

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-523211

(P2017-523211A)

(43) 公表日 平成29年8月17日 (2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 211/60 (2006.01)	C 0 7 D 211/60	4 C 0 5 0
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	4 C 0 5 4
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C 0 6 2
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	4 C 0 7 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-506261 (P2017-506261)	(71) 出願人	515015252
(86) (22) 出願日	平成27年8月3日 (2015.8.3)		ドレクセル ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月10日 (2017.3.10)		アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 フィ
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/043403		ラデルフィア チェスナット ストリート
(87) 国際公開番号	W02016/022465		3 1 4 1
(87) 国際公開日	平成28年2月11日 (2016.2.11)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	62/032, 668		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成26年8月4日 (2014.8.4)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規化合物およびそれを用いて IL-1 R 媒介性の疾患または障害を処置するかまたは寛解させる方法

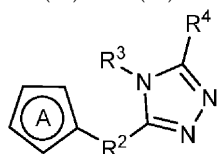
(57) 【要約】

本発明は、IL-1R媒介性の疾患または障害を処置または予防するために有用な化合物を提供する。特定の態様では、疾患または障害は強皮症を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

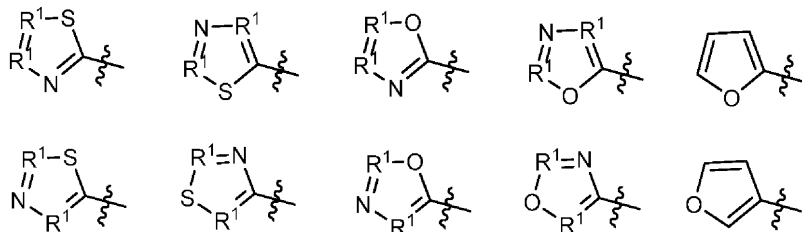
(i) 式(I):



の化合物であって、

(I)の式中、

A環は、



10

からなる群より選択され、ここで、A環において、 R^1 の一方の存在は CR^6 であり、かつ R^1 の他方の存在はNまたは CR^7 であり、かつフラン環は独立して R^7 で置換されていてもよく、

R^2 は、結合、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_{1\sim6}-$ 、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択され、

20

R^3 は、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_3\sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_6\sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、アルケニル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

R^4 は、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_3\sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHR^8$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)OR^3$ 、および $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

30

R^5 の各存在は独立して $-C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $-C_6\sim C_{10}$ アリール、または $-C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、ここでヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

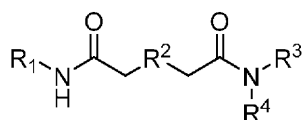
R^6 の各存在は独立して、 $-NHR^8$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、および $-C(=O)NHR^8$ からなる群より選択され、

R^7 の各存在は独立してH、ハロ、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、または $-C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、ここでアルキル基またはシクロアルキル基は独立して置換されていてもよく、かつ

40

R^8 の各存在は独立して、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_3\sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_6\sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい、化合物；

(ii) 式(II):



の化合物であって、

(II)の式中、

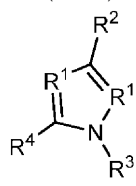
R^1 および R^3 は独立して、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ および $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

R^2 はS、 $S(=O)$ 、または $S(=O)_2$ であり、

R^4 は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)OR^5$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NHR^5$ からなる群より選択され、かつ

R^5 の各存在は独立して、 $-C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $-C_1 \sim C_6 \text{ヘテロアルキル}$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい、化合物；

(iii) 式(III):



の化合物であって、

(III)の式中、

R^1 の各存在は独立してNまたは CR^6 であり、

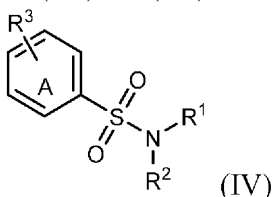
R^2 は、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は独立して、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、および $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択され、

R^5 の各存在は独立してH、 $-C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $-C_3 \sim C_{10} \text{シクロアルキル}$ 、 $-C_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、かつ

R^6 の各存在は独立してH、ハロ、 $-C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $-C_3 \sim C_{10} \text{シクロアルキル}$ 、 $-C_6 \sim C_{10} \text{アリール}$ 、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい、化合物；

(iv) 式(IV):



の化合物であって、

(IV)の式中、

R^1 は、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、

ここでアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

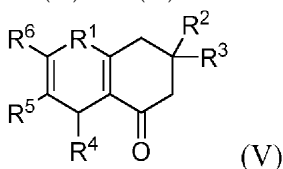
R^2 は、 $-(CH_2)_{1\sim 3}-C(=O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_{1\sim 3}-C(=O)NH_2$ 、および $-(CH_2)_{1\sim 3}-C(=O)NHR^4$ からなる群より選択され、

R^3 は $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、または $-S(=O)_2NHR^4$ であり、

R^4 の各存在は独立して H、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_6\sim C_{10}$ アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、かつ

A 環はさらに置換されていてもよい、化合物；

(v) 式 (V)：



の化合物であって、

(V) の式中、

R^1 は、O、NH、および $N(C_1\sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく、

R^2 は、H および $-(C_1\sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく、

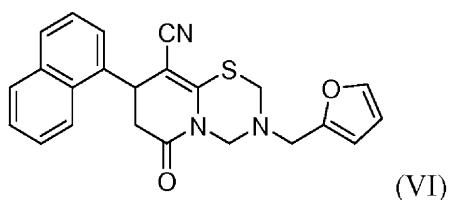
R^3 は、H、 $-(C_1\sim C_6 \text{ アルキル})$ 、およびアリールからなる群より選択され、ここでアルキル基またはアリール基は置換されていてもよく、

R^4 は置換されていてもよいアリールであり、

R^5 は、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)O(C_1\sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく、かつ

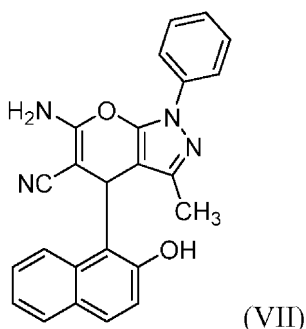
R^6 はメチルまたは NH_2 である、化合物；

(vi) 式 (VI)：



の化合物、3-(フラン-2-イルメチル)-8-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-ピリド[2,1-b][1,3,5]チアジアジン-9-カルボニトリル；

(vii) 式 (VII)：



の化合物、6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル；

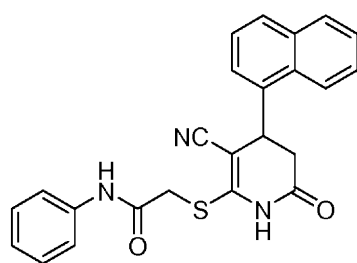
(viii) 式 (VIII)：

10

20

30

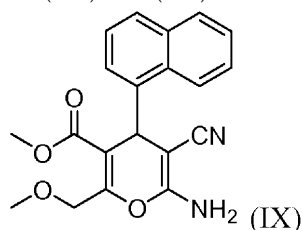
40



(VIII)

の化合物、2-((3-シアノ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)チオ)-N-フェニルアセトアミド；

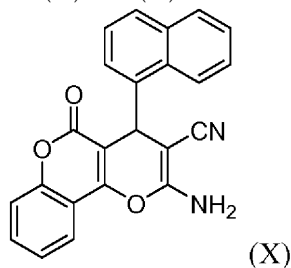
(ix) 式 (IX)：



(IX)

の化合物、メチル 6-アミノ-5-シアノ-2-(メトキシメチル)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-ピラン-3-カルボキシレート；

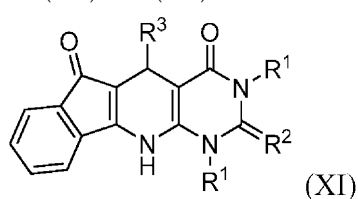
(x) 式 (X)：



(X)

の化合物、2-アミノ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-4H,5H-ピラノ[3,2-c]クロメン-3-カルボニトリル；

(xi) 式 (XI)：



(XI)

の化合物であって、

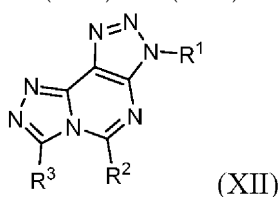
(XI)の式中、

R¹の各存在は独立して、Hおよびメチルからなる群より選択され、

R²はOまたは-NHであり、かつ

R³は置換されていてもよいフェニルまたはナフチルである、化合物；

(xii) 式 (XII)：



(XII)

の化合物であって、

(XII)の式中、

R¹はフェニルまたはベンジルであり、ここでフェニル基またはベンジル基は置換されていてもよく、

R²はHまたはメチルであり、かつ

10

20

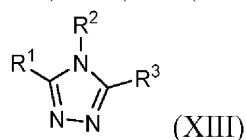
30

40

50

R^3 は置換されていてもよいフェニルである、化合物；

(xiii) 式(XIII)：



の化合物であって、

(XIII)の式中、

R^1 は置換されていてもよいフェニルであり、

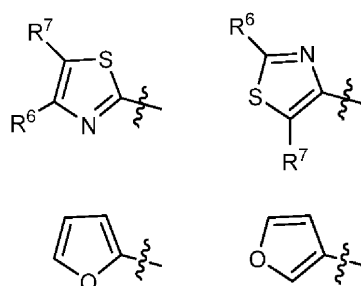
R^2 は置換されていてもよいフェニルであり、かつ

10

R^3 は置換されていてもよいフェニルまたはヘテロアリールである、化合物
からなる群より選択される化合物またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物、
ならびにそれらの任意の混合物。

【請求項2】

(I)の式中、A環が、



20

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

(I)の式中、A環において R^1 の一方の存在が CR^6 でありかつ R^1 の他方の存在が CR^7 である、
請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

(I)の式中、 R^2 が、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、および $-(CH_2)_{1\sim6}-$ からなる群より選択される、請
求項1に記載の化合物。

30

【請求項5】

(I)の式中、 R^3 が、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim C_3$
アルキル)- $(C_6\sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0\sim C_3$ アルキル)- $(C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)
からなる群より選択され、ここでアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ア
リール基、またはヘテロアリール基が独立して置換されていてもよい、請求項1に記載の
化合物。

【請求項6】

(I)の式中、 R^4 が、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル)- $(C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-(C_0\sim C_3$
アルキル)- $(C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S$
 $(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)OR^3$ 、および $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ からなる群より選択される、
請求項1に記載の化合物。

40

【請求項7】

(I)の式中、 R^5 が $C_6\sim C_{10}$ アリールまたは $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、ここでアリール
基またはヘテロアリール基が独立して置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物
。

【請求項8】

(I)の式中、 R^6 が、 $-NHR^8$ および $-C(=O)NHR^8$ からなる群より選択される、請求項1に記載
の化合物。

【請求項9】

(I)の式中、 R^7 がH、ハロ、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここでアルキル基が置換され

50

ていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

(I)の式中、 R^8 が、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基が独立して置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

(II)の式中、 R^1 および R^3 が独立して、 $-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ および $-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアリール基またはヘテロアリール基が独立して置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項12】

(II)の式中、 R^2 が $-S(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

(II)の式中、 R^4 が $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NHR^5$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

(II)の式中、 R^5 が、 $-C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基が独立して置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項15】

(III)の式中、 R^1 の各存在がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

(III)の式中、 R^3 が、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、および $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

(III)の式中、 R^4 が、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

(IV)の式中、 R^1 が、 $-CH_2-(C_4 \sim C_{10} \text{ヘテロシクリル})$ 、 $-CH_2-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、および $-CH_2-(C_5 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項19】

(IV)の式中、 R^2 が $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^4$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

(IV)の式中、 R^3 が $-S(=O)_2NHR^4$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

シクロヘキシル 2-((5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセテート; 3-(4-(フラン-2-イルメチル)-5-(((2-(フェニルアミノ)チアゾール-4-イル)メチル)チオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパンアミド; エチル 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート; 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-(フラン-2-イルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド; N'-(2-((4-ブチル-5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセチル)フラン-2-カルボヒドラジド; 2-((5-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド; 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-シクロヘキシルチアゾール-4-カルボキサミド; 2-((4-アリル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド; N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-((4-エチル-5-(フラン-2-イル)-4H-

40

50

1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド; 2-((5-((2-((4-エトキシフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド; N-(2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキシエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)スルフィニル)-N-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド; (N-シクロヘキシル-N²-[({2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキシエチル}スルフィニル)アセチル]-N²-1-ナフチルグリシンアミド); (N²-({[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)-2-オキシエチル]スルフィニル}アセチル)-N²-(2-クロロベンジル)-N-シクロペンチルグリシンアミド); N-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)スルフィニル)-N-(m-トリル)アセトアミド; (2-[5-{{2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキシエチル}スルファニル}-3-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド); N²-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N²-{{4-(シクロペンチルスルファモイル)フェニル]スルホニル}-N-フェニルグリシンアミド; 2-アミノ-4-(2,7-ジエトキシナフタレン-1-イル)-7,7-ジメチル-5-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-クロメン-3-カルボニトリル; エチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキシ-7-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; 2-メトキシエチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; エチル 4-(アントラセン-9-イル)-2,7,7-トリメチル-5-オキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA820); 3-(フラン-2-イルメチル)-8-(ナフタレン-1-イル)-6-オキシ-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-ピリド[2,1-b][1,3,5]チアジアジン-9-カルボニトリル; 6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル; 2-((3-シアノ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-オキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)チオ)-N-フェニルアセトアミド; メチル 6-アミノ-5-シアノ-2-(メトキシメチル)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-ピラン-3-カルボキシレート; 2-アミノ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキシ-4H,5H-ピラノ[3,2-c]クロメン-3-カルボニトリル; 1,3-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,6(3H)-トリオン; 2-アミノ-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,6-ジオン; 3-(4-クロロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 3-(2-クロロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 7-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-クロロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 4-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-(p-トリル)キノロン; 4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-(p-トリル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン; 3-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン; またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

【請求項 2 2】

請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 3】

アナキンラ、リロナセプト、アザチオプリン、メトトレキサート、ボセンタン、エタネルセプト、ハロフジノン、イロプロスト、シクロホスファミド、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、静脈注射用免疫グロブリン、ビルフェニドン、プレドニゾン、リツキシマブ、βグリカンペプチド、バシリキシマブ、シロリムス、アレファセプト、テルグリド、ボマリドミド、およびチロシンキナーゼ阻害物質からなる群より選択される少なくとも1つのさらなる治療用物質をさらに含む、請求項22に記載の薬学的組成物。

50

【請求項 24】

それを必要とする哺乳動物においてIL-1R媒介性の疾患または障害を処置するかまたは寛解させる方法であって、該哺乳動物に請求項1～21のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物の治療有効量を投与する段階を含み、それにより、該疾患または該障害を処置するかまたは寛解させる、方法。

【請求項 25】

前記疾患または前記障害が、感染性、炎症性、または自己免疫性の疾患または障害である、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

前記疾患または前記障害が、強皮症、炎症全般、全身性エリテマトーデス(ループス)、シェーグレン症候群、関節炎、筋炎、ベーチェット病、炎症性腸疾患、大腸炎、敗血症性ショック、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、非血液癌、乾癬、I型およびII型糖尿病、石綿症、特発性肺線維症、移植片対宿主病、家族性地中海熱、脳卒中、てんかん、ならびにクリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)からなる群より選択される、請求項24に記載の方法。

【請求項 27】

前記非血液癌が、神経膠腫、転移性乳癌、インターロイキン1産生癌、膵管腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、胃癌、子宮頸癌、肺癌、および卵巣癌からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

前記化合物が、シクロヘキシル 2-((5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセテート; 3-(4-(フラン-2-イルメチル)-5-((2-((フェニルアミノ)チアゾール-4-イル)メチル)チオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパンアミド; エチル 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート; 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-(フラン-2-イルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド; N'-(2-((4-ブチル-5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセチル)フラン-2-カルボヒドラジド; 2-((5-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド; 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-シクロヘキシルチアゾール-4-カルボキサミド; 2-((4-アリル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド; N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-((4-エチル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド; 2-((5-((2-((4-エトキシフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド; N-(2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)スルフィニル)-N-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド; (N-シクロヘキシル-N²-[({2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}スルフィニル)アセチル]-N²-1-ナフチルグリシンアミド); (N²-({[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)-2-オキソエチル]スルフィニル}アセチル)-N²-(2-クロロベンジル)-N-シクロペンチルグリシンアミド); N-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)スルフィニル)-N-(m-トリル)アセトアミド; (2-[5-{[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]スルファニル}-3-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド); N²-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N²-[4-(シクロペンチルスルファモイル)フェニル]スルホニル]-N-フェニルグリシンアミド; 2-アミノ-4-(2,7-ジエトキシナフタレン-1-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-クロメン-3-カルボニトリル; エチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-7-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(3,4-ジメトキシフェニル)

10

20

30

40

50

-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; 2-メトキシエチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; エチル 4-(アントラセン-9-イル)-2,7,7-トリメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA820); 3-(フラン-2-イルメチル)-8-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-ピリド[2,1-b][1,3,5]チアジジン-9-カルボニトリル; 6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル; 2-((3-シアノ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)チオ)-N-フェニルアセトアミド; メチル 6-アミノ-5-シアノ-2-(メトキシメチル)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-ピラン-3-カルボキシレート; 2-アミノ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-4H,5H-ピラノ[3,2-c]クロメン-3-カルボニトリル; 1,3-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,6(3H)-トリオン; 2-アミノ-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,6-ジオン; 3-(4-クロロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 3-(2-クロロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 7-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-クロロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 4-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-(p-トリル)キノロン; 4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-(p-トリル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン; 3-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン; またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物からなる群より選択される、請求項24に記載の方法。

【請求項 29】

前記哺乳動物に少なくとも1つのさらなる治療用物質をさらに投与する、請求項24に記載の方法。

【請求項 30】

前記さらなる治療用物質が、アナキンラ、リロナセプト、アザチオプリン、メトトレキサート、ボセンタン、エタネルセプト、ハロフジノン、イロプロスト、シクロホスファミド、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、静脈注射用免疫グロブリン、ピルフェニドン、プレドニゾン、リツキシマブ、βグリカンペプチド、バシリキシマブ、シロリムス、アレファセプト、テルグリド、ボマリドミド、およびチロシンキナーゼ阻害物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

哺乳動物および前記さらなる治療用物質が前記哺乳動物に同時投与される、請求項30に記載の方法。

【請求項 32】

前記さらなる治療用物質が前記哺乳動物に投与される前または投与された後に所定の期間をあけて、前記化合物が該哺乳動物に投与される、請求項30に記載の方法。

【請求項 33】

前記化合物が薬学的組成物として製剤化されている、請求項24に記載の方法。

【請求項 34】

前記哺乳動物がヒトである、請求項24に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は2014年8月4日出願の米国仮特許出願第62/032,668号の米国特許法119条(e)項に基づく優先権を主張し、その出願の全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

全身性硬化症としても知られている強皮症は、皮膚を主に冒しかつコラーゲンの過剰蓄積による皮膚および内臓の硬化(硬化症)を特徴とする、慢性全身性自己免疫疾患である。さらに、強皮症は、小血管の損傷、Tリンパ球の活性化、および抗核抗体の産生を特徴とする。

【0003】

限局性強皮症は、手、腕、および顔を主に冒す皮膚徴候を包含するものであり、一般的な徴候としては以下が挙げられる:疾患診断後の多年にわたる、内臓合併症を伴う、石灰沈着(皮膚中のカルシウム小結節の沈着)、レイノー現象(手の過剰な血管収縮。指は寒冷下で白色-青色-赤色に変色する)、食道機能不全(嚥下困難を引き起こす)、強指症(指の皮膚肥厚)、ならびに毛細血管拡張(顔、手、および粘膜の毛細血管の拡張)。他方では、汎発性強皮症は、進行が急速であり、かつ、相当に身体障害性であり、皮膚ならびに腎臓、食道、心臓、および/または肺などの内臓の大きな区域を冒す。

【0004】

肺合併症を免れる限局性強皮症患者の予後は悲惨である(一般に、診断後30年以内に肺不全で死亡する)が、汎発性皮膚疾患を有する患者、特に高齢および/または男性の患者の予後はいっそう悪い。ほとんどの場合、死亡は肺、心臓、および腎臓合併症により生じる。汎発性皮膚疾患では、5年生存率は約70%であり、10年生存率は約55%である。

【0005】

強皮症は病因不明であるが、多くの場合、自己免疫状態であると考えられる。さらに、強皮症とヒト白血球抗原(HLA)遺伝子の特定の変異および/または環境因子との間の強い関連が同定されている。

【0006】

強皮症それ自体の承認済みの処置薬または治癒薬は存在しないが、個々の臓器系合併症は処置されうる。多くの場合、免疫抑制剤による全身疾患修飾処置が強皮症において使用される。使用される免疫抑制剤としてはアザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、静脈注射用免疫グロブリン、リツキシマブ、シロリムス、アレファセプト、ならびにチロシンキナーゼ阻害物質であるイマチニブ、ニロチニブ、およびダサチニブが挙げられる。現在治験中の実験的治療薬としてはエンドセリンレセプターアンタゴニスト、チロシンキナーゼ阻害物質、βグリカンペプチド、ハロフジノン、バシリキシマブ、アレムツズマブ、アバタセプト、および造血幹細胞移植が挙げられる。

【0007】

現在、アナキンラ(KINERET(登録商標))およびリロナセプト(ARCALYST(登録商標))は、強皮症の処置に関して臨床試験中である。直接注入を必要とする巨大組換えタンパク質である、これらの薬物は、インターロイキン1(IL-1)シグナル伝達を、IL-1レセプター(IL-1R)に干渉することまたはIL-1を循環から隔離することで直接標的化する。アナキンラは、IL-1Rに結合しかつIL-1RとIL-1αまたはIL-1βとの結合を遮断する、ヒトIL-1Rアンタゴニストである。リロナセプトは、ヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のFc部分に連結されたヒトIL-1RおよびヒトIL-1Rアクセサリタンパク質の細胞外部分のリガンド結合ドメインを含んだ、二量体タンパク質である。リロナセプトは循環IL-1に結合しかつそれを中和する。アナキンラおよびリロナセプトは、関節リウマチ、ループス、およびシェーグレン症候群などの他の自己免疫疾患を処置する際にも使用される。

【0008】

現在、奇病である強皮症などのIL-1R媒介性の疾患または障害の承認済み治療薬が決定的に欠如している。したがって、哺乳動物において強皮症またはその合併症もしくは症状を処置するかまたは寛解させる新規治療用化合物が当技術分野において要求されている。本発明はこの要求を満たすものである。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0009】

発明の簡単な概要

本発明は、化合物またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を提供する。本発明はさらに、少なくとも1つの本発明の化合物を含む薬学的化合物を提供する。

【0010】

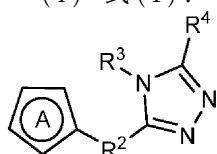
本発明はさらに、それを必要とする哺乳動物においてIL-1R媒介性の疾患または障害を処置するかまたは寛解させる方法であって、該哺乳動物に本発明の少なくとも1つの化合物の治療有効量を投与する段階を含み、それにより、該疾患または該障害を処置するかまたは寛解させる、方法を提供する。

10

【0011】

特定の態様では、本発明の化合物は、

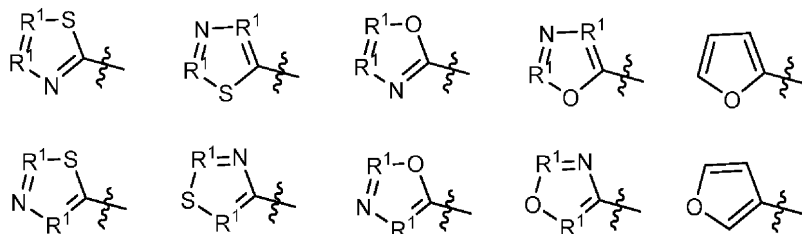
(i) 式(I):



の化合物であって、

(I)の式中、

A環は、



20

からなる群より選択され、ここで、A環において、 R^1 の一方の存在は CR^6 であり、かつ R^1 の他方の存在はNまたは CR^7 であり、かつフラン環は独立して R^7 で置換されていてもよく、

R^2 は、結合、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_{1\sim6}-$ 、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択され、

30

R^3 は、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_3\sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_6\sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、アルケニル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

R^4 は、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_3\sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル) $-(C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHR^8$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)OR^3$ 、および $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

40

R^5 の各存在は独立して $-C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $-C_6\sim C_{10}$ アリール、または $-C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、ここでヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

R^6 の各存在は独立して、 $-NHR^8$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、および $-C(=O)NHR^8$ からなる群より選択され、

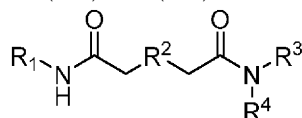
R^7 の各存在は独立してH、ハロ、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、または $-C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであ

50

り、ここでアルキル基またはシクロアルキル基は独立して置換されていてもよく、かつ

R^8 の各存在は独立して、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい、化合物；

(ii) 式(II):



10

の化合物であって、

(II)の式中、

R^1 および R^3 は独立して、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

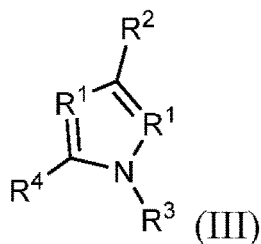
R^2 はS、 $S(=O)$ 、または $S(=O)_2$ であり、

R^4 は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)OR^5$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NHR^5$ からなる群より選択され、かつ

R^5 の各存在は独立して、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい、化合物；

20

(iii) 式(III):



30

の化合物であって、

(III)の式中、

R^1 の各存在は独立してNまたは CR^6 であり、

R^2 は、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

40

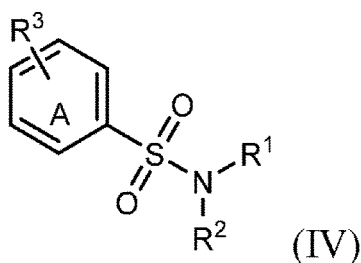
R^3 および R^4 は独立して、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NHR^5$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)OR^5$ 、および $-S(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NHR^5$ からなる群より選択され、

R^5 の各存在は独立してH、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、かつ

R^6 の各存在は独立してH、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい、化合物；

(iv) 式(IV):

50



の化合物であって、

(IV)の式中、

R^1 は、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、

10

R^2 は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^4$ からなる群より選択され、

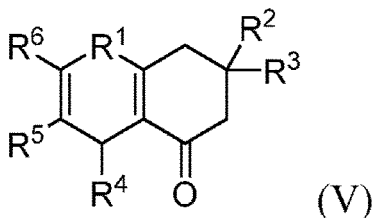
R^3 は $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、または $-S(=O)_2NHR^4$ であり、

R^4 の各存在は独立してH、 $-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3 \sim C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_6 \sim C_{10} \text{ アリール}$ 、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく、かつ

A環はさらに置換されていてもよい、化合物；

20

(v) 式(V):



の化合物であって、

(V)の式中、

R^1 は、O、NH、および $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく、

30

R^2 は、Hおよび $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく、

R^3 は、H、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、およびアリールからなる群より選択され、ここでアルキル基またはアリール基は置換されていてもよく、

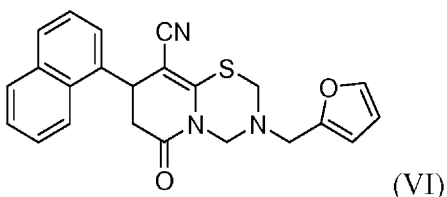
R^4 は置換されていてもよいアリールであり、

R^5 は、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく、かつ

R^6 はメチルまたは NH_2 である、化合物；

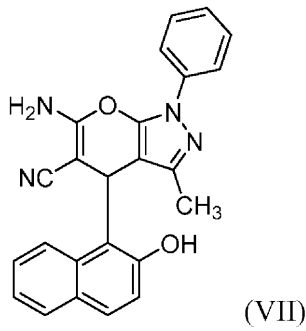
(vi) 式(VI):

40



の化合物、3-(フラン-2-イルメチル)-8-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-ピリド[2,1-b][1,3,5]チアジアジン-9-カルボニトリル；

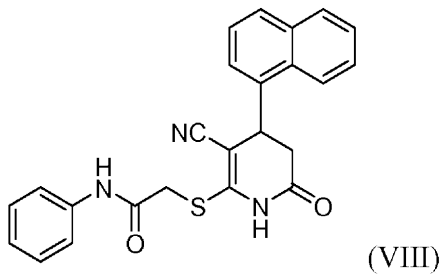
(vii) 式(VII):



の化合物、6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジ
ヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル；

10

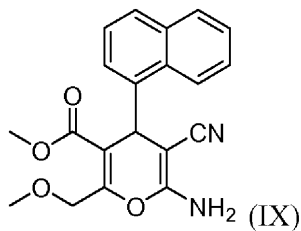
(viii) 式(VIII)：



20

の化合物、2-((3-シアノ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジ
ン-2-イル)チオ)-N-フェニルアセトアミド；

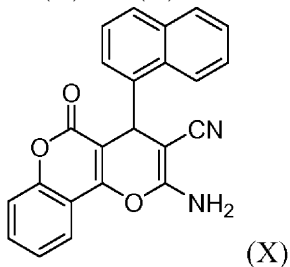
(ix) 式(IX)：



の化合物、メチル 6-アミノ-5-シアノ-2-(メトキシメチル)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-
ピラン-3-カルボキシレート；

30

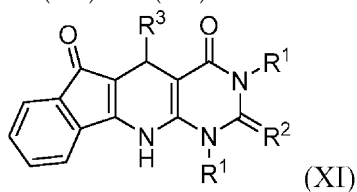
(x) 式(X)



の化合物、2-アミノ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-4H,5H-ピラノ[3,2-c]クロメン-3-
カルボニトリル；

40

(xi) 式(XI)：



の化合物であって、

(XI)の式中、

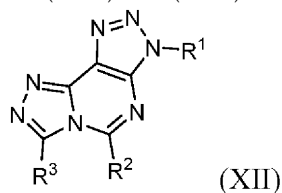
R¹の各存在は独立して、Hおよびメチルからなる群より選択され、

50

R^2 はOまたは-NHであり、かつ

R^3 は置換されていてもよいフェニルまたはナフチルである、化合物；

(xii) 式(XII)：



の化合物であって、

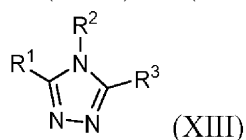
(XII)の式中、

R^1 はフェニルまたはベンジルであり、ここでフェニル基またはベンジル基は置換されていてもよく、

R^2 はHまたはメチルであり、かつ

R^3 は置換されていてもよいフェニルである、化合物；

(xiii) 式(XIII)：



の化合物であって、

(XIII)の式中、

R^1 は置換されていてもよいフェニルであり、

R^2 は置換されていてもよいフェニルであり、かつ

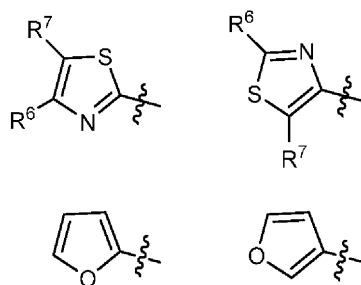
R^3 は置換されていてもよいフェニルまたはヘテロアリールである、化合物

ならびにそれらの任意の混合物

からなる群より選択される。

【0012】

特定の態様では、(I)中、A環は、



からなる群より選択される。他の態様では、(I)中、A環において、一方の R^1 は CR^6 であり、かつ他方の R^1 は CR^7 である。さらに他の態様では、(I)中、 R^2 は $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、および $-(CH_2)_{1\sim6}$ からなる群より選択される。さらに他の態様では、(I)中、 R^3 は $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル)-($C_6\sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0\sim C_3$ アルキル)-($C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。さらに他の態様では、(I)中、 R^4 は $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル)-($C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-(C_0\sim C_3$ アルキル)-($C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)OR^3$ 、および $-S(CH_2)_{1\sim3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ からなる群より選択される。さらに他の態様では、(I)中、 R^5 は $C_6\sim C_{10}$ アリールまたは $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、ここでアリール基またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。さらに他の態様では、(I)中、 R^6 は $-NHR^8$ および $-C(=O)NHR^8$ からなる群より選択される。さらに他の態様では、(I)中、 R^7 はH、ハロ、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここでアルキル基は置換されていてもよい。さらに他の態様では

、(I)中、 R^8 は $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。

【0013】

特定の態様では、(II)中、 R^1 および R^3 は独立して $-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ および $-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアリール基またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。他の態様では、(II)中、 R^2 は $-S(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ である。さらに他の態様では、(II)中、 R^4 は $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NHR^5$ である。さらに他の態様では、(II)中、 R^5 は $-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。

【0014】

特定の態様では、(III)中、 R^1 の各存在はNである。他の態様では、(III)中、 R^3 は $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、および $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択される。さらに他の態様では、(III)中、 R^4 は $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択される。

【0015】

特定の態様では、(IV)中、 R^1 は $-CH_2-(C_4 \sim C_{10} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $-CH_2-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、および $-CH_2-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択される。他の態様では、(IV)中、 R^2 は $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^4$ である。さらに他の態様では、(IV)中、 R^3 は $-S(=O)_2NR^4$ である。

【0016】

特定の態様では、本発明の化合物はシクロヘキシル 2-((5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセテート； 3-(4-(フラン-2-イルメチル)-5-((2-((フェニルアミノ)チアゾール-4-イル)メチル)チオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパンアミド； エチル 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート； 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-(フラン-2-イルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド； N' -(2-((4-ブチル-5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセチル)フラン-2-カルボヒドラジド； 2-((5-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド； 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-シクロヘキシルチアゾール-4-カルボキサミド； 2-((4-アリル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド； N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-((4-エチル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド； 2-((5-((2-((4-エトキシフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド； N-(2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキシエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)スルフィニル)-N-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド； (N-シクロヘキシル-N2-[({2-[4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキシエチル}スルフィニル)アセチル]-N²-1-ナフチルグリシンアミド)； (N²-({[2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルアミノ)-2-オキシエチル]スルフィニル}アセチル)-N²-(2-クロロベンジル)-N-シクロペンチルグリシンアミド)； N-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)スルフィニル)-N-(m-トリル)アセトアミド； (2-[5-({[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキシエチル]スルファニル}-3-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(3-メ

トキシフェニル)アセトアミド); N²-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N²-{[4-(シクロペンチルスルファモイル)フェニル]スルホニル}-N-フェニルグリシンアミド; 2-アミノ-4-(2,7-ジエトキシナフタレン-1-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-クロメン-3-カルボニトリル; エチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-7-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; 2-メトキシエチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; エチル 4-(アントラセン-9-イル)-2,7,7-トリメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA820); 3-(フラン-2-イルメチル)-8-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-ピリド[2,1-b][1,3,5]チアジアジン-9-カルボニトリル; 6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル; 2-((3-シアノ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)チオ)-N-フェニルアセトアミド; メチル 6-アミノ-5-シアノ-2-(メトキシメチル)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-ピラン-3-カルボキシレート; 2-アミノ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-4H,5H-ピラノ[3,2-c]クロメン-3-カルボニトリル; 1,3-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,6(3H)-トリオン; 2-アミノ-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,6-ジオン; 3-(4-クロロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 3-(2-クロロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 7-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-クロロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 4-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-(p-トリル)キノロン; 4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-(p-トリル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン; 3-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン; またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1つである。

【0017】

特定の態様では、薬学的組成物は薬学的に許容される担体をさらに含む。他の態様では、化合物は薬学的組成物として製剤化されている。他の態様では、薬学的組成物は、アナキンラ、リロナセプト、アザチオプリン、メトトレキサート、ボセンタン、エタネルセプト、ハロフジノン、イロプロスト、シクロホスファミド、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、静脈注射用免疫グロブリン、ビルフェニドン、プレドニゾン、リツキシマブ、βグリカンペプチド、バシリキシマブ、シロリムス、アレファセプト、テルグリド、ポマリドミド、およびチロシンキナーゼ阻害物質からなる群より選択される少なくとも1つのさらなる治療用物質をさらに含む。

【0018】

特定の態様では、疾患または障害は感染性、炎症性、または自己免疫性の疾患または障害である。他の態様では、疾患または障害は、強皮症、炎症全般、全身性エリテマトーデス(ループス)、シェーグレン症候群、関節炎、筋炎、ベーチェット病、炎症性腸疾患、大腸炎、敗血症性ショック、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、非血液癌、乾癬、I型およびII型糖尿病、石綿症、特発性肺線維症、移植片対宿主病、家族性地中海熱、脳卒中、てんかん、ならびにクリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)からなる群より選択される。さらに他の態様では、非血液癌は神経膠腫、転移性乳癌、インターロイキン1産生癌、膵管腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、胃癌、子宮頸癌、肺癌、および卵巣癌からなる群より選択される少なくとも1つを含む。

【0019】

特定の態様では、哺乳動物に少なくとも1つのさらなる治療用物質をさらに投与する。

他の態様では、さらなる治療用物質は、アナキンラ、リロナセプト、アザチオプリン、メトトレキサート、ボセンタン、エタネルセプト、ハロフジノン、イロプロスト、シクロホスファミド、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、静脈注射用免疫グロブリン、ピルフェニドン、プレドニゾン、リツキシマブ、 β グリカンペプチド、バシリキシマブ、シロリムス、アレファセプト、テルグリド、ボマリドミド、およびチロシンキナーゼ阻害物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む。さらに他の態様では、哺乳動物およびさらなる治療用物質が哺乳動物に同時投与される。さらに他の態様では、さらなる治療用物質が哺乳動物に投与される前または投与された後に所定の期間をあけて、化合物が哺乳動物に投与される。さらに他の態様では、哺乳動物はヒトである。

【図面の簡単な説明】

10

【0020】

本発明の特定の態様に関する以下の詳細な説明は、添付の図面と併せて読まれる際により良く理解されるであろう。本発明を例示する目的で、特定の態様を図面に示す。しかし、本発明が、図面に示される態様の正確な構成および手段に限定されないということを理解すべきである。

【図1】IL-1Rに結合した本発明の化合物のインシリコモデリングの非限定的な模式図である。IL-1Rはリボンとして表される。

【図2】IL-1Rに結合したKA862の非限定的な模式図である。

【図3】本発明の代表的化合物の非限定的な例示である。

【図4】本発明の代表的化合物の非限定的な例示である。

20

【図5】標的有効性確認試験を示す一組のグラフである。選択された小分子がSSc線維芽細胞中でコラーゲン合成を下方制御した。SSc皮膚線維芽細胞を100 μ Mまたは10 μ Mの化合物で48時間処理した後、培地を収集し、全コラーゲンをヒドロキシプロリンにより測定した。試料を異なる患者試料全てにわたって三つ組で試験し、平均 $\pm$ SEMとして表した(n=4)。* $p < 0.0001$ 、** $p = 0.02$ 。

【図6】正常線維芽細胞中の線維芽細胞中でのIL-1シグナル伝達の直接遮断を評価した標的有効性確認試験を示すグラフである。

【図7】本発明の化合物がインビトロモデルにおいてブレオマイシン誘発線維症に対して有効であるという知見を示す、一組の棒グラフである。上部グラフ：ブレオマイシン(Bleo) + IL-1RAで刺激された正常線維芽細胞(n=3)；下部グラフ：Bleo + KA862で刺激された正常線維芽細胞(n=3)。

30

【図8】SSc線維芽細胞による培地中へのCOL1A1の分泌の本発明の化合物による阻害を示す、一組の画像および棒グラフである。

【図9】KA521、KA222、KA306、およびKA695のIC₅₀決定を示す一組のグラフである。10 μ Mブレオマイシンに対して漸減濃度の化合物を48時間試験し、培地中のヒドロキシプロリンを測定した。このアッセイ法において、IC₅₀はKA222、KA306、およびKA695について約1 nMであることがわかった。

【図10】本発明の例示的化合物がSSc線維芽細胞によるコラーゲン産生を阻害するという知見を示すグラフである。SSc線維芽細胞を1nM化合物で48時間処理した後、培地を回収し、ヒドロキシプロリンを測定した。試料を異なる患者試料全てにわたって三つ組で試験し、平均 $\pm$ SEMとして表した(n=3つの独立した患者試料)。

40

【発明を実施するための形態】

【0021】

発明の詳細な説明

本発明は、哺乳動物においてIL-1R媒介性の疾患または障害を処置するかまたは寛解させるために有用な小分子化合物の予想外の発見に関する。特定の態様では、疾患または障害は強皮症を含む。他の態様では、本発明の化合物はIL-1Rシグナル伝達を阻害または調節する。他の態様では、本発明の化合物は、哺乳動物においてコラーゲンの合成を遮断または調節し、これにより哺乳動物において線維症を遮断または調節する。さらに他の態様では、本発明の化合物は、アナキンラおよび/またはリロナセプトなどであるがそれに限

50

定されない他の治療用物質との組み合わせで有用である。

【0022】

一局面では、本発明の化合物は、任意のIL-1R媒介性の疾患または障害を処置するのに有用である。特定の態様では、本発明の化合物は、強皮症、ならびに、炎症全般、例えば全身性エリテマトーデス(ループス)、シェーグレン症候群、関節炎[関節リウマチ、若年性関節リウマチ(若年性特発性関節炎またはスチル病としても知られる)、成人スチル病、乾癬性関節炎、変形性関節症、および脊椎関節炎を含む]、筋炎[多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎を含む]、ベーチェット病、炎症性腸疾患、大腸炎、敗血症性ショック、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、非血液癌(神経膠腫、転移性乳癌、インターロイキン1を産生する癌、膵管腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、胃癌、子宮頸癌、肺癌、および卵巣癌などであるがそれに限定されない)、乾癬、I型およびII型糖尿病、石綿症、特発性肺線維症、移植片対宿主病、家族性地中海熱、脳卒中、てんかん、ならびにクリオピリン関連周期熱症候群(CAPS、家族性感冒自己炎症性症候群、マックル・ウェルズ症候群、および新生児期発症多臓器性炎症性疾患を含む)に限定されない、感染性、炎症性、および/または自己免疫性の疾患または障害を処置または予防するのに有用である。

10

【0023】

定義

別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の任意の方法および材料を本発明の実施および試験に使用することができるが、好ましい方法および材料を記載する。

20

【0024】

本明細書において使用される場合、以下の各用語は、本節においてそれに関連づけられる意味を有する。

【0025】

本明細書において、「1つの(a)」および「1つの(an)」という冠詞は、1つまたは2つ以上(すなわち少なくとも1つ)である該冠詞の文法上の対象を意味するように使用される。例として、「ある要素」とは1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

【0026】

量、持続時間などの測定可能な値に言及する際に本明細書において使用される「約」という用語は、特定の値から±20%または±10%、より好ましくは±5%、さらに好ましくは±1%、さらに好ましくは±0.1%の変動を、開示される方法を行う際にそのような変動が適切である場合に包含するように意図されている。

30

【0027】

本明細書において使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルコキシ」という用語は、別途記載がない限り、酸素原子によって分子の残りに接続された、指定数の炭素原子を有する上記定義のアルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ(イソプロポキシ)、ならびに高級同族体および異性体を意味する。 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、特にエトキシおよびメトキシが好ましい。

【0028】

本明細書において使用される場合、単独でのまたは別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、別途記載がない限り、指定数の炭素原子(すなわち $C_1 \sim 6$ とは1~6個の炭素原子を意味する)を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味し、直鎖、分岐鎖、または環状の置換基を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、およびシクロプロピルメチルが挙げられる。例としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、特にエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、およびシクロプロピルメチルが挙げられる。 C_0 アルキルは結合に対応する。

40

【0029】

本明細書において使用される場合、「置換アルキル」という用語は、ハロゲン、-OH、

50

アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、トリフルオロメチル、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、および $-\text{NO}_2$ からなる群より選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された、好ましくは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、トリフルオロメチル、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ より選択され、より好ましくはハロゲン、アルコキシ、および $-\text{OH}$ より選択される1個または2個の置換基を含有する、上記定義のアルキルを意味する。置換アルキルの例としては2,2-ジフルオロプロピル、2-カルボキシシクロペンチル、および3-クロロプロピルが挙げられるがそれに限定されない。

【0030】

本明細書において使用される場合、「芳香族」という用語は、1個または複数のポリ不飽和環を有しかつ芳香族性を有する、すなわち n が整数である $(4n+2)$ 個の非局在化 π (パイ)電子を有する、炭素環または複素環を意味する。

10

【0031】

本明細書において使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語は、別途記載がない限り、1個または複数の環(通常は1個、2個、または3個の環)を含有する炭素環式芳香族系を意味し、ここで、そのような環はビフェニルのようにペンダント式と一緒に結合してもよければ、ナフタレンのように縮合してもよい。例としてはフェニル、アントラシル、およびナフチルが挙げられる。フェニルおよびナフチルが好ましく、フェニルが最も好ましい。

【0032】

本明細書において使用される場合、「アリール- $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル」という用語は、炭素数1~3のアルキレン鎖がアリール基に結合した官能基、例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -フェニルを意味する。アリール- CH_2 -およびアリール- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -が好ましい。「置換アリール- $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル」という用語は、アリール基が置換されたアリール- $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル官能基を意味する。置換アリール (CH_2) -が好ましい。同様に、「ヘテロアリール- $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル」という用語は、炭素数1~3のアルキレン鎖がヘテロアリール基に結合した官能基、例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ピリジルを意味する。ヘテロアリール- (CH_2) -が好ましい。「置換ヘテロアリール- $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル」という用語は、ヘテロアリール基が置換されたヘテロアリール- $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル官能基を意味する。置換ヘテロアリール- (CH_2) -が好ましい。

20

【0033】

「容器」という用語は、薬学的組成物を保持するための任意の入れ物を含む。例えば、特定の態様では、容器は、薬学的組成物を収容する包装である。他の態様では、容器は、薬学的組成物を収容する包装ではなく、すなわち、容器は、包装された薬学的組成物または包装されていない薬学的組成物と該薬学的組成物の使用説明書とを収容するボックスまたはバイアルなどの入れ物である。さらに、包装技術は当技術分野において周知である。薬学的組成物の使用説明書が、該薬学的組成物を収容する包装上に含まれるものであり、これにより該説明書と包装製品との機能的関係性が増加するということを理解すべきである。しかし、説明書が、化合物のその所期の機能を果たす能力、例えば患者においてIL-1R媒介性の疾患または障害の処置、予防、または減少を実行する能力に関する情報を含みうるということを理解すべきである。

30

【0034】

本明細書において使用される場合、「有効量」および「薬学的有効量」および「治療有効量」という用語は、無毒であるが所望の生物学的結果を得るために十分な剤または化合物の量を意味する。その結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および/もしくは軽減、または生体系の任意の他の所望の変更でありうる。任意の個々の症例における適切な治療量は、当業者が日常の実験を使用して決定することができる。

40

【0035】

本明細書において使用される場合、単独でのまたは別の置換基の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、別途記載がない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素、または臭素、より好ましくはフッ素または塩素を意味する。

50

【0036】

本明細書において使用される場合、単独でのまたは別の用語との組み合わせでの「ヘテロアルキル」という用語は、別途記載がない限り、記載された数の炭素原子とO、N、およびSからなる群より選択される1個または2個のヘテロ原子とからなり、窒素原子および硫黄原子が酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子が四級化されていてもよい、安定な直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残りとはヘテロアルキル基が結合している断片との間を含むヘテロアルキル基の任意の位置に配置されることができ、かつ、ヘテロアルキル基の最も遠位の炭素原子に結合されることができる。例としては-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、および-CH₂CH₂-S(=O)-CH₃が挙げられる。例えば-CH₂-NH-OCH₃または-CH₂-CH₂-S-S-CH₃などのように最大2個のヘテロ原子が連続的であってもよい。

10

【0037】

本明細書において使用される場合、単独でのまたは別の置換基の一部としての「複素環」または「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、別途記載がない限り、炭素原子とN、O、およびSからなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子とからなり、窒素および硫黄ヘテロ原子が酸化されていてもよく、窒素原子が四級化されていてもよい、非置換または置換の安定な単環式または多環式の複素環系を意味する。複素環系は、別途記載がない限り、安定な構造を与える任意のヘテロ原子または炭素原子において結合しうる。複素環は芳香族性または非芳香族性でありうる。特定の態様では、複素環はヘテロアリアルである。

20

【0038】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアリアル」または「ヘテロ芳香族」という用語は、芳香族性を有する複素環を意味する。多環式ヘテロアリアルは、部分飽和の1個または複数の環を含む。例としてはテトラヒドロキノリンおよび2,3-ジヒドロベンゾフリルが挙げられる。

【0039】

非芳香族複素環の例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ジオキソラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ペペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモペペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン、およびヘキサメチレンオキシドなどの単環式基が挙げられる。

30

【0040】

ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル(特に2-および4-ピリミジニル)、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル(特に2-ピロリル)、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル(特に3-および5-ピラゾリル)、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ならびに1,3,4-オキサジアゾリルが挙げられる。

40

【0041】

多環式複素環の例としては、インドリル(特に3-、4-、5-、6-、および7-インドリル)、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル(特に1-および5-イソキノリル)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル(特に2-および5-キノキサリニル)、キナゾリニル、フタラジニル、1,8-ナフチリジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1,5-ナフチリジニル、ベンゾフリル(特に3-、4-、5-、6-、および7-ベンゾフリル)、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチエニル(特に3-、4-、5-、6-、および7-ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル(特に2-ベンゾチアゾリルおよび5-ベンゾチアゾリル)

50

、プリニル、ベンゾイミダゾリル(特に2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、ならびにキノリジジニルが挙げられる。

【0042】

ヘテロシクリル部分およびヘテロアリール部分の上述のリストは、代表的であるように意図されており、限定的であるようには意図されていない。

【0043】

本明細書において使用される場合、「IL-1R媒介性の疾患または障害」という用語は、哺乳動物においてIL-1Rの正常なまたは異常に増加した濃度、発現レベル、および/または活性によりトリガーされ、引き起こされ、強化され、増悪され、増強され、複雑化され、かつ/または複合化される任意の疾患または障害を意味する。哺乳動物におけるIL-1Rの正常なまたは異常に増加した濃度、発現レベル、および/または活性は、健康でありかつそのような疾患もしくは障害に冒されていない哺乳動物を調査することで決定することができる。IL-1R媒介性の疾患または障害の非限定的な例としては、強皮症、炎症全般、全身性エリテマトーデス(ループス)、シェーグレン症候群、関節炎[関節リウマチ、若年性関節リウマチ(若年性特発性関節炎またはスチル病としても知られる)、成人スチル病、乾癬性関節炎、変形性関節症、および脊椎関節炎を含む]、筋炎[多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎を含む]、ベーチェット病、炎症性腸疾患、大腸炎、敗血症性ショック、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、非血液癌(神経膠腫、転移性乳癌、インターロイキン1を産生する癌、膵管腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、胃癌、子宮頸癌、肺癌、および卵巣癌などであるがそれに限定されない)、乾癬、I型およびII型糖尿病、石綿症、特発性肺線維症、移植片対宿主病、家族性地中海熱、脳卒中、てんかん、ならびにクリオピリン関連周期熱症候群(CAPS、家族性感冒自己炎症性症候群、マックル・ウェルズ症候群、および新生児期発症多臓器性炎症性疾患を含む)に限定されない、感染性、炎症性、および/または自己免疫性の疾患または障害がある。

【0044】

本明細書において使用される場合、「KA199」という用語は、化合物(N^2 -(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)- N^2 -{[4-(シクロペンチルスルファモイル)フェニル]スルホニル}-N-フェニルグリシンアミド)、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0045】

本明細書において使用される場合、「KA222」という用語は、化合物6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0046】

本明細書において使用される場合、「KA306」という用語は、化合物メチル 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0047】

本明細書において使用される場合、「KA494」という用語は、化合物N-(2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)スルフィニル)-N-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0048】

本明細書において使用される場合、「KA521」という用語は、化合物7-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-クロロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0049】

本明細書において使用される場合、「KA529」という用語は、化合物2-[5-{[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]スルファニル}-3-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0050】

本明細書において使用される場合、「KA680」という用語は、 N^2 -([2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)-2-オキソエチル]スルフィニル)アセチル)- N^2 -(2-クロロベンジル)-N-シクロペンチルグリシンアミド、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0051】

10

本明細書において使用される場合、「KA695」という用語は、化合物2-メトキシエチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0052】

本明細書において使用される場合、「KA862」という用語は、化合物シクロヘキシル 2-((5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセテート、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を意味する。

【0053】

20

本明細書において使用される場合、「患者」および「対象」および「個体」という用語は、互換的にヒトまたは非ヒト哺乳動物を意味する。非ヒト哺乳動物としては例えばヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、およびマウス哺乳動物などの家畜およびペットが挙げられる。好ましくは、患者または対象はヒトである。

【0054】

本明細書において使用される場合、「薬学的組成物」という用語は、本発明の方法において有用な少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体との混合物を意味する。薬学的組成物は、患者に対する化合物の投与を容易にする。静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、および局所投与を含むがそれに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在する。

【0055】

30

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物活性または生物特性を抑止せず、相対的に無毒である、担体または希釈剤などの材料を意味し、すなわち、この材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または組成物に含有される組成物の任意の成分との有害な相互作用を起こすことなく、個体に投与することができる。

【0056】

40

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明の方法において有用な化合物がその所期の機能を果たすことができるようにそれを患者内でまたは患者に運搬または輸送することに関与する、液体または固体の充填剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒、または封入材料などの薬学的に許容される材料、組成物、または担体を意味する。通常、そのような構築物は1つの臓器、または身体の部分から別の臓器、または身体の部分に運搬または輸送される。各担体は、本発明の方法において有用な化合物を含む製剤の他の成分と適合性があり患者に有害ではないという意味で、「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役立つ材料のいくつかの例としては、乳糖、グルコース、およびショ糖などの糖；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール

50

、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに薬学的製剤に使用される他の無毒で適合性のある物質が挙げられる。

【0057】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、本発明の方法において有用な化合物の活性と適合性がありかつ患者に生理学的に許容される、あらゆるコーティング、抗菌剤および抗真菌剤、ならびに吸収遅延剤なども含む。補足的な有効化合物を組成物に組み入れてもよい。「薬学的に許容される担体」は、本発明の方法において有用な化合物の薬学的に許容される塩をさらに含む。本発明の実施において使用される薬学的組成物に含まれる他のさらなる成分は、当技術分野において公知であり、例えば参照により本明細書に組み入れられるRemington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, E d., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されている。

10

【0058】

本明細書において使用される場合、「予防する」または「予防」という用語は、何も生じなかった場合には障害もしくは疾患が発生しないこと、または、障害もしくは疾患が既に発生した場合には障害もしくは疾患がさらに発生しないことを意味する。障害または疾患に関連するいくつかまたはすべての症状を予防する能力も考慮される。

20

【0059】

本明細書において使用される場合、「塩」という用語は、本発明の方法の範囲内で有用な遊離酸または遊離塩基の付加塩を包含する。特定の態様では、塩は薬学的に許容される塩である。「薬学的に許容される塩」という語句は、無機酸または無機塩基、有機酸または有機塩基を含む薬学的に許容される無毒の酸または塩基から調製される投与化合物の塩、およびその溶媒和物、水和物、またはクラスレート进行意味する。薬学的に許容されない塩は、薬学的に許容されないにもかかわらず、本発明の実施における有用性、例えば本発明の方法の範囲内で有用な化合物の合成、精製、または製剤化のプロセスにおける有用性を示す高い結晶性などの特性を有することがある。

【0060】

好適な薬学的に許容される酸付加塩は無機酸または有機酸から調製することができる。無機酸の例としては、硫酸塩、硫酸水素塩、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、ならびにリン酸(リン酸水素塩およびリン酸二水素塩を含む)が挙げられる。適切な有機酸は脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボン酸、およびスルホン酸クラスの有機酸から選択することができ、その例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 β -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸、およびガラクトツロン酸が挙げられる。

30

40

【0061】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩としては、アンモニウム塩や、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩を含む金属塩が例えば挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩としては、例えばN,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、およびプロカインなどの塩基性アミンから作製される有機塩も挙げられる。すべてのこれらの塩は、対応する化合物から、例えば適切な酸または塩基と該化

50

合物とを反応させることで調製することができる。

【0062】

本明細書において使用される場合、「置換された」という用語は、原子または原子群が水素を、別の基に結合した置換基として置き換えたことを意味する。

【0063】

アリール基、アリール-(C₁~C₃アルキル)基、およびヘテロシクリル基では、これらの基の環に適用される「置換された」という用語は、置換が許容される場合、任意の該置換のレベル、すなわち一置換、二置換、三置換、四置換、または五置換を意味する。置換基は独立して選択され、置換は任意の化学的に利用可能な位置に存在しうる。特定の態様では、置換基の数は1個から4個まで変動する。他の態様では、置換基の数は1個から3個まで変動する。さらに他の態様では、置換基の数は1個から2個まで変動する。さらに他の態様では、置換基は独立してC₁~C₆アルキル、-OH、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、アミノ、アセトアミド、およびニトロからなる群より選択される。さらに他の態様では、置換基は独立してC₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、アセトアミド、およびニトロからなる群より選択される。本明細書において使用される場合、置換基がアルキル基またはアルコキシ基である場合には、炭素鎖は分岐状、直鎖状、または環状であることができ、直鎖状が好ましい。

【0064】

本明細書において使用される場合、「処置」または「処置すること」という用語は、IL-1R媒介性の疾患もしくは障害、IL-1R媒介性の疾患もしくは障害の症状、またはIL-1R媒介性の疾患もしくは障害を発生させる可能性を治療する(cure)、治癒する、軽減する、緩和する、変更する、治す、寛解させる、改善する、またはそれに作用するという目的での、IL-1R媒介性の疾患もしくは障害、IL-1R媒介性の疾患もしくは障害の症状、またはIL-1R媒介性の疾患もしくは障害を発生させる可能性を有する患者に対する治療用化合物、すなわち本発明の化合物の適用または投与(単独または別の治療用物質との組み合わせでの)、あるいは、該患者から単離された組織または細胞株に対する治療用化合物の適用または投与(例えば診断用途またはエクスピボ用途での)として定義される。そのような処置を、薬理ゲノミクス分野から得られる知識に基づいて具体的に調整または改変することができる。

【0065】

範囲:本開示を通じて、本発明の様々な局面を範囲という形で提示することができる。範囲という形での記述が、単に便宜および簡潔さを目的としており、本発明の範囲に対する硬直的な制限と解釈されるべきではないということを理解すべきである。したがって、範囲に関する記述は、すべての可能な部分範囲、およびその範囲内の個々の数値を具体的に開示したものと考えるべきである。例えば、1~6などの範囲に関する記述は、1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6などの部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示したものと考えるべきである。このことは範囲の幅に関係なく適用される。

【0066】

説明

本発明は、哺乳動物においてIL-1R媒介性の疾患または障害を処置するかまたは寛解させるために有用な小分子化合物の予想外の発見に関する。特定の態様では、疾患または障害は強皮症を含む。他の態様では、本発明の化合物はIL-1Rシグナル伝達を阻害または調節する。他の態様では、本発明の化合物は、哺乳動物においてコラーゲンの合成を遮断または調節し、これにより哺乳動物において線維症を遮断または調節する。さらに他の態様では、本発明の化合物は、アナキンラおよび/またはリロナセプトなどであるがそれに限定されない他の治療用物質との組み合わせで有用である。さらに他の態様では、本発明の化合物は、感染性、炎症性、および/または自己免疫性の疾患または障害を処置または予防するのに有用である。

【0067】

本明細書に示すように、特定の態様では、本発明の化合物は、ハイブリッド構造ベース(HSB)法と呼ばれる新規インシリコスクリーニング技術を使用して設計された。作業仮説として、IL-1Rの阻害は、コラーゲン合成の下流調節を生じさせ、これにより線維症を制御する。特定の態様では、本発明の化合物はIL-1 α とIL-1Rとの相互作用を遮断する。他の態様では、本発明の化合物はIL-1 β とIL-1Rとの相互作用を遮断する。さらに他の態様では、本発明の化合物はIL-1 α およびIL-1 β とIL-1Rとの相互作用を遮断する。

【0068】

本明細書に示すように、KA199、KA494、KA529、KA680、およびKA862はすべて、ヒドロキシプロリンにより測定されるように、培地中への総コラーゲン分泌を減少させるのに有効である(図5)。特定のECMタンパク質に関するウェスタンブロッティングは、これらの化合物が、培地中に分泌されるコラーゲンを低下させることを示す(図7および図8)。

【0069】

本明細書に示すように、KA494およびKA862は、強皮症患者に由来する線維芽細胞、および強皮症線維芽細胞を複製するために10 μ Mプレオマイシンで刺激された正常線維芽細胞を使用してインビトロで試験された際に、コラーゲン合成を遮断するのに有効であることがわかった。任意の理論により限定されることは望ましくないが、重点的なスクリーニングライブラリーを設計することで、好ましい薬物様特性とIL-1Rに対する結合有効性とを有する類似体の同定が可能になる。関心対象の化合物を、患者由来の強皮症線維芽細胞、コラーゲン合成を増加させるためにプレオマイシンで処理された正常線維芽細胞を使用してインビトロで、また、強皮症動物モデルにおいてインビボで試験することができる。

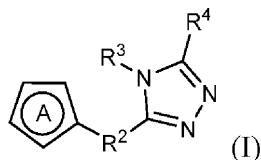
【0070】

化合物および組成物

本発明の方法において有用な化合物は、有機合成分野において周知の技術を使用して合成することができる。

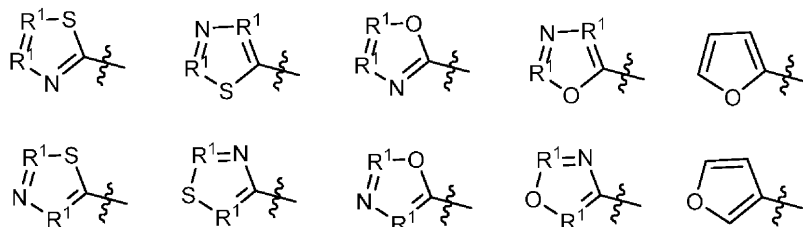
【0071】

一局面では、本化合物は、式(I):



の化合物またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(I)の式中、

A環は、



からなる群より選択され、ここで、A環において、R¹の一方の存在はCR⁶であり、かつR¹の他方の存在はNまたはCR⁷であり、かつフラン環は独立してR⁷で置換されていてもよく；

R²は、結合、-CH₂S-、-SCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂-、-(CH₂)_{1~6}-、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択され；

R³は、-C₁~C₆アルキル、-C₂~C₆アルケニル、-C₁~C₆ヘテロアルキル、-(C₀~C₃アルキル)-(C₃~C₈シクロアルキル)、-(C₀~C₃アルキル)-(C₄~C₁₀ヘテロシクリル)、-(C₀~C₃アルキル)-(C₆~C₁₀アリール)、および-(C₀~C₃アルキル)-(C₅~C₁₀ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、アルケニル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^4 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^8$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^3$ 、および $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく；

R^5 の各存在は独立して $-C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $-C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $-C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、ここでヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく；

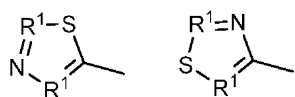
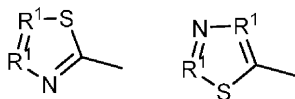
R^6 の各存在は独立して、 $-NHR^8$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、および $-C(=O)NHR^8$ からなる群より選択され；

R^7 の各存在は独立してH、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、ここでアルキル基またはシクロアルキル基は独立して置換されていてもよく；かつ

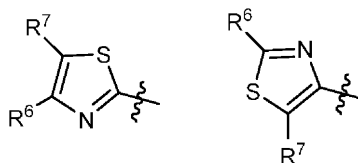
R^8 の各存在は独立して、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。

【0072】

特定の態様では、A環は、



からなる群より選択される。他の態様では、A環は、



からなる群より選択される。特定の態様では、A環において、一方の R^1 は CR^6 であり、かつ他方の R^1 は CR^7 である。

【0073】

特定の態様では、 R^2 は、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 6}$ からなる群より選択される。

【0074】

特定の態様では、 R^3 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。他の態様では、 R^3 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、フラン-2-イルメチル、およびフラン-3-イルメチルからなる群より選択される。

【0075】

特定の態様では、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(C$

10

20

30

40

50

$_0 \sim C_3$ アルキル)-($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_1 \sim 3-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_1 \sim 3-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_1 \sim 3-C(=O)OR^3$ 、および $-S(CH_2)_1 \sim 3-C(=O)NHNHC(=O)R^5$ からなる群より選択される。

【0076】

特定の態様では、 R^5 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、ここでアリール基またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。

【0077】

特定の態様では、 R^6 は、 $-NHR^8$ および $-C(=O)NHR^8$ からなる群より選択される。

【0078】

特定の態様では、 R^7 はH、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここでアルキル基は置換されていてもよい。他の態様では、 R^7 はHまたはハロである。

10

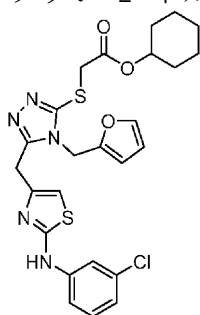
【0079】

特定の態様では、 R^8 は、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル)-($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル)-($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル)-($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。

【0080】

特定の態様では、本発明の化合物は、
シクロヘキシル 2-((5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセテート (KA862):

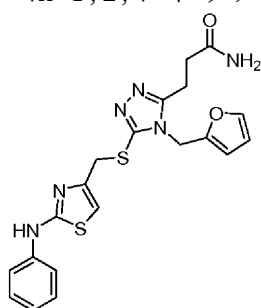
20



;

3-(4-(フラン-2-イルメチル)-5-(((2-(フェニルアミノ)チアゾール-4-イル)メチル)チオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパンアミド (1、図3):

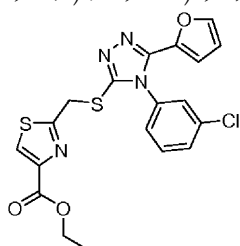
30



;

エチル 2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート (2、図3):

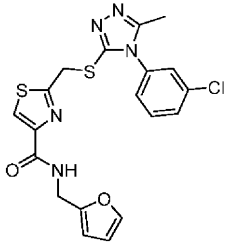
40



;

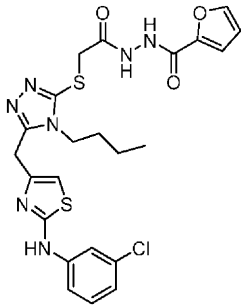
50

2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-(フラン-2-イルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド(3、図3):



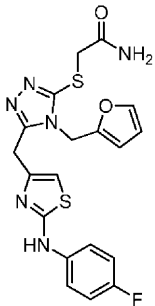
;

N'-(2-((4-ブチル-5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセチル)フラン-2-カルボヒドラジド(4、図3):



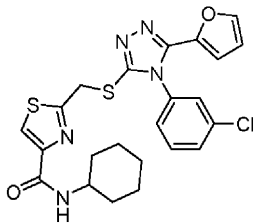
;

2-((5-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド(5、図3):



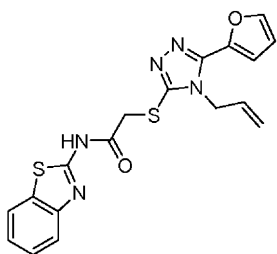
;

2-(((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-シクロヘキシルチアゾール-4-カルボキサミド(6、図3):



;

2-((4-アリル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド(KA426):



10

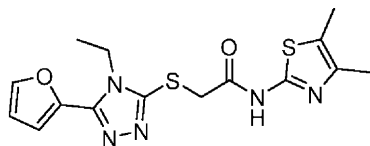
20

30

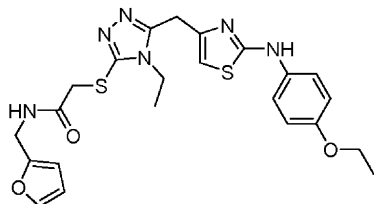
40

50

;
N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-((4-エチル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド (KA420):



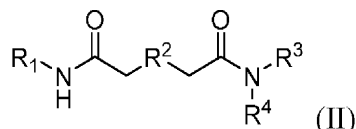
;
2-((5-((2-((4-エトキシフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド (KA309):



;
その塩、互変異性体、または溶媒和物、およびそれらの任意の混合物
からなる群より選択される。

【0081】

一局面では、本化合物は、式(II):



の化合物またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(II)の式中、

R¹およびR³は独立して、-(C₀~C₃アルキル)-(C₆~C₁₀アリール)および-(C₀~C₃アルキル)-(C₅~C₁₀ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく;

R²はS、S(=O)、またはS(=O)₂であり;

R⁴は、-(CH₂)_{1~3}C(=O)OH、-(CH₂)_{1~3}C(=O)OR⁵、および-(CH₂)_{1~3}C(=O)NHR⁵からなる群より選択され;かつ

R⁵の各存在は独立して、-C₁~C₆アルキル、-C₁~C₆ヘテロアルキル、-(C₀~C₃アルキル)-(C₃~C₈シクロアルキル)、-(C₀~C₃アルキル)-(C₄~C₁₀ヘテロシクリル)、-(C₀~C₃アルキル)-(C₆~C₁₀アリール)、および-(C₀~C₃アルキル)-(C₅~C₁₀ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。

【0082】

特定の態様では、R¹は、-(C₆~C₁₀アリール)および-(C₅~C₁₀ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアリール基またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。他の態様では、R¹中のアリール基またはヘテロアリール基は、ハロ、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ、およびC₁~C₆アルコキシからなる群より選択される少なくとも1つで置換されていてもよい。さらに他の態様では、R¹はフェニルまたはベンゾ[d][1,3]ジオキソリルである。

【0083】

特定の態様では、R²はS(=O)またはS(=O)₂である。他の態様では、R²はS(=O)である。

【0084】

特定の態様では、R³は、-(C₆~C₁₀アリール)および-(C₅~C₁₀ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアリール基またはヘテロアリール基は独立して置換されていても

10

20

30

40

50

よい。他の態様では、 R^3 はナフチル、ベンジル、またはフェニルであり、ここでナフチル基、ベンジル基、またはフェニル基は置換されていてもよい。さらに他の態様では、 R^3 中のナフチル基、ベンジル基、またはフェニル基は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群より選択される少なくとも1つで置換されていてもよい。

【0085】

特定の態様では、 R^4 は $-(CH_2)_{1 \sim 3}C(=O)NHR^5$ である。他の態様では、 R^4 は $-(CH_2)C(=O)NHR^5$ である。

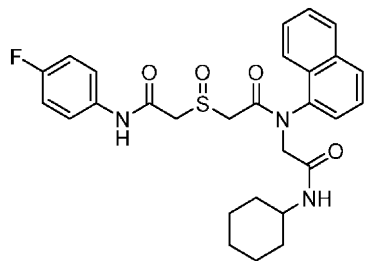
【0086】

特定の態様では、 R^5 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、および $-(C_0 \sim C_3$ アルキル) $-(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)からなる群より選択され、ここでアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。他の態様では、 R^5 は $-C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)である。さらに他の態様では、 R^5 中のアルキル基またはシクロアルキル基は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群より選択される少なくとも1つで置換されていてもよい。

【0087】

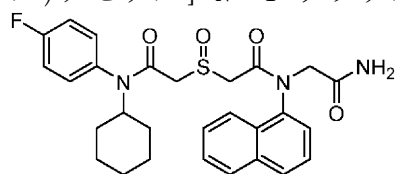
特定の態様では、式(II)の化合物は、

N-(2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキシエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)スルフィニル)-N-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド (KA494):



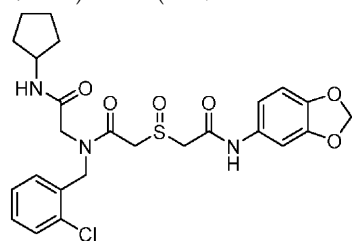
;

(N-シクロヘキシル-N²-[({2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキシエチル}スルフィニル)アセチル]-N²-1-ナフチルグリシンアミド):



;

(N²-({[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)-2-オキシエチル]スルフィニル}アセチル)-N²-(2-クロロベンジル)-N-シクロペンチルグリシンアミド) (KA680):



;

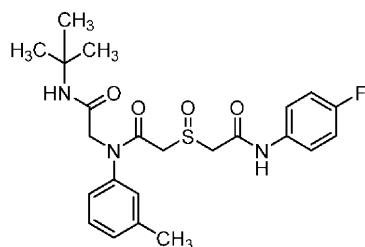
N-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)スルフィニル)-N-(m-トリル)アセトアミド (KA381):

10

20

30

40

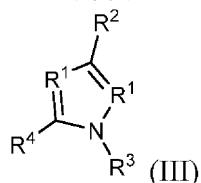


;

またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

【0088】

一局面では、本化合物は、式(III):



の化合物またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(III)の式中、

R^1 の各存在は独立してNまたは CR^6 であり;

R^2 は、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく;

R^3 および R^4 は独立して、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、および $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択され;

R^5 の各存在は独立してH、 $-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3 \sim C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_6 \sim C_{10} \text{ アリール}$ 、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく;かつ

R^6 の各存在は独立してH、ハロ、 $-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3 \sim C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_6 \sim C_{10} \text{ アリール}$ 、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよい。

【0089】

特定の態様では、 R^1 の各存在はNである。

【0090】

特定の態様では、 R^2 は、 $-C_6 \sim C_{10} \text{ アリール}$ および $-C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール}$ からなる群より選択される。

【0091】

特定の態様では、 R^3 は、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、 $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、および $-S(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択される。

【0092】

特定の態様では、 R^4 は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^5$ からなる群より選択される。

【0093】

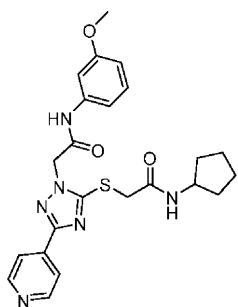
特定の態様では、本発明の化合物は、(2-[5-{[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]スルファニル}-3-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド)(KA529):

10

20

30

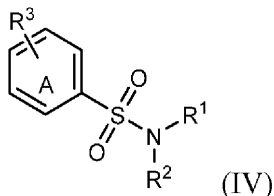
40



、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

【0094】

一局面では、本化合物は、式(IV)：



の化合物またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(IV)の式中、

R^1 は、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_4 \sim C_{10} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、および $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択され、ここでアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NH_2$ 、および $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^4$ からなる群より選択され；

R^3 は $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NHR^4$ 、または $-S(=O)_2NHR^4$ であり；

R^4 の各存在は独立してH、 $-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3 \sim C_{10} \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_6 \sim C_{10} \text{ アリール}$ 、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基は独立して置換されていてもよく；かつ

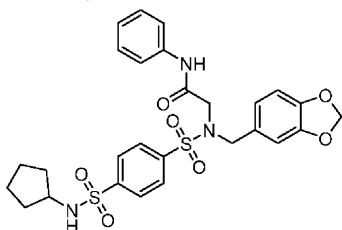
A環はさらに置換されていてもよい。

【0095】

特定の態様では、 R^1 は、 $-CH_2-(C_4 \sim C_{10} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $-CH_2-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、および $-CH_2-(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ からなる群より選択される。特定の態様では、 R^2 は $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)NHR^4$ である。特定の態様では、 R^3 は $-S(=O)_2NHR^4$ である。特定の態様では、 R^3 は $-S(=O)_2NR^1R^2$ 基に対してパラ位またはメタ位にある。特定の態様では、 R^3 は $-S(=O)_2NR^1R^2$ 基に対してパラ位にある。

【0096】

特定の態様では、本発明の化合物は、 $N^2-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル})-N^2-\{[4-(\text{シクロペンチルスルファモイル})フェニル]スルホニル\}-N\text{-フェニルグリシンアミド}$ (KA199)：



、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

【0097】

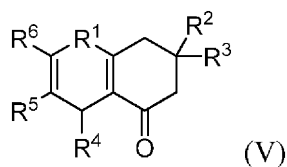
一局面では、本化合物は、式(V)：

10

20

30

40



の化合物、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(V)の式中、

R^1 は、O、NH、およびN($C_1 \sim C_6$ アルキル)からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく；

R^2 は、Hおよび-($C_1 \sim C_6$ アルキル)からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく；

R^3 は、H、-($C_1 \sim C_6$ アルキル)、およびアリールからなる群より選択され、ここでアルキル基またはアリール基は置換されていてもよく；

R^4 は置換されていてもよいアリールであり；

R^5 は、-CN、-C(=O)OH、および-C(=O)O($C_1 \sim C_6$ アルキル)からなる群より選択され、ここでアルキル基は置換されていてもよく；かつ

R^6 はメチルまたはNH₂である。

【0098】

特定の態様では、(V)中、 R^1 はOまたはNHである。

【0099】

特定の態様では、(V)中、 R^2 はHまたはメチルである。

【0100】

特定の態様では、(V)中、 R^3 はH、メチル、またはフェニルであり、ここでメチル基またはフェニル基は独立して置換されていてもよい。

【0101】

特定の態様では、 R^4 は、置換されていてもよいナフチルまたはアントラセニルである。

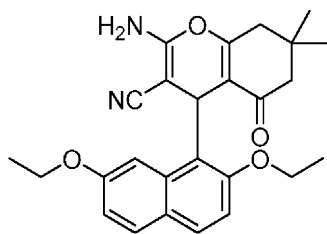
【0102】

特定の態様では、 R^5 はCN、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OEt、または-C(=O)OCH₂CH₂OCH₃である。

【0103】

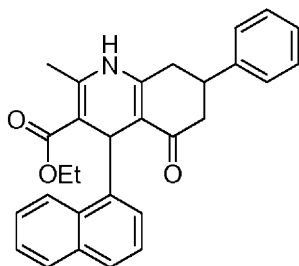
特定の態様では、本発明の化合物は、

2-アミノ-4-(2,7-ジエトキシナフタレン-1-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-クロメン-3-カルボニトリル(KA092)：



；

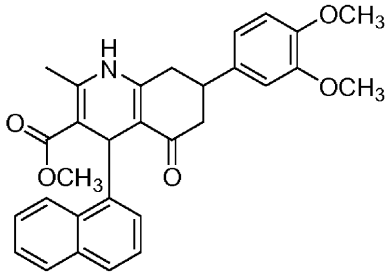
エチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-7-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート(KA031)：



；

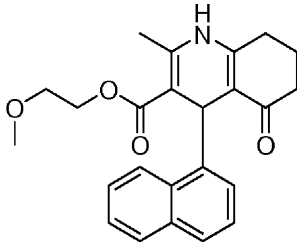
メチル 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,

6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA306):



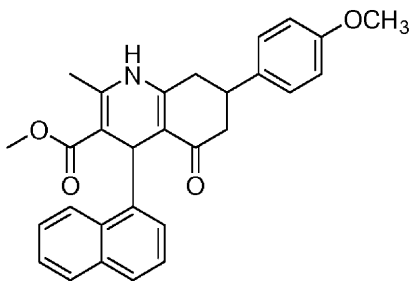
;

2-メトキシエチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA695):



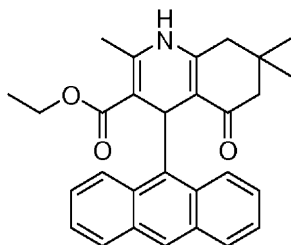
;

メチル 7-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA819):



;

エチル 4-(アントラセン-9-イル)-2,7,7-トリメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA820):

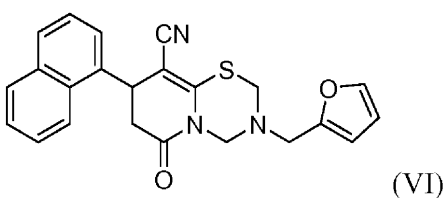


;

その塩、互変異性体、または溶媒和物、およびそれらの任意の混合物からなる群より選択される。

【0104】

一局面では、本化合物は、式(VI):



10

20

30

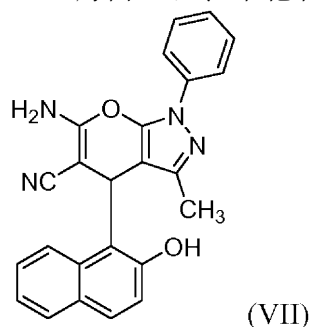
40

50

の化合物3-(フラン-2-イルメチル)-8-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-ピリド[2,1-b][1,3,5]チアジアジン-9-カルボニトリル(KA321)、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

【0105】

一局面では、本化合物は、式(VII):

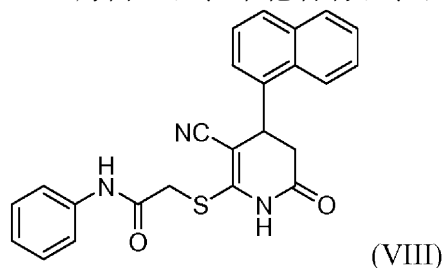


10

の化合物6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル(KA222)、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

【0106】

一局面では、本化合物は、式(VIII):

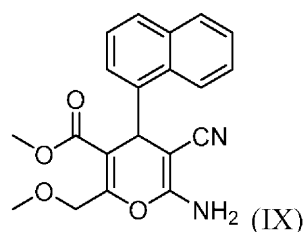


20

の化合物2-((3-シアノ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)チオ)-N-フェニルアセトアミド(KA095)、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

【0107】

一局面では、本化合物は、式(IX):



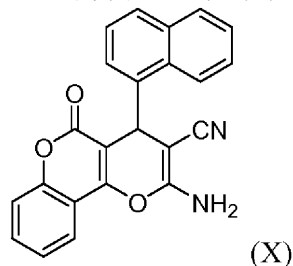
30

の化合物メチル 6-アミノ-5-シアノ-2-(メトキシメチル)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-ピラン-3-カルボキシレート(KA097)、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

40

【0108】

一局面では、本化合物は、式(X):



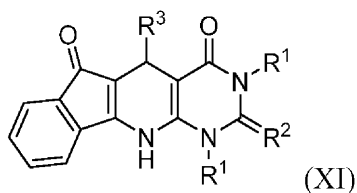
50

の化合物2-アミノ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-4H,5H-ピラノ[3,2-c]クロメン-3-カ

ルボニトリル(KA290)、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物である。

【0109】

一局面では、本化合物は、式(XI):



の化合物またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(XI)の式中、

R^1 の各存在は独立してHおよびメチルからなる群より選択され;

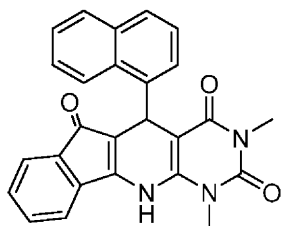
R^2 はOまたは-NHであり;かつ

R^3 は置換されていてもよいフェニルまたはナフチルである。

【0110】

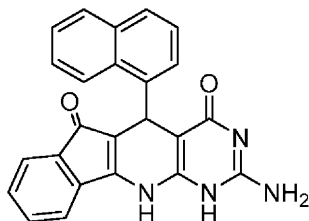
特定の態様では、本発明の化合物は、

1,3-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,6(3H)-トリオン(KA811):



;

2-アミノ-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,6-ジオン(KA592):

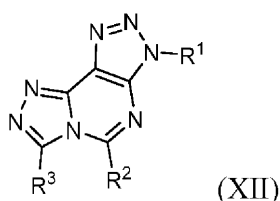


;

その塩、互変異性体、または溶媒和物、およびそれらの任意の混合物からなる群より選択される。

【0111】

一局面では、本化合物は、式(XII):



の化合物、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(XII)の式中、

R^1 はフェニルまたはベンジルであり、ここでフェニル基またはベンジル基は置換されていてもよく;

R^2 はHまたはメチルであり;かつ

R^3 は置換されていてもよいフェニルである。

【0112】

10

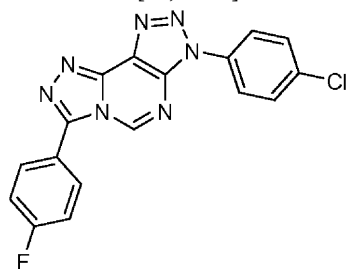
20

30

40

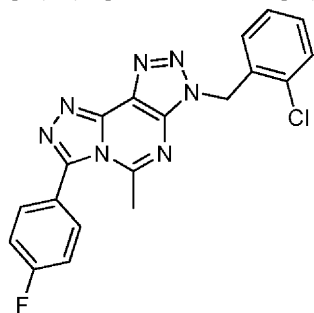
50

特定の態様では、本発明の化合物は、
3-(4-クロロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン(KA524):



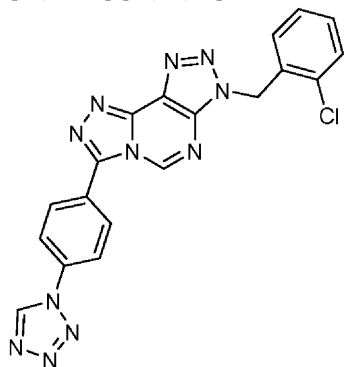
10

;
3-(2-クロロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン(KA707):



20

;
7-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-クロロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン(KA521):

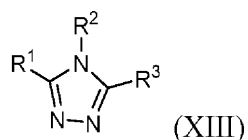


30

;
その塩、互変異性体、または溶媒和物、およびそれらの任意の混合物からなる群より選択される。

【0113】

一局面では、本化合物は、式(XIII):



40

の化合物、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物であり、
(XIII)の式中、

R¹は置換されていてもよいフェニルであり;

R²は置換されていてもよいフェニルであり;かつ

R³は置換されていてもよいフェニルまたはヘテロアリールである。

【0114】

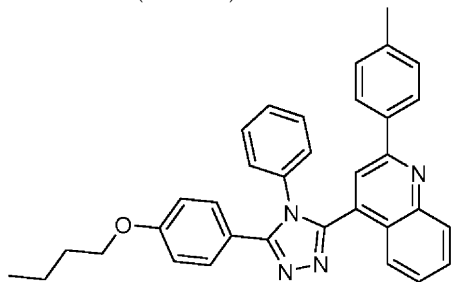
特定の態様では、(XIII)中、R³は置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよ

50

いピリジル、置換されていてもよいキノリル、または置換されていてもよいイソキノリルである。

【0115】

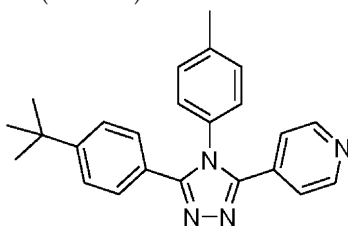
特定の態様では、本発明の化合物は、
4-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-(p-トリル)キノロン(KA154):



10

;

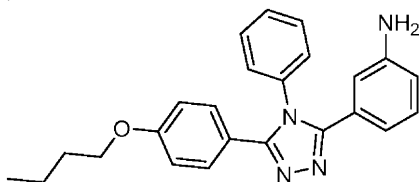
4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-(p-トリル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(KA261):



20

;

3-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン(KA774):



30

;

その塩、互変異性体、または溶媒和物、およびそれらの任意の混合物からなる群より選択される。

【0116】

本発明は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの本発明の化合物とを含む薬学的組成物を含む。特定の態様では、本組成物は少なくとも1つのさらなる治療用物質をさらに含む。

【0117】

本発明の化合物は1個または複数の立体中心を有してもよく、かつ各立体中心は独立して(R)配置または(S)配置で存在してもよい。一態様では、本明細書に記載の化合物は光学活性体またはラセミ体として存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の治療上有用な特性を有するラセミ体、光学活性体、位置異性体、および立体異性体、またはそれらの組み合わせを包含する。光学活性体の調製は、再結晶技術によるラセミ体の分割、光学活性出発原料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離を非限定的な例として含む任意の好適な様式で実現される。一態様では、1つまたは複数の異性体の混合物が、本明細書に記載の治療用化合物として用いられる。別の態様では、本明細書に記載の化合物は1個または複数のキラル中心を含有する。これらの化合物は、鏡像異性体および/またはジアステレオマーの混合物の立体選択的合成、エナンチオ選択的合成、および/または分離を含む任意の手段によって調製される。化合物

40

50

およびその異性体の分割は、化学的プロセス、酵素的プロセス、分別結晶化、蒸留、およびクロマトグラフィーを非限定的な例として含む任意の手段によって実現される。

【0118】

本明細書に記載の方法および製剤は、本発明の任意の化合物の構造を有する化合物のN-オキシド(適切であれば)、結晶形(多形としても知られる)、溶媒和物、非晶相、および/または薬学的に許容される塩、ならびに同種の活性を示すこれらの化合物の代謝産物および活性代謝産物の使用を含む。溶媒和物としては水、エーテル(例えばテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル)またはアルコール(例えばエタノール)の溶媒和物や、酢酸エステルなどが挙げられる。一態様では、本明細書に記載の化合物は、水およびエタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形で存在する。別の態様では、本明細書に記載の化合物は非溶媒和形で存在する。一態様では、本発明の化合物は互変異性体として存在する。すべての互変異性体が本明細書に記載の化合物の範囲内に含まれる。

10

【0119】

一態様では、本明細書に記載の化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」とは、インビボで親薬物に変換される剤のことである。一態様では、インビボ投与時に、プロドラッグは本化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。別の態様では、プロドラッグは、1つまたは複数の段階またはプロセスによって本化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと酵素的に代謝される。

【0120】

一態様では、本発明の化合物の例えば芳香環部分上の部位は様々な代謝反応を受けやすい。芳香環構造上に適切な置換基を組み込むことで、この代謝経路を減少させること、最小化すること、または排除することができる。一態様では、芳香環の代謝反応の受けやすさを減少させるためまたは排除するために適切な置換基は、単なる例として重水素、ハロゲン、またはアルキル基である。

20

【0121】

本明細書に記載の化合物は、同一の原子数を有するが自然界に通常見られる原子質量または原子質量数とは異なる原子質量または原子質量数を有する原子で1個または複数の原子が置き換えられた、同位体標識化合物も含む。本明細書に記載の化合物に含まれることに好適な同位体の例としては ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、および ^{35}S が挙げられるがそれに限定されない。一態様では、同位体は重水素を含む。特定の態様では、同位体標識化合物は、薬物分布試験および/または基質組織分布試験において有用である。別の態様では、重水素などの重同位体による置換によって、代謝安定性の増大(例えばインビボ半減期の延長または投与量要件の減少)が得られる。さらに別の態様では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N などの陽電子放出同位体による置換は、基質レセプター占有率を調査するための陽電子放出断層撮影(PET)試験において有用である。同位体標識化合物は、任意の好適な方法によって、または別途使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用するプロセスによって調製される。同位体標識は、本発明の化合物に限定されるものと解釈されるべきでなく、むしろ、アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロンおよび関連化合物、睡眠呼吸障害患者における覚醒閾値を増加させる鎮静薬、ベンゾジアゼピンレセプターアゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、三環系抗うつ薬、セロトニン作動性モジュレーター、アデノシンおよびアデノシンレセプターならびにヌクレオシド輸送体のモジュレーター、カンナビノイド、オレキシン、メラトニンアゴニスト、アンパキン(ampakine)、ナトリウムオキシベート、モダフィニル、アルモダフィニル、ならびに吸入治療薬などであるがそれに限定されない、本発明の化合物と組み合わせて使用可能である化合物にも適用される。特定の態様では、オキシベート塩はC- α 位において1個または複数の重水素で同位体標識されている。

30

40

【0122】

一態様では、本明細書に記載の化合物は、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むがそれに限定されない他の手段によって標識されている。

50

【0123】

方法

本発明は、それを必要とする哺乳動物においてIL-1R媒介性の疾患または障害を処置する方法を含む。本方法は、治療有効量の本発明の少なくとも1つの化合物、またはその塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を哺乳動物に投与する段階を含む。

【0124】

特定の態様では、本発明の化合物は、シクロヘキシル 2-((5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセテート; 3-(4-(フラン-2-イルメチル)-5-((2-(フェニルアミノ)チアゾール-4-イル)メチル)チオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパンアミド; エチル 2-((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート; 2-((4-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-(フラン-2-イルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド; N'-(2-((4-ブチル-5-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセチル)フラン-2-カルボヒドラジド; 2-((5-((2-(4-フルオロフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-(フラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド; 2-((4-(3-クロロフェニル)-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)メチル)-N-シクロヘキシルチアゾール-4-カルボキサミド; 2-((4-アリル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド; N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-((4-エチル-5-(フラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)アセトアミド; 2-((5-((2-((4-エトキシフェニル)アミノ)チアゾール-4-イル)メチル)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド; N-(2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)スルフィニル)-N-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド; (N-シクロヘキシル-N²-[({2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}スルフィニル)アセチル]-N²-1-ナフチルグリシンアミド); (N²-({[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)-2-オキソエチル]スルフィニル}アセチル)-N²-(2-クロロベンジル)-N-シクロペンチルグリシンアミド); N-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-((2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)スルフィニル)-N-(m-トリル)アセトアミド; (2-[5-({2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル}スルファニル)-3-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド); N²-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N²-{[4-(シクロペンチルスルファモイル)フェニル]スルホニル}-N-フェニルグリシンアミド; 2-アミノ-4-(2,7-ジエトキシナフタレン-1-イル)-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-クロメン-3-カルボニトリル; エチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-7-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; 2-メトキシエチル 2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; メチル 7-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート; エチル 4-(アントラセン-9-イル)-2,7,7-トリメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボキシレート (KA820); 3-(フラン-2-イルメチル)-8-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-ピリド[2,1-b][1,3,5]チアジアジン-9-カルボニトリル; 6-アミノ-4-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボニトリル; 2-((3-シアノ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)チオ)-N-フェニルアセトアミド; メチル 6-アミノ-5-シアノ-2-(メトキシメチル)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-ピラン-3-カルボキシレート; 2-アミノ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-オキソ-4H,5H-ピラノ[3,2-c]クロメン-3-カルボニトリル; 1,3-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,6(3H)-トリ

10

20

30

40

50

オン; 2-アミノ-5-(ナフタレン-1-イル)-5,11-ジヒドロ-1H-インデノ[2',1':5,6]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,6-ジオン; 3-(4-クロロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 3-(2-クロロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 7-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-クロロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン; 4-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-(p-トリル)キノロン; 4-(5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-(p-トリル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン; 3-(5-(4-ブトキシフェニル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン; その塩、互変異性体、または溶媒和物; およびそれらの任意の混合物からなる群より選択される。

10

【0125】

特定の態様では、本化合物が薬学的組成物の一部として哺乳動物に投与される。他の態様では、哺乳動物に少なくとも1つのさらなる治療用物質をさらに投与する。さらに他の態様では、本化合物および少なくとも1つのさらなる治療用物質が哺乳動物に同時投与される。さらに他の態様では、本化合物および少なくとも1つのさらなる治療用物質が同時製剤化される。さらに他の態様では、少なくとも1つのさらなる治療用物質が哺乳動物に投与される前または投与された後に所定の期間をあけて、本化合物が哺乳動物に投与される。さらに他の態様では、哺乳動物はヒトである。

【0126】

併用療法

20

1つの非限定的態様では、本発明の化合物は、強皮症またはその合併症もしくは症状などであるがそれに限定されないIL-1R媒介性の疾患または障害などであるがそれに限定されない本発明の範囲内で想定される疾患または障害を処置するために有用な1つまたは複数のさらなる化合物との組み合わせでの本発明の方法において有用である。これらのさらなる化合物は、本発明の化合物、または本発明の範囲内で想定される疾患もしくは障害の症状を処置すること、予防すること、もしくは減少させることが知られている他の化合物、例えば市販の化合物を含む。

【0127】

非限定的な例では、さらなる化合物は、アナキンラ、リロナセプト、アザチオプリン、メトトレキサート、ボセンタン、エタネルセプト、ハロフジノン、イロプロスト、シクロホスファミド、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、静脈注射用免疫グロブリン、ピルフェニドン、プレドニゾン、リツキシマブ、βグリカンペプチド、バシリキシマブ、シロリムス、アレファセプト、テルグリド、ボマリドミド、およびイマチニブ、ニロチニブ、またはダサチニブなどのチロシンキナーゼ阻害物質を含む。

30

【0128】

相乗効果は、例えばシグモイド- $E_{\max}$ 方程式(Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinetics. 6: 429-453)、Loewe相加性方程式(Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326)、およびメジアン効果方程式(Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55)などの好適な方法を例えば使用して算出することができる。上記で言及した各方程式を実験データに適用することで、薬物組み合わせの効果を評価する際に役立つ対応するグラフを作成することができる。上記で言及した方程式に関連する対応するグラフはそれぞれ濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線、および組み合わせ指数曲線である。

40

【0129】

投与/投与量/製剤

投与レジメンは、有効量を構成するものに影響を与えうる。治療用製剤は、IL-1R媒介性の疾患または障害の発症の前または後に患者に投与することができる。さらに、いくつかの分割投与量および時差的投与量を毎日もしくは順次投与してもよい、または用量を持続注入してももしくは用量をボラス注射してもよい。さらに、治療用製剤の投与量を、治療状況または予防状況が要求する通り比例的に増加または減少させることができる。

50

【0130】

患者、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトに対する本発明の組成物の投与は、公知の手法を使用して、該患者においてIL-1R媒介性の疾患または障害を処置するために有効な投与量および期間で行うことができる。治療効果を実現するために必要な治療用化合物の有効量は、患者における疾患または障害の現状；患者の年齢、性別、および体重；ならびに患者においてIL-1R媒介性の疾患または障害を処置する治療用化合物の能力などの要因に従って変動しうる。最適な治療応答を与えるように投与レジメンを調整することができる。例えば、いくつかの分割用量を毎日投与してもよく、治療状況が要求する通り用量を比例的に減少させてもよい。本発明の治療用化合物の有効量範囲の非限定的な例は約1~5,000mg/kg体重/日である。当業者は、関連性のある要因を検討して、過度の実験なしに治療用化合物の有効量に関する決定を行うことができるであろう。

10

【0131】

本発明の薬学的組成物中の有効成分の実際の投与量レベルを、特定の患者に対する所望の治療応答、所望の組成、および所望の投与様式を実現するために有効であり該患者に毒性を示すことの無い、有効成分の量を得るために、変動させることができる。

【0132】

特に、選択される投与量レベルは、使用される特定の化合物の活性、投与時間、該化合物の排出速度、処置の持続時間、他の薬物、化合物または該化合物と組み合わせて使用される材料、処置される患者の年齢、性別、体重、体調、全身的健康、および前病歴、ならびに医学分野において周知である同様の要因を含む種々の要因に依存する。

20

【0133】

当技術分野において通常の技能を有する医師、例えば内科医または獣医は、薬学的組成物の所望の有効量を容易に決定および処方することができる。例えば、内科医または獣医は、薬学的組成物中で使用される本発明の化合物の用量を所望の治療効果を得るために必要なレベルよりも低いレベルで開始し、所望の効果が得られるまで投与量を徐々に増加させることができる。

【0134】

特定の態様では、投与が容易でかつ投与量が均一であることから、単位剤形で本化合物を製剤化することが特に有利である。本明細書において使用される単位剤形とは、処置される患者用の単位剤形として適した物理的に別々の単位を意味し、各単位は、所要の薬学的ビヒクルと共同して所望の治療効果をもたらすように算出された所定量の治療用化合物を含有する。本発明の単位剤形は、(a) 治療用化合物の独自の特徴、および実現すべき特定の治療効果、ならびに(b) 患者におけるIL-1R媒介性の疾患または障害の処置用にそのような治療用化合物を調合/製剤化する分野に内在的な限界に、必然的に決められ、かつ直接依存する。

30

【0135】

一態様では、本発明の組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を使用して製剤化される。特定の態様では、本発明の薬学的組成物は、治療有効量の本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む。

【0136】

担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含有する溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は所要の粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の阻止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって実現することができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを本組成物に包含させることが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、吸収を遅延させる剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを本組成物に包含させることでもたらすことができる。

40

【0137】

特定の態様では、本発明の組成物は、1日当たり1～5回またはそれ以上の回数の範囲の投薬で患者に投与される。他の態様では、本発明の組成物は、1日1回、2日に1回、3日に1回～週1回、および2週間に1回を含むがそれに限定されない範囲の投薬で患者に投与される。当業者には、本発明の様々な組み合わせ組成物の投薬が、年齢、処置すべき疾患または障害、性別、全身的健康、および他の要因を含むがそれに限定されない多くの要因に応じて個体毎に異なるということは容易に明らかであろう。したがって、本発明は、任意の特定の投与レジメンに限定されると解釈されるべきではなく、任意の患者に与えられる正確な投薬および組成物は、主治医が患者に関するすべての他の要因を考慮に入れて決定する。

10

【0138】

本発明の投与用化合物は、約1 μ g～約10,000mg、約20 μ g～約9,500mg、約40 μ g～約9,000mg、約75 μ g～約8,500mg、約150 μ g～約7,500mg、約200 μ g～約7,000mg、約3050 μ g～約6,000mg、約500 μ g～約5,000mg、約750 μ g～約4,000mg、約1mg～約3,000mg、約10mg～約2,500mg、約20mg～約2,000mg、約25mg～約1,500mg、約50mg～約1,000mg、約75mg～約900mg、約100mg～約800mg、約250mg～約750mg、約300mg～約600mg、約400mg～約500mg、およびそれらの間のあらゆる整数または非整数の増分値の範囲でありうる。

【0139】

いくつかの態様では、本発明の化合物の用量は約1mgからおよび約2,500mgである。いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物に使用される本発明の化合物の用量は、約10,000mg未満、または約8,000mg未満、または約6,000mg未満、または約5,000mg未満、または約3,000mg未満、または約2,000mg未満、または約1,000mg未満、または約500mg未満、または約200mg未満、または約50mg未満である。同様に、いくつかの態様では、本明細書に記載の第2の化合物(すなわち、IL-1R媒介性の疾患もしくは障害、またはその合併症もしくは症状を処置するために使用される薬物)の用量は、約1,000mg未満、または約800mg未満、または約600mg未満、または約500mg未満、または約400mg未満、または約300mg未満、または約200mg未満、または約100mg未満、または約50mg未満、または約40mg未満、または約30mg未満、または約25mg未満、または約20mg未満、または約15mg未満、または約10mg未満、または約5mg未満、または約2mg未満、または約1mg未満、または約0.5mg未満、およびそれらのあらゆる整数または非整数の増分値である。

20

30

【0140】

特定の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を単独でまたは第2の薬剤と組み合わせて保持する容器と、患者においてIL-1R媒介性の疾患または障害の1つまたは複数の症状を処置するために、予防するために、または減少させるために該化合物を使用するための説明書とを含む、包装された薬学的組成物に関する。

【0141】

製剤は、経口、非経口、経鼻、静脈内、皮下、経腸、または当技術分野において公知である任意の他の好適な投与様式に好適な、通常の賦形剤、すなわち薬学的に許容される有機または無機担体物質との混合物として使用することができる。薬学的調製物は滅菌されていてもよく、所望であれば、補助剤、例えば潤滑剤、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色物質、香味物質、および/または芳香物質などと混合されていてもよい。所望であれば、それらを他の有効な剤、例えば他の鎮痛剤と組み合わせてもよい。

40

【0142】

本発明の任意の組成物の投与経路としては、経鼻、吸入、局所、経口、頬側、直腸、胸膜、腹膜、腔内、筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、経耳、眼内、くも膜下腔内、および静脈内が挙げられる。本発明において使用される化合物は、任意の好適な経路による投与用に、例えば経口または非経口投与、例えば経皮、経粘膜(例えば舌下、舌内、頬側(経頬)、尿道(経尿道)、腔内(例えば経腔および腔周囲)、経鼻(鼻腔内)、ならびに直腸(経直腸))、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、くも膜下腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内

50

、静脈内、気管支内、吸入、ならびに局所投与用に製剤化することができる。

【0143】

好適な組成物および剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ゲルカプセル剤、トロッチ剤、分散液剤、懸濁液剤、溶液剤、シロップ剤、顆粒剤、ビーズ剤、経皮パッチ剤、ゲル剤、散剤、ペレット剤、マグマ剤、舐剤、クリーム剤、ペースト剤、プラスター剤、ローション剤、ディスク剤、坐薬、経鼻または経口投与用液体スプレー剤、吸入用乾燥粉末製剤またはエアロゾル製剤、膀胱内投与用組成物および製剤などが挙げられる。本発明において有用であると考えられる製剤および組成物は、本明細書に記載の特定の製剤および組成物に限定されないと理解すべきである。

【0144】

経口投与

経口適用では、錠剤、糖衣錠剤、液剤、液滴剤、坐薬、またはカプセル剤、カプレット剤、およびゲルカプセル剤が特に好適である。経口的使用が意図される組成物は、当技術分野において公知である任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、錠剤の製造に好適である不活性で無毒の薬学的賦形剤からなる群より選択される1つまたは複数の剤を含有しうる。そのような賦形剤としては例えば、乳糖などの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒剤および崩壊剤；デンプンなどの結合物質；ならびにステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、見栄えを良くするためにまたは有効成分の放出を遅延させるために、公知の技術によってコーティングされていてもよい。経口用製剤は、有効成分と不活性希釈剤とが混合された硬ゼラチンカプセル剤として提示してもよい。

【0145】

経口投与では、本発明の化合物は、結合物質(例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース)；充填剤(例えばコーンスターチ、乳糖、結晶セルロース、もしくはリン酸カルシウム)；潤滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、もしくはシリカ)；崩壊剤(例えばデンプングリコール酸ナトリウム)；または湿潤剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム)などの薬学的に許容される賦形剤を用いて通常の手段で調製される、錠剤またはカプセル剤の形態でありうる。所望であれば、錠剤を好適な方法およびコーティング材料、例えばペンシルベニア州ウエストポイントのColorconから入手可能なOPADRY(商標)フィルムコーティングシステム(例えばOPADRY(商標)OY型、OYC型、有機腸溶性OY-P型、水性腸溶性OY-A型、OY-PM型、およびOPADRY(商標)White、32K18400)を使用してコーティングすることができる。経口投与用の液体調製物は溶液剤、シロップ剤、または懸濁液剤の形態でありうる。液体調製物は、懸濁化剤(例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、または硬化食用脂)；乳化剤(例えばレシチンまたはアラビアゴム)；非水性ビヒクル(例えばアーモンド油、油性エステル、またはエチルアルコール)；および保存料(例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸)などの薬学的に許容される添加剤を用いて通常の手段で調製することができる。

【0146】

有効成分の出発粉末または他の粒子状材料を改質するための造粒技術は薬学分野において周知である。通常、粉末を結合剤材料と混合して、「造粒物」と呼ばれるより大きく恒久的で易流動性の凝集体または顆粒にする。例えば、溶媒を使用する「湿式」造粒プロセスは一般に、粉末を結合剤材料と組み合わせること、および、湿式顆粒体を形成させる条件下で水または有機溶媒で湿潤させてから溶媒を湿式顆粒体から蒸発させる必要があることを特徴とする。

【0147】

一般に、溶融造粒は、添加される水または他の液体溶媒の本質的に非存在下で粉末材料または他の材料の造粒を促進するための、室温で固体または半固体である(すなわち相対的に低い軟化点または融点の範囲を有する)材料の使用に本質がある。低融点固体は、融点範囲の温度に加熱される際に液化して結合剤または造粒媒体として作用する。液化固体

は、それが接触する粉末材料の表面上に拡散し、冷却時に、初期材料と一緒に結合した固体顆粒体を形成する。次に、得られた溶融造粒物を、経口剤形を調製するために、錠剤プレスに提供することまたはカプセル封入することができる。溶融造粒は、固体分散体または固溶体を形成することで有効成分(すなわち薬物)の溶解速度およびバイオアベイラビリティを向上させる。

【0148】

米国特許第5,169,645号では、改善された流動性を有する直接圧縮性ワックス含有顆粒剤が開示されている。顆粒剤は、ワックスを溶融物中で特定の流動性向上添加剤と混合した後、混合物を冷却および造粒する際に得られる。特定の態様では、ワックスと添加剤との溶融組み合わせ中でワックス自体のみが溶融し、他の場合では、ワックスと添加剤との両方が溶融する。

10

【0149】

本発明はまた、1つまたは複数の本発明の化合物の遅延放出をもたらす層と、IL-1R媒介性の疾患または障害の処置用の薬物の即時放出をもたらすさらなる層とを含む、多層錠剤を含む。有効成分が封入されることでその遅延放出を確実にする胃不溶性組成物を、ワックス/pH感受性ポリマー混合物を使用して得ることができる。

【0150】

非経口投与

非経口投与では、本発明の化合物を注射用もしくは注入用、例えば静脈内、筋肉内、もしくは皮下の注射用もしくは注入用に、またはボーラス用量での投与用、および/もしくは持続注入用に製剤化することができる。懸濁化剤、安定剤、および/または分散剤などの他の製剤化剤を含有していてもよい、油性ビヒクル中または水性ビヒクル中の懸濁液剤、溶液剤、または乳剤を使用することができる。

20

【0151】

さらなる投与形態

本発明のさらなる剤形としては、米国特許第6,340,475号、同第6,488,962号、同第6,451,808号、同第5,972,389号、同第5,582,837号、および同第5,007,790号に記載の剤形が挙げられる。本発明のさらなる剤形としては、米国特許出願第20030147952号、同第20030104062号、同第20030104053号、同第20030044466号、同第20030039688号、および同第2002051820号に記載の剤形も挙げられる。本発明のさらなる剤形としては、PCT出願番号WO 03/35041、WO 03/35040、WO 03/35029、WO 03/35177、WO 03/35039、WO 02/96404、WO 02/32416、WO 01/97783、WO 01/56544、WO 01/32217、WO 98/55107、WO 98/11879、WO 97/47285、WO 93/18755、およびWO 90/11757に記載の剤形も挙げられる。

30

【0152】

制御放出製剤および薬物送達システム

特定の態様では、本発明の製剤は、短期放出製剤、急速オフセット(rapid-offset)放出製剤、ならびに制御放出製剤、例えば持続放出製剤、遅延放出製剤、およびパルス放出製剤でありうるがそれに限定されない。

【0153】

持続放出という用語は、その通常の意味で使用されるものであり、長期間にわたって薬物を徐々に放出し、かつ長期間にわたって実質的に一定の薬物の血中レベルを必ずではないが生じさせうる、薬物製剤を意味する。期間は、1ヶ月またはそれ以上の長さでありうるものであり、ボーラス形態で投与される同じ量の剤よりも長い放出であるべきである。

40

【0154】

持続放出では、本化合物を、本化合物に持続放出性を与える好適なポリマーまたは疎水性材料を用いて製剤化することができる。したがって、本発明の方法で使用される化合物は、微粒子剤の形態で例えば注射によって、またはオブラート剤もしくはディスク剤の形態で埋め込みによって、投与することができる。

【0155】

本発明の好ましい態様では、持続放出製剤を使用して、本発明の化合物を患者に単独で

50

または別の薬剤と組み合わせて投与する。

【0156】

遅延放出という用語は、その通常の意味で本明細書において使用されるものであり、薬物投与後のある程度の遅延後に薬物の初期放出をもたらす、かつ約10分～約12時間の遅延を必ずではないが含むうる、薬物製剤を意味する。

【0157】

パルス放出という用語は、その通常の意味で本明細書において使用されるものであり、薬物投与後に薬物のパルス状血漿プロファイルを生成するように薬物の放出をもたらす薬物製剤を意味する。

【0158】

即時放出という用語は、その通常の意味で使用されるものであり、薬物投与後直ちに薬物の放出をもたらす薬物製剤を意味する。

【0159】

本明細書において使用される場合、短期とは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、または約10分、およびそれらのあらゆる整数または非整数の増分値を含むそれ以下の任意の期間を意味する。

【0160】

本明細書において使用される場合、急速オフセットとは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、または約10分、およびそれらのあらゆる整数または非整数の増分値を含むそれ以下の任意の期間を意味する。

【0161】

投与

本発明の化合物の治療有効量または治療有効用量は、患者の年齢、性別、および体重、患者の現在の医学的状态、ならびに処置される患者におけるIL-1R媒介性の疾患または障害の進行に依存する。当業者は、これらのおよび他の要因に応じて適切な投与量を決定することができるであろう。

【0162】

本発明の化合物の好適な用量は、1日当たり約0.01mg～約5,000mg、例えば1日当たり約0.1mg～約1,000mg、例えば約1mg～約500mg、例えば約5mg～約250mgの範囲でありうる。用量は単回投与または複数回投与で、例えば1日当たり1回～4回またはそれ以上の回数で投与することができる。複数回投与を使用する場合、各投与での量は同じでもまたは異なってもよい。例えば、用量1日当たり1mgを、2つの0.5mg用量として、両用量間に約12時間の間隔をあけて投与することができる。

【0163】

1日当たりに投与される化合物の量を、非限定的な例では毎日、隔日、2日毎、3日毎、4日毎、または5日毎に投与することができるということが理解されよう。例えば、隔日投与では、1日当たり5mgの用量を月曜日に開始し、1日当たり5mgの第1の後続用量を水曜日に投与し、1日当たり5mgの第2の後続用量を金曜日に投与するなどすることができる。

【0164】

本発明の方法において使用するための化合物を単位剤形で製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、処置を受ける患者用の単位剤形として好適な物理的に別々の単位を意味し、各単位は、任意で好適な薬学的担体と共同して所望の治療効果をもたらすように算出された所定量の有効物質を含有する。単位剤形は1日1回の投与用、または1日複数回(例えば1日当たり約1～4回またはそれ以上の回数)の投与のうち1回用でありうる。1日複数回の投与を使用する場合、単位剤形は各投与について同じでもまたは異なってもよい。

【0165】

当業者は、本明細書に記載の具体的な手法、態様、請求項、および実施例の数多くの等

10

20

30

40

50

価物を認識するか、または単なる日常的な実験を使用して確認可能である。そのような等価物は、本発明の範囲内にあると考えられ、かつ本明細書に添付される特許請求の範囲によって網羅されると考えられた。例えば、反応時間、反応サイズ/体積、および溶媒などの実験試薬、触媒、圧力、雰囲気条件、例えば窒素雰囲気、ならびに還元剤/酸化剤を含むがそれに限定されない反応条件における、当技術分野で認識されている代替物を用いる改変および単なる日常的な実験を使用する改変は、本出願の範囲内であると理解すべきである。

【0166】

本明細書において値および範囲がどこに示されようとも、これらの値および範囲に包含されるすべての値および範囲は本発明の範囲内に包含されるように意図されていると理解すべきである。さらに、これらの範囲内にあるすべての値、および値の範囲の上限または下限も、本出願によって想定される。

【0167】

以下の実施例は本発明の局面をさらに示す。しかし、それらは本明細書に記載の本発明に関する教示または開示を限定するものでは決してない。

【実施例】

【0168】

ここで、以下の実施例を参照して本発明を説明する。これらの実施例は例示目的でのみ示されるものであり、本発明はこれらの実施例に限定されず、むしろ、本明細書に示される教示の結果として明白なすべての変形を包含する。

【0169】

実施例1:スクリーニング試験

ハイブリッド構造ベースのスクリーニング法を使用することで、アンタゴニスト部位において結合するIL-1Rの小分子阻害物質を設計した。21アミノ酸ペプチド複合型IL-1R結晶構造を鋳型として使用して、4点ハイブリッドファルマコフォアを設計し、300万種の小分子のライブラリーに対してスクリーニングした。得られた662個のヒットを薬物様特性に関してフィルタリングし、フィルタリングスキームをクリアした230個のヒットを用意が整ったIL-1Rタンパク質アンタゴニスト結合部位に分子ドッキングプログラムGOLD(バージョン4.1)を使用してドッキングした。

【0170】

ドッキングしたタンパク質-リガンド複合体をカスタマイズ済みのスコアリングスキームを使用してランク付けし、5つの高ランク化合物(KA199、KA494、KA529、KA680、およびKA862)をインビトロ有効性確認のために選択した。分子ドッキング試験は、該化合物がアンタゴニストペプチドまたは内在性タンパク質と同じ部位に結合し、これにより該化合物がIL-1とIL-1Rとの相互作用を遮断することができるということを明らかにした(図1)。

【0171】

実施例2:コラーゲン合成

SSc線維芽細胞を本発明の選択された分子と共に培養し、総コラーゲン合成をヒドロキシプロリンによって評価した。4つの化合物が10mMで有効性を示した(図5)。KA862およびKA494をさらなるインビトロ評価のために選択した。

【0172】

実施例3:IL-1シグナル伝達の遮断

図6は、本発明の化合物が正常線維芽細胞中でIL-1シグナル伝達を直接遮断するという知見を示す。

【0173】

実施例4:ブレオマイシン誘発線維症

図7は、本発明の化合物がブレオマイシン誘発線維症に対して有効であるという知見を示す。正常線維芽細胞をブレオマイシンで処理し、かつコラーゲンを阻害するためにIL-1RAまたは本発明の化合物のいずれかで処理した。

【0174】

実施例5:線維症のブレオマイシンマウスモデル

線維症のブレオマイシンマウスモデルは、強皮症において線維症という事象を起こさせることについての試験のための確立されたモデルである。本質的に、線維症はC57BL/6Jマウスにおいてブレオマイシンによって誘発される。皮膚線維症はブレオマイシンの皮内注射によって誘発される。本該化合物または等量の生理食塩水を腹腔内注射することによって、発明の化合物、またはビヒクルを毎日投与する。試験の終わりに、マウスを人道的に安楽死させ、肺、脾臓、およびブレオマイシン注射部位の周囲の組織を含む背部皮膚を各動物から収集する。皮膚および肺を線維症について組織診断により分析し、脾臓を炎症性細胞についてフローサイトメトリーにより分析する。このモデルにおける本発明の化合物の経口投与も評価する。

10

【0175】

実施例6

本発明の化合物がブレオマイシン誘発線維症を予防するのに有効であるか否かを判定するために、該化合物を分析した。4つの化合物(KA521、KA222、KA306、およびKA695)をさらなる試験および開発のために選択した。KA222、KA306、およびKA695の IC_{50} 実験値は約1 nMであると決定された(図9)。

【0176】

実施例7

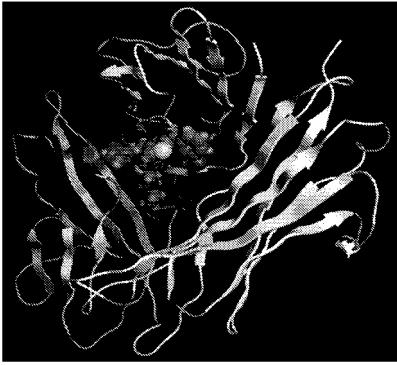
本発明の3つの例示的化合物は、1nMでSSc線維芽細胞によるコラーゲン合成を抑止することがわかった(図10)。試験化合物は有意に、コラーゲンレベルを回復させ、コラーゲン合成をほぼ正常なレベルに戻した。

20

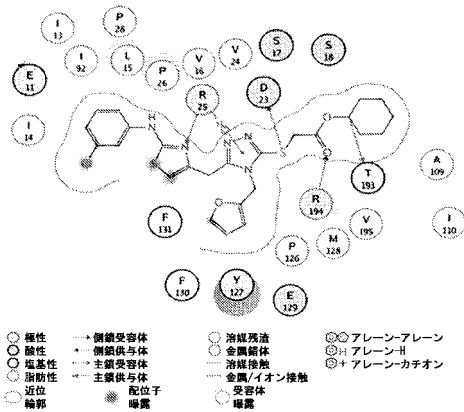
【0177】

本明細書において引用されるすべての特許、特許出願、および刊行物の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。特定の態様を参照して本発明を開示してきたが、当業者が、本発明の真意および範囲を逸脱することなく、本発明の他の態様および変形を考案することができることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのそのような態様および同等の変形を含むものと解釈されるように意図されている。

【図 1】



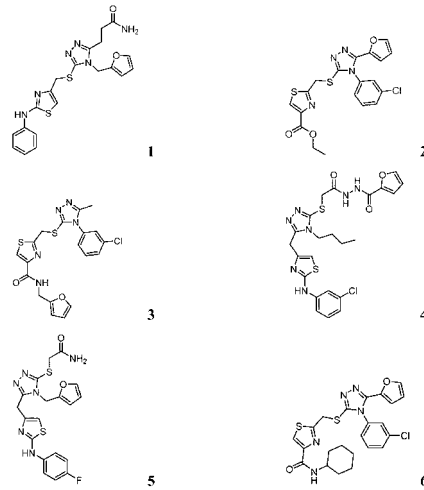
【図 2】



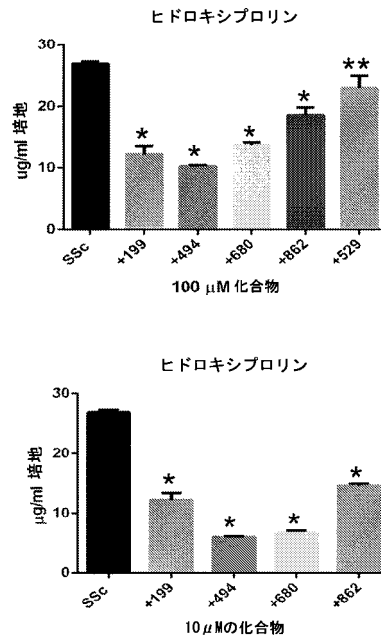
【図 4】

化合物	構造
KA862 (シクロヘキシル-[5-([2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-4-(2-フリルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]スルファニル)アセテート)	
KA494 (H-シクロヘキシル-N ² -[([2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]スルフィニル)アセチル]-N ¹ -ナフチルグリシンアミド)	
KA529 (2-[5-[([2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]スルファニル)-3-(4-ピリジニル)]-H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド)	
KA199 (H ² -(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N ² -[4-(シクロペンチルスルファモイル)フェニル]スルホニル-N-フェニルグリシンアミド)	
KA680 (H ² -([2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)-2-オキソエチル]スルフィニル)アセチル)-N ² -(2-クロロベンジル)-N-シクロペンチルグリシンアミド)	

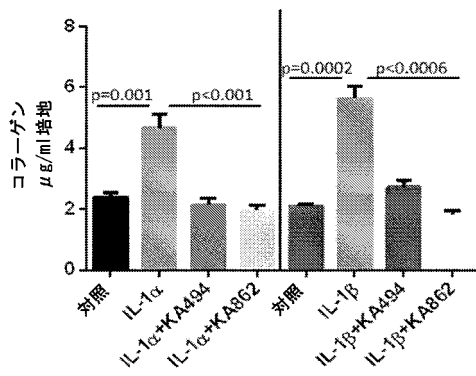
【図 3】



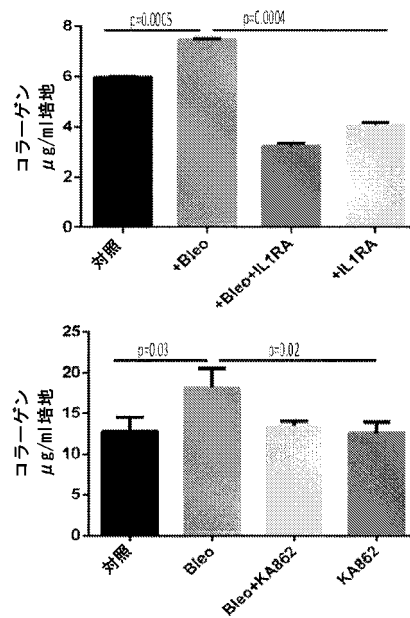
【図 5】



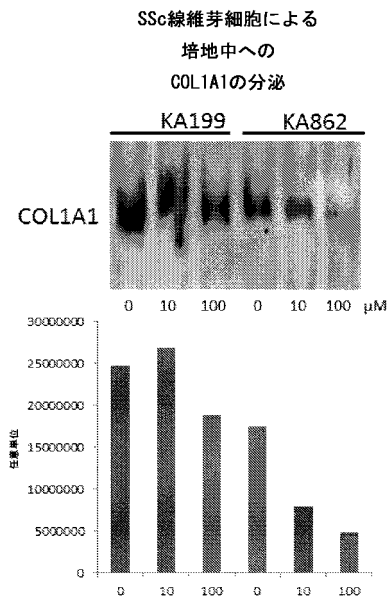
【図 6】



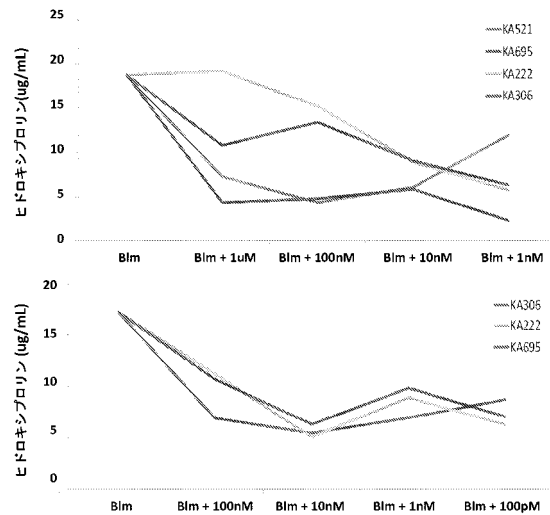
【図 7】



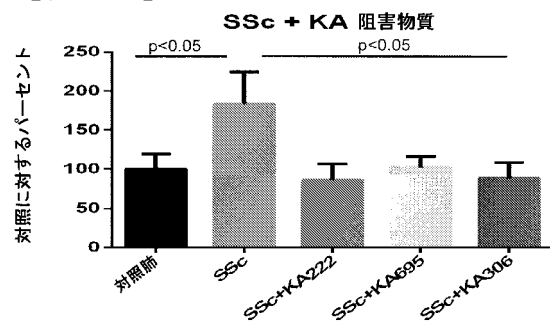
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/43403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 14/54; A61K 38/20 (2015.01) CPC - C07K 14/54; A61K 38/20 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): C07K 14/54; A61K 38/20 (2015.01) CPC: C07K 14/54; A61K 38/20 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Scifinder; Google/Google Scholar; KEYWORDS: IL, interleukin, autoimmune, cancer, inflammatory, scleroderma, anakinra, pharmaceutical, therapeutic, co-administer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2014/0142146 A1 (LEMIEUX, RM et al.) 22 May 2014; paragraphs [0003]-[0017], [0024], [0127]-[0128], [0145]-[0147]	1-10, 21, 22/1-10, 22/21 11-20, 22/11-20, 23/22/1-21, 24/1-21, 25/24/1-21, 26/24/1-21, 27/26/24/1-21, 28/24/1-21, 29/24/1-21, 30/29/24/1-21, 31/30/29/24/1-21, 32/30/29/24/1-21, 33/24/1-21, 34/24/1-21
Y	US 2011/0112140 A1 (MIYATA, T et al.) 12 May 2011; paragraphs [0029], [0168], [0171]	11-14, 22/11-14, 23/22/11-14, 24/11-14, 25/24/11-14, 26/24/11-14, 27/26/24/11-14, 28/24/11-14, 29/24/11-14, 30/29/24/11-14, 31/30/29/24/11-14, 32/30/29/24/11-14, 33/24/11-14, 34/24/11-14
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 September 2015 (28.09.2015)		Date of mailing of the international search report 02 NOV 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/43403

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2001/19287 A1 (SUGEN, INC.) 12 July 2001; page 8, lines 4-11; claim 1	15-17, 22/15-17, 23/22/15-17, 24/15-17, 25/24/15-17, 26/24/15-17, 27/28/24/15-17, 28/24/15-17, 29/24/15-17, 30/29/24/15-17, 31/30/29/24/15-17, 32/30/29/24/15-17, 33/24/15-17, 34/24/15-17
Y	US 2011/0053975 A1 (TAZI, J et al.) 03 March 2011; paragraphs [0021], [0026]-[0030]	18-20, 22/18-20, 23/22/18-20, 24/18-20, 25/24/18-20, 26/24/18-20, 27/28/24/18-20, 28/24/18-20, 29/24/18-20, 30/29/24/18-20, 31/30/29/24/18-20, 32/30/29/24/18-20, 33/24/18-20, 34/24/18-20
Y	WO 2009/100035 A2 (WYETH) 13 August 2009; paragraphs [0014], [0023], [0025], [0041], [0043]-[0044], [0070], [0144], [0169]	23/22/1-21, 24/1-21, 25/24/1-21, 26/24/1-21, 27/28/24/1-21, 28/24/1-21, 29/24/1-21, 30/29/24/1-21, 31/30/29/24/1-21, 32/30/29/24/1-21, 33/24/1-21, 34/24/1-21
A	WO 2006/075808 A1 (INJE UNIVERSITY) 20 July 2006; entire document	1-21, 22/1-21, 23/22/1-21, 24/1-21, 25/24/1-21, 26/24/1-21, 27/28/24/1-21, 28/24/1-21, 29/24/1-21, 30/29/24/1-21, 31/30/29/24/1-21, 32/30/29/24/1-21, 33/24/1-21, 34/24/1-21

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	4 C 0 7 2
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	C S P
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 8 3
C 0 7 D	491/052	(2006.01)	C 0 7 D	491/052	
A 6 1 K	31/351	(2006.01)	A 6 1 K	31/351	
A 6 1 K	31/37	(2006.01)	A 6 1 K	31/37	
A 6 1 K	31/451	(2006.01)	A 6 1 K	31/451	
C 0 7 D	309/32	(2006.01)	C 0 7 D	309/32	
C 0 7 D	493/04	(2006.01)	C 0 7 D	493/04	1 0 6 A
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/16	(2006.01)	A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	31/52	(2006.01)	A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/5578	(2006.01)	A 6 1 K	31/5578	
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	38/02	(2006.01)	A 6 1 K	38/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 コータゲレ サンディヤ

アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州 ニュータウン ノースラップ コート 4 3

(72)発明者 アートレット キャロル エム.

アメリカ合衆国 1 9 0 8 7 ペンシルベニア州 チェスターブルック スプリングハウス ポン
ド 2 1 3

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC18 EE02 FF02 GG01 HH01

4C054 AA03 BB03 CC01 DD27 EE31 FF05

4C062 CC13

4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC41 CC62 CC67 CC75 DD12 DD41

4C071 AA01 BB01 CC12 EE07 FF17 HH28 JJ01 LL01

4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE15 FF07 GG01 HH05 UU01

4C084 AA19 BA44 MA02 NA05 ZA36 ZA59 ZA68 ZA89 ZA94 ZA96

ZB08 ZB11 ZB26 ZB27 ZB32 ZC35

4C085 AA14 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 AA03 BA07 BC21 BC42 BC45 BC60 CA01 CB07

CB09 CB22 CB29 DA02 DA35 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04

NA05 NA14 ZA36 ZA59 ZA68 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11

ZB26 ZB27 ZB32 ZC35