(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-524572
(P2024-524572A)
(43)公表日　令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/64*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/64		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全44頁）　最終頁に続く

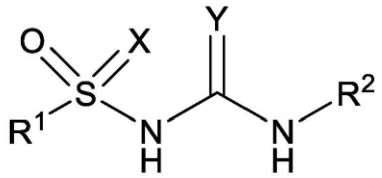
(21)出願番号　特願2024-500373(P2024-500373)
(86)(22)出願日　令和4年7月8日(2022.7.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月5日(2024.3.5)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/056329
(87)国際公開番号　WO2023/281455
(87)国際公開日　令和5年1月12日(2023.1.12)
(31)優先権主張番号　202121030625
(32)優先日　令和3年7月8日(2021.7.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522224933
ザイダス・ライフサイエンシーズ・リミテッド
インド・グジャラート・３８２４８１・ガンジーナガー・アフマダーバード・エヌアール・バイッシュノデビ・サークル・コラージ・（ガンジーナガー）・サーベイ・ナンバー・５３６・ザイダス・コーポレート・パーク・スキーム・ナンバー・６３
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）のための処置

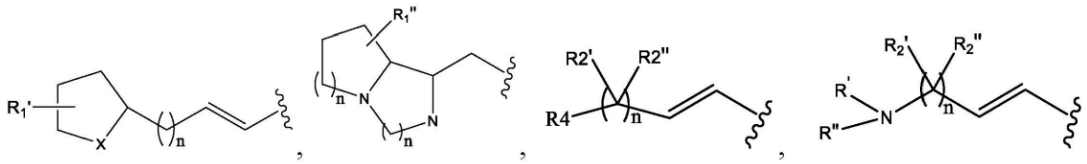
(57)【要約】
本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための式(I)の化合物の開発に関する。詳細には、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のためのNLRP3阻害剤又はそれの薬学的に許容される塩を提供する。発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物にも関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)
【化１】



式(I)

の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための方法
[式中、
Xは、O、NH、又はN-R^3であり、ここで、R^3は、各出現で、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_{10})アルキル、(C_1～C_{10})アルコキシ、(C_3～C_{10})シクロアルキル、(C_2～C_{10})アルケニル、(C_2～C_{10})アルキニル、SO_2(C_1～C_6)アルキル、チオール、チオアルキル、チオ-アルコキシ、SO(C_1～C_6)アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから独立して選択され;
Yは、O、Sであり;
R^1は、各出現で、水素、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_1～C_6)アルコキシ、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_1～C_6)アルキルSO_2(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキルN(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキルN(C_3～C_7)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ベンジル、tert-ブチルオキシカルボニル、NH(C_1～C_6)アルキル、N((C_1～C_6)アルキル)$_2$、NH(C_2～C_6)アルケニル、N((C_2～C_6)アルケニル)$_2$、-N-ヘテロシクリル、N(C_1～C_6)アルキル-ヘテロシクリル、NR'R"、チオール、メルカプトアルキル、SO_2(C_1～C_6)アルキル、SO_2(C_3～C_7)シクロアルキル、SO_2-アリール、SO_2-ヘテロシクリル、(C_1～C_6)チオアルキル、(C_1～C_6)チオアルコキシ、(C_1～C_6)アルキルSO_2NH_2、-CONH$_2$、-CO(C_1～C_6)アルキル、-CO(C_1～C_6)ハロアルキル、-CO-アリール、-CO-ヘテロアリール、-CO-ヘテロシクリル、4員から7員の複素環式環、7員から14員の二環式複素環式環系、任意選択により1個又は1個より多いヘテロ原子を有する架橋又はスピロ環系から独立して選択され;
代替として、R^1は、
【化２】

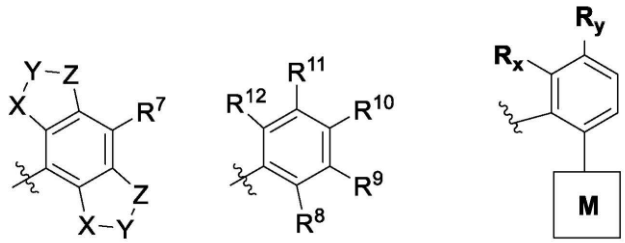


から選択され、
n、は、整数0～3から独立して選択され;
R'、R"、R_1'、R_1"、R_2'及びR_2"の各々は、各出現で、水素、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_1～C_6)アルコキシ、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_1～C_6)アルキルSO_2(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6

)アルキルN(C1～C6)アルキル、(C1～C6)アルキルN(C3～C7)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ベンジル、tert-ブチルオキシカルボニル、チオール、メルカプトアルキル、SO2(C1～C6)アルキル、SO2(C3～C7)シクロアルキル、SO2-アリール、SO2-ヘテロシクリル、(C1～C6)チオアルキル、(C1～C6)チオアルコキシ、(C1～C6)アルキルSO2NH2、-CONH2、-CO(C1～C6)アルキル、-CO(C1～C6)ハロアルキル、-CO-アリール、-CO-ヘテロアリール、-CO-ヘテロシクリル、4員から7員の複素環式環、7員から14員の二環式複素環式環系、任意選択により1個又は1個より多いヘテロ原子を有する架橋又はスピロ環系から独立して選択され;ある実施形態において、R'及びR"は、4員から7員の複素環式環系を任意選択により形成し;

R2は、以下の環系から選択される

【化３】



(式中、X、Y、Zは、各出現で、独立して、C、N、S、SO2、及びOを表し、任意選択により置換されていてよく;

R7、R8、R9、R10、R11及びR12の各々は、各出現で、水素、ハロゲン、シアノ、アミド、スルホンアミド、アシル、ヒドロキシル、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C1～C6)アルキル、(C1～C6)ハロアルキル、(C3～C6)シクロアルキル、(C1～C6)アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから独立して選択され;一実施形態において、R8及びR9、R9及びR10、R10及びR11並びにR11及びR12の各々は、可能な場合は常に、一緒に、N、O及びS(O)pからなる群から選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含有する4員から7員の飽和又は部分飽和環を形成することができ; p=1～2であり;

Rx及びRyは、各出現で、水素、ハロゲン、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C1～C6)アルキルから独立して選択され;代替として、Rx及びRyは、一緒に、4員から7員の複素環式環系を形成することができ;

「M」は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択され;ここで、上記で定義されている基のいずれかが置換されている場合、それらにおける置換は、上に記載されているものから選択されるか、又は水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C1～C6)アルキル、(C2～C6)アルケニル、(C2～C6)アルキニル、(C3～C10)シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-COR11、-CSR11、C(O)OR11、C(O)-R11、-C(O)-NR11R12、-C(S)-NR11R12、-SO2R11基から選択することができ、ここで、R11及びR12の各々は、水素、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C1～C6)アルキル、(C2～C6)アルケニル、(C2～C6)アルキニル、(C3～C7)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル基から独立して選択される)]。

【請求項２】

式(I)の前記化合物が、以下の群:

N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-N'-シアノ-4-フルオロ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンイミドアミド;

N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-

ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンイミドアミド;
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(チアゾール-2-イル)エテンスルホンアミド;
(E)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテンスルホンアミド;
(E)-2-(1-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテンスルホンアミド;
(R,E)-2-(1-エチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-エタンスルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(S,E)-2-(1-エチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-エタンスルホンアミド;
(R,E)-2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンアミド;
(S,E)-2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンアミド;
ナトリウム(S,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
カリウム(R,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
ナトリウム(R,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
(E)-N'-シアノ-2-((S)-1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンイミドアミド;
(E)-N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンイミドアミド;
(E)-N'-シアノ-2-((R)-1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンイミドアミド;
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-トリメチルオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル)メタンスルホンアミド
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-テトラメチルオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メタンスルホンアミド;
(E)-3-(ジメチルアミノ)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)プロパ-1-エン-1-スルホンアミド;
ナトリウム(E)-((3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタ-1-エン-1-イル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(2-メチル-1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(2-メチル-1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
又は上記の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項３】

式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の治療有効量が、１ｍｇから５００ｍｇか

ら選択され、好ましくは1mgから250mgから選択され、より好ましくは1mgから150mgから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項４】

式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、経口、局所的又は非経口の投与経路によって投与される、好ましくは経口投与経路によって投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項５】

式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、他の適当な治療剤との組合せで投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項６】

式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、医薬組成物の形態で投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項７】

クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための医薬の調製のための、請求項1又は2に規定の式(I)の化合物の使用。

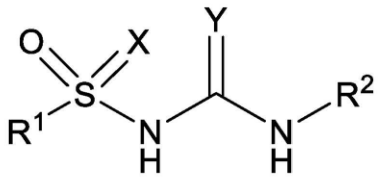
【請求項８】

化合物が、1mgから500mgから選択され、好ましくは1mgから250mgから選択され、より好ましくは1mgから150mgから選択される1日投与量範囲で投与される、請求項1又は2に規定の式(I)の化合物の使用。

【請求項９】

式(I)の化合物が、

【化４】



式(I)

である、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項１０】

式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の治療有効量が、1mgから500mgから選択され、好ましくは1mgから250mgから選択され、より好ましくは1mgから150mgから選択される、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための式(I)の化合物及び他の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、他の適当な治療剤との組合せで投与される、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

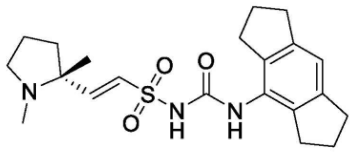
クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための医薬の調製のための、請求項9に記載の医薬組成物の使用。

【請求項１４】

クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための方法であって、

式(11)

【化５】



式11

の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を投与する工程を含む方法。

【請求項１５】

式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の治療有効量が、1mgから500mgから選択され、好ましくは1mgから250mgから選択され、より好ましくは1mgから150mgから選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項１６】

式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、経口、局所的又は非経口の投与経路によって投与され、好ましくは経口投与経路によって投与される、請求項14に記載の方法。

【請求項１７】

式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、他の適当な治療剤との組合せで投与される、請求項14に記載の方法。

【請求項１８】

式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、医薬組成物の形態で投与される、請求項14に記載の方法。

【請求項１９】

クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための医薬の調製のための、請求項1から18のいずれか一項に規定の式(11)の化合物の使用。

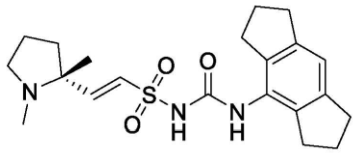
【請求項２０】

化合物が、1mgから500mgから選択され、好ましくは1mgから250mgから選択され、より好ましくは1mgから150mgから選択される1日投与量範囲で投与される、請求項1から19のいずれか一項に規定の式(11)の化合物の使用。

【請求項２１】

クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、式(11)の化合物が、

【化６】



式(11)

である医薬組成物。

【請求項２２】

式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の治療有効量が、1mgから500mgから選択され、好ましくは1mgから250mgから選択され、より好ましくは1mgから150mgから選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(11)の化合物及び他の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩が、他の適当な治療剤との組合せで投与される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための医薬の調製のための、請求項21に記載の医薬組成物の使用。

【請求項２６】

他の薬学的に許容される賦形剤が、希釈剤、担体、バインダー、崩壊剤、滑沢剤及び表面活性剤から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

希釈剤が、ラクトース一水和物、Eudragitから選択されるポリメタクリレート、塩化カリウム、スルホブチルエーテルb-シクロデキストリン、塩化ナトリウム及びスプレー乾燥ラクトース並びに適当なそれらの組合せから選択される、請求項1から26のいずれか一項に規定の医薬組成物。

【請求項２８】

担体が、ラクトース、白色糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム及びカオリン、結晶セルロース、ケイ酸並びに適当なそれらの組合せから選択される、請求項1から27のいずれか一項に規定の医薬組成物。

【請求項２９】

バインダーが、カーボポールから選択されるカルボマー、ジェラン、アラビアガム、水素化植物油、Eudragitから選択されるポリメタクリレート、キサンタン、ラクトース及びゼイン並びに適当なそれらの組合せである、請求項1から28のいずれか一項に規定の医薬組成物。

【請求項３０】

崩壊剤が、重炭酸塩、キチン、ジェランガム、ポラクリリンカリウム、ドクセートナトリウム及び適当なそれらの組合せから選択される、請求項1から29のいずれか一項に規定の医薬組成物。

【請求項３１】

滑沢剤が、ベヘン酸グリセリン、水素化植物油、フマル酸ステアリルナトリウム、ミリスチン酸及び適当なそれらの組合せから選択される、請求項1から30のいずれか一項に規定の医薬組成物。

【請求項３２】

表面活性剤が、アルキルポリグルコシド、コカミドDEA、コカミドMBA、コカミドTEA、デシルマルトシド及びオクチルグルコシドから選択される非イオン性界面活性剤;アラキジン酸及びアラキドン酸から選択されるアニオン性界面活性剤;セチルトリメチルアンモニウムブロミド及び塩化セチルピリジニウムから選択されるカチオン性界面活性剤、並びに適当なそれらの組合せである、請求項1から31のいずれか一項に規定の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための式(I)の化合物の開発に関する。詳細には、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のためのNLRP3阻害剤又はそれの薬学的に許容される塩を提供する。発明は、その上、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン(NOD)様受容体ファミリー、パイリンドメイン含有3(NLRP3又はNALP3)インフラマソームは、粘膜インターロイキン(IL)-1βの主要な供給源であり、インフラマソームは、主に、炎症関連ストレスの複数の側面によって

活性化を受ける。NLRP3は、外因性及び内因性危険シグナルを感知するサイトゾルパターン認識受容体(PRR)である。NLRP3タンパク質は、3つのドメイン:ロイシンリッチ反復ドメイン(LRR)、カスパーゼ活性化及び動員ドメイン(CARD)を含有するNOD(NACHT)、並びにパイリンドメイン(PYD)で構成されている。活性化されると、NLRP3は、PYD-PYD相互作用を介してCARDを含有するアダプターアポトーシス関連スペック様タンパク質(ASC)をオリゴマー化し、その会合をトリガーする。ASCフィブリルは会合して、ASCスペックと呼ばれる大きな構造となり、プロ-カスパーゼ-1を動員し、それの自己タンパク質分解活性に至る。活性化カスパーゼ-1は、プロIL-1β及びプロIL-18を切断することで、炎症性サイトカインIL-1β及びIL-18を発生させることができる(Guoら、2015; Dinarelloら、2012)。

【０００３】

異なる種類の疾患におけるNLRP3インフラマソームの関与は、NLRP3インフラマソームを標的化する薬物を設計するための新たな道を提供する。現在まで、NLRP3関連疾患の臨床的処置は、IL-1β抗体又は組換えIL-1β受容体アンタゴニスト、例えば、それぞれカナキヌマブ及びアナキンラでIL-1βを標的化する。加えて、少数の小分子化合物は、MCC950、β-ヒドロキシブチレート(BHB)、Bay 11-7082、ジメチルスルホキシド(DMSO)、及びI型インターフェロンを含めて、インビトロにおけるNLRP3インフラマソーム活性化に対する抗炎症効果を示した。しかしながら、これらの阻害剤のほとんどは、相対的に非特異的であり、低い効力を有する。IL-1βを標的化する阻害剤について、IL-1β分泌は、NLRP3インフラマソーム活性化の産生物だけでなく;代わりに、高移動度群ボックス1(HMGB1)及びIL-18を含めて、他の炎症促進性サイトカインが、これらの疾患の病変形成に関与し得ることが着目されるべきである。更に、IL-1βは、インフラマソーム非依存性経路又は他のインフラマソームによって産生され得る。そのため、IL-1βを標的化する阻害剤は、NLRP3インフラマソーム活性化それ自体を防止すること以外に、意図されない免疫抑制効果に至ることがある。NLRP3インフラマソームに特異的な薬理学的阻害剤は、NLRP3関連疾患の処置のための最良の選択であり得る。(Yangら、2019)。

【０００４】

クリオピリン関連周期性症候群(CAP)は、IL-1β媒介全身性炎症並びに皮膚、関節、中枢神経系及び目に関与する臨床症状によって特徴付けられる異質な自己炎症性疾患の希少なファミリーである。CAPSは、NLRP3における活性化突然変異と関連し、このうちおよそ200の突然変異が定義されている。一部の突然変異は、良性として分類されており、有害な臨床的表現型を示さない一方で、報告されている突然変異のおよそ100は、慢性炎症促進性症状をもたらす。CAPSは、重症度が増加する順に、3つの臨床サブグループ:家族性感冒自己炎症性症候群(FCAS)、マックル・ウエルズ症候群(MWS)、及び新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、(慢性乳児神経皮膚関節症候群又はCINCAとも呼ばれる)にカテゴリー化される(Booshehriら、2019)。CAPSにおいて出現するNLRP3の変異体形態を持つマウスは、新生児期に死亡し、循環IL-1β及びIL-18の濃度を増加させている(Collら、2015)。MCC950は、MWSのマウスモデルにおけるNLRP3活性化を阻害したことが、以前に実証されている。低浸透率NLRP3バリアント(Q703K及びV198M)を有する患者からの末梢血単核細胞(PBMC)は、健康な対照と比較して、インフラマソーム活性化に続いてIL-1βレベルの増強を呈することが示された。更に、IL-1βの放出は、MCC950によってブロックされたことから、NLRP3依存性であることが示されている(Schuhら、2019)。IL-1受容体アンタゴニストアナキンラは、従来、症候群の症状を制御するために使用されているが、処置が中止されると患者は再発する。

【０００５】

NLRP3インフラマソームを標的化するフェーズ1及びフェーズII開発の様々な段階において様々な薬剤がある。(Freemanら、2020)。MCC950、CY-09、OLT1177、トラニラスト、オリドニン、NT-0167のような薬剤は、良好な治療的特性を呈した。それらはNLRP3それ自体を直接標的化したが、NLRP3インフラマソーム活性化の上流/下流

の他の成分(NEK7、ASC、カスパーゼ-1、又はIL-1β)を標的化しなかったからである。更に、これらの阻害剤は、臨床診療において使用されており、フェーズII臨床試験で調査されており、相対的に高い安全性を示している(Yangら、2019)。

【０００６】

先天性免疫細胞におけるNLRP3は、病原体関連分子パターン及び死亡関連分子パターンによって活性化される。結果として生じたNLRP3インフラマソームは、カスパーゼ-1を活性化し、次に、IL-1b及びIL-18を切断及び放出する。NLRP3インフラマソーム阻害剤は、CAPSを含めて、IL-1媒介疾患病態をなくす潜在性を有する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

全ての現在の治療は、中枢神経系(CNS)透過をしばしば制限している注射可能な生物製剤に限定され、これは、重度のCNS疾患を有するNOMID患者において特に重要である。そのため、IL-1標的化生物製剤の代替物としての、より標的化される、及び好ましくは小分子の、化合物に対する未達成の臨床的必要性が依然としてある。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)及び関連疾患の防止及び処置のための、式(I)の治療用化合物又はそれの薬学的に許容される塩を提供する。本発明は、その上、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置に有用な、式(I)の化合物又は薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

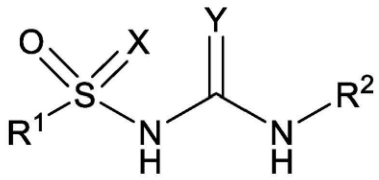
【０００９】

本発明の実施形態

ある実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置及び防止に適当な式(I)の治療用化合物又はそれの薬学的に許容される塩を提供する。

【００１０】

【化１】



式(I)

【００１１】

別の実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置及び防止のための、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【００１２】

なお別の実施形態において、本発明は、単独又はクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置及び防止に適当な他の薬剤との組合せで式(I)の治療用化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の投与を提供する。

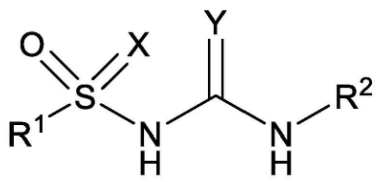
【００１３】

更なる実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【００１４】

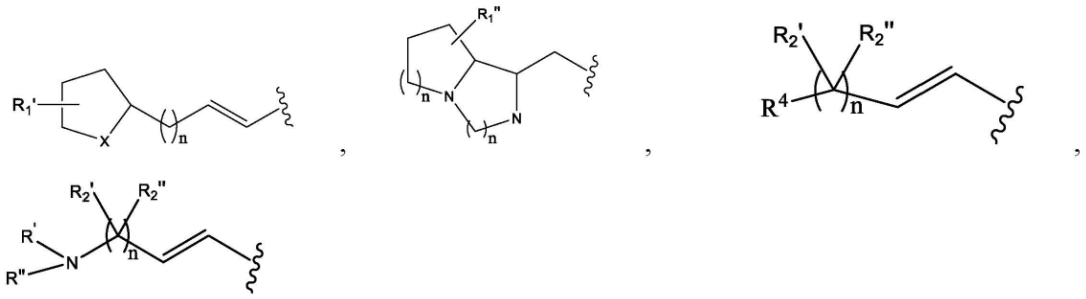
別の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の医薬組成物を使用する、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)を処置する方法を提供する。

【００１５】
本発明の上記の及び他の実施形態は、後文において更に開示されている。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
定義:
「処置」又は「処置する」という用語は、疾患、障害又は状態の臨床的な又は診断的な症状の減少又は排除によって明らかなように、患者における疾患又は臨床症状の進行を減速、停止又は遅延させることを指す。
【００１７】
「対象」という用語は、哺乳動物を指す。
【００１８】
投与の文脈における「有効量」という用語は、所望の効果を有するのに十分な薬物物質の量である。
【００１９】
「患者」は、ヒト及び動物の両方を含む。「哺乳動物」は、ヒト及び他の哺乳動物を意味する。
【００２０】
「防止すること」という用語は、対象が障害又は疾患を最初に獲得することを阻止することを指す。
【００２１】
「対象」は、哺乳動物、好ましくはヒトであるが、その上、獣医処置を必要とする動物、例えば、コンパニオンアニマル(例えば、イヌ、ネコ等)、農場動物(例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ等)及び実験室動物(例えば、ラット、マウス、モルモット等)であってよい。
【００２２】
本明細書で使用される場合、「処置すること」は、部分的に又は実質的に、以下の結果の1つ又は複数を達成することを含む:疾患、障害又は症候群の程度を部分的又は全体的に低減すること。疾患、障害又は症候群の進行を遅延、阻害又は防止することは、例えば、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の進行を遅延、阻害又は防止することを含む。
【００２３】
本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)を患う対象を処置する方法を記載する。
【００２４】
ある実施形態において本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置に適当な式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を提供する。
【００２５】
更なる実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(I)の化合物又はそれらの適当な医薬組成物の使用を提供する。
【００２６】
該方法は、式(I)
【００２７】
【化２】



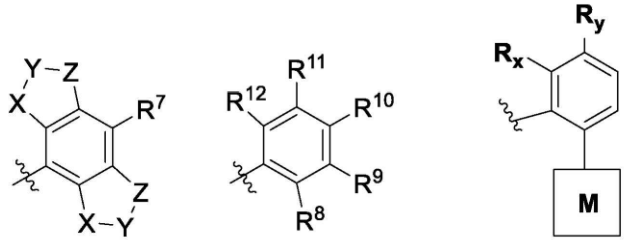
式(I)

【００２８】
に従った化合物、それらの互変異性体形態、それらの立体異性体;それらのエナンチオマー;それらの代謝物;それらの重水素類似体;それらの薬学的に許容される塩;及びそれら又はそれらの混合物を含有する医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含み、
式中、
Xは、O、NH、又はN-R^3であり、ここで、R^3は、各出現で、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_{10})アルキル、(C_1～C_{10})アルコキシ、(C_3～C_{10})シクロアルキル、(C_2～C_{10})アルケニル、(C_2～C_{10})アルキニル、SO_2(C_1～C_6)アルキル、チオール、チオアルキル、チオ-アルコキシ、SO(C_1～C_6)アルキル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルを表し;
Yは、O、Sであり;
R^1は、各出現で、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_1～C_6)アルコキシ、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_1～C_6)アルキルSO_2(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキルN(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキルN(C_3～C_7)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ベンジル、tert-ブチルオキシカルボニル、NH(C_1～C_6)アルキル、N((C_1～C_6)アルキル)$_2$、NH(C_2～C_6)アルケニル、N((C_2～C_6)アルケニル)$_2$、-N-ヘテロシクリル、N(C_1～C_6)アルキル-ヘテロシクリル、NR'R"、チオール、メルカプトアルキル、SO_2(C_1～C_6)アルキル、SO_2(C_3～C_7)シクロアルキル、SO_2-アリール、SO_2-ヘテロシクリル、(C_1～C_6)チオアルキル、(C_1～C_6)チオアルコキシ、(C_1～C_6)アルキルSO_2NH_2、-$CONH_2$、-CO(C_1～C_6)アルキル、-CO(C_1～C_6)ハロアルキル、-CO-アリール、-CO-ヘテロアリール、-CO-ヘテロシクリル、4員から7員の複素環式環、7員から14員の二環式複素環式環系、任意選択により1個又は1個より多いヘテロ原子を有する架橋又はスピロ環系を表す。
【００２９】
ある実施形態においてR^1は、以下を表し:
【００３０】
【化３】



【００３１】
n、は、整数0～3から独立して選択され;
R'、R"、R_1'、R_1"、R_2'及びR_2"の各々は、各出現で、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_1～C_6)アルコキシ、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_1～C_6)アルキルSO_2(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキルN(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキルN(C_3～C_7)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ベンジル、tert-ブチルオキシカルボニル、チオール、メルカプトアルキル、SO_2(C_1～C_6)アルキル、SO_2(C_3～C_7)シクロアルキル、SO_2-アリール、SO_2-ヘテロシクリル、(C_1～C_6)チオアルキル、(C_1～C_6)チオアルコキシ、(C_1～C_6)アルキルSO_2NH_2、-$CONH_2$、-CO(C_1～C_6)アルキル、-CO(

C_1～C_6)ハロアルキル、-CO-アリール、-CO-ヘテロアリール、-CO-ヘテロシクリル、4員から7員の複素環式環、7員から14員の二環式複素環式環系、任意選択により1個又は1個より多いヘテロ原子を有する架橋又はスピロ環系を表し;ある実施形態において、R'及びR"は、4員から7員の複素環式環系を任意選択により形成する。
R^2は、以下の環系から選択される
【００３２】
【化４】



【００３３】
(式中、X、Y、Zは、各出現で、独立して、C、N、S、SO_2及びOを表し、これらは、任意選択により置換されていてよく;
R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及びR^{12}の各々は、各出現で、水素、ハロゲン、シアノ、アミド、スルホンアミド、アシル、ヒドロキシル、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_3～C_6)シクロアルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから独立して選択され;一実施形態において、R^8及びR^9、R^9及びR^{10}、R^{10}及びR^{11}、並びにR^{11}及びR^{12}の各々は、可能な場合は常に、一緒になって、N、O及び$S(O)_p$からなる群から選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含有する4員から7員の飽和又は部分飽和環を形成することができ;p=1～2である)。
R_x及びR_yは、各出現で、水素、ハロゲン、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキルから独立して選択され;代替として、R_x及びR_yは一緒に、4員から7員の複素環式環系を形成することができ;
「M」は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択され;
上記で定義されている基のいずれかが置換されている場合、それらにおける置換は、上に記載されているものから選択することができるか、又は水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_3～C_{10})シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-COR_{11}、-CSR_{11}、C(O)OR_{11}、C(O)-R_{11}、-C(O)-$NR_{11}R_{12}$、-C(S)-$NR_{11}R_{12}$、-SO_2R_{11}基から選択することができ、ここで、R_{11}及びR_{12}の各々は、水素、以下から選択される任意選択により置換されている基:(C_1～C_6)アルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルの基から独立して選択され;
好ましい実施形態において、上に記載されている基(groups)、基(radicals)は、以下から選択することができる:
「アルキル」、並びにアルコキシ及びアルカノイル等、接頭辞「alk」を有する他の基は、当業者によって良く理解される通り、酸素原子で更に置換されていてよい炭素鎖を意味し、更に、炭素鎖が別段に定義されていない限り、直鎖状又は分岐のいずれか及びその組合せであってよい。アルキル基の例としては、以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。特定されている炭素原子数が、例えば$C_{3～10}$を可能にする場合、アルキルという用語は、シクロアルキル基、及びシクロアルキル構造と組み合わされる直鎖状又は分岐のアルキル鎖の組合せも含む。炭素原子の数が特定されていない場合、$C_{1～6}$が意図

される。置換アルキルは、ハロ{例えば、Cl、F、Br及びI);ハロゲン化アルキル{例えば、CF_3、2-Br-エチル、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、又はCF_2CF_3);ヒドロキシル;アミノ;カルボキシレート;カルボキシアミド;アルキルアミノ;アリールアミノ;アルコキシ;アリールオキシ;ニトロ;アジド;シアノ;チオ;スルホン酸;サルフェート;ホスホン酸;ホスフェート;及びホスホネート、並びに「任意選択により置換されている」の定義下に記載されているものからなる群から選択される1つ又は複数の部分で置換されているアルキルを含む。

【００３４】

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する炭素鎖を意味し、炭素鎖が別段に定義されていない限り直鎖状若しくは分岐又はその組合せであってよい。アルケニルの例としては、以下に限定されないが、ビニル、アリル、イソプロペニル、ヘキセニル、ペンテニル、ヘプテニル、l-プロペニル,;2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特定されている炭素原子数が、例えば$C_{5\sim10}$を可能にする場合、アルケニルという用語は、シクロアルケニル基、並びに直鎖状、分岐及び環式構造の組合せも含む。炭素原子の数が特定されていない場合、$C_{2\sim6}$が意図される。

【００３５】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有すると共に直鎖状若しくは分岐又はその組合せであってよい炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-l-ペンチニル等が挙げられる。炭素原子の数が特定されていない場合、が意図される。

【００３６】

単独又は他の基との組合せのいずれかで使用される「チオアルキル」基は、式-SR'(硫黄及びその酸化形態)の基に付着されている、上記で定義されている通りのアルキル基を示し、ここで、R'は、水素、アルキル基又はアリール基、例えばチオメチル、メチルチオメチル、フェニルチオメチル等を表し、これらは、任意選択により置換されていてよい。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「炭素環」又は「炭素環式残基」は、任意の安定な単環式環又は二環式環又は三環式環を意味すると意図され、これらのいずれも、飽和、部分的不飽和又は芳香族であってよい。こうした炭素環の例としては、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、又はテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。より広い観点で、炭素環という用語は、適用可能な場合は常に、シクロアルキル、フェニル及び他の飽和、部分飽和又は芳香族の残基を表す基を含むと意図され;

【００３８】

「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」という用語は、任意選択により置換されている飽和及び不飽和の単環式、二環式又は三環式の炭素基を指す。適切な場合、シクロアルキル基又はシクロアルケニル基は、特定されている炭素原子数を有することができ、例えば、$C_3\sim C_6$シクロアルキル又はシクロアルケニルは、それの範疇内に、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を有する炭素環式基を含む。こうした置換基の例は、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、シクロヘキサジエニル等からなる群から選択することができる。置換シクロアルキル又はシクロアルケニルは、ハロ(例えば、Cl、F、Br及びI);ハロゲン化アルキル(例えば、CF_3、2-Br-エチル、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3又はCF_2CF_3);ヒドロキシル;アミノ;カルボキシレート;カルボキシアミド;アルキルアミノ;アリールアミノ;アルコキシ;アリールオキシ;ニトロ;アジド;シアノ;チオ;スルホン酸;サルフェート;ホスホン酸;ホスフェート;及びホスホネート、並びに「任意選択により置換されている」の定義下に記載されているものからなる群から選択される1つ又は複数の部分による置換を含む。

【００３９】
「アルコキシ」という用語は、特定された炭素原子の数の直鎖又は分岐鎖アルコキシドを指す。
【００４０】
「アリール」は、炭素環原子を含有する単環式又は多環式の芳香族環系を意味する。好ましいアリールは、単環式又は二環式の6～10員の芳香族環系である。フェニル及びナフチルは、好ましいアリールである。
【００４１】
「ヘテロシクリル」は、窒素、硫黄及び酸素から選択される1個又は複数のヘテロ原子を含有する、更に任意選択により硫黄の酸化形態、すなわち、SO及びSO_2を含む、飽和、部分飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族の単環式基、二環式基又は三環式基を意味する。ヘテロシクリル系は、該基の任意の数の炭素原子又はヘテロ原子を介して別の部分に付着されていてよく、飽和及び不飽和の両方であり得る。複素環の例としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1,3-ジオキソラン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピロリジン、ピロリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン等が挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、上記で定義されている通りのアルキル基に接続されている、上記で定義されている通りの複素環式基を指し;
【００４２】
「ヘテロアリール」は、O、S及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含有する芳香族又は部分芳香族の複素環を意味する。ヘテロアリールは、したがって、他の種類の環に縮合されたヘテロアリール、例えばアリール、シクロアルキル、及び芳香族でない複素環を含む。ヘテロアリール基の例としては、以下が挙げられる;ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル(napthyridinyl)、カルバゾリル、ベンゾジオキソリル、キノキサリニル、プリニル、フラザニル、イソベンジルフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフラニル等。ヘテロシクリル基及びヘテロアリール基について、3～15個の炭素原子を含有する環及び環系が含まれ、1～3環を形成する。
【００４３】
「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1つの水素がハロゲン原子と置き換えられているアルキル構造を意味する。2個以上の水素原子がハロゲン原子と置き換えられている、ある特定の実施形態において、ハロゲン原子は、全てが互いに同じである。
【００４４】
「ハロアルコキシ」基は、酸素原子に直接付着されている、上記で定義されている通りの適当なハロアルキル、より好ましくはフルオロメトキシ、クロロメトキシ、フルオロエトキシ、クロロエトキシ等から選択される基から選択され;
【００４５】
2つ以上の水素原子がハロゲン原子と置き換えられている、ある特定の他の実施形態において、ハロゲン原子は、全てが互いに同じであるわけではない。
【００４６】
「アリールオキシアルキル」は、本明細書において定義されている通りのアリールオキシ基で置換されているアルキル基を意味する。
【００４７】

「アリールオキシアリール」は、本明細書において定義されている通りのアリールオキシ基で置換されているアリール基を意味する。

【００４８】

「アリールオキシヘテロアリール」は、本明細書において定義されている通りのアリールオキシ基で置換されているヘテロアリール基を意味する。

【００４９】

「ハロ/ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を指す。塩素及びフッ素が一般に好ましい。

【００５０】

適当な基及び該基上の置換基は、本明細書のどこかで記載されているものから選択することができる。

【００５１】

「置換されている」という用語は、本明細書で使用される場合、指定されている原子上の任意の1つ又は複数の水素が、示されている基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、ただし、指定されている原子の通常の原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。「置換されている」という用語は、本明細書で使用される場合、指定されている原子上の任意の1つ又は複数の水素が、示されている基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、ただし、指定されている原子の通常の原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。

【００５２】

「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩又は塩基塩を作製することによって修飾されている、開示されている化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、以下に限定されないが、塩基性残基の鉱物塩又は有機酸塩が挙げられる。こうした従来の非毒性塩としては、以下に限定されないが、1,2-エタンジスルホン酸、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、-ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、塩基性酢酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、及びトルエンスルホン酸から選択される無機酸及び有機酸から誘導されるものが挙げられる。

【００５３】

「任意選択の」又は「任意選択により」という用語は、後続の記載事象又は状況が出現し得る又は出現し得ないことを意味し、該記載は、該事象又は状況が出現する例及びそれが出現しない例を含む。例えば、「任意選択により置換されているアルキル」は、「アルキル」又は「置換アルキル」のいずれかを意味する。更なる任意選択により置換されている基としては、置換されていない基が挙げられる。

【００５４】

本明細書において別段に明記されていない限り、本明細書において図示されている構造は、その上、1個又は複数の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物を含むと意味される。

【００５５】

特に有用な化合物は、限定されないが、以下:

N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンイミドアミド;

N'-シアノ-4-フルオロ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンイミドアミド;

N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンイミドアミド;
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(チアゾール-2-イル)エテンスルホンアミド;
(E)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテンスルホンアミド;
(E)-2-(1-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテンスルホンアミド;
(R,E)-2-(1-エチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-エタンスルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(S,E)-2-(1-エチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-エタンスルホンアミド;
(R,E)-2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンアミド;
(S,E)-2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンアミド;
ナトリウム(S,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
カリウム(R,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
ナトリウム(R,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
(E)-N'-シアノ-2-((S)-1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンイミドアミド;
(E)-N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンイミドアミド;
(E)-N'-シアノ-2-((R)-1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンイミドアミド;
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-トリメチルオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル)メタンスルホンアミド;
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-テトラメチルオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メタンスルホンアミド;
(E)-3-(ジメチルアミノ)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)プロパ-1-エン-1-スルホンアミド;
ナトリウム(E)-((3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタ-1-エン-1-イル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド;
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(2-メチル-1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(2-メチル-1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド;
又は上記の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩から選択することができる。

【００５６】

以下に続くのは、本発明の化合物の調製の記載において使用される略語の列挙である:

【００５７】
μg:マイクログラム
^{1}H NMR:プロトン核磁気共鳴
bs:ブロードシングレット
$CDCl_3$:重水素化クロロホルム
$CHCl_3$:クロロホルム
d:ダブレット
DAMP:損傷関連分子パターン
DBU: 1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン
DCM:ジクロロメタン
dd:ダブレットのダブレット
DMAC: N,N-(ジメチルアセトアミド)
DMAP: 4-(ジメチルアミノ)ピリジン
DMF: N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO:ジメチルスルホキシド
dt:トリプレットのダブレット
EDTA:エチレンジアミン四酢酸
EtOAc:酢酸エチル
EtOH:エタノール
HCl(g):塩化水素(ガス)
IL1β:インターロイキン1ベータ
K_2CO_3:炭酸カリウム
m:マルチプレット
MeOH:メタノール
mmol:ミリモル
MS:質量スペクトル
N_2:窒素
Na_2CO_3:炭酸ナトリウム
ng:ナノグラム
NIS: N-ヨードコハク酸イミド
PAMP:病原体関連分子パターン;
PMA:ホルボール12-ミリステート13-アセテート
$POCl_3$:ホスホリルクロリド
RM:反応混合物
r.t.、RT:室温
s:シングレット
t:トリプレット
td:ダブレットのトリプレット
THF:テトラヒドロフラン
TLC:薄層クロマトグラフィー
TLR:トール様受容体
TNFα:腫瘍壊死因子アルファ。
WT:野生型
A441V:バリンに対するアラニン441位
E692K:リジンに対するグルタミン酸692
A439V:バリンに対するアラニン439位
A441V:バリンに対するアラニン441位
A439V:バリンに対するアラニン439位
【００５８】
「医薬組成物」という用語は、NLRP3アンタゴニスト又は本明細書に記載されている

他の化合物と他の化学成分(本明細書においてまとめて「賦形剤」と称される)、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、及び/又は増粘化剤との混合物を指す。医薬組成物は、生物体へのNLRP3アンタゴニスト又は他の化合物の投与を容易にする。化合物を投与する複数の技法は、従来技術に存在し、以下に限定されないが、直腸、経口、及び静脈内、エアロゾル、並びに非経口、点眼、肺、及び局所的投与を含める。

【００５９】

ある実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置及び防止のため、1mgから500mg;好ましくは1mgから250mg及びより好ましくは1mgから150mgから選択することができる、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の有効量を提供する。

【００６０】

ある特定の他の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約50mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約100mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約150mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約200mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約250mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約300mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約350mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約400mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約450mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約500mgの範囲で式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。

【００６１】

ある実施形態において、本発明は、経口、局所的、非経口、静脈内又は筋肉内の投与経路によって投与することができる、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の有効量を提供する。好ましい実施形態において、本発明は、経口投与経路によって投与される式(I)又はそれの薬学的に許容される塩の有効量を提供する。

【００６２】

式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩は、それを必要とする人に医師によって処方される通り、毎日、毎週、対象に提供することができる。

【００６３】

別の実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)を患う対象を処置する方法であって、式(I)の化合物若しくはそれの薬学的に許容される塩又はそれらを含有する適当な医薬組成物で、こうした治療を必要とする患者の処置を含む方法を提供する。

【００６４】

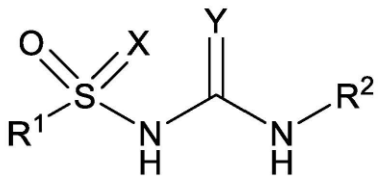
ある実施形態において、本発明は、式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩と、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための治療剤としての他の適当な薬剤との組合せを提供する。

【００６５】
ある実施形態において、使用される追加の治療剤は、インターロイキン-１βの阻害剤(例えばリロナセプト、カナキヌマブ、及びアナキンラ);免疫抑制薬(例えば、メトトレキセート、メルカプトプリン、シクロホスファミド)、代謝障害薬物、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、ガスダーミンD阻害剤(例えば、ネクロスルホンアミド); Cox-2特異的阻害剤、TNF-α結合性タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト)、インターフェロン-13、インターフェロン、インターロイキン-2、抗ヒスタミン薬、ベータ-アゴニスト、BTK阻害剤、抗コリン薬、抗がん剤;抗ウイルス薬、例えば:レムデシビル、ロピナビル/リトナビル、ファビピラビル、モルヌピラビル、タミフル;抗マラリア剤、例えば:クロロキノン、ヒドロキシルクロロキノン;又はそれらの適当な薬学的に許容される塩から選択される。組合せにおける使用のための更なる例は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び線維症薬;抗がん薬;抗生物質、例えばアジスロマイシン;ホルモン、アロマターゼ阻害剤、コルヒチン、抗凝血薬、抗体、サイトカイン、抗IL6薬;抗寄生薬;ワクチン;インターフェロン;薬物コンジュゲート; SARSのために本来開発された薬物(ACE2タンパク質デコイ);静脈内ビタミンC;マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤(例: BAY 43-9006); Syk阻害剤; mTOR阻害剤;抗体(リツキサン);及びBCR/ABLアンタゴニストである。

【００６６】
なお別の実施形態において、式(I)の化合物は、医薬組成物の形態で提供される。

【００６７】
ある実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、ここで、式(I)の化合物は、

【００６８】
【化５】



式(I)

【００６９】
である。

【００７０】
ある実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(I)の化合物及び適当な薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【００７１】
薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、担体、バインダー、崩壊剤、滑沢剤、表面活性剤等の少なくとも1つから選択することができる。

【００７２】
ある実施形態において、本発明は、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の有効量が、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のために1mgから500mg;好ましくは1mgから250mg及びより好ましくは1mgから150mgから選択することができる医薬組成物を提供する。

【００７３】
ある実施形態において、本発明は、経口、局所的、非経口、静脈内又は筋肉内の投与経路によって投与することができる、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含

む医薬組成物を提供する。好ましい実施形態において、医薬組成物は、経口投与経路によって投与することができる。

【００７４】

本発明の別の実施形態において、式(1)の化合物の安定な医薬組成物の調製のためのプロセスを提供する。

【００７５】

安定な医薬組成物は、当業者に知られている技法によって、乾燥混合、湿式顆粒化又は乾式顆粒化方法によって作製することができる。したがって、例えば、

【００７６】

湿式顆粒化プロセスにおいて、薬物は、1種又は複数の医薬賦形剤と混合され、先に記載されている通りの適当な結合溶液で顆粒化されることで湿潤顆粒を形成し、湿潤顆粒は乾燥され、任意選択により篩い分けされる。乾燥顆粒は、他所に記載されているものからの1種又は複数の適当な賦形剤と混合され、次いで、錠剤に圧縮されるか、又はカプセルに充填される。

【００７７】

乾燥混合プロセスにおいて、薬物は、必要とされる全ての医薬賦形剤と混合される。該ブレンドは、他所に記載されているものからの1種又は複数の適当な賦形剤と混合され、次いで、最終ブレンドは、錠剤に圧縮されるか又はカプセルに充填されるかのいずれかである。

【００７８】

乾式顆粒化プロセスにおいて、薬物は、1種又は複数の医薬賦形剤と混合され、スラグに圧縮され、これらのスラグは、必要とされる篩に通される。篩い分けされた顆粒は、他所に記載されているものからの1種又は複数の適当な賦形剤と混合され、次いで、錠剤に圧縮されるか、又はカプセルに充填される。

【００７９】

製剤中に使用される1種又は複数の溶媒又はビヒクルは、水、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアルコール、酢酸エチル、メチルアルコール、イソプロピルアルコール及びそれらの組合せ、並びに当業者に知られている他のこうした材料から選択される。

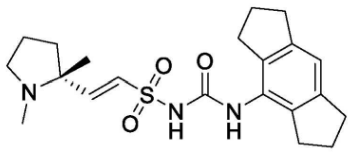
【００８０】

なお別の実施形態において、本発明は、単独で又はクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための治療剤としての他の適当な薬剤との組合せで式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の投与を提供する。

【００８１】

ある実施形態において、使用される追加の治療剤は、インターロイキン-1βの阻害剤(例えばリロナセプト、カナキヌマブ、及びアナキンラ);免疫抑制薬(例えば、メトトレキセート、メルカプトプリン、シクロホスファミド)、代謝障害薬、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、ガスダーミンD阻害剤(例えば、ネクロスルホンアミド); Cox-2特異的阻害剤、TNF-α結合性タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト)、インターフェロン-13、インターフェロン、インターロイキン-2、抗ヒスタミン薬、ベータ-アゴニスト、BTK阻害剤、抗コリン薬、抗がん剤;抗ウイルス薬、例えば:レムデシビル、ロピナビル/リトナビル、ファビピラビル、モルヌピラビル、タミフル;抗マラリア剤、例えば:クロロキノン、ヒドロキシルクロロキノン;又はそれらの適当な薬学的に許容される塩から選択される。組合せにおける使用のための更なる例は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び線維症薬;抗がん薬;抗生物質、例えばアジスロマイシン;ホルモン、アロマターゼ阻害剤、コルヒチン、抗凝血薬、抗体、サイトカイン、抗IL6薬;抗寄生薬;ワクチン;インターフェロン;薬物コンジュゲート; SARSのために本来開発された薬物(ACE2タンパク質デコイ);静脈内ビタミンC;マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤(例: BAY 43-9006); Syk阻害剤; mTOR阻害剤;抗体(リツキサン);及びBCR/ABLアンタゴニストである。

【００８２】
本発明の組成物は、その上、他の活性成分との組合せで使用される。アレナウイルス科ウイルス感染症の処置のため、好ましくは、他の活性治療剤は、アレナウイルス科ウイルス感染症、特にラッサウイルス及びフニンウイルス感染症に対して活性である。これらの他の活性治療剤の非限定的な例は、リバビリン、ファビピラビル(T-705又はアビガンとしても知られている)、T-705モノホスフェート、T-705ジホスフェート、T-705トリホスフェート、ST-193、及びその混合物である。T
【００８３】
本発明の化合物及び組成物は、非経口流体(デキストロース生理食塩水及び乳酸リンゲル液を含める)及び栄養、抗生物質(メトロニダゾール及びセファロスポリン抗生物質、例えば、セフトリアキソン及びセフロキシムを含める)及び/若しくは抗真菌予防薬、発熱及び疼痛薬、制吐剤(メトクロプラミド等)及び/若しくは止痢剤、ビタミン及びミネラルサプリメント(ビタミンC又は/及びK並びに硫酸亜鉛を含める)、抗炎症剤(イブプロフェン等)、疼痛薬、並びに抗マラリア剤(アルテメテル及びアーテスネート-ルメファントリン組合せ治療を含める)、チフス(キノロン抗生物質、例えば、シプロフロキサシン、マクロライド抗生物質、例えば、アジスロマイシン、セファロスポリン抗生物質、例えば、セフトリアキソン、又はアミノペニシリン、例えば、アンピシリンを含める)、又は細菌性赤痢等、患者集団における他の共通の疾患のための薬物を含む、アレナウイルス感染を有する患者に提供される一般のケアと共に使用することも意図される。
【００８４】
本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(I)の前記化合物又はそれらの適当な医薬組成物の使用を更に開示する。
【００８５】
別の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の医薬組成物を使用してクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)を処置する方法を提供する。好ましい実施形態において、式(I)の化合物又はそれの医薬組成物を使用してクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)を処置する方法。
【００８６】
好ましい実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置に適当な式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を提供する。
【００８７】
【化６】



式(11)

【００８８】
更に好ましい実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(11)の化合物又はそれらの適当な医薬組成物の使用を提供する。
【００８９】
該方法は、式(11)に従った化合物の有効量を対象に投与する工程を含む。
【００９０】
別の好ましい実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のために1mgから500mg;好ましくは1mgから250mg及びより好ましくは1mgから150mgから選択することができる、式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の有効量を提供する。
【００９１】

ある特定の他の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約50mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約100mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約150mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約200mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約250mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約300mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約350mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約400mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約450mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物が対象に投与される各日に約1mgから約500mgの範囲で式(11)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する量で経口的に投与される。

【００９２】

別の好ましい実施形態において、本発明は、経口、局所的、非経口、静脈内又は筋肉内の投与経路によって投与することができる、式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の有効量を提供する。好ましい実施形態において、本発明は、経口投与経路によって投与される、式(11)又はそれの薬学的に許容される塩の有効量を提供する。

【００９３】

式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩は、それを必要とする人に医師によって処方される通りに毎日、毎週、対象に提供することができる。

【００９４】

好ましい実施形態の1つにおいて、本発明は、式(11)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩と、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための治療剤としての他の適当な薬剤との組合せを提供する。

【００９５】

他の適当な治療剤は、インターロイキン-1βの阻害剤(例えばリロナセプト、カナキヌマブ、及びアナキンラ);免疫抑制薬(例えば、メトトレキセート、メルカプトプリン、シクロホスファミド)、代謝障害薬、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、ガスダーミンD阻害剤(例えば、ネクロスルホンアミド); Cox-2特異的阻害剤、TNF-α結合性タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト)、インターフェロン-13、インターフェロン、インターロイキン-2、抗ヒスタミン薬、ベータ-アゴニスト、BTK阻害剤、抗コリン薬、抗がん剤;抗ウイルス薬、例えば:レムデシビル、ロピナビル/リトナビル、ファビピラビル、モルヌピラビル、タミフル;抗マラリア剤、例えば:クロロキノン、ヒドロキシルクロロキノン;又はそれらの適当な薬学的に許容される塩から選択することができる。組合せにおける使用のための更なる例は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び線維症薬;抗がん薬;抗生物質、例えばアジスロマイシン;ホルモン、アロマターゼ阻害剤、コルヒチン、抗凝血薬、抗体、サイトカイン、抗IL6薬;抗寄生薬;ワクチン;インターフェロン;薬物コンジュゲート; SARSのために本来開発された薬物(ACE2タンパク質デコイ);静脈内ビタミンC;マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤(例: BAY 43-9006); Syk阻害剤; mTOR阻害剤;抗体(リツキサン)であり; BCR/ABL

アンタゴニストもクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための式(11)の化合物との組合せで使用することができる。

【００９６】

好ましい実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【００９７】

別の好ましい実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(11)の化合物及び適当な薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【００９８】

薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、担体、バインダー、崩壊剤、滑沢剤、表面活性剤等の少なくとも1つから選択することができる。

【００９９】

別の好ましい実施形態において、本発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(11)の化合物、それの薬学的に許容される塩及び任意選択により他の適当な治療剤を含む医薬組成物を提供する。

【０１００】

他の適当な治療剤は、インターロイキン-1βの阻害剤(例えば、リロナセプト、カナキヌマブ、及びアナキンラ);免疫抑制薬(例えば、メトトレキセート、メルカプトプリン、シクロホスファミド)、代謝障害薬、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、ガスダーミンD阻害剤(例えば、ネクロスルホンアミド); Cox-2特異的阻害剤、TNF-α結合性タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト)、インターフェロン-13、インターフェロン、インターロイキン-2、抗ヒスタミン薬、ベータ-アゴニスト、BTK阻害剤、抗コリン薬、抗がん剤;抗ウイルス薬、例えば:レムデシビル、ロピナビル/リトナビル、ファビピラビル、モルヌピラビル、タミフル;抗マラリア剤、例えば:クロロキノン、ヒドロキシルクロロキノン;又はそれらの適当な薬学的に許容される塩から選択することができる。組合せにおける使用のための更なる例は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び線維症薬;抗がん薬;抗生物質、例えばアジスロマイシン;ホルモン、アロマターゼ阻害剤、コルヒチン、抗凝血薬、抗体、サイトカイン、抗IL6薬;抗寄生薬;ワクチン;インターフェロン;薬物コンジュゲート; SARSのために本来開発された薬物(ACE2タンパク質デコイ);静脈内ビタミンC;マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤(例: BAY 43-9006); Syk阻害剤; mTOR阻害剤;抗体(リツキサン)であり;BCR/ABLアンタゴニストもクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のために式(11)の化合物との組合せで使用することができる。

【０１０１】

ある実施形態において、本発明は、式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容される塩の有効量が、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のために1mgから500mg;好ましくは1mgから250mg、より好ましくは1mgから150mgから選択することができる医薬組成物を提供する。

【０１０２】

別の実施形態において、発明は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の処置のための、式(11)の前記化合物又はそれらの適当な医薬組成物の使用を更に開示する。

【０１０３】

別の実施形態において、本発明は、式(11)の化合物の使用を提供し、ここで、化合物が、1mgから500mgから選択され、好ましくは1mgから250mgから選択され、より好ましくは1mgから150mgから選択される1日投与量範囲で投与される。

【０１０４】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(11)の化合物又はそれの薬学的に許容

される塩の医薬組成物を使用してクリオピリン関連周期性症候群(ＣＡＰＳ)を処置する方法を提供する。好ましい実施形態において、式(１１)の化合物又はそれの医薬組成物を使用してクリオピリン関連周期性症候群(ＣＡＰＳ)を処置する方法。

【０１０５】

本発明の別の好ましい実施形態において、式(１１)の化合物の安定な医薬組成物の調製のためのプロセスを提供する。

【０１０６】

安定な医薬組成物は、当業者に知られている技法によって乾燥混合、湿式顆粒化又は乾式顆粒化方法によって作製することができる。したがって、例えば、

【０１０７】

湿式顆粒化プロセスにおいて、薬物は、１種又は複数の医薬賦形剤と混合され、先に記載されている通りの適当な結合溶液で顆粒化されることで湿潤顆粒を形成し、湿潤顆粒は乾燥され、任意選択により篩い分けされる。乾燥された顆粒は、他所に記載されているものからの1種又は複数の適当な賦形剤と混合され、次いで、錠剤に圧縮されるか、又はカプセルに充填される。

【０１０８】

乾燥混合プロセスにおいて、薬物は、必要とされる全ての医薬賦形剤と混合される。該ブレンドは、他所に記載されているものからの1種又は複数の適当な賦形剤と混合され、次いで、最終ブレンドは、錠剤に圧縮されるか又はカプセルに充填されるかのいずれかである。

【０１０９】

乾式顆粒化プロセスにおいて、薬物は、１種又は複数の医薬賦形剤と混合され、スラグに圧縮され、これらのスラグは、必要とされる篩に通される。篩い分けされた顆粒は、他所に記載されているものからの1種又は複数の適当な賦形剤と混合され、次いで、錠剤に圧縮されるか、又はカプセルに充填される。

【０１１０】

製剤中に使用される1種又は複数の溶媒又はビヒクルは、水、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアルコール、酢酸エチル、メチルアルコール、イソプロピルアルコール及びそれらの組合、並びに当業者に知られている他のこうした材料から選択される。

【０１１１】

ある実施形態において、本発明に記載されている薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、担体、バインダー、崩壊剤、滑沢剤、表面活性剤等の少なくとも1つから選択される。

【０１１２】

希釈剤としては、以下に限定されないが、ラクトース一水和物、Ｅｕｄｒａｇｉｔから選択されるポリメタクリレート、塩化カリウム、スルホブチルエーテルb-シクロデキストリン、塩化ナトリウム及びスプレー乾燥ラクトース、それらの組合せ並びに当業者に知られている他のこうした材料が挙げられる。

【０１１３】

担体としては、以下に限定されないが、ラクトース、白色糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム及びカオリン、結晶セルロース及びケイ酸、それらの組合せ並びに当業者に知られている他のこうした材料が挙げられる。

【０１１４】

バインダーとしては、以下に限定されないが、カーボポールから選択されるカルボマー、ジェラン、アラビアガム、水素化植物油、Ｅｕｄｒａｇｉｔから選択されるポリメタクリレート、キサンタン、ラクトース及びゼイン、それらの組合せ並びに当業者に知られている他のこうした材料が挙げられる。

【０１１５】

崩壊剤としては、以下に限定されないが、重炭酸塩、キチン、ジェランガム、ポラクリリンカリウム及びドクセートナトリウム、それらの組合せ並びに当業者に知られている他

のこうした材料が挙げられる。

【０１１６】

使用される滑沢剤としては、以下に限定されないが、ベヘン酸グリセリン、水素化植物油、フマル酸ステアリルナトリウム及びミリスチン酸、それらの組合せ並びに当業者に知られている他のこうした材料が挙げられる。

【０１１７】

表面活性剤としては、以下に限定されないが、アルキルポリグルコシド、コカミドDEA、コカミドMBA、コカミドTEA、デシルマルトシド及びオクチルグルコシドから選択される非イオン性界面活性剤;アラキジン酸及びアラキドン酸から選択されるアニオン性界面活性剤;セチルトリメチルアンモニウムブロミド及び塩化セチルピリジニウムから選択されるカチオン性界面活性剤、それらの組合せ並びに当業者に知られている他のこうした材料が挙げられる。

【０１１８】

調製のための一般的プロセス

本発明の新規な化合物は、有機合成の当業者に知られている従来技術又は当業者によって認められているそれへの変更と共に、下に記載されている反応及び技法を使用して調製することができる。

【０１１９】

該反応は、用いられる試薬及び材料に適切な及び影響される変換に適当な溶媒中で行うことができる。好ましい方法としては、下に記載されているものが挙げられるが限定されず、ここで、全ての記号は、下記に別段に定義されていない限り初期に定義されている通りである。

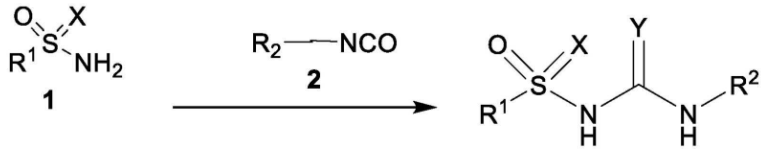
【０１２０】

一般式(I)の化合物は、十分に当業者の範疇内である適当な修飾/変更と共に、下記のスキームに記載されている通りに調製することができる。

【０１２１】

【化７】

スキーム1



式(I)

【０１２２】

式中、R^1、R^2、X、及びYの各々は、先に定義されている通りである。化合物1及び化合物2は、報告されている手順を使用して、当業者に精通した様々な方法によって調製することができる。式(I)の化合物を得るための、水素化ナトリウムのような塩基及び適切な溶媒の存在において適当な条件下でイソシアネート誘導体(2)を用いる処理における化合物(1)。

【０１２３】

上に記載されている通りのプロセス工程を実施するのに必要な特定の反応条件、溶媒及び他のパラメータは、十分に当業者の能力内である。

【０１２４】

本発明は、本発明を実施する好ましいやり方を記載する以下の非限定的な実施例によって更に例示されている。これらは、本発明の範疇を決して制限することなく提供されている。

【０１２５】

実施例において示されている^{1}H NMRスペクトルデータ(下記参照)は、400MHz分光

計(Bruker社AVANCE-400)を使用して記録され、δスケールで報告されている。別段に記述されていない限り、NMRのために使用される溶媒は、$CDCl_3$であり、内部標準としてTMSを使用する。

【実施例】

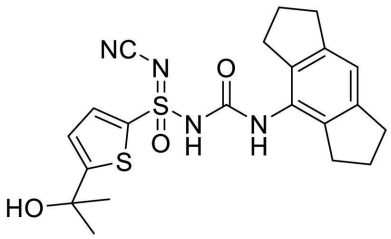
【０１２６】

(実施例1)

N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンイミドアミド

【０１２７】

【化８】



【０１２８】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.95 (bs, 1H), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68 - 2.65 (m, 4H), 1.94 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H), 1.49 (s, 6H); MS (ESI): m/z (%) = 445.10 (100%) $(M+H)^+$, 443.10 (100%) (M-H).

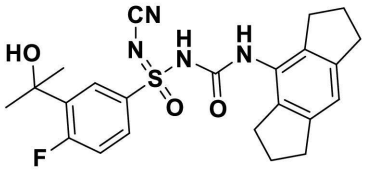
【０１２９】

(実施例2)

N'-シアノ-4-フルオロ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンイミドアミド

【０１３０】

【化９】



【０１３１】

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.13 (dd, J=2.4Hz, J=7.6Hz, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 2.76-2.60 (m, 8H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 456.88 (100%) $(M+H)^+$.

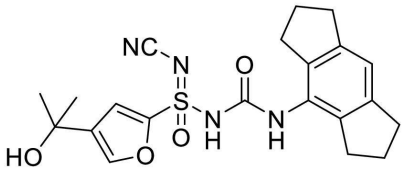
【０１３２】

(実施例3)

N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンイミドアミド

【０１３３】

【化１０】



【０１３４】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.10 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.94 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H), 1.38 (s, 6H); MS (ESI): m/z (%) = 429.20 (100%) $(M+H)^+$, 427.30 (100%) (M-H).

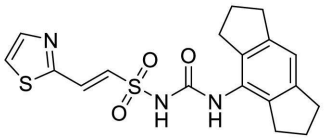
【０１３５】

(実施例4)

(E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(チアゾール-2-イル)エテンスルホンアミド

【０１３６】

【化１１】



【０１３７】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, D2O-X): δ = 10.7 (br, s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 4H); MS (ESI): m/z (%) = 389.92 (100%) $(M+H)^+$, 411.90 (20%) $(M+Na^+)$.

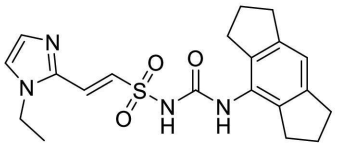
【０１３８】

(実施例5)

(E)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテンスルホンアミド

【０１３９】

【化１２】



【０１４０】

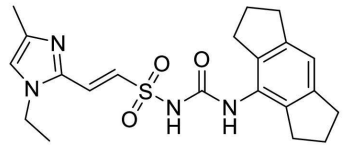
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.55 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 4H), 2.67-2.64 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 4H), 4.16 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 401.15 (100%) $(M+H)^+$; 423.15 (50%) $(M+Na)^+$.

【０１４１】

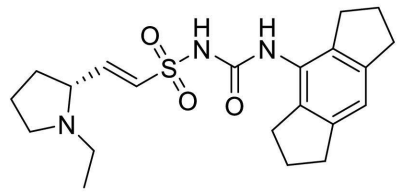
(実施例6)

(E)-2-(1-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテンスルホンアミド

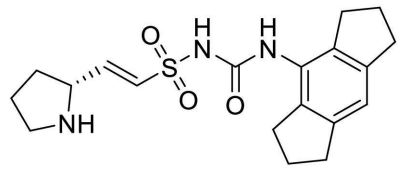
【０１４２】
【化１３】



【０１４３】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 415.18 (100%) $(M+H)^+$.
【０１４４】
(実施例7)
(R,E)-2-(1-エチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-エタンスルホンアミド
【０１４５】
【化１４】

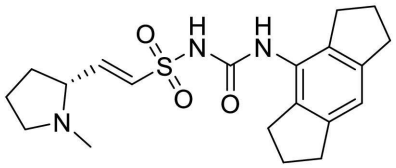


【０１４６】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, J =14.8Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.80 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.20 (100%) $(M+H)^+$.
【０１４７】
(実施例8)
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド
【０１４８】
【化１５】

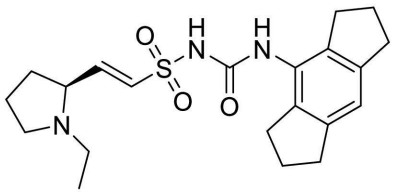


【０１４９】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.71 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 7.2 Hz, J = 15.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.14 - 2.07 (m, 4H), 2.03 - 1.80 (m, 6H), 1.70 - 1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z (%) = 376.10 (100%) $(M+H)^+$, 374.05 (100%) (M-1).
【０１５０】

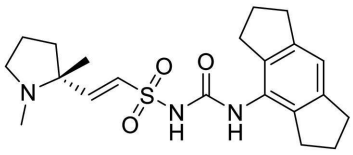
(実施例9)
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド
【０１５１】
【化１６】



【０１５２】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.53 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.6 Hz, J = 15.2 Hz, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 5H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 1H); MS (ESI): m/z (%) = 390.17 (100%) $(M+H)^+$, 388.07 (30%) (M-1).
【０１５３】
(実施例10)
(S,E)-2-(1-エチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-エタンスルホンアミド
【０１５４】
【化１７】



【０１５５】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, J =14.8Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.80 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.20 (100%) $(M+H)^+$.
【０１５６】
(実施例11)
(R,E)-2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンアミド
【０１５７】
【化１８】



【０１５８】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (d, J

= 15.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 5H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), MS (ESI): m/z (%) = 404.16 (100%) $(M+H)^+$.

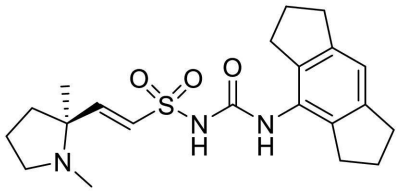
【0159】

(実施例12)

(S,E)-2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンアミド

【0160】

【化19】



【0161】

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ =8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J= 15.2 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H) , 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 4H) , 2.20 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.25 (100%) (M+1).

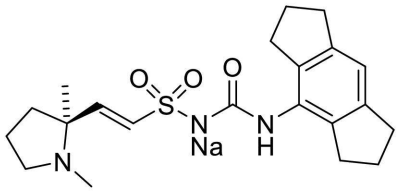
【0162】

(実施例13)

ナトリウム(S,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド

【0163】

【化20】



【0164】

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ =7.33 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J= 16 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 4H) , 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H) , 2.62 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.60 (m, 3H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.20 (100%) (M+1).

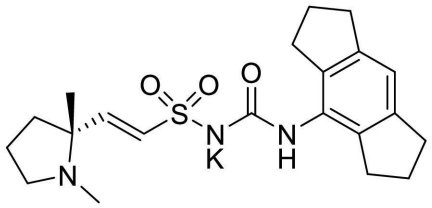
【0165】

(実施例14)

カリウム(R,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド

【0166】

【化２１】



【０１６７】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 5H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H), 1.75 - 1.70 (m, 3H), 1.62 - 1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.21 (100%) $(M-K)^+$.

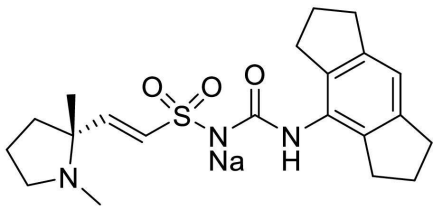
【０１６８】

(実施例15)

ナトリウム(R,E)-((2-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)ビニル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド

【０１６９】

【化２２】



【０１７０】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.36 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 5H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H), 1.74 - 1.68 (m, 3H), 1.62 - 1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.17 (100%) $(M-Na)^+$.

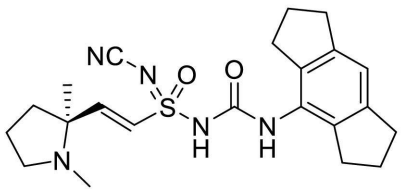
【０１７１】

(実施例16)

(E)-N'-シアノ-2-((S)-1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンイミドアミド

【０１７２】

【化２３】



【０１７３】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 7H), 2.10 -

1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 5H), 1.53 - 1.36 (m, 3H); ESI-Q-TOF-MS: m/z [M-HCl+H]$^+$ [C22H30N5O2S]$^+$の計算値: 428.2120; 実測値: 428.2052

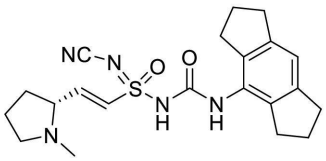
【０１７４】

(実施例17)

(E)-N'-シアノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンイミドアミド

【０１７５】

【化２４】



【０１７６】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.62 - 3.61 (m, 1H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 7H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2. 1 - 1.88 (m, 7H); MS (TOF): m/z (%) = 414.1897 (100%) (M+H)$^+$, 412.1765 (100%) (M-1)$^-$.

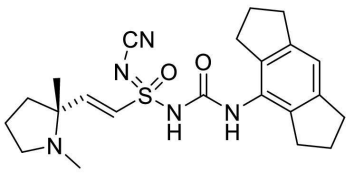
【０１７７】

(実施例18)

(E)-N'-シアノ-2-((R)-1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)エテン-1-スルホンイミドアミド

【０１７８】

【化２５】



【０１７９】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 - 6.51 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 5H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 5H), 2.62 (br s, 3H), 1.99 - 1.90 (br s, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 6H), 1.48 - 1.46 (m, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 428.2097 (100%) (M+H)$^+$, 426.1941 (60%) (M-1)$^-$.

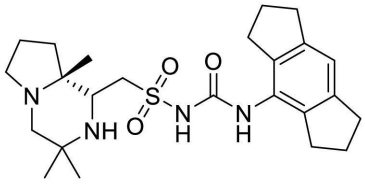
【０１８０】

(実施例19)

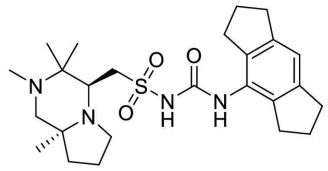
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-トリメチルオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル)メタンスルホンアミド

【０１８１】

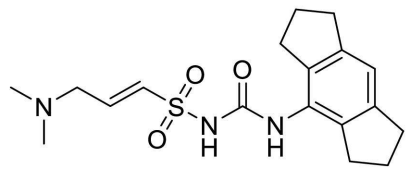
【化２６】



【０１８２】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 5H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.77 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.73 - 2.67 (m, 4H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 4H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 461.2537 (100%) (M+H)$^+$.
【０１８３】
(実施例20)
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-テトラメチルオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メタンスルホンアミド
【０１８４】
【化２７】

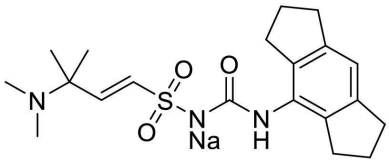


【０１８５】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.36 - 2.33 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.76- 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 3H), 1.01 - 1.04 (m, 6H), 0.86 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 475.2709 (100%) (M+H)$^+$,473.2593 (20%) (M-1).
【０１８６】
(実施例21)
(E)-3-(ジメチルアミノ)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)プロパ-1-エン-1-スルホンアミド
【０１８７】
【化２８】



【０１８８】
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.22 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 3.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 4H); MS (ESI): m/z (%) = 364.1513 (100%) (M+H)$^+$.
【０１８９】
(実施例22)
ナトリウム(E)-((3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタ-1-エン-1-イル)スルホニル)((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)アミド
【０１９０】

【化２９】



【０１９１】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.36 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 4H), 1.06 (s, 6H); MS (TOF): m/z (%) = 392.1987 (100%) $(M+H)^+$,390.1841 (20%) (M-1).

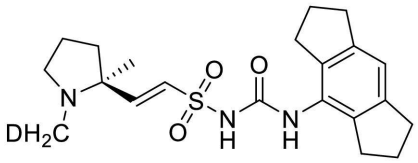
【０１９２】

(実施例23)

(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(2-メチル-1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド

【０１９３】

【化３０】



【０１９４】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.95 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ESI-Q-TOF-MS: m/z 405.2268 (100%) $[M+H]^+$, 403.1901 (100%) $[M-H]^-$.

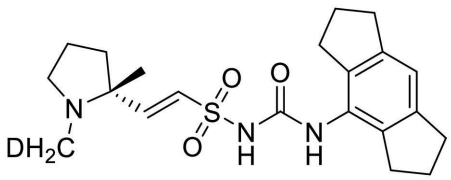
【０１９５】

(実施例24)

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(2-メチル-1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド

【０１９６】

【化３１】



【０１９７】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.95 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), ESI-Q-TOF-MS: m/z 405.2104 (100%) $[M+H]^+$, 403.1915 (100%) $[M-H]^-$.

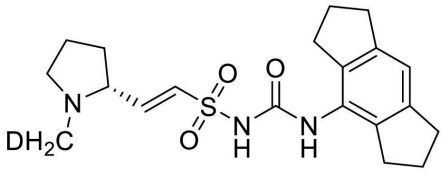
【０１９８】

(実施例25)

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-(メチル-d)ピロリジン-2-イル)エテン-1-スルホンアミド

【０１９９】

【化３２】



【０２００】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.5 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 15.2 Hz, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), ESI-Q-TOF-MS: m/z 391.1956 (100%) $[M+H]^+$, 389.1756 (100%) $[M-H]^-$.

【０２０１】

健康なボランティアにおける及びCAPS突然変異に対する効力を評価するためのインビトロ研究:

強力なNLRP3インフラマソーム阻害剤である化合物11は、活性化されたTHP-1細胞、hPBMC(ヒト末梢血単核細胞)、及びLPS(リポ多糖類)及びATP(アデノシン三リン酸)で処理された全血からIL-1β及びIL-18分泌をブロックする。全血アッセイのために、倫理委員会によって承認されたプロトコールに従って、ヒト末梢静脈血液を健康なボランティアから採取した。全血を96ウェルプレート中に分配し、LPS(500ng/mL)で4時間の間プライミングした。異なる濃度の化合物11を無血清培地の存在下で添加した。NLRP3インフラマソームをATP(5mM)で1時間の間誘発した。上澄みを1時間の終わりに回収し、ELISA方法を使用して放出IL-1βについてアッセイした。サイトカインレベルにおける阻害をプロットし、半最大阻害濃度を誘導した。

【０２０２】

【表１】

Table 1: 健康なボランティアからの**PBMC**における**NLRP3**媒介**IL-1**β放出に対する化合物**11**の半最大阻害濃度

全血アッセイ(正常ボランティア)	IC_{50} (nM)平均± SD*
化合物11	186 ± 32

*3人の健康なボランティアからの平均データ

【０２０３】

エクスビボ薬力学評価

エクスビボ薬力学評価において、投薬した後に特定の間隔で、血液を抜き取り、LPS及びATPを使用して、NLRP3を誘発した。SAD及びMAD研究において試験された全ての用量で、IL-1β分泌の阻害が90%を超えて観察された。400ng/mL未満で、ED_{90}が達成された。

【０２０４】

CAPS条件における化合物11の効力を検査するため、最初に、異なるCAPS突然変異に対する化合物11の効力を試験した。単球を含有するヒトPBMCは、正常のボランティアにおいてLPS及びATPで、又はCAPS患者ボランティアにおいてLPSのみで誘発されると

、NLRP3を発現する。勾配方法を使用して、ヒト末梢血単核細胞(hPBMC)をボランティアから単離した。hPBMCを完全増殖培地中に懸濁させ、終夜平板培養した後、LPS及び/又はATPで活性化した。それぞれの刺激物及び化合物11での後続の処置で活性化された正常のボランティア及びCAPS患者PBMCに対する化合物11について、半最大阻害濃度を誘導した。化合物11は、健康なボランティアから単離されたPBMCにおいて3.0～6.0nMのIC_{50}を示した。5つの異なるCAPS患者ボランティアPBMCにおいて試験された場合、化合物11は、2.2nMから31.3nMの間の効力を示した。興味深いことに、化合物11の効力は、効力が突然変異の同様のファミリーにおいてより低かった競合分子、MCC950の公表報告書よりも優位であった。A439V突然変異において直接比較すると、化合物11は15.1nM及び31.3nMであったが、MCC950はIC_{50}≧100nMを示した。(Wellcome Open Research 2020、5:247)

【0205】

【表2】

Table 2: 健康な及びCAPSボランティアからのPBMCにおけるNLRP3媒介IL-1β放出に対する化合物11の半最大阻害濃度

化合物11	健康なボランティア	CAPS患者ボランティア				
NLRP3突然変異	WT(野生型)	A441V	E692K	A439V	A441V	A439V
IC_{50}	3.0-6.0 nM*	2.7 nM	2.2nM	15.1nM	30.3nM	31.3nM

*正常のボランティアからのPBMC(NLRP3 WT)を10ngのLPS及び5mMのATPでチャレンジすることで、インフラマソーム複合体を活性化し、分泌されたIL-1βを測定した。CAPS患者ボランティアからのPBMC(NLRP3変異体)を100ngのLPSでチャレンジすることで、インフラマソーム複合体を活性化し、分泌されたIL-1βを測定した。

【0206】

フェーズ1単回漸増用量臨床研究において、化合物11は、健康なボランティアの血漿レベルにおける用量依存的調節を用いる良好な薬物動態プロファイルを示した。複数漸増BID研究においても、化合物11は、用量依存的に定常状態レベルを達成した。

【0207】

結論として、化合物11は、NLRP3媒介IL-1β阻害前臨床研究及び野生型NLRP3を有するヒト健康患者に関与する研究においてnMの効力を示しており、その上、臨床における完全な移行を示した。興味深いことに、それは、NLRP3の定義されている機能獲得型突然変異を有する証明されたCAPS患者におけるNLRP3媒介IL-1β阻害において同等に強力であることが分かった。

【0208】

健康な成人のヒト対象における化合物11の効力:

プロトコールタイトル:フェーズ1、健康な成人のヒト対象における安全性、耐容性、薬物動態及び薬力学を調査するための、経口経路を介して投与される化合物11の前向き研究。

【0209】

目的:
一次目的:
・健康な対象に投与される化合物11の安全性及び耐容性を評価するため。
二次目的:
・健康な対象に対する単回経口用量として投与される場合の化合物11の薬物動態を特徴付けるため。
・健康な対象における化合物11の薬力学的特性を評価するため。
探索:
・血漿及び尿における化合物11の独特の代謝物をプロファイリングし、同定/定量化するため。
・健康な対象における化合物11の任意の他の薬力学的特性を評価するため。
【０２１０】
安全性についての基準:
・体温、血圧、呼吸速度、SpO_2及び橈骨動脈脈拍のようなバイタルサイの記録。
・一般検査及び全身検査(心臓血管系(CVS)、呼吸系(RS)、胃腸管系(GI)、中枢神経系(CNS))を含む臨床検査
・ECG評価
・臨床実験室試験(すなわち血液学、血清生化学、検尿、及び血清学)
・登録されている全ての対象について有害事象(AE)の頻度及び重症度が記録される。全てのAEは、
因果律
重症度
重篤度
を使用して分類される。
【０２１１】
方法論:
それは、健康な対象への化合物11の単回経口用量投与に続いて安全性、耐容性、薬物動態(PK)及び薬力学(PD)を評価するように設計された非盲検研究である。
【０２１２】
この研究において、6人の対象を含有する各コホートは、化合物11の単回経口用量を漸増方式で与えられる。最初に、18人の対象の最大3つのコホート(25mg、50mg及び100mg用量を含む)が登録され、投薬される。3つのコホートの完了後に中間分析がなされ、Central Licensing Authorityに提出される。
・処置の持続期間:単一用量
・対象は、健康であり、18歳から55歳まで(両端を含む)の年齢であり、50kgから100kg(両端を含む)の体重で18.5kgから30.0kg/m2(両端を含む)の間の肥満度指数を有し、スクリーニング及びチェックイン時に正常のQTc間隔[QTcF≦450ms]を有し、トライアル手順に従うことに同意し、高度に有効な避妊を実践する意思があったならば、研究に含まれるのに適格であった。
・対象は、過去3カ月以内の全身的障害/疾患の履歴又は存在;臨床的に著しい過敏症、不耐性、又はアレルギーの履歴; 14日以内のCOVID-19感染の履歴又は14日以内の、確認された活動的なCOVID-19陽性患者との接触;又はチェックイン5日以内の陽性COVID-19試験; 140mmHg超若しくは100mmHg未満の収縮期血圧又は90mmHg超若しくは60mmHg未満の拡張期血圧; 55/分未満若しくは100/分超の脈拍数及びプロトコールに定義されている通りの他の除外基準を有していたならば、研究から除外された。
・こうした対象は、この研究に参加するように招待される。
・安全性及び効力についての評価は、活動図表の通りになされる。
【０２１３】
処置アームにおける対象の人数:合計18人の対象、すなわち、各コホートS1(25mg)、コホートS2(50mg)及びコホートS3(100mg)において06人の対象が登録された。合計

18人の対象が登録され、化合物カプセル剤を投薬された。合計17人の対象が研究を完了した。

【０２１４】

処置の持続期間:対象は、28日のスクリーニング期間内に登録され、単一用量の化合物11カプセル剤を経口的に受け、投薬後最大48時間の間追跡された。

【０２１５】

結果-

18人の登録された対象のうち、17人の対象が研究を完了した。全ての18人の対象は、アジア人、男性対象であった。全体的に、この研究に関して、平均(範囲)年齢は37歳(23歳から47歳)であり、BMIは23.51kg/m2(19.71kgから28.01kg/m2)であった。経口経路を介して投与された化合物は、健康な対象において100mgの単一用量まで、安全であると共に良好な耐容性を示すことが見出された。有害事象のために研究を中断される対象はいなかった。

【０２１６】

薬物動態学的及び薬物動態学的結果

薬物動態学的結果

別々に検証されたLC-MS/MSアッセイを使用して、血漿及び尿試料を化合物の推測のために分析した。濃度-時間データを薬物動態学的パラメータの評価に供した。

【０２１７】

コホートS1(25mg用量)

合計06人の健康な男性対象が、25mg用量の化合物11を受けた。

【０２１８】

注:コホートS1において01人の対象が彼の同意を取り下げ、研究を中断した。それゆえに、この対象を薬物動態学的判定に関して使用しなかった。

【０２１９】

薬物動態学的評価は、薬物が経口投与でよく吸収されたことを示し、最大血漿濃度に達するための時間中央値、Tmax中央値は、1.500時間であり、0.500時間から2.000時間を範囲とした。平均排出半減期は、6.526±0.67時間であった。平均Cmax及びAUC0-tは、それぞれ3.393±0.72μg/mL及び26.967±0.39時間*μg/mLであった。平均血漿クリアランスは0.922±0.01L/時間であり、分布の平均体積は8681.147±929.14mLであった。未変化化合物の平均累積百分率尿回収は、93.26%であった。

【０２２０】

コホートS2(50mg用量)

合計06人の健康な雄性対象が、50mg用量の化合物11を受けた。

【０２２１】

薬物動態学的評価は、薬物が経口投与でよく吸収されたことを示し、最大血漿濃度に達するための時間中央値、Tmax中央値は1.000時間であり、0.500時間から2.000時間を範囲とした。平均排出半減期は、5.818±0.47時間であった。平均Cmax及びAUC0-tは、それぞれ5.724±0.52μg/mL及び40.838±7.20時間*μg/mLであった。平均血漿クリアランスは、1.238±0.22L/時間であり、分布の平均体積は、10285.52±1174.32mLであった。未変化化合物の平均累積百分率尿回収は、69.09%であった。

【０２２２】

コホートS3(100mg用量)

合計06人の健康な男性対象が、100mg用量の化合物11を受けた。

【０２２３】

薬物動態学的評価は、薬物が経口投与でよく吸収されたことを示し、最大血漿濃度に達するための時間中央値、Tmax中央値は、1.000時間であり、0.500時間から1.500時間を範囲とした。平均排出半減期は、6.275±0.65時間であった。平均Cmax及びAUC0-tは、それぞれ11.489±1.01μg/mL及び92.302±14.90時間*μg/mLであった。平均血漿クリアランスは、1.099±0.15L/時間であり、分布の平均体積は、9847.5

76±825.72mLであった。未変化化合物の平均累積百分率尿回収は、76.63%であった。

【0224】

全体的に、化合物11は、1.0時間から1.5時間で達成された最大濃度と共に、胃腸管からの急速な経口吸収を呈した。化合物11の曝露における用量関連の増加(Cmax & AUC)は、25mgから100mg用量で観察された。平均排出半減期は、全ての3つの用量にわたって約6.0～6.5時間であった。尿において回収された未変化化合物11の大部分は、腎臓が化合物排泄の一次経路であることを示唆する。

【0225】

薬力学的結果

投薬前、3時間、6時間、12時間及び24時間に単離された血液を、エクスビボにてLPS及びATPで活性化し、分泌されたIL-1β及びIL18を、処置されたLPS/ATP及び未処置全血において測定した。

【0226】

補正されたIL-1β全血濃度の記述統計(n、平均、標準偏差)を、処置及び時間点によって要約した。BLQのレベルを0に設定した。補正されたIL-1β全血濃度を以下のように誘導した:(処置試料におけるIL-1β濃度-未処置試料におけるIL-1β濃度)。

【0227】

IL-1β阻害の百分率は、は、以下のように算出される:[(投薬前での処置濃度-投薬前での未処置濃度)-(Rx時間点での処置濃度-Rx時間点での未処置濃度)]/(投薬前での処置濃度-投薬前での未処置濃度)*100%。

【0228】

全ての17人の対象は、化合物11の投与後にIL-1βの90%超の阻害を示した。25mg、50mg及び100mgの単一用量、化合物11は、それぞれ投薬後6時間、12時間及び24時間までに90%を超えるエクスビボIL-1β阻害を示した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/056329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61P31/18,C07D205/04,C07C311/00 Version=2022.01

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)

A61K, C07C, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)

PatSeer, IPO Internal Database

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2020148619A1 (CADILA HEALTHCARE LTD) 23 JULY 2020 (23-07-2020) see, abstract, claims 1, 7, 8, 10-11, examples 56, 111	7-13, 19-33

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
31-10-2022	31-10-2022
Name and mailing address of the ISA/ Indian Patent Office Plot No.32, Sector 14,Dwarka,New Delhi-110075 Facsimile No.	Authorized officer Kausik Bag Telephone No. +91-1125300200

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/056329

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-6, 14-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 1-6, 14-18 relates to [a method for treatment of the human, which does not require an international search by the International Searching Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and [Rule 39.1(iv)].

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2022/056329

Citation	Pub.Date	Family	Pub.Date
WO 2020148619 A1	23-07-2020	CA 3126467 A1	23-07-2020
		AU 2020210117 A1	05-08-2021
		CN 113474333 A	01-10-2021
		EP 3911631 A1	24-11-2021
		US 2022169605 A1	02-06-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K	*47/40 (2006.01)*	A61K	47/40	
A61K	*47/32 (2006.01)*	A61K	47/32	
A61K	*47/16 (2006.01)*	A61K	47/16	
A61K	*47/38 (2006.01)*	A61K	47/38	
A61K	*47/36 (2006.01)*	A61K	47/36	
A61K	*47/44 (2017.01)*	A61K	47/44	
A61K	*47/14 (2017.01)*	A61K	47/14	
A61K	*47/12 (2006.01)*	A61K	47/12	
A61K	*31/381(2006.01)*	A61K	31/381	
A61K	*31/341(2006.01)*	A61K	31/341	
A61K	*31/426(2006.01)*	A61K	31/426	
A61K	*31/4164(2006.01)*	A61K	31/4164	
A61K	*31/40 (2006.01)*	A61K	31/40	
A61K	*31/4985(2006.01)*	A61K	31/4985	
A61P	*29/00 (2006.01)*	A61P	43/00	
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61P	29/00	
		A61K	45/00	

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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　阿部 達彦

(72)発明者　サミール・アガルワル
インド・グジャラート・３８２４８１・ガンジーナガー・アフマダーバード・エヌアール・バイッシュノデビ・サークル・コラージ・（ガンジーナガー）・サーベイ・ナンバー・５３６・ザイダス・コーポレート・パーク・スキーム・ナンバー・６３・ザイダス・ライフサイエンシーズ・リミテッド

(72)発明者　デヴェン・ヴイ・パーマー
インド・グジャラート・３８２４８１・ガンジーナガー・アフマダーバード・エヌアール・バイッシュノデビ・サークル・コラージ・（ガンジーナガー）・サーベイ・ナンバー・５３６・ザイダス・コーポレート・パーク・スキーム・ナンバー・６３・ザイダス・ライフサイエンシーズ・リミテッド

(72)発明者　ビヌ・フィリップ
インド・グジャラート・３８２４８１・ガンジーナガー・アフマダーバード・エヌアール・バイッシュノデビ・サークル・コラージ・（ガンジーナガー）・サーベイ・ナンバー・５３６・ザイダス・コーポレート・パーク・スキーム・ナンバー・６３・ザイダス・ライフサイエンシーズ・リミテッド

(72)発明者　ラジヴ・シャルマ
インド・グジャラート・３８２４８１・ガンジーナガー・アフマダーバード・エヌアール・バイッシュノデビ・サークル・コラージ・（ガンジーナガー）・サーベイ・ナンバー・５３６・ザイダス・コーポレート・パーク・スキーム・ナンバー・６３・ザイダス・ライフサイエンシーズ・リミテッド

(72)発明者　ムクル・ジャイン
インド・グジャラート・３８２４８１・ガンジーナガー・アフマダーバード・エヌアール・バイッシュノデビ・サークル・コラージ・（ガンジーナガー）・サーベイ・ナンバー・５３６・ザイダス・コーポレート・パーク・スキーム・ナンバー・６３・ザイダス・ライフサイエンシーズ・リミテッド

(72)発明者　アブヒジット・チャタージー

インド・グジャラート・３８２４８１・ガンジーナガー・アフマダーバード・エヌアール・バイッシュノデビ・サークル・コラージ・（ガンジーナガー）・サーベイ・ナンバー・５３６・ザイダス・コーポレート・パーク・スキーム・ナンバー・６３・ザイダス・ライフサイエンシーズ・リミテッド

Ｆターム（参考） 4C076 BB01 CC04 DD23 DD25 DD27 DD28 DD41 DD46 DD54 DD67
EE10 EE23 EE30 EE31 EE38 EE39 EE53
4C084 AA19 MA02 NA14 ZB11 ZC51 ZC751
4C086 AA01 AA02 BA03 BB02 BC07 BC38 BC82 CB05 DA21 GA16
MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA52 MA55 NA14 ZB11 ZC51 ZC75