

【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

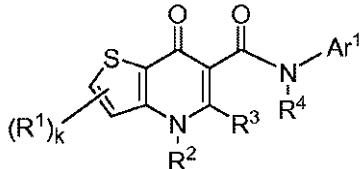
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

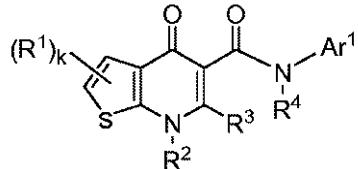
【請求項 1】

式 I もしくは式 I' の化合物

【化 3 8】



I



I'

またはその薬学的に受容可能な塩であり、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、 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 は結合または必要に応じて置換されている $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 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、- CO -、- CS -、- COCO -、- CONR' -、- $\text{CONR}'\text{NR}'$ -、- CO_2 -、- OCO -、- $\text{NR}'\text{CO}_2$ -、- O -、- $\text{NR}'\text{CONR}'$ -、- $\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ -、- OCONR' -、- $\text{NR}'\text{NR}'$ -、- $\text{NR}'\text{NR}'\text{CO}$ -、- $\text{NR}'\text{CO}$ -、- S -、- SO -、- SO_2 -、- $\text{NR}'\text{SO}_2$ -、- $\text{SO}_2\text{NR}'$ -、 $\text{NR}'\text{SO}_2$ -、または - $\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'$ - によって置換されており；

R^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 - プチル、 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、 SMc 、 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 、 $\text{SO}_2\text{-N}$ - モルホリノ、 $\text{SO}_2\text{-N}$ - 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、(シクロヘキシリル - 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 - 4 H - [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 NHSO_2Me であり；

m は 0 ~ 5 であり；

k は 0 ~ 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 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキリデン鎖であって、ここで X の最大 2 個のメチレン単位が必要に応じてかつ独立して - CO -、- CS -、- COCO -、- CONR' -、- $\text{CONR}'\text{NR}'$ -、- CO_2 -、- OCO -、- $\text{NR}'\text{CO}_2$ -、- O -、- $\text{NR}'\text{CONR}'$ -、- OCONR' -、- $\text{NR}'\text{NR}'$ -、- $\text{NR}'\text{NR}'\text{CO}$ -、- $\text{NR}'\text{CO}$ -、- S -、- SO -、- SO_2 -、- $\text{NR}'\text{SO}_2$ -、- $\text{SO}_2\text{NR}'$ -、 $\text{NR}'\text{SO}_2$ -、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 OCH_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-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 ~ 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になって、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 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】

A^{r-1} が：

【化 3 9】



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。

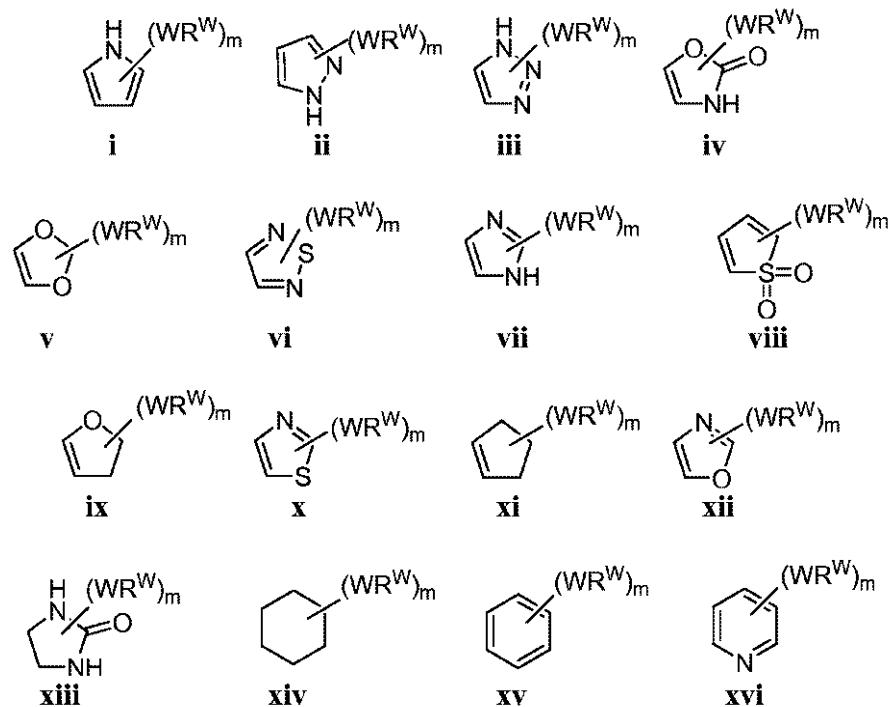
【請求項 7】

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。

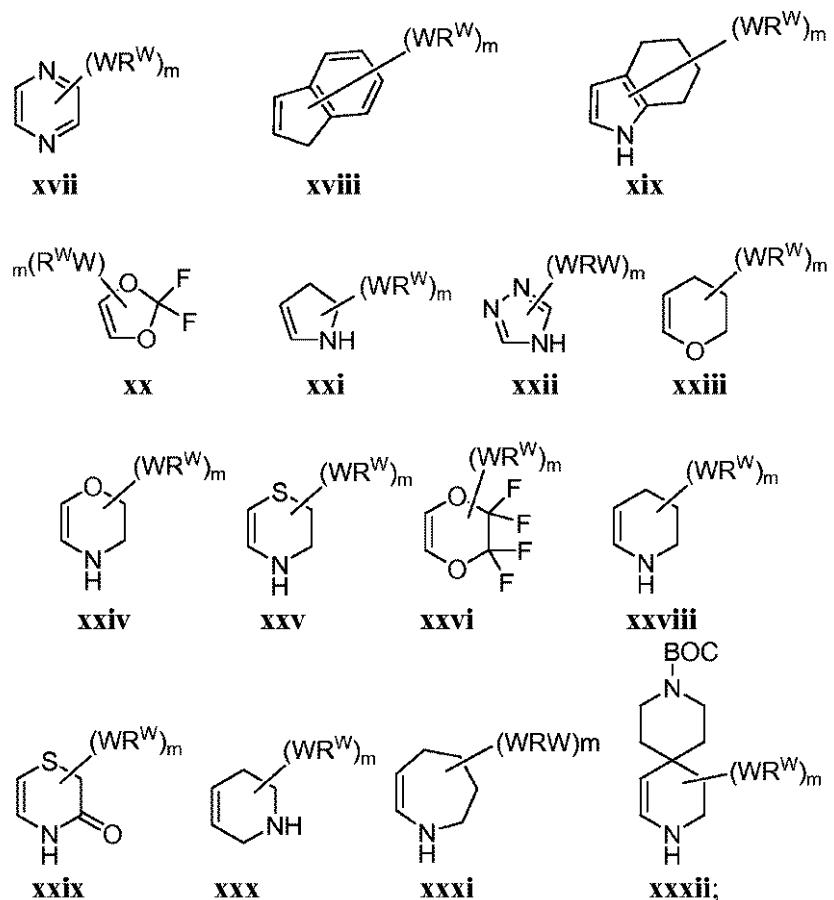
【請求項 8】

A_2 が：

【化40】



【化41】



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。

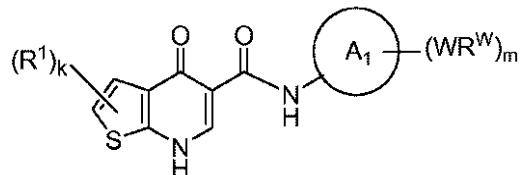
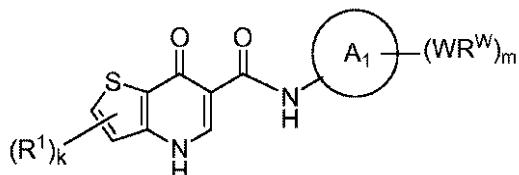
【請求項 10】

R^1 が水素である、請求項 9 に記載の化合物。

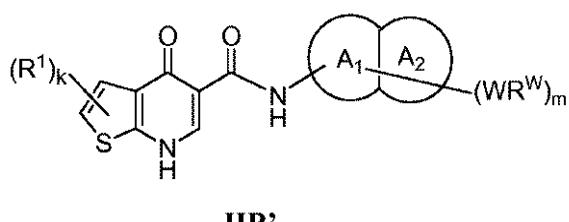
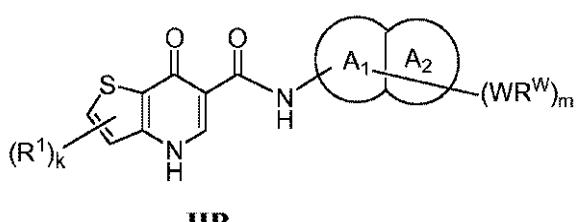
【請求項 11】

前記化合物が式 II A、式 II A'、式 II B、または式 II B'：

【化 4 2】



【化 4 3】

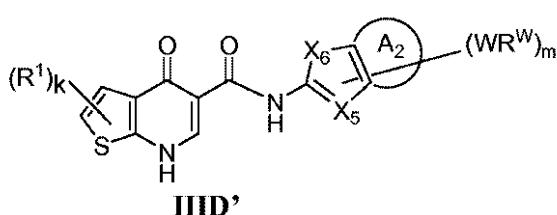
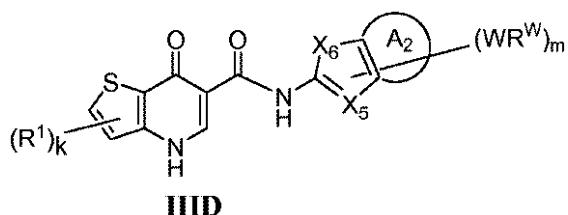
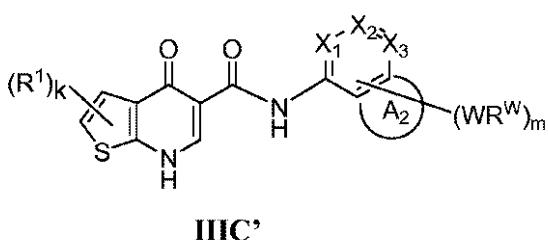
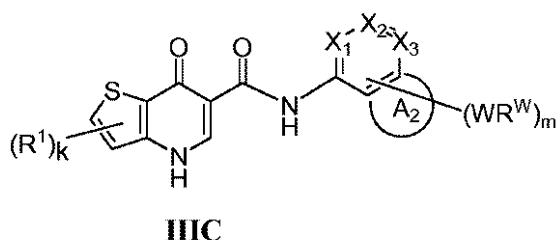
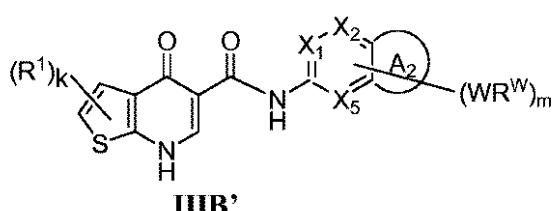
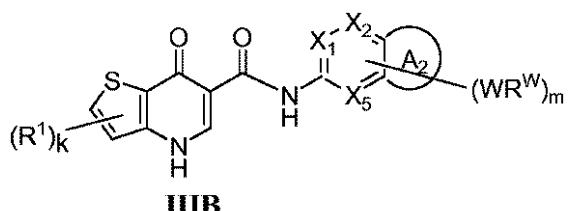
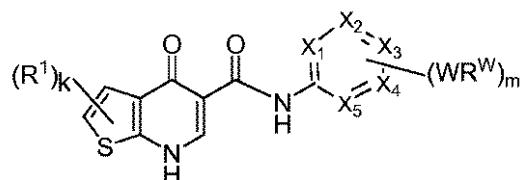
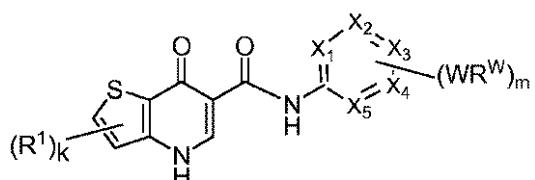


を有する、請求項 2 に記載の化合物。

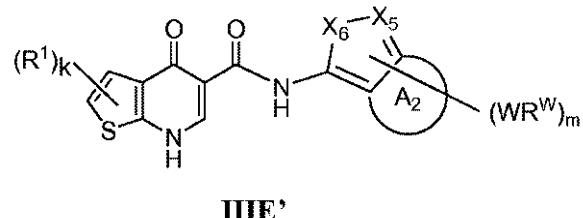
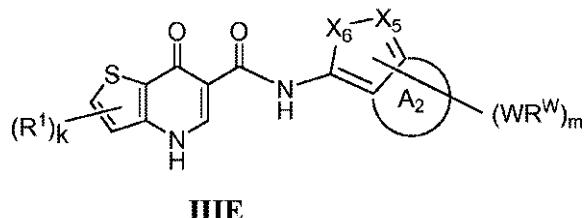
【請求項 12】

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

【化44】



【化45】



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 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、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項14】

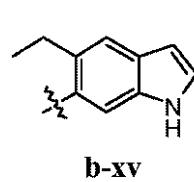
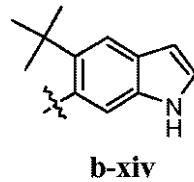
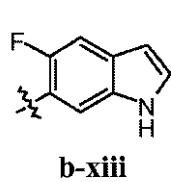
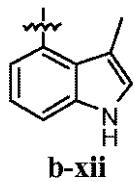
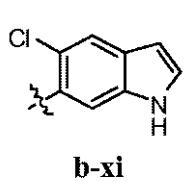
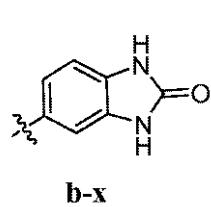
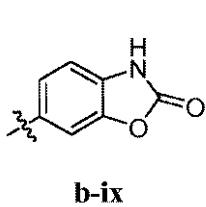
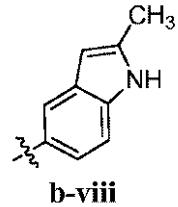
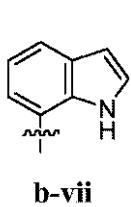
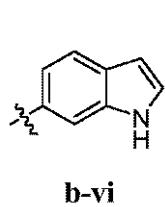
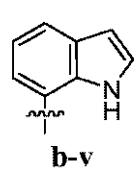
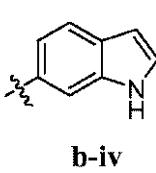
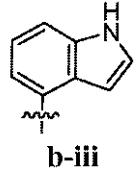
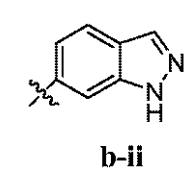
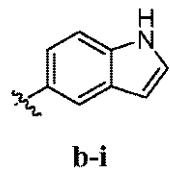
X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 が式 I I I A または式 I I I A' の化合物中で一緒にになって、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルから選択される必要に応じて置

換されている環である、請求項 1 2 に記載の化合物。

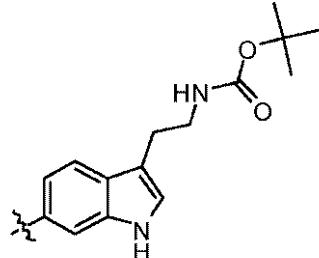
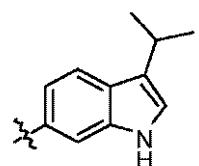
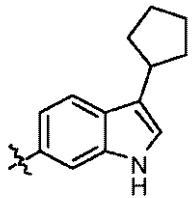
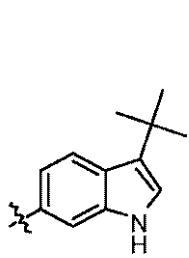
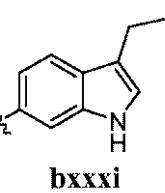
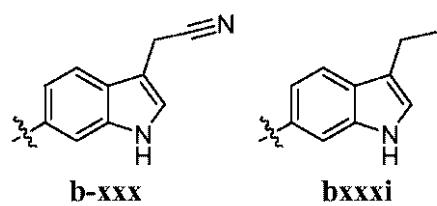
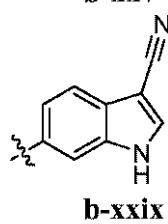
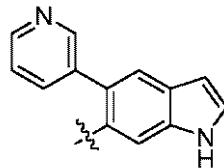
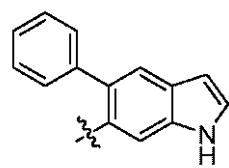
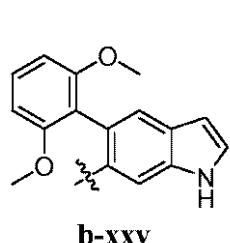
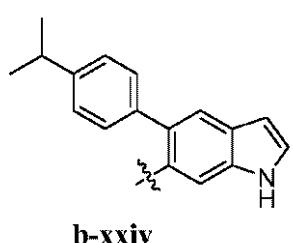
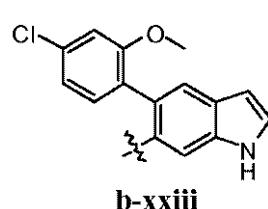
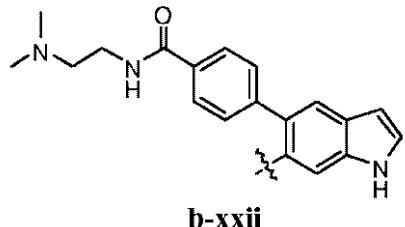
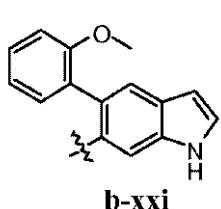
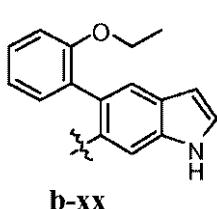
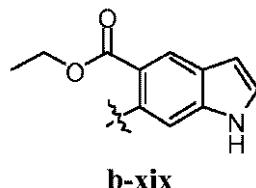
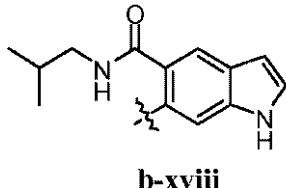
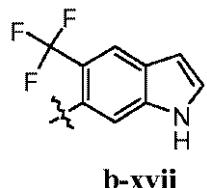
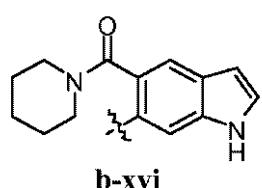
【請求項 1 5】

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A₂と一緒にになって、以下：

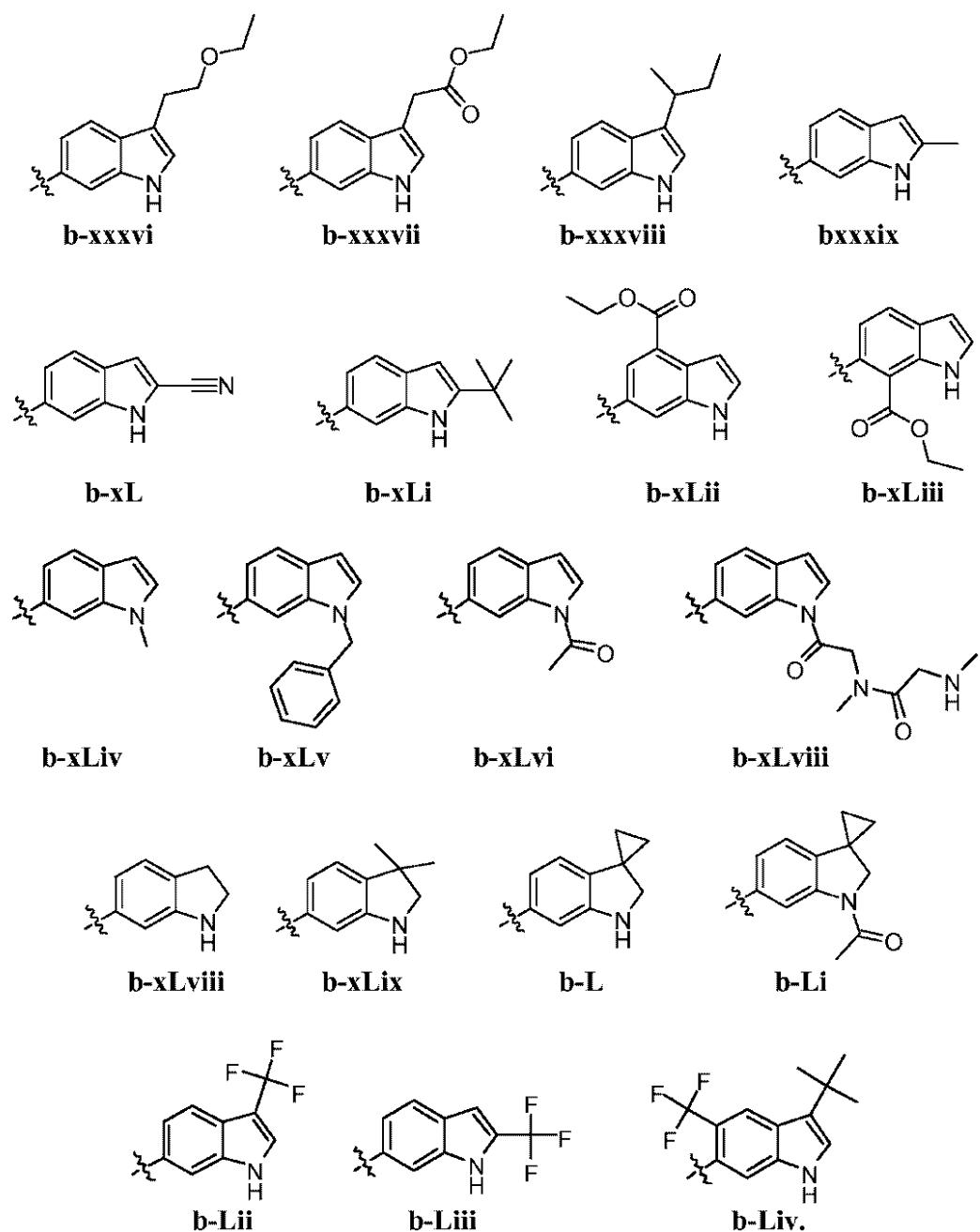
【化 4 6】



【化 4 7】



【化48】

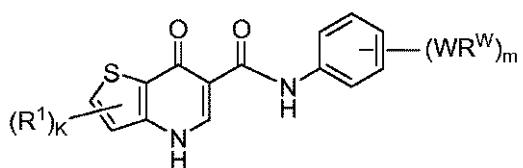


から選択される必要に応じて置換されている環である、
請求項12に記載の化合物。

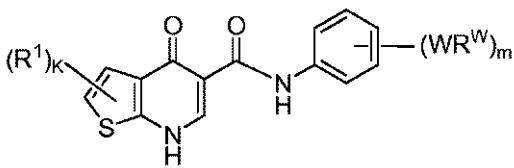
【請求項16】

前記化合物が、式IV-A、式IV-A'、式IV-B、式IV-B'、式IV-C、または式IV-C'：

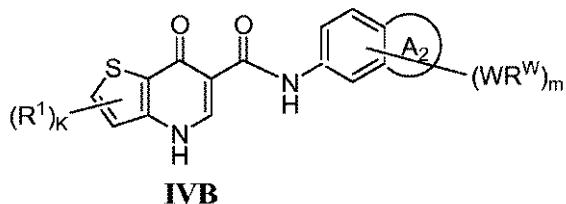
【化49】



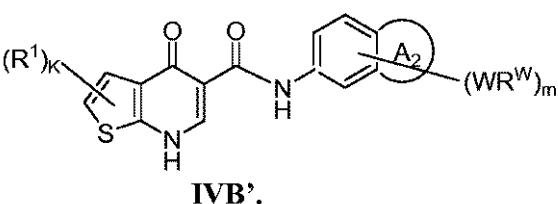
IVA



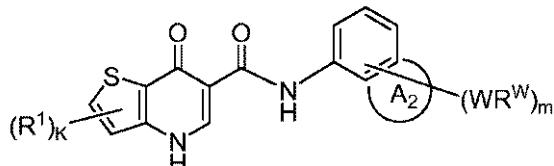
IVA'



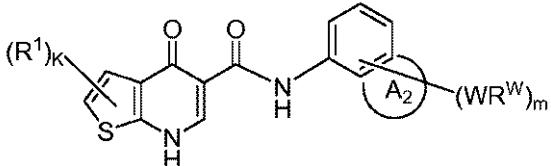
IVB



IVB'



IVC



IVC'

を有する、請求項2に記載の化合物。

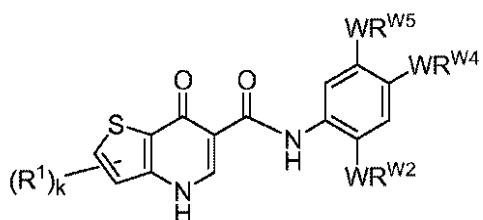
【請求項17】

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、請求項16に記載の化合物。

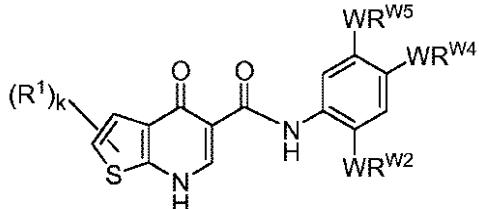
【請求項18】

前記化合物が式VA-1または式VA-1'：

【化50】



VA-1



VA-1'

を有し、

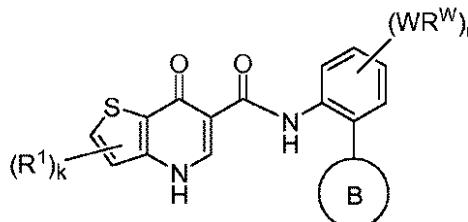
式中、各々のWR^{W2}およびWR^{W4}が独立して、水素、CN、CF₃、OCF₃、八口、C1-C6の直鎖または分枝のアルキル、3～12員の脂環式、フェニル、C5-C10ヘテロアリールまたはC3-C7複素環式基から選択され、ここで該ヘテロアリールまたは複素環式基は、O、S、またはNから選択される最大3個のヘテロ原子を有し、ここで該WR^{W2}およびWR^{W4}は独立してかつ必要に応じて、-OR'、-CF₃、-OCF₃、SR'、S(O)R'、SO₂R'、-SCF₃、八口、CN、-COOR'、-COR'、-O(CH₂)₂N(R')(R')、-O(CH₂)N(R')(R')、-CON(R')(R')、-(CH₂)₂OR'、-(CH₂)OR'、CH₂CN、

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')₂、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)R'、-(CH₂)₂N(R')(R')₂、または-(CH₂)N(R')(R')₂から選択される最大3個の置換基で置換されており；WR^W₅は、水素、ハロ、-OH、NH₂、CN、CHF₂、NHR'、N(R')₂、-NHC(O)R'、-NHC(O)OR'、NHSO₂R'、-OR'、CH₂OH、CH₂N(R')₂、C(O)OR'、C(O)N(R')₂、SO₂NHR'、SO₂N(R')₂、OSO₂N(R')₂、OSO₂C(F)₃、またはCH₂NHC(O)OR'から選択される、請求項16に記載の化合物。

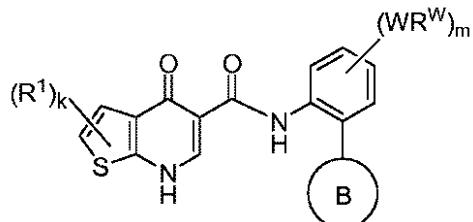
【請求項19】

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

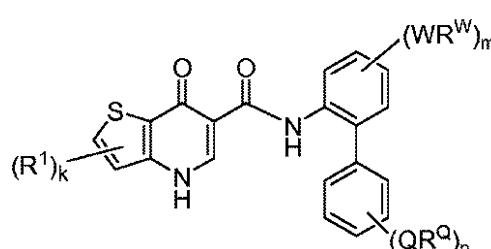
nが0～4である、

請求項16に記載の化合物。

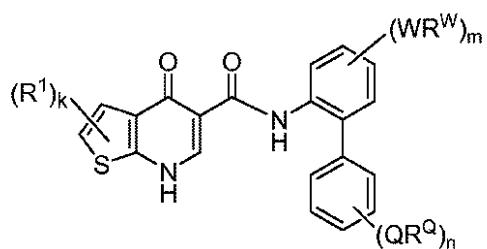
【請求項20】

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

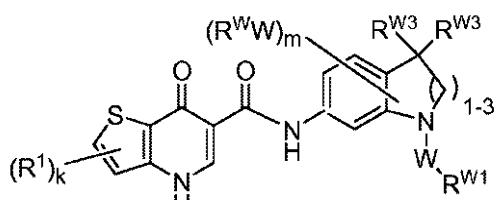
nが0～4である、

請求項16に記載の化合物。

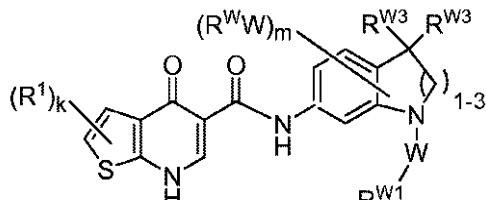
【請求項21】

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 WR^W 置換基で置換されており；かつ

m が 0 ~ 4 である、

請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

WR^W が水素、C 1 - C 6 脂肪族、C(O)C 1 - C 6 脂肪族、または C(O)OC 1 - C 6 脂肪族である、請求項 2 1 に記載の化合物。

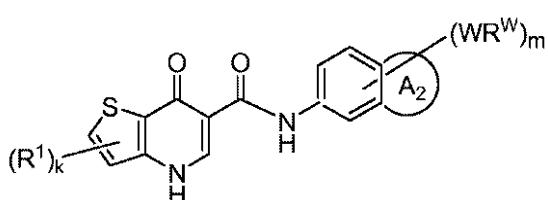
【請求項 2 3】

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、ここで該脂環式環または複素環式環が WR^W 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 2 1 に記載の化合物。

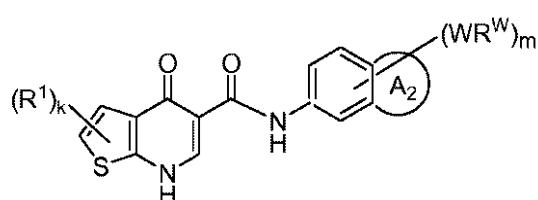
【請求項 2 4】

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 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

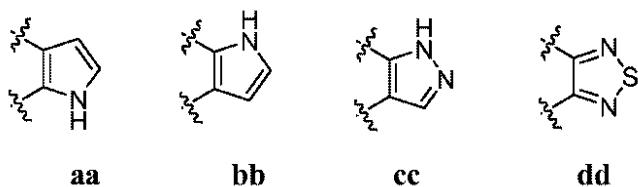
m が 0 ~ 4 である、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

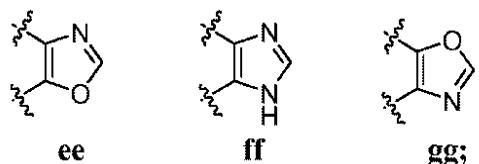
環 A_2 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、またはトリアゾリルから選択される、必要に応じて置換されている 5 員の環である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

環 A₂ が：
【化 5 5】



【化 5 6】

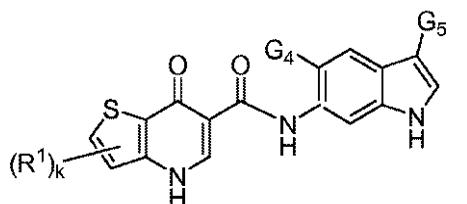


から選択され、式中、該環が必要に応じて置換されている、請求項 2 4 に記載の化合物。

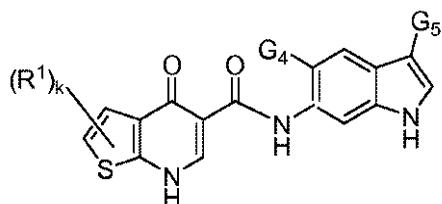
【請求項 2 7】

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：

G_4 が水素、ハロ、CN、CF₃、CH₂F、必要に応じて置換されているC₁-C₆脂肪族、アリール-C₁-C₆アルキル、またはフェニルであり、ここで G_4 が最大4個のWR^W置換基で必要に応じて置換されており；ここで該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'-、-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；

G_5 が水素、CN、または必要に応じて置換されているC₁-C₆脂肪族であり；ここで該インドール環系がさらに、WR^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、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

G_4 が水素であり、かつ G_5 がC₁-C₆脂肪族であり、かつ該脂肪族がC₁-C₆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'-、-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、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'-、-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 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(CH₂)₂-NMe₂)-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。

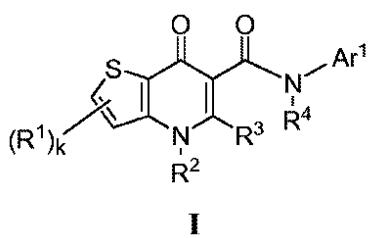
【請求項 34】

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 員の芳香族单環式の環であって、該環は必要に応じて 5~12 員の单環または二環の、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 C₁-C₆ 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'-、-CO₂-、-OCO-、-NR'CO₂-、-O-、-NR'CONR'-、-C(O)NR'-、-OCO NR'-、-NR'NR'、-NR'NR'CO-、-NR'CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR'-、-SO₂NR'-、NR'SO₂-、または -NR'SO₂

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、 $CH(Me)_2$ 、 $CHMeEt$ 、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、 CH_2CN 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、NHe_t、 $N(Et)_2$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)Ph$ 、 $C(O)NH_2$ 、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-ペリジル、フェニル、ベンジル、（シクロヘキシリ-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 ~ 5 であり；

k は 0 ~ 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'-、-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 $OCHF_3$ 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 C_1-C_8 脂肪族基、3 ~ 8 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の单環式の環、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になって、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された 3 ~ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の单環式もしくは二環式の環を形成する、

組成物。

【請求項 3 6】

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、囊胞性線維症、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 / ティ・サックス病、クリーグラー・ナジャー病 I 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 C D G 1 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 (D I)、神経身体的尿崩症、腎性尿崩症、シャルコー・マリー・ツース病、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】

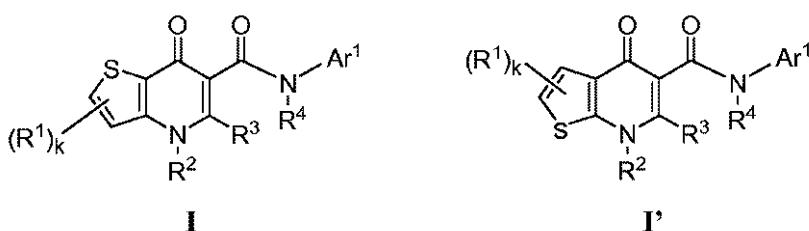
【0025】

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員の单環または二環の、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-、-CO₂-、-OCO-、-NR'CO₂-、-O-、-NR'CONR'-、-C(O)NR'-、-OCONR'-、-N

R'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、OC HF₂、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、SM e、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、（シクロヘキシリ-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NH₂SO₂Me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、NO₂、CN、CF₃、またはOCF₃であり；

R²は水素であり；

R³は水素であり；

R⁴は水素または必要に応じて-X-R^Xで置換されたC₁-C₆脂肪族基であり；

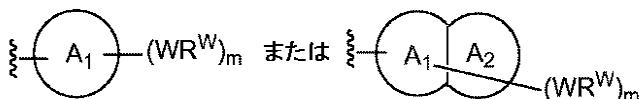
R'は独立して水素、あるいはC₁-C₈脂肪族基、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の单環式の環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不饱和の二環式の環系から選択される必要に応じて置換されている基から選択され；あるいはR'の2つの出現がそれらが結合される原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている3～12員の飽和、部分的に不饱和もしくは完全に不饱和の单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)

A_r¹が：

【化39】



a-i

a-ii;

から選択され、式中、環A₁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 員の芳香族单環式の環であるか；または

A₁ および A₂ 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)

A₁ 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)

A₁ 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)

A₂ 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)

A₂ 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。

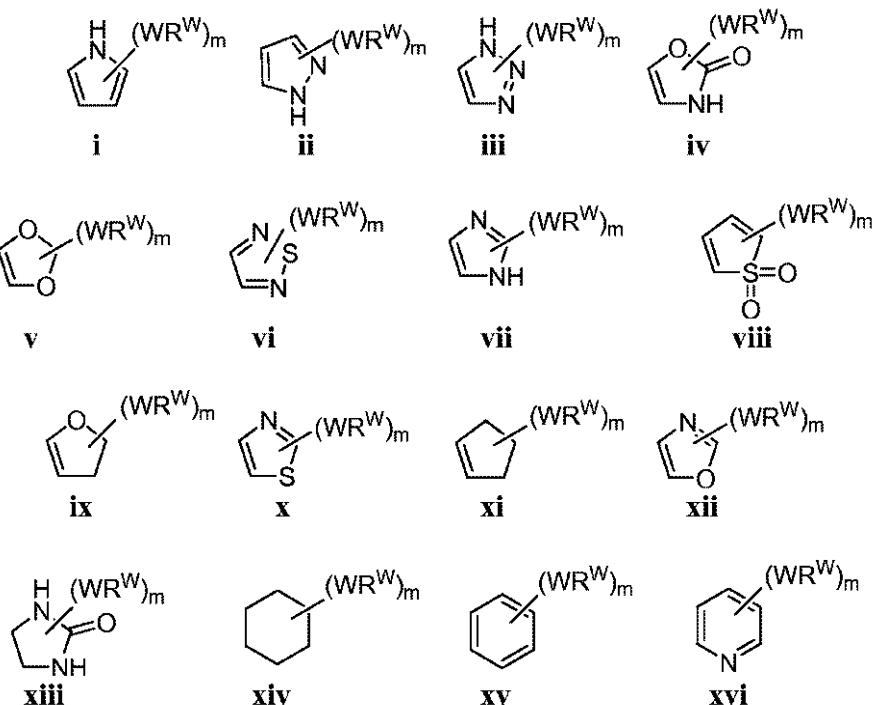
(項目 7)

A₂ 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。

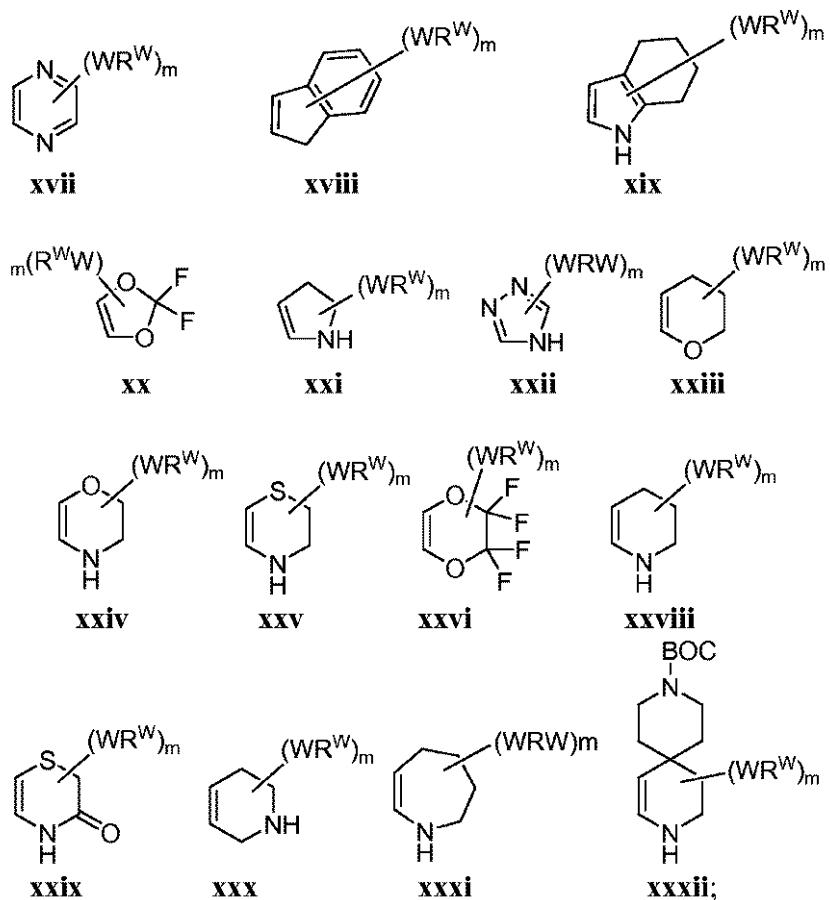
(項目 8)

A₂ が：

【化 40】



【化41】



から選択され、環 A₂ が 2 つの隣接する環原子を通じて環 A₁ に縮合される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 9)

R² および R⁴ が水素である、項目 1 に記載の化合物。

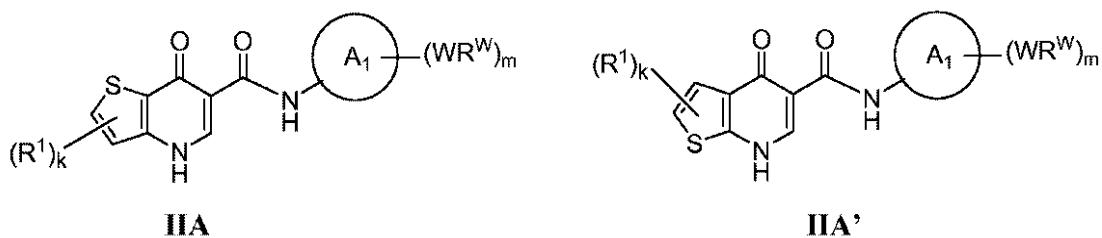
(項目 10)

R¹ が水素である、項目 9 に記載の化合物。

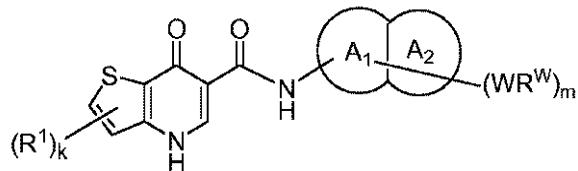
(項目 11)

上記化合物が式 II A、式 II A'、式 II B、または式 II B'：

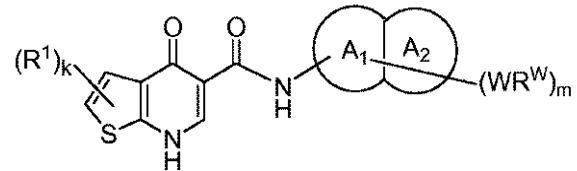
【化42】



【化43】



IIIB



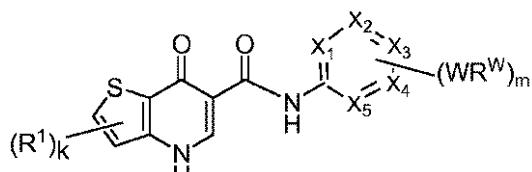
IIIB' .

を有する、項目2に記載の化合物。

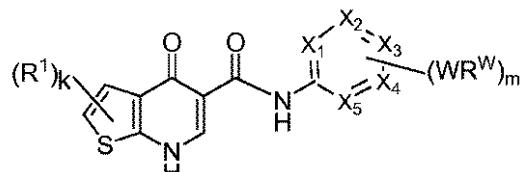
(項目12)

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

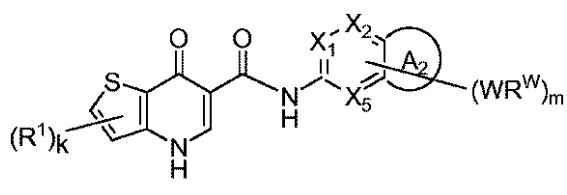
【化44】



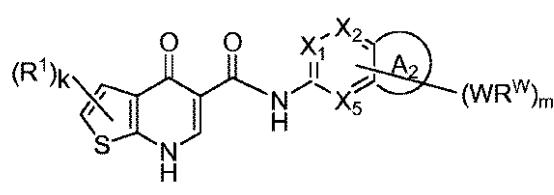
IIIA



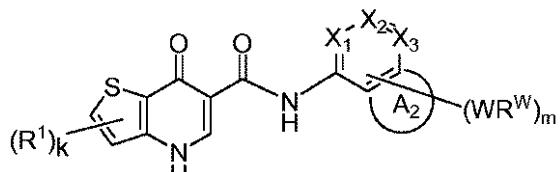
IIIA'



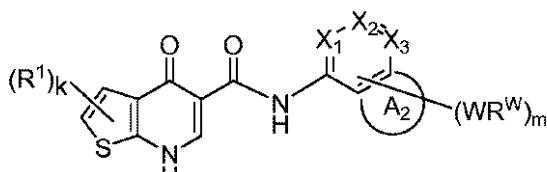
IIIB



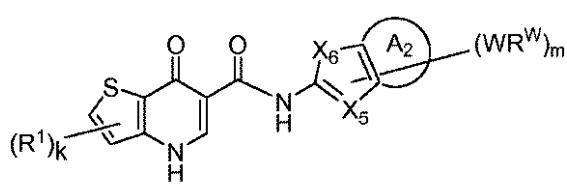
IIIB'



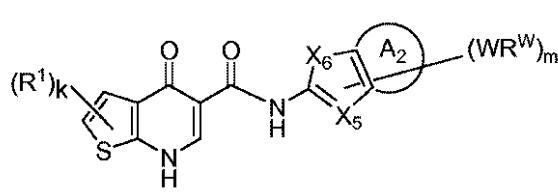
IIIC



IIIC'

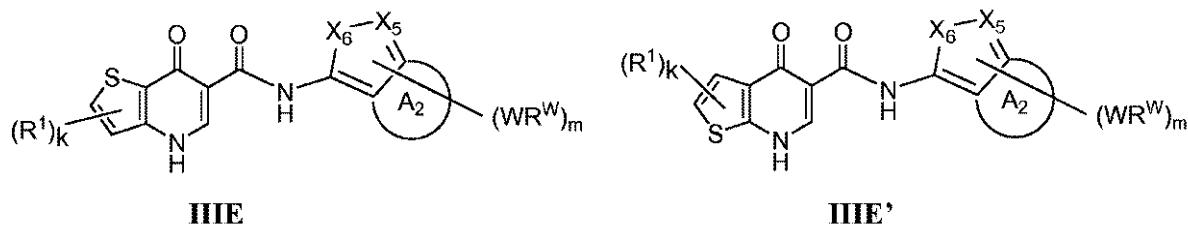


IIID

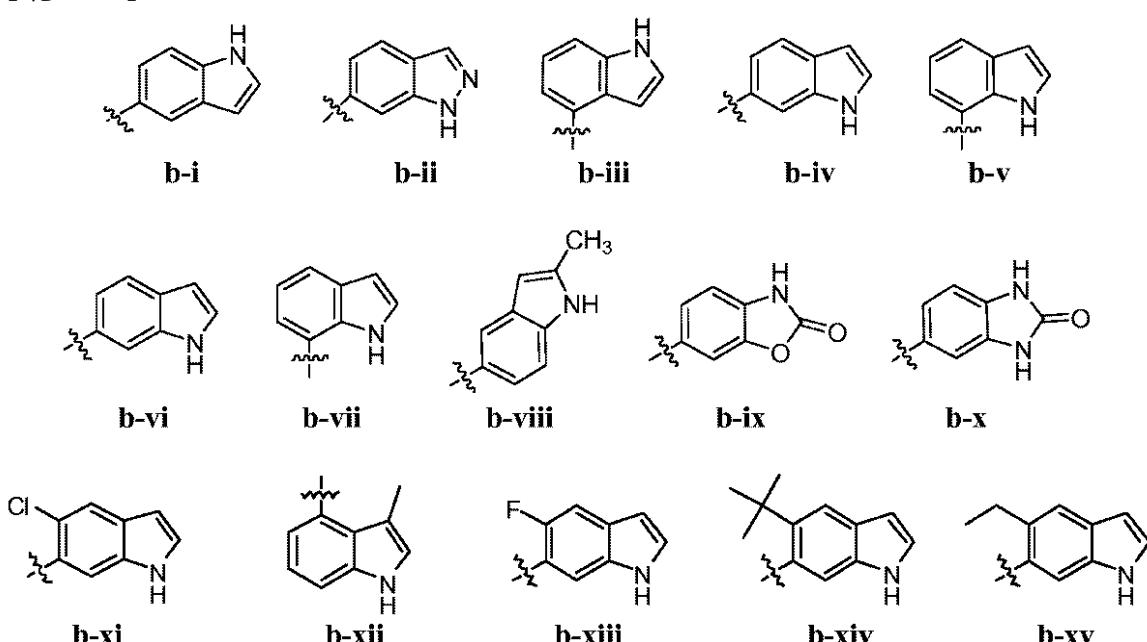


IIID'

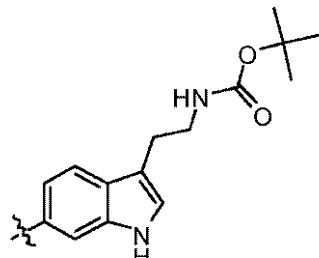
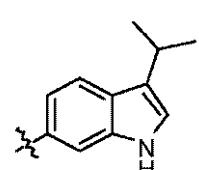
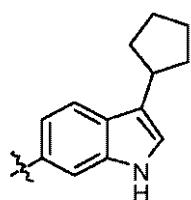
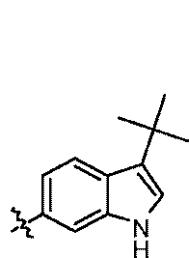
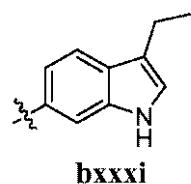
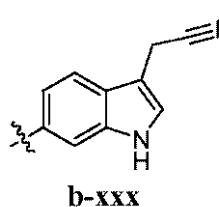
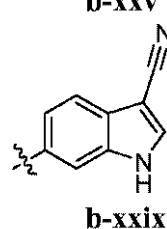
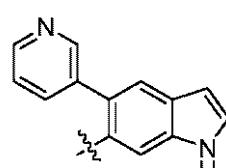
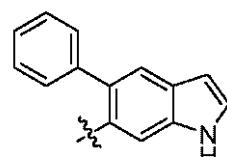
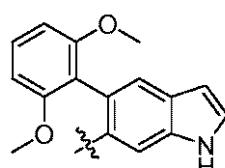
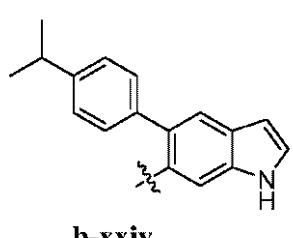
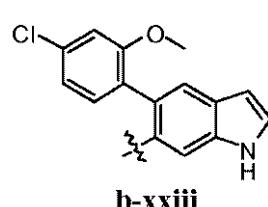
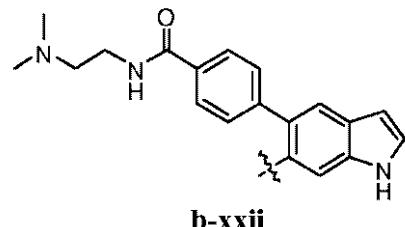
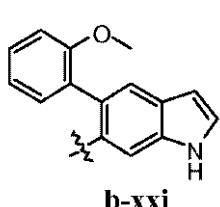
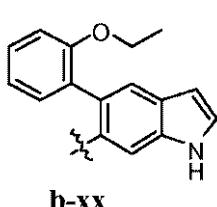
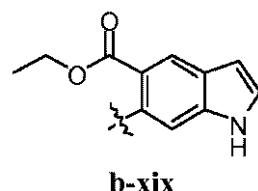
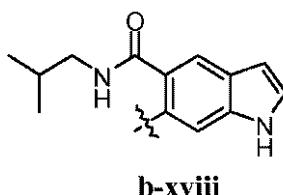
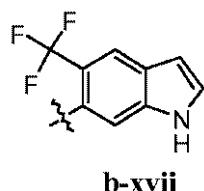
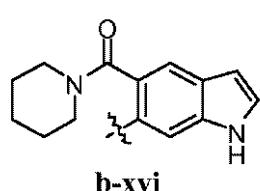
【化45】

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 13)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 12 に記載の化合物。(項目 14) 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 12 に記載の化合物。(項目 15) 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 と一緒にになって、以下：

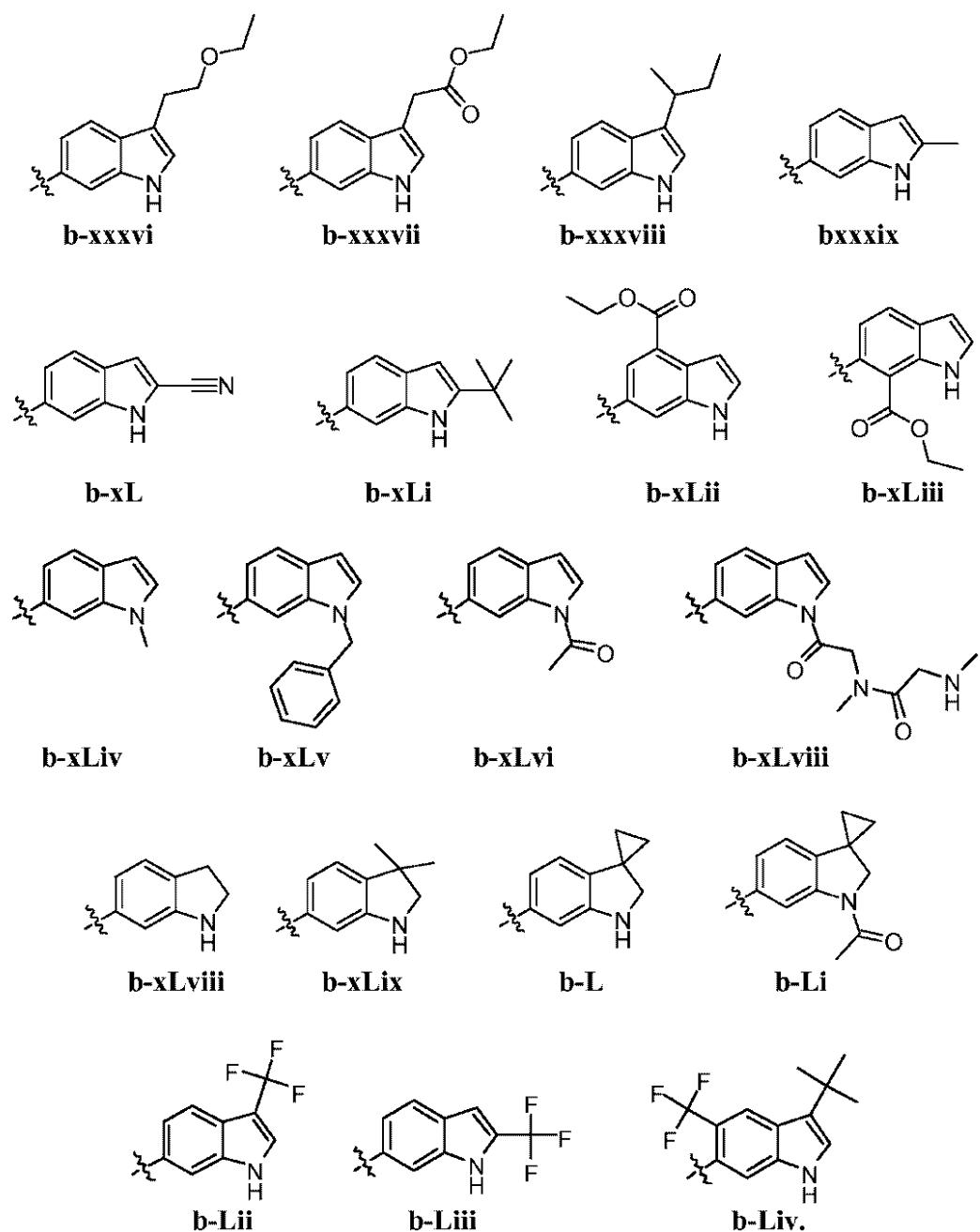
【化46】



【化 4 7】



【化48】



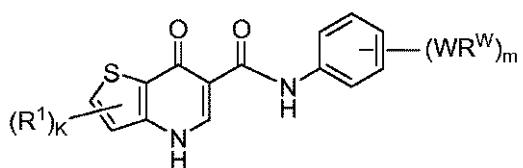
から選択される必要に応じて置換されている環である、

項目12に記載の化合物。

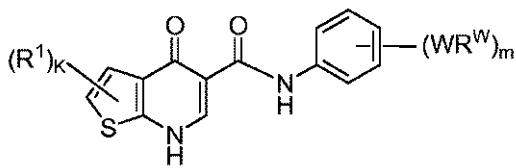
(項目16)

上記化合物が、式IV A、式IV A'、式IV B、式IV B'、式IV C、または式IV C'：

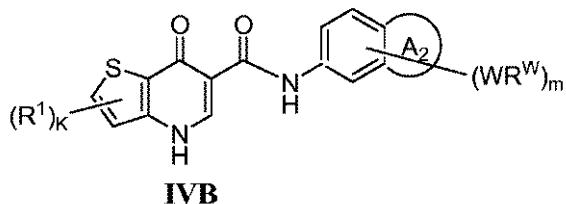
【化49】



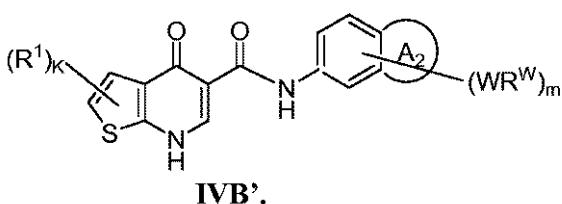
IVA



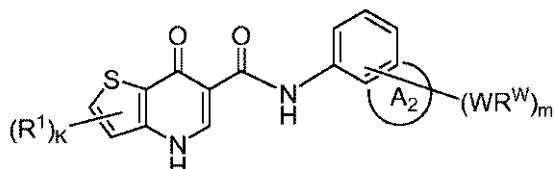
IVA'.



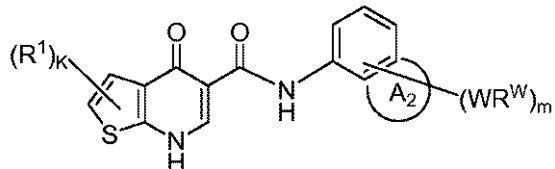
IVB



IVB'.



IVC



IVC'.

を有する、項目2に記載の化合物。

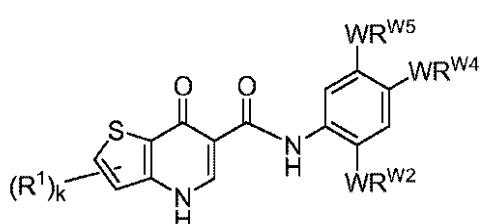
(項目17)

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16に記載の化合物。

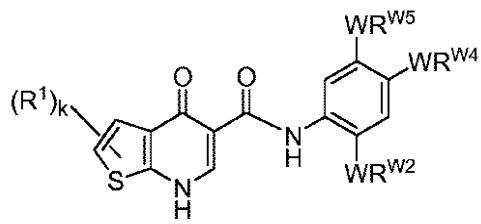
(項目18)

上記化合物が式VA-1または式VA-1'：

【化50】



VA-1



VA-1'

を有し、

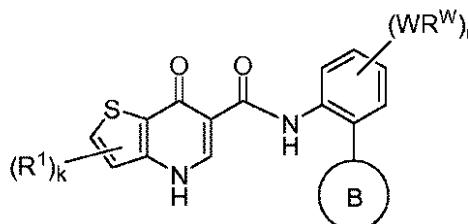
式中、各々のWR^{W2}およびWR^{W4}が独立して、水素、CN、CF₃、OCF₃、八員環C₁-C₆の直鎖または分枝のアルキル、3～12員の脂環式、フェニル、C₅-C₁0ヘテロアリールまたはC₃-C₇複素環式基から選択され、ここで該ヘテロアリールまたは複素環式基は、O、S、またはNから選択される最大3個のヘテロ原子を有し、ここで該WR^{W2}およびWR^{W4}は独立してかつ必要に応じて、-OR'、-CF₃、-OCF₃、SR'、S(O)R'、SO₂R'、-SCF₃、ハロ、CN、-COOR'、-COR'、-O(CH₂)₂N(R')(R')、-O(CH₂)₂N(R')(R')、-CON(R')(R')、-(CH₂)₂OR'、-(CH₂)OR'、CH₂CN、

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')₂、-NR'₂C(O)OR'、-NR'C(O)R'、-(CH₂)₂N(R')(R')₂、または-(CH₂)N(R')(R')₂から選択される最大3個の置換基で置換されており；WR^W₅は、水素、ハロ、-OH、NH₂、CN、CHF₂、NHR'、N(R')₂、-NHC(O)R'、-NHC(O)OR'、NHSO₂R'、-OR'、CH₂OH、CH₂N(R')₂、C(O)OR'、C(O)N(R')₂、SO₂NHR'、SO₂N(R')₂、OSO₂N(R')₂、OSO₂CF₃、またはCH₂NHC(O)OR'から選択される、項目16に記載の化合物。

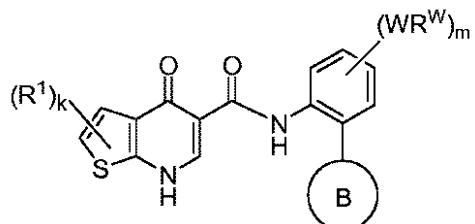
(項目19)

上記化合物が式VA-2または式VA-2'：

【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

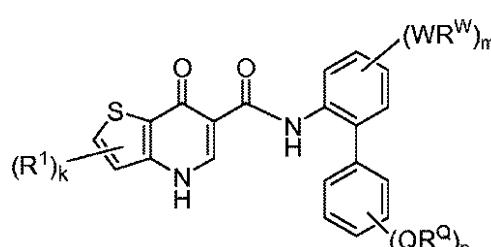
nが0～4である、

項目16に記載の化合物。

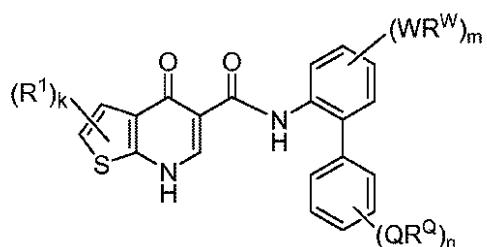
(項目20)

上記化合物が式VA-3または式VA-3'：

【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

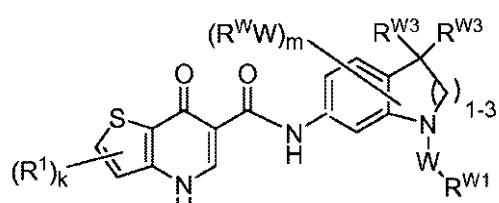
nが0～4である、

項目16に記載の化合物。

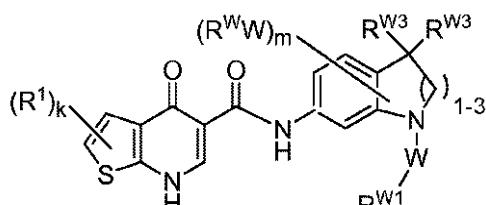
(項目21)

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 C₁ - C₆ 脂肪族であり；

各々の R^{W3} が水素または C₁ - C₆ 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 C₃ - C₆ 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、

項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 2 2)

W R^{W1} が水素、C₁ - C₆ 脂肪族、C(O)C₁ - C₆ 脂肪族、または C(O)OC₁ - C₆ 脂肪族である、項目 2 1 に記載の化合物。

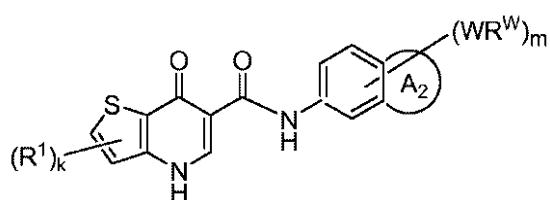
(項目 2 3)

各々の R^{W3} が水素、C₁ - C₄ アルキルであるか；あるいは両方の R^{W3} が一緒になって C₃ - C₆ 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、ここで該脂環式環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、項目 2 1 に記載の化合物。

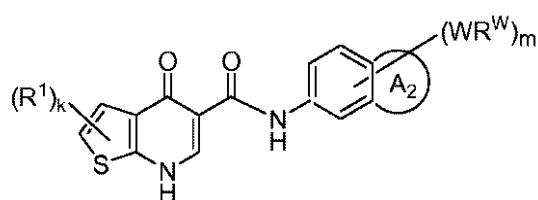
(項目 2 4)

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 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、項目 1 6 に記載の化合物。

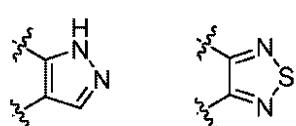
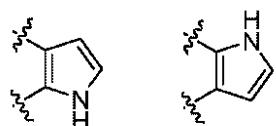
(項目 2 5)

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、項目 2 4 に記載の化合物。

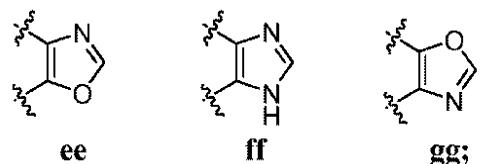
(項目 2 6)

環 A₂ が :

【化 5 5】



【化 5 6】

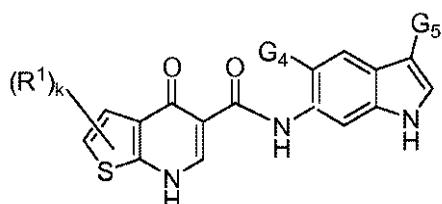
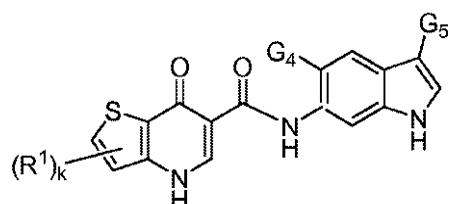


から選択され、式中、該環が必要に応じて置換されている、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 7)

上記化合物が式 VB-3 または式 VB-3' :

【化 5 7】



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 C₁ - C₆ 脂肪族、アリール - C₁ - C₆ アルキル、またはフェニルであり、ここで G₄ が最大 4 個の WR^W 置換基で必要に応じて置換されており；ここで該 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'-、-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 C₁ - C₆ 脂肪族であり；ここで該インドール環系がさらに、WR^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 C₁ - C₆ 脂肪族であり、かつ該脂肪族が C₁ - C₆ 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 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'-、-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)

G₄ が水素であり、かつG₅ 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、CH₂C(O)O Me、(CH₂)₂-NHCO(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)

G₅ が水素、CNまたはCF₃であり、かつG₄ 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CF₃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'-、-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27に記載の化合物。

(項目31)

G₅ が水素、CNまたはCF₃であり、かつG₄ 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(CH₂)₂ - NMe₂) - 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。

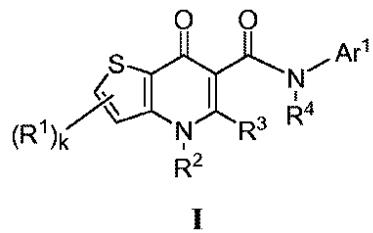
(項目34)

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：

A_r¹ 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員の芳香族单環式の環であって、該環は必要に応じて5 ~ 12員の单環または二環の、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A_r¹ 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C₁-C₆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'-、-CO₂-、-OCO-、-NR'CO₂-、-O-、-NR'CONR'-、-C(O)NR'-、-OCO NR'-、-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 - プチル、 OH 、 OMe 、 OEt 、 OP_h 、 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 、 SP_h 、 SO₂ - (アミノ - ピリジル) 、 SO₂NH₂ 、 SO₂Ph 、 SO₂NHP_h 、 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、(シクロヘキシリル - 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、 NHCO₂Me 、 NHCO₂Et 、 NHCO₂Ph 、 または NH₂SO₂Me 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 個のメチレン単位は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、 NO₂ 、 CN 、 CF₃ または OCF₃ であり；

R² は水素であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は水素または必要に応じて - X - R^x で置換された C₁ - C₆ 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 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C₁ - C₈ 脂肪族基、 3 ~ 8 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の单環式の環、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になって、窒素、酸素もしくはイオウから独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された 3 ~ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の单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、囊胞性線維症、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 I 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 C D G 1 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・ツース病、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（プリオントンパク質プロセシング欠陥に起因）、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CTR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CTR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CTR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CTRの活性と、式Iの化合物の存在下でのCTR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'：