

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6894902号
(P6894902)

(45) 発行日 令和3年6月30日 (2021.6.30)

(24) 登録日 令和3年6月8日 (2021.6.8)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00

請求項の数 9 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-533127 (P2018-533127)	(73) 特許権者	507127440
(86) (22) 出願日	平成28年12月23日 (2016.12.23)		ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシ ティー・オブ・カリフォルニア
(65) 公表番号	特表2018-538354 (P2018-538354A)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・946 07-5200、オークランド、フランク リン・ストリート・1111、トゥエルブ ス・フロアー
(43) 公表日	平成30年12月27日 (2018.12.27)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/068561	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開番号	W02017/112947		特許業務法人川口国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成29年6月29日 (2017.6.29)	(72) 発明者	バークマン, アラン
審査請求日	令和1年12月23日 (2019.12.23)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・941 27、サン・フランシスコ、ミラロマ・ド ライブ・75
(31) 優先権主張番号	62/387,591		
(32) 優先日	平成27年12月24日 (2015.12.24)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

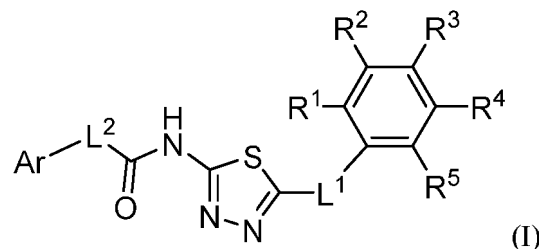
(54) 【発明の名称】 C F T R制御因子及びこの使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

便秘の治療、流涙の増加、又は胆汁うっ滞性肝疾患の治療に使用するための医薬組成物であって、薬学的に許容される賦形剤及び式 I の化合物：

【化1】



10

又は薬学的に許容されるその塩

(式中、

A r は、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

L¹ 及び L² は、独立して、置換又は無置換 C₁ ~ C₃ アルキレンであり、n₁、n₂、n₃、n₄ 及び n₅ は、独立して、0 ~ 4 の整数であり、m₁、m₂、m₃、m₄、m₅、v₁、v₂、v₃、v₄ 及び v₅ は、独立して、1 又は 2 であり、R¹ は、水素、ハロゲン、-C X¹ ·¹₃、-C H X¹ ·¹₂、-C H₂ X¹ ·¹、-

20

CN、 $-\text{SO}_{n-1}\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{SO}_{v-1}\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{ONR}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m-1}$ 、 $-\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{OR}^{1A}$ 、 $-\text{NR}^{1B}\text{SO}_2\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{NR}^{1B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{NR}^{1B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ 、 $-\text{NR}^{1B}\text{OR}^{1D}$ 、 $-\text{OCX}^{1\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{1\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{2\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{2\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{2\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n-2}\text{R}^{2A}$ 、 $-\text{SO}_{v-2}\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{ONR}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m-2}$ 、 $-\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{OR}^{2A}$ 、 $-\text{NR}^{2B}\text{SO}_2\text{R}^{2A}$ 、 $-\text{NR}^{2B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2D}$ 、 $-\text{NR}^{2B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2D}$ 、 $-\text{NR}^{2B}\text{OR}^{2D}$ 、 $-\text{OCX}^{2\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{2\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{3\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{3\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{3\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n-3}\text{R}^{3A}$ 、 $-\text{SO}_{v-3}\text{NR}^{3B}\text{R}^{3C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{3B}\text{R}^{3C}$ 、 $-\text{ONR}^{3B}\text{R}^{3C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{3B}\text{R}^{3C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{3B}\text{R}^{3C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m-3}$ 、 $-\text{NR}^{3B}\text{R}^{3C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3B}\text{R}^{3C}$ 、 $-\text{OR}^{3A}$ 、 $-\text{NR}^{3B}\text{SO}_2\text{R}^{3A}$ 、 $-\text{NR}^{3B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{3D}$ 、 $-\text{NR}^{3B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3D}$ 、 $-\text{NR}^{3B}\text{OR}^{3D}$ 、 $-\text{OCX}^{3\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{3\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{4\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{4\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n-4}\text{R}^{4A}$ 、 $-\text{SO}_{v-4}\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{ONR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m-4}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{OR}^{4A}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{SO}_2\text{R}^{4A}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{4D}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4D}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{OR}^{4D}$ 、 $-\text{OCX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{4\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{5\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{5\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n-5}\text{R}^{5A}$ 、 $-\text{SO}_{v-5}\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{ONR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m-5}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{OR}^{5A}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{SO}_2\text{R}^{5A}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5D}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5D}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{OR}^{5D}$ 、 $-\text{OCX}^{5\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 及び R^{5D} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、

10

20

30

40

50

—OCF₃、—OCCl₃、—OCBr₃、—OCI₃、—OCHF₂、—OCHCl₂、
—OCHBr₂、—OCHI₂、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘ
テロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロア
ルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

同一窒素原子に結合しているR^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}及びR^{5C}置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置
換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、

X^{1.1}、X^{2.1}、X^{3.1}、X^{4.1}及びX^{5.1}は、独立して、—Cl、—Br
、—I又は—Fである。))

を含む医薬組成物。

10

【請求項2】

Arが、無置換ヘテロアリールであり、好ましくは、無置換2-チエニルであり、

L¹及びL²が、—CH₂—であり、

R¹、R⁴及びR⁵が、独立して、水素、—OCH₃又は—OCH₂CH₃であり、好
ましくは、水素であり、

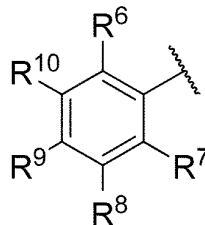
R²及びR³が、独立して、水素、—OCH₃又は—OCH₂CH₃であり、好ましく
は、—OCH₃である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

Arが、

【化2】

20



であり、

n₆、n₇、n₈、n₉及びn₁₀は、独立して、0～4の整数であり、

m₆、m₇、m₈、m₉、m₁₀、v₆、v₇、v₈、v₉及びv₁₀は、独立して、
1又は2であり、

30

R⁶は、水素、ハロゲン、—CX^{6.1}₃、—CHX^{6.1}₂、—CH₂X^{6.1}、—
CN、—SO_{n₆}R^{6A}、—SO_{v₆}NR^{6B}R^{6C}、—NHNR^{6B}R^{6C}、—ONR^{6B}R^{6C}、
—NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}、—NHC(O)NR^{6B}R^{6C}、—N
(O)_{m₆}、—NR^{6B}R^{6C}、—C(O)R^{6D}、—C(O)OR^{6D}、—C(O)N
R^{6B}R^{6C}、—OR^{6A}、—NR^{6B}SO₂R^{6A}、—NR^{6B}C(O)R^{6D}、—N
R^{6B}C(O)OR^{6D}、—NR^{6B}OR^{6D}、—OCX^{6.1}₃、—OCHX^{6.1}₂
、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置
換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリ
ール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

40

R⁷は、水素、ハロゲン、—CX^{7.1}₃、—CHX^{7.1}₂、—CH₂X^{7.1}、—
CN、—SO_{n₇}R^{7A}、—SO_{v₇}NR^{7B}R^{7C}、—NHNR^{7B}R^{7C}、—ONR^{7B}R^{7C}、
—NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}、—NHC(O)NR^{7B}R^{7C}、—N
(O)_{m₇}、—NR^{7B}R^{7C}、—C(O)R^{7D}、—C(O)OR^{7D}、—C(O)N
R^{7B}R^{7C}、—OR^{7A}、—NR^{7B}SO₂R^{7A}、—NR^{7A}C(O)R^{7C}、—N
R^{7B}C(O)OR^{7D}、—NR^{7B}OR^{7D}、—OCX^{7.8}₃、—OCHX^{7.1}₂
、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置
換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリ
ール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R⁸は、水素、ハロゲン、—CX^{8.1}₃、—CHX^{8.1}₂、—CH₂X^{8.1}、—

50

CN、 $-\text{SO}_{n8}\text{R}^{8A}$ 、 $-\text{SO}_{v8}\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{8B}\text{R}^{8C}$ 、 $-\text{ONR}^{8B}\text{R}^{8C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{8B}\text{R}^{8C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m8}$ 、 $-\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ 、 $-\text{OR}^{8A}$ 、 $-\text{NR}^{8B}\text{SO}_2\text{R}^{8A}$ 、 $-\text{NR}^{8B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ 、 $-\text{NR}^{8B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ 、 $-\text{NR}^{8B}\text{OR}^{8D}$ 、 $-\text{OCX}^{8\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{8\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^9 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{9\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{9\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{9\cdot 1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{R}^{9A}$ 、 $-\text{SO}_{v9}\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{9B}\text{R}^{9C}$ 、 $-\text{ONR}^{9B}\text{R}^{9C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{9B}\text{R}^{9C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m9}$ 、 $-\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ 、 $-\text{OR}^{9A}$ 、 $-\text{NR}^{9B}\text{SO}_2\text{R}^{9A}$ 、 $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ 、 $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ 、 $-\text{NR}^{9B}\text{OR}^{9D}$ 、 $-\text{OCX}^{9\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{9\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{10\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{10\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{10\cdot 1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n10}\text{R}^{10A}$ 、 $-\text{SO}_{v10}\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{10B}\text{R}^{10C}$ 、 $-\text{ONR}^{10B}\text{R}^{10C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{10B}\text{R}^{10C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m10}$ 、 $-\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$ 、 $-\text{OR}^{10A}$ 、 $-\text{NR}^{10B}\text{SO}_2\text{R}^{10A}$ 、 $-\text{NR}^{10B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10D}$ 、 $-\text{NR}^{10B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10D}$ 、 $-\text{NR}^{10B}\text{OR}^{10D}$ 、 $-\text{OCX}^{10\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{10\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{7D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 及び R^{10D} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

同一窒素原子に結合している R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10B} 及び R^{10C} 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、

$\text{X}^{6\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{7\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{8\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{9\cdot 1}$ 及び $\text{X}^{10\cdot 1}$ は、独立して、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 又は $-\text{F}$ であるが、

ただし、

L^1 及び L^2 が、独立して、無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンであり、 R^2 及び R^3 が、 $-\text{OCH}_3$ であり、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が水素である場合、 R^6 は、 $-\text{OCH}_3$ ではなく、又は、

L^1 及び L^2 が、独立して、無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンであり、 R^2 及び R^3 が、 $-\text{OCH}_3$ であり、 R^6 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が水素である場合、 R^7 は、 $-\text{OCH}_3$ ではないことを条件とする、請求項1に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 4】

L^1 及び L^2 が、 $-CH_2-$ であり、

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、水素であり、

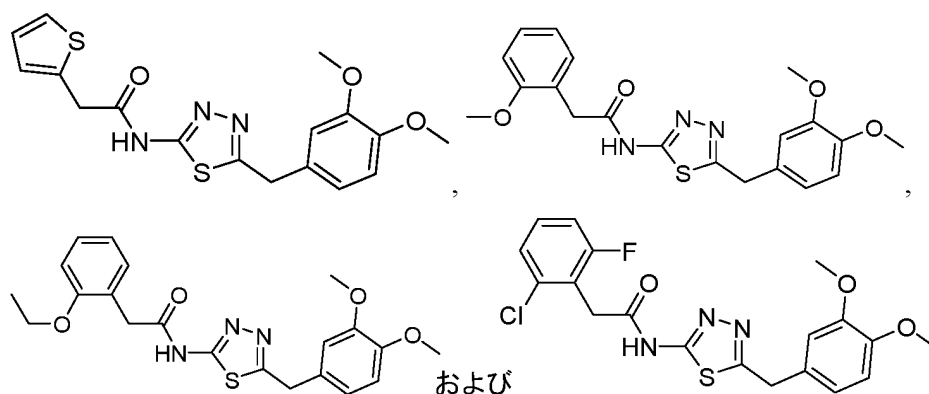
R^2 、 R^6 及び R^7 が、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 若しくは $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、 R^6 及び R^7 が、独立して、塩素若しくはフッ素であり、又は、好ましくは、 R^6 が $-OCH_2CH_3$ であり、及び R^7 が水素であり、並びに

R^3 が、水素、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、 R^2 が $-OCH_3$ の場合に、 R^3 が $-OCH_3$ である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

便秘の治療、ドライアイ障害の治療、流涙の増加、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) の活性化、胆汁うっ滞性肝疾患の治療、又は肺疾患若しくは障害の治療に使用するための医薬組成物であって、薬学的に許容される賦形剤、及び以下からなる群から選択される化合物：

【化 3】

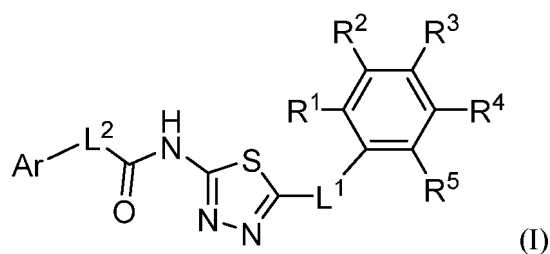


を含む医薬組成物。

【請求項 6】

ドライアイ障害の治療又は肺疾患若しくは障害の治療のための医薬組成物であって、構造式 (I) の化合物：

【化 4】



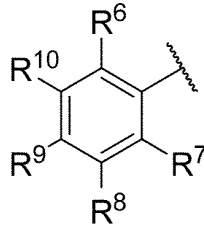
又は薬学的に許容されるその塩

(式中、

a) Ar が、無置換ヘテロアリールであり、好ましくは、2-チエニルであり、 L^1 及び L^2 が、 $-CH_2-$ であり、 R^1 、 R^4 及び R^5 が、独立して、水素、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、水素であり、 R^2 及び R^3 が、独立して、水素、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、 $-OCH_3$ であり、或いは

b) Ar が、

【化 5】



であり、 L^1 及び L^2 が、 $-CH_2-$ であり、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、水素であり、 R^2 、 R^6 及び R^7 が、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、 R^6 及び R^7 が、独立して、塩素若しくはフッ素であり、又は、好ましくは、 R^6 が $-OCH_2CH_3$ であり、及び R^7 が水素であり、並びに、 R^3 が、水素、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、 R^2 が $-OCH_3$ である場合に、 R^3 は $-OCH_3$ であり、ただし、 L^1 及び L^2 が、独立して、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 R^2 及び R^3 が、 $-OCH_3$ であり、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が水素である場合、 R^6 は、 $-OCH_3$ ではなく、又は、 L^1 及び L^2 が、独立して、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 R^2 及び R^3 が、 $-OCH_3$ であり、 R^6 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が水素である場合、 R^7 は、 $-OCH_3$ ではないことを条件とする) を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

便秘が、オピオイド誘発性便秘、慢性特発性便秘又は便秘優位の過敏性腸症候群である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ドライアイ障害が涙腺障害である、請求項 5 又は 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

肺疾患又は障害が、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、喘息及び喫煙誘発性肺機能不全である、請求項 5 又は 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、この内容の全体が、すべての目的のために本明細書に組み込まれている、2015 年 12 月 24 日出願の米国仮特許出願第 62/387,591 号の利益を主張する。

【0002】

連邦政府により支援された研究開発の下で行われた発明に対する権利に関する記載

本発明は、助成金番号 TR000004、EY023981、EY013574、EB000415、DK035124、DK072517 及び DK101373 の下、米国国立保健研究所により授与された連邦政府の支援により行われた。政府は、本発明におけるある特定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

便秘は、クオリティオブライフに負の影響を及ぼす、成人及び子供における、一般的な臨床的病訴である。慢性便秘の発生率は、米国集団において 15% と推定され、医療費が、年間、約 70 億ドルと推定され、5 億ドルを超える額が緩下剤に費やされている。便秘治療の頼みの綱は、緩下剤を含み、これらの多くは、店頭で入手可能である（可溶性繊維、ポリエチレングリコール、プロバイオティクスなど）。便秘の治療のための、FDA により承認されている 2 種の塩化物イオンチャンネルアクチベーターである、ルビプロストン及びリナクロチドがあるが、臨床試験は、どちらの薬物も効力に変動があり、優れた効力を示さなかった。幅広い治療選択肢があるにも関わらず、便秘を治療するための安全かつ有

効な薬物が継続的に必要とされている。

【0004】

ドライアイは、眼の不快感、視覚障害及び眼表面の病変をもたらす、雑多な涙液膜障害であり、依然として眼の疾患におけるアンメットニーズとなっており、利用可能な有効な治療選択肢は制限されている。ドライアイは、加齢集団における主要な公衆衛生の懸念事項であり、500万人の50歳以上の米国人を含めて、世界集団の最大3分の1が罹患している。店頭的人工涙液及び埋め込み可能な涙点プラグは、症状軽減のために頻繁に使用されている。治療的手法には、眼表面の炎症の軽減、又は涙液／ムチン分泌の増加が含まれる。ドライアイに現在、承認されている唯一の薬品は、大部分のドライアイ患者において、すべての症状を解消するわけではない抗炎症剤である、局所シクロスポリンである。したがって、中度から重度のドライアイ向けのさらなる治療が必要とされている。当分野におけるこれら及び他の問題に対する解決策が、とりわけ、本明細書に記載されている。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

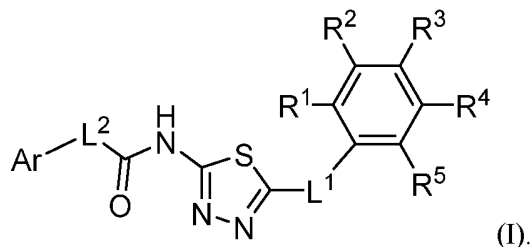
【0005】

(発明の要旨)

以下の式を有する化合物：

【0006】

【化1】



20

が、本明細書において提供される。

【0007】

式(I)の化合物において、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。L¹及びL²は、独立して、置換又は無置換(例えば、C₁〜C₁₀、C₁〜C₅又はC₁〜C₃)アルキレンである。R¹は、水素、ハロゲン、−CX^{1.1}₃、−CHX^{1.1}₂、−CH₂X^{1.1}、−CN、−SO_{n1}R^{1A}、−SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、−NHNR^{1B}R^{1C}、−ONR^{1B}R^{1C}、−NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}、−NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、−N(O)_{m1}、−NR^{1B}R^{1C}、−C(O)R^{1D}、−C(O)OR^{1D}、−C(O)NR^{1B}R^{1C}、−OR^{1A}、−NR^{1B}SO₂R^{1A}、−NR^{1B}C(O)R^{1D}、−NR^{1B}C(O)OR^{1D}、−NR^{1B}OR^{1D}、−OCX^{1.1}₃、−OCHX^{1.1}₂、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。R²は、水素、ハロゲン、−CX^{2.1}₃、−CHX^{2.1}₂、−CH₂X^{2.1}、−CN、−SO_{n2}R^{2A}、−SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}、−NHNR^{2B}R^{2C}、−ONR^{2B}R^{2C}、−NHC(O)NHNR^{2B}R^{2C}、−NHC(O)NR^{2B}R^{2C}、−N(O)_{m2}、−NR^{2B}R^{2C}、−C(O)R^{2D}、−C(O)OR^{2D}、−C(O)NR^{2B}R^{2C}、−OR^{2A}、−NR^{2B}SO₂R^{2A}、−NR^{2B}C(O)R^{2D}、−NR^{2B}C(O)OR^{2D}、−NR^{2B}OR^{2D}、−OCX^{2.1}₃、−OCHX^{2.1}₂、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。R³は、水素、ハロゲン、−CX^{3.1}₃、−CHX^{3.1}₂、−CH₂X^{3.1}、−CN、−SO_{n3}R^{3A}、−SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}、−NHNR^{3B}R^{3C}、−ONR^{3B}R^{3C}、

30

40

50

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^3B R^3C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^3B R^3C$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m3}$ 、
 $-\text{NR}^3B R^3C$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^3D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3B R^3C$
 $-\text{OR}^3A$ 、 $-\text{NR}^3B\text{SO}_2R^3A$ 、 $-\text{NR}^3B C(\text{O})R^3D$ 、 $-\text{NR}^3B C(\text{O})$
 OR^3D 、 $-\text{NR}^3B\text{OR}^3D$ 、 $-\text{OCX}^{3\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{3\cdot 1}_2$ 、置換若しくは
 無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアル
 キル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置
 換若しくは無置換ヘテロアリールである。 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{4\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{4\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_nR^4A$ 、 $-\text{SO}_vR^4B R^4C$ 、 $-\text{NHN}R^4B R^4C$ 、 $-\text{ON}R^4B R^4C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^4B R^4C$
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^4B R^4C$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m4}$ 、 $-\text{NR}^4B R^4C$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^4$
 D 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4B R^4C$ 、 $-\text{OR}^4A$ 、 $-\text{NR}^4B\text{SO}_2R^4A$ 、 $-\text{NR}^4B C(\text{O})R^4D$ 、 $-\text{NR}^4B C(\text{O})\text{OR}^4D$ 、 $-\text{NR}^4B\text{OR}^4D$ 、
 $-\text{OCX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{4\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無
 置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシ
 クロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールで
 ある。 R^5 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{5\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{5\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_nR^5A$ 、 $-\text{SO}_vR^5B R^5C$ 、 $-\text{NHN}R^5B R^5C$ 、 $-\text{ON}R^5B R^5C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^5B R^5C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5B R^5C$ 、
 $-\text{N}(\text{O})_{m5}$ 、 $-\text{NR}^5B R^5C$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^5D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5D$ 、 $-\text{C}(\text{O})$
 $\text{NR}^5B R^5C$ 、 $-\text{OR}^5A$ 、 $-\text{NR}^5B\text{SO}_2R^5A$ 、 $-\text{NR}^5B C(\text{O})R^5D$ 、
 $-\text{NR}^5B C(\text{O})\text{OR}^5D$ 、 $-\text{NR}^5B\text{OR}^5D$ 、 $-\text{OCX}^{5\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 及び R^{5D} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{5B} 及び R^{5C} 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。 $X^{1\cdot 1}_1$ 、 $X^{2\cdot 1}_1$ 、 $X^{3\cdot 1}_1$ 、 $X^{4\cdot 1}_1$ 及び $X^{5\cdot 1}_1$ は、独立して、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 又は $-\text{F}$ である。記号 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 及び $n5$ は、独立して、 $0\sim 4$ の整数である。記号 $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 及び $v5$ は、独立して、 1 又は 2 である。

【0008】

同様に、医薬組成物が本明細書において提供される。一態様において、本明細書に記載されている化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物である。

【0009】

嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)を活性化する方法であって、CFTRを有効量の本明細書に記載されている化合物に接触させて、これによりCFTRを活性化する方法が、本明細書においてさらに提供される。

【0010】

有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することによる、疾患又は障害の治療を必要とする対象において、疾患又は障害を治療する方法が、本明細書においてさらに提

10

20

30

40

50

供される。一態様において、便秘の治療を必要とする対象において便秘を治療する方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法である。別の態様において、ドライアイ障害の治療を必要とする対象においてドライアイ障害を治療する方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法である。さらに別の態様において、流涙を増加させる必要がある対象において流涙を増加させる方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法である。

【0011】

一態様において、胆汁うっ滞性肝疾患の治療を必要とする対象において胆汁うっ滞性肝疾患を治療する方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法が提供される。別の態様において、肺疾患又は障害の治療を必要とする対象における肺疾患又は障害を治療する方法であって、対象に本明細書に記載されている有効量の化合物を投与することを含む方法が提供される。実施形態において、肺疾患又は障害は、慢性閉塞性肺疾患（例えば、気管支炎、喘息、喫煙誘発性肺機能不全）である。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】ドライアイの治療のためのCFTRアクチベーターの前臨床開発のための戦略を示す図である。ハイスループットスクリーニングによって特定されたヒトの野生型CFTRアクチベーターは、電気生理学及び生化学アッセイを使用することによって確認及び特性が明らかされ、次いで、電位差及び涙液分泌の測定により眼表面での活性について、生存マウスにおいて試験される。次いで、最適な化合物は、ドライアイげっ歯類モデルにおいて、薬物動態学的特性及び効力について試験される。

【図2A】CFTRアクチベーターのインビトロ特性評価を示す図である。図2A）（上）化学構造。（下）野生型CFTRを発現するフィッシャーラット甲状腺（FRT）細胞において測定された代表的な短絡電流（ I_{sc} ）。CFTR電流は、試験化合物及びフォルスコリンによって刺激され、CFTR_{inh-172}（10 μ M）によって阻害された。

【図2B】CFTRアクチベーターのインビトロ特性評価を示す図である。図2B）CFTRアクチベーターの濃度依存性（それぞれのデータセットは、Aに示すような単一用量反応の実験から得られ、指数曲線を使用してフィットさせた。）。100パーセントのCFTR活性化は、20 μ Mのフォルスコリンによってもたらされたものとして定義される。

【図2C】CFTRアクチベーターのインビトロ特性評価を示す図である。図2C）Aに示すようにして行われたVX-770についての I_{sc} 測定。

【図2D】CFTRアクチベーターのインビトロ特性評価を示す図である。図2D）5 μ Mの試験化合物と、フォルスコリンなし又はフォルスコリンあり（fsk、100 nM）との10分間のインキュベーションに対する反応におけるFRT細胞中の細胞内cAMP濃度。陽性対照は、フォルスコリン（100 nM及び20 μ M）及びフォルスコリンと3-イソブチル-1-メチルキサンチン（IBMX、100 μ M）を含んでいた（平均±SEM、n=4~8）。

【図3A】生存マウスにおける眼表面でのCFTRアクチベーターの電位差（PD）測定を示す図である。図3A）（左）PD測定のための眼表面の灌流を実演する、麻酔下のマウスの写真。測定電極に取り付けられた灌流カテーテルは、眼表面に、垂直に配向される。クロスクランプ鉗子で、灌流のために、角膜及び眼球結膜／眼瞼結膜を露出させるために上眼瞼を縮める。参照電極は、皮下の翼状針を介して接地される。（右）結果に記載されるように、CFTR活性を試験する典型的な実験についてのPD出力波形の概要。

【図3B】生存マウスにおける眼表面でのCFTRアクチベーターの電位差（PD）測定を示す図である。図3B）野生型マウスにおける代表的な眼表面のPD測定。溶液の組成は、参考文献22に詳述される。濃度：アミロリド、100 μ M；フォルスコリン及びCFTR_{inh-172}、10 μ M；試験化合物、表示されるように1~10 μ M。

【図3C】生存マウスにおける眼表面でのCFTRアクチベーターの電位差(PD)測定を示す図である。図3C)表示されるように1~10 μ MのVX-770を用いるが、Cに示すような研究。

【図3D】生存マウスにおける眼表面でのCFTRアクチベーターの電位差(PD)測定を示す図である。図3D)フォルスコリン(20 μ M)又は試験化合物若しくはVX-770(それぞれ1 μ M)によってもたらされた野生型マウスにおける Δ PDの概要。PDは、100 μ Mのアミロリドの存在中、及び外向きの頂端のCl⁻勾配の存在中で、記録された(平均 $\pm$ SEM、試験されたアゴニストあたり8~20の眼)。

【図3E】生存マウスにおける眼表面でのCFTRアクチベーターの電位差(PD)測定を示す図である。図3E)CFマウスにおける代表的な眼表面のPD測定。表示されるように1~10 μ MのCFTR_{act}-K032で、B及びCに示すような研究。

10

【図4A】生存マウスにおけるCFTRアクチベーターの涙液分泌の測定を示す図である。図4A)涙液は、ビヒクル(PBS、0.5%のポリソルベート、0.5%のDMSO)、コレラ毒素(0.1 μ g/mL)、フォルスコリン(20 μ M)又はフォルスコリン+IBMX(250 μ M)の単一用量の局所適用の、直前及びその後の表示された時間で、測定された。コレラ毒素の効果は、刺激及び涙液分泌の反射を抑制するために、4%リドカインで眼表面をプレ麻酔した後に、測定された(平均 $\pm$ SEM、条件あたり6~10の眼)。

【図4B】生存マウスにおけるCFTRアクチベーターの涙液分泌の測定を示す図である。図4B)表示された化合物の局所送達後の涙液分泌の経時変化。濃度:CFTR_{act}-B074、100 μ M;CFTR_{act}-J027、50 μ M;CFTR_{act}-K089、50 μ M;VX-770、10 μ M(平均 $\pm$ SEM、6~18の眼)。

20

【図4C】生存マウスにおけるCFTRアクチベーターの涙液分泌の測定を示す図である。図4C)反復投与の効果。CFTR_{act}-J027(0.1nmol)は、1日3回、2日間、局所適用された。涙液の測定は、1日目の投与1及び投与2、並びに2日目の投与5の後に行われた(平均 $\pm$ SEM、n=6の眼)。

【図4D】生存マウスにおけるCFTRアクチベーターの涙液分泌の測定を示す図である。図4D)Bに示すような同じ濃度で試験化合物を用いる、CFマウスにおける涙液分泌に対するCFTRアクチベーターの効果の不足。

【図5A】化合物の薬理学を示す図である。図5A)単一用量(0.1nmol)の投与後の表示された時間での、涙液中のCFTR_{act}-K089の量の液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS)の決定。涙液の洗浄液から代表的なバックグラウンドを減算したピーク面積(左)及び回収された対応する量の平均(右)(平均 $\pm$ SEM、時点あたり4個の眼)。破線は、EC₅₀濃度に達するのに必要なCFTR_{act}-K089の計算量の上限及び下限を表す。

30

【図5B】化合物の薬理学を示す図である。図5B)CFTRアクチベーター(0.1nmol)又はビヒクルで毎日3回の処置の14日後、12ポイントスケール(方法を参照)で測定された、BALB/cマウスにおける角膜のリサミンググリーン染色(平均 $\pm$ SEM、群あたり6個の眼)。陽性対照として示されるのは、0日目の涙腺切除(LGE)後のビヒクル処置マウスのスコアである(n=11の眼;他の群と比較して、*P<0.001)。

40

【図5C】化合物の薬理学を示す図である。図5C)1時間又は24時間、試験化合物とともにインキュベートされたFRT細胞において、アラマーブルーアッセイによって測定された細胞毒性(陽性対照として10%のDMSO;無処理の細胞と比較して、*P<0.05;1時間及び24時間で、それぞれ、P=0.02及び0.0006)(平均 $\pm$ SEM、n=4)。

【図6A】局所のCFTR_{act}-K089は、LGE後の、涙液分泌を回復させ、角膜上皮破壊を防止することを示す図である。図6A)CFTR_{act}-K089で処置された眼(平均 $\pm$ SEM、15個の眼)をビヒクル(n=11の眼)と比較する、BALB/cマウスにおける眼窩外LGE後の涙液の基礎分泌。涙液量は、LGEの直前、その後、

50

LGE後の4日目、10日目及び14日目での最初の1日用量の1時間後に測定された。
* $P < 0.001$ 。

【図6B】局所のCFTR_{act}-K089は、LGE後の、涙液分泌を回復させ、角膜上皮破壊を防止することを示す図である。図6B)ビヒクルで処置された眼(上)及びCFTR_{act}-K089で処置された眼(下)における、LGE前(左)及びLGE後14日目(右)の眼の代表的な写真。

【図6C】局所のCFTR_{act}-K089は、LGE後の、涙液分泌を回復させ、角膜上皮破壊を防止することを示す図である。図6C)Aに示すように、同じ眼において12ポイントスケールでLGをスコア化することによって測定されたLGE後の角膜上皮破壊(平均±SEM)。* $P < 0.001$ 。

【図7-1】CFTRに対してスクリーニングされた化合物についてのEC₅₀及びV_{max}値の概要を示す図である。10µMでの120,000個の化合物の、細胞ベースの機能的ハイスループット選別は、CFTRの最大活性化の>95%をもたらす野生型CFTRの低分子アクチベーターの20個の化学クラスを特定した。選別は、96ウェルの形式で、ヒト野生型CFTR及び細胞質性YFPハロゲン化物センサーを共発現するFRT上皮細胞で行われた(26、31、32)。一次選別の詳細は、別途報告される。二次スクリーニングは、最大下のフォルスコリン(50nM)で前処置されたCFTRを発現するFRT細胞におけるI_{sc}測定を含んでいた。8個の化学クラスからの21個の化合物は、1µMでI_{sc}の大幅な増加をもたらした(最大電流の>75%が20µMのフォルスコリンによってもたらされた。)

【図7-2】CFTRに対してスクリーニングされた化合物についてのEC₅₀及びV_{max}値の概要を示す図である。10µMでの120,000個の化合物の、細胞ベースの機能的ハイスループット選別は、CFTRの最大活性化の>95%をもたらす野生型CFTRの低分子アクチベーターの20個の化学クラスを特定した。選別は、96ウェルの形式で、ヒト野生型CFTR及び細胞質性YFPハロゲン化物センサーを共発現するFRT上皮細胞で行われた(26、31、32)。一次選別の詳細は、別途報告される。二次スクリーニングは、最大下のフォルスコリン(50nM)で前処置されたCFTRを発現するFRT細胞におけるI_{sc}測定を含んでいた。8個の化学クラスからの21個の化合物は、1µMでI_{sc}の大幅な増加をもたらした(最大電流の>75%が20µMのフォルスコリンによってもたらされた。)

【図7-3】CFTRに対してスクリーニングされた化合物についてのEC₅₀及びV_{max}値の概要を示す図である。10µMでの120,000個の化合物の、細胞ベースの機能的ハイスループット選別は、CFTRの最大活性化の>95%をもたらす野生型CFTRの低分子アクチベーターの20個の化学クラスを特定した。選別は、96ウェルの形式で、ヒト野生型CFTR及び細胞質性YFPハロゲン化物センサーを共発現するFRT上皮細胞で行われた(26、31、32)。一次選別の詳細は、別途報告される。二次スクリーニングは、最大下のフォルスコリン(50nM)で前処置されたCFTRを発現するFRT細胞におけるI_{sc}測定を含んでいた。8個の化学クラスからの21個の化合物は、1µMでI_{sc}の大幅な増加をもたらした(最大電流の>75%が20µMのフォルスコリンによってもたらされた。)

【図7-4】CFTRに対してスクリーニングされた化合物についてのEC₅₀及びV_{max}値の概要を示す図である。10µMでの120,000個の化合物の、細胞ベースの機能的ハイスループット選別は、CFTRの最大活性化の>95%をもたらす野生型CFTRの低分子アクチベーターの20個の化学クラスを特定した。選別は、96ウェルの形式で、ヒト野生型CFTR及び細胞質性YFPハロゲン化物センサーを共発現するFRT上皮細胞で行われた(26、31、32)。一次選別の詳細は、別途報告される。二次スクリーニングは、最大下のフォルスコリン(50nM)で前処置されたCFTRを発現するFRT細胞におけるI_{sc}測定を含んでいた。8個の化学クラスからの21個の化合物は、1µMでI_{sc}の大幅な増加をもたらした(最大電流の>75%が20µMのフォルスコリンによってもたらされた。)

【図 8 A】低分子 C F T R アクチベーターの特定を示す図である。図 8 A。プロジェクトの概説。

【図 8 B】低分子 C F T R アクチベーターの特定を示す図である。図 8 B。ヒト野生型 C F T R 及び Y F P ヨウ化物感知タンパク質を共発現する F R T 細胞を使用する、C F T R アクチベーターの選別。10 μ M の試験化合物は、ヨウ化物の添加前に、フォルスコリン (125 nM) の存在中、10 分間、室温で添加された。C F T R_{act}-J027 による C F T R 活性化を示す、96 ウェルプレートの単一ウェルからのデータの例。

【図 8 C】低分子 C F T R アクチベーターの特定を示す図である。図 8 C。選別から明らかになった C F T R アクチベーターの構造。

【図 8 D】低分子 C F T R アクチベーターの特定を示す図である。図 8 D。C F T R_{act}-J027 の合成。 10

【図 9 A】C F T R_{act}-J027 による C F T R 活性化の特性評価を示す図である。表示された濃度の、フォルスコリン (fsk)、C F T R_{act}-J027 及び VX-770 に対して反応を示す、ヒト野生型 C F T R (図 9 A) 及び Δ F508-C F T R (図 9 C) を発現する F R T 細胞において測定された短絡電流。 Δ F508-C F T R を発現する F R T 細胞は、測定前に、37 $^{\circ}$ C で 24 時間、3 μ M の VX-809 で調整された。C F T R_{inh}-172 (Inh-172、10 μ M) は、表示された所で添加された。

【図 9 B】C F T R_{act}-J027 による C F T R 活性化の特性評価を示す図である。表示された濃度の、フォルスコリン (fsk)、C F T R_{act}-J027 及び VX-770 に対して反応を示す、ヒト野生型 C F T R (図 9 A) 及び Δ F508-C F T R (図 9 C) を発現する F R T 細胞において測定された短絡電流。 Δ F508-C F T R を発現する F R T 細胞は、測定前に、37 $^{\circ}$ C で 24 時間、3 μ M の VX-809 で調整された。C F T R_{inh}-172 (Inh-172、10 μ M) は、表示された所で添加された。図 9 B。野生型 C F T R の Cl⁻電流の C F T R_{act}-J027 の濃度依存性の活性化 (S. E. ; n = 3 培養物)。 20

【図 9 C】C F T R_{act}-J027 による C F T R 活性化の特性評価を示す図である。表示された濃度の、フォルスコリン (fsk)、C F T R_{act}-J027 及び VX-770 に対して反応を示す、ヒト野生型 C F T R (図 9 A) 及び Δ F508-C F T R (図 9 C) を発現する F R T 細胞において測定された短絡電流。 Δ F508-C F T R を発現する F R T 細胞は、測定前に、37 $^{\circ}$ C で 24 時間、3 μ M の VX-809 で調整された。C F T R_{inh}-172 (Inh-172、10 μ M) は、表示された所で添加された。 30

【図 9 D】C F T R_{act}-J027 による C F T R 活性化の特性評価を示す図である。表示された濃度の、フォルスコリン (fsk)、C F T R_{act}-J027 及び VX-770 に対して反応を示す、ヒト野生型 C F T R (図 9 A) 及び Δ F508-C F T R (図 9 C) を発現する F R T 細胞において測定された短絡電流。 Δ F508-C F T R を発現する F R T 細胞は、測定前に、37 $^{\circ}$ C で 24 時間、3 μ M の VX-809 で調整された。C F T R_{inh}-172 (Inh-172、10 μ M) は、表示された所で添加された。図 9 D。表示された濃度のフォルスコリン (fsk)、C F T R_{act}-J027 及び C F T R_{inh}-172 に対して反応を示すマウス結腸における短絡電流。

【図 9 E】C F T R_{act}-J027 による C F T R 活性化の特性評価を示す図である。表示された濃度の、フォルスコリン (fsk)、C F T R_{act}-J027 及び VX-770 に対して反応を示す、ヒト野生型 C F T R (図 9 A) 及び Δ F508-C F T R (図 9 C) を発現する F R T 細胞において測定された短絡電流。 Δ F508-C F T R を発現する F R T 細胞は、測定前に、37 $^{\circ}$ C で 24 時間、3 μ M の VX-809 で調整された。C F T R_{inh}-172 (Inh-172、10 μ M) は、表示された所で添加された。図 9 E。表示された濃度のフォルスコリン及び 5 μ M の C F T R_{act}-J027 と共に 10 分間インキュベートした後に測定された、F R T 細胞中の cAMP 濃度のアッセイ。陽性対照は、フォルスコリン (100 nM 及び 20 μ M)、及びフォルスコリンと 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX、100 μ M) を含んでいた (平均 $\pm$ S E、n = 4 ~ 8)。 40 50

【図10A】CFTR_{act}-J027は、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化することを示す図である。図10A。ロペラミドによる便秘のマウスモデル（左）。マウスにおける、3時間の便重量、ペレットの数、及び便の水分含量（平均±S. E.、群あたり6頭のマウス）。一元配置分散分析を、A及びBに対して使用し、スチューデントのt検定を、Cに対して使用した。*p<0.05、***p<0.001、ns：有意ではない。

【図10B】CFTR_{act}-J027は、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化することを示す図である。図10B。CFTRの機能が欠損した嚢胞性線維症マウス（群あたり、3～6頭のマウス）を用いるが、Aに示すものと同じ研究。一元配置分散分析を、A及びBに対して使用し、スチューデントのt検定を、Cに対して使用した。*p<0.05、***p<0.001、ns：有意ではない。

10

【図10C】CFTR_{act}-J027は、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化することを示す図である。図10C。CFTR_{act}-J027の不活性な化学的アナログ（構造を示す。）を用いるが、Aにおけるものと同じ研究。一元配置分散分析を、A及びBに対して使用し、スチューデントのt検定を、Cに対して使用した。*p<0.05、***p<0.001、ns：有意ではない。

【図10D】CFTR_{act}-J027は、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化することを示す図である。図10D。ロペラミド処置マウス（群あたり、4～6頭のマウス）における、CFTR_{act}-J027の腹腔内投与に対する用量反応。一元配置分散分析を、A及びBに対して使用し、スチューデントのt検定を、Cに対して使用した。*p<0.05、***p<0.001、ns：有意ではない。

20

【図11A】経口投与されたCFTR_{act}-J027は、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化することを示す図である。図11A。研究の手順（左）並びに図3で行われたような排便量、ペレットの数及び水分含量（平均±S. E.、群あたり6頭のマウス）。一元配置分散分析、*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、ns：有意ではない。

【図11B】経口投与されたCFTR_{act}-J027は、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化することを示す図である。図11B。ロペラミド処置マウス（群あたり、4～6頭のマウス）における、経口投与されたCFTR_{act}-J027の用量反応の研究。一元配置分散分析、*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、ns：有意ではない。

30

【図11C】経口投与されたCFTR_{act}-J027は、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化することを示す図である。図11C。経口でルビプロストン（0.5mg/kg）又はリナクロチド（0.5mg/kg）を用いるが、図11Aにおけるものと同じ研究（群あたり、5～6頭のマウス）。一元配置分散分析、*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、ns：有意ではない。

【図12A】腸内の流体分泌、吸収及び運動性に対するCFTR_{act}-J027の作用を示す図である。図12A。対照並びにロペラミドで処置された野生型マウス（左）及び嚢胞性線維症マウス（右）における全消化管通過時間（平均±S. E.、群あたり3～5頭のマウス）。指示された所で、ロペラミド（0.3mg/kg）及びCFTR_{act}-J027（10mg/kg）は、0時間に、腹腔内投与された（平均±S. E.、群あたり6頭のマウス）。一元配置分散分析、**p<0.01、***p<0.001、ns：有意ではない。

40

【図12B】腸内の流体分泌、吸収及び運動性に対するCFTR_{act}-J027の作用を示す図である。図12B。摘出された腸条片の収縮。回腸及び結腸の条片（約2cm）を、それぞれ、0.5g及び0.2gの張力のクレプスヘンゼライト緩衝液に懸濁させた。指示された所で、CFTR_{act}-J027、ロペラミド及びカルバコールを、臓器チャンバーに添加した。

【図12C】腸内の流体分泌、吸収及び運動性に対するCFTR_{act}-J027の作用を示す図である。図12C。野生型マウスにおける閉鎖された空腸中央部のループで測定

50

された腸内の流体分泌（上側のパネル）。ループは、 $100\text{ }\mu\text{L}$ のビヒクル又は $100\text{ }\mu\text{g}$ のCFTR_{act}-J027を注入された。ループの重量／長さは90分で測定された（平均±S.E.、群あたり4ループ）。嚢胞性線維症マウスにおいて行われた同様の実験（下側のパネル）。

【図12D】腸内の流体分泌、吸収及び運動性に対するCFTR_{act}-J027の作用を示す図である。図12D。嚢胞性線維症マウスにおいて空腸中央部のループで測定された腸内の流体吸収。ループは、 $100\text{ }\mu\text{L}$ のビヒクル又は 0.1 mg のCFTR_{act}-J027を注入された。ループの重量／長さは30分で測定された。流体吸収の概要（平均±S.E.、群あたり4ループ）。スチューデントのt検定、** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$ 、ns：有意ではない。

10

【図13A】CFTR_{act}-J027の薬物動態、組織分布及び毒性を示す図である。図13A。規定の時間のインキュベーション後、マウス肝臓ミクロソームにおいてアッセイされたCFTR_{act}-J027のインビトロ代謝安定性。

【図13B】CFTR_{act}-J027の薬物動態、組織分布及び毒性を示す図である。図13B。LC-MSの標準的な血漿濃度曲線（左）、及びゼロ時間での 10 mg/kg のCFTR_{act}-J027のボーラス腹腔内投与又は経口投与後に、LC/MSによって決定された血漿中のCFTR_{act}-J027濃度の動態（右、平均±S.E.、群あたり3頭のマウス）。

【図13C】CFTR_{act}-J027の薬物動態、組織分布及び毒性を示す図である。図13C。FRT細胞におけるアラマーブルーアッセイによって測定されたインビトロ毒性。

20

【図13D】CFTR_{act}-J027の薬物動態、組織分布及び毒性を示す図である。図13D。 10 mg/kg のCFTR_{act}-J027を経口で7日間投与されたマウスにおける体重及び肺の湿重量／乾燥重量の比（平均±S.E.、群あたり5頭のマウス）。

【図13E】CFTR_{act}-J027の薬物動態、組織分布及び毒性を示す図である。図13E。長期投与の手順（左）、及び経口でのCFTR_{act}-J027の7日間投与後の効力（平均±S.E.、群あたり5頭のマウス）。スチューデントのt検定、* $p<0.05$ 、** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$ 、ns：有意ではない。

【発明を実施するための形態】

30

【0013】

本明細書において使用される略称は、化学及び生物分野内のこれらの慣用的な意味を有する。本明細書において示されている化学構造及び式は、化学分野において公知の化学原子価の標準規則に従って構成される。

【0014】

置換基が、左から右に向かって書かれたこの慣用的な化学式により指定される場合、これらは、右から左に向かって構造を記載することにより得られるものと化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は、 $-\text{OCH}_2-$ に等価である。

【0015】

用語「アルキル」は、これ自体又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、直線状（すなわち、非分岐）又は分岐状の炭素鎖（又は炭素）又はこれらの組合せを意味し、炭素鎖は、完全に飽和、一不飽和又は多不飽和であってもよく、表示されている炭素原子数を有する、一価、二価及び多価の基を含むことができる（すなわち、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ は、 $1\sim10$ 個の炭素を意味する。）。アルキルは、環化されていない鎖である。飽和炭化水素基の例には、以下に限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、ホモログ、及び例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの異性体のような基を含む。不飽和のアルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有するアルキル基である。不飽和アルキル基の例は、以下に限定されないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2，4-ペンタ

40

50

ジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、並びに高級ホモログ、並びに異性体を含む。アルコキシは、酸素リンカー(-O-)を介して、分子の残りに結合しているアルキルである。

【0016】

用語「アルキレン」は、これ自体又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、これに限定されないが、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ により例示される、アルキルに由来する二価の基を意味する。通常、アルキル(又はアルキレン)基は、1~24個の炭素原子を有しており、10個以下の炭素原子を有するこのような基が本発明において好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、一般に、8個以下の炭素原子を有する、より短鎖のアルキル基又はアルキレン基である。用語「アルケニレン」は、これ自体又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルケンに由来する二価の基を意味する。

10

【0017】

用語「ヘテロアルキル」は、これ自体又は別の用語と組み合わせられて、特に明記しない限り、少なくとも1個の炭素原子及び少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、O、N、P、Si及びSからなる群から選択される。)を含めた、安定な直鎖若しくは分岐鎖、又はこれらの組合せを意味し、窒素及び硫黄原子は、任意選択的に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化されていてもよい。ヘテロ原子(例えば、O、N、P、S、B、A及びSi)は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、又はアルキル基が分子の残りに結合している位置に配置され得る。ヘテロアルキルは、環化されていない鎖である。例は、以下に限定されないが、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、及び-CNを含む。最大2個又は3個のヘテロ原子が、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ のように連続していてもよい。

20

【0018】

同様に、用語「ヘテロアルキレン」は、これ自体又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、これらに限定されないが、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ により例示される、ヘテロアルキルに由来する二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基の場合、ヘテロ原子は、鎖の末端のいずれか一方又は両方を占有することもできる(例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。さらに、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、該連結基の配向は、連結基の式が記載されている方向によって示されない。例えば、式 $-C(O)_2R'-$ は、 $-C(O)_2R'-$ と $-R'C(O)_2-$ のどちらも表す。上記の通り、ヘテロアルキル基は、本明細書において使用する場合、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 及び/又は $-SO_2R'$ のようなヘテロ原子を介して、分子の残りに結合しているこのような基を含む。「ヘテロアルキル」が列举され、次いで $-NR'R''$ などのような具体的なヘテロアルキル基が列举される場合、用語ヘテロアルキル及び $-NR'R''$ は、過多ではなく、又は互いに除外するものではないことが理解される。むしろ、具体的なヘテロアルキル基は、明瞭性を付与するために列举される。したがって、用語「ヘテロアルキル」は、本明細書において、 $-NR'R''$ などのような具体的なヘテロアルキル基を除外するものと解釈されるべきではない。

30

40

【0019】

用語「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」は、これら自体又は他の用語と組み合わせられて、特に明記しない限り、それぞれ、「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環式型を意味する。シクロアルキル及びヘテロアルキルは、芳香族ではない。さらに、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りに結合している位置を

50

占有することができる。シクロアルキルの例は、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどを含む。ヘテロシクロアルキルの例は、以下に限定されないが、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどを含む。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で又は別の置換基の一部として、それぞれ、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルに由来する二価の基を意味する。

【0020】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、これら自体又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」のような用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことが意図される。例えば、用語「ハロ(C₁~C₄)アルキル」は、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含む。

【0021】

用語「アシル」は、特に明記しない限り、-C(O)Rを意味し、Rは、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

【0022】

用語「アリール」は、特に明記しない限り、多不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味し、これらの置換基は、一緒に縮合されている（すなわち、縮合環アリール）又は共有結合により連結されている単環又は多環（好ましくは、1~3環）とすることができる。縮合環アリールとは、一緒に縮合した多環を指し、該縮合環の少なくとも1つはアリール環である。用語「ヘテロアリール」とは、N、O又はSのような少なくとも1つのヘテロ原子を含有するアリール基（又は環）を指し、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択的に酸化されており、窒素原子は任意選択的に四級化されている。したがって、用語「ヘテロアリール」は、縮合環のヘテロアリール基を含む（すなわち、一緒に縮合した多環であり、縮合環の少なくとも1つは、複素芳香族環である。）。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環を指し、1つの環は5員を有しており、もう一方の環は6員を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環を指し、1つの環は6員を有しており、もう一方の環は6員を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である。また、6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環を指し、1つの環は6員を有しており、もう一方の環は5員を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である。ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して、分子の残りに結合され得る。アリール及びヘテロアリール基の非限定例は、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフェニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インド

10

20

30

40

50

リル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、及び6-キノリルを含む。上記のアリール及びヘテロアリール環系の各々に対する置換基は、以下に記載されている許容可能な置換基の群から選択される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独で又は別の置換基の一部として、それぞれ、アリール及びヘテロアリールに由来する二価の基を意味する。ヘテロアリール基の置換基は、環ヘテロ原子である窒素に結合している-O-とすることができる。

【0023】

「縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキルに縮合しているアリールである。「縮合環ヘテロアリール-ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキルに縮合しているヘテロアリールである。「縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル」は、シクロアルキルに縮合しているヘテロシクロアルキルである。「縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキル」は、別のヘテロシクロアルキルに縮合しているヘテロシクロアルキルである。縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロアリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル又は縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、無置換であってもよく、又は本明細書に記載されている置換基のうちの1つ以上により置換されていてもよい。縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロアリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル又は縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、縮合環のそれぞれのサイズに従って命名され得る。したがって、例えば、6, 5アリール-ヘテロシクロアルキル縮合環は、5員のヘテロシクロアルキルに縮合している6員のアリール部分と記載する。スピロ環式環は2つ以上の環であり、この場合、隣接した環は、1個の原子を介して結合している。スピロ環式環内の個々の環は、同一であり又は異なり得る。スピロ環式環内の個々の環は、置換されていてもよく又は無置換であってもよく、一組のスピロ環式環内に別の個々の環とは異なる置換基を有していてもよい。スピロ環式環内の個々の環に関する可能な置換基は、スピロ環式環の一部でない場合と同じ環に対する可能な置換基である（例えば、シクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環に対する置換基）。スピロ環式（Spirocylic）環は、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキレン、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキレンとすることができ、スピロ環式環の基内の個々の環は、1つのタイプの環のすべてを有することを含めた、直前に列挙したもののいずれかとすることができる（例えば、すべての環は、置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環は、同一であり又は異なる置換ヘテロシクロアルキレンとすることができる。）。スピロ環式環系を言う場合、複素環式スピロ環式環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であってもよい、スピロ環式環を意味する。スピロ環式環系を言う場合、置換スピロ環式環は、少なくとも1つの環が置換されており、各置換基が、任意選択的に異なってもよいことを意味する。

【0024】

用語「オキソ」は、本明細書において使用する場合、炭素原子に二重結合している酸素を意味する。

【0025】

上記の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロアリール」）の各々は、表示されている基の置換形態と無置換形態の両方を含む。基の各タイプに対する好ましい置換基は、以下に提示されている。

【0026】

アルキル基及びヘテロアルキル基（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルと多くの場合、称されるこのような基を含む。）に対する置換基は、以下に限定されないが、 $0 \sim (2m' + 1)$ の範囲の数（ m' は、このような基における全炭素原子数である。）の $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'$

R' 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R'R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R'$ 、 $-OC(O)NR'R'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R'$ 、 $-NR'R'C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R'R')=NR'R'$ 、 $-NR-C(NR'R')=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR'R'$ 、 $-ONR'R'$ 、 $-NR'C=(O)NR'NR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C=(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択される様々な基のうちの1つ以上とすることができる。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' は、それぞれ、好ましくは、独立して、水素、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール（例えば、1～3つのハロゲンにより置換されているアリール）、置換若しくは無置換ヘテロアリール、置換若しくは無置換アルキル、アルコキシ、又はチオアルコキシ基、又はアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が、2つ以上のR基を含む場合、例えば、R基はそれぞれ、これらの基の2つ以上が存在する場合に R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' 基のそれぞれのように、独立して選択される。 R' 及び R'' が同一の窒素原子に結合している場合、これらは、窒素原子と一緒にあって、4員、5員、6員又は7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R'$ は、以下に限定されないが、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含む。置換基の上記の議論から、当業者は、用語「アルキル」が、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）及びアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）のような、水素基以外の基に結合している炭素原子を含めた基を含むことが意図されていることを理解している。

【0027】

アルキル基に関して記載されている置換基と同様に、アリール基及びヘテロアリール基に関する置換基は、様々であり、例えば、芳香族環系上に、0から、開いている原子価の合計数までの範囲の数が、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R'R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R'$ 、 $-OC(O)NR'R'$ 、 $-NR'R'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R'$ 、 $-NR'R'C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R'R')=NR'R'$ 、 $-NR-C(NR'R')=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR'R'$ 、 $-ONR'R'$ 、 $-NR'C=(O)NR'NR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、及びフルオロ($C_1 \sim C_4$)アルキル、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C=(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択され、 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' は、水素、置換又は無置換アルキル、置換又は無置換ヘテロアルキル、置換又は無置換シクロアルキル、置換又は無置換ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換アリール及び置換又は無置換ヘテロアリールから好ましくは独立して選択される。本発明の化合物が、2つ以上のR基を含む場合、例えば、R基はそれぞれ、これらの基の2つ以上が存在する場合に R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' 基のそれぞれの場合のように、独立して選択される。

【0028】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン又はヘテロアリーレン）に対する置換基は、環の特定の原子上というよりもむしろ、環上の置換基として図示され得る（一般に、変動置換基（floating substituent）と称される。）。このような場合、置換基は、環原子のいずれかに結合していてもよく（化学原子価の規則に従う。）、縮合環又はスピロ環式環の場合、縮合環又はスピロ環式環の1つの員に結合して図示される置換基（1つの環上の変動置換基）は、これらの縮合環又はスピロ環式環のい

いずれか上の置換基（多環上の変動置換基）とすることができる。置換基が、環に結合しているが、特定の原子に結合しておらず（変動置換基）、置換基に対する下付数字が、1より大きい整数である場合、複数の置換基が、同一原子、同一環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上に存在していてもよく、各置換基は、任意選択的に異なってもよい。分子の残りへの環の結合点が、1個の原子に限定されていない場合（変動置換基）、この結合点は、環の任意の原子であってもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、化学原子価の規則に従いながら、縮合環又はスピロ環式環のいずれかの任意の原子であってもよい。環、縮合環又はスピロ環式環が、1個以上の環ヘテロ原子を含有し、環、縮合環又はスピロ環式環が、もう1つの変動置換基と共に示される場合（以下に限定されないが、分子の残りへの結合点を含む。）、この変動置換基はヘテロ原子に結合していてもよい。環ヘテロ原子が、変動置換基を有する構造又は式中の、1個以上の水素に結合して示されている場合（例えば、環窒素の2つの結合が環原子に結合しており、第3の結合が水素に結合している。）、ヘテロ原子が変動置換基に結合していると、該置換基は、化学原子価の規則に従いながら、水素に置き換わることが理解される。

10

【0029】

2つ以上の置換基は、任意選択的に一緒になって、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。このようないわゆる環形成置換基は、通常、必ずしもではないが、環式基本構造に結合して見出される。一実施形態において、環形成置換基は、基本構造の隣接員に結合している。例えば、環式基本構造の隣接員に結合している2つの環形成置換基は、縮合環構造を生成する。別の実施形態において、環形成置換基は、基本構造の1つの員に結合している。例えば、環式基本構造の1つの員に結合している2つの環形成置換基は、スピロ環式構造を生成する。さらに別の実施形態において、環形成置換基は、基本構造の非隣接員に結合している。

20

【0030】

アリール環又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ である環を任意選択的に形成してもよく、T及びUは、独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 又は単結合であり、qは、0～3の整数である。代替として、アリール環又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ である置換基により任意選択的に置き換えられていてもよく、A及びBは、独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 又は単結合であり、rは、1～4の整数である。こうして形成された新しい環の単結合の1つは、二重結合により任意選択的に置き換えられていてもよい。代替として、アリール環又はヘテロアリール環上の隣接原子上の置換基の2つは、式 $-(CRR')_s-X'-(C'R'R'R')_d-$ である置換基により任意選択的に置き換えられていてもよく、s及びdは、独立して、0～3の整数であり、X'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2NR'-$ である。置換基R、R'、R''及びR'''は、水素、置換又は無置換アルキル、置換又は無置換ヘテロアルキル、置換又は無置換シクロアルキル、置換又は無置換ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換アリール及び置換又は無置換ヘテロアリールから好ましくは独立して選択される。

30

40

【0031】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)、ホウ素(B)、ヒ素(As)及びケイ素(Si)を含むことが意図される。

【0032】

「置換基」は、本明細書において使用する場合、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-N$

50

HSO_2H 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、無置換アルキル、無置換ヘテロアルキル、無置換シクロアルキル、無置換ヘテロシクロアルキル、無置換アリール、無置換ヘテロアリール、及び

(B) 以下：

(i) オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、無置換アルキル、無置換ヘテロアルキル、無置換シクロアルキル、無置換ヘテロシクロアルキル、無置換アリール、無置換ヘテロアリール、及び

10

(ii) 以下：

(a) オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、無置換アルキル、無置換ヘテロアルキル、無置換シクロアルキル、無置換ヘテロシクロアルキル、無置換アリール、無置換ヘテロアリール、及び

(b) オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、無置換アルキル、無置換ヘテロアルキル、無置換シクロアルキル、無置換ヘテロシクロアルキル、無置換アリール及び無置換ヘテロアリールから選択される、少なくとも1つの置換基により置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール

20

から選択される、少なくとも1つの置換基により置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール

から選択される、少なくとも1つの置換基により置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール。

【0033】

30

「サイズ限定置換基 (substituent)」又は「サイズ限定置換基 (substituent group)」は、本明細書において使用する場合、「置換基」に関して上に記載されている置換基のすべてから選択される基を意味し、置換又は無置換アルキルはそれぞれ、置換又は無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキルであり、置換又は無置換ヘテロアルキルはそれぞれ、2～20員の置換又は無置換ヘテロアルキルであり、置換又は無置換シクロアルキルはそれぞれ、置換又は無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキルであり、置換又は無置換ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、3～8員の置換又は無置換ヘテロシクロアルキルであり、置換又は無置換アリールはそれぞれ、置換又は無置換 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールであり、置換又は無置換ヘテロアリールはそれぞれ、5～10員の置換又は無置換ヘテロアリールである。

40

【0034】

「低級置換基 (substituent)」又は「低級置換基 (substituent group)」は、本明細書において使用する場合、「置換基」に関して上に記載されている置換基のすべてから選択される基を意味し、置換又は無置換アルキルはそれぞれ、置換又は無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、置換又は無置換ヘテロアルキルはそれぞれ、2～8員の置換又は無置換ヘテロアルキルであり、置換又は無置換シクロアルキルはそれぞれ、置換又は無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキルであり、置換又は無置換ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、3～7員の置換又は無置換ヘテロシクロアルキルであり、置換又は無置換アリールはそれぞれ、置換又は無置換 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールであり、置換又は無置換ヘテロアリールはそれぞれ、5～9員の置換又は無置換ヘテロアリールである。

50

【0035】

一部の実施形態において、本明細書における化合物中に記載されている被置換基はそれぞれ、少なくとも1つの置換基により置換されている。より具体的に、一部の実施形態において、本明細書における化合物中に記載されている置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン及び／又は置換ヘテロアリーレンはそれぞれ、少なくとも1つの置換基により置換されている。別の実施形態において、これらの基の少なくとも1つ又はすべてが、少なくとも1つのサイズ限定置換基により置換されている。別の実施形態において、これらの基の少なくとも1つ又はすべてが、少なくとも1つの低級置換基により置換されている。

10

【0036】

本明細書における化合物の別の実施形態において、置換若しくは無置換アルキルはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであってもよく、置換若しくは無置換ヘテロアルキルはそれぞれ、2～20員の置換若しくは無置換ヘテロアルキルであり、置換若しくは無置換シクロアルキルはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、3～8員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキルであり、置換若しくは無置換アリールはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、かつ／又は置換若しくは無置換ヘテロアリールはそれぞれ、5～10員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。本明細書における化合物の一部の実施形態において、置換若しくは無置換アルキレンはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、置換若しくは無置換ヘテロアルキレンはそれぞれ、2～20員の置換若しくは無置換ヘテロアルキレンであり、置換若しくは無置換シクロアルキレンはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキレンはそれぞれ、3～8員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキレンであり、置換若しくは無置換アリーレンはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、かつ／又は置換若しくは無置換ヘテロアリーレンはそれぞれ、5～10員の置換若しくは無置換ヘテロアリーレンである。

20

【0037】

一部の実施形態において、置換若しくは無置換アルキルはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、置換若しくは無置換ヘテロアルキルはそれぞれ、2～8員の置換若しくは無置換ヘテロアルキルであり、置換若しくは無置換シクロアルキルはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、3～7員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキルであり、置換若しくは無置換アリールはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、かつ／又は置換若しくは無置換ヘテロアリールはそれぞれ、5～9員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、置換若しくは無置換アルキレンはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンであり、置換若しくは無置換ヘテロアルキレンはそれぞれ、2～8員の置換若しくは無置換ヘテロアルキレンであり、置換若しくは無置換シクロアルキレンはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキレンはそれぞれ、3～7員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキレンであり、置換若しくは無置換アリーレンはそれぞれ、置換若しくは無置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、かつ／又は置換若しくは無置換ヘテロアリーレンはそれぞれ、5～9員の置換若しくは無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、本化合物は、以下の実施例の項目、図面又は表に示されている化学種である。

30

40

【0038】

本明細書に記載されているある種の化合物は、非対称炭素原子（光学中心又はキラル中心）又は二重結合を有する。鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、アミノ酸に関して、（R）－若しくは（S）－として、又は（D）－若しくは

50

(L)－として絶対立体化学に関して定義され得る立体異性体形態、及び個々の異性体が、本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物は、合成及び／又は単離が不可能な程、不安定な当分野において公知のものは含まない。本発明は、ラセミ及び光学的に純粋な形態の化合物を含むことが意図されている。光学活性な(R)－及び(S)－又は(D)－及び(L)－異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を使用して調製され得るか、又は従来の技法を使用して分割され得る。本明細書に記載されている化合物がオレフィン結合又は幾何学的不斉となる他の中心を含む場合、及び特に指定しない限り、この化合物は、E及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。

【0039】

本明細書において使用する場合、用語「異性体」は、同数及び同種の原子を有しており、したがって同じ分子量を有するが、原子の構造的配列又は立体配置の点が異なる、化合物を指す。

10

【0040】

用語「互変異性体」とは、本明細書において使用する場合、平衡で存在しており、かつ1つの異性体から別の異性体に容易に変換される、2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

【0041】

本発明のある種の化合物は、互変異性体形態で存在することがあり、化合物のこのような互変異性体形態のすべてが、本発明の範囲内にあることは、当業者に明白である。

【0042】

20

本明細書において図示されている構造は、特に明記しない限り、これらの構造のすべての立体化学形態、すなわち各不斉中心に関して、(R)及び(S)の立体配置を含むことがやはり意図されている。したがって、当業者によって安定であると一般に認識されている、単一の立体化学異性体、並びに本化合物の鏡像異性体混合物及びジアステロマー混合物は、本発明の範囲内にある。

【0043】

本明細書において図示されている構造は、特に明記しない限り、1つ以上の同位体が豊富な原子の存在しか違いがない化合物を含むことがやはり意図されている。例えば、重水素又はトリチウムによる水素の置換、 ^{18}F によるフッ素の置換、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C に富む炭素による炭素の置換を除いて、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

30

【0044】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する1個以上の原子において、同位体原子を非天然の割合で含んでもよい。例えば、本化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、フッ素(^{18}F)、ヨウ素125(^{125}I)又は炭素14(^{14}C)のような放射性同位体により放射標識されていてもよい。本発明の化合物のすべての同位体変形体は、放射活性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含される。

【0045】

記号「

【0046】

40

【化2】

~~~~~

」は、分子又は化学式の残りへの化学部分の結合点を表す。

#### 【0047】

ある部分がR置換基により置換されている場合、この基は、「R置換されている」と称され得る。ある部分がR置換されている場合、この部分は、少なくとも1つのR置換基により置換されており、各R置換基は、任意選択的に異なっている。特定のR基が、化学の属(式(I)のような)の説明に存在する場合、ローマ数字の10進記号が使用され、この特定のR基の各出現を区別することができる。例えば、複数の $\text{R}^{13}$ 置換基が存在する

50

場合、 $R^{13}$ 置換基はそれぞれ、 $R^{13 \cdot 1}$ 、 $R^{13 \cdot 2}$ 、 $R^{13 \cdot 3}$ 、 $R^{13 \cdot 4}$ などとして区別され得、 $R^{13 \cdot 1}$ 、 $R^{13 \cdot 2}$ 、 $R^{13 \cdot 3}$ 、 $R^{13 \cdot 4}$ などのそれぞれは、 $R^{13}$ の定義の範囲内に定義されており、任意選択的に異なる。本明細書において使用される用語「a」又は「an」は、1つ以上を意味する。さらに、「[n]により置換されている」という言い回しは、本明細書において使用する場合、指定した基が、命名された置換基のいずれか1つ以上又はすべてにより置換されていてもよいことを意味する。例えば、アルキル基又はヘテロアリール基のような基が、「無置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル又は2～20員の無置換ヘテロアルキルにより置換されている」場合、これらの基は、1つ以上の無置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル及び／又は1つ以上の2～20員の無置換ヘテロアルキルを含んでもよい。

10

**【0048】**

本発明の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって限定される。したがって、基がいくつかの置換基の1つ以上により置換され得る場合、このような置換は、化学結合の原理を満足するよう、並びに本質的に不安定ではない化合物、及び／又は水性、中性及びいくつかの既知の生理的条件のような周囲条件下において不安定となる可能性が高いと当業者に公知であると思われる化合物をもたらすよう選択される。例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理に従い、環ヘテロ原子を介して分子の残りに結合しており、これにより、本質的に不安定な化合物を回避する。

**【0049】**

20

「アナログ(analog)」又は「アナログ(analogue)」は、化学及び生物学の範囲内の一般的な普通の意味に従って使用され、別の化合物(すなわち、いわゆる「参照」化合物)と構造的に類似しているが、組成、例えば、異なる元素の原子による1個の原子の置換、又は特定の官能基の存在、又は別の官能基による1つの官能基の置換、又は参照化合物の1個以上のキラル中心の絶対立体化学が異なる、化学化合物を指す。したがって、アナログは、機能及び見かけが類似している、又は同等であるが、参照化合物と構造又は起源が異なる化合物である。

**【0050】**

用語「囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子」及び「CFTR」は、本明細書では、互換的に、及びこれらの一般的な普通の意味に従い使用され、同一又は類似の名称のタンパク質、並びにこれらの機能的断片及びホモログを指す。この用語は、CFTR活性を維持する(例えば、CFTRに比べて、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%又は100%の活性)、任意の組換え体若しくは天然体、又はこれらのバリエーションを含む。

30

**【0051】**

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載されている化合物に見出される特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を用いて調製される、活性化合物の塩を含むことが意図される。本発明の化合物が、比較酸性の官能性を含有している場合、このような化合物の中性形態を、十分な量の所望の塩基と、無溶媒又は好適な不活性溶媒中で接触させることにより塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ若しくはマグネシウム塩、又は類似の塩を含む。本発明の化合物が、比較塩基の官能性を含有している場合、このような化合物の中性形態を、十分な量の所望の酸に、無溶媒又は好適な不活性溶媒中で接触させることにより酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素酸、リン酸、リン酸一水素酸、リン酸二水素酸、硫酸、硫酸一水素酸、ヨウ化水素酸又は亜リン酸のような無機酸から誘導されるもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩を含む。同様に、アルギニン酸塩のようなアミノ酸の

40

50

塩、及びグルクロン酸又はガラクトン酸 (galactunoric acids) などのような有機酸の塩も含まれる (例えば、Bergerら、「Pharmaceutical Salts」、Journal of Pharmaceutical Science、1977年、66巻、1～19頁を参照されたい。)。本発明のある具体的な化合物は、該化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のどちらかに変換することができる塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含有する。

#### 【0052】

したがって、本発明の化合物は、薬学的に許容される酸とのような塩として存在することができる。本発明は、このような塩を含む。このような塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩 (例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、又はラセミ混合物を含むこれらの混合物)、コハク酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸のようなアミノ酸との塩を含む。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製され得る。

10

#### 【0053】

化合物の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させて、従来の方法で親化合物を単離することにより好ましく再生成される。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度のようなある種の物理特性の点で、様々な塩形態とは異なる。

#### 【0054】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態にある化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、生理的条件下で化学的変化又は酵素による変化を容易に受けて、本発明の化合物をもたらす化合物を含む。さらに、プロドラッグは、エクスピボの環境において、化学的又は生物化学的方法により、本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と一緒に経皮パッチレザーバーに入れられると、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。

20

#### 【0055】

本発明のある種の化合物は、非溶媒和物形態、及び水和物形態を含めた溶媒和物形態で存在することができる。一般に、溶媒和物形態は、非溶媒和物形態と等価であり、本発明の範囲内に包含される。本発明のある種の化合物は、複数の結晶形態又はアモルファス形態で存在することがある。一般に、物理形態のすべてが、本発明により企図されている使用に対して等価であり、本発明の範囲内にいることが意図されている。

30

#### 【0056】

本明細書において使用する場合、用語「塩」は、本発明の方法において使用される、化合物の酸塩又は塩基塩を指す。許容可能な塩の例示的な例は、無機酸 (塩酸、臭化水素酸、リン酸など) 塩、有機酸 (酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など) 塩、四級アンモニウム (ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど) 塩である。

#### 【0057】

用語「治療すること (treating)」又は「治療 (treatment)」は、減退、寛解のような任意の客観的又は主観的なパラメーター、症状を減少させること又は損傷、病変若しくは状態を患者に耐容可能とすること、退行若しくは衰える速度を減速させること、退行の最終点をそれほど弱化させないこと、又は患者の身体的若しくは精神的健康を改善することを含めた、損傷、疾患、病変若しくは状態の治療又は改善が成功した任意の徴候を指す。症状の治療又は改善は、身体的検査、神経精神病学的な検査及び／又は精神鑑定の結果を含めた、客観的又は主観的パラメーターに基づくことができる。用語「治療すること」及びこの活用形は、損傷、病変、状態又は疾患の予防を含む。

40

#### 【0058】

「有効量」は、明記された目的 (例えば、そのために投与される効果を実現するため、疾患を治療するため、酵素活性を低減するため、酵素活性を増加させるため、疾患又は状態の1つ以上の症状を軽減するため) を達成するのに十分な量である。「有効量」の一例は、疾患の1つ若しくは複数の症状の治療、予防又は軽減に寄与するのに十分な量であり、「有効量」は、「治療有効量」とも称することができる。1つ又は複数の症状の「軽減

50

」（及び、この言い回しの文法的に等価なもの）は、症状の重症度若しくは頻度の低下、又は症状の解消を意味する。薬物の「予防有効量」は、対象に投与されると、所期の予防効果、例えば、損傷、疾患、病変若しくは状態の発症（又は再発）の予防又は遅延、又は損傷、疾患、病変若しくは状態、若しくはこれらの症状の発症（又は再発）の可能性の低減を有する薬物の量である。十分な予防効果は、単回用量の投与によって必ずしも起こるわけではなく、一連の用量の投与後にしか起こらないことがある。したがって、予防有効量は、1回以上の投与で投与されることがある。正確な量は、治療の目的に依存し、公知技法を使用して、当業者により確認可能である（例えば、Lieberman、Pharmaceutical Dosage Forms（1～3巻、1992年）；Lloyd、The Art、Science and Technology of Pharmaceutical Compounding（1999年）；Pickar、Dosage Calculations（1999年）；及びRemington：The Science and Practice of Pharmacy、第20版、2003年、Gennaro（編）Lippincott、Williams & Wilkinsを参照されたい。）。

10

**【0059】**

本明細書に記載されている任意の化合物に関して、治療有効量は、細胞培養物アッセイから最初に決定され得る。目標濃度は、本明細書に記載されている、又は当分野において公知の方法を使用して測定すると、本明細書に記載されている方法を達成することができる活性化化合物の濃度である。

20

**【0060】**

当分野において周知の通り、ヒトにおける使用の治療有効量はまた、動物モデルから決定され得る。例えば、ヒト向けの用量は、動物において有効であることが分かった濃度を達成するよう製剤化され得る。ヒトにおける投与量は、上記の通り、化合物の有効性をモニタリングして、投与量を増量又は減量して調節することにより調節され得る。上記の方法及び他の方法に基づいて、ヒトにおける最大効力を実現するために用量を調節することは、当業者の能力の範囲内に十分ある。

**【0061】**

投与量は、患者の要件及び使用される化合物に応じて、様々になり得る。患者に投与される用量は、本発明の文脈において、経時的に患者における有益な治療的応答を達成するのに十分となるべきである。用量サイズはまた、任意の有害な副作用の存在、性質及び程度によっても決定される。具体的な状態に対する適切な投与量の決定は、医師の技量内にある。一般に、治療は、化合物の最適用量未満となる、より少ない投与量を用いて開始される。その後、状況下で、最適効果に到達されるまで、少量刻みで投与量が増量される。

30

**【0062】**

投与量及び間隔は、個々に調節されて、治療される特定の臨床的適応症にとって有効な投与化合物のレベルを実現することができる。これは、個体の疾患状態の重症度に見合う治療レジメンを実現する。

**【0063】**

本明細書において提示される教示を利用して、有効な予防的又は治療的治療レジメンであって、特定の患者により実証される、大きな毒性を引き起こさず、かつ臨床症状を治療するのに依然として有効な、治療レジメンが計画され得る。この計画は、化合物の効力、相対生体利用率、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、好ましい投与形式、並びに選択した薬剤の毒性プロファイルのような要因を考慮することによる、活性化化合物の慎重な選択を含むべきである。

40

**【0064】**

「対照」又は「対照実験」は、この一般的な普通の意味に従って使用され、対象又は実験の試薬が、実験の手順、試薬又は変動因子（variable）を省略したことを除いて、平行実験のように処理される実験を指す。一部の例において、対照は、実験効果を評価する際に、比較標準品として使用される。実施形態において、対照は、本明細書に記載

50

されている（実施形態及び実施例を含む。）化合物の非存在下においてタンパク質の活性を測定することである。

【0065】

「接触させる」は、この一般的な普通の意味に従い使用され、少なくとも2種の個別の種（例えば、生体分子又は細胞を含めた、化学化合物）を、反応、相互作用又は物理的接触するのに十分に近くなるようにする過程を指す。しかし、得られた反応生成物は、添加された試薬間の反応から直接、又は反応混合物中に生成し得る添加された試薬の1つ以上に由来する中間体から生成し得ることが理解されるべきである。

【0066】

用語「接触させる」は、2つの種が反応する、相互作用する又は物理的に接触することを可能にすることを含むことができ、2つの種は、本明細書に記載されている化合物及びタンパク質又は酵素とすることができる。接触させることは、本明細書に記載されている化合物を、シグナル伝達経路に参与するタンパク質又は酵素と相互作用することを可能にすることを含んでもよい。

10

【0067】

本明細書において定義されている通り、用語「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などは、タンパク質－アクチベーター相互作用を参照すると、アクチベーターの非存在下におけるタンパク質の活性又は機能に対して、タンパク質の活性又は機能に正の影響を及ぼす（例えば、増加させる。）ことを意味する。活性化は、疾患、又は疾患の症状の軽減を指すことができる。活性化は、特定のタンパク質又は核酸標的の活性の増加を指すことがある。タンパク質は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子であってもよい。したがって、活性化は、少なくとも一部、部分的又は完全に、刺激を高める、活性化を増加させる、促進する若しくは早める、又はシグナル伝達又は酵素活性又はタンパク質量を活性化する、感作する若しくは上方調節させることを含む。

20

【0068】

用語「モジュレーター」とは、標的分子のレベル、若しくは標的分子の機能、若しくは分子の標的の物理的状態を増加させる又は低下させる組成物を指す。

【0069】

用語「モジュレートする」は、この一般的な普通の意味に従って使用され、1つ以上の特性を変化させる又は様々にする作用を指す。「モジュレート」は、1つ以上の特性を変化させる又は様々にする過程を指す。例えば、標的タンパク質のモジュレーターは、標的分子の特性若しくは機能、又は標的分子の量を増加又は低下させることにより変化する。疾患のモジュレーターは、標的とする疾患の症状、原因、又は特徴を低下させる。

30

【0070】

「選択的」又は化合物の「選択性」などは、分子標的間を区別する化合物の能力を指す。「特異的な」、「特異的に」、化合物の「特異性」などは、細胞内の他のタンパク質に非常に僅かな作用を伴って、又は作用なしで、特定の分子標的に、阻害のような特定の作用を引き起こす化合物の能力を指す。

【0071】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」とは、対象への活性剤の投与及び対象による吸収の手助けを行う物質を指し、患者に対して深刻な有害な毒性学的作用を引き起こすことなく、本発明の組成物中に含まれ得る。薬学的に許容される賦形剤の非限定例は、水、NaCl、正常生理食塩溶液、乳酸リンゲル、通常のスクロース、通常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、塩溶液（リンゲル液のような）、アルコール、オイル、ゼラチン、炭水化物（ラクトース、アミロース又はデンプンのような）、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチセルロース（hydroxymethylcellulose）、ポリビニルピロリジン及び着色剤などを含む。このような調製物は、滅菌され得、所望の場合、滑沢剤、保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、及び／又は本発明の化合物と有害的に反応しない芳香物質などのような補助剤と混合され得る。当業者は、他の

40

50

医薬向け賦形剤が、本発明において有用であることを認識している。

#### 【0072】

用語「調製物」は、この中に活性構成成分が、他の担体と一緒に又はなしに、担体によって取り囲まれ、したがって、担体と一体になるカプセル剤をもたらす担体としてのカプセル形成物質による活性化合物の製剤を含むことが意図される。同様に、カシェ剤及びロセンジ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びロセンジ剤は、経口投与に好適な固形剤形として使用され得る。

#### 【0073】

本明細書において使用する場合、用語「投与すること」は、経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内、非経口、腹腔内、筋肉内、病巣内、鞘内、鼻内若しくは皮下投与、又は対象への遅延放出装置、例えばミニ浸透圧ポンプの埋め込みを意味する。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、口内、舌下、口蓋、歯肉内、鼻内、膣内、直腸内又は経皮）を含めた任意の経路による。非経口投与は、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内及び頭蓋内を含む。送達他の形式は、以下に限定されないが、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチ剤などの使用を含む。

#### 【0074】

本明細書において開示されている組成物は、経皮により、局所経路により送達され得、アプリケーションスティックとして、溶液剤、懸濁液剤、エマルジョン剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤、ゼリー剤、ペイント剤（paint）、粉末剤及びエアゾール剤として製剤化され得る。経口調製物は、患者による摂取には好適な、錠剤、丸剤、散剤、ドラジェ剤、カプセル剤、液体剤、ロセンジ剤、カシェ剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液剤などを含む。固体形態の調製物は、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤を含む。液状形態の調製物は、溶液剤、懸濁液剤及びエマルジョン剤、例えば、水又は水／プロピレングリコール溶液剤を含む。本発明の組成物は、持続放出及び／又はコンフォート（comfort）をもたらす構成成分をさらに含んでもよい。このような構成成分は、高分子量の陰イオン性擬似粘膜性（mucomimetic）ポリマー、ゲル形成性多糖類及び微粉碎薬物担体物質を含む。これらの構成成分は、米国特許第4,911,920号、同第5,403,841号、同第5,212,162号及び同第4,861,760号に、より詳細に議論されている。これらの特許の全内容の全体が、すべての目的のため、参照により本明細書に組み込まれている。本明細書において開示されている組成物はまた、身体における遅延放出用のマイクロスフィアとして送達され得る。例えば、マイクロスフィアは、皮下にゆっくりと放出する、薬物含有マイクロスフィアの皮内注射により（Rao, J. Biomater Sci. polym. Ed. 7巻：623～645頁、1995年を参照されたい。）、生体分解性及び注射可能なゲル製剤として（例えば、Gao Pharm. Res. 12巻：857～863頁、1995年を参照されたい。）、又は経口投与向けのマイクロスフィアとして（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49巻：669～674頁、1997年を参照されたい）投与され得る。別の実施形態において、本発明の組成物の製剤は、細胞膜と融合する、又は取り込まれるリポソームを使用することにより、すなわちエンドサイトーシスをもたらす細胞の表面膜タンパク質受容体に結合するリポソームに結合した受容体リガンドを使用することにより送達され得る。リポソームの使用によって、特に、リポソーム表面が標的細胞に特異的な受容体リガンドを有する、又はそうでなく特定の器官に優先的に向けられる場合、本発明の組成物の送達を標的細胞にインビボで集中させることができる。（例えば、Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13巻：293～306頁、1996年；Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6巻：698～708頁、1995年；Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46巻：1576～1587頁、1989年を参照されたい。）。本組成物はまた、ナノ粒子として送達され得る。

#### 【0075】

医薬組成物は、活性成分（例えば、実施形態又は実施例を含めた、本明細書に記載され

10

20

30

40

50

ている化合物)が、治療有効量で、すなわちこの所期の目的を実現するのに有効な量で含まれている組成物を含むことができる。特定の用途に有効な実際の量は、とりわけ、治療される状態に依存する。疾患を治療するための方法において投与される場合、このような組成物は、所望の結果、例えば、標的分子の活性をモジュレートすること、及び／又は疾患症状の進行を低下させること、解消すること若しくは減速させることを実現するのに有効な活性成分の量を含有する。

#### 【0076】

哺乳動物に投与される投与量及び頻度(単回又は多回用量)は、様々な因子、例えば、哺乳動物が他の疾患に罹患しているかどうか、この投与経路、レシピエントのサイズ、年齢、性別、健康、体重、肥満度指数及び食事、治療される疾患の症状の性質及び程度、同時治療の種類、治療される疾患に起因する合併症、又は他の健康に関連する問題に応じて様々になり得る。他の治療のレジメン又は薬剤が、本出願人らの発明の方法及び化合物と併用して使用され得る。確立された投与量(例えば、頻度及び期間)の調節及び操作は、当業者の能力の範囲内に十分ある。

#### 【0077】

本明細書に記載されている化合物は、疾患の治療に有用であることが知られている他の活性薬(例えば、抗便秘、抗ドライアイ、抗肺疾患若しくは障害、又は抗肝疾患)と、又は単独では有効となり得ないが、活性剤の効力に寄与することができる補助剤と互いに組み合わせ使用され得る。したがって、本明細書に記載されている化合物は、互いに、又は疾患を治療するのに有用であることが知られている他の活性薬と共に共投与されてもよい。

#### 【0078】

「共投与する」とは、本明細書に記載されている化合物が、1種以上の追加の治療法、例えば、本明細書に記載されている抗便秘剤又は抗ドライアイ剤の投与と同時に、これらの投与の直前又は直後に投与されることが意図される。本明細書に記載されている化合物は、単独で投与され得、又は患者に共投与され得る。共投与は、化合物を、個々に又は組み合わせ(1種超の化合物又は薬剤)同時投与又は逐次投与することを含むことが意図される。したがって、本調製物はまた、所望の場合、他の活性物質(例えば抗便秘剤又は抗ドライアイ剤)と共に組み合わせられてもよい。

#### 【0079】

共投与は、1つの活性剤(例えば、本明細書に記載されている複合体)を、第2の活性剤(例えば、抗便秘剤又は抗ドライアイ剤)の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20又は24時間以内に投与することを含む。同様に、共投与が、1つの活性剤を、第2の活性剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20又は24時間以内に投与することを含む、実施形態が本明細書において企図されている。共投与は、2つの活性剤を同時、ほぼ同時に(例えば、互いに約1、5、10、15、20又は30分以内)、又は任意の順序で逐次に投与することを含む。共投与は、共製剤により、すなわち両方の活性剤を含む1つの医薬組成物を調製することにより達成され得る。別の実施形態において、活性剤は、個別に製剤化され得る。活性剤及び／又は補助剤は、互いに連結又はコンジュゲートされていてもよい。本明細書に記載されている化合物は、便秘及びドライアイ障害に対する治療と組み合わせられてもよい。

#### 【0080】

用語「関連した」又は「に関連する」は、物質若しくは物質活性、又は疾患に関連する機能の文脈において、疾患が、物質若しくは物質活性、若しくは機能により(全体又は一部が)引き起こされる、疾患の症状が、物質若しくは物質活性、若しくは機能により(全体又は一部が)引き起こされる、又は化合物の副作用(例えば、毒性)が、物質若しくは物質活性、又は機能により(全体又は一部が)引き起こされることを意味する。

#### 【0081】

「患者」、「対象」、「必要とする患者」及び「必要とする対象」は、本明細書において互換的に使用され、本明細書において提供される医薬組成物の投与によって治療され得

る、疾患若しくは状態に罹患している又はこれらに罹患し易い、生きている生物を指す。非限定例は、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、及び他の非哺乳動物を含む。一部の実施形態において、患者はヒトである。

# 【0082】

「疾患」又は「状態」は、本明細書において提供されている化合物又は方法により治療されることが可能な、患者又は対象の存在状態又は健康状態を指す。本明細書において使用する場合、疾患は、便秘又はドライアイ障害を指すことができる。

# 【0083】

抗便秘剤の例は、以下に限定されないが、ジフェニルメタン、ラクトバチルス・パラカセイ (*Lactobacillus paracasei*)、リナクロチド及びルビプロストンを含む。抗ドライアイ剤の例は、以下に限定されないが、局所シクロスポリン、P321 (ENaC阻害剤) 及びジクアホソルを含む。

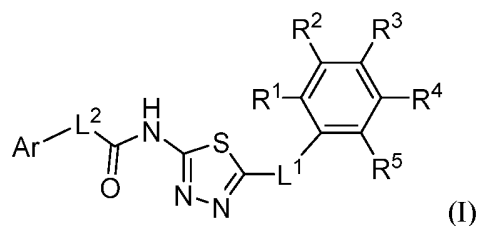
# 【0084】

## I. 組成物

以下の式を有する化合物：

# 【0085】

## 【化3】



が、本明細書において提供される。

# 【0086】

Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、独立して、置換又は無置換（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>又はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）アルキレンである。R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、-CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>、-CN、-SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>、-SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHNR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-ONR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHC(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-N(O)<sub>m1</sub>、-NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-C(O)R<sup>1D</sup>、-C(O)OR<sup>1D</sup>、-C(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-OR<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>、-NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>、-NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>、-OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、-CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>2.1</sup>、-CN、-SO<sub>n2</sub>R<sup>2A</sup>、-SO<sub>v2</sub>NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-NHNR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-ONR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-NHC(O)NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-N(O)<sub>m2</sub>、-NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-C(O)R<sup>2D</sup>、-C(O)OR<sup>2D</sup>、-C(O)NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-OR<sup>2A</sup>、-NR<sup>2B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2A</sup>、-NR<sup>2B</sup>C(O)R<sup>2D</sup>、-NR<sup>2B</sup>C(O)OR<sup>2D</sup>、-NR<sup>2B</sup>OR<sup>2D</sup>、-OCX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、-CX<sup>3.1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>3.1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>3.1</sup>、-CN、-SO<sub>n3</sub>R<sup>3A</sup>、-SO<sub>v3</sub>NR<sup>3B</sup>R<sup>3C</sup>、-NHNR<sup>3B</sup>R<sup>3C</sup>、-ONR<sup>3B</sup>R<sup>3C</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>3B</sup>R<sup>3C</sup>、-NHC(O)NR<sup>3B</sup>R<sup>3C</sup>、-N(O)<sub>m3</sub>、-NR<sup>3B</sup>R<sup>3C</sup>、-C(O)R<sup>3D</sup>、-C(O)OR<sup>3D</sup>、-C(O)NR<sup>3B</sup>R<sup>3C</sup>、-OR<sup>3A</sup>、-NR<sup>3B</sup>S

$O_2R^3A$ 、 $-NR^3BC(O)R^3D$ 、 $-NR^3BC(O)OR^3D$ 、 $-NR^3BOR^3D$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^4A$ 、 $-SO_{v4}NR^4BR^4C$ 、 $-NHN R^4BR^4C$ 、 $-ONR^4BR^4C$ 、 $-NHC(O)NHN R^4BR^4C$ 、 $-NHC(O)NR^4BR^4C$ 、 $-N(O)_m4$ 、 $-NR^4BR^4C$ 、 $-C(O)R^4D$ 、 $-C(O)OR^4D$ 、 $-C(O)NR^4BR^4C$ 、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BSO_2R^4A$ 、 $-NR^4BC(O)R^4D$ 、 $-NR^4BC(O)OR^4D$ 、 $-NR^4BOR^4D$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^5A$ 、 $-SO_{v5}NR^5BR^5C$ 、 $-NHN R^5BR^5C$ 、 $-ONR^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NHN R^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NR^5BR^5C$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^5BR^5C$ 、 $-C(O)R^5D$ 、 $-C(O)OR^5D$ 、 $-C(O)NR^5BR^5C$ 、 $-OR^5A$ 、 $-NR^5BSO_2R^5A$ 、 $-NR^5BC(O)R^5D$ 、 $-NR^5BC(O)OR^5D$ 、 $-NR^5BOR^5D$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。 $R^1A$ 、 $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^1D$ 、 $R^2A$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^2D$ 、 $R^3A$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^3D$ 、 $R^4A$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^4D$ 、 $R^5A$ 、 $R^5B$ 、 $R^5C$ 及び $R^5D$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^5B$ 及び $R^5C$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。 $X^{1 \cdot 1}_1$ 、 $X^{2 \cdot 1}_1$ 、 $X^{3 \cdot 1}_1$ 、 $X^{4 \cdot 1}_1$ 及び $X^{5 \cdot 1}_1$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。記号 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 及び $n5$ は、独立して、0～4の整数である。記号 $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 及び $v5$ は、独立して、1又は2である。

#### 【0087】

実施形態において、 $n1$ は0である。実施形態において、 $n1$ は1である。実施形態において、 $n1$ は2である。実施形態において、 $n1$ は3である。実施形態において、 $n1$ は4である。実施形態において、 $n2$ は0である。実施形態において、 $n2$ は1である。実施形態において、 $n2$ は2である。実施形態において、 $n2$ は3である。実施形態において、 $n2$ は4である。実施形態において、 $n3$ は0である。実施形態において、 $n3$ は1である。実施形態において、 $n3$ は2である。実施形態において、 $n3$ は3である。実施形態において、 $n3$ は4である。実施形態において、 $n4$ は0である。実施形態において、 $n4$ は1である。実施形態において、 $n4$ は2である。実施形態において、 $n4$ は3である。実施形態において、 $n4$ は4である。実施形態において、 $n5$ は0である。実施形態において、 $n5$ は1である。実施形態において、 $n5$ は2である。実施形態において、 $n5$ は3である。実施形態において、 $n5$ は4である。実施形態において、 $m1$ は1で

ある。実施形態において、 $m_1$  は 2 である。実施形態において、 $m_2$  は 1 である。実施形態において、 $m_2$  は 2 である。実施形態において、 $m_3$  は 1 である。実施形態において、 $m_3$  は 2 である。実施形態において、 $m_4$  は 1 である。実施形態において、 $m_4$  は 2 である。実施形態において、 $m_5$  は 1 である。実施形態において、 $m_5$  は 2 である。実施形態において、 $v_1$  は 1 である。実施形態において、 $v_1$  は 2 である。実施形態において、 $v_2$  は 1 である。実施形態において、 $v_2$  は 2 である。実施形態において、 $v_3$  は 1 である。実施形態において、 $v_3$  は 2 である。実施形態において、 $v_4$  は 1 である。実施形態において、 $v_4$  は 2 である。実施形態において、 $v_5$  は 1 である。実施形態において、 $v_5$  は 2 である。

【0088】

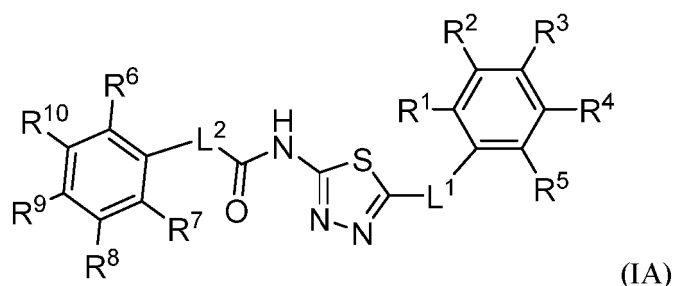
実施形態において、 $A_r$  は、置換又は無置換（例えば 5～6 員の）ヘテロアリールである。実施形態において、 $A_r$  は、5～6 員の置換又は無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $A_r$  は、無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $A_r$  は、5～6 員の無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $A_r$  は、無置換チエニルである。実施形態において、 $A_r$  は、無置換 2-チエニルである。実施形態において、 $A_r$  は、無置換 2-チオフェニルである。実施形態において、 $A_r$  は、無置換フェニルである。実施形態において、 $A_r$  は、置換フェニルである。

【0089】

実施形態において、本化合物は、式 I A：

【0090】

【化 4】



を有する。

【0091】

$L^1$ 、 $L^2$ 、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ 、 $n_5$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$ 、 $m_5$ 、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ 、 $v_4$ 、 $v_5$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、本明細書に記載されている通りである。

【0092】

実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、置換又は無置換（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_5$  又は  $C_1 \sim C_3$ ）アルキレンである。実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、置換又は無置換  $C_1 \sim C_3$  アルキレンである。実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、無置換  $C_1 \sim C_3$  アルキレンである。実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、 $-CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2-$  である。実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  は、 $-CH_2-$  である。実施形態において、 $R^3$  は、水素、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v_3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m_3}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

## 【0093】

実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、ハロゲン又は置換若しくは無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、ハロゲン又は無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、ハロゲン又は2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^8$ は、水素である。実施形態において、 $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、 $-OCH_3$ である。実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^6$ は、独立して、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^9$ は、独立して、塩素又はフッ素である。実施形態において、 $R^6$ は、 $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素である。実施形態において、 $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、 $-OCH_3$ である。実施形態において、 $R^6$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^7$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^9$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^6$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。実施形態において、 $R^7$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。実施形態において、 $R^2$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。実施形態において、 $R^3$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。実施形態において、 $R^4$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。

## 【0094】

実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、ハロゲン又は置換若しくは無置換ヘテロアルキルであり、 $R^3$ は、水素又は置換若しくは無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、ハロゲン又は無置換ヘテロアルキルであり、 $R^3$ は、水素又は無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、ハロゲン又は2～6員の無置換ヘテロアルキルであり、 $R^3$ は、水素又は2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素であり、 $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、独立して、水素、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素であり、 $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素であり、 $R^2$ 及び $R^3$ は、 $-OCH_3$ である。

## 【0095】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン又は置換若しくは無置換（例えば、2～6員の）ヘテロアルキルであり、 $R^3$ は、水素、置換若しくは無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、 $R^3$ は、水素、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^8$ は、水素である。実施形態において、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、水素である。実施形態において、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、水素である。実施形態において、 $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^2$ 、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>6</sup> は、独立して、 $-\text{OCH}_3$  又は  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  である。実施形態において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び R<sup>9</sup> は、独立して、塩素又はフッ素である。実施形態において、R<sup>6</sup> は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  である。実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は、水素である。実施形態において、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、独立して、 $-\text{OCH}_3$  である。実施形態において、R<sup>6</sup> は、ハロゲンである。実施形態において、R<sup>7</sup> は、ハロゲンである。実施形態において、R<sup>9</sup> は、ハロゲンである。実施形態において、R<sup>6</sup> は、無置換 C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルコキシである。実施形態において、R<sup>7</sup> は、無置換 C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルコキシである。実施形態において、R<sup>2</sup> は、無置換 C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルコキシである。実施形態において、R<sup>3</sup> は、無置換 C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルコキシである。実施形態において、R<sup>4</sup> は、無置換 C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルコキシである。

10

## 【0096】

実施形態において、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が、独立して、無置換 C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルキレンであり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、 $-\text{OCH}_3$  であり、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である場合、R<sup>6</sup> は、 $-\text{OCH}_3$  ではない。実施形態において、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が、 $-\text{CH}_2-$  であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、2～6 の無置換ヘテロアルキルであり、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である場合、R<sup>6</sup> は、 $-\text{OCH}_3$  ではない。実施形態において、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が、 $-\text{CH}_2-$  であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、独立して、 $-\text{OCH}_3$  又は  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  であり、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である場合、R<sup>6</sup> は、 $-\text{OCH}_3$  ではない。実施形態において、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が、 $-\text{CH}_2-$  であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、独立して、 $-\text{OCH}_3$  又は  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  であり、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である場合、R<sup>6</sup> は、 $-\text{OCH}_3$  ではない。実施形態において、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が、独立して、無置換 C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルキレンであり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、 $-\text{OCH}_3$  であり、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である場合、R<sup>7</sup> は、 $-\text{OCH}_3$  ではない。実施形態において、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が、 $-\text{CH}_2-$  であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、2～6 の無置換ヘテロアルキルであり、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である場合、R<sup>7</sup> は、 $-\text{OCH}_3$  ではない。実施形態において、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が、 $-\text{CH}_2-$  であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、独立して、 $-\text{OCH}_3$  又は  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  であり、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である場合、R<sup>7</sup> は、 $-\text{OCH}_3$  ではない。実施形態において、R<sup>6</sup> は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  であり、R<sup>7</sup> は、水素である。実施形態において、R<sup>7</sup> は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  であり、R<sup>6</sup> は、水素である。実施形態において、R<sup>7</sup> は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  である。実施形態において、R<sup>6</sup> は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  である。実施形態において、R<sup>7</sup> が、 $-\text{OCH}_3$  である場合、R<sup>6</sup> は、水素ではない。実施形態において、R<sup>6</sup> が  $-\text{OCH}_3$  である場合、R<sup>7</sup> は水素ではない。

20

30

## 【0097】

R<sup>6</sup> は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{6 \cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{6 \cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{6 \cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n6}\text{R}^{6A}$ 、 $-\text{SO}_{v6}\text{NR}^{6B}\text{R}^{6C}$ 、 $-\text{NHN}^{6B}\text{R}^{6C}$ 、 $-\text{ONR}^{6B}\text{R}^{6C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{6B}\text{R}^{6C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{6B}\text{R}^{6C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m6}$ 、 $-\text{NR}^{6B}\text{R}^{6C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6B}\text{R}^{6C}$ 、 $-\text{OR}^{6A}$ 、 $-\text{NR}^{6B}\text{SO}_2\text{R}^{6A}$ 、 $-\text{NR}^{6B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{6D}$ 、 $-\text{NR}^{6B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6D}$ 、 $-\text{NR}^{6B}\text{OR}^{6D}$ 、 $-\text{OCX}^{6 \cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{6 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

40

## 【0098】

R<sup>7</sup> は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{7 \cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{7 \cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{7 \cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n7}\text{R}^{7A}$ 、 $-\text{SO}_{v7}\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{NHN}^{7B}\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{ONR}^{7B}\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{7B}\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m7}$ 、 $-\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{OR}^{7A}$ 、 $-\text{NR}^{7B}\text{SO}_2\text{R}^{7A}$ 、 $-\text{NR}^{7A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7C}$ 、 $-\text{NR}^{7B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$ 、 $-\text{NR}^{7B}\text{OR}^{7D}$ 、 $-\text{OCX}^{7 \cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{7 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換

50

換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

【0099】

$R^8$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v_8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

10

【0100】

$R^9$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v_9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{9 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

20

【0101】

$R^{10}$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_{10}}R^{10A}$ 、 $-SO_{v_{10}}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。記号  $n_6$ 、 $n_7$ 、 $n_8$ 、 $n_9$  及び  $n_{10}$  は、独立して、0～4の整数である。記号  $m_6$ 、 $m_7$ 、 $m_8$ 、 $m_9$ 、 $m_{10}$ 、 $v_6$ 、 $v_7$ 、 $v_8$ 、 $v_9$  及び  $v_{10}$  は、独立して、1又は2である。

30

【0102】

実施形態において、 $n_6$  は0である。実施形態において、 $n_6$  は1である。実施形態において、 $n_6$  は2である。実施形態において、 $n_6$  は3である。実施形態において、 $n_6$  は4である。実施形態において、 $n_7$  は0である。実施形態において、 $n_7$  は1である。実施形態において、 $n_7$  は2である。実施形態において、 $n_7$  は3である。実施形態において、 $n_7$  は4である。実施形態において、 $n_8$  は0である。実施形態において、 $n_8$  は1である。実施形態において、 $n_8$  は2である。実施形態において、 $n_8$  は3である。実施形態において、 $n_8$  は4である。実施形態において、 $n_9$  は0である。実施形態において、 $n_9$  は1である。実施形態において、 $n_9$  は2である。実施形態において、 $n_9$  は3である。実施形態において、 $n_9$  は4である。実施形態において、 $n_{10}$  は0である。実施形態において、 $n_{10}$  は1である。実施形態において、 $n_{10}$  は2である。実施形態において、 $n_{10}$  は3である。実施形態において、 $n_{10}$  は4である。実施形態において、 $m_6$  は1である。実施形態において、 $m_6$  は2である。実施形態において、 $m_7$  は1である。実施形態において、 $m_7$  は2である。実施形態において、 $m_8$  は1である。実施形態において、 $m_8$  は2である。実施形態において、 $m_9$  は1である。実施形態において、 $m$

40

50

9は2である。実施形態において、m10は1である。実施形態において、m10は2である。実施形態において、v6は1である。実施形態において、v6は2である。実施形態において、v7は1である。実施形態において、v7は2である。実施形態において、v8は1である。実施形態において、v8は2である。実施形態において、v9は1である。実施形態において、v9は2である。実施形態において、v10は1である。実施形態において、v10は2である。

#### 【0103】

$R^1A$ 、 $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^1D$ 、 $R^2A$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^2D$ 、 $R^3A$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^3D$ 、 $R^4A$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^4D$ 、 $R^5A$ 、 $R^5B$ 、 $R^5C$ 、 $R^5D$ 、 $R^6A$ 、 $R^6B$ 、 $R^6C$ 、 $R^6D$ 、 $R^7A$ 、 $R^7B$ 、 $R^7C$ 、 $R^7D$ 、 $R^8A$ 、 $R^8B$ 、 $R^8C$ 、 $R^8D$ 、 $R^9A$ 、 $R^9B$ 、 $R^9C$ 、 $R^9D$ 、 $R^{10A}$ 、 $R^{10B}$ 、 $R^{10C}$ 及び $R^{10D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0104】

実施形態において、同一窒素原子に結合している $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^5B$ 、 $R^5C$ 、 $R^6B$ 、 $R^6C$ 、 $R^7B$ 、 $R^7C$ 、 $R^8B$ 、 $R^8C$ 、 $R^9B$ 、 $R^9C$ 、 $R^{10B}$ 及び $R^{10C}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

#### 【0105】

$X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 、 $X^{5 \cdot 1}$ 、 $X^{6 \cdot 1}$ 、 $X^{7 \cdot 1}$ 、 $X^{8 \cdot 1}$ 、 $X^{9 \cdot 1}$ 及び $X^{10 \cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。

#### 【0106】

実施形態において、 $R^1$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^1A$ 、 $-SO_{v1}NR^1BR^1C$ 、 $-NHN R^1BR^1C$ 、 $-ONR^1BR^1C$ 、 $-NHC(O)NHN R^1BR^1C$ 、 $-NHC(O)NR^1BR^1C$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^1BR^1C$ 、 $-C(O)R^1D$ 、 $-C(O)OR^1D$ 、 $-C(O)NR^1BR^1C$ 、 $-OR^1A$ 、 $-NR^1BSO_2R^1A$ 、 $-NR^1BC(O)R^1D$ 、 $-NR^1BC(O)OR^1D$ 、 $-NR^1BOR^1D$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ ）、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{1E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^1$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^1A$ 、 $-SO_{v1}NR^1BR^1C$ 、 $-NHN R^1BR^1C$ 、 $-ONR^1BR^1C$ 、 $-NHC(O)NHN R^1BR^1C$ 、 $-NHC(O)NR^1BR^1C$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^1BR^1C$ 、 $-C(O)R^1D$ 、 $-C(O)OR^1D$ 、 $-C(O)NR^1BR^1C$ 、 $-OR^1A$ 、 $-NR^1BSO_2R^1A$ 、 $-NR^1$

$B C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ ）、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{1E}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{1E}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1E}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{1E}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^1$ は、 $2 \sim 6$ 員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^1$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。実施形態において、 $R^1$ は、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ は、 $-OCH_3$ である。実施形態において、 $R^1$ は、水素又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。実施形態において、 $R^1$ は、水素又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。実施形態において、 $R^1$ は、水素、メチル又はエチルである。実施形態において、 $R^1$ は水素である。

10

## 【0107】

$R^{1E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{1F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{1E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{1F}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{1F}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{1F}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

20

30

## 【0108】

実施形態において、 $R^2$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{2A}$ 、 $-SO_vNR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHNHR^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHNHR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ ）、 $R^{2E}$ —置換若しくは

40

50

無置換アルキル、 $R^{2E}$ －置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2E}$ －置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{2E}$ －置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2E}$ －置換若しくは無置換アリール、又は $R^{2E}$ －置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^2$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{2A}$ 、 $-SO_vNR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{2E}$ －置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{2E}$ －2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2E}$ －置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{2E}$ －3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2E}$ －置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{2E}$ －5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^2$ は、無置換アルコキシである。実施形態において、 $R^2$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。実施形態において、 $R^2$ は、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $R^2$ は、 $-OCH_3$ である。

#### 【0109】

$R^{2E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換アルキル、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換アリール、又は $R^{2F}$ －置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{2E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{2F}$ －2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{2F}$ －3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2F}$ －置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{2F}$ －5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0110】

実施形態において、 $R^3$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{3A}$ 、 $-SO_vNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3E}$ －置換若しくは無置換アルキル、 $R^{3E}$ －置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3E}$ －置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3E}$ －置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3E}$ －置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{3E}$ －置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

$r_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ )、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{3E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^3$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{3A}$ 、 $-SO_vNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN$  10  
 $R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN$   
 $R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$  (例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ )、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換 20  
 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $R^{3E}-2 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $R^{3E}-3 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{3E}-5 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^3$ は、2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^3$ は、無置換アルコキシである。実施形態において、 $R^3$ は、無置換 $C_1 \sim C_3$  アルコキシである。実施形態において、 $R^3$ は、 $-OCH_3$  又は $-OCH_2CH_3$  である。実施形態において、 $R^3$ は、 $-OCH_3$  である。

#### 【0111】

実施形態において、 $R^3$ は、独立して、水素、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{3A}$ 、 $-SO_vNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN$  30  
 $R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN$   
 $R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$  (例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ )、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換アル 40  
 キル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3E}$ —置換若しくは無置換アリール又は $R^{3E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^3$ は、独立して、水素、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{3A}$ 、 $-SO_vNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN$  50  
 $R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN$   
 $R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$

(例えば水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ )、 $\text{R}^{3\text{E}}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{R}^{3\text{E}}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{3\text{E}}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{3\text{E}}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{3\text{E}}$ —置換若しくは無置換フェニル又は $\text{R}^{3\text{E}}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^3$ は、2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $\text{R}^3$ は、無置換アルコキシである。実施形態において、 $\text{R}^3$ は、無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシである。実施形態において、 $\text{R}^3$ は、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。実施形態において、 $\text{R}^3$ は、 $-\text{OCH}_3$ である。

10

#### 【0112】

$\text{R}^{3\text{E}}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^{3\text{E}}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{3\text{F}}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $\text{R}^{3\text{F}}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

20

30

#### 【0113】

実施形態において、 $\text{R}^4$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{4\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{4\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_n\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_v\text{NR}^{4\text{B}}\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{4\text{B}}\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{ON}\text{R}^{4\text{B}}\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{4\text{B}}\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{4\text{B}}\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_m$ 、 $-\text{NR}^{4\text{B}}\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{B}}\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{4\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{4\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{4\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{4\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{4\text{B}}\text{OR}^{4\text{D}}$ 、 $-\text{OCX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{4\cdot 1}_2$  (例えば水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ )、 $\text{R}^{4\text{E}}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $\text{R}^{4\text{E}}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{4\text{E}}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $\text{R}^{4\text{E}}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4\text{E}}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $\text{R}^{4\text{E}}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^4$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{4\cdot 1}_2$

40

50

、 $-\text{CH}_2\text{X}^{4 \cdot 1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n4}\text{R}^{4A}$ 、 $-\text{SO}_{v4}\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{ONR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m4}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ 、 $-\text{OR}^{4A}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{SO}_2\text{R}^{4A}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{4D}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4D}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{OR}^{4D}$ 、 $-\text{OCX}^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{4 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ ）、 $\text{R}^{4E}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{R}^{4E}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{4E}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{4E}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4E}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $\text{R}^{4E}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^{4E}$ は、2～6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $\text{R}^{4E}$ は、無置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシである。実施形態において、 $\text{R}^{4E}$ は、水素又は無置換若しくは置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。実施形態において、 $\text{R}^{4E}$ は、水素又は無置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。実施形態において、 $\text{R}^{4E}$ は、水素、メチル又はエチルである。実施形態において、 $\text{R}^{4E}$ は水素である。

10

20

## 【0114】

$\text{R}^{4E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^{4E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{R}^{4F}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{4F}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $\text{R}^{4F}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

30

40

## 【0115】

実施形態において、 $\text{R}^5$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{5 \cdot 1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n5}\text{R}^{5A}$ 、 $-\text{SO}_{v5}\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{ONR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m5}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5D}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ 、 $-\text{OR}^{5A}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{SO}_2\text{R}^{5A}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5D}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5D}$ 、 $-\text{NR}^{5B}\text{OR}^{5D}$ 、 $-\text{OCX}^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{5 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}$

50

(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>)、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換アルキル、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換シクロアルキル、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換アリール、又はR<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>5</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CX<sup>5·1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>5·1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>5·1</sup>、-CN、-SO<sub>n</sub><sup>5</sup>R<sup>5A</sup>、-SO<sub>v</sub><sup>5</sup>NR<sup>5B</sup>R<sup>5C</sup>、-NHN<sup>5B</sup>R<sup>5C</sup>、-ONR<sup>5B</sup>R<sup>5C</sup>、-NHC(O)NHN<sup>5B</sup>R<sup>5C</sup>、-NHC(O)NR<sup>5B</sup>R<sup>5C</sup>、-N(O)<sub>m</sub><sup>5</sup>、-NR<sup>5B</sup>R<sup>5C</sup>、-C(O)R<sup>5D</sup>、-C(O)OR<sup>5D</sup>、-C(O)NR<sup>5B</sup>R<sup>5C</sup>、-OR<sup>5A</sup>、-NR<sup>5B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>、-NR<sup>5B</sup>C(O)R<sup>5D</sup>、-NR<sup>5B</sup>C(O)OR<sup>5D</sup>、-NR<sup>5B</sup>OR<sup>5D</sup>、-OCX<sup>5·1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>5·1</sup><sub>2</sub> (例えば水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>)、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>5E</sup>-2~6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、R<sup>5E</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5E</sup>-置換若しくは無置換フェニル、又はR<sup>5E</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>5</sup>は、2~6員の無置換ヘテロアルキルである。実施形態において、R<sup>5</sup>は、無置換C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシである。実施形態において、R<sup>5</sup>は、-OCH<sub>3</sub>又は-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。実施形態において、R<sup>5</sup>は、水素又は無置換若しくは置換C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルである。実施形態において、R<sup>5</sup>は、水素又は無置換C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルである。実施形態において、R<sup>5</sup>は、水素、メチル又はエチルである。実施形態において、R<sup>5</sup>は水素である。

#### 【0116】

R<sup>5E</sup>は、独立して、オキソ、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換アルキル、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換シクロアルキル、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換アリール、又はR<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>5E</sup>は、独立して、オキソ、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>5F</sup>-2~6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、R<sup>5F</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5F</sup>-置換若しくは無置換フェニル、又はR<sup>5F</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0117】

実施形態において、R<sup>6</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CX<sup>6·1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>6·1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>6·1</sup>、-CN、-SO<sub>n</sub><sup>6</sup>R<sup>6A</sup>、-SO<sub>v</sub><sup>6</sup>NR<sup>6B</sup>R<sup>6C</sup>、-

10

20

30

40

50

$\text{NHN}R^6B R^6C$ 、 $-\text{ON}R^6B R^6C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^6B R^6C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^6B R^6C$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m6}$ 、 $-\text{NR}^6B R^6C$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^6D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6B R^6C$ 、 $-\text{OR}^6A$ 、 $-\text{NR}^6B\text{SO}_2R^6A$ 、 $-\text{NR}^6B\text{C}(\text{O})R^6D$ 、 $-\text{NR}^6B\text{C}(\text{O})\text{OR}^6D$ 、 $-\text{NR}^6B\text{OR}^6D$ 、 $-\text{OCX}^{6\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{6\cdot 1}_2$  (例えば水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ )、 $R^6E$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^6E$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^6E$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^6E$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^6E$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^6E$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^6$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ )、 $R^6E$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $R^6E$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^6E$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $R^6E$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^6E$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^6E$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^6$ は、無置換アルコキシである。実施形態において、 $R^6$ は、無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシである。実施形態において、 $R^6$ は、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。実施形態において、 $R^6$ は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。実施形態において、 $R^6$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^6$ は、塩素又はフッ素である。

#### 【0118】

$R^6E$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $R^6F$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^6F$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^6F$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^6F$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^6F$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^6F$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^6E$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $R^6F$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $R^6F$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^6F$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $R^6F$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^6F$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^6F$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0119】

実施形態において、 $R^7$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{7\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{7\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{7\cdot 1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_nR^7A$ 、 $-\text{SO}_vR^7B R^7C$ 、—

10

20

30

40

50

$\text{NHN}R^7B R^7C$ 、 $-\text{ON}R^7B R^7C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^7B R^7C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^7B R^7C$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m7}$ 、 $-\text{NR}^7B R^7C$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^7D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7B R^7C$ 、 $-\text{OR}^7A$ 、 $-\text{NR}^7B\text{SO}_2R^7A$ 、 $-\text{NR}^7B\text{C}(\text{O})R^7D$ 、 $-\text{NR}^7B\text{C}(\text{O})\text{OR}^7D$ 、 $-\text{NR}^7B\text{OR}^7D$ 、 $-\text{OCX}^{7\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{7\cdot 1}_2$  (例えば水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ )、 $R^7E$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^7E$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^7E$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^7E$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^7E$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^7E$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^7$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ )、 $R^7E$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $R^7E$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^7E$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $R^7E$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^7E$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^7E$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^7$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^7$ は、塩素又はフッ素である。

#### 【0120】

$R^7E$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $R^7F$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^7F$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^7F$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^7F$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^7F$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^7F$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^7E$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $R^7F$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $R^7F$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^7F$ —置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $R^7F$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^7F$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^7F$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0121】

実施形態において、 $R^8$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{8\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{8\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{8\cdot 1}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_nR^8A$ 、 $-\text{SO}_vR^8B R^8C$ 、 $-\text{NHN}R^8B R^8C$ 、 $-\text{ON}R^8B R^8C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^8B R^8C$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8B R^8C$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m8}$ 、 $-\text{NR}^8B R^8C$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^8D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8B R^8C$ 、 $-\text{OR}^8A$ 、 $-\text{NR}^8B\text{SO}_2R^8A$ 、 $-\text{NR}^8B\text{C}(\text{O})R^8D$ 、 $-\text{NR}^8B\text{C}(\text{O})\text{OR}^8D$ 、 $-\text{NR}^8B\text{OR}^8D$ 、 $-\text{OCX}^{8\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{8\cdot 1}_2$  (例えば水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ )、 $R^8E$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^8E$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^8E$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^8E$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^8E$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^8E$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^8$ は、ハロゲンである。実施形態において、 $R^8$ は、塩素又はフッ素である。

20

## 30

40

## 50

実施形態において、R<sup>9</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CX<sup>9</sup>・<sup>1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>9</sup>・<sup>1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>9</sup>・<sup>1</sup>、-CN、-SO<sub>n</sub>、R<sup>9A</sup>、-SO<sub>v</sub>、NR<sup>9B</sup>R<sup>9C</sup>、-

20

## 30

40

## 50

実施形態において、 $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ ）、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{10E}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{10 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{10 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10 \cdot 1}_2$ （例えば水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ ）、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{10E} - 2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{10E} - 3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10E}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{10E} - 5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0126】

$R^{10E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{10F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{10E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{10F} - 2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル

、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{10F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{10F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0127】

実施形態において、 $R^{1A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{1A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{1AF}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{1AF}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1AF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{1AF}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0128】

実施形態において、 $R^{1B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{1B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{1BF}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{1BF}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1BF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{1BF}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0129】

実施形態において、 $R^{1C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1CF}$ —置換若し

くは無置換アルキル、 $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{1C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{1C F}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{1C F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1C F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{1C F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合している $R^{1B}$ と $R^{1C}$ は、任意選択的に一緒になって、 $R^{1C F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は $R^{1C F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

10

### 【0130】

実施形態において、 $R^{1D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{1D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{1D F}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{1D F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1D F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{1D F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

20

30

### 【0131】

実施形態において、 $R^{2A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{2A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{2A F}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{2A F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2A F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{2A F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

40

50

) H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{2\text{AF}}$  置換若しくは無置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{R}^{2\text{AF}}$  2～6 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{2\text{AF}}$  置換若しくは無置換  $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{AF}}$  3～6 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{AF}}$  置換若しくは無置換フェニル、又は  $\text{R}^{2\text{AF}}$  5～6 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

### 【0132】

実施形態において、 $\text{R}^{2\text{B}}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換アルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換シクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換アリール、又は  $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^{2\text{B}}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  2～6 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換  $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  3～6 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{BF}}$  置換若しくは無置換フェニル、又は  $\text{R}^{2\text{BF}}$  5～6 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

### 【0133】

実施形態において、 $\text{R}^{2\text{C}}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換アルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換シクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換アリール、又は  $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^{2\text{C}}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  2～6 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換  $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  3～6 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  置換若しくは無置換フェニル、又は  $\text{R}^{2\text{CF}}$  5～6 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合している  $\text{R}^{2\text{B}}$  と  $\text{R}^{2\text{C}}$  は、任意選択的に一緒になって、 $\text{R}^{2\text{CF}}$  3～6 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は  $\text{R}^{2\text{CF}}$  5～6 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

### 【0134】

10

20

30

40

50

実施形態において、 $R^{2D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{2D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{2DF}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{2DF}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2DF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{2DF}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

10

## 【0135】

20

実施形態において、 $R^{3A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{3A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{3AF}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{3AF}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3AF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{3AF}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

30

## 【0136】

40

実施形態において、 $R^{3B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{3B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

50

$l_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{3BF}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{3BF}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3BF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{3BF}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0137】

実施形態において、 $R^{3C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{3C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{3CF}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{3CF}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3CF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{3CF}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合している $R^{3B}$ と $R^{3C}$ は、任意選択的に一緒になって、 $R^{3CF}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は $R^{3CF}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

#### 【0138】

実施形態において、 $R^{3D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{3D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{3DF}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{3DF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{3DF}-3 \sim$

10

20

30

40

50

6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3D F}$ －置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{3D F}$ －5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0139】

実施形態において、 $R^{4A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換アルキル、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換アリール、又は $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{4A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{4AF}$ －2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{4AF}$ －3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4AF}$ －置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{4AF}$ －5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0140】

実施形態において、 $R^{4B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換アルキル、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換アリール、又は $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{4B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{4BF}$ －2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{4BF}$ －3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4BF}$ －置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{4BF}$ －5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0141】

実施形態において、 $R^{4C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4CF}$ －置換若しくは無置換アルキル、 $R^{4CF}$ －置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4CF}$ －置換若

しくは無置換シクロアルキル、 $R^{4C F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4C F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{4C F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{4C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4C F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{4C F}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4C F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{4C F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4C F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{4C F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合している $R^{4B}$ と $R^{4C}$ は、任意選択的に一緒になって、 $R^{4C F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は $R^{4C F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

10

#### 【0142】

実施形態において、 $R^{4D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{4D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{4D F}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{4D F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{4D F}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{4D F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

20

30

#### 【0143】

実施形態において、 $R^{5A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{5A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{5A F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

40

50

OC I<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5A F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>5A F</sup>-2~6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5A F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、R<sup>5A F</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5A F</sup>-置換若しくは無置換フェニル、又はR<sup>5A F</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0144】

実施形態において、R<sup>5B</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換アルキル、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換シクロアルキル、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換アリール、又はR<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>5B</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>5B F</sup>-2~6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、R<sup>5B F</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5B F</sup>-置換若しくは無置換フェニル、又はR<sup>5B F</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0145】

実施形態において、R<sup>5C</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換アルキル、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換シクロアルキル、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換アリール、又はR<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>5C</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>5C F</sup>-2~6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、R<sup>5C F</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5C F</sup>-置換若しくは無置換フェニル、又はR<sup>5C F</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合しているR<sup>5B</sup>とR<sup>5C</sup>は、任意選択的に一緒になって、R<sup>5C F</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又はR<sup>5C F</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

#### 【0146】

実施形態において、R<sup>5D</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-

CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換アルキル、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換シクロアルキル、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換アリール、又はR<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>5 D</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>5 D F</sup>-2~6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、R<sup>5 D F</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>5 D F</sup>-置換若しくは無置換フェニル、又はR<sup>5 D F</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

10

#### 【0147】

実施形態において、R<sup>6 A</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換アルキル、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換シクロアルキル、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換アリール、又はR<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>6 A</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>6 A F</sup>-2~6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、R<sup>6 A F</sup>-3~6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>6 A F</sup>-置換若しくは無置換フェニル、又はR<sup>6 A F</sup>-5~6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

20

30

#### 【0148】

実施形態において、R<sup>6 B</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCCl<sub>3</sub>、-OCBr<sub>3</sub>、-OCI<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHCl<sub>2</sub>、-OCHBr<sub>2</sub>、-OCHI<sub>2</sub>、R<sup>6 B F</sup>-置換若しくは無置換アルキル、R<sup>6 B F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアルキル、R<sup>6 B F</sup>-置換若しくは無置換シクロアルキル、R<sup>6 B F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R<sup>6 B F</sup>-置換若しくは無置換アリール、又はR<sup>6 B F</sup>-置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、R<sup>6 B</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、

40

50

【 0 1 4 9 】

10

20

30

【 0 1 5 0 】

40

50

ル、又は $R^{6D F}$  - 5 ~ 6 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

### 【0151】

実施形態において、 $R^{7A}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換アルキル、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換アリール、又は $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{7A}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $R^{7AF}$  - 2 ~ 6 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $R^{7AF}$  - 3 ~ 6 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{7AF}$  - 置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{7AF}$  - 5 ~ 6 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

### 【0152】

実施形態において、 $R^{7B}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換アルキル、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換アリール、又は $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{7B}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $R^{7BF}$  - 2 ~ 6 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $R^{7BF}$  - 3 ~ 6 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{7BF}$  - 置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{7BF}$  - 5 ~ 6 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

### 【0153】

実施形態において、 $R^{7C}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{7CF}$  - 置換若しくは無置換アルキル、 $R^{7CF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{7CF}$  - 置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{7CF}$  - 置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、R

10

## 20

## 30

40

50

置換若しくは無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $R^{8A}F-2 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{8A}F$  置換若しくは無置換  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $R^{8A}F-3 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{8A}F$  置換若しくは無置換フェニル、又は  $R^{8A}F-5 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0156】

実施形態において、 $R^{8B}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換アルキル、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換アリール、又は  $R^{8B}F$  置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{8B}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $R^{8B}F-2 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $R^{8B}F-3 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{8B}F$  置換若しくは無置換フェニル、又は  $R^{8B}F-5 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0157】

実施形態において、 $R^{8C}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換アルキル、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換アリール、又は  $R^{8C}F$  置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{8C}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $R^{8C}F-2 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $R^{8C}F-3 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{8C}F$  置換若しくは無置換フェニル、又は  $R^{8C}F-5 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合している  $R^{8B}$  と  $R^{8C}$  は、任意選択的に一緒になって、 $R^{8C}F-3 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は  $R^{8C}F-5 \sim 6$  員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

#### 【0158】

実施形態において、 $R^{8D}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$

10

## 20

30

$$-\text{NO}_2, -\text{SH}, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_4\text{H}, -\text{SO}_2\text{NH}_2, -\text{NHNH}_2, -\text{ONH} \quad 50$$

$_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{\text{B F}}$ 置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{R}^{\text{B F}}-2\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{\text{B F}}$ 置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{\text{B F}}-3\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{\text{B F}}$ 置換若しくは無置換フェニル、又は $\text{R}^{\text{B F}}-5\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0161】

実施形態において、 $\text{R}^{\text{C}}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換アルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換シクロアルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換アリール、又は $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^{\text{C}}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}-2\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}-3\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{\text{C F}}$ 置換若しくは無置換フェニル、又は $\text{R}^{\text{C F}}-5\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合している $\text{R}^{\text{B}}$ と $\text{R}^{\text{C}}$ は、任意選択的に一緒になって、 $\text{R}^{\text{C F}}-3\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は $\text{R}^{\text{C F}}-5\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

#### 【0162】

実施形態において、 $\text{R}^{\text{D}}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換アルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換シクロアルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換アリール、又は $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $\text{R}^{\text{D}}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}-2\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}-3\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{\text{D F}}$ 置換若しくは無置換フェニル、又は $\text{R}^{\text{D F}}-5\sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

## 【0163】

実施形態において、 $R^{10A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{10A}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{10AF}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{10AF}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10AF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{10AF}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

10

20

## 【0164】

実施形態において、 $R^{10B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換アリール、又は $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{10B}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{10BF}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{10BF}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10BF}$ —置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{10BF}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

30

40

## 【0165】

実施形態において、 $R^{10C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10CF}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{10CF}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10CF}$

50

一置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{10C F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10C F}$ 一置換若しくは無置換アリール、又は $R^{10C F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{10C}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10C F}$ 一置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{10C F}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10C F}$ 一置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{10C F}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10C F}$ 一置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{10C F}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。同一窒素原子に結合している $R^{10B}$ と $R^{10C}$ は、任意選択的に一緒になって、 $R^{10C F}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は $R^{10C F}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよい。

10

#### 【0166】

実施形態において、 $R^{10D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換アルキル、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換アリール、又は $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{10D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{10D F}-2 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{10D F}-3 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{10D F}$ 一置換若しくは無置換フェニル、又は $R^{10D F}-5 \sim 6$ 員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

20

30

#### 【0167】

実施形態において、 $L^1$ は、独立して、 $R^{11E}$ 一置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンである。

#### 【0168】

$R^{11E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{11F}$ 一置換若しくは無置換アルキル、 $R^{11F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{11F}$ 一置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{11F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{11F}$ 一置換若しくは無置換アリール又は $R^{11F}$ 一置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{11E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CB$

40

50

$r_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{11F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{11F}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{11F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{11F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{11F}$ —置換若しくは無置換フェニル又は $R^{11F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0169】

実施形態において、 $L^2$ は、独立して、 $R^{12E}$ —置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンである。 $R^{12E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換アリール又は $R^{12F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{12E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $R^{12F}$ —2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{12F}$ —3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{12F}$ —置換若しくは無置換フェニル又は $R^{12F}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

#### 【0170】

実施形態において、 $Ar$ は、独立して、 $R^{13E}$ —置換若しくは無置換（例えば、フェニル）アリール又は $R^{13E}$ —置換若しくは無置換（例えば、5～6員の）ヘテロアリールである。実施形態において、 $Ar$ は、独立して、 $R^{13E}$ —置換若しくは無置換フェニル又は $R^{13E}$ —5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。 $R^{13E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{13F}$ —置換若しくは無置換アルキル、 $R^{13F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{13F}$ —置換若しくは無置換シクロアルキル、 $R^{13F}$ —置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{13F}$ —置換若しくは無置換アリール又は $R^{13F}$ —置換若しくは無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{13E}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $R^{13F}$ —置換若しくは無置換 $C_1 \sim C_6$

10

20

30

40

50

アルキル、 $R^{1\ 3\ F}$  - 2～6員の置換若しくは無置換ヘテロアルキル、 $R^{1\ 3\ F}$  - 置換若しくは無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{1\ 3\ F}$  - 3～6員の置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{1\ 3\ F}$  - 置換若しくは無置換フェニル又は $R^{1\ 3\ F}$  - 5～6員の置換若しくは無置換ヘテロアリールである。

# 【0171】

$R^{1\ F}$ 、 $R^{2\ F}$ 、 $R^{3\ F}$ 、 $R^{4\ F}$ 、 $R^{5\ F}$ 、 $R^{6\ F}$ 、 $R^{7\ F}$ 、 $R^{8\ F}$ 、 $R^{9\ F}$ 、 $R^{10\ F}$ 、 $R^{11\ F}$ 、 $R^{12\ F}$ 、 $R^{13\ F}$ 、 $R^{1A\ F}$ 、 $R^{1B\ F}$ 、 $R^{1C\ F}$ 、 $R^{1D\ F}$ 、 $R^{2A\ F}$ 、 $R^{2B\ F}$ 、 $R^{2C\ F}$ 、 $R^{2D\ F}$ 、 $R^{3A\ F}$ 、 $R^{3B\ F}$ 、 $R^{3C\ F}$ 、 $R^{3D\ F}$ 、 $R^{4A\ F}$ 、 $R^{4B\ F}$ 、 $R^{4C\ F}$ 、 $R^{4D\ F}$ 、 $R^{5A\ F}$ 、 $R^{5B\ F}$ 、 $R^{5C\ F}$ 、 $R^{5D\ F}$ 、 $R^{6A\ F}$ 、 $R^{6B\ F}$ 、 $R^{6C\ F}$ 、 $R^{6D\ F}$ 、 $R^{7A\ F}$ 、 $R^{7B\ F}$ 、 $R^{7C\ F}$ 、 $R^{7D\ F}$ 、 $R^{8A\ F}$ 、 $R^{8B\ F}$ 、 $R^{8C\ F}$ 、 $R^{8D\ F}$ 、 $R^{9A\ F}$ 、 $R^{9B\ F}$ 、 $R^{9C\ F}$ 、 $R^{9D\ F}$ 、 $R^{10A\ F}$ 、 $R^{10B\ F}$ 、 $R^{10C\ F}$ 及び $R^{10D\ F}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換アルキル、無置換ヘテロアルキル、無置換シクロアルキル、無置換ヘテロシクロアルキル、無置換アリール又は無置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{1\ F}$ 、 $R^{2\ F}$ 、 $R^{3\ F}$ 、 $R^{4\ F}$ 、 $R^{5\ F}$ 、 $R^{6\ F}$ 、 $R^{7\ F}$ 、 $R^{8\ F}$ 、 $R^{9\ F}$ 、 $R^{10\ F}$ 、 $R^{11\ F}$ 、 $R^{12\ F}$ 、 $R^{13\ F}$ 、 $R^{1A\ F}$ 、 $R^{1B\ F}$ 、 $R^{1C\ F}$ 、 $R^{1D\ F}$ 、 $R^{2A\ F}$ 、 $R^{2B\ F}$ 、 $R^{2C\ F}$ 、 $R^{2D\ F}$ 、 $R^{3A\ F}$ 、 $R^{3B\ F}$ 、 $R^{3C\ F}$ 、 $R^{3D\ F}$ 、 $R^{4A\ F}$ 、 $R^{4B\ F}$ 、 $R^{4C\ F}$ 、 $R^{4D\ F}$ 、 $R^{5A\ F}$ 、 $R^{5B\ F}$ 、 $R^{5C\ F}$ 、 $R^{5D\ F}$ 、 $R^{6A\ F}$ 、 $R^{6B\ F}$ 、 $R^{6C\ F}$ 、 $R^{6D\ F}$ 、 $R^{7A\ F}$ 、 $R^{7B\ F}$ 、 $R^{7C\ F}$ 、 $R^{7D\ F}$ 、 $R^{8A\ F}$ 、 $R^{8B\ F}$ 、 $R^{8C\ F}$ 、 $R^{8D\ F}$ 、 $R^{9A\ F}$ 、 $R^{9B\ F}$ 、 $R^{9C\ F}$ 、 $R^{9D\ F}$ 、 $R^{10A\ F}$ 、 $R^{10B\ F}$ 、 $R^{10C\ F}$ 及び $R^{10D\ F}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、2～6員の無置換ヘテロアルキル、無置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～6員の無置換ヘテロシクロアルキル、無置換フェニル又は5～6員の無置換ヘテロアリールである。

# 【0172】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11E}$ 、 $R^{12E}$ 、 $R^{13E}$ 、 $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m7$ 、 $m8$ 、 $m9$ 、 $m10$ 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、 $v6$ 、 $v7$ 、 $v8$ 、 $v9$ 、 $v10$ 及び／又は他の変動基の複数の例を含むことができる。このような実施形態において、各変動基は、任意選択的に、異なってもよく、より明確にするため、各基を区別するよう適切に標識が付けられてもよい。例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11E}$ 、 $R^{12E}$ 、 $R^{13E}$ 、 $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m7$ 、 $m8$ 、 $m9$ 、 $m10$ 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、 $v6$ 、 $v7$ 、 $v8$ 、 $v9$ 及び／又は $v10$ がそれぞれ、異なる場合、これらは、例えば、それぞれ、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 $R^{1.5}$ 、 $R^{1.6}$ 、 $R^{1.7}$ 、 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.2}$ 、 $R^{2.3}$ 、 $R^{2.4}$ 、 $R^{2.5}$ 、 $R^{2.6}$ 、 $R^{2.7}$ 、 $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 、 $R^{3.7}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 、 $R^{4.5}$ 、 $R^{4.6}$ 、 $R^{4.7}$ 、 $R^{5.1}$ 、 $R^{5.2}$ 、 $R^{5.3}$ 、 $R^{5.4}$ 、 $R^{5.5}$ 、 $R^{5.6}$ 、 $R^{5.7}$ 、 $R^{6.1}$ 、 $R^{6.2}$ 、 $R^{6.3}$ 、 $R^{6.4}$ 、 $R^{6.5}$ 、 $R^{6.6}$ 、 $R^{7.1}$ 、 $R^{7.2}$ 、 $R^{7.3}$ 、 $R^{7.4}$ 、 $R^{7.5}$ 、 $R^{7.6}$ 、 $R^{8.1}$ 、 $R^{8.2}$ 、 $R^{8.3}$ 、 $R^{8.4}$ 、 $R^{8.5}$ 、 $R^{8.6}$ 、 $R^{9.1}$ 、 $R^{9.2}$ 、 $R^{9.3}$ 、 $R^{9.4}$

$R^{9 \cdot 5}$ 、 $R^{9 \cdot 6}$ 、 $R^{10 \cdot 1}$ 、 $R^{10 \cdot 2}$ 、 $R^{10 \cdot 3}$ 、 $R^{10 \cdot 4}$ 、 $R^{10 \cdot 5}$ 、 $R^{10 \cdot 6}$ 、 $R^{11E \cdot 1}$ 、 $R^{11E \cdot 2}$ 、 $R^{11E \cdot 3}$ 、 $R^{11E \cdot 4}$ 、 $R^{11E \cdot 5}$ 、 $R^{11E \cdot 6}$ 、 $R^{12E \cdot 1}$ 、 $R^{12E \cdot 2}$ 、 $R^{12E \cdot 3}$ 、 $R^{12E \cdot 4}$ 、 $R^{12E \cdot 5}$ 、 $R^{12E \cdot 6}$ 、 $R^{13E \cdot 1}$ 、 $R^{13E \cdot 2}$ 、 $R^{13E \cdot 3}$ 、 $R^{13E \cdot 4}$ 、 $R^{13E \cdot 5}$ 、 $R^{13E \cdot 6}$ 、 $m1^1$ 、 $m1^2$ 、 $m1^3$ 、 $m1^4$ 、 $m1^5$ 、 $m1^6$ 、 $m2^1$ 、 $m2^2$ 、 $m2^3$ 、 $m2^4$ 、 $m2^5$ 、 $m2^6$ 、 $m3^1$ 、 $m3^2$ 、 $m3^3$ 、 $m3^4$ 、 $m3^5$ 、 $m3^6$ 、 $m4^1$ 、 $m4^2$ 、 $m4^3$ 、 $m4^4$ 、 $m4^5$ 、 $m4^6$ 、 $m5^1$ 、 $m5^2$ 、 $m5^3$ 、 $m5^4$ 、 $m5^5$ 、 $m5^6$ 、 $m6^1$ 、 $m6^2$ 、 $m6^3$ 、 $m6^4$ 、 $m6^5$ 、 $m6^6$ 、 $m7^1$ 、 $m7^2$ 、 $m7^3$ 、 $m7^4$ 、 $m7^5$ 、 $m7^6$ 、 $m8^1$ 、 $m8^2$ 、 $m8^3$ 、 $m8^4$ 、 $m8^5$ 、 $m8^6$ 、 $m9^1$ 、 $m9^2$ 、 $m9^3$ 、 $m9^4$ 、 $m9^5$ 、 $m9^6$ 、 $m10^1$ 、 $m10^2$ 、 $m10^3$ 、 $m10^4$ 、 $m10^5$ 、 $m10^6$ 、 $n1^1$ 、 $n1^2$ 、 $n1^3$ 、 $n1^4$ 、 $n1^5$ 、 $n1^6$ 、 $n2^1$ 、 $n2^2$ 、 $n2^3$ 、 $n2^4$ 、 $n2^5$ 、 $n2^6$ 、 $n3^1$ 、 $n3^2$ 、 $n3^3$ 、 $n3^4$ 、 $n3^5$ 、 $n3^6$ 、 $n4^1$ 、 $n4^2$ 、 $n4^3$ 、 $n4^4$ 、 $n4^5$ 、 $n4^6$ 、 $n5^1$ 、 $n5^2$ 、 $n5^3$ 、 $n5^4$ 、 $n5^5$ 、 $n5^6$ 、 $n6^1$ 、 $n6^2$ 、 $n6^3$ 、 $n6^4$ 、 $n6^5$ 、 $n6^6$ 、 $n7^1$ 、 $n7^2$ 、 $n7^3$ 、 $n7^4$ 、 $n7^5$ 、 $n7^6$ 、 $n8^1$ 、 $n8^2$ 、 $n8^3$ 、 $n8^4$ 、 $n8^5$ 、 $n8^6$ 、 $n9^1$ 、 $n9^2$ 、 $n9^3$ 、 $n9^4$ 、 $n9^5$ 、 $n9^6$ 、 $n10^1$ 、 $n10^2$ 、 $n10^3$ 、 $n10^4$ 、 $n10^5$ 、 $n10^6$ 、 $v1^1$ 、 $v1^2$ 、 $v1^3$ 、 $v1^4$ 、 $v1^5$ 、 $v1^6$ 、 $v2^1$ 、 $v2^2$ 、 $v2^3$ 、 $v2^4$ 、 $v2^5$ 、 $v2^6$ 、 $v3^1$ 、 $v3^2$ 、 $v3^3$ 、 $v3^4$ 、 $v3^5$ 、 $v3^6$ 、 $v4^1$ 、 $v4^2$ 、 $v4^3$ 、 $v4^4$ 、 $v4^5$ 、 $v4^6$ 、 $v5^1$ 、 $v5^2$ 、 $v5^3$ 、 $v5^4$ 、 $v5^5$ 、 $v5^6$ 、 $v6^1$ 、 $v6^2$ 、 $v6^3$ 、 $v6^4$ 、 $v6^5$ 、 $v6^6$ 、 $v7^1$ 、 $v7^2$ 、 $v7^3$ 、 $v7^4$ 、 $v7^5$ 、 $v7^6$ 、 $v8^1$ 、 $v8^2$ 、 $v8^3$ 、 $v8^4$ 、 $v8^5$ 、 $v8^6$ 、 $v9^1$ 、 $v9^2$ 、 $v9^3$ 、 $v9^4$ 、 $v9^5$ 、 $v9^6$ 、 $v10^1$ 、 $v10^2$ 、 $v10^3$ 、 $v10^4$ 、 $v10^5$ 、 $v10^6$ と呼ぶことができ、 $R^1$ の定義は、 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、 $R^{1 \cdot 5}$ 、 $R^{1 \cdot 6}$ 、 $R^{1 \cdot 7}$ によって決まり、 $R^2$ の定義は、 $R^{2 \cdot 1}$ 、 $R^{2 \cdot 2}$ 、 $R^{2 \cdot 3}$ 、 $R^{2 \cdot 4}$ 、 $R^{2 \cdot 5}$ 、 $R^{2 \cdot 6}$ 、 $R^{2 \cdot 7}$ によって決まり、 $R^3$ の定義は、 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 、 $R^{3 \cdot 3}$ 、 $R^{3 \cdot 4}$ 、 $R^{3 \cdot 5}$ 、 $R^{3 \cdot 6}$ 、 $R^{3 \cdot 7}$ によって決まり、 $R^4$ の定義は、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、 $R^{4 \cdot 5}$ 、 $R^{4 \cdot 6}$ 、 $R^{4 \cdot 7}$ によって決まり、 $R^5$ の定義は、 $R^{5 \cdot 1}$ 、 $R^{5 \cdot 2}$ 、 $R^{5 \cdot 3}$ 、 $R^{5 \cdot 4}$ 、 $R^{5 \cdot 5}$ 、 $R^{5 \cdot 6}$ 、 $R^{5 \cdot 7}$ によって決まり、 $R^6$ の定義は、 $R^{6 \cdot 1}$ 、 $R^{6 \cdot 2}$ 、 $R^{6 \cdot 3}$ 、 $R^{6 \cdot 4}$ 、 $R^{6 \cdot 5}$ 、 $R^{6 \cdot 6}$ によって決まり、 $R^7$ の定義は、 $R^{7 \cdot 1}$ 、 $R^{7 \cdot 2}$ 、 $R^{7 \cdot 3}$ 、 $R^{7 \cdot 4}$ 、 $R^{7 \cdot 5}$ 、 $R^{7 \cdot 6}$ によって決まり、 $R^8$ の定義は、 $R^{8 \cdot 1}$ 、 $R^{8 \cdot 2}$ 、 $R^{8 \cdot 3}$ 、 $R^{8 \cdot 4}$ 、 $R^{8 \cdot 5}$ 、 $R^{8 \cdot 6}$ によって決まり、 $R^9$ の定義は、 $R^{9 \cdot 1}$ 、 $R^{9 \cdot 2}$ 、 $R^{9 \cdot 3}$ 、 $R^{9 \cdot 4}$ 、 $R^{9 \cdot 5}$ 、 $R^{9 \cdot 6}$ によって決まり、 $R^{10}$ の定義は、 $R^{10 \cdot 1}$ 、 $R^{10 \cdot 2}$ 、 $R^{10 \cdot 3}$ 、 $R^{10 \cdot 4}$ 、 $R^{10 \cdot 5}$ 、 $R^{10 \cdot 6}$ によって決まり、 $R^{11E}$ の定義は、 $R^{11E \cdot 1}$ 、 $R^{11E \cdot 2}$ 、 $R^{11E \cdot 3}$ 、 $R^{11E \cdot 4}$ 、 $R^{11E \cdot 5}$ 、 $R^{11E \cdot 6}$ によって決まり、 $R^{12E}$ の定義は、 $R^{12E \cdot 1}$ 、 $R^{12E \cdot 2}$ 、 $R^{12E \cdot 3}$ 、 $R^{12E \cdot 4}$ 、 $R^{12E \cdot 5}$ 、 $R^{12E \cdot 6}$ によって決まり、 $R^{13E}$ の定義は、 $R^{13E \cdot 1}$ 、 $R^{13E \cdot 2}$ 、 $R^{13E \cdot 3}$ 、 $R^{13E \cdot 4}$ 、 $R^{13E \cdot 5}$ 、 $R^{13E \cdot 6}$ によって決まり、 $m1$ の定義は、 $m1^1$ 、 $m1^2$ 、 $m1^3$ 、 $m1^4$ 、 $m1^5$ 、 $m1^6$ によって決まり、 $m2$ の定義は、 $m2^1$ 、 $m2^2$ 、 $m2^3$ 、 $m2^4$ 、 $m2^5$ 、 $m2^6$ によって決まり、 $m3$ の定義は、 $m3^1$ 、 $m3^2$ 、 $m3^3$ 、 $m3^4$ 、 $m3^5$ 、 $m3^6$ によって決まり、 $m4$ の定義は、 $m4^1$ 、 $m4^2$ 、 $m4^3$ 、 $m4^4$ 、 $m4^5$ 、 $m4^6$ によって決まり、 $m5$ の定義は、 $m5^1$ 、 $m5^2$ 、 $m5^3$ 、 $m5^4$ 、 $m5^5$ 、 $m5^6$ によって決まり、 $m6$ の定義は、 $m6^1$ 、 $m6^2$ 、 $m6^3$ 、 $m6^4$ 、 $m6^5$ 、 $m6^6$ によって決まり、 $m7$ の定義は、 $m7^1$ 、 $m7^2$ 、 $m7^3$ 、 $m7^4$ 、 $m7^5$ 、 $m7^6$ によって決まり、 $m8$ の定義は、 $m8^1$ 、 $m8^2$ 、 $m8^3$ 、 $m8^4$ 、 $m8^5$ 、 $m8^6$ によって決まり、 $m9$ の定義は、 $m9^1$ 、 $m9^2$ 、 $m9^3$ 、 $m9^4$ 、 $m9^5$ 、 $m9^6$ によって決まり、 $m10$ の定義は、 $m10^1$ 、 $m10^2$ 、 $m10^3$ 、 $m10^4$ 、 $m10^5$ 、 $m10^6$ によって決まり、 $n1$ の定義は、 $n1^1$ 、 $n1^2$ 、 $n1^3$ 、 $n1^4$ 、 $n1^5$ 、 $n1^6$ によって決まり、 $n2$ の

定義は、 $n 2^1$ 、 $n 2^2$ 、 $n 2^3$ 、 $n 2^4$ 、 $n 2^5$ 、 $n 2^6$ によって決まり、 $n 3$ の定義は、 $n 3^1$ 、 $n 3^2$ 、 $n 3^3$ 、 $n 3^4$ 、 $n 3^5$ 、 $n 3^6$ によって決まり、 $n 4$ の定義は、 $n 4^1$ 、 $n 4^2$ 、 $n 4^3$ 、 $n 4^4$ 、 $n 4^5$ 、 $n 4^6$ によって決まり、 $n 5$ の定義は、 $n 5^1$ 、 $n 5^2$ 、 $n 5^3$ 、 $n 5^4$ 、 $n 5^5$ 、 $n 5^6$ によって決まり、 $n 6$ の定義は、 $n 6^1$ 、 $n 6^2$ 、 $n 6^3$ 、 $n 6^4$ 、 $n 6^5$ 、 $n 6^6$ によって決まり、 $n 7$ の定義は、 $n 7^1$ 、 $n 7^2$ 、 $n 7^3$ 、 $n 7^4$ 、 $n 7^5$ 、 $n 7^6$ によって決まり、 $n 8$ の定義は、 $n 8^1$ 、 $n 8^2$ 、 $n 8^3$ 、 $n 8^4$ 、 $n 8^5$ 、 $n 8^6$ によって決まり、 $n 9$ の定義は、 $n 9^1$ 、 $n 9^2$ 、 $n 9^3$ 、 $n 9^4$ 、 $n 9^5$ 、 $n 9^6$ によって決まり、 $n 10$ の定義は、 $n 10^1$ 、 $n 10^2$ 、 $n 10^3$ 、 $n 10^4$ 、 $n 10^5$ 、 $n 10^6$ によって決まり、 $v 1$ の定義は、 $v 1^1$ 、 $v 1^2$ 、 $v 1^3$ 、 $v 1^4$ 、 $v 1^5$ 、 $v 1^6$ によって決まり、 $v 2$ の定義は、 $v 2^1$ 、 $v 2^2$ 、 $v 2^3$ 、 $v 2^4$ 、 $v 2^5$ 、 $v 2^6$ によって決まり、 $v 4$ の定義は、 $v 3^1$ 、 $v 3^2$ 、 $v 3^3$ 、 $v 3^4$ 、 $v 3^5$ 、 $v 3^6$ によって決まり、 $v 4$ の定義は、 $v 4^1$ 、 $v 4^2$ 、 $v 4^3$ 、 $v 4^4$ 、 $v 4^5$ 、 $v 4^6$ によって決まり、 $v 5$ の定義は、 $v 5^1$ 、 $v 5^2$ 、 $v 5^3$ 、 $v 5^4$ 、 $v 5^5$ 、 $v 5^6$ によって決まり、 $v 6$ の定義は、 $v 6^1$ 、 $v 6^2$ 、 $v 6^3$ 、 $v 6^4$ 、 $v 6^5$ 、 $v 6^6$ によって決まり、 $v 7$ の定義は、 $v 7^1$ 、 $v 7^2$ 、 $v 7^3$ 、 $v 7^4$ 、 $v 7^5$ 、 $v 7^6$ によって決まり、 $v 8$ の定義は、 $v 8^1$ 、 $v 8^2$ 、 $v 8^3$ 、 $v 8^4$ 、 $v 8^5$ 、 $v 8^6$ によって決まり、 $v 9$ の定義は、 $v 9^1$ 、 $v 9^2$ 、 $v 9^3$ 、 $v 9^4$ 、 $v 9^5$ 、 $v 9^6$ によって決まり、 $v 10$ の定義は、 $v 10^1$ 、 $v 10^2$ 、 $v 10^3$ 、 $v 10^4$ 、 $v 10^5$ 、 $v 10^6$ によって決まる。

10

## 【0173】

20

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11E}$ 、 $R^{12E}$ 、 $R^{13E}$ 、 $m 1$ 、 $m 2$ 、 $m 3$ 、 $m 4$ 、 $m 5$ 、 $m 6$ 、 $m 7$ 、 $m 8$ 、 $m 9$ 、 $m 10$ 、 $n 1$ 、 $n 2$ 、 $n 3$ 、 $n 4$ 、 $n 5$ 、 $n 6$ 、 $n 7$ 、 $n 8$ 、 $n 9$ 、 $n 10$ 、 $v 1$ 、 $v 2$ 、 $v 3$ 、 $v 4$ 、 $v 5$ 、 $v 6$ 、 $v 7$ 、 $v 8$ 、 $v 9$ 、 $v 10$ の定義の範囲内において使用される変動基、及び／又は複数の例に出現し、かつ異なる他の変動基も同様に、より明確にするため、各基を区別するよう適切に標識されていることがある。

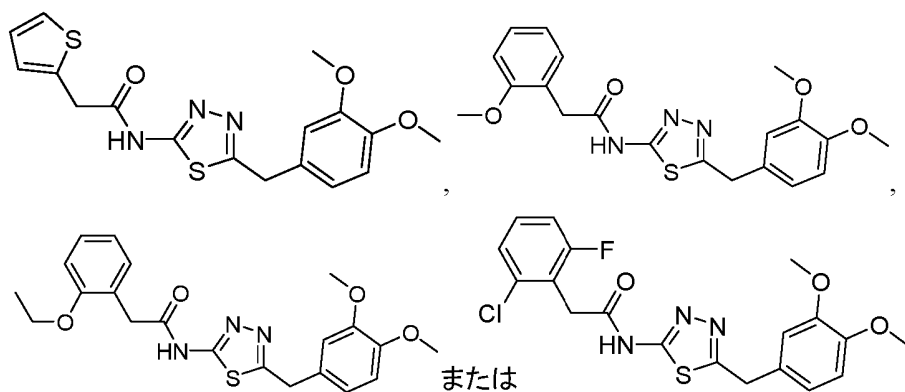
## 【0174】

実施形態において、本化合物は、

## 【0175】

## 【化5】

30



40

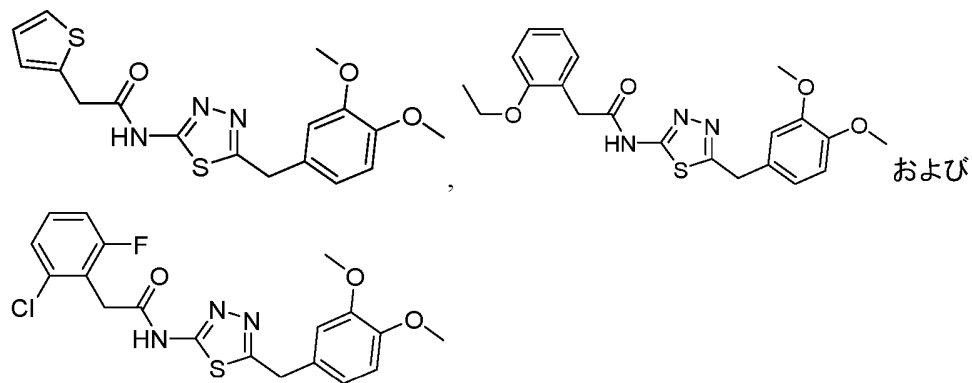
である。

## 【0176】

実施形態において、本化合物は、

## 【0177】

## 【化 6】



10

である。

## 【0178】

実施形態において、本化合物は、本明細書（例えば、態様、実施形態、実施例、表、図面、スキーム、補足資料又は特許請求の範囲）に記載されている化合物である。

## 【0179】

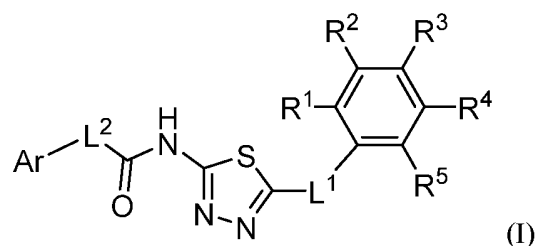
## I I. 医薬組成物

同様に、医薬製剤が本明細書において提供される。実施形態において、本医薬製剤（例えば、式 I 及び I A）は、上記の化合物（このすべての実施形態を含む。）及び薬学的に許容される賦形剤を含む。一態様において、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される賦形剤：

20

## 【0180】

## 【化 7】



30

（式中、 $L^1$ 、 $L^2$ 、Ar、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、本明細書に記載されている通りである。）を含む医薬組成物である。

## 【0181】

実施形態において、Ar は、無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、 $-CH_2-$  であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、独立して、水素、 $-OCH_3$  又は  $-OCH_2CH_3$  である。実施形態において、 $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素である。実施形態において、 $R^2$  及び  $R^3$  は、独立して、 $-OCH_3$  である。実施形態において、Ar は、無置換 2-チエニルである。

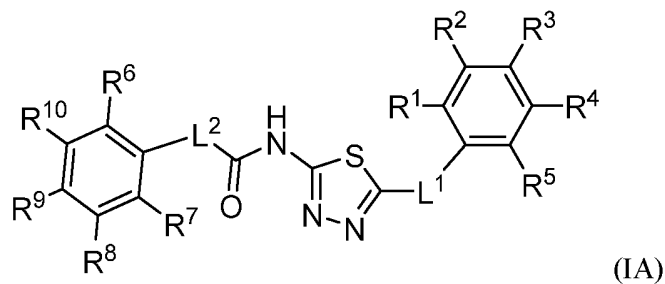
## 【0182】

薬学的に許容される賦形剤及び式 I A の化合物：

40

## 【0183】

## 【化 8】



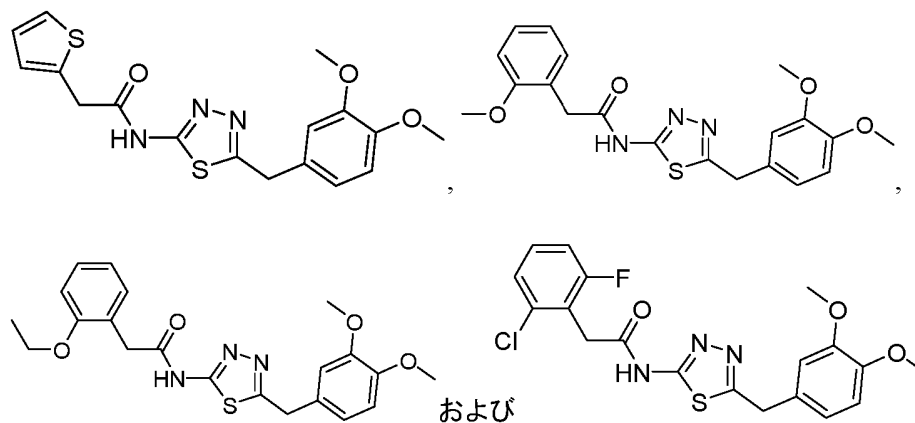
又は薬学的に許容されるその塩（式中、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $Ar$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、本明細書に記載されている通りである。）を含む医薬組成物がさらに提供される。実施形態において、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、 $-CH_2-$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。実施形態において、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、 $-CH_2-$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^8$ は、水素である。実施形態において、 $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、 $-OCH_3$ である。実施形態において、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^9$ は、独立して、塩素又はフッ素である。実施形態において、 $R^6$ は、 $-OCH_2CH_3$ である。

## 【0184】

実施形態において、本化合物は、

## 【0185】

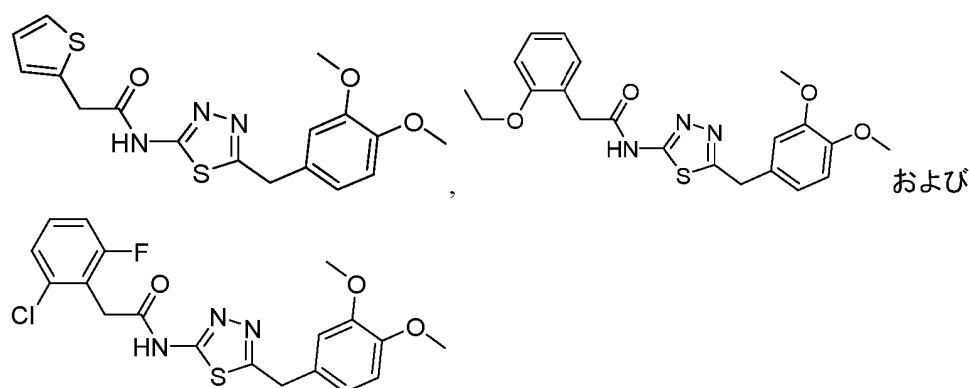
## 【化 9】



からなる群から選択される。実施形態において、本化合物は、

## 【0186】

## 【化 10】



からなる群から選択される。

## 【0187】

医薬組成物の実施形態において、本化合物又は薬学的に許容されるその塩は、治療有効量で含まれている。

## 【0188】

## 1. 製剤

本医薬組成物が調製されて、幅広い投与製剤で投与され得る。記載されている化合物は、経口、直腸、又は注射（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内注射）によって投与され得る。

## 【0189】

本明細書に記載されている化合物から医薬組成物を調製するため、薬学的に許容される担体は、固体又は液体のどちらか一方とすることができる。固体形態の調製物は、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤を含む。固体担体は、希釈剤、着香剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又は封入物質として働くこともできる、1種以上の物質であってもよい。

10

## 【0190】

散剤の場合、担体は、微粉碎活性構成成分との混合物中の、微粉碎された固体とすることができる。錠剤の場合、活性構成成分は、必要な結合特性を有する担体と好適な割合で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮され得る。

## 【0191】

散剤及び錠剤は活性化合物を5%～70%、好ましくは、含有している。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂などである。用語「調製物」は、活性構成成分が、他の担体と一緒に又はなしに、担体によって取り囲まれ、したがって、担体と一体になるカプセル剤をもたらし担体としてのカプセル形成物質による活性化合物の製剤を含むことが意図される。同様に、カシェ剤及びロセンジ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びロセンジ剤は、経口投与に好適な固形剤形として使用され得る。

20

## 【0192】

坐剤を調製する場合、脂肪酸グリセリド又はカカオ脂の混合物のような低融点ワックスが、最初に融解され、攪拌によって、活性構成成分をこの中に均質に分散させる。次いで、融解した均質混合物を都合のよいサイズの型に流し入れ、冷却させて、これにより固化させる。

30

## 【0193】

液状形態の調製物は、溶液剤、懸濁液剤及びエマルジョン剤、例えば、水又は水／プロピレングリコール溶液剤を含む。非経口注射の場合、液体調製物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液中に製剤化され得る。

## 【0194】

経口使用に好適な水溶液は、活性構成成分を水に溶解し、所望に応じて、好適な着色剤、風味剤、安定化剤及び増粘剤を加えることにより調製され得る。経口使用に好適な水性懸濁液剤は、天然又は合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び他の周知の懸濁化剤のような粘性物質を含む水中に、微粉碎活性構成成分を分散させることにより作製され得る。

40

## 【0195】

同様に、使用直前に、経口投与向けの液状形態の調製物に変換することが意図されている、固体形態の調製物も含まれる。このような液状形態は、溶液、懸濁液及びエマルジョンを含む。これらの調製物は、活性構成成分に加えて、着色剤、風味剤、安定化剤、緩衝剤、人工及び天然の甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含んでもよい。

## 【0196】

本医薬調製物は、単位剤形にあることが好ましい。このような形態において、調製物は

50

適量の活性構成成分を含有する単位用量に小分けされる。単位剤形は、パッケージされている調製物とすることができ、このパッケージは、個別包装の錠剤、カプセル剤、及びバイアル又はアンプル中の散剤のような、個別量の調製物を含有している。同様に、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤若しくはロセンジ剤これ自体とすることができ、又はパッケージ形態にある、これらのいずれかの適切な数とすることができる。

#### 【0197】

単位用量調製物中の活性構成成分の量は、様々であってもよく、又は特定の用途及び活性構成成分の効力に応じて、0.1mg～10000mgに調節され得る。本組成物は、所望の場合、他の適合性治療剤も含有することができる。

#### 【0198】

一部の化合物は、水への溶解度に制限があることがあり、したがって、組成物中に界面活性剤又は他の適切な共溶媒を必要とすることがある。このような共溶媒は、ポリソルベート20、60及び80；Pluronic F-68、F-84及びP-103；シクロデキストリン；並びにpolyoxyl 35ヒマシ油を含む。このような共溶媒は、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで通常、使用される。製剤を分散する際のばらつきを低減するため、製剤の懸濁液若しくはエマルションの構成成分の物理的な分離を低減するため、及び／又は他には、製剤を改善するために、単一水溶液の粘度よりも大きな粘度が望ましいことがある。このような粘度構成剤は、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに上述の組合せを含む。このような作用剤は、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで通常、使用される。

#### 【0199】

本医薬組成物は、持続放出及び／又はコンフォートをもたらす構成成分をさらに含んでもよい。このような構成成分は、高分子量の陰イオン性擬似粘膜性ポリマー、ゲル形成性多糖類及び微粉砕薬物担体物質を含む。これらの構成成分は、米国特許第4,911,920号、同第5,403,841号、同第5,212,162号及び同第4,861,760号に、より詳細に議論されている。これらの特許の全内容物の全体が、すべての目的のため、参照により本明細書に組み込まれている。

#### 【0200】

本医薬組成物は、静脈内使用が意図されてもよい。薬学的に許容される賦形剤は、pHを静脈内使用のための望ましい範囲に調節するために緩衝剤を含むことができる。リン酸塩、ホウ酸塩及び硫酸塩のような無機酸の塩を含めた、多数の緩衝剤が公知である。

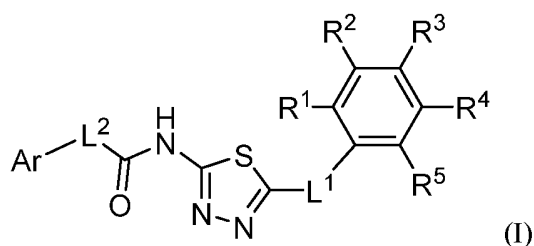
#### 【0201】

##### I. 活性化方法

嚢胞性線維症膜貫通制御因子(CFTR)を活性化する方法が、本明細書においてさらに提供されている。一態様において、本方法は、CFTRに、CFTRを活性化することができる有効量の式Iの化合物：

#### 【0202】

##### 【化11】



又は薬学的に許容されるその塩を接触させることを含む。式Iの化合物において、L<sup>1</sup>、

$L^2$ 、 $A_r$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、本明細書に記載されている通りである。

#### 【0203】

接触は、インビトロにおいて行ってもよい。接触は、インビボにおいて行ってもよい。

#### 【0204】

### 2. 有効投与量

本医薬組成物は、活性成分が治療有効量で、すなわちこの所期の目的を実現するのに有効な量で含まれている組成物を含むことができる。特定の用途に有効な実際の量は、とりわけ、治療される状態に依存する。

#### 【0205】

投与される化合物の投与量及び頻度（単回又は多回用量）は、投与経路；レシピエントのサイズ、年齢、性別、健康、体重、肥満度指数及び食事；治療される疾患の症状の性質及び程度、他の疾患又は他の健康に関連する問題の存在、同時治療の種類、及び任意の疾患又は治療レジメンに起因する合併症を含めた、様々な因子に応じて様々となり得る。他の治療レジメン又は薬剤が、本明細書において開示されている方法及び化合物と併用して使用され得る。

#### 【0206】

ヒトにおける使用向けの治療有効量は、動物モデルから決定され得る。例えば、ヒト向けの用量は、動物において有効であることが分かった濃度を達成するよう製剤化され得る。ヒトにおける投与量は、上記の通り、治療に対する便秘又はドライアイの応答をモニタリングして、投与量を増量又は減量して調節することにより調節され得る。

#### 【0207】

投与量は、患者の要件及び使用される化合物に応じて、様々になり得る。対象に投与される用量は、本明細書において提示されている医薬組成物の文脈において、経時的に対象における有益な治療的応答を達成するのに十分となるべきである。用量サイズはまた、任意の有害な副作用の存在、性質及び程度によっても決定される。一般に、治療は、化合物の最適用量未満となる、より少ない投与量を用いて開始される。その後、状況下で、最適効果に到達されるまで、少量刻みで投与量が増量される。

#### 【0208】

投与量及び間隔は、個々に調節されて、治療される特定の臨床的適応症にとって有効な投与化合物のレベルを実現することができる。これは、個体の疾患状態の重症度に見合う治療レジメンを実現する。

#### 【0209】

本明細書において提示される教示を利用して、有効な予防的又は治療的治療レジメンであって、特定の患者により実証される、大きな毒性を引き起こさず、かつ臨床症状を治療するのに依然として完全に有効な、治療レジメンが計画され得る。この計画は、化合物の効力、相対生体利用率、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、好ましい投与形式、並びに選択した薬剤の毒性プロファイルのような要因を考慮することによる、活性化化合物の慎重な選択を含むべきである。

#### 【0210】

### 3. 毒性

特定の化合物に対する毒性と治療効果との間の比は、この治療（therapeutic）指数であり、 $LD_{50}$ （集団の50%が死に至る化合物の量）と $ED_{50}$ （集団の50%に有効な化合物の量）との間の比として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養物アッセイ及び／又は動物研究から得られた治療指数データは、ヒトにおいて使用する投与量の範囲を決定する際に使用され得る。このような化合物の投与量は、毒性がほとんど又は全くない、 $ED_{50}$ を含む血漿中濃度の範囲内にあることが好ましい。投与量は、使用される剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で様々になり得る。例えば、FinglらのTHE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS、第1章、1頁、1975年を参照されたい。正確な

10

20

30

40

50

製剤、投与経路及び投与量は、化合物が使用される患者の状態及び特定の方法を鑑みて個々の医師により選択され得る。

#### 【0211】

非経口適用が必要とされる又は望ましい場、医薬組成物中に含まれる化合物にとって特に好適な混合物は、注射可能な滅菌溶液、油性溶液又は水溶液、及び懸濁液、エマルション、又は坐剤を含めたインプラントとすることができる。特に、非経口投与用の担体は、デキストロース、生理食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ピーナッツ油、ゴマ油、ポリオキシエチレンブロックポリマーなどの水溶液を含む。アンプルは、便利な単位投与量である。本明細書において提示されている医薬組成物中の使用に好適な医薬品混合物は、例えば、これらの両方の教示が、参照により本明細書に組み込まれている、Pharmaceutical Sciences（第17版、Mac k Pub. Co.、Easton、PA）及びWO96/05309に記載されているものを含むことができる。

10

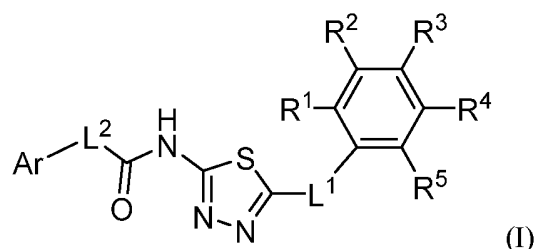
#### 【0212】

#### II. 治療方法

有効量の式 I の化合物：

#### 【0213】

#### 【化12】



20

又は薬学的に許容されるその塩を投与することによる、疾患又は障害の治療を必要とする対象において、疾患又は障害を治療する方法が、本明細書においてさらに提供される。式 I の化合物において、 $L^1$ 、 $L^2$ 、Ar、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、本明細書に記載されている通りである。

#### 【0214】

30

一態様において、便秘の治療を必要とする対象において便秘を治療する方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法が提供される。別の態様において、ドライアイ障害の治療を必要とする対象においてドライアイ障害を治療する方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法が提供される。さらに別の態様において、流涙を増加させる必要がある対象において流涙を増加させる方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法が提供される。便秘は、オピオイド誘発性便秘とすることができる。便秘は、慢性特発性便秘とすることができる。便秘は、便秘優位性を伴う過敏性腸症候群とすることができる。ドライアイ障害は、涙腺障害とすることができる。

#### 【0215】

40

一態様において、胆汁うっ滞性肝疾患の治療を必要とする対象において胆汁うっ滞性肝疾患を治療する方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む方法が提供される。別の態様において、肺疾患又は障害の治療を必要とする対象において肺疾患又は障害を治療する方法であって、対象に有効量の本明細書に記載されているものを投与することを含む方法が提供される。実施形態において、肺疾患又は障害は、慢性閉塞性肺疾患（例えば、気管支炎、喘息、喫煙誘発性肺機能不全）である。

#### 【0216】

#### 別の態様

別の態様において、疾患を治療する組成物及び方法が、本明細書において提供される。以下の定義及び実施形態は、式 (p I) の化合物、この項目及び本明細書に列挙されてい

50

る実施形態しか該当しない。

#### 【0217】

この項目の目的に関して、用語「アルキル」とは、指定されている炭素原子数を有する（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$  は、1～10個の炭素を意味する。）、完全に飽和、一不飽和又は多不飽和であってもよい、一価の線状又は分岐の炭化水素構造及びこの組合せを指す、及び含む。具体的なアルキル基は、1～20個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル」）を有するものである。さらに特定のアルキル基は、1～8個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_8$  アルキル」）、3～8個の炭素原子（「 $C_3 \sim C_8$  アルキル」）、1～6個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_6$  アルキル」）、1～5個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_5$  アルキル」）、又は1～4個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_4$  アルキル」）を有するものである。飽和炭化水素基の例は、以下に限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、ホモログ、及び例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの異性体のような基を含む。不飽和のアルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有するアルキル基である。不飽和アルキル基の例は、以下に限定されないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2，4-ペンタジエニル、3-（1，4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル及び高級ホモログ、並びに異性体を含む。飽和  $C_1 \sim C_4$  アルキルの例は、メチル（ $CH_3$ ）、エチル（ $C_2H_5$ ）、プロピル（ $C_3H_7$ ）及びブチル（ $C_4H_9$ ）を含む。飽和  $C_1 \sim C_6$  アルキルの例は、メチル（ $CH_3$ ）、エチル（ $C_2H_5$ ）、プロピル（ $C_3H_7$ ）、ブチル（ $C_4H_9$ ）、ペンチル（ $C_5H_{11}$ ）及びヘキシル（ $C_6H_{13}$ ）を含む。

#### 【0218】

アルキル基は、本明細書に記載されている基、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、アルコキシ、チオ、アミノ、アシルアミノ、アルコキシカルボニルアミド、カルボキシル、アシル、アルコキシカルボニル、スルホニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール、並びに当分野において公知の他の官能基のような1つ以上（one more）の置換基により置換されていてもよい（すなわち、1個以上の水素原子が、一価又は二価の基により置き換えられている。）。「パーフルオロアルキル」とは、各水素原子がフッ素原子により置き換えられている、アルキル基を指す。飽和  $C_1 \sim C_6$  パーフルオロアルキルの例は、トリフルオロメチル（ $CF_3$ ）、ペンタフルオロエチル（ $C_2F_5$ ）、ヘプタフルオロプロピル（ $C_3F_7$ ）、ノナフルオロブチル（ $C_4F_9$ ）、ウンデカフルオロペンチル（ $C_5F_{11}$ ）及びトリデカフルオロヘキシル（ $C_6F_{13}$ ）を含む。

#### 【0219】

この項目の目的に関して、用語「シクロアルキル」とは、指定されている炭素原子数を有する（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$  は、1～10個の炭素を意味する。）、完全に飽和、一不飽和又は多不飽和であってもよい、一価の環式炭化水素構造を指す、及び含む。シクロアルキルは、シクロヘキシルのような1つの環又はアダマンチルのような多環からなってもよいが、アリール基を除外する。2つ以上の環を含むシクロアルキルは、縮合していてもよい、スピロであってもよい、若しくは架橋していてもよい、又はこれらの組合せであってもよい。好ましいシクロアルキルは、3～13個の環状炭素原子を有する環式炭化水素である。より好ましいシクロアルキルは、3～8個の環状炭素原子を有する環式炭化水素（「 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル」）である。シクロアルキルの例は、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル、ノルボルニルなどを含む。

#### 【0220】

この項目の目的に関して、用語「複素環」又は「ヘテロシクリル」は、1～10個の環状炭素原子、及び窒素、硫黄又は酸素などのような1～4個の環状ヘテロ原子を有する飽和又は不飽和な非芳香族基を指し、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択的に酸化されており、窒素原子は、任意選択的に四級化されている。ヘテロシクリル基は、1つの環又は複

数の縮合環を有することができるが、ヘテロアリール基を除外する。2つ以上の環を含む複素環は、縮合していてもよい、スピロであってもよい、若しくは架橋していてもよい、又はこれらの任意の組合せであってもよい。縮合環系において、1つ以上の縮合環は、アリール又はヘテロアリールとすることができる。ヘテルシクリル (heterocyclic) 基の例は、以下に限定されないが、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル、4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イルなどを含む。

#### 【0221】

この項目の目的に関して、用語「アリール」とは、多不飽和芳香族炭化水素置換基を指す、及び含む。アリールは、縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び／又はヘテロシクリル環をさらに含む、追加の縮合環（例えば、1～3環）を含有してもよい。一変形態態において、アリール基は、6～14個の環状炭素原子を含有する。アリール基の例は、以下に限定されないが、フェニル、ナフチル、ビフェニルなどを含む。

#### 【0222】

この項目の目的に関して、用語「ヘテロアリール」は、1～10個の環状炭素原子、並びに以下に限定されないが、窒素、酸素及び硫黄のようなヘテロ原子を含めた少なくとも1個の環状ヘテロ原子を有する不飽和な芳香族環式基を指す、及び含む、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択的に酸化されており、窒素原子は、任意選択的に四級化されている。ヘテロアリール基は、環状の炭素原子又は環状のヘテロ原子において、分子の残りに結合され得る。ヘテロアリールは、縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び／又はヘテロシクリル環をさらに含む、追加の縮合環（例えば、1～3環）を含有してもよい。ヘテロアリール基の例は、以下に限定されないが、ピリジル、ピリミジル、チオフェニル、フラニル、チアゾリルなどを含む。

#### 【0223】

この項目の範囲内に言及されているシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基はまた、本明細書において詳述されている基、例えば、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、ヒドロキシル、アルコキシ、チオ、アミノ、アシルアミノ、アルコキシカルボニルアミド、カルボキシル、アシル、アルコキシカルボニル、スルホニル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテルシクリル及びヘテロアリール (heteroary) 、並びに当分野において公知の他の官能基のような1つ以上の置換基により置換されていてもよい。

#### 【0224】

この項目の目的に関して、用語「薬学的に許容される担体」とは、医薬製剤中の、対象に対して非毒性となる、活性成分以外の成分を指す。薬学的に許容される担体は、以下に限定されないが、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版、Osol, A. (編) (1980年)に記載されている、当分野において公知のもののような、緩衝剤、賦形剤、安定化剤又は保存剤を含む。

#### 【0225】

この項目において使用する場合、「治療」又は「治療すること」は、臨床結果を好ましくは含む、有益な又は所望の結果を得るための手法である。例えば、有益な又は所望の臨床結果は、以下に限定されないが、以下：疾患に起因する症状の低減、疾患に罹患しているもののクオリティオブライフの向上、疾患を治療するために必要な他の投薬の用量の減量、疾患の進行の遅延、及び／又は個体の生存の延長のうちの1つ以上を含む。

#### 【0226】

この項目において使用する場合、言い回し「疾患の発症を遅延させる」とは、疾患（便秘又はドライアイのようなもの）の発症を、延期させる、妨げる、減速させる、抑制する、安定化する及び／又は先延ばしさせることを意味する。この遅延は、疾患の病歴及び／又は治療される個体に応じて、様々な期間の長さとすることができる。当業者に明白なように、十分な又は大幅な遅延は、実際に、個体が疾患を発症しないという点において、予

10

20

30

40

50

防を包含することができる。

#### 【0227】

この項目において使用する場合、薬物、化合物若しくは医薬組成物の「有効投与量」又は「有効量」は、有益な又は所望の結果をもたらすのに十分な量である。予防的使用の場合、有益な又は所望の結果は、疾患の生化学的症状、組織学的症状及び／若しくは行動に関する症状、この合併症、並びに疾患の発症中に示す中間の病変学的表現型を含めた、リスクの解消又は低減、重症度の軽減、又は疾患の発症の遅延のような結果を含む。治療的使用の場合、有益な又は所望の結果は、疾患に起因する1つ以上の症状の軽減、疾患に罹患しているもののクオリティオブライフの向上、疾患を治療するために必要な他の投薬の用量の減量、標的化を介するような別の投薬の効果の増強、疾患の進行の遅延、及び／又は生存の延長のような臨床結果を含む。有効投与量は、1回以上の投与において、投与され得る。この項目の目的に関して、薬物、化合物又は医薬組成物の有効投与量は、直接又は間接的のどちらかにおいて、予防的治療又は治療的治療を実現するのに十分な量である。臨床的文脈において理解されるように、薬物、化合物又は医薬組成物の有効投与量は、別の薬物、化合物又は医薬組成物と併用して実現されることがあり、又は実現されないことがある。したがって、「有効投与量」は、1種以上の治療剤を投与する文脈において考慮され得、1種の薬剤は、1種以上の他の薬剤が併用されると所望の結果が実現され得る又は実現する場合、有効量で投与されているとみなしてよい。

10

#### 【0228】

この項目において使用されている通り、「併用して」とは、別の治療モダリティに加えた、1つの治療モダリティの投与を指す。したがって、「併用して」とは、個体への他の治療モダリティの投与前、投与中又は投与後の1つの治療モダリティの投与を指す。

20

#### 【0229】

特に明確に示さない限り、この項目の目的に関すると、用語「個体」とは、本明細書において使用する場合、以下に限定されないが、ウシ、ウマ、ネコ、ウサギ、イヌ、げっ歯類又は霊長類（例えば、ヒト）を含む哺乳動物を指す。一部の実施形態において、個体はヒトである。一部の実施形態において、個体は、チンパンジー及び他の類人猿及びサル種のような非ヒト霊長類である。一部の実施形態において、個体は、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ及びブタのような農場動物、ウサギ、イヌ及びネコのようなペット、ラット、マウス及びモルモットのようなげっ歯類を含む実験動物である。この項目において記載される態様は、ヒト医学と獣医学的環境の両方における使用が見出され得る。

30

#### 【0230】

本明細書において使用する場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が特に明白に示さない限り、複数の参照物を含む。

#### 【0231】

この項目において記載されている態様、及び態様の変形形態は、態様及び変形形態「からなる (consisting)」及び／又はこれら「から実質的になる (consisting essentially of)」ことを含むことが理解される。

#### 【0232】

便秘治療は、可溶性繊維のような大便かさを増大させる緩下剤、ポリエチレングリコールのような浸透圧負荷を生成する緩下剤、又はジフェニルメタンのような腸の収縮を刺激する緩下剤を含む。ドクサートナトリウムのような便を軟化する表面緩下剤、及びラクトバチルス・パラカセイのようなプロバイオティクスもある [3]。グアニル酸シクラーゼC受容体のペプチドアゴニストであるFDAに承認済みの薬物リナクロチドは、内臓痛の阻害、腸運動の刺激、及び腸分泌物の増加により作用する [4、5]。プロスタグランジンEアナログである、第2の承認済み薬物ルビプロストンは、推定上のエンテロサイトC1C-2チャネルを活性化すると考えられているが [6]、機構に関するデータはそれほど明確ではない。幅広い範囲の治療選択肢があるにも関わらず、便秘を治療するための安全かつ有効な薬物が継続的に必要とされている。

40

#### 【0233】

50

理論によって拘束されることを望むものではないが、この項目の実施形態において、囊胞性線維症膜貫通制御因子（CFTR）塩化物イオンチャネルの活性は、腸における流体の分泌を推進し、これが、管腔内容物の平滑化を維持する。CFTRの直接的な活性化は、流体分泌を引き起こことができ、便秘において見出される便の過度の脱水を元に戻すことができる」と仮定される。

#### 【0234】

腸の流体分泌は、側底膜の $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体（NKCC1）、並びに管腔膜の囊胞性線維症膜貫通制御因子（CFTR） $\text{Cl}^-$ チャネル及び $\text{Ca}^{2+}$ 活性化 $\text{Cl}^-$ チャネル（CaCC）により、エンテロサイトの上皮を通過する活性な $\text{Cl}^-$ 分泌を含む。 $\text{Cl}^-$ 分泌によって生成する電気化学的な力及び浸透圧による力が、 $\text{Na}^+$ と水の分泌を推進する〔7〕。コレラ及び旅行者の下痢において、CFTRは、細胞内環式ヌクレオチドの上昇による、細菌のエンテロトキシンによって強力に活性化される〔8、9〕。CFTRは、腸全体において確実に発現し、この活性化は、腸内の流体分泌を強力に増大するので、便秘における、腸内の流体分泌を高める魅力的な標的である。コレラにおけるエンテロトキシンは非可逆的に作用し、CFTRを活性化するだけではなく、 $\text{Cl}^-$ 分泌に対する電気化学的推進力を高める、側底膜の $\text{K}^+$ チャネルも活性化する細胞質cAMPの持続的な上昇をもたらすので、CFTRを直接、標的とするアクチベーターが、コレラにおいて観察される多量の腸内流体の分泌の乱れを生じさせる可能性は低い。コレラエンテロトキシンはまた、腸内の流体吸収に関与する、管腔の $\text{NH}_4^+/\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送体も阻害する〔10、11〕。

#### 【0235】

これらの考察、及び便秘の安全かつ有効な薬物治療が継続的な必要とされていることが動機になり、腸内における分泌促進作用及び便秘における有効性を有するナノモル効力のあるCFTR標的化低分子アクチベーターの特定及び特徴が、本明細書において報告されている。

#### 【0236】

ナノモル親和性をスクリーニングするハイスループットによって、低分子CFTRアクチベーターであるCFTR<sub>act</sub>-J027が特定され、ロペラミド誘発性の便秘のマウスモデルにおける、マウスの腸内の分泌促進作用、及び排便量を正常化する効力を有することが実証された。便秘は、外来患者及び入院環境において、大きな臨床問題が相変わらず存在する。オピオイド誘発性便秘は、術後の患者、化学療法を受けた患者及び慢性疼痛を有する患者における一般的な副作用である。

#### 【0237】

CFTRを標的とする活性化は、抗便秘治療の様々な作用機序に加わる。純粋なCFTR活性化は、環式ヌクレオチド濃度の総合的な上昇を引き起こすことなく、腸における確実な $\text{Cl}^-$ の流れ及び流体分泌の応答、腸収縮の直接刺激、又は腸内の流体吸収の改変をもたらすことが可能であることに留意すべきである。グアニル酸シクラーゼC受容体のペプチドアゴニストであるリナクロチドは、腸の細胞cGMP濃度を増加させる。リナクロチドは、結腸の感覚ニューロンの活性化を阻害して運動ニューロンを活性化し、これにより疼痛が軽減されて、腸の平滑筋の収縮を増加させる。さらに、エンテロサイトにおけるcGMP濃度の上昇が、CFTRを活性化し、分泌促進作用を有することができる〔4、5〕。プロスタグランジンEアナログである、第2の承認済み薬物ルビプロストンは、推定上のエンテロサイト $\text{Cl}^-$ 2チャネルを活性化すると考えられているが〔6〕、機構に関するデータはそれほど明確ではない。これらの薬物と比較すると、純粋なCFTRアクチベーターは、十分に妥当であると認められた1つの作用機序を有しており、複数の細胞タイプにおいて、総合的な環式ヌクレオチド応答をもたらさない。留意すべきことに、リナクロチド及びルビプロストンは、臨床試験において限定的な効力を示した。リナクロチドは、慢性便秘患者の約20%に有効であり、この患者の約5%は、プラセボにも応答し〔15〕、ルビプロストンは、IBS-C患者の約13%に有効であり、この患者の約7%が、プラセボに応答した〔16〕。過最大用量のリナクロチド又はルビプロストンと比

べて、CFTR<sub>act</sub>-J027がかなり一層効力が高いことを示す本発明者らのマウスデータに基づいて、本発明者らは、CFTRアクチベーターは、臨床試験においてより大きな効力を有し得ると仮説を立てる。

#### 【0238】

CFTR<sub>act</sub>-J027は、ある種のCFTRゲーティング変異により引き起こされる嚢胞性線維症（CF）を治療するためのFDA承認薬物である、VX-770（イバカフトル）よりも野生型CFTRの活性化に強力である。野生型CFTRを発現するFRT細胞において、短絡電流の測定は、3  $\mu$ MのCFTR<sub>act</sub>-J027によって、CFTRがほぼ完全に活性化されることを示した一方、VX-770は、最大で、わずか15%しか活性化しなかった（データは図示せず）。しかし、CFTR<sub>act</sub>-J027は、CFが引き起こす最も一般的な変異である $\Delta$ 508の欠損している塩化物イオンチャネルゲーティングの「賦活剤」としてのイバカフトルよりも大幅に効力が低く、このことは、CFにおける賦活剤の効力は変異特異的であるので、予測されないことではない。便秘に対する潜在的な治療の利用性に加え、野生型CFTRの低分子アクチベーターは、慢性閉塞性肺疾患及び気管支炎、喘息、喫煙誘発性肺機能不全、ドライアイ及び胆汁うっ滞性肝疾患の治療に有用となり得る[17~19]。

10

#### 【0239】

置換キノキサリノンは、膜流排出輸送体の多剤耐性タンパク質1の選択的アンタゴニストとして報告された[20]。キノキサリノンは、膵臓のINS-1細胞において、インスリン分泌を刺激することによる抗糖尿活性[21]、及び血栓障害の潜在的治療のためのセリンプロテアーゼに対する阻害活性[22]を示すことがやはり報告されている。最近、キノキサリノンは、アルドースレダクターゼを阻害することが報告されている[23]。これらの報告は、キノキサリノン足場が、薬物様特性を有することを示唆するものである。合成によって、キノキサリノンは、市販の出発原料から1~4つの工程で調製され得[24]、これにより、標的化アナログの容易な合成が可能になる。

20

#### 【0240】

化合物特異的な標的外作用に加えて、CFTRアクチベーターの潜在的な副作用プロファイルは、気道／肺、並びに様々な腺及び他の上皮における分泌促進活性を含むことができる。便秘治療の標的外作用は、限定的な腸吸収及び／又は急速な全身性クリアランスを伴って、CFTRアクチベーターの経口投与により制限され、全身性曝露を最小限にすることができる。CFTR<sub>act</sub>-J027は、高い用量（10 mg/kg）で経口投与した場合、CFTR活性に対するEC<sub>50</sub>より十分に低い血液レベルになる非常に低い生体利用率を示し、このことは、肝臓ミクロソームにおける、この迅速なインビトロでの代謝により証拠づけられるように、初回通過作用によるものとして示すことができる。CFTR<sub>act</sub>-J027は、CFTR活性化に対するEC<sub>50</sub>よりも>100倍も高い25  $\mu$ Mという濃度で著しいインビトロ細胞毒性を示さず、又は便秘のロペラミドモデルにおいて、排便量を正常化する最大有効用量での7日間の研究においてマウスにおけるインビボ毒性を示さなかった。潜在的に最も大きな標的外作用である、肺／気道の流体分泌の刺激は、7日間の処置マウスにおいて、肺の水分含量の正常化により証拠づけられるように、観察されなかった。これらの限定的毒性の研究は、便秘にCFTRアクチベーターを適用するという考えを証拠づける。

30

40

#### 【0241】

まとめると、本明細書に提示されているデータは、オピオイド誘発性便秘、慢性特発性便秘、及び便秘優位性を伴う過敏性腸症候群を含むことができる、様々なタイプの便秘の治療に使用するための、マウスの腸内のCFTRアクチベーターの分泌促進作用を実証する。

#### 【0242】

シェーグレン症候群を含めたドライアイ障害は、有効な治療選択肢の利用が限定される加齢集団において、一般的な問題を構成している。cAMP活性化Cl<sup>-</sup>チャネルCFTR（嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子）は、眼表面の主要な分泌促進性塩化物イオ

50

ンチャンネルである。CFTRを標的とする化合物がドライアイにおける涙液膜の異常を治すことができるかどうかを検討された。ハイスループットスクリーニングによって特定されたヒト野生型CFTRの低分子アクチベーターが、細胞培養物及びインビボアッセイにおいて評価され、マウスにおいて、眼表面を通過する、Cl<sup>-</sup>推進性流体分泌を刺激する化合物を選択した。CFTR<sub>act</sub>-K089であるアミノフェニル-1, 3, 5-トリアジンは、EC<sub>50</sub>が約250 nMで、細胞培養物においてCFTRを完全に活性化し、眼表面の電位差が約8.5 mVとなる過分極をもたらした。CFTR<sub>act</sub>-K089は、局所的に送達されると、4時間の間、基礎涙液分泌量が2倍になり、CFマウスでは効果はなかった。CFTR<sub>act</sub>-K089は、検出可能な全身性吸収なしに、持続的な涙液膜への生体利用を示した。涙腺切除によって作製された水分欠如性ドライアイのマウスモデルにおいて、0.1 nmolのCFTR<sub>act</sub>-K089を毎日、3回、局所投与すると、涙液分泌量が基礎レベルまで回復し、ビヒクル処置対照において見られた角膜上皮の破壊を完全に防いだ。本明細書に提示されているデータは、ドライアイに対する新規な分泌促進治療としての、CFTR標的化アクチベーターの潜在的利用性を実証している。

#### 【0243】

調査された眼科医の94%が、中度から重度のドライアイに、追加の治療が必要であると考えている(7)。

#### 【0244】

眼表面は、解剖学的に連続した上皮、及び涙液膜を維持するよう機能的にリンクしている腺組織の集まりである(8)。流涙が、多量の反射性流涙に寄与しており、角膜及び結膜が、基礎涙液量及び組成を調節している。水分が移動して眼表面を通過し涙液膜に向かう主要な決定因子は、cAMP依存性及びカルシウム(Ca<sup>2+</sup>)依存性Cl<sup>-</sup>輸送体による頂端側塩化物イオン(Cl<sup>-</sup>)分泌、及び主に上皮のNa<sup>+</sup>チャンネル(ENaC)による(though)ナトリウム(Na<sup>+</sup>)吸収を含む。

#### 【0245】

ドライアイ治療に対する分泌促進候補に関すると、ENaC阻害剤であるP321は、最近、第1/2相試験に入った(9)。表面上皮P2Y<sub>2</sub>受容体を標的とし、Cl<sup>-</sup>及びCa<sup>2+</sup>シグナル伝達によるムチン分泌を刺激するUTPアナログであるジクアホソル(10)は、日本においてドライアイに対して承認されているが(11、12)、米国では第III相試験に失敗した。

#### 【0246】

嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)は、角膜及び結膜中のものを含めた、一部の分泌上皮細胞において発現するcAMP活性化Cl<sup>-</sup>チャンネルである(14~16)。本発明者らは、後にラットの結膜において示されたように(23)、マウスの眼表面において活性CFTR促進性Cl<sup>-</sup>の能力がかなりあることを見出し(21、22)、このことは、ドライアイに対する分泌促進戦略として、CFTRアクチベーターの検討を行う合理的な根拠を提供する。唯一臨床的に承認されたCFTRアクチベーターである、VX-770(イバカフトル)は、CFを引き起こすある種のCFTR変異体のチャンネルゲーティングを賦活化することが示されているが、野生型CFTRを弱くしか活性化しない(24、25)。

#### 【0247】

ドライアイ向けの潜在的な局所治療法としてのハイスループットスクリーニングによって特定された野生型CFTRの新規低分子アクチベーターが評価され、ドライアイのマウスモデルにおいて、新しく特定されたCFTRアクチベーターの効力を実証した。

#### 【0248】

ドライアイ治療のためのCFTRの低分子アクチベーターの潜在的な有用性が検討された。いくつかの以前の開発が失敗した後、ドライアイは、依然として眼の疾患におけるアンメットニーズとなっている。CFTRを標的とする分泌促進化合物は、ドライアイにおける、涙液膜量及び眼表面特性を正常化し得るという仮説が立てられた(21、22)。ドライアイ障害において、涙液膜の高浸透圧は、炎症誘発性シグナル伝達、サイトカイン

10

20

30

40

50

及びメタロプロテイナーゼの分泌、及び角膜上皮細胞の完全性の破壊を刺激する（35～38）。涙液膜の高浸透圧を最小化することにより、C F T R活性化は、これらの下流の眼表面の変化を防止すると予測される。

#### 【0249】

上流のc A M Pシグナル伝達よりも、直接的なC F T R活性化を含む機構によって、眼表面を通過する持続的なC l <sup>-</sup>が推進する水性流体分泌物をもたらす、低分子C F T Rアクチベーターがハイスループットスクリーニングにより特定された。C F T Rを直接、活性化する化合物を選択する理論的根拠は、発生するc A M P刺激の潜在的な標的外作用を最小化すること、及びシグナル伝達受容体を標的とする化合物に対するタキフィラキシーの可能性を低減することであった。これらの化合物は、インビトロにおいて、ヒトC F T Rの活性化に対して、低ナノモルE C <sub>50</sub>を有しており、より高い濃度において、十分な活性化をもたらした。大きなC F T R依存性P D過分極及び涙液の過分泌がマウスにおいて実証された。マウス及びヒトにおいて化合物の活性が大きいいため、ここでのデータをヒトへと移すことが容易になる。

10

#### 【0250】

C F T R<sub>act</sub>-K089は、涙腺不全の実験マウスモデルにおいて、涙液分泌を回復し、上皮破壊を防止することが見出された。C F T Rアクチベーターは、無傷の角膜上皮及び結膜上皮を通過する流体の輸送を刺激することにより、一次シェーグレン症候群のような涙腺の障害に特に適し得る。C F T Rアクチベーターは、涙腺におけるC F T Rの発現及び機能に対する間接的な効果も有するが、おそらく、眼表面で、主要な分泌促進効果を発揮する（39～42）。局所送達後の涙腺組織への化合物の非常に僅かな浸透、及び涙腺の機能不全のモデルにおいて実証された化合物の効力から、ここでの研究においては、涙腺分泌が直接刺激される可能性は低い。眼表面は角膜と比較して表面積がより大きいので、眼表面では、結膜はおそらく多量の涙液分泌に寄与する（43）。

20

#### 【0251】

異なる眼表面のイオンチャネルを標的とする、代替的な分泌促進治療が検討されている。唯一F D Aにより承認されたC F T RアクチベーターであるV X-770は、ある種のC F T R変異のチャネルゲーティングを治すことによって、C Fを治療する「賦活剤」として開発された（44）。しかし、V X-770は、細胞培養物及びインビボでのマウスにおいて、野生型C F T Rに対して示した活性は比較的小さかった。X V-770の長期適用はまた、C F T Rの機能的発現を低減し（24）、C F T Rはレンズにおいて発現されないの、標的外作用である可能性がある、白内障（幼弱ラットにおいて見られる；参照文献42）を引き起こす恐れがある。

30

#### 【0252】

C a <sup>2+</sup>により活性化されたC l <sup>-</sup>チャネルの間接的なアゴニストであるジクアホソルは、水分分泌とムチン分泌の両方を増大する。しかし、ジクアホソルは、恐らく、一過的に誘発されるC a <sup>2+</sup>の上昇及びC l <sup>-</sup>チャネルの活性化により、第I I I相試験に失敗し、非常に僅かな正味の流体分泌をもたらした。持続的な涙液分泌をもたらすC F T Rアクチベーターは、この制限を克服する。C F T R<sub>act</sub>-K089及びC F T R<sub>act</sub>-J027は、好都合な薬力学を示し、標準的な眼科用製剤で毎日数回、局所的に都合よく投与され得る。

40

#### 【0253】

本明細書において提示されているデータは、C F T R活性化が単独で、持続的な外側へのC l <sup>-</sup>の流れ及び流体分泌を促進することを示しており、基底K <sup>+</sup>コンダクタンスは、環式ヌクレオチド又はC a <sup>2+</sup>シグナル伝達の増大なしに、眼表面の流体の輸送を補助するのに十分であることを示唆している。さらに、C F T Rアゴニスト、及びK <sup>+</sup>チャネルアクチベーター又はE N a C阻害剤の潜在的な相乗作用が探索され、ドライアイ治療に対する、涙液分泌をさらに高めることができた。

#### 【0254】

水分不足ドライアイ疾患の臨床的に関連性のあるマウスモデルにおける、C F T R<sub>ac</sub>

50

t-K089の効力は、基底涙液分泌を回復し、眼表面の病変を予防することが、局所的な分泌促進CFTRアクチベーター治療に対して実証された。免疫抑制的手法と比較して、CFTR活性化は、ドライアイの発病における、初期事象に対処するという利点を有する。こうして、本発明者らのデータは、ファーストインクラスのドライアイ治療法として、CFTRアクチベーターの開発可能性を支持するものである。

#### 【0255】

本明細書における実施例が、この項目の態様及び実施形態に関してさらなる開示を提示する。

#### 【0256】

上述の項目は、理解の明確さのための例示及び実施例によって、一部が詳細に記載されているが、ある種の小さな改変及び修正は、上記の教示に照らし合わせて行われることは当業者に明白である。したがって、本記載及び実施例は、本明細書に記載されている発明のいかなる範囲も限定するものとして解釈されるべきではない。

#### 【0257】

特許出願及び刊行物を含めた、本明細書において引用されている参考文献はすべて、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

#### 【0258】

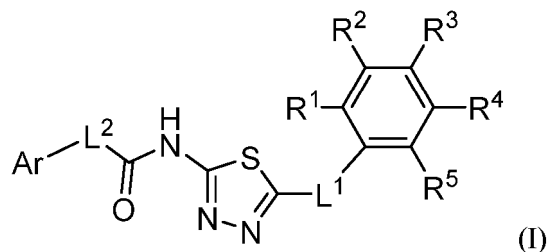
本明細書において企図されている実施形態は、以下の実施形態P1～P20を含む。

#### 【0259】

実施形態P1。薬学的に許容される賦形剤及び式Iの化合物：

#### 【0260】

#### 【化13】



又は薬学的に許容されるその塩（式中、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、独立して、置換又は無置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンであり、n<sub>1</sub>は、0～4の整数であり、m<sub>1</sub>及びv<sub>1</sub>は、独立して、1又は2であり、R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、-CX<sup>1·1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>1·1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>1·1</sup>、-CN、-SO<sub>n<sub>1</sub></sub>R<sup>1A</sup>、-SO<sub>v<sub>1</sub></sub>NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHN<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-ONR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHC(O)NHN<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHC(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-N(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>、-NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-C(O)R<sup>1D</sup>、-C(O)OR<sup>1D</sup>、-C(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-OR<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>、-NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>、-NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>、-OCX<sup>1·1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>1·1</sup><sub>2</sub>、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、-CX<sup>2·1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>2·1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>2·1</sup>、-CN、-SO<sub>n<sub>1</sub></sub>R<sup>2A</sup>、-SO<sub>v<sub>1</sub></sub>NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-NHN<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-ONR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-NHC(O)NHN<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-NHC(O)NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-N(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>、-NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-C(O)R<sup>2D</sup>、-C(O)OR<sup>2D</sup>、-C(O)NR<sup>2B</sup>R<sup>2C</sup>、-OR<sup>2A</sup>、-NR<sup>2B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2A</sup>、-NR<sup>2B</sup>C(O)R<sup>2D</sup>、-NR<sup>2B</sup>C(O)OR<sup>2D</sup>、-NR<sup>2B</sup>OR<sup>2D</sup>、-OCX<sup>2·1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>2·1</sup><sub>2</sub>、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくはは

無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{3A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{4A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{5A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$  及び  $R^{5D}$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している  $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{5B}$  及び  $R^{5C}$  置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$  及び  $X^{5 \cdot 1}$  は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$  又は  $-F$  である。)を含む医薬組成物。

## 【0261】

実施形態 P2。Ar が、無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$  及び  $L^2$  が、独立して、 $-CH_2-$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が、独立して、水素、 $-OCH_3$  又は  $-OCH_2CH_3$  である、実施形態 P1 の医薬組成物。

## 【0262】

実施形態 P3。 $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が、独立して、水素である、実施形態 P2 の医薬組成物。

## 【0263】

実施形態 P4。 $R^2$  及び  $R^3$  が、独立して、 $-OCH_3$  である、実施形態 P3 の医薬組

10

20

30

40

50

成物。

【0264】

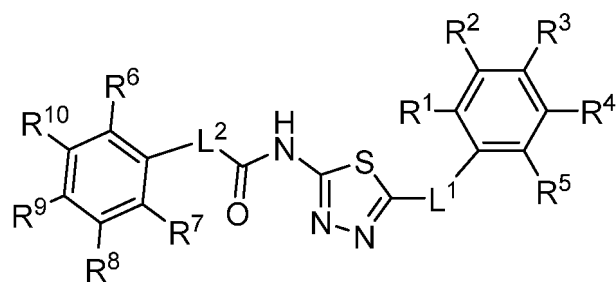
実施形態 P 5。A r が、無置換 2-チエニルである、実施形態 P 4 の医薬組成物。

【0265】

実施形態 P 6。薬学的に許容される賦形剤及び式 I A の化合物：

【0266】

【化 1 4】



(IA)

又は薬学的に許容されるその塩（式中、A r は、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> は、独立して、置換又は無置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキレンであり、n<sub>1</sub> は、0 ~ 4 の整数であり、m<sub>1</sub> 及び v<sub>1</sub> は、独立して、1 又は 2 であり、R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、-CX<sup>1</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>1</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>1</sup> · <sup>1</sup>、-CN、-SO<sub>n<sub>1</sub></sub> R<sup>1A</sup>、-SO<sub>v<sub>1</sub></sub> NR<sup>1B</sup> R<sup>1C</sup>、-NHN R<sup>1B</sup> R<sup>1C</sup>、-ONR<sup>1B</sup> R<sup>1C</sup>、-NHC(O) NHNR<sup>1B</sup> R<sup>1C</sup>、-NHC(O) NR<sup>1B</sup> R<sup>1C</sup>、-N(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>、-NR<sup>1B</sup> R<sup>1C</sup>、-C(O) R<sup>1D</sup>、-C(O) OR<sup>1D</sup>、-C(O) NR<sup>1B</sup> R<sup>1C</sup>、-OR<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup> C(O) R<sup>1D</sup>、-NR<sup>1B</sup> C(O) OR<sup>1D</sup>、-NR<sup>1B</sup> OR<sup>1D</sup>、-OCX<sup>1</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>1</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、-CX<sup>2</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>2</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>2</sup> · <sup>1</sup>、-CN、-SO<sub>n<sub>1</sub></sub> R<sup>2A</sup>、-SO<sub>v<sub>1</sub></sub> NR<sup>2B</sup> R<sup>2C</sup>、-NHN R<sup>2B</sup> R<sup>2C</sup>、-ONR<sup>2B</sup> R<sup>2C</sup>、-NHC(O) NHNR<sup>2B</sup> R<sup>2C</sup>、-NHC(O) NR<sup>2B</sup> R<sup>2C</sup>、-N(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>、-NR<sup>2B</sup> R<sup>2C</sup>、-C(O) R<sup>2D</sup>、-C(O) OR<sup>2D</sup>、-C(O) NR<sup>2B</sup> R<sup>2C</sup>、-OR<sup>2A</sup>、-NR<sup>2B</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>2A</sup>、-NR<sup>2B</sup> C(O) R<sup>2D</sup>、-NR<sup>2B</sup> C(O) OR<sup>2D</sup>、-NR<sup>2B</sup> OR<sup>2D</sup>、-OCX<sup>2</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>2</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、-CX<sup>3</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>3</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>3</sup> · <sup>1</sup>、-CN、-SO<sub>n<sub>1</sub></sub> R<sup>3A</sup>、-SO<sub>v<sub>1</sub></sub> NR<sup>3B</sup> R<sup>3C</sup>、-NHN R<sup>3B</sup> R<sup>3C</sup>、-ONR<sup>3B</sup> R<sup>3C</sup>、-NHC(O) NHNR<sup>3B</sup> R<sup>3C</sup>、-NHC(O) NR<sup>3B</sup> R<sup>3C</sup>、-N(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>、-NR<sup>3B</sup> R<sup>3C</sup>、-C(O) R<sup>3D</sup>、-C(O) OR<sup>3D</sup>、-C(O) NR<sup>3B</sup> R<sup>3C</sup>、-OR<sup>3A</sup>、-NR<sup>3B</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>3A</sup>、-NR<sup>3B</sup> C(O) R<sup>3D</sup>、-NR<sup>3B</sup> C(O) OR<sup>3D</sup>、-NR<sup>3B</sup> OR<sup>3D</sup>、-OCX<sup>3</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>3</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>4</sup> は、水素、ハロゲン、-CX<sup>4</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>4</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>4</sup> · <sup>1</sup>、-CN、-SO<sub>n<sub>1</sub></sub> R<sup>4A</sup>、-SO<sub>v<sub>1</sub></sub> NR<sup>4B</sup> R<sup>4C</sup>、-NHN R<sup>4B</sup> R<sup>4C</sup>、-ONR<sup>4B</sup> R<sup>4C</sup>、-NHC(O) NHNR<sup>4B</sup> R<sup>4C</sup>、-NHC(O) NR<sup>4B</sup> R<sup>4C</sup>、-N(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>、-NR<sup>4B</sup> R<sup>4C</sup>、-C(O) R<sup>4D</sup>、-C(O) OR<sup>4D</sup>、-C(O) NR<sup>4B</sup> R<sup>4C</sup>、-OR<sup>4A</sup>、-NR<sup>4B</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>4A</sup>、-NR<sup>4B</sup> C(O) R<sup>4D</sup>、-NR<sup>4B</sup> C(O) OR<sup>4D</sup>、-NR<sup>4B</sup> OR<sup>4D</sup>、-OCX<sup>4</sup> · <sup>1</sup><sub>3</sub>、-OCHX<sup>4</sup> · <sup>1</sup><sub>2</sub>、置換

10

20

30

40

50

50

$O$ 、 $R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、  
 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)O$   
 $R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{10 \cdot 1}_2$ 、置換  
 若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シク  
 ロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、  
 又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 、 $R^{7A}$ 、 $R^{7B}$ 、 $R^{7C}$ 、 $R^{7D}$ 、 $R^{8A}$ 、 $R^{8B}$ 、 $R^{8C}$ 、 $R^{8D}$ 、 $R^{9A}$ 、 $R^{9B}$ 、 $R^{9C}$ 、 $R^{9D}$ 、 $R^{10A}$ 、 $R^{10B}$ 、 $R^{10C}$ 及び $R^{10D}$ は、独立して、水素、ハロゲン  
 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、  
 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、  
 置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シク  
 ロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリ  
 ール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{7B}$ 、 $R^{7C}$ 、 $R^{8B}$ 、 $R^{8C}$ 、 $R^{9B}$ 、 $R^{9C}$ 、 $R^{10B}$ 及び $R^{10C}$   
 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置  
 換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 、 $X^{5 \cdot 1}$ 、 $X^{6 \cdot 1}$ 、 $X^{7 \cdot 1}$ 、 $X^{8 \cdot 1}$ 、 $X^{9 \cdot 1}$ 及び $X^{10 \cdot 1}$ は、独立し  
 て、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を含む医薬組成物。

#### 【0267】

実施形態P7。L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>が、独立して、 $-CH_2-$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ が、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である、実施形態P6の医薬組成物。

#### 【0268】

実施形態P8。L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>が、独立して、 $-CH_2-$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ が、独立して、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^8$ が、独立して、水素である、実施形態P6の医薬組成物。

#### 【0269】

実施形態P9。 $R^2$ 及び $R^3$ が、独立して、 $-OCH_3$ である、実施形態P8の医薬組成物。

#### 【0270】

実施形態P10。 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^9$ が、独立して、塩素又はフッ素である、実施形態P9の医薬組成物。

#### 【0271】

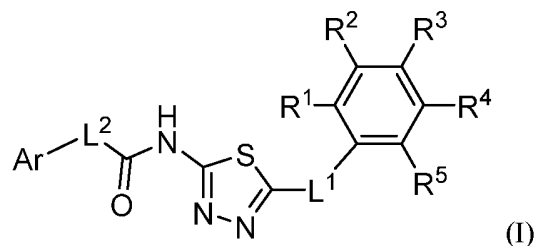
実施形態P11。 $R^6$ が $-OCH_2CH_3$ である、実施形態P9の医薬組成物。

#### 【0272】

実施形態P12。便秘の治療を必要とする対象に、治療有効量の構造式(I)の化合物：

#### 【0273】

【化 15】



又は薬学的に許容されるその塩（式中、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 $n_1$ は、0～4の整数であり、 $m_1$ 及び $v_1$ は、独立して、1又は2であり、 $R^1$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{3A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{4A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{5A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}S$

$O_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 及び $R^{5D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{5B}$ 及び $R^{5C}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1\cdot 1}$ 、 $X^{2\cdot 1}$ 、 $X^{3\cdot 1}$ 、 $X^{4\cdot 1}$ 及び $X^{5\cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を投与することを含む、便秘を治療する方法。

10

## 【0274】

20

実施形態P13。対象に抗便秘剤を投与することをさらに含む、実施形態P12の方法。

## 【0275】

実施形態P14。化合物が経口投与される、実施形態P12の方法。

## 【0276】

実施形態P15。便秘が、オピオイド誘発性便秘、慢性特発性便秘又は便秘優位の過敏性腸症候群である、実施形態P12の方法。

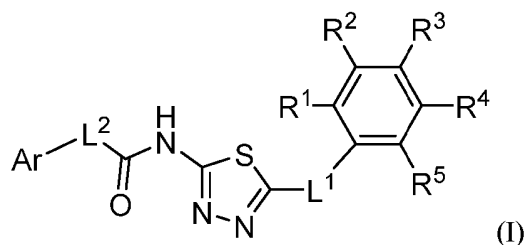
## 【0277】

実施形態P16。ドライアイ障害の治療を必要とする対象に、治療有効量の構造式(I)の化合物：

30

## 【0278】

## 【化16】



40

又は薬学的に許容されるその塩(式中、 $Ar$ は、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 $n_1$ は、0~4の整数であり、 $m_1$ 及び $v_1$ は、独立して、1又は2であり、 $R^1$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHNHNR^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHNHNR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若

50

しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{2A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{3A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{4A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{5A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 及び $R^{5D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{5B}$ 及び $R^{5C}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 及び $X^{5 \cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-B$

10

20

30

40

50

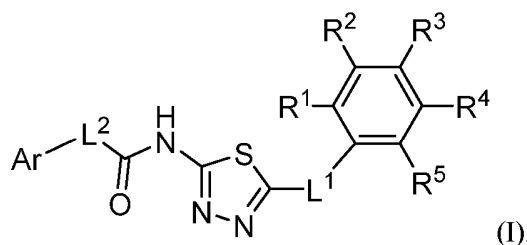
【 0 2 7 9 】

【 0 2 8 0 】

【 0 2 8 1 】

【 0 2 8 2 】

【化 1 7】



又は薬学的に許容されるその塩（式中、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、独立して、置換又は無置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンであり、n<sub>1</sub>は、0～4の整数であり、m<sub>1</sub>及びv<sub>1</sub>は、独立して、1又は2であり、R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{3A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{4A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{5A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{6\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{6\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{6A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHN R^{6B}R^{6C}$ 、 $-ONR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{6\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{7\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{7\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{7A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-ONR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{7\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>8</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{8\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{8\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{8A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{8\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、R<sup>9</sup>は、水素、ハロゲン、 $-CX^{9\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{9\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{9A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$

10

20

30

40

50

$R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{5A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 及び $R^{5D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{5B}$ 及び $R^{5C}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1\cdot 1}$ 、 $X^{2\cdot 1}$ 、 $X^{3\cdot 1}$ 、 $X^{4\cdot 1}$ 及び $X^{5\cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を投与することを含む、流涙を増加させる方法。

10

20

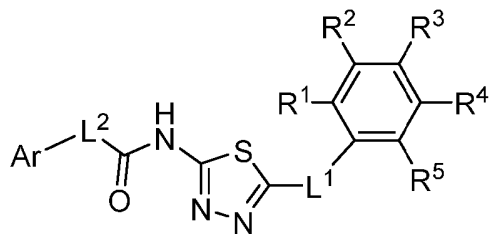
【0283】

実施形態P20。嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)に、構造式(I)の化合物：

30

【0284】

【化18】



(I)

40

又は薬学的に許容されるその塩(式中、 $Ar$ は、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 $n1$ は、0~4の整数であり、 $m1$ 及び $v1$ は、独立して、1又は2であり、 $R^1$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若

50

しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{2A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{3A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{4A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{5A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^1A$ 、 $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^1D$ 、 $R^2A$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^2D$ 、 $R^3A$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^3D$ 、 $R^4A$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^4D$ 、 $R^5A$ 、 $R^5B$ 、 $R^5C$ 及び $R^5D$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^5B$ 及び $R^5C$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 及び $X^{5 \cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-B$

10

20

30

40

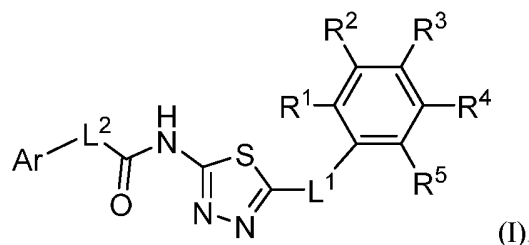
50

【 0 2 8 5 】



実施形態 1。薬学的に許容される賦形剤及び式 I の化合物：

【化 19】



又は薬学的に許容されるその塩（式中、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ 及び $n_5$ は、独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$ 、 $m_5$ 、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ 、 $v_4$ 及び $v_5$ は、独立して、 $1$ 又は $2$ であり、 $R^1$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_2}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v_3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m_3}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v_4}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m_4}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、

50

${}^4\text{B C}(\text{O})\text{OR}^4\text{D}$ 、 $-\text{NR}^4\text{B OR}^4\text{D}$ 、 $-\text{OCX}^{4\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{4\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $\text{R}^5$ は、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{5\cdot 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5\cdot 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{5\cdot 1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_n{}^5\text{R}^{5\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_v{}^5\text{NR}^{5\text{B}}\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $-\text{NHN R}^{5\text{B}}\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $-\text{ONR}^{5\text{B}}\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN R}^{5\text{B}}\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{5\text{B}}\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_m{}^5$ 、 $-\text{NR}^{5\text{B}}\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{B}}\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{5\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{5\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{5\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{5\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{5\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{5\text{B}}\text{OR}^{5\text{D}}$ 、 $-\text{OCX}^{5\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{2\text{D}}$ 、 $\text{R}^{3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{3\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{5\text{A}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{R}^{5\text{C}}$ 及び $\text{R}^{5\text{D}}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 及び $\text{R}^{5\text{C}}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $\text{X}^{1\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{2\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{3\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{4\cdot 1}$ 及び $\text{X}^{5\cdot 1}$ は、独立して、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 又は $-\text{F}$ である。)を含む医薬組成物。

10

20

## 【0288】

実施形態2。Arが、無置換ヘテロアリールであり、 $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ が、 $-\text{CH}_2-$ であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ が、独立して、水素、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である、実施形態1の医薬組成物。

30

## 【0289】

実施形態3。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ が、水素である、実施形態2の医薬組成物。

## 【0290】

実施形態4。 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、 $-\text{OCH}_3$ である、実施形態2又は3の医薬組成物。

## 【0291】

実施形態5。Arが、無置換2-チエニルである、実施形態2、3又は4の医薬組成物。

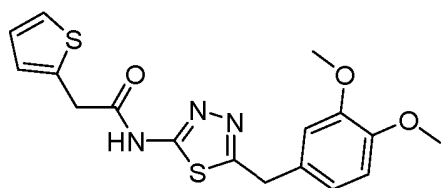
## 【0292】

実施形態6。化合物が、

40

## 【0293】

## 【化20】



である、実施形態1、2、3、4又は5の医薬組成物。

50

実施形態 7。薬学的に許容される賦形剤及び式 I A の化合物：

【化 2 1】



10

20

30

40

50

50

$\text{OR}^{10\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{10\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{OR}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{OCX}^{10\cdot 1}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{10\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{2\text{D}}$ 、 $\text{R}^{3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{3\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{5\text{A}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{R}^{6\text{A}}$ 、 $\text{R}^{6\text{B}}$ 、 $\text{R}^{6\text{C}}$ 、 $\text{R}^{6\text{D}}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{7\text{B}}$ 、 $\text{R}^{7\text{C}}$ 、 $\text{R}^{7\text{D}}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}}$ 、 $\text{R}^{8\text{B}}$ 、 $\text{R}^{8\text{C}}$ 、 $\text{R}^{8\text{D}}$ 、 $\text{R}^{9\text{A}}$ 、 $\text{R}^{9\text{B}}$ 、 $\text{R}^{9\text{C}}$ 、 $\text{R}^{9\text{D}}$ 、 $\text{R}^{10\text{A}}$ 、 $\text{R}^{10\text{B}}$ 、 $\text{R}^{10\text{C}}$ 及び $\text{R}^{10\text{D}}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $\text{R}^{6\text{B}}$ 、 $\text{R}^{6\text{C}}$ 、 $\text{R}^{7\text{B}}$ 、 $\text{R}^{7\text{C}}$ 、 $\text{R}^{8\text{B}}$ 、 $\text{R}^{8\text{C}}$ 、 $\text{R}^{9\text{B}}$ 、 $\text{R}^{9\text{C}}$ 、 $\text{R}^{10\text{B}}$ 及び $\text{R}^{10\text{C}}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $\text{X}^{1\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{2\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{3\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{4\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{5\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{6\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{7\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{8\cdot 1}$ 、 $\text{X}^{9\cdot 1}$ 及び $\text{X}^{10\cdot 1}$ は、独立して、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 又は $-\text{F}$ であるが、ただし、 $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ が、独立して、無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンであり、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、 $-\text{OCH}_3$ であり、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ が水素である場合、 $\text{R}^6$ は、 $-\text{OCH}_3$ ではなく、又は、 $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ が、独立して、無置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンであり、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、 $-\text{OCH}_3$ であり、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ が水素である場合、 $\text{R}^7$ は、 $-\text{OCH}_3$ ではないことを条件とする。)を含む医薬組成物。

#### 【0296】

実施形態8。 $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ が、 $-\text{CH}_2-$ であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^3$ が、水素、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である、実施形態7の医薬組成物。

#### 【0297】

実施形態9。 $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ が、 $-\text{CH}_2-$ であり、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^3$ が、水素、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ が水素である、実施形態7又は8の医薬組成物。

#### 【0298】

実施形態10。 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、 $-\text{OCH}_3$ である、実施形態7、8又は9の医薬組成物。

#### 【0299】

実施形態11。 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ が、独立して、塩素又はフッ素である、実施形態7、8、9又は10の医薬組成物。

#### 【0300】

実施形態12。 $\text{R}^6$ が $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^7$ が水素である、実施形態7、8、9又は10の医薬組成物。

#### 【0301】

実施形態13。化合物が、

#### 【0302】

10

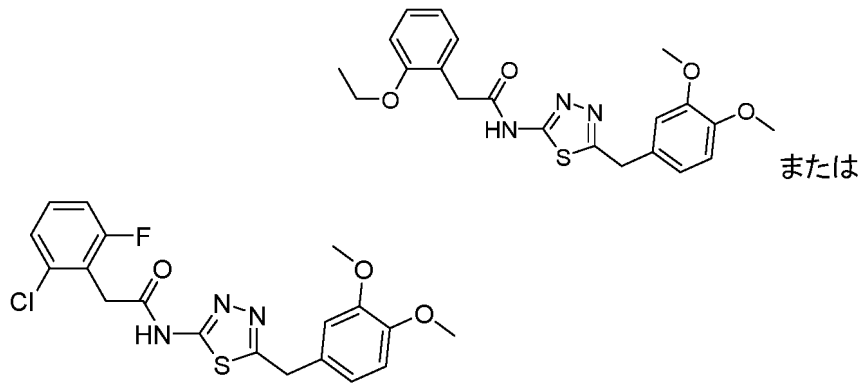
20

30

40

50

【化 2 2】



10

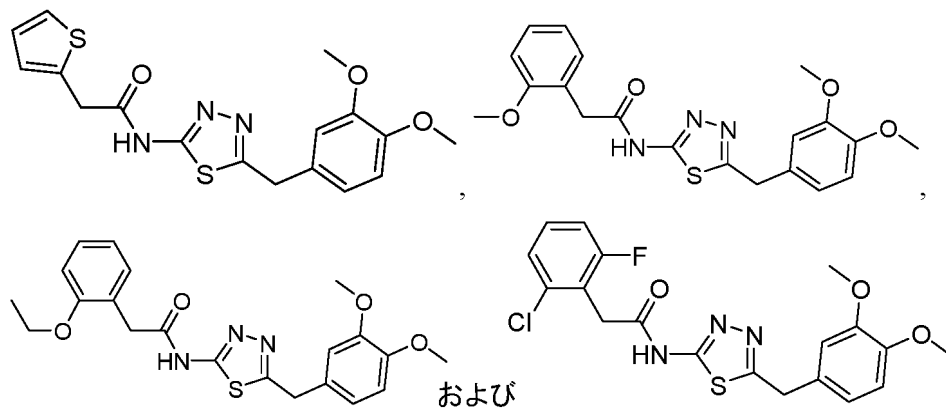
である、実施形態 7、8、9、10、11 又は 12 の医薬組成物。

【0303】

実施形態 14。薬学的に許容される賦形剤、及び以下からなる群から選択される化合物：

【0304】

【化 2 3】



20

を含む医薬組成物。

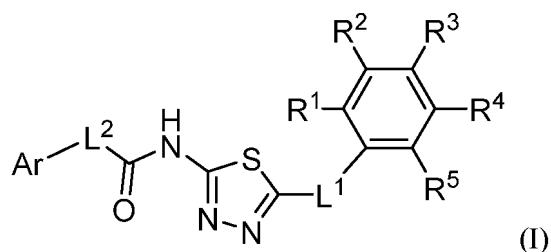
30

【0305】

実施形態 15。便秘の治療を必要とする対象に、治療有効量の構造式 (I) の化合物：

【0306】

【化 2 4】



40

又は薬学的に許容されるその塩（式中、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ 及び $n_5$ は、独立して、0～4の整数であり、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$ 、 $m_5$ 、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ 、 $v_4$ 及び $v_5$ は、独立して、1又は2であり、 $R^1$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)$

50

$R^1 D$ 、 $-NR^1 B C(O)OR^1 D$ 、 $-NR^1 B OR^1 D$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^{2 A}$ 、 $-SO_v R^{2 B} NR^{2 B} R^{2 C}$ 、 $-NHNR^{2 B} R^{2 C}$ 、 $-ONR^{2 B} R^{2 C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{2 B} R^{2 C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2 B} R^{2 C}$ 、 $-N(O)_m R^{2 B} R^{2 C}$ 、 $-C(O)R^{2 D}$ 、 $-C(O)OR^{2 D}$ 、 $-C(O)NR^{2 B} R^{2 C}$ 、 $-OR^{2 A}$ 、 $-NR^{2 B} SO_2 R^{2 A}$ 、 $-NR^{2 B} C(O)R^{2 D}$ 、 $-NR^{2 B} C(O)OR^{2 D}$ 、 $-NR^{2 B} OR^{2 D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^{3 A}$ 、 $-SO_v R^{3 B} NR^{3 B} R^{3 C}$ 、 $-NHNR^{3 B} R^{3 C}$ 、 $-ONR^{3 B} R^{3 C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{3 B} R^{3 C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3 B} R^{3 C}$ 、 $-N(O)_m R^{3 B} R^{3 C}$ 、 $-C(O)R^{3 D}$ 、 $-C(O)OR^{3 D}$ 、 $-C(O)NR^{3 B} R^{3 C}$ 、 $-OR^{3 A}$ 、 $-NR^{3 B} SO_2 R^{3 A}$ 、 $-NR^{3 B} C(O)R^{3 D}$ 、 $-NR^{3 B} C(O)OR^{3 D}$ 、 $-NR^{3 B} OR^{3 D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^{4 A}$ 、 $-SO_v R^{4 B} NR^{4 B} R^{4 C}$ 、 $-NHNR^{4 B} R^{4 C}$ 、 $-ONR^{4 B} R^{4 C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{4 B} R^{4 C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4 B} R^{4 C}$ 、 $-N(O)_m R^{4 B} R^{4 C}$ 、 $-C(O)R^{4 D}$ 、 $-C(O)OR^{4 D}$ 、 $-C(O)NR^{4 B} R^{4 C}$ 、 $-OR^{4 A}$ 、 $-NR^{4 B} SO_2 R^{4 A}$ 、 $-NR^{4 B} C(O)R^{4 D}$ 、 $-NR^{4 B} C(O)OR^{4 D}$ 、 $-NR^{4 B} OR^{4 D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^{5 A}$ 、 $-SO_v R^{5 B} NR^{5 B} R^{5 C}$ 、 $-NHNR^{5 B} R^{5 C}$ 、 $-ONR^{5 B} R^{5 C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{5 B} R^{5 C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5 B} R^{5 C}$ 、 $-N(O)_m R^{5 B} R^{5 C}$ 、 $-C(O)R^{5 D}$ 、 $-C(O)OR^{5 D}$ 、 $-C(O)NR^{5 B} R^{5 C}$ 、 $-OR^{5 A}$ 、 $-NR^{5 B} SO_2 R^{5 A}$ 、 $-NR^{5 B} C(O)R^{5 D}$ 、 $-NR^{5 B} C(O)OR^{5 D}$ 、 $-NR^{5 B} OR^{5 D}$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^1 A$ 、 $R^1 B$ 、 $R^1 C$ 、 $R^1 D$ 、 $R^2 A$ 、 $R^2 B$ 、 $R^2 C$ 、 $R^2 D$ 、 $R^3 A$ 、 $R^3 B$ 、 $R^3 C$ 、 $R^3 D$ 、 $R^4 A$ 、 $R^4 B$ 、 $R^4 C$ 、 $R^4 D$ 、 $R^5 A$ 、 $R^5 B$ 、 $R^5 C$  及び  $R^5 D$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している  $R^1 B$ 、 $R^1 C$ 、 $R^2 B$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 B$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 B$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 B$  及び  $R^5 C$  置換基は、任意選択的に一緒になって、置換

10

20

30

40

50

若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 及び $X^{5 \cdot 1}$ は、独立して、 $-C1$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を投与することを含む、便秘を治療する方法。

【0307】

実施形態16。対象に抗便秘剤を投与することをさらに含む、実施形態15の方法。

【0308】

実施形態17。化合物が経口投与される、実施形態15又は16の方法。

【0309】

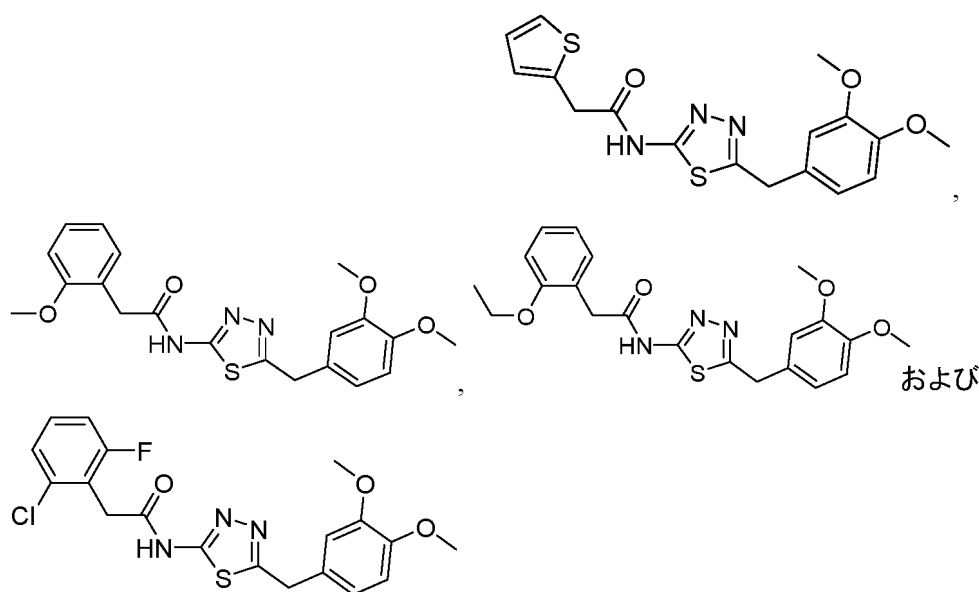
実施形態18。便秘が、オピオイド誘発性便秘、慢性特発性便秘又は便秘優位の過敏性腸症候群である、実施形態15、16又は17の方法。

【0310】

実施形態19。化合物が、

【0311】

【化25】



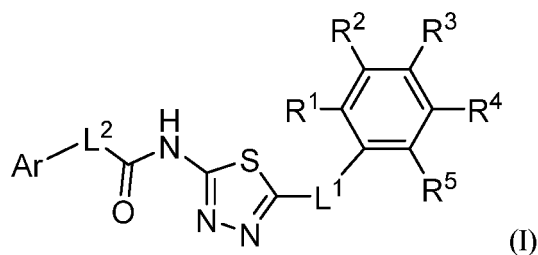
からなる群から選択される、実施形態15、16、17又は18の方法。

【0312】

実施形態20。ドライアイ障害の治療を必要とする対象に、治療有効量の構造式(I)の化合物：

【0313】

【化26】



又は薬学的に許容されるその塩 ( $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、置換又は無置換  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$  及び  $n_5$  は、独立して、0～4の整数であり、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$ 、 $m_5$ 、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ 、 $v_4$  及び  $v_5$  は、独立して、1又は2であり、 $R^1$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-$

10

20

30

40

50

$C(O)NR^1BR^1C$ 、 $-OR^1A$ 、 $-NR^1BSO_2R^1A$ 、 $-NR^1BC(O)R^1D$ 、 $-NR^1BC(O)OR^1D$ 、 $-NR^1BOR^1D$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^2A$ 、 $-SO_vNR^2BR^2C$ 、 $-NHN R^2BR^2C$ 、 $-ONR^2BR^2C$ 、 $-NHC(O)NHN R^2BR^2C$ 、 $-NHC(O)NR^2BR^2C$ 、 $-N(O)_mR^2BR^2C$ 、 $-C(O)R^2D$ 、 $-C(O)OR^2D$ 、 $-C(O)NR^2BR^2C$ 、 $-OR^2A$ 、 $-NR^2BSO_2R^2A$ 、 $-NR^2BC(O)R^2D$ 、 $-NR^2BC(O)OR^2D$ 、 $-NR^2BOR^2D$ 、 $-OCX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^3A$ 、 $-SO_vNR^3BR^3C$ 、 $-NHN R^3BR^3C$ 、 $-ONR^3BR^3C$ 、 $-NHC(O)NHN R^3BR^3C$ 、 $-NHC(O)NR^3BR^3C$ 、 $-N(O)_mR^3BR^3C$ 、 $-C(O)R^3D$ 、 $-C(O)OR^3D$ 、 $-C(O)NR^3BR^3C$ 、 $-OR^3A$ 、 $-NR^3BSO_2R^3A$ 、 $-NR^3BC(O)R^3D$ 、 $-NR^3BC(O)OR^3D$ 、 $-NR^3BOR^3D$ 、 $-OCX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^4A$ 、 $-SO_vNR^4BR^4C$ 、 $-NHN R^4BR^4C$ 、 $-ONR^4BR^4C$ 、 $-NHC(O)NHN R^4BR^4C$ 、 $-NHC(O)NR^4BR^4C$ 、 $-N(O)_mR^4BR^4C$ 、 $-C(O)R^4D$ 、 $-C(O)OR^4D$ 、 $-C(O)NR^4BR^4C$ 、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BSO_2R^4A$ 、 $-NR^4BC(O)R^4D$ 、 $-NR^4BC(O)OR^4D$ 、 $-NR^4BOR^4D$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^5A$ 、 $-SO_vNR^5BR^5C$ 、 $-NHN R^5BR^5C$ 、 $-ONR^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NHN R^5BR^5C$ 、 $-NHC(O)NR^5BR^5C$ 、 $-N(O)_mR^5BR^5C$ 、 $-C(O)R^5D$ 、 $-C(O)OR^5D$ 、 $-C(O)NR^5BR^5C$ 、 $-OR^5A$ 、 $-NR^5BSO_2R^5A$ 、 $-NR^5BC(O)R^5D$ 、 $-NR^5BC(O)OR^5D$ 、 $-NR^5BOR^5D$ 、 $-OCX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^1A$ 、 $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^1D$ 、 $R^2A$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^2D$ 、 $R^3A$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^3D$ 、 $R^4A$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^4D$ 、 $R^5A$ 、 $R^5B$ 、 $R^5C$ 及び $R^5D$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$

C、R<sup>4B</sup>、R<sup>4C</sup>、R<sup>5B</sup>及びR<sup>5C</sup>置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、X<sup>1.1</sup>、X<sup>2.1</sup>、X<sup>3.1</sup>、X<sup>4.1</sup>及びX<sup>5.1</sup>は、独立して、-Cl、-Br、-I又は-Fである。)を投与することを含む、ドライアイ障害を治療する方法。

【0314】

実施形態21。ドライアイ障害が涙腺障害である、実施形態20の方法。

【0315】

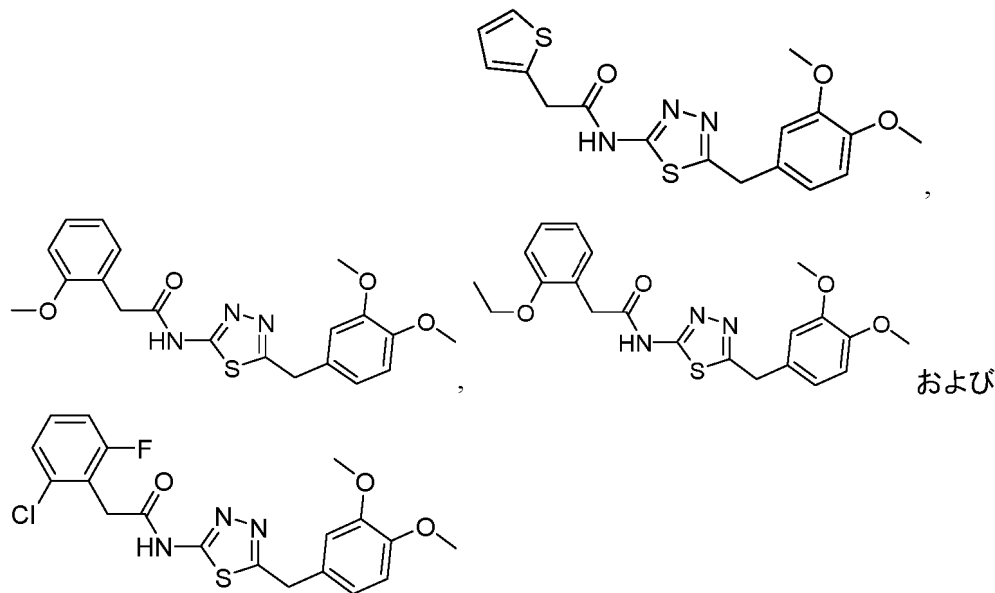
実施形態22。対象に抗ドライアイ剤を投与することをさらに含む、実施形態20又は21の方法。

【0316】

実施形態23。化合物が、

【0317】

【化27】



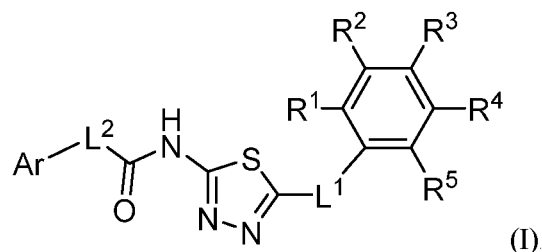
からなる群から選択される、実施形態20、21又は22の方法。

【0318】

実施形態24。流涙を増加させる必要がある対象に、構造式(I)の化合物：

【0319】

【化28】



(I)

又は薬学的に許容されるその塩(式中、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、独立して、置換又は無置換C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレンであり、n<sub>1</sub>、n<sub>2</sub>、n<sub>3</sub>、n<sub>4</sub>及びn<sub>5</sub>は、独立して、0~4の整数であり、m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub>、m<sub>4</sub>、m<sub>5</sub>、v<sub>1</sub>、v<sub>2</sub>、v<sub>3</sub>、v<sub>4</sub>及びv<sub>5</sub>は、独立して、1又は2であり、R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、-CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>、-CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>、-CN、-SO<sub>n<sub>1</sub></sub>R<sup>1A</sup>、-SO<sub>v<sub>1</sub></sub>NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHN<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-ONR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHC(O)NHN<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-NHC(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-N(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>、-NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-C(O)R<sup>1D</sup>、-C(O)OR<sup>1D</sup>、-C(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>、-OR<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>、-NR<sup>1B</sup>C(O)

10

20

30

40

50

$R^1 D$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{2A}$ 、 $-SO_vNR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_mR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{3A}$ 、 $-SO_vNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_mR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{4A}$ 、 $-SO_vNR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_mR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{5A}$ 、 $-SO_vNR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_mR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5\cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^1A$ 、 $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^1D$ 、 $R^2A$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^2D$ 、 $R^3A$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^3D$ 、 $R^4A$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^4D$ 、 $R^5A$ 、 $R^5B$ 、 $R^5C$ 及び $R^5D$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^1B$ 、 $R^1C$ 、 $R^2B$ 、 $R^2C$ 、 $R^3B$ 、 $R^3C$ 、 $R^4B$ 、 $R^4C$ 、 $R^5B$ 及び $R^5C$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換

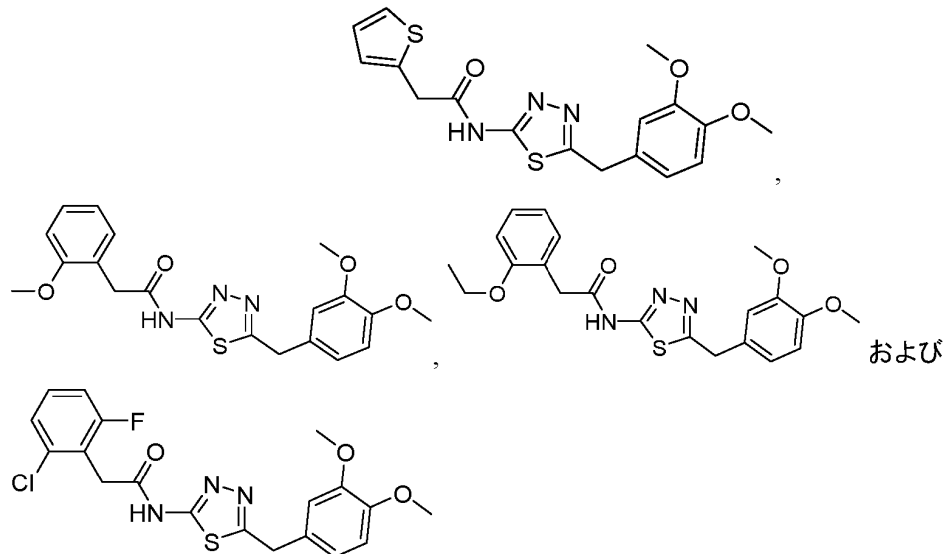
若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 及び $X^{5 \cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を投与することを含む、流涙を増加させる方法。

【0320】

実施形態25。化合物が、

【0321】

【化29】



10

20

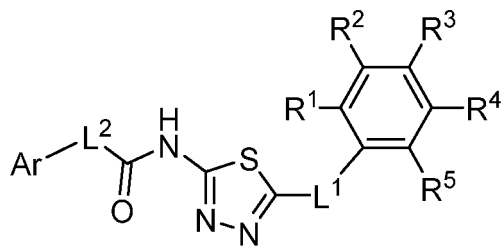
からなる群から選択される、実施形態24の方法。

【0322】

実施形態26。嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)に、構造式(I)の化合物：

【0323】

【化30】



(I)

30

又は薬学的に許容されるその塩(式中、Arは、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$ 及び $L^2$ は、独立して、置換又は無置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ 及び $n_5$ は、独立して、0~4の整数であり、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$ 、 $m_5$ 、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ 、 $v_4$ 及び $v_5$ は、独立して、1又は2であり、 $R^1$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NH$

40

50

$C(O)NHN R^2 B R^2 C$ 、 $-NHC(O)NR^2 B R^2 C$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^2 B R^2 C$ 、 $-C(O)R^2 D$ 、 $-C(O)OR^2 D$ 、 $-C(O)NR^2 B R^2 C$ 、 $-OR^2 A$ 、 $-NR^2 B SO_2 R^2 A$ 、 $-NR^2 B C(O)R^2 D$ 、 $-NR^2 B C(O)OR^2 D$ 、 $-NR^2 B OR^2 D$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2 X^{3 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^3 A$ 、 $-SO_v R^3 B R^3 C$ 、 $-NHN R^3 B R^3 C$ 、 $-ONR^3 B R^3 C$ 、 $-NHC(O)NHN R^3 B R^3 C$ 、 $-NHC(O)NR^3 B R^3 C$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^3 B R^3 C$ 、 $-C(O)R^3 D$ 、 $-C(O)OR^3 D$ 、 $-C(O)NR^3 B R^3 C$ 、 $-OR^3 A$ 、 $-NR^3 B SO_2 R^3 A$ 、 $-NR^3 B C(O)R^3 D$ 、 $-NR^3 B C(O)OR^3 D$ 、 $-NR^3 B OR^3 D$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2 X^{4 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^4 A$ 、 $-SO_v R^4 B R^4 C$ 、 $-NHN R^4 B R^4 C$ 、 $-ONR^4 B R^4 C$ 、 $-NHC(O)NHN R^4 B R^4 C$ 、 $-NHC(O)NR^4 B R^4 C$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^4 B R^4 C$ 、 $-C(O)R^4 D$ 、 $-C(O)OR^4 D$ 、 $-C(O)NR^4 B R^4 C$ 、 $-OR^4 A$ 、 $-NR^4 B SO_2 R^4 A$ 、 $-NR^4 B C(O)R^4 D$ 、 $-NR^4 B C(O)OR^4 D$ 、 $-NR^4 B OR^4 D$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2 X^{5 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^5 A$ 、 $-SO_v R^5 B R^5 C$ 、 $-NHN R^5 B R^5 C$ 、 $-ONR^5 B R^5 C$ 、 $-NHC(O)NHN R^5 B R^5 C$ 、 $-NHC(O)NR^5 B R^5 C$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^5 B R^5 C$ 、 $-C(O)R^5 D$ 、 $-C(O)OR^5 D$ 、 $-C(O)NR^5 B R^5 C$ 、 $-OR^5 A$ 、 $-NR^5 B SO_2 R^5 A$ 、 $-NR^5 B C(O)R^5 D$ 、 $-NR^5 B C(O)OR^5 D$ 、 $-NR^5 B OR^5 D$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^1 A$ 、 $R^1 B$ 、 $R^1 C$ 、 $R^1 D$ 、 $R^2 A$ 、 $R^2 B$ 、 $R^2 C$ 、 $R^2 D$ 、 $R^3 A$ 、 $R^3 B$ 、 $R^3 C$ 、 $R^3 D$ 、 $R^4 A$ 、 $R^4 B$ 、 $R^4 C$ 、 $R^4 D$ 、 $R^5 A$ 、 $R^5 B$ 、 $R^5 C$ 及び $R^5 D$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-SO_4 H$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2 H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^1 B$ 、 $R^1 C$ 、 $R^2 B$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 B$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 B$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 B$ 及び $R^5 C$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}_1$ 、 $X^{2 \cdot 1}_1$ 、 $X^{3 \cdot 1}_1$ 、 $X^{4 \cdot 1}_1$ 及び $X^{5 \cdot 1}_1$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を接触させることを含む、CFTTRを活性化する方法。

【0324】

実施形態27。化合物が、

【0325】

10

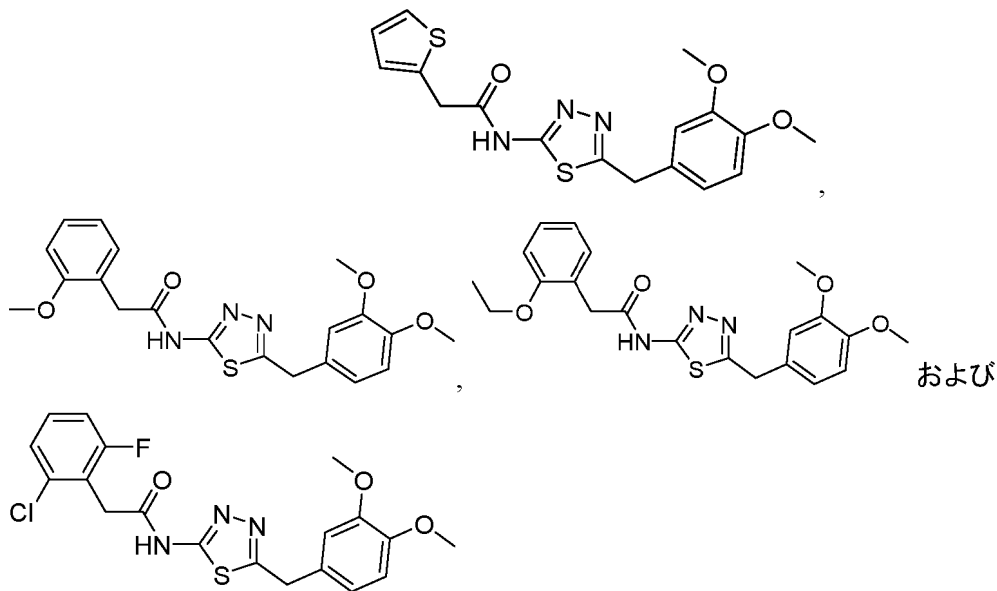
20

30

40

50

【化 3 1】



からなる群から選択される、実施形態 26 の方法。

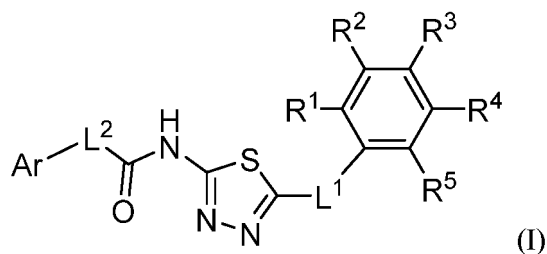
【0326】

実施形態 28。胆汁うっ滞性肝疾患の治療を必要とする対象において、胆汁うっ滞性肝疾患を治療する方法であって、対象に有効量の式 (I) の化合物：

20

【0327】

【化 3 2】



30

又は薬学的に許容されるその塩（式中、Ar は、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、置換又は無置換  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$  及び  $n_5$  は、独立して、0～4 の整数であり、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$ 、 $m_5$ 、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ 、 $v_4$  及び  $v_5$  は、独立して、1又は2であり、 $R^1$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_2}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、

40

50

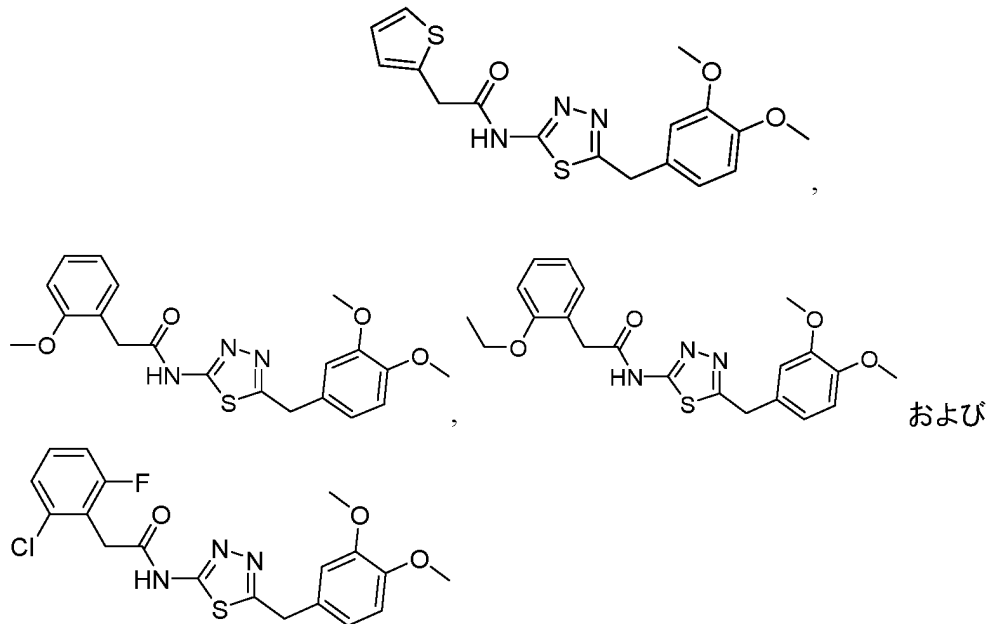
置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{3A}$ 、 $-SO_vNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{4A}$ 、 $-SO_vNR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{5A}$ 、 $-SO_vNR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 及び $R^{5D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{5B}$ 及び $R^{5C}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 及び $X^{5 \cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を投与することを含む方法。

【0328】

実施形態29。化合物が、

【0329】

【化 3 3】



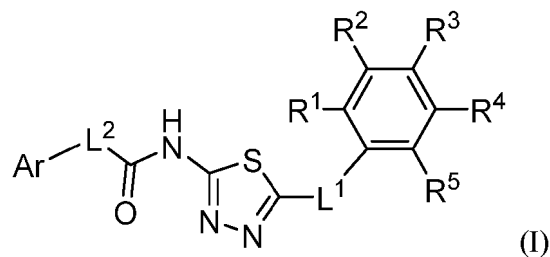
からなる群から選択される、実施形態 28 の方法。

【0330】

実施形態 30。肺疾患又は障害の治療を必要とする対象において、肺疾患又は障害を治療する方法であって、対象に有効量の式 I の化合物：

【0331】

【化 3 4】



又は薬学的に許容されるその塩（式中、Ar は、置換若しくは無置換アリール又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $L^1$  及び  $L^2$  は、独立して、置換又は無置換  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$  及び  $n_5$  は、独立して、0～4 の整数であり、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$ 、 $m_5$ 、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ 、 $v_4$  及び  $v_5$  は、独立して、1 又は 2 であり、 $R^1$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^2$  は、水素、ハロゲン、 $-CX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{2 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{2 \cdot 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_2}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{2 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置

10

20

30

40

50

換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{3 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^{3A}$ 、 $-SO_v R^{3B} R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B} R^{3C}$ 、 $-ON R^{3B} R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B} R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B} R^{3C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{3B} R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B} R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2 R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{3 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{4 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{4 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^{4A}$ 、 $-SO_v R^{4B} R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B} R^{4C}$ 、 $-ON R^{4B} R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B} R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B} R^{4C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{4B} R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B} R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2 R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{4 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^5$ は、水素、ハロゲン、 $-CX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{5 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{5 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n R^{5A}$ 、 $-SO_v R^{5B} R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B} R^{5C}$ 、 $-ON R^{5B} R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B} R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B} R^{5C}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{5B} R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B} R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2 R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5 \cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{5 \cdot 1}_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{4D}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 及び $R^{5D}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは無置換アルキル、置換若しくは無置換ヘテロアルキル、置換若しくは無置換シクロアルキル、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換アリール、又は置換若しくは無置換ヘテロアリールであり、同一窒素原子に結合している $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{4C}$ 、 $R^{5B}$ 及び $R^{5C}$ 置換基は、任意選択的に一緒になって、置換若しくは無置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは無置換ヘテロアリールを形成してもよく、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{3 \cdot 1}$ 、 $X^{4 \cdot 1}$ 及び $X^{5 \cdot 1}$ は、独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-F$ である。)を投与することを含む方法。

### 【0332】

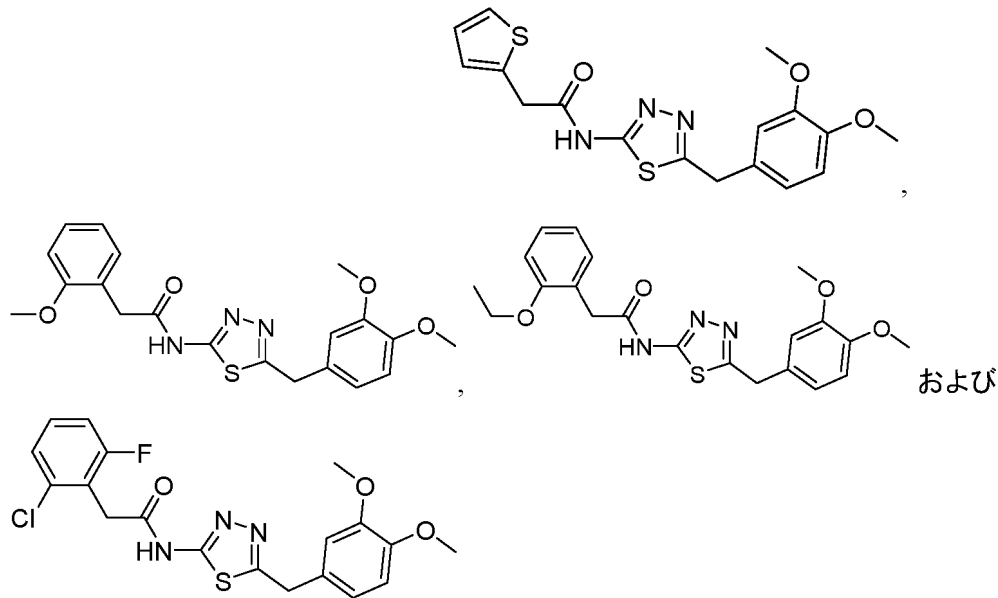
実施形態31。肺疾患又は障害が、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、喘息及び喫煙誘発性肺機能不全である、実施形態30に記載の方法。

### 【0333】

実施形態32。化合物が、

### 【0334】

【化 3 5】



10

からなる群から選択される、実施形態 30 又は 31 の方法。

【0 3 3 5】

20

実施形態 33。便秘の治療を必要とする対象に、治療有効量の実施形態 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、便秘を治療する方法。

【0 3 3 6】

実施形態 34。対象に抗便秘剤を投与することをさらに含む、実施形態 33 に記載の方法。

【0 3 3 7】

実施形態 35。化合物が経口投与される、実施形態 33 又は 34 に記載の方法。

【0 3 3 8】

実施形態 36。便秘が、オピオイド誘発性便秘、慢性特発性便秘又は便秘優位の過敏性腸症候群である、実施形態 33、34 又は 35 に記載の方法。

30

【0 3 3 9】

実施形態 37。ドライアイ障害の治療を必要とする対象に、治療有効量の実施形態 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、ドライアイ障害を治療する方法。

【0 3 4 0】

実施形態 38。ドライアイ障害が涙腺障害である、実施形態 37 に記載の方法。

【0 3 4 1】

実施形態 39。対象に抗ドライアイ剤を投与することをさらに含む、実施形態 37 又は 38 に記載の方法。

【0 3 4 2】

実施形態 40。流涙を増加させる必要がある対象に、実施形態 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、流涙を増加させる方法。

40

【0 3 4 3】

実施形態 41。嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) に実施形態 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を接触させることを含む、CFTR を活性化する方法。

【0 3 4 4】

実施形態 42。胆汁うっ滞性肝疾患の治療を必要とする対象における胆汁うっ滞性肝疾患を治療する方法であって、対象に有効量の実施形態 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

【0 3 4 5】

実施形態 43。肺疾患又は障害の治療を必要とする対象における肺疾患又は障害を治療

50

する方法であって、対象に有効量の実施形態 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

【0346】

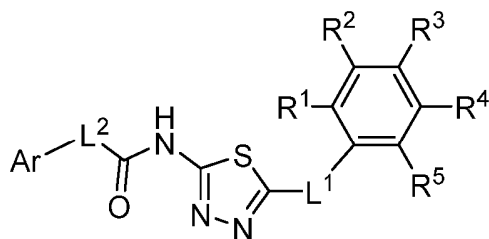
実施形態 44。肺疾患又は障害が、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、喘息及び喫煙誘発性肺機能不全である、実施形態 43 に記載の方法。

【0347】

実施形態 45。式 I の化合物：

【0348】

【化 36】



10

又は薬学的に許容されるその塩（式中、 $L^1$  及び  $L^2$  は、 $-CH_2-$  であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、独立して、水素、 $-OCH_3$  又は  $-OCH_2CH_3$  である。）。

【0349】

20

実施形態 46。 $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が、独立して、水素である、実施形態 45 の化合物。

【0350】

実施形態 47。 $R^2$  及び  $R^3$  が、 $-OCH_3$  である、実施形態 45 又は 46 の化合物。

【0351】

実施形態 48。 $Ar$  が、無置換 2-チエニルである、実施形態 45、46 又は 47 の化合物。

【実施例】

【0352】

III. 実施例

30

[実施例 1]

便秘 - I

細胞ベースのハイスループット選別を、120,000 個の薬物様の合成低分子について行った。活性化化合物は、作用機序について特性が明らかにされ、1 個のリード化合物が、マウスのロペラミド誘発性の便秘モデルで試験された。

【0353】

いくつかのクラスの新規な CFTR アクチベーターが特定され、その 1 つであるフェニルキノキサリノン CFTR<sub>act</sub>-J027 は、細胞質 cAMP の上昇を引き起こすことなく、約 200 nM の EC<sub>50</sub> で、CFTR 塩化物コンダクタンスを完全に活性化した。経口投与された CFTR<sub>act</sub>-J027 は、ロペラミド誘発性の便秘のマウスモデルにおいて、約 0.5 mg/kg の ED<sub>50</sub> で、排便量及び水分含量を正常化し；CFTR<sub>act</sub>-J027 は、機能的 CFTR が欠損している嚢胞性線維症マウスには効果がなかった。マウスの腸における短絡電流、流体分泌及び運動性の測定は、腸の運動性の直接刺激がない、CFTR<sub>act</sub>-J027 の分泌促進作用を示した。10 mg/kg の CFTR<sub>act</sub>-J027 の経口投与は、長期投与後に明らかな毒性がなく、非常に僅かな生物学的利用率、迅速な肝代謝及び < 200 nM の血中濃度を示した。

40

【0354】

CFTR<sub>act</sub>-J027 又は代替の低分子 CFTR 標的化アクチベーターは、便秘の治療に対して有効であり得る。

【0355】

50

ハイスループットスクリーニングは、ChemDiv Inc. (San Diego、California、米国) 及びAsinex (Winston-Salem、North Carolina、米国) から入手した120,000個の薬物様合成化合物の様々なコレクションを使用して行われた。構造-活性解析のために、一次選別において特定された活性化合物の600個の市販のアナログ (ChemDiv Inc.) が試験された。他の化学物質は、他に指示がない限り、Sigma-Aldrich (St. Louis、Missouri、米国) から購入された。

#### 【0356】

CFTR<sub>act</sub>-J027の合成。o-フェニレンジアミン (1 g、9.24 mmol) のDMF (30 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (2.5 g、18.4 mmol) 及び臭化ベンジル (0.73 mL、6.2 mmol) を添加し、次いで、周囲温度で終夜攪拌した。反応混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、中間体のN<sup>1</sup>-ベンジルベンゼン-1,2-ジアミンを茶色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.31 (m, 5H), 6.86-6.69 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (br, 3H); MS: m/z 199 (M+H). 次いで、中間体 (400 mg、2 mmol) 及び5-ニトロイサチン (380 mg、2 mmol) の酢酸 (5 mL) 中溶液を、2時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をメタノールに溶解し、酢酸を添加して、3-(2-アミノ-5-ニトロフェニル)-1-ベンジルキノキサリン-2 (1H)-オン (CFTR<sub>act</sub>-J027) を、>99%の純度の黄色粉末として、結晶化させた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 2.7, 9.2 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 1.2, 7.9 Hz), 7.82 (brs, 2H), 7.60-7.27 (m, 7H), 6.92 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.59 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 155.0, 154.6, 153.3, 136.3, 135.3, 132.8, 132.2, 131.0, 130.0, 129.5, 129.1, 127.7, 127.3, 126.8, 124.1, 116.1, 115.9, 115.4, 45.9; MS: m/z 373 (M+H).

#### 【0357】

細胞培養。ヒト野生型CFTR及びハロゲン化物感受性黄色蛍光タンパク質 (YFP)-H148Qを安定的に共発現する、フィッシャーラット甲状腺 (FRT) 細胞を、以前に記載された [12] のようにして、作製した。細胞を、10%のウシ胎仔血清、2 mMのL-グルタミン、100単位/mlのペニシリン及び100 µg/mlのストレプトマイシンを補充したCoon's-modified Ham's F12培地中、プラスチック上で、培養した。ハイスループットスクリーニングのために、細胞を、黒色の96ウェルマイクロプレート (Corning-Costar Corp., Corning、New York、米国) に、ウェルあたり20,000細胞の密度で蒔いた。スクリーニングを、プレーティング後24~48時間に行った。

#### 【0358】

ハイスループットスクリーニング。スクリーニングは、複式シリンジポンプ並びに500 ± 10 nmの励起フィルター及び535 ± 15 nmの吸収フィルターをそれぞれ備えた、液体のハンドリングシステム及び2つのFLUOstar蛍光プレートリーダー (BMG Lab technologies、Durham、North Carolina、米国) を備えたBeckman Coulter統合システムを使用して行われた (詳細は、参照文献12)。CFTR及びYFPを発現するFRT細胞を、プレーティング後、37°C/5%CO<sub>2</sub>で、24~48時間、増殖させた。アッセイの時点で、細胞を、リン酸緩衝食塩水 (PBS) で3回洗浄し、次いで、試験化合物 (10 µMにおいて) 及び低濃度のフォルスコリン (125 nM) を含有する60 µlのPBSと共に10分間インキュベートした。それぞれのウェルは、プレートリーダーで、2秒間 (ベースライン)、次いで、137 mMのCl<sup>-</sup>をI<sup>-</sup>によって置き換えた165 µLのPBSの添加後迅速に (<1秒) 12秒間、連続的に (ポイントあたり200ミリ秒)、蛍光を記録することによって、I<sup>-</sup>の流入について個々にアッセイされた。I<sup>-</sup>の流入の初期速度は、指数回帰を使用する決定によってコンピューターで計算された。すべての化合物のプレートは、陰

10

20

30

40

50

性対照（DMSOビヒクル）及び陽性対照（20  $\mu$ Mのフォルスコリン）を含有していた。

#### 【0359】

短絡電流の測定。短絡電流は、[12]に記載されるようにして、多孔質フィルター上で培養された、野生型ヒトCFTRを安定的に発現するFRT細胞において測定された。側底溶液は、130mMのNaCl、2.7mMのKCl、1.5mMのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1mMのCaCl<sub>2</sub>、0.5mMのMgCl<sub>2</sub>、10mMのグルコース及び10mMのNa-HEPESを含有していた（pH7.3、37℃）。頂端溶液において、65mMのNaClは、グルコン酸Naによって置き換えられ、CaCl<sub>2</sub>は、2mMに増加され、側底膜は、250  $\mu$ g/mlのアンフォテリシンBで透過処理された。短絡電流は、新たに採取された成体マウスの結腸において、37℃で、釣り合ったKrebs炭酸水素塩緩衝液を使用して、測定された。

10

#### 【0360】

cAMPアッセイ。細胞内cAMP活性は、GloSensor発光アッセイ（Promega Corp.、Madison、Wisconsin、米国）を使用して測定された。FRT細胞を、pGloSensor cAMPプラスミドで安定的にトランスフェクトし、白色の96ウェルマイクロプレートに蒔いて、コンフルエンスまで増殖させた。細胞を、PBSで3回洗浄し、100nMのフォルスコリンの不存在及び存在中で、5  $\mu$ MのCFTR<sub>act</sub>-J027と共に10分間インキュベートした。cAMPは、製造者の使用説明書に従ってアッセイされた。

20

#### 【0361】

薬物動態。すべての動物実験は、UCSF Institutional Animal Care and Use Committeeによって承認された。雌のCD1マウスは、10mg/kgのCFTR<sub>act</sub>-J027（5%のDMSO及び10%のKolliphor HS 15を含有する食塩水）で、腹腔内（ip）又は経口のいずれかで、処置された。血液を、処置の15分、30分、60分、150分、240分及び360分後に、眼窩の穿刺により収集し、5000rpmで15分間遠心分離して、血漿を分離した。血漿試料（60  $\mu$ L）を、300  $\mu$ Lのアセトニトリルと混合し、13000rpmで20分間遠心分離し、90  $\mu$ Lの上清を、LC/MSのために使用した。溶媒系は、5～95%のアセトニトリルの、16分にわたる直線的な勾配で構成された（0.2ml/分の流量）。質量スペクトルは、エレクトロスプレー（+）イオン化、100～1500Daの質量範囲、コーン電圧40Vを使用する質量分析計（Waters 2695及びMicromass ZQ）で取得された。校正標準は、既知量のCFTR<sub>act</sub>-J027が添加された未処置のマウスからの血漿において調製された。

30

#### 【0362】

インビトロ代謝安定性。[13]に記載されるようにして、CFTR<sub>act</sub>-J027（5  $\mu$ M）を、1mMのNADPHを含有するリン酸カリウム緩衝液（100mM）中のマウス肝臓ミクロソーム（1mgタンパク質/ml；Sigma-Aldrich）と共に、規定の時間、37℃でインキュベートした。次いで、混合物を氷上で冷却し、0.5mlの氷冷した酢酸エチルを添加した。試料を、15分間3000rpmで遠心分離し、上清を蒸発乾固させ、残渣を、LC/MSのために、100  $\mu$ Lの移動相（アセトニトリル：水、3：1）に溶解し、上記に記載のようにしてアッセイした。

40

#### 【0363】

便秘のネズミ科モデル。雌のCD1マウス（8～10週齢）に、ロペラミド（0.3mg/kg、ip、Sigma-Aldrich）を投与して、便秘を引き起こした。様々な量のCFTR<sub>act</sub>-J027（0.1、0.3、1、3及び10mg/kg）は、ロペラミドと同時に（ip投与の場合）又は1時間前（経口投与の場合）に投与された。対照マウスは、ビヒクルのみで処置された。数頭のマウスは、ルビプロストン（0.5mg/kg、Sigma-Aldrich）又はリナクロチド（0.5mg/kg、Toronto Research Chemicals Inc.、Toronto、Ontar

50

io、カナダ)で、経口処置された。ロペラミドの注射後、マウスは、食餌及び水が自由摂取で与えられる代謝ケージに、個々に入れられた。便試料を、3時間収集し、便の総重量及び便のペレットの数を定量化した。便の水分含量を測定するために、便試料を80℃で24時間乾燥し、水分含量を、 $[\text{湿重量} - \text{乾燥重量}] / \text{湿重量}$ として計算した。同様の研究が、機能性CFTRが欠損した嚢胞性線維症(CF)マウス( $\Delta F508$ ホモ接合体)で行われた。いくつかの研究は、CFTR<sub>act</sub>-J027である3-(2-アミノ-5-ニトロフェニル)-1-(メチル)-2(1H)-キノキサリノンの、化学的に類似するが、不活性なアナログを使用して行われた。

#### 【0364】

インビボの腸通過及びエキスビボの腸の収縮性。全消化管通過時間は、経口投与されたマーカー(200  $\mu$ L、5%のエバンスブルー、5%のアラビアガム)を使用して、便中にそれが現れた時間を測定して、決定された。マウスは、ロペラミド及びCFTR<sub>act</sub>-J027(10 mg/kg)又はビヒクルを、ゼロ時間に、腹腔内投与された。エキスビボの収縮性の測定のために、マウスを、アバチンの過剰投与(200 mg/kg、2, 2, 2-トリブプロモエタノール、Sigma-Aldrich)によって安楽死させ、約2 cmの長さの回腸及び結腸部位を摘出し、クレブスヘンゼライト緩衝液で洗浄した。腸の部位の末端を縛り、力変換器(Biopac Systems、Goleta、CA、米国)と接続し、組織を、95%のO<sub>2</sub>、5%のCO<sub>2</sub>で通気した37℃でクレブスヘンゼライト緩衝液を含有する臓器チャンバー(Biopac Systems)に移した。回腸及び結腸を、それぞれ0.5 g及び0.2 gの張力を維持しながら、60分間安定化させ、溶液を、15分毎に交換した。ベースライン及びロペラミドで抑制された同じ寸法の腸の収縮に対するCFTR<sub>act</sub>-J027の効果を記録した。

#### 【0365】

インビボの腸の分泌及び吸収。マウス(野生型又はCF)は、実験の24時間前に、固形の食餌ではないが、5%のブドウ糖水へのアクセスが与えられた。マウスは、イソフルレンで麻酔され、体温は、手術中、加温パッドを使用して、36~38℃に維持された。小さな腹部切開を行って、小腸を露出させ、閉鎖された空腸中央部のループ(長さ2~3 cm)を、縫合術によって摘出した。ループは、100  $\mu$ Lのビヒクルのみ又はビヒクル中の100  $\mu$ gのCFTR<sub>act</sub>-J027を注入された。腹部切開を、縫合して閉じ、マウスを麻酔から回復させた。腸のループを90分で取り出し、ループの長さ及び重量を測定して、流体分泌を定量化した。腸の吸収を、ループが、0分又は30分に取り出された以外は、上記に記載のようにして、(分泌が妨げられた。)CFマウスにおいて測定した。吸収を、 $1 - (0 \text{ 分のループの重量} - 30 \text{ 分のループの重量}) / 0 \text{ 分のループの重量}$ として計算した。

#### 【0366】

長期投与及び毒性の研究。マウスは、10 mg/kgのCFTR<sub>act</sub>-J027又はビヒクルを、経口で、1日1回、7日間投与された。最終投与後1時間に、マウスは、ロペラミド(0.3 mg/kg、ip)で処置され、便を3時間収集した。インビボ毒性は、最後のCFTR<sub>act</sub>-J027の投与後4時間に、肺の湿重量/乾燥重量比、全血球計算(HEMAVET 950FS、Drew Scientific Inc.、Florida、米国)及び血液生化学検査(Idexx Laboratories Inc.、Sacramento、California、米国)を測定することによって、これらのマウスにおいてアッセイされた。インビトロ細胞毒性は、25  $\mu$ MのCFTR<sub>act</sub>-J027と共に8時間及び24時間インキュベートされたFRT細胞において測定された。細胞毒性は、製造者の使用説明書に従って(Invitrogen、Carlsbad、California、米国)、アラマブルーアッセイによって測定された。

#### 【0367】

統計解析。2群での実験は、スチューデントのt検定で解析し、3群以上が存在する場合には、解析は、一元配置分散分析及び事後ニューマンコイルス多重比較検定で行った。P<0.05は、統計学的に有意であるとした。

10

20

30

40

50

## 【0368】

## 〔実施例2〕

低分子CFTRアクチベーターの特定及びインビトロ特性評価

目的は、便秘のマウスモデルにおける効力を試験するために、腸内で分泌促進活性を有する、強力なCFTR標的化アクチベーターを特定することであった。図8Aは、プロジェクトの戦略をまとめたものである。ここで評価された化合物は、以前のCFTRアクチベーター／賦活剤の選別において特定された低分子〔14〕、及び以前に試験されていない合成低分子の新たな選別から特定された低分子を含んでいた。市販の化学的アナログと併せて、選別から明らかになった最も活性な化合物は、作用機序の初期の研究（cAMP上昇アッセイ）、インビトロ毒性、マウスの腸における分泌促進作用、及び便秘のマウスモデルにおける効力に基づいて、優先順位がつけられた。図8Bは、細胞外のヨウ化物の添加後に、ヨウ化物の流出の初期速度を、ヒト野生型CFTR及びYFP蛍光ハロゲン化物センサーを安定的に発現するFRT細胞において測定する、細胞ベースのプレートリーダースクリーニング方法を示す。CFTRアクチベーターは、蛍光消光曲線の初期傾斜を増加させる。

10

## 【0369】

図8Cは、選別から特定されたCFTRの候補のアクチベーターの6つのクラスの化学構造を示す。上記に列挙した基準に基づいて、本発明者らは、薬物様特性を有する、CFTR<sub>act</sub>-J027という3-フェニルキノキサリノンに対するさらなる研究に重点的に取り組んだ。CFTR<sub>act</sub>-J027は、2ステップで、純粋結晶形で合成された（図8D）。

20

## 【0370】

CFTRを発現するFRT細胞における短絡電流の測定は、cAMPアゴニストであるフォルスコリンが、約200nMのEC<sub>50</sub>で、電流のさらなる増加をもたらさなかった（図9B）、CFTR<sub>act</sub>-J027が、CFTRを完全に活性化した（図9A）ことを示した。興味深いことに、中和剤と共に終夜インキュベートした後のΔF508-CFTRを発現するFRT細胞における研究のように、CFTR<sub>act</sub>-J027は、唯一のΔF508-CFTRの弱い賦活剤であった（図9C）。新たに摘出されたマウス結腸におけるCl<sup>-</sup>の分泌は、約300nMのEC<sub>50</sub>で、短絡電流の濃度依存性の増加を示した（図9D）。高CFTR<sub>act</sub>-J027での電流の増加は、フォルスコリンによってさらに増加され、これは、頂端膜のCl<sup>-</sup>の分泌のための推進力を増加させる、側底膜のcAMP感受性K<sup>+</sup>チャネルの活性化の結果であり得る。電流の増加は、CFTR選択的阻害剤によって完全に阻害された。図9Eは、CFTR<sub>act</sub>-J027が、単独で添加された場合には細胞内cAMPを上昇させず、フォルスコリンと一緒に添加された場合にはcAMPをさらに増加させないことを示し、CFTR活性化が、cAMPの上昇による間接的な作用よりはむしろ直接的な相互作用機構と関わっていることを示唆している。

30

## 【0371】

便秘のマウスモデルにおける排便量を正常化するCFTR<sub>act</sub>-J027。

## 【0372】

CFTR<sub>act</sub>-J027は、十分に確立されたロペラミド誘発性の便秘のマウスモデルで研究され、便重量、ペレットの数及び水分含量が、ロペラミドの腹腔内投与後3時間にわたって測定された（図10A）。10mg/kgでのCFTR<sub>act</sub>-J027の腹腔内投与は、それぞれの便のパラメーターを正常化した。CFTR<sub>act</sub>-J027は、対照（非ロペラミド処置）のマウスの排便量又は水分含量に影響を及ぼさなかった。重要なことは、CFTR<sub>act</sub>-J027は、機能性CFTRが欠損した嚢胞性線維症マウスにおいて効果がなく（図10B）、野生型マウスにおいて有効なCFTR<sub>act</sub>-J027の不活性な化学的アナログでも効果がなかった（図10C）。これらの結果は、CFTR<sub>act</sub>-J027のCFTR選択的作用を支持する。マウスにおける用量反応の研究は、CFTR<sub>act</sub>-J027のip投与によって、ロペラミドモデルにおいて2mg/kg

40

50

g の  $ED_{50}$  を示した (図 10 D)。

#### 【0373】

ロペラミド投与の1時間前の  $10\text{ mg/kg}$  の  $CFTR_{act}-J027$  の経口投与も、対照マウスにおいて効果がなかったが、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化するのに有効であった (図 11 A)。経口投与についての  $ED_{50}$  は、ip 投与についての  $ED_{50}$  よりも大幅に低い、 $0.5\text{ mg/kg}$  であった (図 11 B)。平行した研究において、便秘の治療のためにヒトに投与されるよりも  $250\sim 500$  倍高い  $\text{mg/kg}$  用量での、承認された薬物であるルビプロストン又はリナクロチドの経口投与は、排便量を正常化するには効果が劣っており、それぞれ、最大の  $CFTR_{act}-J027$  の反応の  $50\%$  及び  $35\%$  をもたらした (図 11 C)。

10

#### 【0374】

腸通過、運動性及び流体の輸送に対する  $CFTR_{act}-J027$  の作用。

#### 【0375】

腸通過及び運動性に対する  $CFTR_{act}-J027$  の作用は、インビボ及び摘出された腸条片において、それぞれ測定された。ipでのロペラミド及び  $CFTR_{act}-J027$  の投与の時点で、ボーラス強制経口投与後に、便中のマーカの出現によって測定される、全消化管通過時間は、 $CFTR_{act}-J027$  によって正常化された (図 12 A、左パネル)。  $CFTR_{act}-J027$  は、嚢胞性線維症マウスにおける全消化管通過時間に対する効果を有していなかった (右パネル)。腸の収縮のインビトロ測定は、摘出されたマウスの回腸及び結腸条片において、単独で添加又は  $10\text{ }\mu\text{M}$  のロペラミドの存在中で添加された、 $CFTR_{act}-J027$  の効果がないことを示した (図 12 B)。このように、 $CFTR_{act}-J027$  は、腸の平滑筋に対して直接的な効果がなく、分泌誘発性の腸壁の伸長による運動性の刺激によって、インビボの腸通過を増加させ得る。

20

#### 【0376】

腸内の流体分泌及び吸収に対する  $CFTR_{act}-J027$  の効果を直接的に検討するために、インビボの閉鎖された腸のループモデルが使用された。  $CFTR_{act}-J027$  は、閉鎖された空腸中央部のループに注入され、流体の蓄積を90分で測定した。  $CFTR_{act}-J027$  は、野生型マウスにおいて、腸管腔への流体分泌を示す、ループの重量/長さの比の  $140\%$  の増加をもたらしたが (図 12 C、上側パネル)、嚢胞性線維症マウスにおいて効果がなく (下側パネル)、  $CFTR$  選択的な作用機序を支持する。閉鎖されたループモデルも、腸内の流体吸収に対する  $CFTR_{act}-J027$  の作用を研究するために使用された。  $CFTR_{act}-J027$  なし又は共に流体を、(交絡の流体分泌を避けるために) 嚢胞性線維症マウスの閉鎖された空腸中央部のループに注入し、流体吸収を30分で測定した。  $CFTR_{act}-J027$  は、腸内の流体吸収に影響を及ぼさなかった (図 12 D)。

30

#### 【0377】

マウスにおける  $CFTR_{act}-J027$  の薬理学及び毒性。  $CFTR_{act}-J027$  のインビトロ代謝安定性は、NADPHの存在中、マウス肝臓ミクロソームと共にインキュベートすることによって測定された。  $CFTR_{act}-J027$  は、約21分の排出半減期で、60分で最初の化合物の  $7\%$  のみが残存し、迅速に代謝された (図 13 A)。

40

#### 【0378】

薬物動態は、  $10\text{ mg/kg}$  の  $CFTR_{act}-J027$  のボーラス腹腔内投与又は経口投与後に、マウスにおいて測定された。ip投与後、  $CFTR_{act}-J027$  の血清中濃度は、約16分の排出半減期で減少し、150分で検出不能であった (図 13 B)。経口投与後、  $CFTR_{act}-J027$  の血清中濃度は、30分で  $180\text{ nM}$  に達し、他の時点で検出不能であった (図 13 B)。

#### 【0379】

$CFTR_{act}-J027$  の予備的な毒性学的研究を、細胞培養及びマウスにおいて行った。  $CFTR_{act}-J027$  は、溶解度の限度に近い  $20\text{ }\mu\text{M}$  の濃度で、アラマブブルーアッセイによって測定されたような毒性は示さなかった (図 13 C)。7日間処置さ

50

れたマウスにおいて、CFTR<sub>act</sub>-J027は、主要な血液生化学検査及び血液のパラメーターに影響を及ぼさず（表1）、体重の変化はなく又は気道／肺の流体の蓄積をもたらさなかった（図13D）。

【0380】

最後に、長期投与されたCFTR<sub>act</sub>-J027が効力を維持していたかを決定するために、マウスを、10mg/kgのCFTR<sub>act</sub>-J027又はビヒクルで7日間経口処置し、ロペラミドを、最後の投与の1時間後に投与した。図13Eは、長期投与されたCFTR<sub>act</sub>-J027が、ロペラミド後に、排便量及び水分含量を正常化する効果を維持していたことを示す。

【0381】

## 【表 1】

表1 10mg/kgのCFTR<sub>act</sub>-J027又はビヒクルで、1日1回、経口的に、7日間処置されたマウスの全血球数及び血液生化学検査(平均±S.E.、群あたり5頭のマウス)。スチューデントのt検定。

|                          | ビヒクル     | CFTR <sub>act</sub> -J027 | P値    |
|--------------------------|----------|---------------------------|-------|
| ヘモグロビン(g/dL)             | 13.3±0.2 | 12.8±0.3                  | >0.05 |
| 白血球(10 <sup>3</sup> /μL) | 1.9±0.3  | 1.9±0.5                   | >0.05 |
| 血小板(10 <sup>3</sup> /μL) | 790±109  | 900±48                    | >0.05 |
| 総タンパク質(g/dL)             | 4.7±0.2  | 5.2±0.1                   | >0.05 |
| アルブミン(g/dL)              | 2.6±0.1  | 2.9±0.03                  | >0.05 |
| グロブリン(g/dL)              | 2.1±0.1  | 2.2±0.1                   | >0.05 |
| ALT (U/L)                | 52±16    | 44±6                      | >0.05 |
| AST (U/L)                | 131±17   | 105±11                    | >0.05 |
| ALP (U/L)                | 47±8.5   | 53±2.5                    | >0.05 |
| 総ビリルビン(mg/dL)            | 0.1±0    | 0.1±0                     | >0.05 |
| グルコース(mg/dL)             | 156±22   | 164±6                     | >0.05 |
| コレステロール(mg/dL)           | 121±14   | 121±6                     | >0.05 |
| CK (U/L)                 | 344±85   | 312±62                    | >0.05 |
| ナトリウム(mmol/L)            | 149±2.3  | 151±0.7                   | >0.05 |
| カリウム(mmol/L)             | 5.0±0.1  | 4.4±0.1                   | >0.05 |
| 塩化物(mmol/L)              | 113±1    | 115±1                     | >0.05 |
| カルシウム(mg/dL)             | 8.5±0.2  | 8.5±0.04                  | >0.05 |
| リン(mg/dL)                | 6.6±0.9  | 6.8±0.3                   | >0.05 |
| BUN (mg/dL)              | 15.3±3   | 18.4±1.2                  | >0.05 |
| クレアチニン(mg/dL)            | 0.2±0    | 0.2±0                     | >0.05 |
| 重炭酸塩(mmol/L)             | 15.3±1.6 | 16±1.7                    | >0.05 |

## 【 0 3 8 2 】

## [実施例 3]

## ドライアイー I

マウス。CD1の遺伝的背景の野生型(WT)マウス及びCF(ホモ接合性のΔF508-CFTR変異)マウスを、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)の動物施設で飼育した。8~12週齢のマウス(25~35g)が使用された。雌のBALB/cマウス(7~8週齢)を、Harlan Laboratory(Livermore, CA、米国)から購入した。動物の手順は、UCSF Institutional

10

20

30

40

50

Animal Care and Use Committeeによって承認され、ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Researchを順守するものであった。

#### 【0383】

短絡電流。野生型ヒトCFTRを安定的に発現するフィッシャーラット甲状腺(FRT)細胞を、短絡電流( $I_{sc}$ )の測定のために、Snapwellインサート(Corning Costar、Corning、NY、米国)上で培養した。培養の6~9日後、経上皮の抵抗が、 $>1000\Omega/\text{cm}^2$ になった時に、インサートを、Ussingチャンバーシステム(World Precision Instruments、Sarasota、FL、米国)に取り付けた。側底溶液は、130mMのNaCl、2.7mMのKCl、1.5mMの $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、1mMの $\text{CaCl}_2$ 、0.5mMの $\text{MgCl}_2$ 、10mMのグルコース及び10mMのNa-HEPESを含有していた(pH7.3)。頂端溶液において、65mMのNaClは、グルコン酸Naによって置き換えられ、 $\text{CaCl}_2$ は、2mMに増加された。両方の溶液を、空気で通気し、37℃で維持した。側底膜を、250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のアンプोटリシンBで透過処理した(26、27)。ヘミチャンバーは、 $I_{sc}$ を記録するために、Ag/AgCl電極及び3MのKCl寒天橋を介してDVC-1000ボルテージのクランプに接続された。

10

#### 【0384】

cAMP及び細胞毒性のアッセイ。細胞内cAMP活性は、GloSensor発光アッセイ(Promega Corp.、Madison、WI、米国)を使用して、測定された。pGloSensor cAMPプラスミド(Promega Corp.)で安定的にトランスフェクトされたFRT細胞を、白色の96ウェルマイクロプレート(Corning Costar)において、終夜培養した。次いで、細胞を、PBSで3回洗浄し、100nMのフォルスコリンの不存在及び存在中で、5 $\mu\text{M}$ の試験化合物と共に10分間インキュベートした。細胞毒性のアッセイのために、FRT細胞を、黒色の96ウェルのCostarマイクロプレートウェルにおいて、終夜培養し、100 $\mu\text{M}$ まで(PBSへの最大溶解度)の試験化合物と共に、1時間又は24時間インキュベートした。細胞毒性は、製造者の使用説明書に従って(Invitrogen、Carlsbad、CA、米国)、アラマーブルーアッセイによって測定された。

20

30

#### 【0385】

眼表面の電位差の測定。(21)に記載されたように、開回路の経上皮PDは、麻酔されたマウスにおいて、眼表面上での異なる溶液の一連の灌流に対する反応について、連続的に測定された。マウスは、アバチン(2, 2, 2-トリブロモエタノール、125mg/kgで腹腔内、Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA)で麻酔され、深部体温は、加温パッドを使用して、37℃に維持された。眼を、角膜及び結膜とともに上側に向け、クロスアクション鉗子で、眼瞼を縮めることによって露出させた。溶液は、等浸透( $320\pm10\text{mOsm}$ ; 参照文献21に提供された組成)であり、プロスタグランジンによるCFTR活性化を防止するために、10 $\mu\text{M}$ のインドメタシンを含有していた。眼表面は、マルチリザーバー重力ピンチバルブシステム(ALA Scientific、Westbury、NY、米国)及び可変流量蠕動ポンプ(中流量モデル; Fisher Scientific、Fair Lawn、NJ、米国)を使用して、プラスチックチューブを通して6mL/分で灌流された。プローブカテーテルを、マイクロポジショナーを使用して、角膜の1mm上に固定し、吸引カニューレを、眼窩から3mmの適切な位置に置いた。測定電極は、灌流カテーテルと接触させて、高インピーダンス電圧計(IsoMilivolt Meter; WPI)に接続された。参照電極は、等浸透食塩水で満たされた翼状の21ゲージ針を介して接地され、腹部に皮下挿入された。測定電極及び参照電極は、3MのKCl寒天橋を有するAg/AgClで構成されていた。

40

#### 【0386】

50

涙液分泌。無刺激の涙液の生成を測定するために、フェノールレッド糸 (Zone-Q u i c k、O a s i s M e d i c a l、G l e n d o r a、C A、米国) を、j e w e l l e r s 鉗子を使用して、イソフルオランで麻酔されたマウスの外眼角に、10秒間置いた。涙液量は、解剖顕微鏡下で可視化されるように、湿った糸の長さとして、測定された。連続的な測定を使用して、2  $\mu$ L滴の化合物の製剤 (0.5%のポリソルベート及び0.5%のDMSOを含有するPBS中に、50~100  $\mu$ Mの化合物) の適用後、ビヒクルと比較して、化合物の薬力学を評価した。

#### 【0387】

リサミングリーン染色。角膜上皮破壊を評価するために、5  $\mu$ Lのリサミングリーン (L G) 色素 (1%) を、イソフルオランで麻酔されたマウスの眼表面に適用した。眼の写真を、O l y m p u s Z o o m S t e r e o 顕微鏡 (O l y m p u s、C e n t e r V a l l e y、P A、米国) に適合するN i k o n デジタルカメラを使用して撮影した。それぞれの角膜の四半部は、盲検の訓練された観察者1名によって、3ポイントのスケールでスコア化され、それぞれの四半部における染色の程度を、0、染色なし；1、散発性 (全表面の<25%を含む。) の染色；グレード2、散在性の点状染色 (25~75%) ；及びグレード3、合体した点状染色 (75%以上) に分類した。総合グレードは、4つの四半部のすべてからのスコアの合計として、0~12の範囲で、報告された。

#### 【0388】

薬物動態及び組織分布。眼前方のマウスの涙液膜におけるC F T R アクチベーターの滞留時間を決定するために、化合物は、単一用量の眼の送達後に、液体クロマトグラフィー/質量分析 (L C / M S) のために回収された。3回の眼の洗浄液 (それぞれ3  $\mu$ LのP B S) は、手での眼瞼のまばたき後に、5  $\mu$ Lのマイクロキャピラリーチューブ (D r u m m o n d S c i e n t i f i c C o.、B r o o m h a l l、P A、米国) で、側面及び内側の眼角から、回収された (9)。プールされた洗浄液は、0.1%のギ酸を含有するアセトニトリル/水 (1:1) で希釈し、W a t e r s 2695 H P L C 溶媒送達システム及び正のエレクトロスプレーイオン化を有するW a t e r s M i c r o m a s s Z Q 質量分析計に接続されたX t e r r a M S C18カラム (2.1mm $\times$ 100mm、粒子径3.5  $\mu$ m) を使用して、L C / M S によって、分析された。

#### 【0389】

全身の組織への化合物の蓄積を研究するために、マウスの血液、脳、腎臓及び肝臓を、毎日3回の14日間の局所投与 (0.1nmol、2  $\mu$ L、50  $\mu$ M) の後に分析した。血液試料を、左心室から、K3 E D T A ミニチューブ (G r e i n e r、K r e m s m u n s t e r、オーストリア) に収集し、遠心分離した (28)。上清を、同体積の酢酸エチルで抽出し、抽出物を、空気流で乾燥した。処置マウス及び対照マウスから臓器を取り出し、続いて、ヘパリン化PBS (10単位/mL) で心室灌流し、重量を測定し、酢酸及び水 (100  $\mu$ L/g組織) と混合し、ホモジナイズした (29)。酢酸エチル (10mL/g組織) を添加し、試料をボルテックスし、遠心分離し (3000rpmで15分間)、酢酸エチルを含有する上清を蒸発させた。次いで、血清の有機抽出物から得られた残渣及び臓器のホモジネートを、復元し、上記に記載のようにして、L C / M S によって分析した。

#### 【0390】

涙腺切除によってもたらされたドライアイのマウスモデル。水分欠如性ドライアイの涙腺切除 (L G E) モデルは、報告された方法 (30) を適合させた。眼窩外の涙腺を、野生型の雌B A L B / c マウス (7~8週齢) のそれぞれの側で、3mmの直線の皮膚切開によって、露出させた。涙管を焼灼し、腺全体を、顔面の血管及び神経を避けて、両側で除去した。切開部は、それぞれ、6-0のシルクの縫合糸で、一方を中断して、閉じた。眼窩の涙腺組織は、機能を維持していた。L G E の1日以内に、神経栄養性角膜潰瘍から特定された、角膜の感覚が減少した眼 (研究されたマウスの<5%) は、除かれた。マウスは、ランダム化されて、C F T R <sub>a c t</sub> -K089 (0.1nmol) 又はビヒクルのいずれかの処置 (両眼) を受けた。マウスは、毎日3回 (8AM、2PM及び8PM)、

10

20

30

40

50

LGE後の1日目から開始して2週間、処置された。涙液分泌及びLG染色を、LGEの4日後、10日後及び14日後の初回投与の直前、及び1時間後に行った。

#### 【0391】

統計学。データは、平均±平均の標準誤差 (SEM) として表される。2つの平均の間を直接比較するために、両側スチューデントのt検定が使用された。ドライアイの予防研究における涙液分泌及びLGスコアの長期的測定のために、線形混合効果回帰が使用され、同じ動物の同じ眼及び両方の眼に対して得られた測定の非独立性を調整する。解析は、パッケージ lme4 及び robust lmm を使用して、Mac 用 R v. 3.2 (R Foundation for Statistical Computing、Vienna、オーストリア) で行った。

10

#### 【0392】

低分子 CFTR アクチベーターの特性評価。10  $\mu$ M での 120,000 個の化合物の細胞ベースの機能的ハイスループット選別は、CFTR の最大活性化の >95% をもたらした野生型 CFTR の低分子アクチベーターの 20 個の化学クラスを特定した。選別は、96 ウェルの形式で、ヒト野生型 CFTR 及び細胞質性 YFP ハロゲン化物センサーを共発現する FRT 上皮細胞で行われた (26、31、32)。二次スクリーニングは、最大下の フォルスコリン (50 nM) で前処置された CFTR を発現する FRT 細胞における  $I_{sc}$  測定を含んでいた。8 個の化合物クラスからの 21 個の化合物は、1  $\mu$ M で  $I_{sc}$  の大幅な増加をもたらした (最大電流の >75% が 20  $\mu$ M の フォルスコリンによってもたらされた)。)。それぞれの化合物についての  $EC_{50}$  及び  $V_{max}$  値の概要は、図7に提示される。

20

#### 【0393】

4 個の最も活性な化合物のクラスからのアクチベーターの構造を、 $I_{sc}$  の測定からの対応する濃度依存性データと併せて、図2Aに示す。それぞれの化合物は、高濃度のフォルスコリンが  $I_{sc}$  をほとんど増加させなかったもので、完全に CFTR を活性化し、 $I_{sc}$  の増加は、CFTR 阻害剤である CFTR<sub>inh</sub>-172 によって、完全に阻害された。 $EC_{50}$  値は、20~350 nM の範囲であった (図2B)。VX-770 は、野生型 CFTR に対して、比較的弱い活性を示した (図2C)。CFTR<sub>act</sub>-K032 及び CFTR<sub>act</sub>-K089 は、不十分な CFTR 活性化を示した (約50%の  $V_{max}$ ) 。

30

#### 【0394】

細胞内 cAMP の上昇を引き起こさずに、CFTR を直接標的とする化合物が、潜在的なオフターゲット効果を最小化するために、探索された (図2D)。おそらく、ホスホジエステラーゼの阻害によって、細胞内 cAMP の上昇をもたらす化合物 (クラス O、Q 及び R) は、さらなる検討から除外された。cAMP を増加させない、クラス B、J 及び K からのナノモル効力のある化合物は、生存マウスにおけるさらなる特性評価のために選択された。

#### 【0395】

CFTR アクチベーターは、眼表面の塩化物及びインビボの流体分泌を増加させる。図3Aに表されるように、本発明者らの研究室で開発された開回路の電位差 (PD) 法を使用して、インビボで、眼表面での化合物の活性を評価した (21)。Cl<sup>-</sup>チャネルの機能は、経上皮の Cl<sup>-</sup>勾配が課されて、様々なチャネルのアゴニスト及び/又は阻害剤を含有する一連の溶液で、眼表面を連続的に灌流する間に PD を測定することによって、定量化された。眼表面を、最初に、等浸透圧食塩水で灌流して、ベースライン PD を記録した。次いで、アミロリドを灌流液に添加し、続いて、Cl<sup>-</sup>と非透過性アニオンであるグルコン酸塩の低い Cl<sup>-</sup>溶液に交換した。これらの手技は、CFTR アクチベーターの候補の添加に対して反応する CFTR 活性化の直接可視化を可能にする。

40

#### 【0396】

図3Bは、CFTR<sub>act</sub>-B074、CFTR<sub>act</sub>-J027 及び CFTR<sub>act</sub>-K089 への曝露後の大きな過分極を示し、過分極は、フォルスコリンによって比較的

50

小さく増加され、CFTR<sub>inh</sub>-172によって元に戻った。比較すると、VX-770は、眼表面のPDの非常に僅かな変化をもたらした（図3C）。図3Dは、図7において報告された追加の化合物についてのデータと共に、表示されたアクチベーターについてのPDデータをまとめたものである。機能性CFTRが欠損したCFマウスにおいて行われた対照の研究は、CFTR<sub>act</sub>-K032について示された代表的な曲線とともに、それぞれの試験化合物の添加後に、PDの変化がないことを示した（図3E）。

#### 【0397】

CFTRアクチベーターは、次に、マウスにおいて増大した涙液の生成におけるそれらの効力について試験された。一次実験は、化合物の溶解性及び作用の持続時間を増加させた標準的な眼科製剤（0.5%ポリソルベート）を特定した。単回の局所投与の後、間接的なCFTRアクチベーターである、コレラ毒素、フォルスコリン及び3-イソブチル-1-メチルキサンチン（IBMX）は、30分で、涙液の基礎分泌を実質的に増加させたが、これらの効果は、一過性で、2時間後に検出不能であった（図4A）。しかしながら、ここで特定された直接的なCFTRアクチベーターである、CFTR<sub>act</sub>-B074、CFTR<sub>act</sub>-J027及びCFTR<sub>act</sub>-K089は、少なくとも4時間、約2倍まで涙液分泌を増加させた。VX-770は、わずかな涙液分泌をもたらした（図4B）。反復局所投与（毎日3回、2週間まで）は、タキフィラキシーなしに、持続的な涙液の過分泌をもたらした（図4C）。CFTRアクチベーターは、CFマウスにおいて涙液分泌を増加させず、選択的なCFTR標的化を実証した（図4D）。

#### 【0398】

毒性及び薬物動態。涙液の収集方法を、滴下後6時間まで、眼表面からテトラメチルローダミン デキストラン（3kDa）の再現可能な回収を実証することによって検証した。眼表面でのCFTR<sub>act</sub>-K089の薬物動態は、回収された涙液の洗浄液のLC/MSによって決定された。0.1nmolのCFTR<sub>act</sub>-K089（2μL、50μM）の眼表面への滴下後、7.9±2.4pmol及び0.011±0.004pmolが、それぞれ、5分及び6時間で回収された（図5A）。50%のCFTR活性化に必要なCFTR<sub>act</sub>-K089の量（EC<sub>50</sub>約250nM）は、破線の間に位置し、マウスにおいて報告された正常な涙液量の最高及び最低から計算された濃度を反映している（33、34）。涙液から回収されたCFTR<sub>act</sub>-K089の量は、少なくとも6時間の治療レベルを予測する。CFTR<sub>act</sub>-J027の涙液の薬物動態は、LC/MSの感度が、この化合物については低かったので、測定することができなかった。

#### 【0399】

1日あたり3回の2週間の投与後、CFTR<sub>act</sub>-K089及びCFTR<sub>act</sub>-J027の量は、マウスの、血液、脳、肝臓及び腎臓における検出限界（それぞれ、約10fmol及び約700fmol）を下回り、非常に僅かな全身の蓄積を示した。長期処置されたマウスは、結膜充血、前房炎症及び水晶体の透明性についての細隙灯の評価によって評価されたように、眼の毒性の兆候を示さなかった。LG染色は、角膜又は結膜の上皮破壊を示さなかった（図5B）。化合物はまた、100μMまでの濃度で、細胞培養において、感知できるインビトロ細胞毒性をもたらさなかった。

#### 【0400】

CFTRアクチベーターは、マウスの涙腺切除におけるドライアイを防止する。その好適な涙液膜の薬物動態に基づいて、CFTR<sub>act</sub>-K089は、LGEによってもたらされる水分欠如性ドライアイのマウスモデルにおける試験のために選択された。BALB/cマウスにおける眼窩外のLGE後、CFTR<sub>act</sub>-K089処置マウス（0.1nmol、毎日3回投与）は、基礎涙液量を維持したのに対して、ビヒクル処置マウスの涙液量は、すべての後続く時点（図6A）、及び少なくとも30日間、著しく減少した。C57/b16マウスにおいて報告されたものと同様に（30）、ビヒクル処置BALB/cマウスの流涙の減少は、図を用いて（図6B上）、定量的に（図6C）示された、0日目から14日目までの進行性の上皮破壊と関連していた。CFTR<sub>act</sub>-K089は、LGEマウスにおいて涙液分泌を回復させただけでなく、すべての時点で、眼表面の上

皮破壊を顕著に防止した（図 6 B）。ビヒクルで処置された眼は、散在性の進行性の角膜上皮症が発生したのに対して（14 日目までに  $7.3 \pm 0.6$  の LG スコアの増加）、CFTR<sub>act</sub>-K089 で処置された眼は、すべての時点で、非常に僅かな LG 染色を有していた（LG スコアの変化は  $-0.6 \pm 0.6$ ）。

【0401】

〔実施例 4〕

便秘 I I

要約。背景及び目的：便秘は、クオリティオブライフに負の影響を及ぼし、相当な医療費に関連する、一般的な臨床的問題である。囊胞性線維症膜貫通制御因子（CFTR）塩化物チャネルの活性化は、管腔内容物の平滑化を維持する、腸の流体分泌を推進する主要な経路である。本発明者らは、CFTR の直接的な活性化が、流体分泌を引き起こし、便秘において見られる便の過度の脱水を元に戻すと仮定した。方法：細胞ベースのハイスループット選別を、120,000 個の薬物様の合成低分子について行った。活性化化合物は、作用機序について特性が明らかにされ、1 個のリード化合物が、マウスのロペラミド誘発性の便秘モデルで試験された。結果：いくつかのクラスの新規な CFTR アクチベーターが特定され、その 1 つであるフェニルキノキサリノン CFTR<sub>act</sub>-J027 は、細胞質 cAMP の上昇を引き起こすことなく、約 200 nM の EC<sub>50</sub> で、CFTR 塩化物コンダクタンスを完全に活性化した。経口投与された CFTR<sub>act</sub>-J027 は、ロペラミド誘発性の便秘のマウスモデルにおいて、約  $0.5 \text{ mg/kg}$  の EC<sub>50</sub> で、排便量及び水分含量を正常化し；CFTR<sub>act</sub>-J027 は、機能的 CFTR が欠損している囊胞性線維症マウスには効果がなかった。マウスの腸における短絡電流、流体分泌及び運動性の測定は、腸の運動性の直接刺激がない、CFTR<sub>act</sub>-J027 の分泌促進作用を示した。 $10 \text{ mg/kg}$  の CFTR<sub>act</sub>-J027 の経口投与は、長期投与後に明らかな毒性がなく、非常に僅かな生物学的利用率、迅速な肝代謝及び  $< 200 \text{ nM}$  の血中濃度を示した。結論：CFTR<sub>act</sub>-J027 又は代替の低分子 CFTR 標的化アクチベーターは、便秘の治療に対して有効であり得る。

【0402】

序論。

便秘は、クオリティオブライフに負の影響を及ぼす、成人及び子供における、一般的な臨床的病訴である。慢性便秘の患者数は、米国の人口の 15% と推定され、約 70 億ドルと見積もられる年間医療費で、緩下剤に対して  $> 8$  億ドルが費やされている [1、2]。便秘治療の中心としては、可溶性繊維のような大便かさを増大させる緩下剤；ポリエチレングリコールのような浸透圧負荷を生成する緩下剤；又はジフェニルメタンのような腸の収縮を刺激する緩下剤が挙げられる。ドクサートナトリウムのような便を軟化させる表面緩下剤及びラクトバチルス・パラカセイのようなプロバイオティクスもある [3]。グアニル酸シクラーゼ C 受容体のペプチドアゴニストである FDA に承認された薬物のリナクロチドは、内臓痛の阻害、腸運動の刺激、及び腸分泌物の増加により作用する [4、5]。プロスタグランジン E アナログである第 2 の承認された薬物のルビプロストンは、推定上のエンテロサイト C1C-2 チャネルを活性化すると考えられているが [6]、機構に関するデータはそれほど明確ではない。幅広い範囲の治療選択肢があるにも関わらず、便秘を治療するための安全かつ有効な薬物が継続的に必要とされている。

【0403】

腸の流体分泌は、側底膜の  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  共輸送体（NKCC1）並びに管腔膜の囊胞性線維症膜貫通制御因子（CFTR）の  $\text{Cl}^-$  チャネル及び  $\text{Ca}^{2+}$  活性化  $\text{Cl}^-$  チャネル（CaCC）を通して、エンテロサイトの上皮を通過する活性な  $\text{Cl}^-$  の分泌を含む。 $\text{Cl}^-$  の分泌によって生み出された電気化学的な力及び浸透圧の力は、 $\text{Na}^+$  及び水の分泌を推進する [7]。コレラ及び旅行者下痢症において、CFTR は、細胞内環状ヌクレオチドの上昇を通じて、細菌のエンテロトキシンによって強く活性化される [8、9]。CFTR が、腸全体にわたって確実に発現され、その活性化が腸の流体分泌を強く増加させるので、CFTR は、便秘における腸の流体分泌を増加させる魅力的な標的で

ある。コレラのエンテロトキシンは、不可逆的に作用して、CFTRを活性化させるだけでなく、Cl<sup>-</sup>分泌のための電気化学的推進力を増加させる、基底外側のK<sup>+</sup>チャネルも活性化する、細胞質cAMPの持続的な上昇をもたらすので、CFTRを直接、標的とするアクチベーターは、コレラにおいて見られる多量の腸内流体の分泌の乱れをもたらす可能性は低く；コレラのエンテロトキシンは、腸内の流体吸収に関わる管腔のNH<sub>4</sub><sup>+</sup>Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体も阻害する[10、11]。

#### 【0404】

これらの考察及び便秘の安全で有効な薬物治療の継続的な必要性によって動機付けられて、ここで、本発明者らは、ナノモル効力のあるCFTR標的化低分子アクチベーターの特定及び特徴を報告し、腸内におけるその分泌促進作用及び便秘に対する効力に対する概念の証拠を提供する。

10

#### 【0405】

方法。

材料。ハイスループットスクリーニングは、ChemDiv Inc. (San Diego, California, 米国) 及びAsinex (Winston-Salem, North Carolina, 米国) から入手した120,000個の薬物様合成化合物の様々なコレクションを使用して行われた。構造-活性解析のために、一次選別において特定された活性化化合物の600個の市販のアナログ(ChemDiv Inc.) が試験された。他の化学物質は、他に指示がない限り、Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, 米国) から購入された。

20

#### 【0406】

CFTR<sub>act</sub>-J027の合成。o-フェニレンジアミン(1g、9.24mmol)のDMF(30mL)中溶液に、炭酸カリウム(2.5g、18.4mmol)及び臭化ベンジル(0.73mL、6.2mmol)を添加し、次いで、周囲温度で終夜攪拌した。反応混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、中間体のN<sup>1</sup>-ベンジルベンゼン-1,2-ジアミンを茶色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.31 (m, 5H), 6.86-6.69 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (br, 3H); MS: m/z 199 (M+H). 次いで、中間体(400mg、2mmol)及び5-ニトロイサチン(380mg、2mmol)の酢酸(5mL)中溶液を、2時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をメタノールに溶解し、酢酸を添加して、3-(2-アミノ-5-ニトロフェニル)-1-ベンジルキノキサリン-2(1H)-オン(CFTR<sub>act</sub>-J027)を、>99%の純度の黄色粉末として、結晶化させた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (d, 1H, J = 2.8Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 2.7, 9.2 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 1.2, 7.9 Hz), 7.82 (brs, 2H), 7.60-7.27 (m, 7H), 6.92 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.59 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 155.0, 154.6, 153.3, 136.3, 135.3, 132.8, 132.2, 131.0, 130.0, 129.5, 129.1, 127.7, 127.3, 126.8, 124.1, 116.1, 115.9, 115.4, 45.9; MS: m/z 373 (M+H).

30

#### 【0407】

細胞培養。ヒト野生型CFTR及びハロゲン化物感受性黄色蛍光タンパク質(YFP)-H148Qを安定的に共発現する、フィッシャーラット甲状腺(FRT)細胞を、以前に記載された[12]のようにして、作製した。細胞を、10%のウシ胎仔血清、2mMのL-グルタミン、100単位/mlのペニシリン及び100µg/mlのストレプトマイシンを補充したCoon's-modified Ham's F12培地中、プラスチック上で、培養した。ハイスループットスクリーニングのために、細胞を、黒色の96ウェルマイクロプレート(Corning-Costar Corp., Corning, New York, 米国)に、ウェルあたり20,000細胞の密度で蒔いた。スクリーニングを、プレーティング後24~48時間に行った。

40

#### 【0408】

ハイスループットスクリーニング。スクリーニングは、複式シリンジポンプ並びに50

50

0 ± 10 nmの励起フィルター及び535 ± 15 nmの吸収フィルターをそれぞれ備える、流体のハンドリングシステム及び2つのFLUOstar蛍光プレートリーダー（BMGLabtechnologies, Durham, North Carolina, 米国）を備えたBeckman Coulter統合システムを使用して行われた（詳細は、参考文献12）。CFTR及びYFPを発現するFRT細胞を、プレATING後、37℃/5%CO<sub>2</sub>で、24～48時間、増殖させた。アッセイの時点で、細胞を、リン酸緩衝食塩水（PBS）で3回洗浄し、次いで、試験化合物（10 μMにおいて）及び低濃度のフォルスコリン（125 nM）を含有する60 μlのPBSと共に10分間インキュベートした。それぞれのウェルは、プレートリーダーで、2秒間（ベースライン）、次いで、137 mMのCl<sup>-</sup>をI<sup>-</sup>によって置き換えた165 μLのPBSの添加後迅速に（< 1秒）12秒間、連続的に（ポイントあたり200ミリ秒）、蛍光を記録することによって、I<sup>-</sup>の流入について個々にアッセイされた。I<sup>-</sup>の流入の初期速度は、指数回帰を使用する決定によってコンピューターで計算された。すべての化合物のプレートは、陰性対照（DMSOビヒクル）及び陽性対照（20 μMのフォルスコリン）を含有していた。

10

#### 【0409】

短絡電流の測定。短絡電流は、[12]に記載されるようにして、多孔質フィルター上で培養された、野生型ヒトCFTRを安定的に発現するFRT細胞において測定された。側底溶液は、130 mMのNaCl、2.7 mMのKCl、1.5 mMのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1 mMのCaCl<sub>2</sub>、0.5 mMのMgCl<sub>2</sub>、10 mMのグルコース及び10 mMのNa-HEPESを含有していた（pH 7.3、37℃）。頂端溶液において、65 mMのNaClは、グルコン酸Naによって置き換えられ、CaCl<sub>2</sub>は、2 mMに増加され、側底膜は、250 μg/mlのアンプオテリシンBで透過処理された。短絡電流は、新たに採取された成体マウスの結腸において、37℃で、釣り合ったKrebs炭酸水素塩緩衝液を使用して、測定された。

20

#### 【0410】

cAMPアッセイ。細胞内cAMP活性は、GloSensor発光アッセイ（Promega Corp., Madison, Wisconsin, 米国）を使用して測定された。FRT細胞を、pGloSensor cAMPプラスミドで安定的にトランスフェクトし、白色の96ウェルマイクロプレートに蒔いて、コンフルエンスまで増殖させた。細胞を、PBSで3回洗浄し、100 nMのフォルスコリンの不存在及び存在中で、5 μMのCFTR<sub>act</sub>-J027と共に10分間インキュベートした。cAMPは、製造者の使用説明書に従ってアッセイされた。

30

#### 【0411】

薬物動態。すべての動物実験は、UCSF Institutional Animal Care and Use Committeeによって承認された。雌のCD1マウスは、10 mg/kgのCFTR<sub>act</sub>-J027（5%のDMSO及び10%のKolliphor HS 15を含有する食塩水）で、腹腔内（ip）又は経口のいずれかで、処置された。血液を、処置の15分、30分、60分、150分、240分及び360分後に、眼窩の穿刺により収集し、5000 rpmで15分間遠心分離して、血漿を分離した。血漿試料（60 μL）を、300 μLのアセトニトリルと混合し、13000 rpmで20分間遠心分離し、90 μLの上清を、LC/MSのために使用した。溶媒系は、5～95%のアセトニトリルの、16分にわたる直線的な勾配で構成された（0.2 ml/分の流量）。質量スペクトルは、エレクトロスプレー（+）イオン化、100～1500 Daの質量範囲、コーン電圧40 Vを使用する質量分析計（Waters 2695及びMicromass ZQ）で取得された。較正標準は、既知量のCFTR<sub>act</sub>-J027が添加された未処置のマウスからの血漿において調製された。

40

#### 【0412】

インビトロ代謝安定性。[13]に記載されるようにして、CFTR<sub>act</sub>-J027（5 μM）を、1 mMのNADPHを含有するリン酸カリウム緩衝液（100 mM）中の

50

マウス肝臓ミクロソーム（1mgタンパク質／ml；Sigma-Aldrich）と共に、規定の時間、37℃でインキュベートした。次いで、混合物を氷上で冷却し、0.5mlの氷冷した酢酸エチルを添加した。試料を、15分間3000rpmで遠心分離し、上清を蒸発乾固させ、残渣を、LC/MSのために、100μLの移動相（アセトニトリル：水、3：1）に溶解し、上記に記載のようにしてアッセイした。

#### 【0413】

便秘のネズミ科モデル。雌のCD1マウス（8～10週齢）に、ロペラミド（0.3mg/kg、ip、Sigma-Aldrich）を投与して、便秘を引き起こした。様々な量のCFTR<sub>act</sub>-J027（0.1、0.3、1、3及び10mg/kg）は、ロペラミドと同時（ip投与の場合）又は1時間前（経口投与の場合）に投与された。対照マウスは、ビヒクルのみで処置された。数頭のマウスは、ルビプロストン（0.5mg/kg、Sigma-Aldrich）又はリナクロチド（0.5mg/kg、Toronto Research Chemicals Inc.、Toronto、Ontario、カナダ）で、経口処置された。ロペラミドの注射後、マウスは、食餌及び水が自由摂取で与えられる代謝ケージに、個々に入れられた。便試料を、3時間収集し、便の総重量及び便のペレットの数を定量化した。便の水分含量を測定するために、便試料を80℃で24時間乾燥し、水分含量を、[湿重量－乾燥重量]／湿重量として計算した。同様の研究が、機能性CFTRが欠損した嚢胞性線維症（CF）マウス（ΔF508ホモ接合性）で行われた。いくつかの研究は、CFTR<sub>act</sub>-J027である3-（2-アミノ-5-ニトロフェニル）-1-（メチル）-2（1H）-キノキサリノンの、化学的に類似するが、不活性なアナログを使用して行われた。

#### 【0414】

インビボの腸通過及びエクスビボの腸の収縮性。全消化管通過時間は、経口投与されたマーカー（200μL、5%のエバンスブルー、5%のアラビアガム）を使用して、便中にそれが現れた時間を測定して、決定された。マウスは、ロペラミド及びCFTR<sub>act</sub>-J027（10mg/kg）又はビヒクルを、ゼロ時間に、腹腔内投与された。エクスビボの収縮性の測定のために、マウスを、アバチンの過剰投与（200mg/kg、2, 2, 2-トリプロモエタノール、Sigma-Aldrich）によって安楽死させ、約2cmの長さの回腸及び結腸部位を摘出し、クレブスヘンゼライト緩衝液で洗浄した。腸の部位の末端を縛り、力変換器（Biopac Systems、Goleta、CA、米国）と接続し、組織を、95%のO<sub>2</sub>、5%のCO<sub>2</sub>で通気した37℃でクレブスヘンゼライト緩衝液を含有する臓器チャンバー（Biopac Systems）に移した。回腸及び結腸を、それぞれ0.5g及び0.2gの張力を維持しながら、60分間安定化させ、溶液を、15分毎に交換した。ベースライン及びロペラミドで抑制された同じ寸法の腸の収縮に対するCFTR<sub>act</sub>-J027の効果を記録した。

#### 【0415】

インビボの腸の分泌及び吸収。マウス（野生型又はCF）は、実験の24時間前に、固形の食餌ではないが、5%のブドウ糖水へのアクセスが与えられた。マウスは、イソフルレンで麻酔され、体温は、手術中、加温パッドを使用して、36～38℃に維持された。小さな腹部切開を行って、小腸を露出させ、閉鎖された空腸中央部のループ（長さ2～3cm）を、縫合術によって摘出した。ループは、100μLのビヒクルのみ又はビヒクル中の100μgのCFTR<sub>act</sub>-J027を注入された。腹部切開を、縫合して閉じ、マウスを麻酔から回復させた。腸のループを90分で取り出し、ループの長さ及び重量を測定して、流体分泌を定量化した。腸の吸収を、ループが、0分又は30分に取り出された以外は、上記に記載のようにして、（分泌が妨げられた。）CFマウスにおいて測定した。吸収を、1-（0分のループの重量-30分のループの重量）／0分のループの重量として計算した。

#### 【0416】

長期投与及び毒性の研究。マウスは、10mg/kgのCFTR<sub>act</sub>-J027又はビヒクルを、経口で、1日1回、7日間投与された。最終投与後1時間に、マウスは、ロ

10

20

30

40

50

ペラミド (0.3 mg/kg, i.p.) で処置され、便を3時間収集した。インビボ毒性は、最後のCFTR<sub>act</sub>-J027の投与後4時間に、肺の湿重量/乾燥重量比、全血球計算 (HEMAVET 950FS、Drew Scientific Inc.、Florida、米国) 及び血液生化学検査 (Idexx Laboratories Inc.、Sacramento、California、米国) を測定することによって、これらのマウスにおいてアッセイされた。インビトロ細胞毒性は、25 µMのCFTR<sub>act</sub>-J027と共に8時間及び24時間インキュベートされたFRT細胞において測定された。細胞毒性は、製造者の使用説明書に従って (Invitrogen、Carlsbad、California、米国)、アラマブルーアッセイによって測定された。

#### 【0417】

統計解析。2群での実験は、スチューデントのt検定で解析し、3群以上が存在する場合には、解析は、一元配置分散分析及び事後ニューマンコイルス多重比較検定で行った。P<0.05は、統計学的に有意であるとした。

#### 【0418】

結果。

低分子CFTRアクチベーターの特定及びインビトロ特性評価。目的は、便秘のマウスモデルにおける効力を試験するために、腸内で分泌促進活性を有する、強力なCFTR標的化アクチベーターを特定することであった。図8Aは、プロジェクトの戦略をまとめたものである。ここで評価された化合物は、以前のCFTRアクチベーター/賦活剤の選別において特定された低分子[14]、及び以前に試験されていない合成低分子の新たな選別から特定された低分子を含んでいた。市販の化学的アナログと併せて、選別から明らかになった最も活性な化合物は、作用機序の初期の研究 (cAMP上昇アッセイ)、インビトロ毒性、マウスの腸における分泌促進作用、及び便秘のマウスモデルにおける効力に基づいて、優先順位がつけられた。図8Bは、細胞外のヨウ化物の添加後に、ヨウ化物の流出の初期速度を、ヒト野生型CFTR及びYFP蛍光ハロゲン化物センサーを安定的に発現するFRT細胞において測定する、細胞ベースのプレートリーダースクリーニング方法を示す。CFTRアクチベーターは、蛍光消光曲線の初期傾斜を増加させる。

#### 【0419】

図8Cは、選別から特定されたCFTRの候補のアクチベーターの6つのクラスの化学構造を示す。上記に列挙した基準に基づいて、本発明者らは、薬物様特性を有する、CFTR<sub>act</sub>-J027という3-フェニルキノキサリノンに対するさらなる研究に重点的に取り組んだ。CFTR<sub>act</sub>-J027は、2ステップで、純粋結晶形で合成された (図8D)。

#### 【0420】

CFTRを発現するFRT細胞における短絡電流の測定は、cAMPアゴニストであるフォルスコリンが、約200 nMのEC<sub>50</sub>で、電流のさらなる増加をもたらさなかった (図9B)、CFTR<sub>act</sub>-J027が、CFTRを完全に活性化した (図9A) ことを示した。興味深いことに、中和剤と共に終夜インキュベートした後のΔF508-CFTRを発現するFRT細胞における研究のように、CFTR<sub>act</sub>-J027は、唯一のΔF508-CFTRの弱い賦活剤であった (図9C)。新たに摘出されたマウス結腸におけるCl<sup>-</sup>の分泌は、約300 nMのEC<sub>50</sub>で、短絡電流の濃度依存性の増加を示した (図9D)。高CFTR<sub>act</sub>-J027での電流の増加は、フォルスコリンによってさらに増加され、これは、頂端膜のCl<sup>-</sup>の分泌のための推進力を増加させる、側底膜のcAMP感受性K<sup>+</sup>チャネルの活性化の結果であり得る。電流の増加は、CFTR選択的阻害剤によって完全に阻害された。図9Eは、CFTR<sub>act</sub>-J027が、単独で添加された場合には細胞内cAMPを上昇させず、フォルスコリンと一緒に添加された場合にはcAMPをさらに増加させないことを示し、CFTR活性化が、cAMPの上昇による間接的な作用よりはむしろ直接的な相互作用機構と関わっていることを示唆している。

#### 【0421】

CFTR<sub>act</sub>-J027は、便秘のマウスモデルにおける排便量を正常化する。CFTR<sub>act</sub>-J027は、十分に確立されたロペラミド誘発性の便秘のマウスモデルで研究され、便重量、ペレットの数及び水分含量が、ロペラミドの腹腔内投与後3時間にわたって測定された(図10A)。10mg/kgでのCFTR<sub>act</sub>-J027の腹腔内投与は、それぞれの便のパラメーターを正常化した。CFTR<sub>act</sub>-J027は、対照(非ロペラミド処置)のマウスの排便量又は水分含量に影響を及ぼさなかった。重要なことは、CFTR<sub>act</sub>-J027は、機能性CFTRが欠損した嚢胞性線維症マウスにおいて効果がなく(図10B)、野生型マウスにおいて有効なCFTR<sub>act</sub>-J027の不活性な化学的アナログでも効果がなかった(図10C)。これらの結果は、CFTR<sub>act</sub>-J027のCFTR選択的作用を支持する。マウスにおける用量反応の研究は、CFTR<sub>act</sub>-J027のip投与によって、ロペラミドモデルにおいて2mg/kgのED<sub>50</sub>を示した(図10D)。

10

#### 【0422】

ロペラミド投与の1時間前の10mg/kgのCFTR<sub>act</sub>-J027の経口投与も、対照マウスにおいて効果がなかったが、ロペラミド処置マウスにおいて排便量及び水分含量を正常化するのに有効であった(図11A)。経口投与についてのED<sub>50</sub>は、ip投与についてのED<sub>50</sub>よりも大幅に低い、0.5mg/kgであった(図11B)。平行した研究において、便秘の治療のためにヒトに投与されるよりも250~500倍高いmg/kg用量での、承認された薬物であるルビプロストン又はリナクロチドの経口投与は、排便量を正常化するには効果が劣っており、それぞれ、最大のCFTR<sub>act</sub>-J027の反応の50%及び35%をもたらした(図11C)。

20

#### 【0423】

腸通過、運動性及び流体の輸送に対するCFTR<sub>act</sub>-J027の作用。腸通過及び運動性に対するCFTR<sub>act</sub>-J027の作用は、インビボ及び摘出された腸条片において、それぞれ測定された。ipでのロペラミド及びCFTR<sub>act</sub>-J027の投与の時点で、ボラス強制経口投与後に、便中のマーカの出現によって測定される、全消化管通過時間は、CFTR<sub>act</sub>-J027によって正常化された(図12A、左パネル)。CFTR<sub>act</sub>-J027は、嚢胞性線維症マウスにおける全消化管通過時間に対する効果を有していなかった(右パネル)。腸の収縮のインビトロ測定は、摘出されたマウスの回腸及び結腸条片において、単独で添加又は10µMのロペラミドの存在中で添加された、CFTR<sub>act</sub>-J027の効果がなかったことを示した(図12B)。このように、CFTR<sub>act</sub>-J027は、腸の平滑筋に対して直接的な効果がなく、分泌誘発性の腸壁の伸長による運動性の刺激によって、インビボの腸通過を増加させ得る。

30

#### 【0424】

腸内の流体分泌及び吸収に対するCFTR<sub>act</sub>-J027の効果を直接的に検討するために、インビボの閉鎖された腸のループモデルが使用された。CFTR<sub>act</sub>-J027は、閉鎖された空腸中央部のループに注入され、流体の蓄積を90分で測定した。CFTR<sub>act</sub>-J027は、野生型マウスにおいて、腸管腔への流体分泌を示す、ループの重量/長さの比の140%の増加をもたらしたが(図12C、上側パネル)、嚢胞性線維症マウスにおいて効果がなく(下側パネル)、CFTR選択的な作用機序を支持する。閉鎖されたループモデルも、腸内の流体吸収に対するCFTR<sub>act</sub>-J027の作用を研究するために使用された。CFTR<sub>act</sub>-J027なし又は共に流体を、(交絡の流体分泌を避けるために)嚢胞性線維症マウスの閉鎖された空腸中央部のループに注入し、流体吸収を30分で測定した。CFTR<sub>act</sub>-J027は、腸内の流体吸収に影響を及ぼさなかった(図12D)。

40

#### 【0425】

マウスにおけるCFTR<sub>act</sub>-J027の薬理学及び毒性。CFTR<sub>act</sub>-J027のインビトロ代謝安定性は、NADPHの存在中、マウス肝臓ミクロソームと共にインキュベートすることによって測定された。CFTR<sub>act</sub>-J027は、約21分の排出半減期で、60分で最初の化合物の7%のみが残存し、迅速に代謝された(図13A)。

50

## 【0426】

薬物動態は、 $10\text{ mg/kg}$ のCFTR<sub>act</sub>-J027のボーラス腹腔内投与又は経口投与後に、マウスにおいて測定された。ip投与後、CFTR<sub>act</sub>-J027の血清中濃度は、約16分の排出半減期で減少し、150分で検出不能であった（図13B）。経口投与後、CFTR<sub>act</sub>-J027の血清中濃度は、30分で180 nMに達し、他の時点で検出不能であった（図13B）。

## 【0427】

CFTR<sub>act</sub>-J027の予備的な毒性学的研究を、細胞培養及びマウスにおいて行った。CFTR<sub>act</sub>-J027は、溶解度の限度に近い $20\text{ }\mu\text{M}$ の濃度で、アラマーズブルーアッセイによって測定されたような毒性は示さなかった（図13C）。7日間処置されたマウスにおいて、CFTR<sub>act</sub>-J027は、主要な血液生化学検査及び血液のパラメーターに影響を及ぼさず（表1、実施例1）、体重の変化はなく又は気道／肺の流体の蓄積をもたらさなかった（図13D）。

10

## 【0428】

最後に、長期投与されたCFTR<sub>act</sub>-J027が効力を維持していたかを決定するために、マウスを、 $10\text{ mg/kg}$ のCFTR<sub>act</sub>-J027又はビヒクルで7日間経口処置し、ロペラミドを、最後の投与の1時間後に投与した。図13Eは、長期投与されたCFTR<sub>act</sub>-J027が、ロペラミド後に、排便量及び水分含量を正常化する効果を維持していたことを示す。

20

## 【0429】

考察。

本発明者らは、ナノモルで親和性の低分子CFTRアクチベーターであるCFTR<sub>act</sub>-J027をハイスループットスクリーニングによって特定し、マウスの腸におけるその分泌促進作用及びロペラミド誘発性の便秘のマウスモデルにおける排便量を正常化するその効力を実証した。便秘は、依然として、外来患者及び入院環境における重要な臨床的問題である。オピオイド誘発性便秘は、手術後の患者、化学療法を受けている患者及び慢性痛を有する患者における一般的な副作用である。

## 【0430】

CFTRを標的とする活性化は、抗便秘治療学の様々な作用機序に加わる。純粋なCFTR活性化が、環状ヌクレオチド濃度の全体的な上昇、腸の収縮の直接刺激、又は腸内の流体吸収の改変を引き起こすことなく、腸内で、確実なCl<sup>-</sup>電流及び流体分泌の反応をもたらし得ることは注目に値する。グアニル酸シクラーゼC受容体のペプチドアゴニストであるリナクロチドは、腸細胞のcGMP濃度を増加させる。リナクロチドは、結腸の感覚ニューロンの活性化を阻害し、運動ニューロンを活性化し、これは、痛みを減少させ、腸の平滑筋の収縮を増加させ；加えて、エンテロサイトにおけるcGMP濃度の上昇は、CFTRを活性化することができ、分泌促進作用を有し得る〔4、5〕。プロスタグランジンEアナログである第2の承認された薬物のルビプロストンは、推定上のエンテロサイトClC-2チャンネルを活性化すると考えられているが〔6〕、機構に関するデータはそれほど明確ではない。これらの薬物と比較すると、純粋なCFTRアクチベーターは、単一の十分に検証された作用機序を有し、複数の細胞タイプにおいて、全体的な環状ヌクレオチドの反応をもたらさない。注目すべきことに、リナクロチド及びルビプロストンは、臨床試験において限定的な効力を示した。リナクロチドは、約5%もプラセボに反応した慢性便秘患者の約20%に有効であり〔15〕、ルビプロストンは、約7%がプラセボに反応したIBS-C患者の約13%において有効であった〔16〕。過最大用量のリナクロチド又はルビプロストンと比較して、CFTR<sub>act</sub>-J027が実質的により高い効力を示す本発明者らのマウスのデータに基づいて、本発明者らは、CFTRアクチベーターが、臨床試験においてより高い効力を有し得ると推測する。

30

40

## 【0431】

CFTR<sub>act</sub>-J027は、ある種のCFTRゲーティング変異によって引き起こされる嚢胞性線維症（CF）の治療のためにFDAに承認された薬物である、VX-770

50

(アイバカフトール)よりも、野生型CFTRの活性化に対して、実質的により強力である。野生型CFTRを発現するFRIT細胞において、短絡電流の測定は、 $3\text{ }\mu\text{M}$ のCFTR<sub>act</sub>-J027によって、CFTRのほぼ完全な活性化を示した一方、VX-770は、CFTRを最大で15%までしか活性化しなかった。しかしながら、CFTR<sub>act</sub>-J027は、最も一般的なCFを引き起こす変異である $\Delta F508$ が欠損している塩化物チャネルゲーティングの「賦活剤」としてのアイバカフトールよりも大幅に効力が劣り、このことは、CFにおける賦活剤の効力が変異特異的であるので、予想外ではない。便秘に対する潜在的な治療的有用性に加えて、野生型CFTRの低分子アクチベーターは、慢性閉塞性肺疾患及び気管支炎、喘息、喫煙誘発性肺機能不全、ドライアイ並びに胆汁うっ滞性肝疾患の治療のために有用であり得る[17~19]。

10

#### 【0432】

置換キノキサリノンは、膜流出輸送体多剤耐性タンパク質1の選択的アンタゴニストとして報告された[20]。キノキサリノンは、膵臓のINS-1細胞において、インスリン分泌を刺激することによる抗糖尿病活性[21]、及び血栓障害の潜在的な治療のためのセリンプロテアーゼに対する阻害活性[22]を示すことも報告されている。最近、キノキサリノンは、アルドースレダクターゼを阻害することが報告された[23]。これらの報告は、キノキサリノンの足場が、薬物様特性を有することを示唆する。合成によって、キノキサリノンは、市販の出発原料から、1~4ステップで調製することができ[24]、標的化アナログの容易な合成を可能にする。

#### 【0433】

20

化合物特異的なオフターゲット作用に加えて、CFTRアクチベーターの潜在的な副作用プロファイルは、気道/肺及び様々な分泌腺並びに他の上皮組織の分泌促進活性を含むことができる。便秘治療についてのオフターゲット効果は、限定的な腸内吸収及び/又は迅速な全身クリアランスを伴う形でCFTRアクチベーターを経口投与して、全身曝露を最小限にすることによって制限できる。高用量( $10\text{ mg/kg}$ )で経口投与されると、CFTR<sub>act</sub>-J027は、CFTR活性化のためのEC<sub>50</sub>をはるかに下回る血中濃度を伴う非常に低い生物学的利用率を示し、これは、肝臓ミクロソームにおける迅速なインビトロ代謝を証明する初回通過効果に起因し得る。CFTR<sub>act</sub>-J027は、CFTR活性化のためのEC<sub>50</sub>より $>100$ 倍高い $25\text{ }\mu\text{M}$ の濃度で著しいインビトロ細胞毒性を示さず、又は便秘のロペラミドモデルにおいて排便量を正常化する最大有効用量での7日間の研究においてマウスにおけるインビボ毒性を示さなかった。7日間処置されたマウスにおける正常な肺の水分含量によって証明されるように、潜在的な最も重大なオフターゲット作用である、肺/気道の流体分泌の刺激は見られなかった。これらの限定的な毒性研究は、便秘におけるCFTR活性化の適用のための概念の証拠を提示する。

30

#### 【0434】

要約すると、理論に縛られることを望まないが、本明細書におけるデータは、マウスの腸におけるCFTRアクチベーターの分泌促進作用についての証拠、並びにオピオイド誘発性便秘、慢性特発性便秘及び便秘優位の過敏性腸症候群を含み得る、様々なタイプの便秘の治療におけるその使用のための概念の証拠を提供すると考えられる。

#### 【0435】

40

## 【表 2】

## 参考文献(実施例4)

- [1]. Pinto Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2011, 25(Suppl B):11B-15B; [2]. Mugie SM, Di Lorenzo C, Benninga MA. Constipation in childhood. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2011, 8(9):502-511; [3]. Menees S, Saad R, Chey WD. Agents that act lumenally to treat diarrhoea and constipation. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2012, 9(11):661-674; [4]. Castro J, Harrington AM, Hughes PA et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology* 2013, 145(6):1334-1346; [5]. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *European Journal of Pharmacology* 2010, 649(1-3):328-335; [6]. Fei G, Raehal K, Liu S et al. Lubiprostone reverses the inhibitory action of morphine on intestinal secretion in Guinea pig and mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010, 334(1):333-340; [7]. Thiagarajah JR, Donowitz M, Verkman AS. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2015, 12(8):446-457; [8]. Field M, Fromm D, Al-Awqati Q et al. Effect of cholera enterotoxin on ion transport across isolated ileal mucosa. *The Journal of Clinical Investigation* 1972, 51(4):796-804; [9]. Rao MC, Guandalini S, Smith PL et al. Mode of action of heat-stable Escherichia coli enterotoxin Tissue and subcellular specificities and role of cyclic GMP. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1980, 632(1):35-46; [10]. Subramanya SB, Rajendran VM, Srinivasan P et al. Differential regulation of cholera toxin-inhibited Na-H exchange isoforms by butyrate in rat ileum. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2007, 293(4):G857-G863; [11]. Hecht G, Hodges K, Gill RK et al. Differential regulation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange isoform activities by enteropathogenic E. coli in human intestinal epithelial cells. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2004, 287(2):G370-G378; [12]. Galiotta LJV, Springsteel MF, Eda M et al. Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolinizinium lead compounds. *Journal of Biological Chemistry* 2001, 276(23):19723-19728; [13]. Esteva-Font C, Cil O, Phuan PW et al. Diuresis and reduced urinary osmolality in rats produced by small-molecule UT-A-selective urea transport inhibitors. *The FASEB Journal* 2014, 28(9):3878-3890; [14]. Ma T, Vetrivel L, Yang H et al. High-affinity activators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) chloride conductance identified by high-throughput screening. *Journal of Biological Chemistry* 2002, 277(40):37235-37241; [15]. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *New England Journal of Medicine* 2011, 365(6):527-536; [16]. Website: [www.amitizahcp.com](http://www.amitizahcp.com); [17]. Gras D, Chanez P, Vachier I et al.

10

20

30

40

Bronchial epithelium as a target for innovative treatments in asthma. *Pharmacology & Therapeutics* 2013, 140(3):290-305; [18]. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2014, 4(1):25-36; [19]. Levin MH, Verkman AS. CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in living mice measured by potential differences. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005, 46(4):1428-1434; [20]. Lawrence DS, Copper JE, Smith CD. Structure-activity studies of substituted quinoxalinones as multiple-drug-resistance antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 2001, 44(4):594-601; [21]. Botton G, Valeur E, Kergoat M et al. Preparation of quinoxalinone derivatives as insulin secretion stimulators useful for the treatment of diabetes. *PCT Int Appl* 2009, WO 2009109258 A1 20090911 (patent); [22]. Dudley DA, Edmunds JJ. Preparation of quinoxalinones as serine protease inhibitors for treatment of thrombotic disorders. *PCT Int Appl* 1999:WO 9950254 A9950251 19991007 (patent); [23]. Qin X, Hao X, Han H et al. Design and Synthesis of potent and multifunctional aldose reductase inhibitors based on quinoxalinones. *Journal of Medicinal Chemistry* 2015, 58(3):1254-1267; [24]. Shaw AD, Denning CR, Hulme C. One-pot two-step synthesis of quinoxalinones and diazepinones via a tandem oxidative amidation-deprotection-cyclization sequence. *Synthesis* 2013, 45(4):459-462.

#### 【 0 4 3 6 】

##### [ 実施例 5 ]

##### ドライアイー I I

略称：C F T R、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子；c A M P、環状アデノシン一リン酸；E N a C、上皮性ナトリウムチャネル；Y F P、黄色蛍光タンパク質；C F、嚢胞性線維症；F R T細胞、フィッシャーラット甲状腺細胞；I<sub>s c</sub>、短絡電流；P D、電位差；I B M X、3-イソブチル-1-メチルキサンチン；f s k、フォルスコリン；L C / M S、液体クロマトグラフィー／質量分析；L G、リサミンググリーン；L G E、涙腺切除。

#### 【 0 4 3 7 】

要約。シェーグレン症候群を含むドライアイ障害は、利用可能な有効な治療選択肢が限られている高齢者の一般的な問題を構成する。c A M P活性化C l-チャネルC F T R（嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子）は、眼表面の主要な分泌促進性塩化物チャネルである。ここで、本発明者らは、C F T Rを標的とする化合物が、ドライアイにおける異常な涙液膜を治すことができるか否かを検討した。ハイスループットスクリーニングによって特定されたヒト野生型C F T Rの低分子アクチベーターは、細胞培養及びインビボアッセイにおいて評価され、マウスの眼表面の全域で流体分泌を推進するC l-を刺激する化合物を選択した。アミノフェニル-1, 3, 5-トリアジンであるC F T R<sub>a c t</sub>-K 0 8 9は、約2 5 0 n MのE C 5 0で、細胞培養においてC F T Rを完全に活性化し、眼表面の電位差において、約8. 5 m Vの過分極をもたらした。局所的に送達されると、C F T R<sub>a c t</sub>-K 0 8 9は、4時間の間、基礎涙液分泌を2倍にし、C Fマウスにおいては、効果を有していなかった。C F T R<sub>a c t</sub>-K 0 8 9は、検出可能な全身性吸収がなく、持続的な涙液膜の生物学的利用率を示した。涙腺切除によって作製された水分欠如性ドライアイのマウスモデルにおいて、毎日3回の0. 1 n m o lのC F T R<sub>a c t</sub>-K 0 8 9の局所投与は、涙液分泌を基礎レベルに回復させ、ビヒクル処置対照において見られた角膜上皮破壊を完全に防止した。本発明者らの結果は、ドライアイに対する新規な分泌促進治療としてのC F T R標的化アクチベーターの潜在的な有用性を支持する。

#### 【 0 4 3 8 】

序論。

#### 【0439】

ドライアイは、涙液量の減少及び涙液の高浸透圧という共通の特徴を有する障害の雑多なグループであり、眼表面での炎症をもたらす。眼の不快感及び視覚障害を含む臨床的帰結は、高齢者における主要な公衆衛生の懸案事項をとなっている。ドライアイは、500万人の50歳以上の米国人を含む（2、3）、最大で、世界の人口の3分の1に発症している（1）。ドライアイの経済的負担は大きく、米国における直接の年間の医療費は38億6000万ドルと推定される（4）。

#### 【0440】

調査対象の眼科医の94パーセントは、中度から重度のドライアイのためのさらなる治療が必要であると考えている（7）。 10

#### 【0441】

眼表面は、涙液膜を維持するよう機能的にリンクしている、解剖学的に連続した上皮及び分泌腺組織の集まりである（8）。流涙は多量の反射性流涙に寄与すると同時に、角膜及び結膜は、基礎涙液量及び組成を制御する。涙液膜への眼表面を通過する水分移動の主要な決定要因は、cAMP及びカルシウム（ $\text{Ca}^{2+}$ ）依存性 $\text{Cl}^-$ 輸送体による頂端の塩化物（ $\text{Cl}^-$ ）の分泌、並びに主に上皮 $\text{Na}^+$ チャネル（ENaC）によるナトリウム（ $\text{Na}^+$ ）の吸収を含む。

#### 【0442】

嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）は、角膜及び結膜中のものを含む、一部の分泌性上皮細胞において発現するcAMP活性化 $\text{Cl}^-$ チャネルである（14～16）。本発明者らは、ラット結膜において後で示されるように（23）、マウスの眼表面で活性なCFTR促進性 $\text{Cl}^-$ の実質的な能力を見出し（21、22）、ドライアイに対する分泌促進戦略としてのCFTRアクチベーターの検討のための合理的根拠を提供する。唯一の臨床的に承認されたCFTRアクチベーターであるVX-770（アイバカフトール）は、CFを引き起こすある種のCFTR変異のチャネルゲーティングを賦活化すると示されているが、野生型CFTRを弱く活性化させるのみである（24、25）。 20

#### 【0443】

ここで、本発明者らは、図1にまとめられた研究戦略で、ドライアイのための潜在的な局所治療として、ハイスループットスクリーニングによって特定された野生型CFTRの新規な低分子アクチベーターを評価し、優先順位を付けた。目標は、臨床開発に進むための適切な効力及び化学的特性を欠く、本発明者らの以前に特定されたCFTRアクチベーター（26）を改善すること、並びにドライアイのマウスモデルにおいて新たに特定されたCFTRアクチベーターの効力を実証することであった。 30

#### 【0444】

材料及び方法。

マウス。CD1の遺伝的背景の野生型（WT）マウス及びCF（ホモ接合性の $\Delta F508$ -CFTR変異）マウスを、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）の動物施設で飼育した。8～12週齢のマウス（25～35g）が使用された。雌のBALB/cマウス（7～8週齢）を、Harlan Laboratory（Livermore, CA、米国）から購入した。動物の手順は、UCSF Institutional Animal Care and Use Committeeによって承認され、ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Researchを順守するものであった。 40

#### 【0445】

短絡電流。野生型ヒトCFTRを安定的に発現するフィッシャーラット甲状腺（FRT）細胞を、短絡電流（ $I_{sc}$ ）の測定のために、Snapwellインサート（Corning Costar, Corning, NY、米国）上で培養した。培養の6～9日後、経上皮の抵抗が、 $>1000\Omega/\text{cm}^2$ になった時に、インサートを、Ussingチ 50

ャンバーシステム (World Precision Instruments、Sarasota、FL、米国) に取り付けた。側底溶液は、130mMのNaCl、2.7mMのKCl、1.5mMの $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、1mMの $\text{CaCl}_2$ 、0.5mMの $\text{MgCl}_2$ 、10mMのグルコース及び10mMのNa-HEPESを含有していた (pH7.3)。頂端溶液において、65mMのNaClは、グルコン酸Naによって置き換えられ、 $\text{CaCl}_2$ は、2mMに増加された。両方の溶液を、空気で通気し、37℃に維持した。側底膜を、250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のアンフォテリシンBで透過処理した (26、27)。ヘミチャンバーは、 $I_{sc}$ を記録するために、Ag/AgCl電極及び3MのKCl寒天橋を介してDVC-1000ポルテージのクランプに接続された。

#### 【0446】

cAMP及び細胞毒性のアッセイ。細胞内cAMP活性は、GloSensor発光アッセイ (Promega Corp.、Madison、WI、米国) を使用して、測定された。pGloSensor cAMPプラスミド (Promega Corp.) で安定的にトランスフェクトされたFRT細胞を、白色の96ウェルマイクロプレート (Corning Costar) において、終夜培養した。次いで、細胞を、PBSで3回洗浄し、100nMのフォルスコリンの不存在及び存在中で、5 $\mu\text{M}$ の試験化合物と共に10分間インキュベートした。細胞毒性のアッセイのために、FRT細胞を、黒色の96ウェルのCostarマイクロプレートウェルにおいて、終夜培養し、100 $\mu\text{M}$ まで (PBSへの最大溶解度) の試験化合物と共に、1時間又は24時間インキュベートした。細胞毒性は、製造者の使用説明書に従って (Invitrogen、Carlsbad、CA、米国)、アラマーブルーアッセイによって測定された。

#### 【0447】

眼表面の電位差の測定。(21)に記載されたように、開回路の経上皮PDは、麻酔されたマウスにおいて、眼表面上での異なる溶液の一連の灌流に対する反応について、連続的に測定された。マウスは、アバチン (2, 2, 2-トリブロモエタノール、125mg/kgで腹腔内、Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA) で麻酔され、深部体温は、加温パッドを使用して、37℃に維持された。眼を、角膜及び結膜とともに上側に向け、クロスアクション鉗子で、眼瞼を縮めることによって露出させた。溶液は、等浸透 (320 $\pm$ 10mOsm; 参照文献21に提供された組成) であり、プロスタグランジンによるCFTR活性化を防止するために、10 $\mu\text{M}$ のインドメタシンを含有していた。眼表面は、マルチリザーバー重力ピンチバルブシステム (ALA Scientific、Westbury、NY、米国) 及び可変流量蠕動ポンプ (中流量モデル; Fisher Scientific、Fair Lawn、NJ、米国) を使用して、プラスチックチューブを通して6mL/分で灌流された。プローブカテーテルを、マイクロポジショナーを使用して、角膜の1mm上に固定し、吸引カニューレを、眼窩から3mmの適切な位置に置いた。測定電極は、灌流カテーテルと接触させて、高インピーダンス電圧計 (IsoMillivolt Meter; WPI) に接続された。参照電極は、等浸透食塩水で満たされた翼状の21ゲージ針を介して接地され、腹部に皮下挿入された。測定電極及び参照電極は、3MのKCl寒天橋を有するAg/AgClで構成されていた。

#### 【0448】

涙液分泌。無刺激の涙液の生成を測定するために、フェノールレッド糸 (Zone-Quick、Oasis Medical、Glendora、CA、米国) を、jewellers鉗子を使用して、イソフルオランで麻酔されたマウスの外眼角に、10秒間置いた。涙液量は、解剖顕微鏡下で可視化されるように、湿った糸の長さとして、測定された。連続的な測定を使用して、2 $\mu\text{L}$ 滴の化合物の製剤 (0.5%のポリソルベート及び0.5%のDMSOを含有するPBS中に、50~100 $\mu\text{M}$ の化合物) の適用後、ビヒクルと比較して、化合物の薬力学を評価した。

#### 【0449】

リサミングリーン染色。角膜上皮破壊を評価するために、5 $\mu\text{L}$ のリサミングリーン (

10

20

30

40

50

LG) 色素 (1%) を、イソフルオランで麻酔されたマウスの眼表面に適用した。眼の写真を、Olympus Zoom Stereo顕微鏡 (Olympus, Center Valley, PA、米国) に適合するNikonデジタルカメラを使用して撮影した。それぞれの角膜の四半部は、盲検の訓練された観察者1名によって、3ポイントのスケールでスコア化され、それぞれの四半部における染色の程度を、0、染色なし；1、散発性 (全表面の<25%を含む。) の染色；グレード2、散在性の点状染色 (25~75%)；及びグレード3、合体した点状染色 (75%以上) に分類した。総合グレードは、4つの四半部のすべてからのスコアの合計として、0~12の範囲で、報告された。

#### 【0450】

薬物動態及び組織分布。眼前方のマウスの涙液膜におけるCFTRアクチベーターの滞留時間を決定するために、化合物は、単一用量の眼の送達後に、液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) のために回収された。3回の眼の洗浄液 (それぞれ3µLのPBS) は、手での眼瞼のまばたき後に、5µLのマイクロキャピラリーチューブ (Drummond Scientific Co., Broomhall, PA、米国) で、側面及び内側の眼角から、回収された (9)。プールされた洗浄液は、0.1%のギ酸を含有するアセトニトリル/水 (1:1) で希釈し、Waters 2695 HPLC溶媒送達システム及び正の電ロスプレーイオン化を有するWaters Micromass ZQ質量分析計に接続されたXterra MS C18カラム (2.1mm×100mm、粒子径3.5µm) を使用して、LC/MSによって、分析された。

#### 【0451】

全身の組織への化合物の蓄積を研究するために、マウスの血液、脳、腎臓及び肝臓を、毎日3回の14日間の局所投与 (0.1nmol、2µL、50µM) の後に分析した。血液試料を、左心室から、K3 EDTAミニチューブ (Greiner, Kremsmunster, オーストリア) に収集し、遠心分離した (28)。上清を、同体積の酢酸エチルで抽出し、抽出物を、空気流で乾燥した。処置マウス及び対照マウスから臓器を取り出し、続いて、ヘパリン化PBS (10単位/mL) で心室灌流し、重量を測定し、酢酸及び水 (100µL/g組織) と混合し、ホモジナイズした (29)。酢酸エチル (10mL/g組織) を添加し、試料をボルテックスし、遠心分離し (3000rpmで15分間)、酢酸エチルを含有する上清を蒸発させた。次いで、血清の有機抽出物から得られた残渣及び臓器のホモジネートを、復元し、上記に記載のようにして、LC/MSによって分析した。

#### 【0452】

涙腺切除によってもたらされたドライアイのマウスモデル。水分欠如性ドライアイの涙腺切除 (LGE) モデルは、報告された方法 (30) を適合させた。眼窩外の涙腺を、野生型の雌BALB/cマウス (7~8週齢) のそれぞれの側で、3mmの直線の皮膚切開によって、露出させた。涙管を焼灼し、腺全体を、顔面の血管及び神経を避けて、両側で除去した。切開部は、それぞれ、6-0のシルクの縫合糸で、一方を中断して、閉じた。眼窩の涙腺組織は、機能を維持していた。LGEの1日以内に、神経栄養性角膜潰瘍から特定された、角膜の感覚が減少した眼 (研究されたマウスの<5%) は、除かれた。マウスは、ランダム化されて、CFTR<sub>act</sub>-K089 (0.1nmol) 又はビヒクルのいずれかの処置 (両眼) を受けた。マウスは、毎日3回 (8AM、2PM及び8PM)、LGE後の1日目から開始して2週間、処置された。涙液分泌及びLG染色を、LGEの4日後、10日後及び14日後の初回投与の直前、及び1時間後に行った。

#### 【0453】

統計学。データは、平均±平均の標準誤差 (SEM) として表される。2つの平均の間を直接比較するために、両側スチューデントのt検定が使用された。ドライアイの予防研究における涙液分泌及びLGスコアの長期的測定のために、線形混合効果回帰が使用され、同じ動物の同じ眼及び両方の眼に対して得られた測定の非独立性を調整する。解析は、パッケージlme4及びrobustlmmを使用して、Mac用R v. 3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vie

10

20

30

40

50

nna、オーストリア)で行った。

#### 【0454】

結果。

低分子CFTRアクチベーターの特性評価。10  $\mu$ Mでの120,000個の化合物の細胞ベースの機能的ハイスループット選別は、CFTRの最大活性化の>95%をもたらした野生型CFTRの低分子アクチベーターの20個の化学クラスを特定した。選別は、96ウェルの形式で、ヒト野生型CFTR及び細胞質性YFPハロゲン化物センサーを共発現するFRT上皮細胞で行われた(26、31、32)。二次スクリーニングは、最大下のフォルスコリン(50 nM)で前処置されたCFTRを発現するFRT細胞における $I_{sc}$ 測定を含んでいた。8個の化合物クラスからの21個の化合物は、1  $\mu$ Mで $I_{sc}$ の大幅な増加をもたらした(最大電流の>75%が20  $\mu$ Mのフォルスコリンによってもたらされた)。それぞれの化合物についての $EC_{50}$ 及び $V_{max}$ 値の概要は、図7に提示される。

10

#### 【0455】

4個の最も活性な化合物のクラスからのアクチベーターの構造を、 $I_{sc}$ の測定からの対応する濃度依存性データと併せて、図2Aに示す。それぞれの化合物は、高濃度のフォルスコリンが $I_{sc}$ をほとんど増加させなかったもので、完全にCFTRを活性化し、 $I_{sc}$ の増加は、CFTR阻害剤であるCFTR<sub>inh</sub>-172によって、完全に阻害された。 $EC_{50}$ 値は、20~350 nMの範囲であった(図2B)。VX-770は、野生型CFTRに対して、比較的弱い活性を示した(図2C)。CFTR<sub>act</sub>-K032及びCFTR<sub>act</sub>-K089は、低い効力を有し、劣ったCFTR活性化を示した(約50%の $V_{max}$ )。

20

#### 【0456】

細胞内cAMPの上昇を引き起こさずに、CFTRを直接標的とする化合物が、潜在的なオフターゲット効果を最小化するために、探索された(図2D)。おそらく、ホスホジエステラーゼの阻害によって、細胞内cAMPの上昇をもたらす化合物(クラスO、Q及びR)は、さらなる検討から除外された。cAMPを増加させない、クラスB、J及びKからのナノモル効力のある化合物は、生存マウスにおけるさらなる特性評価のために選択された。

#### 【0457】

CFTRアクチベーターは、眼表面の塩化物及びインビボの流体分泌を増加させる。図3Aに表されるように、本発明者らの研究室で開発された開回路の電位差(PD)法を使用して、インビボで、眼表面での化合物の活性を評価した(21)。Cl<sup>-</sup>チャネルの機能は、経上皮のCl<sup>-</sup>勾配が課されて、様々なチャネルのアゴニスト及び/又は阻害剤を含有する一連の溶液で、眼表面を連続的に灌流する間にPDを測定することによって、定量化された。眼表面を、最初に、等浸透圧食塩水で灌流して、ベースラインPDを記録した。次いで、アミロリドを灌流液に添加し、続いて、Cl<sup>-</sup>と非透過性アニオンであるグルコン酸塩の低いCl<sup>-</sup>溶液に交換した。これらの手技は、CFTRアクチベーターの候補の添加に対して反応するCFTR活性化の直接可視化を可能にする。

30

#### 【0458】

図3Bは、CFTR<sub>act</sub>-B074、CFTR<sub>act</sub>-J027及びCFTR<sub>act</sub>-K089への曝露後の大きな過分極を示し、過分極は、フォルスコリンによって比較的小さく増加され、CFTR<sub>inh</sub>-172によって元に戻った。比較すると、VX-770は、眼表面のPDの非常に僅かな変化をもたらした(図3C)。図3Dは、図7において報告された追加の化合物についてのデータと共に、表示されたアクチベーターについてのPDデータをまとめたものである。機能性CFTRが欠損したCFマウスにおいて行われた対照の研究は、CFTR<sub>act</sub>-K032について示された代表的な曲線とともに、それぞれの試験化合物の添加後に、PDの変化がないことを示した(図3E)。

40

#### 【0459】

CFTRアクチベーターは、次に、マウスにおいて増大した涙液の生成におけるそれら

50

の効力について試験された。一次実験は、化合物の溶解性及び作用の持続時間を増加させた標準的な眼科製剤（0.5%ポリソルベート）を特定した。単回の局所投与の後、間接的なCFTRアクチベーターである、コレラ毒素、フォルスコリン及び3-イソブチル-1-メチルキサンチン（IBMX）は、30分で、涙液の基礎分泌を実質的に増加させたが、これらの効果は、一過性で、2時間後に検出不能であった（図4A）。しかしながら、ここで特定された直接的なCFTRアクチベーターである、CFTR<sub>act</sub>-B074、CFTR<sub>act</sub>-J027及びCFTR<sub>act</sub>-K089は、少なくとも4時間、約2倍まで涙液分泌を増加させた。VX-770は、わずかな涙液分泌をもたらした（図4B）。反復局所投与（毎日3回、2週間まで）は、タキフィラキシーなしに、持続的な涙液の過分泌をもたらした（図4C）。CFTRアクチベーターは、CFマウスにおいて涙液分泌を増加させず、選択的なCFTR標的化を実証した（図4D）。

10

#### 【0460】

毒性及び薬物動態。涙液の収集方法を、滴下後6時間まで、眼表面からテトラメチルローダミン デキストラン（3kDa）の再現可能な回収を実証することによって検証した。眼表面でのCFTR<sub>act</sub>-K089の薬物動態は、回収された涙液の洗浄液のLC/MSによって決定された。0.1nmolのCFTR<sub>act</sub>-K089（2μL、50μM）の眼表面への滴下後、 $7.9 \pm 2.4$  pmol及び $0.011 \pm 0.004$  pmolが、それぞれ、5分及び6時間で回収された（図5A）。50%のCFTR活性化に必要なCFTR<sub>act</sub>-K089の量（EC<sub>50</sub>約250nM）は、破線の上に位置し、マウスにおいて報告された正常な涙液量の最高及び最低から計算された濃度を反映している（33、34）。涙液から回収されたCFTR<sub>act</sub>-K089の量は、少なくとも6時間の治療レベルを予測する。CFTR<sub>act</sub>-J027の涙液の薬物動態は、LC/MSの感度が、この化合物については低かったので、測定することができなかった。

20

#### 【0461】

1日あたり3回の2週間の投与後、CFTR<sub>act</sub>-K089及びCFTR<sub>act</sub>-J027の量は、マウスの、血液、脳、肝臓及び腎臓における検出限界（それぞれ、約10fmol及び約700fmol）を下回り、非常に僅かな全身の蓄積を示した。長期処置されたマウスは、結膜充血、前房炎症及び水晶体の透明性についての細隙灯の評価によって評価されたように、眼の毒性の兆候を示さなかった。LG染色は、角膜又は結膜の上皮破壊を示さなかった（図5B）。化合物はまた、100μMまでの濃度で、細胞培養において、感知できるインビトロ細胞毒性をもたらさなかった。

30

#### 【0462】

CFTRアクチベーターは、マウスの涙腺切除におけるドライアイを防止する。その好適な涙液膜の薬物動態に基づいて、CFTR<sub>act</sub>-K089は、LGEによってもたらされる水分欠如性ドライアイのマウスモデルにおける試験のために選択された。BALB/cマウスにおける眼窩外のLGE後、CFTR<sub>act</sub>-K089処置マウス（0.1nmol、毎日3回投与）は、基礎涙液量を維持したのに対して、ビヒクル処置マウスの涙液量は、すべての後に続く時点（図6A）、及び少なくとも30日間、著しく減少した。C57/b16マウスにおいて報告されたものと同様に（30）、ビヒクル処置BALB/cマウスの涙液の減少は、図を用いて（図6B上）、定量的に（図6C）示された、0日目から14日目までの進行性の上皮破壊と関連していた。CFTR<sub>act</sub>-K089は、LGEマウスにおいて涙液分泌を回復させただけでなく、すべての時点で、眼表面の上皮破壊を顕著に防止した（図6B）。ビヒクルで処置された眼は、散在性の進行性の角膜上皮症が発生したのに対して（14日目までに $7.3 \pm 0.6$ のLGスコアの増加）、CFTR<sub>act</sub>-K089で処置された眼は、すべての時点で、非常に僅かなLG染色を有していた（LGスコアの変化は $-0.6 \pm 0.6$ ）。

40

#### 【0463】

考察。

この研究の目標は、ドライアイの治療のためのCFTR低分子アクチベーターの潜在的な有用性を検討することであった。いくつかの以前の開発が失敗した後、ドライアイは、

50

依然として眼の疾患におけるアンメットニーズとなっている。ドライアイ障害において、涙液膜の高浸透圧は、炎症誘発性シグナル伝達、サイトカイン及びメタロプロテイナーゼの分泌並びに角膜上皮細胞の完全性の破壊を刺激する（35～38）。涙液膜の高浸透圧を最小化することによって、CFTR活性化は、これらの下流の眼表面の変化を防止すると予測される。

#### 【0464】

本発明者らは、上流のcAMPシグナル伝達よりはむしろ直接的なCFTR活性化に関わる機構によって、眼表面を通過する持続的なCl<sup>-</sup>が推進する水性流体分泌物をもたらす低分子CFTRアクチベーターを、ハイスループットスクリーニングによって特定した。CFTRを直接的に活性化する化合物を選択するための論理的根拠は、潜在的なオフターゲット効果である全身性のcAMP刺激を最小化すること、及びシグナル伝達受容体を標的とする化合物に対するタキフィラキシーの可能性を低減することであった。これらの化合物は、インビトロで、ヒトCFTRの活性化に対する低ナノモルのEC<sub>50</sub>を有し、より高濃度で完全な活性化をもたらした。大きなCFTR依存性のPDの過分極及び涙液の過分泌が、マウスにおいて実証された。マウス及びヒトにおいて化合物の活性が大きい

10

#### 【0465】

本発明者らは、CFTR<sub>act</sub>-K089が、涙腺の機能不全の実験マウスモデルにおいて、涙液分泌を回復させ、上皮破壊を防止することを見出した。CFTRアクチベーターは、無傷の角膜上皮及び結膜上皮を通過する流体の輸送を刺激することによって、原発性シェーグレン症候群のような涙腺の障害のために特に適切であり得る。CFTRアクチベーターは、涙腺におけるCFTRの発現及び機能に対する間接的な効果も有するが、おそらく、眼表面で、主要な分泌促進効果を発揮する（39～42）。局所送達後の涙腺組織への化合物の非常に僅かな浸透、及び涙腺の機能不全のモデルにおいて実証された化合物の効力から、ここでの研究においては、涙腺分泌が直接刺激される可能性は低い。眼表面は角膜と比較して表面積がより大きいので、眼表面では、結膜はおそらく多量の涙液分泌に寄与する（43）。

20

#### 【0466】

異なる眼表面のイオンチャネルを標的とする代替の分泌促進治療が検討されている。FDAによって承認された唯一のCFTRアクチベーターであるVX-770は、ある種のCFTR変異のチャネルゲーティングを治すことによって、CFを治療するための「賦活剤」として開発された（44）。しかしながら、VX-770は、細胞培養及びインビボのマウスにおいて、野生型CFTRに対して示した活性は比較的小さかった。VX-770の長期適用はまた、CFTRの機能発現を減少させ得（24）、白内障を引き起こし得（幼若ラットにおいて見られた；参照文献42）、これは、CFTRが水晶体で発現していないので、オフターゲット効果の可能性がある。

30

#### 【0467】

CFTR<sub>act</sub>-K089及びCFTR<sub>act</sub>-J027は、好適な薬力学を示し、標準的な眼科用製剤で、毎日数回、局所的に、好都合に投与することができる。

#### 【0468】

結論として、理論に縛られることを望まないが、水欠乏性ドライアイ疾患の臨床的に関連するマウスモデルにおけるCFTR<sub>act</sub>-K089の効力は、涙液の基礎分泌を回復させ、眼表面の症状を防止するための局所的な分泌促進CFTRアクチベーター治療のための原理の証明を提供する。免疫抑制的手法と比較して、CFTR活性化は、ドライアイの発病における初期現象に対処するという利点を有する。したがって、本発明者らのデータは、ファーストインクラスのドライアイ治療として、CFTRアクチベーターの開発の可能性を支持する。

40

#### 【0469】

## 【表 3】

## 参考文献(実施例5)

- [1]. The definition and definition of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007 (DEWS) (2007). *Ocul. Surf.* 5, 65-204; [2]. Schaumberg, D.A., Dana, R., Buring, J.E., and Sullivan, D.A. (2009). Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch. Ophthalmol.* 127, 763-768; [3]. Schaumberg, D.A., Sullivan, D.A., Buring, J.E., and Dana, M.R. (2003). Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am. J. Ophthalmol.* 136, 318-326; [4]. Yu, J., Asche, C.V., and Fairchild, C.J. (2011). The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 30, 379-387; [5]. Alves, M., Foseca, E.C., Alves, M.F., Malki, L.T., Arruda, G.V., Reinach, P.S., and Rocha, E.M. (2013). Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul. Surf.* 11, 181-192; [6]. Sheppard, J.D., Torkildsen, G.L., Lonsdale, J.D., D'Ambrosio Jr., F.A., McLaurin, E.B., Eiferman, R.A., Kennedy, K.S. and Semba, C.P.; OPUS-1 Study Group (2014). Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology* 121, 475-483; [7]. Asbell P.A., and Spiegel S. (2010). Ophthalmologist perceptions regarding treatment of moderate-to-severe

10

20

dry eye: results of a physician survey. *Eye Contact Lens* 36, 33-38; [8]. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007 (DEWS) (2007). *Ocul. Surf.* 5, 65-204; [9]. Thelin, W.R., Johnson, M.R., Hirsh, A.J., Kublin, C.L. and Zoukhri, D.J. (2012). Effect of topically applied epithelial sodium channel inhibitors on tear production in normal mice and in mice with induced aqueous tear deficiency. *Ocul. Pharmacol. Ther.* 28, 433-438; [10]. Nichols, K.K., Yerxa, B. and Kellerman, D.J. (2004). Diquafosol tetrasodium: a novel dry eye therapy. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 47-54; [11]. Koh, S., Ikeda, C., Takai, Y., Watanabe, H., Maeda, N., and Nishida, K. (2013). Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn. J. Ophthalmol.* 57, 440-446; [12]. Takamura, E., Tsubota, K., Watanabe, H., and Ohashi, Y.; Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3 Study Group (2012). A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br. J. Ophthalmol.* 96, 1310-1315; [13]. Tauber, J., Davitt, W.F., Bokosky, J.E., Nichols, K.K., Yerxa, B.R., Schaberg, A.E., LaVange, L.M., Mills-Wilson, M.C., and Kellerman, D.J. (2004). Double-masked placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 23, 784-792; [14]. Al-Nakkash, L., and Reinach, P.S. (2001). Activation of a CFTR-mediated chloride current in a rabbit corneal epithelial cell line. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 2353-2370; [15]. Shiue, M.H., Gukasyan, H.J., Kim, K.J., Loo, D.D., and Lee, V.H (2002). Characterization of cyclic AMP-regulated chloride conductance in the pigmented rabbit conjunctival epithelial cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 533-540; [16]. Turner, H.C., Bernstein, A., and Candia, O.A. (2002). Presence of CFTR in the conjunctival epithelium. *Curr. Eye Res.* 24, 182-187; [17]. Ansari, E.A., Sahni, K., Etherington, C., Morton, A., Conway, S.P., Moya, E., and Littlewood, J.M. (1999). Ocular signs and symptoms and vitamin A status in patients with cystic fibrosis treated with daily vitamin A supplements. *Br. J. Ophthalmol.* 83, 688-691; [18]. Botelho, S.Y., Goldstein, A.M., and Rosenlund, M.L. (1973). Tear sodium, potassium, chloride, and calcium at various flow rates: children with cystic fibrosis and unaffected siblings with and without corneal staining. *J. Pediatr.* 83, 601-606; [19]. Morkeberg, J.C., Edmund, C., Prause, J.U., Lanng, S., Koch, C., and Michaelsen, K.F. (1995). Ocular findings in cystic fibrosis patients receiving vitamin A supplementation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 233, 709-713; [20]. Mrugacz, M., Kaczmarek, M., Bakunowicz-Lazarczyk, A., Zelazowska, B., Wysocka, J., and Minarowska, A. (2006). IL-8 and IFN-gamma in tear fluid of patients with cystic fibrosis. *J. Interferon Cytokine Res.* 26, 71-75; [21]. Levin, M.H. and Verkman, A.S. (2005). CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in living mice measured by potential differences. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 1428-1434; [22]. Levin, M.H., Kim, J.K., Hu, J., and Verkman A.S.

10

20

30

40

(2006). Potential difference measurements of ocular surface Na<sup>+</sup> absorption analyzed using an electrokinetic model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 306-316; [23]. Yu, D., Thelin, W.R., Rogers, T.D., Stutts, M.J., Randell, S.H., Grubb, B.R., and Boucher, R.C. (2012). Regional differences in rat conjunctival ion transport activities. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 303, C767-780; [24]. Cholon, D.M., Quinney, N.L., Fulcher, M.L., Esther Jr., C.R., Das, J., Dokholyan, N.V., Randell, S.H., Boucher, R.C., and Gentzsch, M. (2014). Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of  $\Delta F508$  CFTR in cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 6, 246-296; [25]. Ramsey, B.W., Davies, J., McElvaney, N.G., Tullis, E., Bell, S.C., Dřevínek, P., Griese, M., McKone, E.F., Wainwright, C.E., Konstan, M.W., Moss, R., Ratjen, F., Sermet-Gaudelus, I., Rowe, S.M., Dong, Q., Rodriguez, S., Yen, K., Ordoñez, C., and Elborn, J.S.; VX08-770-102 Study Group (2011). A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N. Engl. J. Med.* 365, 1663-1672; [26]. Ma, T., Vetrivel, L., Yang, H., Pedemonte, N., Zegarra-Moran, O., Galiotta, L.J., and Verkman, A.S. (2002). High-affinity activators of CFTR chloride conductance identified by high-throughput screening. *J. Biol. Chem.* 277, 37235-37241; [27]. Galiotta, L.J., Springsteel, M.F., Eda, M., Niedzinski, E.J., By, K., Haddadin, M.J., Kurth, M.J., Nantz, M.H., and Verkman, A.S. (2001). Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolizinium lead compounds. *J. Biol. Chem.* 276, 19723-19728; [28]. Esteva-Font, C., Cil, O., Phuan, P.W., Tao, S., Lee, S., Anderson, M.O., and Verkman, A.S. (2014) Diuresis and reduced urinary osmolality in rats produced by small-molecule UT-A-selective urea transport inhibitors. *FASEB J.* 28, 3878-3890; [29]. Yao C, Anderson, M.O., Zhang J., Yang B., Phuan P.W., and Verkman, A.S. (2012) Triazolothienopyrimidine inhibitors of urea transporter UT-B reduce urine concentration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 1210-1220; [30]. Stevenson, W., Chen, Y., Lee, S.M., Lee, H.S., Hua, J., Dohlman, T., Shiang, T., and Dana, R. (2014). Extraorbital lacrimal gland excision: a reproducible model of severe aqueous tear-deficient dry eye disease. *Cornea* 33, 1336-1341; [31]. Galiotta, L.J., Haggie, P.M., and Verkman, A.S. (2001). Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. *FEBS Lett.* 499, 220-224; [32]. Galiotta, L.V., Jayaraman, S., and Verkman, A.S. (2001). Cell-based assay for high-throughput quantitative screening of CFTR chloride transport agonists. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 281, C1734-1742; [33]. Sullivan, D.A., Krenzer, K.L., Sullivan, B.D., Tolls, D.B., Toda, I., and Dana, M.R. (1999). Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 1261-1265; [34]. Villareal, A.L., Farley, W., and Pflugfelder, S.C. (2006). Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. *Eye Contact Lens* 32, 272-276; [35]. Lemp, M.A., Bron, A., Baudouin, C., Benítez Del Castillo, J., Geffen, D., Tauber, J., Foulks, G., Pepose, J. and Sullivan, B.D. (2011).

10

20

30

40

Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am. J. Ophthalmol.* 151, 792-798; [36]. Luo, L., Li, D.Q., Corrales, R.M., and Pflugfelder, S.C. (2005). Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 31, 186-193; [37]. Liu, H., Begley, C., Chen, M., Bradley, A., Bonanno, J., McNamara, N., Nelson, J., and Simpson, T. (2009). A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 3671-3679; [38]. Gilbard, J.P., Carter, J., Sang, D., Refojo, M., Hanninen, L. and Kenyon, K.R. (1984). Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 91, 1205-1212; [39]. Rosemary, R., Evans, M., Cuthbert, A., MacVinish, J. L., Foster, D., Anderson, J., and Colledge, W.H. (1993). *Nature Genetics* 4, 35-41; [40]. Lu, M. and Ding, C. (2012). CFTR-mediated Cl(-) transport in the acinar and duct cells of rabbit lacrimal gland. *Curr. Eye Res.* 37, 671-677; [41]. Nandoskar, P., Wang, Y., Wei, R., Liu, Y., Zhao, P., Lu, M., Huang, J., Thomas, P., Trousdale, M., and Ding, C. (2012). Changes of chloride channels in the lacrimal glands of a rabbit model of Sjögren syndrome. *Cornea* 31, 273-279; [42]. Kalydeco [Product Monograph] Laval, Quebec: Vertex Pharmaceuticals (Canada) Inc.; 2012; [43]. Watsky, M.A., Jablonski, M., and Edelhauser, H.F. (1988). Comparison of conjunctival and corneal surface area in rabbit and human. *Curr. Eye Res.* 7, 483-486; [44]. Van Goor, F., Hadida, S., and Grootenhuys, P.D.J. (2008). Pharmacological rescue of mutant CFTR function for the treatment of cystic fibrosis. *Top. Med. Chem.* 3, 91-120; [45]. Wolosin, J.M., and Candia, O.A. (1987). Cl- secretagogues increase basolateral K<sup>+</sup> conductance of frog corneal epithelium. *Am. J. Physiol.* 253, C555-560; [46]. Kompella, U.B., Kim, K.J., and Lee, V.H. (1993). Active chloride transport in the pigmented rabbit conjunctiva. *Curr. Eye Res.* 12, 1041-1048; [47]. Turner, H.C., Alvarez, L.J., and Candia, O.A. (2000). Cyclic AMP-dependent stimulation of basolateral K(+)conductance in the rabbit conjunctival epithelium. *Exp. Eye Res.* 70, 295-305.

10

20

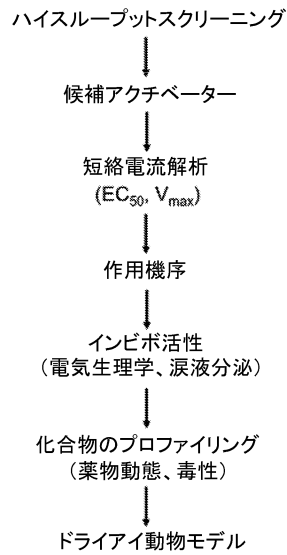
30

#### 【 0 4 7 0 】

本明細書に記載されている実施例及び実施形態は、例示目的に過ぎないこと、並びにこれらを踏まえた様々な修正又は変更が当業者に示唆され、本出願の趣旨及び範囲内、並びに添付の特許請求の範囲内に包含されるべきことが理解される。本明細書において引用されている刊行物、特許及び特許出願はすべて、すべての目的のために、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

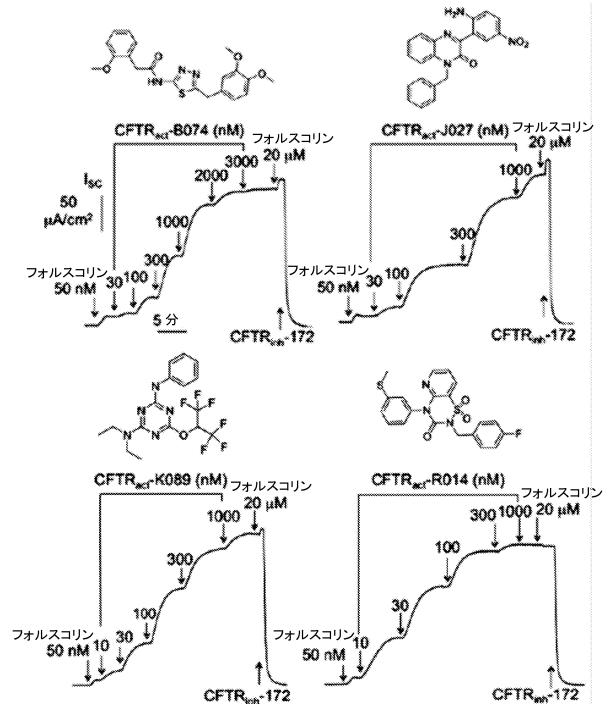
【図 1】

FIG. 1



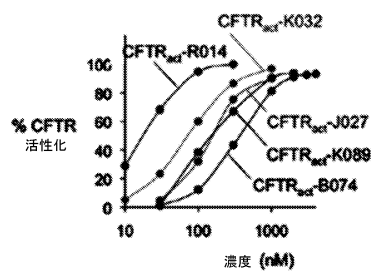
【図 2 A】

FIG. 2A



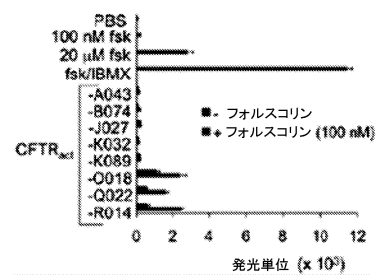
【図 2 B】

FIG. 2B



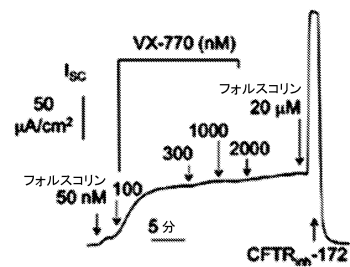
【図 2 D】

FIG. 2D



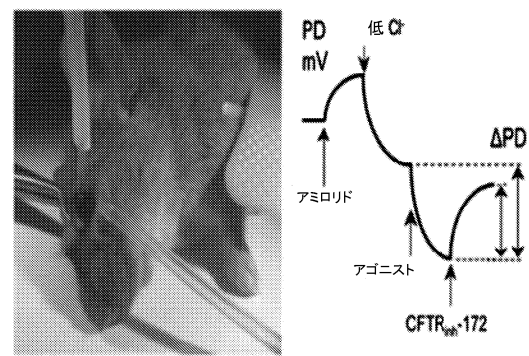
【図 2 C】

FIG. 2C



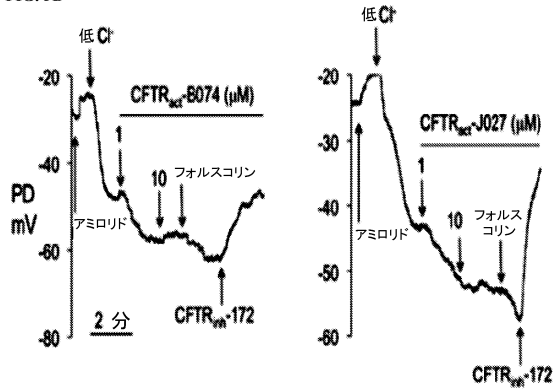
【図 3 A】

FIG. 3A



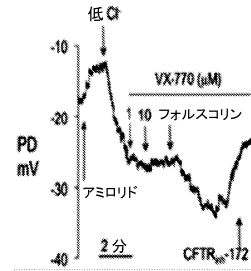
【図 3 B】

FIG. 3B



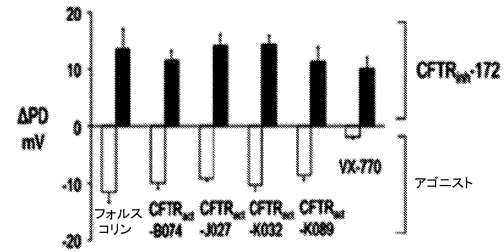
【図 3 C】

FIG. 3C



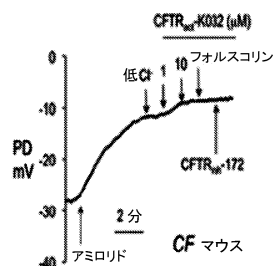
【図 3 D】

FIG. 3D



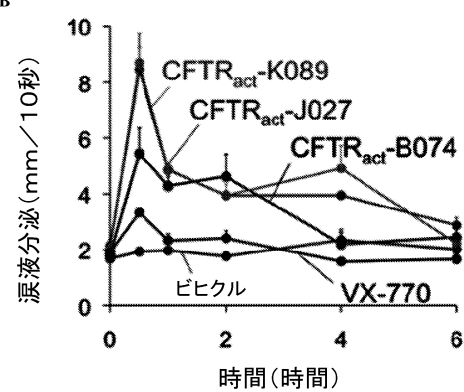
【図 3 E】

FIG. 3E



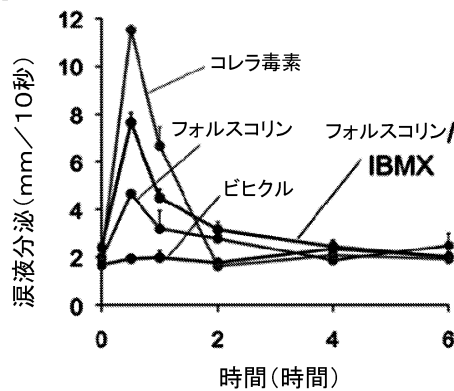
【図 4 B】

FIG. 4B



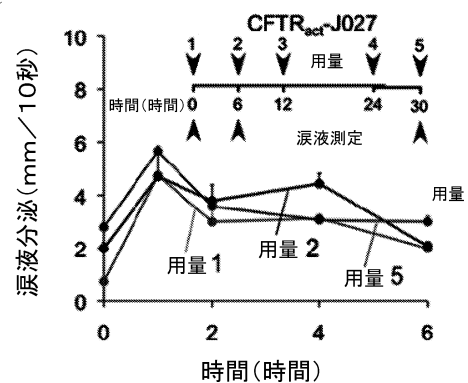
【図 4 A】

FIG. 4A



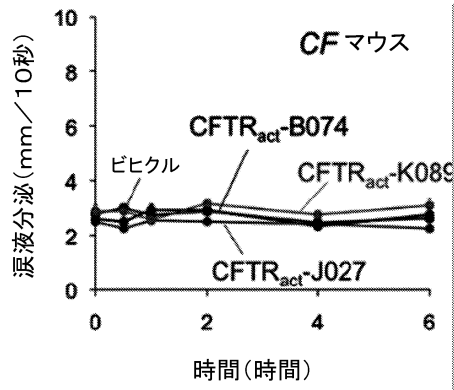
【図 4 C】

FIG. 4C



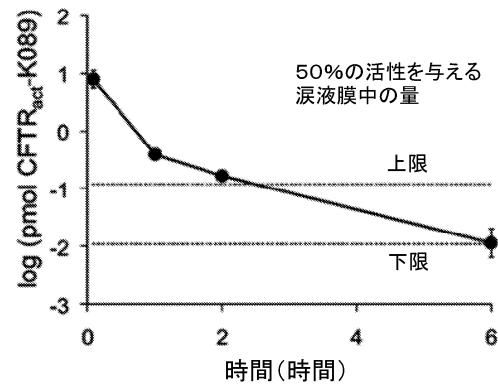
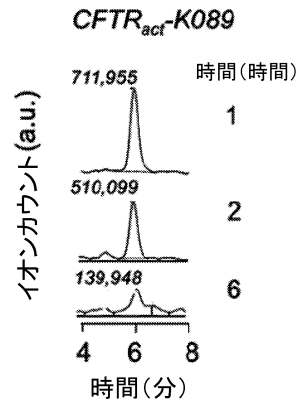
【図 4 D】

FIG. 4D



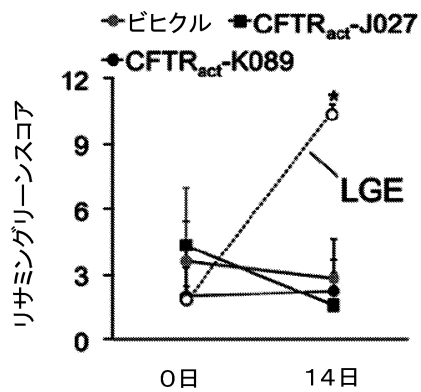
【図 5 A】

FIG. 5A



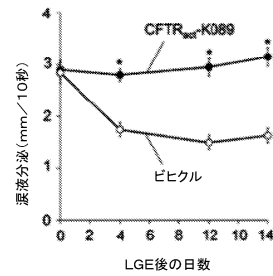
【図 5 B】

FIG. 5B



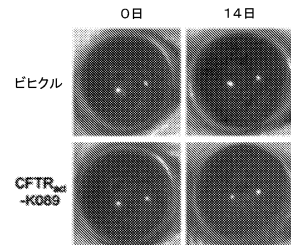
【図 6 A】

FIG. 6A



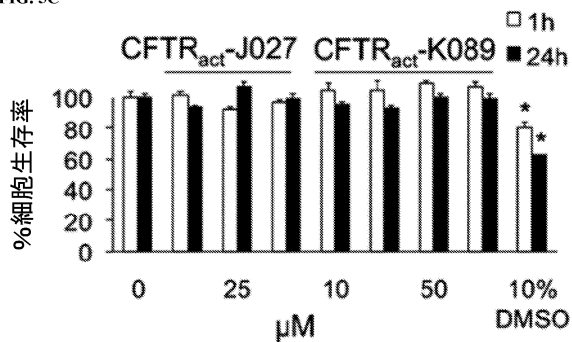
【図 6 B】

FIG. 6B



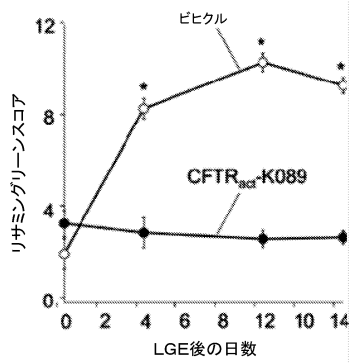
【図 5 C】

FIG. 5C



【図 6 C】

FIG. 6C



【図 7 - 1】

FIG. 7

| 化合物                       | 構造 | EC50 (nM) | Vmax | ΔPD (mV)    |
|---------------------------|----|-----------|------|-------------|
| CFTR <sub>act</sub> -A043 |    | 332       | 89%  | -8.6 ± 0.49 |
| CFTR <sub>act</sub> -B018 |    | 685       | 86%  | -2.5 ± 0.43 |
| CFTR <sub>act</sub> -B074 |    | 340       | 93%  | -9.9 ± 0.99 |
| CFTR <sub>act</sub> -B089 |    | 377       | 91%  | -3.4 ± 0.53 |
| CFTR <sub>act</sub> -B156 |    | 571       | 93%  | -3.1 ± 1.1  |
| CFTR <sub>act</sub> -E053 |    | 385       | 94%  | -4.1 ± 1.0  |
| CFTR <sub>act</sub> -J027 |    | 138       | 90%  | -9.1 ± 0.39 |

【図 7 - 2】

FIG. 7 (続き)

| 化合物                       | 構造 | EC50 (nM) | Vmax | ΔPD (mV)    |
|---------------------------|----|-----------|------|-------------|
| CFTR <sub>act</sub> -K032 |    | 70        | 97%  | -10 ± 1.1   |
| CFTR <sub>act</sub> -K089 |    | 251       | 93%  | -8.5 ± 0.81 |
| CFTR <sub>act</sub> -O018 |    | 752       | 93%  | -5.7 ± 1.8  |
| CFTR <sub>act</sub> -O037 |    | 513       | 82%  |             |
| CFTR <sub>act</sub> -Q022 |    | 802       | 90%  |             |
| CFTR <sub>act</sub> -Q86  |    | 640       | 93%  |             |

【図 7 - 3】

FIG. 7 (続き)

| 化合物                       | 構造 | EC50 (nM) | Vmax | ΔPD (mV)   |
|---------------------------|----|-----------|------|------------|
| CFTR <sub>act</sub> -R014 |    | 21        | 100% | -14 ± 0.42 |
| CFTR <sub>act</sub> -R053 |    | 399       | 98%  |            |
| CFTR <sub>act</sub> -R088 |    | 379       | 95%  |            |
| CFTR <sub>act</sub> -R101 |    | 174       | 94%  |            |
| CFTR <sub>act</sub> -R103 |    | 126       | 100% |            |
| CFTR <sub>act</sub> -R142 |    | 31        | 100% |            |
| CFTR <sub>act</sub> -R176 |    | 36        | 100% |            |

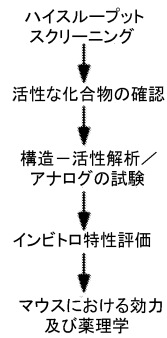
【図 7 - 4】

FIG. 7 (続き)

| 化合物                       | 構造 | EC50 (nM) | Vmax | ΔPD (mV)    |
|---------------------------|----|-----------|------|-------------|
| CFTR <sup>act</sup> -R185 |    | 35        | 94%  |             |
| ref. 26                   |    | 2000      | 65%  | -2.5 ± 0.38 |
| ref. 26                   |    | 400       | 49%  | -7.4 ± 0.90 |
| VX-770                    |    | 変動        | 39%  | -1.8 ± 0.29 |

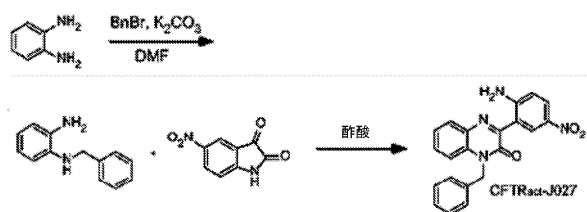
【図 8 A】

FIG. 8A



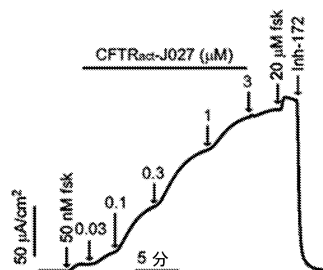
【図 8 D】

FIG. 8D



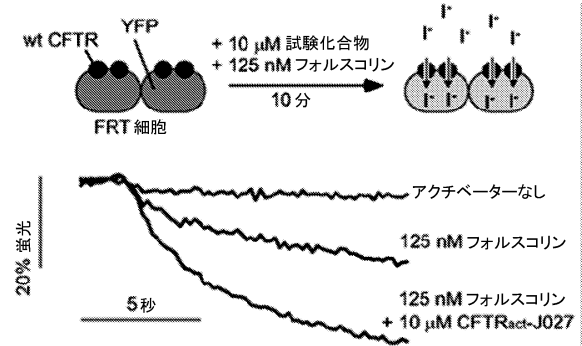
【図 9 A】

FIG. 9A



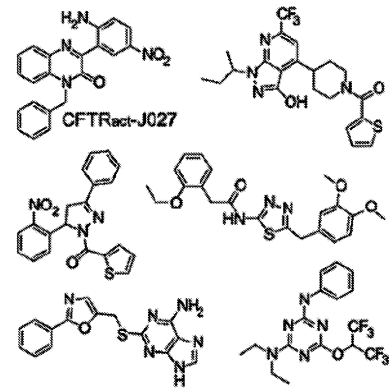
【図 8 B】

FIG. 8B



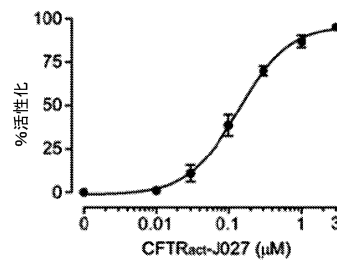
【図 8 C】

FIG. 8C



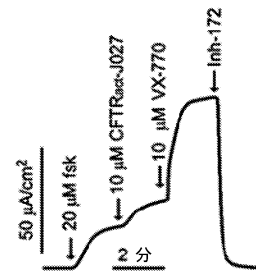
【図 9 B】

FIG. 9B



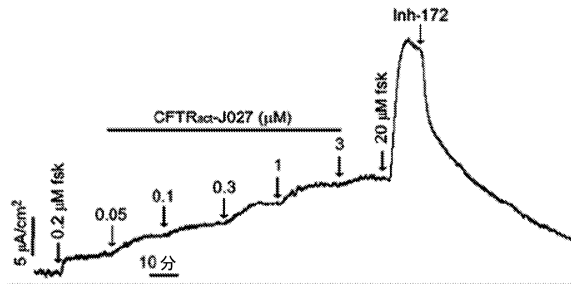
【図 9 C】

FIG. 9C



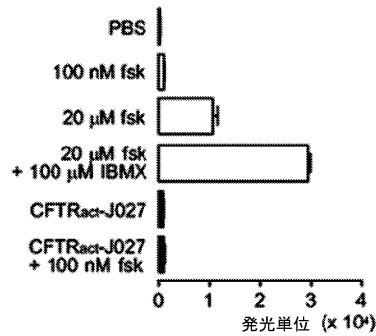
【図 9 D】

FIG. 9D



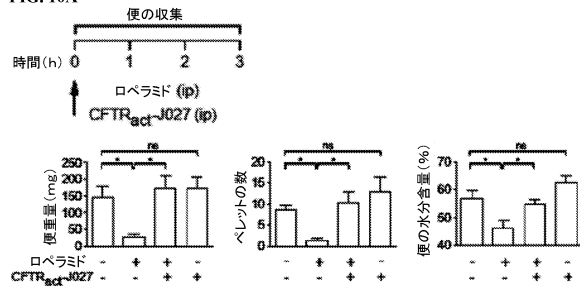
【図 9 E】

FIG. 9E



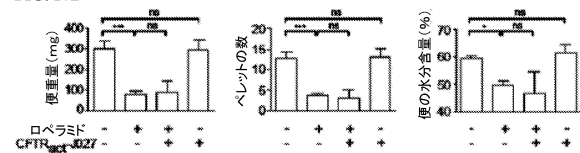
【図 10 A】

FIG. 10A



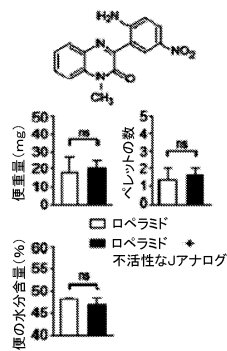
【図 10 B】

FIG. 10B



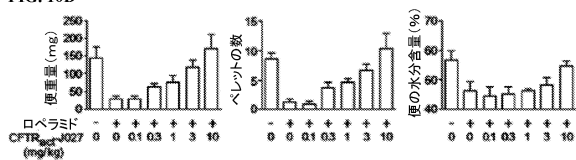
【図 10 C】

FIG. 10C



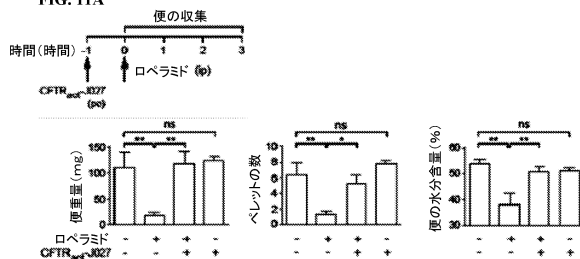
【図 10 D】

FIG. 10D



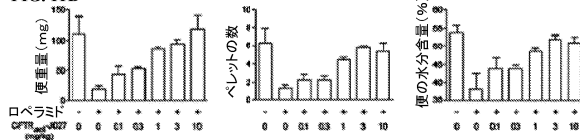
【図 11 A】

FIG. 11A



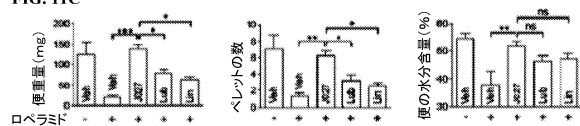
【図 11 B】

FIG. 11B



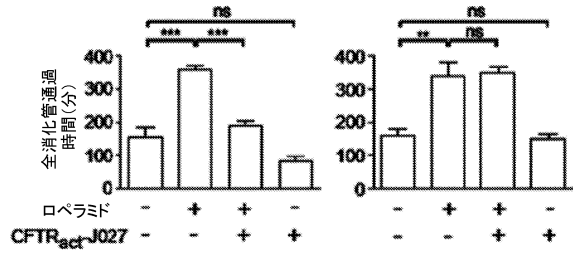
【図 11 C】

FIG. 11C



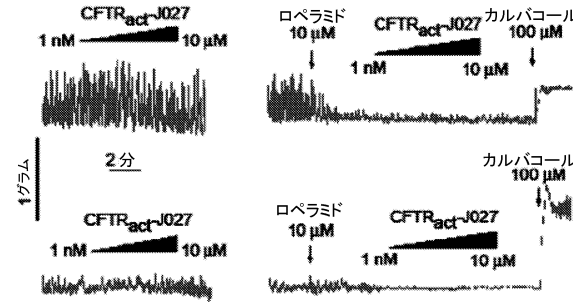
【図 1 2 A】

FIG. 12A



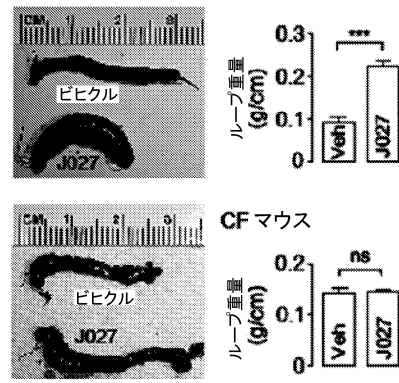
【図 1 2 B】

FIG. 12B



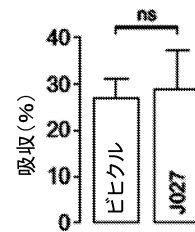
【図 1 2 C】

FIG. 12C



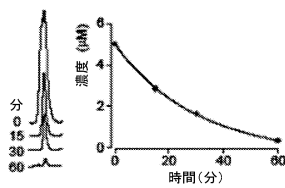
【図 1 2 D】

FIG. 12D



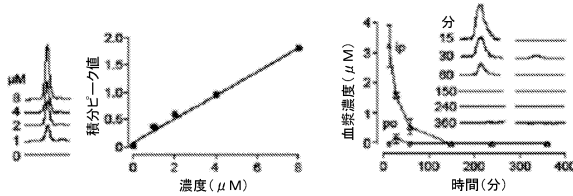
【図 1 3 A】

FIG. 13A



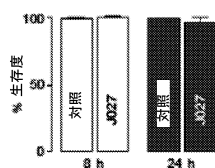
【図 1 3 B】

FIG. 13B



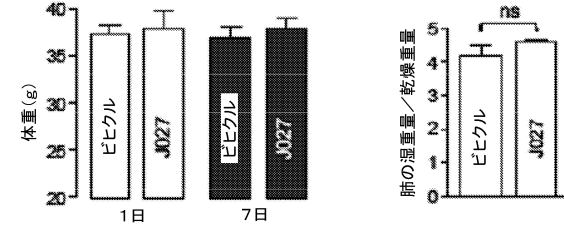
【図 1 3 C】

FIG. 13C



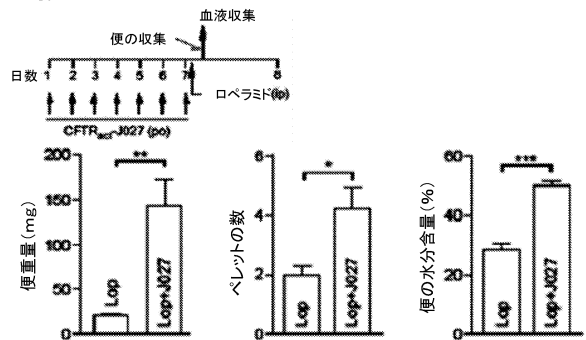
【図 1 3 D】

FIG. 13D



【図 1 3 E】

FIG. 13E



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 11/06 (2006.01) A 6 1 P 11/06

(72)発明者 レビン, マーク・エイチ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94117、サン・フランシスコ、シュレーダー・ストリート  
・280

(72)発明者 シル, オヌアー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94117、サン・フランシスコ、スタニアン・ストリート・  
1136

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0105240 (US, A1)  
国際公開第2010/073011 (WO, A1)  
特表2007-519740 (JP, A)  
DORJSUREN, D. et al., PLoS One, 2012年, Vol.7, No.10, e47974, pp.1-12.  
AHMED, S. et al., Current Chemical Genomics, 2011年, Vol.5, pp.13-20.  
日比野 浩 ほか, G. I. Research, 2004年, Vol.12, No.2, pp.66(146)-74(154).

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 31/433  
A 6 1 P 1/10  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 27/02  
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)