

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年7月5日 (2012.7.5)

【公表番号】特表2010-528050(P2010-528050A)

【公表日】平成22年8月19日 (2010.8.19)

【年通号数】公開・登録公報2010-033

【出願番号】特願2010-509563(P2010-509563)

【国際特許分類】

C 07 D 495/04 (2006.01)

A 61 K 31/4365 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 5/14 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 19/00 (2006.01)

A 61 P 21/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 37/00 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 495/04 1 0 5 A

C 07 D 495/04 C S P

A 61 K 31/4365

A 61 K 45/00

A 61 P 3/06

A 61 P 3/10

A 61 P 5/14

A 61 P 11/00

A 61 P 19/00

A 61 P 21/00

A 61 P 25/00 1 0 1

A 61 P 25/28

A 61 P 25/16

A 61 P 25/14

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 P 37/00

A 61 P 13/12

A 61 P 7/02

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月20日 (2011.5.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

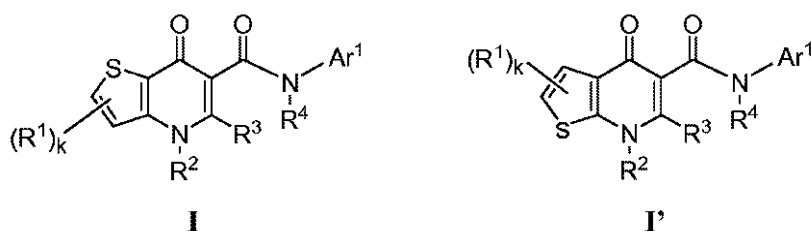
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I もしくは式 I' の化合物

【化 38】



またはその薬学的に受容可能な塩であり、式中：

Ar¹ は窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の芳香族単環式の環であって、該環は必要に応じて、5 ~ 12 員の単環または二環の、芳香族の、部分的に不飽和の、または飽和の環に縮合されており、ここで各々の環は、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、Ar¹ は各々独立して -WR^W から選択される m 個の置換基を有しており；

W は結合または必要に応じて置換されている C₁ - C₆ アルキリデン鎖であって、W の最大 2 個のメチレン単位が必要に応じてかつ独立して、O、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR'-、-CONR'NR'-、-CO₂-、-OCO-、-NR'CO₂-、-O-、-NR'CONR'-、-C(O)NR'-、-OCONR'-、-NR'NR'、-NR'NR'CO-、-NR'CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR'-、-SO₂NR'-、NR'SO₂-、または -NR'SO₂NR'- によって置換されており；

R^W は独立して R'、ハロ、シアノ、CF₃、CHF₂、OCHF₂、Me、Et、CH(Me)₂、CHMeEt、n-プロピル、t-ブチル、OH、OMe、OEt、OPh、O-フルオロフェニル、O-ジフルオロフェニル、O-メトキシフェニル、O-トリル、O-ベンジル、SMe、SCF₃、SCHF₂、SEt、CH₂CN、NH₂、NHMe、N(Me)₂、NHEt、N(Et)₂、C(O)CH₃、C(O)Ph、C(O)NH₂、SPh、SO₂-(アミノ-ピリジル)、SO₂NH₂、SO₂Ph、SO₂NHPh、SO₂-N-モルホリノ、SO₂-N-ピロリジル、N-ピロリル、N-モルホリノ、1-ピペリジル、フェニル、ベンジル、(シクロヘキシル-メチルアミノ)メチル、4-メチル-2,4-ジヒドロ-ピラゾール-3-オン-2-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、フラン-2-イル、4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル、3-(4'-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル、NHC(O)Me、NHC(O)Et、NHC(O)Ph、または NHSO₂Me であり；

m は 0 ~ 5 であり；

k は 0 ~ 2 であり；

各々の R¹ は独立して -X-R^X であり；

X は結合であるかまたは必要に応じて置換されている C₁ - C₆ アルキリデン鎖であって、ここで X の最大 2 個のメチレン単位が必要に応じてかつ独立して -CO-、-CS-、-COCO-、-CONR'-、-CONR'NR'-、-CO₂-、-OCO-、-NR'CO₂-、-O-、-NR'CONR'-、-OCONR'-、-NR'NR'、-NR'NR'CO-、-NR'CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR'-、-SO₂NR'-、NR'SO₂-、または -NR'SO₂NR'- によって置換されてお

り；

R^X は独立して、 R' 、ハロ、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、または OCF_3 であり；

R^2 は水素であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は水素または必要に応じて $-X-R^X$ で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；

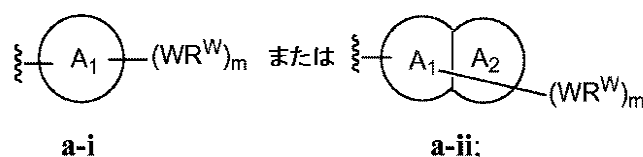
R' は独立して水素、あるいは C_{1-8} 脂肪族基、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式の環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環式の環系から選択される必要に応じて置換されている基から選択され；あるいは R' の 2 つの出現がそれらが結合される原子と一緒に、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 3 ~ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式もしくは二環式の環を形成する、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

Ar^1 が：

【化 39】



から選択され、式中、環 A_1 が窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有している 5 ~ 6 員の芳香族単環式の環であるか；または

A_1 および A_2 が一緒になって、8 ~ 14 員の芳香族、二環式または三環式の芳香族環であって、ここで各々の環が、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A_1 が、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有している必要に応じて置換されている 6 員の芳香族環であり、該ヘテロ原子が窒素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A_1 が、必要に応じて置換されているフェニルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

A_2 が、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有している必要に応じて置換されている 6 員の芳香族環である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

A_2 が、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有している必要に応じて置換されている 5 員の芳香族環である、請求項 2 に記載の化合物。

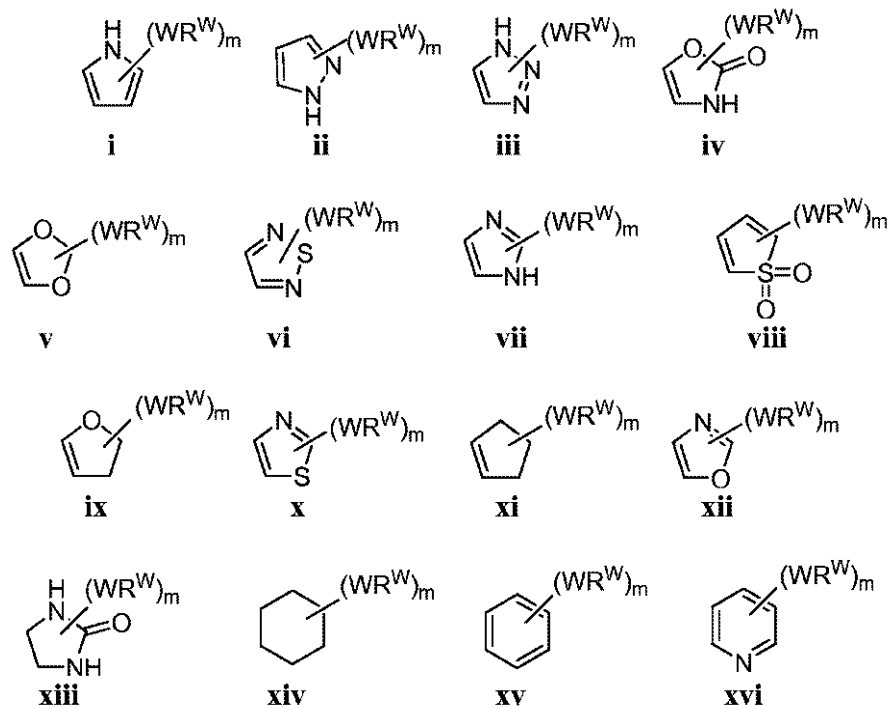
【請求項 7】

A_2 が、1 ~ 2 個の窒素原子を有している 5 員の芳香族環である、請求項 2 に記載の化合物。

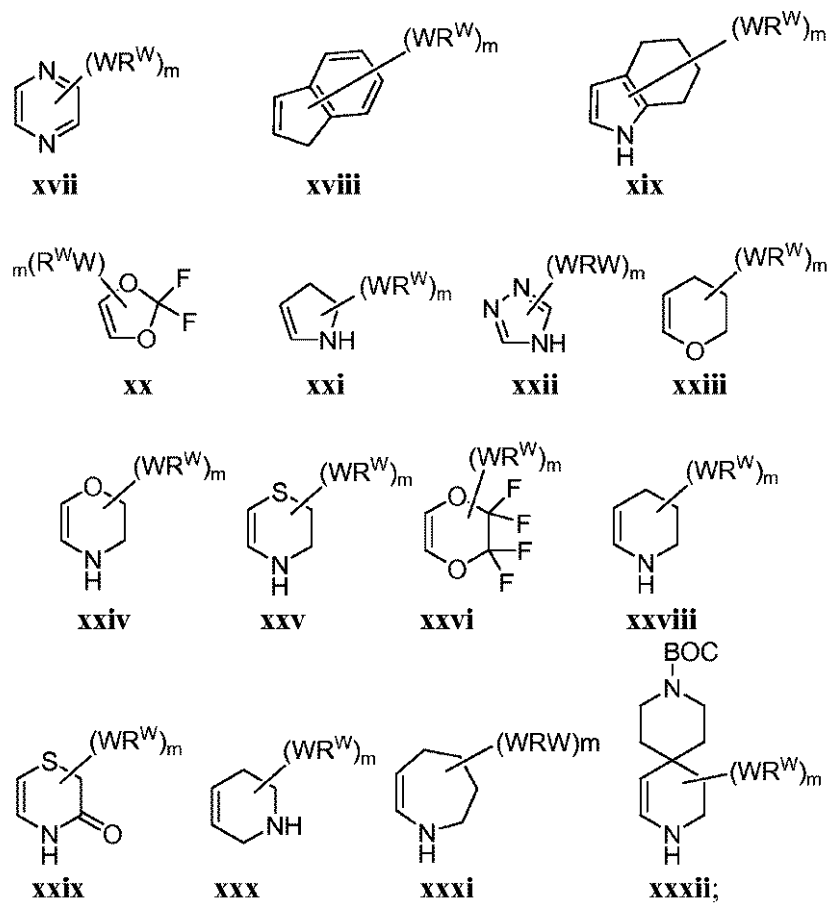
【請求項 8】

A_2 が：

【化 4 0】



【化 4 1】



から選択され、環 A_2 が 2 つの隣接する環原子を通じて環 A_1 に縮合される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 および R^4 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

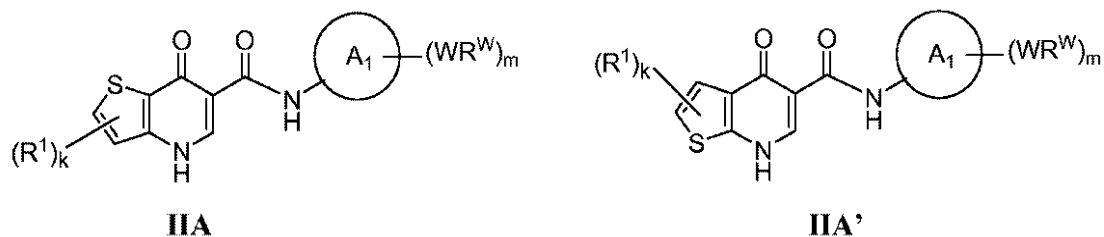
【請求項 10】

R^1 が水素である、請求項 9 に記載の化合物。

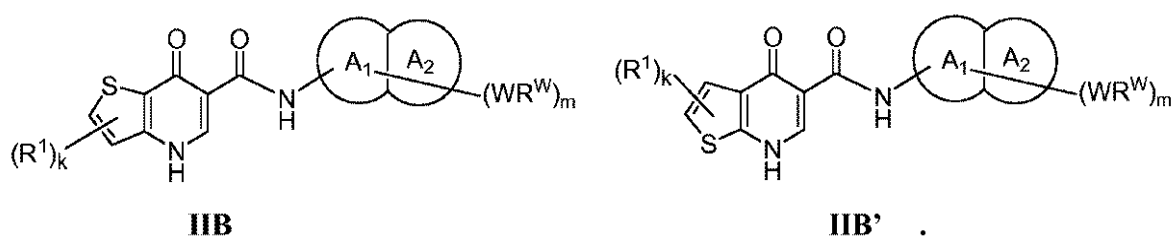
【請求項 11】

前記化合物が式 IIA、式 IIA'、式 IIB、または式 IIB'：

【化 42】



【化 43】

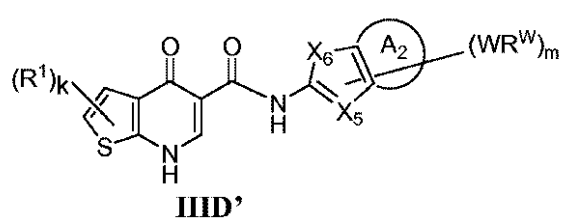
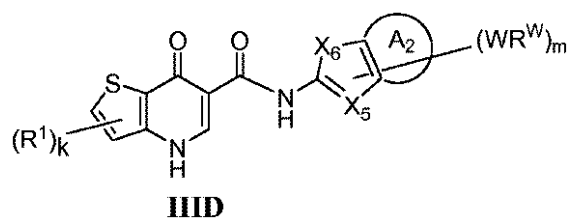
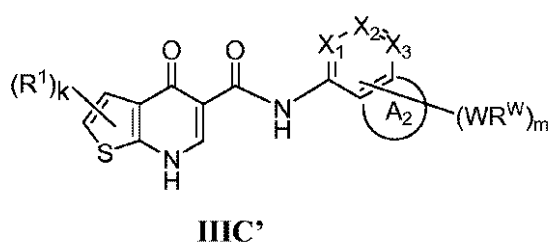
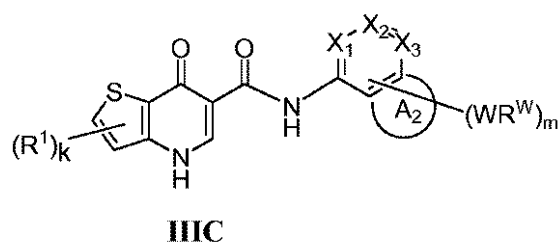
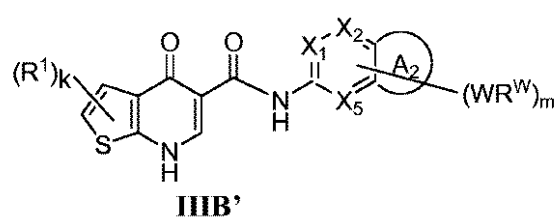
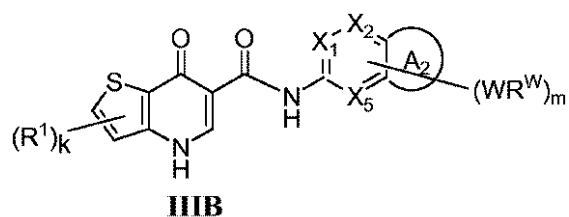
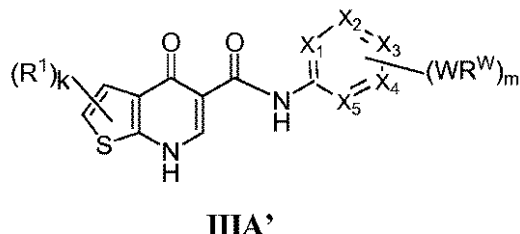
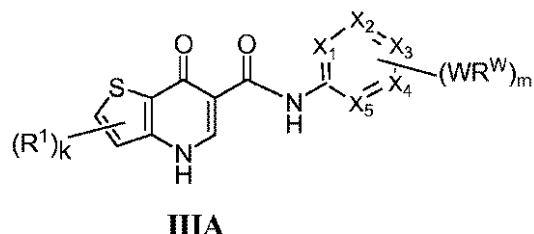


を有する、請求項 2 に記載の化合物。

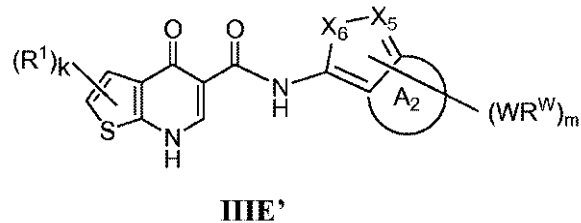
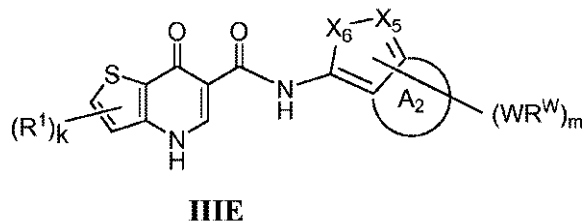
【請求項 12】

前記化合物が式 IIIIA、式 IIIIA'、式 IIIB、式 IIIB'、式 IIIC、式 IIIC'、式 IIID、式 IIID'、式 IIIE、または式 IIIE'：

【化 4 4】



【化 4 5】



を有し、式中：

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 の各々が C H または N から独立して選択され；かつ X_6 が O、S、または N R' である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

式 IIIA または式 IIIA' における X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 の各々が C H である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

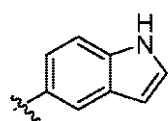
X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 が式 IIIA または式 IIIA' の化合物中で一緒になって、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルから選択される必要に応じて置

換されている環である、請求項 1 2 に記載の化合物。

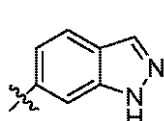
【請求項 1 5】

X_1 、 X_2 、 X_3 、または X_5 が式 I I I B、式 I I I B'、式 I I I C、または式 I I I C'、式 I I I D、式 I I I D' の化合物における環 A_2 と一緒になって、以下：

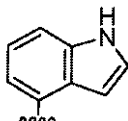
【化 4 6】



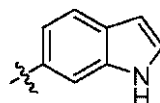
b-i



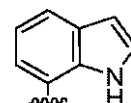
b-ii



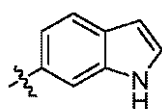
b-iii



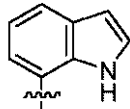
b-iv



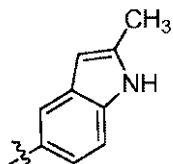
b-v



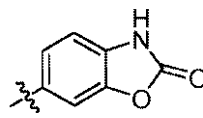
b-vi



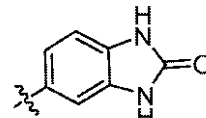
b-vii



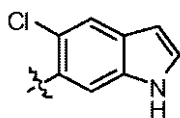
b-viii



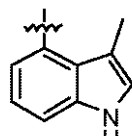
b-ix



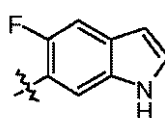
b-x



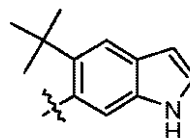
b-xi



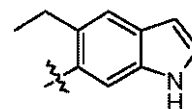
b-xii



b-xiii

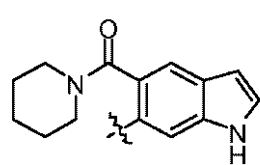
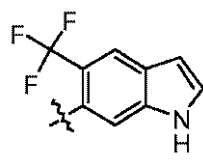
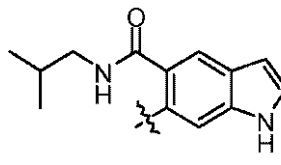
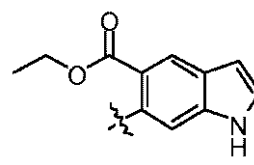
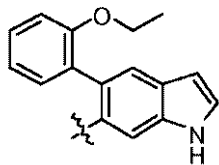
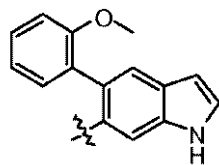
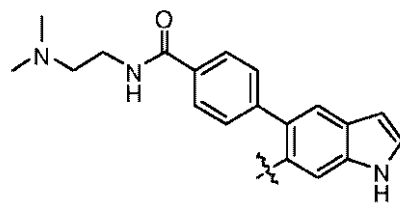
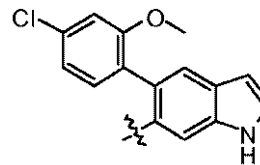
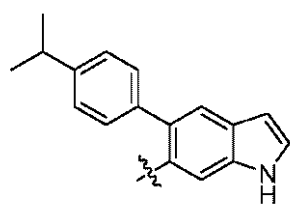
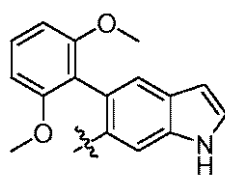
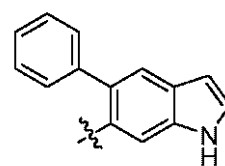
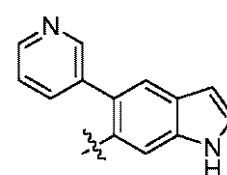
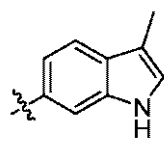
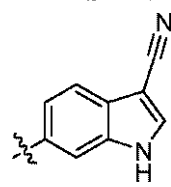
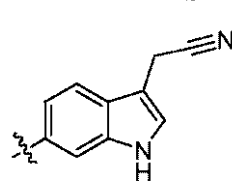
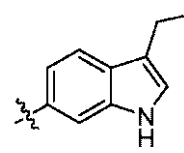
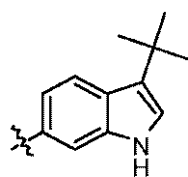
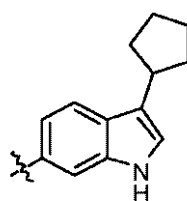
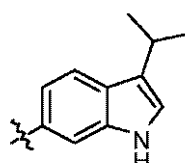
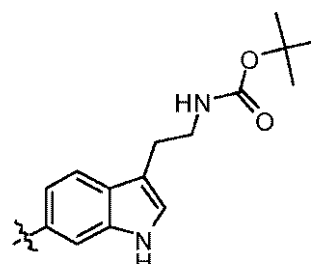


b-xiv

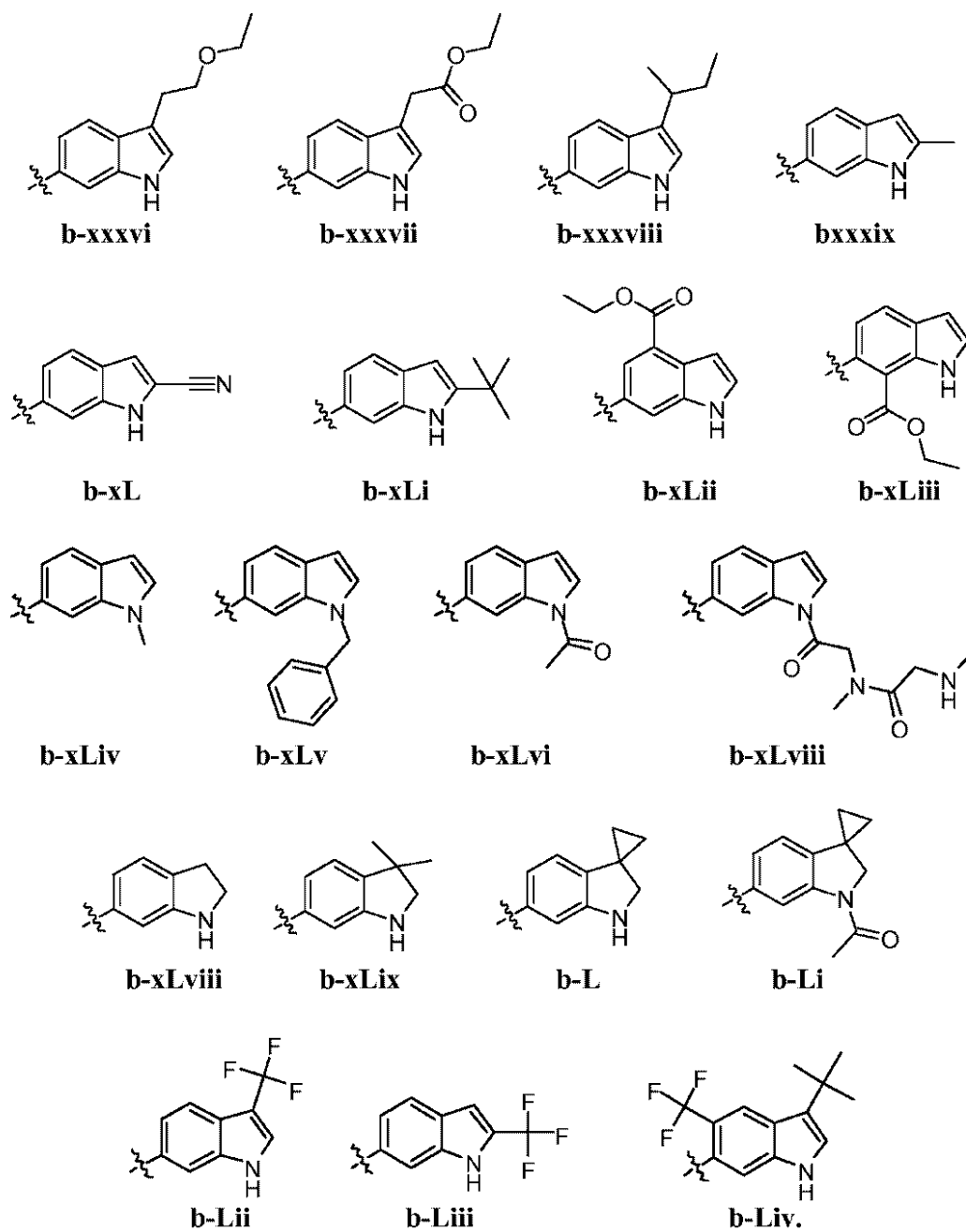


b-xv

【化 4 7】

**b-xvi****b-xvii****b-xviii****b-xix****b-xx****b-xxi****b-xxii****b-xxiii****b-xxiv****b-xxv****b-xxvi****b-xxvii****b-xxviii****b-xxix****b-xxx****b-xxxi****b-xxxii****b-xxxiii****b-xxxiv****b-xxxv**

【化 4 8】

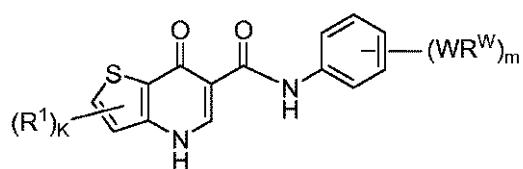


から選択される必要に応じて置換されている環である、
請求項 1 2 に記載の化合物。

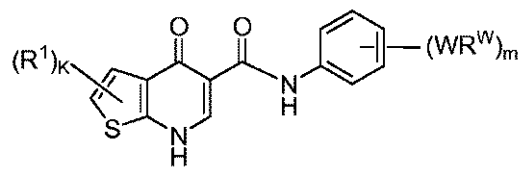
【請求項 1 6】

前記化合物が、式 I V A、式 I V A'、式 I V B、式 I V B'、式 I V C、または式 I V C'；

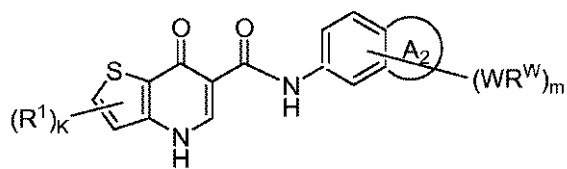
【化 4 9】



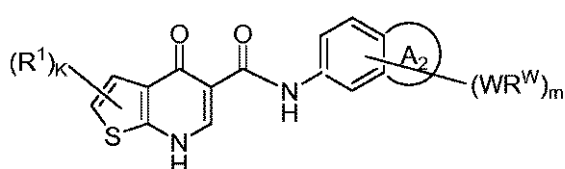
IVA



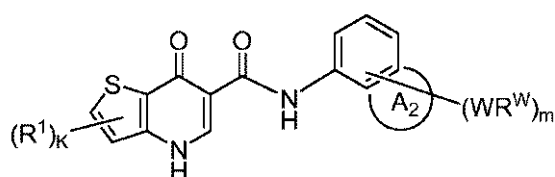
IVA'.



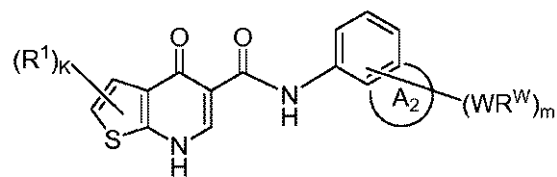
IVB



IVB'.



IVC



IVC'.

を有する、請求項 2 に記載の化合物。

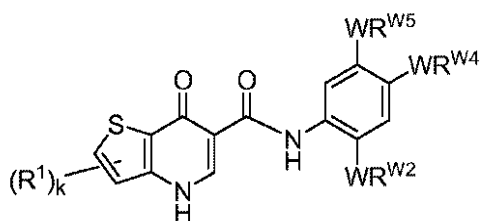
【請求項 1 7】

環 A_2 が、O、S または N から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている、飽和、不飽和、または芳香族の 5 ~ 7 員の環である、請求項 1 6 に記載の化合物。

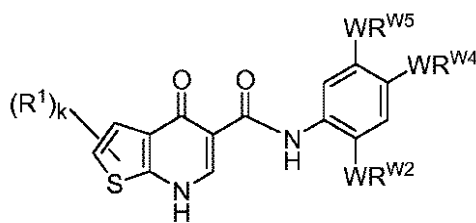
【請求項 1 8】

前記化合物が式 VA - 1 または式 VA - 1' :

【化 5 0】



VA-1



VA-1'

を有し、

式中、各々の WR^{W2} および WR^{W4} が独立して、水素、CN、 CF_3 、 OCF_3 、ハロ、C1 - C6 の直鎖または分枝のアルキル、3 ~ 12 員の脂環式、フェニル、C5 - C10 ヘテロアリールまたは C3 - C7 複素環式基から選択され、ここで該ヘテロアリールまたは複素環式基は、O、S、または N から選択される最大 3 個のヘテロ原子を有し、ここで該 WR^{W2} および WR^{W4} は独立してかつ必要に応じて、 $-OR'$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 SR' 、 $S(O)R'$ 、 SO_2R' 、 $-SCF_3$ 、ハロ、CN、 $-COOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')(R')$ 、 $-O(CH_2)N(R')(R')$ 、 $-CON(R')(R')$ 、 $-(CH_2)_2OR'$ 、 $-(CH_2)OR'$ 、 CH_2CN 、

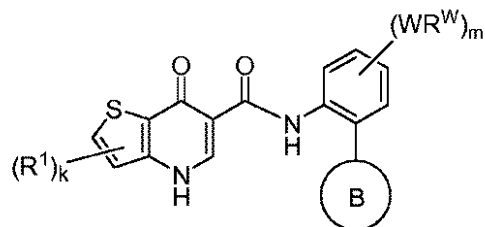
必要に応じて置換されているフェニルまたはフェノキシ、 $-N(R')(R')$ 、 $-NR'C(OR')$ 、 $-NR'C(OR')$ 、 $-(CH_2)_2N(R')(R')$ 、または $-(CH_2)N(R')(R')$ から選択される最大3個の置換基で置換されており；

WR^W は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 NH_2 、 CN 、 CHF_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(OR')$ 、 $-NHC(OR')$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $-OR'$ 、 CH_2OH 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $C(OR')$ 、 $C(ON(R')_2)$ 、 SO_2NHR' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $OSO_2N(R')_2$ 、 OSO_2CF_3 、または $CH_2NHC(OR')O$ から選択される、請求項16に記載の化合物。

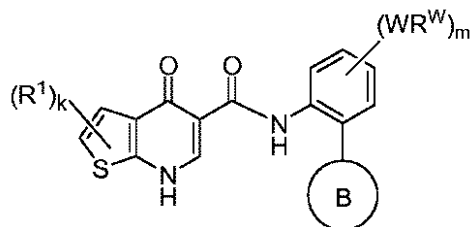
【請求項19】

前記化合物が式VA-2または式VA-2'：

【化51】



VA-2



VA-2'

を有し、式中：

環Bが $-Q-R^Q$ の最大n個の出現で必要に応じて置換されている5～7員の単環式または二環式、複素環式またはヘテロアリール環であって、

QがWであり；

R^Q が R^W であり；

mが0～4であり；かつ

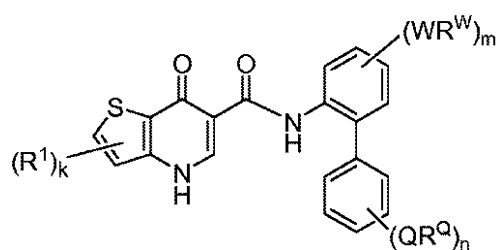
nが0～4である、

請求項16に記載の化合物。

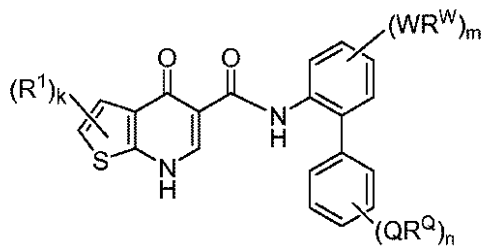
【請求項20】

前記化合物が式VA-3または式VA-3'：

【化52】



VA-3



VA-3'

を有し、式中：

環Bが $-Q-R^Q$ の最大n個の出現で必要に応じて置換されている5～7員の単環式または二環式、複素環式またはヘテロアリール環であって、

QがWであり；

R^Q が R^W であり；

mが0～4であり；かつ

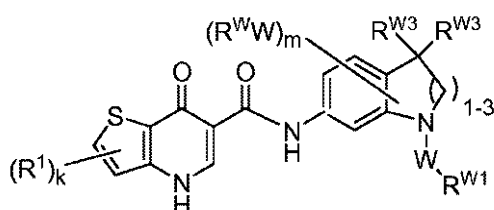
nが0～4である、

請求項16に記載の化合物。

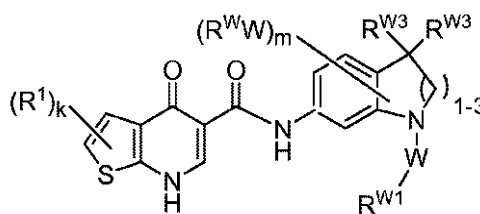
【請求項21】

前記化合物が式 VB - 1 または式 VB - 1' :

【化 5 3】



VB-1



VB-1'

を有し、式中：

R^{W1} が水素または C 1 - C 6 脂肪族であり；

各々の R^{W3} が水素または C 1 - C 6 脂肪族であるか；

または必要に応じて両方の R^{W3} が一緒になって O、S もしくは N R' から選択される最大 2 個のヘテロ原子を有している C 3 - C 6 シクロアルキルまたは複素環式の環を形成し、ここで該環が必要に応じて最大 2 個の W R^W 置換基で置換されており；かつ

m が 0 ~ 4 である、

請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 22】

W R^{W1} が水素、C 1 - C 6 脂肪族、C (O) C 1 - C 6 脂肪族、または C (O) O C 1 - C 6 脂肪族である、請求項 21 に記載の化合物。

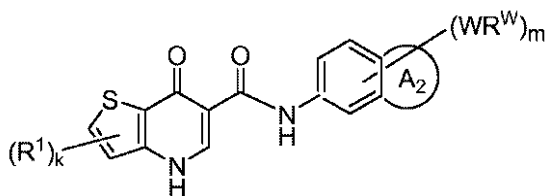
【請求項 23】

各々の R^{W3} が水素、C 1 - C 4 アルキルであるか；あるいは両方の R^{W3} が一緒になって C 3 - C 6 の脂環式環、または O、S もしくは N から選択される最大 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環式環を形成し、ここで該脂環式または複素環式環が W R^{W1} から選択される最大 3 個の置換基で必要に応じて置換されている、請求項 21 に記載の化合物。

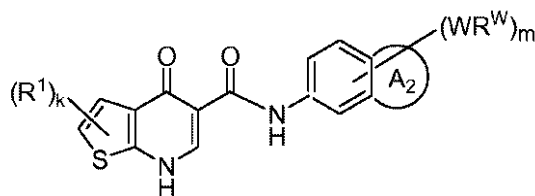
【請求項 24】

前記化合物が式 VB - 2 または式 VB - 2' :

【化 5 4】



VB-2



VB-2';

を有し、式中：

環 A₂ がフェニルまたは 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、ここで環 A₂ および該環に縮合したフェニル環が一緒になって、W R^W から独立して選択される 4 個までの置換基を有し；かつ

m が 0 ~ 4 である、請求項 16 に記載の化合物。

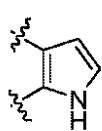
【請求項 25】

環 A₂ がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、またはトリアゾリルから選択される、必要に応じて置換されている 5 員の環である、請求項 24 に記載の化合物。

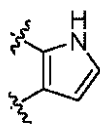
【請求項 26】

環 A₂ が :

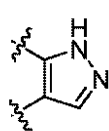
【化 5 5】



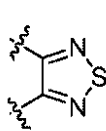
aa



bb

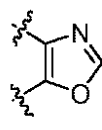


cc

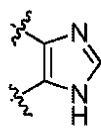


dd

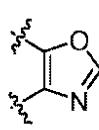
【化 5 6】



ee



ff



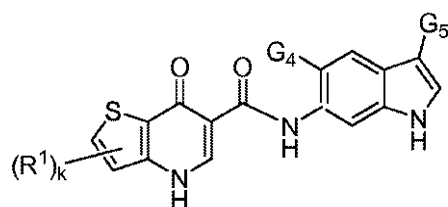
gg;

から選択され、式中、該環が必要に応じて置換されている、請求項 2 4 に記載の化合物。

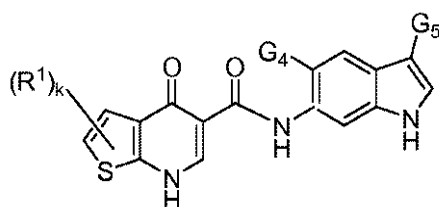
【請求項 2 7】

前記化合物が式 VB - 3 または式 VB - 3' :

【化 5 7】



VB-3



VB-3';

を有する、請求項 2 6 に記載の化合物であって、式中 :

G₄ が水素、ハロ、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、必要に応じて置換されている C 1 - C 6 脂肪族、アリール - C 1 - C 6 アルキル、またはフェニルであり、ここで G₄ が最大 4 個の W^R 置換基で必要に応じて置換されており ; ここで該 C 1 - C 6 脂肪族または C 1 - C 6 アルキルの最大 2 個のメチレン単位が - CO - 、 - CONR' - 、 - CO₂ - 、 - OCO - 、 - NR'CO₂ - 、 - O - 、 - NR'CONR' - 、 - OCONR' - 、 - NR'CO - 、 - S - 、 - NR' - 、 - SO₂NR' - 、NR'SO₂ - 、または - NR'SO₂NR' - で必要に応じて置換されており ;

G₅ が水素、CN、または必要に応じて置換されている C 1 - C 6 脂肪族であり ; ここで該インドール環系がさらに、W^R から独立して選択される最大 3 個の置換基で必要に応じて置換されている、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

G₄ が水素であり、かつ G₅ が C 1 - C 6 脂肪族であり、かつ該脂肪族が C 1 - C 6 アルキル、ハロ、シアノ、または CF₃ で必要に応じて置換されており、かつ該 C 1 - C 6 脂肪族または C 1 - C 6 アルキルの最大 2 個のメチレン単位が、 - CO - 、 - CONR' - 、 - CO₂ - 、 - OCO - 、 - NR'CO₂ - 、 - O - 、 - NR'CONR' - 、 - OCONR' - 、 - NR'CO - 、 - S - 、 - NR' - 、 - SO₂NR' - 、NR'SO₂ - 、または - NR'SO₂NR' - で必要に応じて置換されている、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

G_4 が水素であり、かつ G_5 がシアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、シアノメチル、メトキシエチル、 $CH_2C(O)OMe$ 、 $(CH_2)_2-NHC(O)O-tert-But$ 、またはシクロペンチルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

G_5 が水素、 CN または CF_3 であり、かつ G_4 がハロ、 C_1-C_6 脂肪族またはフェニルであり、該脂肪族またはフェニルが、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、シアノ、または CF_3 で必要に応じて置換されており、該 C_1-C_6 脂肪族または C_1-C_6 アルキルの最大 2 個のメチレン単位が、 $-CO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'-$ 、 $-OCONR'-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $NR'SO_2-$ 、または $-NR'SO_2NR'-$ で必要に応じて置換されている、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 31】

G_5 が水素、 CN または CF_3 であり、かつ G_4 がハロ、エトキシカルボニル、*t*-ブチル、2-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、 $(4-C(O)NH(CH_2)_2-NMe_2)$ -フェニル、2-メトキシ-4-クロロ-フェニル、ピリジン-3-イル、4-イソプロピルフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、*sec*-ブチルアミノカルボニル、エチル、*t*-ブチル、またはピペリジン-1-イルカルボニルである、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

前記化合物が表 1 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 33】

請求項 1 に記載の式 I の化合物および薬学的に受容可能な担体またはアジュバントを含んでいる薬学的組成物。

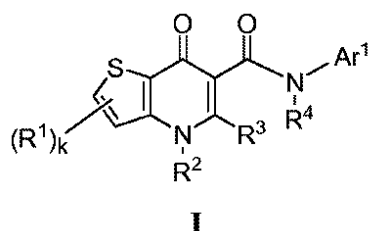
【請求項 34】

前記組成物が、粘液溶解剤、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、 $CFTR$ 調節因子、または栄養剤から選択される追加の薬剤を含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

$CFTR$ 活性を調節するための組成物であって、該組成物は、式 I の化合物：

【化 58】



またはその薬学的に受容可能な塩を含み、式中：

Ar^1 は窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有している 5 ~ 6 員の芳香族単環式の環であって、該環は必要に応じて 5 ~ 12 員の単環または二環の、芳香族の、部分的に不飽和の、または飽和の環に縮合されており、ここで各々の環は、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、ここで Ar^1 は各々独立して $-WR^W$ から選択される m 個の置換基を有しており；

W は結合であるか、または必要に応じて置換されている C_1-C_6 アルキリデン鎖であって、ここで W の最大 2 個のメチレン単位は必要に応じてかつ独立して、 O 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CONR'NR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-OCONR'-$ 、 $-NR'NR'$ 、 $-NR'NR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $NR'SO_2-$ 、または $-NR'SO_2$

NR' - によって置換されており；

R^{W} は独立して R' 、ハロ、シアノ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCHF_2 、 Me 、 Et 、 $\text{CH}(\text{Me})_2$ 、 CHMeEt 、 n -プロピル、 t -ブチル、 OH 、 OMe 、 OEt 、 OPh 、 O -フルオロフェニル、 O -ジフルオロフェニル、 O -メトキシフェニル、 O -トリル、 O -ベンジル、 SMe 、 SCF_3 、 SCHF_2 、 SEt 、 CH_2CN 、 NH_2 、 NHMe 、 $\text{N}(\text{Me})_2$ 、 NHEt 、 $\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 SPh 、 SO_2 - (アミノ-ピリジル)、 SO_2NH_2 、 SO_2Ph 、 SO_2NHPh 、 SO_2 - N -モルホリノ、 SO_2 - N -ピロリジル、 N -ピロリル、 N -モルホリノ、 1 -ピペリジル、フェニル、ベンジル、(シクロヘキシル-メチルアミノ)メチル、 4 -メチル- 2 、 4 -ジヒドロ-ピラゾール- 3 -オン- 2 -イル、ベンズイミダゾール- 2 -イル、フラン- 2 -イル、 4 -メチル- 4H -[1 , 2 , 4]トリアゾール- 3 -イル、 3 -($4'$ -クロロフェニル)-[1 , 2 , 4]オキサジアゾール- 5 -イル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{Et}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{Ph}$ 、または $\text{NH}\text{SO}_2\text{Me}$ であり；

m は $0 \sim 5$ であり；

k は $0 \sim 2$ であり；

各々の R^1 は独立して $-X-\text{R}^x$ であり；

X は結合であるか、または必要に応じて置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキリデン鎖であって、ここで X の最大 2 個のメチレン単位は必要に応じてかつ独立して、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONR}'-$ 、 $-\text{CONR}'\text{NR}'-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'-$ 、 $-\text{OCONR}'-$ 、 $-\text{NR}'\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{NR}'\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'-$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2-$ 、または $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'-$ によって置換されており；

R^x は独立して R' 、ハロ、 NO_2 、 CN 、 CF_3 または OCF_3 であり；

R^2 は水素であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は水素または必要に応じて $-X-\text{R}^x$ で置換された $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 脂肪族基であり；

R' は独立して、水素、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 3$ 個のヘテロ原子を有する $\text{C}_1 - \text{C}_8$ 脂肪族基、 $3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式の環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 5$ 個のヘテロ原子を有する $8 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環式の環系、から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは R' の 2 つの出現が、それが結合されている原子と一緒に、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 4$ 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された $3 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式もしくは二環式の環を形成する、

組成物。

【請求項 36】

患者における疾患を処置またはその重篤度を軽減するための組成物であって、該疾患は、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-線維素溶解欠損症、例えば、プロテインC欠損症、1型遺伝性血管浮腫、脂質処理欠損症、例えば、家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無リボタンパク質血症、リソソーム蓄積症、例えば、I-細胞病/偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホフ病/テイ・サックス病、クリーグラー・ナジャー病II型、多腺内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性線維素原減少症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、神経身体的尿崩症、腎性尿崩症、シャルコー・マリー・トゥース病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、各種の

ポリグルタミン神経障害、例えば、ハンチントン、脊髄小脳失調Ⅰ型、脊髄性および延髄性筋萎縮、歯状核赤核蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー症、ならびに海綿状脳症、例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパク質プロセッシング欠陥に起因）、ファブリー病、ストロイスラー・シャインカー症候群、COPD、ドライアイ疾患、またはシェーグレン病から選択され、該組成物は、請求項１に記載の式Ⅰの化合物を含む、組成物。

【請求項３７】

インビトロまたはインビボにおいて生物学的サンプル中のCFTRまたはそのフラグメントの活性の測定における使用のためのキットであって：

(i) 請求項１に記載の式Ⅰの化合物を含む組成物と；

(ii) a) 該組成物と該生物学的サンプルとを接触させる工程；

b) 該CFTRまたはそのフラグメントの活性を測定する工程、

のための説明書と、

を備えるキット。

【請求項３８】

請求項３７に記載のキットであって、

a) 追加の組成物と前記生物学的サンプルとを接触させる工程と；

b) 該追加の化合物の存在下で前記CFTRまたはそのフラグメントの活性を測定する工程と；

c) 該追加の化合物の存在下での該CFTRの活性と、式Ⅰの化合物の存在下でのCFTRの密度とを比較する工程、

のための説明書をさらに備える、キット。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００２５

【補正方法】変更

【補正の内容】

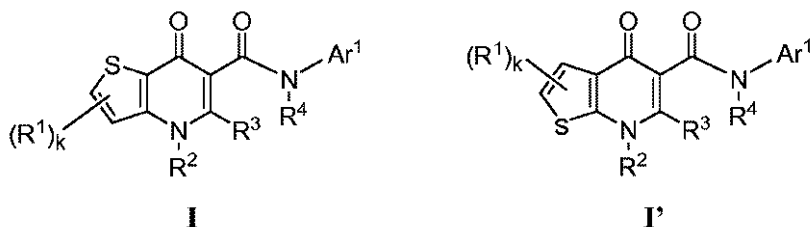
【００２５】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目１)

式Ⅰもしくは式Ⅰ'の化合物

【化３８】



またはその薬学的に受容可能な塩であり、式中：

Ar¹は窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の芳香族単環式の環であって、該環は必要に応じて、５～１２員の単環または二環の、芳香族の、部分的に不飽和の、または飽和の環に縮合されており、ここで各々の環は、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される０～４個のヘテロ原子を含み、Ar¹は各々独立して-WR^Wから選択されるm個の置換基を有しており；

Wは結合または必要に応じて置換されているC₁-C₆アルキリデン鎖であって、Wの最大２個のメチレン単位が必要に応じてかつ独立して、O、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR'-、-CONR'NR'-、-CO₂-、-OCO-、-NR'CO₂-、-O-、-NR'CONR'-、-C(O)NR'-、-OCONR'-、-N

$R'NR'$ 、 $-NR'NR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $NR'SO_2-$ 、または $-NR'SO_2NR'-$ によって置換されており；

R^W は独立して R' 、ハロ、シアノ、 CF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 Me 、 Et 、 $CH(Me)_2$ 、 $CHMeEt$ 、 n -プロピル、 t -ブチル、 OH 、 OMe 、 OEt 、 OPh 、 O -フルオロフェニル、 O -ジフルオロフェニル、 O -メトキシフェニル、 O -トリル、 O -ベンジル、 SMe 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SEt 、 CH_2CN 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 $NHEt$ 、 $N(Et)_2$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)Ph$ 、 $C(O)NH_2$ 、 SPh 、 SO_2- (アミノ-ピリジル)、 SO_2NH_2 、 SO_2Ph 、 SO_2NHPh 、 SO_2-N -モルホリノ、 SO_2-N -ピロリジル、 N -ピロリル、 N -モルホリノ、 1 -ピペリジル、フェニル、ベンジル、(シクロヘキシル-メチルアミノ)メチル、 4 -メチル- $2,4$ -ジヒドロ-ピラゾール- 3 -オン- 2 -イル、ベンズイミダゾール- 2 -イル、フラン- 2 -イル、 4 -メチル- $4H$ - $[1,2,4]$ トリアゾール- 3 -イル、 3 -($4'$ -クロロフェニル)- $[1,2,4]$ オキサジアゾール- 5 -イル、 $NHC(O)Me$ 、 $NHC(O)Et$ 、 $NHC(O)Ph$ 、または $NHSO_2Me$ であり；

m は $0 \sim 5$ であり；

k は $0 \sim 2$ であり；

各々の R^1 は独立して $-X-R^X$ であり；

X は結合であるかまたは必要に応じて置換されている C_1-C_6 アルキリデン鎖であって、ここで X の最大 2 個のメチレン単位が必要に応じてかつ独立して $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CONR'NR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'-$ 、 $-OCONR'-$ 、 $-NR'NR'$ 、 $-NR'NR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $NR'SO_2-$ 、または $-NR'SO_2NR'-$ によって置換されており；

R^X は独立して、 R' 、ハロ、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、または OCF_3 であり；

R^2 は水素であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は水素または必要に応じて $-X-R^X$ で置換された C_1-C_6 脂肪族基であり；

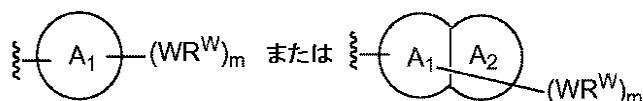
R' は独立して水素、あるいは C_1-C_8 脂肪族基、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 3$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式の環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 5$ 個のヘテロ原子を有する $8 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環式の環系から選択される必要に応じて置換されている基から選択され；あるいは R' の 2 つの出現がそれらが結合される原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 4$ 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている $3 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式もしくは二環式の環を形成する、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

Ar^1 が；

【化39】



a-i

a-ii;

から選択され、式中、環 A_1 が窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 4$

個のヘテロ原子を有している 5 ～ 6 員の芳香族単環式の環であるか；または

A_1 および A_2 が一緒になって、8 ～ 14 員の芳香族、二環式または三環式の芳香族環であって、ここで各々の環が、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

A_1 が、0 ～ 4 個のヘテロ原子を有している必要に応じて置換されている 6 員の芳香族環であり、該ヘテロ原子が窒素である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

A_1 が、必要に応じて置換されているフェニルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 5)

A_2 が、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有している必要に応じて置換されている 6 員の芳香族環である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

A_2 が、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有している必要に応じて置換されている 5 員の芳香族環である、項目 2 に記載の化合物。

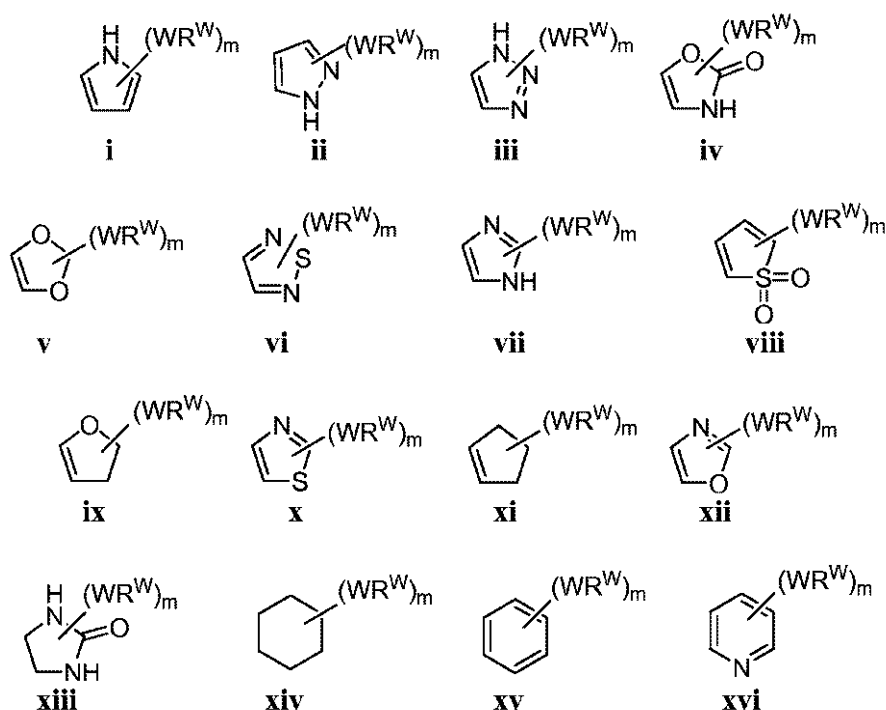
(項目 7)

A_2 が、1 ～ 2 個の窒素原子を有している 5 員の芳香族環である、項目 2 に記載の化合物。

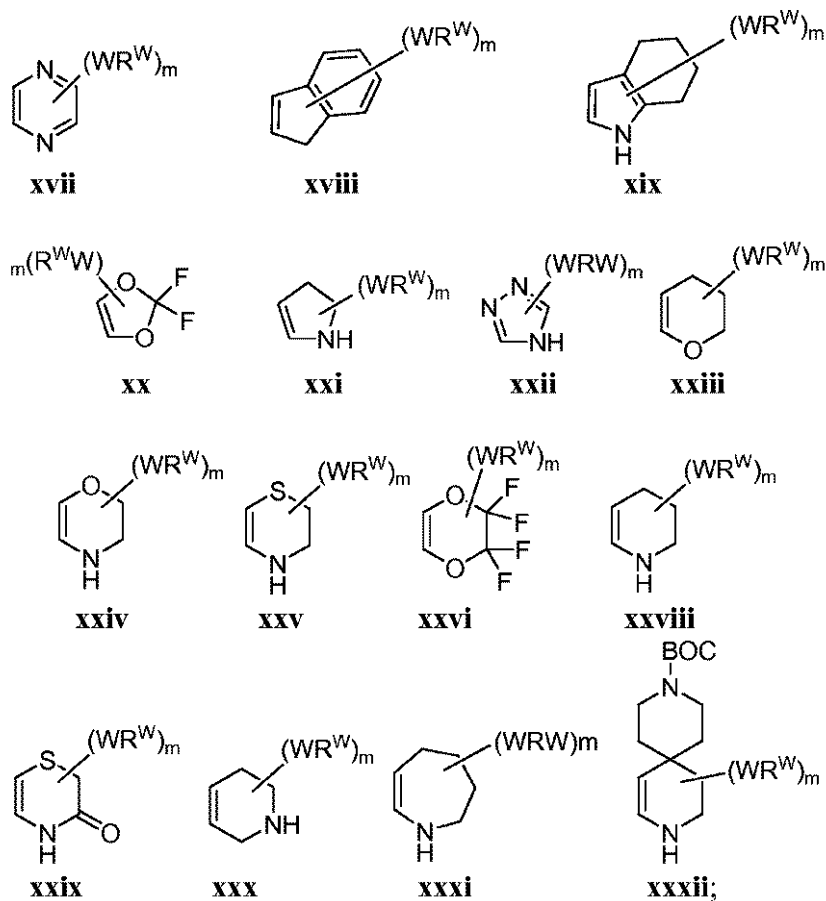
(項目 8)

A_2 が：

【化 40】



【化 4 1】



から選択され、環 A_2 が 2 つの隣接する環原子を通じて環 A_1 に縮合される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 9)

R^2 および R^4 が水素である、項目 1 に記載の化合物。

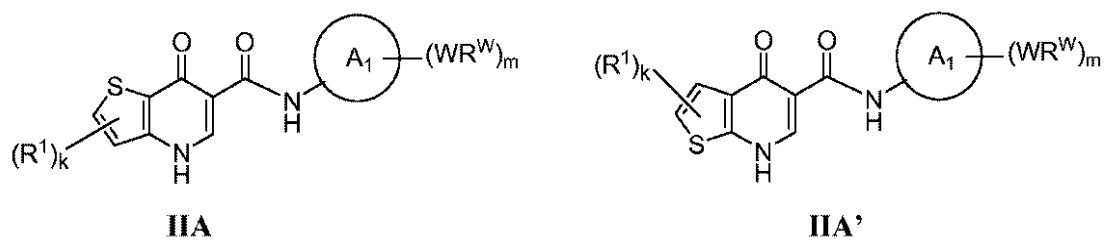
(項目 10)

R^1 が水素である、項目 9 に記載の化合物。

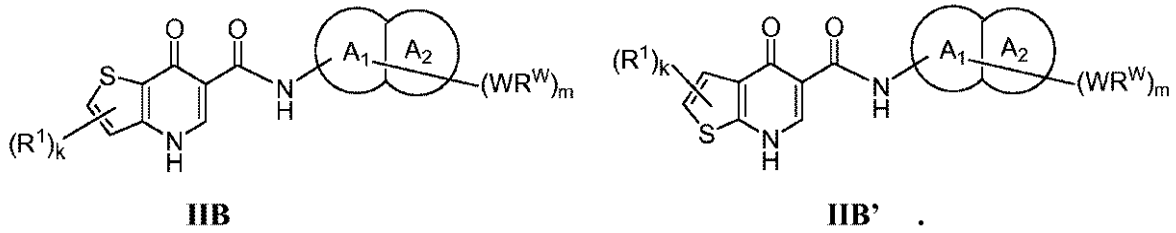
(項目 11)

上記化合物が式 IIA、式 IIA'、式 IIB、または式 IIB' :

【化 4 2】



【化 4 3】

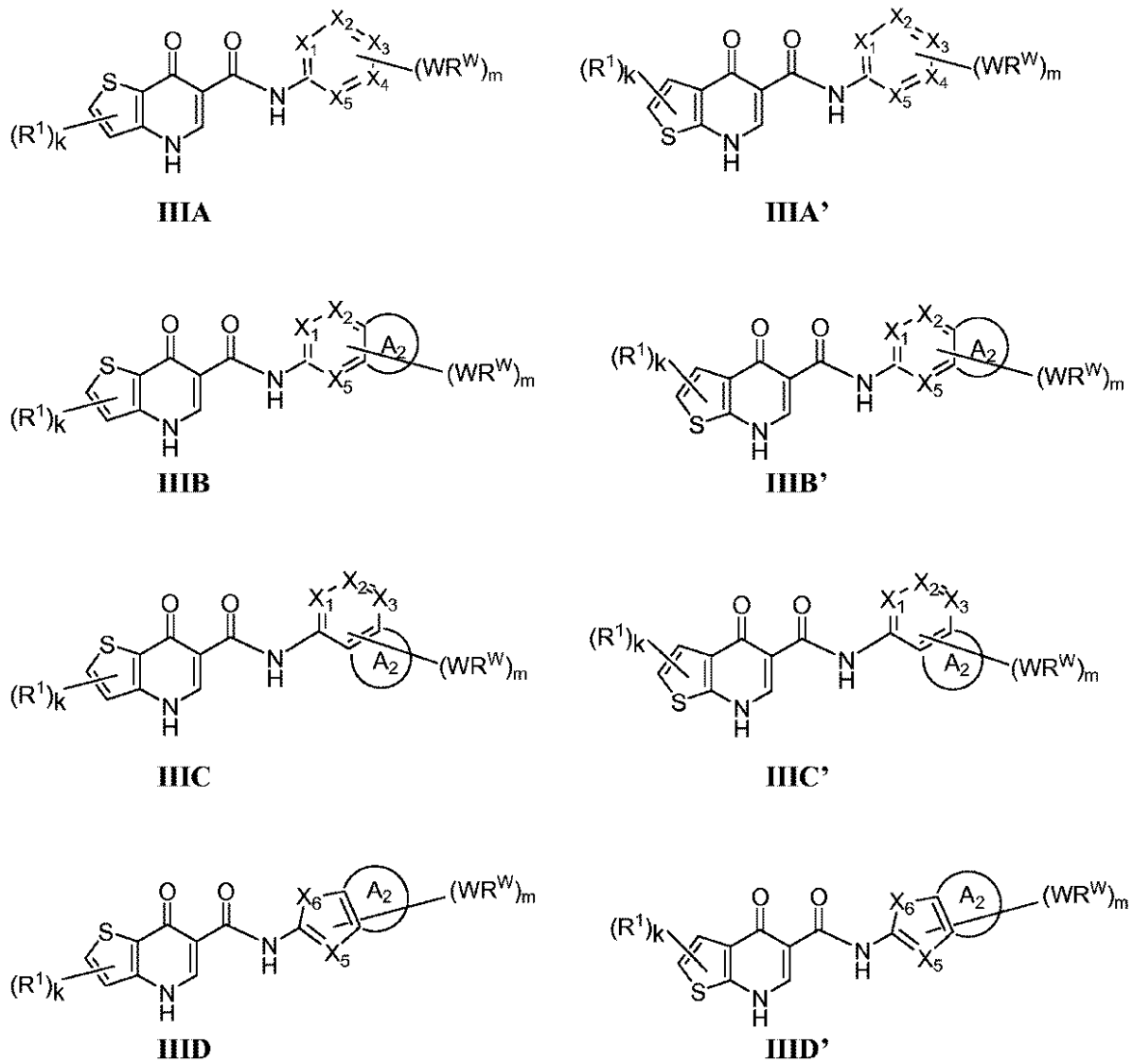


を有する、項目 2 に記載の化合物。

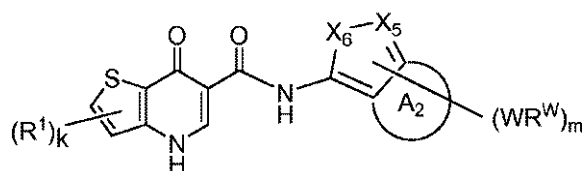
(項目 1 2)

上記化合物が式 I I I A、式 I I I A'、式 I I I B、式 I I I B'、式 I I I C、式 I I I C'、式 I I I D、式 I I I D'、式 I I I E、または式 I I I E' :

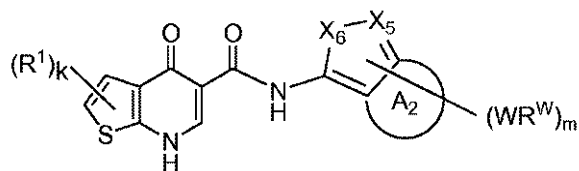
【化 4 4】



【化 4 5】



III E



III E'

を有し、式中：

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 の各々が C H または N から独立して選択され；かつ X_6 が O、S、または N R' である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 3)

式 I I I A または式 I I I A' における X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 の各々が C H である、項目 1 2 に記載の化合物。

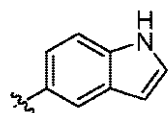
(項目 1 4)

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 が式 I I I A または式 I I I A' の化合物中で一緒になって、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルから選択される必要に応じて置換されている環である、項目 1 2 に記載の化合物。

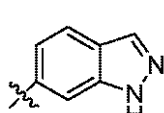
(項目 1 5)

X_1 、 X_2 、 X_3 、または X_5 が式 I I I B、式 I I I B'、式 I I I C、または式 I I I C'、式 I I I D、式 I I I D' の化合物における環 A_2 と一緒になって、以下：

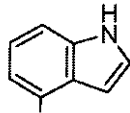
【化 4 6】



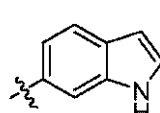
b-i



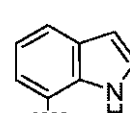
b-ii



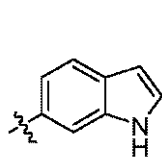
b-iii



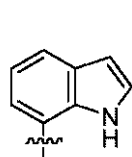
b-iv



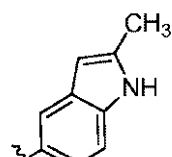
b-v



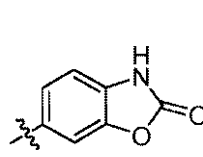
b-vi



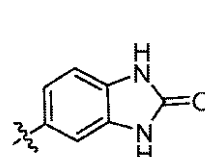
b-vii



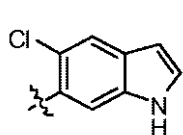
b-viii



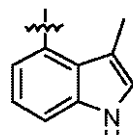
b-ix



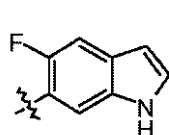
b-x



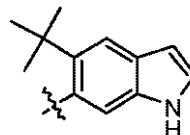
b-xi



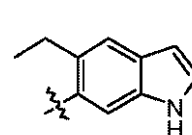
b-xii



b-xiii

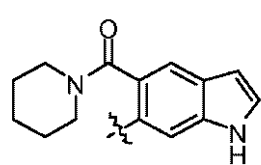
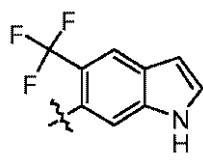
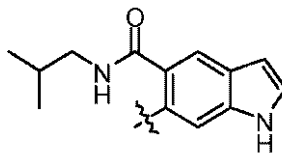
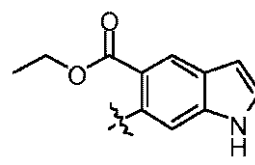
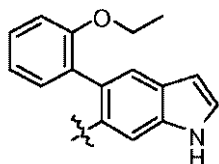
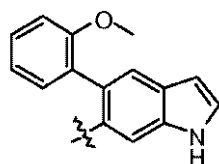
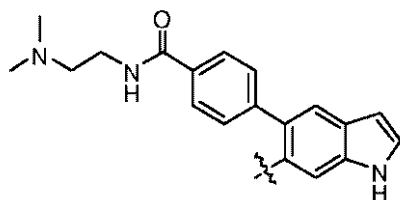
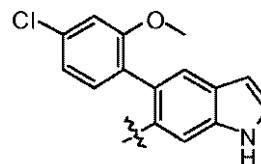
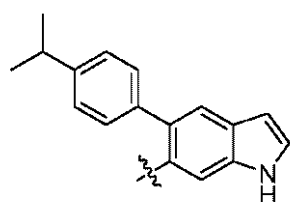
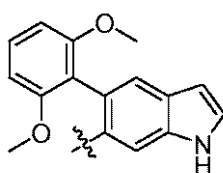
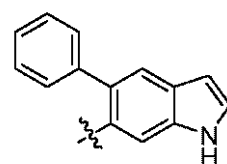
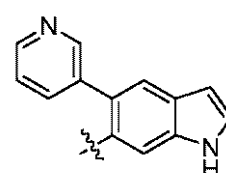
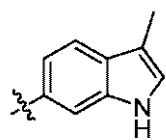
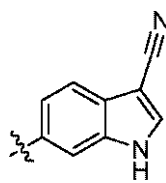
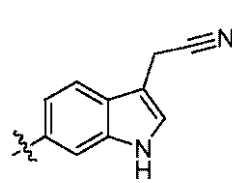
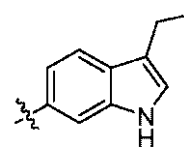
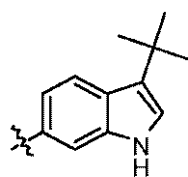
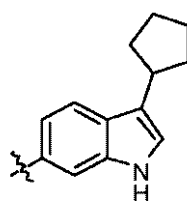
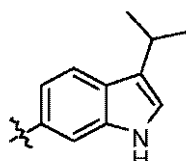
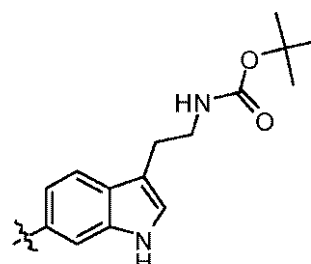


b-xiv

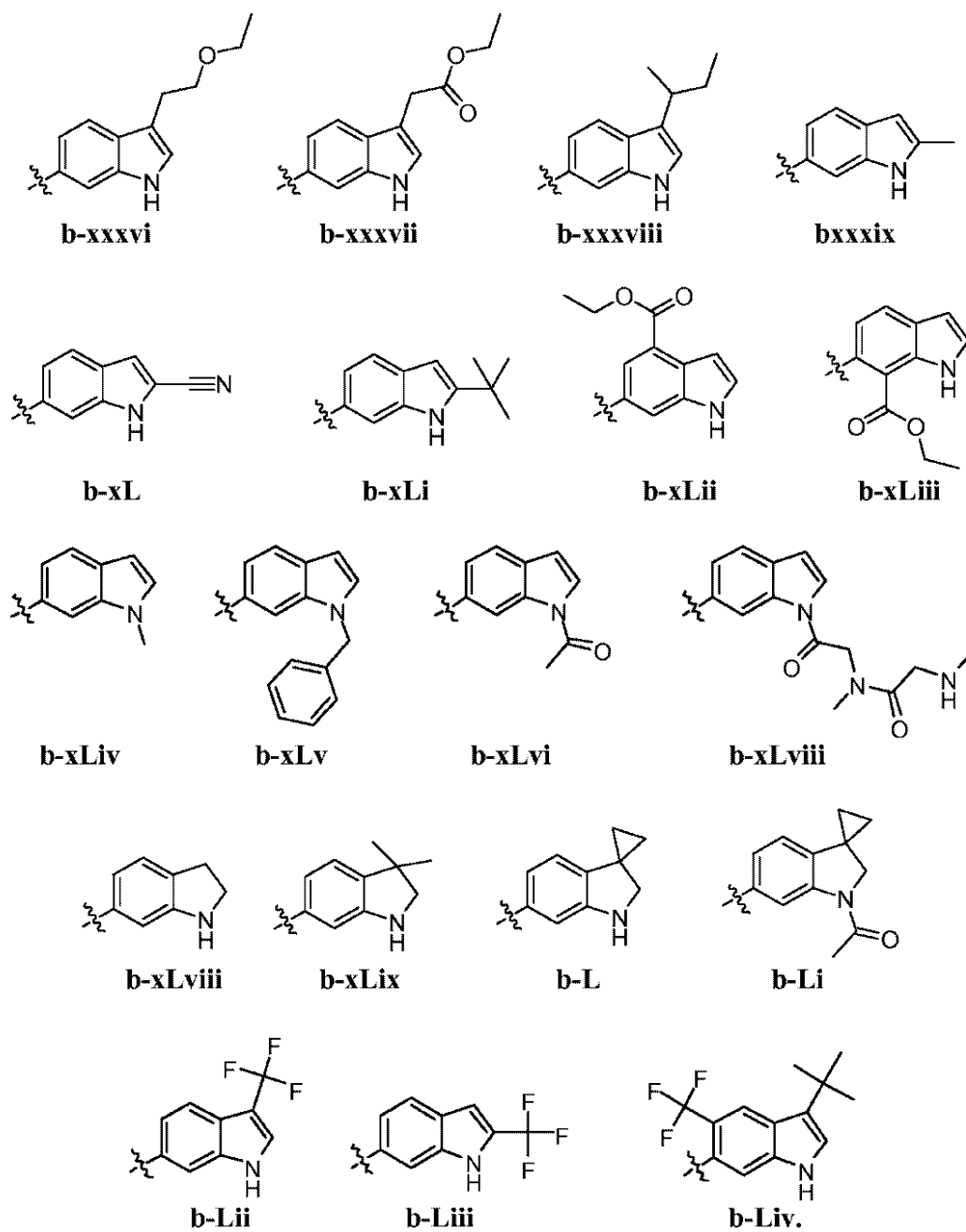


b-xv

【化 4 7】

**b-xvi****b-xvii****b-xviii****b-xix****b-xx****b-xxi****b-xxii****b-xxiii****b-xxiv****b-xxv****b-xxvi****b-xxvii****b-xxviii****b-xxix****b-xxx****b-xxxi****b-xxxii****b-xxxiii****b-xxxiv****b-xxxv**

【化 4 8】

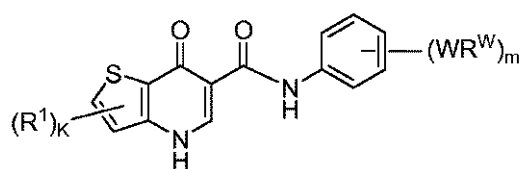


から選択される必要に応じて置換されている環である、
 項目 1 2 に記載の化合物。

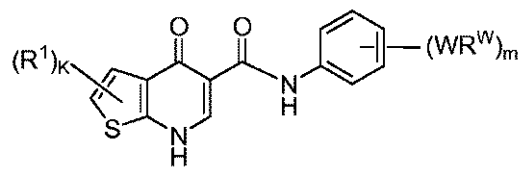
(項目 1 6)

上記化合物が、式 I V A、式 I V A'、式 I V B、式 I V B'、式 I V C、または式 I V C' ;

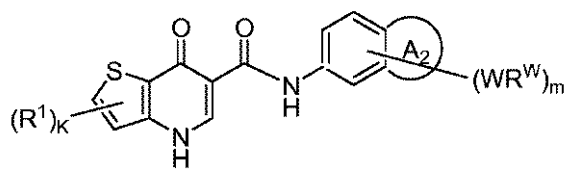
【化 4 9】



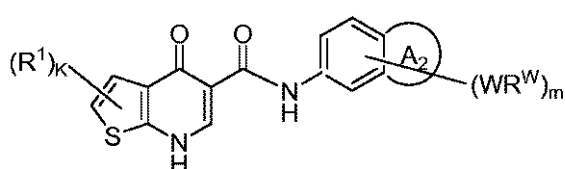
IVA



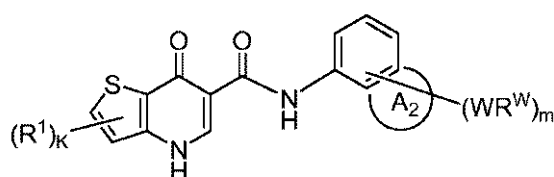
IVA'.



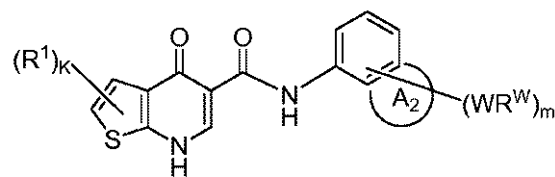
IVB



IVB'.



IVC



IVC'.

を有する、項目 2 に記載の化合物。

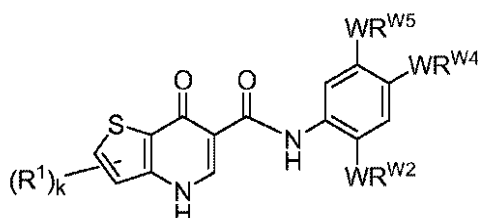
(項目 1 7)

環 A₂ が、O、S または N から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている、飽和、不飽和、または芳香族の 5 ~ 7 員の環である、項目 1 6 に記載の化合物。

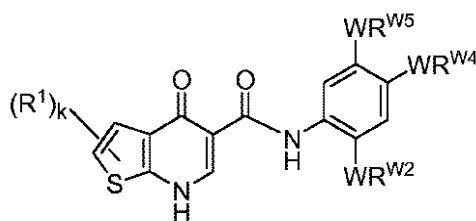
(項目 1 8)

上記化合物が式 VA - 1 または式 VA - 1' :

【化 5 0】



VA-1



VA-1'

を有し、

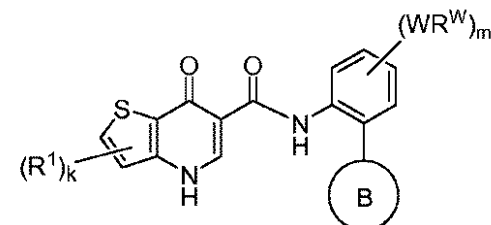
式中、各々の WR^{W2} および WR^{W4} が独立して、水素、CN、CF₃、OCF₃、八口、C1 - C6 の直鎖または分枝のアルキル、3 ~ 12 員の脂環式、フェニル、C5 - C10 ヘテロアリールまたは C3 - C7 複素環式基から選択され、ここで該ヘテロアリールまたは複素環式基は、O、S、または N から選択される最大 3 個のヘテロ原子を有し、ここで該 WR^{W2} および WR^{W4} は独立してかつ必要に応じて、-OR'、-CF₃、-OCF₃、SR'、S(O)R'、SO₂R'、-SCF₃、八口、CN、-COOR'、-COR'、-O(CH₂)₂N(R')(R')、-O(CH₂)N(R')(R')、-CON(R')(R')、-(CH₂)₂OR'、-(CH₂)OR'、CH₂CN、

必要に応じて置換されているフェニルまたはフェノキシ、 $-N(R')(R')$ 、 $-NR'C(OR')$ 、 $-NR'C(OR')$ 、 $-(CH_2)_2N(R')(R')$ 、または $-(CH_2)_2N(R')(R')$ から選択される最大3個の置換基で置換されており；

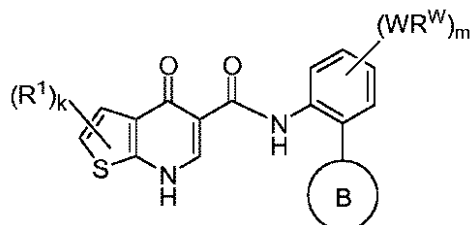
WR^W は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 NH_2 、 CN 、 CHF_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(OR')$ 、 $-NHC(OR')$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $-OR'$ 、 CH_2OH 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $C(OR')$ 、 $C(N(R'))_2$ 、 SO_2NHR' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $OSO_2N(R')_2$ 、 OSO_2CF_3 、または $CH_2NHC(OR')O$ から選択される、項目16に記載の化合物。

(項目19)

上記化合物が式VA-2または式VA-2'：



VA-2



VA-2'

を有し、式中：

環Bが $-Q-R^Q$ の最大n個の出現で必要に応じて置換されている5～7員の単環式または二環式、複素環式またはヘテロアリール環であって、

QがWであり；

R^Q が R^W であり；

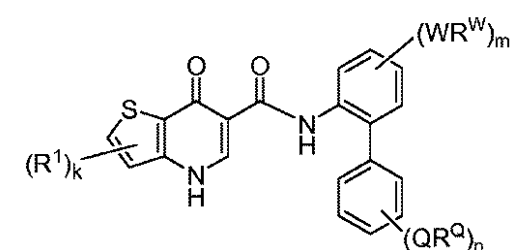
mが0～4であり；かつ

nが0～4である、

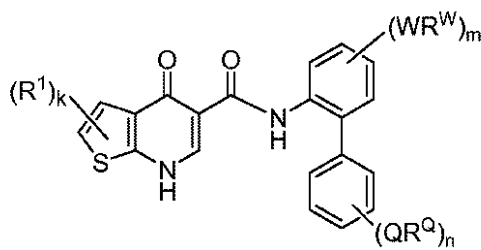
項目16に記載の化合物。

(項目20)

上記化合物が式VA-3または式VA-3'：



VA-3



VA-3'

を有し、式中：

環Bが $-Q-R^Q$ の最大n個の出現で必要に応じて置換されている5～7員の単環式または二環式、複素環式またはヘテロアリール環であって、

QがWであり；

R^Q が R^W であり；

mが0～4であり；かつ

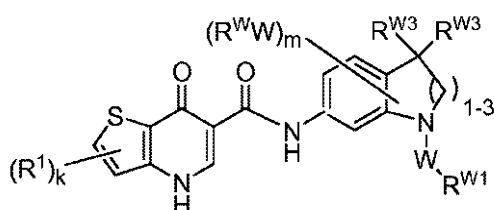
nが0～4である、

項目16に記載の化合物。

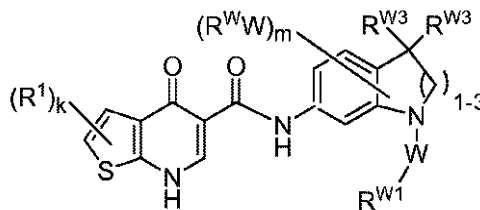
(項目21)

上記化合物が式 VB - 1 または式 VB - 1' :

【化 5 3】



VB-1



VB-1'

を有し、式中：

R^{W1} が水素または C 1 - C 6 脂肪族であり；

各々の R^{W3} が水素または C 1 - C 6 脂肪族であるか；

または必要に応じて両方の R^{W3} が一緒になって O、S もしくは N R' から選択される最大 2 個のヘテロ原子を有している C 3 - C 6 シクロアルキルまたは複素環式の環を形成し、ここで該環が必要に応じて最大 2 個の WR^W 置換基で置換されており；かつ

m が 0 ~ 4 である、

項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 2 2)

WR^{W1} が水素、C 1 - C 6 脂肪族、C (O) C 1 - C 6 脂肪族、または C (O) O C 1 - C 6 脂肪族である、項目 2 1 に記載の化合物。

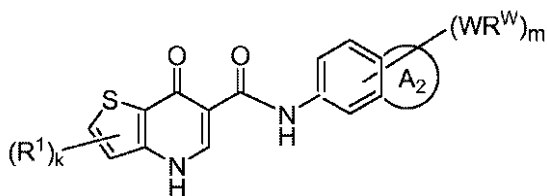
(項目 2 3)

各々の R^{W3} が水素、C 1 - C 4 アルキルであるか；あるいは両方の R^{W3} が一緒になって C 3 - C 6 の脂環式環、または O、S もしくは N から選択される最大 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環式環を形成し、ここで該脂環式または複素環式環が WR^{W1} から選択される最大 3 個の置換基で必要に応じて置換されている、項目 2 1 に記載の化合物。

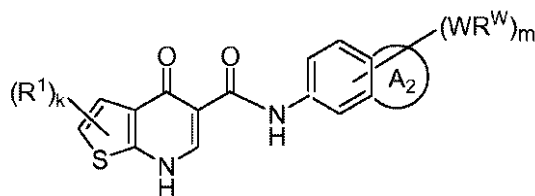
(項目 2 4)

上記化合物が式 VB - 2 または式 VB - 2' :

【化 5 4】



VB-2



VB-2';

を有し、式中：

環 A_2 がフェニルまたは 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、ここで環 A_2 および該環に縮合したフェニル環が一緒になって、 WR^W から独立して選択される 4 個までの置換基を有し；かつ

m が 0 ~ 4 である、項目 1 6 に記載の化合物。

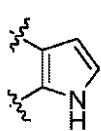
(項目 2 5)

環 A_2 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、またはトリアゾリルから選択される、必要に応じて置換されている 5 員の環である、項目 2 4 に記載の化合物。

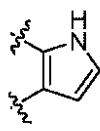
(項目 2 6)

環 A₂ が :

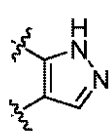
【化 5 5】



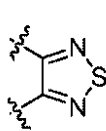
aa



bb

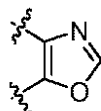


cc

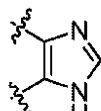


dd

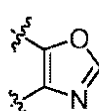
【化 5 6】



ee



ff



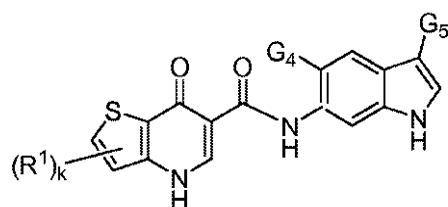
gg;

から選択され、式中、該環が必要に応じて置換されている、項目 2 4 に記載の化合物。

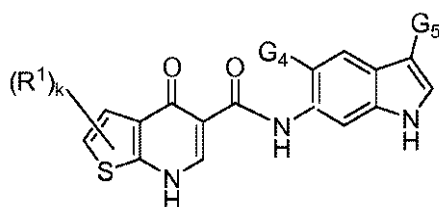
(項目 2 7)

上記化合物が式 VB - 3 または式 VB - 3' :

【化 5 7】



VB-3



VB-3';

を有する、項目 2 6 に記載の化合物であって、式中 :

G₄ が水素、ハロ、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、必要に応じて置換されている C 1 - C 6 脂肪族、アリール - C 1 - C 6 アルキル、またはフェニルであり、ここで G₄ が最大 4 個の W R^W 置換基で必要に応じて置換されており ; ここで該 C 1 - C 6 脂肪族または C 1 - C 6 アルキルの最大 2 個のメチレン単位が - CO - 、 - CONR' - 、 - CO₂ - 、 - OCO - 、 - NR'CO₂ - 、 - O - 、 - NR'CONR' - 、 - OCONR' - 、 - NR'CO - 、 - S - 、 - NR' - 、 - SO₂NR' - 、NR'SO₂ - 、または - NR'SO₂NR' - で必要に応じて置換されており ;

G₅ が水素、CN、または必要に応じて置換されている C 1 - C 6 脂肪族であり ; ここで該インドール環系がさらに、W R^W から独立して選択される最大 3 個の置換基で必要に応じて置換されている、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 8)

G₄ が水素であり、かつ G₅ が C 1 - C 6 脂肪族であり、かつ該脂肪族が C 1 - C 6 アルキル、ハロ、シアノ、または CF₃ で必要に応じて置換されており、かつ該 C 1 - C 6 脂肪族または C 1 - C 6 アルキルの最大 2 個のメチレン単位が、 - CO - 、 - CONR' - 、 - CO₂ - 、 - OCO - 、 - NR'CO₂ - 、 - O - 、 - NR'CONR' - 、 - OCONR' - 、 - NR'CO - 、 - S - 、 - NR' - 、 - SO₂NR' - 、NR'SO₂ - 、または - NR'SO₂NR' - で必要に応じて置換されている、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 9)

G_4 が水素であり、かつ G_5 がシアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、シアノメチル、メトキシエチル、 $CH_2C(O)OMe$ 、 $(CH_2)_2-NHC(O)O-tert-But$ 、またはシクロペンチルである、項目 27 に記載の化合物。

(項目 30)

G_5 が水素、 CN または CF_3 であり、かつ G_4 がハロ、 $C1-C6$ 脂肪族またはフェニルであり、該脂肪族またはフェニルが、 $C1-C6$ アルキル、ハロ、シアノ、または CF_3 で必要に応じて置換されており、該 $C1-C6$ 脂肪族または $C1-C6$ アルキルの最大 2 個のメチレン単位が、 $-CO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'-$ 、 $-OCONR'-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $NR'SO_2-$ 、または $-NR'SO_2NR'-$ で必要に応じて置換されている、項目 27 に記載の化合物。

(項目 31)

G_5 が水素、 CN または CF_3 であり、かつ G_4 がハロ、エトキシカルボニル、*t*-ブチル、2-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、 $(4-C(O)NH(CH_2)_2-NMe_2)$ -フェニル、2-メトキシ-4-クロロ-フェニル、ピリジン-3-イル、4-イソプロピルフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、*sec*-ブチルアミノカルボニル、エチル、*t*-ブチル、またはピペリジン-1-イルカルボニルである、項目 30 に記載の化合物。

(項目 32)

上記化合物が表 1 から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 33)

項目 1 に記載の式 I の化合物および薬学的に受容可能な担体またはアジュバントを含んでいる薬学的組成物。

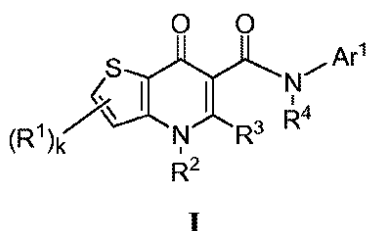
(項目 34)

上記組成物が、粘液溶解剤、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、 $CFTR$ 調節因子、または栄養剤から選択される追加の薬剤を含む、項目 33 に記載の組成物。

(項目 35)

上記 $CFTR$ と式 I の化合物：

【化 58】



またはその薬学的に受容可能な塩とを接触させる工程を包含する、 $CFTR$ 活性を調節する方法であって、式中：

Ar^1 は窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有している 5 ~ 6 員の芳香族単環式の環であって、該環は必要に応じて 5 ~ 12 員の単環または二環の、芳香族の、部分的に不飽和の、または飽和の環に縮合されており、ここで各々の環は、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、ここで Ar^1 は各々独立して $-WR^w$ から選択される m 個の置換基を有しており；

W は結合であるか、または必要に応じて置換されている C_1-C_6 アルキリデン鎖であって、ここで W の最大 2 個のメチレン単位は必要に応じてかつ独立して、 O 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CONR'NR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-OCONR'-$ 、 $-NR'NR'$ 、 $-NR'NR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO$

、 $-SO_2-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $NR'SO_2-$ 、または $-NR'SO_2NR'-$ によって置換されており；

R^W は独立して R' 、ハロ、シアノ、 CF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 Me 、 Et 、 $CH(Me)_2$ 、 $CHMeEt$ 、 n -プロピル、 t -ブチル、 OH 、 OMe 、 OEt 、 OPh 、 O -フルオロフェニル、 O -ジフルオロフェニル、 O -メトキシフェニル、 O -トリル、 O -ベンジル、 SMe 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SEt 、 CH_2CN 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 $NHEt$ 、 $N(Et)_2$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)Ph$ 、 $C(O)NH_2$ 、 SPh 、 SO_2- (アミノ-ピリジル)、 SO_2NH_2 、 SO_2Ph 、 SO_2NHPh 、 SO_2-N -モルホリノ、 SO_2-N -ピロリジル、 N -ピロリル、 N -モルホリノ、 1 -ピペリジル、フェニル、ベンジル、(シクロヘキシル-メチルアミノ)メチル、 4 -メチル- $2,4$ -ジヒドロ-ピラゾール- 3 -オン- 2 -イル、ベンズイミダゾール- 2 -イル、フラン- 2 -イル、 4 -メチル- $4H$ - $[1,2,4]$ トリアゾール- 3 -イル、 3 -($4'$ -クロロフェニル)- $[1,2,4]$ オキサジアゾール- 5 -イル、 $NHC(O)Me$ 、 $NHC(O)Et$ 、 $NHC(O)Ph$ 、または $NHSO_2Me$ であり；

m は $0 \sim 5$ であり；

k は $0 \sim 2$ であり；

各々の R^1 は独立して $-X-R^X$ であり；

X は結合であるか、または必要に応じて置換されている C_1-C_6 アルキリデン鎖であって、ここで X の最大 2 個のメチレン単位は必要に応じてかつ独立して、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CONR'NR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'-$ 、 $-OCONR'-$ 、 $-NR'NR'$ 、 $-NR'NR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $NR'SO_2-$ 、または $-NR'SO_2NR'-$ によって置換されており；

R^X は独立して R' 、ハロ、 NO_2 、 CN 、 CF_3 または OCF_3 であり；

R^2 は水素であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は水素または必要に応じて $-X-R^X$ で置換された C_1-C_6 脂肪族基であり；

R' は独立して、水素、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 3$ 個のヘテロ原子を有する C_1-C_8 脂肪族基、 $3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式の環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 5$ 個のヘテロ原子を有する $8 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環式の環系、から選択される必要に応じて置換されている基から選択されるか；あるいは R' の 2 つの出現が、それが結合されている原子と一緒に、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される $0 \sim 4$ 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された $3 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式もしくは二環式の環を形成する、

方法。

(項目36)

患者における疾患を処置またはその重篤度を軽減する方法であって、該疾患は、嚢胞性線維症、遺伝性肺気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固-線維素溶解欠損症、例えば、プロテインC欠損症、1型遺伝性血管浮腫、脂質処理欠損症、例えば、家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症、例えば、I-細胞病/偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホフ病/テイ・サックス病、クリーグラー・ナジャー病II型、多腺内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性線維素原減少症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、神経身体的尿崩症、腎性尿崩症、シャルコー・マリー・トース病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病

、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、各種のポリグルタミン神経障害、例えば、ハンチントン、脊髄小脳失調Ⅰ型、脊髄性および延髄性筋萎縮、歯状核赤核蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー症、ならびに海綿状脳症、例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパク質プロセッシング欠陥に起因）、ファブリー病、ストロイスラー・シャインカー症候群、COPD、ドライアイ疾患、またはシェーグレン病から選択され、該方法は、項目１に記載の式Ⅰの化合物の有効量を該患者に投与することを包含する、方法。

（項目３７）

インビトロまたはインビボにおいて生物学的サンプル中のCFTRまたはそのフラグメントの活性の測定における使用のためのキットであって：

（i）項目１に記載の式Ⅰの化合物を含む組成物と；

（ii）a）該組成物と該生物学的サンプルとを接触させる工程；

b）該CFTRまたはそのフラグメントの活性を測定する工程、
のための説明書と、
を備えるキット。

（項目３８）

項目３７に記載のキットであって、

a）追加の組成物と上記生物学的サンプルとを接触させる工程と；

b）該追加の化合物の存在下で上記CFTRまたはそのフラグメントの活性を測定する工程と；

c）該追加の化合物の存在下での該CFTRの活性と、式Ⅰの化合物の存在下でのCFTRの密度とを比較する工程、
のための説明書をさらに備える、キット。

現在、本発明の化合物およびその薬学的に受容される組成物は、ABC輸送体活性の調節因子として有効であることがわかっている。これらの化合物は、一般式Ⅰまたは一般式Ⅰ'：