

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7364663号  
(P7364663)

(45)発行日 令和5年10月18日(2023.10.18)

(24)登録日 令和5年10月10日(2023.10.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 5 C

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4745(2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 45/00

請求項の数 15 (全49頁)

(21)出願番号 特願2021-507787(P2021-507787)

(86)(22)出願日 令和1年8月15日(2019.8.15)

(65)公表番号 特表2021-534168(P2021-534168

A)

(43)公表日 令和3年12月9日(2021.12.9)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/046591

(87)国際公開番号 WO2020/037091

(87)国際公開日 令和2年2月20日(2020.2.20)

審査請求日 令和4年8月12日(2022.8.12)

(31)優先権主張番号 62/764,834

(32)優先日 平成30年8月16日(2018.8.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 518070179

イネイト・テューマー・イムニティ・  
インコーポレイテッド  
Innate Tumor Immuni  
ty, Inc.アメリカ合衆国08543ニュージャ  
ー州 プリンストン、ルート206ア  
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

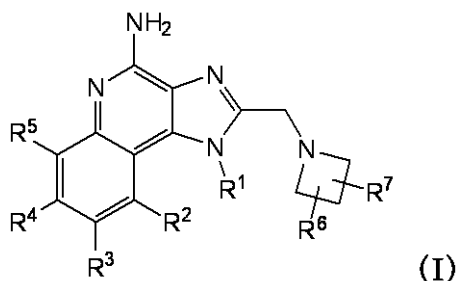
(54)【発明の名称】 イミダゾ[4,5-c]キノリン誘導体のNLRP3モジュレーター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



[式中、

R<sup>1</sup>は、独立して、1～3個のハロゲンで置換されている非分岐C<sub>2-6</sub>アルキル、0～3個のハロゲンで置換されている分岐C<sub>3-6</sub>アルキル、および0～3個のハロゲンで置換されているC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択され;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシから選択され;

R<sup>4</sup>は、独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからそれぞれ独立して選択される、1～4個の

環原子を含む5員ヘテロアリールであり、ここでヘテロアリールは0～3個の $R^b$ で置換され;

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキルおよび $C_{1-4}$ ハロアルコキシから選択されるか;

あるいは、 $R^6$ および $R^7$ は、同じ炭素原子に結合する場合、それぞれが接続する炭素原子と一体になって、さらに2～5個の環原子(このうち1～2個の環原子は、 $N(R^a)$ 、O、およびSからそれぞれ独立して選択される)を含むヘテロシクリルを形成し、ここでヘテロシクリルは、0～2個の $R^c$ で置換され;

$R^a$ は、それぞれ独立して、Hおよび $C_{1-4}$ アルキルから選択され;

$R^b$ は、独立して、ハロゲン、OH、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシから選択され;および

$R^c$ は、独立して、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルコキシから選択される]

の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項2】

$R^1$ が、独立して、1～3個のFで置換されている非分岐 $C_{2-4}$ アルキル、0～2個のFで置換されている分岐 $C_{3-4}$ アルキルおよび $C_{3-4}$ シクロアルキルから選択され;

$R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$ が、それぞれ独立して、H、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ アルキルから選択され;

$R^4$ が、独立して、ピラゾリル、チエニルまたはイソチアゾリルであり;

$R^6$ および $R^7$ が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択されるか;

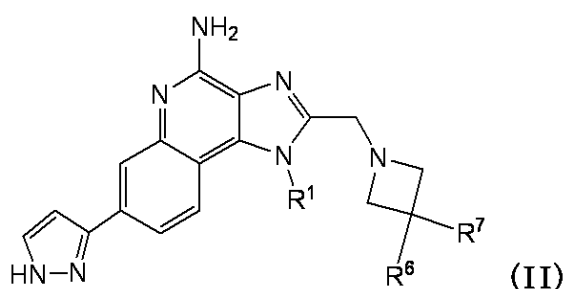
あるいは、 $R^6$ および $R^7$ が同じ炭素原子に結合する場合、それぞれが接続する炭素原子と一体になって、さらに3～5個の環原子(このうち1個の環原子はOである)を含むヘテロシクリルを形成する、

請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項3】

式(II):

【化2】



[ 式中、

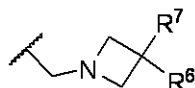
$R^1$ は、独立して、2,2-ジフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、およびシクロブチルから選択され;

$R^6$ は、独立して、H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、およびCNから選択され;

$R^7$ は、独立して、H、Fおよび $CH_3$ から選択されるか;

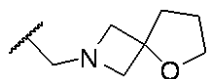
あるいは、

【化3】



は、

【化 4】



である]

の請求項1または請求項2に記載の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

以下、

【化 5】

10

1	
2	
3	
4	
5	
6	

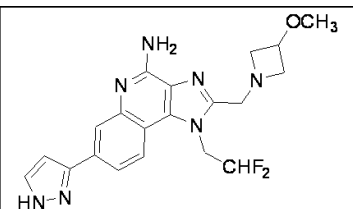
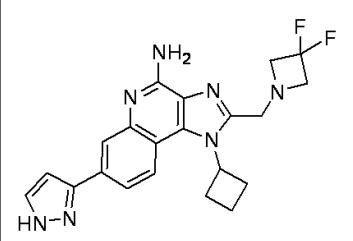
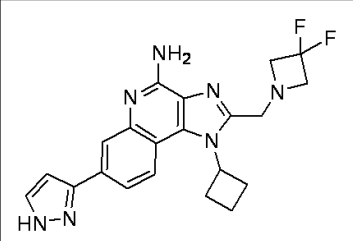
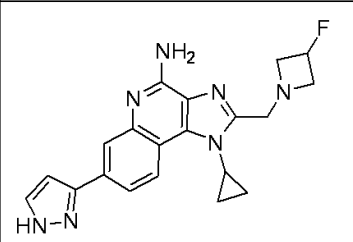
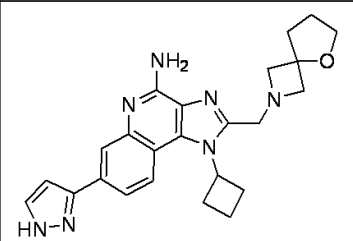
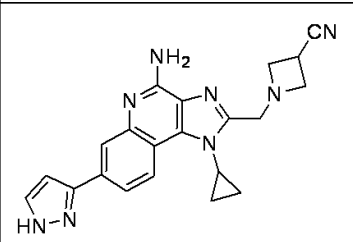
20

30

40

50

## 【化 6】

7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

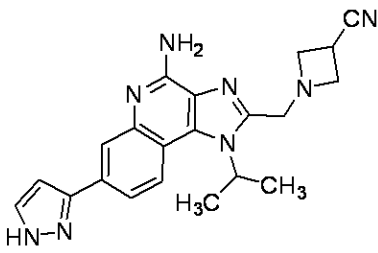
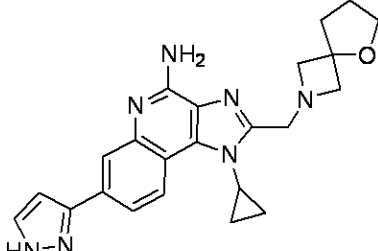
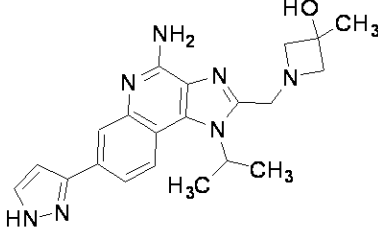
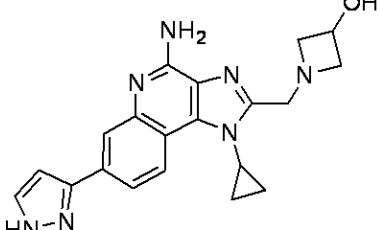
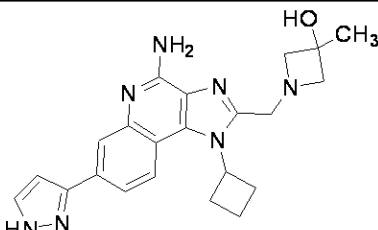
20

30

40

50

## 【化 7】

13	
14	
15	
16	
および	
17	

10

20

30

40

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩。

## 【請求項 5】

請求項1～4のいずれか一項で特許請求される化合物またはその医薬的に許容される塩、および1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 6】

薬剤として用いるための、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、請求項5に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

がん治療に用いるための、請求項1～4のいずれか一項で特許請求される化合物またはそ

50

の医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

がんが、急性骨髄性白血病、副腎皮質がん、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門がん、虫垂癌、奇形腫/ラブドイド腫瘍、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸がん、大腸がん、頭蓋咽頭腫、胆管がん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼腫瘍、卵管がん、胆嚢がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓腫瘍、肝臓がん、下咽頭がん、膵臓がん、腎臓がん、喉頭がん、慢性骨髄性白血病、口唇および口腔がん、肺がん、黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、口唇がん、口唇部がん、骨肉腫、卵巣がん、陰茎がん、咽頭がん、前立腺がん、直腸がん、唾液腺がん、皮膚がん、小腸がん、軟部組織肉腫、精巣がん、喉のがん、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、腔がん、および外陰がんから選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

がんが、難治性がんである、請求項7または請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

がんが、乳がん、結腸がん、直腸がん、大腸がん、膵臓がん、および前立腺がんから選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

がんが、ホルモン受容体陽性乳がん、マイクロサテライト安定性結腸がんまたはマイクロサテライト安定性直腸がん、膵臓がんおよび前立腺がんから選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

20

【請求項 12】

1つ以上の別のがん治療と組み合わせて投与される、請求項7～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

1つ以上の別のがん治療に、手術、放射線療法、化学療法、毒素治療、免疫療法、凍結療法または遺伝子治療、またはその組み合わせが含まれる、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

別のがん治療に、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、PDR001、MEDI-0680、セミピリマブ、JS001、BGB-A317、INCSHR1210、TSR-042、GLS-010、AM-0001、STI-1110、AGEN2034、MGD013、IBI308、BMS-936559、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、STI-1014、CX-072、LY3300054、CK-301、ウレルマブ、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、バルリルマブ、CP-870893、BMS-986016、MGA271、リリルマブ、IPH2201、エマクツズマブ、INCB024360、ガルニセルチブ、ウロクブルマブ、BKT140、バピツキシマブ、CC-90002、ベバシズマブ、MNRP1685A、イピリムマブ、MK-1308、AGEN-1884、およびトレメリムマブから選択される1つ以上の薬剤が含まれる、請求項12に記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

別のがん治療に、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブおよびアベルマブから選択される1つ以上の薬剤が含まれる、請求項12に記載の医薬組成物。

40

【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、2018年8月16日出願の米国仮出願番号第62/764,834号に対する優先権を主張するものであって、その内容の全てを参照により本明細書に組み込むものである。

【0002】

50

**(技術分野)**

本開示は、NLRP3シグナル伝達の増加が、対象(例えばヒト)における病理および/または症状および/または難治性の病状、疾患または障害(例えば、T細胞浸潤の少ないがん)の進行および/または治療に關与する、自然免疫活性の不足を正常化し得る病状、疾患または障害などの治療に有用なNLRP3を調節する(例えば、刺激または一部刺激する)、化学物質群(例えば、化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩、および/または水和物、および/または共結晶、および/または合剤)を特徴とする。本開示はまた、上記化合物の組成物ならびに他のその使用および製造方法の特徴とする。

**【背景技術】****【0003】**

ヌクレオチド結合性多量体ドメイン様受容体("NLR")は、病原体関連分子パターン("PAMP")および内因性分子を検出する細胞内受容体ファミリーを含む(例えば、Ting, J. P. Y. et al., "The NLR gene family: a standard nomenclature," *Immunity*, 28(3):285-287, (2008)を参照のこと)。

**【0004】**

NLRPは、ピリンドメインを包含するNLRのサブファミリーを表しており、タンパク質群(例えばNLRP1、NLRP3、NLRP4、NLRP6、NLRP7およびNLRP12)により構成されている。NLRPは、インフラマソームと呼ばれる複数のタンパク質複合体の形成に関連すると考えられている(例えば、Chaput, C. et al., "NOD-like receptors in lung diseases," *Frontiers in Immunology*, 4: article 393, (2013)を参照されたい)。これらの複合体は、通常、1または2つのNLRタンパク質、アダプター分子であるアポトーシス関連スペック様カード蛋白質(ASC)およびプロカスペーゼ-1Fを包含する(例えば、Bauernfeind, F and Hornung, V. "Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome," *EMBO Molecular Medicine*, 5(6):814-826, (2013)を参照されたい)。

**【0005】**

あるインフラマソームは、NLRP3スキヤフォールド、ASCアダプターおよびプロカスペーゼ-1により形成されており(例えば、Hirota, J. A., et al., "The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4):1116.e6-1125.e6, (2012)を参照されたい)、その発現は、骨髓性細胞およびヒト気管支上皮細胞(Id.)において炎症性サイトカインおよびTLRアゴニストにより誘導され则认为されている。NLRP3インフラマソームは、プロIL-1 およびプロIL-18をIL-1 およびIL-18に変換するカスペーゼ-1依存性の変換を媒介すると考えられている。さらに、IL-1 およびIL-18は、様々ながん種の治療において重要な役割を果たすことが示されている(例えば、Chen, L-C. et al., *EMBO Mol Med.*, 4(12):1276-1293 (2012)およびTse, B. W-C. et al., *PLoS One*, 6(9):e24241 (2011)を参照されたい)。IL-18は、大腸がん動物腫瘍モデルにおいてチェックポイント阻害剤に対する耐性を無効にすることが知られている(Ma, Z. et al., *Clin. Cancer Res.* (2016) DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1655を参照されたい)。

**【発明の概要】****【0006】**

本発明は、式(I):

10

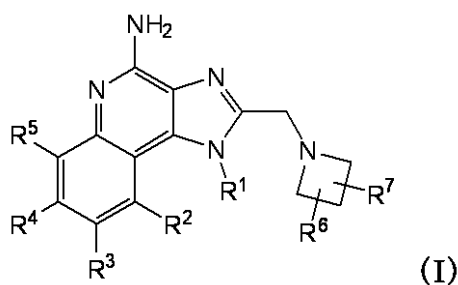
20

30

40

50

## 【化 1】



10

(ここで、全ての可変部は、本明細書の下記で定義される通りである)の化合物に関する。

## 【0007】

また、式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、および溶媒和物も本発明の範囲内である。

## 【0008】

本発明はまた、1つ以上の本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はまた、1つ以上の本発明の化合物を用いるがんの治療方法に関する。

## 【0009】

本発明はまた、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、および溶媒和物を製造するための方法および中間体を提供する。

20

## 【0010】

本発明の化合物は、治療に使用されてもよい。

## 【0011】

本発明の化合物は、がん治療のための薬剤の製造に用いられ得る。

## 【0012】

本発明の化合物は、単体で、本発明の他の化合物と組み合わせて、または1つ以上の別の薬剤と組み合わせて用いられ得る。

## 【0013】

本発明のその他の特徴および長所は、次の詳細な説明および請求項から明らかであろう。

## 【本発明の詳細】

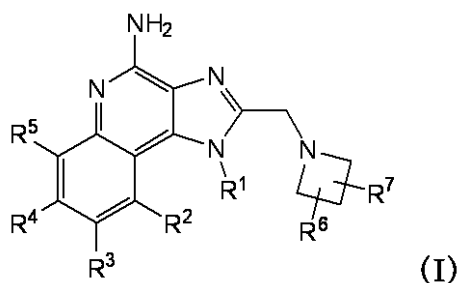
30

## 【0014】

(本発明の化合物)

第1態様において、本発明は、とりわけ式(I):

## 【化 2】



40

[ 式中、

R<sup>1</sup>は、独立して、1～3個のハロゲンで置換されている非分岐C<sub>2-6</sub>アルキレン、0～3個のハロゲンで置換されている分岐C<sub>3-6</sub>アルキレン、および0～3個のハロゲンで置換されているC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから選択され;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシから選択され;

R<sup>4</sup>は、独立して、N、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからそれぞれ独立して選択される、1～4個の

50



環原子を含む5員ヘテロアリールであり、ここでヘテロアリールは0～3個のR<sup>b</sup>で置換され；  
R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシから選択されるか；

あるいは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同じ炭素原子に結合する場合、それぞれが接続する炭素原子と一体になって、さらに2～5個の環原子(このうち1～2個の環原子は、N(R<sup>a</sup>)、O、およびSからそれぞれ独立して選択される)を含むヘテロシクリルを形成し、ここでヘテロシクリルは、0～2個のR<sup>c</sup>で置換され；

R<sup>a</sup>は、それぞれ独立して、HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され；

R<sup>b</sup>は、独立して、ハロゲン、OH、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシから選択され；および

R<sup>c</sup>は、独立して、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシから選択される」の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0015】

第2態様において、本発明は、第1態様の範囲内で、式(I) [ここで、

R<sup>1</sup>は、独立して、1～3個のFで置換されている非分岐C<sub>2-4</sub>アルキレン、0～2個のFで置換されている分岐C<sub>3-4</sub>アルキレンおよびC<sub>3-4</sub>シクロアルキルから選択され；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲンおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され；

R<sup>4</sup>は、独立して、ピラゾリル、チエニルまたはイソチアゾリルから選択され；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから選択され；および

あるいは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同じ炭素原子に結合する場合、それぞれが接続する炭素原子と一体になって、さらに、3～5個の環原子(このうち1個の環原子はOである)を含むヘテロシクリルを形成する」の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0016】

別の態様において、本発明は、第1態様の範囲内で、式(I) [ここで、

R<sup>1</sup>は、独立して、1～3個のFで置換されている非分岐C<sub>2-4</sub>アルキレン、0～2個のFで置換されている分岐C<sub>3-4</sub>アルキレンおよびC<sub>3-4</sub>シクロアルキルから選択され；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲンおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され；

R<sup>4</sup>は、独立して、ピラゾリル、チエニルまたはイソチアゾリルであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから選択されるか；

あるいは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同じ炭素原子に結合する場合、それぞれが接続する炭素原子と一体になって、さらに、4個の環原子(このうち1個の環原子はOである)を含むヘテロシクリルを形成する」の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0017】

第3態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内で、式(II)：

10

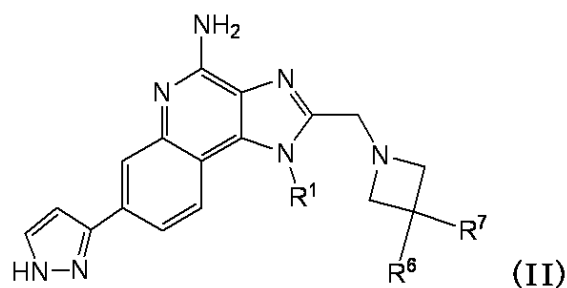
20

30

40

50

## 【化 3】



10

[ 式中、

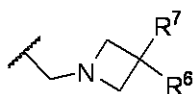
$R^1$ は、独立して、2,2-ジフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、およびシクロブチルから選択され;

$R^6$ は、独立して、H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、およびCNから選択され;

$R^7$ は、独立して、H、Fおよび $CH_3$ から選択されるか;

あるいは、

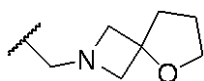
## 【化 4】



20

は、

## 【化 5】



である ] の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 1 8】

別の態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内で、式(II) [ ここで、

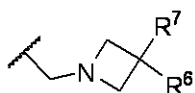
$R^1$ は、独立して、2,2-ジフルオロエチルまたはイソプロピルであり;

$R^6$ は、独立して、H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、およびCNから選択され;

$R^7$ は、独立して、H、Fおよび $CH_3$ から選択されるか;

あるいは、

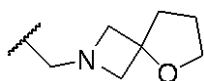
## 【化 6】



30

は、

## 【化 7】



40

である ] の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 1 9】

別の態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内で、式(II) [ ここで、

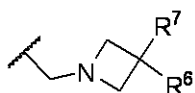
$R^1$ は、独立して、シクロプロピルまたはシクロブチルであり;

$R^6$ は、独立して、H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、およびCNから選択され;

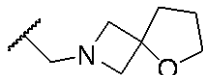
$R^7$ は、独立して、H、Fおよび $CH_3$ から選択されるか;

50

あるいは、  
【化 8】



は、  
【化 9】



10

である]の化合物、またはその互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

【0020】

別の態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内で、式(II) [ここで、  
R<sup>1</sup>は、独立して、2,2-ジフルオロエチルまたはイソプロピルであり;  
R<sup>6</sup>は、独立して、H、FおよびOCH<sub>3</sub>から選択され;および  
R<sup>7</sup>は、独立して、HおよびFから選択される]の化合物、またはその互変異性体または  
医薬的に許容される塩を提供する。

【0021】

別の態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内で、式(II) [ここで、  
R<sup>1</sup>は、独立して、シクロプロピルまたはシクロブチルであり;  
R<sup>6</sup>は、独立して、H、FおよびOCH<sub>3</sub>から選択され;および  
R<sup>7</sup>は、独立して、HおよびFから選択される]の化合物、またはその互変異性体または  
医薬的に許容される塩を提供する。

20

【0022】

第4態様において、本発明は、例示の実施例またはその医薬的に許容される塩から選択  
される化合物を提供する。

【0023】

別の態様において、本発明は、上記態様のいずれかの範囲内で例示の実施例の、あらゆる  
部分集合の化合物または単一の化合物から選択される化合物を提供する。

30

【0024】

一部の実施態様において、R<sup>1</sup>は、独立して、1~3個のFで置換されている非分岐C<sub>2-4</sub>アル  
キレン、0~2個のFで置換されている分岐C<sub>3-4</sub>アルキレンおよびC<sub>3-4</sub>シクロアルキルか  
ら選択される。他の実施態様において、R<sup>1</sup>は、独立して、2,2-ジフルオロエチル、イソプ  
ロピル、シクロプロピル、またはシクロブチルである。他の実施態様において、R<sup>1</sup>は、独  
立して、2,2-ジフルオロエチルまたはイソプロピルである。他の実施態様において、R<sup>1</sup>は  
、独立して、シクロプロピル、またはシクロブチルである。他の実施態様において、R<sup>1</sup>は  
、2,2-ジフルオロエチルである。他の実施態様において、R<sup>1</sup>は、イソプロピルである。他  
の実施態様において、R<sup>1</sup>は、シクロプロピルである。他の実施態様において、R<sup>1</sup>は、シク  
ロブチルである。

40

【0025】

一部の実施態様において、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、H、ハロゲンおよびC<sub>1-4</sub>アル  
キルから選択される。他の実施態様において、R<sup>2</sup>は、独立して、H、ハロゲンまたはC<sub>1-4</sub>  
アルキルである。他の実施態様において、R<sup>2</sup>は、Hまたはハロゲンである。他の実施態  
様において、R<sup>2</sup>は、Hである。他の実施態様において、R<sup>2</sup>は、ハロゲンである。他の実施  
態様において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルである。他の実施態様において、R<sup>3</sup>は、独立して、H  
、ハロゲンまたはC<sub>1-4</sub>アルキルである。他の実施態様において、R<sup>3</sup>は、Hまたはハロゲン  
である。他の実施態様において、R<sup>3</sup>は、Hである。他の実施態様において、R<sup>3</sup>は、ハロゲ  
ンである。他の実施態様において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルである。他の実施態様において、  
R<sup>5</sup>は、独立して、H、ハロゲンまたはC<sub>1-4</sub>アルキルである。他の実施態様において、R<sup>2</sup>は

50

、Hまたはハロゲンである。他の実施態様において、 $R^5$ は、Hである。他の実施態様において、 $R^5$ は、ハロゲンである。他の実施態様において、 $R^5$ は、 $C_{1-4}$ アルキルである。

【0026】

一部の実施態様において、 $R^4$ は、独立して、ピラゾリル、チエニルまたはイソチアゾリルである。他の実施態様において、 $R^4$ は、ピラゾリルである。他の実施態様において、 $R^4$ は、チエニルである。他の実施態様において、 $R^4$ は、イソチアゾリルである。

【0027】

一部の実施態様において、 $R^6$ および $R^7$ は、独立して、H、ハロゲン、OH、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される。他の実施態様において、 $R^6$ は、独立して、H、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-4}$ アルコキシである。他の実施態様において、 $R^6$ は、Hまたはハロゲンである。他の実施態様において、 $R^6$ は、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-4}$ アルコキシである。他の実施態様において、 $R^6$ は、Hである。他の実施態様において、 $R^6$ は、ハロゲンである。他の実施態様において、 $R^6$ は、 $C_{1-4}$ アルキルである。他の実施態様において、 $R^6$ は、 $C_{1-4}$ アルコキシである。他の実施態様において、 $R^7$ は、独立して、H、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-4}$ アルコキシである。他の実施態様において、 $R^7$ は、Hまたはハロゲンである。他の実施態様において、 $R^7$ は、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-4}$ アルコキシである。他の実施態様において、 $R^7$ は、Hである。他の実施態様において、 $R^7$ は、ハロゲンである。他の実施態様において、 $R^7$ は、 $C_{1-4}$ アルキルである。他の実施態様において、 $R^7$ は、 $C_{1-4}$ アルコキシである。

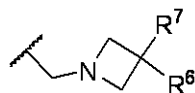
【0028】

一部の実施態様において、 $R^6$ は、独立して、H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、およびCNから選択され;および $R^7$ は、独立して、H、Fおよび $CH_3$ から選択される。他の実施態様において、 $R^6$ は、独立して、H、Fおよび $OCH_3$ から選択され;および $R^7$ は、独立して、HおよびFから選択される。

【0029】

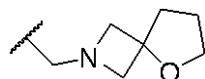
一部の実施態様において、 $R^6$ および $R^7$ は、同じ炭素原子に結合する場合、それぞれが接続する炭素原子と一体になって、さらに、3~5個の環原子(このうち1個の環原子はOである)を含むヘテロシクリルを形成する。他の実施態様において、 $R^6$ および $R^7$ は、同じ炭素原子に結合する場合、それぞれが接続する炭素原子と一体になって、さらに4個の環原子(このうち1個の環原子はOである)を含むヘテロシクリルを形成する。他の実施態様において、

【化10】



は、

【化11】



である。

【0030】

本明細書に記載の化学式の一部は、速度論的に支配される場合であっても、1つ以上の他の共鳴構造で書面上表される場合もあり得るか;または1つ以上の他の互変異性形態で存在する場合もあり得ることが当業者に理解される。そのような互変異性形態が、前記化合物の例示のごく一部分のみを表していることを、当業者は理解している。そのような共鳴構造または互変異性体は、本明細書に明確に示されていないが、そのような化合物は、本開示の範囲内であることが明らかに意図されている。

【0031】

### 本発明のその他の態様および実施態様

ある態様において、本明細書に記載の化学物質(例えば、本明細書で一般的または特異的に記載されている化合物またはその医薬的に許容される塩またはそれを含む組成物)をNLRP3に接触させることを含む、NLRP3活性の調節方法(例えば、刺激、一部刺激、拮抗)が特徴付けられている。好ましい実施態様において、NLRP3活性の調節方法は、刺激および一部刺激することである。ある実施態様において、NLRP3活性の調節方法は刺激することである。ある実施態様において、NLRP3活性の調節方法は、一部刺激することである。その方法には、インビトロの方法(例えば、1つ以上のNLRP3を含む細胞(例えば、THP-1細胞)を含むサンプルに、上記化学物質を接触させること)が含まれる。また、その方法には、インビボの方法(例えば、NLRP3シグナル伝達の増加が、病理および/または症状および/または疾患の進行(例えばがん;例えば難治性がん)に關与する自然免疫活性の不足を正常化し得る疾患を有する対象(例えばヒト)に、化学物質を投与すること)も含まれる。

10

#### 【0032】

一部の実施態様において、本発明の化合物は、NLRP3活性の低下が、対象(例えばヒト)における、病理および/または症状および/または病状、疾患または障害(例えばがん)の進行に關与する、病状、疾患または障害(例えば、NLRP3シグナル伝達抑制または障害されることに關連する病状、疾患または障害)の治療に有用である。

#### 【0033】

あるがんが、がん治療に反応しない(または耐性がある)場合、難治性と呼ばれる。難治性がんは、耐性がんとしても知られる。

20

#### 【0034】

別の態様において、がんの治療方法の特徴は、治療が必要な対象に、本明細書に記載の化学物質(例えば、本明細書に一般的または具体的に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩またはそれを含む組成物)を有効量投与することを含むことである。一部の実施態様において、上記がんは難治性がんであり得る。

#### 【0035】

さらなる態様において、NLRP3シグナル伝達の増加が、病理および/または症状および/または疾患の進行に關与する自然免疫活性の不足を正常化し得る疾患の治療方法の特徴は、治療が必要な対象に、本明細書に記載の化学物質(例えば、本明細書に一般的または具体的に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩またはそれを含む組成物)を有効量投与することを含むことである。

30

#### 【0036】

別の態様において、治療方法の特徴は、NLRP3シグナル伝達の増加が、病理および/または症状および/または疾患の進行に關与する自然免疫活性の不足を正常化し得る疾患を有する対象に、本明細書に記載の化学物質(例えば、本明細書に一般的または具体的に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩またはそれを含む組成物)を有効量投与することを含むことである。

#### 【0037】

さらなる態様において、治療方法の特徴は、本明細書に記載の化学物質(例えば、本明細書に一般的または具体的に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩またはそれを含む組成物)を、対象に投与することを含むことである。ここで該化学物質は、NLRP3シグナル伝達の増加により、病理および/または症状および/または疾患の進行に關与する自然免疫活性の不足を正常化し得る疾患を治療するための有効量が投与され、それによって疾患を治療する。

40

#### 【0038】

実施態様は、次の1つ以上の特徴を含む。

化学物質は、1つ以上の別のがん治療(例えば、手術、放射線療法、化学療法、毒素治療、免疫療法、凍結療法または遺伝子治療、またはその組み合わせ)と組み合わせて投与され得る(例えば、1つ以上の(例えば、2、3、4、5、6つまたはそれ以上)別の抗がん剤を投与することを含むがん治療)。以下に限らないが、例えば別の抗がん剤(化学療法剤)は、アル

50

キル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミドおよび/またはオキサリプラチン);代謝拮抗剤(例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン);テルペノイド(例えば、ビンカアルカロイド(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンおよび/またはビンデシン)および/またはタキサン(タキソール、パクリタキセルおよび/またはドセタキセル));トポイソメラーゼ(例えば、I型トポイソメラーゼ(例えば、カンプトテシン、イリノテカンおよび/またはトポテカン)および/またはII型トポイソメラーゼ(アムサクリン、エトポシド、エトポシドリン酸塩および/またはテニポシド));細胞毒性抗生物質(例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシンおよび/またはマイトマイシン);ホルモン(例えば、ホルモンアゴニストを放出する黄体形成ホルモン(例えば、ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ピカルタミド、フルタミドおよび/またはニルタミド));抗体(例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリスマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブ、ベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブ、ベゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムマブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブおよび/またはトラスツズマブ);抗血管新生薬;サイトカイン;血栓薬;増殖阻害剤;駆虫薬;およびCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3(TIM3またはHAVCR2)、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質(LAG3)、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1B Bリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LT A、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、ブチロフィリン、例えばBTNL2、Siglecファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、およびCD155(例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1)から選択される免疫チェックポイント受容体を標的とする免疫チェックポイント阻害剤およびその他の免疫調節剤(例えば、インターロイキン-2(IL-2)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-(TGF)、CD39、CD73、アデノシン-CD39-CD73、およびCXCR4-CXCL12)から選択される。

#### 【0039】

対象は、がんを有し得る。例えば、1つ以上のがん治療を、過去に受けたか、および/または現在受けているか、および/または将来受ける予定である。

#### 【0040】

がんの例として以下に限らないが、急性骨髄性白血病、副腎皮質がん、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門がん、虫垂癌、奇形腫/ラブドイド腫瘍、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、胆管がん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼腫瘍、卵管がん、胆嚢がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓腫瘍、肝臓がん、下咽頭がん、膵臓がん、腎臓がん、喉頭がん、慢性骨髄性白血病、口唇および口腔がん、肺がん、黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、口唇がん、口唇部がん、骨肉腫、卵巣がん、陰茎がん、咽頭がん、前立腺がん、直腸がん、唾液腺がん、皮膚がん、小腸がん、軟部組織肉腫、精巣がん、喉のがん、甲

10

20

30

40

50

状腺がん、尿道がん、子宮がん、膣がん、および外陰がんが挙げられる。

【 0 0 4 1 】

他の実施態様において、哺乳動物は、がんまたは感染症を有することが確認されている。感染症の代表例は、以下に限らないが、アシネトバクター感染症、放線菌症、アフリカ睡眠病、後天性免疫不全症候群、アメーバ症、アナプラズマ症、炭疽症、溶血性アルカノバクテリア感染症、アルゼンチン出血熱、回虫症、アスペルギルス症、アストロウイルス感染症、パベシア症、パチルス・セレウス感染症、細菌性肺炎、細菌性膣炎、バクテロイデス感染症、バランチジウム症、アライグマ回虫症、BKウイルス感染症、黒色砂毛症、ブラストシスチス・ホミニス感染症、ブラストミセス症、ボリビア出血熱、ボツリヌス症、ブラジル出血熱、ブルセラ症、腺ペスト、パークホルデリア感染症、ブルーリ潰瘍、カリシウイルス感染症、カンピロバクター感染症、カンジダ症、猫ひっかき病、蜂巣炎、シャーガス病、軟性下疳、水痘、チクングニヤ熱、クラミジア感染症、クラミジア肺炎感染症、コレラ、黒色分芽菌症、肝吸虫症、クロストリジウム・ディフィシル感染症、コクシジオイデス症、コロラドダニ熱、風邪、クロイツフェルト・ヤコブ病、クリミア・コンゴ出血熱、クリプトコックス症、クリプトスポリジウム症、皮膚幼虫移行症、サイクロスポラ症、囊虫症、サイトメガロウイルス感染症、デング熱、デスモデスムス感染症、二核アメーバ症、ジフテリア、裂頭条虫症、メジナ虫症、エボラ出血熱、エキノコックス症、エーリキア症、蟻虫症、腸球菌感染症、エンテロウイルス感染症、発疹チフス、紅斑感染症、突発性発疹、肥大吸虫症、肝蛭症、致死性家族性不眠症、フィラリア症、クロストリジウム筋壊死による食中毒、自由生活性アメーバ感染症、フソバクテリウム感染症、ガス壊疽、ゲオトリウム症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ジアルジア症、鼻疽、顎口虫症、淋病、鼠径肉芽腫、A群連鎖球菌感染症、B群連鎖球菌感染症、インフルエンザ菌感染症、手足口病、ハンタウイルス肺炎症候群、ハートランドウィルス疾患、ヘリコバクター・ピロリ感染症、溶血性尿毒症症候群、腎症候性出血熱、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、単純ヘルペス、ヒストプラズマ症、鉤虫感染症、ヒトボカウイルス感染症、ヒトエーリキア症、ヒト顆粒球アナプラズマ症、ヒトメタニューモウイルス感染症、ヒト単球エーリキア症、ヒトパピローマウイルス感染症、ヒトバラインフルエンザウイルス感染症、膜様条虫症、エプスタイン・バーウイルス感染単核球症、インフルエンザ、イソスポーラ症、川崎病、角膜炎、キングラ・キング感染症、クールー病、ラッサ熱、レジオネラ症、ポンティアック熱、リーシュマニア症、ハンセン病、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病、リンパ系フィラリア症、リンパ球性脈絡髄膜炎、マラリア、マールブルグ出血熱、麻疹、中東呼吸器症候群、類鼻疽、髄膜炎、髄膜炎菌感染症、横川吸虫症、微孢子虫症、伝染性軟属腫、サル痘、流行性耳下腺炎、発疹熱、マイコプラズマ肺炎、筋腫、蠅蛆症、新生児結膜炎、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、ノカルジア症、オンコセルカ症、パラコクシジオイデス症、肺吸虫症、パスツレラ症、アタマジラミ症、コロモジラミ症、ケジラミ症、骨盤内炎症性疾患、百日咳、ペスト、肺炎、急性灰白髄炎、プレボテラ感染症、原発性アメーバ性髄膜脳炎、進行性多巣性白質脳症、オウム病、Q熱、狂犬病、回帰熱、呼吸器多核体ウイルス感染症、リノスポリジウム症、ライノウイルス感染症、リケッチア感染症、リケッチア痘症、リフトバレー熱、ロッキー山紅斑熱、ロタウイルス感染症、風疹、サルモネラ症、重症急性呼吸器症候群、疥癬、住血吸虫症、敗血症、細菌性赤痢、帯状疱疹、天然痘、スポロトリウム症、ブドウ球菌食中毒、ブドウ球菌感染症、糞線虫症、亜急性硬化性全脳炎、梅毒、条虫症、破傷風、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、股部白癬、手白癬、黒癬、足白癬、爪白癬、癩風、トキシカラ症、トラコーマ、トキシプラズマ症、旋毛虫症、トリコモナス症、鞭虫症、結核、野兔病、腸チフス、ウレアプラズマ・ウレアリチカム感染症、溪谷熱、ベネズエラ出血熱、ウイルス性肺炎、ウエストナイル熱、白色砂毛症、仮性結核菌感染症、エルシニア感染症、黄熱病、および接合菌症が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

化学物質は、腫瘍内投与され得る。

【 0 0 4 3 】

10

20

30

40

50

化学物質は、全身投与され得る(以下に限らないが、経口、皮下、筋肉内、静脈内投与を含む)。

【 0 0 4 4 】

前記方法は、対象を同定することをさらに含み得る。

【 0 0 4 5 】

他の実施態様は、詳細な説明および/または請求項に記載の実施態様を含む。

【 0 0 4 6 】

#### 定義

本明細書に記載の本開示の理解を進めるために、様々な他の用語が下記で定義される。一般に、本明細書で用いられる命名法および本明細書に記載の有機化学、医薬品化学、および薬理学における実験手順は、当業者に周知であり、一般に用いられる。特に断りが無い限り、本明細書で用いるあらゆる専門用語および科学用語は、一般に、本開示に関連する当業者により一般に理解されるものと同じ意味を持つ。

【 0 0 4 7 】

本明細書において特に断りが無い限り、単数形で表される参照は複数も含んでもよい。例えば、「a」および「an」は「1」、または「1以上」のどちらを参照してもよい。

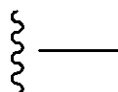
【 0 0 4 8 】

特に断りが無い限り、原子価が満たされていないいずれのヘテロ原子にも、原子価を満たすために十分な水素原子が含まれると見なされる。

【 0 0 4 9 】

記述を明確にし、当業者の従来の基準に従って、式および表に使用する記号:

【化 1 2】



は、構造の一部または置換基から中心部/核へ接続する点である結合を示す。

【 0 0 5 0 】

さらに記述を明確にするため、2つの文字または記号の間ではないところで置換基にダッシュ(-)があるとき、これは置換基の接続点を示すために使用される。例えば、 $\text{-OCH}_3$ は、酸素原子を介して接続する。

【 0 0 5 1 】

本明細書で用いる、用語「NLRP3」は、以下に限らないが、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センス鎖およびアンチセンス鎖ポリヌクレオチド、相補的配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、ホモログおよび/またはオルソログなNLRP3分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリエーション、誘導体、スプライスバリエーション、アレル、異なる種およびそれらの活性フラグメントを包含することを意図する。

【 0 0 5 2 】

NLRP3の「アゴニスト」には、NLRP3の活性が増加するように(例えば活性化、安定化、分布の変化、またはその他の方法で)、タンパク質レベルで、NLRP3に直接結合または修飾する化合物が含まれる。

【 0 0 5 3 】

NLRP3フルアゴニストよりNLRP3を低い程度で刺激する、本明細書に記載の特定の化合物は、アンタゴニストならびにアゴニストとしてアッセイで機能し得る。これらの化合物は、NLRP3相互作用の最大効果を防ぐため、NLRP3フルアゴニストによるNLRP3の活性を弱める。しかしながら、この化合物はまた、それ単独で一部のNLRP3活性を活性化させるが、一般にNLRP3フルアゴニストの対応する量より少ない。このような化合物は、「NLRP3のパーシャルアゴニスト」と呼ばれ得る。

【 0 0 5 4 】

一部の実施態様において、本明細書に記載の化合物は、NLRP3のアゴニスト(例えばフ

10

20

30

40

50



ルアゴニスト)である。他の実施態様において、本明細書に記載の化合物は、NLRP3のパーシャルアゴニストである。

【0055】

一般に、受容体は、活性型(Ra)および不活性型(Ri)が存在する。受容体に作用する特定の化合物は、Ra対Riの比率(Ra/Ri)を変化させ得る。例えば、フルアゴニストは、Ra/Ri比を増加させ、「最大」飽和効果をもたらし得る。パーシャルアゴニストが受容体に結合した場合、フルアゴニスト(例えば内因性アゴニスト)により誘発された応答より小さい応答を示す。それ故、パーシャルアゴニストのRa/Riは、フルアゴニストの比率より小さい。しかしながら、パーシャルアゴニストの効力は、フルアゴニストの効力より大きくても、または小さくてもよい。

10

【0056】

本明細書で、製剤、組成物または成分に関して用いる用語「許容される」は、治療を受ける対象の健康状態に対して、持続的な有害作用を示さないことを意味する。

【0057】

「API」は、活性医薬成分をいう。

【0058】

本明細書で用いる用語「有効量」または「治療有効量」は、治療する疾患または病状の1つ以上の症状がある程度緩和されるのに十分な化学物質(例えば、ミトコンドリア内脱共役剤としての活性を示す化合物またはその医薬的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶;例えば、化合物(例えばニクロサミド)、またはその医薬的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶;例えば、化合物(例えばニクロサミド類似体)、またはその医薬的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶)の投与量を用いる。その結果として、徴候、症状、または疾患の原因の軽減および/または緩和、またはいずれの他の生命システムの所望の変化が挙げられる。例えば、治療に用いる「有効量」は、本明細書で開示の化合物を含む組成物の、臨床的に有意な病徴の減少をもたらすことが要求される量である。個々の事例における適当な「有効」量は、任意の適切な手法(例えば用量漸増試験)を用いて決定される。

20

【0059】

用語「賦形剤」または「医薬的に許容される賦形剤」は、医薬的に許容される物質、組成物、またはビークルを意味し、例えば、液体増量剤または固体増量剤、希釈剤、担体、溶媒、またはカプセル剤が挙げられる。ある実施態様において、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合するという意味、かつヒトおよび動物の組織または臓器と過度な毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性またはその他の問題、もしくは合併症を起こすことなく接触させるのに適切であり、合理的なベネフィット/リスク比をもたらすという意味において「医薬的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: (2009); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: (2007); Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, (2009)を参照のこと。

30

40

【0060】

用語「医薬的に許容される塩」は、投与される生物に著しい刺激を与えず、化合物の生物活性および性質が抑止されない化合物の剤形をいう。ある例において、医薬的に許容される塩は、本明細書に記載の化合物を、酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸など)と反応させることにより得られる。一部の例において、医薬的に許容される塩は、本明細書に記載の酸性基を有する化合物を、塩を形成する塩基(例えばアンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウムまたはカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩)、有機塩基塩(例えばジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン

50

、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン)、およびアミノ酸塩(例えばアルギニン、リシン)など)と反応させるか、または上記で決定した他の方法により得られる。薬理的に許容される塩は、薬剤に使用できる限り、特に限定されていない。本明細書に記載の化合物が塩基と形成する塩の例として、以下:無機塩基塩(例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびアルミニウム)、有機塩基塩(例えばメチルアミン、エチルアミンおよびエタノールアミン)、塩基性アミノ酸塩(例えばリシンおよびオルニチン)、およびアンモニウム塩が挙げられる。塩は、酸添加塩であってもよく、酸添加塩として、特に以下:鉱酸塩(例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸)、有機酸塩(例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびエタンスルホン酸)、酸性アミノ酸塩(例えばアスパラギン酸およびグルタミン酸)が挙げられる。

10

**【0061】**

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載の化合物と、(本明細書では「賦形剤」と総称される)他の化学成分(例えば、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤および/または濃化剤)との混合物をいう。該医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。当業者は、化合物を投与する多数の技法を有し、以下に限らないが、直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経口、眼、肺、および局所投与が挙げられる。

**【0062】**

用語「対象」は、以下に限らないが、霊長類(例えばヒト)、サル、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラットまたはマウスを含む動物をいう。本明細書において同義で用いられる用語「対象」および「患者」は、例えば、哺乳類の対象(例えばヒト)をいう。

20

**【0063】**

疾患または障害を治療する文脈中の用語「治療する」および「治療」は、障害、疾患、病状、またはその障害、疾患、病状に関与する1つ以上の症状を、軽減または抑止するか、またはその疾患、障害、病状の1つ以上の症状の進行、伝播もしくは悪化を遅延させることを含むことを意図する。「がん治療」とは、1つ以上の次の効果:(1)腫瘍増殖のある程度の阻害、例えば、(i)遅延および(ii)完全増殖抑止;(2)腫瘍細胞数の減少をいう;(3)腫瘍サイズの維持;(4)腫瘍サイズの縮小;(5)末梢臓器への腫瘍細胞浸潤の阻害、例えば、(i)減少、(ii)抑止または(iii)完全防止;(6)転移の阻害、例えば(i)減少、(ii)抑止または(iii)完全防止;(7)(i)腫瘍サイズの維持、(ii)腫瘍サイズの縮小、(iii)腫瘍増殖の抑止、(iv)浸潤の減少、抑止または防止をもたらし得る、抗腫瘍免疫応答の強化および/または(8)障害に関する1つ以上の症状の、重症度または障害の数のある程度の軽減。

30

**【0064】**

用語「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、またはヨード(I)をいう。

**【0065】**

用語「アルキル」は、直鎖または分岐鎖であり得る、示された数の炭素原子を含む炭化水素鎖をいう。例えばC<sub>1-10</sub>は、その基中に、1~10個の炭素原子を有し得る基を示す。以下に限らないが、例として、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシルが挙げられる。

40

**【0066】**

用語「アルキレン」は、分岐鎖または直鎖二価アルキル(例えば、-CH<sub>2</sub>-)をいう。

**【0067】**

用語「ハロアルキル」は、1つ以上の水素原子が、独立して選択されたハロゲンで置換されているアルキルをいう。

**【0068】**

用語「アルコキシ」は、-O-アルキル基(例えば、-OCH<sub>3</sub>)をいう。

**【0069】**

用語「ハロアルコキシ」は、示された数の炭素原子が酸素原子を介して接続する、上記で定義される-O-ハロアルキル基をいう。例えば、「C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、

50

C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>ハロアルコキシ基を含むことを意図する。ハロアルコキシの例として、以下に限らないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシが挙げられる。

【0070】

用語「アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖であり得る炭化水素鎖をいう。アルケニル部分は、示された数の炭素原子を含む。例えば、C<sub>2-6</sub>は、2～6個の炭素原子をその中に含む基を示す。

【0071】

用語「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖または分岐鎖であり得る炭化水素鎖をいう。アルキニル部分は、示された数の炭素原子を含む。例えば、C<sub>2-6</sub>は、2～6個の炭素原子をその中に含む基を示す。

【0072】

用語「芳香族」は一般に、共鳴安定化した4n+2個の電子の環状配列を有する環をいい、ここでnは、整数(例えば、1または2)である。芳香族は、アリールおよびヘテロアリール基を含む。用語「非芳香族」は、「芳香族」の定義に含まれないあらゆる部分をいう。

【0073】

用語「アリール」は、6員炭素単環、10員炭素二環、または14員炭素三環芳香環システムをいい、ここで各環の0、1、2、3、または4個の原子は置換基で置換されてもよく、単環基を含む環は芳香族であり、および二環または三環基を含む縮合環の少なくとも1個は芳香族(例えばテトラヒドロナフチル)である。アリール基の例にはフェニル、ナフチルなども挙げられる。

【0074】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素、好ましくは3～8個の炭素、より好ましくは3～6個の炭素を有する飽和環状炭化水素基を含み、ここでシクロアルキル基は適宜置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基として、以下に限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。本明細書で用いる用語「シクロアルキレン」は、二価シクロアルキルをいう。

【0075】

用語「ヘテロアリール」は、単環の場合1～3個のヘテロ原子、二環の場合1～6個のヘテロ原子、または三環の場合1～9個のヘテロ原子を有する、5～8員の単環、8～12員の二環、または11～14員の三環システムの芳香族をいい、上記ヘテロ原子は、O、N、またはSから選択され(例えば、炭素原子ならびに単環、二環、または三環の場合、それぞれ1～3個、1～6個、または1～9個のN、O、またはSのヘテロ原子)、ここで各環の0、1、2、3、または4個の原子は置換基で置換されてもよく、単環基を含む環は芳香族であり、二環または三環基を含む縮合環の少なくとも1個は芳香族である(しかし、例えばテトラヒドロイソキノリニルのような、ヘテロ原子を含む環である必要はない)。ヘテロアリール基の例として、ピリジル、フリルまたはフラニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、チオフェニルまたはチエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリルなども挙げられる。

【0076】

用語「ヘテロシクリル」は、単環の場合1～3個のヘテロ原子、二環の場合1～6個のヘテロ原子、または三環の場合1～9個のヘテロ原子を有する、5～8員の非芳香族単環、8～12員の非芳香族二環、または11～14員の非芳香族三環システムをいい、上記ヘテロ原子は、O、N、またはS(例えば、炭素原子ならびに単環、二環、または三環の場合、それぞれ1～3個、1～6個、または1～9個のN、O、およびSのヘテロ原子)から選択され、各環の0、1、2または3個の原子が置換基で置換されてもよい。ヘテロシクリル基の例として、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。用語「ヘテロシクロアルキレン」は、二価ヘテロシクリルをいう。

【0077】

10

20

30

40

50

さらに、本実施態様の化合物を構成する原子は、その原子の全ての同位体を含有することを意図する。本明細書で用いる同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限らないが、水素の同位体には、トリチウムおよび重水素、および炭素の同位体には、 $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が挙げられる。

【0078】

本発明の1つ以上の実施態様の詳細は、添付の図および下記の説明にて明記される。本発明のその他の特徴および長所は、説明、図、および請求項から明らかであろう。

【0079】

本開示は、NLRP3シグナル伝達の増加が、対象(例えばヒト)における病理および/または症状および/または病状、疾患または障害(例えばがん)の進行に関与する、自然免疫活性の不足を正常化し得る病状、疾患または障害(例えば、不十分な免疫応答に関連する病状、疾患または障害)などの治療に有用なNLRP3を調節する(例えば、刺激または一部刺激する)、化学物質群(例えば、化合物または化合物の医薬的に許容される塩、および/または水和物、および/または共結晶、および/または合剤)を特徴とする。本開示はまた、上記化合物の組成物ならびに他のその使用および製造方法の特徴とする。

【0080】

医薬組成物および投与

一部の実施態様において、化学物質(例えば、NLRP3を調節する(例えば、刺激するまたは一部刺激する)化合物、またはその医薬的に許容される塩、および/または水和物、および/または共結晶、および/または合剤)は、化学物質および1つ以上の医薬的に許容される賦形剤、本明細書に記載の1つ以上の別の治療剤を適宜含んでもよい医薬組成物として投与される。

【0081】

一部の実施態様において、医薬組成物は、本発明の化合物またはその塩、および1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を包含する。特定の実施態様において、医薬組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を包含する。特定の実施態様において、医薬組成物は、治療上有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を包含する。

【0082】

一部の実施態様において、化学物質群は、1つ以上の従来の医薬賦形剤と組み合わせて投与され得る。医薬的に許容される賦形剤には、以下に限らないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達系(SEDDS)(例えばd- $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート)、医薬剤形に使用される界面活性剤(例えばTween、ポリオキサマーまたは他の類似のポリマーデリバリーマトリックス)、血清タンパク質(例えばヒト血清アルブミン)、緩衝物質(例えばリン酸塩、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム)、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム塩、リン酸水素カリウム塩、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースを基にした物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマーおよび羊脂が挙げられる。シクロデキストリン(例えば $\alpha$ -、 $\beta$ -、および $\gamma$ -シクロデキストリン、または化学的に修飾された誘導体(例えば、2-および3-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、またはその他の可溶化誘導体))もまた本明細書に記載の式の化合物の運搬を増進するために使用され得る。非毒性賦形剤からなるバランスで、本明細書に記載の化学物質を0.005%~100%の範囲で含む製剤または組成物が調製され得る。目的の組成物は、本明細書において提供される化学物質を0.001%~100%、ある実施態様においては0.1~95%、別の実施態様においては75~85%、さらなる実施態様においては20~80%含み得る。前記製剤を製造する実際の方法は、既知であるか、または当業者には明らかであろう;例えば、

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)を参照のこと。

【 0 0 8 3 】

投与経路および組成物成分

一部の実施態様において、本明細書に記載の化学物質群またはその医薬組成物は、許容されるあらゆる投与経路により、その必要のある対象に投与され得る。許容される投与経路は、以下に限らないが、口腔内、皮膚、子宮頸管内、鼻腔内、気管内、腸内、硬膜外、間質内、腹腔内、動脈内、気管支内、滑液包内、脳内、大槽内、冠動脈内、真皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ管内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、腔内(intrasinal)、髄腔内、滑膜内、精巣内、くも膜下内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻、経鼻胃、経口、非経口、経皮、経硬膜、直腸、呼吸器(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道および腔内投与が挙げられる。特定の実施態様において、好ましい投与経路は、非経口投与(例えば、腫瘍内投与)である。特定の実施態様において、好ましい投与経路は、全身投与である。

10

【 0 0 8 4 】

組成物は、非経口投与用に製剤化され得る(例えば、静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内経路による注射用製剤)。一般に、そのような組成物は、注射剤(液体溶液または懸濁液のいずれか)として製造され得て;注射の前に液体を加えて、溶液または懸濁液を調製するための適切な固体形態もまた製造され得て;および上記製剤は乳化され得る。このような製剤の製造は、本開示を踏まえて当業者に理解される。

20

【 0 0 8 5 】

注射用途のための適切な医薬形態には、滅菌水溶液または分散液;ゴマ油、ピーナツ油、または水性プロピレングリコールを含む製剤;ならびに滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の無菌滅菌粉末が挙げられる。全ての場合において、前記医薬形態は、滅菌されているべきであり、かつそれが注射し易い程度の液体でなければならない。また、製造および貯蔵条件下で安定であって、かつ微生物(例えば、細菌および真菌)の汚染混入を防ぐべきである。

【 0 0 8 6 】

また、担体は、溶媒または分散媒体であってもよく、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、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)、適切なその混合物および植物油が挙げられる。適度な流動性は、例えば、コーティング剤(例えばレシチン)の使用により、分散液の場合には所望の粒子サイズの保持により、界面活性剤の使用により維持され得る。微生物の作用は、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、ソルビン酸、チメロサルなど)により予防され得る。多くの場合、等張剤(例えば、糖または塩化ナトリウム)を包含することが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に、吸収遅延化剤(例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン)を使用することによりもたらされ得る。

30

【 0 0 8 7 】

滅菌注射可能溶液は、上記に列挙した様々な他の成分と共に、適当な溶媒中に必要な量で活性化化合物を導入した後、必要に応じて滅菌濾過を行なうことにより製造される。一般に、分散液は、種々の滅菌された活性成分を、滅菌ビークル(上記に列挙されたものから基本的な分散媒体および所望の他の成分を含有する)に導入することにより製造される。滅菌注射用溶液を製造するための滅菌散剤の場合、好ましい製造方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、この技術により、活性成分に加えて、予め滅菌濾過したその溶液の所望成分を任意に加えた粉末を得る。

40

【 0 0 8 8 】

腫瘍内注射剤は、例えば、Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" Neoplasia. 10:788-795 (2006)にて議論されている。

50

## 【 0 0 8 9 】

ゲル、クリーム、浣腸または直腸用坐剤として直腸組成物中で使用できる薬理的に許容され得る賦形剤には、これに限定されないが、ココアバターグリセリド、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、PEG(PEG軟膏剤類)、グリセリン、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコール混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、ワセリン、無水ラノリン、サメ肝臓油、サッカリンナトリウム、メントール、スイートアーモンド油、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシドSBN、バニラ精油、エアロゾル、パラベン/フェノキシエタノール、ナトリウムメチルp-オキシベンゾエート、ナトリウムプロピルp-オキシベンゾエート、ジエチルアミン、カルボマー、カルボポール、メチルオキシベンゾエート、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカプレート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、液体パラフィン、キサントガム、カルボキシ-メタビスルファイト、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、グレープフルーツシード抽出物、メチルスルホニルメタン(MSM)、乳酸、グリシン、ビタミン(例えば、ビタミンAおよびE)、および酢酸カリウムのいずれか1つ以上が挙げられる。

10

## 【 0 0 9 0 】

特定の実施態様において、坐剤は、本明細書に記載した化学物質群を、周囲温度では固体であるが、体温で液体となるため、直腸中で溶解して、活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または担体(例えばココアバター、ポリエチレングリコール)または坐剤用ワックスと混合することにより製造され得る。他の実施態様において、直腸投与のための組成物は、浣腸の形態で存在する。

20

## 【 0 0 9 1 】

他の実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその医薬組成物は、経口投与(例えば、固体または液体製剤)により、消化管またはGI管に局所送達するために適切である。

## 【 0 0 9 2 】

経口投与のための固体製剤には、カプセル、錠剤、ピル、散剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固体製剤において、化学物質は、1つ以上の医薬的に許容され得る賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム塩および/または: a) 充填剤または増量剤(例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸)、b) 結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア)、c) 湿潤剤(例えばグリセロール)、d) 崩壊剤(例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸、および炭酸ナトリウム)、e) 溶解遅延剤(例えばパラフィン)、f) 吸収促進剤(例えば四級アンモニウム化合物)、g) 湿潤剤(例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール)、h) 吸収剤(例えばカオリンおよびベントナイトクレイ)、およびi) 滑沢剤(例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物)と混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合には、製剤は、緩衝剤を含んでいてもよい。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの前記賦形剤を用いて、ソフトおよびハードゼラチンカプセル内の充填剤として用いられてもよい。

30

40

## 【 0 0 9 3 】

ある実施態様において、組成物は、単一剤形の形態(例えばピルまたは錠剤)をとり、そのため組成物は、本明細書にて提供される化学物質と共に、希釈剤(例えばラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム塩など)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウムなど)、および結合剤(例えばデンプン、アカシアガム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体など)を含有してもよい。

## 【 0 0 9 4 】

別の固体製剤において、粉末、マルメ(marume)、溶液または懸濁液(例えば、プロピレンカーボネート、植物油、PEG、ポロキサマー124またはトリグリセリド)は、カプセル(

50

ゼラチンまたはセルロースを基にしたカプセル)中に封入される。本明細書において提供される1つ以上の化学物質群または別の活性剤が物理的に分離されている配合剤には、例えば、各薬剤の顆粒剤を含むカプセル(または、カプセル中の錠剤)、2層錠剤、2区分ゲルカプセルなども意図される。腸溶性コーティング経口製剤または遅延性放出経口製剤もまた意図される。

【0095】

他の生理学的に許容される化合物には、微生物の成長または作用を阻止するために特に有用な、湿潤剤、乳化剤、分散剤または防腐剤が挙げられる。様々な防腐剤が周知であり、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸が挙げられる。

【0096】

特定の実施態様において、賦形剤は滅菌状態であり、一般に望ましくない物質を含まない。これらの組成物は、従来の周知の滅菌技術により滅菌され得る。様々な経口製剤用賦形剤(例えば錠剤およびカプセル)には、無菌性は求められない。USP/NF基準で通常十分である。

【0097】

特定の実施態様において、固体経口製剤は、胃または下部GI(例えば、上行結腸および/または横行結腸および/または遠位結腸および/または小腸)へ化学物質を送達するために、組成物を化学的および/または構造的に取り込みやすくさせる、1つ以上の成分をさらに含み得る。製剤技術の例は、例えば、Filipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802に記載されており、その全ては参照により本明細書に組み込まれる。

【0098】

上部GIターゲティング技術の例には、例えば、Accordion Pill(Intec Pharma)、フローティングカプセル、および粘膜壁と結合可能な物質が挙げられる。

【0099】

その他の例には、下部GIターゲティング技術が挙げられる。腸管内の様々な領域を標的とするために、複数の腸溶性/pH依存性コーティング剤および賦形剤が利用できる。これらの物質は、一般に、特定のpH範囲で溶解または崩壊するように設計されたポリマーであり、望ましい薬物放出GI領域を基に選択される。これらの物質は酸に不安定な薬剤を胃液から保護するように、または活性成分が上部GIに刺激を与える場合には、その暴露を制限するように機能する(例えば、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート系、Coaterric(ポリビニルアセテートフタレート)、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネート、Eudragit系(メタクリル酸-メチルメタクリレート共重合体)、およびMarcoat)。その他の技術には、GI内の局所フローラに反応する剤形、即ち圧力調節型大腸送達カプセルおよびPulsincapが挙げられる。

【0100】

眼用組成物には、以下には限らないが、ビスコーゲン(viscogen)(例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール)、安定化剤(例えば、Pluronic(トリブロックコポリマー)、シクロデキストリン)、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、ETDA、SofZia(ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛;Alcon Laboratories, Inc.)), Purite(安定化オキシクロロ複合体;Allergan, Inc.))のいずれか1つ以上が含まれ得る。

【0101】

局所用組成物には、軟膏およびクリームが挙げられ得る。軟膏は、半固体製剤であり、一般に、ワセリンまたは他の石油誘導体を基にしたものである。選択された活性剤を含むクリームは、一般に、粘性液体または半固体エマルジョンであり、多くは水中油型または油中水型のいずれかである。クリーム基剤は一般に、水可溶性であり、油相、乳化剤および水相を含有している。油相は「内相」とも呼ばれ、一般には、ワセリンおよび脂肪アルコール(例えばセチルアルコールまたはステアリールアルコール)から成り、水相は、必ずしもそうではないが、通常、油相の体積を超えており、一般に湿潤剤を含む。クリーム製

10

20

30

40

50

剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性の界面活性剤である。他の担体またはピークルと同様、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性および非感作性でなければならない。

#### 【 0 1 0 2 】

前記実施態様のいずれかにおいて、本明細書に記載の医薬組成物には、1つ以上の次のもの:脂質、内部二層型架橋性多重膜ベシクル、生分解性D,L-乳酸-グリコール酸共重合体[PLGA]またはポリ無水物を基にしたナノ粒子またはマイクロ粒子、およびナノ多孔質粒子支持型脂質二重層を含み得る。

#### 【 0 1 0 3 】

#### 投薬量

投薬量は、患者の要望、治療する症状の重症度および用いられる特定の化合物によって変更されてもよい。特定の状況に対する適切な投薬量の決定は、医薬分野における当業者により決定され得る。1日の総投薬量は、1日を通して、分割されても、少量ずつ投与されても、または連続送達を提供する手段により投与されてもよい。

#### 【 0 1 0 4 】

一部の実施態様において、本明細書に記載の化合物は、約0.001mg/kg～約500mg/kg (例えば、約0.001mg/kg～約200mg/kg;約0.01mg/kg～約200mg/kg;約0.01mg/kg～約150mg/kg;約0.01mg/kg～約100mg/kg;約0.01mg/kg～約50mg/kg;約0.01mg/kg～約10mg/kg;約0.01mg/kg～約5mg/kg;約0.01mg/kg～約1mg/kg;約0.01mg/kg～約0.5mg/kg;約0.01mg/kg～約0.1mg/kg;約0.1mg/kg～約200mg/kg;約0.1mg/kg～約150mg/kg;約0.1mg/kg～約100mg/kg;約0.1mg/kg～約50mg/kg;約0.1mg/kg～約10mg/kg;約0.1mg/kg～約5mg/kg;約0.1mg/kg～約1mg/kg;約0.1mg/kg～約0.5mg/kg)の投薬量で投与される。

#### 【 0 1 0 5 】

#### 投与計画

前記投薬量は、1日あたりの基準量(例えば、単回用量として、または2回以上の分割用量として)または1日あたりではない基準量(例えば、隔日、2日毎、3日毎、週に1回、週に2回、2週に1回、1ヶ月に1回)で投与され得る。

#### 【 0 1 0 6 】

一部の実施態様において、本明細書に記載の化合物の投与期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月またはそれ以上である。さらなる実施態様において、投与が中止される期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月またはそれ以上である。ある実施態様において、治療化合物は、ある一定期間個人に投与され、続いて別の期間に投与される。別の実施態様において、治療化合物は、第一期間に投与され、第一期間後の第二期間に投与が中止され、続いて第三期間に治療化合物の投与が開始され、次いで第三期間後の第四期間に投与が中止される。この実施態様の態様において、治療化合物の投与期間に続いて投与が中止される期間は、所定の期間または任意の期間反復される。さらなる実施態様において、投与期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月またはそれ以上である。さらなる実施態様において、投与が中止される期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月またはそれ以上である。

#### 【 0 1 0 7 】



## 治療方法

一部の実施態様において、NLRP3シグナル伝達の増加により、病状、疾患または障害(例えばがん)の病変および/または症状および/または進行に關与する自然免疫活性の不足を補正し得る、病状、疾患または障害(例えば、不十分な免疫応答に關連する病状、疾患または障害)を有する対象を治療する方法が提供される。

【0108】

## 適応症

本明細書に記載のいずれかの方法において、対象はがんを有し得る。本明細書に記載のいずれかの方法の、一部の例において、哺乳動物は、がんを有すると確認されているか、またはがんを有すると診断されている。

10

【0109】

以下に限定されないが、がんの例には、急性骨髄性白血病、副腎皮質がん、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門がん、虫垂癌、奇形腫/ラブドイド腫瘍、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、胆管がん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼腫瘍、卵管がん、胆嚢がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓腫瘍、肝臓がん、下咽頭がん、脾臓がん、腎臓がん、喉頭がん、慢性骨髄性白血病、口唇および口腔がん、肺がん、黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、口腔がん、口腔部がん、骨肉腫、卵巣がん、陰茎がん、咽頭がん、前立腺がん、直腸がん、唾液腺がん、皮膚がん、小腸がん、軟部組織肉腫、精巣がん、喉のがん、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、膣がん、および外陰がんが挙げられる。

20

【0110】

特定の実施態様において、以下に限定されないが、がんの例には、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、脾臓がんおよび前立腺がんが挙げられる。

【0111】

対象ががんを有すると診断するための方法または哺乳動物ががんを有すると確認するための方法は、当分野において周知である。例えば、医療専門家(例えば、医師、フィジシャン・アシスタント、または技術者)は、哺乳動物における1つ以上のがんの症状を観察することにより、哺乳動物のがんを診断し得る。以下に限らないが、がんの症状の例として、疲労、皮膚下の肥厚したフェルト状の塊または領域、体重変化黄疸、皮膚の黒ずみまたは発赤、治癒しないただれ、既存の黒子に対する変化、腸または膀胱の機能変化、持続的な咳または呼吸困難、嚥下障害、嘔声、持続的な消化不良または食後の不快感、持続的で原因不明の筋肉痛または関節痛、持続的で原因不明の熱または寝汗、および原因不明の出血または瘡が挙げられる。対象ががんを有すると診断する方法または対象ががんを有すると確認する方法は、1つ以上の診断試験を実施(例えば、生検または血液試料に対する1つ以上の診断試験の実施)することがさらに挙げられる。

30

【0112】

本明細書に記載のいずれかの方法の、一部の例において、対象は、がんを有する対象、がんを有すると診断された対象、またはがんの治療前歴に対して無反応であったがんを有すると確認された対象であり得る。対象ががんを有すると診断するための診断試験または哺乳動物ががんを有すると確認するための診断試験は、当該分野では既知である。

40

【0113】

一部の実施態様において、NLRP3シグナル伝達の増加により、病状、疾患または障害(例えばがん)の病変および/または症状および/または進行に關与する自然免疫活性の不足を補正し得る、病状、疾患または障害(例えば、不十分な免疫応答に關連する病状、疾患または障害)を有する対象を治療する方法が提供される。

【0114】

一部の実施態様において、本発明は、がんを治療する方法を提供するものであり、前記がんは、最適な自然免疫系の応答を誘起しないあらゆるがんであり得る。

50

## 【 0 1 1 5 】

自然免疫系は、抗原非特異的方法において、感染症またはがんのような生物に対する脅威に反応し、かつ抗原特異的適応免疫系を刺激する細胞から構成される免疫システムの一部をいう。一般に、脅威の完全な排除および持続的保護(=免疫性)は、自然免疫系による刺激に応じた抗原特異的適応免疫系の活性を必要とする。

## 【 0 1 1 6 】

一部の実施態様において、本発明は、がんを治療する方法を提供するものであり、前記がんは、T細胞チェックポイント阻害に対する耐性に基づいて選択されるか、がん種とは独立して、以前のT細胞チェックポイント阻害剤治療への応答不全に基づいて選択されるか、または一般にT細胞チェックポイント阻害剤治療に耐性のあるがん種(例えばホルモン受容体陽性乳がん、マイクロサテライト安定性結腸がんまたは直腸がん、膵臓がんおよび前立腺がん)に基づいて選択される。

10

## 【 0 1 1 7 】

特定の他の実施態様において、本発明は、腫瘍免疫原性を強化し、炎症応答を促進するCD8+T細胞浸潤の少ない非炎症性腫瘍を治療するための、本発明のNLPR3アゴニストを含む、がんの治療方法を提供する。例えば、この組み合わせは、CD8+T細胞浸潤が少ないか、またはCD8+T細胞により生産された遺伝子発現が少ないことが示された生検の結果を基に、固形腫瘍を治療するために用いてもよい。

## 【 0 1 1 8 】

T細胞チェックポイント阻害に対する耐性とは、それぞれのがんに対する共通応答基準(例えば、多くの固形腫瘍に対してはRECIST1.1)に従って、治療6ヶ月以内の治療時のがんの進行または応答不全をいう。

20

## 【 0 1 1 9 】

T細胞浸潤とは、腫瘍生検試料の免疫組織化学的検査による、全有核細胞中のT細胞の割合をいう。

## 【 0 1 2 0 】

CD8+T細胞浸潤とは、腫瘍生検試料の免疫組織化学的検査による、全有核細胞中のCD8+T細胞の割合をいう。

## 【 0 1 2 1 】

生検試料中のCD8+T細胞を定量化するための免疫組織化学的検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ のようなCD8+T細胞によって産生される遺伝子の発現は、例えば次世代シーケンシングを用いてmRNAの定量により測定し得て、CD8+T細胞浸潤についての情報を与える。mRNA定量技術である免疫組織化学的検査によるCD8+T細胞浸潤の閾値の高低は、様々なグループにより研究されており、がん全体ならびに特定のがんに対するCD8+T細胞浸潤の範囲が考慮されている。

30

## 【 0 1 2 2 】

本明細書に記載のいずれかの方法において、対象は、感染症を有し得る。本明細書に記載のいずれかの方法の一部の例において、対象は、感染症を有すると確認されているか、または、感染症を有すると診断されている。例えば感染症は、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫またはマイコバクテリアを原因とし得る。

40

## 【 0 1 2 3 】

感染症の例として以下に限らないが、アシネトバクター感染症、放線菌症、アフリカ睡眠病、後天性免疫不全症候群、アメーバ症、アナプラズマ症、炭疽症、溶血性アルカノバクテリア感染症、アルゼンチン出血熱、回虫症、アスペルギルス症、アストロウイルス感染症、バベシア症、バチルス・セレウス感染症、細菌性肺炎、細菌性膣炎、バクテロイデス感染症、バランチジウム症、アライグマ回虫症、BKウイルス感染症、黒色砂毛症、ブラストシスチス・ホミニス感染症、ブラストミセス症、ポリビア出血熱、ボツリヌス症、ブラジル出血熱、ブルセラ症、腺ペスト、パークホルデリア感染症、ブルーリ潰瘍、カリシウイルス感染症、カンピロバクター感染症、カンジダ症、猫ひっかき病、蜂巣炎、シャーガス病、軟性下疳、水痘、チクングニヤ熱、クラミジア感染症、クラミジア肺炎感染症、

50

コレラ、黒色分芽菌症、肝吸虫症、クロストリジウム・ディフィシル感染症、コクシジオイデス症、コロラドダニ熱、風邪、クロイツフェルト・ヤコブ病、クリミア・コンゴ出血熱、クリプトコックス症、クリプトスポリジウム症、皮膚幼虫移行症、サイクロスポラ症、嚢虫症、サイトメガロウイルス感染症、デング熱、デスモデスムス感染症、二核アメーバ症、ジフテリア、裂頭条虫症、メジナ虫症、エボラ出血熱、エキノコックス症、エーリキア症、蟻虫症、腸球菌感染症、エンテロウイルス感染症、発疹チフス、紅斑感染症、突発性発疹、肥大吸虫症、肝蛭症、致死性家族性不眠症、フィラリア症、クロストリジウム筋壊死による食中毒、自由生活性アメーバ感染症、フソバクテリウム感染症、ガス壊疽、ゲオトリクム症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ジアルジア症、鼻疽、顎口虫症、淋病、鼠径肉芽腫、A群連鎖球菌感染症、B群連鎖球菌感染症、インフルエンザ菌感染症、手足口病、ハンタウイルス肺症候群、ハートランドウィルス疾患、ヘリコバクター・ピロリ感染症、溶血性尿毒症症候群、腎症候性出血熱、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、単純ヘルペス、ヒストプラズマ症、鉤虫感染症、ヒトボカウイルス感染症、ヒトエーリキア症、ヒト顆粒球アナプラズマ症、ヒトメタニューモウイルス感染症、ヒト単球エーリキア症、ヒトパピローマウイルス感染症、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症、膜様条虫症、エプスタイン・バーウイルス感染単核球症、インフルエンザ、イソスポーラ症、川崎病、角膜炎、キングラ・キング感染症、クールー病、ラッサ熱、レジオネラ症、ポンティアック熱、リーシュマニア症、ハンセン病、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病、リンパ系フィラリア症、リンパ球性脈絡髄膜炎、マラリア、マールブルグ出血熱、麻疹、中東呼吸器症候群、類鼻疽、髄膜炎、髄膜炎菌感染症、横川吸虫症、微孢子虫症、伝染性軟属腫、サル痘、流行性耳下腺炎、発疹熱、マイコプラズマ肺炎、筋腫、蠅蛆症、新生児結膜炎、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、ノカルジア症、オンコセルカ症、パラコクシジオイデス症、肺吸虫症、パスツレラ症、アタマジラミ症、コロモジラミ症、ケジラミ症、骨盤内炎症性疾患、百日咳、ペスト、肺炎、急性灰白髄炎、プレボテラ感染症、原発性アメーバ性髄膜脳炎、進行性多巣性白質脳症、オウム病、Q熱、狂犬病、回帰熱、呼吸器多核体ウイルス感染症、リノスポリジウム症、ライノウイルス感染症、リケッチア感染症、リケッチア痘症、リフトバレー熱、ロッキー山紅斑熱、ロタウイルス感染症、風疹、サルモネラ症、重症急性呼吸器症候群、疥癬、住血吸虫症、敗血症、細菌性赤痢、带状疱疹、天然痘、スポロトリクム症、ブドウ球菌感染症、糞線虫症、亜急性硬化性全脳炎、梅毒、条虫症、破傷風、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、股部白癬、手白癬、黒癬、足白癬、爪白癬、癩風、トキソカラ症、トラコーマ、トキソプラズマ症、旋毛虫症、トリコモナス症、鞭虫症、結核、野兔病、腸チフス、ウレアプラズマ・ウレアリチカム感染症、溪谷熱、ベネズエラ出血熱、ウイルス性肺炎、ウエストナイル熱、白色砂毛症、仮性結核菌感染症、エルシニア感染症、黄熱病、および接合菌症が挙げられる。。

#### 【0124】

対象が感染症を有すると診断する方法、または対象が感染症を有すると確認する方法は、当該分野では周知である。例えば、医療専門家(例えば、医師、フィジシャン・アシスタント、または技術者)は、対象における感染症の1つ以上の症状を観察することにより、対象の感染症を診断し得る。以下に限らないが、感染症の症状の例として、熱、下痢、疲労、および筋肉痛が挙げられる。哺乳動物が感染症を有すると診断する方法または対象が感染症を有すると確認する方法は1つ以上の診断試験を実施(例えば、生検または血液試料に対する1つ以上の診断試験の実施)することがさらに挙げられる。対象が感染症を有すると診断するための診断試験または対象が感染症を有すると確認するための診断試験は、当該分野では既知である。

#### 【0125】

##### 併用療法

本開示は、単剤療法計画ならびに併用療法計画の両方を意図する。

#### 【0126】

一部の実施態様において、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物の投与と

組み合わせて、1つ以上の別の治療(例えば、1つ以上の別の治療剤の投与および/または1つ以上の治療計画)を行うことさらに含み得る。

#### 【0127】

特定の実施態様において、本明細書に記載の方法は、1つ以上の別のがん治療を行うことをさらに含み得る。

#### 【0128】

1つ以上の別のがん治療には、以下には限らないが、手術、放射線療法、化学療法、毒素治療、免疫療法、凍結療法、がんワクチン(例えば、HPVワクチン、B型肝炎ワクチン、Oncophage、Provenge)および遺伝子治療、ならびにその組み合わせが挙げられる。免疫療法には、以下には限らないが、養子細胞療法、幹細胞および/または樹状細胞の誘導、輸血、洗浄、および/またはその他の治療には、以下には限らないが、腫瘍の凍結が挙げられる。

10

#### 【0129】

一部の実施態様において、1つ以上の別のがん治療は、化学療法であり、1つ以上の別の化学療法剤を投与することを含み得る。

#### 【0130】

特定の実施態様において、別のがん治療には、(化学療法剤)免疫調節因子、例えば免疫チェックポイント阻害剤が挙げられる。これらの実施態様の特定の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3(TIM3またはHAVCR2)、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質(LAG3)、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、ブチロフィリン、例えばBTNL2、Siglecファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、およびCD155(例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1)およびその他免疫調節剤、例えば、インターロイキン-2(IL-2)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)、IL-10、トランスフォーミング増殖因子(TGF)、CD39、CD73、アデノシン-CD39-CD73、およびCXCR4-CXCL12(例えばPostow, M. J. Clin. Oncol. 33, 1 (2015)を参照)から選択される、免疫チェックポイント受容体を標的とする。

20

30

#### 【0131】

特定の実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、およびPD-1-PD-L2から選択される免疫チェックポイント受容体を標的とする。

#### 【0132】

特定の実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ(「OPDIVO」としても知られており、以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106、またはONO-4538と呼ばれていた)、ペムブロリズマブ(「KEYTRUDA」、ランプロリズマブ、およびMK-3475としても知られている。WO 2008/156712を参照)、PDR001(Novartis; WO 2015/112900を参照)、MEDI-0680(AstraZeneca; AMP-514; WO 2012/145493を参照)、セミピリマブ(REGN-2810; Regeneron; WO 2015/112800を参照)、JS001(TAIZHO U JUNSHI PHARMA; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)を参照)、BGB-A317(Beigene; WO 2015/35606およびUS 2015/0079109を参照)、INCSH R1210(SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)を参照)、TSR-042(ANB011; Tesaro Bio

40

50

pharmaceutical; WO2014/179664を参照)、GLS-010(WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)を参照)、AM-0001(Armo)、STI-1110(Sorrento Therapeutics; WO 2014/194302を参照)、AGEN2034(Agenus; WO 2017/040790を参照)、MGD013(Macrogenics)、IBI308(Innovent; WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/132825、WO2017/133540を参照)、BMS-936559(以前の12A4またはMDX-1105;例えば、米国特許7,943,743号およびWO 2013/173223を参照)、MPDL3280A(RG7446、アテゾリズマブ、およびTECENTRIQとしても知られる; US 8,217,149; Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000も参照)、デュルバルマブ(IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; WO 2011/066389を参照)、アベルマブ(Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; WO 2013/079174を参照)、STI-1014(Sorrento; WO2013/181634を参照)、CX-072(Cytomx; WO2016/149201を参照)、KN035(3D Med/Alphamab; Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)を参照)、LY3300054(Eli Lilly Co.;例えばWO 2017/034916を参照)、CK-301(Checkpoint Therapeutics; Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)を参照)、ウレルマブ、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、バルリルマブ、CP-870893、BMS-986016、MGA271、リリルマブ、IPH2201、エマクツズマブ、INCB024360、ガルニセルチブ、ウロクブルマブ、BKT140、パビツキシマブ、CC-90002、ペバシズマブ、MNRP1685A、イピリムマブ(YERVOY; 米国特許6,984,720号)、MK-1308(Merck)、AGEN-1884(Agenus Inc.; WO 2016/196237)、およびトレメリムマブ(以前のチシリムマブ、CP-675,206; AstraZeneca;例えば、WO 2000/037504およびRibas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)を参照)から選択される。

#### 【0133】

特定の実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、JS001、BGB-A317、INCSHR1210、TSR-042、GLS-010、STI-1110、MGD013、IBI308、BMS-936559、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、CK-301、ウレルマブ、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、バルリルマブ、BMS-986016、イピリムマブ、AGEN-1884、およびトレメリムマブから選択される。

#### 【0134】

これらの実施態様の特定の場合において、免疫チェックポイント阻害剤は、ウレルマブ、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、バルリルマブ、CP-870893、ペムブロリズマブ(PD1)、ニボルマブ(PD1)、アテゾリズマブ(以前のMPDL3280A)(PDL1)、MEDI4736(PD-L1)、アベルマブ(PD-L1)、PDR001(PD1)、BMS-986016、MGA271、リリルマブ、IPH2201、エマクツズマブ、INCB024360、ガルニセルチブ、ウロクブルマブ、BKT140、パビツキシマブ、CC-90002、ペバシズマブ、およびMNRP1685Aから選択される。

#### 【0135】

特定の実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブおよびアベルマブから選択される。

#### 【0136】

特定の実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブおよびイピリムマブから選択される。

#### 【0137】

特定の実施態様において、別の抗がん剤(化学療法剤)は、STINGアゴニストである。例えば、STINGアゴニストには、環状ジヌクレオチド(例えば、cAMP、cGMP、およびcGAMP)ならびに次の特徴の修飾;2'-O/3'-O結合、ホスホロチオエート結合、アデニンおよび/またはグアニン類似体、2'-OH修飾(例えば、-OCH<sub>3</sub>または置換(例えば、-FまたはN<sub>3</sub>))を1つ以上含む修飾環状ジヌクレオチドが挙げられる。例えば、WO 2014/189805を参照のこと。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 8 】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、アルキル化剤である。アルキル化剤は、細胞(がん細胞を含むがこれに限定されない)内に存在する条件下で、多くの求核性官能基をアルキル化する能力から命名されている。さらなる実施態様において、アルキル化剤には、以下に限らないが、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミドおよび/またはオキサリプラチンが挙げられる。ある実施態様において、アルキル化剤は、生物学的に重要な分子内のアミノ、カルボキシル、スルフヒドリル、およびリン酸基と共有結合を形成することにより、細胞機能を低下させることで機能し得るか、または細胞のDNAを修飾することで機能し得る。さらなる実施態様において、アルキル化剤は、合成物、半合成物または誘導体である。

10

## 【 0 1 3 9 】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、代謝拮抗剤である。代謝拮抗剤は、DNAのビルディングブロックであるプリンまたはピリミジンと見せかけて、一般に、これらの物質が(細胞周期の)「S」期中に、DNAに組み込まれることを阻止し、正常な成長および分裂を停止する。代謝拮抗剤は、RNA合成にも影響し得る。ある実施態様において、代謝拮抗剤には、以下に限らないが、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリンが挙げられる。さらなる実施態様において、代謝拮抗剤は、合成物、半合成物または誘導体である。

## 【 0 1 4 0 】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、植物性アルカロイドおよび/またはテルペノイドである。これらのアルカロイドは、植物由来のものであり、一般に、微小管の機能を阻止することにより細胞分裂を妨害する。ある実施態様において、植物性アルカロイドおよび/またはテルペノイドは、ピンカアルカロイド、ポドフィロトキシンおよび/またはタキサンである。ピンカアルカロイドは一般的に、チューブリン上の特定の部位に結合し、一般に細胞周期のM期の間に微小管形成のためのチューブリンの会合を阻害する。ある実施態様において、ピンカアルカロイドは、以下に限らないが、マダガスカル・ペリウィンクル、(以前はピンカ・ローザとして知られた)カタランタス・ロゼウスから得られる。ある実施態様において、ピンカアルカロイドには、以下に限らないが、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビンおよび/またはビンデシンが挙げられる。ある実施態様において、タキサンには、以下に限らないが、タキソール、パクリタキセルおよび/またはドセタキセルが挙げられる。さらなる実施態様において植物性アルカロイドまたはテルペノイドは、合成物、半合成物または誘導体である。さらなる実施態様において、ポドフィロトキシンは、以下に限らないが、エトポシドおよび/またはテニポシドである。ある実施態様において、タキサンは、以下に限らないが、ドセタキセルおよび/またはオルタタキセル。ある実施態様において、がんの治療剤はトポイソメラーゼである。トポイソメラーゼは、DNAのトポロジを維持するために不可欠な酵素である。I型またはII型トポイソメラーゼを阻害することにより、適切なDNA超らせんの形成が乱され、転写およびDNAの複製の両方が妨害される。さらなる実施態様において、トポイソメラーゼは、以下に限らないが、I型トポイソメラーゼ阻害剤またはII型トポイソメラーゼ阻害剤である。ある実施態様において、I型トポイソメラーゼ阻害剤は、以下に限らないが、カンプトテシンである。別の実施態様において、カンプトテシンは、以下に限らないが、エキサテカン、イリノテカン、ルルトテカン、トポテカン、BNP 1350、CKD 602、DB 67(AR67)および/またはST 1481である。ある実施態様において、II型トポイソメラーゼ阻害剤は、以下に限らないが、エピポドフィロトキシンである。さらなる実施態様において、エピポドフィロトキシンは、以下に限らないが、アムサクリン、エトポシド、エトポシドリン酸塩および/またはテニポシドである。さらなる実施態様において、トポイソメラーゼは、合成物、半合成物または誘導体であり、天然に見出されるものを含む(例えば、以下に限らないが、エピポドフィロトキシン: American Mayapple(ポドフィルム・ペタタム)の根に自然発生する物質が挙げられる)。

20

30

40

## 【 0 1 4 1 】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、スチルベノイドである。さらなる実施態

50

様において、スチルベノイドには、以下に限らないが、レスベラトロール、ピセアタノール、ピノシルピン、プテロスチルベン、 $\alpha$ -ピニフェリン、アンペロプシンA、アンペロプシンE、ジプトインドネシンC、ジプトインドネシンF、 $\beta$ -ピニフェリン、フレクスオソールA、グネチンH、ヘムスレヤノールD、ホペアフェノール、トランス-ジプトインドネシンB、アストリンギン、ピセイドおよびジプトインドネシンAが挙げられる。さらなる実施態様において、スチルベノイドは、合成物、半合成物または誘導体である。

#### 【0142】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、細胞毒性抗生物質である。ある実施態様において、細胞毒性抗生物質は、以下に限らないが、アクチノマイシン、アントラセンジオン、アントラサイクリン、サリドマイド、ジクロロ酢酸、ニコチン酸、2-デオキシグルコースおよび/またはクロファジミンである。ある実施態様において、アクチノマイシンは、以下に限らないが、アクチノマイシンD、バシトラシン、コリスチン(ポリミキシンE)および/またはポリミキシンBである。別の実施態様において、アントラセンジオンは、以下に限らないが、ミトキサントロンおよび/またはピクサントロンである。さらなる実施態様において、アントラサイクリンは、以下に限らないが、ブレオマイシン、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、ダウノルピシン(ダウノマイシン)、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン、プリカマイシンおよび/またはバルルピシンである。さらなる実施態様において、細胞毒性抗生物質は、合成物、半合成物または誘導体である。

#### 【0143】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、エンドスタチン、アンジオゲニン、アンジオスタチン、ケモカイン、アンジオアレクチン、アンジオスタチン(プラスミノージェンフラグメント)、基底膜コラーゲン誘導性の抗血管形成因子(タムスタチン、カンスタチン、またはアレクチン)、抗血管形成アンチトロンビンIII、シグナル伝達阻害剤、軟骨由来阻害剤(CDI)、CD59補体フラグメント、フィブロンネクチンフラグメント、GRO- $\alpha$ 、ヘパリナーゼ、ヘパリン六糖フラグメント、ヒト絨毛ゴナドトロピン(hCG)、インターフェロン $\alpha$  /  $\beta$ 、インターフェロン誘導性タンパク質(IP-10)、インターロイキン-12、クリングル5(プラスミノージェンフラグメント)、メタロプロテアーゼ阻害剤(TIMPs)、2-メトキシエストラジオール、胎盤リボヌクレアーゼ阻害剤、プラスミノージェンアクチベーター阻害剤、血小板第4因子(PF4)、プロラクチン16kDフラグメント、プロリフェリン関連タンパク質(PRP)、様々なレチノイド、テトラヒドロコルチゾール-S、トロンボスポンジン-1(TSP-1)、トランスフォーミング増殖因子(TGF- $\beta$ )、バスキュロスタチン、バソスタチン(カルレチキュリンフラグメント)などから選択される。

#### 【0144】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、アピラテロン酢酸エステル、アルトレタミン、アンヒドロピンプラスチン、アウリスタチン、ベキサロテン、ピカルタミド、BMS 184476、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、ブレオマイシン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-1-L-プロリン-t-ブチルアミド、カケクチン、セマドチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルビン-カロイコプラスチン、ドセタキソール、ドセタキセル、シクロホスファミド、カルボプラチン、カルムスチン、シスプラチン、クリプトフィシン、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン(DTIC)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デシタピン、ドラスタチン、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、エトポシド、5-フルオロウラシル、フィナスチリド、フルタミド、ヒドロキシ尿素およびヒドロキシ尿素タキサン類、イホスファミド、リアロゾール、ロニダミン、ロムスチン(CCNU)、MDV3100、メクロレタミン(窒素マスタード)、メルファラン、イセチオン酸ミボプリン、リゾキシシン、セルテネフ、ストレプトゾシン、マイトマイシン、メトトレキサート、タキサン類、ニルタミド、オナプリストン、パクリタキセル、プレドニムスチン、プロカルバジン、RPR109881、エストラムスチンリン酸、タモキシフェン、タソネルミン、タキソール、トレチノイン、ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン硫酸塩、およびピンフルニンから選択される。

## 【 0 1 4 5 】

特定の実施態様において、別の化学療法剤は、白金、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、エトポシドおよびテニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシド ホスフェート、テニポシド、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、メトトレキサート、ゲムシタピン、タキサン、ロイコボリン、マイトマイシンC、テガフル・ウラシル、イダルビシン、フルダラビン、ミトキサントロン、イホスファミドおよびドキシソルピシンである。別の薬剤には、mTOR阻害剤(哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)を含み、以下に限らないが、ラパマイシン、エベロリムス、テムシロリムスおよびデホロリムスが挙げられる。

10

## 【 0 1 4 6 】

さらに別の実施態様において、別の化学療法剤は、米国特許7,927,613号に詳述されるものから選択され得る。

## 【 0 1 4 7 】

また別の実施態様において、この方法は、(i)1つ以上の抗真菌剤(例えば、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、アルバコナゾール、エフィナコナゾール、エポキシコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、プロピコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、ボリコナゾール、アバファンギン、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、安息香酸、シクロピロクス、フルシトシン、5-フルオロシトシン、グリセオフルビン、ハロプロジン、トルナフタート、ウンデシレン酸、およびペルバルサムの群から選択される)ならびに(ii)1つ以上の抗生物質(例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、パロモマイシン、ストレプトマイシン、スペクチノマイシン、ゲルダナマイシン、ハービマイシン、リファキシミン、ロラカルベフ、エルタベネム、ドリベネム、イミペネム、シラスタチン、メロベネム、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファロシン、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフトロリンフォサミル、セフトピブロール、テイコブラニン、バンコマイシン、テラバンシン、ダルババンシン、オリタバシン、クリンダマイシン、リンコマイシン、ダブトマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スピラマイシン、アズトレオナム、フラゾリドン、ニトロフラントイン、リネゾリド、ボジゾリド、ラデゾリド、トレゾリド、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、ペニシリンG、テモシリン、チカルシリン、アモキシシリン、カラブラン酸塩、アンピシリン、スルバクタム、ピペラシリン、タゾバクタム、チカルシリン、カラブラン酸塩、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレバフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、マフェニド、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシム、スルファメトキサゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、スルファミドクリソイジン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、クロファジミン、ダプソン、カブレオマ

20

30

40

50



イシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジンアミド、リファンピシン、リファブチン、リファベンチン、ストレプトマイシン、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、チアンフェニコール、チゲサイクリン、チニダゾール、トリメトプリム、およびテイクソバクチンの群から選択される)の1つまたは両方を投与することをさらに含み得る。

#### 【0148】

特定の実施態様において、第2の治療剤または治療法は、化学物質を接触または投与する前(例えば、約1時間前、または約6時間前、または約12時間前、または約24時間前、または約48時間前、または約1週間前、または約1ヶ月前)に、対象に投与される。

10

#### 【0149】

他の実施態様において、第2の治療剤または治療法は、化学物質を接触または投与するのとほぼ同時に、対象に投与される。例として、第2の治療剤または治療法および化学物質は、同一剤形で同時に対象に提供される。別の例として、第2の治療剤または治療法および化学物質は、対象に同時に異なる剤形で提供される。

#### 【0150】

さらに別の実施態様において、第2の治療剤または治療法は、化学物質を接触または投与した後(例えば、約1時間後、または約6時間後、または約12時間後、または約24時間後、または約48時間後、または約1週間後、または約1ヶ月後)に、対象に投与される。

#### 【0151】

20

#### 患者の選択

一部の実施態様において、本明細書に記載の方法は、前記治療が必要な対象(例えば患者)を同定する工程(例えば、生検、内視鏡または当業者には既知の他の従来法による)をさらに含む。ある実施態様において、NLRP3タンパク質は、特定のがん種のバイオマーカーとして機能し得る。

#### 【0152】

一部の実施態様において、本明細書に記載の化学物質群、方法、および組成物は、特定の治療耐性のある患者集団(例えば、チェックポイント阻害剤に耐性のある患者)に投与され得る。

#### 【0153】

30

一部の実施態様において、本発明の化合物は、治療に用いられてもよい。ある実施態様において、本発明は、治療において同時に、別々に、または連続的に使用するための、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および別の治療剤の組み合わせ剤を提供する。

#### 【0154】

一部の実施態様において、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、またはそれを含む医薬組成物は、薬剤として用いられ得る。ある実施態様において、本発明の化合物は、がん治療のための薬剤の製造に用いられ得る。

#### 【0155】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、NLRP3活性を調節するための薬剤の製造に用いられてもよい。特定の実施態様においてその調節は、NLRP3を刺激することを含む。

40

#### 【0156】

#### 製造方法

当業者に理解され得るように、本明細書の式の化合物の合成方法は、当業者に明かである。例えば、本明細書に記載の化合物は、例えば、1つ以上の本明細書に記載の方法および/または例えば、その内容の全てを参照により本明細書に組み込む、US 2015/0056224に記載の方法を用いて合成され得る。本明細書に記載の化合物を合成する際に有用な、合成における化学変換および保護基の方法論(保護および脱保護)は当業者に既知であり、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (

50

1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994);およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、およびその続編に記載されるものを含む。本発明の化合物の製造に用いられる出発物質は公知であり、既知の方法によって製造されるか、または市販品として入手可能である。当業者は、本明細書に記載の条件および試薬が、当分野において認められる代替物で置き換えられ得ることも認識している。例えば、多くの反応において、トリエチルアミンは、その他の塩基、例えば非求核性塩基(例えばジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、またはテトラブチルホスファゼン)で置き換えられ得る。

10

【 0 1 5 7 】

当業者は、本明細書に記載の化合物の特徴分析を行なうために使用し得る様々な分析方法、例えば、<sup>1</sup>H NMR、ヘテロ核NMR、質量分析法、液体クロマトグラフィー、および赤外分光法を認識している。上記方法は、当業者が利用できる特性分析方法の一部であり、限定を意図するものではない。

【 0 1 5 8 】

次の略語は下記に示された意味を有する。

20

30

40

50

## 【表 1】

ACN=	アセトニトリル	
AcOH=	酢酸	
CDCl <sub>3</sub> =	クロロホルム-d	
CD <sub>3</sub> OD=	メタノール-d	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> =	ジクロロメタン	
CH <sub>3</sub> ReO <sub>3</sub> =	メチルトリオキソレニウム	
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> =	炭酸セシウム	
CuI=	ヨウ化銅(I)	
d=	ダブレット	
DCM=	ジクロロメタン	10
DIEA=	N,N-ジエチルイソプロピルアミン	
DMF=	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO=	ジメチルスルホキシド	
ES=	エレクトロスプレーイオン化	
Et <sub>2</sub> O=	ジエチルエーテル	
EtOAc=	酢酸エチル	
EtOH=	エタノール	
equiv=	当量	
g=	グラム	
h=	時間	
HCl=	塩化水素(通常は溶液)	
H <sub>2</sub> O=	水	20
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> =	過酸化水素	
HATU=	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
HPLC=	高速液体クロマトグラフィー	
I <sub>2</sub> =	ヨウ素	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> =	炭酸カリウム	
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> =	リン酸水素二カリウム	
KI=	ヨウ化カリウム	
kg=	キログラム	
LC/MS=	液体クロマトグラフ質量分析	
LiBH <sub>4</sub> =	水素化ホウ素リチウム	30
m=	マルチプレット	
m/z=	質量電荷比	
M=	モーラー	
m-CPBA=	メタクロロ過安息香酸	
mg=	ミリグラム	
MeOH=	メタノール	
MHz=	メガヘルツ	
mL=	ミリリットル	
mmol=	ミリモル	
min=	分	
NaHCO <sub>3</sub> =	炭酸水素ナトリウム	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> =	炭酸ナトリウム	40

## 【表 2】

NaOH=	水酸化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> =	硫酸ナトリウム	
NEt <sub>3</sub> およびTEA=	トリエチルアミン	
NH <sub>4</sub> OHまたはNH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O=	水酸化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> =	炭酸水素アンモニウム	
nm=	ナノメートル	
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> =	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド	
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> =	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> DCM=	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロメタン複合体	10
Pd(OH) <sub>2</sub> =	水酸化パラジウム	
PMB=	p-メトキシベンジル	
POCl <sub>3</sub> =	塩化ホスホリル	
ppm=	百万分率	
Pt=	白金	
Pt/C=	白金/炭素	
s=	シングレット	
t=	トリプレット	
TFA=	トリフルオロ酢酸	20
TLC=	薄層クロマトグラフィー	
TsCl=	塩化p-トルエンスルホン	
°C=	摂氏度	
μmol=	マイクロモル	

## 【0159】

本発明の化合物は、有機合成の当業者に周知の様々な方法で製造され得る。本発明の化合物は、下記に記載の方法、有機化学合成の当業者に公知の合成方法、または当業者に認められているその変形方法と共に用いて合成され得る。好ましい方法には、以下に限らないが、下記に記載の方法が挙げられる。

30

## 【0160】

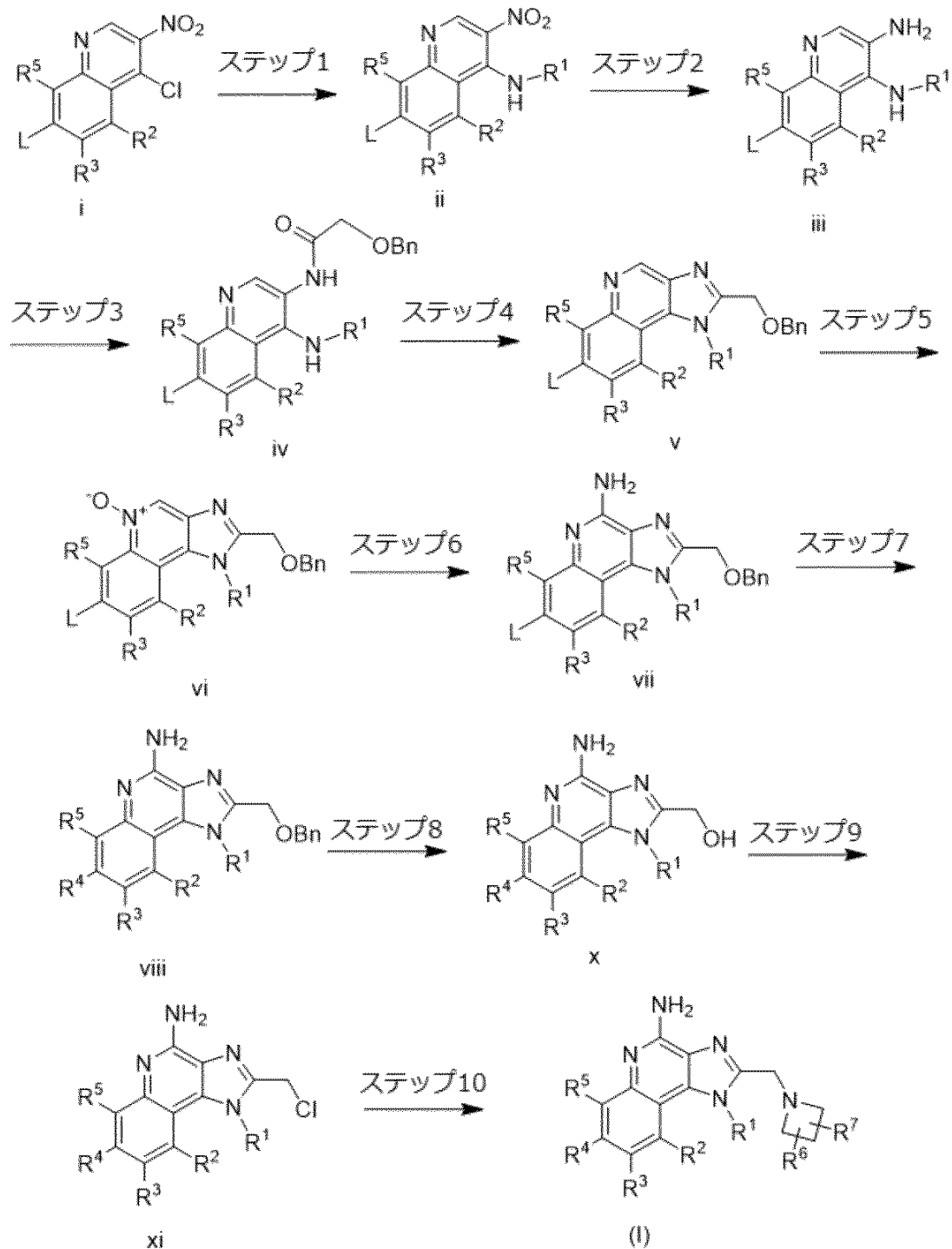
本発明の化合物は、このセクションに記載の反応および技法(例えば、スキーム1)を用いて製造され得る。

40

50

## 【化 1 3】

## スキーム1



## 【 0 1 6 1】

## ステップ1:

スキーム1の第1ステップは、適切な官能基を有するキノリン(i)(Lはハロゲン(例えばブロマイド))から出発する。スキーム1の第1ステップでは、化合物(i)を適切なアミンおよび塩基(例えばトリエチルアミン)で、溶媒(例えばジクロロメタン)中、適切な温度(例えば室温)で処理し、化合物(ii)を得てもよい。

## 【 0 1 6 2】

## ステップ2:

スキーム1の第2ステップでは、化合物(iii)を溶媒(例えばエタノール)中、適切な還元剤(

10

20

30

40

50

例えば水素ガス存在下のPt/C)で処理し、化合物(iii)を得てもよい。

【0163】

ステップ3:

スキーム1の第3ステップでは、化合物(iii)を適切な官能基を有するカルボン酸(例えば2-(ベンジルオキシ)酢酸)、適切なカップリング剤(例えばHATU)、および適切なアミン(例えばトリエチルアミン)で、溶媒(例えばジクロロメタン)中、適当な温度(例えば室温)で処理し、化合物(iv)を得てもよい。

【0164】

ステップ4:

スキーム1の第4ステップでは、化合物(iv)を適切な塩基(例えば水酸化ナトリウム)で、溶媒(例えばメタノール)中、適当な温度(例えば75 )で処理し、化合物(v)を得てもよい。

【0165】

ステップ5:

スキーム1の第5ステップでは、化合物(v)を溶媒(例えばジクロロメタン)中、適切な酸化剤(例えばm-CPBA)で処理し、化合物(vi)を得てもよい。

【0166】

ステップ6:

スキーム1の第6ステップでは、化合物(vi)を溶媒(例えばジクロロメタン)中、試薬(例えばトシルクロリド)およびアミン(例えばアンモニア)で処理し、化合物(vii)を得てもよい。

【0167】

ステップ7:

スキーム1の第7ステップでは、化合物(vii)を、触媒(例えばPd(dppf)Cl<sub>2</sub>ジクロロメタン複合体)および塩基(例えば炭酸セシウム)の存在下、適切なボロン酸エステル(例えば、3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール)と共に、混合溶媒(例えばジオキサン/水)中、適当な温度(例えば100 )で処理し、化合物(viii)を得てもよい。

【0168】

ステップ8:

スキーム1の第8ステップでは、化合物(viii)をHCl/ジオキサン、またはTFAで処理し、化合物(x)を得てもよい。

【0169】

ステップ9:

スキーム1の第9ステップでは、化合物(x)を溶媒(例えばDCM)中、適切な塩素化試薬(例えばSOCl<sub>2</sub>)で処理し、化合物(xi)を得てもよい。

【0170】

ステップ10:

スキーム1の第10ステップでは、化合物(xi)を溶媒(例えばDMF)中、適切に置換されているアゼチジンおよび塩基(例えばCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)で処理し、式(I)の化合物を得てもよい。

【0171】

#### 生物活性評価

PMA分化THP-1細胞におけるIL-1 生成の測定

THP-1細胞は、American Type Culture Collectionから購入し、サプライヤーの取扱説明書に従って継代培養を行った。実験前に、細胞をRPMI 1640(10%加熱不活性化FBS、ペニシリン(100ユニット/mL)およびストレプトマイシン(100 μg/mL)含有)中で培養し、実験準備を行う前に対数期で保持した。実験前に、THP-1をPMA(ホルボール12-ミリストート13-アセート、10 μg/mL)で24時間処理した。実験日に培養液を除去し、接触させる細胞をトリプシンで2分間処理し、細胞を次いで回収し、PBS(リン酸緩衝食塩水)で洗浄し、遠沈し、RPMI(2%加熱不活性化FBS含有)に1×10<sup>6</sup>細胞/mLの濃度で再懸濁し、100 μLを96ウェルプレートに播種した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、所望の濃度(例えば100、30、10、3、1、0.3または0.1 μM)になるまで培地に加えた。細胞を、化合物と共に4時間インキュベートした。細胞を含まない上清を回収し、IL-

10

20

30

40

50

1 の生成をELISAにより評価した。ピークルのみのコントロールを各実験に対して同時に行った。最終的なDMSO濃度は1%であった。化合物は、PMA分化THP-1細胞において、用量に応じてIL-1 生成の増加を示した。

#### 【0172】

PMA分化THP-1細胞におけるIL-1 生成の測定(別法)

THP-1細胞は、American Type Culture Collectionから購入し、サプライヤーの取扱説明書に従って継代培養を行った。実験前に、細胞をRPMI 1640(10%加熱不活性化FBS、ペニシリン(100ユニット/mL)、ストレプトマイシン(100 µg/mL)、HEPES(10mM)およびピルビン酸ナトリウム(1mM)含有)中で培養し、実験準備を行う前に対数期で保持した。実験前に、THP-1細胞をPMA(ホルボール12-ミリステート13-アセテート、20 µg/mL)で終夜処理した。実験日に培養液を除去し、接触する細胞をトリプシンで2分間処理し、細胞を次いで回収し、PBS(リン酸緩衝食塩水)で洗浄し、遠心分離によりペレット状にし、384ウェルプレート中、RPMI(2%加熱不活性化FBS含有)に50,000細胞/ウェルの濃度で再懸濁した。細胞を含まない上清を回収し、IL-1 の生成をELISAにより評価した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、所望の濃度(例えば100、30、10、3、1、0.3または0.1 µM)になるまで培地に加えた。細胞を化合物と共に2時間インキュベートした。ピークルのみのコントロールを各実験に対して同時に行った。最終的なDMSO濃度は1%であった。化合物は、PMA分化THP-1細胞において、用量に応じてIL-1 生成の増加を示した。

#### 【0173】

IL-1 生成の測定-hTRFプロトコル(第2の別法)

化合物のDMSO溶液の段階希釈液を低容量384ウェルプレートに、ECHO 550 acoustic dispenser(Labcyte)を用いて100nL/ウェルで加え、アッセイ中の最終的な出発濃度が10 µMになるようにした。

T175フラスコ中の、10%FBS含有RPMI(Gibco,11875)培地中の $1 \times 10^6$ 細胞/mLの密度のTHP-1細胞を、分化させるために、最終濃度が50ng/mLのホルボール12-ミリステート13-アセテート(PMA、Sigma,P1585)で終夜37 °C、5%CO<sub>2</sub>で処理した。dPBSでウェルを濯いだ翌日後、0.5%トリプシンを用いて細胞を回収した。2%FBS含有RPMI培地中、50 µL/ウェルで50,000細胞にあたる、 $1 \times 10^6$ 細胞/mLの細胞溶液を調製した。マルチチャンネルピペットを用いて、384ウェル黒色透明底組織培養処理プレート(Greiner,781090)中の化合物希釈液に、細胞を播種した。該プレートを37 °C、5%CO<sub>2</sub>のインキュベーターで2時間インキュベートした。

2時間インキュベート後、該細胞プレートを、遠心機を用いて5分間1200rpmで回転させた。Felix(CyBio)を用いて、上清(8 µL)を384ウェルの低容量白色ProxiPlate(Perkin Elmer,6008230)に移した。ヒトIL-1 のhTRFキット(CISBIO,62HIL1BPEG)を用いて上清を分析した。該キット説明書に従ってIL-1 検量線を作成し、次いでキットの抗体をキット説明書の1:20ではなく、1:40で希釈した。混合した時点で、プレートに5 µL/ウェルで抗体を加えた。このプレートを密封し、4 °Cで終夜インキュベートした。このプレートを次いでhTRFレーザーを用いてPerkin Elmer EnVision(665/615nm)で測定した。化合物は用量に応じて、IL-1 生成の増加を示した。

#### 【0174】

IL-1 生成の測定-ヒト全血アッセイ

化合物のDMSO段階希釈液を低容量384ウェルプレートに、ECHO 550 acoustic dispenser(Labcyte)を用いて100nL/ウェルで、アッセイ中の最終的な出発濃度が10 µMになるように加えた。

健常ドナーから得たヒト静脈全血を、1ng/mLのLPS(Invivogen,Cat#tlrl-eblps)で、95%空気/5%CO<sub>2</sub>の加湿インキュベーター中、37 °Cで4時間予め処理した。処理した血液を化合物のプレートに加え、さらに37 °Cで4時間インキュベートした。上清中のIL-1 を、AlphLISAキット(Cat#AL220)を用いてメーカーの説明書に従って測定した。化合物は、用量に応じてIL-1 生成の増加を示した。EC<sub>50</sub>は、前処理は行ったが化合物では処理し

ていない血液をベースラインとして用いて決定した。

#### 【0175】

##### IL-1 生成の測定-マウスhTRFプロトコル

C57BL/6マウス由来の不死化マウスマクロファージを、Eicke Latz氏(University of Bonn/University of Massachusetts Worcester(MA))から得た。該細胞を、0.05%トリプシンを用いて回収し、PBSで洗浄した。細胞を2%FBS含有DMEM(Gibco,11965)の25μL中、30,000細胞/ウェルで播種し、37℃、5%CO<sub>2</sub>で10時間インキュベートした。LPS-EB(Invivogen、tlr-eblps)を、5μL/ウェルで最終濃度が200ng/mLになるまで加え、細胞を37℃、5%CO<sub>2</sub>で2時間インキュベートした。

化合物のDMSO段階希釈液を低容量384ウェルプレート中の細胞に、ECHO 550 acoustic dispenser(Labcyte)を用いて60nL/ウェルで、アッセイ中の最終的な出発濃度が50μMになるように加え、化合物と共に37℃、5%CO<sub>2</sub>でさらに2時間インキュベートした。

2時間インキュベート後、該細胞プレートを、遠心機を用いて5分間1200rpmで回転させた。Felix(CyBio)を用いて、上清(8μL)を384ウェルの低容量白色ProxiPlate(Perkin Elmer,6008230)に移した。ヒトIL-1βのhTRFキット(CISBIO,62MIL1BPEH)を用いて上清を分析した。該キット説明書に従ってIL-1β検量線を作成した(キットの抗体はキット説明書の1:20ではなく、1:40で希釈した)。混合した時点で、プレートに5μL/ウェルで抗体を加えた。このプレートを密封し、4℃で終夜インキュベートした。このプレートをhTRFレーザーを用いてPerkin Elmer EnVision(665/615nm)で測定した。次いでデータをIL-1βのpg/mL量に変換した。化合物は、用量に応じてIL-1β生成の増加を示した。

#### 【0176】

##### インビトロヒトTLR7およびTLR8バインディングレポーターアッセイ

TLR7またはTLR8遺伝子およびNF-κB/AP1誘導性SEAP(分泌型胎盤アルカリホスファターゼ;Invivogen,San Diego(CA))レポーター遺伝子が共発現し、対数的に増殖するヒトHEK-Blue細胞を、384ウェルプレートの各ウェルに加え(15,000細胞/20μL/ウェル)、37℃、5%CO<sub>2</sub>で24時間静置した。翌日、試料化合物またはDMSOをacoustic liquid handling technologyを用いて各ウェルに分配(100nL/ウェル)し、細胞を続いて37℃、5%CO<sub>2</sub>で18時間インキュベートした。直前に調整したQUANTI-Blue試薬(メーカーの説明書に従って調製;Invivogen,San Diego(CA))をHEK-Blue TLR Nf-κB-SEAP細胞反応に加え、30分後にプレートリーダー機器(Envision)を用いて細胞のSEAP生成を測定した。あらゆるEC<sub>50</sub>値(半数効果濃度)は、独自のデータ分析ソフトウェアを用いて決定した。規格化EC<sub>50</sub>値とは、50μMの標準試料で処理した細胞から得た標準RLU(発光量)値を用いて、Yの最大値を100%と設定して定義される絶対値である。

#### 【実施例】

#### 【0177】

前述の内容をさらに説明するために、以下に限定されない、例示的な合成スキームを包含する。特許請求の範囲におけるこれらの例のバリエーションは、当業者の専門技術の範囲内であり、ここで開示され、請求される本発明の範囲内であると考えられる。読者は、本開示および当該技術を提供された当業者が、完全に例示されずとも本発明を製造し、使用し得ることを認識する。

#### 【0178】

実施例1. 1-シクロブチル-2-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの製造

10

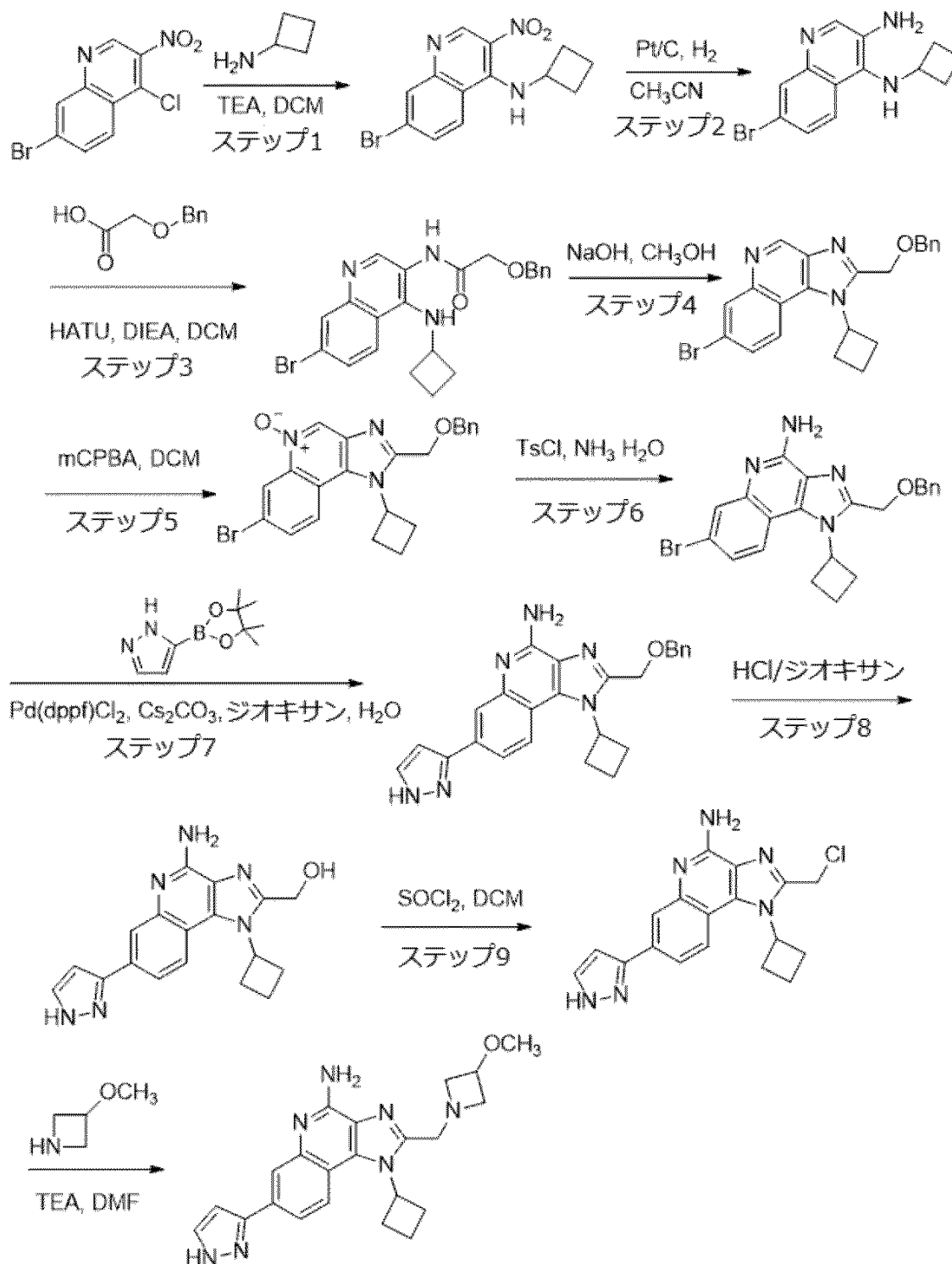
20

30

40



## 【化 1 4】



## 【0179】

ステップ1. 7-ブロモ-N-シクロブチル-3-ニトロキノリン-4-アミンの合成

7-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロキノリン(2g、6.96mmol、1当量)およびTEA(1.06g、10.44mmol、1.5当量)/DCM(80mL)の攪拌混合物に、シクロブタンアミン(0.59g、8.35mmol、1.2当量)を室温で滴下して加えた。得られた混合物を終夜室温で攪拌した。この混合物を減圧濃縮した。これにより7-ブロモ-N-シクロブチル-3-ニトロキノリン-4-アミン(1.8g、80.32%)を粗製黄色固体として得た。LC-MS: (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322.0$

## 【0180】

ステップ2. 7-ブロモ-N4-シクロブチルキノリン-3,4-ジアミンの合成

10

20

30

40

50

7-ブロモ-N-シクロブチル-3-ニトロキノリン-4-アミン(4.8g、14.89mmol、1当量)/アセトニトリル(180mL)の攪拌溶液に、Pt/C(0.85g、4.36mmol、0.29当量)を少しずつ室温で加えた。得られた混合物を水素雰囲気下、終夜室温で攪拌した。この反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、7-ブロモ-N4-シクロブチルキノリン-3,4-ジアミン(4.23g、97.2%)を黄色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 292.0

【0181】

ステップ3. 2-(ベンジルオキシ)-N-[7-ブロモ-4-(シクロブチルアミノ)キノリン-3-イル]アセトアミドの合成

7-ブロモ-N4-シクロブチルキノリン-3,4-ジアミン(2.04g、6.982mmol、1当量)および2-(ベンジルオキシ)酢酸(1.28g、7.68mmol、1.1当量)/DCM(30mL)の攪拌混合物に、HATU(7.96g、20.95mmol、3当量)およびDIEA(1.80g、13.96mmol、2当量)を室温で加えた。得られた混合物を6時間室温で攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。2-(ベンジルオキシ)-N-[7-ブロモ-4-(シクロブチルアミノ)キノリン-3-イル]アセトアミド(2.9g、94.3%)を黄色固体として得た。得られた粗製生成物の混合物は、次のステップにおいてさらに精製せずに直接用いた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 440.1

【0182】

ステップ4. 2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

2-(ベンジルオキシ)-N-[7-ブロモ-4-(シクロブチルアミノ)キノリン-3-イル]アセトアミド(3g、6.81mmol、1当量)およびNaOH(2.72g、68.13mmol、10当量)/EtOH(60mL)の混合物を、室温で攪拌した。この混合物を4時間75℃で攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(19:1))で精製し、2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(1.97g、68.47%)を橙色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 422.1

【0183】

ステップ5. 2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-イウム-5-オレートの合成

2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(1.87g、4.4mmol、1当量)およびm-CPBA(1.53g、8.8mmol、2.00当量、70%)/DCM(30mL)溶液を室温で攪拌した。この混合物を4時間室温で攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(12:1))で精製し、2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-イウム-5-オレート(1.75g、90.17%)を黄色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 438.1

【0184】

ステップ6. 2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-イウム-5-オレート(1.95g、4.45mmol、1当量)およびNH<sub>4</sub>OH(15mL、385.21mmol、86.6当量)/DCM(40mL)の攪拌混合物に、TsCl(1.70g、8.89mmol、2当量)を少しずつ室温で加えた。この混合物を3時間室温で攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(19:1))で精製し、2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.8g、92.52%)を黄色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 437.1

【0185】

ステップ7. 2-[(ベンジルオキシ)メチル]-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(800mg、1.83mmol、1当量)および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ

10

20

30

40

50

ロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(709.89mg、3.66mmol、2当量)/H<sub>2</sub>O(3mL)およびジオキサン(30mL)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(758.43mg、5.49mmol、3当量)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(298.77mg、0.37mmol、0.2当量)を加えた。窒素雰囲気下、90℃で4時間攪拌後、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9:1))で精製し、2-[(ベンジルオキシ)メチル]-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(520mg、66.96%)を黒色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 425.2

【0186】

ステップ8. [4-アミノ-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノールの合成

10

丸底フラスコ(100mL)に、2-[(ベンジルオキシ)メチル]-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(520mg、1.23mmol、1当量)および塩化水素(20mL)を室温に加えた。得られた混合物を3時間40℃で攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより[4-アミノ-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノール(400mg、97.6%)を黄色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 335.2

【0187】

ステップ9. 2-(クロロメチル)-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

[4-アミノ-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メタノール(400mg、1.19mmol、1当量)およびSOCl<sub>2</sub>(711mg、5.98mmol、5.0当量)/DCM(40mL)の混合物を室温で攪拌した。得られた混合物を40℃で終夜攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより2-(クロロメチル)-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(400mg、94.7%)を黄色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 353.1

20

【0188】

ステップ10. 1-シクロブチル-2-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

3-メトキシアゼチジン(39.5mg、0.45mmol、2当量)およびDIEA(58.6mg、0.45mmol、2当量)/DMF(4mL)の攪拌混合物に、2-(クロロメチル)-1-シクロブチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(80mg、0.23mmol、1当量)を少しずつ室温に加えた。得られた混合物を室温で8時間攪拌した。この粗製生成物(100mg)を、分取HPLC(カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム 30x150mm 5um; 移動相A: 水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10mmol/L)、移動相B: ACN; 流速: 60mL/分; グラジエント: 25%B ~ 35%Bで8分かけて溶出; 254/210nm; Rt: 7.5分)で精製し、1-シクロブチル-2-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(34.5mg、37.7%)を白色固体として得た。

30

【0189】

実施例2~9は、実施例1に記載の合成工程と同様の工程に従って、適当な出発物質から製造した。化合物の生物学データは、1つ以上の上記工程を用いてアッセイを行った。特に断りが無い限り、下記化合物のTLR7アゴニストEC<sub>50</sub>およびTLR8アゴニストEC<sub>50</sub>の測定値は 100 μMであった。

40

【0190】

分析LC/MS条件

A: Poroshell HPH C18、3.0mmx50mm、粒子径 2.7 μm; 移動相A: 水(5mM重炭酸アンモニウム含有); 移動相B: アセトニトリル; 温度: 40℃; グラジエント: 5%B ~ 50%Bで3分かけて溶出後、次いで95%Bまで0.2分かけて溶出し、次いで95%Bで1.0分間溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV

B: カラム: Kinetex EVO C18、3.0mmx50mm、粒子径 2.2 μm; 移動相A: 水(5mM重炭酸アンモニウム含有); 移動相B: アセトニトリル; 温度: 40℃; グラジエント: 10%B ~ 9

50

5%Bで2分かけて溶出後、次いで95%Bで0.6分間溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV

C: カラム: Kinetex XB-C18、3.0mmx50mm、粒子径 2.6  $\mu$ m; 移動相A: 水(0.1%TFA含有); 移動相B: アセトニトリル(0.1%TFA含有); 温度: 40 ; グラジエント: 5%B ~ 100%Bで2.0分かけて溶出後、次いで100%Bで0.6分間溶出; 流速: 1.2mL/分; 検出: MSおよびUV

D: カラム: Waters Atlantis T3、4.6mmx100mm、粒子径 3.0  $\mu$ m; 移動相A: 水(0.05%TFA含有); 移動相B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); 温度: 40 ; グラジエント: 5%B ~ 95%Bで7.0分かけて溶出後、次いで95%Bで3.0分間溶出; 流速: 1.0mL/分; 検出: UV

E: カラム: Waters Titank C18、3.0mmx50mm、粒子径 3.0  $\mu$ m; 移動相A: 水(5mM重炭酸アンモニウム含有); 移動相B: アセトニトリル; 温度: 40 ; グラジエント: 10%B ~ 95%Bで2.0分かけて溶出後、次いで95%Bで0.6分間溶出; 流速: 1.0mL/分; 検出: UV  
F: アセトニトリル; 温度: 40 ; グラジエント: 5%B ~ 60%Bで3分かけて溶出後、次いで95%Bまで0.2分かけて溶出し、次いで95%Bで1.0分間溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV

G: カラム: Shim-pack XR-ODS、3.0mmx50mm、粒子径 2.2  $\mu$ m; 移動相A: 水(0.05%TFA含有); 移動相B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); 温度: 40 ; グラジエント: 5%B ~ 95%Bで2分かけて溶出後、次いで95%Bで0.7分間溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV

H: カラム: Ascentis Express C18、3.0mmx50mm、粒子径 2.7  $\mu$ m; 移動相A: 水(0.05%TFA含有); 移動相B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); 温度: 40 ; グラジエント: 5%B ~ 95%Bで2.0分かけて溶出後、次いで95%Bで0.7分間溶出; 流速: 1.5mL/分; 検出: MSおよびUV

10

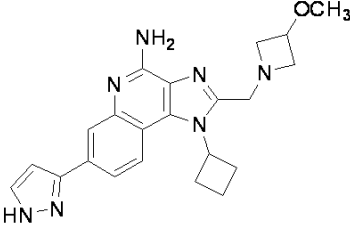
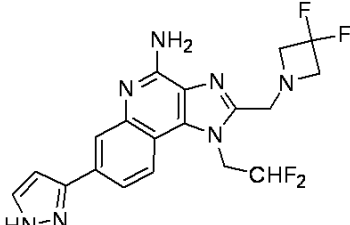
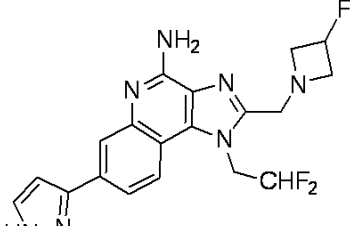
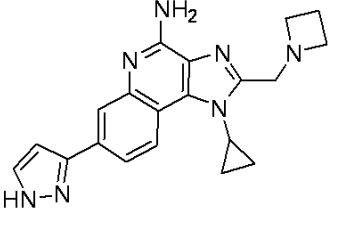
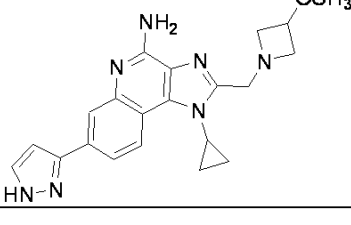
20

30

40

50

【表 3】

Ex No.	構造	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> / RT (LC条件) / NLRP3 hIL1B IC <sub>50</sub>	NMR データ
1		404.2 / 2.61 分(A) / 0.12μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.18 (d, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 73.4 Hz, 3H), 5.55 (p, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 3H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.65 (s, 2H)
2		420.1 / 1.23 分(B) /0.08μM / TLR8 アゴニ スト EC <sub>50</sub> 値 >1μM ≤ 20μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.26-8.24 (m, 1H), 8.18- 8.09 (s, 1H), 7.98-7.63 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64-6.35 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.84-3.78 (m, 4H)
3		402.2 / 1.14 分(B) / 0.22μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.24- 8.07 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.65-6.36 (m, 3H), 5.31-5.10 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.98-3.72 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H)
4		360.2 / 0.68 分(C) /0.18μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.67-8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.50-3.54 (t, <i>J</i> = 16.0 Hz, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.35 (s, 2H)
5		390.2 / 3.65 分(D) / 0.27μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.88-7.75 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 3H), 3.81-3.79 (m, 3H), 3.37- 3.25 (m, 3H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 2H)

10

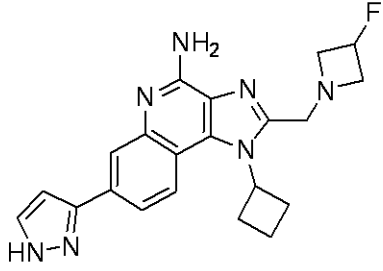
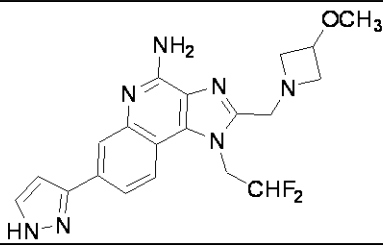
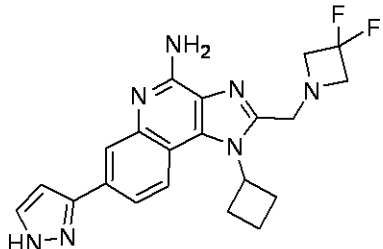
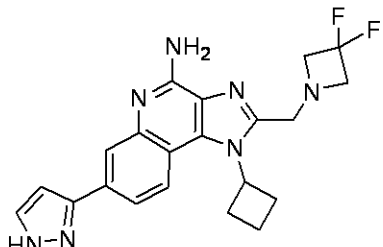
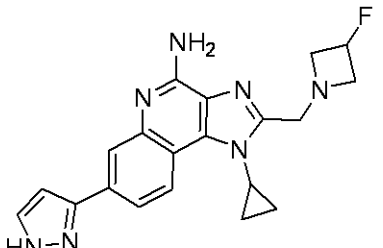
20

30

40

50

【表 4】

6		392.2 / 1.33 分(E) / 0.26μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.93 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (brs, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 5.61-5.49 (m, 1H), 5.24 (dt, <i>J</i> = 57.5, 5.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.37-1.74 (m, 2H)
7		414.2 / 1.10 分(B) / 0.22μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.09-7.97 (s, 1H), 7.94-7.75 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.65-6.38 (m, 1H), 5.32-5.24 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.50-3.11 (m, 5H)
8		410.2 / 2.61 分(F) / 0.20μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.98 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.17-6.32 (m, 3H), 5.55 (p, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 4H), 2.97-2.58 (m, 4H), 2.01 (m, 2H)
9		396.2 / 0.88 分(G) / 0.11μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.06-7.65 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89-3.76 (m, 5H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.28 (s, 2H)
10		378.2 / 2.08 分(A) / 0.25μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.06-7.65 (m, 3H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.32-5.08 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 1.54-1.43 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H)

10

20

30

40

50

【表 5】

11		430.5 / 1.41 分(A) / 0.24μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.16 (d, <i>J</i> = 197.3 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 84.7 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.58 (q, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 4H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.67- 2.59 (m, 2H), 2.10-1.73 (m, 4H)
12		385.1 / 0.71 分(H) / 2.0μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (d, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 3.59- 3.46 (m, 3H), 1.40 (dd, <i>J</i> = 7.3, 5.4 Hz, 2H), 1.26-1.15 (m, 2H)
13		387.0 / 2.42 分(A) / 0.63μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.60-3.47 (m, 5H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H)
14		416.2 / 0.72 分(H) / 1.61μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 3.49 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 4H), 2.15 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.51 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.26 (s, 2H)
15		392.1 / 1.28 分(A) / 1.1μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.73 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.16 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.84 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H)
16		376.2 / 1.28 分(A) / 4.8μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.39-12.90 (m, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.34-5.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.61- 3.57 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 1.40-1.39 (m, 2H), 1.38(s, 2H)

10

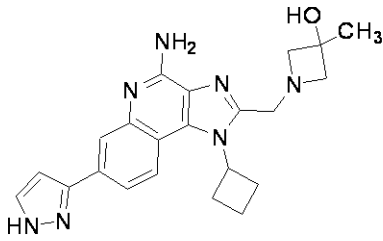
20

30

40

50

【表 6】

17		404.5 / 1.32 分 (A) / 2.2 $\mu$ M	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.16 (d, <i>J</i> = 197.4 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 57.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 39.3 Hz, 2H), 5.57 (p, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.07- 3.01 (m, 2H), 2.89 (p, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.38 (s, 3H)
----	---	--	---

10

## 【 0 1 9 1 】

本発明の様々な実施態様が記載されている。それでもなお、本発明の精神および範囲から離れることなく、様々な修正がなされ得ることが理解される。従って、他の実施態様は、下記の請求項の範囲である。

20

30

40

50



## フロントページの続き

弁理士 水原 正弘  
(74)代理人 100162684  
弁理士 呉 英燦  
(72)発明者 ジャン・ヨン  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・  
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内  
(72)発明者 アシュビニクマール・ブイ・ガバイ  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・  
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内  
審査官 水島 英一郎  
(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 8 4 7 4 6 ( WO , A 1 )  
(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 D  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )