

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年7月4日(2022.7.4)

【国際公開番号】WO2020/006229

【公表番号】特表2021-530464(P2021-530464A)

【公表日】令和3年11月11日(2021.11.11)

【出願番号】特願2020-573421(P2020-573421)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/10(2006.01)

10

C 0 7 C 333/32(2006.01)

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/4025(2006.01)

A 6 1 K 31/423(2006.01)

A 6 1 K 31/535(2006.01)

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/282(2006.01)

A 6 1 K 31/277(2006.01)

20

A 6 1 K 31/553(2006.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/225(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

30

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 31/04(2006.01)

A 6 1 P 19/06(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 P 9/10(2006.01)

A 6 1 P 3/06(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/10

C 0 7 C 333/32

A 6 1 K 31/496

40

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/423

A 6 1 K 31/535

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/277

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/519

50

A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/225
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 3/06

10

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月24日(2022.6.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

20

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

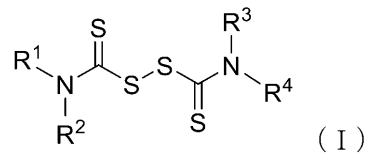
【特許請求の範囲】

【請求項1】

- ・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または
 - ・細胞のインフラマソーム媒介性死(ピロトーシス)を阻害する、および/または
 - ・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または
 - ・細胞内の炎症性カスパーゼを阻害する、および/または
 - ・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/または
- は
- ・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応する、ための組成物であって、
前記組成物が、有効量の式(I)の化合物、

30

【化1】



40

またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R¹、R²、R³、およびR⁴が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、Cy¹、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルが、それぞれ、Cy¹、ハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}およびS(O)₂N

50

R^c1 R^d1 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R¹ および R² が、それらが結合する N 原子と共に、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、R^cy² から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R³ および R⁴ が、それらが結合する N 原子と共に、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、R^cy³ から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換されており、

各 C_y¹ が、独立して、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、および 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R^cy¹ から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換されており、

各 R^cy¹、R^cy²、および R^cy³ が、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^a₂、C(O)R^b₂、C(O)NR^c₂R^d₂、C(O)OR^a₂、NR^c₂R^d₂、NR^c₂C(O)R^b₂、NR^c₂C(O)OR^a₂、NR^c₂C(O)NR^c₂R^d₂、S(O)₂R^b₂ および S(O)₂NR^c₂R^d₂ から選択され、

R^a₁、R^a₂、R^c₁、R^c₂、R^d₁、および R^d₂ が、それぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C_y¹、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、S(O)₂R^b₃、および S(O)₂NR^c₃R^d₃ から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、および C₂ ~ 6 アルキニルが、それぞれ、C_y¹、ハロ、CN、NO₂、OR^a₃、SR^a₃、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、NR^c₃C(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃S(O)₂R^b₃、NR^c₃S(O)₂NR^c₃R^d₃、S(O)₂R^b₃ および S(O)₂NR^c₃R^d₃ から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換されており、

R^b₁ および R^b₂ が、それぞれ独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、および C_y¹ から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、および C₂ ~ 6 アルキニルが、それぞれ、C_y¹、ハロ、CN、NO₂、OR^a₃、SR^a₃、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、NR^c₃C(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃S(O)₂R^b₃、NR^c₃S(O)₂NR^c₃R^d₃、S(O)₂R^b₃ および S(O)₂NR^c₃R^d₃ から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換されており、

R^a₃、R^c₃、および R^d₃ が、それぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール - C₁ ~ 4 アルキレン、C₃ ~ 10 シクロアルキル - C₁ ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C₁ ~ 4 アルキレン、(4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ ~ 4 アルキレン、C(O)R^b₄、C(O)NR^c₄R^d₄、C(O)OR^a₄、NR^c₄R^d₄、S(O)₂R^b₄、および S(O)₂NR^c₄R^d₄ から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール - C₁ ~ 4 アルキレン、C₃ ~ 10 シクロアルキル - C₁ ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C₁ ~ 4 アルキレン、および (4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ ~ 4 アルキレンが、それぞれ、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^a₄、SR^a₄、C(O)R^b₄、C(O)NR^c₄R^d₄、C(O)OR^a₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR

10

20

30

40

50

a 4、NRC 4 C (O) NRC 4 Rd 4、NRC 4 S (O) 2 R b 4、NRC 4 S (O) 2 NRC 4 Rd 4、S (O) 2 R b 4、および S (O) 2 NRC 4 Rd 4 から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で任意に置換されており、

各 R b 3 が、独立して、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、C 6 ~ 10 アリール、C 3 ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 10 アリール - C 1 ~ 4 アルキレン、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C 1 ~ 4 アルキレン、および (4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C 1 ~ 4 アルキレンから選択され、前記 C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 6 ~ 10 アリール、C 3 ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 10 アリール - C 1 ~ 4 アルキレン、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C 1 ~ 4 アルキレン、および (4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C 1 ~ 4 アルキレンが、それぞれ、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、C 1 ~ 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ 6 シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR a 4、SR a 4、C (O) R b 4、C (O) NRC 4 Rd 4、C (O) OR a 4、NRC 4 Rd 4、NRC 4 C (O) R b 4、NRC 4 C (O) OR a 4、NRC 4 C (O) NRC 4 Rd 4、NRC 4 S (O) 2 R b 4、NRC 4 S (O) 2 NRC 4 Rd 4、S (O) 2 R b 4、および S (O) 2 NRC 4 Rd 4 から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で任意に置換されており、

R a 4、R c 4、および R d 4 が、それぞれ独立して、H、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、C 1 ~ 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ 4 シアノアルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 6 ~ 10 アリール、C 3 ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 10 アリール - C 1 ~ 4 アルキレン、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C 1 ~ 4 アルキレン、(4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C 1 ~ 4 アルキレンおよび R g から選択され、前記 C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 6 ~ 10 アリール、C 3 ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 10 アリール - C 1 ~ 4 アルキレン、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C 1 ~ 4 アルキレン、および (4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C 1 ~ 4 アルキレンが、それぞれ、R g から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

各 R b 4 が、独立して、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、C 1 ~ 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ 4 シアノアルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 6 ~ 10 アリール、C 3 ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 10 アリール - C 1 ~ 4 アルキレン、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C 1 ~ 4 アルキレン、(4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C 1 ~ 4 アルキレンおよび R g から選択され、前記 C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 6 ~ 10 アリール、C 3 ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 10 アリール - C 1 ~ 4 アルキレン、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C 1 ~ 4 アルキレン、および (4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C 1 ~ 4 アルキレンが、R g から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

各 R g が、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、C 1 ~ 6 アルコキシ、C 1 ~ 6 ハロアルコキシ、シアノ - C 1 ~ 3 アルキレン、HO - C 1 ~ 3 アルキレン、C 6 ~ 10 アリール、C 6 ~ 10 アリールオキシ、C 3 ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 10 アリール - C 1 ~ 4 アルキレン、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキレン、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C 1 ~ 4 ア

10

20

30

40

50

ルキレン、(4~12員ヘテロシクロアルキル) - C₁~4アルキレン、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、組成物。

10

【請求項2】

R₁、R₂、R₃、およびR₄が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、およびC_y¹から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルが、それぞれ、C_y¹、ハロ、CN、NO₂、OR^a₁、SR^a₁、C(O)R^b₁、C(O)NR^c₁R^d₁、C(O)OR^a₁、NR^c₁R^d₁、NR^c₁C(O)R^b₁、NR^c₁C(O)OR^a₁、NR^c₁C(O)NR^c₁R^d₁、NR^c₁S(O)₂R^b₁、NR^c₁S(O)₂NR^c₁R^d₁、S(O)₂R^b₁およびS(O)₂NR^c₁R^d₁から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、請求項1に記載の組成物。

20

【請求項3】

R₁、R₂、R₃、およびR₄が、それぞれ独立して、C_y¹およびC_y¹で任意に置換されたC₁~6アルキルから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

R₁およびR₂が、それらが結合するN原子と共に、4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、RC_y²から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

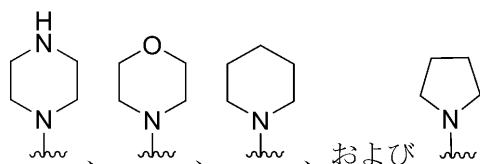
R₃およびR₄が、それらが結合するN原子と共に、4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、RC_y³から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、請求項1~4のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項6】

前記4~12員ヘテロシクロアルキルが、以下の基、

【化2】



40

のうちのいずれか1つから選択される、請求項4または請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

各C_y¹が、独立して、C₆~10アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれが、RC_y¹から独立して選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されている、請求項1~6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

RC_y¹、RC_y²、およびRC_y³が、それぞれ独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^a₂、C(O)R^b₂、C(O)NR^c₂R^d₂、C(O)OR^a₂、NR^c₂R^d₂、NR^c₂C(O)R^b₂、およびNR^c₂C(O)OR^a₂から選択される、請求項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 9】

R a 1、R a 2、R c 1、R c 2、R d 1、および R d 2 が、それぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C_y 1、C(O)R b 3、C(O)N R c 3 R d 3、C(O)O R a 3、S(O)₂R b 3、S(O)₂N R c 3 R d 3 から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルキルが、C_y 1、ハロ、CN、NO₂、O R a 3、N R c 3 R d 3、N R c 3 C(O)R b 3、N R c 3 C(O)O R a 3、および N R c 3 S(O)₂R b 3 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

R b 1 および R b 2 が、それぞれ独立して、C₁ ~ 6 アルキルおよび C_y 1 から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルキルが、ハロ、C_y 1、CN、NO₂、O R a 3、N R c 3 R d 3、N R c 3 C(O)R b 3、N R c 3 C(O)O R a 3、および N R c 3 S(O)₂R b 3 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

R a 3、R c 3、および R d 3 が、それぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、O R a 4、N R c 4 R d 4、N R c 4 C(O)R b 4、N R c 4 C(O)O R a 4、および N R c 4 S(O)₂R b 4 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

各 R b 3 が、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、O R a 4、N R c 4 R d 4、N R c 4 C(O)R b 4、N R c 4 C(O)O R a 4、および N R c 4 S(O)₂R b 4 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

R a 4、R c 4、および R d 4 が、それぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 シアノアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R 8 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

各 R b 4 が、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 シアノアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R 8 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

各 R 8 が、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、シアノ - C₁ ~ 3 アルキレン、および HO - C₁ ~ 3 アルキレンから選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

各 R 1、R 2、R 3、および R 4 が、独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロア

ルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、およびCy¹から選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、およびC₂～6アルキニルが、それぞれ、Cy¹、ハロ、CN、NO₂、OR^a₁、SR^a₁、C(O)R^b₁、C(O)NR^c₁R^d₁、C(O)OR^a₁、NR^c₁R^d₁、NR^c₁C(O)R^b₁、NR^c₁C(O)OR^a₁、NR^c₁C(O)NR^c₁R^d₁、NR^c₁S(O)₂R^b₁、NR^c₁S(O)₂NR^c₁R^d₁、S(O)₂R^b₁およびS(O)₂NR^c₁R^d₁から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R¹およびR²が、それらが結合するN原子と共に、4～12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、RCY²から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R³およびR⁴が、それらが結合するN原子と共に、4～12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、RCY³から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

各Cy¹が、独立して、C₆～10アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれが、RCY¹から独立して選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されており、

各RCY¹、RCY²、およびRCY³が、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^a₂、C(O)R^b₂、C(O)NR^c₂R^d₂、C(O)OR^a₂、NR^c₂R^d₂、NR^c₂C(O)R^b₂、およびNR^c₂C(O)OR^a₂から選択され、

R^a₁、R^a₂、R^c₁、R^c₂、R^d₁、およびR^d₂が、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、Cy¹、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、S(O)₂R^b₃、およびS(O)₂NR^c₃R^d₃から選択され、前記C₁～6アルキルが、Cy¹、ハロ、CN、NO₂、OR^a₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、およびNR^c₃S(O)₂R^b₃から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

R^b₁およびR^b₂が、それぞれ独立して、C₁～6アルキルおよびCy¹から選択され、前記C₁～6アルキルが、ハロ、Cy¹、CN、NO₂、OR^a₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、およびNR^c₃S(O)₂R^b₃から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

R^a₃、R^c₃、およびR^d₃が、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₆～10アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～12員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ヒドロキシアルキル、C₁～6シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^a₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR^a₄、およびNR^c₄S(O)₂R^b₄から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

各R^b₃が、独立して、C₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₆～10アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～12員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、C₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ヒドロキシアルキル、C₁～6シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^a₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR^a₄、およびNR^c₄S(O)₂R^b₄から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

R^a₄、R^c₄、およびR^d₄が、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ヒドロキシアルキル、C₁～4シアノアルキル、C₆～10アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～12員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R^gから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

各R^b₄が、独立して、C₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ヒドロキシ

10

20

30

40

50

アルキル、C₁～4シアノアルキル、C₆～10アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、および4～12員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R₈から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

各R₈が、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、シアノ-C₁～3アルキレン、およびHO-C₁～3アルキレンから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項17】

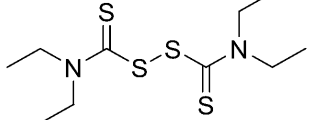
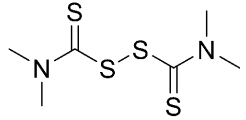
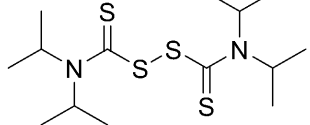
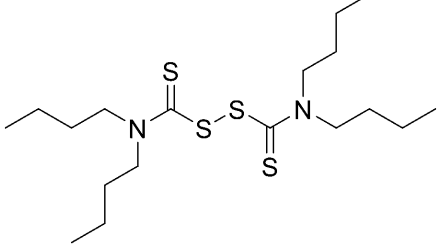
R₁、R₂、R₃、およびR₄が、それぞれ独立して、C_y¹およびC_y¹で任意に置換されたC₁～6アルキルから選択される、請求項16に記載の組成物。

10

【請求項18】

前記式(I)の化合物は、表Aに列挙される化合物、

【表1】

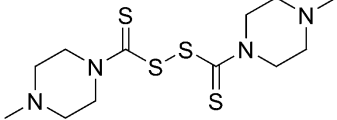
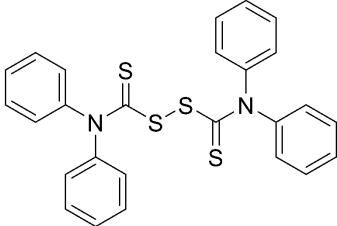
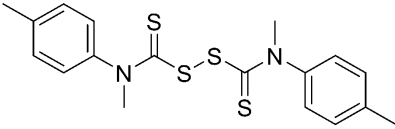
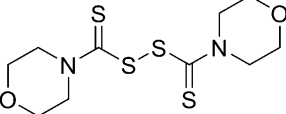
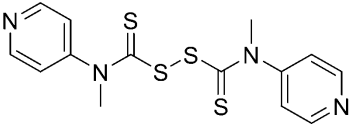
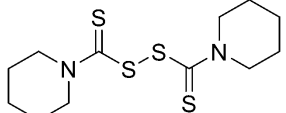
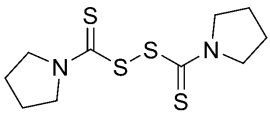
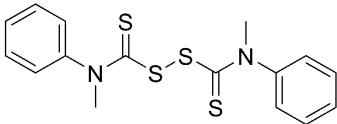
C-23	
C-23A1	
C-23A2	
C-23A3	

20

30

40

50

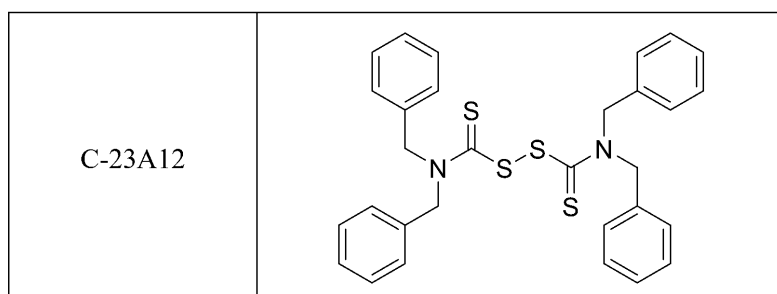
C-23A4	
C-23A5	
C-23A6	
C-23A7	
C-23A8	
C-23A9	
C-23A10	
C-23A11	

10

20

30

40



50

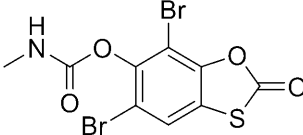
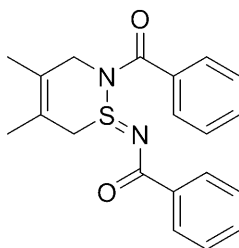
のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項19】

- ・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または
- ・細胞のインフラマソーム媒介性死（ピロトーシス）を阻害する、および/または
- ・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または
- ・細胞内の炎症性カパーゼを阻害する、および/または
- ・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/または
- ・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応する、ための組成物であって、前記組成物が、有効量の以下の化合物、

10

【表2】

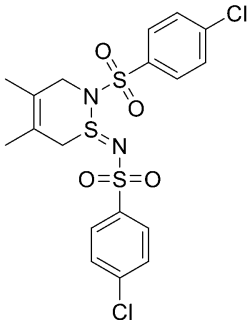
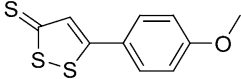
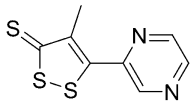
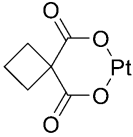
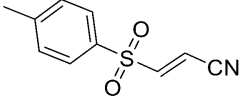
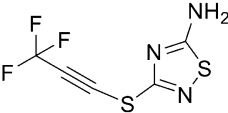
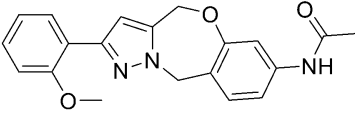
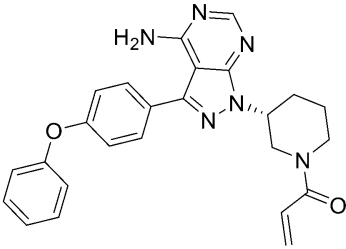
C-5	
C-7	

20

30

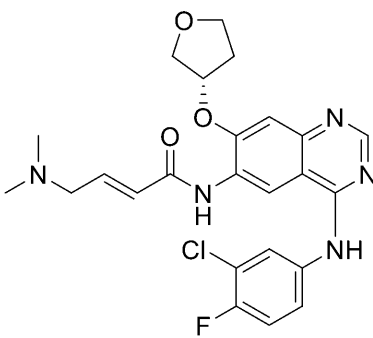
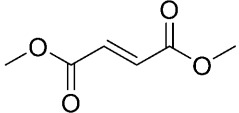
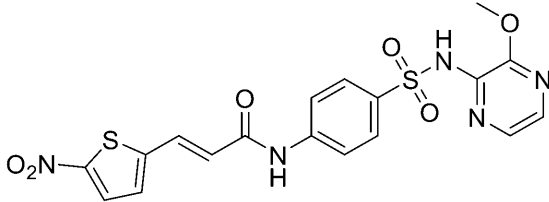
40

50

C-8		10
C-22		
C-24		
C-25		20
Bay 11-7082		
ASN-08966899		
LDC7559		30
イブルチニブ		40

40

50

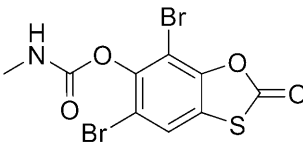
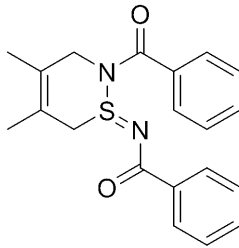
アファチニブ		10
フマル酸ジメチル		
ネクロスルホンアミド		20

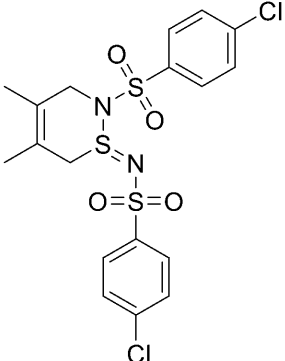
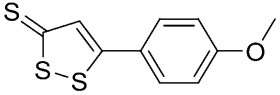
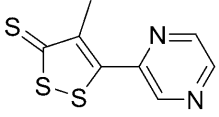
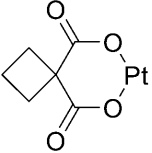
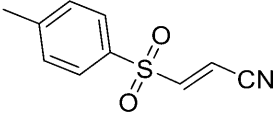
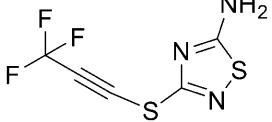
のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項20】

前記化合物が、

【表3】

C-5		30
C-7		40

C-8		10
C-22		
C-24		20
C-25		
Bay 11-7082		
ASN-08966899		30

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

ガスデルミンタンパク質が、ガスデルミン D (GSDMD) である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記炎症性カスパーゼが、カスパーゼ - 1 またはカスパーゼ - 11 である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 23】

前記化合物が、アポトーシスカスパーゼを阻害しない、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記炎症性サイトカインが、IL - 1 である、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記ガスデルミンタンパク質のシステインが、Cys 191 である、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

50

インフラマソーム活性化および/またはガスデルミン炎症性細胞死が病因に関与する疾患または病態を治療もしくは予防するための組成物であって、前記組成物が、それを必要とする対象に投与され、治療有効量の、

・請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは

・請求項 19 もしくは 20 に記載の化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 27】

前記疾患または病態が、炎症性疾患、心血管疾患、代謝性疾患、および神経変性疾患から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記炎症性疾患が、敗血症、痛風、関節炎、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、および炎症性腸疾患から選択される、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記疾患または病態が、慢性肺疾患または肺傷害である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩が、前記対象に、少なくとも 1 つの追加の治療薬、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、請求項 26 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記追加の治療薬が、抗炎症剤である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記抗炎症剤が、抗 IL 1 抗体、抗 TNF 抗体、NSAID、およびステロイド抗炎症剤から選択される、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記追加の治療薬が、抗生物質である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 34】

化合物を同定する方法であって、前記化合物が、

・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または
 ・細胞のインフラマソーム媒介性死 (ピロトーシス) を阻害する、および/または
 ・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または
 ・細胞内の炎症性カスパーゼを阻害する、および/または
 ・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/または

・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応し、

前記方法が、

g) キレート配位子と錯体を形成することができる金属カチオンを含むリポソーム、前記キレート配位子、試験化合物、およびガスデルミンタンパク質、またはその断片を含む試料を提供することと、

h) 前記試料中の前記ガスデルミンタンパク質を、プロテアーゼ酵素と接触させることと、

i) 前記試験化合物が前記リポソームからの前記金属カチオンの漏出を阻害するかどうかを判定することであって、前記リポソームからの前記金属カチオンの前記漏出の前記阻害が、前記試験化合物が、

・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または
 ・細胞のインフラマソーム媒介性死 (ピロトーシス) を阻害する、および/または
 ・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または
 ・細胞内の炎症性カスパーゼを阻害する、および/または
 ・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/また

10

20

30

40

50

は

・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応することの指標である、判定することと、を含む、方法。

【請求項 35】

前記金属カチオンが、 Tb^{3+} である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記キレート配位子が、ジピコリン酸 (DPA) である、請求項 34 または請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記金属カチオンと前記キレート配位子との前記錯体の蛍光が、前記カチオンおよび前記配位子が互いに結合していないときの前記金属カチオン、または前記キレート配位子のいずれかの蛍光よりも大きい、請求項 34 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

ガスデルミンタンパク質が、ガスデルミン D (GSDMD) である、請求項 34 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記プロテアーゼが、炎症性カスパーゼである、請求項 34 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記炎症性カスパーゼが、カスパーゼ - 1 またはカスパーゼ - 11 である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記ガスデルミンタンパク質が、ライノウイルス 3C プロテアーゼ切断部位 (GSDM - 3C) を含む、請求項 34 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記プロテアーゼが、ライノウイルス 3C プロテアーゼである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記炎症性サイトカインが、IL - 1 である、請求項 34 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記試験化合物が、前記リポソームからの前記金属カチオンの漏出を阻害するかどうかを判定することが、前記試料の前記蛍光が、前記試験化合物を含有しない対照試料の蛍光よりも低いと判断することを含む、請求項 34 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

・請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは

・請求項 19 もしくは 20 に記載の化合物のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩と、

薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0235

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0235】

他の実施形態

本出願は、その詳細な説明と併せて説明されているが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本出願の範囲を例示することを意図しており、限定するものでは

10

20

30

40

50

ないことを理解されたい。他の態様、利点、および修正は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

以下は、本発明の実施形態の一つである。

(1) ・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または

・細胞のインフラマソーム媒介性死(ピロトーシス)を阻害する、および/または

・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または

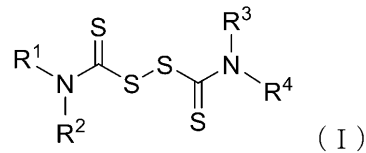
・細胞内の炎症性カスパーゼを阻害する、および/または

・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/または

・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応する、方法であって、

前記方法が、前記細胞を有効量の式(I)の化合物、

【化8】



またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含み、式中、

R₁、R₂、R₃、およびR₄が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C_{y1}、C(O)R_{b1}、C(O)NR_{c1}R_{d1}、C(O)OR_{a1}、S(O)₂R_{b1}、およびS(O)₂NR_{c1}R_{d1}から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルが、それぞれ、C_{y1}、ハロ、CN、NO₂、OR_{a1}、SR_{a1}、C(O)R_{b1}、C(O)NR_{c1}R_{d1}、C(O)OR_{a1}、NR_{c1}R_{d1}、NR_{c1}C(O)R_{b1}、NR_{c1}C(O)OR_{a1}、NR_{c1}C(O)NR_{c1}R_{d1}、NR_{c1}S(O)₂R_{b1}、NR_{c1}S(O)₂NR_{c1}R_{d1}、S(O)₂R_{b1}およびS(O)₂NR_{c1}R_{d1}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R₁およびR₂が、それらが結合するN原子と共に、4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、R_{Cy2}から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R₃およびR₄が、それらが結合するN原子と共に、4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、R_{Cy3}から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

各C_{y1}が、独立して、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、および4~12員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R_{Cy1}から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

各R_{Cy1}、R_{Cy2}、およびR_{Cy3}が、独立して、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR_{a2}、C(O)R_{b2}、C(O)NR_{c2}R_{d2}、C(O)OR_{a2}、NR_{c2}R_{d2}、NR_{c2}C(O)R_{b2}、NR_{c2}C(O)OR_{a2}、NR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{d2}、S(O)₂R_{b2}およびS(O)₂NR_{c2}R_{d2}から選択され、

R_{a1}、R_{a2}、R_{c1}、R_{c2}、R_{d1}、およびR_{d2}が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~4ハロアルキル、C_{y1}、C(O)R_{b3}、C(O)NR_{c3}R_{d3}、C(O)OR_{a3}、S(O)₂R_{b3}、およびS(O)₂NR_{c3}R_{d3}から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルが、それぞれ、C_{y1}、ハロ、CN、NO₂、OR

10

20

30

40

50

a₃、SRa₃、C(O)Rb₃、C(O)NRc₃Rd₃、C(O)ORa₃、NRc₃Rd₃、NRc₃C(O)Rb₃、NRc₃C(O)ORa₃、NRc₃C(O)NRc₃Rd₃、NRc₃S(O)₂Rb₃、NRc₃S(O)₂NRc₃Rd₃、S(O)₂Rb₃およびS(O)₂NRc₃Rd₃から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

Rb₁およびRb₂が、それぞれ独立して、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~4ハロアルキル、およびCy₁から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルが、それぞれ、Cy₁、ハロ、CN、NO₂、ORa₃、SRa₃、C(O)Rb₃、C(O)NRc₃Rd₃、C(O)ORa₃、NRc₃Rd₃、NRc₃C(O)Rb₃、NRc₃C(O)ORa₃、NRc₃C(O)NRc₃Rd₃、NRc₃S(O)₂Rb₃、NRc₃S(O)₂NRc₃Rd₃、S(O)₂Rb₃およびS(O)₂NRc₃Rd₃から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

Ra₃、Rc₃、およびRd₃が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、(4~12員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレン、C(O)Rb₄、C(O)NRc₄Rd₄、C(O)ORa₄、NRc₄Rd₄、S(O)₂Rb₄、およびS(O)₂NRc₄Rd₄から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、および(4~12員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレンが、それぞれ、オキソ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ヒドロキシアルキル、C₁~6シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、ORa₄、SRa₄、C(O)Rb₄、C(O)NRc₄Rd₄、C(O)ORa₄、NRc₄Rd₄、NRc₄C(O)Rb₄、NRc₄C(O)ORa₄、NRc₄C(O)NRc₄Rd₄、NRc₄S(O)₂Rb₄、NRc₄S(O)₂NRc₄Rd₄、S(O)₂Rb₄、およびS(O)₂NRc₄Rd₄から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で任意に置換されており、

各Rb₃が、独立して、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~4ハロアルキル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、および(4~12員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレンから選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキレン、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキレン、(5~10員ヘテロアリール)-C₁~4アルキレン、および(4~12員ヘテロシクロアルキル)-C₁~4アルキレンが、それぞれ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ヒドロキシアルキル、C₁~6シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、ORa₄、SRa₄、C(O)Rb₄、C(O)NRc₄Rd₄、C(O)ORa₄、NRc₄Rd₄、NRc₄C(O)Rb₄、NRc₄C(O)ORa₄、NRc₄C(O)NRc₄Rd₄、NRc₄S(O)₂Rb₄、NRc₄S(O)₂NRc₄Rd₄、S(O)₂Rb₄、およびS(O)₂NRc₄Rd₄から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で任意に置換されており、

Ra₄、Rc₄、およびRd₄が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ヒドロキシアルキル、C₁~4シアノアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~1

10

20

30

40

50

0員ヘテロアリアル、4～12員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリアル-C₁～4アルキレン、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキレン、(5～10員ヘテロアリアル)-C₁～4アルキレン、(4～12員ヘテロシクロアルキル)-C₁～4アルキレンおよびR_gから選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₆～10アリアル、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～12員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリアル-C₁～4アルキレン、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキレン、(5～10員ヘテロアリアル)-C₁～4アルキレン、および(4～12員ヘテロシクロアルキル)-C₁～4アルキレンが、それぞれR_gから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

10

各R_b4が、独立して、C₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ヒドロキシアルキル、C₁～4シアノアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₆～10アリアル、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～12員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリアル-C₁～4アルキレン、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキレン、(5～10員ヘテロアリアル)-C₁～4アルキレン、(4～12員ヘテロシクロアルキル)-C₁～4アルキレンおよびR_gから選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₆～10アリアル、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～12員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリアル-C₁～4アルキレン、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキレン、(5～10員ヘテロアリアル)-C₁～4アルキレン、および(4～12員ヘテロシクロアルキル)-C₁～4アルキレンが、R_gから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されており、

20

各R_gが、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、シアノ-C₁～3アルキレン、HO-C₁～3アルキレン、C₆～10アリアル、C₆～10アリアルオキシ、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～12員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリアル-C₁～4アルキレン、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキレン、(5～10員ヘテロアリアル)-C₁～4アルキレン、(4～12員ヘテロシクロアルキル)-C₁～4アルキレン、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノ、およびジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、方法。

30

(2) R₁、R₂、R₃、およびR₄が、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、およびC_y1から選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、およびC₂～6アルキニルが、それぞれ、C_y1、ハロ、CN、NO₂、OR_a1、SR_a1、C(O)R_b1、C(O)NR_c1R_d1、C(O)OR_a1、NR_c1R_d1、NR_c1C(O)R_b1、NR_c1C(O)OR_a1、NR_c1C(O)NR_c1R_d1、NR_c1S(O)₂R_b1、NR_c1S(O)₂NR_c1R_d1、S(O)₂R_b1およびS(O)₂NR_c1R_d1から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、(1)に記載の方法。

40

(3) R₁、R₂、R₃、およびR₄が、それぞれ独立して、C_y1およびC_y1で任意に置換されたC₁～6アルキルから選択される、(1)に記載の方法。

(4) R₁およびR₂が、それらが結合するN原子と共に、4～12員ヘテロシクロアル

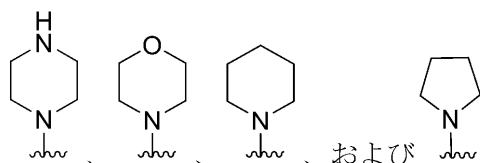
50

キルを形成し、これは、 RCy_2 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、(1) ~ (3) のいずれかに記載の方法。

(5) R_3 および R_4 が、それらが結合する N 原子と共に、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、 RCy_3 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、(1) ~ (4) のいずれかに記載の方法。

(6) 前記 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルが、以下の基、

【化 9】



10

のうちのいずれか 1 つから選択される、(4) または (5) に記載の方法。

(7) 各 Cy_1 が、独立して、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれが、 RCy_1 から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意に置換されている、(1) ~ (6) のいずれかに記載の方法。

(8) RCy_1 、 RCy_2 、および RCy_3 が、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 ORa_2 、 $C(O)Rb_2$ 、 $C(O)NRc_2Rd_2$ 、 $C(O)ORa_2$ 、 NRc_2Rd_2 、 $NRc_2C(O)Rb_2$ 、および $NRc_2C(O)ORa_2$ から選択される、(1) ~ (7) のいずれかに記載の方法。

20

(9) Ra_1 、 Ra_2 、 Rc_1 、 Rc_2 、 Rd_1 、および Rd_2 が、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 Cy_1 、 $C(O)Rb_3$ 、 $C(O)NRc_3Rd_3$ 、 $C(O)ORa_3$ 、 $S(O)_2Rb_3$ 、 $S(O)_2NRc_3Rd_3$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 Cy_1 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 ORa_3 、 NRc_3Rd_3 、 $NRc_3C(O)Rb_3$ 、 $NRc_3C(O)ORa_3$ 、および $NRc_3S(O)_2Rb_3$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、(1) ~ (8) のいずれかに記載の方法。

(10) Rb_1 および Rb_2 が、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび Cy_1 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、ハロ、 Cy_1 、 CN 、 NO_2 、 ORa_3 、 NRc_3Rd_3 、 $NRc_3C(O)Rb_3$ 、 $NRc_3C(O)ORa_3$ 、および $NRc_3S(O)_2Rb_3$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、(1) ~ (9) のいずれかに記載の方法。

30

(11) Ra_3 、 Rc_3 、および Rd_3 が、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 ORa_4 、 NRc_4Rd_4 、 $NRc_4C(O)Rb_4$ 、 $NRc_4C(O)ORa_4$ 、および $NRc_4S(O)_2Rb_4$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、(1) ~ (10) のいずれかに記載の方法。

40

(12) 各 Rb_3 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ シアノアルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 ORa_4 、 NRc_4Rd_4 、 $NRc_4C(O)Rb_4$ 、 $NRc_4C(O)ORa_4$ 、および $NRc_4S(O)_2Rb_4$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、(1) ~ (11) のいずれかに記載の方法。

(13) Ra_4 、 Rc_4 、および Rd_4 が、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ シアノアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員ヘテ

50

ロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R_gから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、(1)~(12)のいずれかに記載の方法。

(14) 各R_{b4}が、独立して、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ヒドロキシアルキル、C₁~4シアノアルキル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~12員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R_gから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、(1)~(13)のいずれかに記載の方法。

(15) 各R_gが、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、シアノ-C₁~3アルキレン、およびHO-C₁~3アルキレンから選択される、(1)~(14)のいずれかに記載の方法。

(16) 各R₁、R₂、R₃、およびR₄が、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、およびC_{y1}から選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルが、それぞれ、C_{y1}、ハロ、CN、NO₂、OR_{a1}、SR_{a1}、C(O)R_{b1}、C(O)NR_{c1}R_{d1}、C(O)OR_{a1}、NR_{c1}R_{d1}、NR_{c1}C(O)R_{b1}、NR_{c1}C(O)OR_{a1}、NR_{c1}C(O)NR_{c1}R_{d1}、NR_{c1}S(O)₂R_{b1}、NR_{c1}S(O)₂NR_{c1}R_{d1}、S(O)₂R_{b1}およびS(O)₂NR_{c1}R_{d1}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R₁およびR₂が、それらが結合するN原子と共に、4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、R_{Cy2}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

あるいは、R₃およびR₄が、それらが結合するN原子と共に、4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、R_{Cy3}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

各C_{y1}が、独立して、C₆~10アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれが、R_{Cy1}から独立して選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されており、

各R_{Cy1}、R_{Cy2}、およびR_{Cy3}が、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR_{a2}、C(O)R_{b2}、C(O)NR_{c2}R_{d2}、C(O)OR_{a2}、NR_{c2}R_{d2}、NR_{c2}C(O)R_{b2}、およびNR_{c2}C(O)OR_{a2}から選択され、

R_{a1}、R_{a2}、R_{c1}、R_{c2}、R_{d1}、およびR_{d2}が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C_{y1}、C(O)R_{b3}、C(O)NR_{c3}R_{d3}、C(O)OR_{a3}、S(O)₂R_{b3}、およびS(O)₂NR_{c3}R_{d3}から選択され、前記C₁~6アルキルが、C_{y1}、ハロ、CN、NO₂、OR_{a3}、NR_{c3}R_{d3}、NR_{c3}C(O)R_{b3}、NR_{c3}C(O)OR_{a3}、およびNR_{c3}S(O)₂R_{b3}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

R_{b1}およびR_{b2}が、それぞれ独立して、C₁~6アルキルおよびC_{y1}から選択され、前記C₁~6アルキルが、ハロ、C_{y1}、CN、NO₂、OR_{a3}、NR_{c3}R_{d3}、NR_{c3}C(O)R_{b3}、NR_{c3}C(O)OR_{a3}、およびNR_{c3}S(O)₂R_{b3}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

R_{a3}、R_{c3}、およびR_{d3}が、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₆~10アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、および4~12員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ヒドロキシアルキル、C₁~6シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR_{a4}、NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}C(O)R_{b4}、NR_{c4}C(O)OR_{a4}、およびNR_{c4}S(O)₂R_{b4}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており、

10

20

30

40

50

各 R_{b3} が、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、および 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 シアノアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR_{a4}、NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}C(O)R_{b4}、NR_{c4}C(O)OR_{a4}、および NR_{c4}S(O)₂R_{b4} から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されており、

R_{a4}、R_{c4}、および R_{d4} が、それぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 シアノアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、および 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R_g から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されており、

各 R_{b4} が、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 4 シアノアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、および 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれが、R_g から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されており、

各 R_g が、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、シアノ-C₁ ~ 3 アルキレン、および HO-C₁ ~ 3 アルキレンから選択される、(1) に記載の方法。

(17) R₁、R₂、R₃、および R₄ が、それぞれ独立して、C_{y1} および C_{y1} で任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルから選択される、(16) に記載の方法。

(18) 前記式 (I) の化合物は、表 A に列挙される化合物、

【表 6】

C-23	
C-23A1	
C-23A2	
C-23A3	

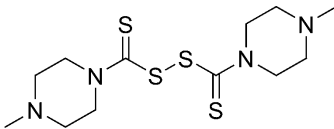
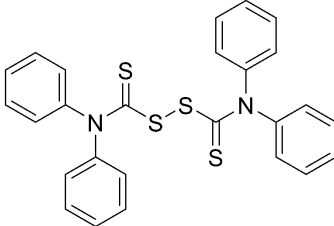
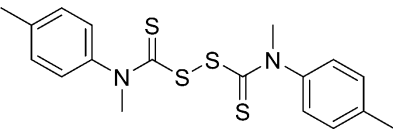
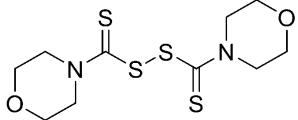
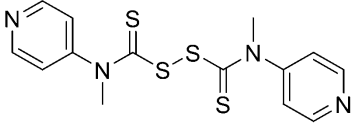
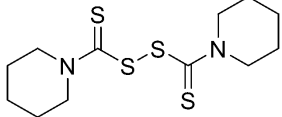
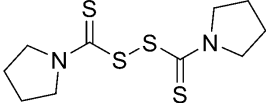
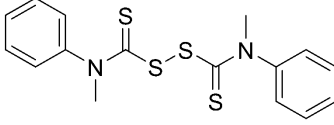
10

20

30

40

50

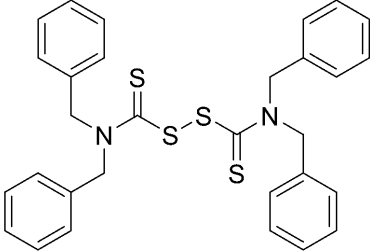
C-23A4	
C-23A5	
C-23A6	
C-23A7	
C-23A8	
C-23A9	
C-23A10	
C-23A11	

10

20

30

40

C-23A12	
---------	--

50

のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、(1)に記載の方法。

(19)・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または

・細胞のインフラマソーム媒介性死(ピロトーシス)を阻害する、および/または

・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または

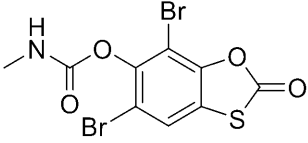
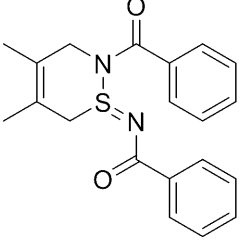
・細胞内の炎症性カスパーゼを阻害する、および/または

・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/または

・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応する、方法であって、

前記方法が、前記細胞を、有効量の以下の化合物、

【表7】

C-5	
C-7	

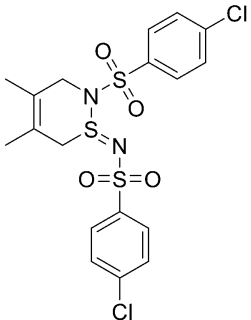
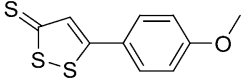
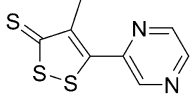
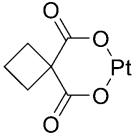
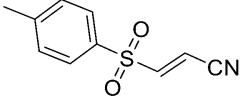
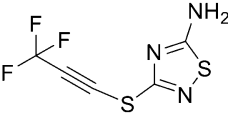
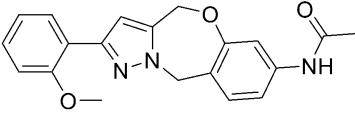
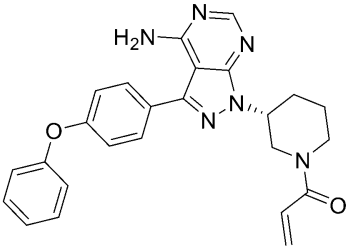
10

20

30

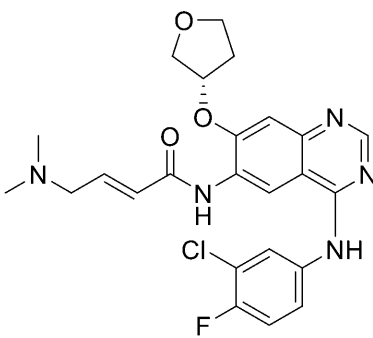
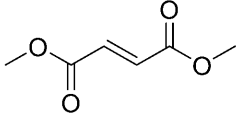
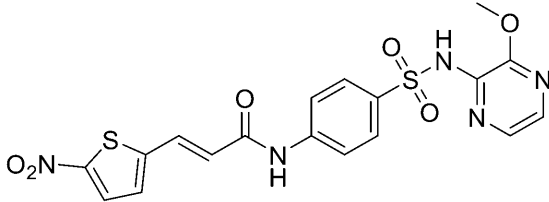
40

50

C-8		10
C-22		
C-24		
C-25		20
Bay 11-7082		
ASN-08966899		
LDC7559		30
イブルチニブ		40

40

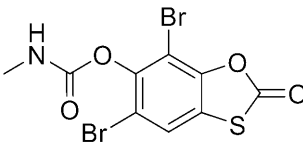
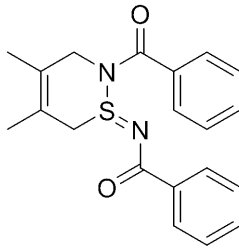
50

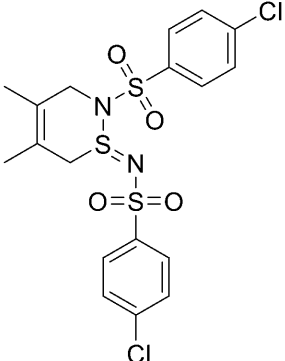
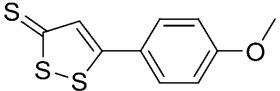
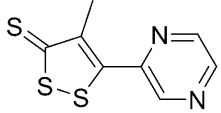
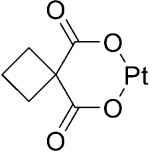
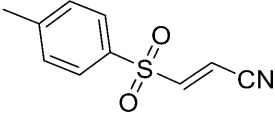
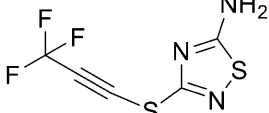
アファチニブ		10
フマル酸ジメチル		
ネクロスルホンアミド		20

のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法

—
(20) 前記化合物が、

【表8】

C-5		30
C-7		40

C-8	
C-22	
C-24	
C-25	
Bay 11-7082	
ASN-08966899	

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩から選択される、(19)に記載の方法。

(21) ガスデルミンタンパク質が、ガスデルミンD (GSDMD) である、(1) ~ (20) のいずれかに記載の方法。

(22) 前記炎症性カスパーゼが、カスパーゼ - 1 またはカスパーゼ - 11 である、(1) ~ (21) のいずれかに記載の方法。

(23) 前記化合物が、アポトーシスカスパーゼを阻害しない、(1) ~ (22) のいずれかに記載の方法。

(24) 前記炎症性サイトカインが、IL - 1 である、(1) ~ (23) のいずれかに記載の方法。

(25) 前記ガスデルミンタンパク質のシステインが、Cys 191 である、(1) ~ (24) のいずれかに記載の方法。

(26) インフラマソーム活性化および / またはガスデルミン炎症性細胞死が病因に關与する疾患または病態を治療もしくは予防する方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に、治療有効量の、

・ (1) ~ (18) のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは

・ (19) もしくは (20) に記載の化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的

に許容される塩を、投与することを含む、方法。

(27) 前記疾患または病態が、炎症性疾患、心血管疾患、代謝性疾患、および神経変性疾患から選択される、(26)に記載の方法。

(28) 前記炎症性疾患が、敗血症、痛風、関節炎、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、および炎症性腸疾患から選択される、(27)に記載の方法。

(29) 前記化合物、またはその薬学的に許容される塩が、前記対象に、少なくとも1つの追加の治療薬、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、(26)~(28)のいずれかに記載の方法。

(30) 前記追加の治療薬が、抗炎症剤である、(29)に記載の方法。

(31) 前記抗炎症剤が、抗IL1抗体、抗TNF抗体、NSAID、およびステロイド抗炎症剤から選択される、(30)に記載の方法。

(32) 前記追加の治療薬が、抗生物質である、(29)に記載の方法。

(33) 化合物を同定する方法であって、前記化合物が、

- ・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または
- ・細胞のインフラマソーム媒介性死(ピロトーシス)を阻害する、および/または
- ・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または
- ・細胞内の炎症性カスパーゼを阻害する、および/または
- ・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/または

・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応し、

前記方法が、

g) キレート配位子と錯体を形成することができる金属カチオンを含むリポソーム、前記キレート配位子、試験化合物、およびガスデルミンタンパク質、またはその断片を含む試料を提供することと、

h) 前記試料中の前記ガスデルミンタンパク質を、プロテアーゼ酵素と接触させることと

i) 前記試験化合物が前記リポソームからの前記金属カチオンの漏出を阻害するかどうかを判定することであって、前記リポソームからの前記金属カチオンの前記漏出の前記阻害が、前記試験化合物が、

- ・細胞におけるガスデルミン細孔形成を阻害する、および/または
- ・細胞のインフラマソーム媒介性死(ピロトーシス)を阻害する、および/または
- ・細胞からのサイトカイン分泌を阻害する、および/または
- ・細胞内の炎症性カスパーゼを阻害する、および/または
- ・細胞内のガスデルミンタンパク質のシステインと共有結合的に反応する、および/または

・センサ、アダプタ、および転写因子、またはその調節因子から選択される炎症性シグナル伝達分子のシステインと共有結合的に反応することの指標である、判定することと、を含む、方法。

(34) 前記金属カチオンが、 Tb^{3+} である、(33)に記載の方法。

(35) 前記キレート配位子が、ジピコリン酸(DPA)である、(33)または(34)に記載の方法。

(36) 前記金属カチオンと前記キレート配位子との前記錯体の蛍光が、前記カチオンおよび前記配位子が互いに結合していないときの前記金属カチオン、または前記キレート配位子のいずれかの蛍光よりも大きい、(33)~(35)のいずれかに記載の方法。

(37) ガスデルミンタンパク質が、ガスデルミンD(GSDMD)である、(33)~(36)のいずれかに記載の方法。

(38) 前記プロテアーゼが、炎症性カスパーゼである、(33)~(37)のいずれかに記載の方法。

(39) 前記炎症性カスパーゼが、カスパーゼ-1またはカスパーゼ-11である、(3

8) に記載の方法。

(40) 前記ガスデルミントンパク質が、ライノウイルス3Cプロテアーゼ切断部位(GSDM-3C)を含む、(33)~(39)のいずれかに記載の方法。

(41) 前記プロテアーゼが、ライノウイルス3Cプロテアーゼである、(40)に記載の方法。

(42) 前記炎症性サイトカインが、IL-1 である、(33)~(41)のいずれかに記載の方法。

(43) 前記試験化合物が、前記リポソームからの前記金属カチオンの漏出を阻害するかどうかを判定することが、前記試料の前記蛍光が、前記試験化合物を含有しない対照試料の蛍光よりも低いと判断することを含む、(33)~(42)のいずれかに記載の方法。

(44)・(1)~(18)のいずれかに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは

・(19)もしくは(20)に記載の化合物のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩と、

薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

10

20

30

40

50