

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5818873号

(P5818873)

(45) 発行日 平成27年11月18日 (2015.11.18)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/58 (2006.01)

C O 7 D 211/58

C O 7 D 211/96 (2006.01)

C O 7 D 211/96 C S P

A 6 1 K 31/4468 (2006.01)

A 6 1 K 31/4468

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 37 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-500199 (P2013-500199)  
 (86) (22) 出願日 平成23年3月17日 (2011.3.17)  
 (65) 公表番号 特表2013-522316 (P2013-522316A)  
 (43) 公表日 平成25年6月13日 (2013.6.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/028771  
 (87) 国際公開番号 W02011/116161  
 (87) 国際公開日 平成23年9月22日 (2011.9.22)  
 審査請求日 平成26年3月14日 (2014.3.14)  
 (31) 優先権主張番号 61/314,971  
 (32) 優先日 平成22年3月17日 (2010.3.17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509231145  
 アクシキン ファーマシューティカルズ  
 インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 92121 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ スイテ 250  
 ロード ト トヘ クレ 10835  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹  
 (72) 発明者 タイ ウエイ ルイ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92  
 131 サン ディエゴ カミニト コロ  
 ラド 10824

最終頁に続く

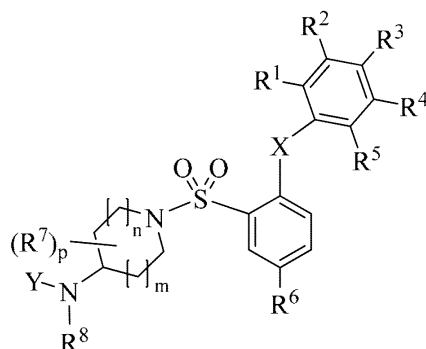
(54) 【発明の名称】 アリールスルホンアミド CCR3 アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

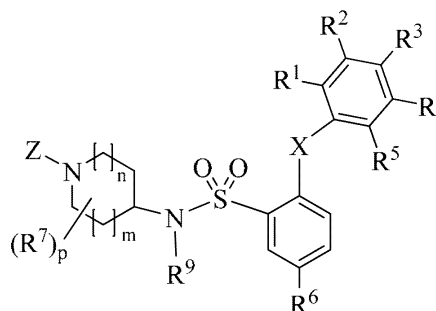
【請求項 1】

式I又はIIの化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物；

【化 1】



(I)



(II)

10

(式中、

20

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；  
 $R^6$ は、シアノ又はニトロであり；  
 $R^7$ は、水素、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；  
 $X$ は、O又はSであり；  
 $Y$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は  
 $-S(O)_2R^{1a}$ であり；

$R^8$ は、水素、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；或いは

$Y$ と $R^8$ とは、それらが結合しているN原子と共に、少なくとも1つの追加のO、S、又はN原子を含むヘテロアリアルを形成し；

$Z$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、又は  
 $-S(O)_2R^{1a}$ であり；

$R^9$ は、水素、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$m$ は、1であり；

$n$ は、1であり；

$p$ は、1～4の整数であり；かつ

$R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1e}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリアルにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリアル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリアル；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラルキル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）であり；かつ

$R^{1b}$ が、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とが、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；

但し、 $R^{1e}$ が、t-ブチル又はベンジルでないことを条件とする）。

#### 【請求項 2】

$R^8$ が、水素又はメチルであり；かつ

$Y$ が、 $-C(O)R^{1a}$ 又は $-C(S)R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ が、(a)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b) $C_{2-6}$ アルケニル；(c) $C_{3-7}$ シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリアルである、請求項 1 記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$R^8$ が、水素又はメチルであり；かつ

$Y$ が、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 又は $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中

$R^{1c}$ が、(a)1つ以上のハロ若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリアルにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b) $C_{2-6}$ アルケニル；(c) $C_{3-7}$ シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリアルであり；かつ

$R^{1b}$ が、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とが、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する、請求項 1 記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$R^8$ が、水素又はメチルであり；かつ

$Y$ が、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 又は $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中

$R^{1c}$ が、(a)ヘテロシクリルにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルであり；かつ

$R^{1b}$ が、水素又はメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

$R^8$ が、水素又はメチルであり；かつ

Yが $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ が、(a) $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール；又は(c)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

Yと $R^8$ とが、それらが結合しているN原子と共に、5員ヘテロアリールを形成し、該ヘテロアリールが、1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されている少なくとも1つの追加のO、S、又はN原子を含む、請求項1記載の化合物。

10

【請求項7】

Yと $R^8$ とが、それらが結合しているN原子と共に、1若しくは2つのメチル基により任意に置換されているトリアゾリルを形成する、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

$R^7$ が水素であり；

$R^9$ が、水素又はメチルであり；かつ

Zが、 $-C(O)R^{1a}$ 又は $-C(S)R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ が、(a)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b) $C_{2-6}$ アルケニル；(c) $C_{3-7}$ シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである、請求項1記載の化合物。

20

【請求項9】

$R^7$ が水素であり；

$R^9$ が、水素又はメチルであり；かつ

Zが、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 又は $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中

$R^{1c}$ が、(a)1つ以上のハロ若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b) $C_{2-6}$ アルケニル；(c) $C_{3-7}$ シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールであり；かつ

$R^{1b}$ が、水素又はメチルであり；或いは

30

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とが、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

$R^7$ が水素であり；

$R^9$ が、水素又はメチルであり；かつ

Zが $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ が、(a) $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール；又は(c)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

40

$R^1$ が水素であり；

$R^2$ が、クロロ又はメチルであり；

$R^3$ が水素であり；

$R^4$ が、クロロ又はメチルであり；

$R^5$ が水素であり；

$R^6$ がシアノであり；

$R^7$ が水素であり；かつ

Xが、O又はSである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項12】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ の2つがハロ又は $C_{1-6}$ アルキルであり、残りの3つが水素である

50

、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ の2つがクロロ又はメチルであり、残りの3つが水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

XがOである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物。

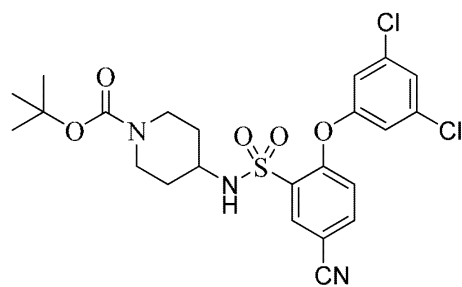
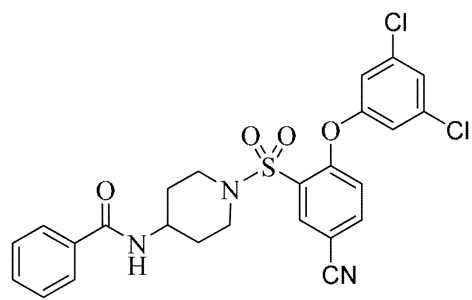
【請求項 1 5】

XがSである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物。

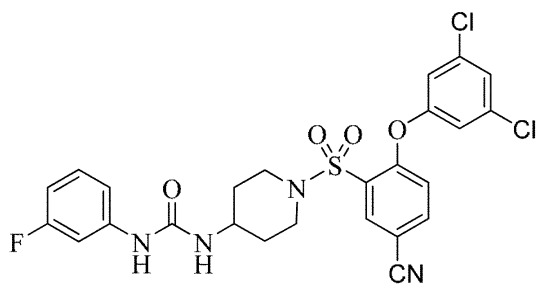
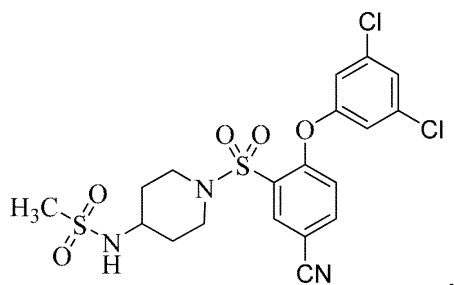
【請求項 1 6】

下記化合物、並びにそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、及び2種以上の互変異性体の混合物；並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び水和物からなる群から選択される化合物：

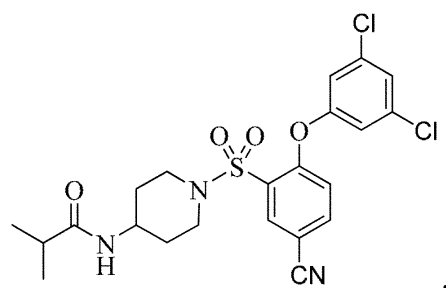
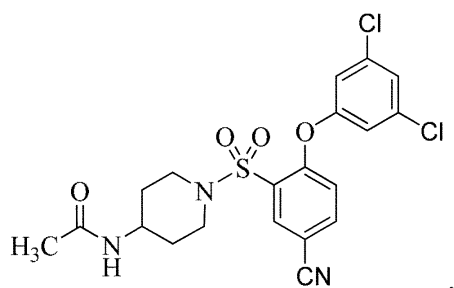
## 【化 2】



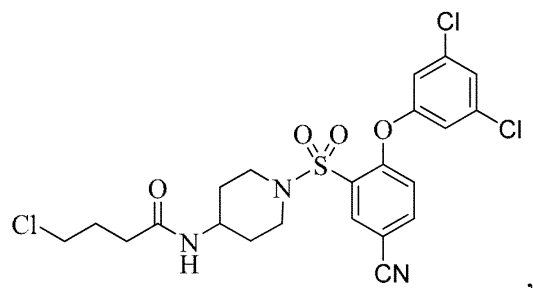
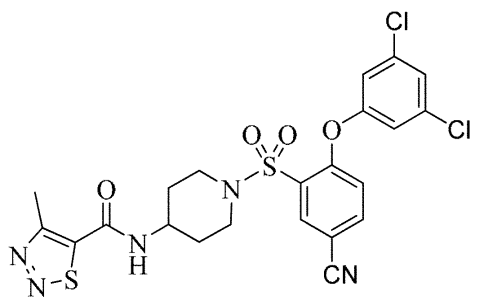
10



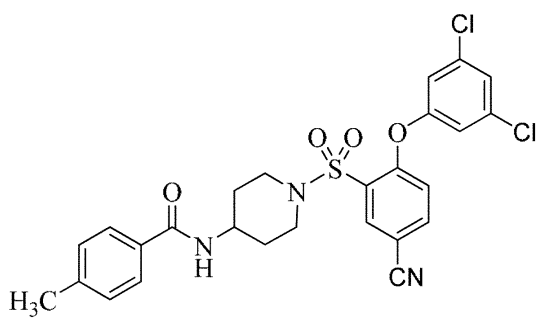
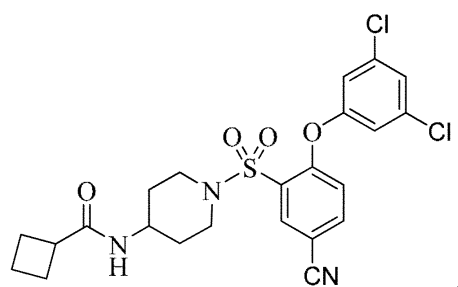
20

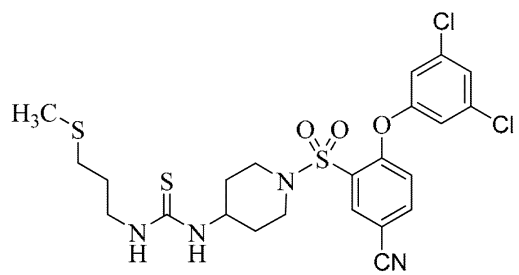
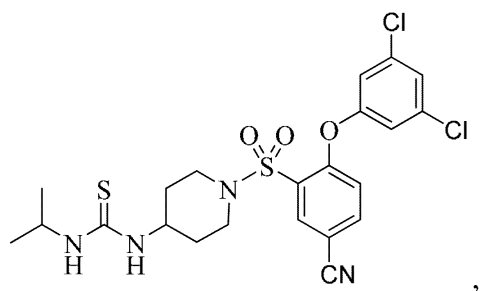
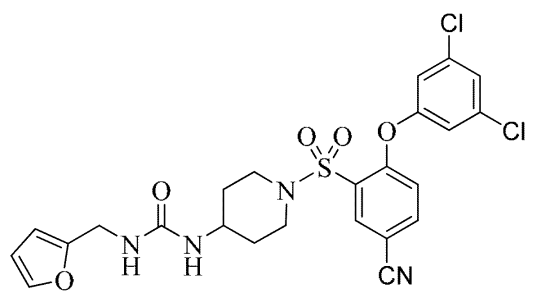
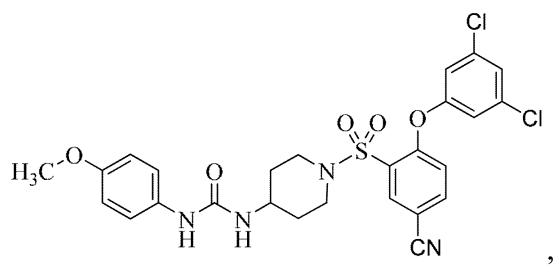
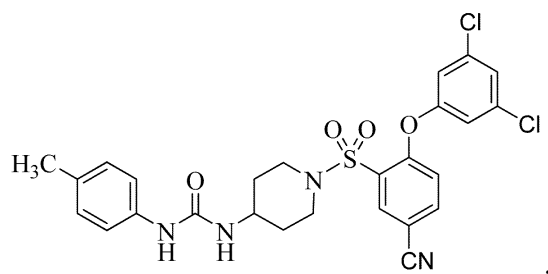
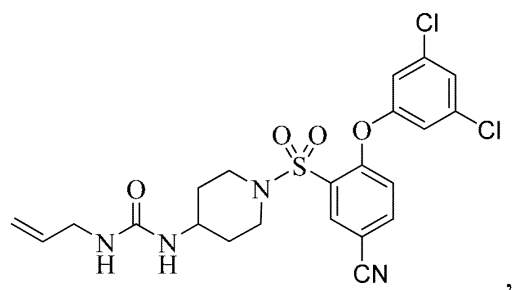
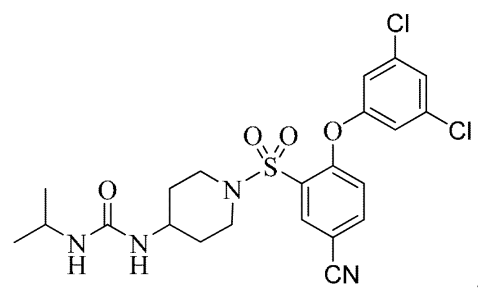
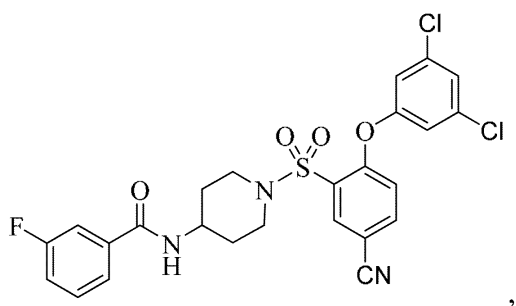


30



40

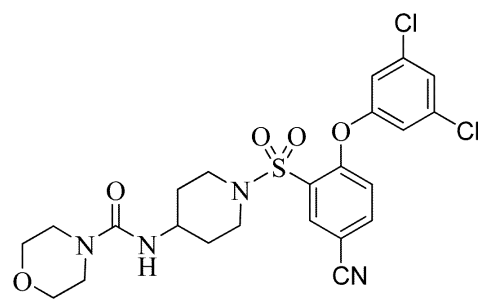
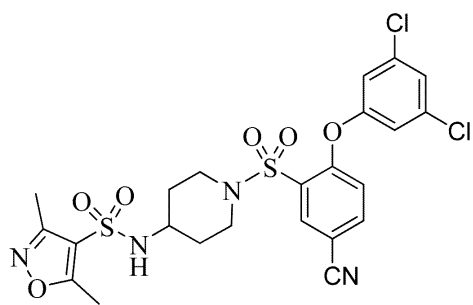




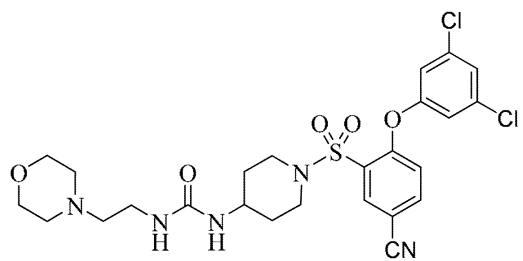
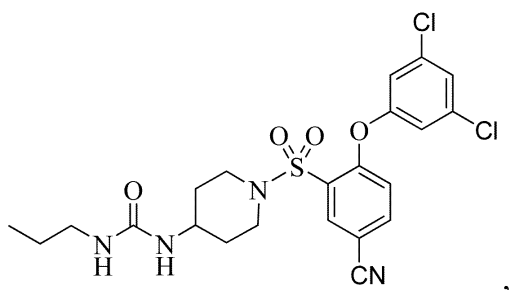
10

20

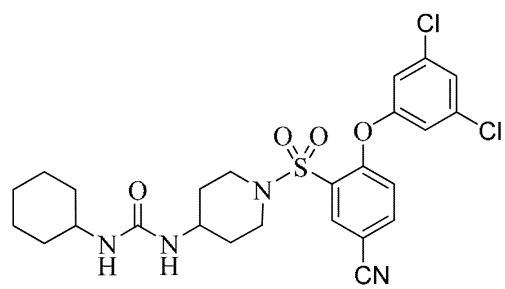
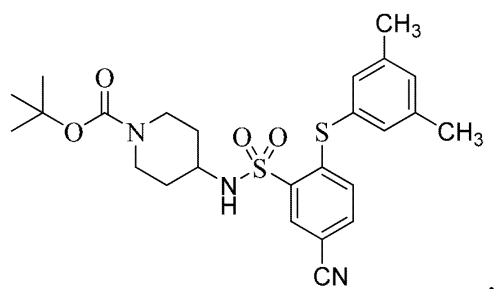
30



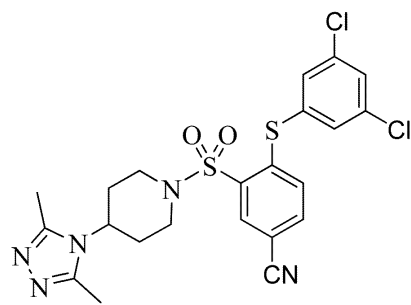
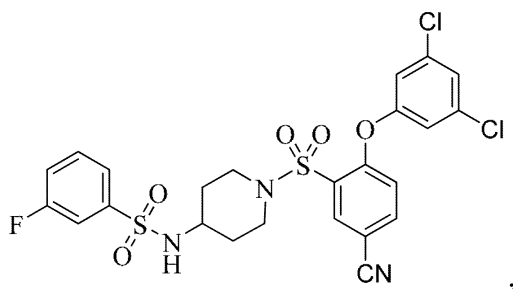
10

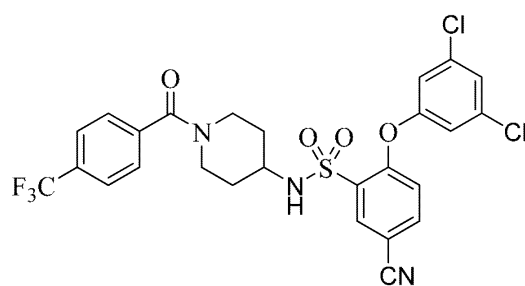
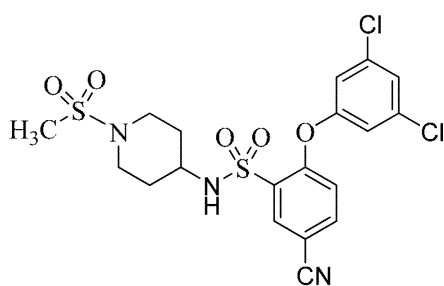
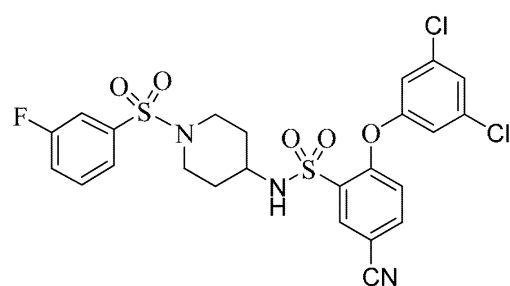
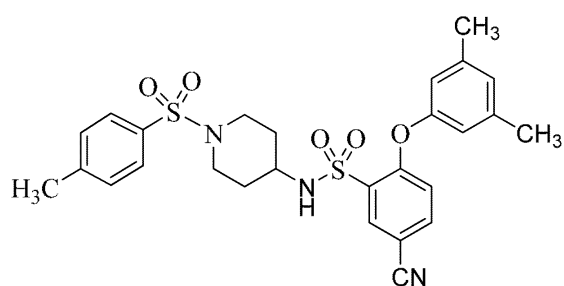
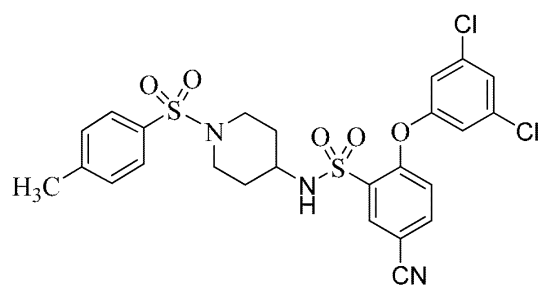
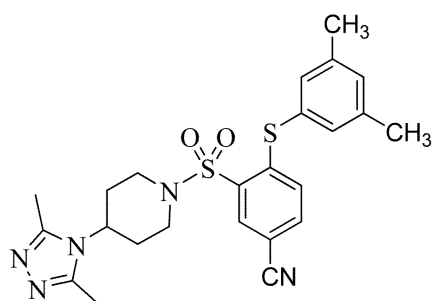
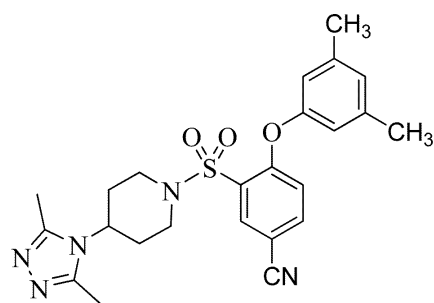
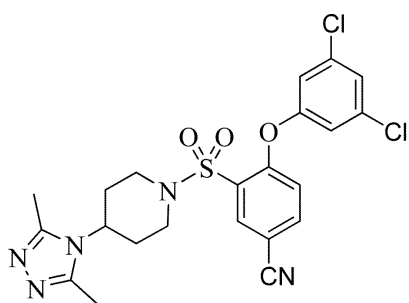


20



30



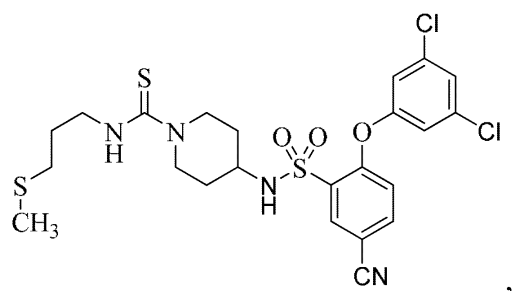
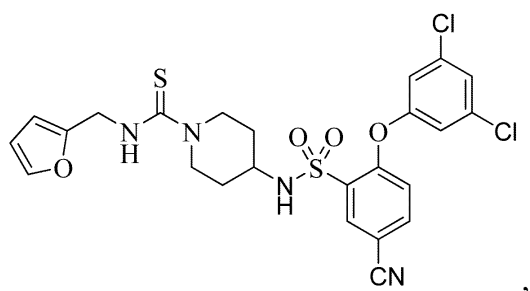
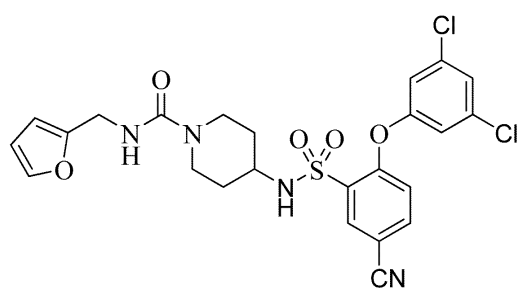
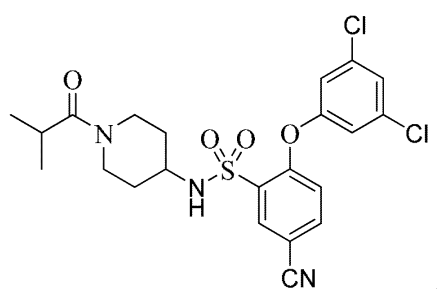
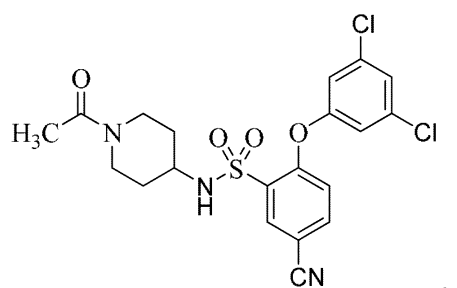
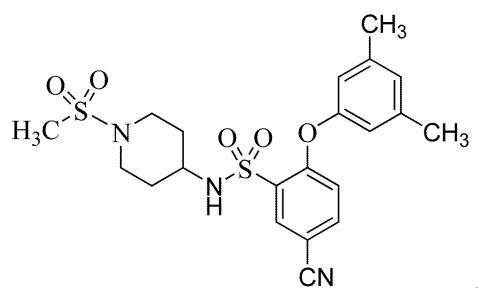
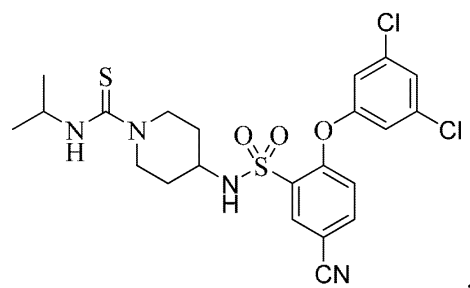
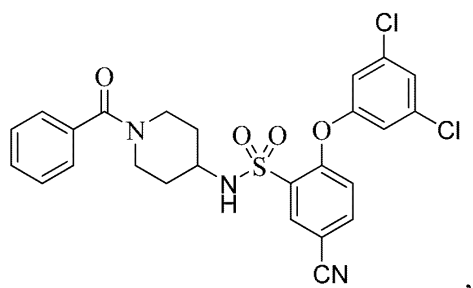


10

20

30

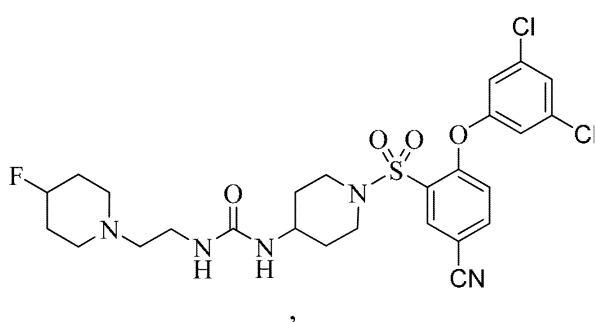
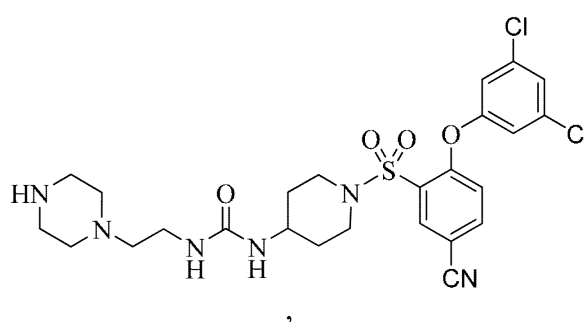
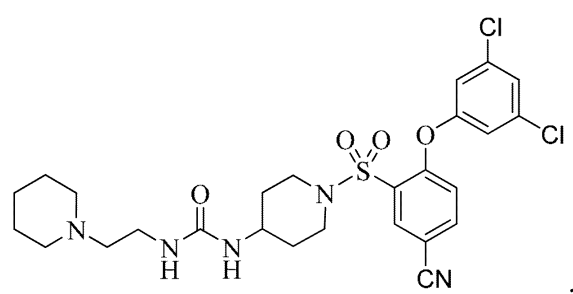
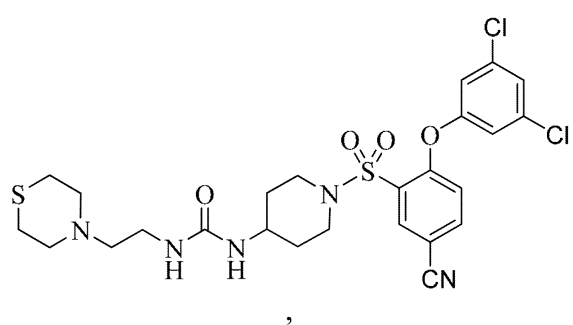
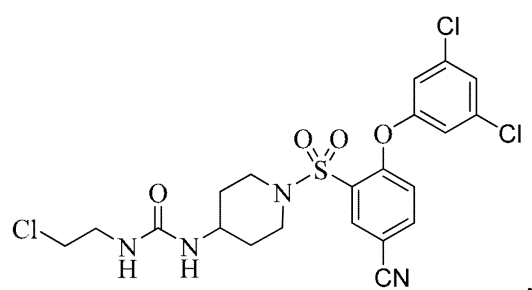
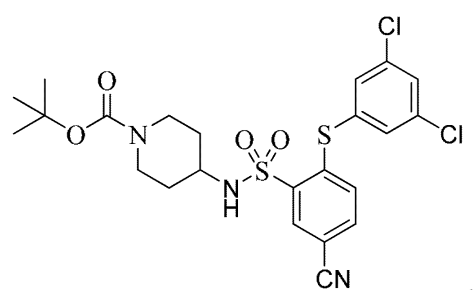
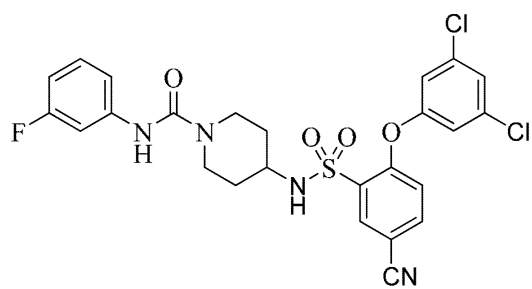
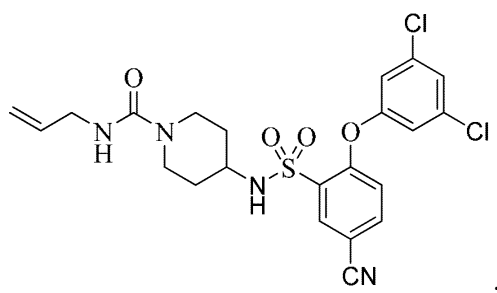




10

20

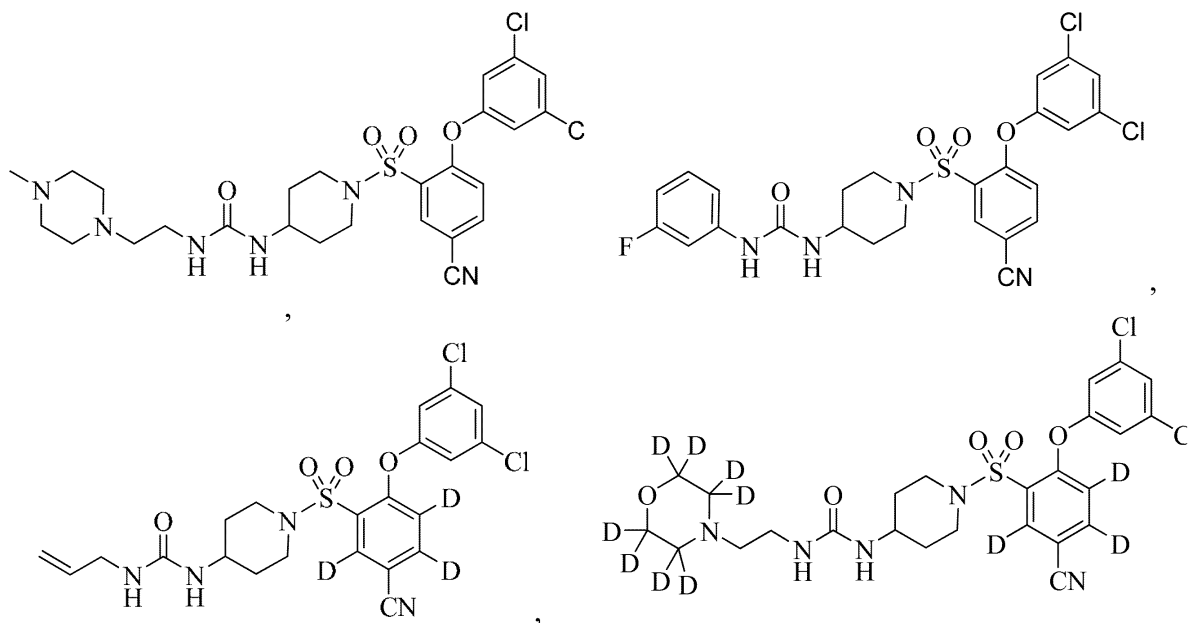
30



10

20

30



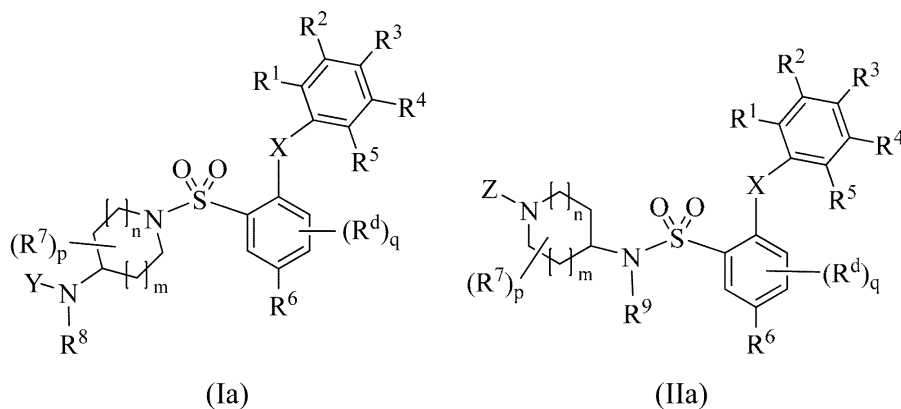
10

## 【請求項 17】

20

式 Ia 又は IIa の化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは 2 種以上の互変異性体の混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物：

## 【化 3】



30

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノ又はニトロであり；

40

$R^7$ は、水素、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

Xが、O又はSであり；

Yは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；

$R^8$ は、水素、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；或いは

Yと $R^8$ とは、それらが結合しているN原子と共に、少なくとも1つの追加のO、S、又はN原子を含むヘテロアリアルを形成し；

Zは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；

$R^9$ は、水素、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

50

$R^d$ は重水素であり；

$m$ は、1であり；

$n$ は、1であり；

$p$ は、1～4の整数であり；かつ

$q$ は、0～3の整数であり、

$R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1e}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラルキル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）であり；かつ

$R^{1b}$ が、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とが、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；  
但し、 $R^{1e}$ が、*t*-ブチル又はベンジルでないことを条件とする）。

#### 【請求項 18】

前記化合物が式 Ia のものであり、

$R^8$ が水素であり；かつ

$q$ が3である、請求項 17 記載の化合物。

#### 【請求項 19】

前記化合物が式 Ia のものであり、

$R^6$ がシアノであり；

$R^8$ が水素であり；

$R^d$ が重水素であり；

$p$ が4であり；かつ

$q$ が3である、請求項 17 記載の化合物。

#### 【請求項 20】

前記化合物が式 Ia のものであり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ が、それぞれ独立に、水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ がシアノであり；

$R^8$ が水素であり；

$p$ が4であり；

$q$ が3であり；かつ

Yが $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中

$R^{1c}$ は、(a)ヘテロシクリルにより置換されている $C_{1-6}$ アルキル；又は(b) $C_{2-6}$ アルケニルであり；かつ

$R^{1b}$ が水素である、請求項 17 記載の化合物。

#### 【請求項 21】

前記化合物が式 IIa のものであり、

$R^d$ が重水素であり；

$q$ が3である、請求項 17 記載の化合物。

#### 【請求項 22】

前記化合物が塩酸塩である、請求項 1～21 のいずれか一項記載の化合物。

#### 【請求項 23】

請求項 1～22 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒

10

20

30

40

50

和物、水和物、立体異性体、若しくは互変異性体；及び1種以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項24】

第2の治療薬をさらに含む、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項25】

単回用量投与用に製剤化される、請求項23又は24記載の医薬組成物。

【請求項26】

経口、非経口、又は静脈内用の剤形として製剤化される、請求項25記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記経口剤形が錠剤又はカプセルである、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項28】

対象のCCR3媒介障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための、請求項23～27のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項29】

対象の好酸球関連障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための、請求項23～27のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項30】

対象の好塩基球関連障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための、請求項23～27のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項31】

対象の肥満細胞関連障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための、請求項23～27のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項32】

対象の炎症性疾患の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための、請求項23～27のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記障害、疾患、又は病態が、喘息、アレルギー性喘息、運動誘発喘息、アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触過敏症、接触性皮膚炎、結膜炎、アレルギー結膜炎、好酸球増加性気管支炎、食物アレルギー、好酸球性胃腸炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、肥満細胞症、高IgE症候群、全身性エリテマトーデス、乾癬、ざ瘡、多発性硬化症、同種異系移植片拒絶反応、再灌流損傷、慢性閉塞性肺疾患、チャージ-ストロウス症候群、副鼻腔炎、好塩基球性白血病、慢性じんま疹、好塩基球性白血球増加症、乾癬、湿疹、COPD（慢性閉塞性肺障害）、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎、及び心血管障害からなる群から選択される、請求項28～32のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記障害、疾患、又は病態が、喘息、運動誘発喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、又はアレルギー結膜炎である、請求項33記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記化合物が、経口、非経口、又は局所投与されるように用いられることを特徴とする、請求項28～34のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記化合物が、第2の治療薬と併用投与されるように用いられることを特徴とする、請求項28～35のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項37】

CCR3活性を調節するための、請求項23～27のいずれか一項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

2010年3月17日に出願された「アリアルスルホンアミドCCR3アンタゴニスト(Arylsulfonamide CCR3 Antagonists)」という名称の米国仮特許出願第61/314,971号の優先権が本明細書において主張される。上述の出願は、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【 0 0 0 2 】

(分野)

CCR3活性の調節に有用なアリアルスルホンアミド及びその医薬組成物が本明細書に提供される。CCR3媒介障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するためのそれらの使用の方法も本明細書に提供される。

#### 【 背景技術 】

10

#### 【 0 0 0 3 】

(背景)

CCケモカインレセプター-3 (CCR3) は、エオタキシン (CCL11)、エオタキシン-3 (CCL26)、MCP-3 (CCL7)、MCP-4 (CCL13)、及びRANTES (CCL5) を含む、様々なC-Cケモカインに結合する7回膜貫通型Gタンパク質結合レセプターである。CCR3は、好酸球、好塩基球、肥満細胞及びTヘルパー-2-型CD4<sup>+</sup>細胞を含む、アレルギー性炎症細胞に発現される主要なケモカインレセプターであることが知られている(Combadiereらの文献, J. Biol. Chem. 1995, 270, 16491-16494; Postらの文献, J. Immunol. 1995, 155, 5299-5305)。好酸球は、気管支喘息(Durham及びKayの文献, Clin. Allergy 1985, 15, 411-418, Kroegelらの文献, J. Allergy Clin. Immunol. 1994, 93, 725-734)、アレルギー性鼻炎(DuRhamの文献, Clin. Exp. Allergy 1998, 28 Suppl. 2, 11-16)、アトピー性皮膚炎(Leung, J. の文献, Allergy Clin. Immunol. 1999, 104, S99-108)、及び好酸球性胃腸炎(Bischoffらの文献, Am. J. Gastro. 1999, 94, 3521-3529)などの多くのアレルギー疾患の病因に関係している。活性好酸球がメイジャー塩基性タンパク質(MBP)を放出し、神経上の抑制性M2ムスカリン受容体(M2R)を遮断し、アセチルコリン放出を増加させ、迷走神経刺激媒介型気管支収縮を増強することが明らかとなっている(Evansらの文献, J. Clin. Invest. 1997, 100, 2254-2262)。

20

#### 【 0 0 0 4 】

多くの報告は、CCR3がアレルギー病態に重要な役割を果たすことを示している。例えば、アトピー性及び非アトピー性喘息患者の双方において、CCR3及びそのリガンド、エオタキシン、エオタキシン-2、RANTES及びMCP-4のmRNA及びタンパク質レベルの増加があることが報告されている(Yingらの文献, J. Immunol. 1999, 99, 6321-6329)。また、CCR3遺伝子欠失が、実験的な喘息の急性モデルにおいて、好酸球動員を損なうことも証明されている(Humblesらの文献, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 99, 1479-1484; Maらの文献, J. Clin. Invest. 2002, 109, 621-628; Popeらの文献, J. Immunol. 2005, 175, 5341-5350; Fulkersonらの文献, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 16418-16423)。さらに、研究により、抗CCR3モノクローナル抗体などのCCR3アンタゴニストが、CCR3-リガンドのCCR3トランスフェクタント又は好酸球への結合を遮断し、従って、エオタキシン、RANTES又はMCP-3などのC-Cケモカインにより誘導される好酸球の化学走性を遮断することが示された(Heathらの文献, J. Clin. Invest. 1997, 99, 178-184; Grimaldiらの文献, J. Leukocyte Biol. 1999, 65, 846-853; Justiceらの文献, Am. J. Physiol. 2003, 284, L168-L178)。したがって、CCR3アンタゴニストは、潜在的に、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性喘息などの炎症性疾患の治療に有用である。また、CCR3は、一部の微生物に対するエントリーコレセプターとなることが知られているので、CCR3アンタゴニストは、潜在的に、HIVなどの一部の微生物によるCCR3発現細胞の感染の遮断に有用である。

30

40

#### 【 発明の概要 】

#### 【 0 0 0 5 】

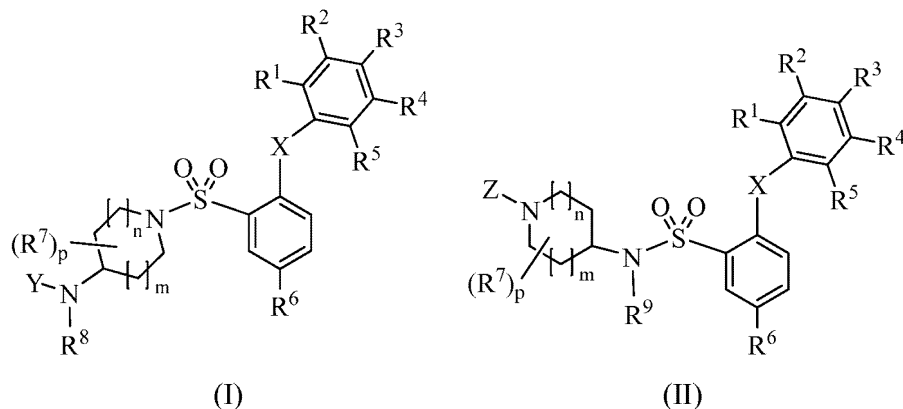
(開示の概要)

式I及びIIのアリアルスルホンアミド化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変

50

異性体の混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

【化 1】



10

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は、それぞれ独立に、(a)水素、ハロ、シアノ、ニトロ、若しくはグアニジン；(b) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；(c)重水素；又は(d) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

20

$R^7$ は、(a)水素、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、若しくはグアニジン；(b) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

30

Xは、O又はSであり；

Yは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；

$R^8$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{3-7}$ シクロアルキルであり；或いは

Yと $R^8$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成し；

Zは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；

40

mは、0～3の整数であり；

$R^9$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

mは、0～3の整数であり；

nは、1～3の整数であり；

pは、1～4の整数であり；かつ

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、及び $R^{1e}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、 $R^{1b}$ と $R^{1c}$ との組のそれぞれは、それらが結合しているN原子と共に、独立に、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成するが、但し $R^{1e}$ がt-ブ

50

チル又はベンジルでないことを条件とし；

式中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールのそれぞれは、(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) 1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qによりそれぞれ任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c)  $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ からそれぞれ独立に選択される1つ以上の基により任意に置換されており、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び $R^d$ のそれぞれは、独立に、(i)水素；(ii)1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qによりそれぞれ任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、(iii) $R^b$ と $R^c$ とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成し；

式中、各Qは、(a)重水素；(b)シアノ、ハロ、及びニトロ；(c) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(d)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及び $-S(O)_2NR^fR^g$ からなる群から独立に選択され；

式中、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、及び $R^h$ のそれぞれは、独立に、(i)水素；(ii) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、(iii) $R^f$ と $R^g$ とは、それらが結合しているN原子と共にヘテロシクリルを形成する)。

#### 【0006】

一実施態様において、Yと $R^8$ とが、それらが結合しているN原子と共にヘテロアリールを形成する場合、該ヘテロアリールが少なくとも1つの追加のO、S、又はN原子を含むという条件で、該化合物は式Iのものである。

#### 【0007】

本明細書に開示される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを、1種以上の医薬として許容し得る担体と組み合わせて含む医薬組成物も本明細書に提供される。

#### 【0008】

CCR3活性を調節する方法であって、CCR3を、治療上有効な量の本明細書に開示された化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグと接触させることを含む方法も、本明細書にさらに提供される。

#### 【0009】

対象のCCR3媒介障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善する方法であって、該対象に、治療上有効な量の本明細書に開示される化合物、例えば式I又はIIの化合物、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法も、本

10

20

30

40

50



明細書にさらに提供される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

(詳細な説明)

本明細書に述べられる開示の理解を進めるために、いくつかの用語が以下に定義される。

【0011】

一般に、本明細書中において用いられる命名法及び本明細書中に記載されている有機化学、医薬品化学、及び薬理学の検査法は、当分野において周知であり通常使用されるものである。他に定義されない限り、本明細書中において用いられるすべての技術的及び科学的な用語は、全般的に、本開示が属する当業者によって通常理解される意味と同じ意味を有する。本明細書中において用いられる用語に複数の定義が存在する場合、特に明記しない限り、この節の用語が優先する。

10

【0012】

用語「対象」は、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ネズミ、又はマウスを含むがこれらに限定されない動物を意味する。用語「対象」及び「患者」は、例えば、ヒト対象、一実施態様においては、ヒトなどの哺乳類対象に関連して、本明細書中において同義的に用いられる。

【0013】

用語「治療する」、「治療している」及び「治療」は、障害、疾患、若しくは病態、又は障害、疾患、若しくは病態と関連する1つ以上の症状を、軽減又は無効にすること；或いは、障害、疾患、又は病態自体の原因（複数可）を軽減するか又は根絶することを含むことを意味する。

20

【0014】

用語「予防する」、「予防している」、及び「予防」は、障害、疾患、若しくは病態、及び/又はその付随する症状の発症を遅延及び/又は排除する方法；対象が障害、疾患、又は病態を得ることを妨げる方法；又は障害、疾患、又は病態を得る対象の危険を減らす方法を含むことを意味する。

【0015】

用語「治療上有効な量」は、投与されるときに、治療されている障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状の発症を予防又はある程度軽減するのに十分である化合物の量を含むことを意味する。用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医師、医師、又は臨床医により探求される、生体分子（例えば、タンパク質、酵素、RNA、又はDNA）、細胞、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的な反応を惹起するのに十分である化合物の量も意味する。

30

【0016】

用語「医薬として許容し得る担体」、「医薬として許容し得る賦形剤」、「生理的に許容し得る担体」又は「生理的に許容し得る賦形剤」は、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒、又は封入材料などの医薬として許容し得る材料、組成物、又はビヒクルを意味する。一実施態様において、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合するという意味、及び合理的なベネフィット/リスク比に相応した過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、若しくは他の問題又は合併症なくヒト及び動物の組織又は器官と接触して使用するのに好適であるという意味において、「医薬として許容し得る」。「レミントン：製薬の科学と実践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」, 第21版, Lippincott Williams及びWilkins: Philadelphia, PA, 2005; 「医薬賦形剤のハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients)」, 第5版, Roweら編集, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 及び「医薬品添加物のハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Additives)」, 第3版, Ash及びAsh編集, Gower Publishing Company: 2007; 「医薬予備処方及び処方 (Pharmaceutical Preformulation and Formulation)」, 第2版, Gibson編集, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照され

40

50

たい。

【 0 0 1 7 】

用語「約」又は「およそ」は、当業者により決定された特定の値に対して受け入れられる誤差を意味し、一つには値がどのように測定又は決定されるかに依存する。特定の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、1、2、3、又は4標準偏差の範囲内を意味する。特定の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、所定の値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%の範囲を意味する。

【 0 0 1 8 】

用語「活性成分」及び「作用物質」は、病態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するために、対象に、単独又は1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と組み合わせて投与される化合物を意味する。本明細書中で用いられる、「活性成分」及び「作用物質」は、本明細書中に記載されている化合物の光学活性異性体であってもよい。

10

【 0 0 1 9 】

用語「薬物」、「治療薬」、及び「化学療法剤」は、病態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するために、対象に投与される化合物又はその医薬組成物を意味する。

【 0 0 2 0 】

用語「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖の飽和一価炭化水素基を意味し、アルキルは本明細書に記載のとおり任意に置換されていてよい。特定の実施態様において、アルキルは、1~20( $C_{1-20}$ )、1~15( $C_{1-15}$ )、1~10( $C_{1-10}$ )、若しくは1~6( $C_{1-6}$ )の炭素原子を有する直鎖飽和一価炭化水素基、又は3~20( $C_{3-20}$ )、3~15( $C_{3-15}$ )、3~10( $C_{3-10}$ )、若しくは3~6( $C_{3-6}$ )の炭素原子を有する分岐鎖飽和一価炭化水素基である。本明細書では、直鎖 $C_{1-6}$ 及び分岐鎖 $C_{3-6}$ アルキル基は、「低級アルキル」とも称される。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル(全異性体形態を含む)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル(全異性体形態を含む)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル(全異性体形態を含む)、及びヘキシル(全異性体形態を含む)があるが、これらに限定されない。例えば、 $C_{1-6}$ アルキルは、1~6つの炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素基、又は3~6つの炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素基を意味する。

20

30

【 0 0 2 1 】

用語「アルケニル」は、1つ以上の、一実施態様において、1~5つの、他の実施態様において、1つの炭素-炭素二重結合(複数可)を含む、直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基を意味する。アルケニルは、本明細書に記載のとおり任意に置換されていてよい。用語「アルケニル」は、当業者に認識されるとおり、「シス」及び「トランス」配置、或いは「Z」及び「E」配置を有する基も包含する。本明細書では、用語「アルケニル」は、特記されない限り、直鎖及び分岐鎖のアルケニルを両方包含する。例えば、 $C_{2-6}$ アルケニルは、2~6つの炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素基又は3~6つの炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素基を意味する。特定の実施態様において、アルケニルは、2~20( $C_{2-20}$ )、2~15( $C_{2-15}$ )、2~10( $C_{2-10}$ )、若しくは2~6( $C_{2-6}$ )の炭素原子の直鎖一価炭化水素基、又は3~20( $C_{3-20}$ )、3~15( $C_{3-15}$ )、3~10( $C_{3-10}$ )、若しくは3~6( $C_{3-6}$ )の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基である。アルケニル基の例には、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、及び4-メチルブテニルがあるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 2 2 】

用語「アルキニル」は、1つ以上の、一実施態様において、1~5つの、他の実施態様において、1つの炭素-炭素三重結合(複数可)を含む、直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基である。アルキニルは、本明細書に記載のとおり任意に置換されていてよい。用語「アルキニル」は、特記されない限り、直鎖及び分岐鎖のアルキニルを両方包含する。特定の実施態様において、アルキニルは、2~20( $C_{2-20}$ )、2~15( $C_{2-15}$ )、2~10( $C_{2-10}$ )、若しくは2~6( $C_{2-6}$ )の炭素原子の直鎖一価炭化水素基、又は3~20( $C_{3-20}$ )、3~15( $C_{3-15}$ )、3~10( $C_{3-10}$ )、若しくは3~6( $C_{3-6}$ )の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基である。

50

C<sub>3-10</sub>)、若しくは3~6(C<sub>3-6</sub>)の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基である。アルキニル基の例には、エチニル(-C≡CH)及びプロパルギル(-CH<sub>2</sub>C≡CH)があるが、これらに限定されない。例えば、C<sub>2-6</sub>アルキニルは、2~6つの炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素基、又は3~6つの炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素基を意味する。

#### 【0023】

用語「シクロアルキル」は、環式一価炭化水素基を意味し、本明細書に記載のとおり任意に置換されていてよい。一実施態様において、シクロアルキル基は、飽和、及び/又は橋架け、及び/又は非橋架け、及び/又は縮合二環式基になり得る。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3~20(C<sub>3-20</sub>)、3~15(C<sub>3-15</sub>)、3~10(C<sub>3-10</sub>)、又は3~7(C<sub>3-7</sub>)の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル、及びアダマンチルがあるが、これらに限定されない。

#### 【0024】

用語「アリール」は、少なくとも1つの芳香族炭素環を含む、一価単環式芳香族基及び/又は一価多環式芳香族基を意味する。特定の実施態様において、アリールは、6~20(C<sub>6-20</sub>)、6~15(C<sub>6-15</sub>)、又は6~10(C<sub>6-10</sub>)環原子を有する。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル、及びテルフェニルがあるが、これらに限定されない。アリールは、環の1つが芳香族で他方が飽和、部分的に不飽和、又は芳香族である二環式又は三環式炭素環も意味し、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、又はテトラヒドロナフチル(テトラリニル)がある。特定の実施態様において、アリールは、本明細書に記載のとおり任意に置換されていてよい。

#### 【0025】

用語「アラルキル」又は「アリール-アルキル」は、アリールにより置換された一価アルキル基を意味する。特定の実施態様において、アルキル及びアリール部分は、本明細書に記載のとおり、任意に置換されていてよい。

#### 【0026】

用語「アルコキシ」は、Rがアルキル又はシクロアルキルである「-OR」基を意味する。アルコキシ基には、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、及び1,2-ジメチルブトキシがある。

#### 【0027】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの芳香環を含み、少なくとも1つの芳香環がO、S、及びN原子から独立に選択される1つ以上のヘテロ原子を環中に含む、一価単環式芳香族基及び/又は多環式芳香族基を意味する。ヘテロアリール基は、芳香環を介して分子の残りの部分に結合している。ヘテロアリール基の各環は、各環中のヘテロ原子の総数が4以下であり、各環が少なくとも1つの炭素原子を含むならば、1若しくは2つのO原子、1若しくは2つのS原子、及び/又は1~4つのN原子を含むことができる。特定の実施態様において、ヘテロアリールは、5~20、5~15、又は5~10の環原子を有する。単環式ヘテロアリール基の例には、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、及びトリアゾリルがあるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリール基の例には、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フトラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジル、及びチエ

ノピリジルがあるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリール基の例には、アクリジニル、ベンゾインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びキサントニルがあるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、ヘテロアリールは、本明細書に記載のとおり、任意に置換されていてよい。

#### 【0028】

用語「ヘテロシクリル」又は「複素環」は、少なくとも1つの非芳香環を含み、1つ以上の非芳香環原子がO、S、又はNから独立に選択されるヘテロ原子であり；残りの環原子が炭素原子である、一価単環式非芳香環系及び/又は多環式環系を意味する。特定の実施態様において、ヘテロシクリル又は複素環基は、3~20、3~15、3~10、3~8、4~7、又は5~6の環原子を有する。ヘテロシクリル基は、非芳香環を介して分子の残りの部分に結合している。特定の実施態様において、ヘテロシクリルは、縮合又は橋架け環系を含むことがあり、窒素又は硫黄原子が任意に酸化されていることがあり、窒素原子が任意に四級化されていることがあり、いくつかの環が部分的又は完全に飽和、又は芳香族である、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系である。ヘテロシクリルは、安定な化合物を生み出す、任意のヘテロ原子又は炭素原子で主構造に結合できる。そのような複素環基の例には、アゼビニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、 $\beta$ -カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ジヒドロベンゾイソオキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、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、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1,3,5-トリチアニルがあるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、複素環は、本明細書に記載のとおり、任意に置換されていてよい。

#### 【0029】

用語「ハロゲン」、「ハライド」、又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及び/又はヨウ素を意味する。

#### 【0030】

用語「任意に置換されている」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル基などの基が、例えば、下記から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されていてよいことを意味するものとする：(a)1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qによりそれぞれ任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(b)ハロ、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、及び-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>（式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、及びR<sup>d</sup>のそれぞれは、独立に、(i)水素；(ii)1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qによりそれぞれ任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、

ル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、(iii) $R^b$ と $R^c$ とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成する)。本明細書では、置換され得る全ての基は、特記されない限り「任意に置換されている」。本明細書では、用語「任意に置換されている」は、重水素原子による水素の置換も含むものとする。

#### 【0031】

一実施態様において、各Qは、下記からなる群から独立に選択される：(a)重水素；(b)シアノ、ハロ、及びニトロ；(c) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに、(d) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及び $-S(O)_2NR^fR^g$ ；式中、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、及び $R^h$ のそれぞれは、独立に、(i)水素；(ii) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、(iii) $R^f$ と $R^g$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成する。

#### 【0032】

特定の実施態様において、「光学活性」及び「鏡像異性的に活性」は、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、又は約99.8%以上のエナンチオマー過剰率を有する分子の集団を意味する。特定の実施態様において、化合物は、該当するラセミ化合物の総重量に基づいて、約95%以上の1つのエナンチオマー及び約5%以下の他のエナンチオマーを含む。

#### 【0033】

光学活性化合物の記載において、接頭辞R及びSは、そのキラル中心（複数可）について分子の絶対配置を意味するように用いられる。(+)及び(-)は、化合物の光学回転、すなわち、偏光の平面が光学活性化合物によって回転する方向を意味するように用いられる。(-)接頭辞は、化合物が左旋性、すなわち、化合物が偏光の平面を左すなわち反時計回りに回転させることを示す。(+)接頭辞は、化合物が右旋性、すなわち、化合物が偏光の平面を右すなわち時計回りに回転させることを示す。しかしながら、旋光性の符号(+)及び(-)は、分子の絶対配置、R及びSと関連がない。

#### 【0034】

用語「溶媒和物」は、非共有分子間力により結合される化学量論的又は非化学量論的の量の溶媒をさらに含む、本明細書に提供される化合物又はその塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

#### 【0035】

用語「天然」又は「未変性」は、核酸分子、ポリペプチド、及び宿主細胞などの生物物質に関連して使われるとき、自然界に見出され、かつヒトにより操作されていない物質を意味する。同様に、「非天然」又は「変性」は、自然界に見出されない、又はヒトによって構造的に修飾又は合成された物質を意味する。

#### 【0036】

用語「CCR3」は、エオタキシン（CCL11）、エオタキシン-3（CCL26）、MCP-3（CCL7）、MCP-4（CCL13）及びRANTES（CCL5）を含むがこれらに限定されない、様々なケモカインへの細胞反応を伝達できるCCケモカインレセプター-3又はその変異体を意味する。CCR3変異体は、未変性CCR3と実質的に相同的なタンパク質、すなわち、未変性CCR3のアミノ酸配列と比較して、1以上の天然又は非天然アミノ酸欠失、挿入又は置換を有するタンパク質（例えば、CCR3誘導体、相同体、及び断片）を含む。CCR3変異体のアミノ酸配列は、未変

性CCR3と少なくとも約80%同一、少なくとも約90%同一、又は少なくとも約95%同一である。

【0037】

用語「CCR3アンタゴニスト」は、例えば、CCR3活性を、部分的に又は完全に遮断、減少、抑制、阻害、又は下方制御する化合物を意味する。用語「CCR3アンタゴニスト」はまた、CCR3レセプターに結合し、活性化を遅延し、不活性化し、又は減感作する化合物を意味する。CCR3アンタゴニストは、CCR3レセプターと、エオタキシン（CCL11）、エオタキシン-3（CCL26）、MCP-3（CCL7）、MCP-4（CCL13）及び/又はRANTES（CCL5）を含むがこれらに限定されない、そのケモカインリガンドとの相互作用を妨げることによって作用することができる。

10

【0038】

用語「CCR3媒介障害又は疾患」及び「CCR3により媒介される病態、障害、又は疾患」は、不適切な、例えば、正常よりも小さい又は大きいCCR3活性により特徴付けられる病態、障害、又は疾患を意味する。不適切なCCR3機能的活性は、例えば、炎症及び免疫関連障害又は疾患をもたらす、CCR3を通常は発現しない細胞におけるCCR3発現、増加したCCR3発現、又は細胞内活性化の程度の増大；又は減少したCCR3発現の結果として生じ得る。CCR3媒介病態、障害、又は疾患は、不適切なCCR3活性によって、完全又は部分的に媒介され得る。特に、CCR3媒介病態、障害、又は疾患は、CCR3レセプターの調節が基礎症状又は障害に幾らかの影響をもたらすものであり、例えば、CCR3アンタゴニスト又はアゴニストが、治療される患者の少なくとも一部において、幾らかの改善をもたらすものである。

20

【0039】

(化合物)

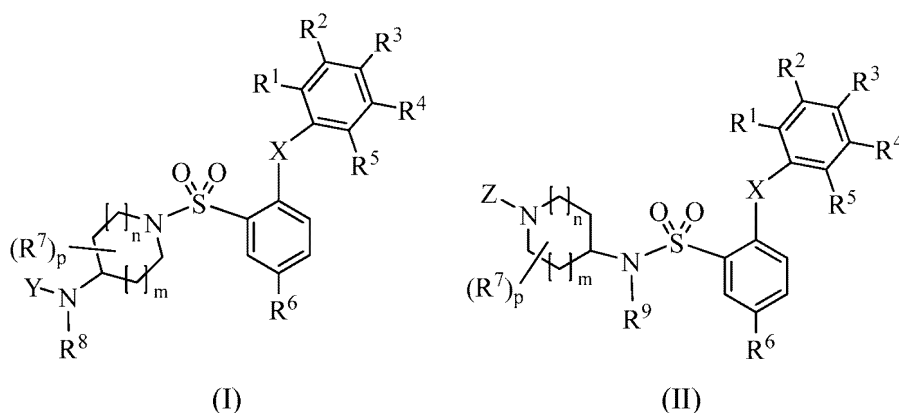
CCR3活性を調節するのに有用なアリールスルホンアミドが本明細書に提供される。また、該化合物を含む医薬組成物、並びにCCR3媒介障害、疾患、又は病態の治療のための該化合物及び組成物の使用方法が提供される。

【0040】

一実施態様において、式I及びIIのアリールスルホンアミド化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

30

【化2】



40

(式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、(a)水素、重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、若しくはグアニジン；(b)C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>7-15</sub>アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>

50

<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, 若しくは-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり;

R<sup>7</sup>は、(a)水素、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、若しくはグアニジン；(b)C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>7-15</sub>アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c)-C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, 若しくは-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり；

Xは、O又はSであり；

Yは、-C(O)R<sup>1a</sup>, -C(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(O)OR<sup>1e</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, 又は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>であり；

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり；或いは

YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成し；

Zは、-C(O)R<sup>1a</sup>, -C(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(O)OR<sup>1e</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, 又は-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>であり；

mは、0～3の整数であり；

R<sup>9</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり；

mは、0～3の整数であり；

nは、1～3の整数であり；

pは、1～4の整数であり；かつ

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, 及びR<sup>1e</sup>のそれぞれは、独立に、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、R<sup>1b</sup>とR<sup>1c</sup>との組のそれぞれは、それらが結合しているN原子と共に、独立に、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成するが、但しR<sup>1e</sup>がt-ブチル又はベンジルでないことを条件とし；

式中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールのそれぞれは、(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qによりそれぞれ任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>7-15</sub>アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c)-C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, 及び-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>からそれぞれ独立に選択される1つ以上の基により任意に置換されており、式中、R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, 及びR<sup>d</sup>のそれぞれは、独立に、(i)水素；(ii)1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qによりそれぞれ任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>7-15</sub>アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、(iii)R<sup>b</sup>とR<sup>c</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成し；

式中、各Qは、(a)重水素；(b)シアノ、ハロ、及びニトロ；(c)C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>7-15</sub>アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(d)-C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N

10

20

30

40

50

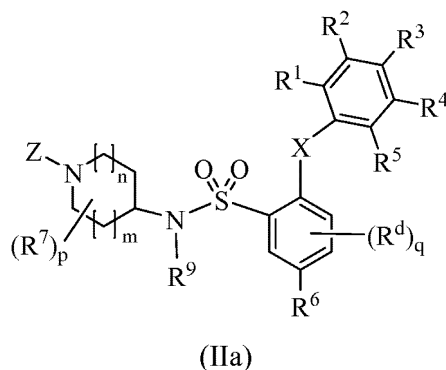
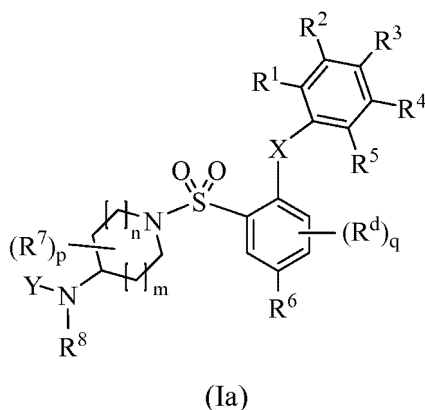
$R^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及び $-S(O)_2NR^fR^g$ からなる群から独立に選択され；

式中、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、及び $R^h$ のそれぞれは、独立に、(i)水素；(ii) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；或いは、(iii) $R^f$ と $R^g$ とは、それらが結合しているN原子と共にヘテロシクリルを形成する)。

#### 【0041】

他の実施態様において、式Ia及びIIaのアリールスルホンアミド化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される；

#### 【化3】



。

#### 【0042】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び $p$ が本明細書に定義されるとおりであり、 $R^d$ は重水素であり；かつ $q$ は、0～3の整数である。

#### 【0043】

式I、II、Ia、及びIIa中の基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、及び $q$ は、本明細書に記載される実施態様においてさらに定義される。本明細書に提供されるそのような基に対する実施態様の全ての組み合わせは、本開示の範囲内である。

#### 【0044】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、水素、重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、又はグアニジンである。特定の実施態様において、 $R^1$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^1$ は重水素である。特定の実施態様において、 $R^1$ はハロである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、フルオロ又はクロロである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^1$ はメチルである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実



施態様において、 $R^1$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、それぞれ本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 $R^1$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。

10

## 【0045】

特定の実施態様において、 $R^2$ は、水素、重水素、ハ口、シアノ、ニトロ、又はグアニジンである。特定の実施態様において、 $R^2$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^2$ はハ口である。特定の実施態様において、 $R^2$ は、フルオロ又はクロロである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^2$ はメチルである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、それぞれ本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 $R^2$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。

20

30

## 【0046】

特定の実施態様において、 $R^3$ は、水素、重水素、ハ口、シアノ、ニトロ、又はグアニジンである。特定の実施態様において、 $R^3$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^3$ はハ口である。特定の実施態様において、 $R^3$ は、フルオロ又はクロロである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^3$ はメチルである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、1、2、若しくは3つのハ

40

50

ロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、それぞれ本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。

10

## 【0047】

特定の実施態様において、 $R^4$ は、水素、重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、又はグアニジンである。特定の実施態様において、 $R^4$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^4$ はハロである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、フルオロ又はクロロである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、 $n$ -プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、 $n$ -ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は $t$ -ブチル)、ペンチル(例えば、 $n$ -ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^4$ はメチルである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、それぞれ本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 $R^4$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。

20

30

## 【0048】

特定の実施態様において、 $R^5$ は、水素、重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、又はグアニジンである。特定の実施態様において、 $R^5$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^5$ はハロである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、フルオロ又はクロロである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、 $n$ -プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、 $n$ -ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は $t$ -ブチル)、ペンチル(例えば、 $n$ -ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^5$ はメチルである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、1、2、若しくは3つのハ

40

50

口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、それぞれ本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 $R^5$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。

10

## 【0049】

特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ の2つは、ハ口又は本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ の2つは、ハ口又は本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルであり、残りの3つは水素である。特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ の2つは、クロ口又はメチルである。特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ の2つは、クロ口又はメチルであり、残りの3つは水素である。特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^2$ 及び $R^4$ は、ハ口又は本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^2$ 及び $R^4$ は、クロ口又はメチルである。特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^2$ 及び $R^4$ はクロ口である。特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^2$ 及び $R^4$ はメチルである。特定の実施態様において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^1$ 及び $R^4$ は、ハ口又は本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^1$ 及び $R^4$ は、クロ口又はメチルである。特定の実施態様において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^1$ 及び $R^4$ はクロ口である。特定の実施態様において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は水素であり、 $R^1$ 及び $R^4$ はメチルである。

20

## 【0050】

特定の実施態様において、 $R^6$ は、水素、ハ口、シアノ、ニトロ、又はグアニジンである。特定の実施態様において、 $R^6$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^6$ はハ口である。特定の実施態様において、 $R^6$ は、フルオロ又はクロ口である。特定の実施態様において、 $R^6$ はシアノである。特定の実施態様において、 $R^6$ はニトロである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^6$ はメチルである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、1、2、若しくは3つのハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、それぞれ本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 $R^6$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$

30

40

50

、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり；式中、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、及び $\text{R}^{1d}$ はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0051】

特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、又はグアニジンである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は水素である。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ はハロである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、フルオロ又はクロロである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ はシアノである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ はニトロである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ はオキソである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ はメチルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルコキシである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、それぞれ本明細書に記載のとおり任意に置換されている $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{6-14}$ アリール、 $\text{C}_{7-15}$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^7$ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり；式中、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、及び $\text{R}^{1d}$ はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0052】

特定の実施態様において、 $\text{R}^8$ は水素である。特定の実施態様において、 $\text{R}^8$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^8$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^8$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $\text{R}^8$ はメチルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^8$ は、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルである。

#### 【0053】

特定の実施態様において、 $\text{R}^9$ は水素である。特定の実施態様において、 $\text{R}^9$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^9$ は、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^9$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $\text{R}^9$ はメチルである。特定の実施態様において、 $\text{R}^9$ は、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルである。

## 【 0 0 5 4 】

特定の実施態様において、XはOである。特定の実施態様において、XはSである。

## 【 0 0 5 5 】

特定の実施態様において、Yは-C(O)R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Yは-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(O)-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Yは-C(O)-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(O)-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Yは-C(O)-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Yは-C(S)-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Yは-C(S)-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり、式中、R<sup>1b</sup>及びR<sup>1c</sup>はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、式中、C<sub>1-6</sub>アルキル基は、1、2、若しくは3つのハロにより置換されている。特定の実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、式中、C<sub>1-6</sub>アルキル基はヘテロシクリルにより置換されている。一実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、式中、C<sub>1-6</sub>アルキル基はヘテロシクリルにより置換されており、該C<sub>1-6</sub>アルキル基がエチルである場合、該ヘテロシクリルはモルホリノでない。特定の実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Yは-C(O)NH-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり、式中、R<sup>1b</sup>及びR<sup>1c</sup>はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Yは-C(S)NH-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)NH-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)NH-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Yは-C(S)NH-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Yは-C(S)NH-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Yは-S(O)-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Yは-S(O)-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Yは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Yは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Yは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。

## 【 0 0 5 6 】

特定の実施態様において、YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成する。一実施態様において、YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロアリールを形成する。一実施態様において、YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロアリールを形成し、式中、ヘテロアリールは少なくとも1つの追加のO、S、又はN原子を含む。一実施態様において、YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、本明細書に記載のとおり任意に置換されているトリアゾリルを形成する。一実施態様において、YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

## 【 0 0 5 7 】

特定の実施態様において、Zは-C(O)R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Zは-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(O)-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Zは-C(O)-C<sub>3-7</sub>シク

10

20

30

40

50

ロアルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(O)-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Zは-C(O)-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Zは-C(S)-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Zは-C(S)-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり、式中、R<sup>1b</sup>及びR<sup>1c</sup>はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Zは-C(O)NH-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(O)NH-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Zは-C(O)NH-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(O)NH-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Zは-C(O)NH-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり、式中、R<sup>1b</sup>及びR<sup>1c</sup>はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Zは-C(S)NH-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)NH-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)NH-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Zは-C(S)NH-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Zは-C(S)NH-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Zは-S(O)-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Zは-S(O)-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>であり、式中、R<sup>1a</sup>は本明細書に定義されるとおりである。特定の実施態様において、Zは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>アルケニルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルである。特定の実施態様において、Zは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>6-14</sub>アリールである。特定の実施態様において、Zは-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>7-15</sub>アラルキルである。

【0058】

特定の実施態様において、mは0である。特定の実施態様において、mは1である。特定の実施態様において、mは2である。特定の実施態様において、mは3である。

【0059】

特定の実施態様において、nは1である。特定の実施態様において、nは2である。特定の実施態様において、nは3である。

【0060】

特定の実施態様において、mは1であり、nは1である。特定の実施態様において、mは1であり、nは2である。

【0061】

特定の実施態様において、pは1である。特定の実施態様において、pは2である。特定の実施態様において、pは3である。特定の実施態様において、pは4である。

【0062】

特定の実施態様において、qは0である。特定の実施態様において、qは1である。特定の実施態様において、qは2である。特定の実施態様において、qは3である。

【0063】

特定の実施態様において、R<sup>1a</sup>は水素である。特定の実施態様において、R<sup>1a</sup>は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、R<sup>1a</sup>は、1つ以上のハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールにより任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルである。特定の実施態様において、R<sup>1a</sup>は、メチル、エチル、プロピル(例えば、n-プロピル又はイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又はt-ブチル)、又はペンチル(例えば、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において

、 $R^{1a}$ は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、*t*-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルキニルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、2つのメチル基により任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はジメチルビスシクロ-[2.2.1]ヘプチル(例えば、7,7-ジメチルビスシクロ[2.2.1]-ヘプチル)である。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は(1S,2S,4R)-7,7-ジメチルビスシクロ[2.2.1]-ヘプチルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、1つ以上のハロ又は $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールであり、式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、又はエチルにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、フェニル、フルオロフェニル(例えば、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、又は4-フルオロフェニル)、クロロフェニル(例えば、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、又は4-クロロフェニル)、メチルフェニル(例えば、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、又は4-メチルフェニル)、トリフルオロメチルフェニル(例えば、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、又は4-トリフルオロメチルフェニル)、又はエチルフェニル(例えば、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、又は4-エチルフェニル)である。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、フェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、又は4-エチルフェニルである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 $R^{1a}$ はヘテロシクリルである。

#### 【0064】

特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニルである。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルキニルである。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロシクリルである。

#### 【0065】

特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、*n*-プロピル又はイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又は*t*-ブチル)、又はペンチル(例えば、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、*t*-ブチル、1,1-ジメチルプロピ

10

20

30

40

50

ル、又は2,2-ジメチルプロピルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルキニルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、2つのメチル基により任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はジメチルビスシクロ-[2.2.1]ヘプチル(例えば、7,7-ジメチルビスシクロ[2.2.1]-ヘプチル)である。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は(1S,2S,4R)-7,7-ジメチルビスシクロ[2.2.1]-ヘプチルである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、1つ以上のハロ又は $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールであり、式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、又はエチルにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、フェニル、フルオロフェニル(例えば、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、又は4-フルオロフェニル)、クロロフェニル(例えば、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、又は4-クロロフェニル)、メチルフェニル(例えば、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、又は4-メチルフェニル)、トリフルオロメチルフェニル(例えば、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、又は4-トリフルオロメチルフェニル)、又はエチルフェニル(例えば、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、又は4-エチルフェニル)である。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 $R^{1c}$ はヘテロシクリルである。

#### 【0066】

特定の実施態様において、 $R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、独立に、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロアリールを形成する。特定の実施態様において、 $R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、独立に、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロシクリルを形成する。

#### 【0067】

特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニルである。特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルキニルである。特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 $R^{1d}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロシクリルである。

#### 【0068】

特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は水素である。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルであり、但し、 $R^{1e}$ がt-ブチルでないことを条件とする。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、メチル、エチル、プロピル(例えば、n-プロピル又はイソプロピル)、n-ブチル、2-ブチル、イソブチル、又はペンチル(例えば、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジ



メチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピル)である。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、1,1-ジメチルプロピル、又は2,2-ジメチルプロピルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{2-6}$ アルキニルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、2つのメチル基により任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はジメチルビスシクロ-[2.2.1]ヘプチル(例えば、7,7-ジメチルビスシクロ[2.2.1]-ヘプチル)である。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は(1S,2S,4R)-7,7-ジメチルビスシクロ[2.2.1]-ヘプチルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、1つ以上のハロ又は $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールであり、式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロにより任意に置換されている。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、又はエチルにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、フェニル、フルオロフェニル(例えば、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、又は4-フルオロフェニル)、クロロフェニル(例えば、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、又は4-クロロフェニル)、メチルフェニル(例えば、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、又は4-メチルフェニル)、トリフルオロメチルフェニル(例えば、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、又は4-トリフルオロメチルフェニル)、又はエチルフェニル(例えば、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、又は4-エチルフェニル)である。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、フェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、又は4-エチルフェニルである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ は、本明細書に記載のとおり任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 $R^{1e}$ はヘテロシクリルである。

#### 【0069】

一実施態様において、式Iにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノ又はニトロであり；

$R^7$ は、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^8$ は、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

Xが、O又はSであり；

mは、0、1、又は2であり；

nは、1又は2であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Yは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1e}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール(式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている)；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_7$

-<sub>15</sub>アルキル (式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハ口で任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハ口により任意にさらに置換されている) であり；かつ

$R^{1b}$ は、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；

但し、 $R^{1e}$ が、t-ブチル又はベンジルでないことを条件とする。

【0070】

－実施態様において、式Iにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハ口、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノ又はニトロであり；

$R^7$ は、水素であり；

$R^8$ は、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Yは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ 及び $R^{1c}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハ口、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハ口により任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハ口、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハ口、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール (式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハ口で任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハ口により任意にさらに置換されている)；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハ口、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラ

ルキル (式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハ口で任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハ口により任意にさらに置換されている) であり；かつ

$R^{1b}$ は、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

【0071】

－実施態様において、式Iにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハ口、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノ又はニトロであり；

$R^7$ は、水素であり；

$R^8$ は、水素又はメチルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Yは、 $-C(O)R^{1a}$ 又は $-C(S)R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ は、(a)1つ以上のハ口により任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b) $C_{2-6}$ アルケニル；(c) $C_{3-7}$ シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハ口、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。

【0072】

－実施態様において、式Iにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハ口、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノ又はニトロであり；

10

20

30

40

50

R<sup>7</sup>は、水素であり；

R<sup>8</sup>は、水素又はメチルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Yは、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>又は-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり；式中

R<sup>1b</sup>は、水素であり；かつ

R<sup>1c</sup>は、(a)1つ以上のハロ若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリールにより任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル；(b)C<sub>2-6</sub>アルケニル；(c)C<sub>3-7</sub>シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシにより任意に置換されているC<sub>6-14</sub>アリールであり；かつ

R<sup>1b</sup>は、水素又はメチルであり；あるいは、

R<sup>1b</sup>とR<sup>1c</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

#### 【0073】

一実施態様において、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

R<sup>8</sup>は、水素又はメチルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1であり；かつ

Yは、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>又は-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり；式中

R<sup>1b</sup>は、水素であり；かつ

R<sup>1c</sup>は、(a)1つ以上のハロ；又は(b)ヘテロシクリルにより任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルであり；かつ

R<sup>1b</sup>は、水素又はメチルである。

#### 【0074】

一実施態様において、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>は、水素であり；

R<sup>2</sup>は、クロロであり；

R<sup>3</sup>は、水素であり；

R<sup>4</sup>は、クロロであり；

R<sup>5</sup>は、水素であり；

R<sup>6</sup>は、シアノであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；

Yは、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>又は-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり；式中

R<sup>1b</sup>は、水素であり；

R<sup>1c</sup>は、(a)1つ以上のハロ；又は(b)ヘテロシクリルにより任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルであり；かつ

R<sup>1b</sup>は、水素又はメチルである。

#### 【0075】

一実施態様において、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

R<sup>8</sup>は、水素又はメチルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Yは、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>であり；式中

R<sup>1a</sup>は、(a)C<sub>1-6</sub>アルキル；(b)1つ以上の八口、C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシにより任意に置換されているC<sub>6-14</sub>アリール；又は(c)1若しくは2つのC<sub>1-6</sub>アルキルにより任意に置換されているヘテロアリールである。

10

【0076】

一実施態様において、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素、八口、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

20

YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロアリールを形成し、式中、該ヘテロアリールは、1若しくは2つのC<sub>1-6</sub>アルキル基により任意に置換されている少なくとも1つの追加のO、S、又はN原子を含む。

【0077】

一実施態様において、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素、八口、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

30

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、5員ヘテロアリールを形成し、式中、該ヘテロアリールは、1若しくは2つのC<sub>1-6</sub>アルキル基により任意に置換されている少なくとも1つの追加のO、S、又はN原子を含む。

【0078】

一実施態様において、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素、八口、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

40

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

YとR<sup>8</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、1若しくは2つのメチル基により任意に置換されているトリアゾリルを形成する。

【0079】

他の実施態様において、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>は、水素であり；

R<sup>2</sup>は、クロロ又はメチルであり；

50

$R^3$ は、水素であり；  
 $R^4$ は、クロロ又はメチルであり；  
 $R^5$ は、水素であり；  
 $R^6$ は、シアノであり；  
 $R^7$ は、水素であり；  
 $X$ は、O又はSであり；  
 $m$ は、1であり；  
 $n$ は、1であり；  
 $p$ は、1、2、3、又は4であり；かつ  
 $Y$ 及び $R^8$ は、本明細書において別に定義されたとおりである。

10

## 【0080】

一実施態様において、式Iaにおいて、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；  
 $R^6$ は、シアノ又はニトロであり；  
 $R^8$ は、水素であり；  
 $R^d$ は、重水素であり；  
 $X$ は、O又はSであり；  
 $m$ は、0、1、又は2であり；  
 $n$ は、1又は2であり；  
 $p$ は、1、2、3、又は4であり；  
 $q$ は、3であり；かつ  
 $Y$ は、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中  
 $R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1e}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラルキル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）であり；かつ  
 $R^{1b}$ は、水素又はメチルであり；或いは  
 $R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

20

30

## 【0081】

他の実施態様において、式Iaにおいて  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；  
 $R^6$ は、シアノであり；  
 $R^8$ は、水素であり；  
 $R^d$ は、重水素であり；  
 $X$ は、O又はSであり；  
 $m$ は、1であり；  
 $n$ は、1であり；  
 $p$ は、4であり；  
 $q$ は、3であり；かつ

40

50

Yは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1e}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラルキル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）であり；かつ

$R^{1b}$ は、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

#### 【0082】

他の実施態様において、式Iaにおいて

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノであり；

$R^8$ は、水素であり；

$R^d$ は、重水素であり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、4であり；

qは、3であり；かつ

Yは、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中

$R^{1c}$ は、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラルキル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）であり；かつ

$R^{1b}$ は、水素である。

#### 【0083】

他の実施態様において、式Iaにおいて

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノであり；

$R^8$ は、水素であり；

$R^d$ は、重水素であり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

10

20

30

40

50

pは、4であり；

qは、3であり；かつ

Yは、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり；式中

$R^{1c}$ は、(a)ヘテロシクリルにより置換されている $C_{1-6}$ アルキル；又は(b) $C_{2-6}$ アルケニルであり；かつ

$R^{1b}$ は、水素である。

#### 【0084】

－実施態様において、式IIにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノ又はニトロであり；

$R^7$ は、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^9$ は、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、0、1、又は2であり；

nは、1又は2であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Zは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1e}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラルキル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）であり；かつ

$R^{1b}$ は、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；

但し、 $R^{1e}$ が、t-ブチル又はベンジルでないことを条件とする。

#### 【0085】

－実施態様において、式IIにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ は、シアノ又はニトロであり；

$R^7$ は、水素であり；

$R^9$ は、水素又はメチルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Zは、 $-C(O)R^{1a}$ 又は $-C(S)R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ は、(a)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b) $C_{2-6}$ アルケニル；(c) $C_{3-7}$ シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリールである。

#### 【0086】

－実施態様において、式IIにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

R<sup>9</sup>は、水素又はメチルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Zは、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>又は-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>であり；式中

R<sup>1b</sup>は、水素であり；かつ

R<sup>1c</sup>は、(a)1つ以上のハロ若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリアルにより任意に置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル；(b)C<sub>2-6</sub>アルケニル；(c)C<sub>3-7</sub>シクロアルキル；又は(d)1つ以上のハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシにより任意に置換されているC<sub>6-14</sub>アリアルであり；かつ

R<sup>1b</sup>は、水素又はメチルであり；或いは

R<sup>1b</sup>とR<sup>1c</sup>とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

#### 【0087】

一実施態様において、式IIにおいて、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素、ハロ、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

R<sup>9</sup>は、水素又はメチルであり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Zは、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>であり；式中

R<sup>1a</sup>は、(a)C<sub>1-6</sub>アルキル；(b)1つ以上のハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシにより任意に置換されているC<sub>6-14</sub>アリアル；又は(c)1若しくは2つのC<sub>1-6</sub>アルキルにより任意に置換されているヘテロアリアルである。

#### 【0088】

他の実施態様において、式IIにおいて、

R<sup>1</sup>は、水素であり；

R<sup>2</sup>は、クロロ又はメチルであり；

R<sup>3</sup>は、水素であり；

R<sup>4</sup>は、クロロ又はメチルであり；

R<sup>5</sup>は、水素であり；

R<sup>6</sup>は、シアノであり；

R<sup>7</sup>は、水素であり；

Xは、O又はSであり；

mは、1であり；

nは、1であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

Z及びR<sup>9</sup>は、本明細書において別に定義されたとおりである。

#### 【0089】

一実施態様において、式IIaにおいて、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロ、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、シアノ又はニトロであり；

R<sup>7</sup>は、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>9</sup>は、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；



$R^d$ は、重水素であり；

Xは、O又はSであり；

mは、0、1、又は2であり；

nは、1又は2であり；

pは、1、2、3、又は4であり；かつ

qは、3であり；かつ

Zは、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)OR^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、又は $-S(O)_2R^{1a}$ であり；式中

$R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1e}$ は、それぞれ独立に、(a)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリールにより任意に置換されている $C_{1-6}$ アルキル；(b)1つ以上のハロにより任意に置換されている $C_{2-6}$ アルケニル；(c)1つ以上のハロ、若しくは1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されている $C_{3-7}$ シクロアルキル；(d)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{6-14}$ アリール（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）；(e)1若しくは2つの $C_{1-6}$ アルキルにより任意に置換されているヘテロアリール；又は(f)1つ以上のハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $C_{1-6}$ アルコキシにより任意に置換されている $C_{7-15}$ アラルキル（式中、該アルキルは、1、2、若しくは3つのハロで任意にさらに置換されており、式中、該アルコキシは、1、2、若しくは3つのハロにより任意にさらに置換されている）であり；かつ

$R^{1b}$ は、水素又はメチルであり；或いは

$R^{1b}$ と $R^{1c}$ とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

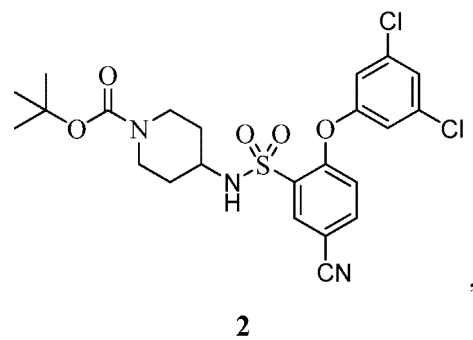
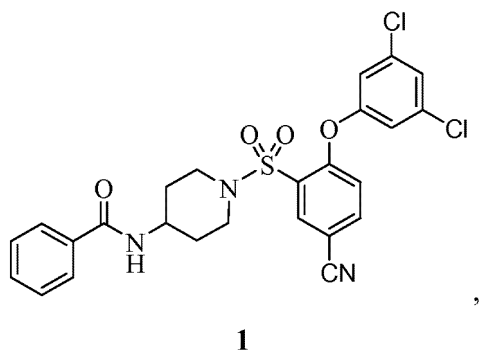
#### 【0090】

一実施態様において、下記化合物、並びにそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、及び2種以上の互変異性体の混合物；並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、及びプロドラッグからなる群から選択される化合物が本明細書に提供される：

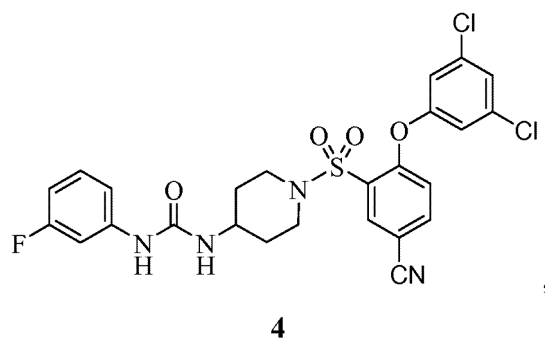
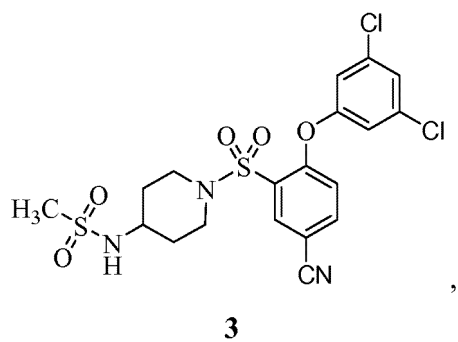
10

20

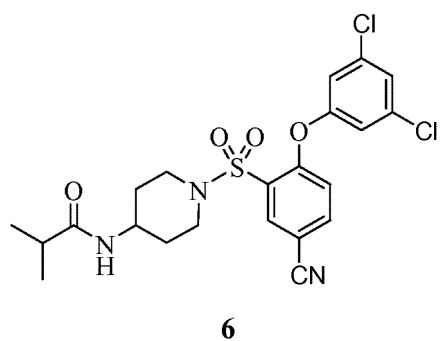
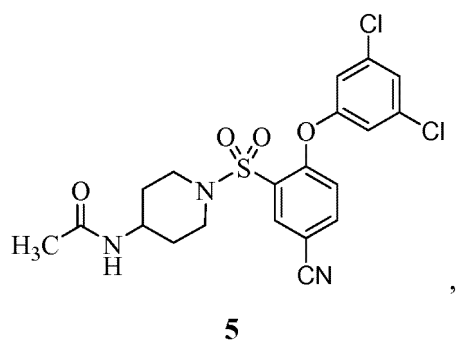
## 【化 4】



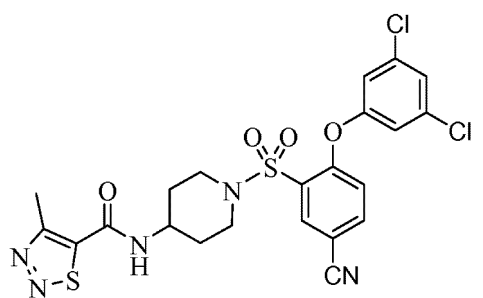
10



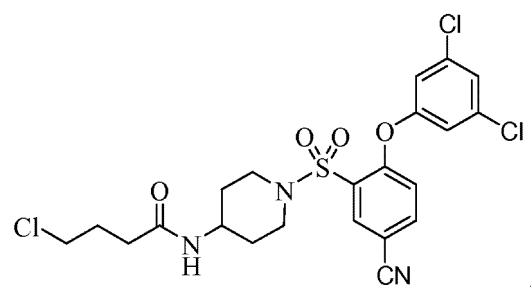
20



30

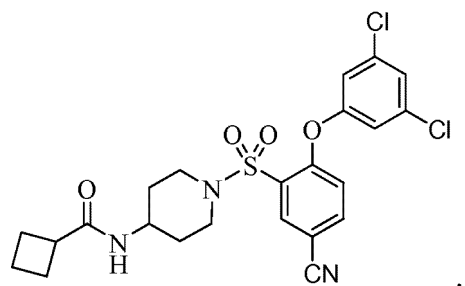


7

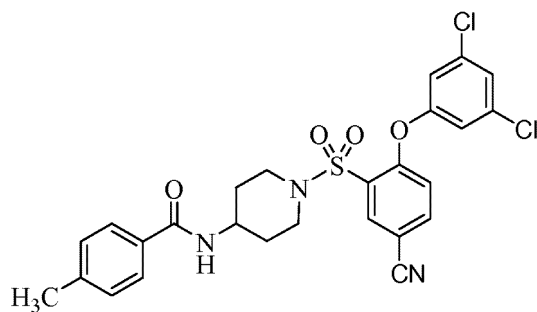


8

10

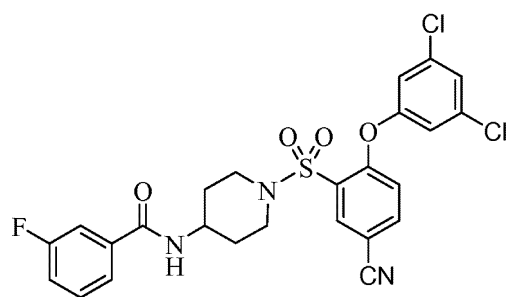


9

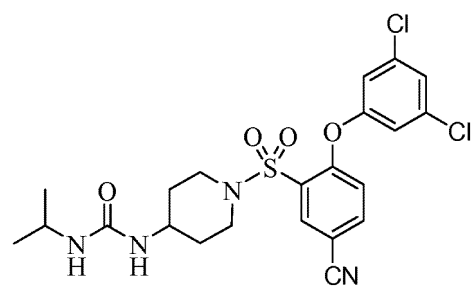


10

20

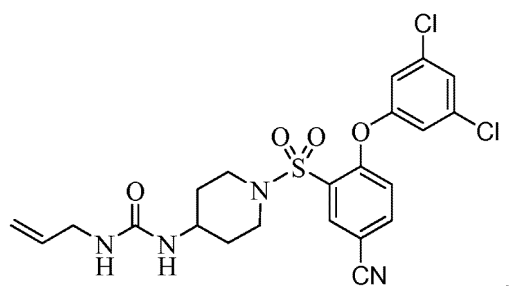


11

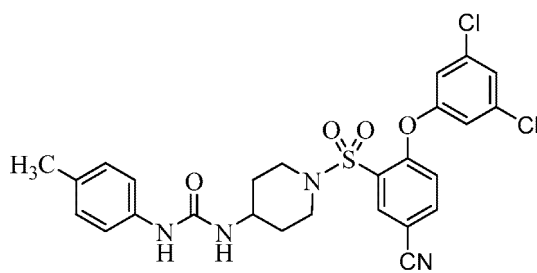


12

30

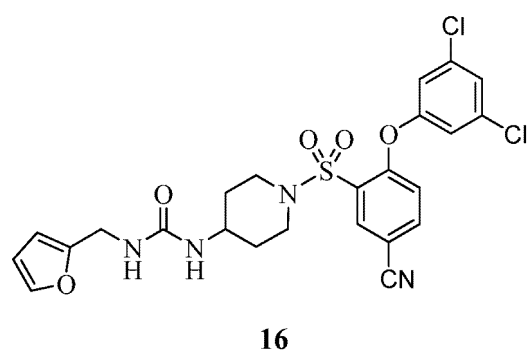
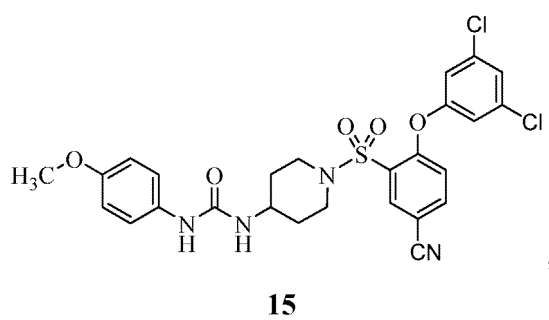


13

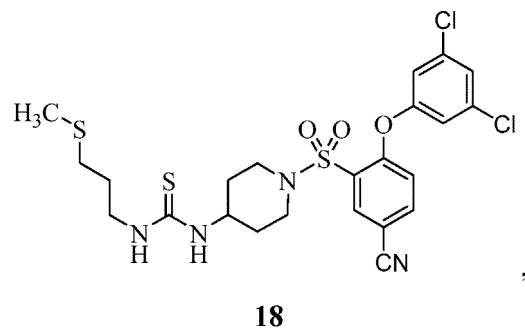
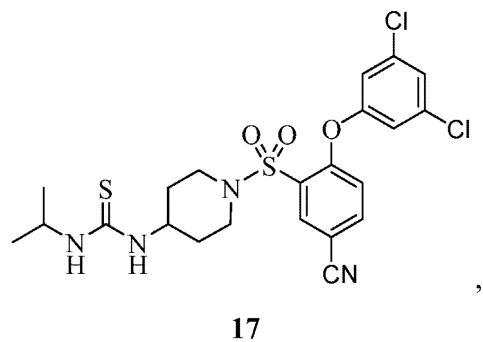


14

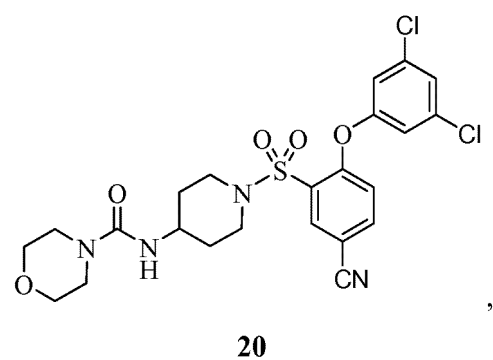
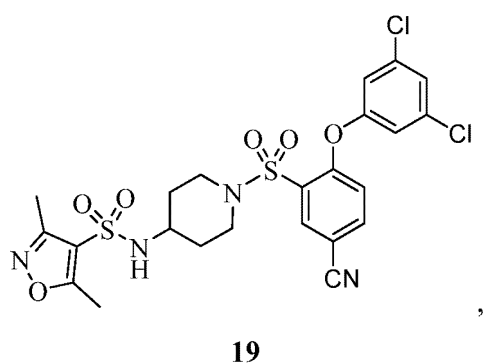
40



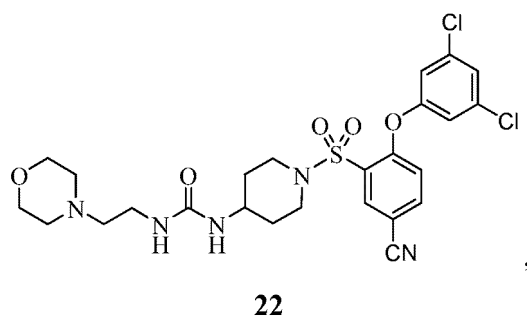
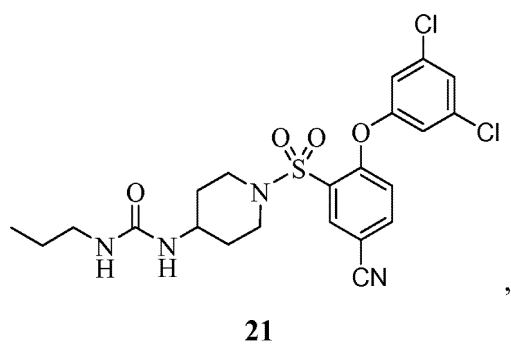
10



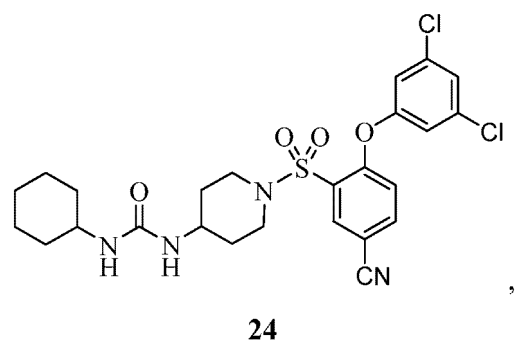
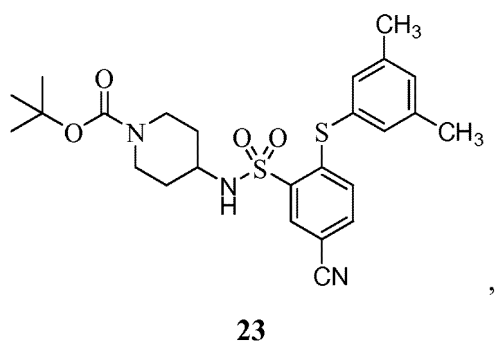
20



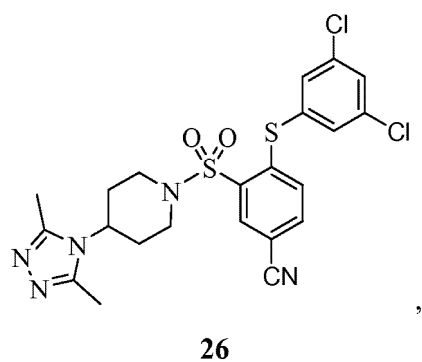
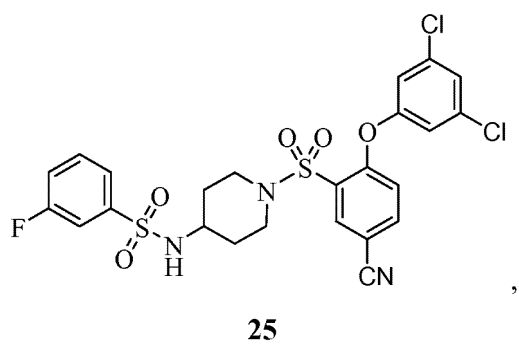
30



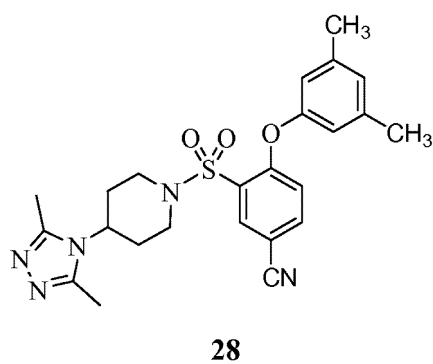
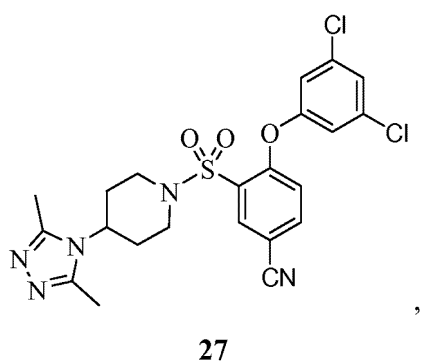
40



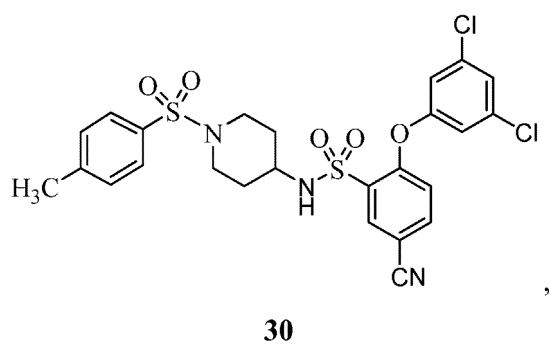
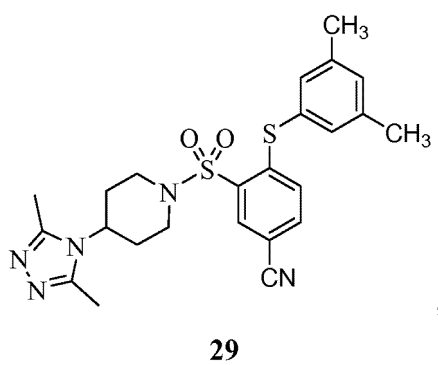
10



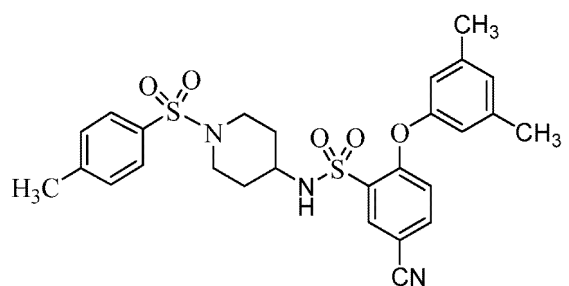
20



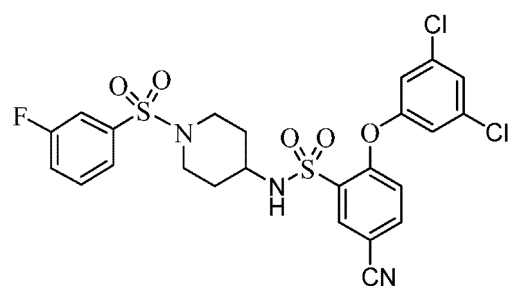
30



40

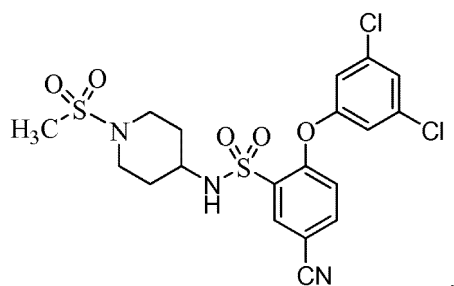


31

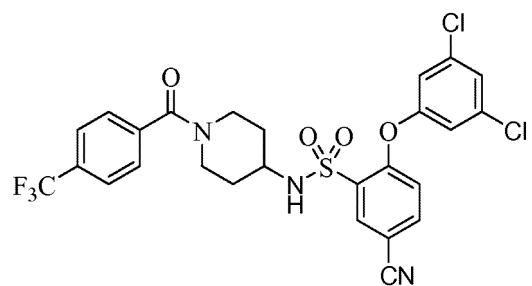


32

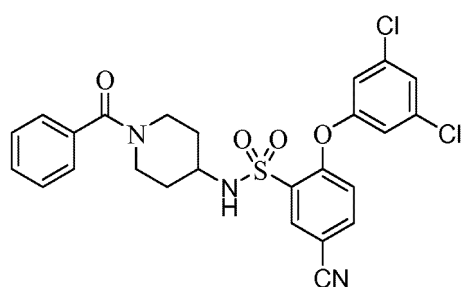
10



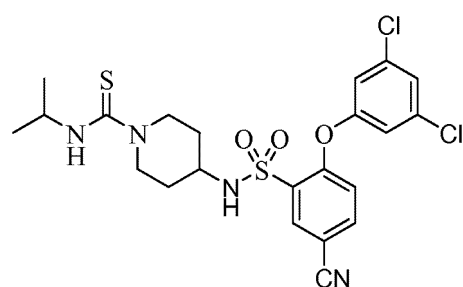
33



34

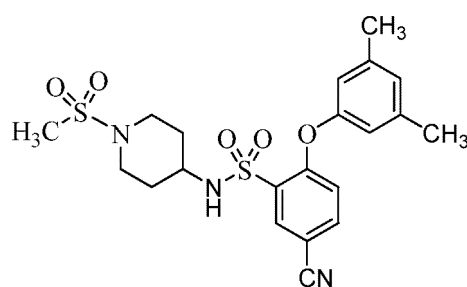


35

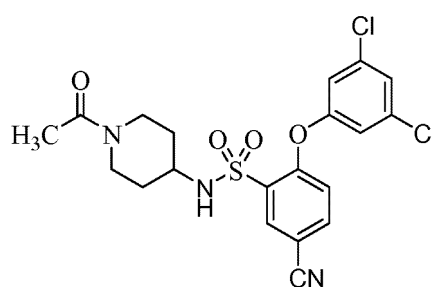


36

20

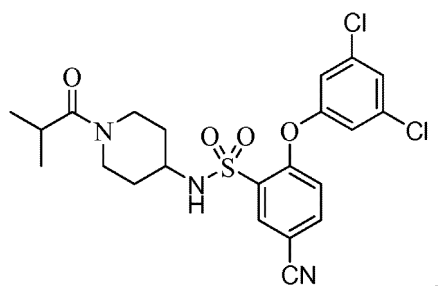


37

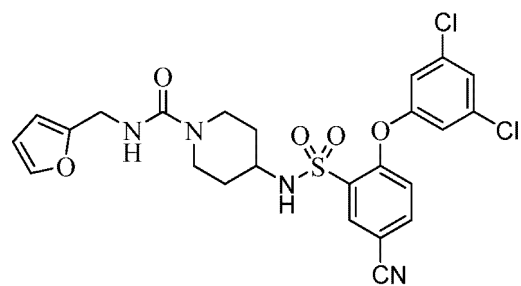


38

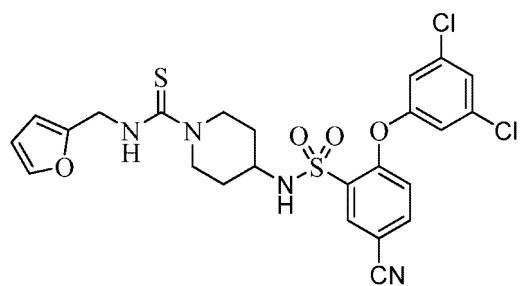
30



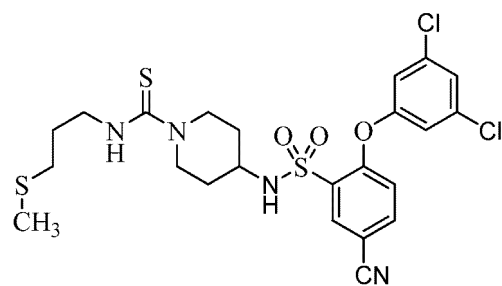
39



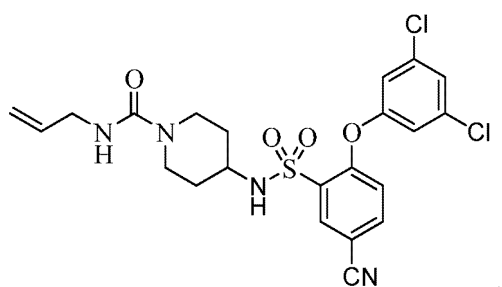
40



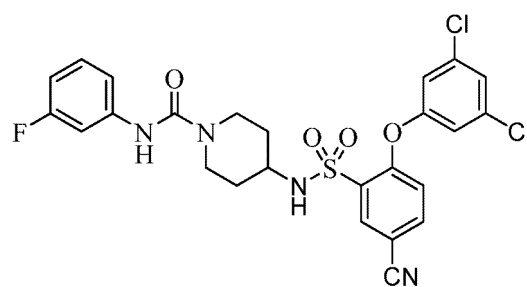
41



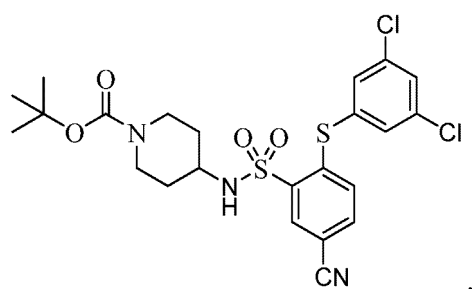
42



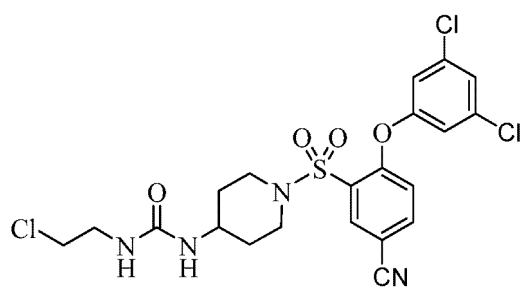
43



44



45

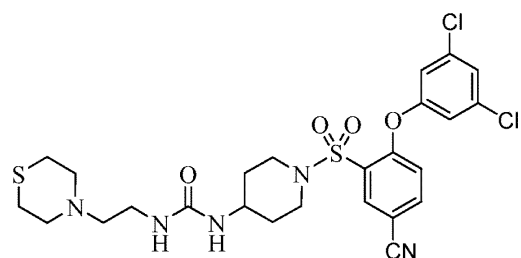


46

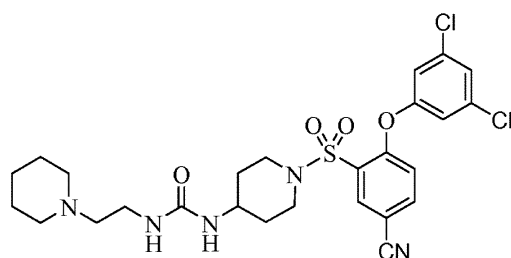
10

20

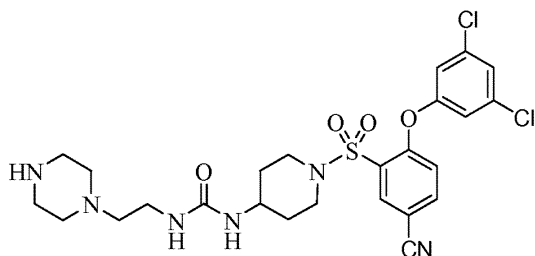
30



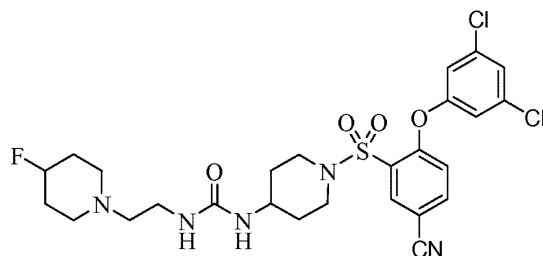
47



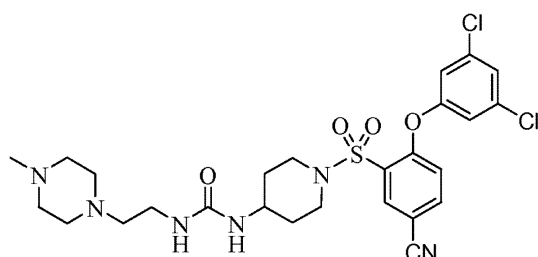
48



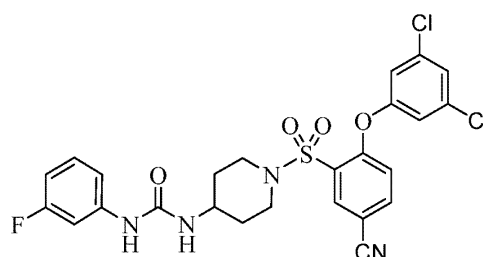
49



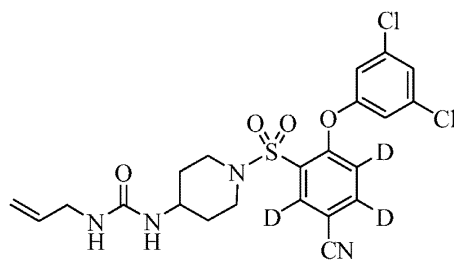
50



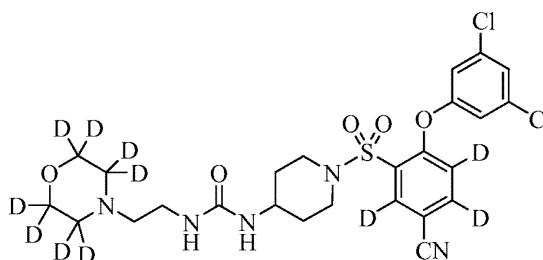
51



52



53



54

。

## 【 0 0 9 1 】

本明細書に提供される化合物は、特定の立体化学が特定されない限り、すべての可能な立体異性体を含むことを意図する。本明細書に提供される化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含む場合、該化合物は、幾何学的なシス/トランス（又はZ/E）異性体のうちの1つ又は混合物として存在できる。構造異性体が相互転換可能である場合、該化合物は、単一の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在できる。これは、例えば、イミノ、ケト又はオキシム基を含む化合物のプロトン互変異性、又は芳香族部位を含む化合物のいわゆる原子価互変異性の形態をとることができる。単一化合物が、1以上の異性の形態を示すことができることになる。

## 【 0 0 9 2 】

本明細書に提供される化合物は、単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーなど、エナンチオマー的に純粋でも、エナンチオマーの混合物、例えば、2種のエナンチオマーのラセミ混合物若しくは2種以上のジアステレオマーの混合物など、立体異性体の混合物であってもよい。このように、当業者は、生体内でエピマー化を受ける化合物に



ついて、その(R)形態の化合物の投与が、その(S)形態の化合物の投与と等価であると認めるであろう。個々のエナンチオマーの調製/単離の従来の技術は、好適な光学的に純粋な前駆体からの合成、アキラル出発物質からの不斉合成、又はエナンチオマー混合物の分割、例えば、キラルクロマトグラフィー、再結晶、分割、ジアステレオマー塩形成、又はジアステレオマー付加物への誘導体化後の分離を含む。

#### 【0093】

本明細書に提供される化合物が、酸性又は塩基性の部分を含むときに、それは、医薬として許容し得る塩として提供されることができる (Bergeらの文献, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; 及び「医薬塩、特徴、及び使用のハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)」 Stahl及びWermuth編集; Wiley- VCH and VHCA, Zurich, 2002参照)。

10

#### 【0094】

医薬として許容し得る塩の調製に用いられる好適な塩は、制限されないが、以下を含む：酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-樟脳酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カブロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 $\alpha$ -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸。

20

#### 【0095】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、塩酸塩である。

#### 【0096】

医薬として許容し得る塩の調製に用いられる好適な塩基は、制限されないが、以下を含む：無機塩基、例えば、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、又は水酸化ナトリウムなど；及び有機塩基、例えば、以下を含む第一級、第二級、第三級、及び第四級の脂肪族及び芳香族のアミン；L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二級アミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、 $\alpha$ -メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、及びトロメタミンなど。

30

40

#### 【0097】

本明細書に提供される化合物は、例えば、式I又はIIの化合物の官能性誘導体であり、生体内で親化合物に容易に変換可能なプロドラッグとして提供されることもできる。プロドラッグは、いくつかの状況において、親化合物より投与が容易であるので有用なことが多い。それらは、例えば、経口投与によって生物的に利用できるが、親化合物はそうではない。プロドラッグは、親化合物よりも医薬組成物の溶解性を強化することもできる。プロドラッグは、酵素プロセス及び代謝加水分解を含む様々な機序によって、親薬剤に変換

50

されることができる。以下を参照されたい：

【化5】

Harper, *Progress in Drug*

*Research* **1962**, 4, 221-294; Morozowich *et al.* in “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs,” Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256; Mizén *et al.*, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365; Gaignault *et al.*, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Asgharnejad in “Transport Processes in Pharmaceutical Systems,” Amidon *et al.*, Ed., Marcel Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273; Stella *et al.*, *Drugs* **1985**, 29, 455-73; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80; and Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, 28, 497-507.

10

20

30

【0098】

(合成方法)

本明細書に提供される化合物は、当業者に公知である任意の方法により、製造、単離、又は得ることができる。一例として、式Iの化合物は、スキーム1に示されるとおり製造できるが、P<sup>1</sup>は、水素又はアミノ保護基、例えば、Boc、Cbz、又はFmocであり；R<sup>L</sup>は、脱離基、例えば、クロロ、プロモ、ヨード、イミダゾール、又はカルボキシラートである。

【0099】

化合物Aは、求核芳香族置換反応により化合物Bと反応して、塩酸塩を放出しながら化合物Cを形成する。化合物Cのニトロ基を、次亜硫酸ナトリウム又は塩化スズ(II)などの還元剤により還元してアミノ基にしてアニリンDを形成し、続いてザンドマイヤー反応により塩化スルホニルEに転化する。次いで、化合物EをアミンFとカップリングするが、アミノ保護基P<sup>1</sup>はいくつかの実施態様において任意である。化合物Gから保護基P<sup>1</sup>を除去すると化合物Hが生じ、それをY-R<sup>L</sup>と反応させて、式Iの化合物を形成する。

40

【0100】

式Iの化合物への代替経路はスキーム2に示されている。

【0101】

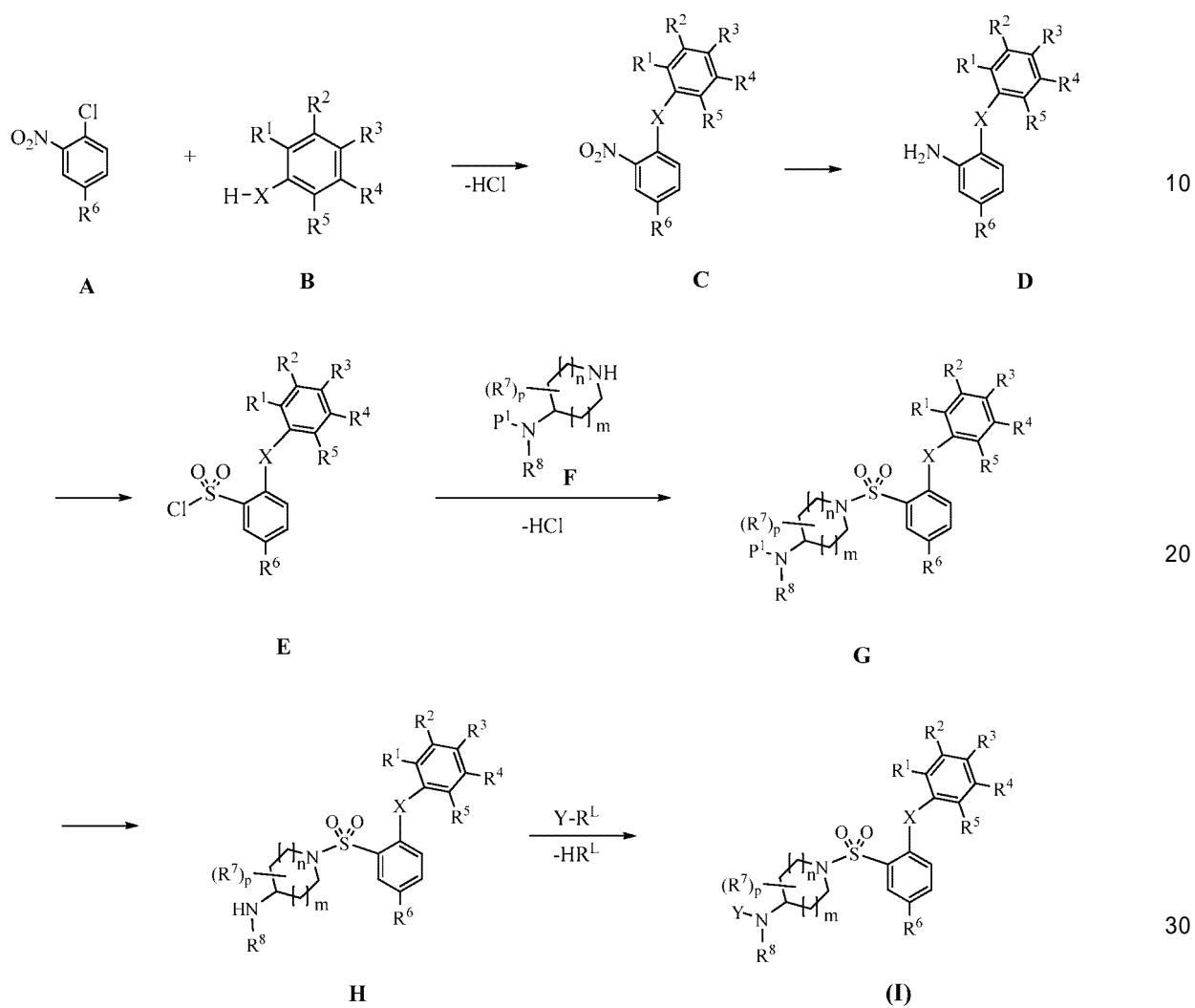
先に記載されてスキーム1に示されている方法に類似の方法において、式IIの化合物はスキーム3に示されるとおり製造できるが、P<sup>1</sup>は、水素又はアミノ保護基、例えば、Boc、

50

Cbz、又はFmocであり； $R^L$ は、脱離基、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード、イミダゾール、又はカルボキシラートである。

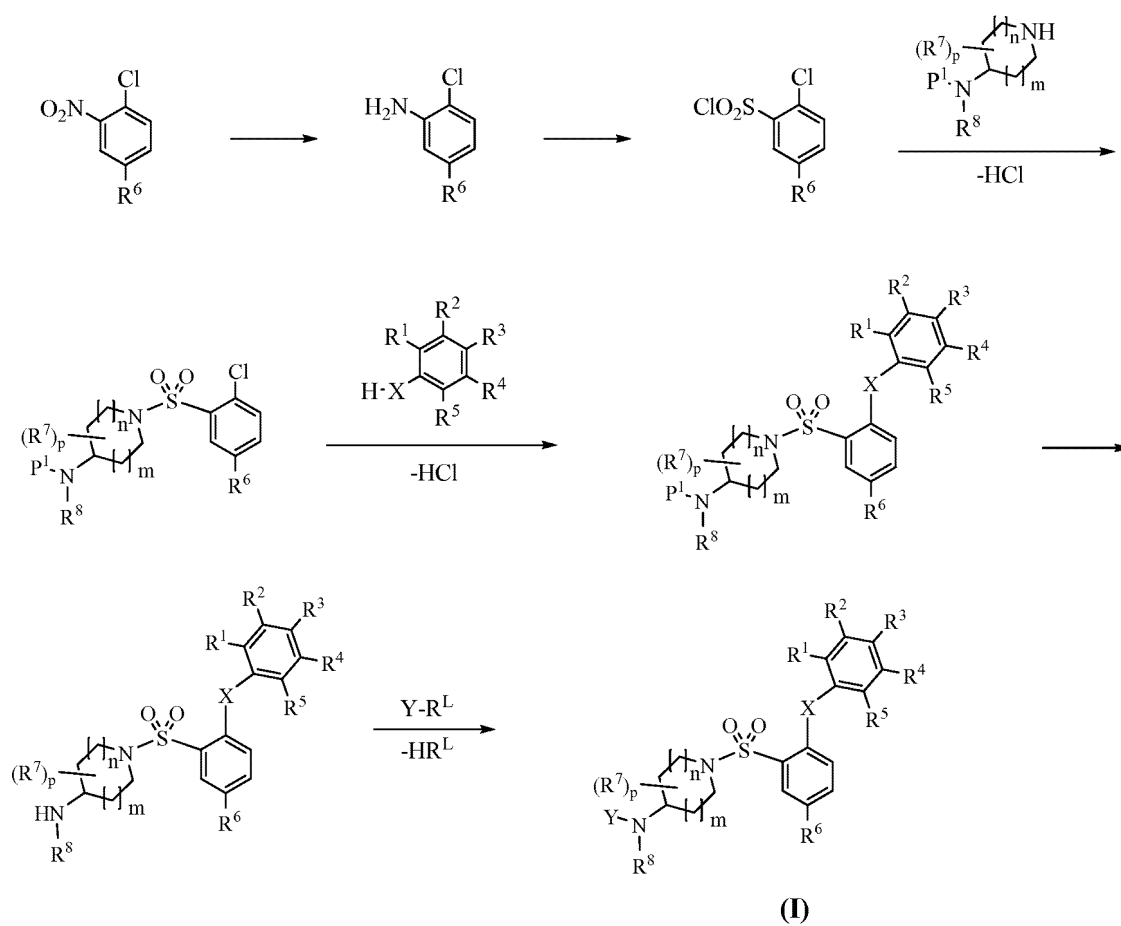
【化 6】

スキーム 1



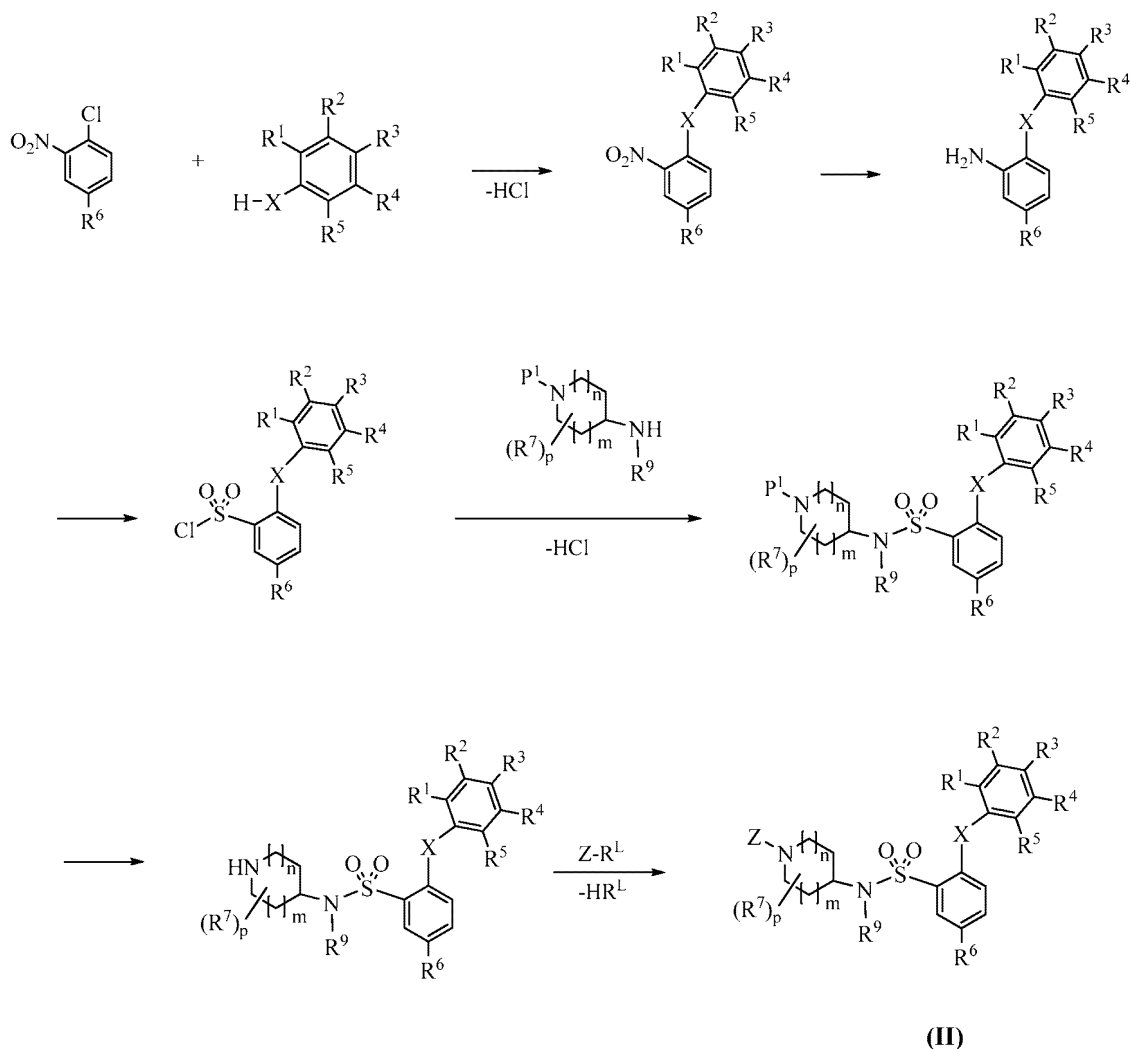
【化 7】

スキーム 2



## 【化 8】

## スキーム 3



## 【0102】

(医薬組成物)

本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む、活性成分としての式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを、医薬として許容し得るビヒクル、担体、希釈剤、若しくは賦形剤、又はそれらの混合物と組み合わせて含む医薬組成物が本明細書に提供される。

## 【0103】

本明細書に提供される化合物は、単独で、又は本明細書に提供される1種以上の他の化合物と組み合わせて投与することができる。本明細書に提供される化合物、例えば、式I又はIIの化合物を含む医薬組成物は、経口、非経口、及び局所投与のための様々な剤形において製剤化することができる。医薬組成物は、遅延、延長、長期、持続、パルス型、制御、加速、急速、標的化、プログラム化放出、及び胃貯留剤形を含む、改変放出剤形として製剤化することもできる。これらの剤形は、当業者に公知の従来法及び技術に従って調製することができる(「レミントン：製薬の科学と実践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」, 上掲；「放出調節薬剤送達技術 (Modified-Release Drug Delivery Technology)」, 第2版, Rathboneらの編集, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008参照)。

## 【0104】

－実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式Iの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ；及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む、経口投与のための剤形で提供される。

## 【0105】

別の実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ；及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む、非経口投与のための剤形で提供される。

10

## 【0106】

さらに別の実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ；及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む、局所投与のための剤形で提供される。

## 【0107】

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形又は複数剤形で提供することができる。本明細書中に用いられる単位剤形は、ヒト及び動物対象への投与に適し、当分野に周知のように個々に包装された物理的に分離した単位を意味する。各単位用量は、要求される医薬担体又は賦形剤に関連して、所望の治療効果を生じるのに十分な活性成分（複数可）の所定量を含む。単位剤形の例を挙げると、アンプル、シリンジ及び個々に包装された錠剤及びカプセルを含む。単位剤形は、分割して又は何倍かして投与することができる。複数回剤形は、分離した単位剤形で投与される、単一の容器に包装された複数の同一単位剤形である。複数回剤形の例を挙げると、バイアル、錠剤若しくはカプセルの瓶、又はパイント若しくはガロンの瓶を含む。

20

## 【0108】

本明細書に提供される医薬組成物は、1回でも時間をおいて複数回でも投与することができる。治療の正確な用量及び期間は、治療される患者の年齢、体重、及び状態によって変化することができ、公知の試験プロトコルを用いて、又はインビボ若しくはインビトロ試験、又は診断データからの推定によって、経験的に決定されることができるものと理解される。任意の特定の個人のために、特定の投与計画を、その個人の必要性、及び製剤を投与又は管理する人の専門的判断に従って、時間とともに調整すべきであることがさらに理解される。

30

## 【0109】

## (A. 経口投与)

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与のための固体、半固体、又は液体剤形で提供することができる。本明細書中で用いられる、経口投与はまた、頬、舌及び舌下投与を含む。好適な経口剤形は、錠剤、速溶錠、咀嚼錠、カプセル剤、丸薬、ストリップ、トローチ、ロゼンジ、香錠、カシェ剤、ペレット、医薬用チューインガム、混合散剤、発泡性又は非発泡性散剤又は顆粒、経口霧、液剤、乳剤、懸濁剤、ウェーハ、粉砂糖、エリキシル、及びシロップを含むが、これらに限定されない。活性成分に加えて、医薬組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤滑油、流動促進剤、着色剤、色素移動阻害剤、甘味剤、香料、乳化剤、懸濁及び分散剤、防腐剤、溶媒、非水性液体、有機酸、及び二酸化炭素の供給源を含むがこれらに限定されない、1種以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含むことができる。

40

## 【0110】

結合剤又は顆粒化剤は、錠剤が圧縮後に無傷のままであるように、粘着性を錠剤に与え

50

る。好適な結合剤又は顆粒化剤には、コーンスターチ、ジャガイモデンプン及びアルファ化デンプン（例えば、STARCH 1500）などのデンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、ブドウ糖、モラセス及びラクトースなどの糖；アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、アイルランドコケの抽出物、パンワゴム、ガッチゴム、イサゴールハスクの粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビーガム、カラマツアラビノガラクトン、トラガント末、及びグアーガムなどの天然及び合成のゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース：AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp., Marcus Hook, PA）などの微結晶性セルロース；及びそれらの混合物があるが、これらに限定されない。好適な充填剤には、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストラート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、化デンプン及びそれらの混合物があるが、これらに限定されない。本明細書に提供される医薬組成物中の結合剤又は充填剤の量は、製剤の種類に応じて異なり、当業者に容易に認識できる。結合剤又は充填剤は、本明細書に提供される医薬組成物中に、約50～約99重量％で存在してよい。

10

#### 【0111】

好適な希釈剤には、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、及び粉糖があるが、これらに限定されない。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在する場合、幾つかの圧縮錠剤に咀嚼によって口の中で崩壊できる特性を与えることができる。このような圧縮錠剤は、咀嚼錠として使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物中の希釈剤の量は、製剤の種類に応じて変化し、当業者に容易に認識することができる。

20

#### 【0112】

好適な崩壊剤には下記があるが、これらに限定されない：寒天；ベントナイト；メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木製品；天然スポンジ；陽イオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガム及びビーガムHVなどのガム；柑橘類のパルプ；クロスカルメロースなどの架橋セルロース；クロスボビドンなどの架橋ポリマー；架橋デンプン；炭酸カルシウム；デンプングリコール酸ナトリウムなどの微結晶性セルロース；ポラクリリンカリウム；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、及びアルファ化デンプンなどのデンプン；粘土；アルギン；及びそれらの混合物。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて変化し、当業者に容易に認識できる。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて変化し、当業者に容易に認識できる。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5～約15重量％、又は約1～約5重量％の崩壊剤を含むことができる。

30

#### 【0113】

好適な潤滑油には下記があるが、これらに限定されない：ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセロール及びポリエチレングリコール（PEG）などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などの水素化された植物性油脂；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；セキショウシ；AEROSIL（登録商標）200（W.R. Grace社製，Baltimore, MD）及びCAB-O-SIL（登録商標）（Cabot社製，Boston, MA）などの二酸化ケイ素又はシリカゲル；及びそれらの混合物。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.1～約5重量％の潤滑剤を含むことができる。

40

#### 【0114】

好適な流動促進剤には、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot社製，

50

Boston, MA)、及びアスベストフリータルクがあるが、これらに限定されない。好適な着色剤には、承認され、公認された水溶性FD&C色素、及びアルミナ水和物に懸濁化した水不溶性FD&C色素、及びカラーレーキ、並びにそれらの混合物のいずれかがあがあるが、これらに限定されない。カラーレーキは、重金属の水和酸化物に対する水溶性色素の吸着による組み合わせであり、結果として色素の不溶性形態となる。好適な香料には、果実類などの植物から抽出された天然香料、及びペパーミント及びサリチル酸メチルなどの好ましい味覚を生じる化合物の合成配合物があるが、これらに限定されない。好適な甘味剤には、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、並びにサッカリン及びアスパルテムなどの人工甘味剤があるが、これらに限定されない。好適な乳化剤には、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、並びにポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート (TWEEN (登録商標) 20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80 (TWEEN (登録商標) 80) 及びトリエタノールアミンオレアートなどの界面活性剤があるが、これらに限定されない。好適な懸濁及び分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンがあるが、これらに限定されない。好適な防腐剤には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic add)、安息香酸ナトリウム、及びアルコールがあるが、これらに限定されない。好適な湿潤剤には、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノステアレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルがあるが、これらに限定されない。好適な溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップがあるが、これらに限定されない。乳剤に利用される好適な非水性液体には、鉱油及び綿実油があるが、これらに限定されない。好適な有機酸には、クエン酸及び酒石酸があるが、これらに限定されない。二酸化炭素の好適な供給源には、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムがあるが、これらに限定されない。

#### 【0115】

多くの担体及び賦形剤が、同じ製剤内でも、幾つかの機能を果たし得ることを理解すべきである。

#### 【0116】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、錠剤粉末、チュアブルロゼンジ、急速溶解性錠剤、多重圧縮錠剤、又は腸溶コーティング錠剤、糖衣若しくはフィルムコーティング錠剤として提供することができる。腸溶コーティング錠剤は、胃酸の作用に侵されないが、腸で溶解又は崩壊する物質で被覆された圧縮錠剤であり、活性成分を胃の酸性の環境から保護する。腸溶コーティングには、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、セラック、アンモニアで処理されたセラック、及び酢酸フタル酸セルロースがあるが、これらに限定されない。糖衣錠は、糖衣によって囲まれた圧縮錠剤であり、好ましくない味又は匂いを覆う際、及び錠剤を酸化から保護する際に有益であり得る。フィルムコーティング錠剤は、水溶性物質の薄層又はフィルムで覆われている圧縮錠剤である。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースがあるが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同じ全般的な特徴を与える。多重圧縮錠剤は、2回以上の圧縮サイクルにより作られる圧縮錠剤であり、層化錠剤、及びプレスコート又は乾燥コート錠剤を含む。

#### 【0117】

錠剤剤形は、単独で、又は結合剤、崩壊剤、徐放性ポリマー、潤滑剤、希釈剤、及び/又は着色剤などの本明細書中に記載した1種以上の担体又は賦形剤と組み合わせて、粉末状、結晶性、又は粒状形態の活性成分から調製することができる。調味料及び甘味剤は、特に咀嚼錠及びロゼンジの形成に役立つ。

#### 【0118】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、軟質又は硬質カプセルとして提供することができ、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン又はアルギン酸カルシウムが



ら作ることができる。硬質ゼラチンカプセルは、乾燥充填カプセル（DFC）としても知られており、2つの部分から構成され、一方が他方の上に滑り込まれ、活性成分を完全に囲む。軟カプセル（SEC）は、ゼラチンシェルなどの柔らかい球形であり、グリセリン、ソルビトール、又は類似のポリオールの添加によって可塑化される。柔らかいゼラチンシェルは、微生物の増殖を抑制するために防腐剤を含むことができる。好適な防腐剤は、本明細書中に記載されているものであり、メチル及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸を含む。本明細書に提供される液体、半固体、及び固体剤形は、カプセルに封入することができる。好適な液体及び半固体剤形は、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリドの溶液及び懸濁液を含む。このような溶液を含むカプセルは、米国特許第4,328,245号、第4,409,239号、及び第4,410,545号に記載されているように、調製することができる。カプセルは、活性成分の溶解を改質又は維持するために、当業者に知られているように被覆することもできる。

10

#### 【0119】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、液体及び半固体剤形で提供することができる。乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル、及びシロップを含む。乳剤は、二相系であり、一方の液体が他方の液体の全体に渡って小さい球形で分散され、水中油又は油中水型であり得る。乳剤は、医薬として許容し得る非水性液体又は溶媒、乳化剤、及び防腐剤を含むことができる。懸濁剤は、医薬として許容し得る懸濁化剤及び防腐剤を含むことができる。水性アルコール液剤は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの医薬として許容し得るアセタール、並びに、プロピレングリコール及びエタノールなどの1つ以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒を含むことができる。エリキシルは、透明な、甘みのあるヒドロアルコールの溶液である。シロップは、糖、例えばスクロースの濃縮水溶液であり、防腐剤を含むこともできる。液体剤形のために、例えば、ポリエチレングリコールの溶液は、簡便に計量して投与するために、医薬として許容し得る液体担体、例えば水の充分な量で希釈することができる。

20

#### 【0120】

他の有用な液体及び半固体剤形には、本明細書に提供される活性成分（複数可）、及び1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルなどを含むジアルキル化モノ又はポリアルキレングリコールを含むものがあるが、これらに限定されない。ここで、350、550及び750は、ポリエチレングリコールの近似の平均分子量を意味する。これらの製剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジチオカルバメートなどの1種以上の抗酸化剤をさらに含むことができる。

30

#### 【0121】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、リポソーム、ミセル、マイクロスフェア、又はナノシステムの形態で提供され得る。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に記載されているように、調製することができる。

40

#### 【0122】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、液体剤形に再構成されるために、非発泡性又は発泡性の顆粒及び散剤として提供され得る。非発泡性顆粒及び散剤において使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤には、希釈剤、甘味料及び湿潤剤があり得る。発泡性顆粒又は散剤において使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤には、有機酸及び二酸化炭素源があり得る。

#### 【0123】

着色剤及び香料は、上記の剤形の全てにおいて用いることができる。

50

## 【0124】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス型、制御、標的化、及びプログラム化放出形態を含む、即時又は改変放出剤形として製剤化することができる。

## 【0125】

(B. 非経口投与)

本明細書に提供される医薬組成物は、局所又は全身投与のために、注射、注入、又は埋め込みによって、非経口的に投与することができる。本明細書で用いられる非経口投与は、静脈、動脈内、腹腔内、鞘内、心室内、尿管内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液嚢内、膀胱内、及び皮下投与を含む。

10

## 【0126】

非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、非経口投与に適している任意の剤形に製剤化することができ、液剤、懸濁剤、乳剤、ミセル、リボソーム、マイクロスフェア、ナノシステム、及び注射前に液体中の溶液又は懸濁液にするのに好適な固体の形態を含む。このような剤形は、医薬科学の当業者に公知の方法に従って調製することができる(「レミントン：製薬の科学と実践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)」, 上掲を参照されたい)。

## 【0127】

非経口投与のための医薬組成物は、制限されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定剤、可溶促進剤、等張性剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、凍結防止剤、凍結乾燥保護剤、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含む、1種以上の医薬として許容し得る担体及び賦形剤を含むことができる。

20

## 【0128】

好適な水性ビヒクルには、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、均張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース及び乳酸リンゲル注射液があるが、これらに限定されない。好適な非水溶性ビヒクルには、野菜由来の不揮発性油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ハッカ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、水素化植物性油、水素化ダイズ油及びヤシ油及びパーム種油の中鎖トリグリセリドがあるが、これらに限定されない。好適な水溶性溶媒には、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドがあるが、これらに限定されない。

30

## 【0129】

好適な抗菌剤又は防腐剤には、石炭酸、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルp-ヒドロキシベンゾアート、チメロサル、塩化ベンザルコニウム(例えば、塩化ベンゼトニウム)、メチル及びプロピルパラベン、及びソルビン酸があるが、これらに限定されない。好適な等張性剤には、塩化ナトリウム、グリセリン及びデキストロースがあるが、これらに限定されない。好適な緩衝剤には、リン酸塩及びクエン酸塩があるが、これらに限定されない。好適な抗酸化剤は、本明細書中に記載されているものであり、亜硫酸水素塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムがある。好適な局所麻酔薬には塩酸プロカインがあるが、これに限定されない。好適な懸濁化剤及び分散剤は、本明細書中に記載されているものであり、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンがある。好適な乳化剤は、本明細書中に記載されているものであり、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80及びトリエタノールアミンオレアートがある。好適な金属イオン封鎖剤又はキレート剤にはEDTAがあるが、これに限定されない。好適なpH調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸があるが、これら

40

50

に限定されない。好適な錯化剤には、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル 7- $\beta$ -シクロデキストリン (CAPTISOL (登録商標), Cy Dex社製, Lenexa, KS) を含むシクロデキストリンがあるが、これらに限定されない。

#### 【0130】

本明細書に提供される医薬組成物が複数回投与用に製剤化される場合、複数回投与の非経口製剤は、静菌性又は静真菌性の濃度で抗菌物質を含まなければならない。当分野において公知でありかつ実践されているように、すべての非経口製剤は、無菌でなければならない。

#### 【0131】

一実施態様において、非経口投与のための医薬組成物は、すぐに使える無菌溶液として提供される。別の実施態様において、医薬組成物は、凍結乾燥粉末及び皮下注射用錠剤を含む無菌乾燥可溶性製品として提供され、使用の前にビヒクルで再構成される。さらに別の実施態様において、医薬組成物は、すぐに使える無菌懸濁液として提供される。さらに別の実施態様において、医薬組成物は、使用の前にビヒクルで再構成される無菌乾燥不溶性製品として提供される。さらに他の実施態様において、医薬組成物は、すぐに使える無菌エマルジョンとして提供される。

#### 【0132】

非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス型、制御、標的化、及びプログラム化放出形態を含む、即時又は改変放出剤形として製剤化することができる。

#### 【0133】

非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、埋込みデポとしての投与のために、懸濁液、固体、半固体又はチキソトロピー液体として製剤化することができる。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、体液に不溶性であるが医薬組成物の有効成分が拡散できる外側の高分子膜によって囲まれる固体内側マトリックスに分散される。

#### 【0134】

好適な内側マトリックスには、ポリメチルメタクリレート、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、親水性ポリマー、例えば、アクリル及びメタアクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋された部分的加水分解化ポリビニルアセテートがあるが、これらに限定されない。

#### 【0135】

好適な外側の高分子膜には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン及びポリプロピレンと塩化ビニルとのコポリマー、イオノマー、ポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エビクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーがあるが、これらに限定されない。

#### 【0136】

##### (C. 局所投与)

本明細書に提供される医薬組成物は、局所的に皮膚、開口部又は粘膜に投与することができる。本明細書で用いられる局所投与は、皮(内)、結膜、角膜内、眼球内、眼、耳、経皮、鼻、膣、尿道、呼吸器官、及び直腸投与を含む。

#### 【0137】

本明細書に提供される医薬組成物は、局所又は全身的な効果のための局所投与に適している任意の剤形に製剤化することができ、乳剤、液剤、懸濁剤、クリーム剤、ゲル剤、ヒドロゲル、軟膏、散布剤、ドレッシング、エリキシル、ローション剤、懸濁剤、チンキ、ペースト、フォーム、フィルム、エアゾール、灌注剤、スプレー、坐薬、包帯、及び皮膚用パッチを含む。本明細書に提供される医薬組成物の局所製剤は、リボソーム、ミセル、マイクロスフェア、ナノシステム、及びそれらの混合物も含むことができる。

#### 【0138】

本明細書に提供される局所製剤の使用に適している医薬として許容し得る担体及び賦形剤には、制限されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定剤、可溶促進剤、等張性剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、浸透促進剤、凍結防止剤、凍結乾燥保護剤、増粘剤、及び不活性ガスがある。

10

#### 【0139】

医薬組成物は、電気穿孔法、イオントフォレーゼ、フォノフォレシス、ソノフォレシス、又は極微針、無針注射、例えば、POWDERJECT（商標）（Chiron社製，Emeryville, CA）、及びBIOJECT（商標）（Bioject Medical Technologies社製，Tualatin, OR）によって、局所的に投与することもできる。

#### 【0140】

本明細書に提供される医薬組成物は、軟膏、クリーム及びゲルの形態で提供することができる。好適な軟膏ビヒクルは、ラード、安息香豚脂、オリーブ油、綿実油及び他の油、白色ワセリンなどの油性又は炭化水素ビヒクル；親水ワセリン、ヒドロキシステアリンスルフェート及び無水ラノリンなどの乳化又は吸収ビヒクル；親水軟膏などの水除去性ビヒクル；異なる分子量のポリエチレングリコールなどの水溶性軟膏ビヒクル；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリン及びステアリン酸などのエマルジョンビヒクル、油中水型（W/O）エマルジョン又は水中油型（O/W）エマルジョン（「レミントン：製薬の科学と実践（Remington: The Science and Practice of Pharmacy）」，上掲を参照されたい）を含む。これらのビヒクルは、皮膚軟化剤であるが、一般に抗酸化剤及び防腐剤の添加を必要とする。

20

#### 【0141】

好適なクリーム基材は、水中油型でも油中水型でもよい。好適なクリームビヒクルは、水洗浄可能であることができ、油相、乳化剤及び水相を含む。油相は、「内部」相とも呼ばれ、通常、セチル又はステアリルアルコールなどのワセリン及び脂肪族アルコールから構成される。水相は、通常、必ずしも必要ではないが、その体積が油相を超え、一般に湿潤剤を含む。クリーム製剤中の乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、又は両性界面活性剤であってもよい。

30

#### 【0142】

ゲルは、半流動性の懸濁液型系である。単相ゲルは、液体担体の全体にわたって実質的に均一に分布する有機巨大分子を含む。好適なゲル化剤には、架橋アクリル酸ポリマー、例えばカルボマー、カルボキシポリアルキレン及びCARBOPOL（登録商標）；親水性ポリマー、例えばポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー及びポリビニルアルコールなど；セルロースポリマー、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメチルセルロースなど；ゴム、例えばトラガカント及びキサンタンガムなど；アルギン酸ナトリウム；及びゼラチンがあるが、これらに限定されない。均一のゲルを調製するために、アルコール又はグリセリンなどの分散剤を加えることで、又はゲル化剤を粉碎、機械的混合、及び/又は攪拌することによって分散できる。

40

#### 【0143】

本明細書に提供される医薬組成物は、坐薬、ペッサリー、ブージー剤、湿布薬又はパップ剤、ペースト、散剤、ドレッシング、クリーム、絆創膏、避妊具、軟膏、液剤、乳剤、

50

懸濁剤、タンポン、ゲル剤、フォーム、スプレー又は浣腸剤の形態で、直腸、尿道、膣、又は膣周囲に投与することができる。これらの剤形は、「レミントン：製薬の科学と実践（Remington: The Science and Practice of Pharmacy）」、上掲に説明されるように、従来の方法を用いて製造することができる。

【0144】

直腸、尿道及び膣の坐薬は、身体開口部への挿入のための固体であり、常温で固体であるが、体温で溶解又は軟化して開口部内部で活性成分を放出する。直腸及び膣の坐薬において利用される医薬として許容し得る担体は、本明細書に提供される医薬組成物と配合されるときに、体温の近くの融点を生じる硬化剤など；及び亜硫酸水素塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムなどの本明細書中に記載されている抗酸化剤などの、基剤又はビヒクルを含む。好適なビヒクルには、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン-ゼラチン、炭素ワックス（ポリオキシエチレングリコール）、鯨蠟、パラフィン、白蠟及び黄蠟、並びに、脂肪酸のモノ、ジ、及びトリグリセリド及びヒドロゲル、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート及びポリアクリル酸の適切な混合物があるが、これらに限定されない。様々なビヒクルの組合せを使用することができる。直腸及び膣の坐薬は、圧縮又は成形することにより調製することができる。直腸及び膣の坐薬の典型的重量は、約2～約3gである。

10

【0145】

本明細書に提供される医薬組成物は、液剤、懸濁剤、軟膏、乳剤、ゲル形成液剤、溶液のための散剤、ゲル剤、眼挿入物、及び移植片の形態で、眼科学的に投与されることができる。

20

【0146】

本明細書に提供される医薬組成物は、鼻腔内又は吸入によって、気道に投与することができる。医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、例えば、微細な霧を生じる電気流体力学を用いるアトマイザー、又はネブライザーを用いて、単独で、又は1,1,1,2-テトラフルオロエタン若しくは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンなどの好適な噴霧剤と組み合わせて、送達のためのエアロゾル又は溶液の形態で提供することができる。医薬組成物は、単独で、又はラクトース若しくはリン脂質などの不活性担体と組み合わせて、吸入のための乾燥粉末及び点鼻剤として提供することができる。鼻腔内使用のために、当該粉末は、キトサン又はシクロデキストリンなどの生体接着性薬剤を含むことができる。

30

【0147】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー又はネブライザーに用いられる溶液又は懸濁液は、本明細書に提供される活性成分の分散、可溶化又は放出を延長するためのエタノール、水性エタノール又は好適な代替りの薬剤；溶媒としての噴霧剤；及び/又はソルビタントリオレアート、オレイン酸又はオリゴ乳酸などの界面活性剤を含むように配合することができる。

【0148】

本明細書に提供される医薬組成物は、約50マイクロメートル以下又は約10マイクロメートル以下などの、吸入による送達に好適なサイズに微粉化することができる。このようなサイズの粒子は、スパイラルジェットミル、流動層ジェットミル、ナノ粒子を形成する超臨界流体処理、高圧力均質化、又は噴霧乾燥などの当業者に公知の粉碎方法を用いて調製することができる。

40

【0149】

吸入器又は通気器に使用するカプセル、プリスター及びカートリッジは、本明細書に提供される医薬組成物の粉末混合物；ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基材；及びL-ロイシン、マンニトール又はステアリン酸マグネシウムなどの機能調節剤を含むように配合することができる。ラクトースは、無水又は一水和物の形態であり得る。他の好適な賦形剤又は担体には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース及びトレハロースがあるが、これらに限定されない。吸

50

入/鼻腔内投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、メントール及びレボメントールなどの好適な香料；及び/又はサッカリン及びサッカリンナトリウムなどの甘味料をさらに含むことができる。

【0150】

局所投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス型、制御、標的化、及びプログラム化放出を含む、即時放出又は改変放出されるように製剤化することができる。

【0151】

(D. 改変放出)

本明細書に提供される医薬組成物は、改変放出剤形として製剤化することができる。本明細書中で用いられる用語「改変放出」は、同じ経路により投与されるときに、活性成分の放出の速度又は場所が、即時剤形のものと異なる剤形を意味する。改変放出剤形には、遅延、延長、長期、持続、パルス型、制御、加速、急速、標的化、プログラム化放出、及び胃貯留剤形があるが、これらに制限されない。改変放出剤形の医薬組成物は、マトリックス制御放出デバイス、浸透圧制御放出デバイス、多粒子制御放出デバイス、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層コーティング、マイクロスフェア、リポソーム、及びそれらの組み合わせがあるがこれらに限定されない、様々な改変放出手段、及び当業者に公知の方法を用いて調製することができる。活性成分の放出速度は、活性成分の粒径及び多形を変化させることにより変更することもできる。

【0152】

改変放出の例を挙げると、以下の文献に記載されているものがあるが、これらに限定されない：

【化9】

U.S. Pat. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 及び6,699,500.

【0153】

(1. マトリックス制御放出デバイス)

改変放出剤形の本明細書に提供される医薬組成物は、当業者に公知のマトリックス制御放出デバイスを用いて製造することができる (Takadaらの文献、「制御薬剤送達の百科事典 (Encyclopedia of Controlled Drug Delivery)」, Vol. 2, Mathiowitz編集、Wiley、1999年を参照されたい。 )。

【0154】

特定の実施態様において、改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、ポリサッカリド及びタンパク質などの合成ポリマー及び天然ポリマー並びに誘導体を含むが、これらに制限されない、水膨張可能な、侵食可能な、又は溶解可能なポリマーである、浸食され得るマトリックスデバイスを用いて製剤化される。

【0155】

浸食可能なマトリックスの形成に有用な材料には以下があるが、これらに限定されない：キチン、キトサン、デキストラン及びプルラン；ゴム寒天、アラビアゴム、カラヤゴム、ローカストビーンガム、トラガカント、カラゲナン、ガッチゴム、グアーガム、キサンタンガム及びスクレログルカン；デキストリン及びマルトデキストリンなどのデンプン；ペクチンなどの親水コロイド；レシチンなどのホスファチド；アルギン酸塩；アルギン酸プロピレングリコール；ゼラチン；コラーゲン；セルロース誘導体、例えば、エチルセルロース (EC)、メチルエチルセルロース (MEC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、酢

10

20

30

40

50

酸セルロース (CA)、プロピオン酸セルロース (CP)、酪酸セルロース (CB)、酢酸酪酸セルロース (CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチル酢酸セルローストリメリタート (HPMCAT)、及びエチルヒドロキシエチルセルロース (EHEC) など；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリビニルアセテート；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸又はメタアクリル酸のコポリマー (EUDRAGIT (登録商標)、Ro hm America社、Piscataway、NJ)；ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)；ポリラクチド；L-グルタミン酸とエチル-L-グルタメートとのコポリマー；分解可能な乳酸-グリコール酸コポリマー；ポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸；及び、他のアクリル酸誘導体、例えば、ブチルメタクリレート、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、及び(トリメチルアミノエチル)メタクリレートクロリドのホモポリマー及びコポリマー。

10

**【 0 1 5 6 】**

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、非浸食性マトリックスデバイスを用いて製剤化される。活性成分は、不活性マトリックスに溶解又は分散され、かつ投与されると、主に不活性マトリックスを通して拡散して放出される。非浸食性マトリックスデバイスとしての用途に好適な材料には以下があるが、これらに限定されない：不溶性プラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレンと塩化ビニルとのコポリマー、イオノマー、ポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、エチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー、ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、及びシリコーンカーボネートコポリマー；親水性ポリマー、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、及び架橋部分的加水分解性ポリ酢酸ビニル；及び脂肪族化合物、例えば、カルナバワックス、微結晶性ワックス、及びトリグリセリド。

20

30

**【 0 1 5 7 】**

マトリックス制御放出システムにおいて、所望の放出速度論は、例えば、使用されるポリマー種、ポリマー粘性、ポリマー及び/又は活性成分の粒径、活性成分対ポリマーの比率、及び組成物中の他の賦形剤又は担体により制御することができる。

**【 0 1 5 8 】**

改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、直接圧縮、乾式又は湿式造粒後の圧縮、及び溶融造粒後の圧縮などの当業者に公知の方法により調製することができる。

**【 0 1 5 9 】****(2. 浸透圧制御放出デバイス)**

40

改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、一容器系、二容器系、非対称膜技術 (AMT) 及び押出コア系 (extruding core system) (ECS) を含むが、これらに限定されない、浸透圧制御放出デバイスを用いて製造することができる。一般に、このようなデバイスは、少なくとも2つの成分を有する：(a) 活性成分を含むコア；及び(b) 該コアを封入する、少なくとも1つの送達ポートを有する半透膜である。半透膜は、送達ポートによる押出によって薬剤放出するように、使用の水性環境からコアへの水の流入を制御する。

**【 0 1 6 0 】**

活性成分に加えて、浸透圧デバイスのコアは、任意に、使用の環境からデバイスのコアに水を輸送するための推進力を作る浸透圧剤を含む。浸透圧剤の1つの種類は、水膨潤性

50

親水性ポリマーであり、「オスモポリマー」及び「ヒドロゲル」とも呼ばれる。浸透圧剤としての好適な水膨潤性親水性ポリマーには以下があるが、これらに限定されない：親水性ビニル及びアクリルポリマー、ポリサッカリド、例えば、アルギン酸カルシウム、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、ポリ（メタクリル酸2-ヒドロキシエチル）、ポリ（アクリル）酸、ポリ（メタクリル）酸、ポリビニルピロリドン（PVP）、架橋PVP、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA/PVPコポリマー、疎水性モノマー（例えばメタクリル酸メチル及び酢酸ビニル）とのPVA/PVPコポリマー、巨大PEOブロックを含む親水性ポリウレタン、ナトリウムクロスカルメロース、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）及びカルボキシエチルセルロース（CEC）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム及びデンプングリコール酸ナトリウム。

10

**【0161】**

浸透圧剤の他の種類はオスモゲン（osmogens）であり、水を吸収して、周囲のコーティングのバリアを超える浸透圧勾配に影響を及ぼすことができる。好適なオスモゲンには以下があるが、これらに限定されない：無機塩、例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、及び硫酸ナトリウム；糖、例えば、デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、及びキシリトール；有機酸、例えば、アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、及び酒石酸；尿素；及びそれらの混合物。

20

**【0162】**

異なる溶解速度の浸透圧剤を使用して、活性成分が剤形から最初に送達される速さに影響を与えることができる。例えば、MANNOGEM（商標）EZ（SPI Pharma社製，Lewes，DE）などのアモルファス糖を用いて、最初の数時間の間に迅速な送達を提供し、所望の治療効果を速やかに生み出し、残りの量を段階的かつ継続的に放出し、長期間にわたって、所望レベルの治療的又は予防的効果を維持することができる。この場合、活性成分は、代謝して排出される活性成分の量を置き換えるような速度で放出される。

30

**【0163】**

コアはまた、剤形の性能を向上させ、又は安定性若しくは処理を促進する、本明細書中に記載される様々な他の賦形剤及び担体を含むことができる。

**【0164】**

半透膜の形成に有用な材料は、生理的に関連したpHで水透過性及び水不溶性であるか、又は架橋などの化学変化によって水不溶性にされ得る、種々のグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及びセルロース誘導体を含む。コーティングの形成に有用な好適なポリマーの例には以下がある：可塑化、非可塑化、及び強化された酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオナート、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAカルバミン酸エチル、CAP、CAカルバミン酸メチル、CAスクシネート、酢酸セルローストリメリタート（CAT）、CAジメチルアミノアセテート、CA炭酸エチル、CAクロロアセテート、CAシュウ酸エチル、CAスルホン酸メチル、CAスルホン酸ブチル、CA p-トルエンスルホネート、寒天アセテート、アミローストリアセテート、グルカンアセテート、グルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、イナゴマメゴムのトリアセテート、水酸化エチレン-酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG/PPGコポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸及びエステル、及びポリ（メタクリル）酸及びエステル、並びにそれらのコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス及び合成ワックス

40

50



。

## 【0165】

半透膜はまた、疎水性微細孔膜であることもでき、米国特許第5,798,119号に開示されているように、孔は、実質的にガスで充填され、水媒体によって浸潤しないが、水蒸気は浸透できる。このような疎水性であるが水蒸気浸透可能な膜は、通常、疎水性ポリマー、例えば、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス及び合成ワックスから構成される。

## 【0166】

10

半透膜上の送達ポートは、機械的に又はレーザー穿孔により、コーティング後に形成することができる。送達ポートは、水溶性材料のプラグの浸食によって、又はコアの窪みに渡って膜のより薄い部分の破裂によって、インサイチュ(in situ)で形成することもできる。加えて、送達ポートは、米国特許番号5,612,059号及び第5,698,220号に開示されている種類の非対称膜コーティングのように、コーティングプロセスの間に形成することができる。

## 【0167】

放出される活性成分の総量及び放出速度は、半透膜の厚み及び多孔性、コアの組成、並びに送達ポートの数、サイズ、及び位置を介して、実質的に調節することができる。

## 【0168】

20

浸透圧徐放性剤形である本明細書中に記載される医薬組成物は、さらに、製剤の性能又は処理を促進するための、本明細書中に記載された付加的な従来の賦形剤又は担体を含むことができる。

## 【0169】

浸透圧制御放出剤形は、当業者に公知の従来法及び技術に従って調製することができる(「レミントン：製薬の科学と実践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)」, 上掲; Santus及びBaker, Jの文献、Controlled Release 1995, 35, 1-21; Vermaらの文献, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Vermaらの文献, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照されたい。 )。

## 【0170】

30

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分及び他の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含むコアをコーティングする非対称浸透圧膜を含む、AMT制御放出剤形として製剤化される。米国特許第5,612,059号及びWO 2002/17918を参照されたい。AMT制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒法、湿式造粒、及び浸漬塗装方法を含む、当業者に公知の従来法及び技術に従って調製することができる。

## 【0171】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分、ヒドロキシルエチルセルロース及び他の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含むコアをコーティングする浸透圧膜を含む、ESC制御放出剤形として製剤化される。

## 【0172】

40

## (3. 多粒子制御放出デバイス)

改変放出剤形である本明細書に提供される医薬組成物は、直径約10  $\mu\text{m}$  ~ 約3mm、約50  $\mu\text{m}$  ~ 約2.5mm、又は約100  $\mu\text{m}$  ~ 約1mmの多数の粒子、顆粒又はペレットを含む、多粒子制御放出デバイスとして製造することができる。このような多粒子は、湿式又は乾式造粒、押出/球状化、ローラー圧縮、溶融凝固、及びシードコアのスプレーコーティングなどの当業者に公知の方法によって製造することができる。例えば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; 及びPharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照されたい。

## 【0173】

本明細書中に記載されている他の賦形剤又は担体を、多粒子の処理及び形成に役立つよ

50

うに、医薬組成物と配合することができる。得られた粒子は、それ自体が多粒子デバイスを構成することができ、又は腸溶ポリマー、水膨潤性、及び水溶性高分子などの様々なフィルム形成材料によりコーティングすることができる。多粒子は、カプセル又は錠剤としてさらに処理することができる。

#### 【0174】

##### (4. 標的化送達)

本明細書に提供される医薬組成物は、リポソーム、再封赤血球、及び抗体ベース送達システムを含む、治療される対象の身体の特定組織、レセプター、又は他の領域に標的化されるように製剤化することができる。例を挙げると、下記文献に開示されるものを含むが、これらに制限されない：

#### 【化10】

U.S. Pat. Nos. 6,316,652; 6,274,552;

6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736;  
6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; 及び  
5,709,874.

#### 【0175】

##### (使用方法)

一実施態様において、対象に、治療上有効な量の本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、対象のCCR3に関連した障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための方法が提供される。一実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象はヒトである。

#### 【0176】

別の実施態様において、対象に、治療上有効な量の本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、対象のCCR3活性の調節に応答する障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための方法が提供される。一実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象はヒトである。

#### 【0177】

さらに別の実施態様において、対象に、治療上有効な量の本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、対象のCCR3レセプターにより媒介される障害、疾患又は、病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための方法が提供される。一実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象はヒトである。

#### 【0178】

さらに別の実施態様において、対象に、治療上有効な量の本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、対象の好酸球関連障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための方法が提供される。一実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象はヒトである。

10

20

30

40

50

## 【0179】

さらに別の実施態様において、対象に、治療上有効な量の本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、対象の好塩基球関連障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための方法が提供される。一実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象はヒトである。

## 【0180】

さらに別の実施態様において、対象に、治療上有効な量の本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、対象の肥満細胞関連障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための方法が提供される。一実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象はヒトである。

## 【0181】

さらに別の実施態様において、対象に、治療上有効な量の本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、対象の炎症性疾患の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するための方法が提供される。一実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象はヒトである。

## 【0182】

本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグで治療可能な障害、疾患、又は病態には、例えば以下があるが、これらに制限されない：(1)全身アナフィラキシー及び過敏性障害、アトピー性皮膚炎、じんま疹、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、食物アレルギー（小児脂肪便症などを含む）及び肥満細胞症を含む、炎症性又はアレルギー疾患；(2)クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎及び腸炎を含む炎症性腸疾患；(3)血管炎及びベーチェット症候群；(4)皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じんま疹、ヒト乳頭腫ウイルスから誘導されるものなどのウイルス性皮膚病状、HIV又はRLV感染、細菌性、フルガル（flugal）及び他の寄生性皮膚病理、及び皮膚エリテマトーデスを含む、乾癬及び炎症性皮膚症；(5)アレルギー性喘息、運動誘発性喘息、アレルギー性鼻炎、中耳炎、アレルギー結膜炎、過敏性肺疾患、及び慢性閉塞性肺疾患を含む、喘息及び呼吸アレルギー疾患；(6)関節炎（リウマチ及び乾癬性を含む）、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、グレーブス病、及び糸球体腎炎を含む、自己免疫疾患；(7)移植片拒絶（同種異系移植片拒絶反応及び移植片対宿主疾患を含む）、例えば、皮膚移植片拒絶、固形臓器移植拒絶、骨髄移植拒絶；(8)発熱；(9)急性心不全、血圧低下、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心筋症、うっ血心不全、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患、再狭窄、及び脈管狭窄症を含む、心血管障害；(10)外傷性脳損傷、卒中、虚血性再灌流損傷、及び動脈瘤を含む、脳血管障害；(11)乳癌、皮膚癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌、膀胱癌、肺癌、肝臓癌、喉頭癌、口腔癌、大腸癌及び胃腸管（例えば、食道、胃、脾臓）癌、脳癌、甲状腺癌、血液癌及びリンパ系癌；(12)線維症、結合組織疾患及びサルコイドーシス；(13)勃起障害を含む、性器及び生殖状態；(14)胃炎、潰瘍、嘔気、脾臓炎、及び嘔吐を含む、胃腸障害；(15)アルツハイマー病を含む、神経障害；(16)不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、及びピックウィック症候群を含む、睡眠障害；(17)

疼痛；(18)腎臓障害；(19)緑内障を含む眼障害；及び(20)HIVを含む感染症。

【0183】

特定の実施態様において、障害、疾患、又は病態は、下記からなる群から選択される：喘息、アレルギー性喘息、運動誘発喘息、アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触過敏症、接触性皮膚炎、結膜炎、アレルギー結膜炎、好酸球増加性気管支炎、食物アレルギー、好酸球性胃腸炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、肥満細胞症、高IgE症候群、全身性エリテマトーデス、乾癬、ざ瘡、多発性硬化症、同種異系移植片拒絶反応、再灌流損傷、慢性閉塞性肺疾患、チャーグ-ストラウス症候群、副鼻腔炎、好塩基球性白血病、慢性じんま疹、好塩基球性白血球増加症、乾癬、湿疹、COPD（慢性閉塞性肺障害）、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、及び骨関節炎。

10

【0184】

特定の実施態様において、障害、疾患、又は病態は、喘息、運動誘発喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、又はアレルギー結膜炎である。

【0185】

治療される障害、疾患、又は病態、及び対象の状態に応じて、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射若しくは注入、皮下注射、又は植込）、吸入、経鼻、膣内、直腸、舌下、又は局所（例えば、経皮又は局所）の投与経路により投与することができ、かつ単独で、又は各投与経路に適切な医薬として許容し得る賦形剤、担体、補助剤、及びビヒクルと共に好適な剤形において、製剤化することができる。活性成分が所定の期間に渡って放出されるデポ製剤における、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物の投与も提供される。

20

【0186】

喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、発熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶、炎症性腸疾患、癌、又はCCR3レセプターと関連している他の病態、障害、若しくは疾患の1つ以上の症状の治療、予防、又は改善において、適切な投与量レベルは、一般に、1日あたり対象の体重1kgにつき約0.001～100mg（mg/kg/日）、約0.01～約75mg/kg/日、約0.1～約50mg/kg/日、約0.5～約25mg/kg/日、又は約1～約20mg/kg/日の範囲であり、これらは、単独又は複数回投与で投与することができる。この範囲の中で、投与量は、約0.005～約0.05、約0.05～約0.5、約0.5～約5.0、約1～約15、約1～約20、又は約1～約50mg/kg/日の範囲であり得る。特定の実施態様において、投与量レベルは、約0.001～約100mg/kg/日の範囲である。特定の実施態様において、投与量レベルは、約0.01～約75mg/kg/日の範囲である。特定の実施態様において、投与量レベルは、約0.1～約50mg/kg/日の範囲である。特定の実施態様において、投与量レベルは、約0.5～約25mg/kg/日の範囲である。特定の実施態様において、投与量レベルは、約1～約20mg/kg/日の範囲である。

30

【0187】

経口投与のために、本明細書に提供される医薬組成物は、約1.0～約1,000mgの活性成分、一実施態様において、治療される患者に対する投与量の対症調整のために、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900及び約1,000mgの活性成分を含む錠剤の形態で製剤化することができる。医薬組成物は、1日あたり1回、2回、3回、及び4回を含む、1日あたり1～4回の投与計画で投与することができる。

40

【0188】

しかしながら、任意の特定の患者のための特定の投与量レベル及び投与量の頻度を変更することができ、使用される特定の化合物の活性、代謝安定性、及び化合物の作用の長さ、年齢、体重、一般健康、性別、食事、投与の様式及び時間、排出速度、薬剤組合せ、特定の状態の重症度、及び療法を受けている宿主などの様々な要因に依存するであろう。

【0189】

CCR3レセプターを、本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチ

50

オマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はプロドラッグと接触させることを含む、CCR3活性を調節する方法も本明細書に提供される。一実施態様において、CCR3レセプターは、細胞により発現される。

#### 【0190】

本明細書に提供される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、若しくは2種以上の互変異性体の混合物を含む式I又はIIの化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物又はプロドラッグを、喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、発熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶、炎症性腸疾患、癌、感染症及び上記のそれらの病状を含む、本明細書に提供される化合物が有用である障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状の治療、予防、又は改善に有用な他の薬剤と併用又は組み合わせて使用することができる。

#### 【0191】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記の群の当分野に公知の1種以上のステロイド薬と併用することができる：アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン(コルチゾール)、プレドニゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、及びトリアムシノロン。

#### 【0192】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記の群の当分野に公知の1種以上の抗生物質と併用することができる：アミカシン、アモキシシリン、アンピシリン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、バシトラシン、カルベニシリン、セファクロロ、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフジニル、セフジトリン(cefditorin)、セフェピム、セフィキシム、セホペラゾン、セホタキシム、セホキシチン、セフボドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、シラスチン(cilastin)、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、エンロフロキサシン、エルテベネム(ertepenum)、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタミシン、ハービマイシン、イミベネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、モキシフロキサシン、メロペネム、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルミシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンB、プロントジル、ピラジナミド、キヌプリスチン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テイコブラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、チカルシリン、トブラマイシン、トリメトプリム、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、及びバンコマイシン。

#### 【0193】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記の群の当分野に公知の1種以上の抗真菌剤と併用することができる：アモロルフィン、アンホテリシンB、アニデュラファンギン、ビホナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ニスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコ

10

20

30

40

50

ナゾール、テルピナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、及びポリコナゾール。

【0194】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記の群の当分野に公知の1種以上の凝固阻止薬と併用することができる：アセノクマロール、アルガトロバン、ビバリルジン、レピルジン、フォンダパリヌクス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、及びキシメラガトラン。

【0195】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記の群の当分野に公知の1種以上の血栓溶解剤と併用することができる：アニストレプラーゼ、レテプラーゼ、t-PA（アルテプラーゼアクチバーゼ）、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ、及びウロキナーゼ。

10

【0196】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記などの当分野に公知の1種以上の非ステロイド性抗炎症薬と併用することができる：アセクロフェナク、アセメタシン、アモキシプリン（amoxiprin）、アスピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、プロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、フェイスラミン（faislamine）、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナブロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチルサリチラート、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、及びトルメチン。

20

【0197】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記などの当分野に公知の1種以上の抗血小板薬と併用することができる：アブシキシマブ、シロスタゾール、クロピドグレル、ジピリダモール、チクロピジン、及びチロフィビン（tirofiban）。

【0198】

30

本明細書に提供される化合物は、制限されないが、下記などの他の種類の化合物と組み合わせて投与することもできる：(1) アドレナリン作動剤；(2) 抗不整脈剤；(3) 抗アテローム性動脈硬化症剤、例えば、ACAT阻害剤；(4) 抗生物質、例えば、アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、及びブリカマイシン；(5) 抗癌剤及び細胞毒性剤、例えば、アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、アルキルスルホンエステル、ニトロソウレア、エチレンイミン、及びトリアゼン；(6) 抗凝血剤、例えば、アセノクマロール、アルガトロバン、ビバリルジン、レピルジン、フォンダパリヌクス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、及びキシメラガトラン；(7) 抗糖尿病剤、例えば、ビグアニド（例えば、メトホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、インシュリン、メグリチニド（例えば、レバグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブリド、及びグリピジド）、チオゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、及びピオグリタゾン）及びPPAR- アゴニスト；(8) 抗真菌剤、アモロルフィン、アムホテリシンB、アニデュラファンギン、ビホナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ナイスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルピナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、及びポリコナゾール；(9) 抗炎症剤、例えば、非ステロイド抗炎症剤、例えば、アセクロフェナク、アセメタシン、アモキシプリン、アスピリン、アザプロバ

40

50

ゾン、ベノリラート、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリン  
 マグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、フェイ  
 スラミン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、  
 インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ル  
 ミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチ  
 ル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシ  
 フェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸サリチル  
 、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、  
 及びトルメチン；(10)代謝拮抗剤、例えば、葉酸拮抗剤、プリンアナログ、及びピリミジ  
 ンアナログ；(11)抗血小板剤、例えば、GPIIb/IIIa遮断剤(例えば、アブシキシマブ、エ  
 プチフィバチド、及びチロフィバン)、P2Y(AC)拮抗剤(例えば、クロピドグレル、チクロ  
 ピジン、及びCS-747)、シロスタゾール、ジピリダモール、及びアスピリン；(12)抗増殖  
 剤、例えば、メトトレキサート、FK506(タクロリムス)、及びミコフェノレートモフェチ  
 ル；(13)抗TNF抗体又は可溶性TNF受容体、例えば、エタネルセプト、ラパマイシン、及び  
 レフルニミド(leflunimide)；(14)aP2阻害剤；(15) アドレナリン作動剤、例えば、カル  
 ベジロール及びメトプロロール；(16)胆汁酸捕捉剤、例えば、クエストラン；(17)カル  
 シウムチャネル遮断剤、例えば、ベシル酸アムロジピン；(18)化学療法剤；(19)シクロオ  
 キシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤、例えば、セレコキシブ及びロフェコキシブ；(20)シクロ  
 スポリン；(21)細胞傷害性薬剤、例えば、アザチオプリン及びシクロホスファミド；(22)  
 利尿剤、例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフル  
 メチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、  
 ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、チクリナフェン、クロルタリドン、フロ  
 セニド(furosenide)、ムゾリミン、ブメタニド、トリウムテレン、アミロライド、及び  
 スピロノラクトン；(23)エンドセリン変換酵素(ECE)阻害剤、例えば、ホスホラミドン；(24)  
 酵素、例えば、L-アスパラギナーゼ；(25)VIIa因子阻害剤及びXa因子阻害剤；(26)フ  
 ァルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；(27)フィブラート；(28)成長因子阻害  
 剤、例えば、PDGF活性の調節因子；(29)成長ホルモン分泌促進剤；(30)HMGCoAレダクター  
 ゼ阻害剤、例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン  
 、NK-104(イタバスタチン、ニスバスタチン(nisvastatin)、又はニスバスタチン(nisbast  
 atin)としても知られる)、及びZD-4522(ロスバスタチン、アタバスタチン、又はビススタ  
 チン(visastatin)としても知られる)；中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤；(31)ホルモ  
 ン剤、例えば、糖質コルチコイド(例えば、コルチゾン)、エストロゲン/抗エストロゲ  
 ン、アンドロゲン/抗アンドロゲン、プロゲステン及び黄体形成ホルモン放出ホルモンア  
 ンタゴニスト、及び酢酸オクトレオチド；(32)免疫抑制剤；(33)鉱質コルチコイド受容体  
 拮抗剤、例えば、スピロノラクトン及びエプレレノン；(34)微小管破壊剤、例えば、エク  
 テイナシジン；(35)微小管安定化剤、例えば、パシタキセル(pacitaxel)、ドセタキセル  
 、及びエポチロンA-F；(36)MTP阻害剤；(37)ナイアシン；(38)ホスホジエステラーゼ阻  
 害剤、例えば、PDE III阻害剤(例えば、シロスタゾール)及びPDE V阻害剤(例えば、シル  
 デナフィル、タダラフィル、及びバルデナフィル)；(39)植物誘導生成物、例えば、ピン  
 カアルカロイド、エピポドフィロトキシン、及びタキサン；(40)血小板活性化因子(PAF)  
 拮抗剤；(41)白金配位錯体、例えば、シスプラチン、サトラプラチン、及びカルボプラチ  
 ン；(42)カリウムチャネル開口剤；(43)プレニルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；  
 (44)プロテインチロシンキナーゼ阻害剤；(45)レニン阻害剤；(46)スクアレン合成酵素阻  
 害剤；(47)ステロイド、例えば、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、酢酸  
 デオキシコルチコステロン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン(コルチゾール)、  
 プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、及びトリアム  
 シノロン；(48)TNF- 阻害剤、例えば、テニダップ；(49)トロンビン阻害剤、例えば、ヒ  
 ルジン；(50)血栓溶解剤、例えば、アニストレプラーゼ、レテプラーゼ、テネクテプラー  
 ゼ、組織プラスミノーゲン活性化因子(tPA)、組換え型tPA、ストレプトキナーゼ、ウロキ  
 ナーゼ、プロウロキナーゼ、及びアニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼ活性

10

20

30

40

50

化因子複合体(APSAC)；(51)トロンボキサン受容体拮抗剤、例えば、イフェトロバン；(52)トポイソメラーゼ阻害剤；(53)バソペプチダーゼ阻害剤(二重NEP-ACE阻害剤)、例えば、オマパトリラト及びゲモパトリラト；並びに(54)他の種々の薬剤、例えば、ヒドロキシウレア、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、及び金化合物。

【0199】

このような他の薬剤又は薬物は、本明細書に提供される化合物、例えば、単一のエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくはジアステレオマーの混合物を含む式I又はI'の化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグと同時に又は連続して、共通に用いられる経路及び量で投与することができる。本明細書に提供される化合物が、1種以上の他の薬剤と同時に用いられる場合、本明細書に提供される化合物に加えて、そのような他の薬剤を含む医薬組成物を利用することができるが、要求されるものではない。したがって、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書に提供される化合物に加えて、1種以上の他の活性成分又は治療薬を含むものを包含する。

10

【0200】

第2の活性成分に対する本明細書に提供される化合物の重量比は、変更することができ、各成分の有効量に依存するであろう。通常、各々の有効量が用いられるであろう。したがって、例えば、本明細書に提供されている化合物が、NSAIDと併用される場合、NSAIDに対する化合物の重量比は、約1,000:1～約1:1,000、又は約200:1～約1:200の範囲であり得る。本明細書に提供される化合物と他の活性成分との組合せも、一般的に上述した範囲内であるが、いずれの場合においても、各活性成分の有効量が用いられる。

20

【0201】

本明細書に提供される化合物は、当業者に周知の包装材料を利用して製造物として提供することができる。例えば、米国特許第5,323,907号、第5,052,558号、及び第5,033,252号を参照されたい。医薬包装材料の例を挙げると、選択された製剤並びに意図された投与様式及び治療に好適なブリスター包装、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ及び任意の包装材料があるが、これらに限定されない。

【0202】

医師によって使われるときに、活性成分の適切な量の対象への投与を単純化できるキットも本明細書に提供される。特定の実施態様において、本明細書に提供されるキットは、容器及び単一のエナンチオマー若しくはジアステレオマーの混合物を含む本明細書に提供される化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグの剤形を包含する。

30

【0203】

特定の実施態様において、キットは、本明細書中に記載される1種以上の他の治療薬を含む容器内に、単一のエナンチオマー若しくはジアステレオマーの混合物を含む本明細書に提供される化合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグの剤形を含む容器を包含する。

【0204】

本明細書に提供されるキットは、活性成分を投与するために用いるデバイスをさらに含むことができる。このようなデバイスの例を挙げると、シリンジ、ニードルレスインジェクタードリッパバッグ、パッチ、及び吸入器があるが、これらに限定されない。本明細書に提供されるキットは、活性成分の投与のためのコンドームを含むこともできる。

40

【0205】

本明細書に提供されるキットは、1種以上の活性成分を投与するために用いることができる医薬として許容し得るビヒクルをさらに含むことができる。例えば、活性成分が非経口投与のために再構成されなければならない固体の状態を提供される場合、キットは、活性成分を溶解し、非経口投与に好適な微粒子フリー無菌溶液を形成することができる好適なビヒクルの密封容器を含むことができる。医薬として許容し得るビヒクルの例を挙げると、以下があるが、これらに限定されない：水性ビヒクル、制限されないが、USP注射用水、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及

50



び塩化ナトリウム注射液、並びに乳酸リンゲル注射液など；水混和性ビヒクル、制限されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールなど；及び非水性ビヒクル、制限されないが、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、イソプロピルミリステート、及び安息香酸ベンジルなど。

【0206】

開示は、以下の非制限的な実施例によって、さらに理解されるであろう。

【実施例】

【0207】

本明細書では、これらの方法、スキーム、及び実施例に用いられる記号及び約束事は、特定の省略が具体的に定義されているかどうかに関わらず、現在の科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Society、又はJournal of Biological Chemistryにおいて使用されるものと一致する。具体的に、限定されるものではないが、以下の省略形を、実施例及び明細書の全体にわたって用いることができる：g（グラム）；mg（ミリグラム）；mL（ミリリットル）； $\mu$ L（マイクロリットル）；mM（ミリモラー）； $\mu$ M（マイクロモラー）；Hz（ヘルツ）；MHz（メガヘルツ）；mmol（ミリモル）；hr又はhrs（時間）；min（分）；MS（質量分析）；ESI（エレクトロスプレーイオン化）；TLC（薄層クロマトグラフィ）；HPLC（高圧液体クロマトグラフィ）；THF（テトラヒドロフラン）； $\text{CDCl}_3$ （重水素化クロロホルム）；DMSO（ジメチルスルホキシド）；DMSO- $\text{d}_6$ （重水素化ジメチルスルホキシド）；EtOAc（酢酸エチル）；MeOH（メタノール）；及びBoc（t-ブチルオキシカルボニル）。

【0208】

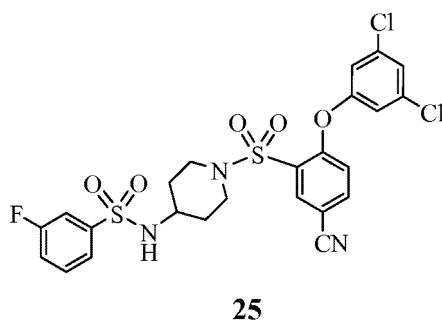
下記の実施例の全てについて、当業者に公知の標準的な後処理及び精製方法を利用できる。特に明記しない限り、すべての温度は、（摂氏）で表現される。すべての反応は、特に明記しない限り、室温で行われる。本明細書中に例示される合成方法論は、具体例により適用可能な化学作用を例証することを意図し、開示の範囲を示すものではない。

【0209】

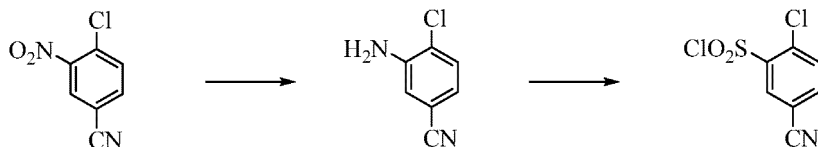
（実施例1）

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド(25)の製造)

【化11】



【化12】

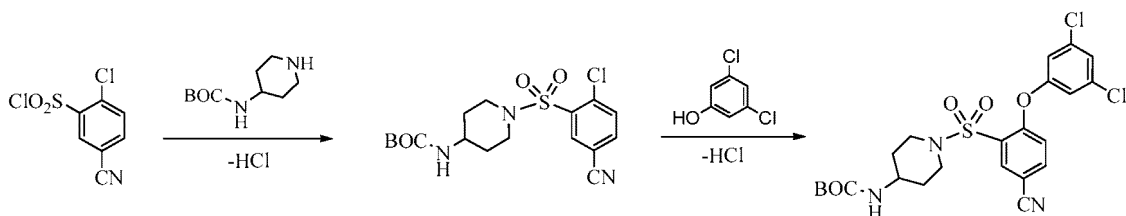


市販の4-クロロ-3-ベンゾニトリルを4部のTHFに溶解させた。1部の水を水酸化ナトリウム（3当量）と共に加え、45℃で一晩撹拌した。TLC（ヘキサン中25%EtOAc）により、反応の完了を確認した。THFを真空中で蒸発させると、生成物が沈殿した。白色固体を真空濾過により回収し、水で洗浄し、穏やかに加熱しながら真空オーブン中で乾燥させた（収率97.0%）。

## 【0210】

アニリン生成物を乳鉢及び乳棒ですりつぶし、11部のHClと4部の酢酸との混合物に溶解させた。別な容器で、50部の酢酸を、SO<sub>2</sub>ガスと共に、飽和するまで（重量で確認）撹拌した。HCl:酢酸:アニリン混合物を、10 のドライアイス/エタノール浴に置いた。亜硝酸ナトリウム(1.1当量)を最小限の量の水に溶解させ、温度が約-5 より上がらないようにしながら、該HCl:酢酸:アニリン混合物に滴加した。生じた混合物を45分間撹拌すると、ジアゾニウムイオンを形成した。塩化銅(I)(0.1当量)及び塩化銅(II)(0.25当量)を、該SO<sub>2</sub>/酢酸溶液に加え、30分間撹拌し、10 の氷浴で冷却した。該ジアゾニウム混合物を、温度を30 以下に維持しながら、塩化銅(I)/塩化銅(II)懸濁液に少量ずつ加えた。完全に合わせた後、気体の発生が止まるまで混合物を撹拌すると、暗緑色の溶液を形成した。次いで、混合物を、200部の氷水に、撹拌しながら氷が溶けるまでゆっくりと注いだ。生じた白色の沈殿物を真空濾過により回収し、水で洗浄した(収率72.9%)。

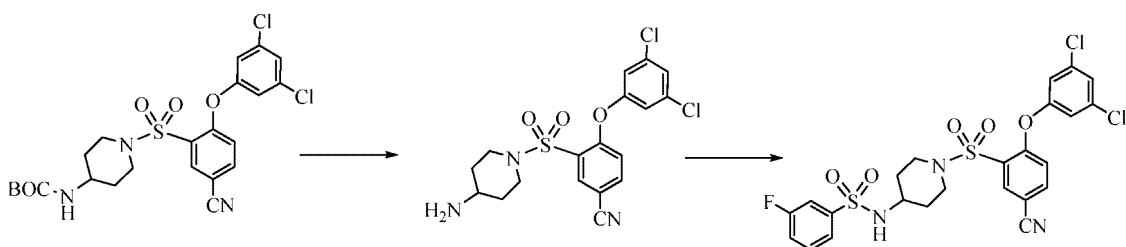
## 【化13】



## 【0211】

2-クロロ-5-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド(8.00 g)を、100 mlのTHFに溶解させ、N-BOC-4-アミノピペリジン(5.79 g)を加えた。6当量のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をゆっくりと加え、該混合物を室温で1時間撹拌した。3,5-ジクロロフェノール(11.06 g)及び18-クラウン-6(4.66 g)を加え、該反応物を還流状態で(75 )4日間撹拌した。該混合物を冷却して真空濾過し、濾液を真空中で濃縮し、塩化メチレンに再溶解させ、水と分配し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾液を真空中で濃縮し、塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルでトリチュレートし、真空濾過すると、黄色の粉末を与えた。該粉末をMeOHで再結晶すると、生成物を白色粉末として与えた(14.50 g, 87.3%)。

## 【化14】



## 【0212】

BOC-保護されたアミン(11.00 g)を塩化メチレン(40.0 mL)に懸濁させ、11.0 mlのトリフルオロ酢酸を加えた。該出発物質は、22時間の撹拌後に消費された(HPLCにより確認)。該混合物を真空中で濃縮し、生じた油を、3N NaOH (36.0 mL)の添加によりpH 7にした。白色の懸濁液を真空中で濾過(filted)し、固体をMeOHで再結晶すると、白色の粉末を与えた(6.51 g, 73.0%)。

## 【0213】

アミン出発物質、3-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリル(100 mg)を、3.0 mLの塩化メチレンに溶解させ、トリエチルアミン(0.042 mL, 1.3当量)を加え、続いて3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(58 mg, 1.3当量)を加えた。該出発物質は、TLC(50%EtOAc/ヘキサン)により確認して、3.5時間の撹

拌後に消費された。順相シリカゲルクロマトグラフィー(14%, 35% EtOAc/ヘキサン)により精製すると所望の生成物を与え、これをジイソプロプルーテルでトリチュレートし、真空濾過すると、白色粉末を与えた(61 mg, 44.5%)。

【化 1 5】

$^1\text{H}$  NMR

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 4.93 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.65 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 585.

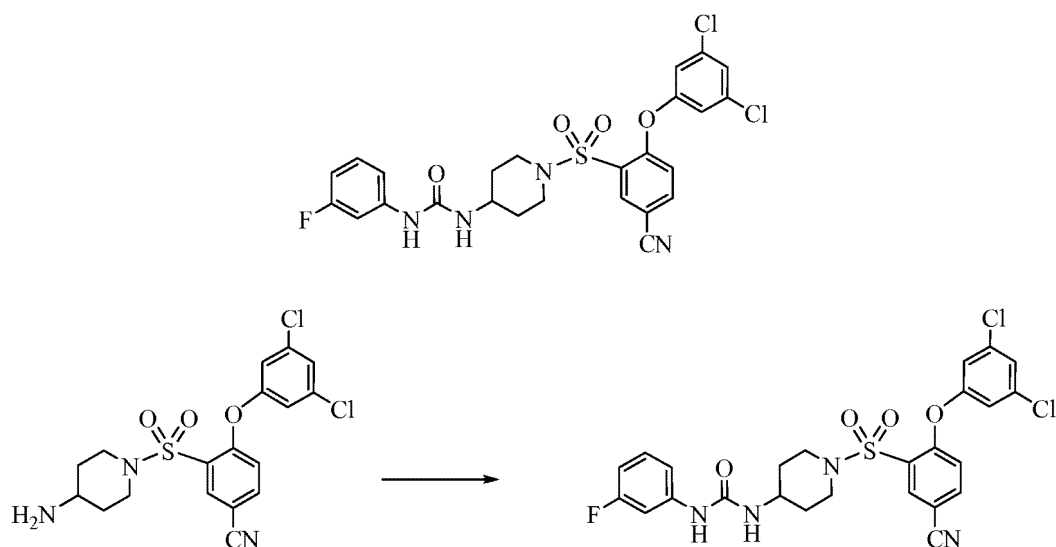
10

【 0 2 1 4 】

(実施例2)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア(4)の製造)

【化 1 6】



20

30

3-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリルを、実施例1の手順に従って製造した。最終生成物を、3-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリル(102 mg)の塩化メチレン(4.0 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.42 mL)を加え、続いて3-フルオロフェニルイソシアナートを加えることにより製造した。3時間攪拌後、TLC(50% EtOAc/ヘキサン)による確認により、出発物質は、消費された。4 mLのヘキサンを加え、生成物を真空濾過により回収し、1N HClで洗浄した。所望の生成物を、白色の粉末として得た(99 mg, 73.3%)。

【化 1 7】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.61 (s, 1H), 8.28 (d,

$J = 2$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.33 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3.61 (m, 3H), 2.96 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.40 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 564.

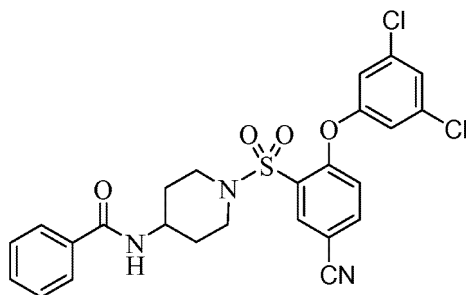
40

【 0 2 1 5 】

(実施例3)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド(1))

## 【化 1 8】



10

化合物1を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 1 9】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.98 ( $J = 7$  Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.62 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 531.

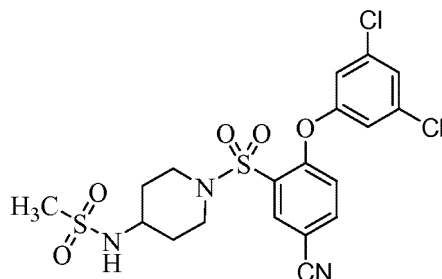
## 【 0 2 1 6】

(実施例4)

20

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド(3))

## 【化 2 0】



30

化合物3を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 2 1】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.63 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 505.

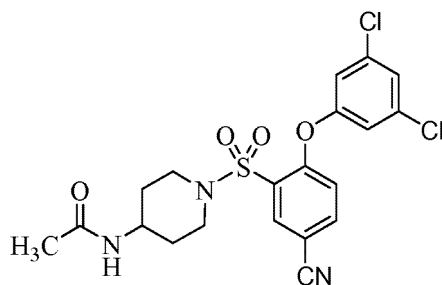
## 【 0 2 1 7】

40

(実施例5)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(5))

## 【化 2 2】



化合物5を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 2 3】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 2 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.77 (m, 5H), 1.36 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 469.

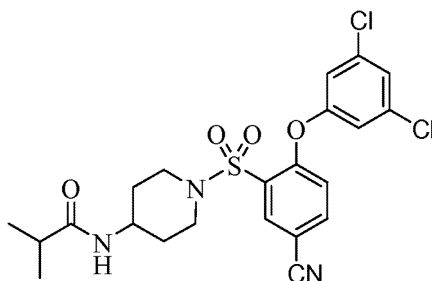
## 【 0 2 1 8】

(実施例6)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イソブチルアミド(6))

20

## 【化 2 4】



30

化合物6を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 2 5】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.25 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3.64 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.96 (d,  $J$  = 7 Hz, 6H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 497.

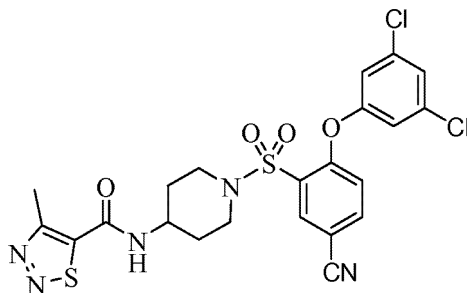
## 【 0 2 1 9】

(実施例7)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド(7))

40

## 【化 2 6】



10

化合物7を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 2 7】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.51 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 553.

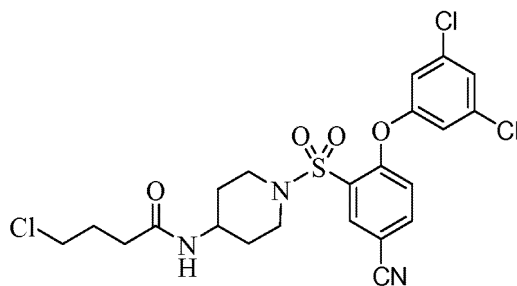
## 【 0 2 2 0】

(実施例8)

20

(4-クロロ-N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンアミド(8))

## 【化 2 8】



30

化合物8を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 2 9】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.37 (m, 2H).

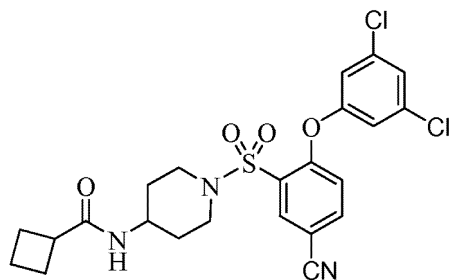
## 【 0 2 2 1】

(実施例9)

40

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド(9))

## 【化 3 0】



化合物9を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 3 1】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.35 (m, 2H).

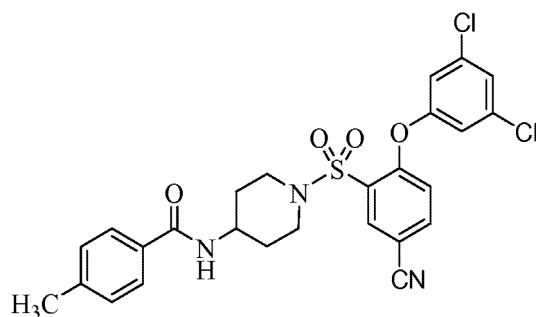
## 【 0 2 2 2】

(実施例10)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-メチルベンズアミド(10))

20

## 【化 3 2】



30

化合物10を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 3 3】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).

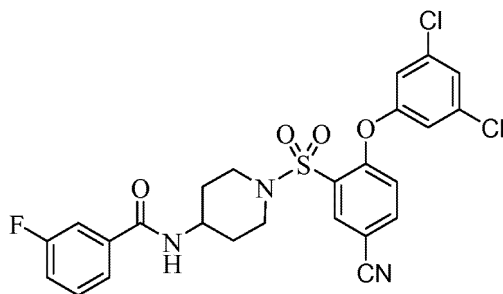
## 【 0 2 2 3】

(実施例11)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-フルオロベンズアミド (11))

40

## 【化 3 4】



化合物11を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 3 5】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.40 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.33 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).

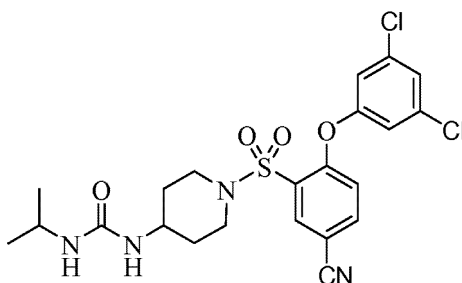
## 【 0 2 2 4】

(実施例12)

( 1 - (1 - (5 - シアノ - 2 - (3,5 - ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピルウレア (12) )

20

## 【化 3 6】



化合物12を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

30

## 【化 3 7】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.99 (d,  $J = 6$  Hz, 6H).

## 【 0 2 2 5】

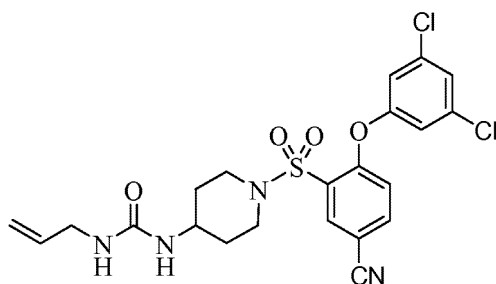
(実施例13)

( 1 - アリル - 3 - (1 - (5 - シアノ - 2 - (3,5 - ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル)ウレア (13) )

40



## 【化 3 8】



化合物13を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 3 9】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.61 (m, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.31 (m, 2H).

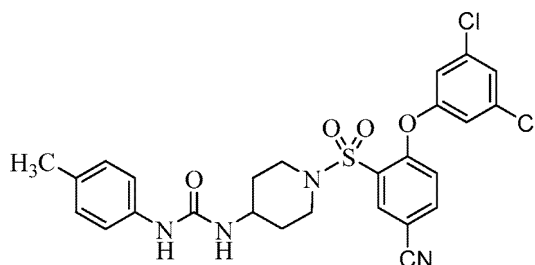
## 【 0 2 2 6】

(実施例14)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-*p*-トリルウレア(14))

20

## 【化 4 0】



30

化合物14を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 4 1】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.13 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3.60 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 560; MS (ESI- ion,  $m/z$ ): 558.

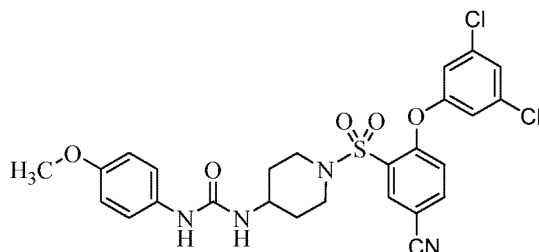
## 【 0 2 2 7】

(実施例15)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)ウレア(15))

40

## 【化 4 2】



化合物15を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 4 3】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J_1 = 7$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 2H), 6.79 (dd,  $J_1 = 7$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 2H), 6.08 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 576. MS (ESI- ion,  $m/z$ ): 574.

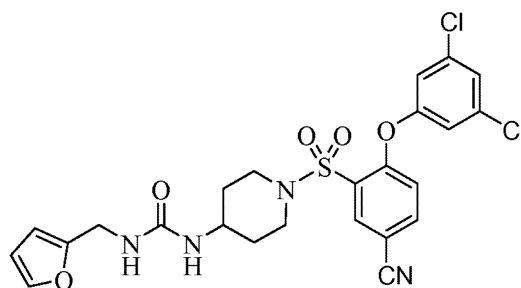
## 【 0 2 2 8】

(実施例16)

20

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(フラン-2-イルメチル)ウレア(16))

## 【化 4 4】



30

化合物16を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 4 5】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.98 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.54 (m, 3H), 2.91 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.31 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 550. MS (ESI- ion,  $m/z$ ): 548.

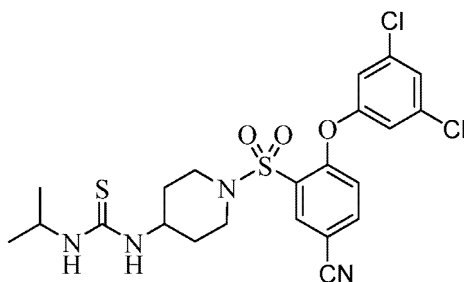
## 【 0 2 2 9】

40

(実施例17)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-イソプロピルチオウレア(17))

## 【化 4 6】



化合物17を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 4 7】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 7$  Hz, 6H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 529. MS (ESI- ion,  $m/z$ ): 525.

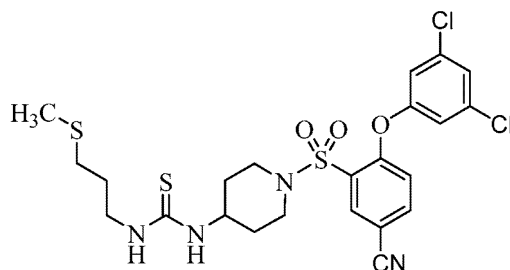
## 【 0 2 3 0】

(実施例18)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(3-(メチルチオ)プロピル)チオウレア(18))

20

## 【化 4 8】



化合物18を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

30

## 【化 4 9】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 6.20 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.57 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 573. MS (ESI- ion,  $m/z$ ): 572.

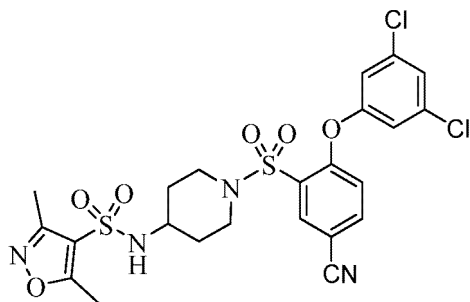
## 【 0 2 3 1】

(実施例19)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール-4-スルホンアミド(19))

40

## 【化 5 0】



10

化合物19を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 5 1】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). MS (ESI- ion,  $m/z$ ): 583.

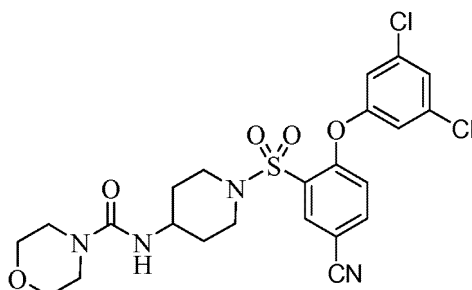
## 【 0 2 3 2】

(実施例20)

(N-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)モルホリン-4-カルボキサミド(20))

20

## 【化 5 2】



化合物20を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

30

## 【化 5 3】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.31 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.41 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 539.

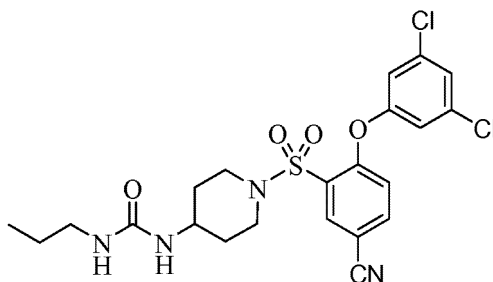
## 【 0 2 3 3】

(実施例21)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-プロピルウレア(21))

40

## 【化 5 4】



50

化合物21を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

【化 5 5】

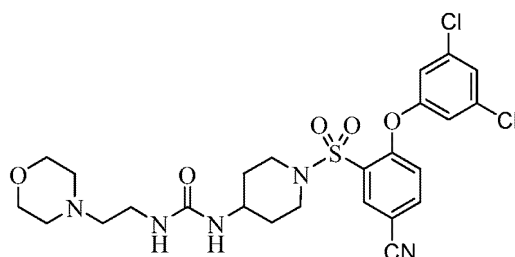
$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 5.83 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5.71 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.81 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 511.

【 0 2 3 4】

(実施例22)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-モルホリノエチル)ウレア(22))

【化 5 6】



化合物22を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

【化 5 7】

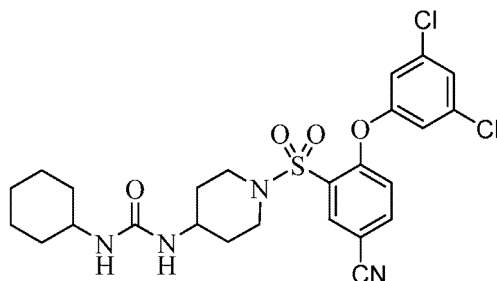
$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6.07 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5.62 (t,  $J$  = 5 Hz, 1H), 3.56 (m, 6H), 3.51 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.29 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 582.

【 0 2 3 5】

(実施例23)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルウレア(24))

【化 5 8】



化合物24を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

【化 5 9】

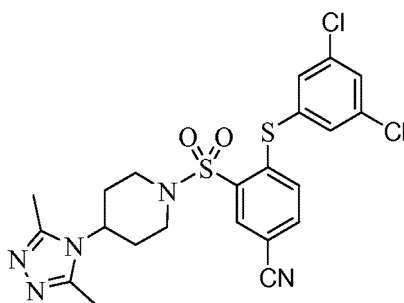
$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 2 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 5.74 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 8 Hz, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 552.

## 【 0 2 3 6 】

(実施例24)

(4-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-(4-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾニトリル(26))

【化 6 0】



10

化合物26を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

【化 6 1】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.29 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.84 (t,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 2 Hz, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.93 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 522.

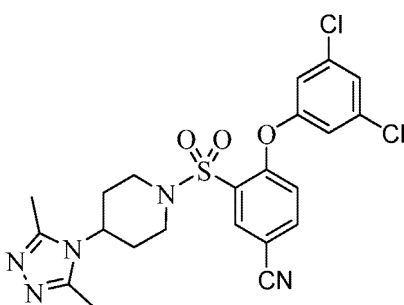
20

## 【 0 2 3 7 】

(実施例25)

(4-(3,5-ジクロロフェノキシ)-3-(4-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゾニトリル(27))

【化 6 2】



30

化合物27を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

【化 6 3】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.33 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.91 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 507.

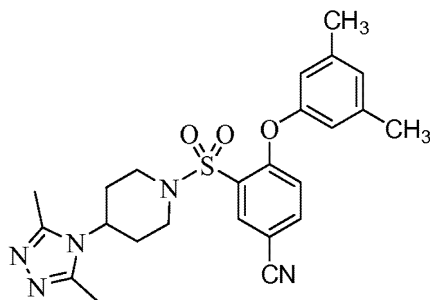
40

## 【 0 2 3 8 】

(実施例26)

(3-(4-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジメチルフェノキシ)ベンゾニトリル(28))

## 【化 6 4】



10

化合物28を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 6 5】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 466.

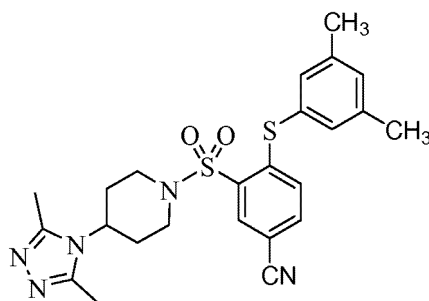
## 【 0 2 3 9】

(実施例27)

(3-(4-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジメチルフェニルチオ)ベンゾニトリル(29))

20

## 【化 6 6】



30

化合物29を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 6 7】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.94 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.33 (m, 12H), 2.04 (m, 2H), 1.94 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 482.

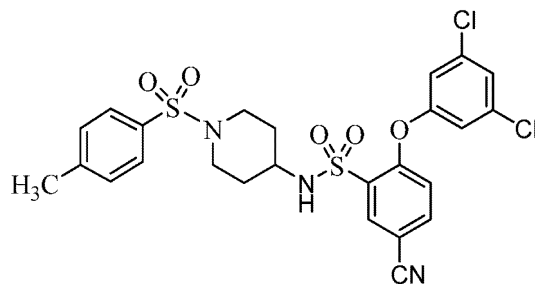
## 【 0 2 4 0】

(実施例28)

(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-N-(1-トシルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(30))

40

## 【化 6 8】



化合物30を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 6 9】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.22 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 5.11 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 482.

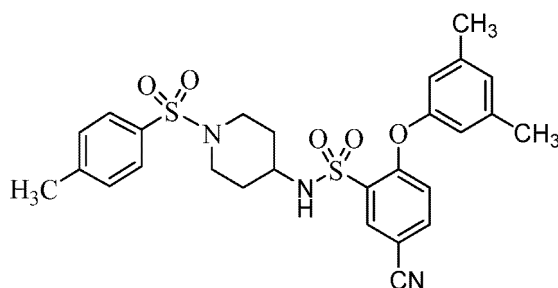
## 【 0 2 4 1】

(実施例29)

(5-シアノ-2-(3,5-ジメチルフェノキシ)-N-(1-トシルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(31))

20

## 【化 7 0】



30

化合物31を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 7 1】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.19 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.97 (dd,  $J_1$  = 8 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.61 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 540.

## 【 0 2 4 2】

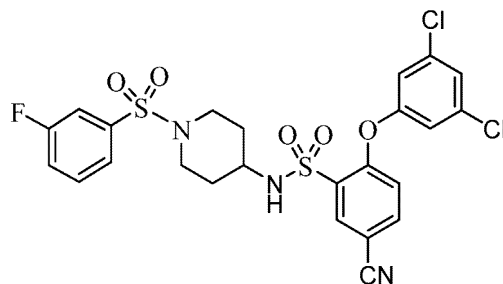
(実施例30)

(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-N-(1-(3-フルオロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(32))

40



## 【化 7 2】



化合物32を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 7 3】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 4.93 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.65 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 585.

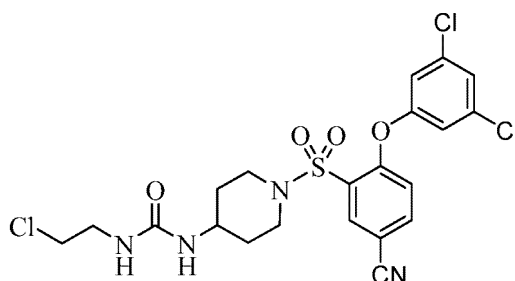
## 【 0 2 4 3】

(実施例31)

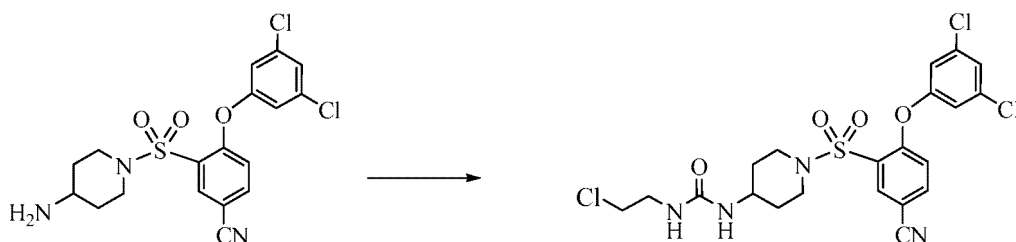
(1-(2-クロロエチル)-3-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ウレア(46)の製造)

20

## 【化 7 4】



30



3-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリルを、実施例1の手順に従って製造した。最終生成物を、3-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリル(1.00 g)をTHF(30 mL)に溶解させ、次いで炭酸カリウム(975mg, 3.0当量)を加え、次いで 2-クロロエチルイソシアナート(496mg, 2.0当量)を滴加して製造した。1時間攪拌後、出発物質は消費され(HPLCにより確認)、混合物を濾過して炭酸カリウムを除いた。得られた濾液を真空中で濃縮し、固体をジクロロメタン及びイソプロピルエーテルでトリチュレートし、濾過すると、白色粉末を得た(838mg, 収率67%, 純度97%)。

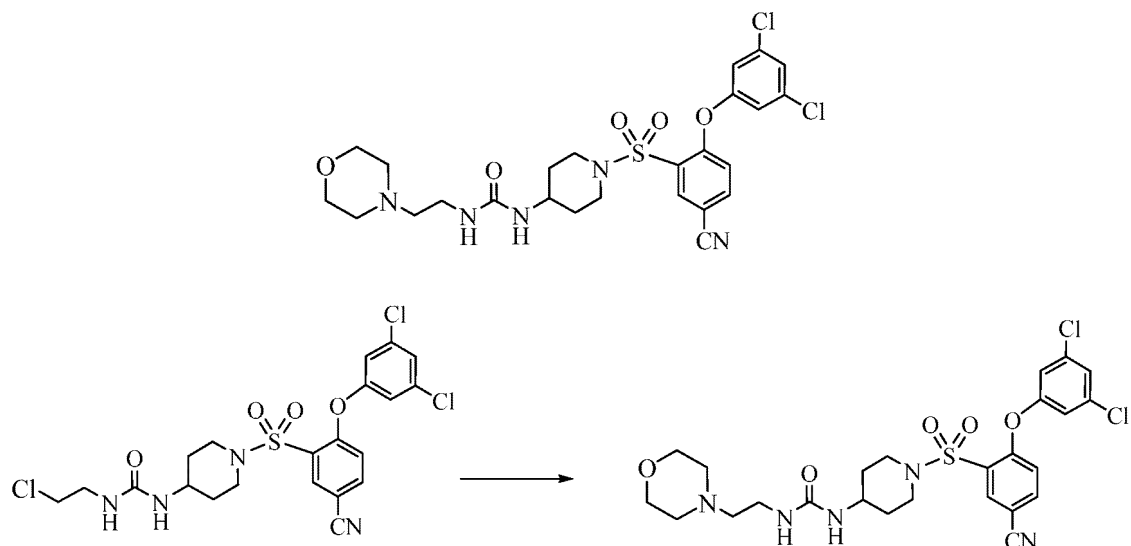
40

## 【 0 2 4 4】

(実施例32)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-モルホリノエチル)ウレア(22)の製造)

## 【化 7 5】



10

1-(2-クロロエチル)-3-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ウレア(838 mg)、炭酸カリウム(655mg, 3.0当量)、及びモルホリン(413mg, 3.0当量)を、アセトニトリル(25 mL)に溶解させ、還流加熱した。3時間後、反応は完了した(HPLCにより確認)。次いで、該混合物を真空中で濃縮し、固体をジクロロメタン及びイソプロピルエーテルでトリチュレートすると、白色粉末を得た。該粉末を熱アセトンに懸濁させ、氷浴中で冷却し、濾過し、水で洗浄すると、生成物を白色粉末として得た(601 mg, 収率65%, 純度97%)。

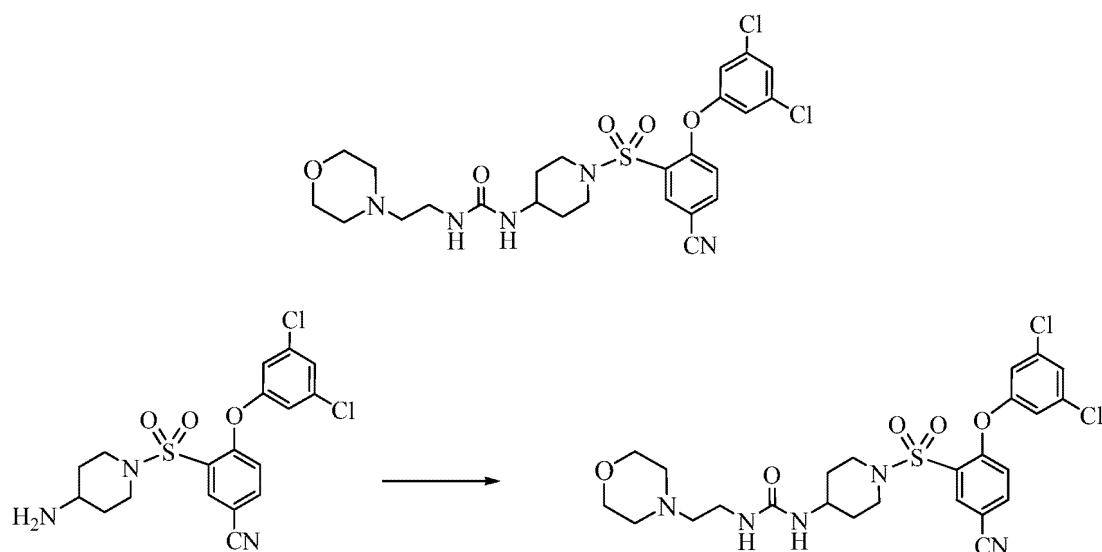
20

## 【 0 2 4 5】

(実施例33)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-モルホリノエチル)ウレア(22)の製造)

## 【化 7 6】



30

1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)-ピペリジン-4-イル)-3-(2-モルホリノエチル)ウレア(22)を、実施例32の方法の代替法として、以下の方法に従って製造する。実施例1に従って製造した3-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(3,5-ジクロロフェノキシ)-ベンゾニトリル(1.002 g)、及びカルボニルジイミダゾール(420mg, 1.1当量)をTHF(15 mL)中で合わせ、室温で撹拌した。5時間後、出発物質は消費された(HPLCにより確認)。4-(2-アミノエチル)モルホリン(512mg, 2.0当量)を加え、該混合

40

50

物を19時間撈拌した。真空中で濃縮すると白色固体を与え、これをジクロロメタンに再懸濁させ、水と分配し、水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、白色固体が生じた。イソプロピルエーテルでトリチュレートすると、HPLCによる純度が96%である生成物が生じた。該粉末を最小限の量の熱メタノールに懸濁させ、60℃で30分間撈拌し、氷浴で冷却し、真空濾過すると、生成物を白色粉末として得た(831 mg, 収率60.7%, 純度98%)。

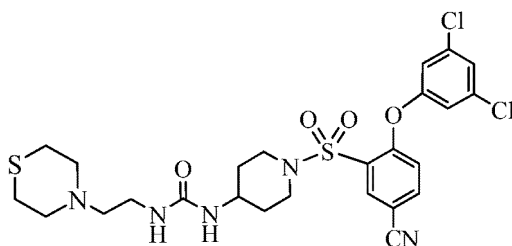
【0246】

(実施例34)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-チオモルホリノエチル)ウレア(47))

10

【化77】



化合物47を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

20

【化78】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J_1$  = 7 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 1 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 2 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.11 (t,  $J_1$  =  $J_2$  = 9 Hz, 2H), 3.58 (m, 5H), 3.48 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.41 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 599.

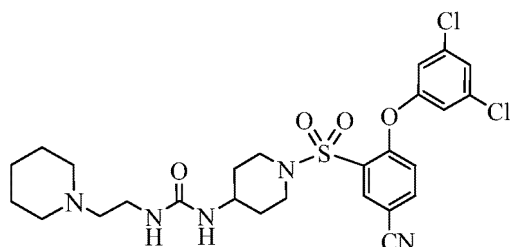
【0247】

(実施例35)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ウレア(48))

30

【化79】



化合物48を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

40

【化80】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.56 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J_1$  = 8 Hz,  $J_2$  = 2 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 2 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.11 (t,  $J_1$  =  $J_2$  = 9 Hz, 2H), 3.54 (m, 5H), 3.46 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.89 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 580.

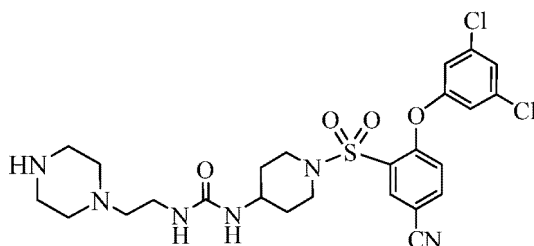
【0248】

(実施例36)

50

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ウレア(49))

【化 8 1】



10

化合物49を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

【化 8 2】

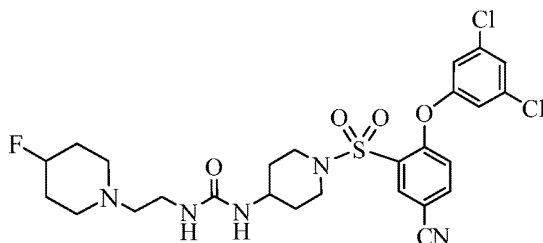
$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J_1 = J_2 = 1$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.11 (t,  $J_1 = J_2 = 9$  Hz, 2H), 3.55 (m, 5H), 2.90 (m, 3H), 2.62 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 581.

【 0 2 4 9 】

(実施例37)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)エチル)ウレア(50))

【化 8 3】



30

化合物50を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

【化 8 4】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J_1 = J_2 = 1$  Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.32 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.37 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.41 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 598.

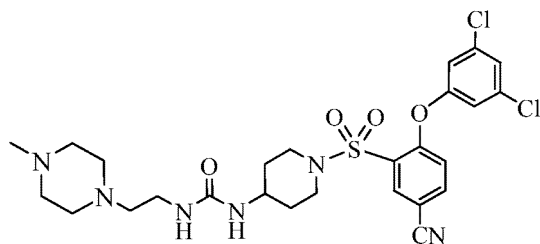
【 0 2 5 0 】

(実施例38)

(1-(1-(5-シアノ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ウレア(51))

40

## 【化 8 5】



化合物51を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 8 6】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J_1 = 7$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.32 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.11 (t,  $J_1 = J_2 = 8$  Hz, 2H), 3.56 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 3.39 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 596.

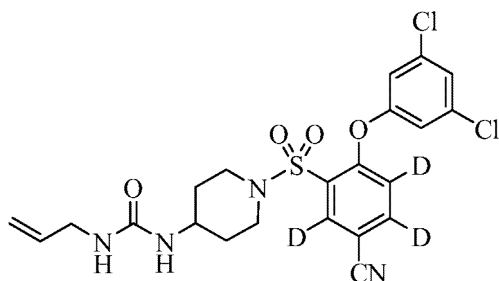
## 【 0 2 5 1】

(実施例39)

(1-アリル-3-(1-(5-シアノ-3,4,6-トリジューテロ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ウレア(53))

20

## 【化 8 7】



30

化合物54を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

## 【化 8 8】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.54 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.96 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.86 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.32 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 534.

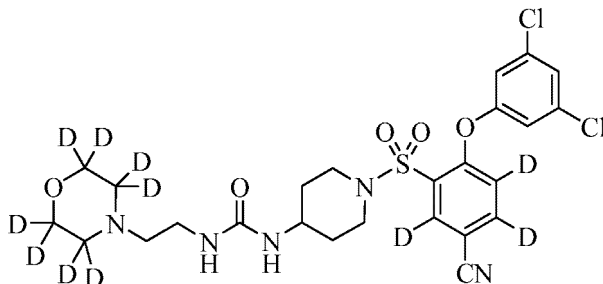
## 【 0 2 5 2】

(実施例40)

(1-(1-(5-シアノ-3,4,6-トリジューテロ-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(2-(2,2,3,3,5,5,6,6-オクタジューテロ-モルホリノ)エチル)ウレア(54))

40

## 【化 8 9】



化合物53を、本明細書に記載の方法に従って製造した。

10

## 【化 9 0】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.35 (s, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.14 (t,  $J_1 = J_2 = 8$  Hz, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.40 (m, 2H). MS (ESI+ ion,  $m/z$ ): 593.

## 【 0 2 5 3】

(実施例41)

(CCR3レセプター結合アッセイ)

細胞をPBSで一度洗浄し、結合バッファー (25mM HEPES pH 7.6、5mM  $\text{MgCl}_2$ 、1mM  $\text{CaCl}_2$ 、0.5% BSA、0.1%  $\text{NaN}_3$ ) に再懸濁した。100mLの細胞懸濁液 ( $2 \times 10^5$  細胞/ウェル) 及び0.1nM [ $^{125}\text{I}$ ]-標識化ヒトエオタキシン/CCL11 (2000Ci/mmol比放射能) を、96ウェルU底ポリプロピレンプレートに混合し、結合反応のために室温で、60分間インキュベートした。その後、細胞懸濁液を濾過プレート (#MAFB、Millipore社製) に移し、0.5M NaClを含む結合バッファーで3回洗浄し、シンチラントを加え、放射能活性をTopCount (Packard社製) で計数した。非特異的結合の決定のために、細胞懸濁液及び [ $^{125}\text{I}$ ]-標識化ヒトエオタキシン/CCL11を、500nMの未標識ヒトエオタキシン/CCL11の存在下でインキュベートした。Iinoらの文献, 「カニクイザルのCCケモカインレセプターCCR3の分子クローニング及び機能特性 (Molecular cloning and functional characterization of cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) CC chemokine receptor, CCR3)」 Cytokine 2002, 19, 276-286

20

30

を参照されたい。

## 【 0 2 5 4】

生物学的結果を表1にまとめた。Aは50nM以下の値を表す; Bは50nMよりも大きく500nM以下の値を表す; Cは500nMよりも大きく5  $\mu\text{M}$ 以下の値を表す; Dは5  $\mu\text{M}$ よりも大きい値を表す。

【表 1】

表 1

化合物番号	K <sub>i</sub>	化合物番号	K <sub>i</sub>
1	--	2	D
3	--	4	--
5	--	6	--
7	--	8	--
9	--	10	--
11	--	12	--
13	--	14	--
15	--	16	--
17	--	18	--
19	--	20	--
21	--	22	A
23	C	24	--
25	B	26	--
27	--	28	--
29	--	30	B
31	D	32	D
33	B	34	D
35	D	36	B
37	D	38	B
39	D	40	--
41	--	42	--
43	--	44	B

10

20

30

40

化合物番号	K <sub>i</sub>	化合物番号	K <sub>i</sub>
45	C	46	--
47	A	48	A
49	A	50	A
51	A	52	C
53	A	54	A

10

\* \* \* \* \*

## 【 0 2 5 5 】

(実施例42)

(hERGレセプター結合アッセイ)

ヒトエーテル・ア・ゴーゴ関連遺伝子(hERG)との相互作用に関する化合物のミディアムスループットスクリーニング(Medium throughput screening)を、<sup>125</sup>I-標識ペプチド BeKm-1を使用する平衡解離アッセイを改良して実施した。BeKm-1は、中央アジアサソリ、バサス・エウペウス(Buthus eupeus)由来のサソリ毒であり、hERGチャネルを選択的に遮断する。Angelo, K.らの文献2003, Pflugers Arch.-Eur. J. Physiol., 447: 55-63; Chiu, P JS,らの文献、J. Pharmacol. Sci., 2004, 95: 311-319。トランスフェクトされたhERGチャネルを含むHEK-293細胞から単離された膜調合物(hERG K<sup>+</sup> Channel Membrane Target Systems(商標); カタログ番号RBHERGM400UA)(Perkin Elmer社製、ボストン、マサチューセッツ州)を、最終濃度1:150 v/vでアッセイバッファーAに懸濁させた。スクリーニング用の化合物、及び非放射性標識BeKm-1、並びに<sup>125</sup>I-BeKm-1放射性リガンド(Perkin Elmer社製; カタログ番号NEX-412; 比放射能 2,200 Ci/mmol)もバッファーAに再構成した。アッセイの成分を、下記の比率で、96ウェル丸底ポリプロピレンプレート中でインキュベートした:

20

25 µlの適切な濃度の化合物

30

25 µlの0.8 nMの放射性標識BeKm-1(最終濃度0.1 nM)

150 µlの膜調合物。

## 【 0 2 5 6 】

アッセイを室温で1時間振盪しながらインキュベートした。その後、ウェルの内容物を96ウェル濾過プレート(GF/Cマルチウェルプレート(MultiScreen(商標) HTS; Millipore社製、290コンコードロード、ビレリカ、マサチューセッツ州01821 USA; カタログ番号MSFB N6B-XX、0.3% ポリエチレンイミンに予備浸漬; Acros Organics社製、ニュージャージー州; カタログ番号178571000)に移した。未結合の放射能を除き、膜を、真空下で氷冷バッファーBで4回洗浄した。プレートを風乾させ、結合した放射能を、Packard Top-Count NXT(商標)マイクロプレートシンチレーション・ルミネセンスカウンター(Packard Instrument社製、ダウナーズグローブ、イリノイ州)で計測した。平衡解離を分析し、IC<sub>50</sub>及び/又はK<sub>i</sub>値を、GraphPad Prism 4(商標)ソフトウェア(GraphPad Software社製、サンディエゴ、カリフォルニア州)を使用して計算した。

40

アッセイバッファーA: (20 nM Hepes (MP Biomedicals社製、; 29525 ファウンテンパークウェイ、ソロン、オハイオ州、441389; カタログ番号1688449)水溶液、pH 7.2、1M Tris (Fisher Chemicals社製、フェアローン、ニュージャージー州、07410; カタログ番号BP-1757-500)含有; 100 µM KCl (Fisher Chemicals社製、カタログ番号BP-366-500); 0.1% BSA(Sigma Aldrich社製、3050、スプルースストリート、セントルイス、ミズーリ州63103; カタログ番号A3059)。

アッセイバッファーB: 20 mM Tris HCl、pH 7.3; 150 mM NaCl (Fisher Chemicals社製;

50



カタログ番号S78449)。

【 0 2 5 7 】

hERG結合アッセイの結果を表2にまとめるが、Aは測定される活性が全くない(すなわち、100  $\mu$ Mを超える値)ことを表し、Bは10  $\mu$ Mを超えるが100  $\mu$ M未満の値を表し、Cは10  $\mu$ M未満の値を表す。

【表 2】

表 2

化合物番号	K <sub>i</sub>	化合物番号	K <sub>i</sub>
2	A	5	A
8	A	10	A
11	A	12	A
13	A	16	A
17	A	18	A
25	A	30	A
33	A	36	B
38	A	52	A

10

20

【 0 2 5 8 】

本明細書に与えられる化合物は、公知のCCR3アンタゴニストの多くがhERG結合アッセイにおいて10  $\mu$ M未満のK<sub>i</sub>値を有するのに比べて、改善されたhERGプロファイルを有する。

【 0 2 5 9 】

先に記載された実施例は、当業者に完全な開示及び特許請求された実施態様の製造及び使用方法の説明を与えるように提供され、本明細書に開示されたものの範囲を制限しないものとする。当業者にとって自明である変更態様は、以下の特許請求の範囲内であるものとする。本明細書中に引用された全ての刊行物、特許、又は特許出願は、各刊行物、特許、又は特許出願が引用により本明細書中に取り込まれることを具体的かつ個別に示したように、本明細書中に引用により取り込まれている。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/4525	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/4525	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
			A 6 1 K	9/48	
			A 6 1 K	9/08	

(72)発明者 ジャレド アンドレウ フォルレストル

アメリカ合衆国 コロンビア州 8 0 1 0 8 カストレ ロクク コウントルイ クルブ パルク  
ワイ 9 6 8

(72)発明者 ガルレット トホマス ポテル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 3 7 4 レドランドス メアドウブロク レーン 1

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2008-509910(JP,A)  
特表2006-523627(JP,A)  
国際公開第2003/022277(WO,A1)  
国際公開第2003/037271(WO,A1)  
国際公開第2007/029629(WO,A1)  
国際公開第2010/123956(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)  
CAplus/REGISTRY(STN)