される組成物の良好な安定性を説明するものであり、これらの列記はその開示に組み込まれる。さらに、いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、個体（例えば、眼（例えば、眼周囲））への投与時または皮膚投与時などで、式（I）、式（I-A）、式（I-B）、式（I-C）、式（I-D）、式（I'）、式（Ia）、式（Ib）、式（Ic）、式（Id）、式（II）、式（IIa）、式（IIb）、式（IIc）、式（IId）、式（III）、式（IIIa）、式（IIIb）、式（IIIC）、式（IIId）、式（IV）、式（IVa）、表1、表2、表3、または表4の化合物のラジカルの遊離形態（例えば、Rは負電荷またはHである）を放出する。より特異的な例では、エステラーゼおよび／またはレダクターゼが存在する位置で個体に投与されると、式（I）、式（I-A）、式（I-B）、式（I-C）、式（I-D）、式（I'）、式（Ia）、式（Ib）、式（Ic）、式（Id）、式（II）、式（IIa）、式（IIb）、式（IIc）、式（IId）、式（III）、式（IIIa）、式（IIIb）、式（IIIC）、式（IIId）、式（IV）、式（IVa）、表1、表2、表3、表4のラジカルの活性（遊離）形態（例えば、Rは負電荷またはHである）（ならびに、角質溶解薬および／または（例えば、そのさらなる加水分解および／または還元により）活性角質溶解薬をさらに産生する薬剤）が急速に放出される。

10

20

30

40

50

【0272】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（I）、式（I-A）、式（I-B）、式（I-C）、式（I-D）、式（I'）、式（Ia）、式（Ib）、式（Ic）、式（Id）、式（II）、式（IIa）、式（IIb）、式（IIc）、式（IId）、式（III）、式（IIIa）、式（IIIb）、式（IIIC）、式（IIId）、式（IV）、式（IVa）、表1、表2、表3、表4のうちいずれか1つの化合物など本明細書中で提供されるいずれかの化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む化合物または医薬組成物が提供され、角質溶解効果を有している（例えば、ジスルフィド（S-S）結合を還元する）（例えば、本明細書で提供されるいずれかの環境において）。

【0273】

本明細書中のいくつかの実施形態では、炎症および／または過角化症を処置する方法であって、（例えば、処置を必要とする）個体に、本明細書で提供されるいずれかの化合物（例えば、本明細書で提供されるいずれかの式または表のものを）を（例えば、治療有効量で）投与する工程を含む方法が、提供される。特異的な実施形態では、炎症および／または過角化症は、眼、眼周囲の構造（例えば、眼瞼）、および／もしくは皮膚の炎症ならびに／または過角化症である。

【0274】

本明細書中のいくつかの実施形態では、処置を必要とする個体の皮膚科もしくは眼科の疾患または障害を処置する方法であって、処置を必要とする個体に、例えば、式（I）、式（I-A）、式（I-B）、式（I-C）、式（I-D）、式（I'）、式（Ia）、式（Ib）、式（Ic）、式（Id）、式（II）、式（IIa）、式（IIb）、式（IIc）、式（IId）、式（III）、式（IIIa）、式（IIIb）、式（IIIC）、式（IIId）、式（IV）、式（IVa）、表1、表2、表3、表4などの本明細書中のいずれかの構造により表される化合物など本明細書で提供されるいずれかの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を投与する工程を含む方法が、提供される。いくつかの実施形態では、皮膚科もしくは眼科の疾患または障害は、眼もしくは皮膚（例えば、眼表面）の炎症または過角化症である。いくつかの実施形態では、皮膚科もしくは眼科の疾患または障害は、マイボーム腺機能不全（MGD）、ドライアイ疾患（DED）、移植片対宿主病の眼症状発現、春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎、コルネリヤ

・ド・ランゲ症候群、蒸発性眼疾患、涙液欠乏性ドライアイ、眼瞼炎、および脂漏性眼瞼炎からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、皮膚科もしくは眼科の疾患または障害は疾患、例えばマイボーム腺機能不全（MGD）、ドライアイ疾患（DED）、移植片対宿主病の眼症状発現、春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎、コルネリヤ・ド・ランゲ症候群、蒸発性眼疾患、涙液欠乏性ドライアイ、眼瞼炎、脂漏性眼瞼炎、またはそれらのあらゆる組合せなどの、（例えば、眼または皮膚の）炎症または過角化症である。

【0275】

いくつかの実施形態では、眼科疾患または障害は、ドライアイ、リッドワイパー角膜上皮症（LWE）、コンタクトレンズ不快感（CLD）、コンタクトレンズ不快感、ドライアイ症候群、蒸発性ドライアイ症候群、涙液欠乏性ドライアイ症候群、眼瞼炎、角膜炎、マイボーム腺機能不全、結膜炎、涙腺障害、眼の前面の炎症、眼の前面の感染症、眼瞼の感染症、ニキビダニ眼瞼感染、リッドワイパー角膜上皮症、および眼の前面の自己免疫障害から選択される。

10

【0276】

本明細書中のいくつかの実施形態では、眼（例えば眼周囲）または皮膚科適応症（例えば、角質溶解活性、炎症、および／または微生物浸潤に関連する）を処置する方法であって、本明細書で提供される化合物または組成物を治療有効量で投与する工程を含む方法が、提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物（例えば、本明細書で提供される方法に使用される）は、眼、周囲組織、または皮膚に対する本明細書で提供される化合物を治療有効量（例えば、角化症／角質溶解活性、炎症、および／または微生物浸潤を処置するのに有効な濃度）で含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される（例えば、医薬および／または眼科）組成物は、本明細書で提供される化合物の約0.1重量％～約10重量％を含む。

20

【0277】

いくつかの実施形態では、眼および／または皮膚科の障害として、例えば、眼瞼（例えば、麦粒腫（物貰い）、眼瞼炎、および霰粒腫）、眼表面（例えば、ドライアイ疾患および前部ブドウ膜炎）、および眼後部（例えば、後部および両側（pan）ブドウ膜炎）の炎症性疾患、眼周囲腺の異常（例えば、マイボーム腺機能不全（MGD））、アレルギー型の疾患（例えば、湿疹、アトピー性皮膚炎、ステロイド外用薬による処置に耐性があるアトピー性角結膜炎、および春季角結膜炎）、外科合併症（例えば、角膜移植拒絶、角膜移植後緑内障、有水晶体角膜移植に付随する白内障、角膜移植術患者での真菌感染症、ならびにLASIK後ドライアイおよび／または屈折率低下（poor refractive outcome））、角膜異常（例えば、炎症性角膜潰瘍、リウマチ性角膜潰瘍、およびThygeson表在点状角膜炎）、結膜異常（例えば、虹彩毛様体炎、木質性結膜炎）、全身治療および／または自己免疫疾患による眼の合併症（例えば、少関節型若年性関節リウマチ、移植片対宿主病、およびシェーグレン（sjogren's）症候群）、ならびに／あるいは眼の前面の感染症が挙げられる。本明細書中のいくつかの実施形態では、多因子性の病因および相互作用がある眼および眼周囲の異常を処置するための組成物および方法が提供される。

30

【図面の簡単な説明】

40

【0278】

本発明の新規な特徴の一部は、具体的に添付の特許請求の範囲とともに説明される。本発明の特徴と利点は、本発明の原理が用いられる例示的实施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面（本明細書では「図（“Figure” and “FIG.”）」とも称する）とを参照することにより、より良く理解されるであろう。

【0279】

【図1】本明細書で提供される化合物における遊離チオールラジカル形成を示す図である。

【0280】

参照による援用

50

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、本明細書で特定される具体的な目的のために参照により本明細書で援用される。

【発明を実施するための形態】

【0281】

特定の定義

本明細書および添付の請求項で使用されるとき、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈上明確に指定されていない限り、複数形を含む。ゆえに、例えば「薬剤 (an agent)」への言及は、かかる薬剤を複数含んでおり、「細胞 (the cell)」への言及は、1つまたは複数の細胞 (または複数の細胞) およびその等価物への言及を含む、などである。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されるとき、範囲およびその中の特定の実施形態の組合せ、ならびに下位の組合せが、すべて包含されるように意図される。数または数の範囲について言及するとき、「約」という用語は、言及される数または数の範囲が実験変動の範囲内の (または統計的実験誤差内の) 近似値であることを意味しているので、数または数の範囲は、明示された数または数の範囲の1%~15%で変動する場合がある。「含むこと (comprising)」という用語 (および、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「有すること (having)」、または「含むこと (including)」などの関連語) は、他の特定の実施形態で例えば、本明細書に記載のいずれかの合成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「からなる」か、またはこの特徴「から実質的になる」場合があることを除外しないように意図されている。

10

20

【0282】

本明細書で使用する時、用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、または「処置 (treatment)」は、慢性または急性いずれかの治療シナリオにおいて、疾患、病状 (disease state)、もしくは適応症 (例えば、オピオイド中毒などの中毒、または疼痛) に関連する症状の低減、弱体化、軽減、軽快、緩和、または減少を含む。さらに、本明細書に記載の疾患または病状の処置は、このような疾患、病状、または適応症の処置のために先述の化合物または組成物の使用の開示を含む。

30

【0283】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0284】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0285】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0286】

「オキソ」は、 $=O$ ラジカルを指す。

【0287】

「アルキル」は、概して、1~15個の炭素原子を有するなど、炭素原子および水素原子のみからなる非環式 (例えば、直鎖もしくは分岐鎖) または環状炭化水素 (例えば、鎖状) の炭化水素鎖ラジカル (例えば、 C_1-C_{15} アルキル) を指す。別段の定めのない限り、アルキルは飽和または不飽和である (例えば、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含むアルケニル)。本明細書で提供される「アルキル」の開示は、別段の定めのない限り、飽和「アルキル」の独立した詳述を含むように意図される。本明細書に記載のアルキル基は、概して一価であるが、二価の場合もある (本明細書で「アルキレン」基または「アルキルエニル」基とも記載される場合がある)。特定の実施形態では、アルキルは1~13個の炭素原子 (例えば C_1-C_{13} アルキル) を含む。特定の実施形態では、アルキルは1~8個の炭素原子 (例えば C_1-C_8 アルキル) を含む。他の実施形態では、アルキルは1~5個の炭素原子 (例えば C_1-C_5 アルキル) を含む。他の実施形態では、アルキルは1~4個の炭素原子 (例えば C_1-C_4 アルキル) を含む。他の実施形態では、

40

50

アルキルは1～3個の炭素原子（例えば C_1-C_3 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは1～2個の炭素原子（例えば C_1-C_2 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは1個の炭素原子（例えば C_1 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは5～15個の炭素原子（例えば C_5-C_{15} アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは5～8個の炭素原子（例えば C_5-C_8 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは2～5個の炭素原子（例えば C_2-C_5 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキルは3～5個の炭素原子（例えば C_3-C_5 アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（*iso*-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（*iso*-ブチル）、1, 1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）、1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合により分子の残部に結合される。通常、アルキル基はそれぞれ独立して置換されるか、または置換されない。本明細書で提供される「アルキル」の列記はそれぞれ、別段の定めのない限り、不飽和「アルキル」基の特異的かつ明示的な列記を含む。同様に、本明細書中で別段の定めのない限り、アルキル基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （*t*は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （*t*は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （*t*は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （*t*は1または2である）のうち1つまたは複数により任意選択で置換され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）である。

【0288】

「アルコキシ」は、アルキルが上記で定義されるようなアルキル鎖である式 $-O-$ アルキルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指す。

【0289】

「アルケニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含有し、かつ2～12個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態では、アルケニルは2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは2～4個の炭素原子を含む。アルケニルは、「アルキル」基について記載されるように任意選択で置換される。

【0290】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、概して、1～12個の炭素原子を有するなラジカル基に分子の残部を結合させる直鎖または分岐鎖の二価アルキル基、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、*i*-プロピレン、*n*-ブチレンなどを表す。本明細書中で別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、本明細書中でアルキル基について記載されるように任意選択で置換される。

【0291】

10

20

30

40

50

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することにより単環式または多環式の芳香族炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と、5～18個の炭素原子からなる炭素とを含有することができ、環系中の複数の環のうち少なくとも1個は完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従い環状の非局在化（ $4n+2$ ） π -電子系を含有する。アリール基が誘導される環系として、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、ナフタレンなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で特に別段の定めのない限り、「アリール」という用語、または「ar-」という接頭辞（「アラルキル」にあるものなど）は、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されるアリールラジカルを含むように意図され、置換基は、独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）から選択され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル、（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは、置換されない。

【0292】

「アラルキル」または「アリール-アルキル」は、式 $-R^c$ -アリールのラジカルを指し、 R^c は、例えばメチレンやエチレンなど上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルは、アルキレン鎖部分、アルキレン鎖について上述されるように任意選択で置換される。アラルキルラジカルは、アリール部分、アリール基について上述されるように任意選択で置換される。

【0293】

「カルボシクリル」または「シクロアルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、縮合環または架橋環の系を含み、3～15個の炭素原子を有する、非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、カルボシクリルは3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは5～7個の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残部に結合する。カルボシクリルまたはシクロアルキルは、飽和（ $C-C$ 結合のみを含有し、2つの炭素間に二重結合も三重結合もない）、

または不飽和（１つまたは複数の二重結合または三重結合を含有する）である。飽和シクロアルキルの例として、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは、「シクロアルケニル」とも称される。単環式シクロアルケニルの例として、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルとして、例えばアダマンチル、ノルボルニル（ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、７，７－ジメチル－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書中で特に別段の定めのない限り、「カルボシクリル」という用語は、１つまたは複数の置換基により任意選択で置換されるカルボシクリルラジカルを含むように意図され、置換基は、独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は１または２である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ t は１または２である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は１または２である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は１または２である）から選択され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記置換基のそれぞれは置換されない。

【０２９４】

「カルボン酸」、「 $COOH$ 」、または「 $(C=O)OH$ 」は、式 $-COOH$ のラジカルを指す。本明細書で提供される「カルボン酸」、「 $COOH$ 」、または「 $(C=O)OH$ 」の列記はそれぞれ、別段の定めのない限り、エステル化「カルボン酸」、「 $COOH$ 」、または「 $(C=O)OH$ 」基（例えば、またはそのラジカル）の特異的かつ明示的な列記を含む。いくつかの実施形態では、エステル化カルボン酸基（またはそのラジカル）は、 $(C=O)O-C_1-C_4$ アルキルであり、アルキルは本明細書中で上記に定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、「カルボン酸」、「 $COOH$ 」、または「 $(C=O)OH$ 」は、 $COOH$ である。いくつかの実施形態では、「カルボン酸」、「 $COOH$ 」、または「 $(C=O)OH$ 」は、 $(C=O)O-C_1-C_4$ アルキルである。

【０２９５】

「カルボシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ －カルボシクリルのラジカルを指し、 R^c は

上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0296】

「カルボシクリルアルケニル」は、式 $-R^c-$ カルボシクリルのラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルケニレン鎖である。アルケニレン鎖とカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0297】

「カルボシクリルアルコキシ」は、式 $-O-R^c-$ カルボシクリルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

10

【0298】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードの置換基を指す。

【0299】

「ハロアルキル」は、上記で定義されるようなアルキルラジカルを指し、上記で定義されるような1つまたは複数のハロゲン、例えば、トリハロメチル、ジハロメチル、ハロメチルなどにより置換される。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどのフルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

20

【0300】

「ヘテロアルキル」という用語は、上記で定義されるようなアルキル基を指し、アルキルの1つまたは複数の骨格炭素原子は、ヘテロ原子で置換される（適切な数の置換基または原子価で、例えば $-CH_2-$ は $-NH-$ または $-O-$ と置き換えられる場合がある）。例えば、置換された炭素原子は、それぞれ独立して、炭素が窒素、酸素、硫黄、または他の適切なヘテロ原子で置換されるなど、ヘテロ原子で置換される。いくつかの例では、置換された炭素原子は、それぞれ独立して、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル）-、もしくは $-NS$ （アリール）-、または本明細書中で企図される別の置換基を有するもの）、または硫黄（例えば、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ ）と置き換えられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子において分子の残部に結合する。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルのヘテロ原子において分子の残部に結合する。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_1-C_{18} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_1-C_{12} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_1-C_6 ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは C_1-C_4 ヘテロアルキルである。代表的なヘテロアルキル基として、 $-OCH_2OMe$ または $-CH_2CH_2OMe$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書中で定義されるように、ヘテロアルキルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロアルキルアルキルを含む。本明細書中で特に別段の定めのない限り、ヘテロアルキル基は、アルキル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

30

40

【0301】

「ヘテロアルキレン」は、分子の一部分を当該分子の別の部分に連結させる、上記で定義される二価ヘテロアルキル基を指す。特に別段の定めのない限り、ヘテロアルキレンは、アルキル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0302】

「ヘテロシクリル」は、2～12個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択さ

50

れる1～6個のヘテロ原子とを含む安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書中で特に別段の定めのない限り、「ヘテロシクリル」および「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書中で互換的に使用される。本明細書中で特に別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、任意選択で縮合環系または架橋環系を含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は、任意選択で酸化される。1個または複数の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルラジカルは、飽和（すなわち、C-C結合のみを含有する）、または不飽和（例えば、環系内に1つもしくは複数の二重結合または三重結合を含有する）である。いくつかの例では、ヘテロシクリルラジカルは、飽和されている（例えば、ジチオラニル、ジチオラニル、またはジチオラニルオキシド）。いくつかの例では、ヘテロシクリルラジカルは、飽和されるか、部分的に飽和される（例えば、ジチオラニルオキシド）。いくつかの例では、ヘテロシクリルラジカルは不飽和である。ヘテロシクリルは、環のいずれかの原子により分子の残部に結合する。このようなヘテロシクリルラジカルの例として、ジチオラニル、ジオキソラニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、および1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で特に別段の定めのない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換される、上記で定義されるヘテロシクリルラジカルを含むように意図され、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラールキル、任意選択で置換されたアラールケニル、任意選択で置換されたアラールキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)から選択され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、アラールキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直

鎖もしくは分岐鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記置換基のそれぞれは置換されない。

【0303】

「N-ヘテロシクリル」または「N結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含有する、上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうしたN-ヘテロシクリルラジカルの例として、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0304】

「C-ヘテロシクリル」または「C結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうしたC-ヘテロシクリルラジカルの例として、2-モルホリニル、2-、3-、または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピロリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0305】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式-R^C-ヘテロシクリルのラジカルを指し、R^Cは上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

20

【0306】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式-O-R^C-ヘテロシクリルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、R^Cは上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

30

【0307】

「ヘテロアリール」は、2～17個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む3～18員の芳香族環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書で使用する時、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、環系中の環のうち少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわちヒュッケル理論に従い環式の非局在化(4n+2)π-電子系を含有する。ヘテロアリールは、縮合環系または架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、任意選択で酸化される。1個または複数の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロアリールは、環のいずれかの原子を介して分子の残部に結合する。ヘテロアリールの例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフエニル)、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]

40

50

] ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [2, 3-d]
] ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ
 [h] シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2-
 -c] ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル
 、フロ [3, 2-c] ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリ
 ダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリジニル、
 イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインド
 リル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリ
 ル、5, 8-メタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル (n 10
 aphthyr idiny l)、1, 6-ナフチリジノニル (naphthyr idin
 ony l)、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、
 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、1
 -フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル (phenothiaz
 iny l)、フェノキサジニル (phenoxaz iny l)、フタラジニル、プテリジ
 ニル (pteridiny l)、プリニル (puriny l)、ピロリル、ピラゾリル、
 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル
 、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロ
 リル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノ
 リニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベ 20
 ンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5
 H-シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリ
 ル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2
 -d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-d] ピリジニル、およびチオフエニル (すなわち
 チエニル) が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で特に別段の定めのない
 限り、「ヘテロアリール」という用語は、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換
 される、上記で定義されるようなヘテロアリーラジカルを含むように意図され、置換基
 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハ
 ロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任
 意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換さ
 れたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボ
 シクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロ
 シクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロ
 アリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-$
 OR^a 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)$
 $N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、
 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$
 (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (tは1または2である)、およ
 び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2である) から選択され、 R^a は、そ
 れぞれ独立して水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロ
 メチルにより任意選択で置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル、(ハロゲン
 、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、シ
 クロアルキルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルに
 より任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリ
 フルオロメチルにより任意選択で置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メ
 トキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハ
 ロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される
)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメ 50

チルにより任意選択で置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、またはヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは、置換されない。

【0308】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含有する、上記で定義されるようなヘテロアリールラジカルを表し、分子の残部に対するヘテロアリールラジカルの結合点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

10

【0309】

「C-ヘテロアリール」は、上記で定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロアリールラジカルの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

【0310】

「ヘテロアリールアルキル」は、式 $-R^c-$ ヘテロアリールのラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

20

【0311】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式 $-O-R^c-$ ヘテロアリールの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

30

【0312】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は1つまたは複数の不斉中心を含むので、絶対的な立体化学の観点から(R)または(S)として定義されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じさせる。別段の定めのない限り、本明細書に開示される化合物の立体異性形態はすべて、本開示により企図されていることが意図される。本明細書に記載の化合物がアルケン二重結合を含有する場合、および別段の定めのない限り、本開示はEとZ両方の幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を含むことが意図される。同様に、考えられ得る異性体すべてに加え、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体も含まれるよう意図される。「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を指す。「位置異性体」という用語は、ベンゼン環周囲のオルト異性体、メタ異性体、およびパラ異性体といった中心環周囲の構造異性体を指す。

40

【0313】

通常、任意選択で置換された基は、それぞれ独立して置換されるか、または置換されない。本明細書で提供される任意選択で置換された基の列記はそれぞれ、別段の定めのない限り、置換されていない基と置換された基(例えば、特定の実施形態では置換されるが、他の実施形態では置換されない)の両方の独立的で明示的な列記を含む。別段の定めのない限り、置換された基は、以下の置換基: ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イ

50

ミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)のうち1つまたは複数により任意選択で置換され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、カルボシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、アラキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、またはヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)である。

10

【0314】

20

「薬学的に許容可能な塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載の医薬品のうちいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、ありとあらゆる薬学的に適切な塩形態を包含するように意図される。本明細書に記載の化合物の例示的で薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0315】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生体効果および特性を保持する塩を指し、生体上またはその他の点で不要なものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。また、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸(alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族酸、および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。ゆえに、例示的な塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩(monohydrogenphosphates)、二水素リン酸塩(dihydrogenphosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩(dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。さらに、アルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている(例えば、Berge S. M. らによる「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)を参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、いくつかの実施形態では、当業者が精通している方法と技法に従い塩を産生するのに十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。

30

40

【0316】

50

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生体効果および特性を保持する塩を表し、この塩は、生体上またはその他の点で不要なものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、いくつかの実施形態では、アルカリ金属、アルカリ土類金属、もしくは有機アミンなどの金属またはアミンで形成される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基由来の塩として、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限定されない。上述の B e r g e らを参照されたい。

10

【0317】

組成物

マイボーム腺は眼瞼にある大きな脂腺であって皮膚とは異なるものであり、毛に関連しない。マイボーム腺は、水相の蒸発から涙液膜を保護する涙液膜の脂質層を産生する。マイボーム腺オリフィスは眼瞼縁の上皮側に位置し、粘膜側から数百マイクロメートルであり得る。マイボーム腺は上眼瞼と下眼瞼の両方にあり、マイボーム腺の量は上眼瞼の方が多い。1つのマイボーム腺は、長い中心管の周囲に環状に配されるとともに短い導管により中心管に接続される分泌性腺房の塊で構成される。中心管の末端部は、内側に伸びる表皮で覆われており、この表皮は自由眼瞼縁を覆って、内瞼の境界付近の粘膜皮膚移行部のすぐ前方にある眼瞼縁の後部にてオリフィスとして開く短い排出管を形成する。脂質で構成される油状分泌物は、分泌性腺房内で合成される。脂質分泌物は体温付近では液体であり、「マイバム」と呼ばれる透明な流体として眼瞼縁の皮膚に送達される。脂質分泌物は上眼瞼と下眼瞼の縁に浅い貯蔵部を形成し、コレステロール、ろう、コレステロールエステル、リン脂質と、少量のトリグリセリド、トリアシルグリセロール、および炭化水素との混合錯体からなる。別個のマイボーム腺は、上眼瞼と下眼瞼における瞼板の長さにわたり並行かつ一列に配されている。腺の範囲は、ほぼ瞼板の寸法に相当する。

20

30

【0318】

本明細書で使用する時、「角化閉塞」という用語は、遮断の位置に関係なくマイボーム腺の遮断を指す。いくつかの実施形態ではこの遮断は完全なものであり、他の実施形態では部分的である。遮断の程度に関係なく、このような角化閉塞はマイボーム腺機能不全を引き起こす。いくつかの実施形態では、角化閉塞は、角化された材料と脂質で構成される。いくつかの実施形態では、角化閉塞は、マイボーム腺オリフィスと排出管における遮断である。いくつかの実施形態では、角化閉塞は、眼瞼縁とマイボーム腺における上皮の角化により生じる。特定の例では、角化閉塞 (keratin obstruction) は、幹細胞の移動または異常な分化による影響を受ける。いくつかの実施形態では、角化閉塞は、眼瞼縁および涙液膜への油の送達低下、ならびに、血圧上昇、結果として生じる拡張、腺房の萎縮、および分泌低下を生じさせるマイボーム腺内部のうっ滞をもたらす。特定の例では、マイボーム腺の角化は、退行性の腺の拡張と萎縮を生じさせる。

40

【0319】

眼表面疾患は、ドライアイ症候群 (蒸発性DESおよび／または涙液欠乏性DES)、眼瞼炎、角膜炎、マイボーム腺機能不全、結膜炎、涙腺障害、コンタクトレンズ関連の疾病、および眼の前面の炎症性、感染性、もしくは自己免疫性疾患または障害を含むが、これらに限定されない疾患の一群である。「マイボーム腺機能不全」という用語は、本明細

50

書で使用する時、末端管閉塞、腺分泌の質的もしくは量的な変化、またはその両方を特徴とするマイボーム腺の慢性的で広範な異常を指す。MGDは、涙膜の変化、眼の刺激症状、炎症、または眼表面疾患をもたらす場合がある。MGDの最も顕著な態様は、マイボーム腺オリフィスおよび末端管の閉塞、ならびにマイボーム腺分泌の変化である。

【0320】

いくつかの例では、マイボーム腺機能不全（MGD）は、末端管閉塞および／または腺分泌における質的／量的な変化を特徴とし得るマイボーム腺の慢性的で広範な異常である。末端管閉塞は導管上皮の過角化により生じる（Nicholsらによる、Inv. Oph. & Vis. Sci.（2011）；52（4）：1922－1929）。このようなマイボーム腺の質と発現の両方における変化は、涙膜の変質、眼の刺激症状、および蒸発性ドライアイなどの眼表面疾患をもたらす場合がある。MGDの主な臨床的結果は蒸発性ドライアイ症候群であり、大規模集団に基づく試験（すなわち、Bankok Study および Shihpai Eye Study）では、ドライアイ症状患者の60%超がMGDも有すると推計している（Schaumbergらによる、Investigative Ophthalmology and Visual Science.（2011）；52（4）：1994－2005）。

10

【0321】

MGDはドライアイ症候群の主因である。ドライアイ症候群の発生は広範囲であり、米国だけでも約2000万人の患者に影響を及ぼしている。ドライアイ症候群は、不適当な涙液産生、または眼表面からの水分の過剰蒸発のいずれかに起因する眼表面の障害である。角膜には血管がなく、酸素と栄養素の供給は涙液に依存するため、涙液は角膜の健康に重要なものである。涙液と涙膜は、脂質、水、および粘液で構成され、これらのいずれかが破壊されるとドライアイが生じるおそれがある。角化閉塞により生じるように、マイボーム腺からの不適当量の脂質が流出すると、過剰な蒸発が生じ、それによりドライアイ症候群が生じる場合もある。

20

【0322】

いくつかの実施形態では、マイボーム腺分泌の変質は、瞼板に指圧をかけて物理的にマイボーム腺を絞ることにより検出される。MGDのない対象では、マイボーム腺は透明な油の集合である。MGDでは、絞り出した材料の品質と絞り度（expressibility）の両方が変質する。マイボーム腺分泌の変質はマイボーム腺排出物としても知られ、変質した分泌物と角化された上皮材料の混合物で構成される。MGDでは、絞り出された脂質の質は、透明な流体から、粒子状物質、および濃くて不透明で練り歯磨きのような材料を含有する粘性流体へと外観が変動する。マイボーム腺オリフィスは眼瞼の表面高さを超える隆起を呈する場合があり、この隆起は詰まり（plugging）または膨れ（pouting）と称されており、末端管の閉塞、ならびにマイボーム腺脂質および角化材料の混合物の押出しが原因である。

30

【0323】

閉塞性MGDは、以下：1）慢性的な眼部不快感、2）マイボーム腺オリフィス周囲の解剖学的異常（血管充血、粘膜皮膚移行部の前方もしくは後方変位、または眼瞼縁の不規則性のうち1つまたは複数である）、および3）マイボーム腺の閉塞（細隙灯生体顕微鏡検査による腺オリフィスの閉塞所見（膨れ、詰まり、または隆起）、中等度の指圧によるマイボーム腺の圧搾減少）のすべてまたは一部を特徴とする。

40

【0324】

現行のMGD症状を評価かつモニタリングするための方法として、患者へのアンケート、マイボーム腺圧搾、涙液安定性破壊時間、および指圧により確認されるような患者の腺数の判定が挙げられるが、これらに限定されない。

【0325】

いくつかの実施形態では、患者の症状は、患者に一連の質問を行うことにより評価される。アンケートにより、眼部不快感に関連する症状の範囲の評価が可能となる。いくつかの実施形態では、このアンケートはSPEEDアンケートである。SPEEDアンケート

50

とは、患者のドライアイ症状の頻度と重症度を評価するものである。このアンケートにより、当日、72時間後、および過去3か月の症状の発生を調べる。SPEEDスコアは、患者の症状の重症度範囲を提供するために、患者の質問に対する回答に基づき集計される。SPEEDアンケートは、1) どのようなドライアイ症状がいつ生じたのか、2) 眼の乾燥、ザラつき、またはかゆみの頻度はどのくらいか、3) 眼の痛みまたは刺激の頻度はどのくらいか、4) 眼の熱傷または流涙の頻度はどのくらいか、5) 眼精疲労の頻度はどのくらいか、および6) 症状の重症度はどのくらいかなどの質問を含む。

【0326】

マイボーム腺の絞り度は、マイボーム腺機能を評価するために任意選択で判定される。正常な患者のマイボーム腺は透明～淡黄色の油である。腺に指圧をかけると、腺からマイボーム腺が分泌される。マイボーム腺の絞り度の変化は、起こり得るMGD適応症の1つである。いくつかの実施形態では、圧搾中にかかる物理力の量の定量化は、脂質の体積と脂質量の評価に加えてモニタリングされる。

10

【0327】

涙液安定性破壊時間(TBUT)は、涙液安定性の代用マーカである。涙膜不安定性は、ドライアイとMGDの中心的な機構である。TBUTが短いと、脂質層の不全(compromise)およびMGDの可能性が仄めかされる。TBUTは、まばたき後に涙膜に生じる最初の破壊までの時間として定義されるフルオレセイン破壊時間を調べることに、任意選択で測定される。フルオレセインは、市販のフルオレセイン浸漬片を生理食塩水で湿らせることにより任意選択で適用され、かつ下位の円蓋または眼球結膜に適用される。次いで患者は、数回まばたきをし、眼を動かすよう求められる。次いで、スリットランプ、コバルトブルーフィルタ、および4mmのビーム幅により破壊が解析される。患者はまばたきをするよう命じられ、最後のまばたきの上昇運動から最初の涙膜破壊または乾燥スポット形成までの時間が、測定値として記録される。

20

【0328】

他のMGD症状を評価する方法として、シルマー試験、眼表面染色、眼瞼形態解析、マイボグラフィ、マイボメトリー、干渉法、エバポリメトリー(evaporimetry)、涙液脂質組成解析、蛍光分析、メニスコメトリー(meniscometry)、モル浸透圧濃度解析、涙膜動態、蒸発、および涙液ターンオーバーの指標が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0329】

現行のMGD処置として、眼瞼の加温、眼瞼マッサージ、眼瞼衛生法、眼瞼の絞り出し、およびマイボーム腺プロービングが挙げられる。薬理学的な方法は、本明細書に記載の方法以前に使用されていなかった。

【0330】

眼瞼衛生法は主なMGDの処置と考慮されており、3つの要素：1) 温電法、2) 眼瞼の機械的マッサージ、および3) 眼瞼の清浄化からなる。眼瞼加温手順は、病理学的に変質したマイボーム腺の脂質を溶融することによりマイボーム腺分泌を改善する。加温は、温湿布またはデバイスにより達成される。機械的眼瞼衛生法には、スクラブの使用、機械的圧搾、ならびに種々の溶液によるまつ毛および眼瞼縁の清浄化が挙げられる。眼瞼縁はさらに、低アレルギー性の固形石鹸、希釈型幼児用シャンプー、または市販の眼瞼スクラブにより任意選択で清浄化される。マイボーム腺の物理的な絞りは院内で行われるか、または患者により自宅で行われる。この技術は、眼球に対する眼瞼の軽いマッサージから、互いに対して、または内瞼表面上の剛性物体と外部の眼瞼表面上の指、親指、もしくは剛性物体(ガラス棒、綿棒、または金属パドルなど)との間で眼瞼を強制的に締め付けるものまで変動する。内瞼表面上の剛性物体は、圧搾中に眼瞼を通して伝えられる力から眼球を保護し、腺にかかる力の量を増大させるために安定した抵抗性を与える。

40

【0331】

加温により脂質が溶融されるため眼瞼加温は制限されるが、角化材料の動きには対処しない。さらに、眼瞼加温は、角膜の歪曲に起因して一時的な視力低下を引き起こす。機械

50

的眼瞼衛生法も制限され、理由として、閉塞物を取り除くのに必要な力が相当なものであり、患者に激痛をもたらしかねないからである。機械的眼瞼衛生法の有効性は、処置中の関連疼痛に患者が耐える能力により制限される。MGDの他の治療は制限される。

【0332】

マイボーム腺圧搾によるマイボーム腺閉塞の物理的開放は、マイボーム腺分泌とドライアイ症状を改善するための許容可能な方法である。加えて、マイボーム腺管のプロービングが、閉塞管を開くために使用されている。しかし、圧搾とプロービングの両方法は、本手順により誘導される疼痛、腺と管の構造に対して起こり得る物理的な侵襲、数日および数週で推計される一時的な効果により制限される。そのため、患者の快適さを改善する方法が必要とされており、これによりマイボーム腺と管に害は生じず、頻繁な来院への依存度が低減され、マイボーム分泌が改善されることになる。

10

【0333】

「Compositions and methods for the treatment of meibomian gland dysfunction」と題された米国特許第9,463,201号明細書には、眼に許容可能な担体中の治療上有効量の少なくとも1つの角質溶解薬の局所投与を含む、マイボーム腺機能不全の処置方法が記述される。この特許には、エブセレン（2-フェニル-1,2-ベンゾセレナゾール-3-オン）などの二硫化セレン（ SeS_2 ）または有機セレン化合物などの、無機セレン（ Se ）化合物である角質溶解薬が含まれる。この薬剤により、MGDに関するDEWSレポートにより記載されるような「プラス（plus）」炎症性疾患ではなく、MGDの根本的な原因が処置されることになる。

20

【0334】

MGDの病因における炎症の役割が論議の対象である。後部眼瞼炎およびMGDという用語は、同義ではない。後部眼瞼炎は後部眼瞼縁の炎症性疾患を説明するものであり、原因は様々であるが、考えられる1つの原因はMGDであり得る（Nichollsら、2011）。その最初期段階では、MGDは後部眼瞼炎の臨床的症状の特徴に関連しない。MGDが進行すると、MGD関連の後部眼瞼炎が存在すると言われている。MGD関連の後部眼瞼炎は、マイボーム腺およびマイボーム腺オリフィスに影響を及ぼす。MGD関連の後部眼瞼炎は、フローラ変化、エステラーゼ放出、リパーゼ放出、脂質変化、および眼瞼炎症を特徴とする。マイボーム腺上皮の過角化（腺の内膜の肥厚）により、閉塞およびマイボーム腺分泌の質の低下が生じるおそれがあり、MGD関連の後部眼瞼炎の原因となるおそれもある。MGD関連の後部眼瞼炎の診断は、圧搾された分泌物の質の変質に関する実証、および／または腺機能の損失（絞り度の低下または損失）によるマイボーム腺圧搾を含む。マイボーム腺疾患に関するTFOSレポートでは、前部眼瞼炎および増悪した炎症性眼表面疾患が、局所眼ステロイドにより管理されるMGDに対する「プラス（plus）」疾患であることが、特異的に留意されている（Nichollsら、2011）。これら「プラス」疾病はMGDの早期から後期まで様々な重症度で存在する可能性があるため、MGDの根本的な非炎症性病態生理学と、これら併存疾患に関連する炎症の両方を標的とし得る処置および／または併用処置が必要とされる。

30

【0335】

MGD関連の炎症性眼疾患は、眼瞼炎関連のMGDとは異なる機構を含む場合がある。MGD関連の炎症性眼疾患は、Tリンパ球の活性化と炎症組織への移行に関与する炎症性カスケードを特徴とする。Tリンパ球浸潤は、涙腺刺激およびサイトカインのアップレギュレーションをもたらす場合がある。MGD関連の炎症性眼疾患に関与し得る例示的なサイトカインとして、インターロイキン1、インターロイキン4、インターロイキン6、インターロイキン8、インターフェロン γ 、マクロファージ炎症タンパク質1 α 、および腫瘍壊死因子 α が挙げられるが、これらに限定されない。分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）経路を含むキナーゼ経路も、炎症性カスケードにおいて活性化される。この炎症プロセスは、ムチンを産生する杯細胞の損失、およびさらなる損傷を引き起こしかねない眼表面の破壊をもたらす。

40

50

【0336】

ドライアイ症候群は乾性角結膜炎（KCS）とも知られており、その初期の原因から漸進的に分離される自立型疾患（self-sustaining disease）とみなされる。ドライアイ症候群は、眼表面および眼周囲組織の炎症に関連する。炎症は、Tリンパ球の活性化、ならびに結膜および涙腺中の組織を含む炎症組織への移行を特徴とする。炎症性サイトカイン、ケモカイン、およびマトリクスメタロプロテイナーゼも増加すると特定されている。

【0337】

ドライアイ疾患の動物モデルが確立され、検討されている（Barabinoらによる（Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004, 45:1641-1646））。Barabinoら（Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005, 46:2766-2771）は、正常マウスを制御環境チャンバ中の低湿度環境に晒すと、涙液分泌、杯状細胞密度、およびドライアイ関連の眼表面兆候の獲得に有意な変化が引き起こされることを記載している。しかし、単一の動物モデルは、ドライアイ病因の一因となる免疫、内分泌腺、ニューロン、および環境上の因子を十分に構成していない。

【0338】

抗炎症剤は、ドライアイ症候群を含む眼表面疾患または障害を処置するために使用され得る。コルチコステロイドは、ドライアイ疾患に有効な抗炎症性治療薬である。例えば、ドライアイがあり涙液除去に遅れがある患者64名を対象とする4週間の二重盲検無作為化試験では、ロテブレドノールエタボネート0.5%の眼科用懸濁液剤（Lotemax [Bausch and Lomb, Rochester, NY]）の1日4回の投与は、一部の徴候と症状の改善においてそのビヒクルよりも有効であると見出された（PflugfelderらによるAm J Ophthalmol（2004）；138:444-57）。ドライアイ疾患に関するTFOS 2007のレポートでは、これまでに、「米国連邦規定において、『分類ラベリング』を受ける眼用コルチコステロイドは、ステロイド使用に固有の危険が、浮腫および炎症の望ましい縮小を得るために受け入れられる場合、眼瞼および眼球結膜、眼球の角膜および前上葉区における、アレルギー性結膜炎、赤瘡、表在点状角膜炎、帯状疱疹角膜炎、虹彩炎、毛様体炎、選択された伝染性結膜炎などの『ステロイド反応性炎症性疾病』を適応症とする。いくつかの例では、KCSは、このステロイド反応性炎症性疾病の列記に含まれている（Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop, 2007. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop（2007）. 2007；5:163-178）」ことが結論付けられた。US FDAはこの結論に同意していないが、短期間でステロイド、具体的にLotemaxが、ドライアイ疾患に関連する炎症を処置するために共通して使用され得る。

【0339】

他の抗炎症剤として非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）が挙げられる。NSAIDは、アラキドン酸からのプロスタグランジンおよびトロンボキサンの合成に関与する酵素である、シクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）およびシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）を含むシクロオキシゲナーゼの活性を阻害する。プロスタグランジンおよびトロンボキサシグナル伝達は、炎症および免疫の調節に関与する。場合によりNSAIDは、眼表面の炎症の処置によりドライアイ疾患を処置するために使用される。

【0340】

ドライアイの処置は、涙液およびムチン産生を増強する薬剤によっても達成される。例えば、P2Y₂受容体のアゴニストは、涙液およびムチン分泌を増大させることが認められている。この機構は、細胞内のカルシウムを上昇させて頂端側細胞膜においてクロリド

10

20

30

40

50

チャンネルを開く P2Y₂ シグナル伝達に関与すると考えられている。P2Y₂ 受容体はプリン受容体のファミリーに属するものであり、この受容体は、プリンヌクレオシド、ならびにプリンおよびピリミジンヌクレオチドによる生来のアゴニズムに基づき、それぞれ P1 受容体および P2 受容体に分類されている。P2 受容体はさらに、2つの型として P2X 受容体および P2Y 受容体へと生理学的に区別される。P2Y 受容体は、血小板凝集、免疫性、脂質代謝、および骨活性を含むダイバーシグナル伝達 (diversignaling) に関与する。一部の試験では、網膜、毛様体、および水晶体を含む眼組織中の P2X および P2Y の受容体の存在も実証されている。これらの試験から示唆されるところでは、P2Y₂ 受容体は眼表面に位置するプリン受容体の主要なサブタイプであると考えられる。P2Y₂ 受容体はさらに、眼組織中の結膜上皮の杯細胞および漿液細胞、なら

10

【0341】

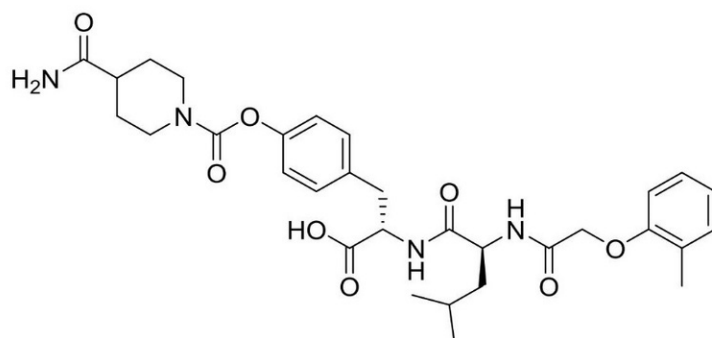
(S)-3-(4-((4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシ)フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(o-トリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)プロパン酸

(S)-3-(4-((4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシ)フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(o-トリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)プロパン酸は、C₃₁H₄₀N₄O₈ の分子式、および 596.7 の分子量を有する。構造式は、

20

【0342】

【化60】



30

(S)-3-(4-((4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシ)フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(o-トリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)プロパン酸

である。

【0343】

(S)-3-(4-((4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシ)フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(o-トリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)プロパン酸は、マウス DS モデルにおけるドライアイの他覚的徴候の改善を実証した有力なインテグリン α4 アンタゴニスト (Ravensberg らによる、Allergy (2006) 61, 1097-1103) である。この有力なインテグリン α4 アンタゴニストは、おそらくは抗原提示細胞が排出リンパ節に移動するのを妨げ、結果としてドライアイの免疫サイクルを妨害することにより、眼表面の水準で局所的に作用すると認められている (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (2015) 56 (10), 5888-5895)。

40

【0344】

本明細書には、マイボーム腺機能不全の非炎症性で角質溶解性の遮断成分、および涙液欠乏症を含む炎症関連ドライアイ疾患に同時に対処する化合物 (例えば、角質溶解性コンジュゲートおよび／または二重作用薬剤) が、記載される。いくつかの実施形態では、本

50

明細書で提供される化合物は、（例えば、訓練された専門家または医師による）短期治療、または（例えば、患者の管理下で、または代替的に、訓練された専門家もしくは医師による）長期治療のいずれかとして有用である。本明細書で提供される化合物は、いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアッセイと方法（例えば、実施例に記載されるもの）を用いて試験される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、薬剤の代謝から得られる一次代謝が、ドライアイ疾患の角質溶解成分および炎症性成分の両方に対して作用するため、当該技術分野における大きな進歩を表す。

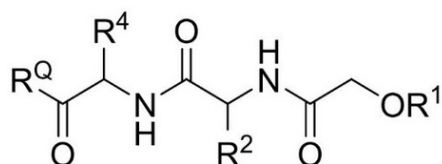
【0345】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（I）：

【0346】

10

【化61】



式 (I)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

20

R¹ は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、任意選択で置換され、

R² は、置換または非置換のアルキルであり、

R⁴ は -L^a - R^{4x} であり、L^a は、結合、アルキレン、またはヘテロアルキレンであり、R^{4x} は存在しないか、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

30

R^Q は、-L' - D であり、式中、

D は角質溶解薬（例えば、またはそのラジカル）であり、

L' は、（例えば、加水分解可能な）リンカーである、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0347】

いくつかの実施形態では、L^a は、アルキレンまたはヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、L^a はアルキレンである。いくつかの実施形態では、R^{4x} は、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^{4x} は、置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、R⁴ は、任意選択で置換されたアリール-アルキルである。いくつかの実施形態では、L^a はアルキルであり、R^{4x} は置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、L^a はアルキルであり、R^{4x} は置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、L^a はアルキルであり、R^{4x} は置換アリール（例えば、任意選択で置換された（例えば、N結合）ヘテロシクロアルキルで置換される置換ヘテロアルキルで置換される）である。いくつかの実施形態では、L^a はアルキルであり、R^{4x} は置換アリールであり、アリールは、ホルムアミジル（formamidy l）でさらに置換されるN結合ヘテロシクロアルキルでさらに置換されるヘテロシクロアルキルで置換される。

40

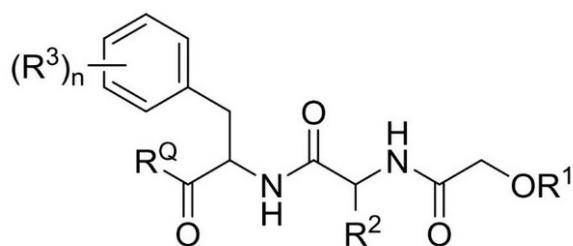
【0348】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（I-A）：

50

【 0 3 4 9 】

【 化 6 2 】



式 (I-A)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

式中、

R¹ は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、任意選択で置換され、

R² は、置換または非置換のアルキルであり、

R³ は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のアルコキシ、アミン、アミド、エステル、カルボン酸からなる群から選択され、

n は、0～5であり、

R^Q は、-L'-Dであり、式中、

D は角質溶解薬であり、

L' は、（例えば、加水分解可能な）リンカーである、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

20

【 0 3 5 0 】

いくつかの実施形態では、L' は1つまたは複数のリンカー基を含み、リンカー基は、それぞれ結合、-O-、-S-、アルキル（アルキルエニル）、ヘテロアルキル（ヘテロアルキルエニル）、ジスルフィド、エステル、およびカルボニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、角質溶解薬は1つまたは複数の基（例えば、角質溶解基）を含んでおり、基（例えば、角質溶解基）は、それぞれ独立して、チオール、ジスルフィド、セレン（例えば、セレニド、ジセレニド）、およびカルボン酸からなる群から選択される。

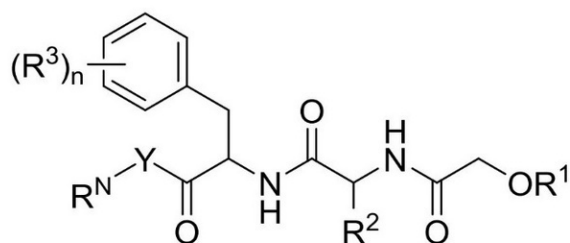
30

【 0 3 5 1 】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（I-B）：

【 0 3 5 2 】

【 化 6 3 】



式 (I-B)

40

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

50

式中、

R^1 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、任意選択で置換され、

R^2 は、置換または非置換のアルキルであり、

R^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、アミン、アミド、エステル、カルボン酸、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

n は、0～5であり、

Y はOまたはSであり、

R^N は、少なくとも1つのオキソで置換されるアルキル、または少なくとも1つのオキソで置換されるヘテロアルキルであり、アルキルまたはヘテロアルキルはさらに任意選択で置換される、

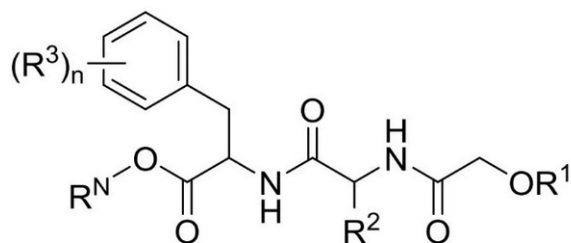
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0353】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (I-C) :

【0354】

【化64】



式 (I-C)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

式中、

R^1 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、任意選択で置換され、

R^2 は、置換または非置換のアルキルであり、

R^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のアルコキシ、アミン、アミド、エステル、カルボン酸からなる群から選択され、

n は、0～5であり、

R^N は、少なくとも1つのオキソで置換されるアルキル、または少なくとも1つのオキソで置換されるヘテロアルキルであり、アルキルまたはヘテロアルキルはさらに任意選択で置換される、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0355】

いくつかの実施形態では、（例えば、 R^N の）アルキルまたはヘテロアルキルは1つまたは複数の置換基で置換され、置換基は、それぞれ独立して、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエテル、ジスルフィド、セレノ、セレノール、セレニド、ジセレニド、スルホン、アミド、ハロ、オキソ、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、（例えば、アル

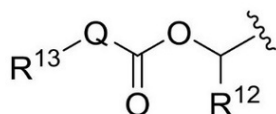
キル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエーテル、ジスルフィド、セレノール、セレニド、ジセレニド、スルホン、アミド、ハロ、およびオキソからなる群から選択される1つまたは複数の置換基により) 任意選択で置換される。

【0356】

いくつかの実施形態では、 R^N は、

【0357】

【化65】



10

であり、

式中、

Q は、 $-O-$ または結合であり、

R^{12} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、またはハロアルキルであり、

R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、アルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、任意選択で置換される。

【0358】

いくつかの実施形態では、(例えば、 R^{13} の) アルキルまたはヘテロアルキルは、1つまたは複数の置換基で置換され、置換基は、それぞれ独立して、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエーテル、ジスルフィド、セレノール、セレニド、ジセレニド、スルホン、アミド、エステル、カルボン酸、ハロ、オキソ、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、(例えば、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、チオール、チオエーテル、ジスルフィド、セレノール、スルホン、アミド、エステル、ハロ、およびオキソからなる群から選択される1つまたは複数の置換基により) 任意選択で置換される。

20

【0359】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、任意選択で置換されたアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、アルキルで置換されるフェニルである。いくつかの実施形態で、 R^1 は、メチルで置換されるフェニルである。

30

【0360】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はイソブチルである。

【0361】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は置換ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、任意選択で置換された(例えば、 N 結合)ヘテロシクロアルキルで置換される置換ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ホルムアミジルで置換される N 結合ヘテロシクロアルキルで置換される置換ヘテロアルキルである。

40

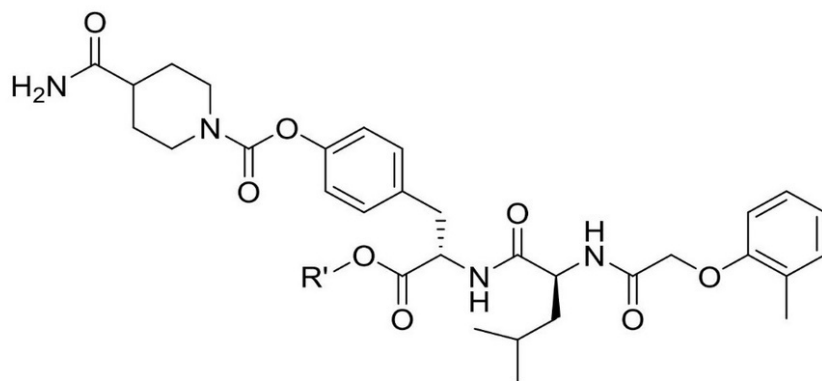
【0362】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式(I-D)：

【0363】

50

【化 6 6】



式 (I-D)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

R' は、置換アルキル（例えば、少なくとも 1 つのオキソで置換される）または置換もしくは非置換のヘテロアルキルである、
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0364】

いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは、置換アルコキシで置換される。いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは 1 つまたは複数の置換基で置換され、置換基は、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換された C₁ - C₆ アルコキシ、チオール、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アセトアミジル、置換または非置換のシクロアルキル（例えば、1 つまたは複数の C₁ - C₄ アルキルで置換される）、およびアミノからなる群から選択される。

【0365】

いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、1 つまたは複数の置換基でさらに置換される C₁ - C₆ アルコキシで置換され、置換基は、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換された C₁ - C₄ アルコキシ（例えば、ヒドロキシルにより任意選択で置換される）、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、オキソ、ヒドロキシ、および／または C₁ - C₄ アルキルにより任意選択で置換される C₁ - C₄ アルコキシでさらに置換される C₁ - C₆ アルコキシで置換される。いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、1 つまたは複数のメチルで置換される 1, 3 - ジオキサンで置換される。いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、ヒドロキシにより任意選択で置換される C₁ - C₆ アルキル - アシルでさらに置換される C₁ - C₆ アルコキシで置換される。

【0366】

いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルキルは、（例えば、1 つまたは複数の C₁ - C₄ アルキルで置換される）置換された不飽和シクロアルキルで置換される。

【0367】

いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、ヘテロシクロアルキル（例えば、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシド）で置換される。いくつかの実施形態では、R' は置換アルキルであり、アル

キルは置換アルコキシで置換され、アルコキシは、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシドで置換される。

【0368】

いくつかの実施形態では、R'は置換アルキルであり、アルキルは置換アルコキシで置換され、置換アルコキシはオキソおよび1つまたは複数の他の置換基で置換され、他の置換基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたC₁–C₆アルコキシ（例えば、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換されたC₁–C₄アルコキシ（例えば、オキソ、ヒドロキシ、C₁–C₄アルコキシ、および／またはC₁–C₄アルキルで置換される）、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、1つまたは複数のメチルで置換される1,3-ジオキサン）、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたC₁–C₆アルキル-アシル（例えば、ヒドロキシにより任意選択で置換されるアシル）、ヒドロキシ、チオール、ヘテロシクロアルキル（例えば、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシド）、アセトアミド、およびアミノらなる群から選択される。いくつかの実施形態では、C₁–C₆アルコキシは1つまたは複数の置換基で置換され、置換基は、それぞれ独立して、オキソ、ヒドロキシ、任意選択で置換されたC₁–C₄アルコキシ（例えば、オキソ、ヒドロキシ、C₁–C₄アルコキシ、および／またはC₁–C₄アルキルにより任意選択で置換される）、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、1つまたは複数のメチルで置換される1,3-ジオキサン）、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたC₁–C₆アルキル-アシル（例えば、ヒドロキシにより任意選択で置換されるアシル）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ジチオラニルまたはジチオラニルオキシドである。

10

20

【0369】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つもしくは複数の–C–O–C–を含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0370】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つもしくは複数のエステル、1つもしくは複数のカーボネート、1つもしくは複数のアミド、および／または1つもしくは複数のジスルフィドを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

30

【0371】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのカーボネートを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0372】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのエステルを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0373】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのエステルを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

40

【0374】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのエステルと1つのカーボネートとを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0375】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのエステルと1つのアミドとを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

50

【0376】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1つのエステルと1つのアミドとを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0377】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのアミドを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0378】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのジスルフィドを含む置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

10

【0379】

いくつかの実施形態では、R'は、（例えば、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキル鎖内に）1または2つのジスルフィドと1つのエステルとを含む、置換または非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキルである。

【0380】

いくつかの実施形態では、R'は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたC₁－C₆アルキル、アセトアミド、ヒドロキシ、ヘテロシクロアルキル、チオール、チオアルキル、アミノ、およびカルボン酸からなる群から選択される。

20

【0381】

いくつかの実施形態では、R'は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、置換されたC₁－C₆アルキルで置換され、C₁－C₆アルキルは、1つまたは複数の他の置換基によりさらに任意選択で置換されるヘテロアルキルで置換され、他の置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、カルボン酸、任意選択で置換されたN置換ピロリジニル（例えば、カルボン酸により任意選択で置換される）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R'は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、アセトアミドおよびカルボン酸で置換される。

30

【0382】

いくつかの実施形態では、R'は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、ヘテロシクロアルキルで置換される。いくつかの実施形態では、R'は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルは、1, 2-ジチオラン、1, 2-ジチオランオキシド、任意選択で置換されたジオキサン（例えば、1つまたは複数のC₁－C₆アルキルにより任意選択で置換される）、（例えば、N置換）ピロリジン（例えば、（例えば、オキソ、チオール、およびC₁－C₃アルキルでさらに置換される）アルキルで置換される）、または置換（例えば、N結合）ピロリジン（例えば、カルボン酸で置換される）からなる群から選択される。

40

【0383】

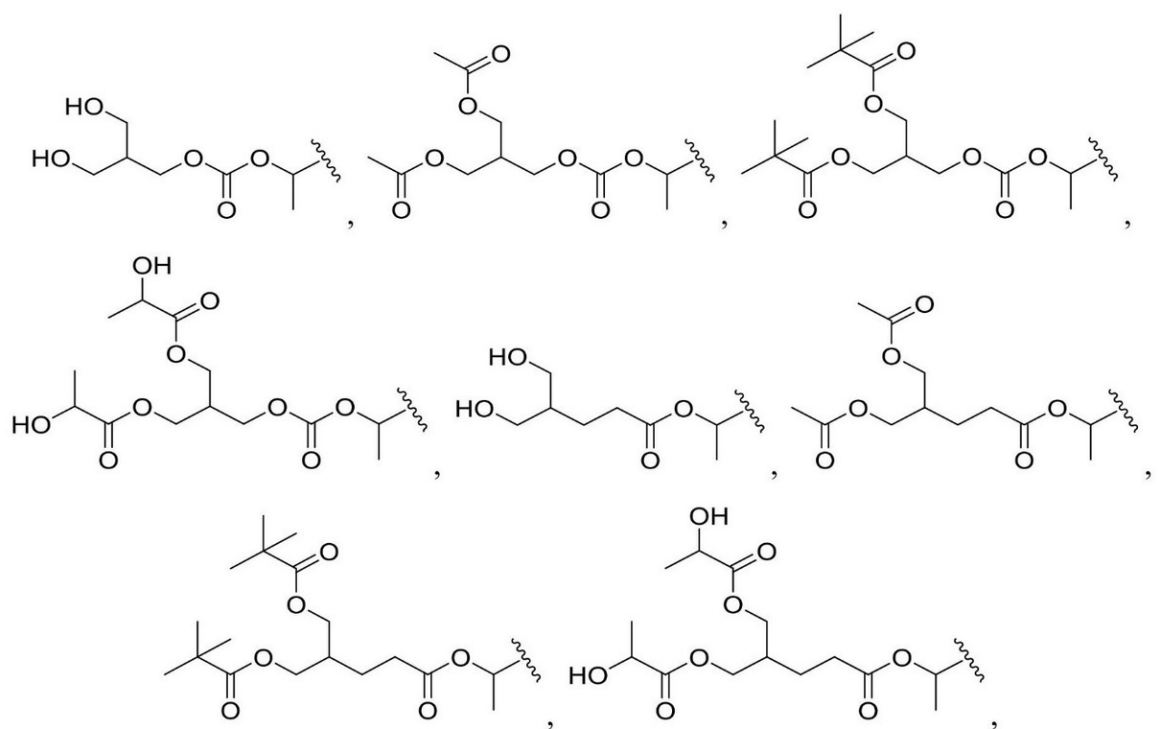
いくつかの実施形態では、R'は、置換された分岐鎖ヘテロアルキルである。

【0384】

いくつかの実施形態では、R'は、

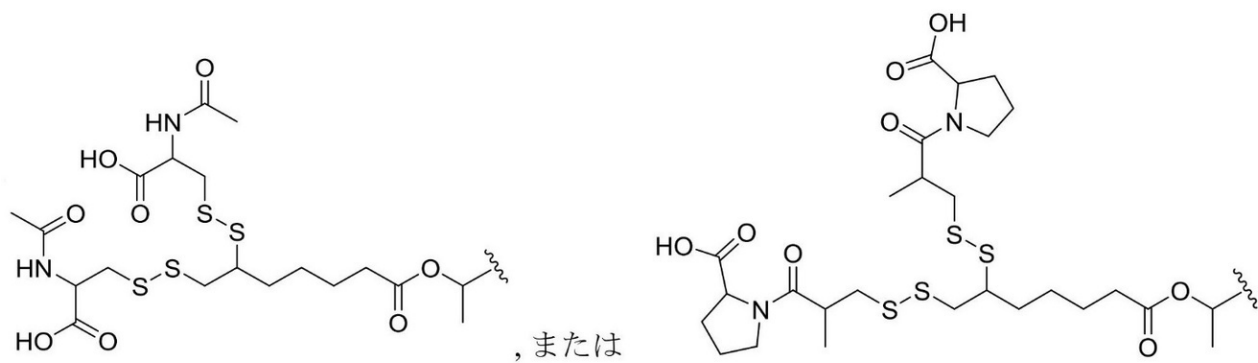
【0385】

【化 6 7】



10

20



30

である。

【0386】

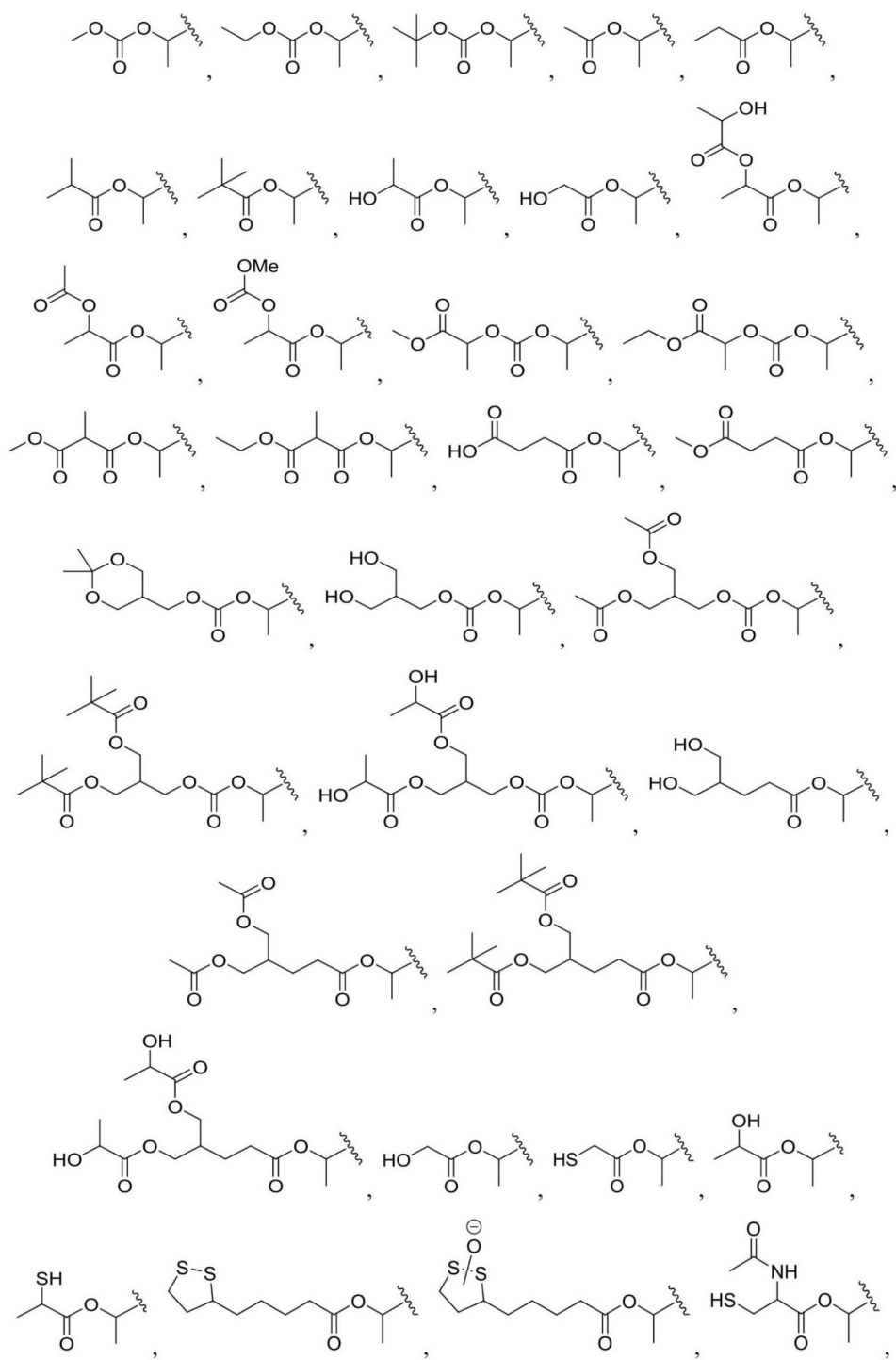
いくつかの実施形態では、R'は、

【0387】

40

50

【化 6 8】



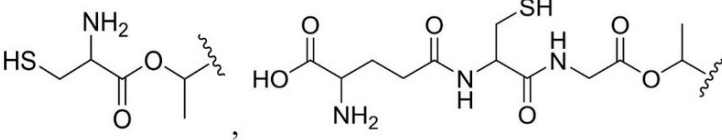
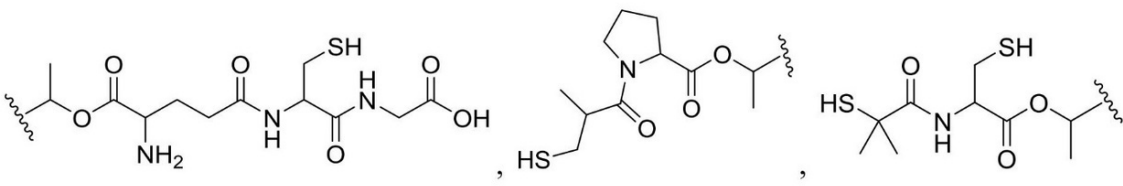
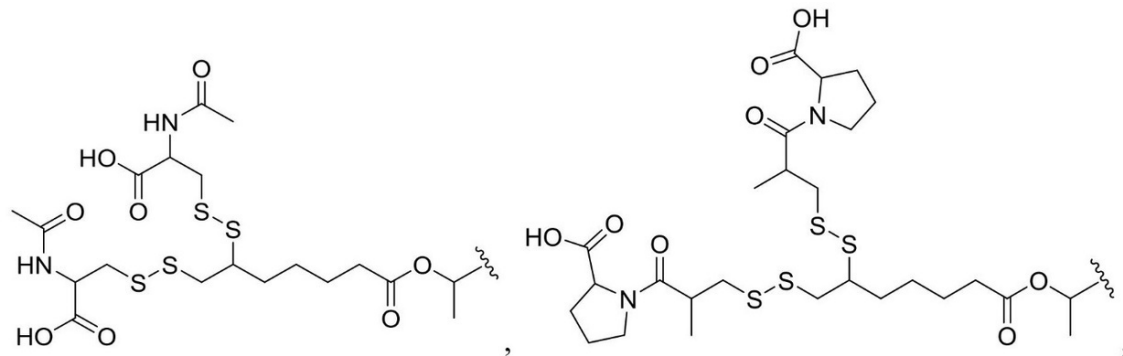
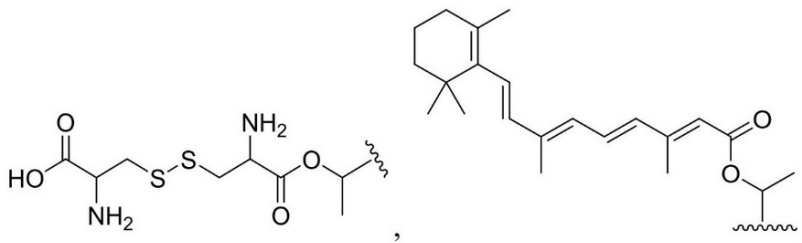
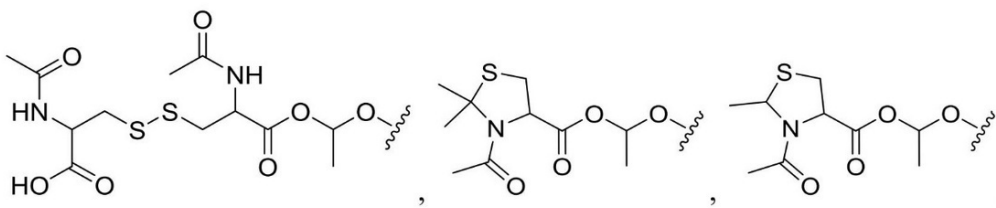
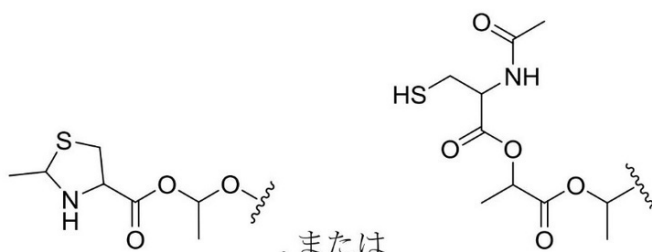
10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

, または

【 0 3 9 0 】

[illegible]

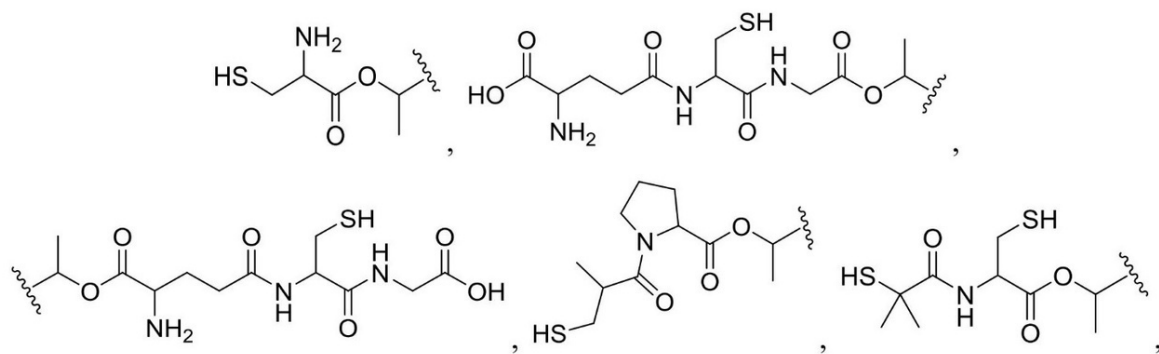
20

30

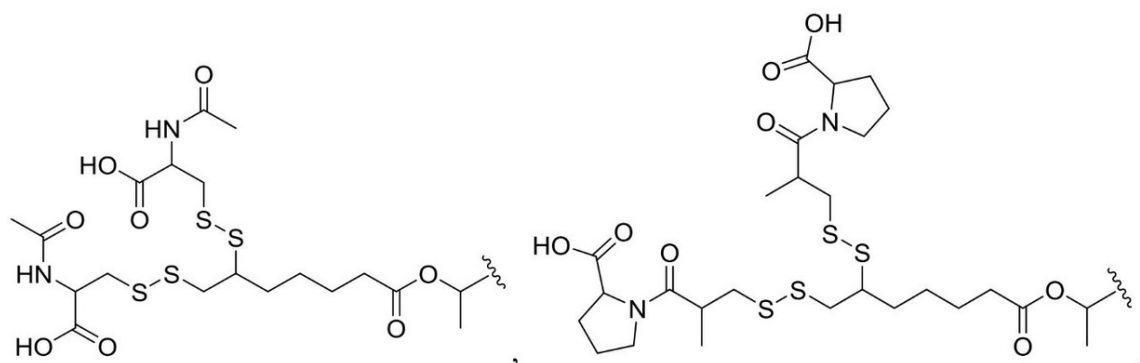
40

【 0 3 9 1 】

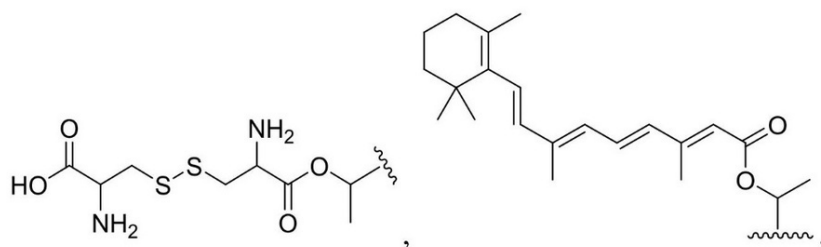
【化 7 1】



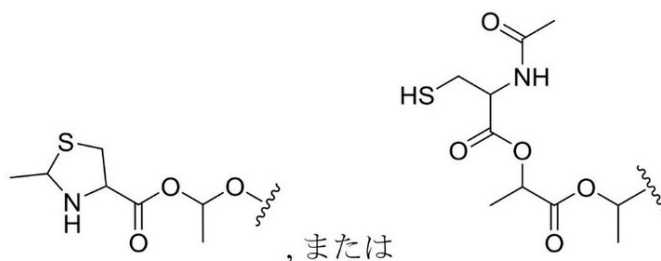
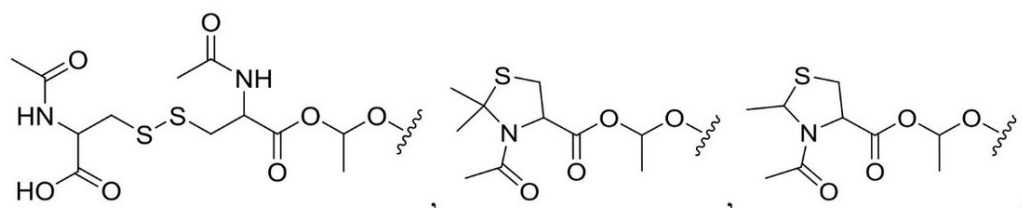
10



20



30



,または

40

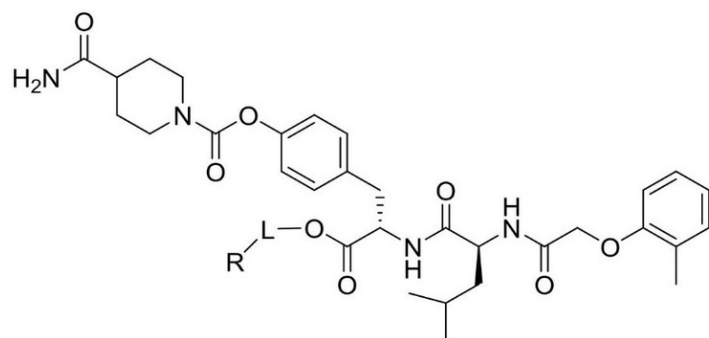
である。

【0392】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（I a）：

【0393】

【化 7 2】



式 (Ia)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ であり、

R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、
z は1～6であり、

20

R は、置換もしくは非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のアルキル、置換もしくは非置換（例えば、直鎖または分岐鎖）のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル（例えば、（例えば、オキソおよびチオールでさらに置換される）アルキルで（N-）置換される）である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0394】

いくつかの実施形態では、L は結合である。いくつかの実施形態では、L は、 $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、L は、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ である。いくつかの実施形態では、z は、1～3である。いくつかの実施形態では、z は1である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はそれぞれHであり、 R^9 はそれぞれ C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はそれぞれHであり、 R^9 はそれぞれ CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は、Hである。

30

【0395】

いくつかの実施形態では、L は、 $-(C=O)OCH(CH_3)-$ である。

【0396】

いくつかの実施形態では、L は、 $-O(C=O)OCH(CH_3)-$ である。

40

【0397】

いくつかの実施形態では、R は置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルは、1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換され、（アルキル）置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルコキシ（例えば、オキソおよびヒドロキシ、またはオキソおよび C_1-C_3 アルコキシにより任意選択で置換される）、オキソ、任意選択で置換されたアルキル（例えば、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、および／またはヒドロキシにより任意選択でさらに置換されるアルコキシにより任意選択で置換される）、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、任意選択で置換されたジオキサン（例えば、メチルにより任意選択で置換された1,3-ジオキサニル）、ジチオラニル、またはジチオラニルオキシド）、ヒドロキシア

50

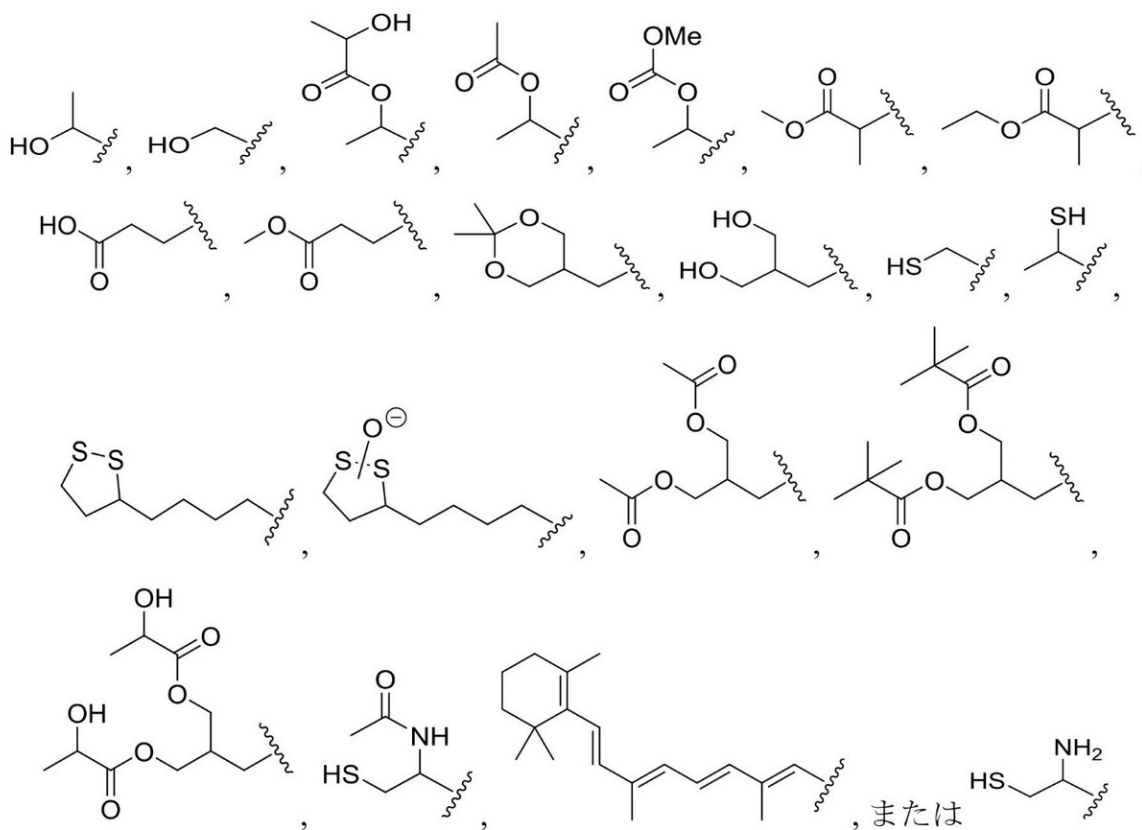
ルキル、チオール、アセトアミド、置換された不飽和シクロアルキル（例えば、1つまたは複数の $C_1 - C_4$ アルキルで置換される）、およびアミノからなる群から選択される。

【0398】

いくつかの実施形態では、R は、

【0399】

【化73】



10

20

である。

30

【0400】

いくつかの実施形態では、R は、

【0401】

40

50

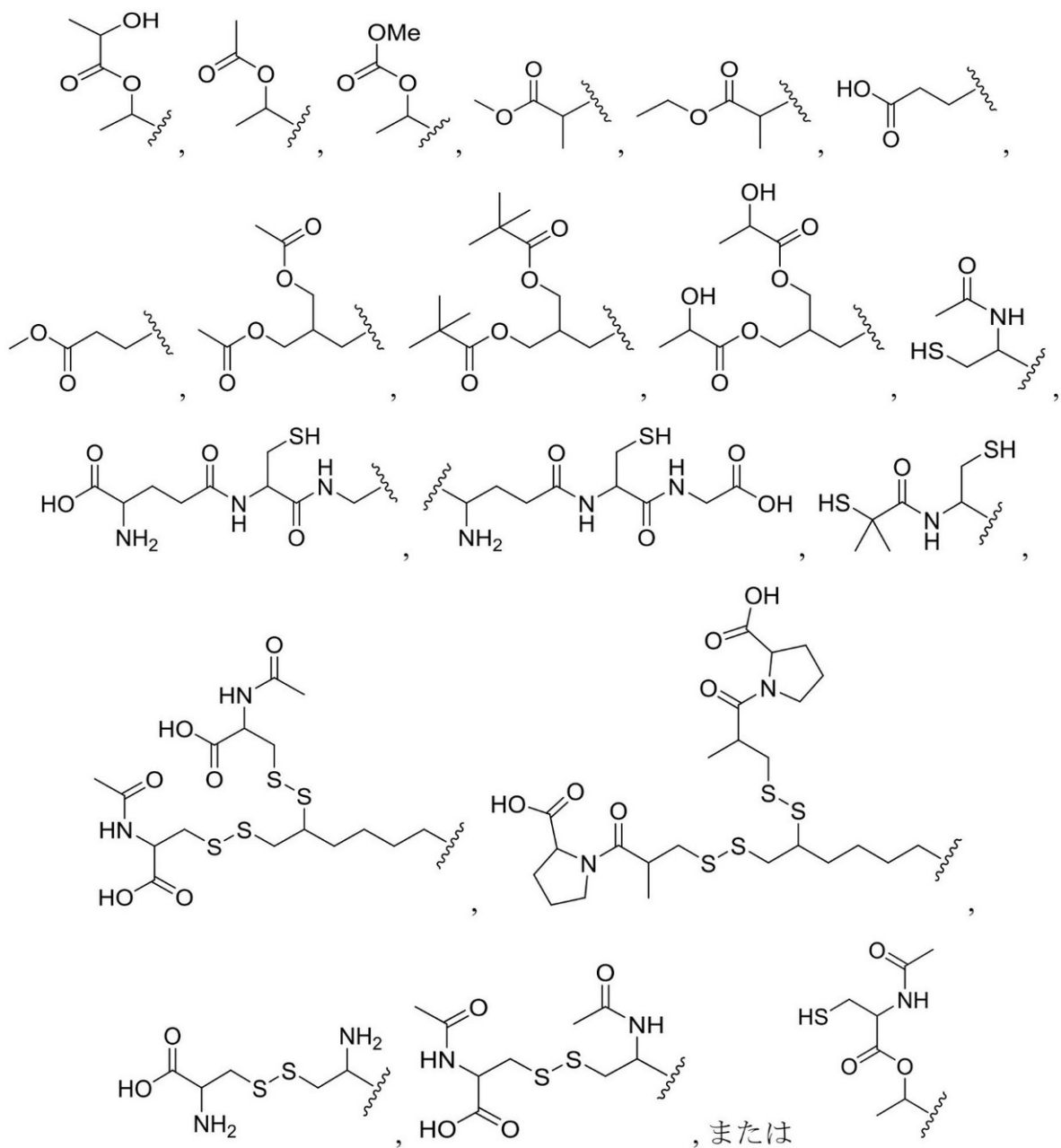
10

20

30

【 0 4 0 4 】

【化 7 5】



10

20

30

である。

【0405】

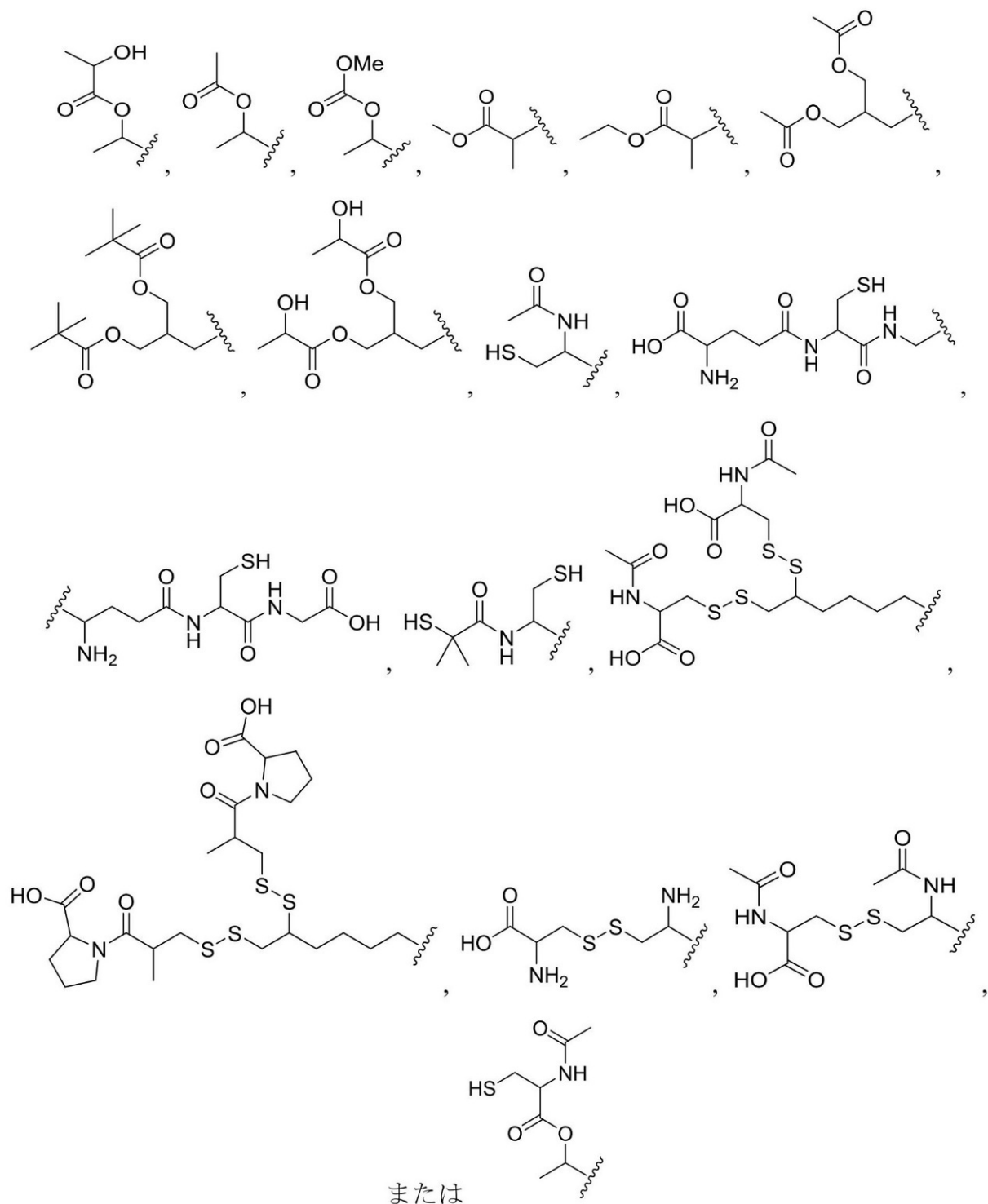
いくつかの実施形態では、Rは、

【0406】

40

50

【化 7 6】



である。

【0407】

いくつかの実施形態では、Rは、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、（例えば、オキソおよびチオールでさらに置換される）アルキルでN置換される）である。

【0408】

いくつかの実施形態では、Rは、

【0409】

10

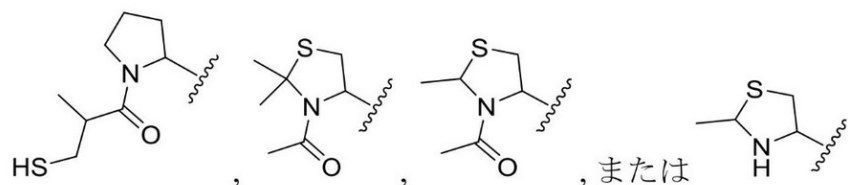
20

30

40

50

【化 7 7】



である。

【0 4 1 0】

いくつかの実施形態では、Rは非置換アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-ブチル）である。いくつかの実施形態では、Lは $-O(C=O)OCH(CH_3)-$ であり、Rは非置換アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-ブチル）である。

【0 4 1 1】

いくつかの実施形態では、Rは、

【0 4 1 2】

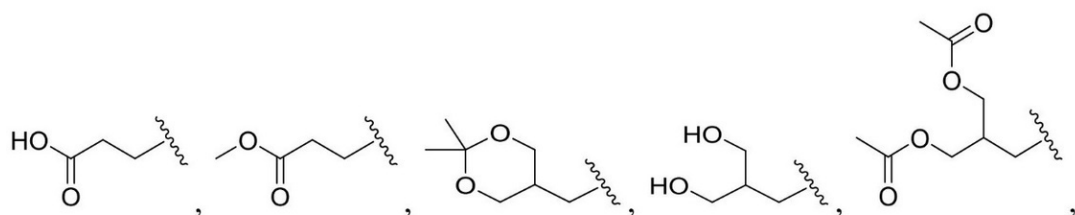
20

30

40

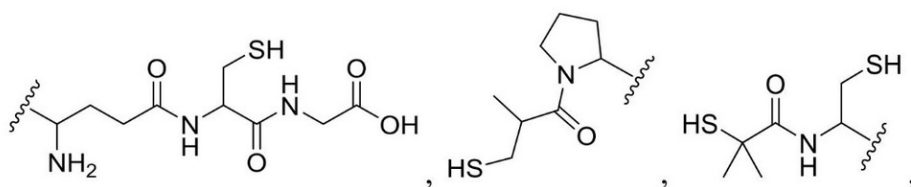
50

CC(C)O, CC(C)CO, CC(C)OC(=O)C(C)O, CC(C)OC(=O)C(C)C, CC(C)OC(=O)C(C)C, CC(C)OC(=O)C(C)C, CC(C)OC(=O)C(C)C, CC(C)OC(=O)C(C)C



Chemical structures of the substrates used in the study: 1. A branched ester with a tert-butyl group and a wavy line representing a variable chain length. 2. A branched ester with a hydroxyl group and a wavy line representing a variable chain length. 3. A thiol with a wavy line representing a variable chain length. 4. A thiol with a wavy line representing a variable chain length. 5. A disulfide with a wavy line representing a variable chain length.

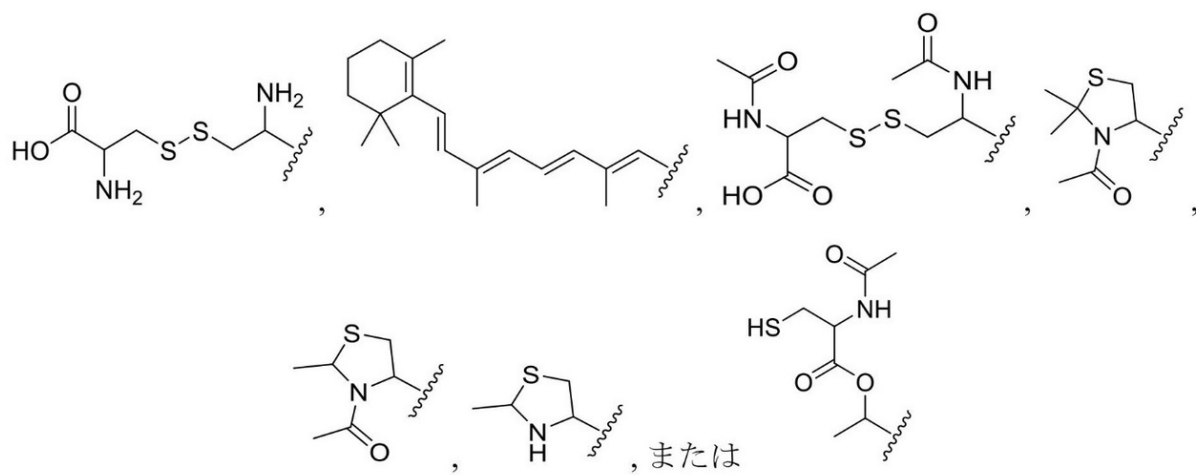
The image displays five chemical structures, each representing a different type of thiol or thioether compound, separated by commas. From left to right: 1. A cyclic disulfide with a sulfonate group (O⁻) and a wavy line indicating a substituent. 2. A thioamide with a wavy line indicating a substituent. 3. A thioether with a wavy line indicating a substituent. 4. A thiol with a wavy line indicating a substituent. 5. A complex thioamide derivative with multiple functional groups, including a carboxylic acid, an amine, and a thiol, with wavy lines indicating substituents.



Chemical structures of two modified peptides, 1 and 2, showing their side chains and modifications. Structure 1 (left) features a side chain with a carboxylic acid group, an amide linkage, and a disulfide bond. Structure 2 (right) features a side chain with a carboxylic acid group, an amide linkage, and a disulfide bond. Both structures include a wavy line indicating the attachment point to the peptide backbone.

【 0 4 1 3 】

【化 7 9】



10

である。

【0 4 1 4】

いくつかの実施形態では、Rは、

【0 4 1 5】

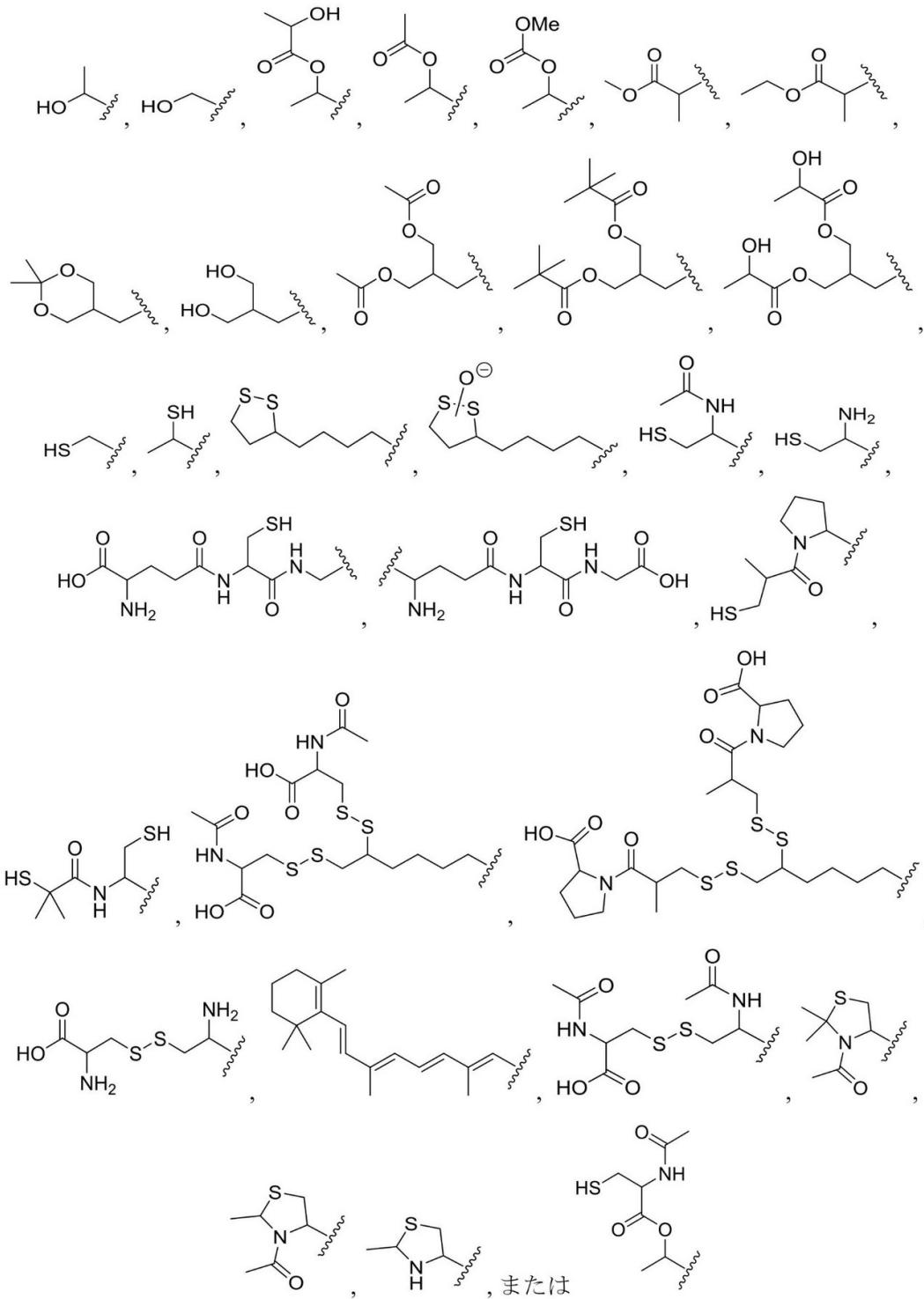
20

30

40

50

【化 8 0】



である。

【0 4 1 6】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物1に列記されるラジカルである。

【0 4 1 7】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物2に列記されるラジカルである。

【0 4 1 8】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物3に列記されるラジカルである。

【0 4 1 9】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物4に列記されるラジカルである。

10

20

30

40

50

【0420】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物5に列記されるラジカルである。

【0421】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物6に列記されるラジカルである。

【0422】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物7に列記されるラジカルである。

【0423】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物8に列記されるラジカルである。

【0424】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物9に列記されるラジカルである。

10

【0425】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物10に列記されるラジカルである。

【0426】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物11に列記されるラジカルである。

【0427】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物11Aに列記されるラジカルである。

【0428】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物12に列記されるラジカルである。

【0429】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物12Aに列記されるラジカルである。

20

【0430】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物13に列記されるラジカルである。

【0431】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物13Aに列記されるラジカルである。

【0432】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物14に列記されるラジカルである。

【0433】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物15に列記されるラジカルである。

【0434】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物16に列記されるラジカルである。

30

【0435】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物17に列記されるラジカルである。

【0436】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物18に列記されるラジカルである。

【0437】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物19に列記されるラジカルである。

【0438】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物20に列記されるラジカルである。

【0439】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物24に列記されるラジカルである。

40

【0440】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物25に列記されるラジカルである。

【0441】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物26に列記されるラジカルである。

【0442】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物27に列記されるラジカルである。

【0443】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物28に列記されるラジカルである。

【0444】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物29に列記されるラジカルである。

50

【 0 4 4 5 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 0 に列記されるラジカルである。

【 0 4 4 6 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 1 に列記されるラジカルである。

【 0 4 4 7 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 2 に列記されるラジカルである。

【 0 4 4 8 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 3 に列記されるラジカルである。

【 0 4 4 9 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 4 に列記されるラジカルである。

10

【 0 4 5 0 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 5 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 1 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 6 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 2 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 7 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 3 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 8 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 4 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 3 9 に列記されるラジカルである。

20

【 0 4 5 5 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 4 0 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 6 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 4 1 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 7 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 4 2 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 8 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 4 6 に列記されるラジカルである。

【 0 4 5 9 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 4 7 に列記されるラジカルである。

30

【 0 4 6 0 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 4 8 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 1 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 4 9 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 2 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 0 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 3 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 1 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 4 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 2 に列記されるラジカルである。

40

【 0 4 6 5 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 3 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 6 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 4 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 7 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 5 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 8 】

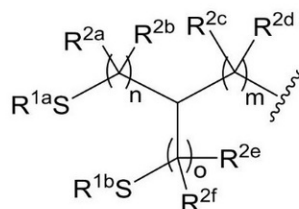
いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 6 に列記されるラジカルである。

【 0 4 6 9 】

いくつかの実施形態では、R は、化合物 6 7 に列記されるラジカルである。

50

【化 8 3】



であり、

R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、

10

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）であり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{2a} と R^{2b} 、 R^{2c} と R^{2d} 、もしくは R^{2e} と R^{2f} のうちいずれか 1 つは、それらが結合される原子と一体となって、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

20

m は、 $1 \sim 10$ の整数であり、

n と o は、それぞれ独立して、 $0 \sim 3$ の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0 4 7 8】

いくつかの実施形態では、 o は 0 である。

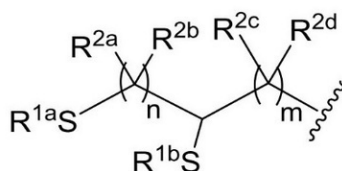
【0 4 7 9】

いくつかの実施形態では、 o は 0 であり、 R^x は、

30

【0 4 8 0】

【化 8 4】



である。

40

【0 4 8 1】

いくつかの実施形態では、 o は 0 であり、 n は 1 である。

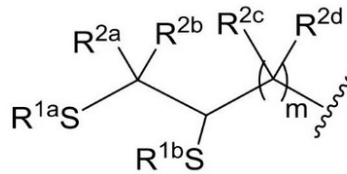
【0 4 8 2】

いくつかの実施形態では、 o は 0 であり、 n は 1 であり、 R^x は、

【0 4 8 3】

50

【化 8 5】



である。

【0 4 8 4】

いくつかの実施形態では、 m は、3～5の整数である。

10

【0 4 8 5】

いくつかの実施形態では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれHである。

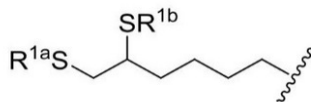
【0 4 8 6】

いくつかの実施形態では、 R^x は、

【0 4 8 7】

【化 8 6】

20



であり、
式中、

R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されるN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である。

30

【0 4 8 8】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} は $-H$ もしくは $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-SR^{1c}$ であり、または、 R^{1a} は $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-H$ もしくは $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ $-SR^{1c}$ である。

【0 4 8 9】

40

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含む（例えば、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）。

【0 4 9 0】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角

50

質溶解基のラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（G A）のラジカル、チオグリコール酸（T G A）のラジカル、乳酸（L a c）のラジカル、チオ乳酸（T L a c）のラジカル、リポ酸（L i p）のラジカル、リポ酸スルホキシド（L i p o x）のラジカル、ジヒドロリポ酸（d i H L i p）のラジカル、N-アセチルシステイン（N A C）のラジカル、システイン（C y s）のラジカル、グルタチオン（G S H）のラジカル、カプトプリル（C a p）のラジカル、およびブシラミン（B u c）のラジカルからなる群から選択される。

【0491】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（T G A）の（チオール）ラジカル、チオ乳酸（T L a c）の（チオール）ラジカル、ジヒドロリポ酸（d i H L i p）の（チオール）ラジカル、N-アセチルシステイン（N A C）の（チオール）ラジカル、システイン（C y s）の（チオール）ラジカル、グルタチオン（G S H）の（チオール）ラジカル、カプトプリル（C a p）の（チオール）ラジカル、およびブシラミン（B u c）の（チオール）ラジカルからなる群から選択される。

10

【0492】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（T G A）のチオールラジカル、チオ乳酸（T L a c）のチオールラジカル、ジヒドロリポ酸（d i H L i p）のチオールラジカル、N-アセチルシステイン（N A C）のチオールラジカル、システイン（C y s）のチオールラジカル、グルタチオン（G S H）のチオールラジカル、カプトプリル（C a p）のチオールラジカル、およびブシラミン（B u c）のチオールラジカルからなる群から選択される。

20

【0493】

いくつかの実施形態では、角質溶解薬の（例えば、チオール）ラジカルは、1つまたは複数の角質溶解基の（例えば、チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（例えば、チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、[L a c - L a c]・、[L a c - N A C]・、[C y s - C y s]・、[d i H L i p - N A C - N A C]・、[d i H L i p - N A C]・、[d i H L i p - C a p - C a p]・、[d i H L i p - C a p]・、[d i H L i p - C y s - C y s]・、[d i H L i p - C y s]・、[d i H L i p - L i p o x - L i p o x]・、および[d i H L i p - L i p o x]・からなる群から選択される。

30

【0494】

別段の定めのない限り、ラジカル（または・）は、不対電子を有する分子である。いくつかの実施形態では、ラジカルは、ヘテロ原子（例えば、-O・、-N・、または-S・）のラジカルである。いくつかの実施形態では、ラジカル（例えば、不対電子を有する分子）は、電子対を形成するために他の分子の他の不対電子と対を形成する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される角質溶解薬のラジカルは、本明細書で提供されるいずれかの化合物と対を形成する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される角質溶解薬の第1のラジカルは、本明細書で提供される角質溶解薬の第2のラジカルと対を形成する。

40

【0495】

いくつかの実施形態では、角質溶解基のチオールラジカルは、 R^{1a} および／または R^{1b} が分子の残部に結合する点である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} および／または R^{1b} は、分子の残部に結合することでジスルフィド結合を形成する。

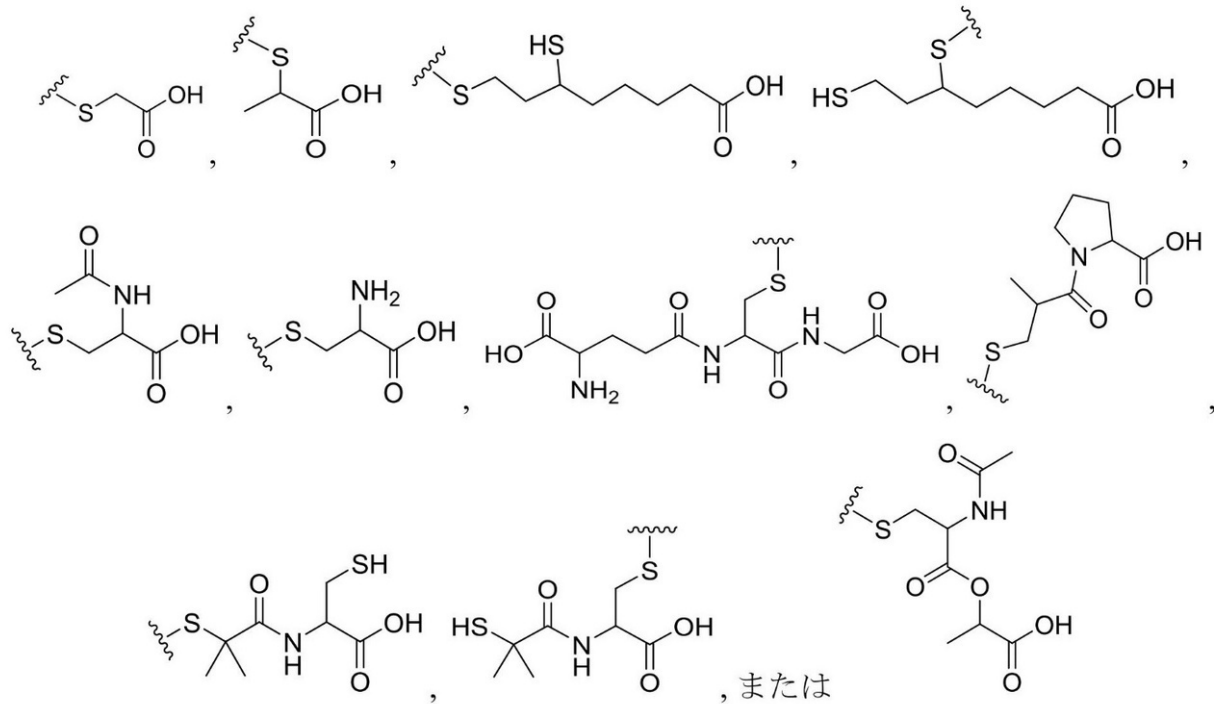
【0496】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、-H、あるいは

【0497】

50

【化 8 7】



10

20

である。

【0498】

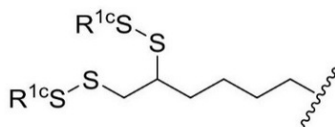
いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、同じものである。いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、異なるものである。

【0499】

いくつかの実施形態では、 R^x は、

【0500】

【化 8 8】



30

であり、

式中、

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されるN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）である。

40

【0501】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキルまたは置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）アルキル、または置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）ヘテロアルキルである。

50

【0502】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、置換アルキルは1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換され、（アルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される。

【0503】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、置換ヘテロアルキルは1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

10

【0504】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸またはエステルである1つまたは複数の置換基を含む。いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、それぞれ独立して、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、それぞれ独立して、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。

20

【0505】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および／または R^{1c} の $-(C=O)OH$ は、任意選択でエステル化される（例えば、 $-(C=O)OH$ または $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。

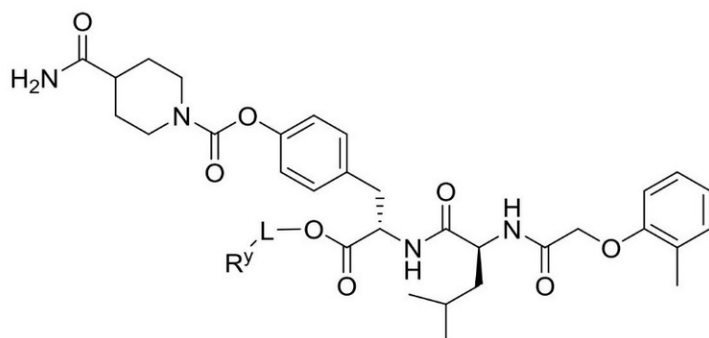
30

【0506】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式(Ic)：

【0507】

【化89】



40

式(Ic)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

50

式中、

L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ であり、

R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

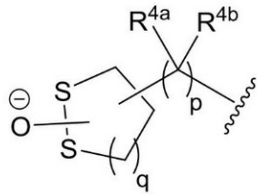
z は1～6であり、

R^y は、

【0508】

【化90】

10



であり、

R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキルであり、

20

p は、1～10の整数であり、

q は、1～3の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0509】

いくつかの実施形態では、 q は1である。

【0510】

いくつかの実施形態では、 p は、3～5の整数である。いくつかの実施形態では、 p は4である。いくつかの実施形態では、 q は1であり、 p は4である。

【0511】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は、それぞれHである。

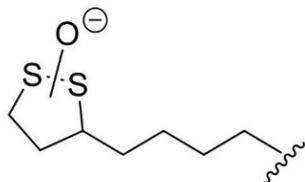
30

【0512】

いくつかの実施形態では、 R^y は、

【0513】

【化91】



40

である。

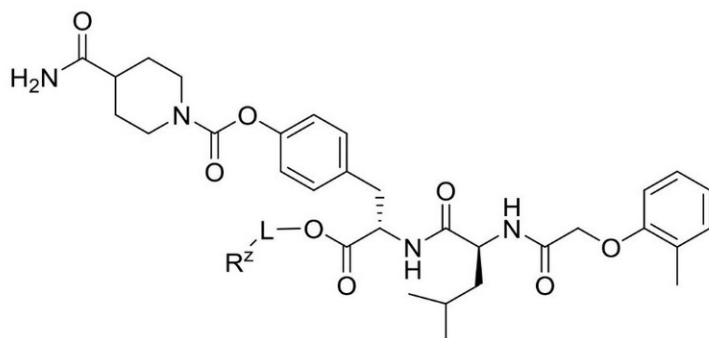
【0514】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式(I d)：

【0515】

50

【化 9 2】



式 (Id)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

L は、結合、 $-O(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ 、または $-(C=O)(OCR^8R^9)_z-$ であり、

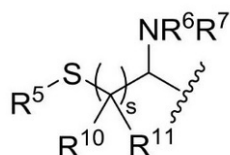
R^8 と R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^8 と R^9 は、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、
z は 1～6 であり、

R^z は、

【0 5 1 6】

【化 9 3】

20



30

であり、

R^5 は、 $-SR^{1c}$ であり、

R^{1c} は、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換されたN結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）であり、

40

R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキルであり、

R^{10} と R^{11} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{10} と R^{11} の2つは、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

s は、1～10の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0 5 1 7】

50

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル（例えば、オキソにより任意選択で置換された C_1-C_3 アルキル）である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、またはオキソにより任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、Hまたは $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 はHであり、 R^7 は、Hまたは $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 はHであり、 R^7 は $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、Hである。

【0518】

いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれHである。

10

【0519】

いくつかの実施形態では、 s は1～3である。いくつかの実施形態では、 s は1である。いくつかの実施形態では、 s は1であり、 R^{10} と R^{11} はHである。

【0520】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含む（例えば、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）。

20

【0521】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される。

30

【0522】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）の（チオール）ラジカル、チオ乳酸（TLac）の（チオール）ラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）の（チオール）ラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）の（チオール）ラジカル、システイン（Cys）の（チオール）ラジカル、グルタチオン（GSH）の（チオール）ラジカル、カプトプリル（Cap）の（チオール）ラジカル、およびブシラミン（Buc）の（チオール）ラジカルからなる群から選択される。

40

【0523】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）のチオールラジカル、チオ乳酸（TLac）のチオールラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のチオールラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のチオールラジカル、システイン（Cys）のチオールラジカル、グルタチオン（GSH）のチオールラジカル、カプトプリル（Cap）のチオールラジカル、およびブシラミン（Buc）のチオールラジカルからなる群から選択される。

50

施形態では、 R^7 は H である。いくつかの実施形態では、 R^7 は $-(C=O)CH_3$ である。

【0531】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキルまたは置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）アルキル、または置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）ヘテロアルキルである。

【0532】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、置換アルキルは 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される。

10

【0533】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、置換ヘテロアルキルは 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

20

【0534】

いくつかの実施形態では、 R^5 と各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸またはエステルである 1 つまたは複数の置換基を含む。いくつかの実施形態では、 R^5 と各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸である 1 つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^5 と各 R^{1c} は、それぞれ独立して、エステルである 1 つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。

【0535】

いくつかの実施形態では、 R^5 および／または R^{1c} の $-(C=O)OH$ は、任意選択でエステル化される（例えば、 $-(C=O)OH$ または $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 C_1-C_4 アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはtert-ブチルである。

30

【0536】

本明細書中のいくつかの実施形態では、表 1 で提供される構造を有する化合物、その立体異性体、または化合物もしくは立体異性体の薬学的に許容可能な塩が、提供される。

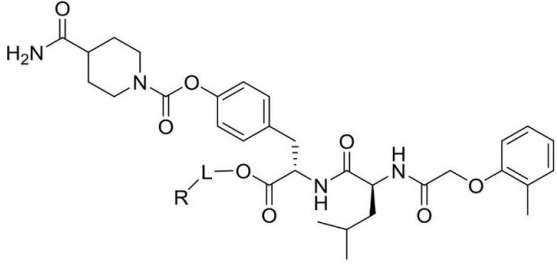
【0537】

40

50

【表 1 - 1】

表 1

		
化合物	R	L
1		-(C=O)OCH(CH ₃)-
2		-(C=O)OCH(CH ₃)-
3		-(C=O)OCH(CH ₃)-
4		-(C=O)OCH(CH ₃)-
5		-(C=O)OCH(CH ₃)-
6		-(C=O)OCH(CH ₃)-
7		-(C=O)OCH(CH ₃)-
8		-(C=O)OCH(CH ₃)-
9		-(C=O)OCH(CH ₃)-
10		-(C=O)OCH(CH ₃)-
11		-(C=O)OCH(CH ₃)-

【 0 5 3 8 】

10

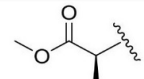
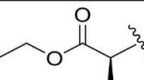
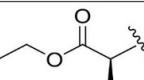
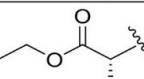
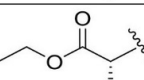
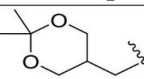
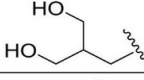
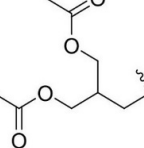
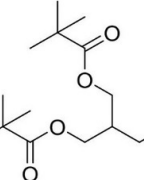
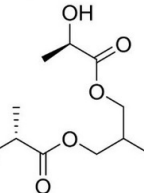
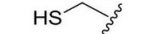
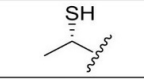
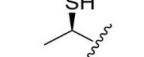
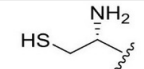
20

30

40

50

【表 1 - 2】

11A		-O(C=O)OCH(CH ₃)-
12		-(C=O)OCH(CH ₃)-
12A		-O(C=O)OCH(CH ₃)-
13		-(C=O)OCH(CH ₃)-
13A		-O(C=O)OCH(CH ₃)-
14		-(C=O)OCH(CH ₃)-
15		-(C=O)OCH(CH ₃)-
16		-(C=O)OCH(CH ₃)-
17		-(C=O)OCH(CH ₃)-
18		-(C=O)OCH(CH ₃)-
19		-(C=O)OCH(CH ₃)-
20		-(C=O)OCH(CH ₃)-
21		-(C=O)OCH(CH ₃)-
22		-(C=O)OCH(CH ₃)-

10

20

30

40

【 0 5 3 9 】

50

【表 1 - 3】

23		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
24		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
25		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
26		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
27		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
28		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
29		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
30		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
31		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
32		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
33		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
34		$-(C=O)OCH(CH_3)-$

10

20

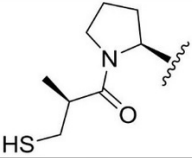
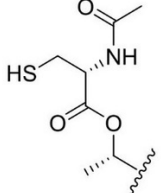
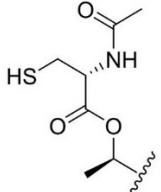
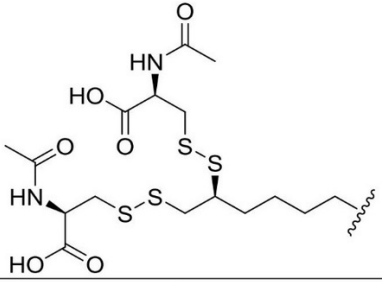
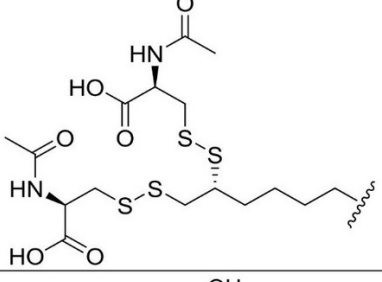
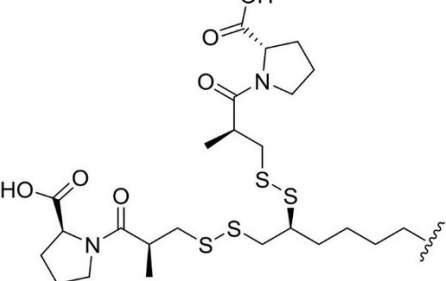
30

40

【 0 5 4 0 】

50

【表 1 - 4】

35		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
36		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
37		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
38		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
39		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
40		$-(C=O)OCH(CH_3)-$

10

20

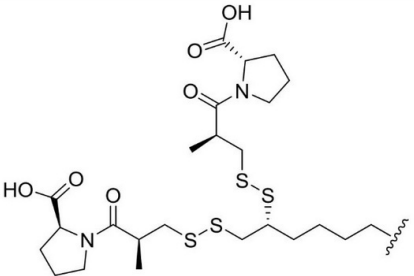
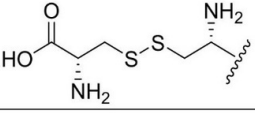
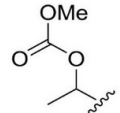
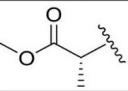
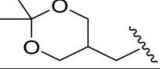
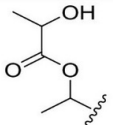
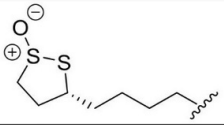
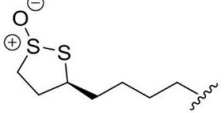
30

40

【 0 5 4 1 】

50

【表 1 - 5】

41		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
42		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
43		結合
44		$-O(C=O)OCH(CH_3)-$
45		$-O(C=O)OCH(CH_3)-$
46	$-CH_3$	$-(C=O)OCH(CH_3)-$
47	$-CH_2CH_3$	$-(C=O)OCH(CH_3)-$
48	$-CH(CH_3)CH_3$	$-(C=O)OCH(CH_3)-$
49	$-C(CH_3)_3$	$-(C=O)OCH(CH_3)-$
50	$-CH_3$	$-O(C=O)OCH(CH_3)-$
51	$-CH_2CH_3$	$-O(C=O)OCH(CH_3)-$
52	$-CH(CH_3)CH_3$	$-O(C=O)OCH(CH_3)-$
53	$-C(CH_3)_3$	$-O(C=O)OCH(CH_3)-$
54		結合
55		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
56		$-(C=O)OCH(CH_3)-$

10

20

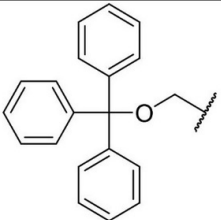
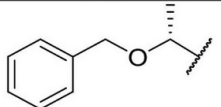
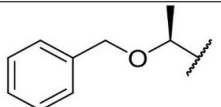
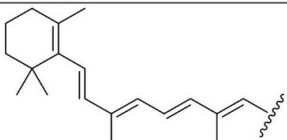
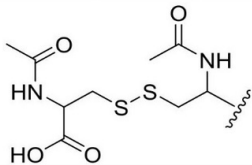
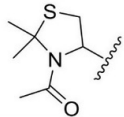
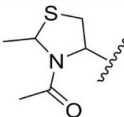
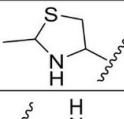
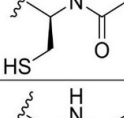
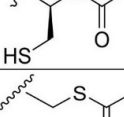
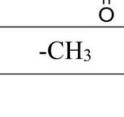
30

40

【 0 5 4 2 】

50

【表 1 - 6】

57		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
58		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
59		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
60		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
61		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
62		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
63		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
64		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
65		$CH(CH_3)O(C=O)O(CH_2CH_2O)_4(C=O)-$
66		$CH(CH_3)O(C=O)O(CH_2CH_2O)_8(C=O)-$
67		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
68	$-CH_3$	結合

10

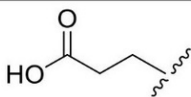
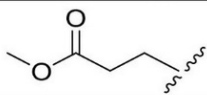
20

30

40

【 0 5 4 3】

【表 1 - 7】

69		$-(C=O)OCH(CH_3)-$
70		$-(C=O)OCH(CH_3)-$

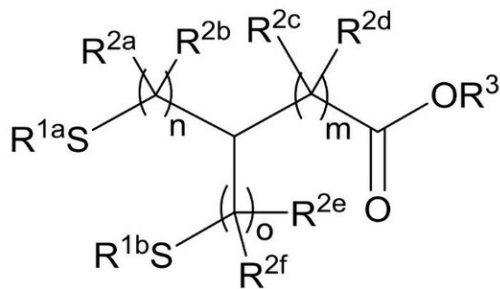
50

【0544】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（II）：

【0545】

【化96】



式 (II)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、

式中、

R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、 R^{1a} と R^{1b} のいずれかまたは両方は、 $-SR^{1c}$ であり、

20

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される1つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）であり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{2a} と R^{2b} 、 R^{2c} と R^{2d} 、もしくは R^{2e} と R^{2f} のうち2つは、それらが結合される原子と一体となって、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

30

R^3 は、 H 、または置換もしくは非置換のアルキルであり、

m は、1～10の整数であり、

n と o は、それぞれ独立して、0～3の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0546】

いくつかの実施形態では、 o は0である。

【0547】

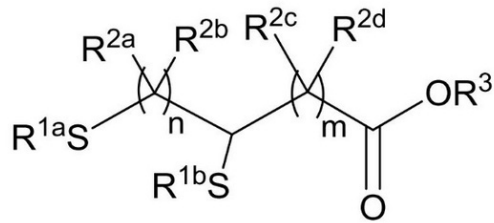
いくつかの実施形態では、化合物は、式（IIa）：

40

【0548】

50

【化 9 7】



式 (IIa)

10

の構造を有する。

【0 5 4 9】

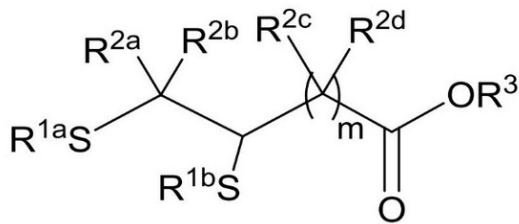
いくつかの実施形態では、 n は 0 であり、 m は 1 である。

【0 5 5 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIb) :

【0 5 5 1】

【化 9 8】



式 (IIb)

20

の構造を有する。

【0 5 5 2】

いくつかの実施形態では、 m は、3 ~ 5 の整数である。

【0 5 5 3】

いくつかの実施形態では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_1 - C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、それぞれ H である。

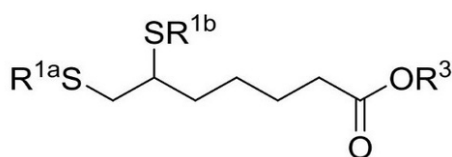
30

【0 5 5 4】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIc) :

【0 5 5 5】

【化 9 9】



式 (IIc)

40

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）を有しており、

式中、

R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-SR^{1c}$ であり、

50

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換される N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）であり、

R^3 は、 H または置換もしくは非置換のアルキルである。

【0556】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} は $-H$ もしくは $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-SR^{1c}$ であり、または、 R^{1a} は $-SR^{1c}$ であり、 R^{1b} は $-H$ もしくは $-SR^{1c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ $-SR^{1c}$ である。

【0557】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1 つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含む（例えば、1 つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のラジカル、 N -アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）。

【0558】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1 つまたは複数の角質溶解基のラジカルであり、1 つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のラジカル、 N -アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される。

【0559】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1 つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルを含み、1 つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）の（チオール）ラジカル、チオ乳酸（TLac）の（チオール）ラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）の（チオール）ラジカル、 N -アセチルシステイン（NAC）の（チオール）ラジカル、システイン（Cys）の（チオール）ラジカル、グルタチオン（GSH）の（チオール）ラジカル、カプトプリル（Cap）の（チオール）ラジカル、およびブシラミン（Buc）の（チオール）ラジカルからなる群から選択される。

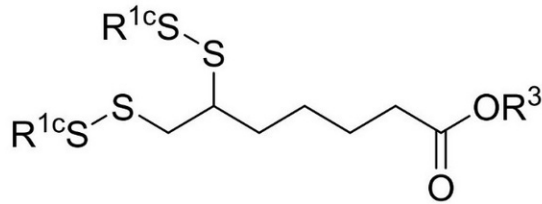
【0560】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1 つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルであり、1 つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）のチオールラジカル、チオ乳酸（TLac）のチオールラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のチオールラジカル、 N -アセチルシステイン（NAC）のチオールラジカル、システイン（Cys）のチオールラジカル、グルタチオン（GSH）のチオールラジカル、カプトプリル（Cap）のチオールラジカル、およびブシラミン（Buc）のチオールラジカルからなる群から選択される。

【0561】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} は、それぞれ独立して、1 つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルであり、1 つまたは複数の角質溶解基のチオールラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）のチオールラジカル、チオ乳酸（TLac）のチオールラジカル、ジヒドロリポ酸（dHLip）のチオールラジカル、 N -アセチルシステイン（NAC）のチオールラジカル、システイン（Cys）のチオールラジカル、グルタチオン（GSH）のチオールラジカル、カプトプリル（Cap）のチオールラジカル、およびブシラミン（Buc）のチオールラジカルからなる群から選択される。

【化 1 0 1】



式 (IId)

10

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）を有しており、

式中、

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換される）、または置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキル（例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換される）であり、

20

R^3 は、 H または置換もしくは非置換のアルキルである。

【0568】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキルまたは置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）アルキル、または置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）ヘテロアルキルである。

【0569】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、置換アルキルは 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換され、（アルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-SH$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-COOH$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される。

30

【0570】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、置換ヘテロアルキルは 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される。

40

【0571】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} はそれぞれ同じものである。いくつかの実施形態では、 R^{1c} はそれぞれ異なるものである。

【0572】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H または非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H または $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、メチル、エチル、イソプロピル、または *tert*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H である。

【0573】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カ

50

ルボン酸またはエステルである1つまたは複数の置換基を含む。いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、それぞれ独立して、カルボン酸である1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)OH$ ）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および各 R^{1c} は、それぞれ独立して、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、それぞれ独立して、エステルである1つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。

10

【0574】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および／または R^{1c} の $-(C=O)OH$ は、任意選択でエステル化される（例えば、 $-(C=O)OH$ または $-(C=O)O-C_1-C_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 C_1-C_4 アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、または ι -ブチルである。

20

【0575】

本明細書中のいくつかの実施形態では、表2で提供される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0576】

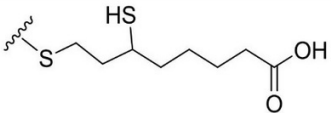
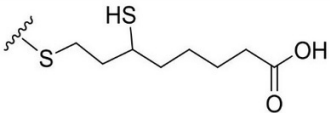
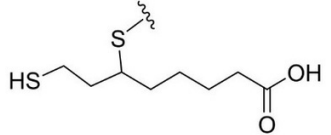
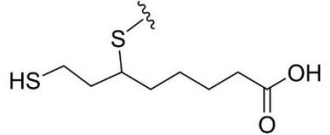
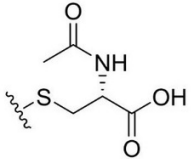
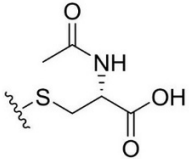
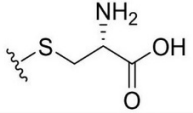
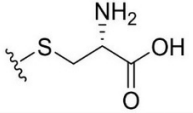
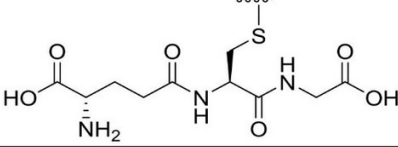
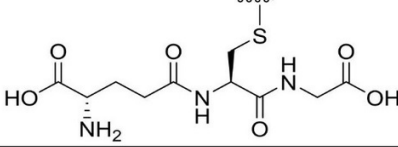
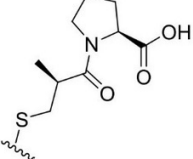
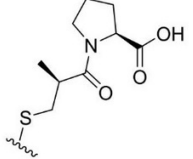
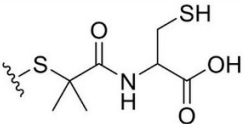
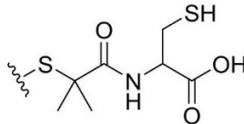
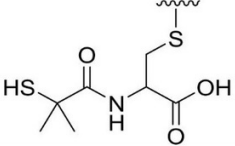
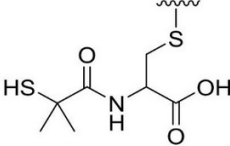
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

$\text{R}^{1a}\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{SR}^{1b})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$			
化学物質例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ³
1-A			H
2-A			H
3-A			H
4-A			H
5-A			H
6-A			H
7-A			H
8-A			H

【 0 5 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 2-2】

9-A		H
10-A		H
11-A		CH ₃
12-A		CH ₃
13-A		H
14-A	H	

10

20

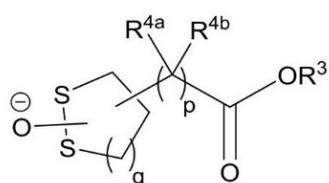
30

【 0 5 7 8 】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式（III）：

【 0 5 7 9 】

【化 1 0 2】



式 (III)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物（例えば、または立体異性体）であって、
式中、

R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換の

アルキルであり、

p は、1 ～ 10 の整数であり、

q は、1 ～ 3 の整数であり、

R³ は、H または置換もしくは非置換のアルキルである、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0580】

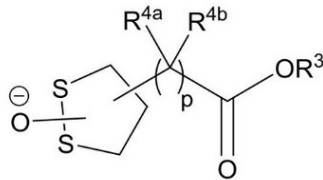
いくつかの実施形態では、q は 1 である。

【0581】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIa) :

【0582】

【化103】



式 (IIIa)

の構造を有する。

【0583】

いくつかの実施形態では、p は、3 ～ 5 の整数である。いくつかの実施形態では、p は 4 である。いくつかの実施形態では、q は 1 であり、p は 4 である。

【0584】

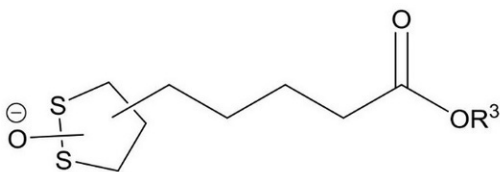
いくつかの実施形態では、R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₃ アルキル、または C₁ - C₃ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{4a} と R^{4b} は、それぞれ H である。

【0585】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIb) :

【0586】

【化104】



式 (IIIb)

の構造を有する。

【0587】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (IIIc) :

【0588】

10

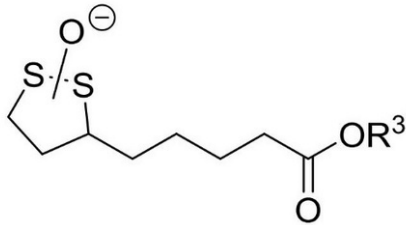
20

30

40

50

【化 1 0 5】



式 (IIIc)

10

の構造を有する。

【0 5 8 9】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H または非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H または $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、メチル、エチル、イソプロピル、または *tert*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H である。

【0 5 9 0】

いくつかの実施形態では、チオラニルオキシド環構造は、1 つまたは複数の置換基（例えば、それぞれ独立して、ハロゲン、または非置換もしくは置換のアルキルからなる群から選択される置換基）で置換される。

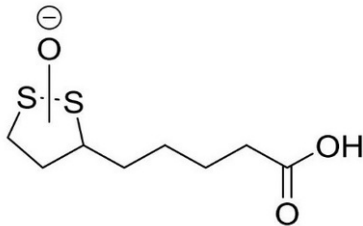
20

【0 5 9 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (III d) :

【0 5 9 2】

【化 1 0 6】



式 (III d)

30

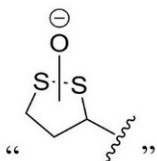
の構造を有する。

【0 5 9 3】

本明細書で提供される、

【0 5 9 4】

【化 1 0 7】



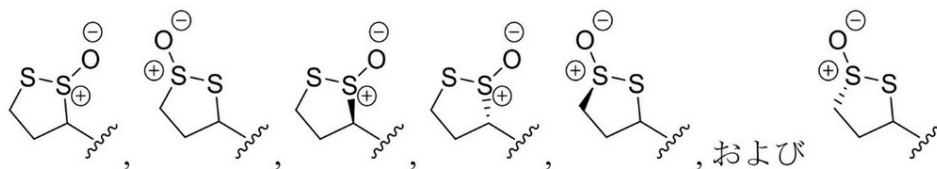
40

の列記はそれぞれ、別段の定めのない限り、

【0 5 9 5】

50

【化 1 0 8】



の具体的で明示的な列記を含む。

【 0 5 9 6】

10

本明細書中のいくつかの実施形態では、表 3 で提供される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 5 9 7】

20

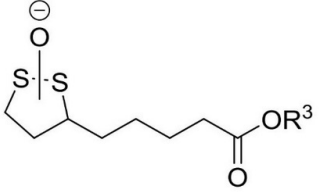
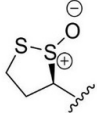
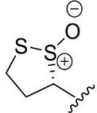
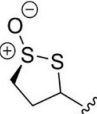
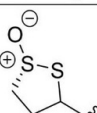
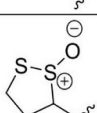
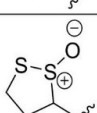
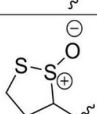
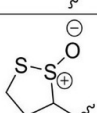
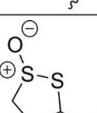
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

		
化学物質例	環構造	R ³
1-B		H
2-B		H
3-B		H
4-B		H
5-B		CH ₃
6-B		CH ₂ CH ₃
7-B		CH(CH ₃)CH ₃
8-B		C(CH ₃) ₃
9-B		CH ₃

【 0 5 9 8 】

10

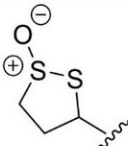
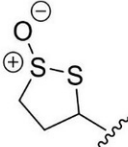
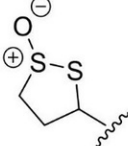
20

30

40

50

【表 3 - 2】

10-B		CH ₂ CH ₃
11-B		CH(CH ₃)CH ₃
12-B		C(CH ₃) ₃

10

【0599】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (III) (例えば、式 (III a)、式 (III b)、式 (III c)、式 (III d)、または表 3) のうちいずれか 1 つの化合物とリボ酸とを含む組成物が、(例えば、組成物の少なくとも 50% 以上、75% 以上、90% 以上、または 95% 以上が、式 (III) (例えば、式 (III a)、式 (III b)、式 (III c)、式 (III d)、または表 3) のうちいずれか 1 つの化合物を含むように) 提供される。

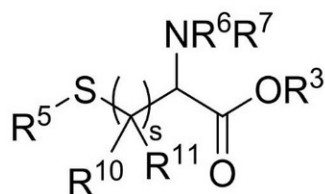
20

【0600】

本明細書中のいくつかの実施形態では、式 (IV) :

【0601】

【化 109】



式 (IV)

30

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物 (例えば、または立体異性体) であって、
式中、

R⁵ は、-SR^{1c} であり、

40

R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換 (例えば、直鎖もしくは分岐鎖) のアルキル (例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、-SH、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル (例えば、-COOH で置換された N 結合ピロリジニル) からなる群から選択される 1 つまたは複数の (アルキル) 置換基で置換される)、または置換もしくは非置換 (例えば、直鎖もしくは分岐鎖) のヘテロアルキル (例えば、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C₁-C₃ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の (ヘテロアルキル) 置換基で置換される) であり、

R⁶ と R⁷ は、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキルであり、

50

R^{10} と R^{11} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_5 シクロアルキルであり、または R^{10} と R^{11} の2つは、それらが結合される原子と一体となって C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

R^3 は、H、または置換もしくは非置換のアルキルであり、

sは、1～10の整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0602】

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル（例えば、オキソにより任意選択で置換された C_1-C_3 アルキル）である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、H、またはオキソにより任意選択で置換された C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ独立して、Hまたは $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 はHであり、 R^7 は、Hまたは $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 はHであり、 R^7 は $-(C=O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、Hである。

【0603】

いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} は、それぞれHである。

【0604】

いくつかの実施形態では、sは1～3である。いくつかの実施形態では、sは1である。いくつかの実施形態では、sは1であり、 R^{10} と R^{11} はHである。

【0605】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルを含む（例えば、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される）。

【0606】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルであり、1つまたは複数の角質溶解基のラジカルは、それぞれ独立して、グリコール酸（GA）のラジカル、チオグリコール酸（TGA）のラジカル、乳酸（Lac）のラジカル、チオ乳酸（TLac）のラジカル、リポ酸（Lip）のラジカル、リポ酸スルホキシド（Lipox）のラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）のラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）のラジカル、システイン（Cys）のラジカル、グルタチオン（GSH）のラジカル、カプトプリル（Cap）のラジカル、およびブシラミン（Buc）のラジカルからなる群から選択される。

【0607】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、それぞれ独立して、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルを含み、1つまたは複数の角質溶解基の（チオール）ラジカルは、それぞれ独立して、チオグリコール酸（TGA）の（チオール）ラジカル、チオ乳酸（TLac）の（チオール）ラジカル、ジヒドロリポ酸（dihLip）の（チオール）ラジカル、N-アセチルシステイン（NAC）の（チオール）ラジカル、システイン（Cys）の（チオール）ラジカル、グルタチオン（GSH）の（チオール）ラジカル、カプトプリル（Cap）の（チオール）ラジカル、およびブシラミン（Buc）の（チオール）ラジカルからなる群から選択される。

10

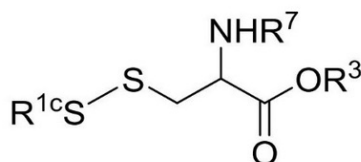
20

30

40

50

【化 1 1 1】



式 (IVa)

の構造を有する。

10

【0 6 1 5】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H または $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は H である。いくつかの実施形態では、 R^7 は $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ である。

【0 6 1 6】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のアルキルまたは置換もしくは非置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）アルキル、または置換（例えば、直鎖もしくは分岐鎖）ヘテロアルキルである。

20

【0 6 1 7】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）アルキルであり、置換アルキルは 1 つまたは複数の（アルキル）置換基で置換され、（アルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、 $-\text{SH}$ 、チオアルキル、アセトアミド、アミノ、オキソ、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、 $-\text{COOH}$ で置換された N 結合ピロリジニル）からなる群から選択される。

【0 6 1 8】

いくつかの実施形態では、 R^{1c} は、それぞれ独立して、置換（例えば、直鎖または分岐鎖）ヘテロアルキルであり、置換ヘテロアルキルは 1 つまたは複数の（ヘテロアルキル）置換基で置換され、（ヘテロアルキル）置換基は、それぞれ独立して、カルボン酸、アミノ、チオアルキル、チオール、アセトアミド、および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

30

【0 6 1 9】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H または非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、メチル、エチル、イソプロピル、または tert -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H である。

【0 6 2 0】

いくつかの実施形態では、 R^5 と各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸またはエステルである 1 つまたは複数の置換基を含む。いくつかの実施形態では、 R^5 と各 R^{1c} は、それぞれ独立して、カルボン酸である 1 つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ ）。いくつかの実施形態では、 R^5 は、それぞれ独立して、エステルである 1 つまたは複数の置換基を含む（例えば、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル）。

40

【0 6 2 1】

いくつかの実施形態では、 R^5 および／または R^{1c} の $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ は、任意選択でエステル化される（例えば、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ または $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル）。いくつかの実施形態では、 C_1-C_4 アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、または tert -ブチルである。

【0 6 2 2】

本明細書中のいくつかの実施形態では、表 4 で提供される構造を有する化合物、または

50

その薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 6 2 3 】

【 表 4 - 1 】

表 4

$ \begin{array}{c} \text{NR}^6\text{R}^7 \\ \\ \text{R}^5\text{-S-CH}_2\text{-CH-C(=O)OR}^3 \\ \\ \text{O} \end{array} $				
化学物質例	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ³
1-C		H	H	H
2-C		H	H	H
3-C		H	H	H
4-C		H	H	H
5-C		H	H	H
6-C		H	H	H
7-C		-(C=O)CH ₃	H	H

【 0 6 2 4 】

10

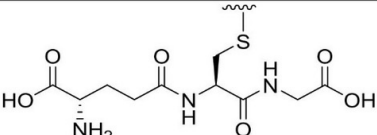
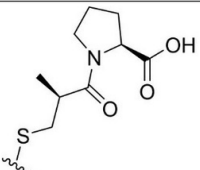
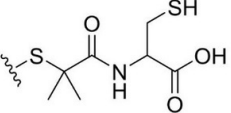
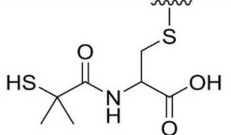
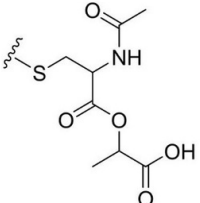
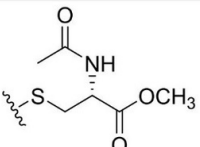
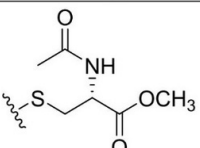
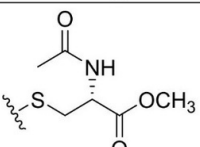
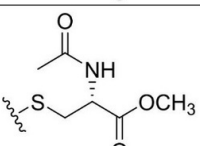
20

30

40

50

【表 4 - 2】

8-C		$-(C=O)CH_3$	H	H
9-C		$-(C=O)CH_3$	H	H
10-C		$-(C=O)CH_3$	H	H
11-C		$-(C=O)CH_3$	H	H
12-C		$-(C=O)CH_3$	H	H
13-C		H	H	H
14-C		H	H	CH ₃
15-C		$-(C=O)CH_3$	H	H
16-C		$-(C=O)CH_3$	H	CH ₃

【 0 6 2 5 】

10

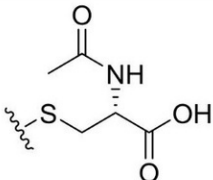
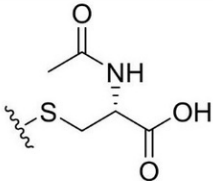
20

30

40

50

【表 4 - 3】

17-C		H	H	CH ₃
18-C		-(C=O)CH ₃	H	CH ₃

10

【0626】

本明細書に記載の反応に使用される化合物は、市販の化学物質から、および／または化学文献もしくは本開示に記載される化合物から開始して、有機合成技術に従って作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI、Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U..)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、およびWako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)を含む、標準の商業的供給源から得られる。

20

30

【0627】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、この調製を記載する論文への参照を提供する適切な参考図書および論文として、例えば、「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York、S. R. Sandlerらによる「Organic Functional Group Preparations」, 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983、H. O. Houseによる「Modern Synthetic Reactions」, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972、T. L. Gilchristによる「Heterocyclic Chemistry」, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992、J. Marchによ

40

50

る「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure», 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992が挙げられる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、この調製を記載する論文への参照を提供する別の適切な参考図書および論文として、例えば、Fuhrhop, J. および Penzlin G. による「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials», Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5、Hoffman, R. V. による「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、Larock, R. C. による「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. による「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (編集者) による「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. による「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomons, T. W. G. による「Organic Chemistry」7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0、Stowell, J. C. による「Intermediate Organic Chemistry」2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2、「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes、「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes、および「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons, in 73 volumesが挙げられる。

10

20

30

【0628】

特定かつ類似の反応物は、大半の公立図書館や大学図書館のほか、オンラインデータベースを通じて利用可能な米国化学学会のChemical Abstract Serviceにより調製される化学製品の指標を通じて、任意選択で識別される（詳細については、ワシントンDCの米国化学学会へ問い合わせをされたい）。カタログ内で市販されていない化学物質は、特別な化学物質合成施設により任意選択で調製されるので、標準の化学物質供給施設の多く（例えば上記に列記したもの）が、特別な化学合成サービスを提供している。本明細書に記載の角質溶解コンジュゲートの薬学的な塩の調製と選択のための参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

40

【0629】

いくつかの実施形態では、例えば式(I)、式(I-A)、式(I-B)、式(I-C)、式(I-D)、式(I')、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(IId)、式(III)、

50

式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I I I c)、式 (I I I d)、式 (I V)、式 (I V a)、表 1、表 2、表 3、または表 4 など、本明細書中のいずれかの構造により表される化合物が、提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、選択した投与経路、および例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載される標準薬務に基づき選択される、薬学的に好適または許容可能な担体 (本明細書では、薬学的に好適 (または許容可能) な賦形剤、生理学的に好適 (または許容可能) な賦形剤、または生理学的に好適 (または許容可能) な担体とも称される) と組み合わせられる。

10

【0630】

本明細書中のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの角質溶解コンジュゲートを 1 つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物が提供される。担体 (または賦形剤) は、組成物の他の成分と適合可能であるとともに組成物のレシピエント (すなわち、対象) に有害でない場合に、許容可能または好適である。

【0631】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物 (例えば、式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B)、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I')、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (IIc)、式 (IId)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IV)、式 (IVa)、表 1、表 2、表 3、または表 4 など、本明細書中のいずれかの構造により表される化合物) は、例えば、合成方法の工程のうち 1 つまたは複数において作り出される未反応中間体や合成副産物などの他の有機小分子を約 5 % 未満、約 1 % 未満、または約 0.1 % 未満しか含まないという点で、実質的に純粋である。

20

【0632】

好適な経口剤形として、例えば、錠剤、丸剤、サシェ、または硬ゼラチンカプセルもしくは軟ゼラチンカプセル、メチルセルロース、あるいは消化管で溶解しやすい別の適切な材料のカプセルが挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば医薬品等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む、好適な無毒の固形担体 that 使用される (例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) を参照)。

30

【0633】

本明細書中のいくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物 (例えば、式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B)、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I')、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (IIc)、式 (IId)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IV)、式 (IVa)、表 1、表 2、表 3、または表 4 など、本明細書中のいずれかの構造により表される化合物) と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が、提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は眼投与に適している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は局所眼投与に適している。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼瞼辺縁などの眼の中および／または周囲に対する投与である。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼表面および眼瞼の内部表面への投与である。

40

【0634】

本明細書中のいくつかの実施形態では、本明細書で提供される角質溶解コンジュゲート (例えば、式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B)、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I')、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (II)、式 (IIa)

50

、式（I I b）、式（I I c）、式（I I d）、式（I I I）、式（I I I a）、式（I I I b）、式（I I I c）、式（I I I d）、式（I V）、式（I V a）、表 1、表 2、表 3、または表 4 など、本明細書中のいずれかの構造により表される化合物）は、眼への局所投与用の溶液または懸濁液として製剤化される。

【0635】

本明細書中のいくつかの実施形態では、本明細書で提供される角質溶解コンジュゲート（例えば、式（I）、式（I-A）、式（I-B）、式（I-C）、式（I-D）、式（I'）、式（I a）、式（I b）、式（I c）、式（I d）、式（I I）、式（I I a）、式（I I b）、式（I I c）、式（I I d）、式（I I I）、式（I I I a）、式（I I I b）、式（I I I c）、式（I I I d）、式（I V）、式（I V a）、表 1、表 2、表 3、または表 4 など、本明細書中のいずれかの構造により表される化合物）は、注射による投与用に製剤化される。いくつかの例では、注射製剤は水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤は非水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤は、ゴマ油などの油系製剤である。

10

【0636】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される少なくとも 1 つの角質溶解コンジュゲートを含む組成物の用量は、患者（例えば、ヒト）の状態、すなわち全身の健康状態、年齢、およびその他の要因に応じて異なる。

【0637】

本明細書中のいくつかの実施形態で提供される医薬組成物は、処置（または予防）対象である疾患に適切な形で投与される。適切な用量、ならびに適切な投与期間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子により決定されることになる。一般に、適切な用量および処置レジメンは、治療利益および／または予防利益（例えば、より頻度の高い完全寛解または部分寛解、より長い無病生存および／もしくは全生存率、または症状の重症度低下などの臨床成果の改善）をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。最適な用量は、概して実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適な用量は、患者の体型、体重、または血液量に依存する。

20

【0638】

他の実施形態では、本明細書に記載の局所用組成物は、薬学的に好適または許容可能な担体（例えば、薬学的に好適（または許容可能）な賦形剤、生理学的に好適（または許容可能）な賦形剤、または生理学的に好適（または許容可能）な担体）と組み合わせられる。例示的な賦形剤は、例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されている。

30

【0639】

角質溶解コンジュゲートを利用する処置方法

本明細書中のいくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の皮膚科もしくは眼科の疾患または障害を処置する方法であって、例えば、式（I）、式（I-A）、式（I-B）、式（I-C）、式（I-D）、式（I'）、式（I a）、式（I b）、式（I c）、式（I d）、式（I I）、式（I I a）、式（I I b）、式（I I c）、式（I I d）、式（I I I）、式（I I I a）、式（I I I b）、式（I I I c）、式（I I I d）、式（I V）、式（I V a）、表 1、表 2、表 3、または表 4 などの本明細書中のいずれかの構造により表される化合物など本明細書でされるいずれかの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは、本明細書で提供されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む（例えば、医薬）組成物を患者に投与する工程を含む方法が、提供される。本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所眼投与に適した溶液または懸濁液の形にある。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼瞼辺縁などの眼の中および／または周囲に対する投与である。いくつかの実施形態では、局所眼投与は、眼表面および眼瞼の内部表面への投与である。いくつかの実施形態では、皮膚科もしくは

40

50

は眼科の疾患または障害は、（例えば、眼または皮膚の）炎症または過角化症である。いくつかの実施形態では、皮膚科もしくは眼科の疾患または障害は、眼もしくは皮膚（例えば、眼表面）の炎症または過角化症である。いくつかの実施形態では、皮膚科もしくは眼科の疾患または障害は、マイボーム腺機能不全（MGD）、ドライアイ疾患（DED）、移植片対宿主病の眼症状発現、春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎、コルネリヤ・ド・ランゲ症候群、蒸発性眼疾患、涙液欠乏性ドライアイ、眼瞼炎、および脂漏性眼瞼炎からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、皮膚科もしくは眼科の疾患または障害は疾患、例えばマイボーム腺機能不全（MGD）眼、ドライアイ疾患（DED）、移植片対宿主病の眼症状発現、春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎、コルネリヤ・ド・ランゲ症候群、蒸発性眼疾患、涙液欠乏性ドライアイ、眼瞼炎、脂漏性眼瞼炎、またはそれらのあらゆる組合せなどの、（例えば、眼または皮膚の）炎症または過角化症である。

10

【0640】

いくつかの実施形態では、眼科疾患または障害は、ドライアイ、リッドワイパー角膜上皮症（LWE）、コンタクトレンズ不快感（CLD）、ドライアイ症候群、蒸発性ドライアイ症候群、涙液欠乏性ドライアイ症候群、眼瞼炎、角膜炎、マイボーム腺機能不全、結膜炎、涙腺障害、コンタクトレンズに関連する眼の前面の疾病および炎症、眼の前面の感染症、ならびに眼の前面の自己免疫障害からなる群から選択される。

【0641】

本明細書には、眼表面障害の処置を必要とする個体の眼表面障害を処置する方法であって、処置を必要とする個体への角質溶解コンジュゲートの局所投与を含む方法が、提供される。いくつかの実施形態では、投与は、医療従事者の補助により行われる（例えば、このカテゴリは、角質溶解コンジュゲートの短期的および持続的（maintenance）両方の使用を含む）。いくつかの実施形態では、短期的な使用には、より強力な角質溶解コンジュゲート（この薬剤の濃度または固有活性いずれかの観点から）が必要となる。いくつかの実施形態では、維持的な使用により、固有活性が少ない低濃度の薬剤の使用が可能になる。いくつかの実施形態では、維持的な使用は、患者が医療従事者の元へ定期的に訪問することを必要とする。短期的な使用と維持的な使用はともに、眼を保護するデバイスまたは装置の使用を任意選択で必要とする。いくつかの実施形態では、短期的な使用は医療従事者により行われ、維持的な使用は、患者または非医療従事者により行われる。いくつかの実施形態では、投与は、医療従事者の積極的な補助により行われない（例えば、患者が自身の眼瞼縁に角質溶解コンジュゲートを投与することを必要とする）。いくつかの実施形態では、このような投与は、長期間にわたり行われる（例えば、この患者に投与された複数回投与形態を記述する1つの方法は、長期的な使用である）。いくつかの実施形態では、異なるまたは第2の角質溶解コンジュゲート製剤が、長期的な使用または患者が行う使用に用いられる。いくつかの実施形態では、異なるまたは第2の製剤は、より低濃度の角質溶解コンジュゲートを利用する。いくつかの実施形態では、異なるまたは第2の製剤は、第1の製剤よりも活性が低い角質溶解コンジュゲートを利用する。

20

30

【0642】

本発明の方法はさらに、マイボーム腺の閉塞の物理的除去（例えば、本明細書で提供される角質溶解コンジュゲートの長期的および／または維持的な投与に従う）を含むことを理解されたい。

40

【0643】

本明細書中のいくつかの実施形態では、処置を必要とする患者のマイボーム腺機能不全を処置する方法であって、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物を患者に局所投与する工程を含む方法が、提供される。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、マイバム産生を増強させる。

【0644】

いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、角化閉塞が軽減されるまで行われる。い

50

いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、角化閉塞の軽減後も定期的に行われる。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、単回投与である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、定期的投与である。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、1日1回行われる。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、1日2回行われる。いくつかの実施形態では、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含む組成物の局所投与は、1日2回より多く行われる。

10

【0645】

いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含み、溶液である。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含み、点眼薬としての局所投与に適した溶液である。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含み、ゲル、眼球インサート、スプレー、またはその他の局所眼送達方法である。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含み、半固体である。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含み、均質である。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含み、分散液である。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートを治療有効量で含み、親水性である。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートの治療有効量で含み、かつ油性基剤を含む。いくつかの実施形態では、局所投与用の組成物は、眼に許容可能な担体中に少なくとも1つの角質溶解コンジュゲートの治療有効量で含み、かつ少なくとも1つの眼に許容可能な賦形剤を含む。

20

30

【0646】

本明細書中のいくつかの実施形態では、MGDの処置を必要とする患者のMGDを処置する方法であって、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与を含む、患者のMGDを処置する方法が提供される。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、週1回行われる。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、週2回行われる。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物の局所投与は、1日おきに行われる。いくつかの実施形態では、組成物の局所投与は角質溶解コンジュゲートを含み、毎日行われる。いくつかの実施形態では、組成物の局所投与は角質溶解コンジュゲートを含み、1日数回行われる。

【0647】

いくつかの実施形態では、上記方法は、短期的な処置のシナリオにおいて、本明細書で提供される化合物または製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、上記方法は、処置を受けていない患者の処置を含む。いくつかの実施形態では、上記方法は、長期的な処置のシナリオにおいて、本明細書で提供される化合物または製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、上記方法は、維持療法のシナリオにおいて、本明細書で提供される化合物または製剤を投与する工程を含む。短期的な処置のシナリオにおいて、角質溶解コンジュゲートの投与量は、長期的な処置のシナリオまたは維持療法シナリオで利用される角質溶解コンジュゲートよりも多い場合がある。短期的な処置のシナリオにおいて、角質溶解コンジュゲートは、長期的な処置のシナリオで利用される角質溶解コンジュゲートと異なる場合がある。いくつかの実施形態では、治療期間は、短期的な処置のシ

40

50

ナリオとして治療の初期段階に開始し、その後、長期的な処置のシナリオまたは維持療法シナリオに移行する。いくつかの実施形態では、短期的な処置のシナリオで投与されるマイボーム腺開口薬物は、角質溶解薬および／または角膜形成薬であり、長期的な処置のシナリオまたは維持療法シナリオで投与される薬物は、角質溶解コンジュゲートである。

【0648】

いくつかの実施形態では、初回の処置は、本明細書で提供される角質溶解コンジュゲートのうち1つをより高濃度に製剤化したものを配することなどによってマイボーム腺の詰まりを最初に開くために、（例えば、医師または医療従事者）により個体に施される。より高濃度の製剤が必要な場合、その投与には、眼表面または周囲組織への刺激または破壊の影響を最小限にすべく眼の遮蔽またはその他の活動が必要な場合がある。このような手順の後、患者は、マイボーム腺の開存性を維持すべく自宅に持ち帰り眼瞼縁に定期的に投与を行うための、異なる角質溶解コンジュゲート製剤を投与される場合がある。このような投与は、製剤活性、および製剤の治療製品プロファイルに応じて、1日2回、1日1回、毎週、または毎月行われ得る。

【0649】

本明細書に記載の処置方法のいくつかの実施形態では、組成物の局所投与の場所が提供される。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物は、眼に刺激が生じないように投与される。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物は、眼瞼縁に投与される。

【0650】

本明細書で提供される処置方法の別のいくつかの実施形態では、眼の刺激を回避すべく眼に設けられる保護要素の使用である。本明細書に記載の製剤は一般的に非刺激性であるが、いくつかの実施形態（例えば、高濃度の薬剤、または感度の高い眼への使用時）では、保護要素は、患者の安全性と快適さのために追加の層を設ける。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物が投与される間、眼への刺激を低減するように医薬品が角膜および／または結膜に接触するのを低減すべく眼シールドが眼に配される。いくつかの実施形態では、眼シールドは、コンタクトレンズまたは眼カバーである。いくつかの実施形態では、眼カバーは自己接着剤を含む。いくつかの実施形態では、角質溶解コンジュゲートを含む組成物が投与される間、眼への刺激を低減するように医薬品が角膜および／または結膜に接触すべく眼瞼が眼球から引き離される。

【0651】

本発明の例示的な実施形態が本明細書中で示され、かつ記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されるものであることは、当業者に明白であろう。多数の変形、変更、および置換えが、本発明から逸脱することなく、当業者により現在想到されるであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案は、本発明の実施に利用可能であり得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲とその等価物の範囲内の方法と構造はそれにより包含されることが、意図されている。

【実施例】

【0652】

I. 化学合成

溶媒、試薬、および出発材料を商用の供給業者から購入し、別段の記載がない限りそのまま使用した。別段の定めのない限り、すべての反応を室温で行った。出発材料は商用供給源から購入するか、あるいは本明細書に記載の方法に従うか、または文献中の手順もしくは本開示を用いて合成した。(2S)-3-[4-(4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシフェニル]-2-[[[2S]-4-メチル-2-[[[2-(2-メチルフェノキシ)アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸を文献中の手順に従い調製し、詳細は国際公開第0037444号を参照されたい。

【0653】

略語

10

20

30

40

50

本実施例および実施例の他の部分では、以下の略語が使用される。

A c O H : 酢酸

C D C l ₃ : 重水素化クロロホルム

D C M : ジクロロメタン

D I P E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O - d ₆ : ジメチルスルホキシド - d ₆

E t O A c : 酢酸エチル

h : 時間

H ₂ O : 水

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

M e C N : アセトニトリル

M e O H : メタノール

M g S O ₄ : 硫酸マグネシウム

m i n . : 分

N ₂ : 窒素

N a H C O ₃ : 炭酸水素ナトリウム

p r e p : 分取

R T : 保持時間

r . t : 室温

s a t . : 飽和された

T F A : トリフルオロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

w t : 重量

【0654】

解析方法：

方法A：Phenomenex Gemini NX C18 5 μm 150 × 4.6 mm、A = 水 + 0.1 % 酢酸、B = MeOH + 0.1 % 酢酸、40 °C、% B : 0.0分 5 %、0.5分 5 %、7.5分 95 %、10.0分 95 %、10.1分 5 %、13.0分 5 %、1.5 mL / 分。

【0655】

方法B：Waters Sunfire C18 3.5 μm 50 × 4.6 mm、A = 水 + 0.1 % 酢酸、B = MeCN、40 °C、% B : 0.0分 5 %、1.0分 37.5 %、3.0分 95 %、3.5分 95 %、3.51分 5 %、4.0分 5 %、2.25 mL / 分。

【0656】

方法C：Phenomenex Gemini NX C18 5 μm 150 × 4.6 mm、A = 水 + 0.1 % 酢酸、B = MeCN、40 °C、% B : 0.0分 5 %、0.5分 5 %、7.5分 95 %、10.0分 95 %、10.1分 5 %、13.0分 5 %、1.5 mL / 分。

【0657】

化学物質合成例1：

4 - ((2 S) - 3 - (1 - ((イソプロポキシカルボニル) オキシ) エトキシ) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソプロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0658】

10

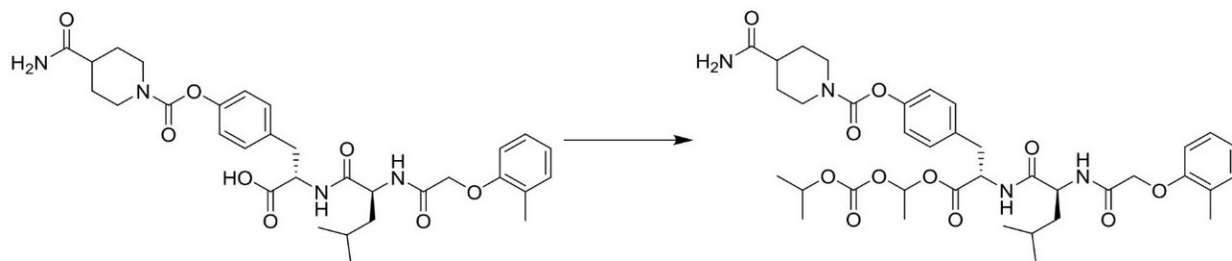
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

【0 6 5 9】

3- [4- (4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル) オキシフェニル] -2- [[(2S)-4-メチル-2- [[2- (2-メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] プロパン酸 (80 mg、0.134 mmol) を無水DMF (5.0 mL) に溶解した。1-クロロエチルイソプロピルカーボネート (50 μ L、0.327 mmol) を添加し、混合物を60℃で24時間攪拌した。DIPEA (80 μ L、0.459 mmol) と1-クロロエチルイソプロピルカーボネート (50 μ L、0.327 mmol) を添加し、混合物を60℃で2時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をEtOAc (40 mL) と飽和NaHCO₃ (aq) (20 mL) とに分けた。層を分離し、有機相を飽和ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、10 g SNAPカートリッジ) により精製し、EtOAc $\rightarrow$ 20% アセトン-EtOAcで溶出することにより、[4- [3- (1-イソプロポキシカルボニルオキシエトキシ) -2- [[(2S)-4-メチル-2- [[2- (2-メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] -3-オキソプロピル] フェニル] 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート (58 mg、60%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS (方法A) : R_t = 8.36分; [M+H]⁺ = 727.6。

20

【0 6 6 0】

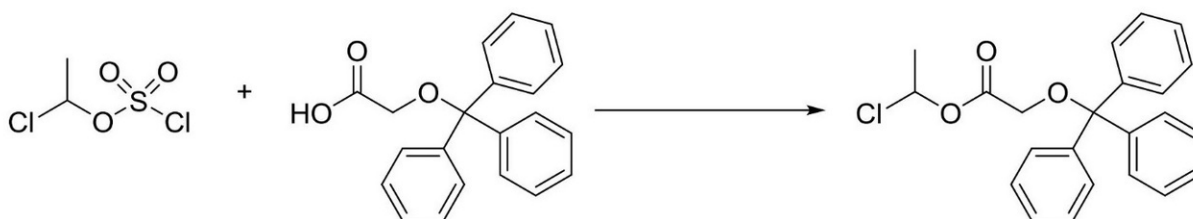
化学物質合成例 2 :

30

1-クロロエチル 2- (トリチルオキシ) アセテート

【0 6 6 1】

【化 1 1 3】



40

【0 6 6 2】

1-クロロエチルスルホクロリデート (309 mg、1.73 mmol)、2- (トリチルオキシ) 酢酸 (500 mg、1.57 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (53 mg、0.157 mmol)、および炭酸水素ナトリウム (528 mg、6.28 mmol) をDCM (15 mL) と水 (15 mL) に溶解した混合物を、室温で6時間、徹底的に攪拌した。反応混合物を位相セパレータに通し、濾液を真空下で蒸発させることで粘性のオイルを得た。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン $\rightarrow$ 40% EtOAc-イソヘキサンで溶出し、次いでさらにフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、20% DCM-イソヘキサン $\rightarrow$ 80% DCM-イソヘキサンで

50

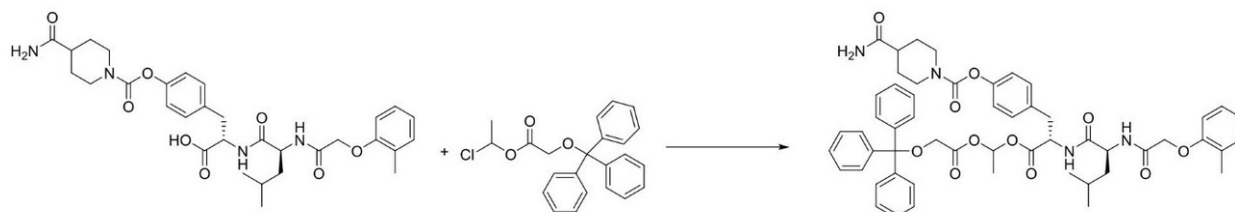
溶出することで、1-クロロエチル 2-(トリチルオキシ) アセテートを無色のオイル (170 mg、28%) として得た。LCMS (方法B): $R_t = 3.45$ 分、 $[M - C_4H_6ClO_3]^+ = 243.2$ 。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.49 (m, 6H), 7.24–7.34 (m, 9H), 6.52 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 1.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

【0663】

4-((2S)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(*o*-トリチルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド)-3-オキソ-3-(1-(2-(トリチルオキシ) アセトキシ) エトキシ) プロピル) フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

【0664】

【化114】



【0665】

((S)-3-(4-((4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル) オキシ) フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(*o*-トリチルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) プロパン酸 (100 mg、0.168 mmol)、1-クロロエチル 2-(トリチルオキシ) アセテート (77 mg、0.201 mmol)、DIPEA (58 μ L、0.335 mmol) のDMF (3.0 mL) 混合物を、窒素雰囲気下、50℃で48時間加温した。混合物を室温に降温し、EtOAc (30 mL) で希釈して、飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL)、水 (30 mL)、および飽和ブライン溶液 (30 mL) で連続洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン→EtOAc→10% MeOH-EtOAcで溶出することで、4-((2S)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(*o*-トリチルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド)-3-オキソ-3-(1-(2-(トリチルオキシ) アセトキシ) エトキシ) プロピル) フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレートを無色のオイル (19.3 mg、12%) として得た。LCMS (方法B): $R_t = 3.34$ 分、 $[M + NH_4]^+ = 958.5$ 。

【0666】

4-((2S)-3-(1-(2-ヒドロキシアセトキシ) エトキシ)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(*o*-トリチルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド)-3-オキソプロピル) フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

【0667】

【化115】



【0668】

4-((2S)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(*o*-トリチルオキシ) アセト

アミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソ - 3 - (1 - (2 - (トリチルオキシ) アセトキシ) エトキシ) プロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート (19 mg、20.2 μmol) の DCM (2.0 mL) 溶液に、トリエチルシラン (3.3 μL 、20.5 μmol)、続いて TFA (0.2 mL) の DCM (2.0 mL) 溶液を添加した。反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、位相セパレータに通し、濾液を真空下で蒸発させ、得られた残渣を DMSO に溶解し、粗製生成物を分取逆相 HPLC により精製した。適切な画分を組み合わせ、真空下で蒸発 (凍結乾燥) させることで、粘着性の固形物を得た。残渣を 1 : 1 の MeCN - H₂O に溶解し、溶液を凍結させた (- 78 °C)。溶媒を真空下で蒸発 (凍結乾燥) させることで、4 - ((2S) - 3 - (1 - (2 - ヒドロキシアセトキシ) エトキシ) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソプロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート) を白色固形物 (3.6 mg、25%) として得た。LCMS (方法 A) : Rt = 7.84 分、[M + H]⁺ = 699.7。

10

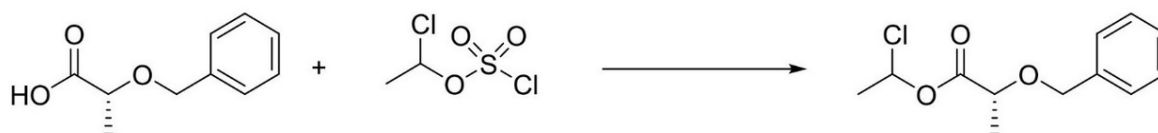
【0669】

化学物質合成例 3 :

1 - クロロエチル (2R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノエート

【0670】

【化116】



20

【0671】

(R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパン酸 (100 mg、0.530 mmol) および 1 - クロロエチル スルホクロリデート (132 mg、7.45 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (18 mg、0.0530 mmol) と炭酸水素ナトリウム (177 mg、2.11 mmol) の水 (10 mL) 溶液を添加し、反応混合物を室温で 16 時間、徹底的に攪拌した。反応混合物を位相セパレータに通し、濾液を真空下で蒸発させることで、1 - クロロエチル (2R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノエートを透明なオイル (100 mg、78%) として得た。LCMS (方法 B) : Rt = 2.91 分、[M + H]⁺ = 242.4。

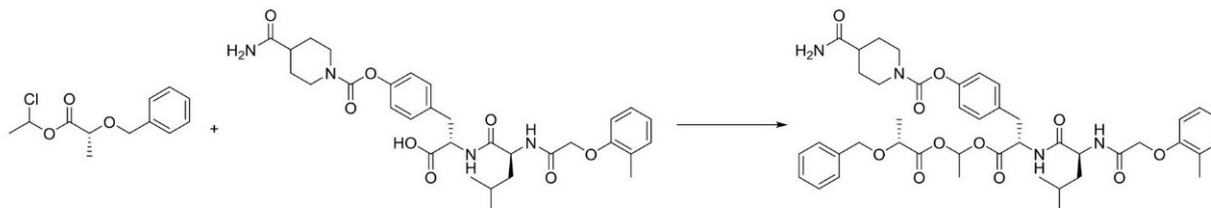
30

【0672】

4 - ((2S) - 3 - (1 - ((R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノイル) オキシ) エトキシ) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソプロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0673】

【化117】



40

【0674】

(S) - 3 - (4 - ((4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペ

50

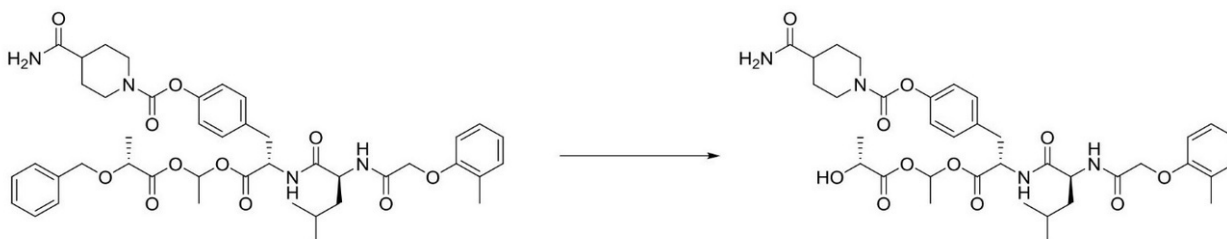
ンタンアミド) プロパン酸 (148 mg、0.250 mmol)、1-クロロエチル (2R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノエート (50 mg、0.206 mmol)、および DIPEA (72 μ L、0.412 mmol) の DMF (10 mL) 攪拌溶液を、60 °C で 24 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、得られた粗製生成物を分取逆相 HPLC により精製することで、4 - ((2S) - 3 - (1 - ((R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノイル) オキシ) エトキシ) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソプロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート を白色固形物 (55 mg、33%) として得た。LCMS (方法B) : R_t = 2.98 分、 $[M+H]^+ = 803.5$ 。

【0675】

4 - ((2S) - 3 - (1 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロパノイル) オキシ) エトキシ) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソプロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0676】

【化118】



【0677】

4 - ((2S) - 3 - (1 - ((R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノイル) オキシ) エトキシ) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソプロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート (55 mg、68.0 μ mol) とギ酸アンモニウム (43.2 mg、0.69 mmol) の EtOAc (10 mL) 混合物に、窒素雰囲気下、パラジウム炭素 (3 mg、28 μ mol、5 重量%) を添加し、反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過して EtOAc で洗浄し、濾液を真空下で蒸発させた。粗製生成物を分取逆相 HPLC により精製することで、4 - ((2S) - 3 - (1 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロパノイル) オキシ) エトキシ) - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (2 - (オートリルオキシ) アセトアミド) ペンタンアミド) - 3 - オキソプロピル) フェニル 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート を白色固形物 (33.8 mg、69%) として得た。LCMS (方法A) : R_t = 8.00 分、 $[M+H]^+ = 713.7$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 - 7.17 (m, 4H), 6.87 - 7.02 (m, 4H), 6.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70 - 6.00 (m, 2H), 4.76 - 4.84 (m, 1H), 4.42 - 4.59 (m, 4H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.95 - 3.17 (m, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.30 - 2.37 (m, 2H), 2.28 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.64 - 1.70 (m, 4H), 1.58 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 4.1 Hz, 3H)。

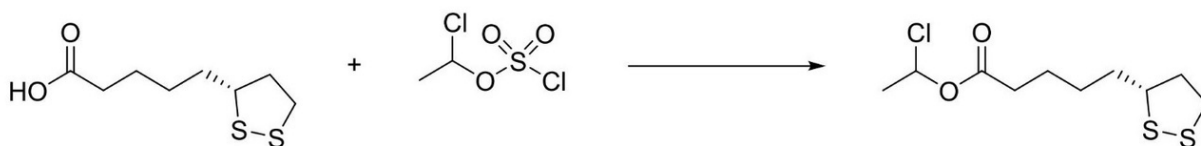
【0678】

化学物質合成例 4 :

1-クロロエチル 5 - ((R) - 1, 2 - ジチオラン - 3 - イル) ペンタノエート

【0679】

【化119】



【0680】

リポ酸（166mg、0.788mmol）、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（27mg、78.0μmol）、および炭酸水素ナトリウム（241mg、3.15mmol）を水（5mL）とDCM（3mL）に溶解した攪拌混合物に、1-クロロエチルスルホクロリデート（200mg、1.12mmol）のDCM（2mL）溶液を5分かけて滴加した。混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物をH₂O（5mL）とDCM（10mL）で希釈し、層を分離した。有機相を飽和NaHCO₃（aq）（10mLで2回）と飽和ブライン溶液（10mL）で連続洗浄した。有機相を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させることで、1-クロロエチル5-（（R）-1,2-ジチオラン-3-イル）ペンタノエート（60mg、28%）を無色のオイルとして得た。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 6.55（q, J=5.8Hz, 1H）, 3.57（dt, J=14.3, 6.3Hz, 1H）, 3.34-3.38（m, 1H）, 3.07-3.22（m, 2H）, 2.33-2.51（m, 4H）, 1.87-1.96（m, 1H）, 1.75-1.79（m, 3H）, 1.63-1.73（m, 6H）, 1.40-1.62（m, 4H）。

10

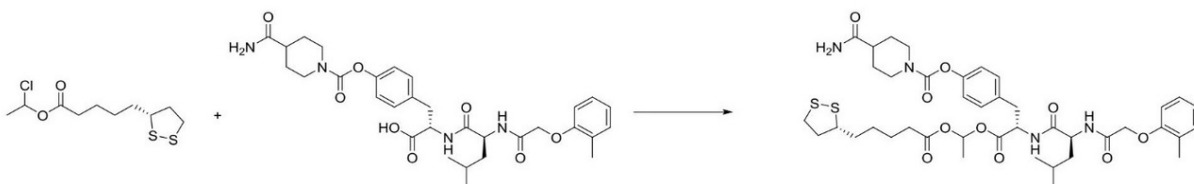
20

【0681】

4-（（2S）-3-（1-（（5-（（R）-1,2-ジチオラン-3-イル）ペンタノイル）オキシ）エトキシ）-2-（（S）-4-メチル-2-（2-（オトリルオキシ）アセトアミド）ペンタンアミド）-3-オキソプロピル）フェニル4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

【0682】

【化120】



30

【0683】

（S）-3-（4-（（4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル）オキシ）フェニル）-2-（（S）-4-メチル-2-（2-（オトリルオキシ）アセトアミド）ペンタンアミド）プロパン酸（55mg、92μmol）と1-クロロエチル5-（（R）-1,2-ジチオラン-3-イル）ペンタノエート（60mg、0.225mmol）を、無水DMF（3.4mL）に溶解した。DIPEA（55mL、0.316mmol）を添加し、混合物を50℃で18時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、得られた残渣をEtOAc（20mL）と飽和NaHCO₃（aq）（15mL）に溶解する。層を分離し、有機層を飽和ブライン溶液（15mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン→EtOAc→20%アセトン→EtOAcで溶出することで、所望の生成物を粗製の形態で得た。この材料をさらに分取逆相HPLCにより精製し、適切な画分を組み合わせ、溶液を凍結させた（-78）。溶媒を真空下で蒸発（凍結乾燥）させるこ

40

50

とで、4-((2S)-3-(1-((5-((R)-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノイル)オキシ)エトキシ)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オートリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-オキソプロピル)フェニル4-カルバモイルペリジン-1-カルボキシレート(2.1mg、3%)を白色固形物として得た。LCMS(方法C): $R_t = 7.62$ 分、 $[M+H]^+ = 829.5$ 。 ^1H NMR(400MHz, アセトン- D_6): δ 7.64(dd, $J = 20.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.32(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.14-7.23(m, 4H), 7.02(q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.83-6.91(m, 3H), 4.46-4.72(m, 4H), 4.22(s, 2H), 3.58-3.74(m, 1H), 2.91-3.19(m, 7H), 2.19-2.51(m, 10H), 1.84-1.90(m, 2H), 1.54-1.75(m, 7H), 1.28-1.56(m, 6H), 0.86-0.90(m, 6H)。

10

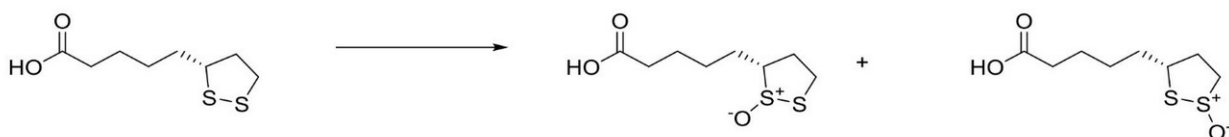
【0684】

化学物質合成例5:

5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸および5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸

【0685】

【化121】



20

【0686】

リポ酸(350mg、1.70mmol)をアセトン(1.7mL)に溶解し、過酸化水素(0.35mL、3.39mmol、水中で30重量%)を滴加した。混合物を室温で24時間攪拌した。得られた溶液を真空下で濃縮することでアセトンの大半を除去し、類で水(10mL)、飽和ブライン溶液(5mL)、およびEtOAc(10mL)を添加した。相を分離し、有機相を飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させることで、5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸および5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸(376mg、98%)を、異性体の混合物である無色のオイルとして得た。LCMS(方法A): $R_t = 1.49$ 分、 $[M+H]^+ = 223.2$ 。

30

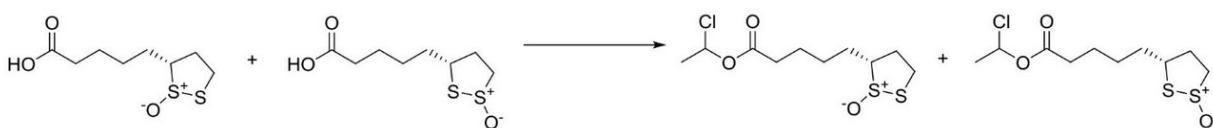
【0687】

化学物質合成例6:

1-クロロエチル5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノエートおよび1-クロロエチル5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノエート

【0688】

【化122】



40

【0689】

5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸および5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸(130mg、0.585mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(20mg、58.0μmol)、ならびに炭酸水素ナトリウム(179mg、2.34mmol)を水(4.0m

50

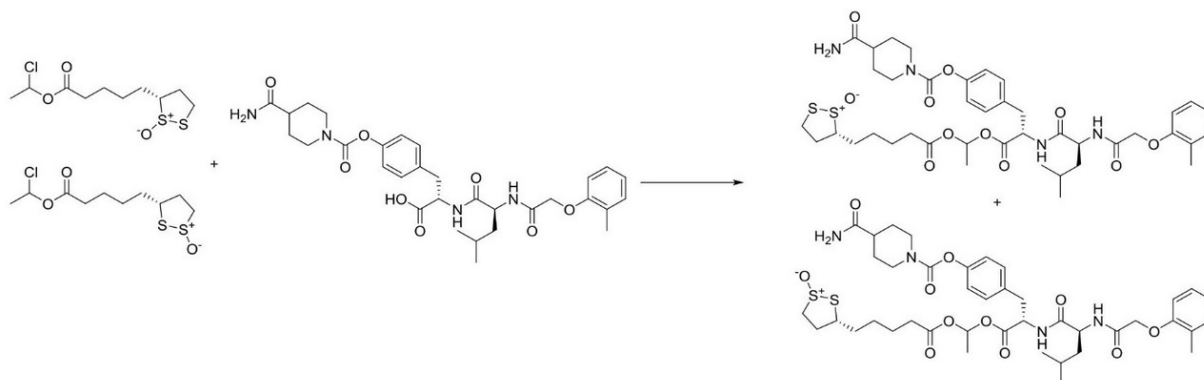
L)とDCM(2.0mL)に溶解した攪拌混合物に、室温で1-クロロエチルスルホクロリデート(148mg、0.829mmol)のDCM(2.0mL)溶液を5分かけて滴加した。混合物を室温で20時間攪拌し、位相セパレータに通し、濾液を真空下で蒸発させた。反応混合物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させることで、1-クロロエチル5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノエートおよび1-クロロエチル5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノエート(17mg、10%)を、異性体の混合物である無色のオイルとして得た。LCMS(方法B):Rt=2.34分、[M+H]⁺=285.1。

【0690】

4-((2S)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-(1-((5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノイル)オキシ)エトキシ)-3-オキソプロピル)フェニル4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレートおよび4-((2S)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-(1-((5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノイル)オキシ)エトキシ)-3-オキソプロピル)フェニル4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

【0691】

【化123】



【0692】

((S)-3-(4-((4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシ)フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)プロパン酸(25mg、42.0μmol)のDMF(1.6mL)溶液に、1-クロロエチル5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノエートと1-クロロエチル5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノエート(17mg、60μmol)とDMF(1.6mL)の混合物を添加し、反応混合物を50℃で48時間攪拌した。反応混合物を、水とEtOAcとの間で分割した。層を分離し、有機相を飽和NaHCO₃溶液と飽和ブライン溶液で連続洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。生成物を分取逆相HPLCにより精製し、適切な画分を組み合わせ、溶媒を真空下で蒸発(凍結乾燥)させることで、4-((2S)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-(1-((5-((3R)-2-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノイル)オキシ)エトキシ)-3-オキソプロピル)フェニル4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレートおよび4-((2S)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-(1-((5-((3R)-1-オキシド-1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタノイル)オキシ)エトキシ)-3-オキソプロピル)フェニル4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート(0.21mg、0.6%)を、異性体の混合物であ

る白色固形物として得た。LCMS（方法B）： $R_t = 2.65$ 分、 $[M+H]^+ = 845.6$ 。

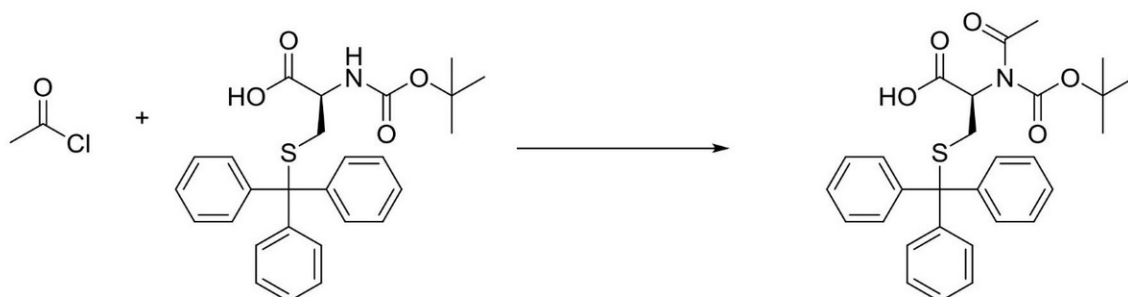
【0693】

化学物質合成例7：

N-アセチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイン

【0694】

【化124】



10

【0695】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイン (2.50 g、5.39 mmol) の無水アセトン (50 mL) 攪拌溶液に、0℃で窒素雰囲気下、DIPEA (5.6 mL、32.1 mmol) を約1分かけて、続いて塩化アセチル (0.77 mL、10.8 mmol) を10分かけて添加し、内部温度は5～10℃の間に維持した。攪拌した反応混合物を2時間かけて室温に温め、攪拌を室温で5日間継続した。反応混合物を水 (400 mL) でクエンチし、10分間徹底的に攪拌し、EtOAc (200 mL で2回) で抽出した。組み合わせた有機物を水 (150 mL)、飽和ブライン溶液 (150 mL) で連続洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶剤を真空下、シリカ上で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、10% EtOAc-イソヘキサン (0.5% AcOH) → 30% EtOAc-イソヘキサン (0.5% AcOH) で溶出した。組み合わせた画分を真空下で濃縮することで約100 mLとし、水 (100 mL) と飽和ブライン溶液 (100 mL) で連続洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させることで、N-アセチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイン (1.44 g、53%) をオフホワイトのフォーム／ガムとして得た。LCMS（方法B）： $R_t = 3.25$ 分、 $[M-H]^- = 504.4$ 。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.39 (m, 6H), 7.18–7.30 (m, 9H), 5.31 (dd, $J = 9.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 12.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

20

30

【0696】

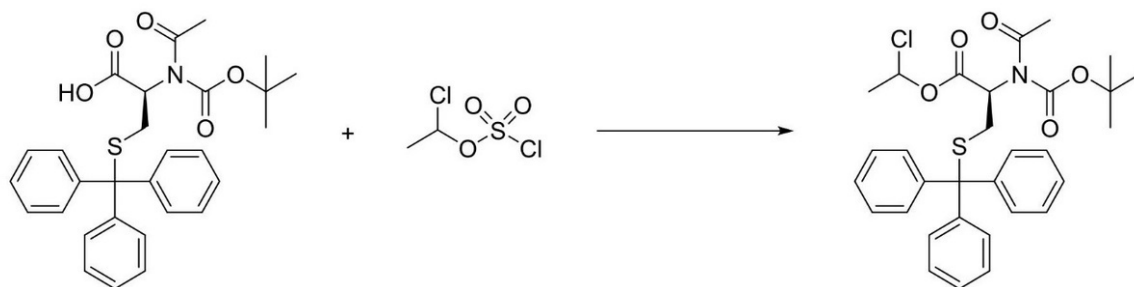
1-クロロエチル-N-アセチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイネート

40

【0697】

50

【化 1 2 5】



10

【0 6 9 8】

N-アセチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイン (1.40 g、2.77 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (94 mg、0.277 mmol)、および炭酸水素ナトリウム (930 mg、11.1 mmol) を水 (35 mL) と DCM (25 mL) に溶解した攪拌混合物に、室温で5分かけて、1-クロロエチルスルホクロリデート (694 mg、3.88 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を添加した。反応混合物を室温で18時間徹底的に攪拌した。反応混合物を位相セパレータに通し、濾液を真空下、シリカ上で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン→EtOAcで溶出することで、1-クロロエチル N-アセチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイネート (665 mg、42%) を黄色のオイルとして得た。LCMS (方法B) : Rt = 3.65 分、 $[M+Na]^+ = 590.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.38–7.47 (m, 7H), 7.19–7.30 (m, 8H, $CHCl_3$ と重複), 6.36–6.45 (m, 1H), 5.24–5.39 (m, 1H), 2.67–2.85 (m, 2H), 2.52 (dd, $J = 14.7, 3.2$ Hz, 3H), 1.66–1.76 (m, 3H), 1.37–1.51 (m, 9H)。

20

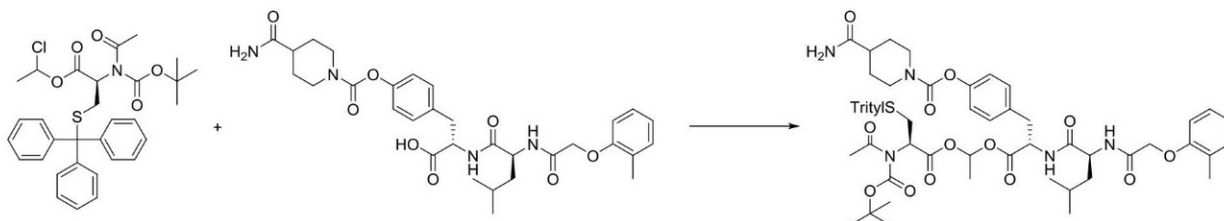
【0 6 9 9】

4-((6R, 12S)-5-アセチル-2,2,9-トリメチル-12-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-4,7,11-トリオキソ-6-((トリチルチオ)メチル)-3,8,10-トリオキサ-5-アザトリデカン-13-イル)フェニル4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

30

【0 7 0 0】

【化 1 2 6】



40

【0 7 0 1】

(S)-3-(4-((4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシ)フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)プロパン酸 (310 mg、0.520 mmol) と 1-クロロエチル N-アセチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイネート (620 mg、1.09 mmol) の無水 DMF (19 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.33 mL、1.89 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 18 時間攪拌した。溶媒

50

を真空下で蒸発させ、残渣を EtOAc と水とに分けた。層を分離し、有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液と飽和ブライン溶液で連続洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、イソヘキサン→アセトンで溶出することで、4-((6R, 12S)-5-アセチル-2, 2, 9-トリメチル-12-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-4, 7, 11-トリオキソ-6-((トリチルチオ)メチル)-3, 8, 10-トリオキサ-5-アザトリデカン-13-イル)フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート (15 mg) を黄色のガムとして得た。この材料をさらに精製することなく使用した。LCMS (方法 B) : Rt = 3.58 分、[M + H]⁺ = 1128.9。

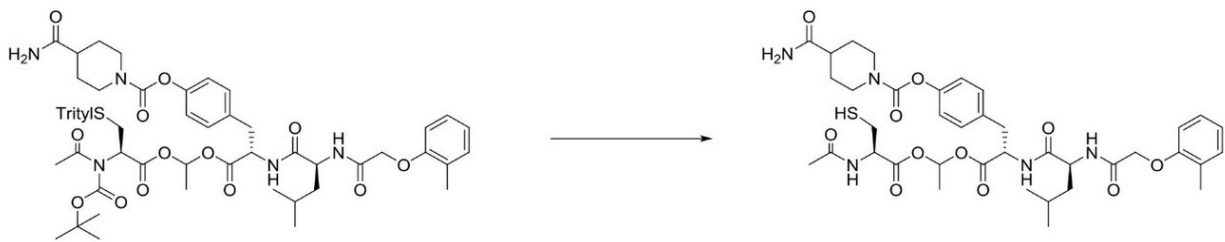
10

【0702】

4-((2S)-3-(1-((アセチル-L-システニル)オキシ)エトキシ)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-オキソプロピル)フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

【0703】

【化127】



20

【0704】

4-((6R, 12S)-5-アセチル-2, 2, 9-トリメチル-12-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-4, 7, 11-トリオキソ-6-((トリチルチオ)メチル)-3, 8, 10-トリオキサ-5-アザトリデカン-13-イル)フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート (17 mg、15 μmol) の DCM (1.5 mL) 溶液に、トリエチルシラン (12 μL、75 μmol) の DCM (0.5 mL) 溶液、続いて 10% TFA-DCM (2.0 mL) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させ、得られた残渣を DMSO に溶解し、粗製生成物を分取逆相 HPLC により精製した。適切な画分を組み合わせ、溶液を凍結させた (-78 °C)。溶媒を真空下で蒸発 (凍結乾燥) させることで、4-((2S)-3-(1-((アセチル-L-システニル)オキシ)エトキシ)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-オキソプロピル)フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート (1.4 mg、12%) を白色固形物として得た。LCMS (方法 B) : RT = 2.43 分、[M + H]⁺ = 786.5。

30

40

【0705】

化学物質合成例 8 :

1-クロロエチルプロピオネート

【0706】

【化128】



50

【0707】

25 mL フラスコに、窒素雰囲気下で塩化プロピオニル (1.5 mL、17.2 mmol) を充填し、0℃に降温した。塩化亜鉛 (0.25 mL、0.172 mmol、THF 中で 0.7 M)、続いてアセトアルデヒド (1.2 mL、20.6 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。反応混合物をシリカプラグに通して濾過し、イソヘキサンで洗浄した。濾液を真空下で蒸発させることで、橙色のオイルを得た。粗製オイルをイソヘキサン (10 mL) に再び溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL)、水 (10 mL)、および飽和ブライン溶液 (10 mL) で連続洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させることで、1-クロロエチルプロピオネート (1.13 g、48%) を橙色のオイルとして得て、これをさらに精製することなく使用した。

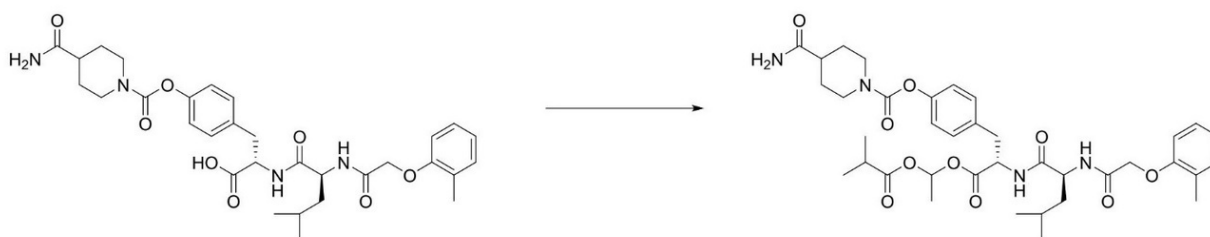
10

【0708】

4-((2S)-3-(1-(イソブチリルオキシ)エトキシ)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-オキソプロピル)フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

【0709】

【化129】



20

【0710】

((S)-3-(4-(4-カルバモイルピペリジン-1-カルボニル)オキシ)フェニル)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)プロパン酸 (100 mg、0.168 mmol) と DIPEA (100 μL、0.574 mmol) を、無水 DMF (4.0 mL) に溶解した。1-クロロエチル 2-メチルプロパノエート (40 μL、0.251 mmol) を添加し、混合物を 50℃で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) と EtOAc (10 mL) とに分けた。層を分離し、有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL で 2 回) と飽和ブライン溶液 (10 mL) で連続洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗製生成物を分取逆相 HPLC により精製し、適切な画分を組み合わせ、溶液を凍結させた (-78℃)。溶媒を真空下で蒸発 (凍結乾燥) させることで、4-((2S)-3-(1-(イソブチリルオキシ)エトキシ)-2-((S)-4-メチル-2-(2-(オトリルオキシ)アセトアミド)ペンタンアミド)-3-オキソプロピル)フェニル 4-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート (18 mg、15%) を白色固形物として得た。LCMS (方法 C) : Rt = 7.10 分、[M+H]⁺ = 711.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.48–8.60 (m, 1H), 7.85 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 7.09–7.30 (m, 5H), 6.97–7.01 (m, 2H), 6.64–6.88 (m, 4H), 4.39–4.55 (m, 4H), 4.03 (d, J = 28.9 Hz, 2H), 2.86–3.04 (m, 4H), 2.53 (dd, J = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 2.32 (qd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.29–1.56 (m, 8H), 1.05–1.08 (m, 6H), 0.82–0.90 (m, 6H)。

30

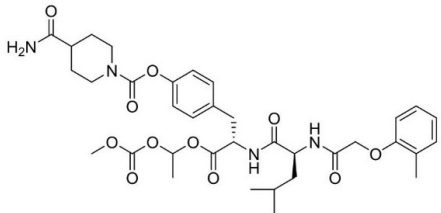
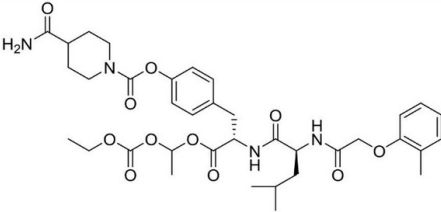
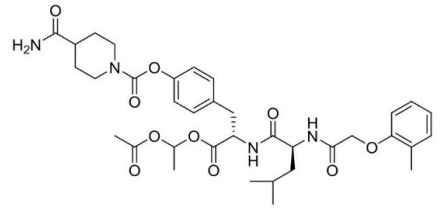
40

【0711】

以下の化合物を、同様の方法により合成した。

50

【 0 7 1 2 】
【 化 1 3 0 - 1 】

化合物	解析データ
 白色固形物, 15 mg, 13%	LCMS (方法 C): Rt = 6.92 分; [M+H]⁺ = 699.5 ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆): δ 8.48-8.54 (m, 1H), 7.82 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.05-7.26 (m, 5H), 6.93-6.96 (m, 2H), 6.76-6.84 (m, 3H), 6.57 (dq, <i>J</i> = 19.2, 5.5 Hz, 1H), 4.34-4.51 (m, 4H), 3.95 (t, <i>J</i> = 30.9 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 2.82-3.05 (m, 4H), 2.29 (tt, <i>J</i> = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.29-1.53 (m, 8H), 0.72-0.83 (m, 6H).
 白色固形物, 1.4 mg, 1.2%	LCMS (方法 C): Rt = 7.16 分; [M+H]⁺ = 713.5
 白色固形物, 16.3 mg, 14%	LCMS (方法 C): Rt = 6.88 分; [M+H]⁺ = 683.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 7.09-7.30 (m, 5H), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 6.85 (td, <i>J</i> = 14.2, 7.3 Hz, 3H), 6.60-6.75 (m, 1H), 4.37-4.58 (m, 4H), 3.97-4.08 (m, 2H), 2.87-3.05 (m, 4H), 2.33 (qd, <i>J</i> = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.18 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 20.6 Hz, 3H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.38-1.58 (m, 6H), 1.31 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 0.83-0.88 (m, 6H).

【 0 7 1 3 】

10

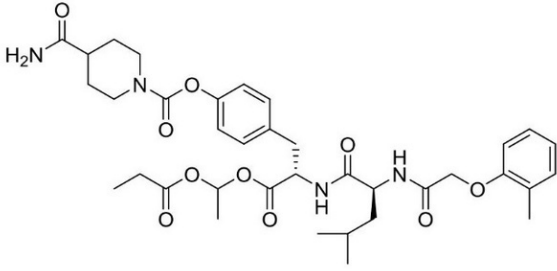
20

30

40

50

【化 1 3 0 - 2】

 白色固形物, 31 mg, 27%	LCMS (方法 C): Rt = 7.14 分; [M+H]⁺ = 697.4 ¹H-NMR (400 MHz, ACETONE-D₆) δ 7.66 (dd, <i>J</i> = 20.6, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.77-6.91 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 4.46-4.77 (m, 4H), 4.17 (d, <i>J</i> = 34.3 Hz, 2H), 2.97-3.16 (m, 2H), 2.47 (tt, <i>J</i> = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 4H), 1.84-1.90 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 5H), 1.39-1.46 (m, 3H), 1.07 (td, <i>J</i> = 7.6, 4.1 Hz, 3H), 0.86-0.89 (m, 6H).
--	--

10

20

【0 7 1 4】

本明細書（例えば、表 1 と表 2）で提供される他の化合物は、上記で提供される実施例において提供されるものと同様のプロセスに従い調製される（例えば、3 - [4 - (4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボニル) オキシフェニル] - 2 - [[(2S) - 4 - メチル - 2 - [[2 - (2 - メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] プロパン酸から出発する化学物質合成例 1、またはリポ酸などから出発する化学物質合成例 5）。

【0 7 1 5】

II. 生物学的評価

実施例 1：ウサギ角膜ホモジネート安定性アッセイ

試験化合物中のウサギ角膜ホモジネート安定性の判定を、HPLC-MS または UPLC-MS を用いて実施した。本アッセイは、観察された加水分解がエステラーゼ依存性であるかそうでないかに割り当てられ得るように、2つの濃度のウサギ角膜ホモジネート（総タンパク質 0.15 mg/mL および 0.45 mg/mL）で実施した。

30

【0 7 1 6】

ウサギ角膜の均質化

それぞれ約 50 mg である 3～5 個のウサギ角膜（例えば、New Zealand Whites (NZW) または Dutch Belted (DB)）を切り分け、小さく（1～3 mm）薄い片へと縮小されるまでメスおよび鉗子で擦った。これらを、約 2 mL の冷 DPBS pH 7.4 緩衝液を含有するガラスバイアルに移した。

40

【0 7 1 7】

試料を氷の上で断続的に冷却し、剪断均質化を 3 分間行い、次いで 13000 g で 3 分間遠心分離を行った。上清をピペットで取り除きバイアルに移し、総タンパク質濃度を 280 nm で求めた。試料を -80 °C で保管した。

【0 7 1 8】

ウサギ角膜エステラーゼアッセイ

方法 1

ストック溶液の調製：

10 mM 化合物ストックを 96 ディープウェルプレートの中で 100 μM に希釈した。10 μL の 10 mM 化合物ストックを、990 μL の 50 mM HEPES、pH 7.5

50

緩衝液に添加した。化合物をさらに $10\ \mu\text{M}$ に希釈した。 $100\ \mu\text{L}$ の $100\ \mu\text{M}$ 化合物を、 $900\ \mu\text{L}$ の 50mM HEPES、 $\text{pH } 7.5$ 緩衝液に添加した。エステラーゼホモジネートを $300\text{ ng}/\mu\text{L}$ と $900\text{ ng}/\mu\text{L}$ に希釈した。

【0719】

アッセイ条件：

ヒータシェーカ (heater shaker) を 37°C に設定した。 $75\ \mu\text{L}$ の 300 または $900\text{ ng}/\mu\text{L}$ エステラーゼホモジネートを、好適な 96 ウェルプレート (Run Plate) 中、求められたウェルのそれぞれにピペッティングした (2 分、 5 分、 10 分、 20 分、および 45 分)。プレートを密封した後、 37°C で 5 分間温めた。

【0720】

別の 96 ウェル PCR プレートを氷の上に置いた (Kill Plate)。これに $100\ \mu\text{L}$ の MeCN を各ウェルにて添加し、 0 分、 2 分、 5 分、 10 分、 20 分、および 45 分のラベルを付けた。プレートを被覆して蒸発を最小限に抑えた。

【0721】

$T = 0$ 試料のみでは、 $100\ \mu\text{L}$ の冷 MeCN 停止液に $50\ \mu\text{L}$ の 300 または $900\text{ ng}/\mu\text{L}$ エステラーゼホモジネート、続いて $50\ \mu\text{L}$ の $10\ \mu\text{M}$ 化合物溶液を添加した。残りの時点では、 $75\ \mu\text{L}$ の $10\ \mu\text{M}$ 化合物溶液を、 $T = 45$ 分の行から始まり $T = 2$ 分の行で終わる Run Plate に添加した。適切な時点で、 $100\ \mu\text{L}$ のアッセイ混合物を、 $100\ \mu\text{L}$ の冷 MeCN を含有する マッチング kill plate のウェルに添加した。LCMS (Waters Xevo TQ-S または Micromass Uplima) により実行可能となると速やかに試料を解析した。

【0722】

方法 2

ストック溶液の調製：

10mM 化合物 DMSO ストックをガラスバイアル中で $10\ \mu\text{M}$ に希釈した。 $10\ \mu\text{L}$ の 10mM 化合物ストックを、 $9,990\ \mu\text{L}$ の DPBS、 $\text{pH } 7.4$ の緩衝液に添加した。エステラーゼホモジネートを DPBS 中、 $300\text{ ng}/\mu\text{L}$ と $900\text{ ng}/\mu\text{L}$ に希釈した。

【0723】

アッセイ条件：

ヒータシェーカを 37°C に設定した。化合物を二通りに解析するので、 $70\ \mu\text{L}$ の 300 または $900\text{ ng}/\mu\text{L}$ エステラーゼホモジネートを、好適な 96 ウェルプレート (Run Plate) 中、 2 つの行へとピペッティングした (0 分、 2 分、 5 分、 10 分、 20 分、および 45 分)。プレートを密封し、次いで 37°C で 5 分間温めた。

【0724】

2 つの 96 ディープウェルプレートを氷の上に置いた (Kill Plate)。これらに対し $990\ \mu\text{L}$ の $50:50$ MeCN- H_2O を、求められた行に添加し、 0 分、 2 分、 5 分、 10 分、 20 分、および 45 分のラベルを付けた。プレートを被覆して蒸発を最小限に抑えた。

【0725】

Run Plate の両方の行に、 $70\ \mu\text{L}$ の $10\ \mu\text{M}$ 化合物溶液を添加した。適切な時点で、 $10\ \mu\text{L}$ のアッセイ混合物を、 $990\ \mu\text{L}$ の $50:50$ 冷 MeCN- H_2O を含有する マッチング kill plate のウェルに添加した。LCMS (Waters Xevo TQ-S) により実行可能となると、速やかに試料を解析した。

【0726】

リポ酸解析のためのアッセイ条件：

ヒータシェーカを 37°C に設定した。化合物を二通りに解析するので、 $80\ \mu\text{L}$ の 300 または $900\text{ ng}/\mu\text{L}$ エステラーゼホモジネートを、好適な 96 ウェルプレート (Run Plate) 中、 2 つの行へとピペッティングした (0 分、 2 分、 5 分、 10 分、 20 分、および 45 分)。プレートを密封し、次いで 37°C で 5 分間温めた。

10

20

30

40

50

【0727】

2つの96浅型ウェルプレートを決の上に置いた（K i l l P l a t e）。これらに
対し180 μ Lの60：40 M e C N - H₂ O + 0.1%酢酸を、求められた行に添加し
た。

プレートを決密封することで蒸発を最小限に抑えた。

【0728】

R u n P l a t eの両方の行に、80 μ Lの10 μ M化合物溶液を添加した。適切な
時点で、20 μ Lのアッセイ混合物を、180 μ Lの60：40冷 M e C N - H₂ O + 0
.1%酢酸を含有するマツチング k i l l p l a t eのウェルに添加した。リボ酸解析
では、L C M S（W a t e r s X e v o T Q - S）により実行可能となると、速やかに
試料を解析した。親コンジュゲートおよび親解析では、試料をさらに10分の1（1
i n 10）に希釈し、20 μ Lの上清を180 μ Lの50：50 M e C N - H₂ Oに添
加した。親コンジュゲート、親濃度、および角質溶解濃度を適切な標準応答曲線に対して
求め、それぞれの時点で対数－線形プロットの線形領域における親コンジュゲートのピー
ク面積または測定濃度を使用して、親コンジュゲートの半減期（T 1 / 2）を算出した。

【0729】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

例示的化合物の加水分解速度

表 5

化合物	角膜ホモジネート 濃度 (mg/mL)	45 分での API 形 成のエステラーゼ の%	API 形成速度 (%/分)	方法
68	0.15	B	b	1
	0.45	D	d	1
52	0.15	B	b	1
	0.45	C	c	1
2	0.15	C	c	2
	0.45	D	d	2
3	0.15	B	c	2
	0.45	D	d	2
26	0.15	A	a	2
	0.45	A	a	2
46	0.15	D	d	2
	0.45	D	d	2
48	0.15	D	d	2
	0.45	D	d	2
27-30	0.15	C	c	2
	0.45	D	d	2
47	0.15	D	d	2
	0.45	D	d	2
23*	0.15	A	a	2

【 0 7 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

	0.45	A	a	2
--	------	---	---	---

A: 活性医薬成分 (API) 形成のパーセントが 25%未満、B: API 形成のパーセントが 25～50%、C: API 形成のパーセントが 51～75%、D: API 形成のパーセントが 75%超。

a: API 形成速度が 0.5%/分未満、b: API 形成速度が 0.5～1.0%/分、c: API 形成速度が 1.0～1.5%/分、d: API 形成速度が 1.5%/分超。

* ジアステレオマーの混合物

10

【0731】

実施例 2：水性加水分解物の安定性アッセイ

試験化合物中の水性安定性の判定を、HPLC-MSまたはUPLC-MSを用いて実施した。試験化合物 10 mMのストック溶液をDMSOの中で調製した。それぞれの時点で対数-線形プロットの線形領域における親コンジュゲートのピーク面積または測定濃度を使用して、親コンジュゲートの半減期 ($T_{1/2}$) を算出した。

【0732】

方法 1

10 μ LのDMSOストック溶液を、990 μ Lの50 mM HEPES、pH 7.5 緩衝液または1:1 (v/v) のアセトニトリル:水に溶解することで、100 μ M溶液を作製した。最終DMSO濃度は1%であった。この溶液を室温に保ち、遅延が生じることなくLCMS (Waters Xevo TQ-SまたはMicromass Ulti ma) に注入した。追加の注入を適切な時点に行った。

【0733】

方法 2

【0734】

10 μ LのDMSOストック溶液を、990 μ LのDPBS、pH 7.4 緩衝液に溶解することで、100 μ M溶液を調製した。75 μ Lの100 μ Mストック溶液を225 μ LのDPBSに溶解することで、さらに希釈を行った。最終DMSO濃度は0.25%であった。この溶液を37℃に維持し、遅延が生じることなくLCMS (Waters Xevo XSQ-ToF) に注入した。追加の注入を適切な時点に行った。

【0735】

それぞれの時点で対数-線形プロットの線形領域における親コンジュゲートのピーク面積を使用して、親コンジュゲートの半減期 ($T_{1/2}$) を算出した。

【0736】

20

30

40

50

【表 6】

表 6

化合物	[時間]でのAPI形成の 加水分解 %	方法
68	B [1156 分]	1
52	A [1156 分]	1
2	C [45 分]	2
3	C [45 分]	2
26	A [45 分]	2

A: 活性医薬成分 (API) 形成のパーセントが 1.5%未満、B: API 形成のパーセントが 1.5～4%、C: API 形成のパーセントが 4%超。

【0737】

実施例 3：実験用ドライアイ疾患のマウスモデル

メスの C57BL/6 マウス (6～8 週齢) またはメスの HEL BCR Tg マウス (6～8 週齢) を市販で入手した。Nieder Kornら (J. Immunol. 2006, 176: 3950-3957) および Dursunら (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002, 43: 632-638) に記載されるように、実験用ドライアイを誘導する。簡潔に説明すると、穴あきのケージ中、両側に位置づけられたファンから一定の気流を送り、部屋の湿度を 30%～35% に維持することで、マウスを乾燥ストレスに晒す。臭化水素酸スコポラミン (0.5 mg/0.2 mL、Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) を 1 日 3 回 (午前 8:00、正午 12:00、午後 5:00)、左右の後側腹部 (alternating hind-flanks) に皮下注射し、疾患を増大させる。マウスを乾燥ストレスに 3 週間晒す。未処置の対照マウスは、非ストレス環境中、相対湿度 50%～75% で、送り込んだ空気に晒すことなく維持する。試験動物を試験化合物に曝露させ、続いて涙液試料を得て試験化合物の安定性を判定し、組織試料を採取して炎症促進性バイオマーカの存在を判定する。

【0738】

実施例 4：チオールアッセイ

角質層調製物

表皮片を移動させ、100 mLの0.0005%トリプシン（PBSで希釈）を含む容器中、25～37℃で一晩インキュベートした。角質層片を除去し、ペトリ皿（145 mm）の中、HPLC等級の水で2回洗浄し、無傷の細胞を除去した。皿および／または片を振盪させると、ほぼ透明な層が得られた。次いで、角質層をペトリ皿（145 mm）に移し、ヘキサンで洗浄し、振盪させることで脂肪を除去した。各片を吸収紙の上にゆっくりと乗せた。各片をEppendorf管に移し、残留溶媒が数分間で蒸発するようにした。

【0739】

チオールアッセイ

化合物（例えば、50 μ L、1 μ M～800 μ M）を、室温で1～24時間の期間、単離された角質層に適用した。ピペッティングにより、この片を化合物とゆっくり混合させた。インキュベーション後、約200 μ Lの10 M水酸化ナトリウムを添加し、角質層が崩壊するまで連続混合（例えば、ボルテックス攪拌（vortexing））により室温で1時間インキュベートした。約200 μ Lの10 M塩酸を添加することでpHを正常化し、試料をボルテックス攪拌した。試料を室温で遠心分離した（例えば、16,000 x gで20分間）。上清（中央層）をEppendorf管に移した。トリクロロ酢酸（例えば、400 μ L）を添加し、ボルテックス攪拌することにより、遊離チオールを単離した。管を室温で遠心分離した（例えば、16,000 x gで10分間）。上清を除去し、エルマン試薬溶液（例えば、220 μ L）を残りのペレットに添加した。混合後、各管で100 μ Lを暗所の中、96ウェルプレートに移した。プレートを振盪させながら、室温で約5分間インキュベートした。光学吸光度を412 nmで検出し、記録した（例えば、図1）。

【0740】

III. 医薬剤形の調製

実施例1：局所眼用途用の溶液

有効成分は、表1、表2、表3、表4のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、0.1～1.5% w/vの濃度の溶液として製剤化される。

10

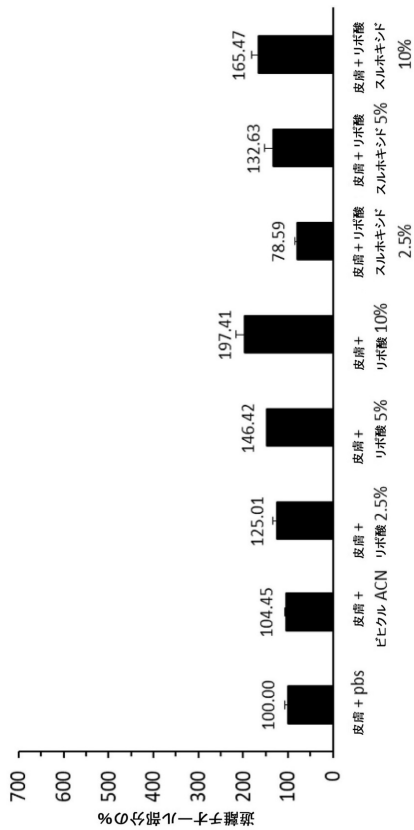
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB21/00723
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - C07K 5/06; C07D 211/62; A61K 31/445; A61K 31/44 (2021.01) CPC - C07D 211/62; C07K 5/06; A61K 31/445; A61K 31/44		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,867,192 B1 (ARMOUR, DR et al.) 15 March 2005; column 28, lines 45-55	1-2
A		11-12, 19
A	WO 2003/048126 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 12 June 2003; page 1, lines 25-30; claim 1	11-12, 19
A	US 8,362,065 B2 (LIU, Q et al.) 29 January 2013; column 169, lines 45-65	11-12, 19
P,X	US 2020/0331896 A1 (AZURA OPHTHALMICS LTD.) 22 October 2020; paragraph [0087]	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 January 2022 (21.01.2022)		Date of mailing of the international search report MAR 15 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB21/00723

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 21, 25-36, 40-42, 46-49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***Please See Supplemental Page-***

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-20, 22-24, 37-39, 43-45;
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB21/00723

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+, Claims 1-20, 22-24, 37-39, 43-45 are directed toward the compound of Formula Ia, wherein L is bond, R is substituted alkyl (first exemplary compound). Exemplary elections: compound of Formula Ia, wherein L is -O(C=O)(OCR₈R₉)z-, R₈ is H, R₉ is H, z is 1, R is substituted heteroalkyl (second exemplary compound).

Group II, Formula (II), Claims 50-52 are directed toward the compound of Formula II.

Group III, Formula (III), Claims 53-54 are directed toward the compound of Formula III.

The compounds of Claims 1-2, 11-12 (each in part) and 19 (in part) are believed to encompass the first named invention of Group I+ and are the claims that will be searched without fee to the extent that they encompass the compound of Formula Ia, wherein L is bond, R is substituted alkyl (first exemplary compound). Applicant is invited to elect additional compounds to be searched. Additional compounds will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compounds. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound of Formula Ia, wherein L is -O(C=O)(OCR₈R₉)z-, R₈ is H, R₉ is H, z is 1, R is substituted heteroalkyl (second exemplary compound).

The inventions listed as Groups I+, II and III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Groups I+ include the compound of Formula Ia, which are not present in Groups II and III; the special technical features of Group II include the compound of Formula II, which are not present in Groups I+ and III; the special technical features of Group III include the compound of Formula III, which are not present in Groups I+ and II.

Groups I+ share the technical features including the compound of general Formula Ia, wherein L is a link and R is substituted or unsubstituted alkyl, heteroalkyl or heterocycloalkyl. However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2003/048126 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) (hereinafter "GLAXO"). GLAXO discloses the compound of general Formula Ia (formula II; page 1, lines 25-30; claim 1), wherein L is a link (in formula II, the methyl group is linked directly to the oxygen atom of the carboxy group; page 1, lines 25-30; claim 1) and R is substituted or unsubstituted alkyl, heteroalkyl or heterocycloalkyl (the methyl group is linked to the oxygen atom of the carboxy group; page 1, lines 25-30; claim 1), where the stereo-chemical configuration of the compound is as shown (the stereo-chemical configuration of the compound is as shown; page 1, lines 25-30; claim 1).

Since none of the special technical features of the Group I+ is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the GLAXO reference, unity of invention is lacking.

Groups I+, II and III share special technical features including substituted alkyl moieties. However, these shared technical features are previously disclosed by GLAXO. GLAXO discloses the compound comprising substituted alkyl moiety (the substituted alkyl core CH₃CH(CH₃)CH₂CH(NHX)C(O)- is in the compound II; page 1, lines 25-30; claim 1).

Since none of the special technical features of the Groups I+, II and III is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the GLAXO reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/4025(2006.01)	A 6 1 K	31/4025
A 6 1 K	31/198(2006.01)	A 6 1 K	31/198
C 0 7 C	323/59 (2006.01)	C 0 7 C	323/59
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/04

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5 シー／オー

(72)発明者 ボスワース, チャールズ

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5 シー／オー

(72)発明者 ラファエリ, オマー

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5 シー／オー

(72)発明者 ブルク, ロバート, エム.

イスラエル 6 3 1 4 3 0 5 テルアビブ ドゥロヤノヴ・ストリート 5 シー／オー

(72)発明者 グリーソン, マルク

オーストラリア 3 0 0 0 ビクトリア州 メルボルン クイーン・ストリート 3 1 レベル 9 シー／オー

(72)発明者 スチュワート, マーク, リチャード

イギリス シービー10 1 エックスエル エセックス サフロン・ワルデン チェスターフォード・リサーチ・パーク シー／オー

(72)発明者 カツィナ, ソウルタナ

イギリス シービー10 1 エックスエル エセックス サフロン・ワルデン チェスターフォード・リサーチ・パーク シー／オー

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 BA14 BA23 BA32 MA17 MA58 NA14 ZA331
 ZA332 ZA891 ZA892
 4C086 AA01 AA02 AA03 BB04 BC07 MA01 MA04 MA17 MA58 NA14
 ZA33 ZA89
 4C206 AA01 AA02 AA03 JA61 MA37 MA78 NA14 ZA33 ZA89
 4H006 AA01 TA04 TB75
 4H045 AA10 AA30 BA11 EA28 FA10