

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和6年2月26日(2024.2.26)

【特許番号】特許第7003143号(P7003143)

【登録日】令和4年1月5日(2022.1.5)

【特許公報発行日】令和4年1月20日(2022.1.20)

【年通号数】登録公報(特許)2022-008

【出願番号】特願2019-544636(P2019-544636)

【訂正要旨】特許請求の範囲の誤載により、下記のとおり全文を訂正する。

10

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 K 31/5355(2006.01)

A 6 1 K 31/541(2006.01)

A 6 1 K 31/496(2006.01)

20

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 0 5 C

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/5355

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/496

30

【記】別紙のとおり

40

50

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7003143号

(P7003143)

(45)発行日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(24)登録日 令和4年1月5日(2022.1.5)

(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

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P

35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P

35/02

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K

45/00

請求項の数 21 (全176頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-544636(P2019-544636)

(86)(22)出願日 平成30年2月16日(2018.2.16)

(65)公表番号 特表2020-508302(P2020-508302  
A)

(43)公表日 令和2年3月19日(2020.3.19)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/018484

(87)国際公開番号 WO2018/152396

(87)国際公開日 平成30年8月23日(2018.8.23)

審査請求日 令和2年8月20日(2020.8.20)

(31)優先権主張番号 62/460,677

(32)優先日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/490,881

(32)優先日 平成29年4月27日(2017.4.27)

最終頁に続く

(73)特許権者 518070179

イネイト・テューマー・イミュニティ・  
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 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

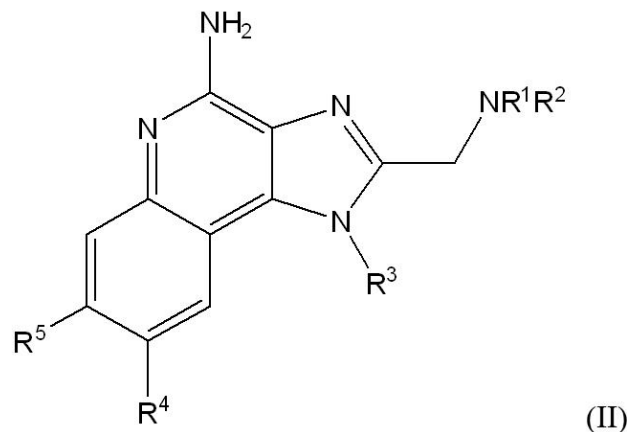
(54)【発明の名称】 NLRP3修飾因子としての置換されたイミダゾキノリン類

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)：

【化1】



[式中、

R<sup>1</sup>は、非置換C<sub>1-6</sub>アルキル、またはC(=O)R<sup>a</sup>であり；R<sup>2</sup>は、Hまたは非置換C<sub>1-6</sub>アルキルであり；R<sup>3</sup>は、H、非置換C<sub>1-2</sub>アルキル、またはX-R<sup>8</sup>であり、ここでXは、非分枝C<sub>2</sub>

- 6 アルキレンであり、 $R^8$ は、 $\text{CO}_2 R^a$ または  $-\text{CONR}^c R^d$  であり；

$R^4$ は、Hまたはハロであり；

$R^5$ は、

(i) - ( $C_0 - 3$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、該シクロアルキルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(ii) - ( $C_0 - 3$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して  $N(R^e)$ 、O および S から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4 個の  $R^f$  で置換されていてもよい；

(iii) - ( $C_0 - 3$  アルキレン) - ( $C_6 - C_{10}$  アリール)、これは 1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい；または

(iv) - ( $C_0 - 3$  アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、N、NH、O および S から各々独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよい；

$R^a$ は、独立して：

(i) 1 ~ 2 個の  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；または

(ii) - ( $C_0 - 3$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 2 個の  $R^f$  で置換されていてもよい；

各  $R^c$  および  $R^d$  は、独立して、H または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^e$  は、独立して、H または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^f$  は、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、-OH、F、Cl、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、シアノまたはフェニル(1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)であり；

各  $R^g$  は、独立して、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシまたは  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり；および

各  $R^h$  は、独立して、-OH、F、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシまたはシアノである]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

$R^2$  が、Hまたは非置換  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^3$  が、H、非置換  $C_{1-2}$  アルキルまたは  $X - R^8$  であり、ここで X は非分枝  $C_{2-4}$  アルキレンであり、かつ  $R^8$  は  $\text{CO}_2 R^a$  または  $-\text{CONR}^c R^d$  であり；

$R^5$  が、

(i) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

(ii) 1 ~ 3 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよいフェニル；または

(iii) ヘテロアリール(5 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、N、NH、O および S から各々独立して選択され、該ヘテロアリールは、1 ~ 3 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよく；および

$R^a$  が、OHで所望により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルである、

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 3】

$R^2$  が、H、 $\text{CH}_3$  または  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり；

$R^3$  が、H、 $\text{CH}_3$  または  $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$  であり；

$R^5$  が、 $\text{CH}_3$ 、シクロペンチル、シクロペンテニル、フェニル、ピラゾール-1-イルまたはピラゾール-3-イルであり；および

$R^a$  が、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、シクロプロピルまたはチアゾリルである、

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 4】

10

20

30

40

50

$R^2$  が、H、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；  
 $R^3$  が、H または  $CH_3$  であり；  
 $R^5$  が、 $CH_3$ 、シクロペンチル、シクロペンテニル、フェニル、ピラゾール - 1 - イルまたはピラゾール - 3 - イルであり；および  
 $R^a$  が、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$  またはシクロプロピルである、  
 請求項 1 ~ 3 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。

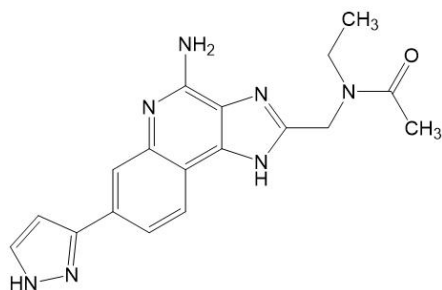
## 【請求項 5】

$R^1$  が、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$  または  $C(=O)R^a$  であり；  
 $R^2$  が、H、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；  
 $R^3$  が、H であり；  
 $R^5$  が、シクロペンチル、シクロペンテニル、フェニル、ピラゾール - 1 - イルまたはピラゾール - 3 - イルであり；および  
 $R^a$  が、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$  またはシクロプロピルである、  
 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。

## 【請求項 6】

化合物が

## 【化 2】

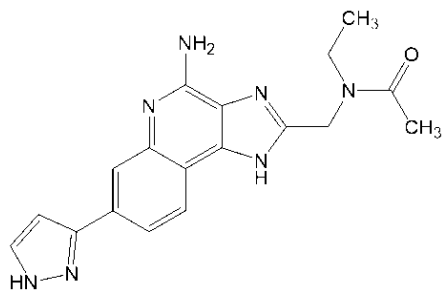


である請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 7】

化合物が

## 【化 3】



である請求項 1 の化合物。

## 【請求項 8】

化合物が

10

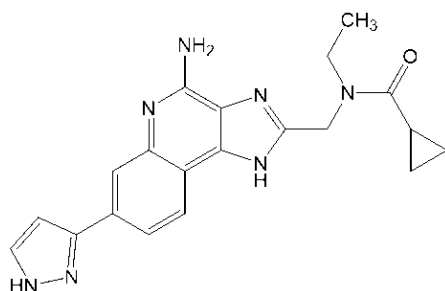
20

30

40

50

## 【化 4】



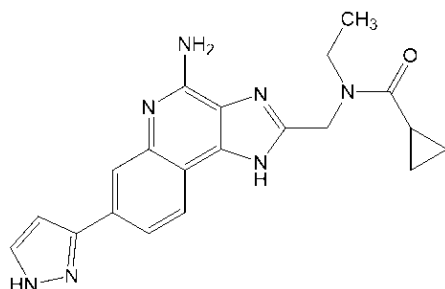
10

である請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 9】

化合物が

## 【化 5】



20

である請求項 1 の化合物。

## 【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 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、ならびに 1 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 11】

医薬として使用するための、請求項 1 ～ 9 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、医薬組成物。

30

## 【請求項 12】

癌を治療に使用するための、請求項 1 ～ 9 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、医薬組成物。

## 【請求項 13】

癌が、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、奇形ノラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、大腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭癌、胆管癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼癌、卵管癌、胆嚢癌、胃腸カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝癌、下咽頭癌、脾臓癌、腎臓癌、喉頭癌、慢性骨髄性白血病、唇および口腔癌、肺癌、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、口腔癌、口唇癌、骨肉腫、卵巣癌、陰茎癌、咽頭癌、前立腺癌、直腸癌、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、精巣癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、陰癌および外陰癌から選択される、請求項 1、2 に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 14】

癌が難治性癌である、請求項 1、2 または請求項 1、3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

癌が、乳癌、大腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、脾臓癌および前立腺癌から選択される、請求項 1、2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

50

医薬組成物が、1以上の別の癌療法と組合せて投与される、請求項1.2～1.5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

1以上の別の癌治療が、手術、放射線療法、化学療法、毒素治療、免疫治療、凍結療法または遺伝子治療、あるいはその組み合わせを含む、請求項1.6に記載の医薬組成物。

【請求項18】

別の癌治療が、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、クロランブシル、イホスファミド、オキサリプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、タキソール、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドリン酸塩、テニポシド、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、バルルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、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、ニルタミド、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリツマブ、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、セルトリズマブペゴル、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、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、オフアツムマブ、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、トラスツズマブ、インターロイキン-2、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73およびCXCR4-CXCL12から選択される1以上の薬剤を含む、請求項1.6に記載の医薬組成物。

10

20

【請求項19】

別の癌治療が、ウレルマブ、PF-05082566、MED16469、TRX518、バルリルマブ、CP-870893、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、MED14736、アベルマブ、PDR001、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、およびMNRP1685Aから選択される1以上の薬剤を含む、請求項1.6に記載の医薬組成物。

30

【請求項20】

別の癌治療が、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、およびアベルマブから選択される1以上の薬剤を含む、請求項1.6に記載の医薬組成物。

【請求項21】

化合物が、腫瘍内投与または全身投与される、請求項1.1～1.9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2017年2月17日に提出した米国仮出願番号第62/460,677号および2017年4月27日に提出した米国仮出願番号第62/490,881号の利益を求めるもので、この各出願は出典明示により本明細書に組み込まれる。

## 【背景技術】

## 【0002】

(技術分野)

本願は、例えば、NLRP3活性の低下(例えば、抑圧性または障害性NLRP3シグナル伝達を増加する症状、疾患または障害)が、対象(例えば、ヒト)における、症状、疾患または障害(例えば、少ないT細胞浸潤を示す癌)の病変および/または症候および/または進行および/または治療難治性症状に関連している症状、疾患または障害(ここで、NLRP3シグナル伝達経路活性の増加が自然免疫活性における欠損を修正し得る)を治療するために有用な、NLRP3を調節する(例えば、アゴナイズまたは部分的にアゴナイズする)化学物質群[前記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/または共結晶物および/または薬剤の組み合わせ]を特徴とする。本願は、組成物ならびに組成物を使用および製造するその他の方法も特徴とする。

## 【0003】

ヌクレオチド-結合オリゴマー化ドメイン様受容体(“NLR”)は、病原体関連分子型(“PAMP”)および内因性分子を検出するイントラセラー受容体ファミリーを包含する(例えば、Ting, J. P. Y. et al., “The NLR gene family: a standard nomenclature,” *Immunity*, vol. 28, no. 3, pp. 285-287, 2008を参照されたい)。

## 【0004】

NLRPとは、ピリンドメインを包含しており、かつタンパク質群、例えばNLRP1、NLRP3、NLRP4、NLRP6、NLRP7およびNLRP12などにより構成されているNLRのサブファミリーを示す。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CARDドメイン含有アポトーシス関連スペックタンパク質(ASC)およびプロカパーゼ-1ファミリーを包含する(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1つの前記インフラマソームは、NLRP3スキャホールド、ASCアダプターおよびカパーゼ-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 inflammatory is activated by urban particulate matter,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 129, no. 4, pp. 1116.e6-1125.e6, 2012を参照されたい)、その発現は、骨髄性細胞およびヒト気管支上皮細胞(Id.)内で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ると考えられている。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への、カパーゼ-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、様々な癌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) and Tse, B. W.-C. et al., *PLoS One*, 6(9):e24241 (2011)を参照されたい)。IL-18は、大腸癌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判っている(Ma, Z. et al., *Clin. Cancer Res.* (2016)DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655を参照され

10

20

30

40

50

たい)。

【 0 0 0 6 】

要約

本願は、例えば、N L R P 3 活性の低下(例えば、抑圧性または障害性 S T I N G シグナル伝達を増加する症状、疾患または障害)が、対象(例えば、ヒト)における、症状、疾患または障害(例えば、低い T 細胞浸潤を示す癌)の病変および/または症候および/または進行および/または治療難治性症状に関連している症状、疾患または障害(ここで、N L R P 3 シグナル伝達経路活性の増加が、自然免疫活性における欠損を修正し得る)を治療するために有用な、N L R P 3 を調節する(例えば、アゴナイズまたは部分的にアゴナイズする)化学物質群[化合物、前記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/または共結晶物および/または化合物の組み合わせ剤]を特徴とする。本願は、組成物ならびに組成物を使用および製造するその他の方法も特徴とする。

10

【 0 0 0 7 】

N L R P 3 の「アゴニスト」とは、タンパク質レベルで、N L R P 3 の活性を増大するように、N L R P 3 に、直接的に結合するか、または調節する(例えば、活性化、安定化、分布変化または別法により)化合物を包含する。

【 0 0 0 8 】

N L R P 3 の完全アゴニストよりも低い程度に N L R P 3 をアゴナイズする本明細書に記載した特定の化合物は、アッセイにおいてアンタゴニストならびにアゴニストとして機能し得る。これらの化合物は、N L R P 3 完全アゴニストにより N L R P 3 の活性化をアンタゴナイズする。この理由は、それらが N L R P 3 相互作用の全ての効果を防止するためである。しかし、この化合物は、化合物自体で、ある程度 N L R P 3 活性を活性化するが、通常、対応する N L R P 3 完全アゴニストの量よりも低い。このような化合物は、「N L R P 3 の部分アゴニスト」と呼ばれ得る。

20

【 0 0 0 9 】

ある実施態様において、本明細書に記載の化合物は、N L R P 3 のアゴニスト(例えば、完全アゴニスト)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、N L R P 3 の部分アゴニストである。

【 0 0 1 0 】

一般的に、受容体は、活性型(R a)および不活性型(R i)にて存在する。

30

受容体に影響を与える特定の化合物は、R a と R i の比率(R a / R i)を変えることができる。例えば、完全アゴニストは、R a / R i の比を増加させて、「最大」の飽和効果をもたらし得る。部分アゴニストは、その受容体に部分アゴニストが結合した場合に、完全アゴニスト(例えば、内因性アゴニスト)により誘起された応答よりも低い応答を提供する。従って、この部分アゴニストに対する R a / R i は、完全アゴニストの比率よりも低い。しかし、部分アゴニストの効力は、完全アゴニストの効力よりも高くても、または低くてもよい。

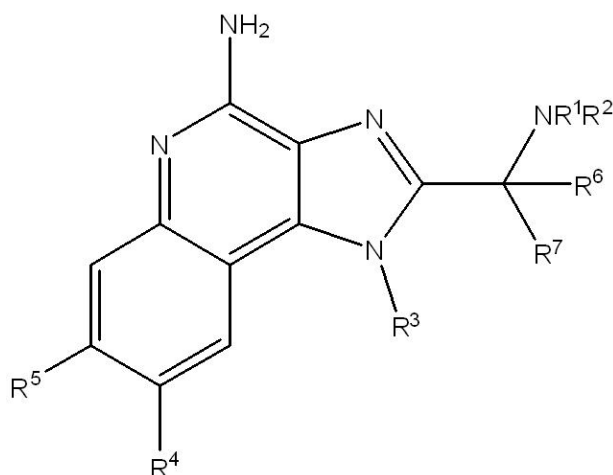
【 0 0 1 1 】

一局面において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩:

40



## 【化 1】



10

(I)

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、本明細書のいずれかに定義された通りである]を特徴とする。

## 【0012】

本明細書に具体的に記載の化学物質群(例えば、本明細書に一般的または具体的に記述した化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはそれらを含む組成物)と接触させることを特徴とする。好ましい実施態様において、NLRP3活性を調節するための方法は、アゴナイズすること、および部分的にアゴナイズすることである。特定の実施態様において、NLRP3活性を調節するための方法は、アゴナイズすることである。特定の実施態様において、NLRP3活性を調節するための方法は、部分的にアゴナイズすることである。方法には、インビトロ方法；例えば、NLRP3(例えば、THP-1細胞)を含んでいる1以上の細胞を含めた試料を、化学物質群と接触させることが含まれる。方法は、インビボの方法；例えば、化学物質群を、疾患[この疾患は、NLRP3シグナル伝達の増加が、疾患(例えば、難治性癌などの癌)の病変および/または症候および/または進行に關与する自然免疫活性における欠損を訂正し得る]を有する対象(例えば、ヒト)に投与することとも含み得る。

20

30

## 【0013】

ある実施態様において、本発明の化合物は、NLRP3活性の低下が(例えば、抑制または障害されたNLRP3シグナル伝達と関連のある症状、疾患または障害)、対象(例えば、ヒト)における症状、疾患または障害(例えば、癌)の病変および/または症状および/または進行に關与している症状、疾患または障害を治療するために有用である。

## 【0014】

癌は、それが癌の治療に反応しない(または耐性である)場合に難治性であり得ると言われる。難治性癌は、耐性癌として知られる。

## 【0015】

別の態様において、癌を治療する方法は、本明細書に記載の有効量の化学物質(例えば、本明細書において一般的または具体的に記載された化合物またはその医薬的に許容される塩または化合物を含有する組成物)を、かかる処置が必要な対象に投与することを包含する。ある実施態様において、癌は難治性癌であり得る。

40

## 【0016】

更なる局面において、NLRP3シグナル伝達の増加が、疾患の病変および/または症状および/または進行に關与する自然免疫活性における欠損を訂正し得る疾患の治療方法、かかる治療が必要な対象に、本明細書中に記載された有効量の化学物質(例えば、本明細書において一般的または具体的に記載された化合物またはその医薬的に許容される塩または該化合物を含有する組成物)を投与することを特徴とし包含する。

## 【0017】

50

別の態様において、治療方法は、病変および/または症状および/または疾患の進行に  
関与する疾患(この疾患は、NLRP3シグナル伝達経路の増加が自然免疫活性における欠  
損を修正し得る)を有する対象に、本明細書に記載した有効量の化学物質(例えば、本明細  
書において一般的または特異的に記載された化合物またはその医薬的に許容される塩、ま  
たはそれらを含む組成物)を投与することを包含することを特徴とする。

【0018】

更なる局面において、本明細書に記載した化学物質(例えば、本明細書において一般的ま  
たは特異的に記載された化合物またはその医薬的に許容される塩、またはそれらを含む  
組成物)を、対象に投与することを包含する治療方法、ここで該化学物質は、NLRP3  
のシグナル伝達の増加が、病変および/または症状および/または疾患の進行に関与し、  
これにより疾患を治療することにより自然免疫活性における欠損を正し得る疾患を治療  
するために有効な量が投与される。

10

【0019】

実施態様は、1以上の以下の態様を包含し得る。

【0020】

本明細書に記載の化学物質群は、1以上の別の癌の治療方法(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療法またはそれらの組み合わせ)  
; 例えば、1以上(例えば、2、3、4、5、6またはそれ以上)の追加の抗がん剤を投与  
することを含む癌の治療方法)と組み合わせて投与され得る。別の抗癌剤(化学療法剤)の非  
限定的な例は、アルキル化剤(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、クロランブシル、イホスファミドおよび/またはオキサリプラチン)  
; および代謝拮抗剤(例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン); テルベ  
ノイド(例えば、ピンカアルカロイドおよび/またはタキサン; 例えば、ピンクリスチン、  
ピンプラスチン、ピノレルピンおよび/またはピンデシントキソール、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および/  
またはII型トポイソメラーゼ; 例えば、カンプトテシン類、例えば、イリノテカンお  
よび/またはトポテカン; 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); 抗腫瘍性抗生物質(例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキ  
ソルピシン、ダウノルピシン、バルルピシン、イダルピシン、エビルピシン、プレオマイ  
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、黄体形成ホル  
モン放出ホルモンアゴニスト; 例えば、ロイプロリド(leuprolidine)、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、アトリツマブ、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、セルトリズマブペゴル、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、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、オフアツムマブ、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); 血管新生抑制剤; サイトカイン; 血栓剤; 成長阻  
害剤; 抗寄生虫剤; およびCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1  
、PD-1-PD-L2、T細胞イムノグロブリンおよびムチン3(TIM3またはHAV  
CR2)からなる群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、ガレクチン9-TIM3、フォ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-GIT  
R、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、  
CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、  
HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTL  
A-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、  
CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H

20

30

40

50

3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HLA2-TMIGD2、ブチロフィリン(BTNL2を含む)、シアル酸結合免疫グロブリン-タイプレクチン(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、フォスファチジルセリン、TIM3、フォ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。

10

#### 【0021】

対象は、癌を有し得る；例えば、前記対象とは、1以上の癌の治療を、受けてきた、および/または受けているおよび/または受ける予定があるものである。

#### 【0022】

癌の非限定的な例には、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、奇形ノラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、大腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭癌、胆管癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼癌、卵管癌、胆嚢癌、胃腸カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝癌、下咽頭癌、脾臓癌、腎臓癌、喉頭癌、慢性骨髄性白血病、唇および口腔癌、肺癌、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、口腔癌、口唇癌、骨肉腫、卵巣癌、陰茎癌、咽頭癌、前立腺癌、直腸癌、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、精巣癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、陰癌および外陰癌が挙げられる。

20

#### 【0023】

別の実施態様において、前記哺乳類は、癌または感染症を有すると同定される。代表的な前記感染症は、アシネトバクター感染、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、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、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、アライグマ回虫感染症、BKウイルス感染、黒色砂毛感染症、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、ボツリヌス菌、ブラジル出血熱、ブルセラ症、腺ベスト、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、蜂窩織炎、シャーガス病、軟性下疳症、水痘、チクングニア熱、クラミジア感染症、肺炎クラミジア感染症、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、サイクロスポラ感染症、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、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・ミオネクロシスによる食中毒、自由生活性アメーバ感染症、フソバクテリウム感染、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、鼠径部肉芽腫、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、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、ヒストプラスマ症、鉤虫感染症、ヒト-ボカウイルス感染、ヒトエーリキア症(E.ewingii感染症)、ヒト顆粒球アナプラズマ症、

30

40

50

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ウイルス、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、微孢子虫病、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、菌腫、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、糸状虫症、パラコクシジオイデス症、肺吸虫症、パスツレラ症、アタマジラミ寄生症、コロモジラミ寄生症、ケジラミ寄生症、骨盤内炎症性疾患、百日咳、ペスト、肺炎、急性灰白髄炎、ブレボテラ感染、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、回歸熱、呼吸器合抱体ウイルス感染、リノスポリジウム症、ライノウイルス感染、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、スボロトリコーシス、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、手掌黒色癬、足部白癬、爪白癬、癩風、トキソカラ症、トラコーマ症、トキソプラズマ症、旋毛虫症、トリコモナス症、鞭虫症、結核、野兎病、腸チフス熱、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、ウイルス肺炎、ウエストナイル熱、白色砂毛、エルシニア・シュードツベルクローシス感染症、エルシニア感染症、黄熱病および接合菌症を包含するが、これらに限定するものではない。

10

20

#### 【 0 0 2 4 】

本明細書に記載の化学物質群は、腫瘍内に投与され得る。

#### 【 0 0 2 5 】

化学物質群は、全身(経口、皮下、筋肉内、静脈内)に投与され得る。

#### 【 0 0 2 6 】

方法には、対象を同定することもさらに包含され得る。

#### 【 0 0 2 7 】

他の実施態様は、発明の詳細な説明に記載された内容および／または特許請求の範囲を包含する。

30

#### 【 0 0 2 8 】

#### 追加的定義

本明細書における開示内容の理解を促進するために、更なる用語の定義を下記に規定する。一般的には、本明細書における術語体系および有機化学、医化学および薬学における研究方法は、当分野において周知であり、かつ一般的に用いられている。別段の記載が無ければ、本明細書において使用される全ての技術および学術用語は、一般的には、本開示内容に属する当業者により通常理解されるものと同じ意味を有している。

#### 【 0 0 2 9 】

本明細書において使用されるとおり、用語「N L R P 3」は、後記に限定するものではないが、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、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／またはオルトログN L R P 3分子、アイソフォーム、前駆体、突然変異株、バリエント、誘導体、スプライスバリエント、アレル、異なる種およびそれらの活性なフラグメントを包含することを意味する。

40

#### 【 0 0 3 0 】

本明細書において使用されるとおり、製剤、組成物または成分に関して、用語「許容され得る」とは、治療される対象の一般的な健康状態に対して持続的に有害な効果を示さないことを意味する。

#### 【 0 0 3 1 】

50

「API」は、医薬活性成分を示す。

【0032】

本明細書において使用されるとおり、用語「有効量」または「治療上の有効量」とは、治療される疾患または症状の1以上の症候をある程度まで緩和する、投与される化学物質群(例えば、ミトコンドリア脱共役剤として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、ニクロサミドなどの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、ニクロサミドアナログなどの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)の十分な量を指す。その結果として、疾患の症候、症状または病因の低下および/または緩和、あるいはその他の目的とする生化学システムの変化が挙げられる。例えば、治療用途のための「有効量」とは、疾患の兆候における臨床学的に有意な低下をもたらすために必要な本明細書に開示した化合物を含む組成物の量である。いずれの個々のケースにおいても、適切な「有効」量は、任意の適切な技術、例えば用量漸増試験を用いて決定される。

10

【0033】

用語「賦形剤」または「医薬的に許容され得る賦形剤」は、医薬的に許容し得る物質、組成物またはビヒクル、例えば液体または固体の増量剤、希釈剤、担体、溶媒またはカプセル剤を意味する。一実施態様において、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合し、かつ過剰な毒性、炎症、アレルギー性応答、免疫原性または他の問題や合併症が無く、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触して使用するのに適切であり、合理的な利益/リスク比に見合うという意味において「医薬的に許容し得る」成分である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Excipients: (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)を参照されたい。

20

【0034】

用語「医薬的に許容される塩」とは、それが投与される生物に対して、顕著な刺激をもたらさず、また生物学的活性および化合物の特性を損なわない化合物の製剤をいう。ある例において、医薬的に許容される塩は、本明細書に記載した化合物を、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。幾つかの例において、医薬的に許容される塩は、本明細書に記載した酸性基を有する化合物を、塩基と反応させて、塩(例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、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、有機塩基の塩、例えばジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンおよびアミノ酸、例えばアルギニン、リシンなどの塩)を形成させることによるか、または予め決定された他の方法により得ることができる。薬理的に許容され得る塩は、医薬に使用され得る限り、特に限定されるものではない。本明細書に記載された化合物が塩基と共に形成する塩の例には、以下のものが挙げられる：無機塩基、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とのその塩；有機塩基、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とのその塩；塩基性アミノ酸、例えば、リシンおよびオルニチンとのその塩；およびアンモニウム塩。塩は酸付加塩であってもよく、具体的には、以下の酸：無機酸、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、例えば、蟻酸、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、例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸との酸付加塩を例示する。

30

40

【0035】

50

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載の化合物とその他の化学成分(本明細書においては「賦形剤」と総称される)、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤および/または増粘剤との混合物を指す。医薬組成物は、化合物を生物に投与することを容易にする。当分野において存在する化合物を投与する複数の技術は、次のものを含むが、これに限定されない：直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経口、眼、肺および局所投与。

【0036】

用語「対象」は、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が、これらに限定するものではない。用語「対象」および「患者」は、本明細書において、例えば、哺乳類対象、例えばヒトに関して、互換的に使用される。

10

【0037】

用語「治療する」、「治療すること」および「治療」は、疾患または障害を治療するという意味において、障害、疾患または症状、あるいは前記障害、疾患または症状に関連する1以上の症候；あるいは、疾患、障害または症状あるいはそれらの1以上の症候の進行、拡散または悪化を、緩和または消失させることを包含すると意味される。「癌の治療」とは、1以上の後記の効果をいう：(1)腫瘍増殖のある程度の阻害、例えば、(i)増殖のスローダウンおよび(ii)増殖の完全な停止；(2)腫瘍細胞数の低減；(3)腫瘍サイズの維持；(4)腫瘍サイズの低下；(5)阻害、例えば末梢組織への腫瘍細胞浸潤の(i)低下、(ii)スローダウンまたは(iii)完全な防止；(6)阻害、例えば転移の(i)低下、(ii)スローダウンまたは(iii)完全な防止；(7)抗腫瘍免疫応答の増強、これにより(i)腫瘍サイズの維持、(ii)腫瘍サイズの低下、(iii)腫瘍増殖の速度低下、(iv)浸潤の減少、速度低下または防止をもたらす得る、および/または(8)障害に関連がある1以上の兆候のある程度の重症度または数の緩和。

20

【0038】

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

【0039】

用語「アルキル」は、提示された炭素原子数を含有する直鎖または分岐鎖であり得る炭化水素鎖をいう。例えば、C<sub>1-10</sub>は、1~10個の(含み得る)炭素原子をその中に有し得ることを指す。非限定的な例には、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。

30

【0040】

用語「ハロアルキル」は、アルキル(ここで、1以上の水素原子は、独立して選択されるハロで置換されている)を指す。

【0041】

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

【0042】

用語「アルキレン」は、分岐鎖または直鎖の二価アルキル(例えば、-CH<sub>2</sub>-)を指す。

【0043】

用語「アルケニル」は、1以上の炭素-炭素の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指す。アルケニル基部分は、炭素原子の提示された数を含有する。例えば、C<sub>2-6</sub>は、この基が、その基内で2~6個の(含み得る)炭素原子を有し得ることを示す。

40

【0044】

用語「アルキニル」は、1以上の炭素-炭素の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指す。アルキニル基部分は、炭素原子の提示された数を含有する。例えば、C<sub>2-6</sub>とは、この基が、その基内で2~6個の(含み得る)炭素原子を有し得ることを示す。

【0045】

用語「アリール」は、6個の炭素の単環式、10個の炭素の二環式または14個の炭素の三環式の芳香環系を指し、ここで各環の0、1、2、3または4個の原子は、ある置換

50

基により置換されていてもよく、ここで単環式基を含む前記環は芳香族であって、かつ二環式または三環式基を含む縮合環の少なくとも1つは、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、ナフチルなどが挙げられる。

【0046】

用語「シクロアルキル」は、本明細書に使用されるとおり、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包含し、ここで前記シクロアルキル基は、所望により置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基は、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを包含するが、これらに限定するものではない。本明細書に使用されるとおり、用語「シクロアルキレン」は、二価のシクロアルキルをいう。

10

【0047】

用語「ヘテロアリール」は、単環式ならば1～3個のヘテロ原子を有し、二環式ならば1～6個のヘテロ原子を有し、または三環式ならば1～9個のヘテロ原子を有する芳香族性の5～8員単環式系、8～12員二環式系または11～14員三環式環系をいい、前記ヘテロ原子は、O、NまたはS(例えば、各々単環式、二環式または三環式であれば、炭素原子および1～3、1～6または1～9個のN、OまたはSのヘテロ原子を有する)から選択され、ここで各環の0、1、2、3または4個の原子は、置換基により置換されていてもよく、二環式または三環式基を含む縮合環の少なくとも1つは、芳香族である(しかし、芳香族は、ヘテロ原子を含有する環である必要はない、例えばテトラヒドロイソキノリニル)。ヘテロアリール基の例は、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、チアゾリルなども包含する。

20

【0048】

用語「ヘテロサイクリル」は、単環式ならば1～3個のヘテロ原子を有し、二環式ならば1～6個のヘテロ原子を有し、または三環式ならば1～9個のヘテロ原子を有する非芳香族性の5～8員単環式、8～12員二環式または11～14員三環式環系をいい、前記ヘテロ原子は、O、NまたはSから選択され(例えば、炭素原子と、各々単環式、二環式または三環式である場合にはN、OまたはSのなかで1～3個、1～6個または1～9個のヘテロ原子を有する)、ここで各環の0、1、2または3個の原子は、置換基により置換されていてもよい。ヘテロサイクリル基の例示には、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、二価のヘテロサイクリルをいう。

30

【0049】

さらに、本実施態様の化合物を構成する原子は、かかる原子の全ての同位体形態を包含することが意図される。本明細書において使用される同位体は、同一原子数を有するが、異なる質量数を有するそれらの原子を包含する。一般的な例として、また限定せずに、水素の同位体には、トリチウムおよびデュートリウムが挙げられ、炭素の同位体には $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が挙げられる。

【0050】

40

発明の1以上の実施態様の詳細は、以下の説明に示される。本発明の他の特徴および利点は、本明細書および請求の範囲から明らかであろう。

【0051】

(発明の詳細な説明)

本願は、NLRP3シグナル伝達の増加が、自然免疫活性の欠陥(例えば、対象(例えば、ヒトなど)における癌などの症状、疾患または障害の病変および/または症候および/または進行に関与している不十分な免疫応答と関連のある症状、疾患または障害)を修正し得る症状、疾患または障害を治療するために有用であるNLRP3を調節する(例えば、アゴナイズまたは部分的にアゴナイズする)化学物質群[例えば、化合物、あるいは前記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/または共結晶物および/または前

50

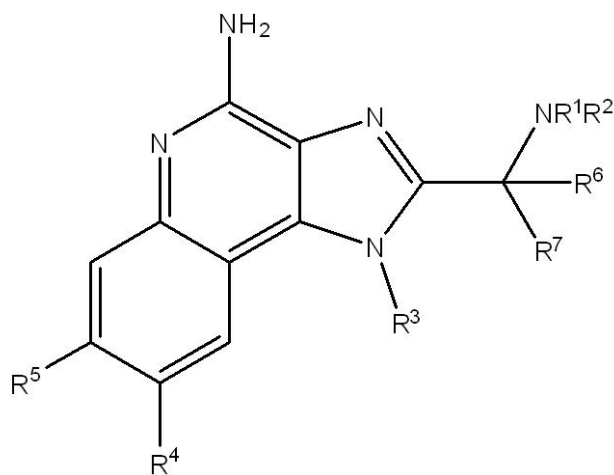
記化合物の組み合わせ]を特徴とする。本願は、組成物ならびに組成物を使用および製造するその他の方法も特徴とする。

【 0 0 5 2 】

式 I の化合物

一局面において、式 I :

【 化 2 】



(I)

[式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、以下の (1) または (2) に従って規定される :

(1) :

$R^1$  は、独立して、後記からなる群から選択され : H、非置換  $C_{1-6}$  アルキル、 $CHO$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$  および  $-C(=O)NR^cR^d$  であり ;

$R^2$  は、独立して、H および非置換  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択される ;

または

(2) :

$R^1$  および  $R^2$  は、各々結合した窒素原子と一緒にあって、3 ~ 10 個の環原子を包含する飽和または不飽和の環を形成しており、

該環は下記を包含する :

(a) 1 ~ 9 個の環炭素原子、これら各々は、所望により 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよく ; および

(b) 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子 ( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて)、これら各々は、N、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から独立して選択される ;

但し、3 ~ 10 個の環原子の少なくとも 1 つが  $-C(O)-$  である ;

$R^3$  は :

(i) H ;

(ii) 非置換  $C_{1-2}$  アルキル ;

(iii)  $X-R^8$ 、ここで X は、非分枝  $C_{1-6}$  アルキレンであり、 $R^8$  は、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $CO_2R^a$ 、 $-CONR^cR^d$ 、シアノまたは  $-NR^cR^d$  である ;

(iv)  $(C_{1-3}$  アルキレン) -  $(C_6-C_{10}$  アリール)、ここで該アリールは、所望により、 $C_{1-6}$  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なる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい ; または

(v)  $(C_{1-3}$  アルキレン) ヘテロアリール (5 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘ



テロアリールは、所望により、 $C_{1-6}$  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なる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；

$R^4$  および  $R^5$  は、各々独立して、下記からなる群から選択される：

(i) 水素；

(ii) ハロ；

(iii) シアノ；

(iv)  $-C(=O)OH$ ；

(iv)  $-C(=O)OR^a$ ；

(v)  $-C(=O)NR^cR^d$ ；

(vi)  $-(C_{0-3}$  アルキレン)  $-C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよく；

(vii)  $-(C_{0-3}$  アルキレン)  $-$  ヘテロサイクリル (3 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から各々独立して選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(viii)  $-(C_{0-3}$  アルキレン)  $-(C_{6-10}$  アリール)、これは 1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい；

(ix)  $-(C_{0-3}$  アルキレン)  $-$  ヘテロアリール (5 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、各々独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよい；

(x)  $-Y-C_{6-10}$  アリール (1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)、ここで Y は、O、 $N(R^e)$  または S であり；

(xi)  $-Y-$  ヘテロアリール (5 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、各々独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよく、該 Y は O、 $N(R^e)$  または S であり；

(xii)  $-NR^cR^d$ ；

(xiii) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；

(xiv)  $C_{1-4}$  ハロアルキル；

(xv)  $C_{1-6}$  アルコキシ；

(xvi)  $C_{1-4}$  ハロアルコキシ；

(xvii)  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ；

(xviii)  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ ；

(xix)  $-(C_{0-3}$  アルキレン)  $-$  ヘテロシクロアルケニル (3 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

$R^6$  および  $R^7$  の各々は、独立して、H および非置換  $C_{1-2}$  アルキルからなる群から選択されるか；または、

$R^6$  および  $R^7$  は、各々に結合している炭素原子と一緒に、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_{3-5}$  シクロアルキルを形成している；

但し、 $R^1$  および  $R^2$  が、(1) に従って規定される場合、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は H であり；

但し、 $R^1$  および  $R^2$  が、(2) に従って規定される場合、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は、独立して、H および非置換  $C_{1-2}$  アルキルからなる群から選択されるか；または、 $R^6$  および  $R^7$  が、各々に結合している炭素原子と一緒に、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_{3-5}$  シクロアルキルを形成している；

10

20

30

40

50

R<sup>a</sup>は下記のものであり：

(i) 1～2個の独立して選択されるR<sup>h</sup>で所望により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル；

(ii) -(C<sub>0-3</sub>アルキレン)-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により、1～4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい；

(iii) -(C<sub>1-3</sub>アルキレン)-ヘテロサイクリル(3～10個の環原子を包含する)、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1～4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい；

(iv) 1～5個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で所望により置換されていてもよい-(C<sub>0-3</sub>アルキレン)-フェニル；または

(v) -(C<sub>0-3</sub>アルキレン)-ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい；

R<sup>b</sup>は：

C<sub>1-6</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、C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ、所望により1～3個のR<sup>g</sup>で置換されていてもよいフェニルまたはヘテロアリール(5～6個の環原子を包含する)であり、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個のR<sup>g</sup>で置換されていてもよい；

各R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立して、HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択されるか；または、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、各々が結合している窒素原子と一緒に、3～8個の環原子を包含する環を形成しており、該環は後記を包含する：(a) 1～7個の環炭素原子、これら各々は、所望により1～2個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよく；および、(b) 0～3個の環ヘテロ原子(R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>と結合した窒素原子に加えて)、これらは各々独立して、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択される；

各R<sup>c'</sup>およびR<sup>d'</sup>は、独立して、H、R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>b</sup>)および-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>からなる群から選択されるか；または、R<sup>c'</sup>およびR<sup>d'</sup>は、各々結合した窒素原子と一緒に、3～8個の環原子を包含する環を形成しており、該環は後記を包含する：(a) 1～7個の環炭素原子、これら各々は、所望により1～2個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい；および(b) 0～3個の環ヘテロ原子(R<sup>c'</sup>およびR<sup>d'</sup>に結合した窒素原子に加えて)、これらは各々独立して、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択される；

各R<sup>e</sup>は、独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、フェニル、-C(=O)(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(=O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)および-S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)からなる群から選択され；ここで各C<sub>1-4</sub>アルキルは、所望により1～2個の独立して選択されるR<sup>h</sup>で置換されていてもよく；各C<sub>3-6</sub>シクロアルキルは、所望により、1～2個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい；および各フェニルは、所望により1～2個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい；

各R<sup>f</sup>は、独立して、後記からなる群から選択される：1～2個の独立して選択されるR<sup>h</sup>で所望により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-4</sub>ハロアルキル；-OH；オキソ；-F；-Cl；-N(R')(R'')；-N(R')(C(=O)C<sub>1-4</sub>アルキル)；C<sub>1-4</sub>アルコキシ；C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ；-C(=O)(C<sub>1-4</sub>アルキル)；-C(=O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R'')；-S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)；シアノ；ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により、1～3個のR<sup>g</sup>で置換されていてもよい；ならびに、1～4個のR<sup>g</sup>で所望により置換されていてもよいフェニル；ここで各R'およびR''は、独立して、HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択される；

10

20

30

40

50

各  $R^g$  は、独立して、下記からなる群から選択される：

(i) ハロ；

(ii) シアノ；

(iii) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；

(iv)  $C_{2-6}$  アルケニル；

(v)  $C_{2-6}$  アルキニル；

(vi)  $C_{1-4}$  ハロアルキル；

(vii)  $C_{1-4}$  アルコキシ；

(viii)  $C_{1-4}$  ハロアルコキシ；

(ix) 1 ~ 4 個の独立して選択される  $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されていてもよい - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

(x) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル (3 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい；

(xi) -  $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$  アルキル)；

(xii) -  $NO_2$ ；

(xiii) -  $OH$ ；

(xiv) -  $N(R')(R'')$ ；

(xv) -  $N(R')(C(=O)C_{1-3}$  アルキル)；

(xvi) -  $C(=O)(C_{1-4}$  アルキル)；

(xvii) -  $C(=O)O(C_{1-4}$  アルキル)；

(xviii) -  $C(=O)OH$ ；および

(xix) -  $C(=O)N(R')(R'')$ ；

ここで各  $R'$  および  $R''$  は、独立して、 $H$  および  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される；および

各  $R^h$  は、独立して、 $-OH$ 、 $-OBn$ 、 $-F$ 、 $-N(R')(R'')$ 、 $-N(R')(C(=O)C_{1-4}$  アルキル)、 $-N(R')(C(=O)OC_{1-4}$  アルキル)、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $-C(=O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  アルキル) および シアノ からなる群から選択され；

ここで、各  $R'$  および  $R''$  は、独立して、 $H$  および  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩を特徴とする。

#### 【0053】

ある実施態様において、1 以上の (例えば、全ての) 但し書きを適用する：

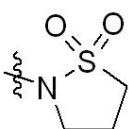
但し、 $R^g$  が  $NR^cR^d$  である場合、 $R^1$  は  $-S(O)_{1-2}(R^b)$  ではない；

但し、 $R^g$  が  $NR^cR^d$  であり、かつ  $R^1$  および  $R^2$  が、各々に結合した窒素原子と一緒にあって、ヘテロサイクリル (3 ~ 10 個の環原子を包含する) を形成する場合、 $R^1$  および  $R^2$  から形成したヘテロサイクリルの環原子はどれも  $S$  ではない；

但し、 $R^g$  が、 $NR^cR^d$  であり、かつ  $R^1$  および  $R^2$  が、各々に結合した窒素原子と一緒にあって、ヘテロサイクリルを形成する場合、 $R^1$  および  $R^2$  から形成したヘテロサイクリルは、5 個の環原子を包含しない；

但し、 $R^g$  が  $NR^cR^d$  である場合、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々に結合した窒素原子と一緒にあって、

#### 【化 3】



10

20

30

40

50

を形成しない；

但し、 $R^8$ が $NR^cR^d$ である場合、 $R^1$ は $-C(=O)NR^cR^d$ ではない；

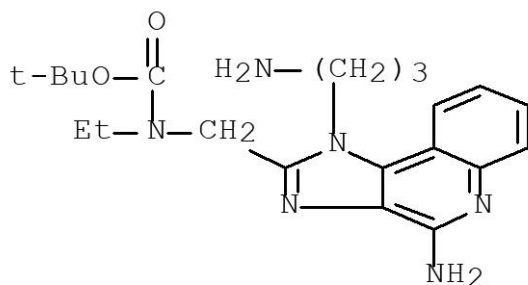
但し、 $R^8$ が $NR^cR^d$ であり、 $R^1$ は $-C(=O)NR^cR^d$ であり、 $R^c$ および $R^d$ の1つがHである場合； $R^c$ および $R^d$ のもう一方は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキルから選択されない；

但し、 $R^8$ が $NR^cR^d$ であり、 $R^1$ が $-C(=O)NR^cR^d$ であり、 $R^c$ および $R^d$ の1つがHである場合； $R^c$ および $R^d$ のもう一方は、H、MeまたはEtから選択されない；

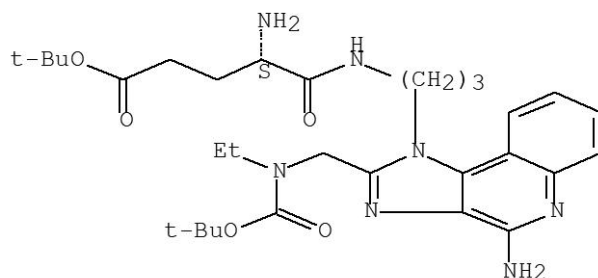
但し、式Iの化合物は、

【化4】

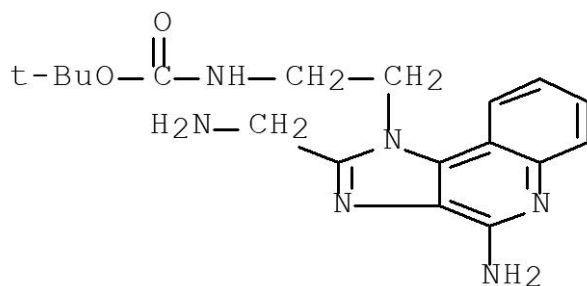
10



20



30



から選択されない。

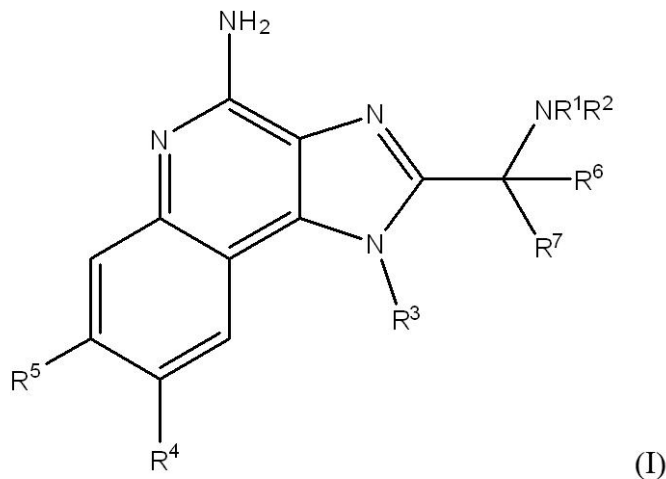
40

【0054】

一局面において、式I：

50

## 【化 5】



10

[式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、以下の (1) または (2) に従って規定される：

(1)：

$R^1$  は、独立して、後記からなる群から選択され：H、非置換  $C_{1-6}$  アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$  および  $-C(=O)NR^cR^d$ ；

20

$R^2$  は、独立して、H および 非置換  $C_{1-6}$  アルキル からなる群から選択される；

または

(2)：

$R^1$  および  $R^2$  は、各々結合した窒素原子と一緒にあって、3～10個の環原子を含む飽和または不飽和の環を形成しており、

該環は下記を包含する：

(a) 1～9個の環炭素原子、これら各々は、所望により、1～2個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよく；および

30

(b) 0～3個の環ヘテロ原子( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて)、これら各々は、N、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から独立して選択される；

但し、3～10個の環原子の少なくとも1つが  $-C(O)-$  である；

$R^3$  は：

(i) H；

(ii) 非置換  $C_{1-2}$  アルキル；

(iii)  $X-R^8$ 、ここで X は、非分枝  $C_{1-6}$  アルキレンであり、 $R^8$  は、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $CO_2R^a$ 、 $-CONR^cR^d$ 、シアノまたは  $-NR^cR^d$  である；

(iv)  $(C_{1-3}$  アルキレン) -  $(C_{6-10}$  アリール)、ここで該アリールは、所望により、 $C_{1-6}$  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なる群から独立して選択される 1～3個の置換基で置換されていてもよい；または

40

(v)  $(C_{1-3}$  アルキレン) ヘテロアリール (5～6個の環原子を包含する)、ここで 1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により、 $C_{1-6}$  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なる群から独立して選択される 1～3個の置換基で置換されていてもよい；

$R^4$  および  $R^5$  は、各々独立して、下記からなる群から選択される：

(i) 水素；

50

- (i i)ハロ ;  
 (i i i)シアノ ;  
 (i v) - C(=O)OH ;  
 (i v) - C(=O)OR<sup>a</sup> ;  
 (v) - C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> ;  
 (v i) - (C<sub>0</sub> - 3アルキレン) - C<sub>3</sub> - 10シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、  
 所望により、1 ~ 4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい ;  
 (v i i) - (C<sub>0</sub> - 3アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10個の環原子を包含する)、  
 ここで1 ~ 3個の環原子は、各々独立して、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択され、  
 該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されて  
 いてもよい ; 10  
 (v i i i) - (C<sub>0</sub> - 3アルキレン) - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール)、これは1 ~ 4個のR<sup>g</sup>で所  
 望により置換されていてもよい ;  
 (i x) - (C<sub>0</sub> - 3アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10個の環原子を包含する)、ここ  
 で1 ~ 4個の環原子は、各々独立して、N、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択さ  
 れ、該ヘテロアリールは、所望により、1 ~ 3個のR<sup>g</sup>で置換されていてもよい ;  
 (x) - Y - C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール(1 ~ 4個のR<sup>g</sup>で所望により置換されていてもよい)、  
 ここでYが、O、N(R<sup>e</sup>)またはSであり ;  
 (x i) - Y - ヘテロアリール(5 ~ 10個の環原子を包含する)、ここで1 ~ 4個の環原  
 子は、各々独立して、N、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリ  
 ールは、所望により、1 ~ 3個のR<sup>g</sup>で置換されていてもよい(ここで、Yは、O、N(R<sup>e</sup>  
 )またはSである) ; 20  
 (x i i) - NR<sup>c</sup>'R<sup>d</sup>' ;  
 (x i i i) 1 ~ 2個の独立して選択されるR<sup>h</sup>で所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub> -  
 6アルキル ;  
 (x i v)C<sub>1</sub> - 4ハロアルキル ;  
 (x v)C<sub>1</sub> - 6アルコキシ ;  
 (x v i)C<sub>1</sub> - 4ハロアルコキシ ;  
 (x v i i) - S(O)<sub>1</sub> - 2(R<sup>b</sup>) ;  
 (x v i i i) - S(O)<sub>1</sub> - 2NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> ; 30  
 (x v i v) - (C<sub>0</sub> - 3アルキレン) - ヘテロシクロアルケニル(3 ~ 10個の環原子を包  
 含する)、ここで1 ~ 3個の環原子は、各々独立して、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSからなる群か  
 ら選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により1 ~ 4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置  
 換されていてもよい ;  
 R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各々は、独立して、Hおよび非置換C<sub>1</sub> - 2アルキルからなる群から選  
 択されるか ; または、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、各々結合している炭素原子と一緒にあって、1  
 ~ 4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で所望により置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>シクロアル  
 キルを形成しており ;  
 但し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が(1)に従って規定される場合、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各々はHであり  
 ; 40  
 但し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が(2)に従って規定される場合、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各々は、独立し  
 て、Hおよび非置換C<sub>1</sub> - 2アルキルからなる群から選択されるか ; または、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>  
 は、各々に結合している炭素原子と一緒にあって、1 ~ 4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>  
 で所望により置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>シクロアルキルを形成している ;  
 R<sup>a</sup>は下記のものであり ;  
 (i) 1 ~ 2個の独立して選択されるR<sup>h</sup>で所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 6アル  
 キル ;  
 (i i) - (C<sub>0</sub> - 3アルキレン) - C<sub>3</sub> - 10シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは  
 、所望により、1 ~ 4個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい ;  
 (i i i) - (C<sub>1</sub> - 3アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10個の環原子を包含する)、 50

ここで1～3個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により1～4個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよい；

(iv) 1～5個の独立して選択される $R^g$ で所望により置換されていてもよい - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - フェニル；または

(v) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい；

$R^b$ は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、所望により1～3個の $R^g$ で置換されていてもよいフェニルまたはヘテロアリール(5～6個の環原子を包含しており)であり、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により、1～3個の $R^g$ で置換されていてもよく；

各 $R^c$ および $R^d$ は、独立して、Hおよび $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択されるか；または、 $R^c$ および $R^d$ は、各々が結合している窒素原子と一緒にあって、3～8個の環原子を含む環を形成しており、該環は後記を包含する：(a) 1～7個の環炭素原子、これら各々は、所望により1～2個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよく；および(b) 0～3個の環ヘテロ原子( $R^c$ および $R^d$ に結合された窒素原子に加えて)、これは各々独立して、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択される；

各 $R^c$ および $R^d$ は、独立して、H、 $R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ および $-C(=O)NR^cR^d$ からなる群から選択されるか；または、 $R^c$ および $R^d$ は、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、3～8個の環原子を含む環を形成しており、該環は後記を包含する：(a) 1～7個の環炭素原子、これら各々は、所望により、1～2個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよい；および(b) 0～3個の環ヘテロ原子( $R^c$ および $R^d$ に結合した窒素原子に加えて)、これらは各々独立して、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択される；

各 $R^e$ は、独立して、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、 $-C(=O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $-C(=O)O(C_{1-4}$  アルキル)および $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  アルキル)からなる群から選択され；ここで各 $C_{1-4}$  アルキルは、所望により、1～2個の独立して選択される $R^h$ で置換されていてもよく；各 $C_{3-6}$  シクロアルキルは、所望により1～2個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよく；および、各フェニルは、所望により、1～2個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい；

各 $R^f$ は、独立して、後記からなる群から選択される：1～2個の独立して選択される $R^h$ で所望により置換されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-4}$  ハロアルキル； $-OH$ ；オキソ； $-F$ ； $-Cl$ ； $-N(R')(R'')$ ； $-N(R')(C(=O)C_{1-4}$  アルキル)； $C_{1-4}$  アルコキシ； $C_{1-4}$  ハロアルコキシ； $-C(=O)(C_{1-4}$  アルキル)； $-C(=O)O(C_{1-4}$  アルキル)； $-C(=O)OH$ ； $-C(=O)N(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  アルキル)；シアノ；ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により、1～3個の $R^g$ で置換されていてもよい；ならびに1～4個の $R^g$ で所望により置換されていてもよいフェニル；ここで各 $R'$ および $R''$ は、独立して、Hおよび $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される；

各 $R^g$ は、独立して、下記からなる群から選択される：

(i) ハロ；

(ii) シアノ；

(iii) 1～2個の独立して選択される $R^h$ で所望により置換されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル；

(iv)  $C_{2-6}$  アルケニル；

(v)  $C_{2-6}$  アルキニル；

10

20

30

40

50

(v i)  $C_{1-4}$  ハロアルキル ;  
 (v i i)  $C_{1-4}$  アルコキシ ;  
 (v i i i)  $C_{1-4}$  ハロアルコキシ ;  
 (i x) 1 ~ 4 個の独立して選択される  $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されていてもよい - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-6}$  シクロアルキル ;

(x) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル (3 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい ;

(x i) -  $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$  アルキル) ;  
 (x i i) -  $NO_2$  ;  
 (x i i i) -  $OH$  ;  
 (x i v) -  $N(R')(R'')$  ;  
 (x v) -  $N(R')(C(=O)C_{1-3}$  アルキル) ;  
 (x v i) -  $C(=O)(C_{1-4}$  アルキル) ;  
 (x v i i) -  $C(=O)O(C_{1-4}$  アルキル) ;  
 (x v i i i) -  $C(=O)OH$  ; および  
 (x i x) -  $C(=O)N(R')(R'')$  ;

ここで各  $R'$  および  $R''$  は、独立して、 $H$  および  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される ; および

各  $R^h$  は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-N(R')(R'')$ 、 $-N(R')(C(=O)C_{1-4}$  アルキル)、 $-N(R')(C(=O)OC_{1-4}$  アルキル)、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $-C(=O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  アルキル) およびシアノからなる群から選択され ; ここで、各  $R'$  および  $R''$  は、独立して、 $H$  および  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される]  
 の化合物またはその医薬的に許容される塩を特徴とする。

#### 【0055】

ある実施態様において、1 以上の(例えば、全ての)但し書きが適用される :

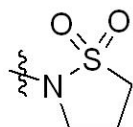
但し、 $R^8$  が  $NR^cR^d$  である場合、 $R^1$  は  $-S(O)_{1-2}(R^b)$  ではない ;

但し、 $R^8$  が  $NR^cR^d$  であり、かつ  $R^1$  および  $R^2$  が、これら各々に結合した窒素原子と一緒に、ヘテロサイクリル (3 ~ 10 個の環原子を包含する) を形成している場合、 $R^1$  および  $R^2$  から形成したヘテロサイクリルの環原子のどれも  $S$  ではない ;

但し、 $R^8$  が  $NR^cR^d$  であり、かつ  $R^1$  および  $R^2$  が、これら各々に結合した窒素原子と一緒に、ヘテロサイクリルを形成している場合、 $R^1$  および  $R^2$  から形成したヘテロサイクリルは、5 個の環原子を包含していない ;

但し、 $R^8$  が  $NR^cR^d$  である場合、 $R^1$  および  $R^2$  は、これら各々に結合した窒素原子と一緒に、

#### 【化6】



を形成しない ;

但し、 $R^8$  が  $NR^cR^d$  である場合、 $R^1$  は  $-C(=O)NR^cR^d$  ではない ;

但し、 $R^8$  が  $NR^cR^d$  であり、 $R^1$  が  $-C(=O)NR^cR^d$  であり、 $R^c$  および  $R^d$  の 1 つが  $H$  である場合、 $R^c$  および  $R^d$  のもう一方は、 $H$  または  $C_{1-4}$  アルキルから選択されない ;

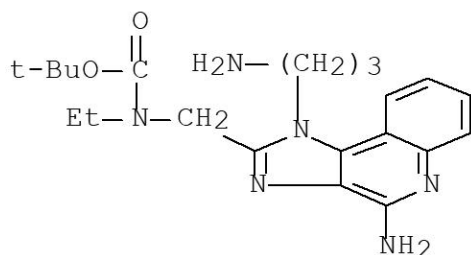
但し、 $R^8$  が  $NR^cR^d$  であり、 $R^1$  が  $-C(=O)NR^cR^d$  であり、 $R^c$  および  $R^d$  の 1 つが  $H$  である場合、 $R^c$  および  $R^d$  のもう一方は、 $H$ 、 $Me$  または  $Et$  から選択されな



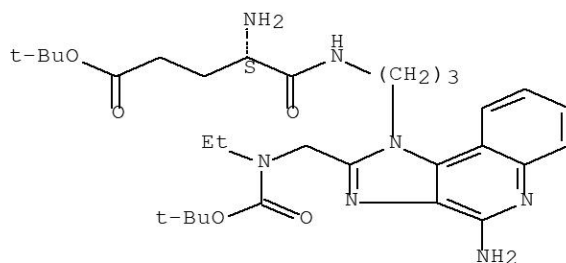
い；

但し、式 I の化合物は、

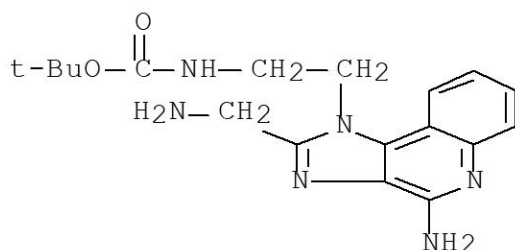
【化 7】



10



20



30

から選択されない。

【0056】

幾つかの実施態様において、 $R^3$  は H である。

幾つかの実施態様において、 $R^3$  は、非置換  $C_{1-2}$  アルキル(例えば、 $CH_3$ )である。

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  の一つは、水素以外である。

幾つかの実施態様において、 $R^1$  および  $R^2$  は、(1)に従って規定される。

幾つかの実施態様において、 $R^1$  および  $R^2$  は、(2)に従って規定される。

【0057】

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  は、 $C_5 - C_7$  シクロアルケニルおよび / またはアジドをさらに包含する。

40

【0058】

幾つかの実施態様において、 $R^3$  が水素であり、および / または  $R^4$  および  $R^5$  の一つが、水素以外であるものが提供される。

【0059】

幾つかの実施態様において、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は、H である。

【0060】

幾つかの実施態様において、 $R^8$  は、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $CO_2R^a$ 、 $-CONR^cR^d$  およびシアノである。

【0061】

可変基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  および  $R^7$

50

幾つかの実施態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、以下の(1)に従って規定される：

(1)：

$R^1$ は、独立して、H、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ および $-C(=O)NR^cR^d$ からなる群から選択され；

$R^2$ は、独立して、Hおよび非置換 $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。

【0062】

これらの実施態様において、 $R^6$ および $R^7$ の各々は、Hである。

【0063】

可変基 $R^1$

幾つかの実施態様において、 $R^1$ は、独立して、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ および $-C(=O)NR^cR^d$ からなる群から選択される。

【0064】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、 $-C(=O)R^a$ である。

【0065】

特定の実施態様において、 $R^a$ は、1～2個の独立して選択される $R^h$ で所望により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 $R^a$ は非置換 $C_{1-6}$ アルキルである。例えば、 $R^a$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ および非置換の非分枝 $C_{3-6}$ アルキル(例えば、 $CH_3$ または $CH_2CH_3$ )からなる群から選択される。別の例において、 $R^a$ は、非置換の分枝 $C_{3-6}$ アルキル(例えば、イソ-プロピル)であり得る。

【0066】

他の実施態様において、 $R^a$ は $-(C_{0-3}$ アルキレン) $-C_{3-10}$ シクロアルキルであり、該シクロアルキルは、所望により、1～4個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよい。例えば、 $R^a$ は、 $C_{3-10}$ (例えば、 $C_{3-8}$ または $C_{3-6}$ )シクロアルキルであってもよく、該シクロアルキルは、所望により1～4個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよい；例えば、 $R^a$ は、非置換 $C_{3-10}$ (例えば、 $C_{3-8}$ または $C_{3-6}$ または $C_{3-5}$ または $C_{3-4}$ )シクロアルキルであってもよい。前記の各実施態様において、シクロアルキルはシクロプロピルである。

【0067】

他の実施態様において、 $R^a$ は、 $-(C_{0-3}$ アルキレン) $-$ ヘテロアリール(3～10個の環原子を包含する)であり、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい。例えば、 $R^a$ は、ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)であり得る、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい。

【0068】

他の実施態様において、 $R^a$ は、ヘテロアリール(3～10個の環原子を包含する)であり、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい。

【0069】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ である。これら実施態様の特定の態様において、 $R^b$ は、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、 $CH_3$ )である。

【0070】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、 $-C(=O)NR^cR^d$ である。あるこれらの実施態様において、 $R^c$ および $R^d$ の各々は、独立して、Hおよび $C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択される。

【0071】

10

20

30

40

50

幾つかの実施態様において、 $R^1$ は、非置換 $C_{1-6}$ アルキルである。例えば、 $R^1$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ および非置換の非分枝 $C_{3-6}$ アルキル(例えば、 $R^1$ は $CH_3$ または $CH_2CH_3$ であり得る)からなる群から選択され得る。

【0072】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ は、Hである。

【0073】

可変基  $R^2$

幾つかの実施態様において、 $R^2$ は、非置換 $C_{1-6}$ アルキルである。例えば、 $R^2$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ および非置換の非分枝 $C_{3-6}$ アルキル(例えば、 $R^2$ は、 $CH_3$ または $CH_2CH_3$ であり得る)からなる群から選択される。

10

【0074】

幾つかの実施態様において、 $R^2$ はHである。

【0075】

非限定的組合せ

幾つかの実施態様において、 $R^1$ は、独立して、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ および $-C(=O)NR^cR^d$ (本明細書のいずれかに規定された通り)からなる群から選択される；および $R^2$ は、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(本明細書のいずれかに規定された通り)である。

【0076】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ は、独立して、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ および $-C(=O)NR^cR^d$ (本明細書のいずれかに規定された通り)からなる群から選択され；および $R^2$ はHである。

20

【0077】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ は、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(本明細書のいずれかに規定された通り)であり；および $R^2$ は、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(本明細書のいずれかに規定された通り)である。

【0078】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ は、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(本明細書のいずれかに規定された通り)であり；および $R^2$ はHである。

【0079】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ はHであり；および $R^2$ はHである。

30

【0080】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、以下の(2)に従って規定される：

(2)：

$R^1$ および $R^2$ は、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、飽和または不飽和(例えば、1つの二重結合または2つの二重結合)の環(3～10個の環原子を包含する)を形成しており、

該環は下記を包含する：

(a) 1～9個の環炭素原子、これら各々は、所望により、1～2個の独立して選択される $R^f$ で置換されていてもよい；および

40

(b) 0～3個の環ヘテロ原子( $R^1$ および $R^2$ に結合した窒素原子に加えて)、これら各々は、独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択される；

但し、3～10個の環原子の少なくとも1つが $-C(O)-$ である。

【0081】

幾つかの実施態様において、

$R^1$ および $R^2$ は、各々が結合している窒素原子と一緒にあって、3～10個の環原子を包含する飽和環を形成しており、

該環は下記を包含する：

(a) 1～9個の環炭素原子、これら各々は、所望により、1～2個の独立して選択さ

50

れる  $R^f$  で置換されていてもよい；および

(b) 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子 ( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて)、この各々は、独立して、N、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択される；

但し、3 ~ 10 個の環原子の少なくとも 1 つは -C(O)- である。

【0082】

幾つかの実施態様において：

$R^1$  および  $R^2$  は、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 7 個(例えば、5 ~ 6 個)の環原子を包含する飽和または不飽和(例えば、飽和)の環を形成しており、

該環は下記を包含する：

(a) 1 ~ 6 個(例えば、1 ~ 5 個)の環炭素原子、これら各々は、所望により、1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；および

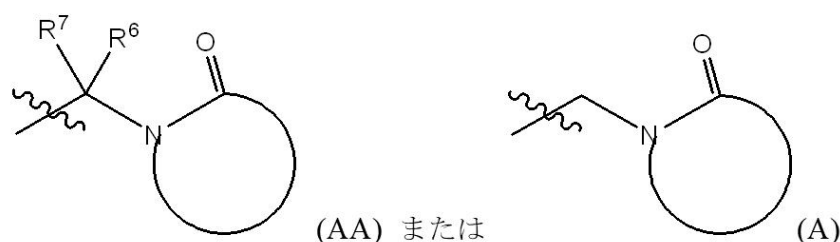
(b) 0 ~ 2 個の環ヘテロ原子、これら各々は、N、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から独立して選択される；

但し、1 つの環原子は -C(O)- である。

【0083】

幾つかの実施態様において、式(I)中の -C( $R^6$ )( $R^7$ )- $N R^1 R^2$  は、以下の式：

【化8】

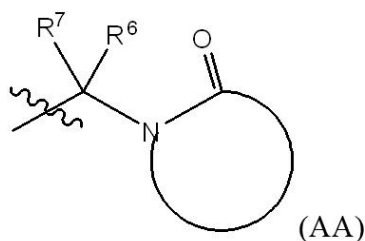


を有する。

【0084】

特定の実施態様において、式(I)中の -C( $R^6$ )( $R^7$ )- $N R^1 R^2$  は、以下の式：

【化9】



を有する。

【0085】

ある実施態様において、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は、独立して、H および非置換  $C_{1-2}$  アルキルからなる群から選択されるか；または、 $R^6$  および  $R^7$  は、それら各々に結合している炭素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_3 - C_5$  シクロアルキルを形成している。

【0086】

特定の実施態様において、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は、H である。

【0087】

特定の実施態様において、式(I)中の -C( $R^6$ )( $R^7$ )- $N R^1 R^2$  は、以下の式である：

10

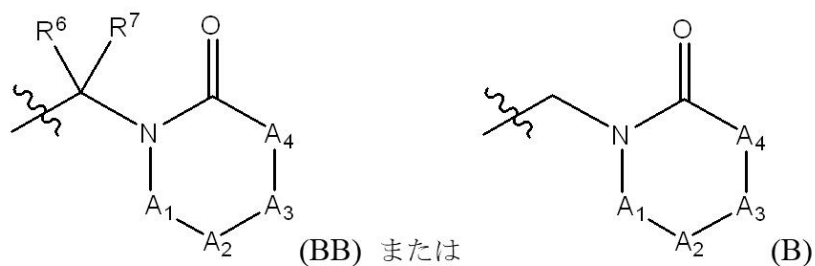
20

30

40

50

## 【化 1 0】



10

式中：

$A_1$  は、結合、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$  であり；

$A_2$  は、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$  であり；

$A_3$  は、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$ ； $O$  または  $N(R^e)$  であり；

$A_4$  は、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$ ； $O$  または  $N(R^e)$  である；

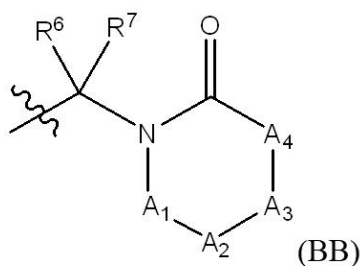
但し、 $A_3$  および  $A_3$  の両方が、両方  $N(R^e)$ 、 $O$  またはその組み合わせであることはない。

## 【0088】

特定の実施態様において、式(I)中の  $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$  は、以下の式である：

## 【化 1 1】

20



式中：

30

$A_1$  は、結合、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$  であり；

$A_2$  は、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$  であり；

$A_3$  は、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$  であるか；または  $N(R^e)$  であり；

$A_4$  は、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  または  $C(R^f)_2$  であるか；または  $N(R^e)$  である；

但し、 $A_3$  および  $A_3$  の両方が、両方  $N(R^e)$  であることはない。

## 【0089】

幾つかの実施態様において、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は、独立して、 $H$  および非置換  $C_1 - C_4$  アルキルからなる群から選択されるか；または、 $R^6$  および  $R^7$  は、この各々に結合している炭素原子と一緒に、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_3 - C_5$  シクロアルキルを形成している。

40

## 【0090】

特定の実施態様において、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は  $H$  である。

## 【0091】

幾つかの実施態様において、 $A_1$  は、結合であってもよい(即ち、5 員環を形成している)。

## 【0092】

これら実施態様の特定の実施態様において、 $A_2$  および  $A_4$  の各々は、独立して、 $CH_2$ 、 $CHR^f$  および  $C(R^f)_2$  から選択され得る。例えば、 $A_2$  および  $A_4$  の各々は、 $CH_2$  であり得る。これらのある実施態様において、 $A_3$  は、 $CH_2$  または  $CHR^f$  である。

## 【0093】

50

これら実施態様の他の実施態様において、 $A_2$ および $A_4$ (例えば、 $A_2$ )の一つは、 $C(O)$ であり得て、 $A_2$ および $A_4$ (例えば、 $A_4$ )のもう一方は、 $CH_2$ 、 $CHR^f$ および $C(R^f)_2$ から独立して選択される。例えば、 $A_2$ は $C(O)$ であり得て、 $A_4$ は $CH_2$ であり得る。これらのある実施態様において、 $A_3$ は、 $CH_2$ または $CHR^f$ である。

#### 【0094】

これらの実施態様の更に別の態様において、 $A_4$ は $O$ または $N(R^e)$ であり得る；および、 $A_2$ および $A_3$ の各々は、 $CH_2$ 、 $CHR^f$ および $C(R^f)_2$ から独立して選択され得る(例えば、 $A_2$ および $A_3$ の1つは $CH_2$ であり、もう一方は $CHR^f$ または $C(R^f)_2$ である)。

#### 【0095】

ある実施態様において、 $A_1$ は、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^f$ または $C(R^f)_2$ (即ち、6員環を形成する)である。これらのある実施態様において、 $A_2$ および $A_4$ は、 $CH_2$ 、 $CHR^f$ および $C(R^f)_2$ から独立して選択され得る。

#### 【0096】

これらのある実施態様において、 $A_3$ は $CH_2$ または $CHR^f$ であるか；または、 $A_3$ は $O$ または $N(R^e)$ である。

#### 【0097】

前記実施態様のある実施態様において、 $R^f$ は、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ、 $-$ ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)：ここで1～3個の環原子は、各々独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、 $O$ および $S$ からなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の $R^g$ で置換されていてもよい；および1～4個の $R^g$ で所望により置換されていてもよいフェニル、である。

#### 【0098】

(2)のいくつかの実施態様において、 $R^6$ および $R^7$ の各々が $H$ である。

#### 【0099】

#### 可変基 $R^3$

幾つかの実施態様において、 $R^3$ は $H$ である。

幾つかの実施態様において、 $R^3$ は、非置換 $C_{1-2}$ アルキル(例えば、 $CH_3$ )である。

幾つかの実施態様において、 $R^3$ は、 $X-R^8$ であり、ここで $X$ は非分枝 $C_{1-6}$ アルキレンであり、 $R^8$ は、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C_{1-4}$ ハロアルコキシ、 $CO_2R^a$ 、 $-CONR^cR^d$ 、シアノまたは $-NR^cR^d$ である。特定の実施態様において、 $R^8$ は、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C_{1-4}$ ハロアルコキシ、 $CO_2R^a$ 、 $-CONR^cR^d$ およびシアノである。

#### 【0100】

幾つかの実施態様において、 $R^3$ は、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-(C_6-C_{10}$ アリール)であり、該アリールは、所望により、 $C_{1-6}$ 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なる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0101】

幾つかの実施態様において、 $R^3$ は、 $-(C_{1-3}$ アルキレン)ヘテロアリール(5～6個の環原子を包含する)であり、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、 $O$ および $S$ からなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により $C_{1-6}$ 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なる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0102】

#### 可変基 $R^4$ および $R^5$

幾つかの実施態様において、 $R^4$ および $R^5$ の各々は、水素である。

ある実施態様において、 $R^4$ および $R^5$ の1つは、水素(例えば、 $R^4$ )であり、もう一方は、水素(例えば、 $R^5$ )以外の置換基である。

#### 【0103】

10

20

30

40

50

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  は、各々独立して、下記からなる群から選択される：

(i) 水素；

(ii) ハロ；

(iii) シアノ；

(vi) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、該シクロアルキルは、所望により、1～4個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(vii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3～10個の環原子を包含する)、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1～4個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

10

(viii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{6-10}$  アリール(1～4個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)；

(ix) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の  $R^g$  で置換されていてもよい；および

(xiv)  $C_{1-4}$  ハロアルキル。

#### 【0104】

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、

(ii) ハロ；

20

(iii) シアノ；

(vi) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、該シクロアルキルは、所望により、1～4個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(vii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3～10個の環原子を包含する)、ここで1～3個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1～4個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(viii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{6-10}$  アリール(1～4個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)；

(ix) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により、1～3個の  $R^g$  で置換されていてもよい；および

30

(xiv)  $C_{1-4}$  ハロアルキル；

であり、もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

#### 【0105】

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、- ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)であり、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により、1～3個の  $R^g$  で置換されていてもよい；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

40

#### 【0106】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、ヘテロアリール(5～10個の環原子を包含する)であり、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により1～3個の  $R^g$  で置換されていてもよい；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

#### 【0107】

代表的なヘテロアリール基は、限定しないが、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、

50

ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサチン、イソインドリンである。

#### 【0108】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、5～6個の環原子を包含するヘテロアリアルであり、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSからなる群から選択され、該ヘテロアリアルは、所望により、1～2つの $R^8$ で置換されていてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

10

#### 【0109】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、5～6個の環原子を包含するヘテロアリアルであり、ここで1～4個の環原子は、各々独立して、Nおよび $N(R^e)$ からなる群から選択される、該ヘテロアリアルは、所望により1～2つの $R^8$ で置換されていてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

#### 【0110】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、ピロリル(C-結合ピロリルまたはN-結合ピロリル)、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、これら各々は、所望により、1～2つの $R^8$ で置換されていてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

20

#### 【0111】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、ピロリル(C-結合ピロリルまたはN-結合ピロリル)、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、所望により、1～2つの $R^8$ で置換されていてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

#### 【0112】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、N-結合ピラゾリル、N-結合ピロリル、N-結合イミダゾリル、N-結合トリアゾリルまたはN-結合テトラゾリルであり、これらは1～2つの $R^8$ で所望により置換されてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

30

#### 【0113】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、C-結合ピラゾリル、C-結合ピロリル、C-結合イミダゾリル、C-結合トリアゾリルまたはC-結合テトラゾリルであり、これらは所望により1～2つの $R^8$ で置換されていてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

#### 【0114】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、所望により1～2つの $R^8$ で置換されていてもよいピラゾリルであり；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

40

#### 【0115】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、1～2つの $R^8$ で所望により置換されていてもよいC-結合ピラゾリルであり；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

#### 【0116】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの1つ(例えば、 $R^5$ )は、所望により1～2つの $R^8$ で置換されていてもよいN-結合ピラゾリルであり；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

50



## 【 0 1 1 7 】

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの 1 つ(例えば、 $R^5$ )は、 $-(C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{6-10}$  アリールであり、該アリールは、所望により 1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、H である。

## 【 0 1 1 8 】

特定の実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの 1 つ(例えば、 $R^5$ )は、所望により 1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例えば、フェニル)であり；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、H である。

## 【 0 1 1 9 】

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの 1 つ(例えば、 $R^5$ )は、 $-(C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を包含する)であり、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、H である。

10

## 【 0 1 2 0 】

幾つかの実施態様において、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの 1 つ(例えば、 $R^5$ )は、3 ~ 10 個の環原子を包含するヘテロサイクリルであり、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  (例えば、オキソ)で置換されていてもよく；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、H である。

20

## 【 0 1 2 1 】

非限定的組合せ

[ 1 ] 幾つかの実施態様において：

$R^1$  は、独立して、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$  および  $-C(=O)NR^cR^d$  からなる群から選択され；

$R^2$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$  および非置換の非分枝  $C_{3-6}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^3$  は：

( i ) H；または

( i i ) 非置換  $C_{1-2}$  アルキル、

30

であり；および

$R^4$  および  $R^5$  のうちの 1 つ(例えば、 $R^5$ )は：

( i i ) ハロ；

( i i i ) シアノ；

( v i )  $-(C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

( v i i )  $-(C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

40

( v i i i )  $-(C_{0-3}$  アルキレン) - フェニル(1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)；

( i x )  $-(C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、各々独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、O および S からなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよい；および

( x i v )  $C_{1-4}$  ハロアルキル、

であり；もう一方は(例えば、 $R^4$ )、H である。

## 【 0 1 2 2 】

[ 2 ] 幾つかの実施態様において：

$R^1$  は、独立して、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$  および非置換の非分枝  $C_{3-6}$  アルキルか

50

らなる群から選択され；

$R^2$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$  および非置換の非分枝  $C_{3-6}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^3$  は、

(i)  $H$ ；または

(ii) 非置換  $C_{1-2}$  アルキル、

であり；

$R^4$  および  $R^5$  のうちの 1 つ(例えば、 $R^4$ )は、

(ii) ハロ；

(iii) シアノ；

(vi) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(vii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、 $O$  および  $S$  からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(viii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - フェニル(1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)；

(ix) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、各々独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、 $O$  および  $S$  からなる群から選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよい；および

(xiv)  $C_{1-4}$  ハロアルキル、

であり；もう一方(例えば、 $R^4$ )は  $H$  である。

【0123】

[3] 幾つかの実施態様において：

$R^1$  および  $R^2$  は、各々に結合した窒素原子と一緒にあって、飽和または不飽和の環(3 ~ 10 個の環原子を包含する)を形成しており、

該環は下記を包含する：

(a) 1 ~ 9 個の環炭素原子、これら各々は、所望により 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；および

(b) 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて)、これら各々は、独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、 $O$ 、および  $S$  からなる群から選択されている；

但し、1 つの環原子は -  $C(O)$  - である；

$R^3$  は、

(i)  $H$ ；または

(ii) 非置換  $C_{1-2}$  アルキル、

であり；および

$R^4$  および  $R^5$  のうちの 1 つ(例えば、 $R^5$ )は、

(ii) ハロ；

(iii) シアノ；

(vi) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(vii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して、 $N(R^e)$ 、 $O$  および  $S$  からなる群から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(viii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - フェニル(1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)；

(ix) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、各々独立して、 $N$ 、 $N(R^e)$ 、 $O$  および  $S$  からなる群から選択さ

10

20

30

40

50

れ、該ヘテロアリールは、所望により、1～3個の $R^g$ で置換されていてもよい；および  
(xiv)  $C_{1-4}$ ハロアルキル、  
であり；もう一方(例えば、 $R^4$ )は、Hである。

【0124】

組合せ[1]～[3]の実施態様は、詳細な説明および/または請求の範囲に記載されたい  
ずれか1以上の態様を包含し得る。

【0125】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ が、独立して、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ および $-C(=O)NR^cR^d$ (本明細書のいずれかに規定された通り)から  
なる群から選択され；および、 $R^2$ が、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(本明細書のいずれかに規  
定された通り；例えば、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ および非置換の非分枝 $C_{3-6}$ アルキル；例  
えば、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ )であるか；または

$R^1$ が、独立して、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ および $-C$   
( $=O$ ) $NR^cR^d$ (本明細書のいずれかに規定された通り)からなる群から選択され；および  
、 $R^2$ がHであるか；または

$R^1$ が、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(本明細書のいずれかに規定された通り)であり；および  
 $R^2$ が、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(本明細書のいずれかに規定された通り；例えば、 $CH_3$   
、 $CH_2CH_3$ および非置換の非分枝 $C_{3-6}$ アルキル；例えば、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ )で  
あるか；または

$R^1$ が、非置換 $C_{1-6}$ アルキル(明細書のいずれかに規定された通り；例えば、 $CH_3$   
、 $CH_2CH_3$ および非置換の非分枝 $C_{3-6}$ アルキル；例えば、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ )で  
あり；および、 $R^2$ がHであるか；または

$R^1$ が、Hであり；および、 $R^2$ がHである。

【0126】

幾つかの実施態様において、 $R^1$ が、 $-C(=O)R^a$ [例えば、 $R^a$ は、1～2個の独立  
して選択される $R^h$ で所望により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、例えば、 $R^a$ は  
非置換 $C_{1-6}$ アルキルであり；例えば、 $R^a$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ および非置換の非  
分枝 $C_{3-6}$ アルキルからなる群から選択される；例えば、 $R^a$ は、 $CH_3$ または $CH_2C$   
 $H_3$ である]である。

【0127】

幾つかの実施態様において、式(I)中の $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$ は、本明細書のい  
ずれかに規定された通りの式(A)または(B)である。

【0128】

幾つかの実施態様において、 $R^3$ は、Hであるか；または $R^3$ は、非置換 $C_{1-2}$ アルキ  
ル(例えば、 $CH_3$ )である。

【0129】

幾つかの実施態様において、化合物は、表1に記載の化合物から選択される。

【0130】

別の態様において、本発明は、式(II)：

10

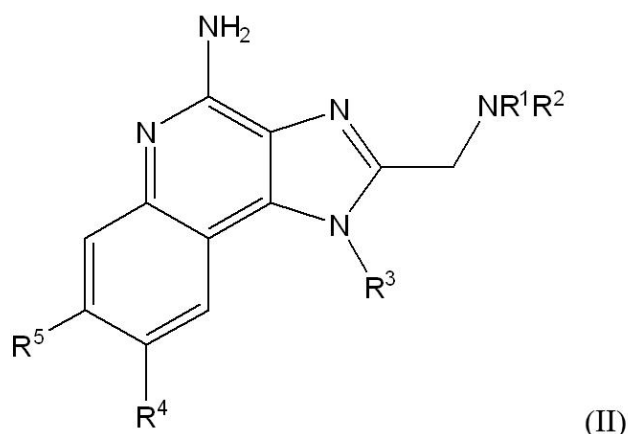
20

30

40

50

## 【化 1 2】



10

[式中、

$R^1$  は、独立して、非置換  $C_{1-6}$  アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$  または  $-C(=O)NR^cR^d$  であり；

$R^2$  は、独立して、H または非置換  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^3$  は、

(i) H；

(ii) 非置換  $C_{1-2}$  アルキル；

20

(iii)  $X-R^8$ 、ここで X は非分枝  $C_{1-6}$  アルキレンであり、 $R^8$  は  $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $CO_2R^a$  または  $-CONR^cR^d$  であり；

(iv)  $(C_{1-3}$  アルキレン) -  $(C_{6-10}$  アリール)、該アリールは、所望により、 $C_{1-6}$  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独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；または

(v)  $(C_{1-3}$  アルキレン) ヘテロアリール (5 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、N、 $N(R^e)$ 、O および S から独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により、 $C_{1-6}$  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独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよい；

$R^4$  および  $R^5$  は、下記から各々独立して選択される；

30

(i) H；

(ii) ハロ；

(iii)  $-(C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

(iv)  $-(C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル (3 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々独立して  $N(R^e)$ 、O および S から選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により 1 ~ 4 個の  $R^f$  で置換されていてもよい；

(v)  $-(C_{0-3}$  アルキレン) -  $(C_{6-10}$  アリール)、これは 1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい；

(vi)  $-(C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール (5 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、N、 $NHO$  および S から独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 つの  $R^g$  で置換されていてもよい；

40

(vii) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；および

(viii)  $-(C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{4-10}$  シクロアルケニル、該シクロアルケニルは、所望により 1 ~ 2 つの  $R^f$  で置換されていてもよい；

$R^a$  は：

(i) 1 ~ 2 個の  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；

(ii)  $-(C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 2 つの  $R^f$  で置換されていてもよい；

50

(i i i) - (C<sub>1-3</sub> アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで1 ~ 3 個の環原子は、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSから各々独立して選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により1 ~ 4 個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい；

(i v) - (C<sub>0-3</sub> アルキレン) - フェニル(1 ~ 4 個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で所望により置換されていてもよい)；または

(v) - (C<sub>0-3</sub> アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで1 ~ 4 個の環原子は、N、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSから独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により1 ~ 3 個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよく；

R<sup>b</sup>はC<sub>1-6</sub> アルキルであり；

各R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであり；

各R<sup>e</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであり；

各R<sup>f</sup>は、独立して、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、-OH、F、Cl、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、シアノまたはフェニル(1 ~ 4 個のR<sup>g</sup>で所望により置換されていてもよい)であり；

各R<sup>g</sup>は、独立して、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはC<sub>1-4</sub> ハロアルコキシであり；および

各R<sup>h</sup>は、独立して、-OH、F、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシまたはシアノである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0131】

別の態様において、本発明は、

R<sup>3</sup>が、H、非置換C<sub>1-2</sub> アルキルまたはX-R<sup>8</sup>であり、ここでXは非分枝C<sub>2-6</sub> アルキレンであり、R<sup>8</sup>はCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>または-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>であり；

R<sup>4</sup>が、独立して、Hまたはハロであり；

R<sup>5</sup>が、独立して、

(i) H；

(i i) ハロ；

(i i i) - (C<sub>0-3</sub> アルキレン) - C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により1 ~ 4 個の独立して選択されるR<sup>f</sup>で置換されていてもよい；

(i v) - (C<sub>0-3</sub> アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで1 ~ 3 個の環原子は、各々独立してN(R<sup>e</sup>)、OおよびSから選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により1 ~ 4 個のR<sup>f</sup>で置換されていてもよい；

(v) - (C<sub>0-3</sub> アルキレン) - (C<sub>6-C10</sub> アリール)、これは1 ~ 4 個のR<sup>g</sup>で所望により置換されていてもよい；

(v) - (C<sub>0-3</sub> アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで1 ~ 4 個の環原子は、N、NH、OおよびSから独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により1 ~ 3 個のR<sup>g</sup>で置換されていてもよい；

(v i) 1 ~ 2 個の独立して選択されるR<sup>h</sup>で所望により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル；および

(v i i) - (C<sub>0-3</sub> アルキレン) - C<sub>4-10</sub> シクロアルケニル、該シクロアルケニルは、所望により1 ~ 2 つのR<sup>f</sup>で置換されていてもよい、から選択される、

式(I I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0132】

別の態様において、本発明は、

R<sup>1</sup>が、独立して、非置換C<sub>1-6</sub> アルキル、C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>b</sup>)または-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>であり；

R<sup>2</sup>が、独立して、Hまたは非置換C<sub>1-3</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup>が、H、非置換C<sub>1-2</sub> アルキルまたはX-R<sup>8</sup>であり、ここでXは、非分枝C<sub>2-4</sub> アルキレンであり、R<sup>8</sup>は、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>または-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>であり；

10

20

30

40

50

$R^5$  が、独立して、

(i) 所望により 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

(ii) 所望により 1 ~ 3 つの  $R^g$  で置換されていてもよいフェニル；

(iii) 5 ~ 6 個の環原子を包含するヘテロアリール、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、各々 N、NH、O および S から独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 つの  $R^g$  で置換されていてもよい；

(iv) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；および

(v) 1 ~ 2 つの  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_{5-6}$  シクロアルケニル、  
から選択され；

10

$R^a$  が、H、OH で所望により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール (5 ~ 6 個の環原子を包含する) であり、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、N、N( $R^e$ )、O および S から各々独立して選択され；および

$R^b$  が、 $C_{1-4}$  アルキルである、  
式 (I I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0133】

別の態様において、本発明は、

$R^1$  が、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_2(C$   
 $H_3)$  または  $-C(=O)N(CH_3)_2$  であり；

20

$R^2$  が、独立して、H、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^3$  が、H、 $CH_3$  または  $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$  であり；

$R^5$  が、独立して、 $CH_3$ 、シクロペンチル、シクロペンテニル、フェニル、ピラゾール - 1 - イルまたはピラゾール - 3 - イルであり；および

$R^a$  が、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、シクロプロピルまたは  
チアゾリルである、

式 (I I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0134】

別の態様において、本発明は、

$R^1$  が、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_2(C$   
 $H_3)$  または  $-C(=O)N(CH_3)_2$  であり；

30

$R^2$  が、独立して、H、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^3$  が、H または  $CH_3$  であり；

$R^5$  が、独立して、 $CH_3$ 、シクロペンチル、シクロペンテニル、フェニル、ピラゾール - 1 - イルまたはピラゾール - 3 - イルであり；および

$R^a$  が、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$  またはシクロプロピルである、

式 (I I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0135】

別の態様において、本発明は、

40

$R^1$  が、独立して、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$  または  $C(=O)$   
 $R^a$  であり；

$R^2$  が、独立して、H、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^3$  が、H であり；

$R^5$  が、独立して、シクロペンチル、シクロペンテニル、フェニル、ピラゾール - 1 - イルまたはピラゾール - 3 - イルであり；および

$R^a$  が、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$  またはシクロプロピルである、

式 (I I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0136】

50

別の態様において、本発明は、

$R^1$  が、独立して、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$  または  $C(CH_3)_3$  であり；

$R^2$  が、独立して、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^3$  が、独立して、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^4$  が、 $H$  であり；および

$R^5$  が、独立して、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イルまたはピラゾール - 5 - イルである、

式(I I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0137】

別の態様において、本発明は、

$R^1$  が、 $C(=O)R^a$  であり；

$R^2$  が、独立して、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^3$  が、独立して、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$  または  $CH_2CH_2OH$  であり；

$R^4$  が、 $H$  であり；

$R^5$  が、独立して、シクロペンチル、シクロペンテニル、チエニル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 5 - イルまたは(0 ~ 1つの $C_{1-4}$ アルキルで置換されたフェニル)であり；および

$R^a$  が、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イルまたは( $C_{1-4}$ アルコキシまたは $Cl$ で置換されたフェニル)である、

式(I I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0138】

幾つかの局面において、 $R^1$  は、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$  または  $-C(=O)NR^cR^d$  である。他の局面において、 $R^1$  は、非置換 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_2(R^b)$  および  $-C(=O)NR^cR^d$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(O)_2(CH_3)$  および  $-C(=O)N(CH_3)_2$  である。他の局面において、 $R^1$  は、非置換 $C_{1-6}$ アルキルである。他の局面において、 $R^1$  は、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $CH_3$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $CH_2CH_3$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $C(=O)R^a$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $C(=O)CH_3$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $C(=O)CH(CH_3)_2$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $C(=O)CH_2(CH_3)_2$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $C(=O)(シクロプロピル)$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $-C(=O)OR^a$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $-S(O)_{1-2}(R^b)$  である。他の局面において、 $R^1$  は  $-S(O)_2(R^b)$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $-S(O)_2(CH_3)$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $-C(=O)NR^cR^d$  である。他の局面において、 $R^1$  は、 $-C(=O)N(CH_3)_2$  である。

#### 【0139】

幾つかの局面において、 $R^2$  は、 $H$  または非置換 $C_{1-6}$ アルキルである。他の局面において、 $R^2$  は、 $H$  または非置換 $C_{1-3}$ アルキルである。他の局面において、 $R^2$  は、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  である。他の局面において、 $R^2$  は $H$ である。他の局面において、 $R^2$  は、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  である。他の局面において、 $R^2$  は $CH_3$ である。他の局面において、 $R^2$  は、 $CH_2CH_3$  である。

#### 【0140】

幾つかの局面において、 $R^3$  は、 $H$ 、非置換 $C_{1-2}$ アルキルまたは $X-R^8$ であり、 $X$  は、非分枝 $C_{2-6}$ アルキレンであり、 $R^8$  は、 $CO_2R^a$  または  $-CONR^cR^d$  である。他の局面において、 $R^3$  は、 $H$ 、非置換 $C_{1-2}$ アルキルまたは $X-R^8$ であり、 $X$  は、非分枝 $C_{2-4}$ アルキレンであり、 $R^8$  は、 $CO_2R^a$  または  $-CONR^cR^d$  である。他の局面において、 $R^3$  は、 $H$ 、 $CH_3$  または  $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$  である。他の局

10

20

30

40

50

面において、 $R^3$  は、Hまたは非置換  $C_{1-2}$  アルキルである。他の局面において、 $R^3$  は、Hまたは  $CH_3$  である。他の局面において、 $R^3$  はHである。他の局面において、 $R^3$  は、 $CH_3$  である。

【0141】

幾つかの局面において、 $R^4$  は、Hまたはハロである。他の局面において、 $R^4$  はHである。

【0142】

幾つかの局面において、 $R^5$  は、独立して、後記から選択される：(i) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により、1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；(ii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル(3 ~ 10 個の環原子を含む)であり、ここで1 ~ 3 個の環原子が、各々  $N(R^e)$ 、OおよびSから独立して選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により、1 ~ 4 個の  $R^f$  で置換されていてもよい；(iii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ( $C_{6-10}$  アリール)、これは1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい；(iv) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで1 ~ 4 個の環原子は、N、NH、OおよびSから独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により、1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよい；(v) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；および(ii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルケニルであり、該シクロアルケニルは、所望により、1 ~ 2 個の  $R^f$  で置換されていてもよい。

【0143】

他の局面において、 $R^5$  は、独立して、後記から選択される：(i) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル；(ii) 所望により1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよいフェニル；(iii) ヘテロアリール(5 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで1 ~ 3 個の環原子は、N、NH、OおよびSから各々独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により1 ~ 3 個の  $R^g$  で置換されていてもよい；(iv) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；および(v) 1 ~ 2 個の  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_{5-6}$  シクロアルケニル。

【0144】

他の局面において、 $R^5$  は、独立して、 $CH_3$ 、シクロペンチル、シクロペンテニル、フェニル、ピラゾール - 1 - イルまたはピラゾール - 3 - イルである。他の局面において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。他の局面において、 $R^5$  は、シクロペンチルまたはシクロペンテニルである。他の局面において、 $R^5$  は、シクロペンチルである。他の局面において、 $R^5$  はフェニルである。他の局面において、 $R^5$  はピラゾリルである。他の局面において、 $R^5$  は、ピラゾール - 1 - イルまたはピラゾール - 3 - イルである。他の局面において、 $R^5$  は、ピラゾール - 1 - イルである。他の局面において、 $R^5$  は、ピラゾール - 3 - イルである。

【0145】

幾つかの局面において、(i) 1 ~ 2 個の  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；(ii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により1 ~ 2 個の  $R^f$  で置換されていてもよい；(iii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - フェニル(1 ~ 4 個の独立して選択された  $R^g$  で所望により置換されていてもよい)；または(v) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール(5 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで1 ~ 4 個の環原子は、N、 $N(R^e)$ 、OおよびSから独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により1 ~ 3 個の独立して選択された  $R^g$  で置換されていてもよい。他の局面において、 $R^a$  は次のものである：(i) 1 ~ 2 個の  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル；(ii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により1 ~ 2 個の  $R^f$  で置換されていてもよい。他の局面において、 $R^a$  は、H、OHで所望により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シ



クロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール(5 ~ 6 個の環原子を包含する)であり、ここで1 ~ 4 個の環原子は、N、N(R<sup>e</sup>)、OおよびSから独立して選択される。他の局面において、R<sup>a</sup>は、所望により1 ~ 2 個のR<sup>h</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルキルである。他の局面において、R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルである。他の局面において、R<sup>a</sup>は、-(C<sub>0</sub> - 3 アルキレン) - C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは、所望により1 ~ 2 つのR<sup>f</sup>で置換されていてもよい。他の局面において、R<sup>a</sup>は、1 ~ 2 つのR<sup>f</sup>で所望により置換されていてもよい - C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルである。他の局面において、R<sup>a</sup>は、- C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルである。他の局面において、R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたはC<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルである。他の局面において、R<sup>a</sup>は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>またはシクロプロピルである。他の局面において、R<sup>a</sup>は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。他の局面において、R<sup>a</sup>は、シクロプロピルである。

10

【0146】

別の態様において、本発明の化合物は、

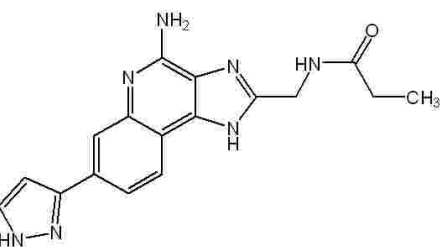
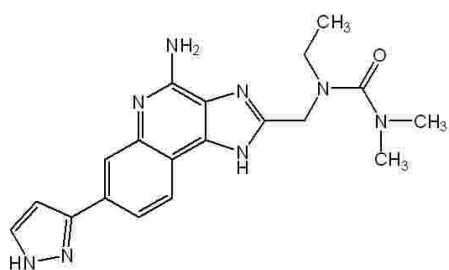
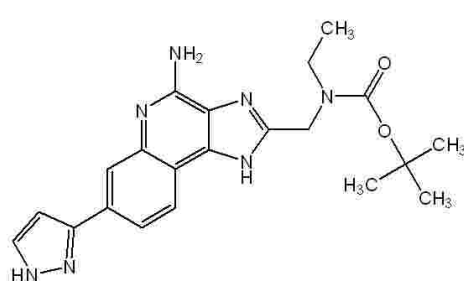
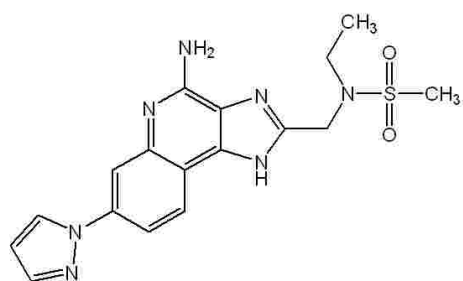
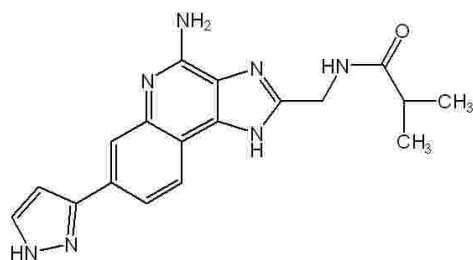
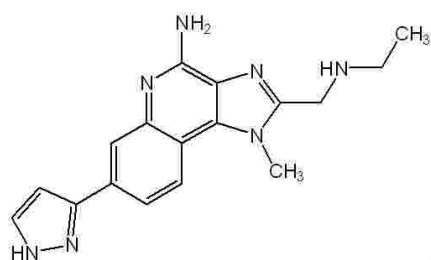
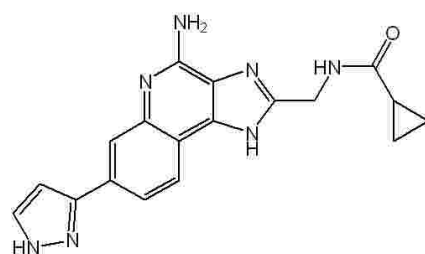
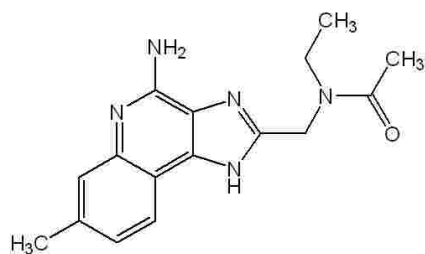
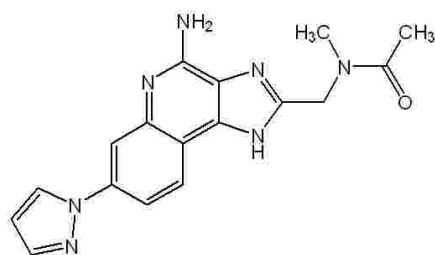
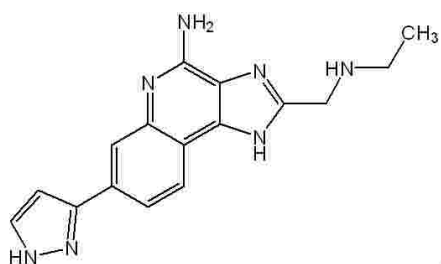
20

30

40

50

## 【化 1 3】



10

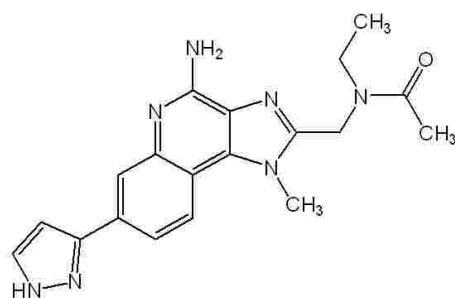
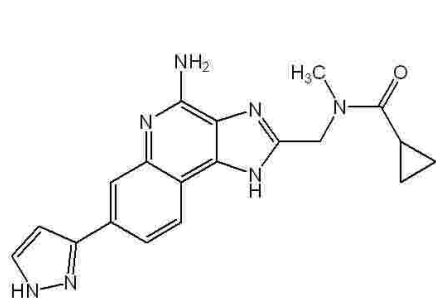
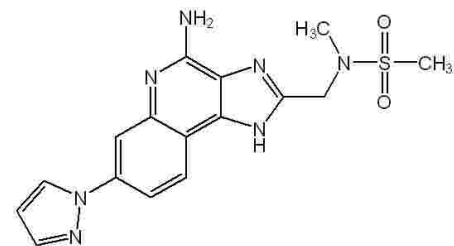
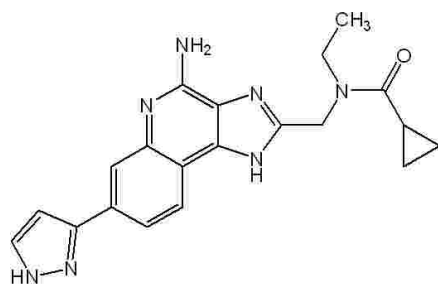
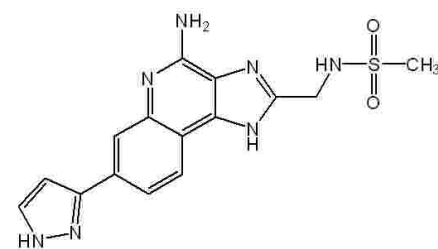
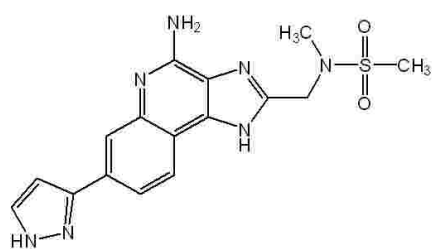
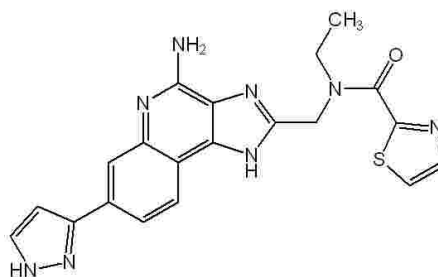
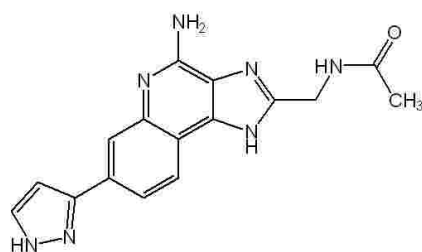
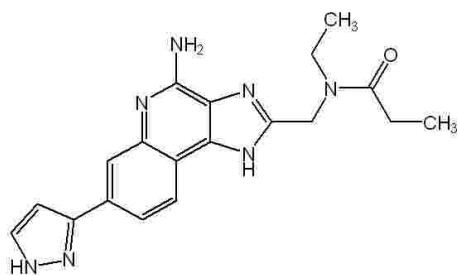
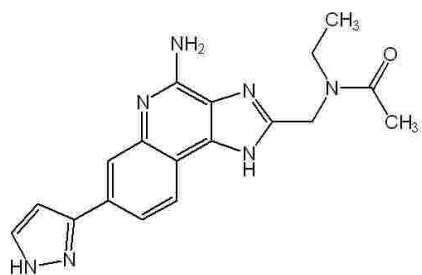
20

30

40

50

## 【化 1 4】



10

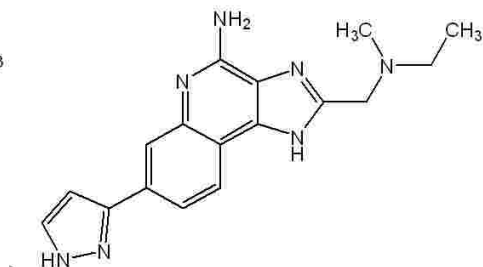
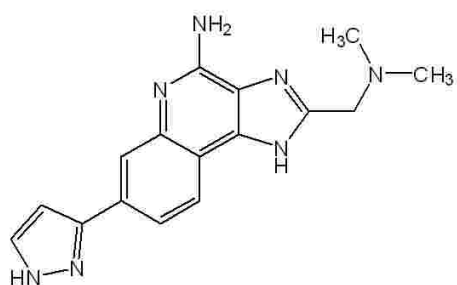
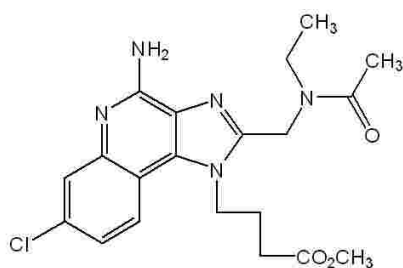
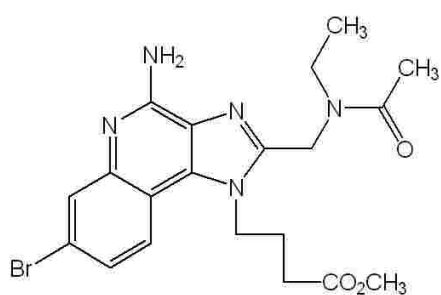
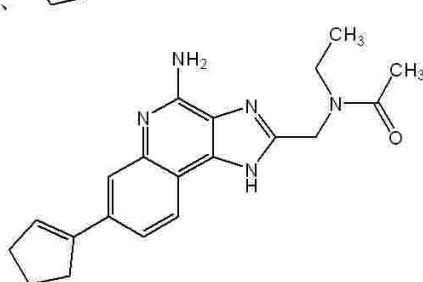
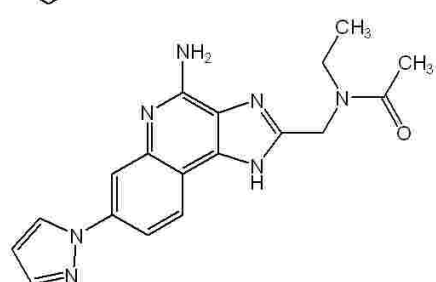
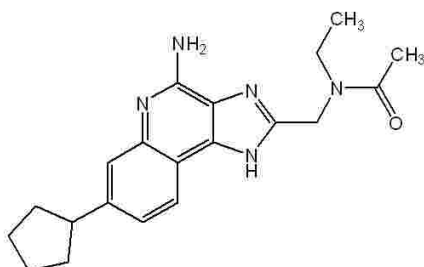
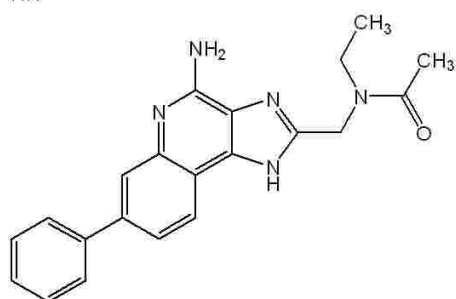
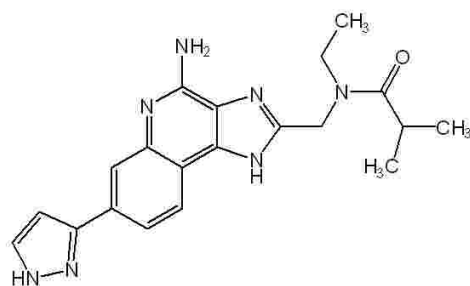
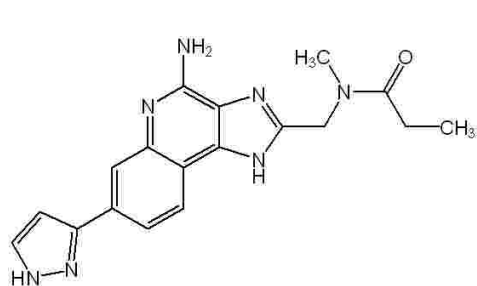
20

30

40

50

【化 1 5】



10

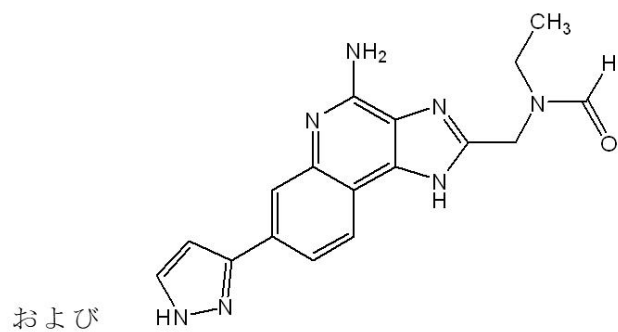
20

30

40

50

【化 1 6】



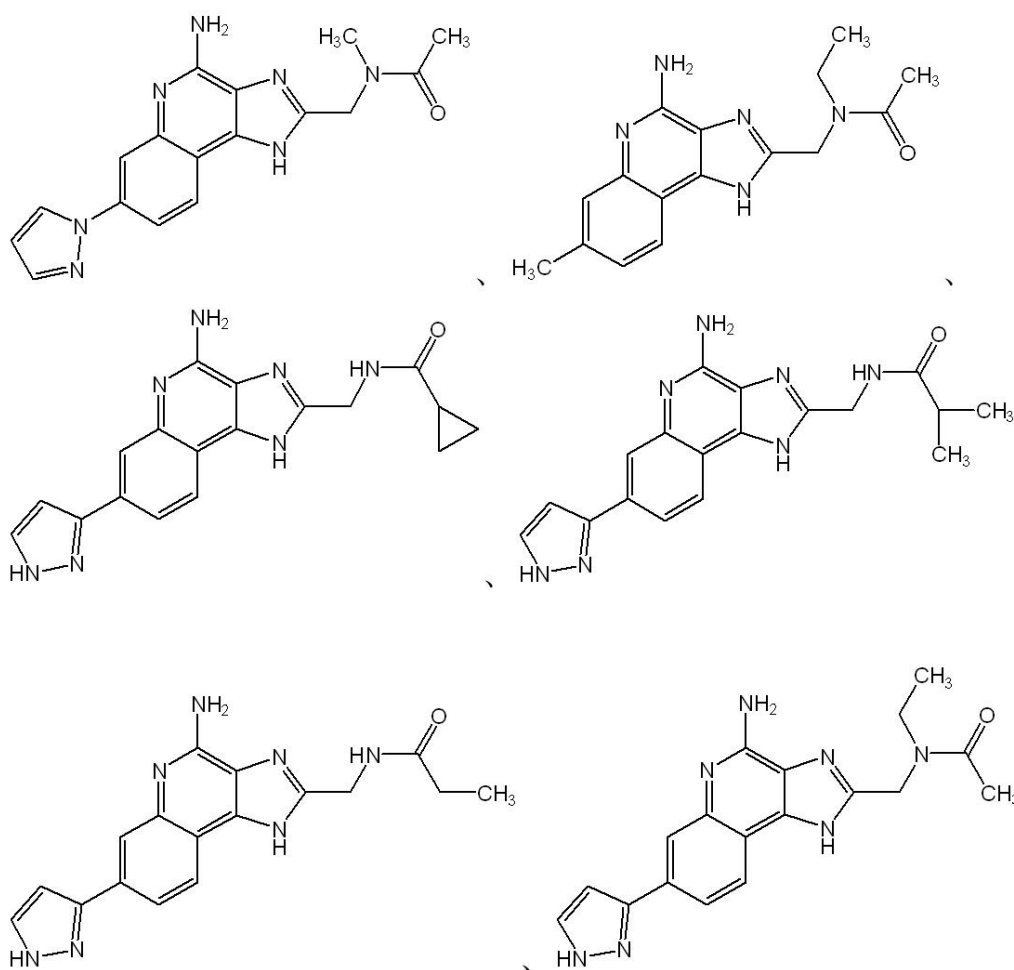
10

から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 4 7】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

【化 1 7】



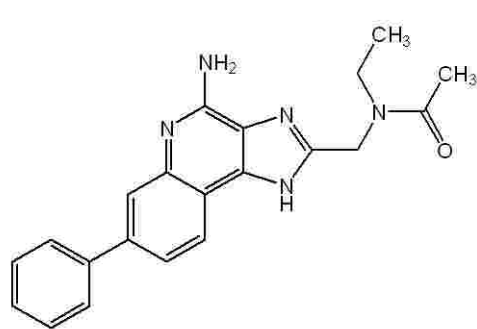
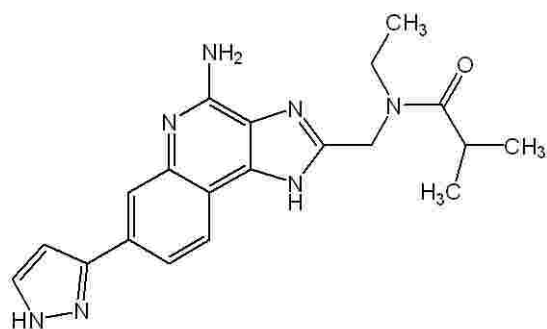
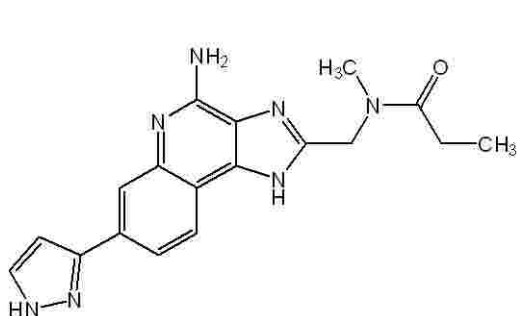
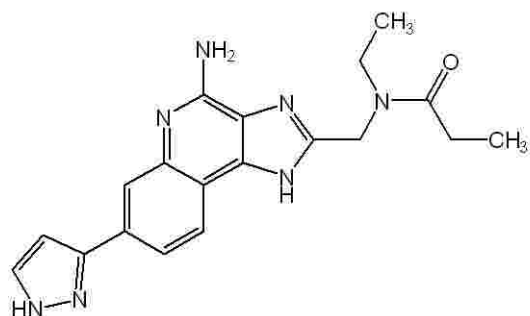
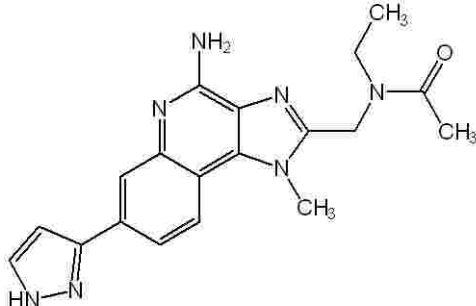
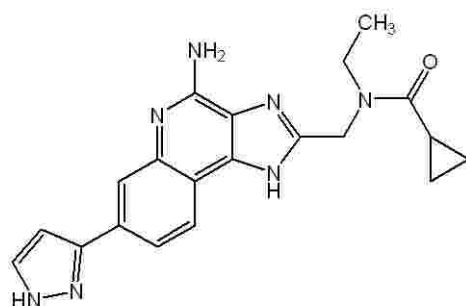
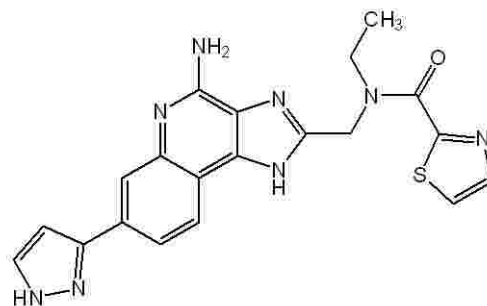
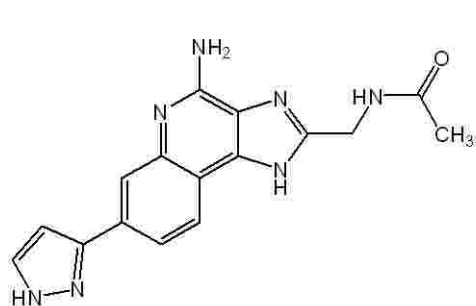
20

30

40

50

## 【化 1 8】



10

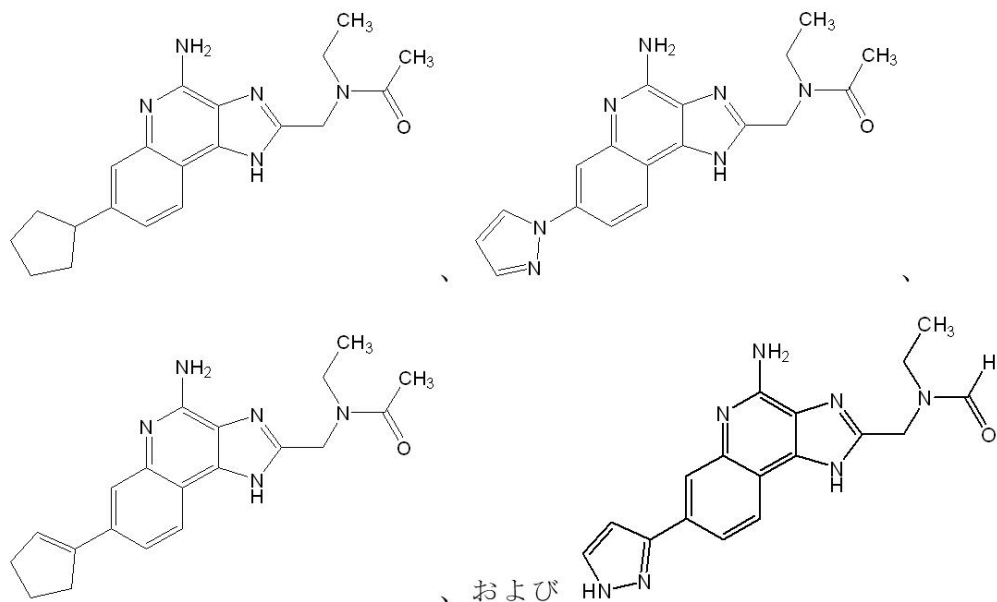
20

30

40

50

## 【化 1 9】



10

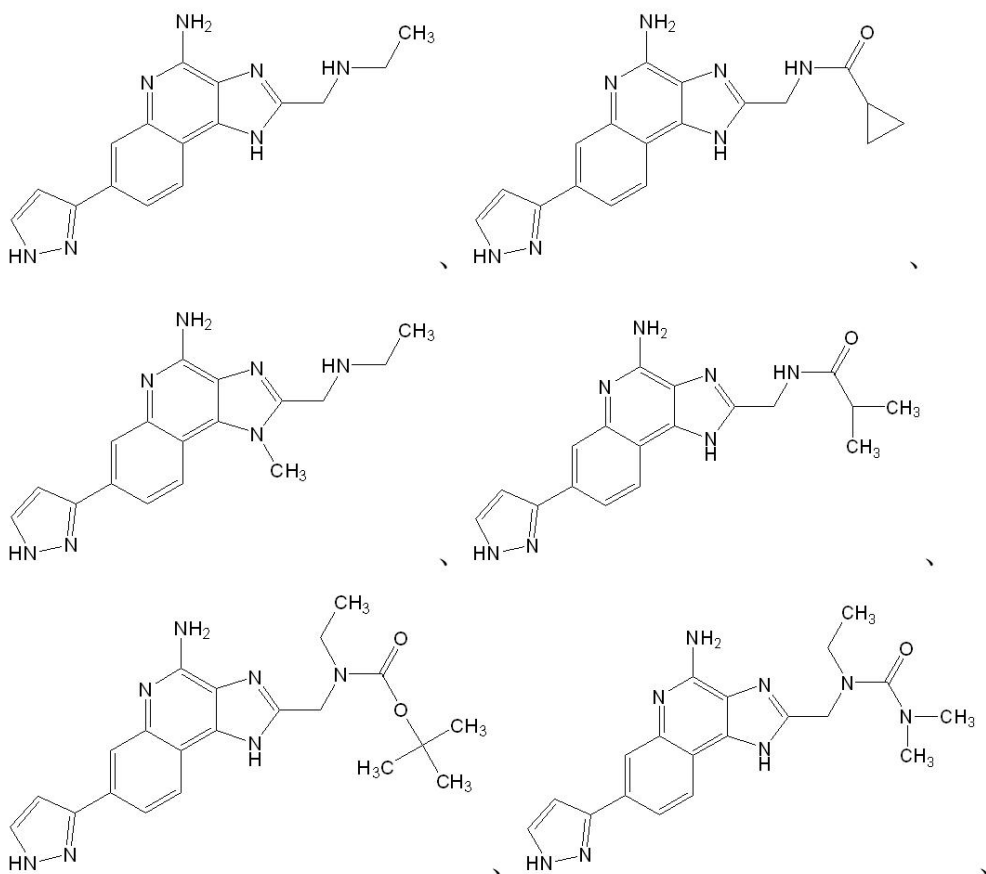
から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 4 8】

20

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 2 0】

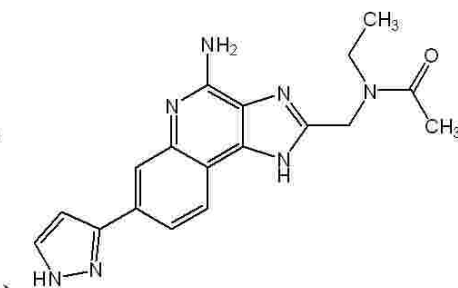
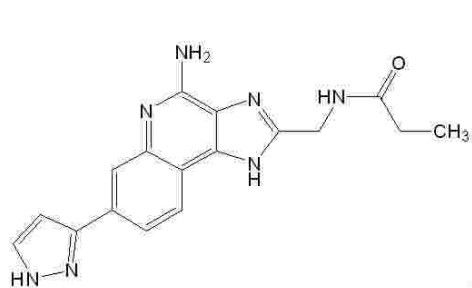


30

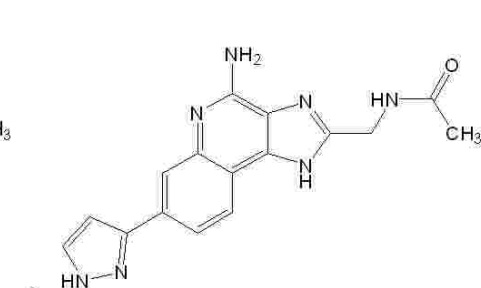
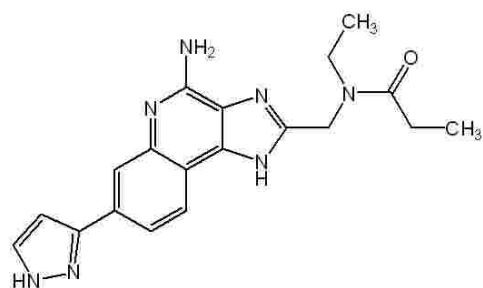
40

50

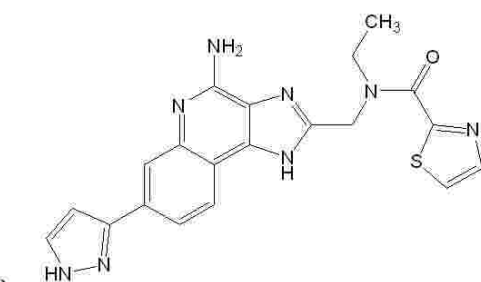
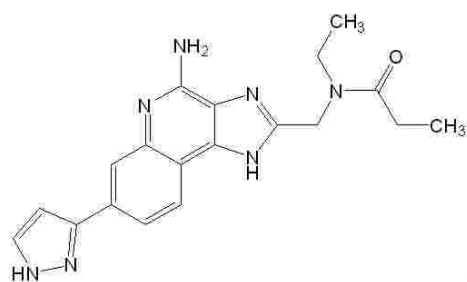
## 【化 2 1】



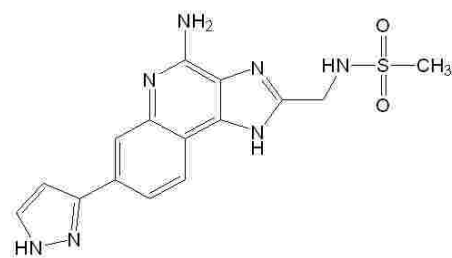
10



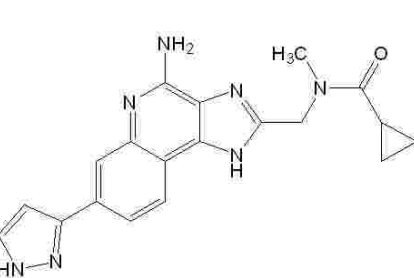
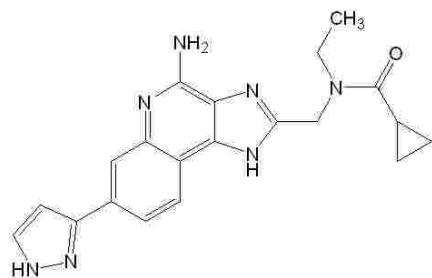
20



30



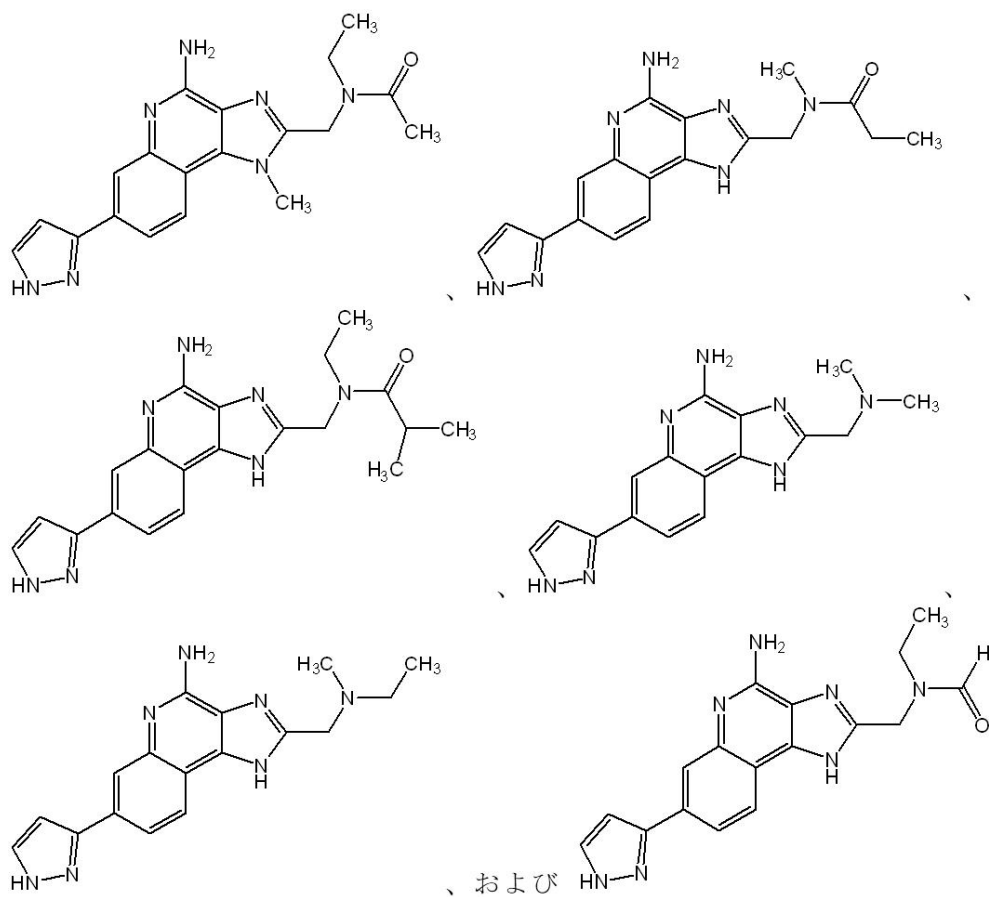
40



50



## 【化 2 2】



10

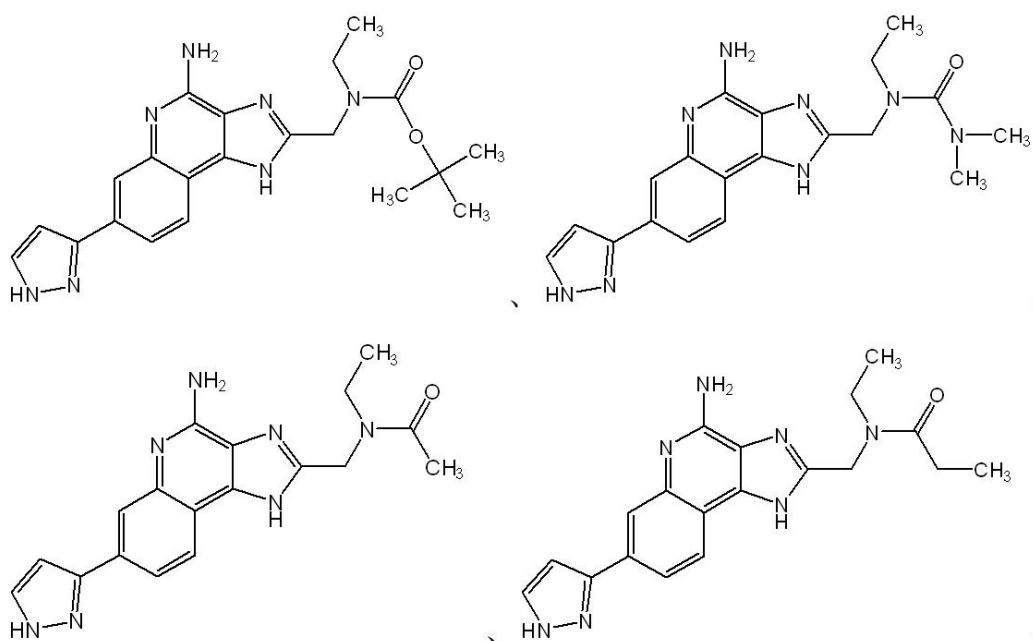
20

から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 4 9】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 2 3】

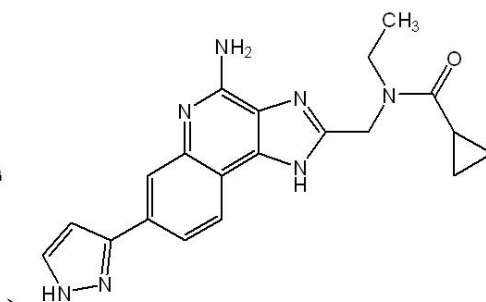
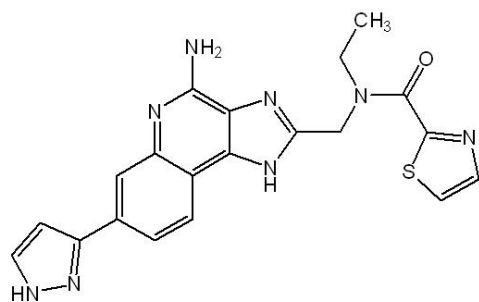


30

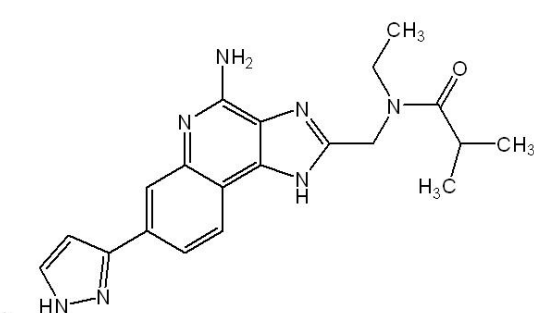
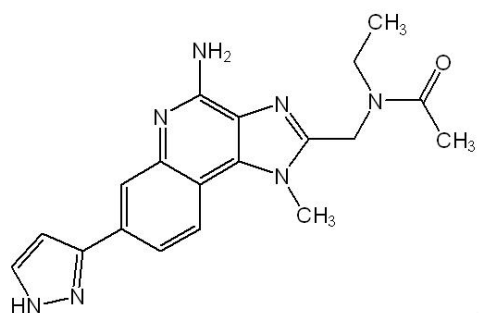
40

50

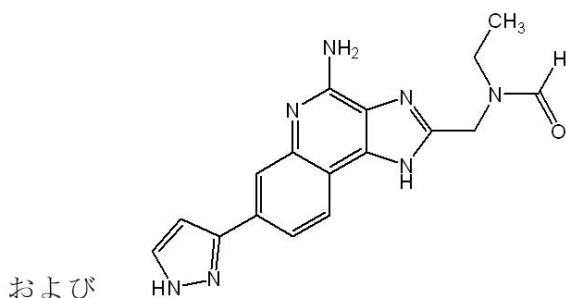
## 【化 2 4】



10



20



および

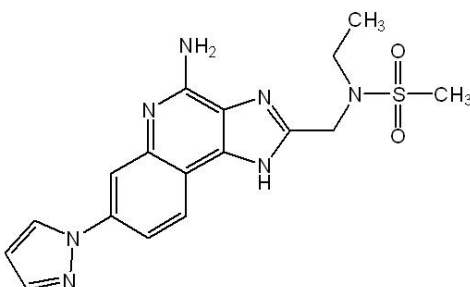
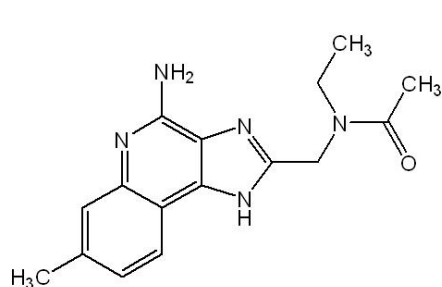
から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 0】

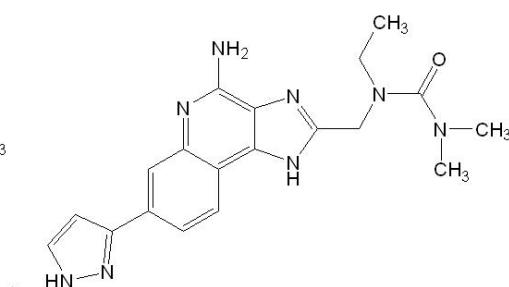
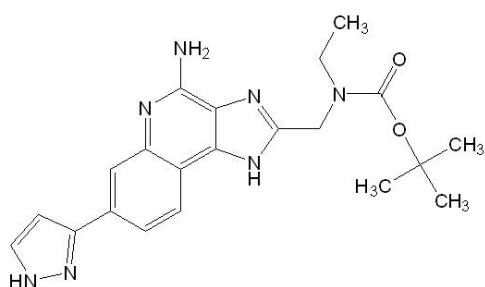
30

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 2 5】

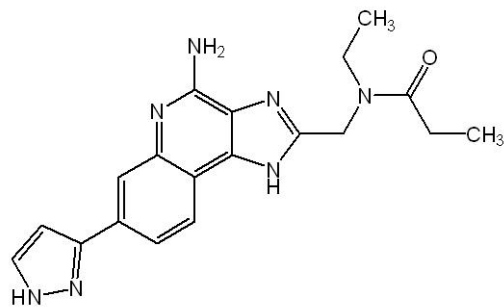
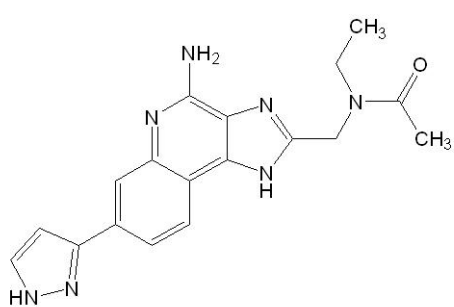


40

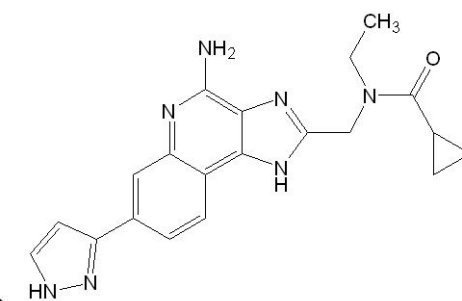
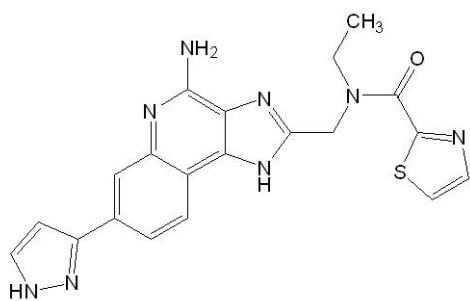


50

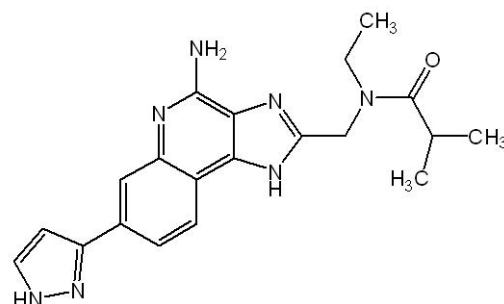
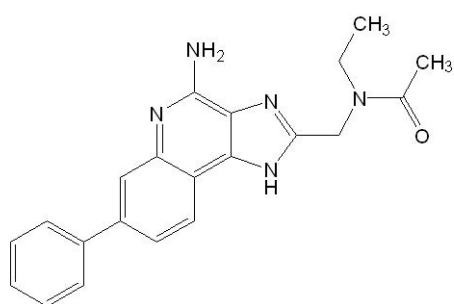
【化 2 6】



10



20

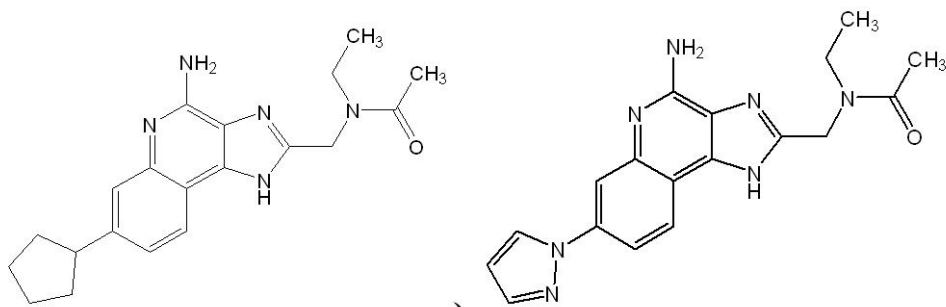


30

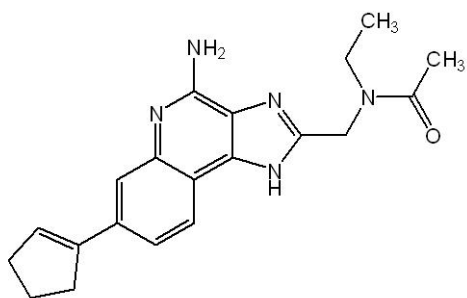
40

50

## 【化 2 7】

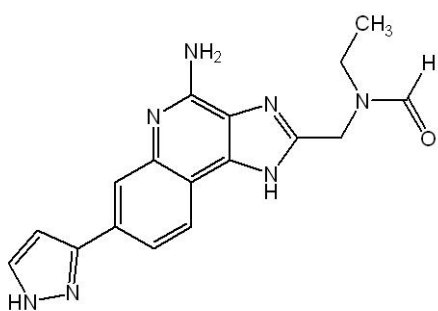


10



、および

20



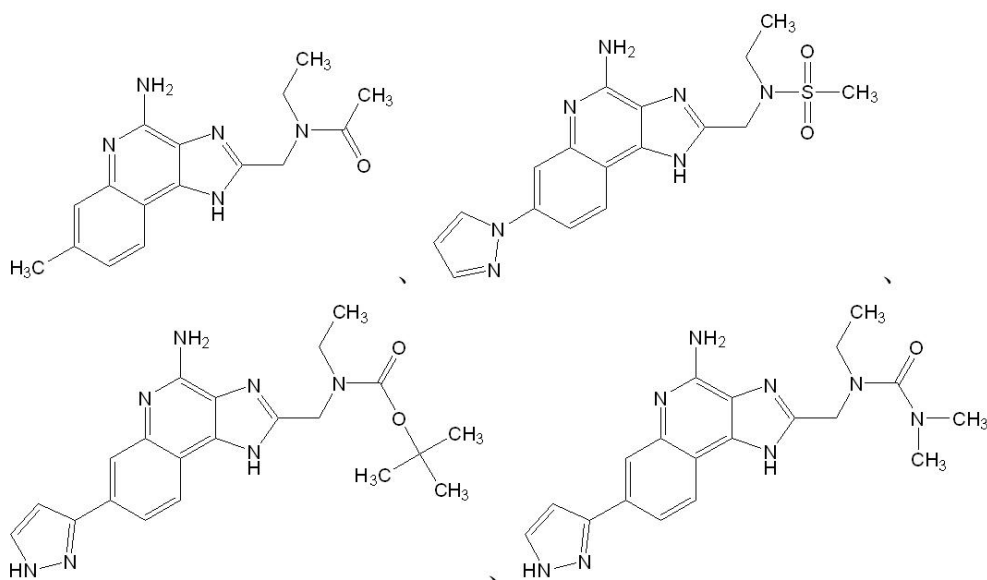
から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 1】

30

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

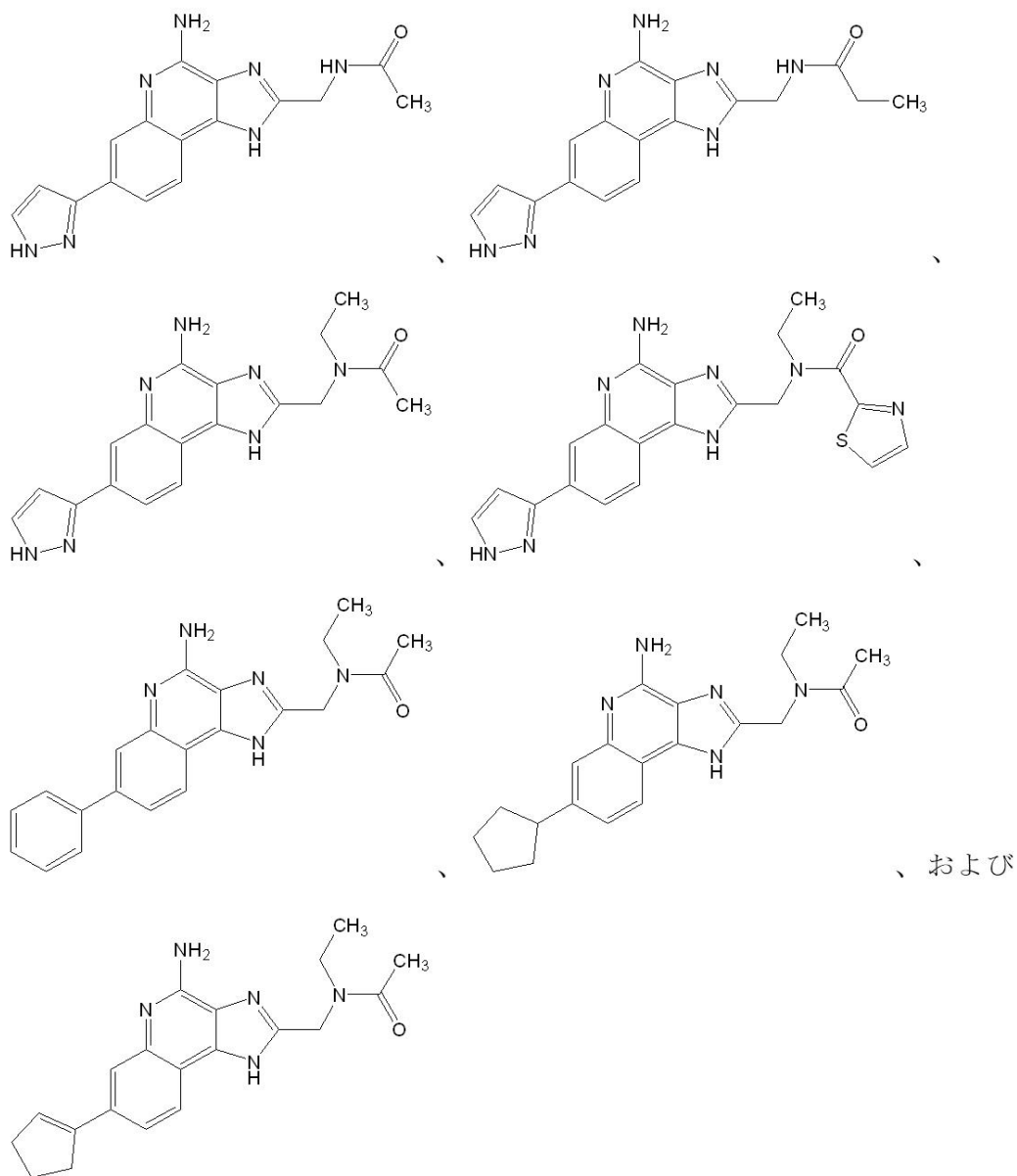
## 【化 2 8】



40

50

【化 2 9】

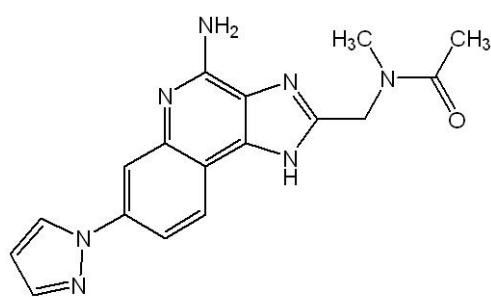
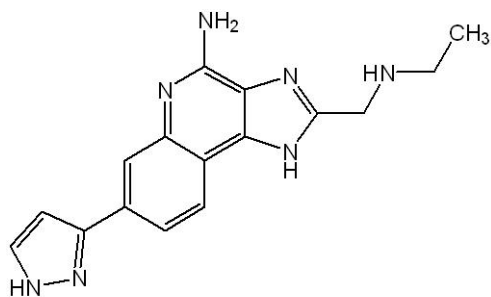


から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

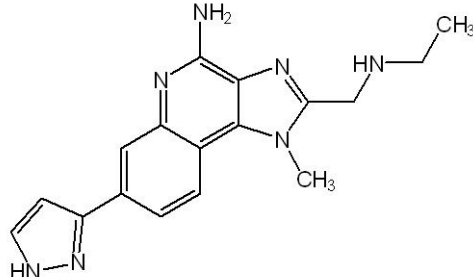
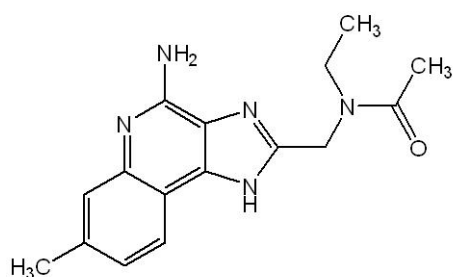
【 0 1 5 2 】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

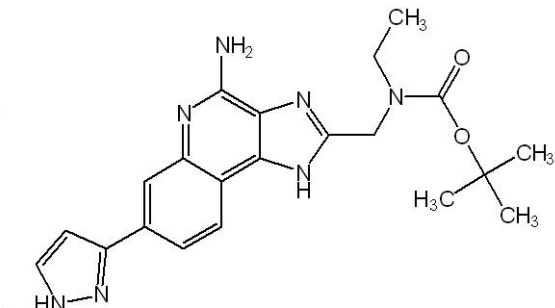
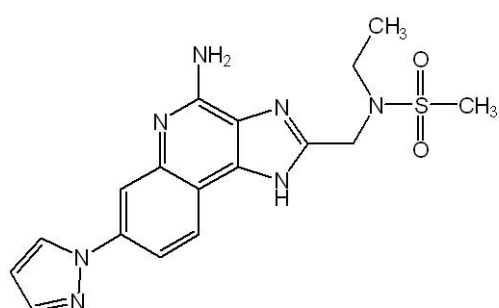
## 【化 3 0】



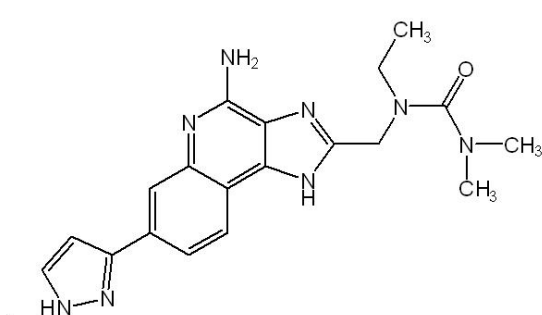
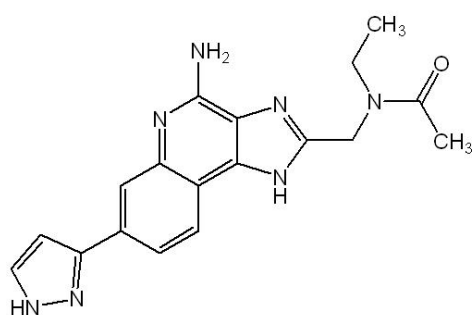
10



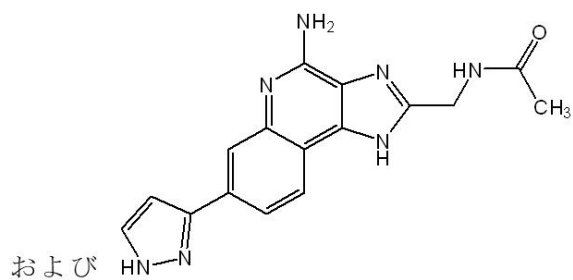
20



## 【化 3 1】



30



40

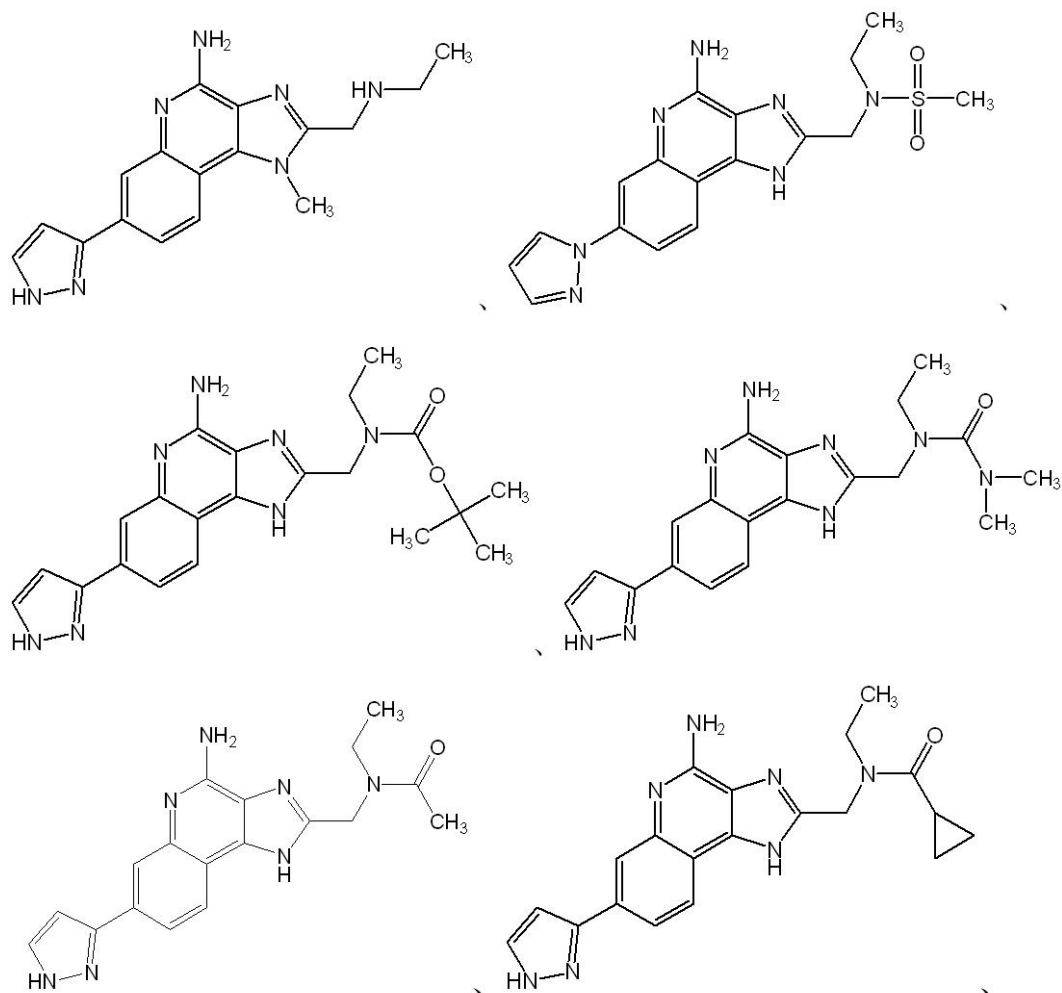
から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 3】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

50

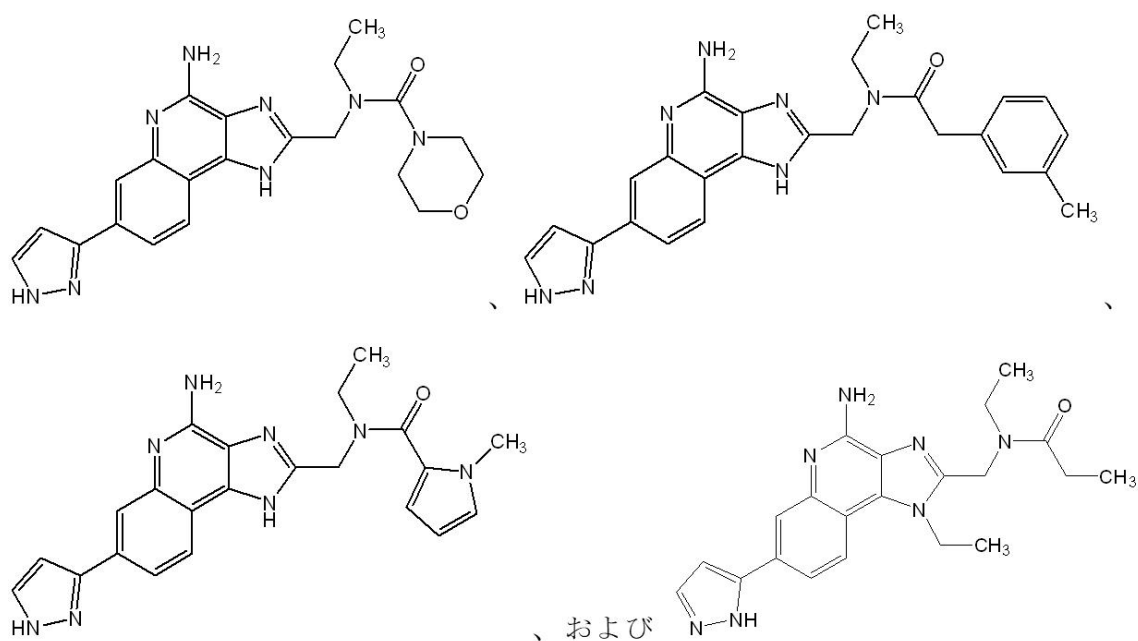
## 【化 3 2】



10

20

## 【化 3 3】



30

40

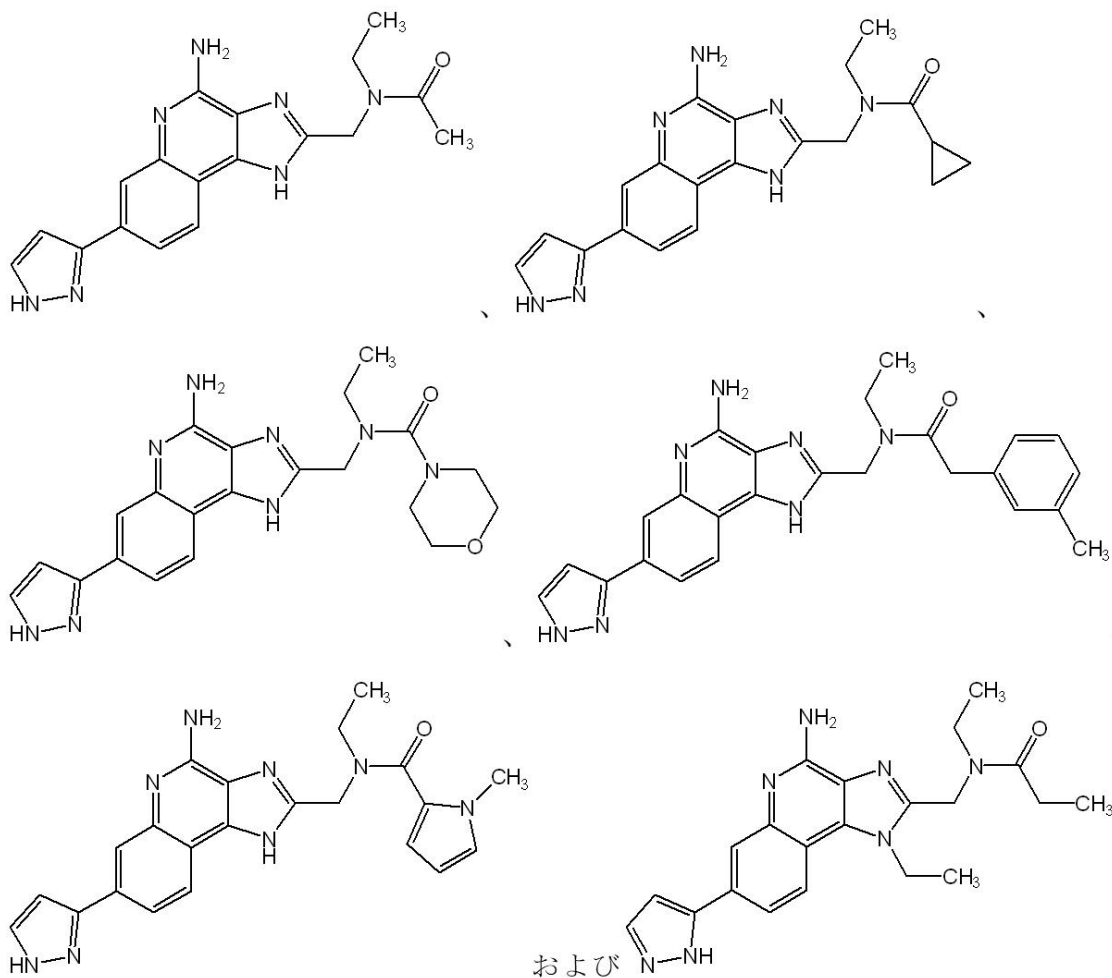
から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 4】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

50

## 【化 3 4】

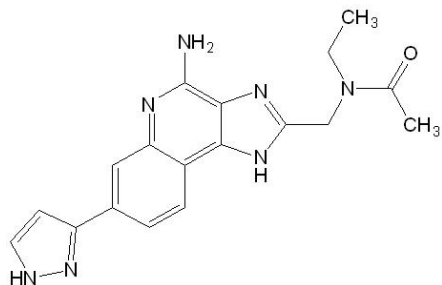


から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 5】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 3 5】



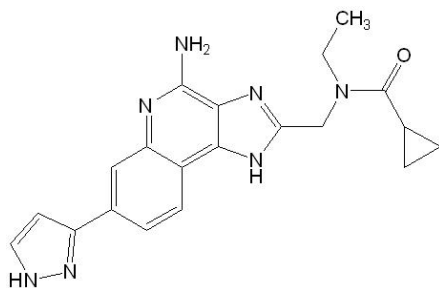
の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 6】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：



## 【化 3 6】



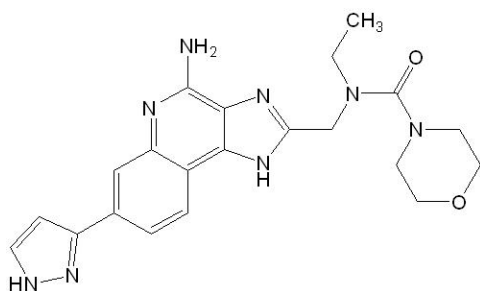
10

の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 7】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 3 7】



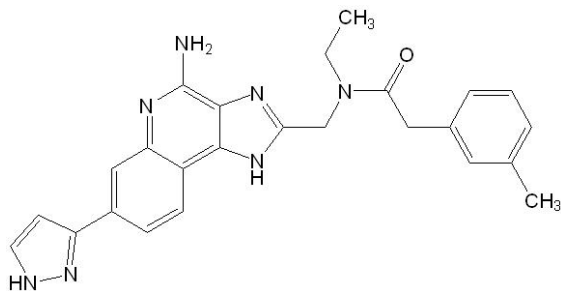
20

の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 8】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 3 8】



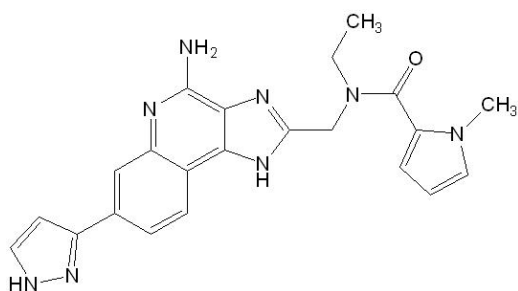
30

の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 5 9】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 3 9】



40

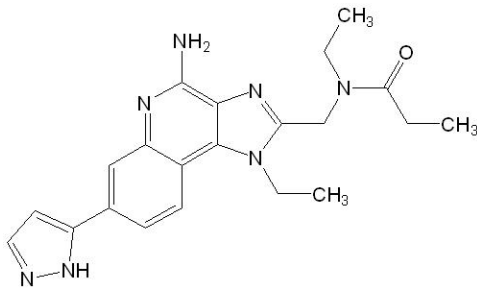
の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

50

## 【 0 1 6 0 】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【 化 4 0 】



10

の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 6 1 】

別の態様において、本発明は、

$R^1$  および  $R^2$  が、各々に結合した窒素原子と一緒に、5 ~ 6 個の環原子を包含する飽和または不飽和の環を形成しており、

該環は下記を包含する：

(a) 3 ~ 5 個の環炭素原子、これら各々は、所望により、1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；および

20

(b) 0 ~ 1 個の環ヘテロ原子 ( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて)、これは独立して N、N( $R^e$ )、O および S から選択される；

但し、5 ~ 6 個の環原子のうちの 1 つは - C(O) - である；

$R^3$  が、下記のものであり：

(i) H；

(ii) 非置換  $C_{1-2}$  アルキル；

(iii) X -  $R^8$ 、ここで X は、非分枝  $C_{1-6}$  アルキレンであり、 $R^8$  は、- OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、-  $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $CO_2 R^a$ 、- CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、シアノまたは - NR<sup>c</sup>'R<sup>d</sup>' である；

(iv) ( $C_{1-3}$  アルキレン) - ( $C_{6-10}$  アリール)、該アリールは、 $C_{1-6}$  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独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で所望により置換されていてもよい；または

30

(v) ( $C_{1-3}$  アルキレン) ヘテロアリール (5 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、N、N( $R^e$ )、O および S から各々独立して選択され、該ヘテロアリールは、 $C_{1-6}$  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独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で所望により置換されていてもよい；

$R^4$  および  $R^5$  が、下記から各々独立して選択され：

(i) H；

(ii) ハロ；

(iv) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 4 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；

40

(v) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロサイクリル (3 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、N( $R^e$ )、O および S から各々独立して選択され、該ヘテロサイクリルは、所望により 1 ~ 4 個の  $R^f$  で置換されていてもよい；

(vi) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ( $C_{6-10}$  アリール)、これは 1 ~ 4 個の  $R^g$  で所望により置換されていてもよい；

(vii) - ( $C_{0-3}$  アルキレン) - ヘテロアリール (5 ~ 10 個の環原子を含む)、ここで 1 ~ 4 個の環原子は、N、NH、O および S から独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 つの  $R^g$  で置換されていてもよい；

(viii) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^h$  で所望により置換されていてもよい  $C_{1-}$

50

6 アルキル ; および

( i x ) - ( C <sub>0</sub> - 3 アルキレン ) - C <sub>4</sub> - 1 <sub>0</sub> シクロアルケニル、ここで該シクロアルケニルは、所望により 1 ~ 2 つの R <sup>f</sup> で置換されていてもよい ;

R <sup>6</sup> および R <sup>7</sup> の各々が、独立して、H または非置換 C <sub>1</sub> - 2 アルキルであり ;

R <sup>a</sup> が、下記のものであり ;

( i ) 1 ~ 2 個の R <sup>h</sup> で所望により置換されていてもよい C <sub>1</sub> - 6 アルキルであるか ; または

( i i ) - ( C <sub>0</sub> - 3 アルキレン ) - C <sub>3</sub> - 1 <sub>0</sub> シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは、所望により 1 ~ 2 つの R <sup>f</sup> で置換されていてもよい ;

R <sup>b</sup> が、C <sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

各 R <sup>c</sup> および R <sup>d</sup> が、独立して、H または C <sub>1</sub> - 4 アルキルであり ;

各 R <sup>e</sup> が、独立して、H または C <sub>1</sub> - 4 アルキルであり ;

各 R <sup>f</sup> が、独立して、C <sub>1</sub> - 6 アルキル、C <sub>1</sub> - 4 ハロアルキル、- O H、F、C <sub>1</sub>、C <sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C <sub>1</sub> - 4 ハロアルコキシ、シアノまたはフェニル ( 1 ~ 4 個の R <sup>g</sup> で所望により置換されていてもよい ) であり ;

各 R <sup>g</sup> が、独立して、ハロ、シアノ、C <sub>1</sub> - 6 アルキル、C <sub>1</sub> - 4 ハロアルキル、C <sub>1</sub> - 4 アルコキシまたは C <sub>1</sub> - 4 ハロアルコキシであり ; および

各 R <sup>h</sup> が、独立して、- O H、F、C <sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C <sub>1</sub> - 4 ハロアルコキシまたはシアノである、

式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【 0 1 6 2 】

別の態様において、本発明は、

R <sup>1</sup> および R <sup>2</sup> が、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、飽和または不飽和の環 ( 5 ~ 6 個の環原子を包含する ) を形成しており、

該環は下記を包含する :

( a ) 3 ~ 5 個の環炭素原子、これら各々は、所望により 1 ~ 2 個の独立して選択される R <sup>f</sup> で置換されていてもよい ; および

( b ) 0 ~ 1 個の環ヘテロ原子 ( R <sup>1</sup> および R <sup>2</sup> に結合した窒素原子に加えて )、これは、独立して N、N ( R <sup>e</sup> )、O および S から選択される ;

但し、環原子のうちの 1 つは - C ( O ) - である ;

R <sup>3</sup> が、H、非置換 C <sub>1</sub> - 2 アルキル、X - R <sup>8</sup> であり、ここで、X は非分枝 C <sub>1</sub> - 6 アルキレンであり、R <sup>8</sup> は、C O <sub>2</sub> R <sup>a</sup> または - C O N R <sup>c</sup> R <sup>d</sup> であり ;

R <sup>4</sup> が、独立して、H またはハロであり ;

R <sup>5</sup> が、独立して、以下から選択される :

( i ) H ;

( i i ) ハロ ;

( i i i ) 1 ~ 2 個の独立して選択される R <sup>f</sup> で所望により置換されていてもよい C <sub>3</sub> - 8 シクロアルキル ;

( i v ) 所望により 1 ~ 3 個の R <sup>g</sup> で置換されていてもよいフェニル ; および

( v ) ヘテロアリール ( 5 ~ 9 個の環原子を包含する )、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、N、N ( R <sup>e</sup> )、O および S から各々独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 個の R <sup>g</sup> で置換されていてもよい ;

( v i ) 1 ~ 2 個の独立して選択される R <sup>h</sup> で所望により置換されていてもよい C <sub>1</sub> - 6 アルキル ; および

( v i i ) 1 ~ 2 つの R <sup>f</sup> で所望により置換されていてもよい C <sub>5</sub> - 6 シクロアルケニル、式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【 0 1 6 3 】

別の態様において、本発明は、

R <sup>1</sup> および R <sup>2</sup> が、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 個の環原子を包含する飽和または不飽和の環を形成しており、

10

20

30

40

50

該環は下記を包含する：

(a) 3 ~ 5 個の環炭素原子、これら各々は、所望により 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；および

(b) 0 ~ 1 個の環ヘテロ原子 ( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて)、これは N、N(R<sub>e</sub>) および O から独立して選択される；

但し、環原子のうちの 1 つは - C(O) - である；

$R^3$  が、H、 $C_{1-2}$  アルキルまたは  $X - R^8$  であり、ここで X は、非分枝  $C_{2-6}$  アルキレンであり、 $R^8$  は  $CO_2(C_{1-4}$  アルキル) である；

$R^4$  が、H であり；

$R^5$  が、独立して、下記から選択される：

(i) ハロ；

(ii) 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル；

(iii) 所望により 1 ~ 3 つの  $R^8$  で置換されていてもよいフェニル；

(iv) ヘテロアリール (5 ~ 6 個の環原子を包含する)、ここで 1 ~ 3 個の環原子は、N、NH、O および S から各々独立して選択され、該ヘテロアリールは、所望により 1 ~ 3 つの  $R^8$  で置換されていてもよい；

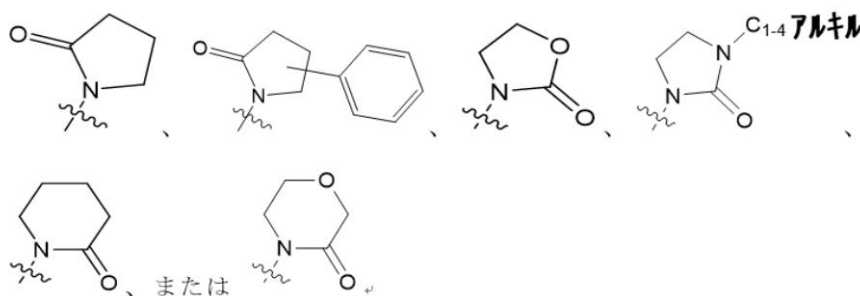
各  $R^f$  が、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、-OH、F、Cl、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、シアノまたはフェニルである、  
式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0164】

別の態様において、本発明は、

$R^1$  および  $R^2$  が、各々に結合した窒素原子と一緒にあって、

【化41】



を形成しており；

$R^3$  が、H、非置換  $C_{1-2}$  アルキルまたは  $X - R^8$  であり、ここで X は、非分枝  $C_{2-4}$  アルキレンであり、 $R^8$  は、 $CO_2(C_{1-4}$  アルキル) である；

$R^4$  が、H であり；

$R^5$  が、独立して、Br、 $C_{6-7}$  シクロアルキル、(ハロ、 $C_{1-2}$  アルキル、 $C_{1-2}$  アルコキシおよび CN から選択される 1 ~ 2 つの置換基で所望により置換されていてもよいフェニル) または (ピラゾリル、チエニルおよびピリジルから選択されたヘテロアリール、ここで該ヘテロアリールの各々は、所望により、ハロ、 $C_{1-2}$  アルキル、 $C_{1-2}$  アルコキシおよび CN から選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されていてもよい) であり；

$R^6$  が、H または非置換  $C_{1-2}$  アルキルであり；および

$R^7$  が、H である、

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0165】

別の態様において、本発明は、

$R^1$  および  $R^2$  が、各々に結合した窒素原子と一緒にあって、

10

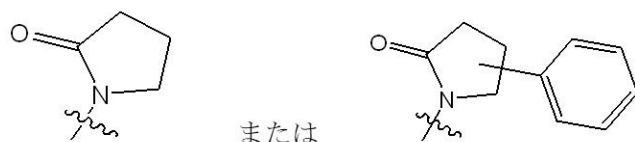
20

30

40

50

## 【化 4 2】



を形成しており；

$R^3$  が、H であり；

$R^4$  が、H であり；

$R^5$  が、独立して、Br、シクロヘキシル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イル、チエン - 2 - イル、チエン - 3 - イル、(F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub> および CN から選択される 1 つの置換基で所望により置換されているフェニル) または (F および Cl から選択される 1 つの置換基で所望により置換されているピリダ - 3 - イル) であり；

$R^6$  が、H または CH<sub>3</sub> であり；および

$R^7$  が、H である、

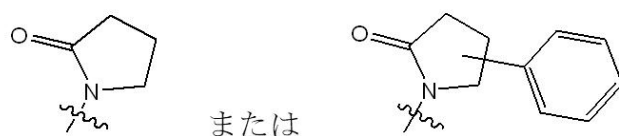
式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0166】

別の態様において、本発明は、

$R^1$  および  $R^2$  が、各々に結合した窒素原子と一緒に、

## 【化 4 3】



を形成しており；

$R^3$  が、独立して、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH であり；

$R^4$  が、H であり；

$R^5$  が、独立して、シクロヘキシル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イル、チエン - 2 - イル、チエン - 3 - イル、(F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub> および CN から選択された 1 つの置換基で所望により置換されているフェニル) または (F および Cl から選択された 1 つの置換基で所望により置換されているピリダ - 3 - イル) であり；

$R^6$  が、H であり；および

$R^7$  が、H である、

式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0167】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

10

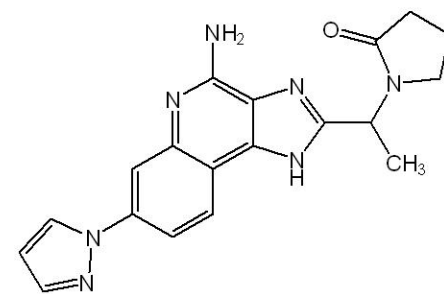
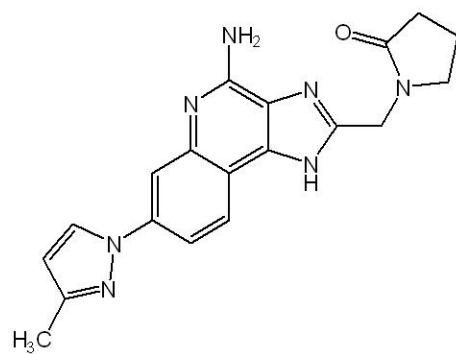
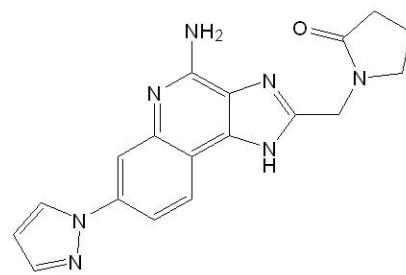
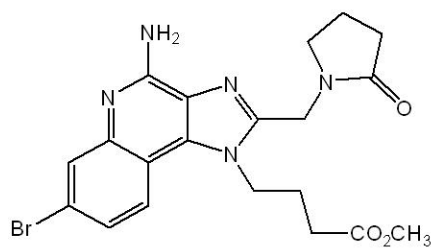
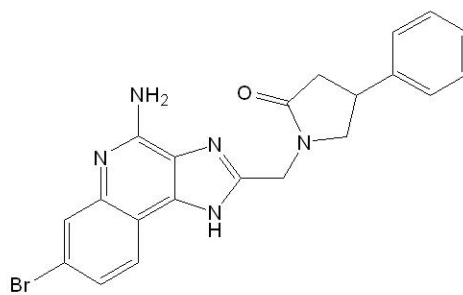
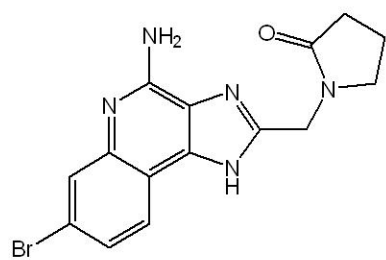
20

30

40

50

## 【化 4 4】



10

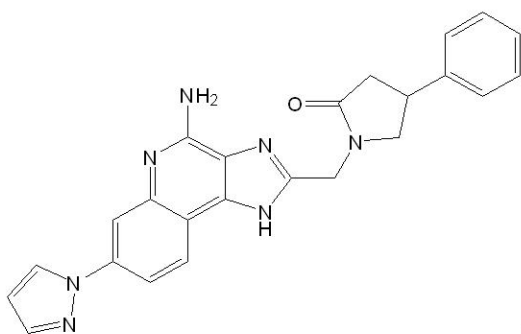
20

30

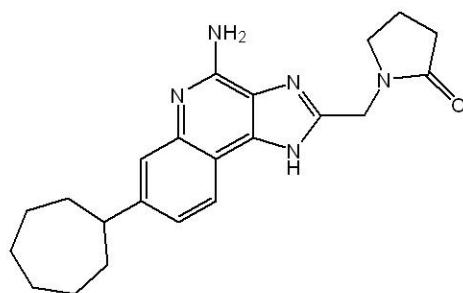
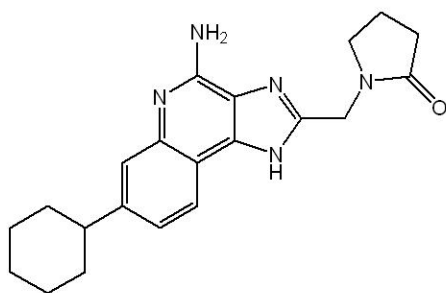
40

50

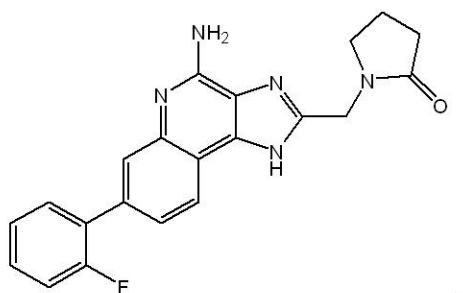
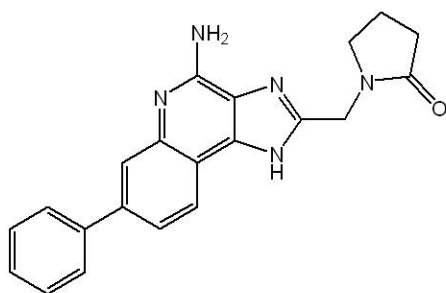
## 【化 4 5】



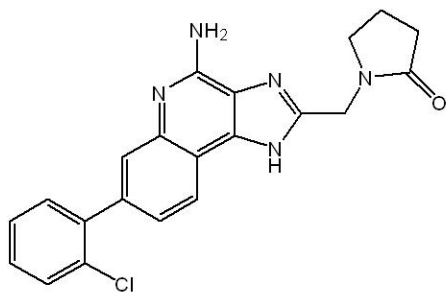
10



20



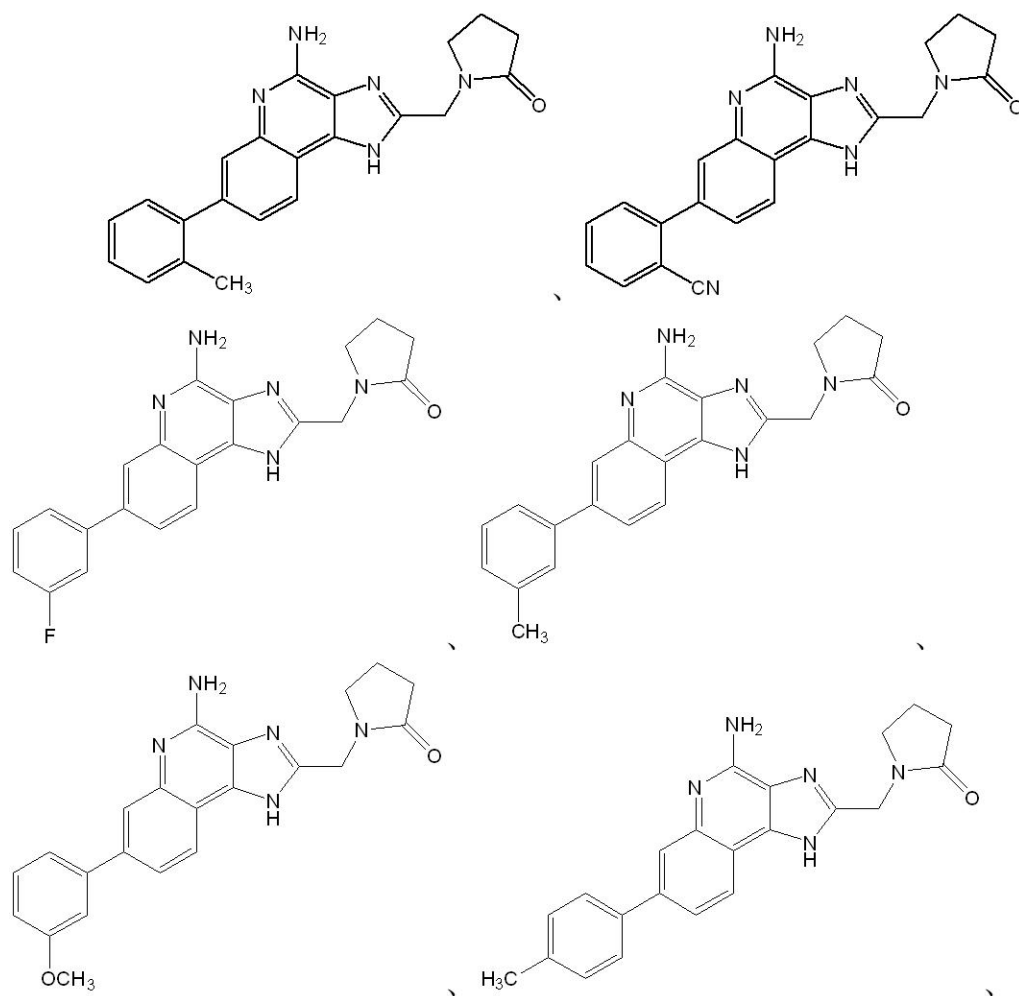
30



40

50

## 【化 4 6】



10

20

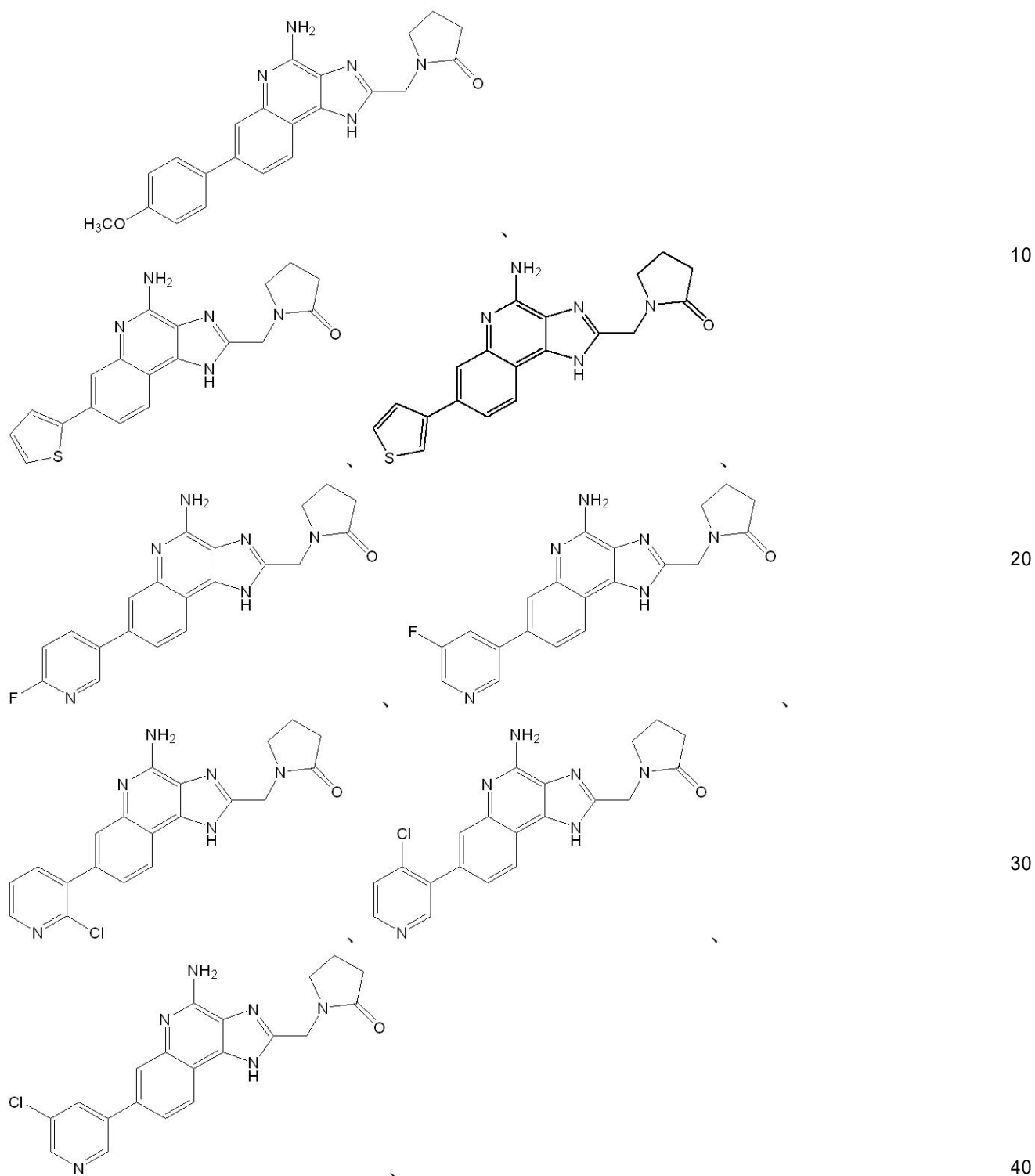
30

40

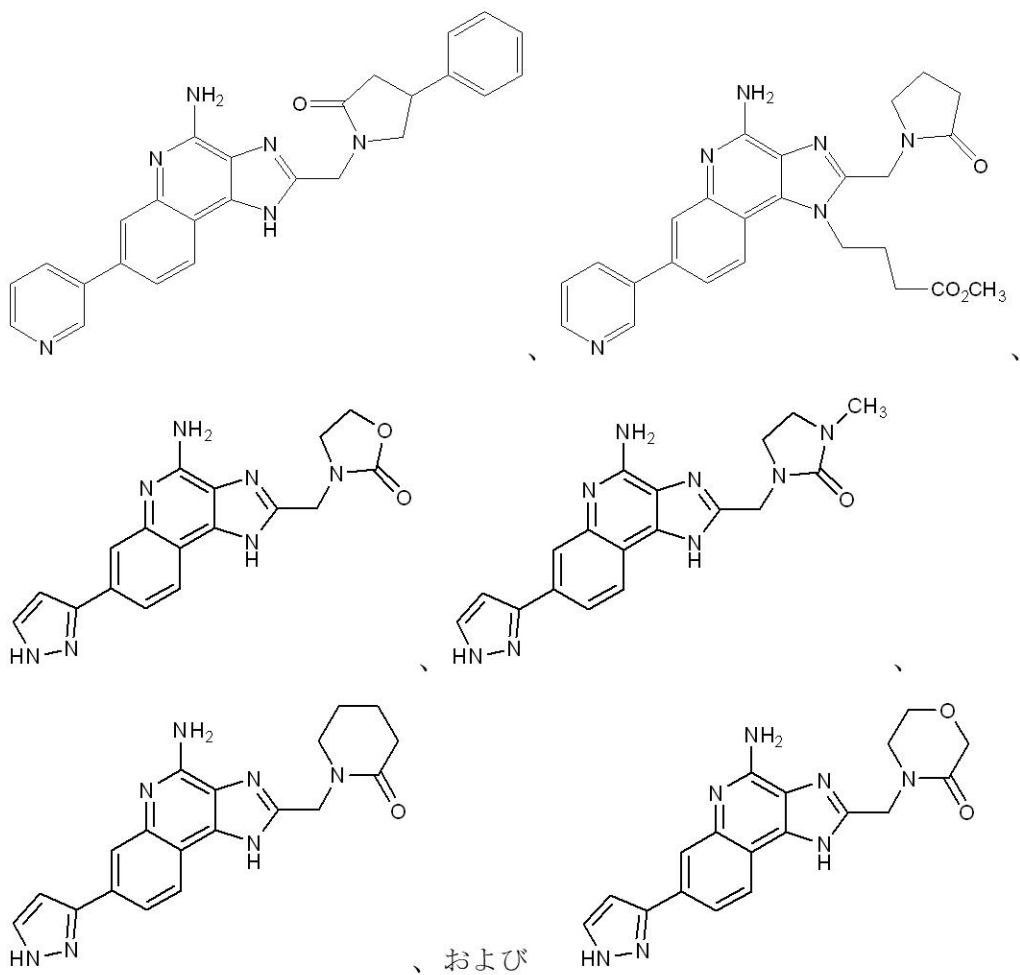
50



## 【化 4 7】



【化 4 8】



から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 1 6 8】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

10

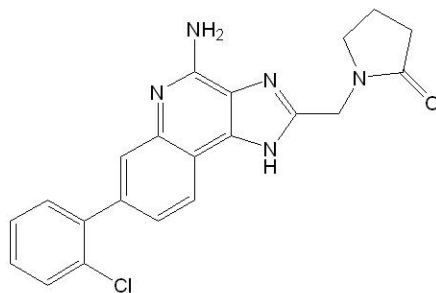
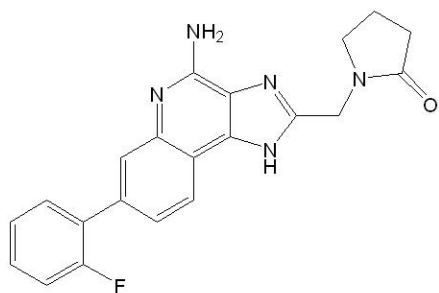
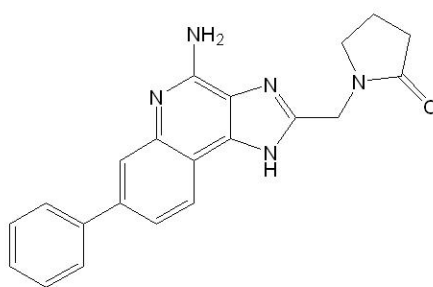
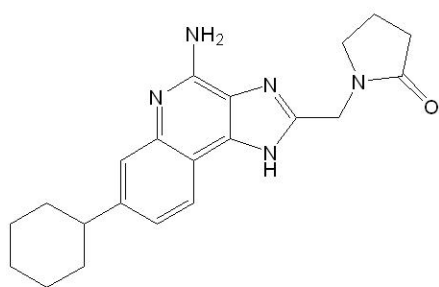
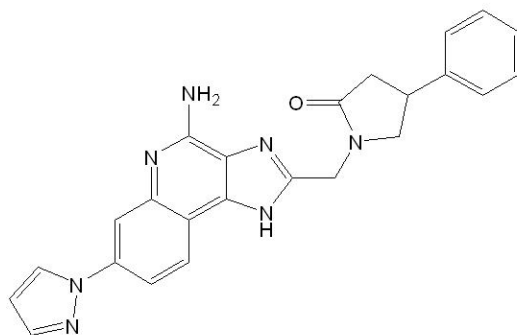
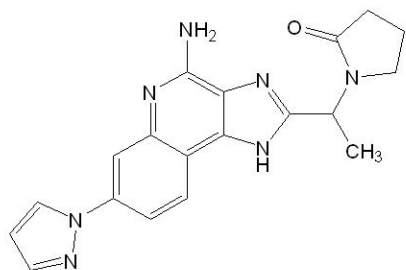
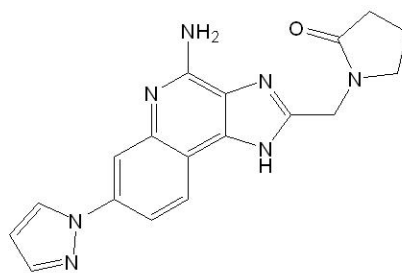
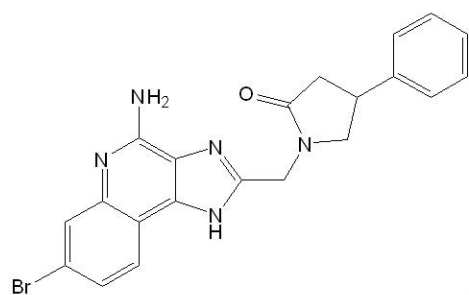
20

30

40

50

## 【化 4 9】



10

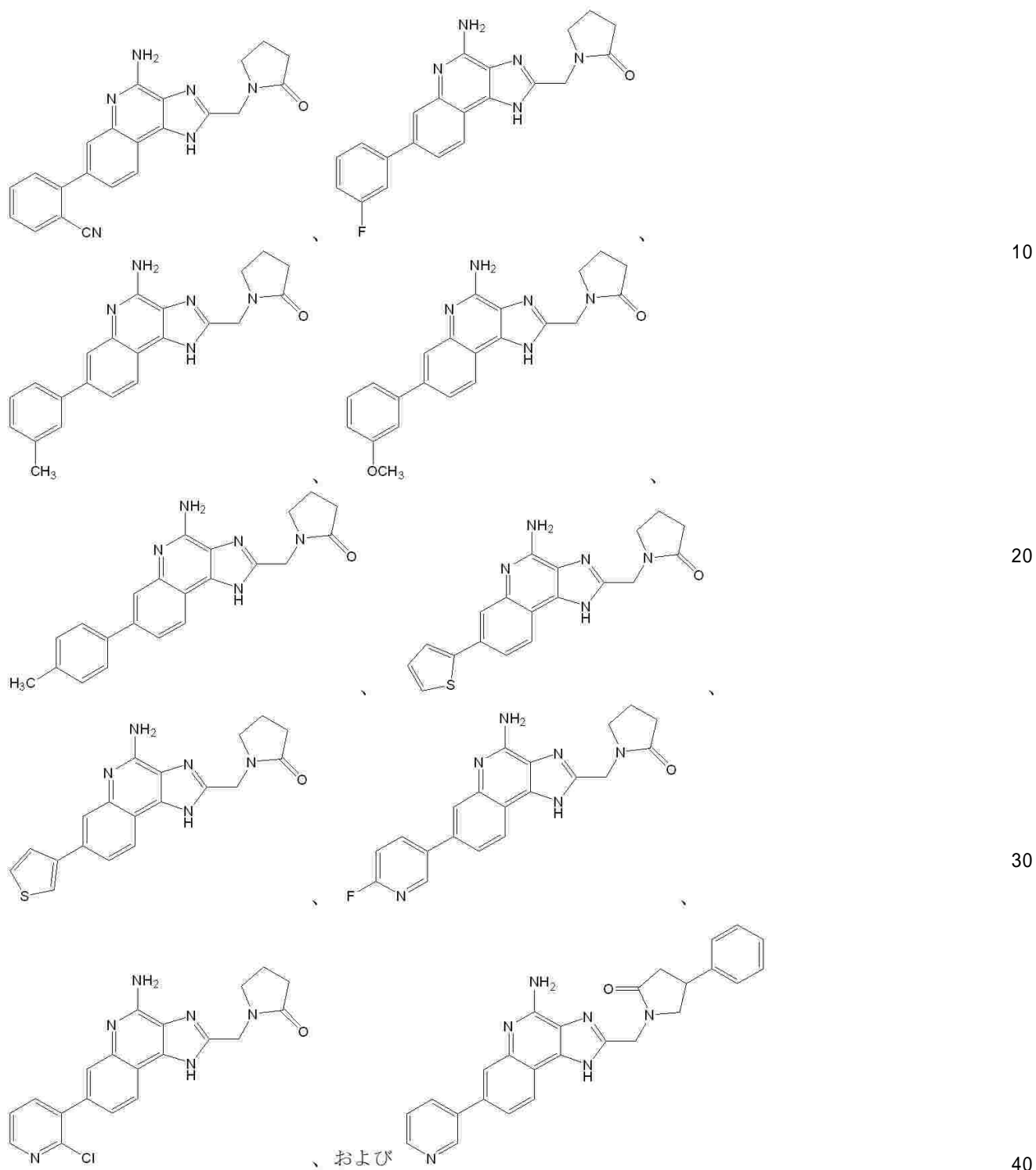
20

30

40

50

【化 5 0】

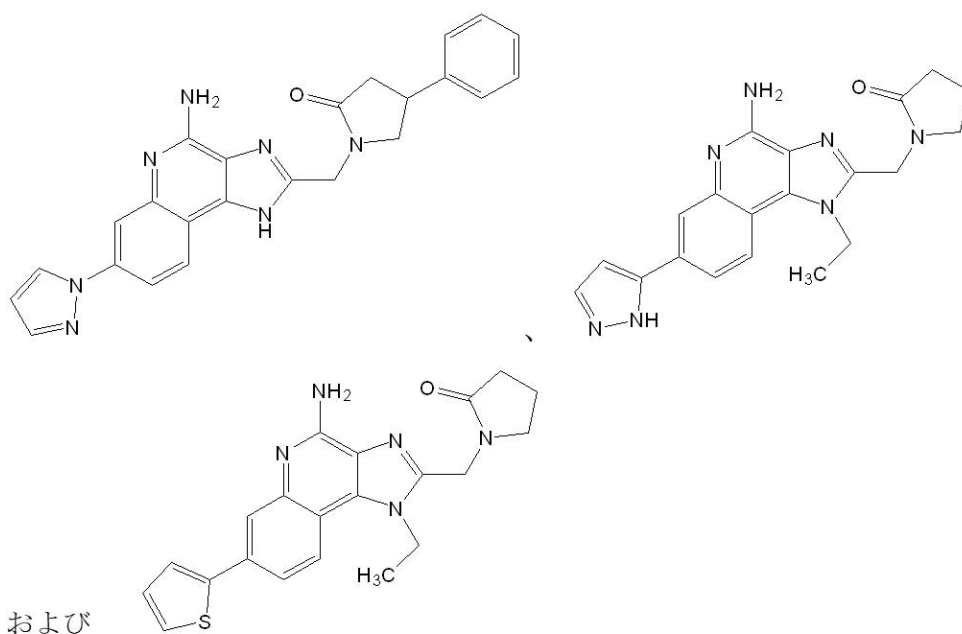


から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 6 9】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 5 1】



10

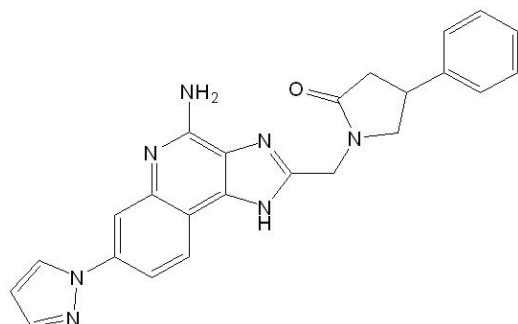
の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

20

## 【 0 1 7 0】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 5 2】



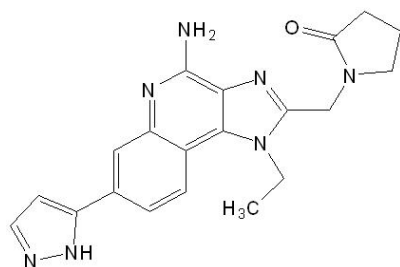
30

の化合物またはその医薬的に許容される塩から選択される。

## 【 0 1 7 1】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

## 【化 5 3】



40

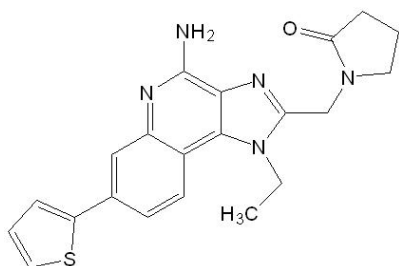
の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 1 7 2】

別の態様において、本発明の化合物は、下記：

50

## 【化 5 4】



の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

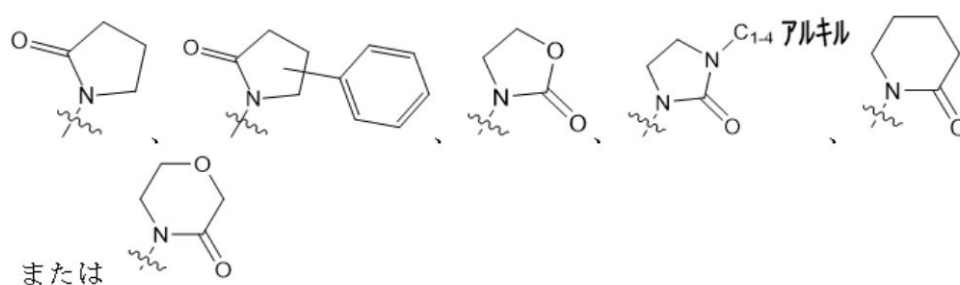
10

## 【 0 1 7 3】

幾つかの局面において、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々が結合した窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 個の環原子を包含する飽和または不飽和の環を形成しており、該環は、(a) 3 ~ 5 個の環炭素原子、これら各々は、所望により 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい、および (b) 独立して N、 $N(R^e)$ 、O および S から選択される 0 ~ 1 個の環ヘテロ原子 ( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて) を包含する；但し、環原子の 1 つは -C(O)- である。他の局面において、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 個の環原子を包含する飽和または不飽和の環を形成しており、該環は、(a) 3 ~ 5 個の環炭素原子、これら各々は、所望により 1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で置換されていてもよい；および (b) N、 $N(R^e)$ 、O および S から独立して選択される 0 ~ 1 個の環ヘテロ原子 ( $R^1$  および  $R^2$  に結合した窒素原子に加えて) を包含する；但し、環原子のうちの 1 つは -C(O)- である。他の局面において、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 個の環原子を包含する飽和または不飽和の環を形成して、該環は、(a) 3 ~ 5 個の環炭素原子、これら各々は、1 ~ 2 個の独立して選択される  $R^f$  で所望により置換されていてもよい、および (b) N、 $N(R^e)$  および O から独立して選択される 0 ~ 1 個の環ヘテロ原子 ( $R^1$  および  $R^2$  に結合している窒素原子に加えて) を包含する；但し、環原子の 1 つは -C(O)- である。他の局面において、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々に結合した窒素原子と一緒にあって、

20

## 【化 5 5】

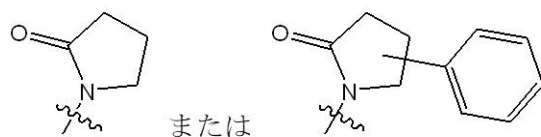


30

を形成している。他の局面において、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々に結合している窒素原子と一緒にあって、

40

## 【化 5 6】



を形成している。

## 【 0 1 7 4】

別の態様において、本発明は、例示した実施例から選択される化合物またはその医薬的

50

に許容される塩を提供する。

【 0 1 7 5 】

別の態様において、本発明は、化合物のあらゆるサブセットリストから選択される化合物または上記態様のいずれかの範囲内において例示された実施例から選択される単一化合物を提供する。

【 0 1 7 6 】

当業者は、本明細書に記載した幾つかの化学構造が、1以上の別の反応形態により論文に示され得るか；または、当業者は、化学速度論的に、そのような互変異性型が、その化合物の試料の非常に少量しか表さないことを認識している場合であっても、1以上の別の互変異性型で存在し得ることを認識している。そのような化合物は、かかる反応形態または互変異性体が、本明細書において明示的に示されなくても、本明細書の開示内であると明白に理解されよう。

【 0 1 7 7 】

ある実施態様において、式 I の化合物は、以下の表 1 の化合物から選択された化合物およびその医薬的に許容される塩である。化合物を試験するために使用した生物学的アッセイは、実施例のセクションにおいて議論されている。活性範囲についての情報：A =  $\leq 1 \mu\text{M}$  ; B =  $> 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 20 \mu\text{M}$  ; C =  $> 20 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \mu\text{M}$  ; D =  $> 100 \mu\text{M}$ 。

【 0 1 7 8 】

10

20

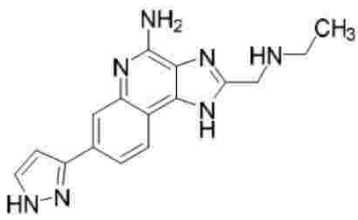
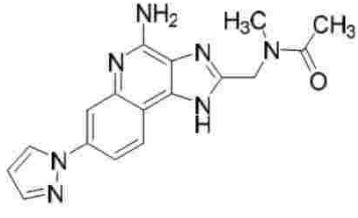
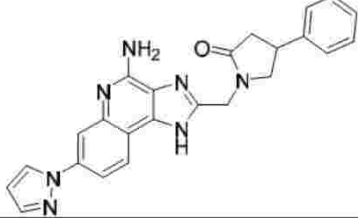
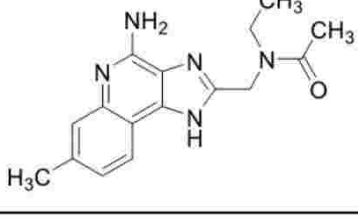
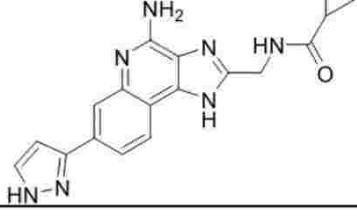
30

40

50

【表 1】

表 1.

構造	化合物	hNLRP3 アゴニスト EC <sub>50</sub> (μM)	TLR7 EC <sub>50</sub> (μM)	TLR8 EC <sub>50</sub> (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	101	0.27	D	D	308.3
	102	1.60	D	D	336.3
	103	0.52	D	D	424.3
	104	0.60	D	D	298.1
	105	0.69			348.2

10

20

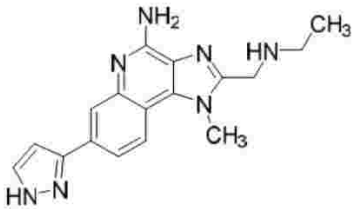
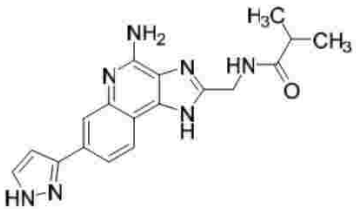
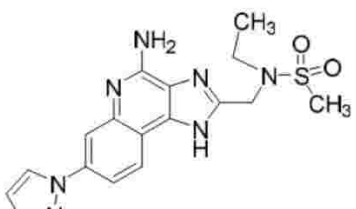
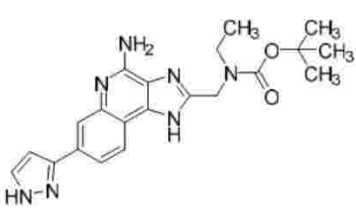
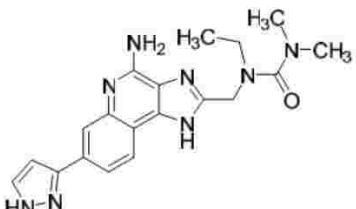
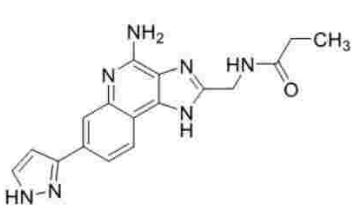
30

40

50



【表 2】

	106	0.70	D	D	322.1
	107	0.64			350.3
	108	0.87	D	D	386.3
	109	0.88	D	D	408.3
	110	0.90	D	D	379.3
	111	0.72	D	D	336.3

10

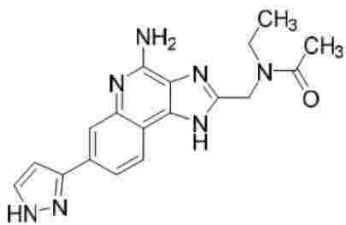
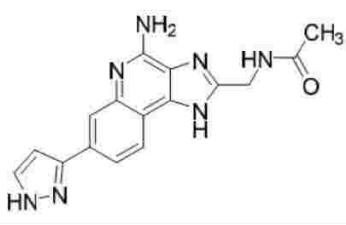
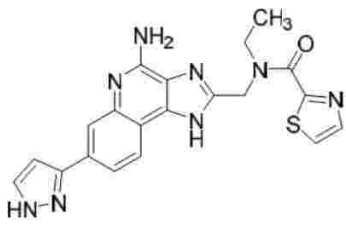
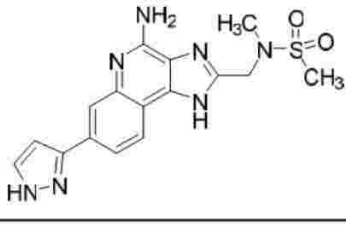
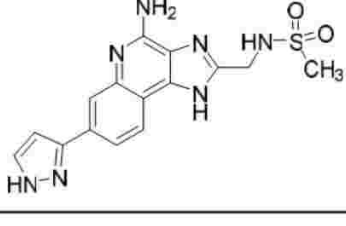
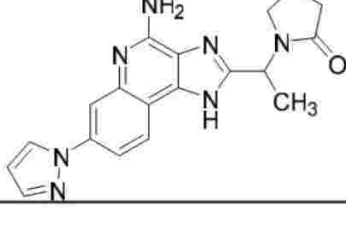
20

30

40

50

【表 3】

	112	1.28	D	D	350.1
	113	0.56			322.3
	114	1.04	D	D	419.4
	115	0.90	D	D	372.1
	116	1.16			358.0
	117	1.26	C	D	362.4

10

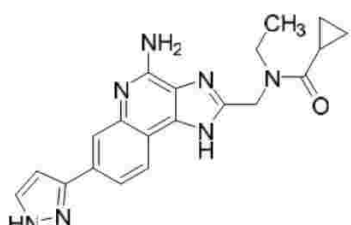
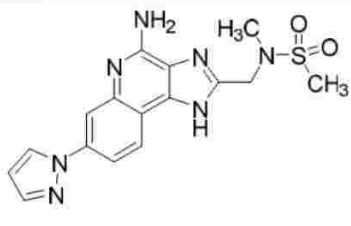
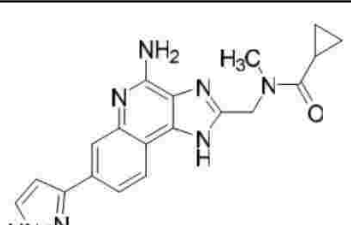
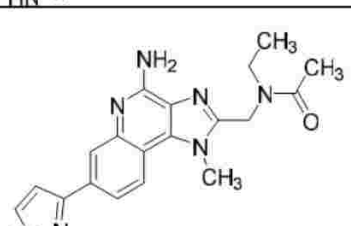
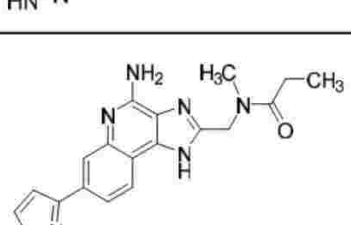
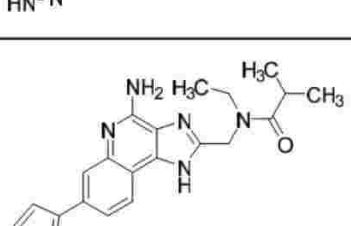
20

30

40

50

【表 4】

	118	1.36	D	D	376.2
	119	1.38	D	D	372.1
	120	1.69	D	D	362.2
	121	1.82	D	D	364.2
	122	1.40	D	D	350.2
	123	1.9	D	D	376.2

10

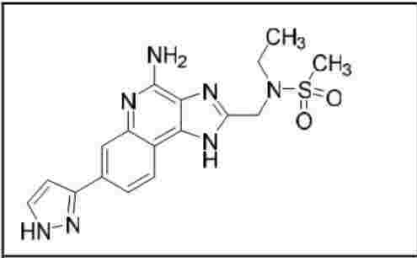
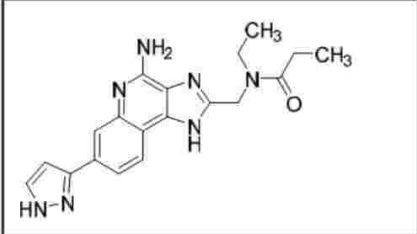
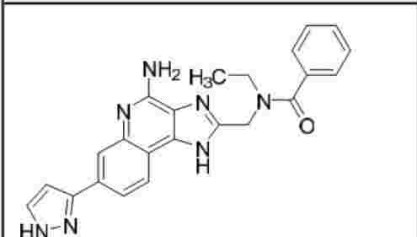
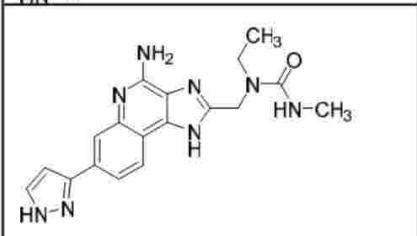
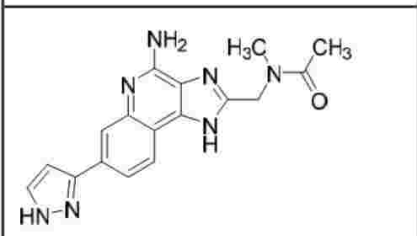
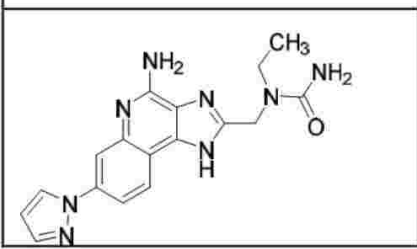
20

30

40

50

【表 5】

	124	2.4	D	D	386.2
	125	2.1	D	D	364.2
	126	2.1			412.4
	128	2.9	D	D	365.2
	129	3.6	D	D	336.2
	130	3.3	D	D	351.2

10

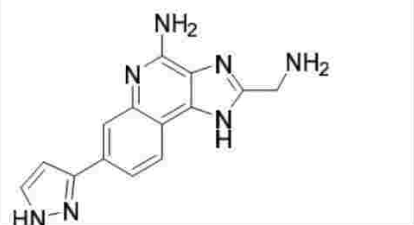
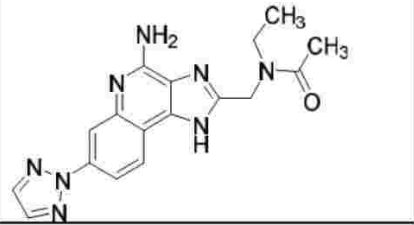
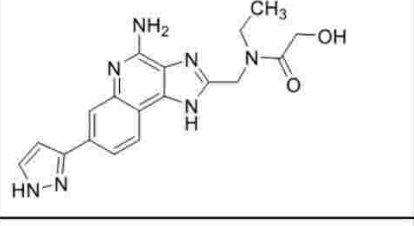
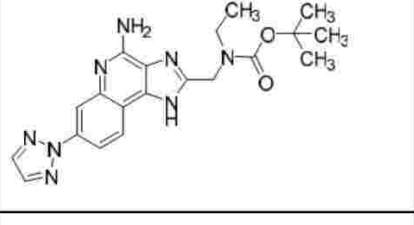
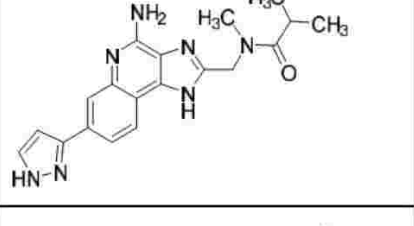
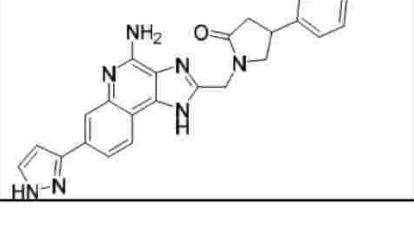
20

30

40

50

【表 6】

	131	3.5	D	D	280.3
	132	3.5	D	D	350.9
	133	3.5			366.3
	135	4.6			409.2
	136	4.8	D	D	362.2
	137	5.4			424.4

10

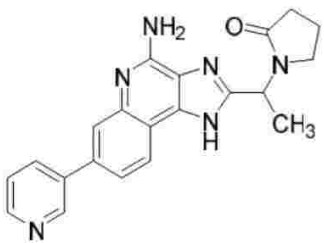
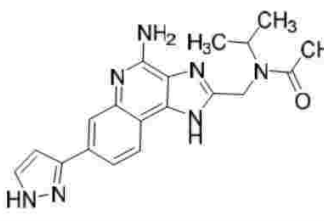
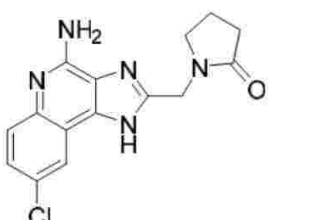
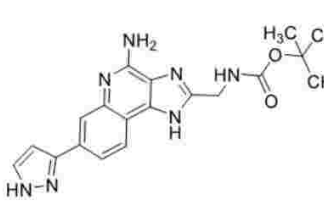
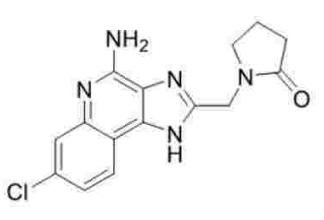
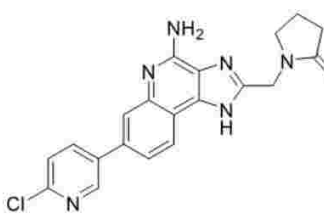
20

30

40

50

【表 7】

	138	6.7	C	D	373.2
	140	7.3	D	D	364.2
	141	9.0	D	D	316.1
	142	9.1	D	D	380.2
	143	9.4	C	D	316.1
	153	12.0	C	D	393.4

10

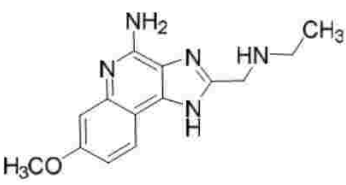
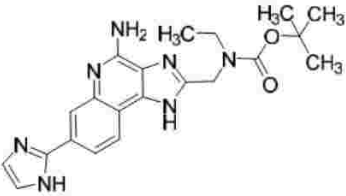
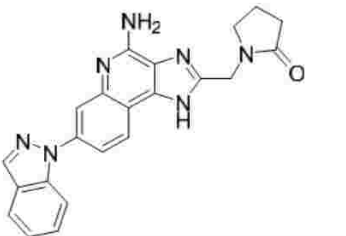

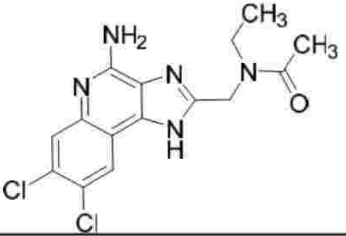
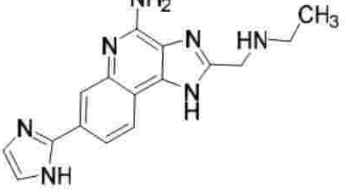
20

30

40

50

【表 8】

	154	16.1	D	C	272.0
	155	17.4	D	D	408.2
	157	23.4	C	C	398.2
	158	24.5	D	D	314.3
	159	25.9	D	D	352.0
	162	42.0	D	D	308.3

10


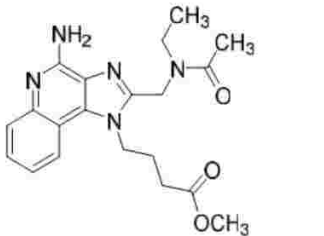
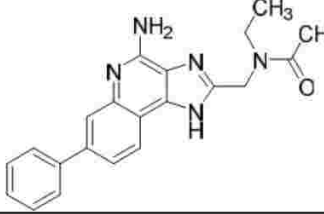
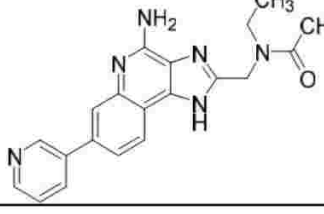
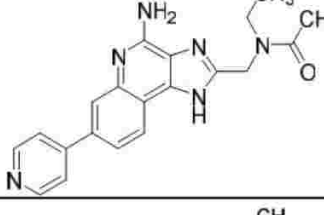
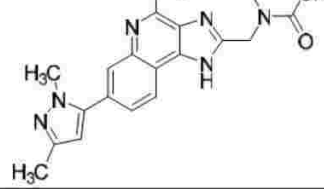
20

30

40

50

【表 9】

	163	48.4	C	D	350.2
	164	4.6	D	D	384.2
	165	0.19	D	D	360.2
	166	3.4	D	D	361.2
	167	58	D	D	361.2
	168	101	D	D	378.2

10

20

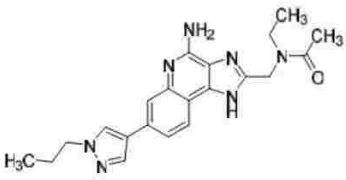
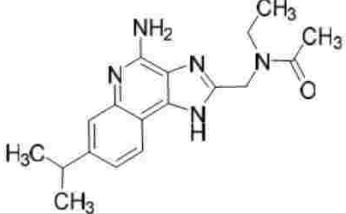
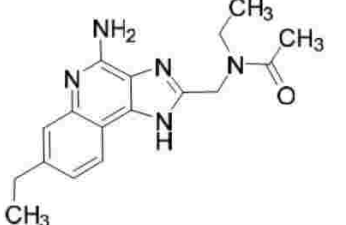
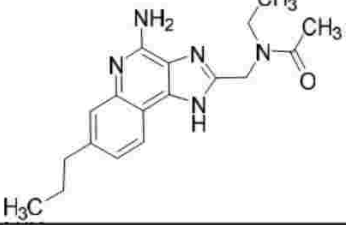
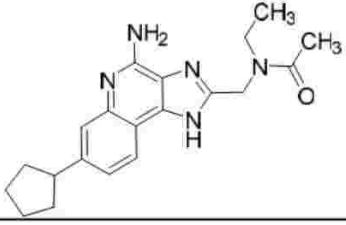
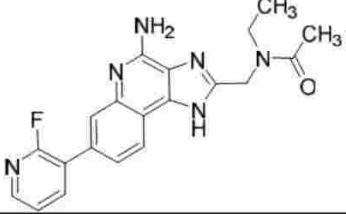
30

40

50



【表 1 0】

	169	92	D	D	392.2
	170	7.9	C	D	326.2
	171	3.2	B	D	312.2
	172	2.1	B	D	326.2
	173	0.84	D	D	352.2
	175	2.6	D	D	379.2

10

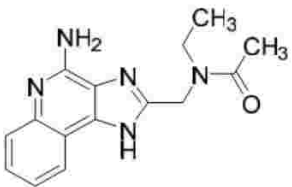
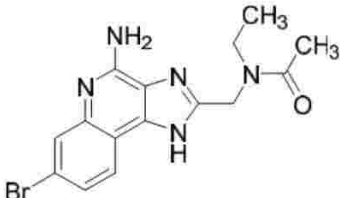
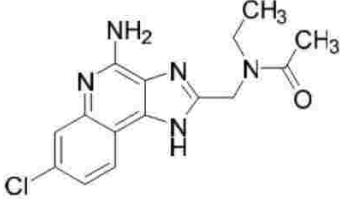
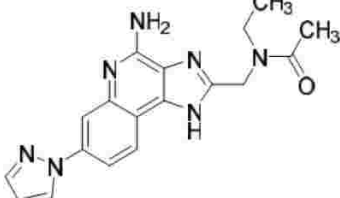
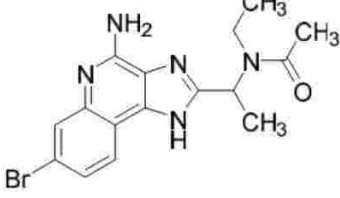
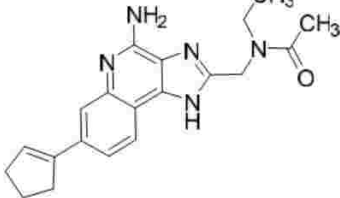
20

30

40

50

【表 1 1】

	176	25.7	D	D	284.1
	177	7.4	D	D	362.1
	179	12.5	D	D	318.1
	180	1.5	D	D	350.2
	182	5.9	D		376.1
	183	0.52	D	D	350.3

10

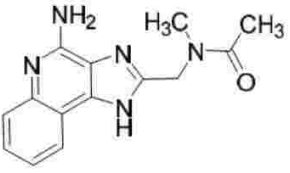
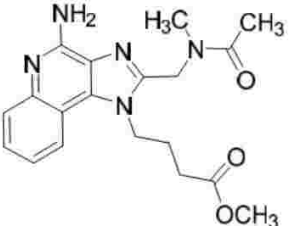
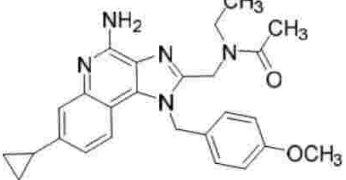
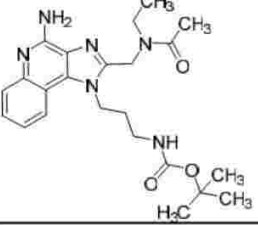
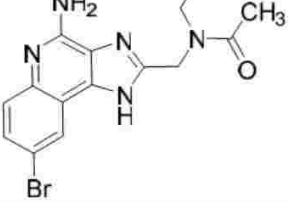
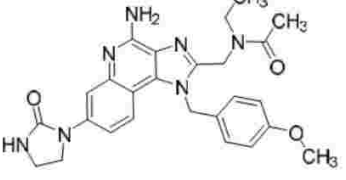
20

30

40

50

【表 1 2】

	<b>187</b>	64	B	C	270.2
	<b>188</b>	5.7	D	D	370.2
	<b>190</b>	10.3	D	D	444.4
	<b>191</b>	65	D	D	441.2
	<b>194</b>	7.9	D	D	362.1
	<b>196</b>	32.7	D	D	488.2

10

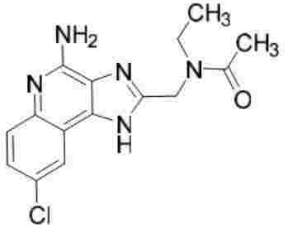
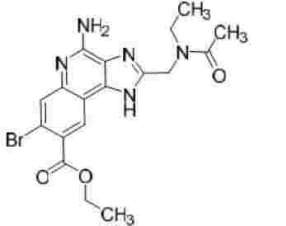
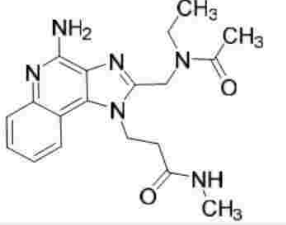
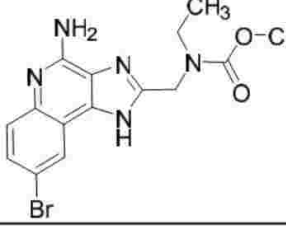
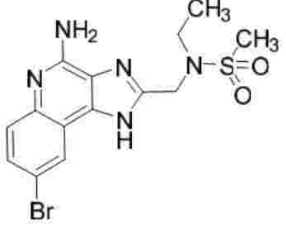
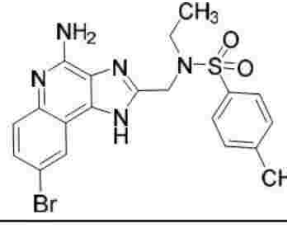
20

30

40

50

【表 1 3】

	197	13.7	D	D	318.0
	198	24.2	D	D	434.2
	199		D	D	369.3
	200	11.9	D	D	378.0
	201	20.8	D	D	398.2
	202	35.9	D	D	474.1

10

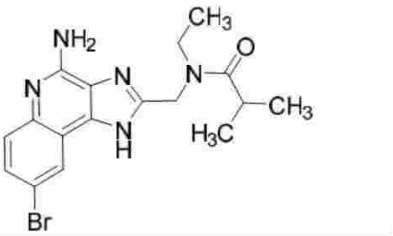
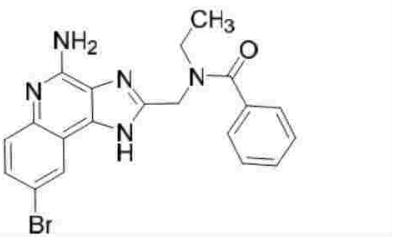
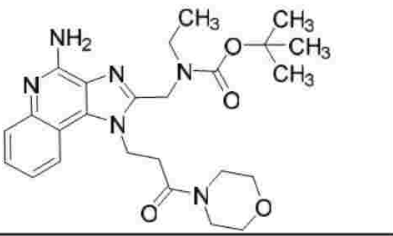
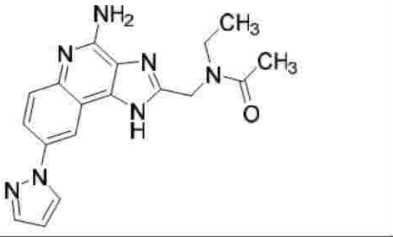
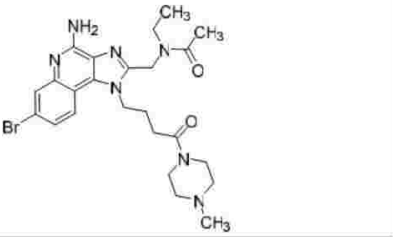
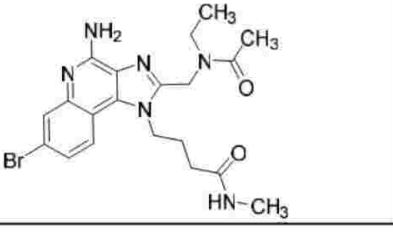
20

30

40

50

【表 1 4】

	203	10.8	D	D	390.4
	204	6.7	D	D	424.0
	205	36	D	D	483.4
	207	73	D	D	350.1
	209	22	D	D	530.2
	210	61	D	D	463.2

10

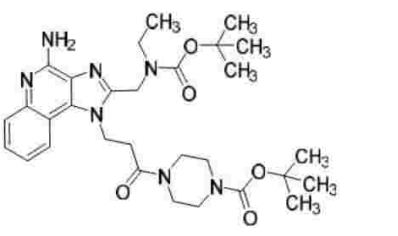
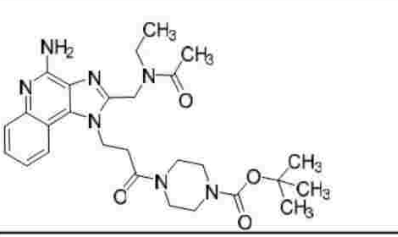
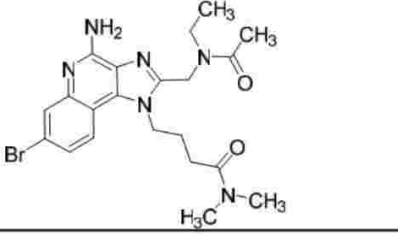
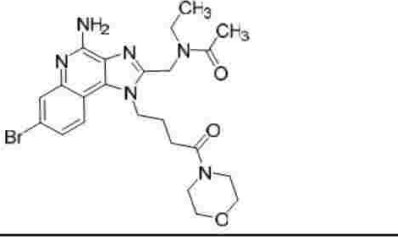
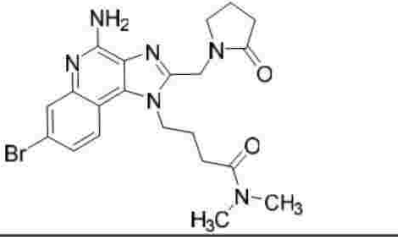
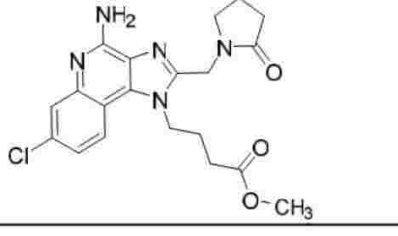
20

30

40

50

【表 1 5】

	211	40	D	D	582.4
	212	85	D	D	524.4
	213	17.6	D	D	477.2
	214	51.5	D	D	517.2
	215	18.2	D	D	473.1
	216	6.6	D	D	416.2

10

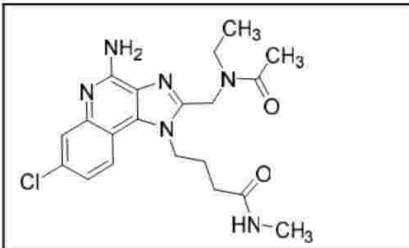
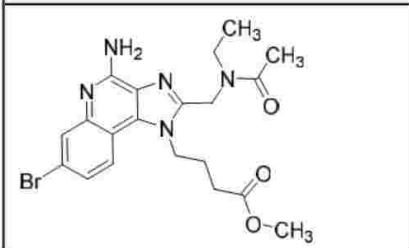
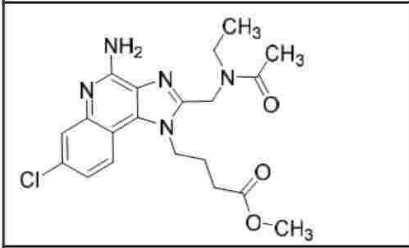
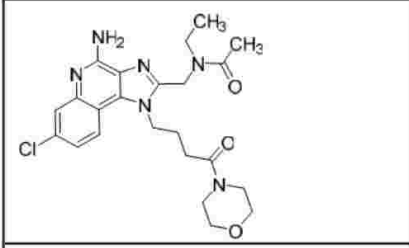
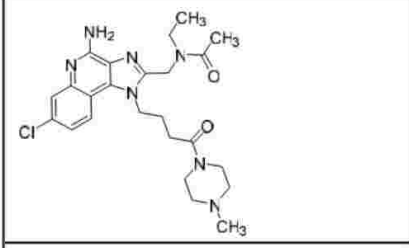
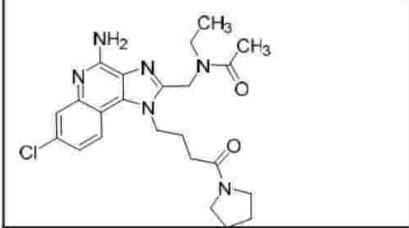
20

30

40

50

【表 1 6】

	217	96	D	D	417.2
	218	1.2	D	D	464.2
	219	2.0	D	D	418.2
	220	51	D	D	473.2
	221	85	D	D	486.4
	222	42	D	D	457.2

10

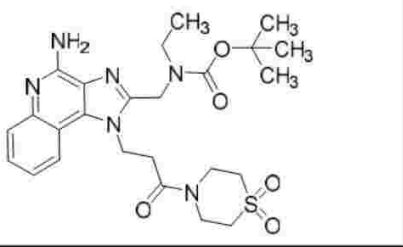
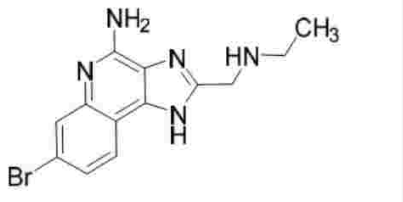
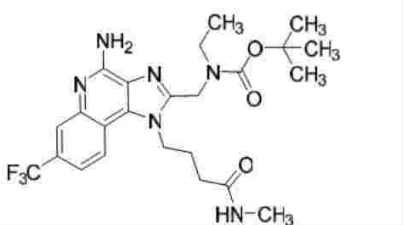
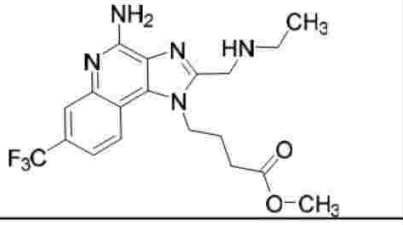
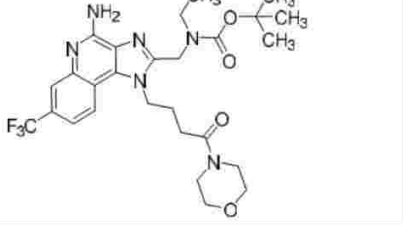
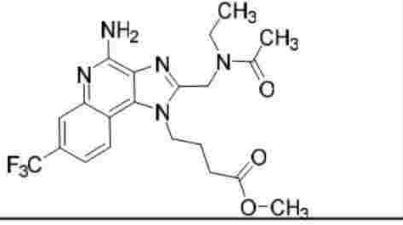
20

30

40

50

【表 1 7】

	223	77	C	D	531.3
	225	10.9	D	B	321.9
	226	85	D	D	509.4
	227	22.7	C	D	410.3
	228	93	D	D	565.3
	229	12.3	D	D	452.2

10

20

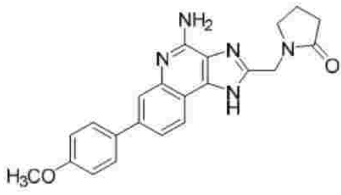
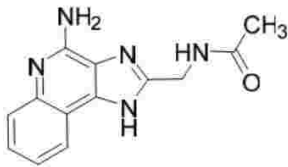
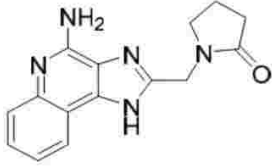

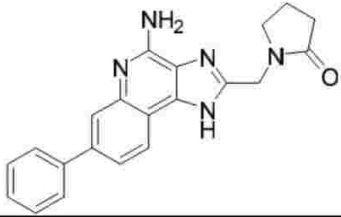
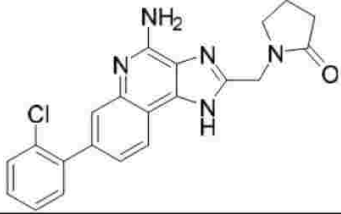
30

40

50



【表 1 8】

	230	4.5	D	D	388.2
	233	120	B	D	256.1
	278	10.8	C	D	282.1
	279	7.5	D	D	359.1
	280	0.22	D	D	358.2
	281	1.4	D	D	392.1

10

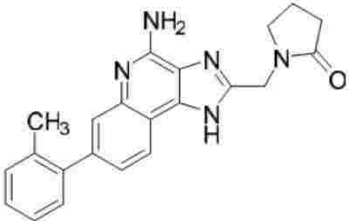
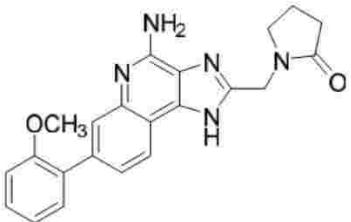
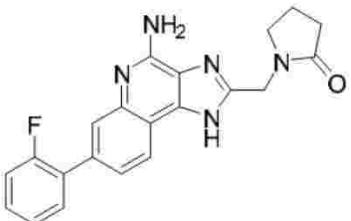
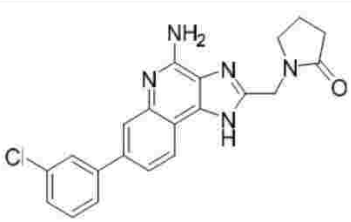
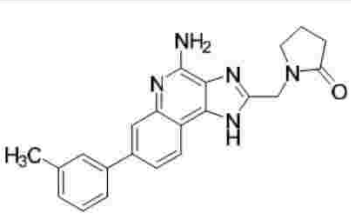
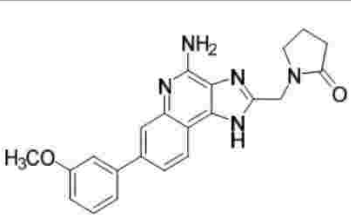
20

30

40

50

【表 1 9】

	282	4.8	D	D	372.2
	283	6.5	D	D	388.2
	284	0.86	D	D	376.1
	285	5.7	D	D	392.1
	286	0.61	D	D	372.2
	287	1.08	D	D	388.2

10

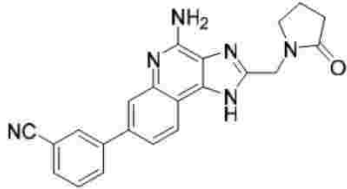
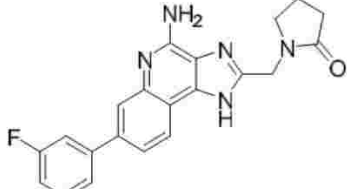
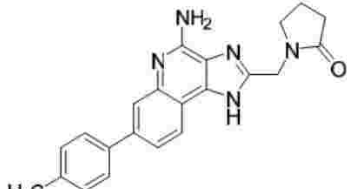
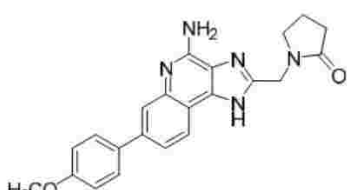
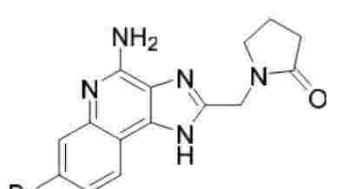
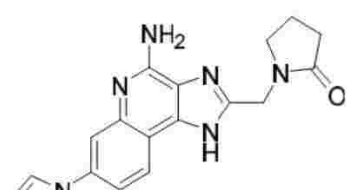
20

30

40

50

【表 2 0】

	<b>288</b>	10.1	D	D	383.1
	<b>289</b>	1.58	D	D	376.1
	<b>291</b>	0.11	D	D	372.2
	<b>292</b>	4.48	D	D	388.2
	<b>294</b>	4.6	C	D	360.0
	<b>295</b>	1.20	D	D	348.1

10

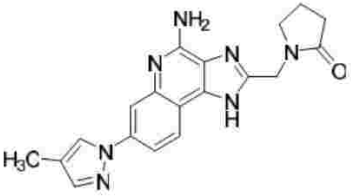
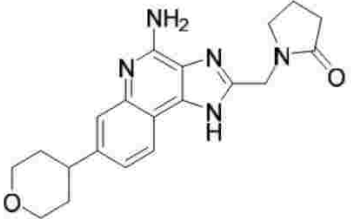
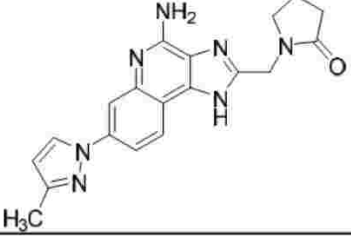
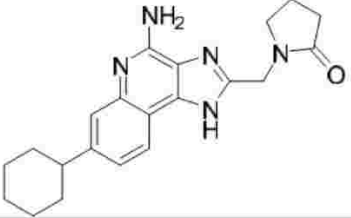
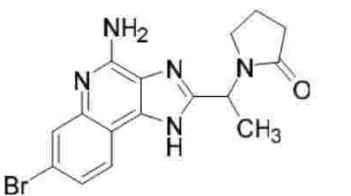
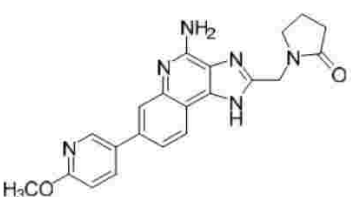
20

30

40

50

【表 2 1】

	296	5.1	D	D	362.2
	298	21	B	D	366.2
	301	2.93	D	D	362.2
	302	0.93	D	D	364.2
	303	11.1	C	C	373.8
	304	36.4			389.2

10

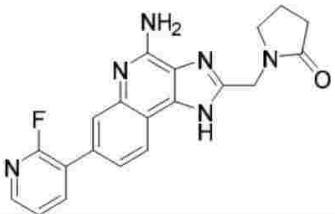
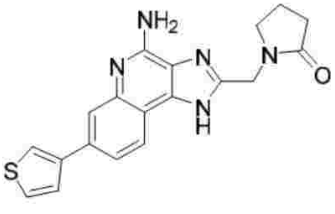
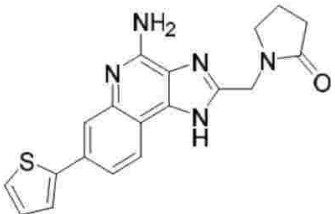
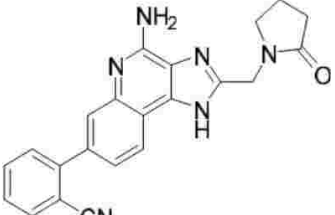
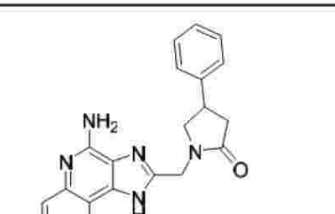
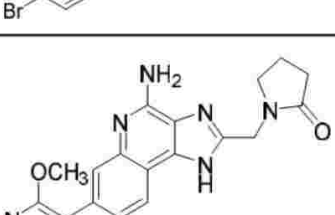
20

30

40

50

【表 2 2】

	307	12.3			377.1
	308	1.06			364.1
	309	0.24	D	D	364.1
	315	1.18	D	D	383.2
	316	1.10	D	D	436.1
	319	6.2	D	D	389.2

10

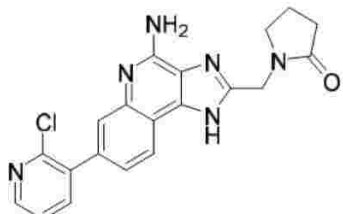
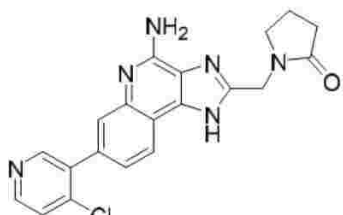
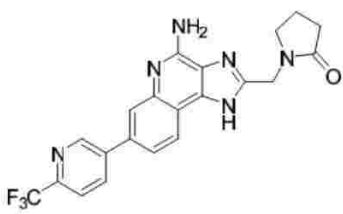
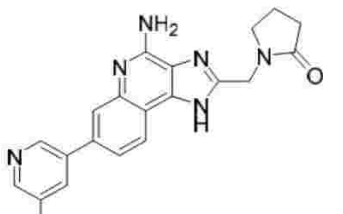
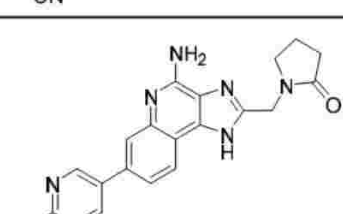
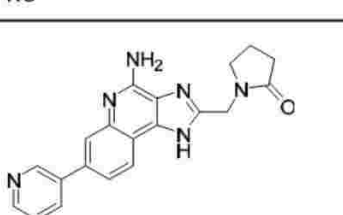
20

30

40

50

【表 2 3】

	320	1.5	D	D	393.1
	321	4.5	C	D	393.1
	324	6.7	D	D	427.1
	326	2.7	D	D	384.1
	327	13	D	D	384.1
	328	4.1	D	D	393.1

10

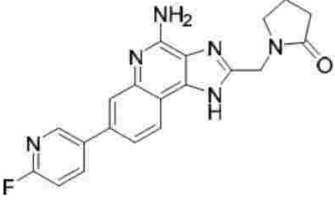
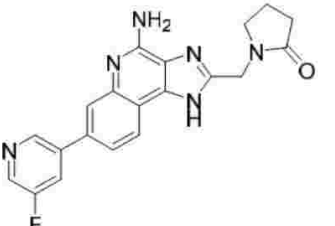
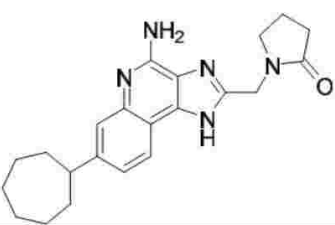
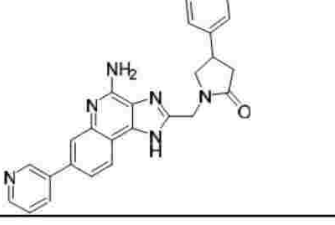
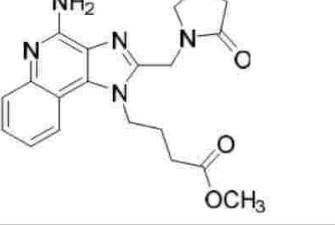
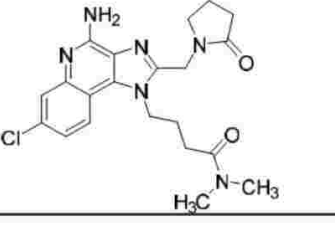
20

30

40

50

【表 2 4】

	330	1.6	D	D	377.1
	331	3.2	D	D	377.1
	332	3.3	D	D	378.2
	333	1.9	D	D	435.2
	335	6.5	D	D	382.2
	337	80	D	D	429.2

10

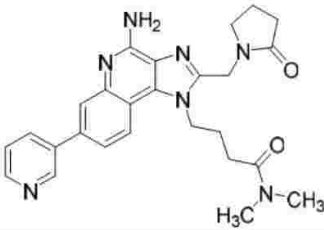
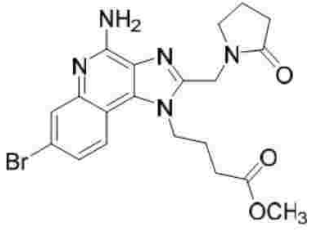
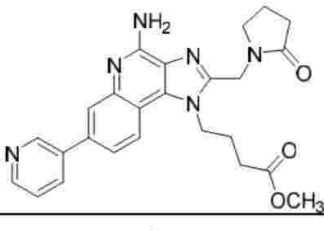
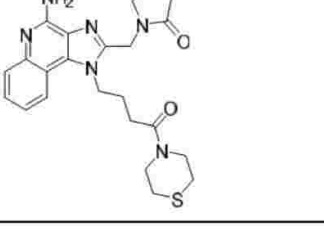
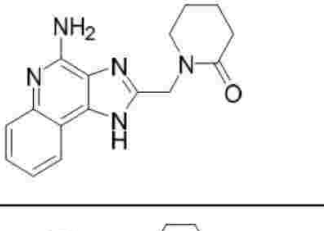
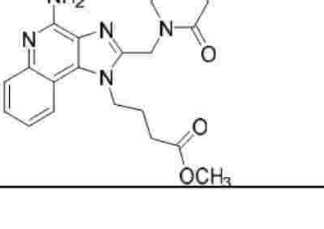
20

30

40

50

【表 2 5】

	340	50	D	D	472.4
	341	2.1	D	D	462.2
	342	3.3	D	D	459.3
	345	64			453.2
	346	17.3	D	D	296.1
	347	41	D	D	396.2

10

20

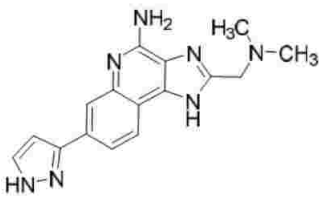
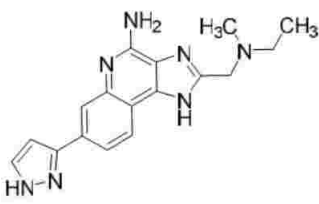
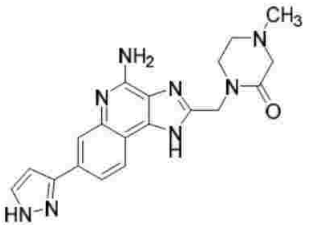
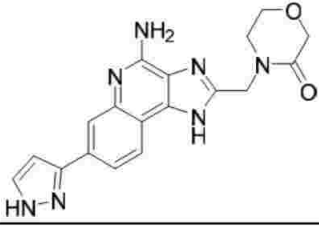
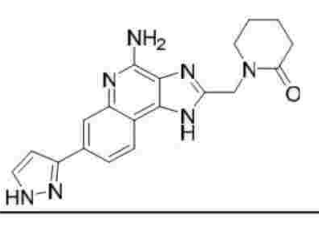
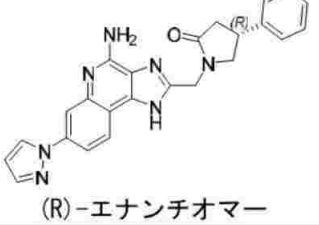
30

40

50



【表 2 6】

	348	0.89	D	D	308.0
	349	0.60	D	D	322.1
	350	10			377.2
	351	2.17			364.2
	352	2.23			362.1
 (R)-エナンチオマー	357	0.64	D	D	424.4

10

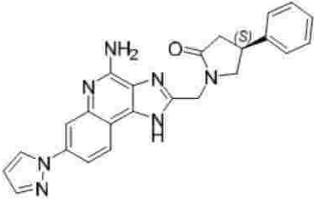
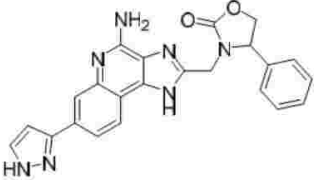
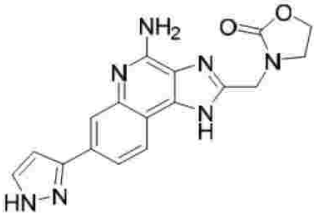

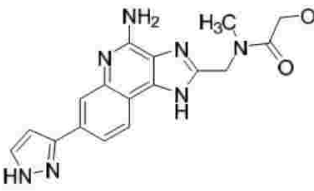
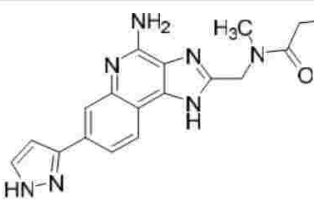
20

30

40

50

【表 2 7】

 (S)-エナンチオマー	358	0.63	D	D	424.4
	363	5.8	D	D	426.4
	365	5.0	D	D	350.2
	368	3.9	D	D	363.2
	370	4.8	D	D	352.3
	372	8.3	D	D	351.3

10

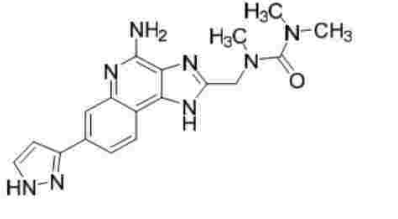
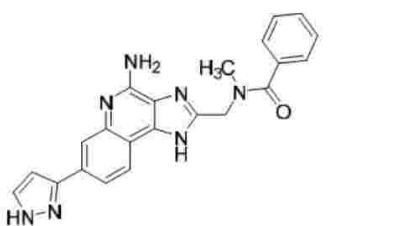
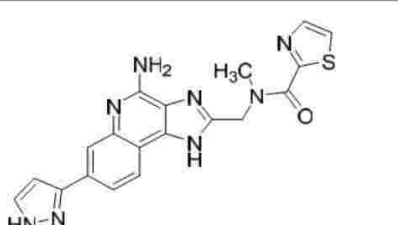

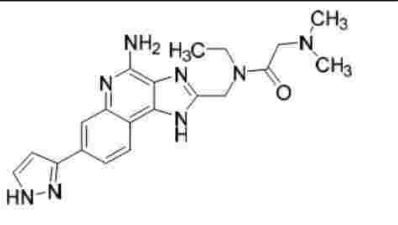
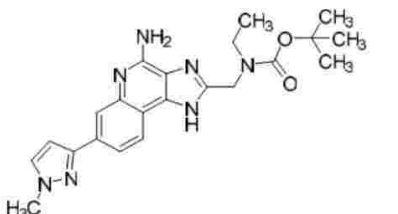
20

30

40

50

【表 2 8】

	375	2.4	D	D	365.2
	376	3.6	D	D	398.3
	377	4.3	D	D	405.3
	379	2.0	D	D	336.3
	383	3.6	D	D	393.4
	393	7.11	D	D	422.2

10

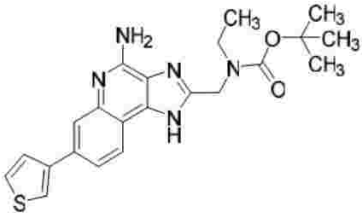
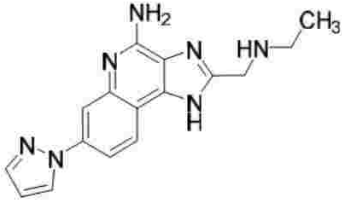
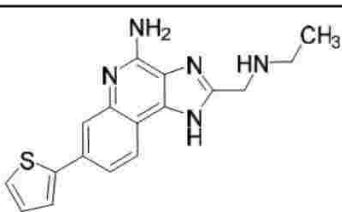
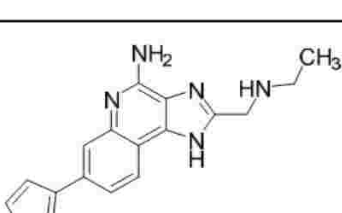
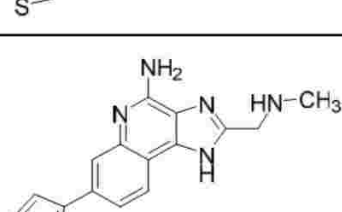
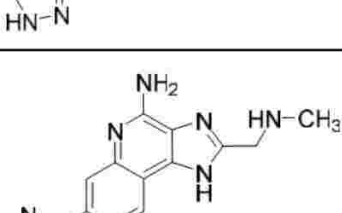
20

30

40

50

【表 2 9】

	<b>397</b>	1.05	D	D	424.4
	<b>398</b>	1.22	D	D	308.3
	<b>399</b>	1.06	D	D	324.2
	<b>400</b>	1.79	D	D	324.2
	<b>401</b>	1.23	D	D	294.3
	<b>402</b>	1.31	D	D	294.3

10

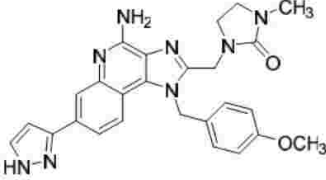
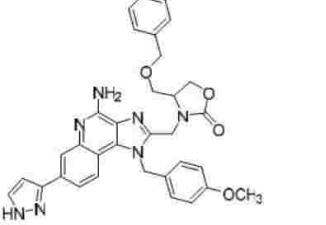
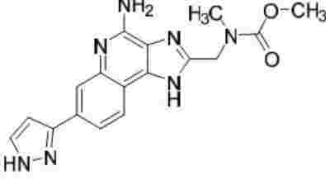
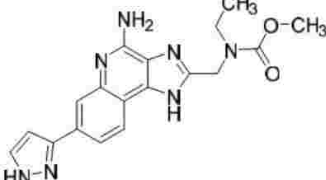
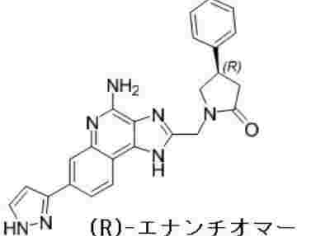
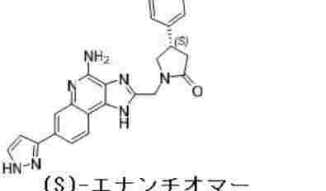
20

30

40

50

【表 3 0】

	403	3.66	D	D	483.3
	404	2.50	D	D	590.3
	405	2.19	D	D	352.3
	406	1.37	D	D	366.1
 (R)-エナンチオマー	407	6.55	D	D	424.2
 (S)-エナンチオマー	408	5.23	D	D	424.2

10

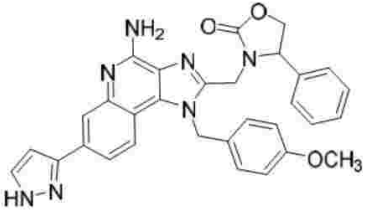

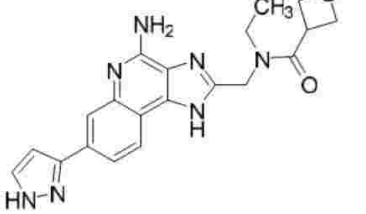
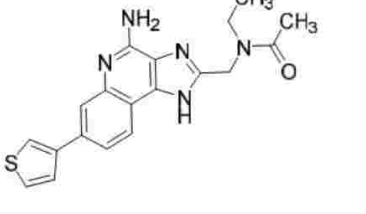
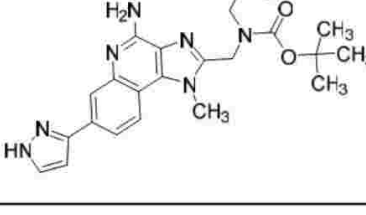
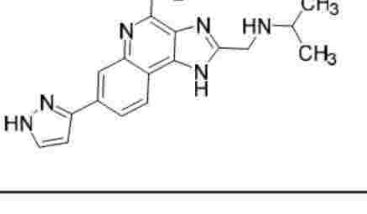
20

30

40

50

【表 3 1】

	<b>409</b>	2.36	D	D	546.5
	<b>414</b>	3.83	D	D	479.4
	<b>417</b>	7.4	D	D	392.4
	<b>419</b>	0.91	D	D	366.3
	<b>420</b>	0.19	D	D	422.4
	<b>421</b>	0.24			322.0

10

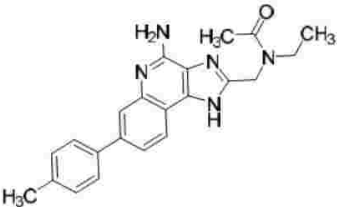
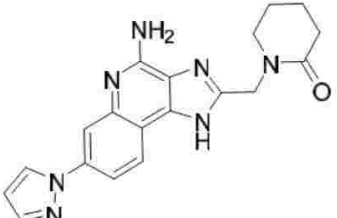
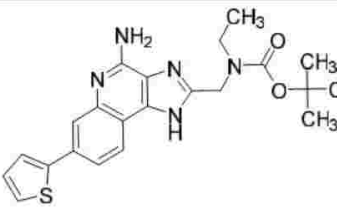
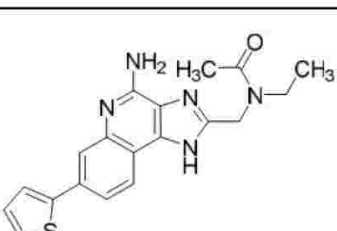
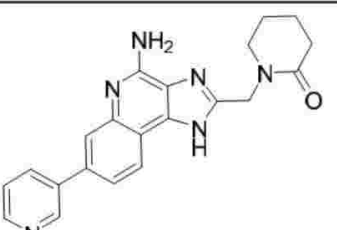
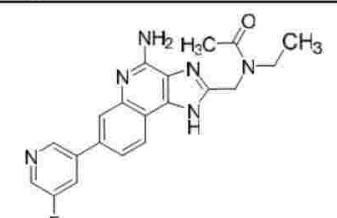
20

30

40

50

【表 3 2】

	422	0.28	>10	>10	374.1
	423	0.62	D	D	
	424	0.79	D		424.2
	425	0.44	D		366.2
	426	4.3	D		
	427	5.0	D	D	379.0

10

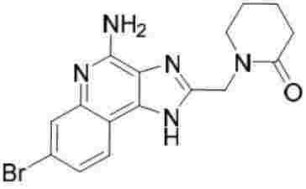
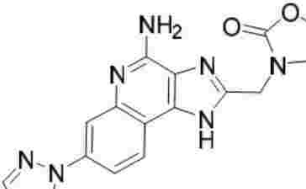
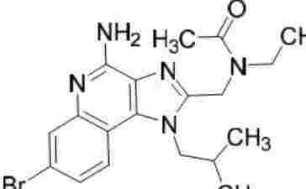
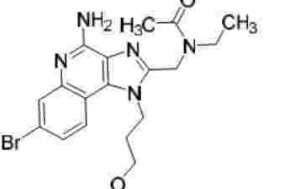
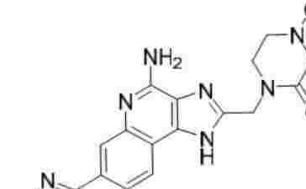
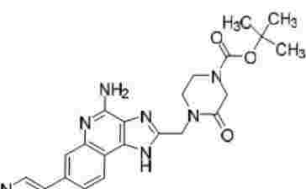
20

30

40

50

【表 3 3】

	<b>428</b>	5.1	D		
	<b>429</b>	5.8	D		350.2
	<b>430</b>	7.45	D	>10	418.1
	<b>431</b>	8.67	D	>10	434.1
	<b>432</b>	~10			377.2
	<b>433</b>	11.5			474.3

10

20

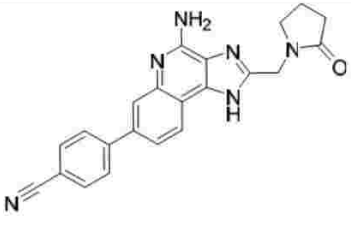
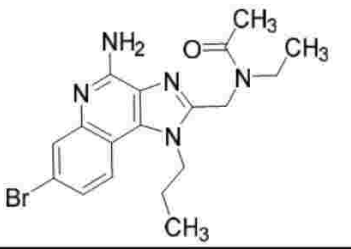
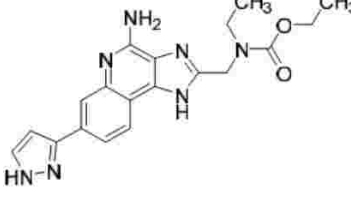
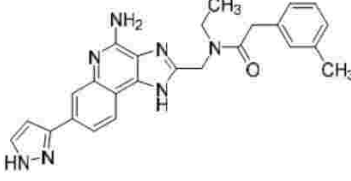
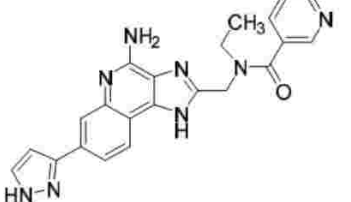
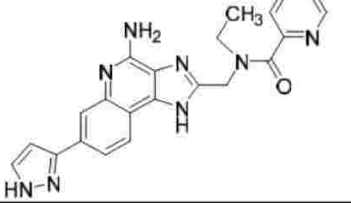
30

40

50



【表 3 4】

	434	15.5	>30	>30	
	435	19.3	D		404.2
	436	1.3	>50	>50	390.0
	437	1.1	D	D	440.4
	438	4.2	D	D	413.0
	439	5.7	D	D	413.2

10

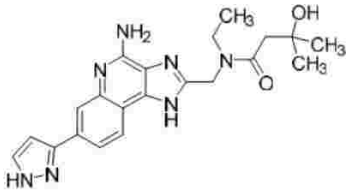
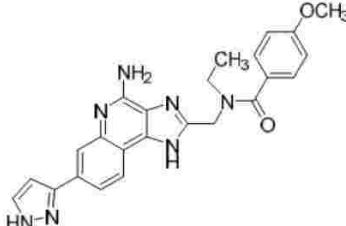
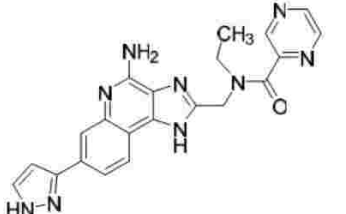
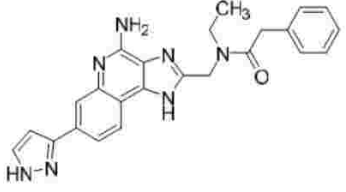
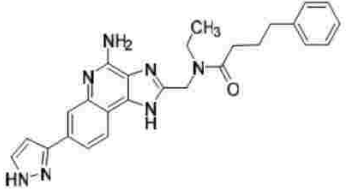
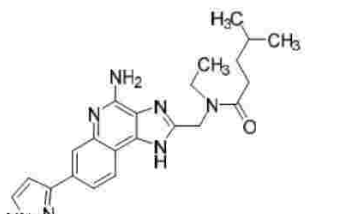
20

30

40

50

【表 3 5】

	440	18.4	D	D	408.4
	441	0.69	D	>62	442.0
	442	2.6	D	D	414.0
	443	0.86	D	>62	426.0
	444	0.93	D	B	454.1
	445	0.74	D	>62	406.1

10

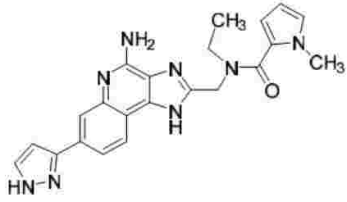
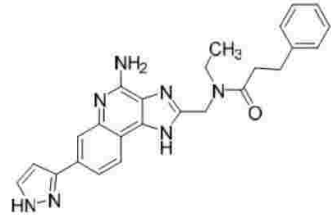
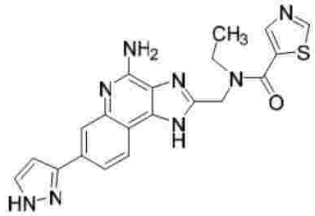
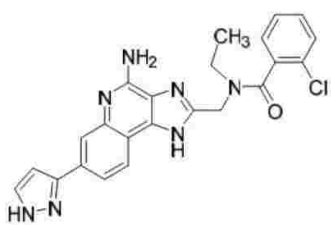
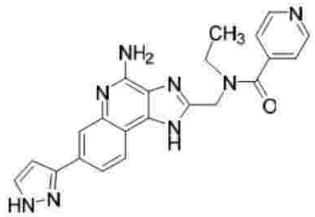
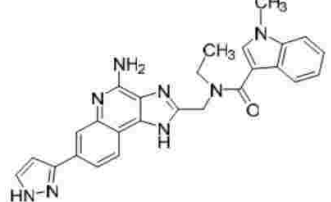
20

30

40

50

【表 3 6】

	<b>446</b>	0.67	D	D	415.2
	<b>447</b>	1.5	D	B	440.2
	<b>448</b>	2.0	D	D	419.3
	<b>449</b>	0.90	D	C	446.0
	<b>450</b>	4.5	D	D	413.0
	<b>451</b>	1.3	D	C	465.2

10

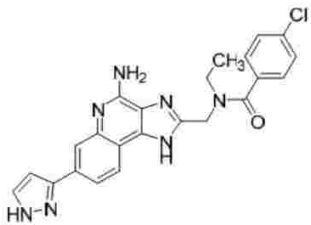
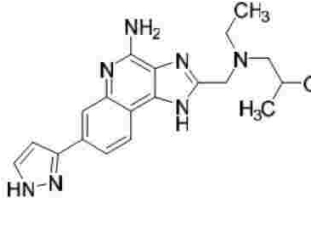
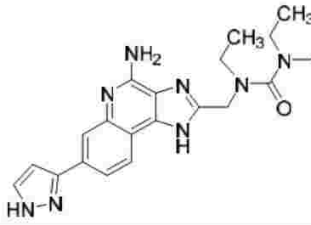
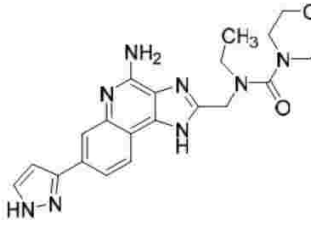
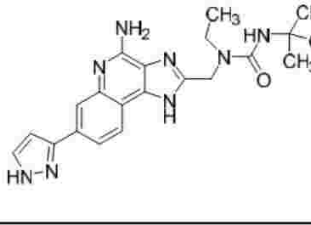
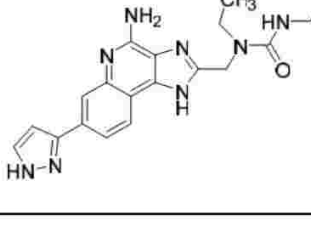
20

30

40

50

【表 3 7】

	452	1.2	D	>62	446.0
	453	0.71	D	D	364.1
	454	0.74	D	D	407.1
	455	2.0	D	D	421.4
	456	2.2	D	D	407.1
	457	6.6	D	D	379.3

10

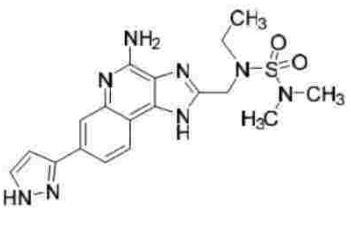
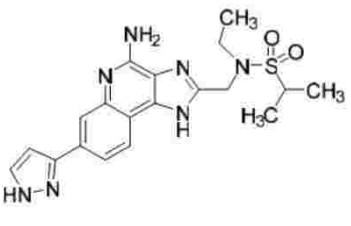
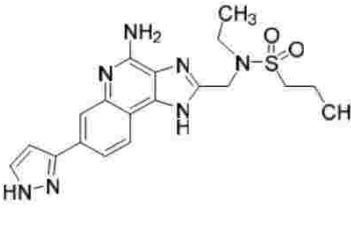
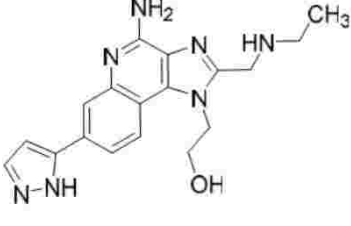
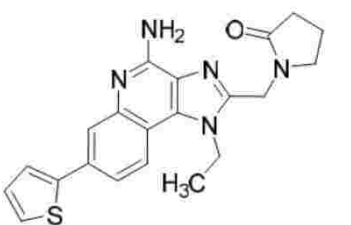
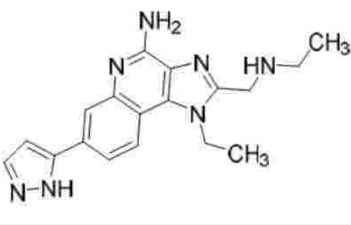
20

30

40

50

【表 3 8】

	<b>458</b>	2.1	D	D	415.0
	<b>459</b>	6.7	D	D	413.9
	<b>460</b>	1.5	D	>62	414.0
	<b>462</b>	5.5	D	D	352.3
	<b>463</b>	0.22	D	D	392.2
	<b>464</b>	0.24	D	D	336.3

10



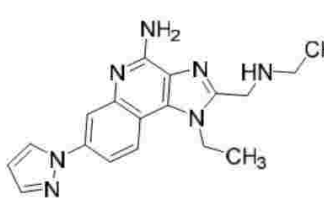
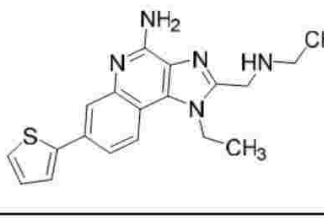
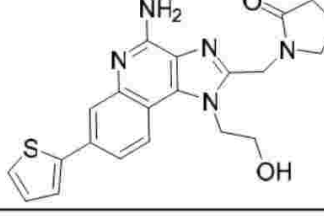
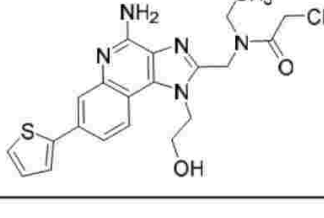
20

30

40

50

【表 3 9】

	<b>465</b>	1.0	D	D	376.2
	<b>466</b>	1.1	D	D	376.2
	<b>467</b>	1.2	D	D	336.3
	<b>468</b>	2.1	D	D	352.1
	<b>469</b>	0.67	D	D	408.0
	<b>470</b>	0.69	D	D	424.1

10

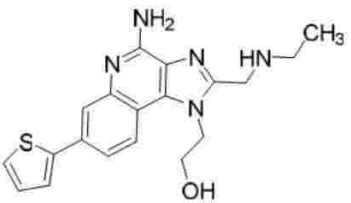
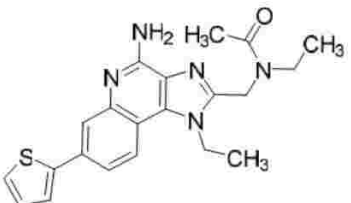
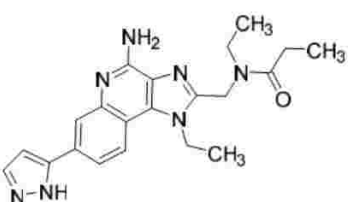

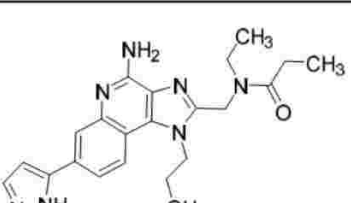
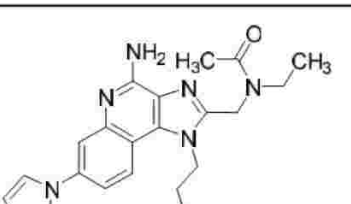
20

30

40

50

【表 4 0】

	471	1.2	D	D	368.1
	472	0.43	D	D	393.9
	473	0.22	D	D	392.3
	474	1.2	D	D	378.3
	475	23	D	D	408.1
	476	6.1	D	D	394.1

10

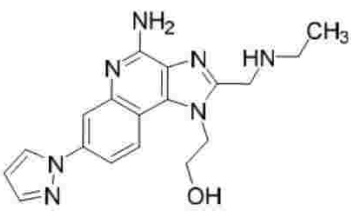

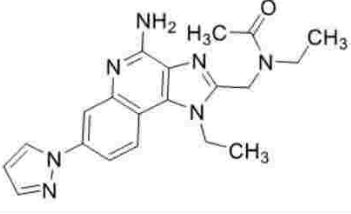
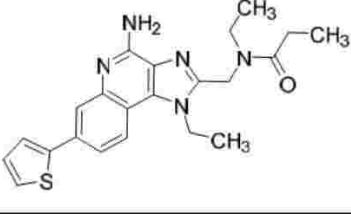
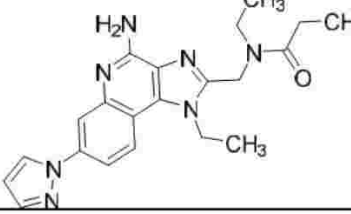
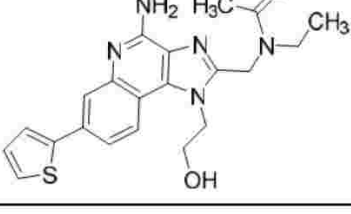
20

30

40

50

【表 4 1】

	477	6.3	D	D	352.1
	478	3.7	D	D	408.1
	479	0.67	D	D	378.0
	480	1.9	D	D	408.0
	481	0.63	D	D	392.2
	482	0.43	D	D	410.1

## 【 0 1 7 9 】

## 医薬組成物および投与

## 概要

いくつかの実施態様において、化学物質群[例えば、NLRP3を調節する(例えば、アゴナイズまたは部分的にアゴナイズする)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/または薬剤組み合わせ]は、本明細書に記述したように、前記化学物質群および1以上の医薬的に許容され得る賦形剤および所望により1以上の追加の治療剤を包含する医薬組成物として投与される。

## 【 0 1 8 0 】

10

20

30

40

50



いくつか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以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。ある実施態様において、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。ある実施態様において、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以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。

#### 【0181】

いくつかの実施態様において、化学物質群は、1以上の従来の医薬用賦形剤と組み合わせ投与され得る。医薬的に許容され得る賦形剤は、後記を包含するが、これに限定するものではない：イオン交換剤、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- -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)、医薬投薬形態に使用される界面活性剤(例えば、ツイーン、ポリオキサマーまたは他の類似のポリマー系送達マトリシス)、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。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修飾された誘導体、例えば、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン、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または他の可溶化誘導体は、本明細書に記載した化合物の送達を増強するためにも使用され得る。本明細書に記載した化学物質群を、0.005%~100%の範囲で、非毒性賦形剤から構成されるバランスにて含有する投薬形態または組成物が製造され得る。目的とする組成物は、本明細書において提供される化学物質群を0.001%~100%、一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%を含有する。前記投薬形態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, 22<sup>nd</sup> Edition(Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)を参照されたい。

#### 【0182】

投与経路および組成物成分

いくつかの実施態様において、本明細書に記載した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。許容され得る投与経路は、舌下、皮膚、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(intrabursal)、脳内、嚢内、冠動脈内、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、髄膜間内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、髄腔内(intrasinal)、髄腔内、滑液嚢内、精巣内、くも膜下内、脈管内膜、腫瘍内、子宮内、動脈内、静脈内、経鼻、経鼻胃、経口、非経口、経皮、硬膜外、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、尿道および膣を包含するが、これらに限定するものではない。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。

#### 【0183】

組成物は、非経口投与、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に製剤され得る。通常、かかる組成物は、注射剤、液体溶液または懸濁液として製造され得る；注射する前に、液体を加えて、溶液または懸濁液を調製するための用途に適切な固体形態も製剤され得る；また前記製剤は乳化されてもよい。前記製剤の製造は、本発明から当業者には理解される。

#### 【0184】

注射用途のための適切な医薬形態には、滅菌水溶液または散剤；ゴマ油、落花生油または水性プロピレングリコールを包含する製剤；ならびに滅菌注射用溶液または散剤の即時

10

20

30

40

50

調製物のための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。それは、製造および貯蔵条件下において、安定であって、かつ微生物、例えば、バクテリアおよび真菌の汚染混入から保護されるべきである。

#### 【0185】

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、グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)、適切なその混合物および植物油を含有する。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、散剤の場合には所望の粒子サイズの保持により、および界面活性剤の使用により維持され得る。微生物の作用の阻止は、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もたらされ得る。多くの場合において、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。

10

#### 【0186】

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、適切な溶媒中に必要な量で活性化化合物を導入し、必要に応じて滅菌濾過を行なうことにより製造される。一般的には、散剤は、種々の滅菌された活性成分を、滅菌ビヒクル(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には、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、前記したその滅菌濾過した溶液からの任意の追加の所望成分を加えた粉末を得る。

20

#### 【0187】

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 Deliver Systems" Neoplasia. 10:788-795 (2006)において議論される。

#### 【0188】

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は、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、キサンタンガム、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、メタビスルファイトカリウム、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以上のものを包含するが、これに限定するものではない。

30

40

#### 【0189】

ある実施態様において、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、活性な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。

#### 【0190】

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

50

えば、固体または液体投薬形態)により、消化管またはG I管に局所送達するために適切である。

#### 【0191】

経口投与のための固体投薬形態は、カプセル、錠剤、ピル、散剤および顆粒剤を包含する。かかる固体投薬形態において、化学物質群は、1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、グリセリン、d)崩壊剤、例えば、アガー-アガー、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、特定のシリケート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グリセリンモノステアレート、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、ステアリン酸カリウム、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、投薬形態は、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、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中の充填剤として用いられてもよい。

10

#### 【0192】

一実施態様において、組成物は、単位投薬形態、例えばピルまたは錠剤の形態をとり、そのため組成物は、本明細書において提供される化学物質群と共に、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を含有してもよい；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、ガムアカシア、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。別の固体投薬形態において、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(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。単位投薬形態、本明細書において提供される1以上の化学物質群または追加の活性剤は、物理的に分離されており、次のもの；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が意図される。腸溶性または遅延性放出用の経口投薬形態もまた意図される。

20

30

#### 【0193】

他の生理学的に許容できる化合物は、微生物の成長または作用を阻止するのに特に有用である湿潤剤、乳化剤、分散剤または保存剤を包含する。様々な保存剤は、よく知られており、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸を包含する。

#### 【0194】

ある実施態様において、賦形剤は、滅菌性であって、かつ一般的には、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。様々な経口投薬形態のために、賦形剤、例えば錠剤およびカプセルの無菌性は求められない。USP/NF標準は、通常有効である。

40

#### 【0195】

特定の実施態様において、固体の経口投薬形態は、組成物を、胃または下部G I；例えば、上行性大腸および/または横行性大腸および/または遠位大腸および/または小腸への化学物質群の送達を、科学的および/または構造的にし易くする1以上の成分を更に包含し得る。製剤技術の例は、例えば、Filipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802に記述されており、その全ては参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0196】

例示として、上部G Iターゲティング技術、例えば、Accordion Pill (Intec Pharma),

50

フローティングカプセルおよび粘膜壁との結合可能な物質が挙げられる。

【 0 1 9 7 】

その他の例には、下部 G I 標的化技術が挙げられる。腸管内の様々な領域を標的とするために、幾つかの腸溶性/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、通常、特定の pH 範囲で溶解または崩壊する(erode)ように設計されたポリマーであり、目的とする薬物放出の G I 領域に抛り選択される。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、または活性成分が刺激性である場合には、上部 G I へ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メチルセルロースフタレート系、コアテリック(Coateric)(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メチルセルロースアセテートスクシネート、オードラジット類(Eudragit)(メタクリル酸 - メチルメタクリレート共重合体)およびMarcoat)。その他の技術は、消化管内の消化管内の局所フローラに反応する投薬形態、即ち圧力調節型大腸送達カプセルおよびPulsincapを包含する。

10

【 0 1 9 8 】

眼用組成物は、以下のいずれか 1 以上のものを包含し得るが、これに限定するものではない：ビスコーゲン(viscogens)(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)；保存剤(例えば、ベンザルコニウム塩化物、E T D A、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.))。

20

【 0 1 9 9 】

局所用組成物は、軟膏剤およびクリームを包含し得る。軟膏剤は半固体製剤であって、通常、ペトロラタムまたは他のペトロラタム誘導体を基にした半固体製剤である。選択される活性物質を含有するクリームは、通常、粘性液体または半固体エマルジョンであり、油中水型または水中油型のいずれが多い。クリーム基剤は、通常、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、「内部」相と呼ばれることもあるが、一般的には、鉱油および脂肪アルコール、例えばセチルまたはステアリルアルコールを含んで成り；水相は、必ずしもそうではないが、通常、油相の容量を超えており、一般的に湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、一般的には、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性または両性の界面活性剤である。他の担体またはビヒクルと同様、軟膏基剤は、不活性で、安定で、非刺激性および非感作性でなければならない。

30

【 0 2 0 0 】

前記実施態様のいずれかにおいて、本明細書に記載した医薬組成物は、以下の 1 以上のものを包含し得る：脂質、内部二層型架橋性マルチラメラ液胞、生分解性ポリ(D, L-ラクト-コ-グリコール酸)[P L G A]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層。

【 0 2 0 1 】

投薬量

投薬量は、患者の要件、治療される症状の重症度、および用いられる特定の化合物に抛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。一日の総投薬量は、一日全体で、分割されてもよく、また一日をとおして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。

40

【 0 2 0 2 】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物は、約 0.001 mg / Kg ~ 約 500 mg / Kg (例えば、約 0.001 mg / Kg ~ 約 200 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 200 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 150 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 100 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 50 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 10 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 5 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 1 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 0.5 mg / Kg ; 約 0.01 mg / Kg ~ 約 0.1 mg / Kg ; 約

50

0.1 mg / Kg ~ 約 200 mg / Kg ; 約 0.1 mg / Kg ~ 約 150 mg / Kg ; 約 0.1 mg / Kg ~ 約 100 mg / Kg ; 約 0.1 mg / Kg ~ 約 50 mg / Kg ; 約 0.1 mg / Kg ~ 約 10 mg / Kg ; 約 0.1 mg / Kg ~ 約 5 mg / Kg ; 約 0.1 mg / Kg ~ 約 1 mg / Kg ; 約 0.1 mg / Kg ~ 約 0.5 mg / Kg )の投薬量で投与される。

#### 【0203】

##### 治療方法

前記投薬量を、一日あたりの基準量に拠るか(例えば、単回用量として、または2以上の分割用量として)、または一日あたりではない基準量(例えば、一日毎、2日毎、一週間または二週間に一回、二週間毎に1回、月に1回)にて投与され得る。

#### 【0204】

いくつか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。実施態様において、治療用化合物は、ある一定期間の後に、期間において個人に投与される。別の実施態様において、治療化合物は、第一期間、第一期間後の第二期間(投与が第二期間中に中止される)、その後の第三期間(治療化合物の投与が開始される)、その後の第三期間後の第四期間(投与が中止される)に対して投与される。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。

#### 【0205】

##### 治療方法

いくつかの実施態様において、NLRP3シグナル伝達の増加が、症状、疾患または障害(例えば、癌など)の病変および/または症状および/または進行に関連している自然免疫活性における欠損を正し得る(例えば、低下、例えば抑制または障害されたNLRP3シグナル伝達)症状、疾患または障害を治療するための方法が提供される。

#### 【0206】

##### 適応症

本明細書に記述したいずれかの方法において、対象は癌を有する可能性がある。本明細書に記述したいずれかの方法の内のいくつかの例では、哺乳類は、癌に罹患していると同定されているか、または癌に罹患していると診断されている。

#### 【0207】

癌の非限定的な例には、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、奇形ノラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、大腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭癌、胆管癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼癌、卵管癌、胆嚢癌、胃腸カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝癌、下咽

10

20

30

40

50

頭癌、脾臓癌、腎臓癌、喉頭癌、慢性骨髄性白血病、唇および口腔癌、肺癌、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、口腔癌、口唇癌、骨肉腫、卵巣癌、陰茎癌、咽頭癌、前立腺癌、直腸癌、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、精巣癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、陰癌および外陰癌が挙げられる。

【0208】

特定の実施態様において、癌の非限定的な例は、次のものを包含している：乳癌、大腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、脾臓癌および前立腺癌。

【0209】

対象が癌を有すると診断するための方法または哺乳類が癌を有すると同定するための方法は、当分野において良く知られている。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、哺乳類における1以上の癌の症状を観察することにより、哺乳類における癌を診断し得る。癌の症状の非限定的な例には、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、存在している黒子に対する変化、腸または膀胱の機能変化、持続性の咳または呼吸困難、嚥下障害、嘔声、持続性消化不良または食後不快感、持続性で原因不明の筋肉痛または関節痛、持続性で原因不明の熱または寝汗、原因不明の出血または瘡が挙げられる。対象が癌を有すると診断する方法または対象が癌を有すると同定する方法は、1以上の診断試験の実施(例えば、生検または血液試料に対する1以上の診断試験の実施)を更に包含し得る。

【0210】

本明細書に記載したいずれかの方法の幾つかの例において、対象は、癌を有する対象、癌を有すると診断された対象、または癌の治療前歴に対して無反応であった癌を有すると同定された対象であってもよい。癌を有すると診断するための診断試験または哺乳類が癌を有すると同定するための診断試験は、当業者には既知である。

【0211】

ある実施態様において、NLRP3シグナル伝達の増加が、症状、疾患または障害(例えば、癌)の病変および/または症状および/または進行に関与する自然免疫活性における欠陥を補正し得る(例えば、十分な免疫応答と関連のある症状、疾患または障害)症状、疾患または障害を有する対象を治療する方法を提供する。

【0212】

ある実施態様において、本発明は、癌を治療する方法を提供し、前記癌は、最適な自然免疫系の応答を誘起しないあらゆる癌であり得る。

【0213】

自然免疫系は、抗原非特異的方法において、感染または癌のような生物に対する脅威に反応し、かつ後天性の抗原特異的免疫システムを刺激する細胞から構成する免疫システムの一部をいう。一般的に、脅威の完全な排除および持続的保護(=免疫性)が、自然免疫系による刺激に依存する後天性の抗原-特異的免疫システムの活性を必要とする。

【0214】

ある実施態様において、本発明は癌を治療する方法を提供するものであり、前記癌は、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、癌種とは独立して、事前の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T細胞チェックポイント阻害剤治療に一般的に耐性である癌種(例えば、ホルモン受容体陽性乳房癌、マイクロサテライト安定性の大腸癌または直腸癌、脾臓癌および前立腺癌)に基づいて選択される。

【0215】

特定の他の実施態様において、本発明は、低いCD8+T-細胞浸潤を伴う非炎症腫瘍を治療し、腫瘍免疫原性を増強し、炎症応答を促進するために、本発明のNLRP3アゴニストを含む癌を治療する方法を提供する。例えば、この組合せを、低いCD8+T細胞浸潤またはCD8+T-細胞により産生された低い遺伝子発現を示した生検の結果に基づいて固形腫瘍を治療するために用いてもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 6 】

T細胞チェックポイント阻害に対する耐性とは、個々の癌に対する応答基準(例えば、殆どの固形腫瘍に対してはRECIST 1.1)に従って、治療6か月以内の、療法時の癌の進行または応答不全をいう。

## 【 0 2 1 7 】

T細胞浸潤は、腫瘍生検試験片の免疫組織化学による全有核細胞のうちのT-細胞の割合をいう。

## 【 0 2 1 8 】

CD8+T細胞浸潤は、腫瘍生検試験片の免疫組織化学による全有核細胞のうちのCD8+細胞の割合をいう。

10

## 【 0 2 1 9 】

生検試験片内のCD8+T-細胞を定量するための免疫組織化学に加えて、CD8+T細胞により産生されたインターフェロン- $\gamma$ 様の遺伝子発現は、例えば次世代遺伝子決定法を用いるmRNAを定量することにより実測され、またCD8+T細胞浸潤についての情報を与える。mRNAの定量技術である免疫組織化学による低いCD8+T細胞浸潤および高いCD8+T細胞浸潤についての閾値は、様々なグループにより開発されており、癌および特定癌に対するCD8+T細胞浸潤のスペクトルを考慮している。

## 【 0 2 2 0 】

本明細書に記載した方法のいずれかにおいて、対象は感染症を有し得る。本明細書に記載した方法のいずれかの幾つかの例において、対象は、感染症を有するものとして同定されるか、または感染症を有するとして診断されている。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ウムを原因とし得る。

20

## 【 0 2 2 1 】

本明細書に記載したいずれかの方法において、対象は感染症を有し得る。本明細書に記載された全ての方法の幾つかの例において、対象は、感染症を有すると同定されているか、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ウム属により引き起こされ得る。

## 【 0 2 2 2 】

感染症の非限定的な例は、アシネトバクター感染、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、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、パベシア症、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、アライグマ回虫感染症、BKウイルス感染、黒色砂毛感染症、プラストシス・ホミニス感染症、プラストミセス症、ポリビア出血熱、ポツリヌス菌、ブラジル出血熱、ブルセラ症、腺ペスト、バ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、蜂窩織炎、シャーガス病、軟性下疳症、水痘、チクングニア熱、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、サイクロスポラ感染症、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、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・ミオネクロシスによる食中毒、自由生活性アメーバ感染症、フソバクテリウム感染、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、鼠径部肉芽腫、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、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

30

40

50

染症、ヒト - ボカウイルス感染、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、膜様糸虫症、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ウイルス、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、微孢子虫病、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、菌腫、蟬蛭症、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、糸状虫症、パラコクシジオイデス症、肺吸虫症、パスツレラ症、アタマジラミ寄生症、コロモジラミ寄生症、ケジラミ寄生症、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、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、回歸熱、呼吸器合抱体ウイルス感染、リノスポリジウム症、ライノウイルス感染、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、スポロトリコーシス、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、糸虫症、破傷風、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、股部白癬、手白癬、手掌黒色癬、足部白癬、爪白癬、癩風、トキソカラ症、トラコーマ症、トキソプラズマ症、旋毛虫症、トリコモナス症、鞭虫症、結核、野兎病、腸チフス熱、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、ウイルス肺炎、ウエストナイル熱、白色砂毛、エルシニア・シュードツベルクローシス感染症、エルシニア感染症、黄熱病および接合菌症を包含するが、これらに限定するものではない。

10

20

#### 【 0 2 2 3 】

感染症を有する対象を診断する方法または感染症を有する対象を同定する方法は、当分野ではよく知られている。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 1 以上の感染症の症状を観察することにより、対象における感染症を診断できる。感染症の症状の非限定的な例は、熱、下痢、疲労および筋肉痛である。感染症を有している哺乳類の診断方法または感染症を有する対象の同定方法は、1 以上の診断試験を実施することを更に包含し得る(例えば、生検または血液試料に対する 1 以上の診断試験を実施する)。感染症を有する対象を診断するための診断試験または感染症を有する対象を同定するための診断試験は、当分野では既知である。

30

#### 【 0 2 2 4 】

##### 併用療法

本開示内容は、単剤療法ならびに併用療法の双方を意図している。

いくつかの実施態様において、本明細書に記載した方法は、1 以上の別の治療剤(例えば、1 以上の追加の治療剤および/または 1 以上の療法)を、本明細書に記載の化合物の投与と組み合わせて投与することを更に包含する。

#### 【 0 2 2 5 】

ある実施態様において、本明細書に記載した方法は、1 以上の別の癌の治療剤を投与することを更に包含し得る。

40

#### 【 0 2 2 6 】

1 以上の別の癌の治療法は、手術、放射線療法、化学療法、毒素治療、免疫療法、凍結療法、癌用ワクチン[例えば、HPV ワクチン、肝炎 B ワクチン、オンコファージ(Oncophage)、プロベンジ(Provence)]および遺伝子治療、ならびにその組み合わせを包含し得るが、これらに限定するものではない。免疫療法とは、養子細胞治療、肝細胞および/または樹状細胞の誘導、輸血、洗浄および/またはその他の処置、例えば腫瘍凍結を包含するが、これらに限定するものではない。

#### 【 0 2 2 7 】

いくつかの実施態様において、1 以上の別の癌の治療法は、化学療法であり、これは 1

50



以上の別の化学療法剤を投与することを包含し得る。

#### 【0228】

ある実施態様において、別の癌療法には、(化学療法剤)免疫修飾因子、例えば、免疫チェックポイント阻害剤を含む。これらの実施態様のある態様において、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細胞イムノグロブリンおよびムチン3(TIM3またはHAVCR2)、ガレクチン9-TIM3、フォ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、HLA2-TMIGD2、ブチロフィリン、例えば、BTN2、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、フォスファチジルセリン、TIM3、フォ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)ならびにその他の免疫修飾剤、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-CD93-CD73およびCXCR4-CXCL12からなる群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。例えば、Postow, M. J. Clin. Oncol. 2015, 33, 1を参照されたい。

#### 【0229】

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。

#### 【0230】

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、下記から選択される：ニボルマブ(「OPDIVO」としても知られている；正式には5C4、BMS-936558、MDX-1106またはONO-4538と指定されている)、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。WO2008/156712を参照)、PDR001(Novartis;WO2015/112900を参照)、MED1-0680(AstraZeneca;AMP-514;WO 2012/145493を参照)、センプリマブ(cemiplimab)(REGN-2810)(Regeneron;WO2015/112800を参照)、JS001(TAIZHOU JUNSHI PHARMA; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)を参照)、BGB-A317(Beigene;WO2015/35606およびUS2015/0079109を参照)、INCSHR1210(SHR-1210;Jiangsu Hengrui Medicine;WO2015/085847を参照;Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)を参照)、TSR-042(ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; 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(正式には、12A4またはMDX-1105；例えば、米国特許第7,943,743号およびWO 2013/173223を参照されたい)、MP

D L 3 2 8 0 A (R G 7 4 4 6、アテゾリズマブおよびT E C E N T R I Qとしても知られている；US 8,217,149；Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000も参照されたい)、デュルバルマブ(I M F I N Z I；M E D I - 4 7 3 6；AstraZeneca；WO 2011/066389を参照されたい)、アベルマブ(Pfizer；M S B - 0 0 1 0 7 1 8 C；B A V E N C I O；WO 2013/079174を参照されたい)、S T I - 1 0 1 4 (Sorrento；WO 2013/181634を参照されたい)、C X - 0 7 2 (Cytomx；WO2016/149201を参照されたい)、K N 0 3 5 (3D Med/Alphamab；Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)を参照されたい、L Y 3 3 0 0 0 5 4 (Eli Lilly Co.；参照、例えばWO 2017/034916)、C K - 3 0 1 (Checkpoint Therapeutics；Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)を参照されたい)；ウレルマブ、P F - 0 5 0 8 2 5 6 6、M E D I 6 4 6 9、T R X 5 1 8、バルリルマブ、C P 8 7 0 8 9 3、B M S 9 8 6 0 1 6、M G A 2 7 1、リリルマブ、I P H 2 2 0 1、エマクツズマブ、I N C B 0 2 4 3 6 0、ガルニセルチブ、ウロクブルマブ、B K T 1 4 0、バビツキシマブ、C C 9 0 0 0 2、ペバシズマブ、M N R P 1 6 8 5 A、イピリムマブ(YERVOY；米国特許第6,984,720号)、M K - 1 3 0 8 (M e r c k)、A G E N - 1 8 8 4 (Agenus Inc.；WO2016/196237)およびトレメリムマブ(正式には、チシリムマブ、C P - 6 7 5, 2 0 6；AstraZeneca；例えばWO 2000/037504およびRibas, Update Cancer Ther. 2(3)：133-39 (2007)を参照されたい)。

#### 【0231】

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、下記から選択される：ニボルマブ、ペムブロリズマブ、J S 0 0 1、B G B - A 3 1 7、I N C S H R 1 2 1 0、T S R - 0 4 2、G L S - 0 1 0、S T I - 1 1 1 0、M G D 0 1 3、I B I 3 0 8、B M S - 9 3 6 5 5 9、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、S T I - 1 0 1 4、C X - 0 7 2、K N 0 3 5、L Y 3 3 0 0 0 5 4、C K - 3 0 1、ウレルマブ、P F - 0 5 0 8 2 5 6 6、M E D I 6 4 6 9、T R X 5 1 8、バルリルマブ、B M S 9 8 6 0 1 6、イピリムマブ、A G E N - 1 8 8 4 およびトレメリムマブ。

#### 【0232】

免疫チェックポイント阻害剤は、下記から選択される：ウレルマブ(Urelumab)、P F - 0 5 0 8 2 5 6 6、M E D I 6 4 6 9、T R X 5 1 8、バルリルマブ(Varlilumab)、C P - 8 7 0 8 9 3、ペムブロリズマブ(Pembrolizumab)(P D 1)、ニボルマブ(Nivolumab)(P D 1)、アテゾリズマブ(Atezolizumab)(正式には、M P D L 3 2 8 0 A)(P D L 1)、M E D I 4 7 3 6 (P D - L 1)、アベルマブ(Avelumab)(P D - L 1)、P D R 0 0 1 (P D 1)、B M S - 9 8 6 0 1 6、M G A 2 7 1、リリルマブ7(Lirilumab)、I P H 2 2 0 1、エマクツズマブ(Emactuzumab)、I N C B 0 2 4 3 6 0、ガルニセルチブ(Galunisertib)、ウロクブルマブ(Ulocuplumab)、B K T 1 4 0、バビツキシマブ(Bavituximab)、C C - 9 0 0 0 2、ペバシズマブおよびM N R P 1 6 8 5 A。

#### 【0233】

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、下記から選択される：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。

#### 【0234】

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、下記から選択される：ニボルマブおよびイピリムマブ。

#### 【0235】

特定の実施態様において、追加の抗癌剤(化学療法剤)は、S T I N G アゴニストである。例えば、S T I N G アゴニストは、環状ジヌクレオチド、例えば、c A M P、c G M P およびc G A M Pならびに1以上の以下の修飾形態(2'-O/3'-O結合、ホスホロチオエート結合、アデニンおよび/またはグアニンアナログ、2'-OH修飾(例えば、-O C H<sub>3</sub>または置換、例えば、-FまたはN<sub>3</sub>)を含む改変された環状ジヌクレオチドを包含し得る。例えば、WO 2 0 1 4 / 1 8 9 8 0 5を参照されたい。

## 【 0 2 3 6 】

ある実施態様において、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(癌細胞を包含するが、これに限定しない)内に存在する条件下において、多くの求核官能基をアルキル化するその能力から、そのように呼ばれている。さらなる実施態様において、アルキル化剤は、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、クロランブシル、イホスファミドおよび/またはオキサリプラチンを包含するが、これに限定するものではない。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の共有結合を形成することで細胞を機能不全とすることにより働き得るか、またはそれらは細胞DNAを改変することにより機能し得る。さらなる実施態様において、アルキル化剤は、合成、半合成または誘導体である。

10

## 【 0 2 3 7 】

ある実施態様において、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して見せかけて、一般的に、これらの物質を「S」期(細胞サイクルの)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。実施態様において、代謝拮抗剤は、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリンを包含するが、これに限定するものではない。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 2 3 8 】

20

ある実施態様において、別の化学療法剤は、植物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類は、植物由来のものであり、細胞分裂を妨害し、一般的には、微小管の機能を阻止する。実施態様において、植物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類は、一般的には、チューブリン上の特異的な部位に結合して、細胞サイクルのM期中にチューブリンの微小管へのアセンブリを阻害する。実施態様において、ピンカアルカロイドは、マダガスカル・ペリウィンクル(Madagascar periwinkle)、カタランタス・ローザ(Catharanthus roseus)(以前は、ピンカ・ローザ(Vinca rosea)として知られる)から得られる。実施態様において、ピンカアルカロイドは、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビンおよび/またはビンデシンを包含するが、これに限定するものではない。実施態様において、タキサンには、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包含されるが、これに限定されるものではない。さらなる実施態様において、植物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、エトポシドおよび/またはテニポシドを包含するが、これに限定されるものではない。実施態様において、タキサンは、ドセタキセルおよび/またはオルタタキセルであるが、これに限定するものではない。実施態様において、癌の治療剤は、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重要な酵素である。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スーパーコイル形成を乱してDNAの転写および複製の双方が妨害される。さらなる実施態様において、トポイソメラーゼは、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が、これに限定するものではない。実施態様において、I型トポイソメラーゼ阻害剤は、カンプトテシンであるが、これに限定するものではない。別の実施態様において、カンプトテシンは、エキサテカン、イリノテカン、ルートテカン、トポテカン、BNP1350、CKD602、DB67(AR67)および/またはST1481であるが、これに限定するものではない。実施態様において、II型トポイソメラーゼ阻害剤は、エピポドフィロトキシンであるが、これに限定するものではない。別の実施態様において、エピポドフィロトキシンは、アムサクリン、エトポシド、エトポシドリル酸塩および/またはテニポシドであるが、これに限定するものではない。別の実施態様において、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、天然に見出される物を包含する、例えばアメリカハッカクレン(American M

30

40

50

ayapple)(ポドフィラム・ペトラタム: Podophyllum peltatum)の根を起源とする天然物質であるエピポドフィロトキシンを包含する。

【0239】

ある実施態様において、別の化学療法剤は、スチルベノイドである。さらなる実施態様において、スチルベノイドは、レスベラトロール、ピセアタンノール、ピノシルピン、プテロスチルベン、 $\alpha$ -ピニフェリン、アンペロシンA、アンペロシン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、ヘムスレイアノールD、ホバアフェノール、トランス-ジプトインドネシンB、アストリンジン、ピセイドおよびジプトインドネシンAを包含するが、これに限定するものではない。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。

10

【0240】

ある実施態様において、別の化学療法剤は、抗腫瘍性抗生物質である。実施態様において、抗腫瘍性抗生物質は、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が、これに限定するものではない。実施態様において、アクチノマイシンは、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であるが、これに限定するものではない。別の実施態様において、アントラセンジオンは、ミトキサントロンおよび/またはピクサントロンであるが、これに限定するものではない。さらなる実施態様において、アントラサイクリンは、プレオマイシン、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、ダウノルビシン(ダウノマイシン)、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン、プリカマイシンおよび/またはバルルビシンであるが、これに限定するものではない。さらなる実施態様において、抗腫瘍性抗生物質は、合成物、半合成物または誘導体である。

20

【0241】

ある実施態様において、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、アンギオレスチン、アンジオスタチン(プラスミノーゲンフラグメント)、基底膜コラーゲン誘導性の抗血管形成因子(ツムスタチン、カンスタチンまたはアレスタチン)、抗血管形成抗トロンビンIIII、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、グロ、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(プラスミノーゲンフラグメント)、メタロプロテアーゼ阻害剤(TIMP)、2-メトキシエストラジオール、胎児性リボヌクレアーゼ阻害剤、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤、血小板因子-4(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)、様々なレチノイド類、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- $\alpha$ 、 $\beta$ )、バスキュロスタチン(vasculostatin)、バソスタチン(カルレティキュリンフラグメント)などから選択される。

30

【0242】

ある実施態様において、別の化学療法剤は、酢酸アビラテロン、アルトレタミン、ヒドロピンプラスチン、オーリスタチン、ベキサロテン、ピカルタミド、BMS184476、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、プレオマイシン、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、クロランブシル、シクロホスファミド、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルピンカロイコプラスチン、ドセタキソール、ドキシセタキセル、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、シタラビン、ダカルバジン(DTIC)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタピン、ドラスタチン、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、エトボシド、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ウレアタキサン、イホスファミド、リアロゾル、ロ

40

50

ニダミン、ロムスチン(C C N U)、M D V 3 1 0 0、メクロレタミン(ナイトロジェンマスタード)、メルファラン、イセチオン酸ミボプリン、リゾキシシ、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、ニルタミド、オナプリストン、パクリタキセル、プレドニマスチン、プロカルバジン、R P R 1 0 9 8 8 1、リン酸ストラムスチン、タモキシフェン、タソネルミン、タキソール、トレチノイン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン硫酸塩およびビンフルニンから選択される。

【 0 2 4 3 】

ある実施態様において、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、クロランブシル、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピンクリスチン、ビンブラスチン、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、エトポシドリン酸塩、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、ゲムシタビン、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ロビシンである。追加の薬剤は、m T O Rの阻害剤(ラパマイシンの哺乳類標的物)、例えばデホロリムスを包含するが、これに限定するものではない。

【 0 2 4 4 】

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

【 0 2 4 5 】

また別の実施形態において、この方法には、さらに、(i) 1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、アルパコナゾール、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、テルビナフィン、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ーバルサムからなる群から選択される)および(ii) 1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、エルタペネム、ドリペネム、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、セファレキシシ、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、テイコプラニン、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、ダプトマイシン、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、ポシゾリド、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、カルブラネート、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、クラブラン酸塩、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシシン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、オフフロキサシン、トロパフロキサ

10

20

30

40

50

シン、グレパフロキサシン、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、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、スルフイソキサゾール、トリメトプリム - スルファメトキサゾール、スルホンアミドクリソイジン、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、ダブソン、カブレオマイシン、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、ピラジナミド、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、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)の一方または両方を投与することを含み得る。

10

#### 【0246】

ある実施態様において、第二の治療剤または治療法は、化学物質群を、接触させる前または投与する前に(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)、対象に投与される。

#### 【0247】

他の実施態様において、第二の治療剤または治療法は、化学物質群を接触させる時または投与する時とほぼ同時に対象に投与される。例として、第二の治療剤または治療法および化学物質群は、同一投薬形態で同時に対象に提供される。別の例として、第二の治療剤または治療法および化学物質群は、対象に、別々の投薬形態で同時に提供される。

20

#### 【0248】

さらに別の実施態様において、第二の治療剤または治療法は、化学物質群を接触または投与した後に(例えば、約1時間後または約6時間後、あるいは約12時間後または約24時間後、あるいは約48時間後または約1週間後または約1ヶ月後)、対象に投与される。

#### 【0249】

#### 患者の選択

いくつかの実施態様において、本明細書に記載した方法は、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り)をさらに包含する。ある実施態様において、NLRP3タンパク質は、特定の癌種のためのバイオマーカーとして機能し得る。

30

#### 【0250】

いくつか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、ある治療耐性患者の集団(例えば、チェックポイント阻害剤に耐性がある患者)に投与され得る。

#### 【0251】

ある実施態様において、本発明の化合物は、治療に使用され得る。特定の実施態様において、本発明は、治療において同時に、別個に、または連続的に使用するために、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、および別の治療薬(複数も含む)の組み合わせ製剤を提供する。

#### 【0252】

40

ある実施態様において、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはそれらを含む医薬組成物を、医薬として使用され得る。特定の実施態様において、本発明の化合物は、癌治療のための医薬品製造のために使用される。

#### 【実施例】

#### 【0253】

#### 実施例

当業者には理解されるように、本明細書の式の化合物を合成する方法は、当業者には理解されよう。例えば、本明細書に記載の化合物は、例えば、1以上の本明細書に記載した方法を用いて、および/または例えば、US2015/0056224に記載された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化学的変換方法

50

および保護方法(保護および脱保護)は、当分野では既知であり、それらは、例えば、R. La rock, Comprehensive Organic Transforms, VCH Publishers(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)ならびにその改訂版に記述されたものを包含する。本願化合物を製造する際に使用される出発物質は、十分知られており、既知の方法により製造されるか、または市販購入し得る。当業者は、本明細書に記載した条件および試薬もまた認識しており、当分野において認識される代替物に変更することもできる。例えば、多くの反応において、トリエチルアミンは、他の塩基、例えば、非求核塩基(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)と交換可能である。

10

**【0254】**

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、異核NMR、質量スペクトル分析法、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。前記方法は、当業者が利用できる特性分析方法の一部であり、限定することを意図しない。

**【0255】**

更に前記を説明するために、以下の非限定的な実施態様の合成スキームが含まれる。クレームの範囲におけるこれらの例示の変更は、当業者の理解の範囲内であり、本明細書と特許請求の範囲に記述される本発明の範囲内に入ると見なされる。本明細書の開示内容を知った当業者は、実施例が完全でなくても本発明を製造および使用することが可能であることは認識されよう。

20

**【0256】**

以下の略語は、所定の意味を有する：

30

40

50

ACN=アセトニトリル	
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	
d=ダブレット	
DCM=ジクロロメタン	
DEA=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	10
ES=エレクトロスプレーイオン化	
EA, 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(通常は溶液として)	
H <sub>2</sub> O=水	
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	20
HPLC=高速液体クロマトグラフィー	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> =炭酸カリウム	
LC/MS=液体クロマトグラフィー質量分光分析計	
LiBH <sub>4</sub> =水素化ホウ素リチウム	
m=多重項	
M=モル	
m-CPBA=メタクロロ過オキシ安息香酸	
mg=ミリグラム	
MeOH=メタノール	
MHz=メガヘルツ	30
mL=ミリリットル	
mmol=ミリモル	
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	
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> =トリメチルアミン	
NH <sub>3</sub> =アンモニア	
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	40



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)ジクロリド

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>=1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)

PE=石油エーテル

PMB=パラメトキシベンジル

POCl<sub>3</sub>=オキシ塩化リン

ppm=100万分率

Py=ピリジン

s=一重項

t=三重項

T<sub>3</sub>P=2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド

TFA=トリフルオロ酢酸

TLC=薄層クロマトグラフィー

TsCl=パラ-塩化パトルエンシルホニル

°C=摂氏

μmol=マイクロモル

10

20

#### 【0257】

##### 式Iの化合物の合成のための一般方法

本発明の化合物を、有機合成分野における当業者には既知の多くの方法にて製造され得る。本発明の化合物を、有機合成化学分野において既知の合成方法または当業者に認識される通りの変法と共に下記の方法を用いて合成できる。好ましい方法は、以下に記載したものを包含するが、これに限定するものではない。

#### 【0258】

本発明の化合物を、この章における反応および技術を用いて製造する。この反応は、用いる試薬および物質に対して適切な溶媒中で行われ、実施される変換のために適切である。また、下記の合成方法の記述において、溶媒の選択、反応時の大気、反応温度、実験期間および後処理方法を含めた提案された全ての反応条件は、この反応のための条件標準であるように選択され、当業者により容易に認識されることが理解されよう。有機合成分野の当業者により、分子の様々な部分上に存在する官能基は、試薬および提案される反応と適合性が無ければならないことは理解されよう。反応条件と適合する置換基に対するかかる制限は、当業者には容易に明らかであり、次いで別法が用いられるべきである。これにより、目的の本発明の化合物を得るために合成手順の順番を改変するため、または幾つかあるうちの1つの特定工程のスキームを選択するための判断が必要とされる。あらゆる合成経路の設計において、別の主要な考慮が、本発明に記載された化合物中に存在する反応性官能基の保護のために使用された保護基に使用される。経験を積んだ実務者にとって信頼のおける多くの別法を記述している書物は、Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)である。

30

40

#### 【0259】

式(I)の化合物は、以下のスキームに示した方法を参照して製造され得る。その中で示されるように、最終生成物は、式(I)として構造式を有する化合物である。式(I)の任意の化合物が、適切な置換と共に試薬の適切な選択により製造され得ることが理解される。溶媒、温度、圧力および他の反応条件は、当業者により容易に選択され得る。出発物質は、購入し得るか、または当業者により容易に製造される。化合物の構成要素は、ここに規定される通りであるか、または明細書のその他の部分で規定される。

#### 【0260】

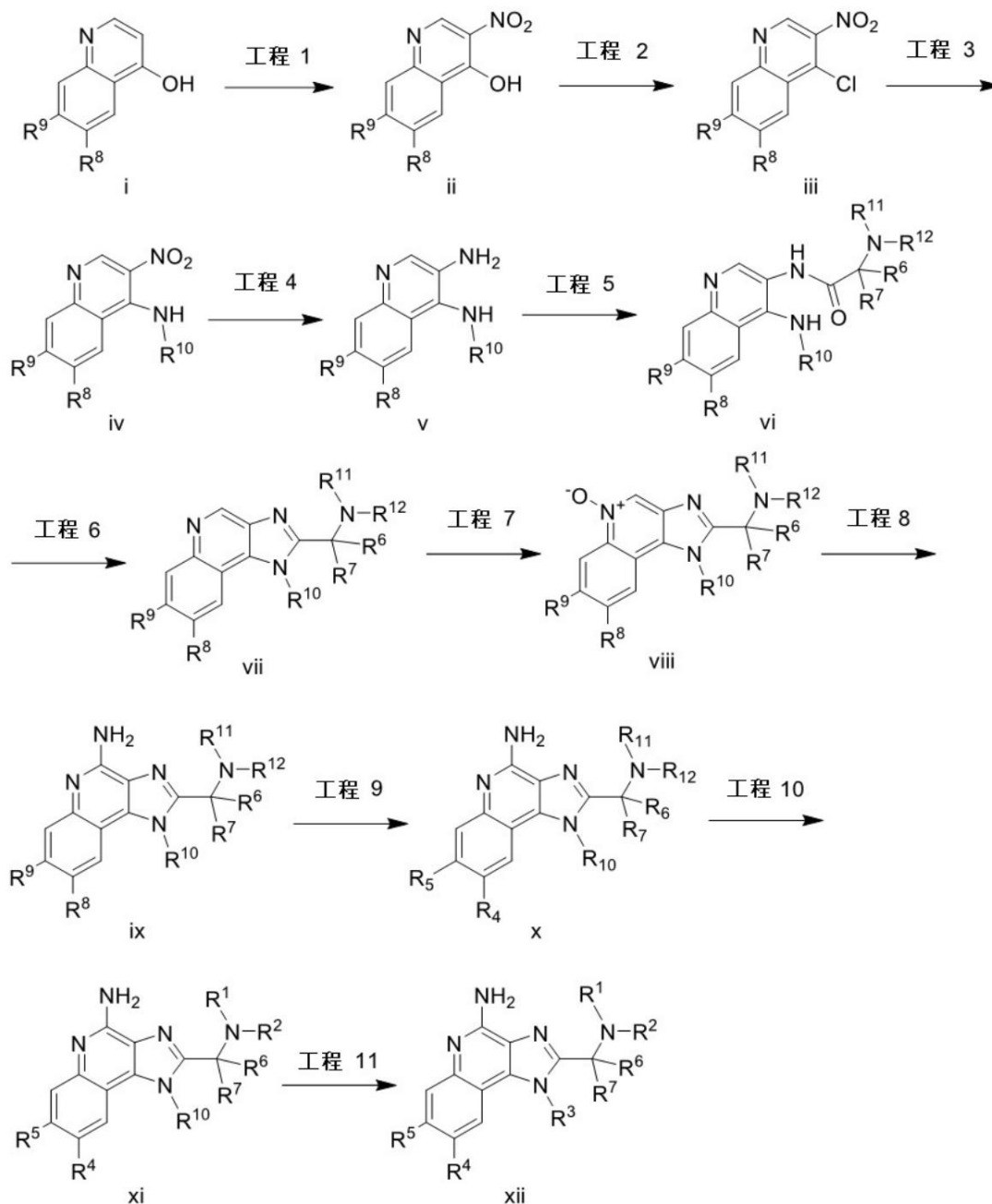
50

式(I)の化合物の合成は、スキーム1に要約された方法を用いて行われ得る。

【0261】

【化57】

スキーム1



工程1: スキーム1の第一工程は、適切に官能化されたキノリノール(i)を用いて開始する。必要であれば、基 $R^8$ および $R^9$ は、最終生成物(xii)に見られる基 $R^4$ および $R^5$ であってもよい。あるいは、 $R^8$ および $R^9$ の内の1つまたは両方は、合成の後半段階で、例えばプロモで修飾され得る基であってもよい。スキーム1の第一工程は、化合物(i)を、適切な溶媒、例えばプロピオン酸中において、適切な温度、例えば130にて、適切なニトロ化剤、例えば硝酸で処理することにより達成され、化合物(ii)を得ることができる。

【0262】

工程2: スキーム1の第二工程は、化合物(ii)を、適切な温度、例えば120にて、

10

20

30

40

50

適切な塩素化剤、例えばオキシ塩化リンで処理することにより達成され、化合物(i i i)を得ることができる。

【0263】

工程3：スキーム1の第三工程において、導入される基 $R^{10}$ は、最終生成物(x i i)中に存在する必要な基 $R^3$ であってもよい。あるいは、保護基、例えばp-メトキシベンジルは、導入されて、合成の後半段階で除去される。工程3は、化合物(i i i)を、溶媒中、例えばジクロロメタン中において、適切な温度(例えば、室温)にて、適切なアミン(例えば、p-メトキシベンジルアミン)および塩基(例えば、トリエチルアミン)で処理することにより達成され、化合物(i v)を得ることができる。

【0264】

工程4：スキーム1の第四工程は、化合物(i v)を、溶媒中、例えばエタノール中において、適切な温度(例えば、65 )にて、適切な還元剤(例えば、塩化スズ(I I))で処理することにより達成され、化合物(v)を得ることができる。

【0265】

工程5：スキーム1の第五工程において、導入される基 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、最終生成物(x i i)中の所望の基 $R^1$ および $R^2$ であってもよい。あるいは、それらは、後半の工程において、 $R^1$ および/または $R^2$ の導入を可能にする基、例えば保護基であってもよい。工程5は、化合物(v)を、溶媒中、例えばジクロロメタン中において、適切な温度(例えば、室温)にて、適切に官能化されたカルボン酸(例えば、N-Boc-N-エチルグリシン)、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)で処理することにより達成され、化合物(v i)を得ることができる。

【0266】

工程6：スキーム1の第六工程は、化合物(v i)を、溶媒中、例えばエタノール中において、適切な温度(例えば、70 )にて、適切な塩基(例えば、トリエチルアミン)で処理することにより達成され、化合物(v i i)を得ることができる。

工程7：スキーム1の第七工程は、化合物(v i i)を、溶媒中、例えばジクロロメタン中において、適切なオキシダント(例えば、m-CPBA)で処理することにより達成され、化合物(v i i i)を得ることができる。

【0267】

工程8：スキーム1の第八工程は、化合物(v i i i)を、溶媒中、例えばジクロロメタン中において、試薬(例えば、塩化トシル)およびアミン(例えば、アンモニア)で処理することにより達成され、化合物(i x)を得ることができる。

【0268】

スキーム1の工程9、10および11を、所望により、1以上の基 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ を、最終生成物(x i i)中において必要な基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ に変換するために行ってもよい。個々の当業者は、1以上のこれらの工程が、合成の早い段階で選択される試薬および目的とする最終生成物に依っては、必要ではないかも知れないことは理解されよう。さらに、個々の当業者は、これらの工程が、目的とする最終生成物に依って、別の順序で行われてもよいことを認識するであろう。

【0269】

工程9：スキーム1の第九工程を、所望により、基 $R^8$ および $R^9$ の内の1つまたは両方を、最終生成物中において必要な基 $R^4$ および $R^5$ に変換するために行ってもよい。例えば、 $R^9$ がプロモであり、かつ所望の $R^5$ が3-ピラゾイルであるならば、この変換は、化合物(i x)を、溶媒混合物中、例えばジオキサン/水中において、触媒(例えば、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>ジクロロメタン錯体)および塩基(例えば、炭酸セシウム)の存在下において、適切な温度(例えば、100 )にて、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)で処理することにより達成され、化合物(x)を得ることができる。あるいは、 $R^9$ がプロモであり、かつ所望の $R^5$ が1-ピラゾリルであるならば、この工程は、化合物(i x)を、溶媒中、例えばジメチルスルホキシド中において、触媒(例えば、塩化銅(I))、リガンド(例えば、N,N'-

10

20

30

40

50

ジメチルエチレンジアミン)および塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下において、適切な温度、例えば 120 にて、ピラゾールで処理することにより達成され、化合物(x)を得ることができる。

#### 【0270】

工程 10：スキーム 1 の第十工程を、所望により、基  $R^{11}$  および  $R^{12}$  の 1 つまたは両方を、最終生成物中において必要な基  $R^1$  および  $R^2$  に変換するために行ってもよい。基  $R^{11}$  および  $R^{12}$  の 1 つまたは両方が保護基(例えば、Boc)であるならば、この基は、適切な条件下で、例えば化合物(x)を、HCl / ジオキサンで処理することにより除去され得る。 $R^{11}$  および / または  $R^{12}$  が H であり、かつ所望の  $R^1$  および / または  $R^2$  がアミドであるならば、この工程は、化合物(x)を、溶媒中、例えばジクロロメタン中において、適切な無水物および塩基(例えば、無水酢酸およびトリエチルアミン)で処理することによるか、または化合物(x)を、溶媒中、例えば DMF 中において、適切な酸、カップリング剤および塩基(例えば、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸、2,4,6 - トリプロピル - 1,3,5,2,4,6 - トリオキサトリホスフィナン 2,4,6 - トリオキシドおよびヒューニツヒ塩基)で処理することにより達成され、化合物(x i)を得ることができる。あるいは、 $R^{11}$  および / または  $R^{12}$  が H であり、かつ所望の  $R^1$  および / または  $R^2$  がアミンであるならば、この工程は、化合物(x)を、溶媒中、例えばメタノール中において、適切なアルデヒドまたはケトン(例えば、イソブチルアルデヒド)および還元剤(例えば、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)で処理することにより達成され、化合物(x i)を得ることができる。あるいは、 $R^{11}$  および / または  $R^{12}$  が H であり、かつ所望の  $R^1$  および / または  $R^2$  がカルバメートであるならば、この工程は、化合物(x)を、溶媒中、例えばジクロロメタン中において、適切なクロロホルムメート(例えば、エチルクロロホルムメート)および適切な塩基(例えばトリエチルアミン)で処理して、次いでアルコール性溶媒中、例えばメタノール中において、適切な塩基(例えば、トリエチルアミン)で処理して、化合物(x i)を得ることができる。あるいは、 $R^{11}$  および / または  $R^{12}$  が H であり、かつ所望の  $R^1$  および / または  $R^2$  が尿素であるならば、この工程は、化合物(x)を、溶媒中、例えば DMF 中において、塩基(例えば、ヒューニツヒ塩基)の存在下において、適切な塩化カルバモイル(例えば、モルホリン - 4 - カルボニルクロリド)または適切なイソシアネート(例えば、エチルイソシアネート)で処理することにより達成され得る。あるいは、 $R^{11}$  および / または  $R^{12}$  が H であり、かつ所望の  $R^1$  および / または  $R^2$  がスルホニルウレアであるならば、この工程は、化合物(x)を、溶媒中、例えば DMF 中において、適切な塩化スルファモイル(例えば、塩化ジメチルスルファモイル)および塩基(例えば、ヒューニツヒ塩基)で処理することにより達成され、化合物(x i)を得ることができる。あるいは、 $R^{11}$  および / または  $R^{12}$  が H であり、所望の  $R^1$  および / または  $R^2$  がスルホンアミドであるならば、この工程は、化合物(x)を、溶媒中、例えば DMF 中において、適切なスルホニルクロリドおよび塩基(例えば、2 - プロピルスルホニルクロリドおよびヒューニツヒ塩基)で処理することにより達成され得る。

#### 【0271】

工程 11：スキーム 1 の第 11 工程を、所望により、基  $R^{10}$  を、最終生成物(x i i)中で必要な基  $R^3$  に変換するために行ってもよい。例えば、 $R^{10}$  が保護基、例えば p - メトキシベンジルであるならば、保護基を、適切な条件下で、例えば、適切な温度、例えば 70 にて、トリフルオロ酢酸を用いる処理により除去して、化合物(x i i)を得ることができる。

#### 【0272】

実施例 1：7 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (4 - メトキシベンジル)キノリン - 3,4 - ジアミンの合成方法

スキーム 2

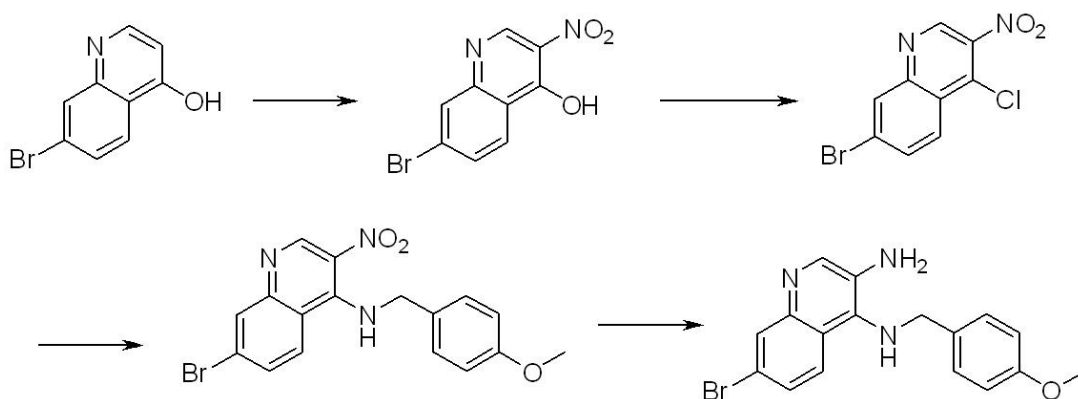
10

20

30

40

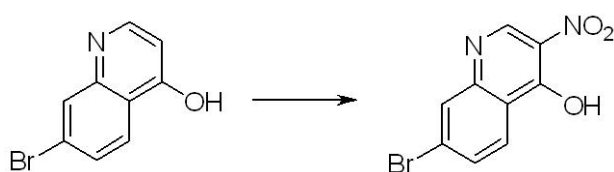
## 【化 5 8】



10

## 工程 1 . 7 - プロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - オールの製造

## 【化 5 9】



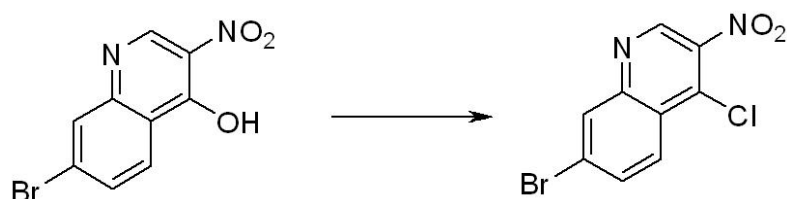
20

7 - プロモキノリン - 4 - オール(4.5 g , 20.0 mmol)を、プロピオン酸(34 mL)に溶解した。混合物を、130 に加熱して、硝酸(1.7 mL , 70%)を加えた。この反応を、130 (浴温度)で4時間加熱して、この時点でそれを室温に冷却して、濾過した。得られる固体を、水(3 x 20 mL)、2 - プロパノール(20 mL)およびヘキサン(20 mL)で洗った。次いで、生成物を、高真空下で乾燥させて、7 - プロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - オール[3.8 g (70.6%)]を褐色粉末として得て、これを更なる精製をせずに次工程に使用した。(ES , m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 269.2 / 271.3 .

## 【0273】

## 工程 2 . 7 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリンの製造

## 【化 6 0】



30

7 - プロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - オール(3.8 g , 14.12 mmol)を、POCl<sub>3</sub>(20 mL)に懸濁した。無水DMF(1 mL)を加えた。次いで、混合物を、窒素雰囲気下において、120 で3時間加熱して、この時点で反応混合物を室温に冷却した。沈殿物を、濾過により回収して、水で洗い、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60 mL)とNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液に分配した。有機層を分離して、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、7 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン[3.3 g (11.5 mmol , 81%)]を肌色固体として得た。(ES , m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 287.1 / 288.9 .

40

## 【0274】

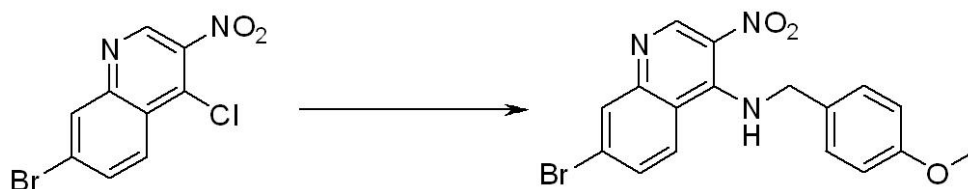
注：高温かつ長時間の反応時間を用いる場合、有意量のCl - Br交換が起こり、その後のクロスカップリング反応を受けない中間体を得られることが判った。

## 【0275】

工程 3 . 7 - プロモ - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミンの製造

50

## 【化 6 1】



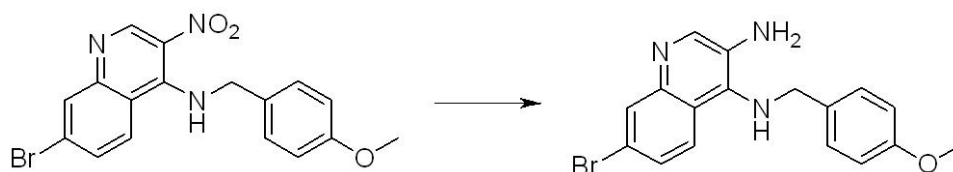
7 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン(1.9 g , 6.62 mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)に溶解した。4 - メトキシベンジルアミン(0.85 mL , 6.7 mmol)、次いでNEt<sub>3</sub>(0.95 mL , 6.7 mmol)を加えた。混合物を、室温で4時間攪拌して、この時点でそれをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)で希釈して、水で洗い、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過した。得られる溶液を、蒸発乾固させて、(7 - ブロモ - 3 - ニトロ - キノリン - 4 - イル) - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミンを、黄色泡状物として得た(2.5 g , 6.44 mmol , 97%)。この物質を、更なる精製をせずに次工程で使用した。(ES , m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 388.3 / 390.1 .

10

## 【0276】

工程4 . 7 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (4 - メトキシベンジル)キノリン - 3 , 4 - ジアミンの製造

## 【化 6 2】



20

(7 - ブロモ - 3 - ニトロ - キノリン - 4 - イル) - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミン(2.5 g , 6.44 mmol)を、室温でエタノール(60 mL)に溶解した。塩化スズ(II)水和物(4.8 g , 21.2 mmol)を、少量ずつ加えた。混合物を、65 °Cで3時間攪拌して、この時点で水(50 mL)を加えて、次いでpH ~ 9まで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えた。混合物を、EtOAc(3 x 60 mL)で抽出して、有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、7 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (4 - メトキシ - ベンジル) - キノリン - 3 , 4 - ジアミン(1.5 g , 4.2 mmol , 65%)を得た。この物質を、更なる精製をせずに次工程で使用した。(ES , m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 357.9 / 360.1 .

30

## 【0277】

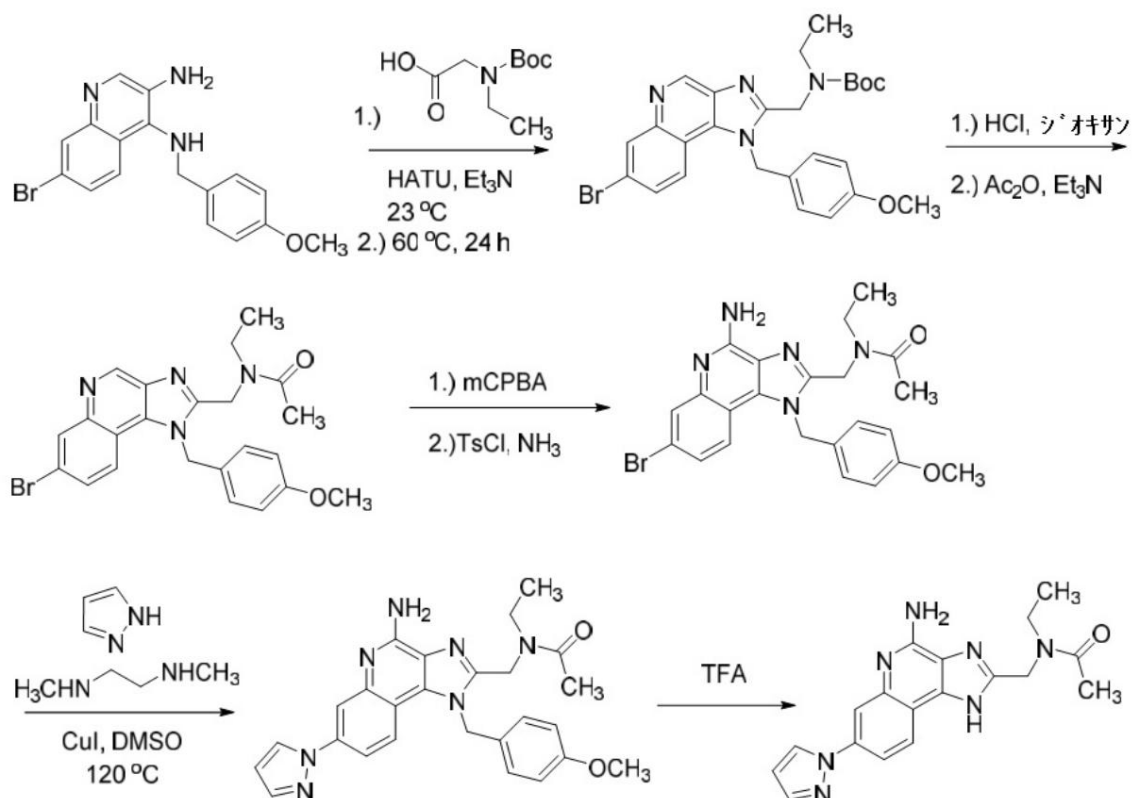
実施例2 : R<sup>1</sup> / R<sup>2</sup> = アルキル、アセチルであり、かつR<sup>5</sup> = アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリルまたはアミノであるアナログの製造方法

40

50

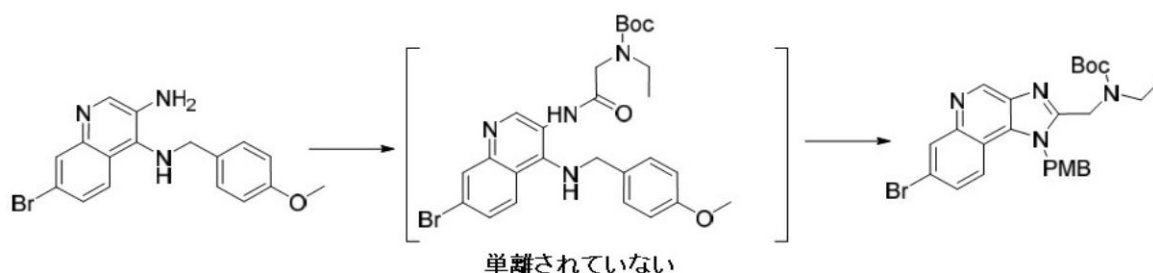
## 【化 6 3】

スキーム 3



工程 1 . *tert* - ブチル((7 - プロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)(エチル)カルバメートの製造

## 【化 6 4】



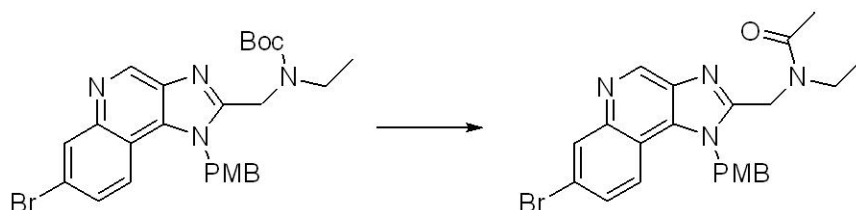
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)中の7 - プロモ - N<sup>4</sup> - (4 - メトキシ - ベンジル) - キノリン - 3,4 - ジアミン(0.950 g, 2.65 mmol, 実施例 1)および(*tert* - ブトキシカルボニル - エチル - アミノ) - 酢酸(0.600 g, 2.92 mmol)の溶液に、HATU(1.1 g, 2.65 mmol)およびNEt<sub>3</sub>(0.4 mL, 2.87 mmol)を加えた。混合物を、室温で12時間攪拌して、この時点でそれを濃縮して、全ての揮発物質を除去した。EtOH(10 mL)、次いでNEt<sub>3</sub>(4 mL)を加えた。混合物を70 °Cの油浴中で15時間攪拌して、次いで室温に冷却した。大部分の揮発物質を、真空蒸発させて、得られる残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)および水(30 mL)に分割した。有機層を、更に水(30 mL)で洗い、ブライン、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製 *tert* - ブチル((7 - プロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)(エチル)カルバメート(0.972 g, 1.85 mmol, 70%収

率)を、更なる精製をせずに次工程で使用した(E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 2 5 . 1 / 5 2 7 . 4 .

【 0 2 7 8 】

工程 2 . N - (( 7 - ブロモ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミドの製造

【 化 6 5 】



10

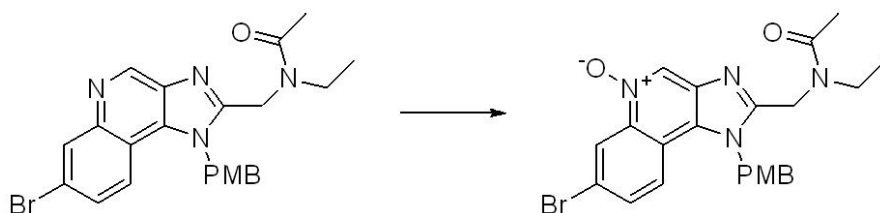
t e r t - ブチル(( 7 - ブロモ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル)メチル)(エチル)カルバメート( 0 . 9 7 2 g , 1 . 8 5 m m o l ) / ジオキサン( 1 0 m L )の溶液に、 H C l ( 1 0 m L , ジオキサン中で 4 N )を加えた。混合物を、室温で 4 時間攪拌して、この時点でそれを濃縮して、全ての揮発物質を除去して、次いで C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 0 m L )中に移した。この混合物を、氷水浴中で 5 分間、次いで N E t <sub>3</sub> ( 0 . 4 m L , 2 . 8 8 m m o l )および A c <sub>2</sub> O ( 0 . 2 5 m L , 2 . 6 4 m m o l )を順に加えた。混合物を、室温で 3 0 分間更に攪拌して、次いで水( 2 0 m L )で希釈した。層を分離して、有機層を水( 2 0 m L )で洗い、ブライン、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製 N - (( 7 - ブロモ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミド( 0 . 8 0 0 g , 1 . 7 1 m m o l , 9 2 % 収率)を、更なる精製をせずに次工程で使用した(E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 6 7 . 2 / 4 6 9 . 4 .

20

【 0 2 7 9 】

工程 3 . 7 - ブロモ - 2 - (( N - エチルアセトアミド)メチル) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン 5 - オキシドの製造

【 化 6 6 】



30

N - (( 7 - ブロモ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミド( 0 . 8 0 0 g , 1 . 7 1 m m o l ) / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 0 m L )の溶液に、 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ( 1 0 m L )および m - クロロ過安息香酸( 7 0 % グレード , 0 . 5 0 0 g , 0 . 2 m m o l )を加えた。混合物を、室温で 1 5 時間攪拌して、この時点でそれを飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で希釈して、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 x 2 0 m L )で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗い、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製 7 - ブロモ - 2 - (( N - エチルアセトアミド)メチル) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン 5 - オキシド( 0 . 8 0 0 g , 1 . 6 5 m m o l , 9 6 % 収率)を茶色がかった泡状物として得た。( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 8 3 . 2 / 4 8 5 . 5 .

40

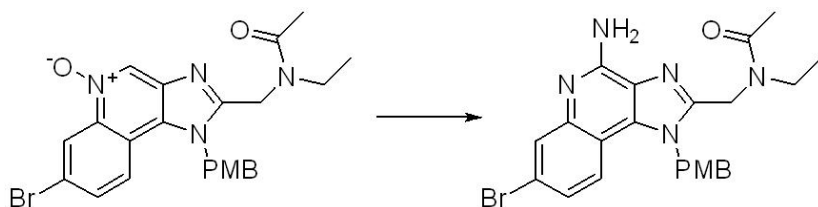
【 0 2 8 0 】

工程 4 . N - (( 4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミドの製造

50



## 【化 6 7】



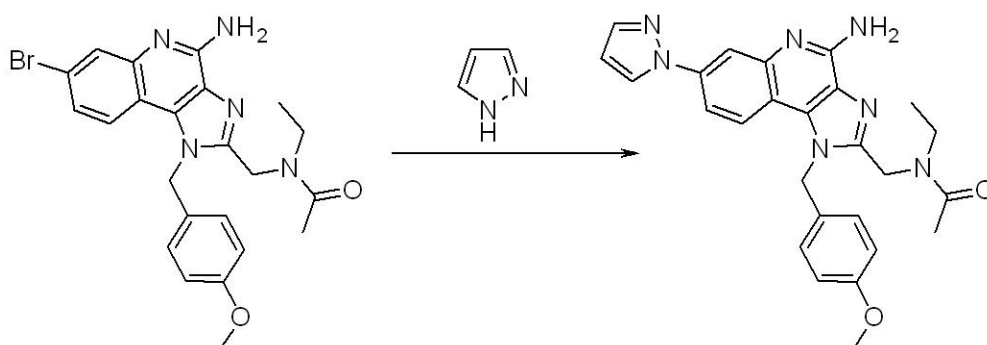
氷水浴中で冷却した 7 - ブロモ - 2 - ((N - エチルアセトアミド)メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン 5 - オキシド(0.800 g, 1.65 mmol)および  $\text{NH}_4\text{OH}$ (10 mL) / ジクロロメタン(20 mL)の溶液に、p - 塩化パラトルエンスルホニル(0.439 g, 2.3 mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)を滴加した。得られる溶液を、更に 30 分間攪拌して、添加を完了させた。水(20 mL)を加えて、層を分離した。水層を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ パッドを通して濾過して、濾液を真空で濃縮した。残留物を、 $\text{EtOAc}$  / ヘキサン(1 / 3)でトリチュレートして、高真空下で乾燥させて、N - ((4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミド(677 mg, 1.4 mmol, 85% 収率)を黄色固体として得た。(ES, m/z) :  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 482.3 / 484.2$ .

## 【0281】

工程 5 . 臭化アリールとのカップリング

5a . N - ((4 - アミノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミドの製造(N - ヘテロサイクルのウルマンカップリングのための一般方法)

## 【化 6 8】



N - ((4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミド(25 mg, 52  $\mu\text{mol}$ ) / 乾燥  $\text{DMSO}$ (2 mL)の溶液に、N - ヘテロサイクル(2 等量 ; 上記実施例中のピラゾール) 、次いで  $\text{CuI}$ (25 mg, 2 等量)および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (30 mg, 4 等量)を加えた。混合物を脱気して、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(20 mg, 3 等量)を加えて、混合物を、120 で 2 時間攪拌した。冷却した混合物を、 $\text{EtOAc}$ で希釈して、濾過して、溶媒を蒸発させた。得られる粗製 N - ((4 - アミノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミドを、更なる精製をせずに脱保護工程に使用した。

または

5b . N - ヘテロサイクルの代わりにアリール基を導入するための別の製造方法 : アリールボロン酸およびエステルの鈴木カップリングのための一般方法

10

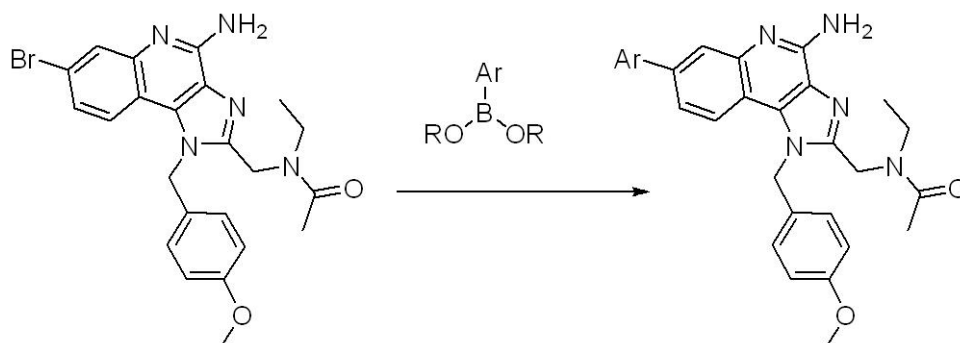
20

30

40

50

## 【化 6 9】



10

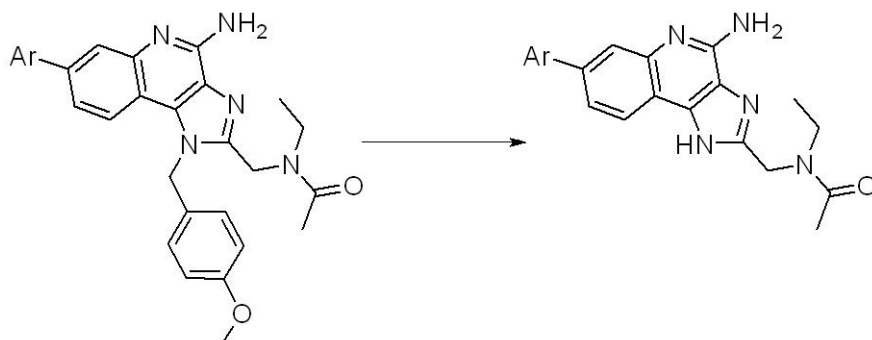
N - ((4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミド(25 mg, 52  $\mu$ mol)の溶液に、アリール(ヘテロアリール)ボロン酸(またはアリールボロネートエステル)(2等量)、次いでPd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mg)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1 mL, 2 M水溶液)を加えた。混合物を、ピオタージ・イニシエーター・マイクロウェーブ反応器(Biotage initiator microwave reactor)内で、120 °Cにて10分間加熱した。有機層を、EtOAcで希釈して、分離して、水層をEtOAcで洗った。有機相を合わせて、濾過して、エバポレートして、この生成した残留物を更なる精製をせずに次工程に使用した。

## 【0282】

20

工程6．一般的な脱保護法 - N - ((4 - アミノ - 7 - アリール(ヘテロアリール) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミドの製造

## 【化 7 0】



30

先の工程からの粗生成物を、TFA(2 mL)に溶解して、反応の進行をLC/MSによりモニタリングしながら70 °Cで1時間攪拌した。LC/MSにより示されるようにPMB保護基が完全に開裂してから、溶媒をエバポレートして、残留物をHPLCにより精製して、N - ((4 - アミノ - 7 - アリール(ヘテロアリール) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル) - N - エチルアセトアミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。

## 【0283】

表2に記載した化合物を、上記合成方法に従って製造した。

40

【表 4 2】

化合物	名称	[M+H] <sup>+</sup>
165	N-[(4-アミノ-7-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	360.2
166	N-[(4-アミノ-7-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	361.2
167	N-[(4-アミノ-7-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	361.2
168	N-[[4-アミノ-7-(2,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルアセトアミド	378.2
169	N-[[4-アミノ-7-(1-プロピルピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルアセトアミド	392.2
170	N-[(4-アミノ-7-プロパン-2-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	326.2
171	N-[(4-アミノ-7-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	312.2
172	N-[(4-アミノ-7-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	326.2
173	N-[(4-アミノ-7-シクロペンチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	352.2
175	N-[[4-アミノ-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルアセトアミド	379.2
177	N-[(4-アミノ-7-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	362.1
179	N-[(4-アミノ-7-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	318.1
180	N-[(4-アミノ-7-ピラゾール-1-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-N-エチルアセトアミド	350.2
182	N-[1-(4-アミノ-7-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)エチル]-N-エチルアセトアミド	376.1

## 【0284】

実施例 3:  $R^1 = H$  であり、 $R^2 = \text{アルキル}$  であり、および  $R^5 = \text{アリール}$ 、ヘテロアリール、ヘテロサイクリルまたはアミノであるアナログの例示的製造方法

以下の合成スキームを使用して、化合物 101 および関連アナログ、化合物 463、465 および 468 を製造した。これら化合物の追加のアナログを、例えば、化合物 101 の第二級アミノ基の水素を別の置換基で置換することにより、例えば実施例 4 に記述したような当業者には既知の変換手法を使用するアシル化およびスルホニル化により製造され得る。この方法で製造された別のアナログは、例えば、化合物 105、109、110、112 (実施例 4 a に記述される)、114、118、121、123、124、125、

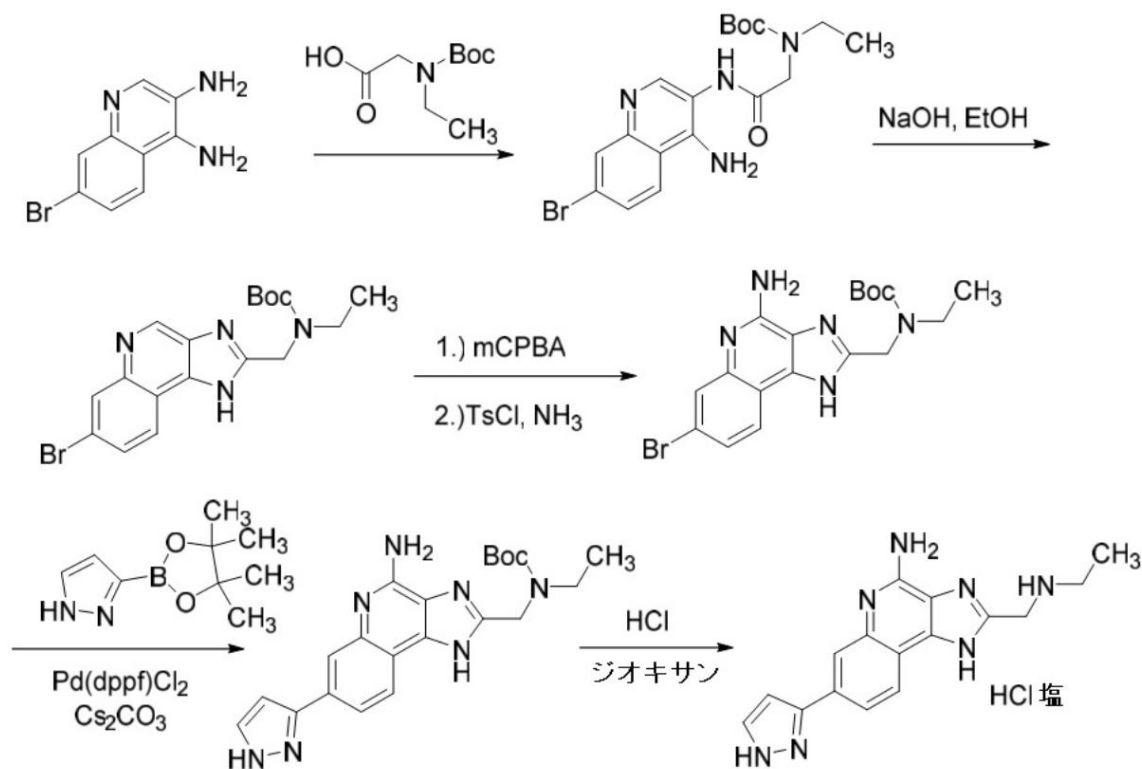
1 2 6、1 3 3、3 7 9、3 8 3、3 9 5、4 0 6、4 1 0 および 4 1 1 を包含する。

【 0 2 8 5 】

実施例 3 a . 2 - [(エチルアミノ)メチル] - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン塩酸塩(化合物 1 0 1)の製造

【化 7 1】

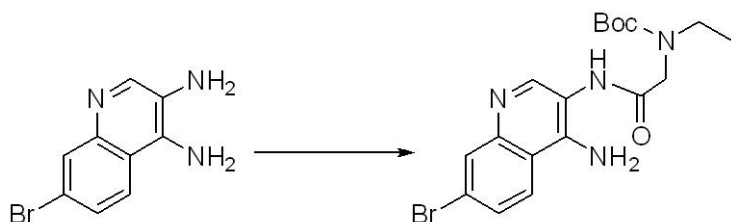
スキーム 4



【 0 2 8 6 】

工程 1 . tert - ブチル N - [[(4 - アミノ - 7 - ブロモキノリン - 3 - イル)カルバモイル]メチル] - N - エチルカルバメート

【化 7 2】

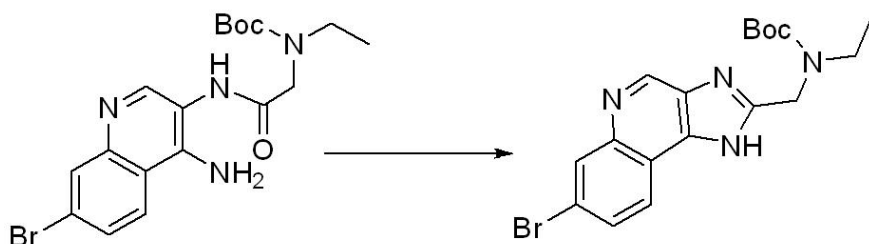


窒素によりパージされ、不活性窒素雰囲気下で維持された 1 0 L 3 首丸底フラスコ内に、7 - ブロモキノリン - 3,4 - ジアミン(3 7 5 g , 1.5 8 m o l , 1.0 0 等量 ; Bioorg. Med. Chem. Lett, 2012, 22, 285)/酢酸エチル(6 L)の溶液を入れた。この溶液に、ピリジン(6 2 3 g , 7.8 8 m o l , 5.0 0 等量)、2 - [(tert - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ酢酸(4 8 0 g , 2.3 6 m o l , 1.5 0 等量)および T<sub>3</sub>P(2 0 0 4 g , 3.1 5 m o l , 2 等量)を加えた。得られる溶液を、室温で 1 6 時間攪拌した。得られる混合物を、水酸化ナトリウム水溶液(3 × 1 0 L)およびブライン(2 × 1 0 L)で洗った。得られる混合物を、真空中において濃縮した。これにより、tert - ブチル N - [[(4 - アミノ - 7 - ブロモキノリン - 3 - イル)カルバモイル]メチル] - N - エチルカルバメート[5 9 2 g (8 9 %)]を黄色固体として得た。

## 【 0 2 8 7 】

工程 2 . *tert* - ブチル N - ([ 7 - ブロモ - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート

## 【 化 7 3 】



10

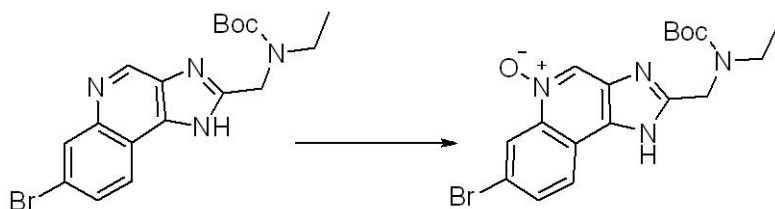
10 L 丸底フラスコ内に、*tert* - ブチル N - [[ ( 4 - アミノ - 7 - ブロモキノリン - 3 - イル)カルバモイル]メチル] - N - エチルカルバメート(592 g , 1.40 mol , 1.00 等量) / エタノール(6 L)の溶液を入れた。この溶液に、水酸化ナトリウム(558 g , 13.95 mol , 10.00 等量)を加えた。得られる溶液を、油浴中において80 で1時間攪拌した。得られる混合物を、真空下において濃縮して、DCM(5 L)で希釈した。得られる混合物を、ブライン(5 x 10 L)で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空濃縮した。これにより、*tert* - ブチル N - ([ 7 - ブロモ - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート[400 g (71 %)]を黄色固体として得た。

20

## 【 0 2 8 8 】

工程 3 . 7 - ブロモ - 2 - ([[(*tert* - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 5 - イウム - 5 - オレート

## 【 化 7 4 】



30

窒素でパージして、窒素不活性雰囲気下で維持された10 L 3首丸底フラスコ内に、*tert* - ブチル N - ([ 7 - ブロモ - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート(400 g , 986.95 mmol , 1.00 等量) / ジクロロメタン(6 L)の溶液を入れた。この溶液に、mCPBA(342 g , 1.98 mol , 2.00 等量)を加えた。得られる溶液を、室温で16時間攪拌した。得られる混合物を、炭酸ナトリウム水溶液(3 x 10 L)で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空濃縮した。残留物を、酢酸エチル(5 L)で洗った。固体を濾取した。これにより、7 - ブロモ - 2 - ([[(*tert* - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 5 - イウム - 5 - オレート[218.6 g (純粋)および341 g (粗製)]を淡黄色固体として得た。

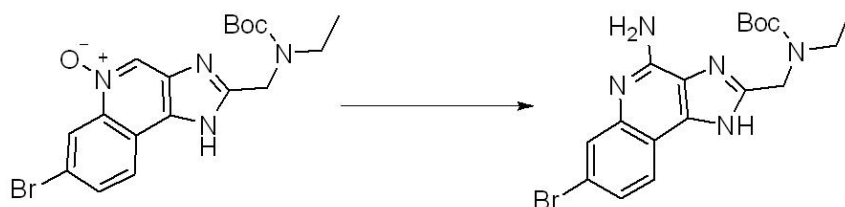
40

## 【 0 2 8 9 】

工程 4 . *tert* - ブチル N - ([ 4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - c ]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート

50

## 【化 7 5】

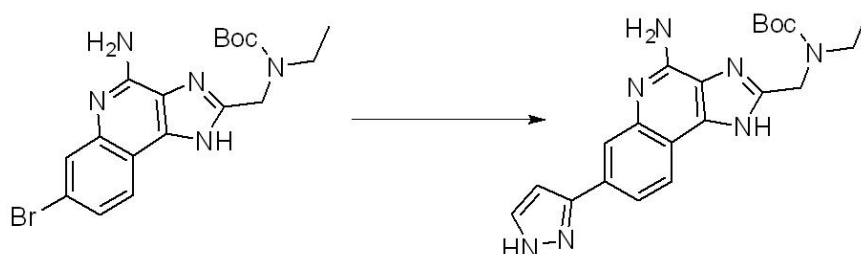


5 L 3 首丸底フラスコ内に、ジクロロメタン(3 L)およびNH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O(1 L)中の7 - ブロモ - 2 - ([[tert - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 5 - イウム - 5 - オレート(214 g, 518.31 mmol, 1.00 等量)の溶液を入れた。次いで、この溶液に、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド(194 g, 1.037 mol, 2.00 等量)を加えた。得られる溶液を、室温で6 時間攪拌した。固体を濾取して、DCM(3 x 2 L)で洗い、乾燥させた。これにより、tert - ブチル N - ([4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート[188 g (86 %)]を淡黄色固体として得た。

## 【0290】

工程 5 . tert - ブチル N - [[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル] - N - エチルカルバメート

## 【化 7 6】



窒素でパージして、窒素不活性雰囲気で維持された5 L 丸底フラスコ内に、tert - ブチル N - ([4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート(156 g, 371.16 mmol, 1.00 等量) / 1, 4 - ジオキサン / H<sub>2</sub>O(3 / 0.3 L)の溶液を入れた。溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(363 g, 1.11 mol, 3.00 等量)、3 - (テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール(144 g, 742.12 mmol, 2.00 等量)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>ジクロロメタン錯体(30 g, 36.72 mmol, 0.10 等量)を加えた。得られる溶液を、油浴中において100 で24 時間攪拌した。得られる溶液を、室温に冷却して、3 LのH<sub>2</sub>Oで希釈した。固体を濾取して、ジクロロメタン/メタノール(20 / 1)を用いるシリカゲルカラム上に付した。これにより、tert - ブチル N - [[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル] - N - エチルカルバメート[76.3 g (50 %)]を黄色固体として得た。

## 【0291】

工程 6 . 化合物 101

10

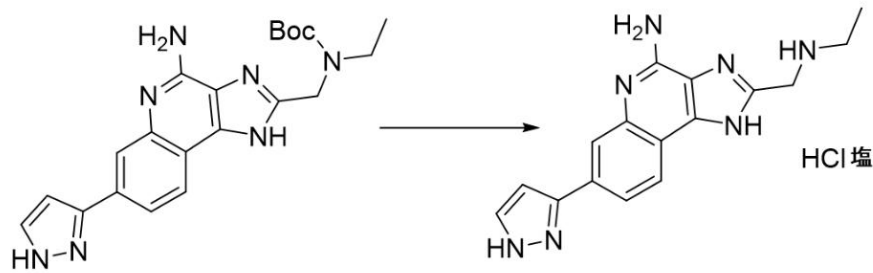
20

30

40

50

## 【化 7 7】



10

5 L 丸底フラスコ内に、1,4 - ジオキサン / HCl (2 L, 4 M) 中の *tert* - ブチル N - [[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル] - N - エチルカルバメート (75.6 g, 185.54 mmol, 1.00 等量) 溶液を入れた。得られる溶液を、室温で 16 時間攪拌した。得られる混合物を、真空下に濃縮した。残留物から、DCM (2 L) のスラリーが製造され、この固体を濾取した。この方法を 3 回繰り返した。次いで、回集した固体を乾燥させて、これにより、2 - [(エチルアミノ)メチル] - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン塩酸塩 [75.7 g (粗製)] を黄色固体として得た。LC/MS [ $M^+ + H$ ] 308.3。LC/MS 方法の条件：カラム：BEH C18 2.1 x 50 mm；移動相 A：水 (0.05 % TFA を含む)；移動相 B：アセトニトリル (0.05 % TFA を含む)；温度：50；グラジエント：1.7 分かけて 2 ~ 98 % B；流量：0.8 mL/分；LC RT = 0.46 分。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.11 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.79 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.80 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

20

## 【0292】

実施例 3 b . 1 - エチル - 2 - [(エチルアミノ)メチル] - 7 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン (化合物 464) の製造

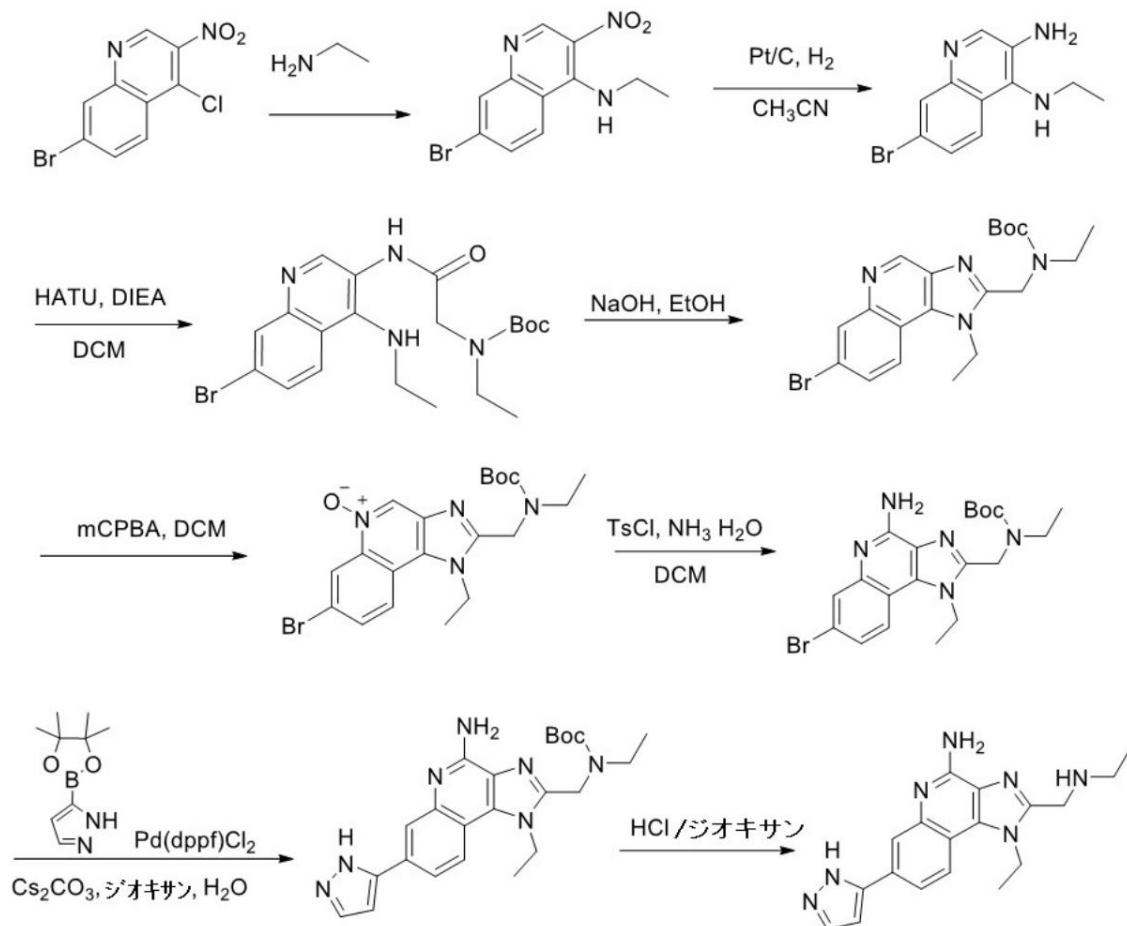
30

40

50

## 【化 7 8】

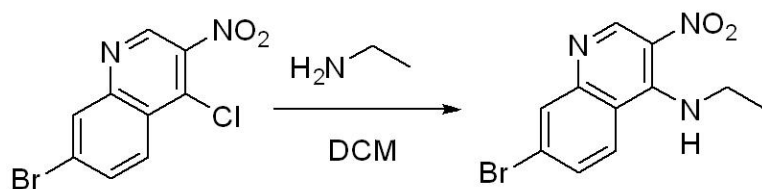
スキーム 5



## 【 0 2 9 3】

工程 1 . 7 - ブロモ - N - エチル - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン

## 【化 7 9】



500 mL 丸底フラスコ内に、7 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン(20 g , 62.61 mmol , 1 等量 , 90 %) / ジクロロメタン(300 mL)溶液を入れた。次いで、エタンアミン(4.23 g , 93.91 mmol , 1.5 等量)およびトリエチルアミン(19.01 g , 187.83 mmol , 3 等量)を加えた。得られる溶液を、室温で1時間攪拌した。次いで、この反応溶液に、水を加えてクエンチした。得られる溶液を、ジクロロメタン(3 x 100 mL)で抽出して、有機層を合わせた。溶液を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。これにより、7 - ブロモ - N - エチル - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン(20 g)を黄色粗製固体として得た。

## 【 0 2 9 4】

工程 2 . 7 - ブロモ - N<sup>4</sup> - エチルキノリン - 3,4 - ジアミン

10

20

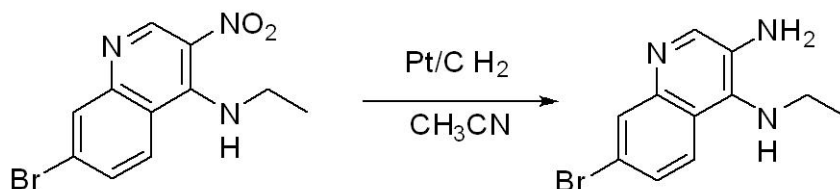
30

40

50



## 【化 8 0】

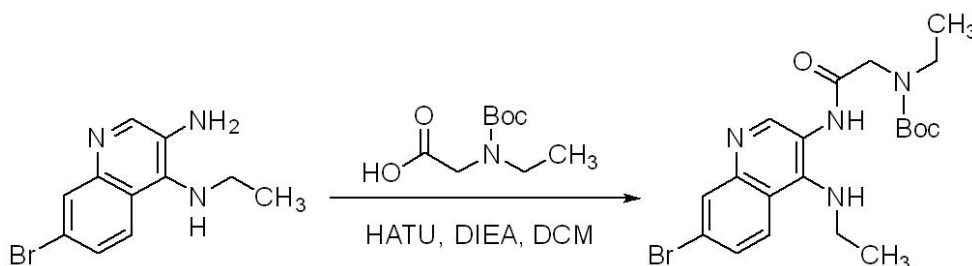


1000 mL 丸底フラスコ内に、7 - ブロモ - N - エチル - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン(20 g, 67.54 mmol, 1 等量) / CH<sub>3</sub>CN(500 mL)の溶液を入れた。この溶液に、Pt / C(3 g, 15.38 mmol, 0.23 等量)を加えた。得られる溶液を脱気して、H<sub>2</sub>を再充填した。得られる溶液を、室温で24時間攪拌した。固体を濾過した。濾液を濃縮して、7 - ブロモ - N<sup>4</sup> - エチルキノリン - 3,4 - ジアミン[19.7 g]を黄色の粗製油状物として得た。LC - MS : (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 226.1

## 【0295】

工程3. tert - ブチル(2 - ((7 - ブロモ - 4 - (エチルアミノ)キノリン - 3 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)(エチル)カルバメート

## 【化 8 1】

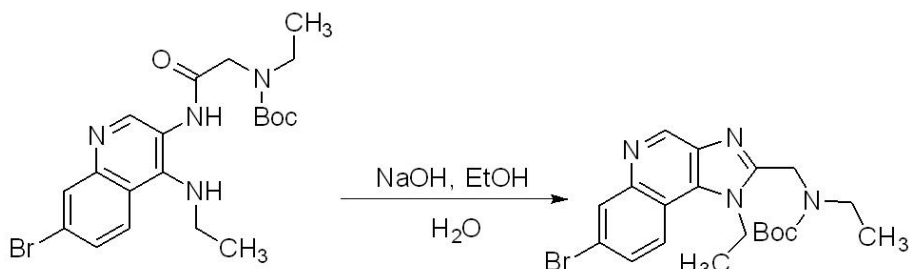


1000 mL 丸底フラスコ内に、ジクロロメタン(500 mL)中の7 - ブロモ - N<sup>4</sup> - エチルキノリン - 3,4 - ジアミン(10 g, 35.70 mmol, 1 等量, 95%)および2 - [[(tert - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]酢酸(10.88 g, 53.54 mmol, 1.5 等量)の溶液を入れた。これに、HATU(16.29 g, 42.83 mmol, 1.2 等量)およびDIEA(15.34 g, 107.09 mmol, 3 等量)を添加した。得られる溶液を、室温で3時間攪拌した。次いで、この反応溶液を、水の添加によりクエンチした。得られる溶液を、ジクロロメタン(3 x 100 mL)で抽出して、有機層を合わせた。溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。これにより、tert - ブチル N - (([7 - ブロモ - 4 - (エチルアミノ)キノリン - 3 - イル]カルバモイル)メチル) - N - エチルカルバメート[40 g (粗製)]を黄色油状物を得た。

## 【0296】

工程4. tert - ブチル N - (([7 - ブロモ - 1 - エチル - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート

## 【化 8 2】



1000 mL 丸底フラスコ内に、エタノール(500 mL)および水(20 mL)中のtert - ブチル N - [[(3 - アミノ - 7 - ブロモキノリン - 4 - イル)(エチル)カルバモイル]メチル] - N - エチルカルバメート(40 g, 88.62 mmol, 1 等量)の溶液を入れた。

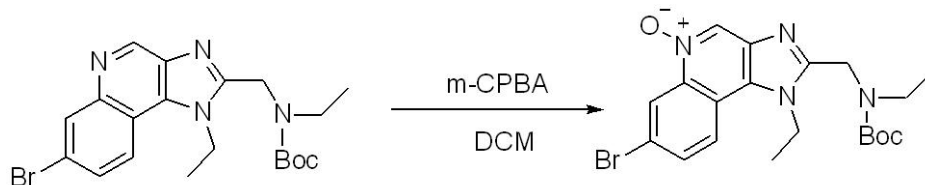
得られる溶液に、水酸化ナトリウム(35.45 g, 886.20 mmol, 10等量)を加えた。得られる溶液を、100 で2時間攪拌した。得られる混合物を濃縮した。残留物を、水で希釈した。得られる溶液を、次いで酢酸エチルで抽出して、有機層を合わせた。溶液を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。これにより、tert-ブチル N - ([7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート[34.8 g (粗製)]を黄色油状物として得た。LC - MS : (ES , m / z) : [M + H]<sup>+</sup> = 433.3

【0297】

工程5 . 7 - ブロモ - 2 - ([[(tert - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル) - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 5 - イウム - 5 - オレート

10

【化83】



1000 mL 丸底フラスコ内に、tert-ブチル N - ([7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート(6 g, 13.85 mmol, 1等量) / ジクロロメタン(300 mL)を入れた。これに、m - C P B A (3.58 g, 20.77 mmol, 1.5等量)を少量ずつ添加した。得られる溶液を、室温で2時間攪拌した。次いでこの反応を、H<sub>2</sub>O(150 mL)を添加してクエンチした。得られる溶液を、DCMで抽出して、有機層を合わせた。溶液を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。これにより、7 - ブロモ - 2 - ([[(tert - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル) - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 5 - イウム - 5 - オレート(7.5 g)を黄色の粗製固体として得た。

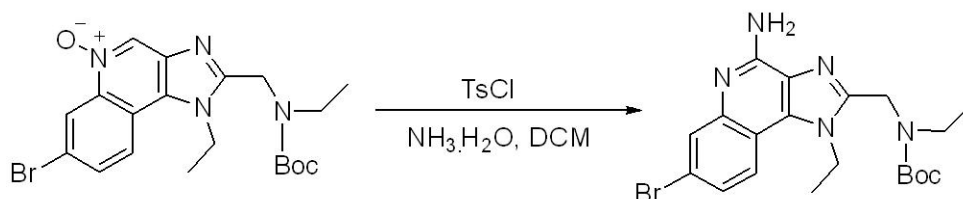
20

【0298】

工程6 . tert - ブチル N - ([4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート

【化84】

30



500 mL 丸底フラスコ内に、ジクロロメタン(250 mL)およびNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(5 mL, 20 mmol)中の7 - ブロモ - 2 - ([[(tert - ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル) - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 5 - イウム - 5 - オレート(6 g, 13.35 mmol, 1等量, 粗製)を入れた。これに、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド(5.09 g, 26.71 mmol, 2等量) / ジクロロメタン(10 mL)を攪拌しながら滴加した。得られる溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、次いで、水を添加してクエンチした。得られる溶液を、ジクロロメタンで抽出して、有機層を合わせた。この溶液を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。これにより、tert-ブチル N - ([4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート(2 g)を白色固体として得た。LC - MS : (ES , m / z) : [M + H]<sup>+</sup> = 448.1 . <sup>1</sup>H-NMR : (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.04-8.02 (m, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 4.84-4.82 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.5-1.29 (m, 12H), 1.09-0.89 (m, 3H).

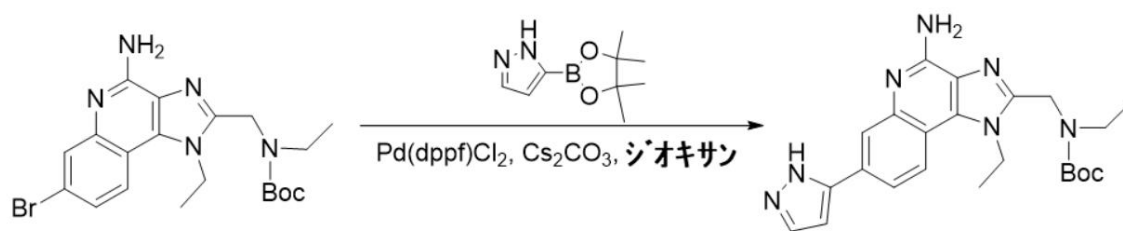
40

50

## 【 0 2 9 9 】

工程 7 . *tert* - ブチル N - [[ 4 - アミノ - 1 - エチル - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチル ] - N - エチルカルバメート

## 【 化 8 5 】



10

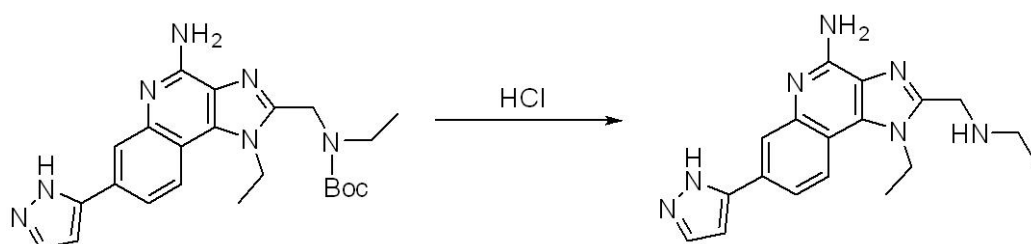
窒素でパージして、窒素不活性雰囲気を維持した 100 mL 丸底フラスコ内に、N<sub>2</sub> 下において、ジオキササン(25 mL)中の *tert* - ブチル N - ([ 4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチル ) - N - エチルカルバメート(150 mg , 0.30 mmol , 1 等量 , 90 %)、5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール(116.8 mg , 0.60 mmol , 2 等量)溶液を入れた。この溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(294.3 mg , 0.90 mmol , 3 等量)および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(11.0 mg , 0.02 mmol , 0.05 等量)を加えた。得られる溶液を、100 で 24 時間攪拌した。次いで、反応溶液に、水を滴加してクエンチした。得られる溶液を、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。得られる混合物を濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムに適用して、ジクロロメタン/メタノール(10 : 1)で溶出した。これにより、*tert* - ブチル N - [[ 4 - アミノ - 1 - エチル - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチル ] - N - エチルカルバメート[100 mg (76 %)]を黄色固体として得た。

20

## 【 0 3 0 0 】

工程 8 . 化合物 4 6 5 の合成

## 【 化 8 6 】



30

250 mL 丸底フラスコ内に、*tert* - ブチル N - [[ 4 - アミノ - 1 - エチル - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチル ] - N - エチルカルバメート(100 mg , 0.23 mmol , 1 等量) / ジクロロメタン(20 mL)を入れた。これに、HCl / ジオキササン(1.5 mL)を攪拌しながら滴加した。得られる溶液を、室温で 1 時間攪拌した。得られる混合物を濃縮した。該粗生成物を、以下の条件を用いる Prep - HPLC により精製した。カラム : SunFire C18 OBD Prep Column , 100 , 5 μm , 19 mm x 250 mm ; 移動相 A : 水(0.05 % TFA)、移動相 B : ACN ; 流速 : 25 mL / min ; グラジエント : 8 分以内で 5 % B ~ 30 % B ; 254 / 210 nm ; Rt : 7.03 分。これにより、1 - エチル - 2 - [(エチルアミノ)メチル] - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ; ビス(トリフルオロ酢酸)[18 mg (13.77 %)]を白色固体として得た。LC 方法 : カラム : Express C18 2.1 mm x 50 mm , 2.7 μm 粒子

40

50

；移動相 A：水（0.05% TFA を含む）；移動相 B：アセトニトリル（0.05% TFA を含む）；温度：40℃；グラジエント：2 分かけて 5% B ~ 100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流量：0.8 mL/min。LC-MS：  
 (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 336.3。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) 8.38-8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.80-7.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 2H), 1.63 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

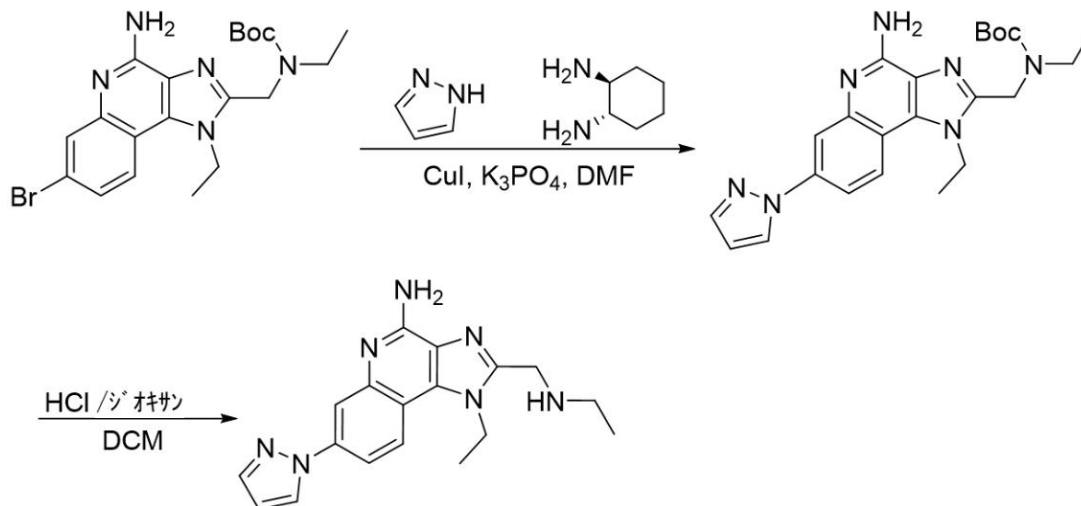
【0301】

実施例 3c . 1 - エチル - 2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミン(化合物 467)の製造

10

【化 87】

スキーム 6

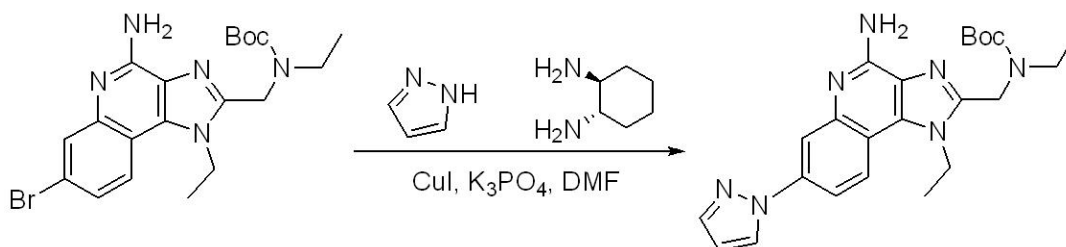


20

工程 1 . 1 - エチル - 2 - [(エチルアミノ)メチル] - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 4 - アミンの合成

30

【化 88】



窒素によりパージして、窒素不活性雰囲気を維持した 50 mL 丸底フラスコ内に、DMF (5 mL) 中で tert - ブチル N - ([4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - エチル - 1H - イミダゾ[4,5-c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート (150 mg, 0.33 mmol, 1 等量)、1H - ピラゾール (45.6 mg, 0.67 mmol, 2 等量) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (213.0 mg, 1.00 mmol, 3 等量) を入れた。次いで、(1S,2S) - シクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (15.3 mg, 0.13 mmol, 0.4 等量) および CuI (25.5 mg, 0.13 mmol, 0.4 等量) を加えた。得られる溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下にて 100℃ で 24 時間攪拌した。反応溶液を、次いで水で希釈した。得られる溶液を、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出して、有機層を合わせた。溶液を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を用いてシリカゲルカラムに重層した。これにより、1 - エチル - 2 - [(エチルアミノ)メチル] -

40

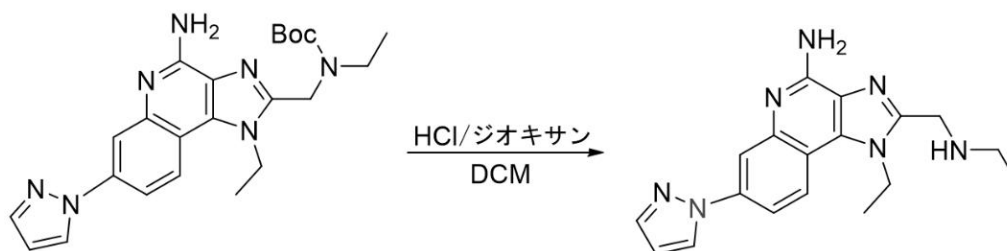
50

7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン[100 mg (80.20%)]を白色固体として得た。LC - MS : (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 436.2.

【0302】

工程2. 化合物468の合成

【化89】



10

50 mL 丸底フラスコ内に、tert - ブチル N - [[4 - アミノ - 1 - エチル - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル] - N - エチルカルバメート(100 mg, 0.23 mmol, 1 等量) / DCM (10 mL) の溶液を入れた。これに、攪拌しながら HCl / ジオキサン (1.5 mL) を滴加した。得られる溶液を、室温で1時間攪拌した。得られる混合物を濃縮した。該粗生成物を、以下の条件を用いる Prep - HPLC により精製した。カラム : SunFire C18 OBD Prep Column, 100, 5 μm, 19 mm x 250 mm; 移動相 A : 水 (0.05 % TFA), 移動相 B : ACN; 流速 : 25 mL / min; グラジエント : 10 分間で 5 % B ~ 30 % B; 254 / 210 nm; Rt : 9.20 分。これにより、1 - エチル - 2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン[33.5 mg (25.64%)]を白色固体として得た。LC - MS 条件 : カラム : Kinetex EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6 μm 粒子; 移動相 A : 水 (5 mM 炭酸水素アンモニウムを含む); 移動相 B : アセトニトリル; 温度 : 40; グラジエント : 2 分かけて 10 % B ~ 95 % B、次いで 0.79 分間 95 % B で保持; 流量 : 1 mL / min. LC 保持時間 : 1.01 分. LC - MS : (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 336.3; <sup>1</sup>H-NMR : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.46-8.40 (m, 2H), 8.25-8.24 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.70-4.63 (m, 2H), 3.54-3.08 (m, 2H), 1.62 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 9.0 Hz, 3H).

20

30

【0303】

実施例 3d. 2 - [4 - アミノ - 2 - ((エチルアミノ)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 - 1 - イル]エタン - 1 - オール(化合物 462)の製造

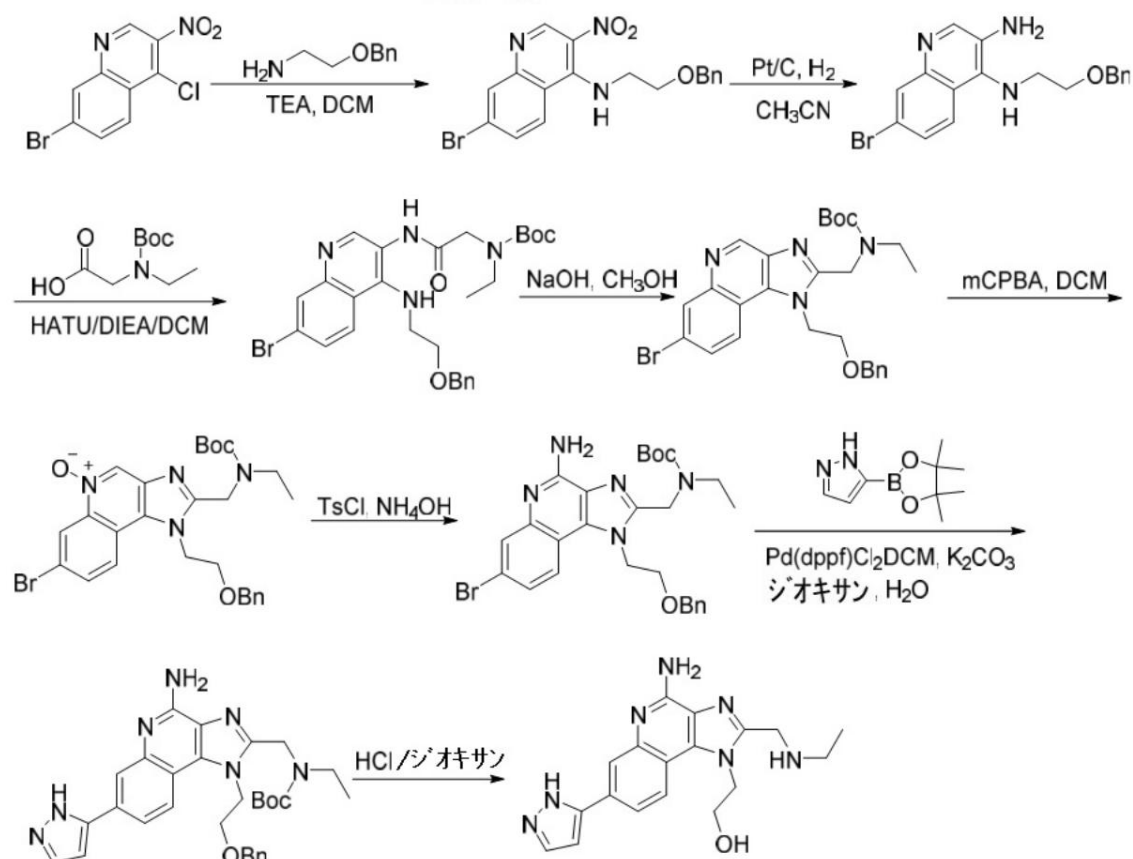
【0304】

40

50

## 【化 9 0】

## スキーム 7



10

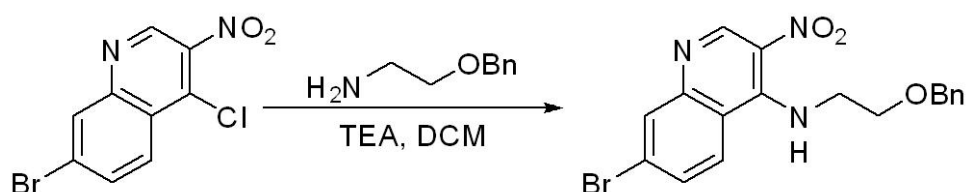
20

## 【 0 3 0 5】

工程 1 . N - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 7 - プロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン

30

## 【化 9 1】



DCM (400 mL) 中の 7 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン (20 g , 69.57 mmol , 1 等量) および 2 - (ベンジルオキシ)エタン - 1 - アミン (12.0 g , 79.30 mmol , 1.14 等量) の攪拌混合物に、室温で、窒素雰囲気下において、TEA (10.6 g , 104.35 mmol , 1.50 等量) を加えた。得られる混合物を、窒素雰囲気下において、室温で 16 時間攪拌した。得られる混合物を、真空濃縮した。これにより、N - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 7 - プロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (30 g) を黄色の粗製固体として得た。LC - MS : (ES , m / z) : [M + H]<sup>+</sup> = 402.2 / 404.2 .

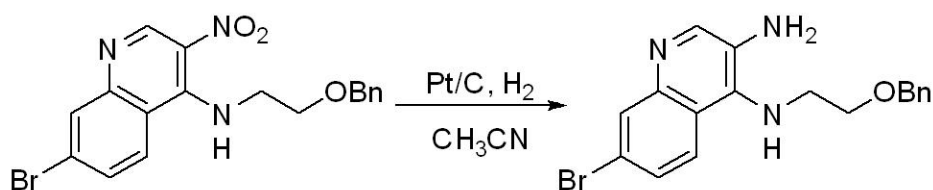
40

## 【 0 3 0 6】

工程 2 . N<sup>4</sup> - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 7 - プロモキノリン - 3,4 - ジアミン

50

## 【化 9 2】

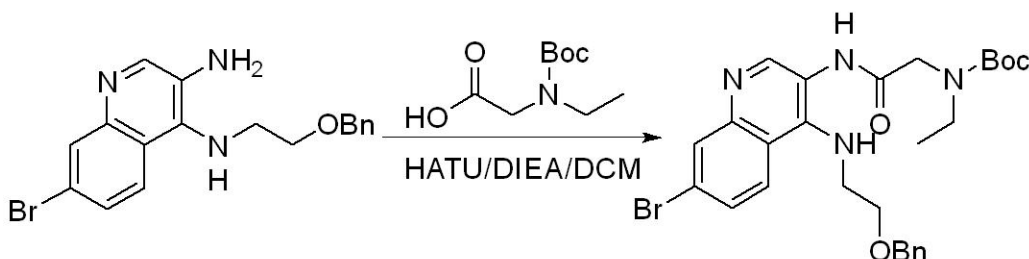


N - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 7 - ブロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (30 g , 74.58 mmol , 1 等量) / CH<sub>3</sub>CN (400 mL) の溶液に、1000 mL 丸底フラスコ内で、窒素雰囲気下において Pt / C (2.9 g , 14.87 mmol , 0.20 等量) を加えた。混合物を、水素バルーンを用いる水素雰囲気下において、室温で16時間水素化して、Celiteパッドを通して濾過して、減圧濃縮した。残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (20 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、N4 - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 7 - ブロモキノリン - 3,4 - ジアミン (23.4 g , 84.28 %) を黄色固体として得た。LC - MS : (ES , m / z) : [M + H]<sup>+</sup> = 372.3 / 374.2 .

## 【 0 3 0 7】

工程 3 . tert - ブチル N - [ [(4 - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル]アミノ] - 7 - ブロモキノリン - 3 - イル)カルバモイル]メチル] - N - エチルカルバメート

## 【化 9 3】

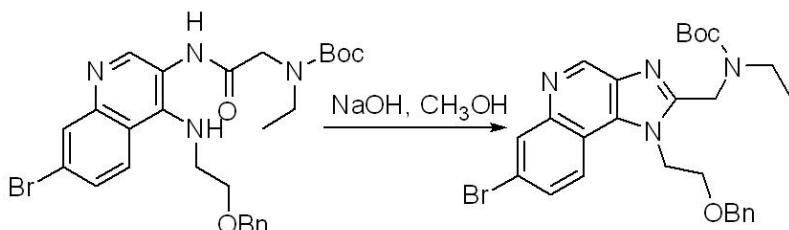


N4 - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 7 - ブロモキノリン - 3,4 - ジアミン (14.9 g , 40.03 mmol , 1 等量) および 2 - [ [(tert - ブトキシ)カルボニル] (エチル) アミノ]酢酸 (8.9 g , 44.03 mmol , 1.1 等量) / DCM (500 mL) の攪拌した混合溶液に、HATU (18.3 g , 48.03 mmol , 1.2 等量) および DIEA (10.3 g , 79.69 mmol , 1.99 等量) を、室温に加えた。得られる混合物を、窒素雰囲気下において、室温で16時間攪拌した。得られる混合物を、真空濃縮した。これにより、tert - ブチル N - [ [(4 - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル]アミノ] - 7 - ブロモキノリン - 3 - イル)カルバモイル]メチル] - N - エチルカルバメート (24 g , 107.56 %) を、粗製赤色油状物として得た。粗生成物を、更なる精製をせずに次工程に直接使用した。LC - MS : (ES , m / z) : [M + H]<sup>+</sup> = 557.2 / 559.2

## 【 0 3 0 8】

工程 4 . tert - ブチル N - ([1 - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 7 - ブロモ - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル) - N - エチルカルバメート

## 【化 9 4】



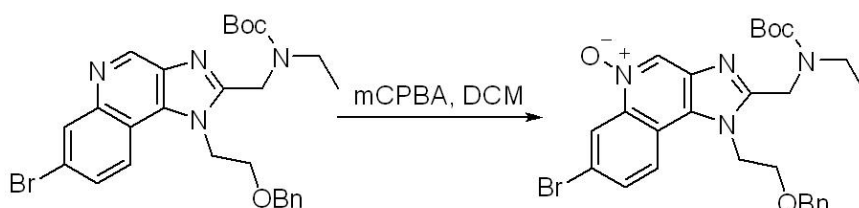
MeOH (250 mL) 中の tert - ブチル N - [ [(4 - [ 2 - (ベンジルオキシ)エチル]

アミノ]-7-ブロモキノリン-3-イル)カルバモイル]メチル]-N-エチルカルバメート(23 g, 41.26 mmol, 1等量)およびNaOH(3.3 g, 82.51 mmol, 2等量)の混合物を、16時間65 で攪拌した。得られる混合物を、真空下において濃縮した。残留物を、PE/EtOAc(1.5:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル N-([1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-7-ブロモ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル)-N-エチルカルバメート(17.4 g, 78.18%)を淡黄色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 539.2 / 541.2. H-NMR: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23 (s, 1H), 8.42-8.31 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 3H), 7.00 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (p, J = 1.8 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 4.2.6 Hz, 9H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0309】

工程5. tert-ブチル N-([1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-7-ブロモ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル)-N-エチルカルバメート

【化95】

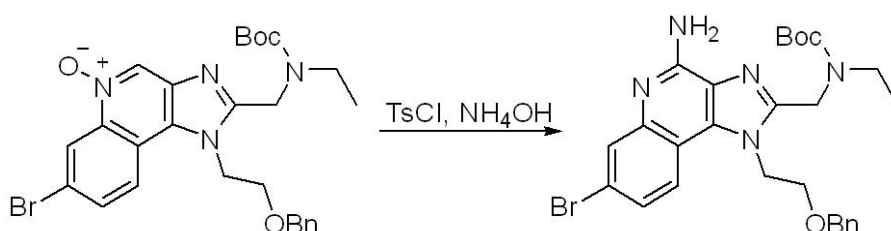


DCM(35 mL)中の1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-7-ブロモ-2-([[(tert-ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-イウム-5-オレート(2.1 g, 3.78 mmol, 1等量)およびmCPBA(1.0 g, 5.67 mmol, 1.5等量)の混合溶液を、窒素雰囲気下において室温で4時攪拌した。得られる混合物を、真空下において濃縮した。残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(20:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル N-([1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-7-ブロモ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル)-N-エチルカルバメート(1.15 g, 56.39%)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 555.2 / 557.2.

【0310】

工程6. tert-ブチル N-([4-アミノ-1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-7-ブロモ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル)-N-エチルカルバメート

【化96】



DCM(20 mL)中の1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-7-ブロモ-2-([[(tert-ブトキシ)カルボニル](エチル)アミノ]メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-5-イウム-5-オレート(1.15 g, 2.07 mmol, 1等量)およびNH<sub>4</sub>OH(5 mL)の攪拌混合物に、室温でTsCl(0.8 g, 4.20 mmol, 2.03等量)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌した。得られる混合物を、真空下において濃縮した。残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(30:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル N-([4-アミノ-1-[2-(ベンジルオキシ)

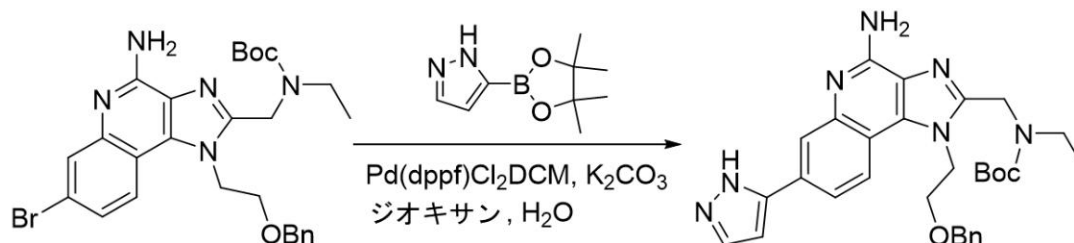


エチル]-7-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル)-N-エチルカルバメート(775mg, 67.51%)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS : (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 554.2 / 556.2.

【0311】

工程7. tert-ブチル N-([4-アミノ-1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-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]メチル)-N-エチルカルバメート

【化97】



10

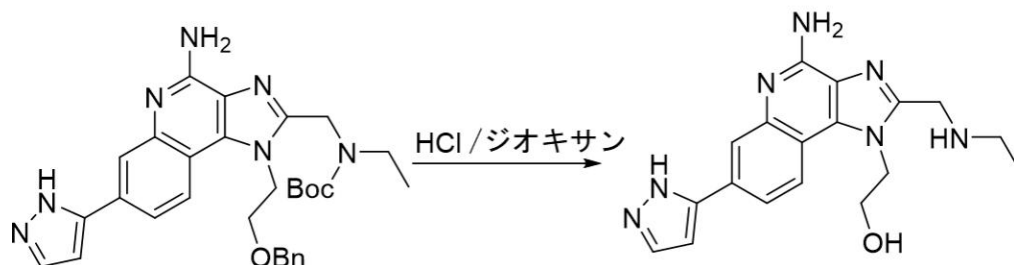
ジオキサン(8mL)およびH<sub>2</sub>O(0.8mL)中のtert-ブチル N-([4-アミノ-1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-7-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル)-N-エチルカルバメート(350mg, 0.63mmol, 1等量)および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(245.0mg, 1.26mmol, 2.00等量)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(261.7mg, 1.89mmol, 3等量)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(103.1mg, 0.13mmol, 0.2等量)を、窒素雰囲気下において加えた。90℃で20時間、窒素雰囲気下において攪拌した後、得られる混合物を、減圧濃縮した。残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(20:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル N-([4-アミノ-1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-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]メチル)-N-エチルカルバメート(250mg, 73.12%)を褐色固体として得た。LC-MS : (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 542.2.

20

【0312】

工程8. 化合物463

【化98】



40

HCl/ジオキサン(10mL, 4mol/L)中のtert-ブチル N-([4-アミノ-1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-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]メチル)-N-エチルカルバメート(210mg, 390mmol, 1等量)の混合物を、24時間60℃で攪拌した。得られる混合物を、真空下において濃縮した。粗生成物を、以下の条件[カラム: XBridge Prep C18 OBD Column, 5μm, 19×150mm; 移動相A: 水(10M MOL/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 移動相B: ACN; 流速: 25mL/min; グラジエント: 10分間で12%B~26%B; 254/210nm; Rt: 8.63分]を用いて、Prep-HPLCにより精製して、2-[4-アミノ-2-[(エチルアミノ)メチル]-7-(1H-ピラゾール-

50

5 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 1 - イル]エタン - 1 - オール(8.1 mg, 5.95%)を白色固体として得た。LC方法：カラム：Shim-pack XR-ODS 3.0 mm x 50 mm, 2.2 μm 粒子；移動相 A：水(0.05% TFAを含む)；移動相 B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：40；グラジエント：2 分かけて 0% B ~ 95% B、次いで 0.7 分間 95% B で保持；流量：1.5 mL/min。LC 保持時間：0.76 分。LC-MS：(ES, m/z)：[M+H]<sup>+</sup> = 352.3 H-NMR：<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.15 (m, 1H), 8.16-7.95 (m, 2H), 7.89-7.48 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.75 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.61 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

【0313】

表 3 の化合物を、上記した方法により製造した。

表 3 .

【表 4 3】

化合物	名称	LC/M S[M <sup>++</sup> H]	LC R T	LC 法
468	1-エチル-2-[(エチルアミノ)メチル]-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン	352.1	1.29 分	A
471	2-[4-アミノ-2-[(エチルアミノ)メチル]-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エタン-1-オール	368.1	1.12 分	B
477	2-[4-アミノ-2-[(エチルアミノ)メチル]-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エタン-1-オール	352.0	0.92 分	B

20

30

LC方法：A：カラム：Kinetex EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6 μm 粒子；移動相 A：水(5 mM 炭酸水素アンモニウムを含む)；移動相 B：アセトニトリル；温度：40；グラジエント：2 分かけて 10% B ~ 95% B、次いで 0.79 分間、95% B で保持；流量：1 mL/min。B：カラム：Kinetex EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6 μm 粒子；移動相 A：水(0.03% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>Oを含む)；移動相 B：アセトニトリル；温度：40；グラジエント：2 分かけて 10% B ~ 95% B、次いで 0.60 分間 95% B で保持；流量：1.2 mL/min。

【0314】

実施例 4：R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>=H、アルキル、アセチル、スルホニル、カルボニル、アミド、カルボキシであり、かつ R<sup>5</sup>=アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリルまたはアミノであるアナログの例示的製造方法

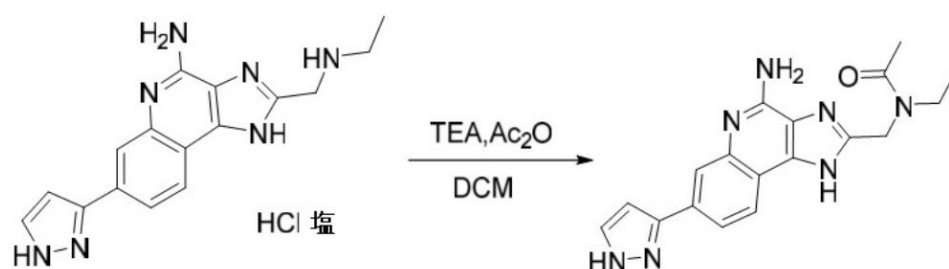
40

【0315】

実施例 4 a . アセトアミド形成のための例示的方法

50

## 【化 9 9】



10

N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルアセトアミド(化合物112)の製造:

5 L 丸底フラスコ内に、2-[(エチルアミノ)メチル]-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(75.7 g, 245.97 mmol, 1.00 等量, 実施例3a)/ジクロロメタン(2 L)の溶液を入れた。この溶液に、TEA(124 g, 1.23 mol, 5.00 等量)および無水酢酸(50 g, 490.20 mmol, 2.00 等量)を加えた。得られる溶液を、室温で6時間攪拌した。次いで、得られる混合物を、真空下において濃縮した。残留物を、MeOH(3 L)に溶解させて、温度を油浴中で80 に維持して、更に16時間攪拌しながら反応させた。反応混合物を、室温に冷却して、エバポレートして、粗生成物を得た。粗製物質を、DCM(2 L)で攪拌して、固体を濾取した。この方法を、3回繰り返した。得られる固体を、3 Lの水と共に攪拌して、pHを、NH<sub>3</sub>水溶液を添加して10に調整した。沈殿した固体を、濾過により回収した。母液をエバポレートして、得られる沈殿物を濾取した(3 X)。固体を合わせて、メタノールに溶解して、4~6時間、還流下で~10% Si-チオールと共に攪拌して、濾過した。濾液を、エバポレートして、粗生成物を得た。この方法を、得られる生成物のPd量が<50 ppmとなるまで繰り返した。粗生成物を、水(3 x 250 mL)で洗い、濾取して、乾燥させた。これにより、化合物112[20.28 g(24%)]を淡黄色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD, ppm) : 8.15-8.07 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.88-4.85 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H); LC/MS [M<sup>+</sup>+H] 350.1. LC/MS方法の条件: カラム: Shim-pack XR-ODS 3.0 x 50 mm, 2.2 μm粒子; 移動相A: 水(0.05% TFAを含む); 移動相B: アセトニトリル(0.05% TFAを含む); 温度: 40 ; グラジエント: 3.8分かけて5~100% B; 流量: 1.2 mL/min; 5分間の実施時間. LC RT 1.349分.

30

## 【0316】

N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルアセトアミド(化合物112, 別法)の製造:

2-[(エチルアミノ)メチル]-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン塩酸塩(107 g, 311 mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.6 L)を室温で攪拌した。Et<sub>3</sub>N(130 mL, 3 等量)を、温度を15~25 に維持して15~30分かけて加えた。無水酢酸(41 mL, 1.4 等量)を、15~30分かけて加えて、反応混合物を90分間攪拌した。CH<sub>3</sub>OH(54 mL)を加えて、反応溶液を、20分間攪拌して、その後減圧下で濃縮した。粗製物質を、MeOH(2.2 L)で処理して、60~70 で2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、粗生成物を濾過により回収して、CH<sub>3</sub>OH(220 mL)で洗った。得られる固体を、真空下で乾燥させて、次いでn-ブタノール(5.4 L)およびH<sub>2</sub>O(1.3 L)中で攪拌した。混合物を60 に加熱して、20% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(~60 mL)を用いてpHを8に調整した。有機層を分離して、水層を、60 でn-ブタノール(540 mL)の更なる部分で抽出した。有機層を合わせて

40

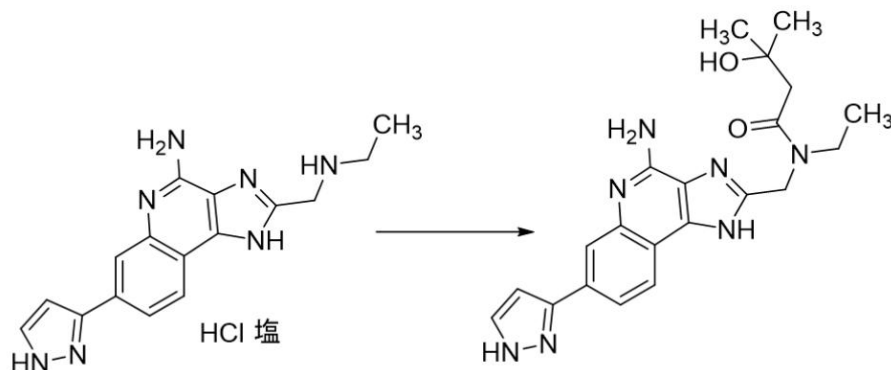
50

、50 で15分間(2X)、ブライン(540 mL)で洗い、減圧下において濃縮した。粗生成物を、CH<sub>3</sub>OH(7.6 L)およびH<sub>2</sub>O(540 mL)で処理して、70 に加熱した。Silila Met S - チオール(22 g)を加えて、混合物を2時間攪拌して、次いで60 で濾過した。フィルターケーキを、CH<sub>3</sub>OH(220 mL)で洗った。濾液を、約800 mLまで減圧下にて濃縮して、室温で2時間攪拌した。沈殿物を濾過して、MeOH(220 mL)およびH<sub>2</sub>O(2 x 220 mL)で洗った。得られる固体を、真空かつN<sub>2</sub>下で乾燥させて、次いで100 の真空オープンに移して、乾燥工程を完了した。これにより、化合物112[83.5 g(77%)]を得た。

【0317】

実施例4b . アミド形成のための例示方法

【化100】



N - {[4 - アミノ - 7 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド(化合物440)の製造

3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸(10.31 mg, 0.087 mmol)および2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン, HCl(20 mg, 0.058 mmol) / DMF(582 μl)の懸濁液に、ヒューニツヒ塩基(25.4 μl, 0.145 mmol)および2,4,6 - トリプロピル - 1,3,5,2,4,6 - トリオキサトリホスフィナン2,4,6 - トリオキシド(DMF中で50%)(37.2 μl, 0.064 mmol)を加えた。この反応溶液を、室温で終夜攪拌して、次いでMeOHを用いて希釈して、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：X Bridge C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：0分間13% Bで保持、25分かけて13～38% B、次いで2分間100% Bで保持；流量：20 mL/min；カラム温度：25。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、N - {[4 - アミノ - 7 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミドをピストリフルオロ酢酸塩(8.4 mg, 22%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.78 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 8.38-8.12 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.03-4.73 (m, 2H), 3.65-3.41 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 1.31-0.84 (m, 9H)。LC/MS条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50；グラジエント：3分かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流量：1.0 mL/min。LC RT：0.933分。M/Z = 408.3。

【0318】

10

20

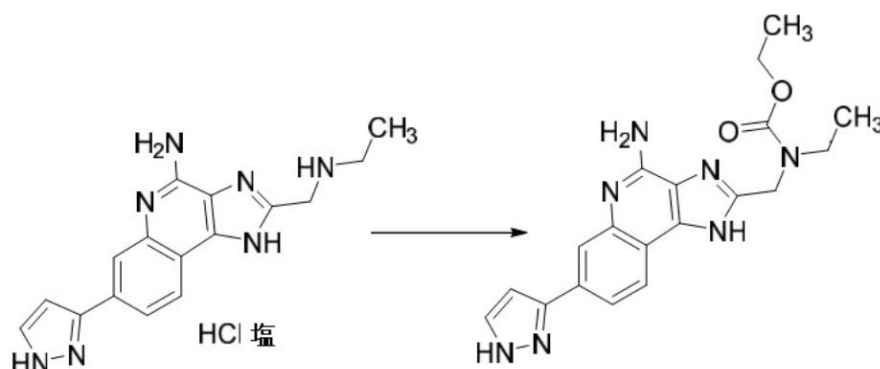
30

40

50

## 実施例 4 c . カルバメート形成のための例示的方法

【化 1 0 1】



10

エチル N - {[ 4 - アミノ - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチル } - N - エチルカルバメート ( 化合物 4 3 6 ) の製造

2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン ( 1 5 m g , 0 . 0 4 9 m m o l ) を、室温で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 4 8 8  $\mu\text{l}$  ) 中に懸濁した。ピリジン ( 1 5 . 7 9  $\mu\text{l}$  , 0 . 1 9 5 m m o l ) を加えて、次いでエチルクロロホルメート ( 9 . 3 7  $\mu\text{l}$  , 0 . 0 9 8 m m o l ) を加えた。2 日後に、この反応溶液を濃縮して、MeOH 中に再度溶解した。TEA ( 1 3 . 6 0  $\mu\text{l}$  , 0 . 0 9 8 m m o l ) を加えて、反応を、室温で終夜撹拌した。この反応を、MeOH で希釈して、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 200mm x 19mm, 5  $\mu\text{m}$  粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む )；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む )；グラジエント：4 % B で 0 分間保持、2 0 分かけて 4 ~ 4 4 % B、次いで 4 分間 1 0 0 % B で保持；流量：2 0 m L / m i n；カラム温度：2 5 。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、エチル N - {[ 4 - アミノ - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 2 - イル ] メチル } - N - エチルカルバメート ( 7 . 4 m g , 3 9 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 M H z ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) 8.12 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.52-3.32 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 3H), 1.08 (br t,  $J=6.9$  Hz, 3H)。LC / MS 条件：カラム：Waters XBridge C18, 2.1mm x 50 mm, 1.7  $\mu\text{m}$  粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む )；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む )；温度：5 0 ；グラジエント：3 分かけて 0 % B ~ 1 0 0 % B、次いで 0.75 分間 1 0 0 % B で保持；流量：1 m L / m i n。LC RT：1.29 分。M / Z = 390.0。

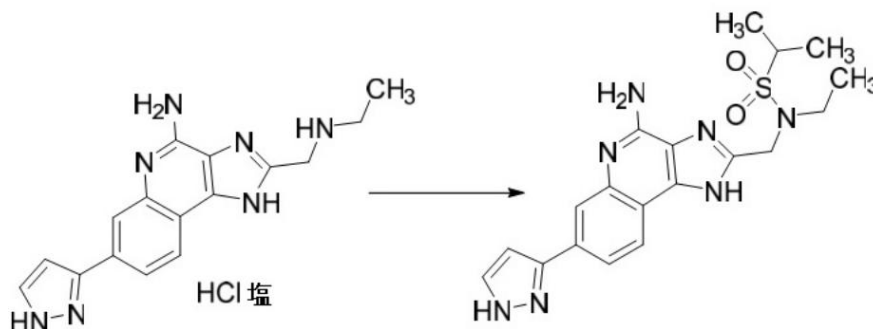
20

30

【 0 3 1 9】

## 実施例 4 d . スルホンアミド形成のための例示的方法

【化 1 0 2】



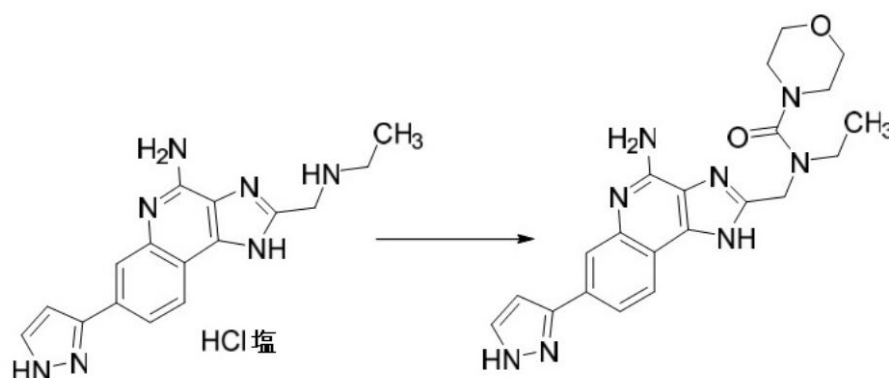
40

50

N - {[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - N - エチルプロパン - 2 - スルホンアミド(化合物 4 5 9)の製造

プロパン - 2 - スルホニルクロリド(1 0.3 7 m g , 0.0 7 3 m m o l) / D M F (5 8 2 μ l)の溶液に、2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン, H C l (2 0 m g , 0.0 5 8 m m o l)およびヒューニツヒ塩基(2 5.4 μ l , 0.1 4 5 m m o l)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで D M F で希釈して、以下の条件を用いて分取 L C / M S により精製した；カラム：X B r i d g e C 1 8 , 2 0 0 m m x 1 9 m m , 5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：3 % B で 0 分間保持、3 0 分かけて 3 ~ 4 3 % B、次いで 4 分間 1 0 0 % B で保持；流量：2 0 m L / m i n ; カラム温度：2 5 。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、N - {[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - N - エチルプロパン - 2 - スルホンアミド(1.4 m g , 4.6 %)を得る。<sup>1</sup> H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub>) 8.28 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 1.24 (br d, J=6.4 Hz, 6H), 1.13 (br t, J=6.9 Hz, 3H). L C / M S 条件：カラム：W a t e r s X B r i d g e C 1 8 , 2.1 m m x 5 0 m m , 1.7 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル：水(1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル：水(1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む)；温度：5 0 ；グラジエント：3 分かけて 0 % B ~ 1 0 0 % B , 次いで 0.7 5 分間 1 0 0 % B で保持；流量：1 m L / m i n . L C R T : 1.2 4 分 . M / Z = 4 1 3.9 . 【 0 3 2 0 】

実施例 4 e . 塩化カルバモイルを用いるウレア形成のための例示的方法  
【化 1 0 3 】



N - {[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - N - エチルモルホリン - 4 - カルボキサミド(化合物 4 5 5)の製造

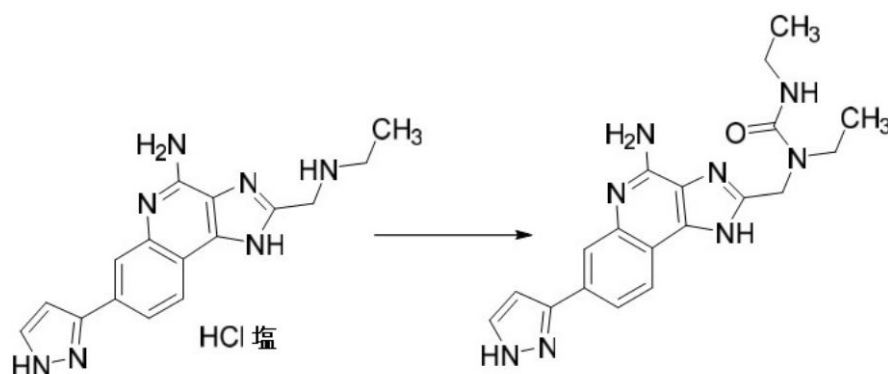
D M F (5 8 2 μ l)中の 2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン・H C l (2 0 m g , 0.0 5 8 m m o l)の懸濁液に、ヒューニツヒ塩基(2 5.4 μ l , 0.1 4 5 m m o l)およびモルホリン - 4 - カルボニルクロリド(1 0.1 8 μ l , 0.0 8 7 m m o l)を加えた。約 1.5 時間後に、反応を、M e O H でクエンチして、シリンジフィルターにより濾過して、以下の条件を用いて分取 H P L C により精製した；カラム：X B r i d g e C 1 8 , 2 0 0 m m x 1 9 m m , 5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル：水(1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル：水(1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：0 分間 0 % B で保持、2 0 分間かけて 0 ~ 4 0 % B、次いで 4 分間 1 0

0 % B で保持；流量：20 mL / min；カラム温度：25 。目的の生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、N - {[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - N - エチルモルホリン - 4 - カルボキサミド(14.9 mg, 60 %)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.09 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.27-3.18 (m, 4H), 1.90 (s, 4H), 1.10 (br t, J=6.7 Hz, 3H). LC / MS 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50 ；グラジエント：3 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 0.75 分間保持；流量：1.0 mL / min. LC RT：0.914 分, M / Z = 421.4.

【0321】

実施例 4 f . イソシアネートを用いるウレア形成のための例示的方法

【化 104】



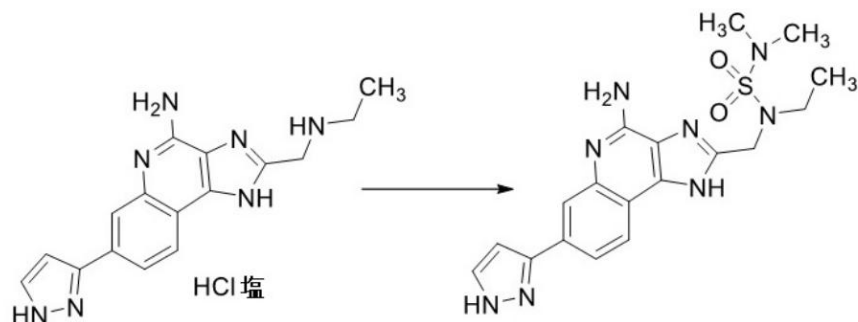
1 - {[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - 1,3 - ジエチル尿素(化合物 457)の製造

2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン・HCl(20 mg, 0.058 mmol) / DMF(582 μl)の懸濁液に、ヒューニツヒ塩基(25.4 μl, 0.145 mmol)およびイソシアナトエタン(5.76 μl, 0.073 mmol)を加えた。1.5 時間後、反応混合物を、MeOH でクエンチして、シリンジフィルターにより濾過して、以下の条件を用いて分取 HPLC により精製した：カラム：X Bridge C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：0 分間 0 % B で保持、20 分間かけて 0 ~ 40 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流量：20 mL / min；カラム温度：25 。目的の生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、1 - {[4 - アミノ - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル]メチル} - 1,3 - ジエチル尿素(4.8 mg, 21 %)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.13 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 2H), 1.09-0.96 (m, 6H). LC / MS 条件：カラム：Waters X Bridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50 ；グラジエント：3 分かけて 0 % B ~ 100 % B, 次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流量：1 mL / min. LC RT：0.82 分. M / Z = 379.3.

【0322】

実施例 4 g . スルホニル尿素形成のための例示的方法

## 【化 1 0 5】



10

2 - {[ (ジメチルスルファモイル) (エチル) アミノ] メチル} - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン (化合物 4 5 8) の製造

2 - ((エチルアミノ)メチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン, HCl (20 mg, 0.058 mmol) / DMF (582  $\mu$ l) の懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (25.4  $\mu$ l, 0.145 mmol) およびジメチルスルファモイルクロリド (10.44 mg, 0.073 mmol) を加えた。反応を、室温で終夜攪拌して、次いで MeOH でクエンチして、シリンジフィルターにより濾過し、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：X Bridge C18, 200 mm x 19 mm, 5  $\mu$ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：16 % B で 0 分間保持、25 分かけて 16 ~ 40 % B、次いで 2 分間 100 % B で保持；流量：20 mL / min；カラム温度：25。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、2 - {[ (ジメチルスルファモイル) (エチル) アミノ] メチル} - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミンを、ビス - トリフルオロ酢酸塩 (13.5 mg, 35 %) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.32 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.00 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.82 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.43 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LC / MS 条件：カラム：Waters X Bridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50；グラジエント：3 分かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流量：1 mL / min。LC RT：1.17 分。M / Z = 415.04。

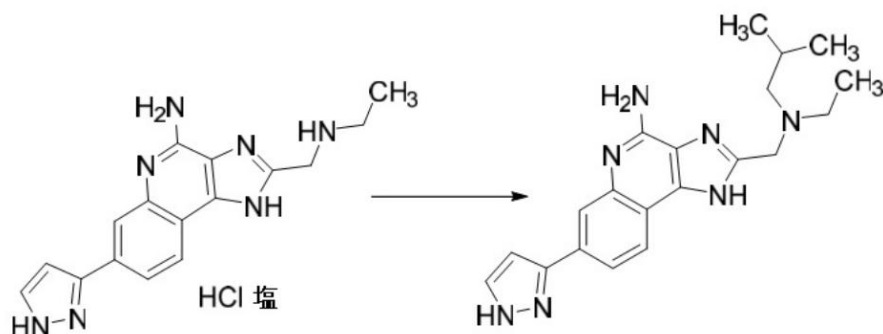
20

30

## 【0323】

実施例 4 h . アミン形成のための実施例の方法

## 【化 1 0 6】



40

2 - {[エチル(2 - メチルプロピル)アミノ]メチル} - 7 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 4 - アミン (化合物 4 5 3) の製造

50



イソブチルアルデヒド(20.97 mg, 0.291 mmol)および2-((エチルアミノ)メチル)-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン・HCl(20 mg, 0.058 mmol)/MeOH(582  $\mu$ l)の懸濁液に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(37.0 mg, 0.175 mmol)を加えた。4.5時間後に、イソブチルアルデヒド(20.97 mg, 0.291 mmol)および三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(37.0 mg, 0.175 mmol)を加えた。2.75時間後に、反応を部分的に濃縮して、水で希釈して、3回EtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。残留物を、DMFに溶解して、シリンジフィルターにより濾過して、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 5  $\mu$ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20% Bで0分間保持、25分かけて20～44% B、次いで100% Bで2分間保持；流量：20 mL/min；カラム温度：25。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、2-[[エチル(2-メチルプロピル)アミノ]メチル]-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(1.1 mg, 5.2%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 6.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.61 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.27 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 6H).

10

LC/MS条件：カラム：Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu$ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50；グラジエント：3分かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流量：1 mL/min；LC RT：1.36分；M/Z = 364.1.

20

**【0324】**

表4の化合物を、上記概説した方法を用いて製造した。LC/MS方法の条件：カラム：BEH C18 2.1 x 50 mm；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：50；グラジエント：1.7分かけて2～98% B；流量：0.8 mL/min.

表4.

30

**【0325】**

40

50

【表 4 4】

Cmpd	名称	LC/MS [M <sup>+</sup> +H]	LC RT	NMRデータ
102	N-((4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)-N-メチルアセトアミド	336.3	0.54分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.36-8.31 (m, 1H), 8.26-8.16 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 1H), 4.95-4.92 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.26 (s, 2H)
106	2-((エチルアミノ)メチル)-1-メチル-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン	322.1	0.48分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.30 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 8.15-7.98 (m, 1H), 7.89-7.64 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 2.80 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H)
108	N-((4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)-N-エチルメタンスルホンアミド	386.3	0.59分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 6.59 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.46 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H)
109	tert-ブチル((4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)(エチル)カルバメート	408.3	0.69分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.22-8.09 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.91-7.51 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.63-3.42 (m, 2H), 1.64-1.32 (m, 9H), 1.19 (br s, 3H)
110	1-((4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)-1-エチル-3,3-ジメチルウレア	379.3	0.58分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.25-8.10 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.91-7.65 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

【表 4 5】

1 1 3	N-((4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)アセトアミド	3 2 2.3	0.4 9 分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.13 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.88-7.65 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)
1 5 8	N-((4-アミノ-7-メトキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド	3 1 4.3	0.5 5 分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.07-7.95 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 1H)
4 1 9	N-((4-アミノ-7-(チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド	3 6 6.3	0.6 5 分	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.20-8.10 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 1H)

【0 3 2 6】

表 5 の化合物を、上記概説した方法を用いて製造した。  
表 5.

10

20

30

40

50

【表 4 6】

Cmp d	名称	LC/M S[M++ H]	LC R T	LC 方法
4 3 6	エチル N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルカルバメート	3 9 0.0	1.2 9 分	A
4 3 7	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-2-(3-メチルフェニル)アセトアミド	4 4 0.4	1.3 0 分	A
4 3 8	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルピリジン-3-カルボキサミド	4 1 3.0	1.1 3 分	B
4 3 9	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド	4 1 3.2	1.1 9 分	B
4 4 0	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド	4 0 8.4	0.9 7 分	B
4 4 1	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-4-メトキシベンズアミド	4 4 2.0 1	1.2 1 分	A
4 4 2	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルピラジン-2-カルボキサミド	4 1 4.0	0.8 8 分	A
4 4 3	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-2-フェニルアセトアミド	4 2 6.0	1.2 6 分	B
4 4 4	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-4-フェニルブタンアミド	4 5 4.1	1.4 8 分	A

10

20

30

40

50

4 4 5	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-4-メチルペンタンアミド	4 0 6.1	1.4 1 分	A
4 4 6	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド	4 1 5.2	1.1 7 分	A
4 4 7	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-3-フェニルプロパンアミド	4 4 0.2	1.3 7 分	A
4 4 8	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド	4 1 9. 3	1.1 2 分	A
4 4 9	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-2-クロロ-N-エチルベンズアミド	4 4 6.0	1.2 8 分	A
4 5 0	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルピリジン-4-カルボキサミド	4 1 3.0	0.9 2 分	A
4 5 1	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド	4 6 5.2	1.3 1 分	B
4 5 2	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-4-クロロ-N-エチルベンズアミド	4 4 6.0	1.3 6 分	A
4 5 3	2-[[エチル(2-メチルプロピル)アミノ]メチル]-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン	3 6 4.1	1.3 6 分	A

10

20

30

40

50

4 5 4	1-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-1,3,3-トリエチルウレア	4 0 7.1	1.3 1 分	A
4 5 5	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルモルホリン-4-カルボキサミド	4 2 1.4	0.9 1 分	B
4 5 6	1-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-3-tert-ブチル-1-エチルウレア	4 0 7.1	1.2 9 分	A
4 5 7	1-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-1,3-ジエチルウレア	3 7 9.3	0.8 2 分	A
4 5 8	2-[[ジメチルスルファモイル](エチル)アミノ]メチル]-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン	4 1 5. 0	1.1 7 分	A
4 5 9	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルプロパン-2-スルホンアミド	4 1 3. 9	1.2 4 分	A
4 6 0	N-[[4-アミノ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルプロパン-1-スルホンアミド	4 1 4.0	1.1 6 分	A
4 7 0	N-[[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルプロパンアミド	4 2 4.1	1.2 4 分	D
4 7 2	N-[[4-アミノ-1-エチル-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]-N-エチルアセトアミド	3 9 3.9	2.2 7 分	E
4 7 3	N-[[4-アミノ-1-エチル-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]メチル]-N-エチルプロパンアミド	3 9 2.3	1.7 5 分	E

10

20

30

40

50

474	N-[[4-アミノ-1-エチル-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]メチル}-N-エチルアセトアミド	378.3	1.95分	C
475	N-[[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-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]メチル}-N-エチルプロパンアミド	408.1	0.92分	D
76	N-[[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルアセトアミド	394.1	0.93分	D
478	N-[[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルプロパンアミド	408.1	1.00分	D
479	N-[[4-アミノ-1-エチル-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルアセトアミド	378.0	1.12分	E
480	N-[[4-アミノ-1-エチル-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルプロパンアミド	408.0	1.50分	E
481	N-[[4-アミノ-1-エチル-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルプロパンアミド	392.2	1.33分	C
482	N-[[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル}-N-エチルアセトアミド	410.1	1.79分	D

10

20

30

40

## 【0327】

表4についてのLC方法：A：カラム：Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50；グラジエント：3分かけて0% B ~ 100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流量：1 mL/min。B：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50；グラジエント：3分かけて0 ~

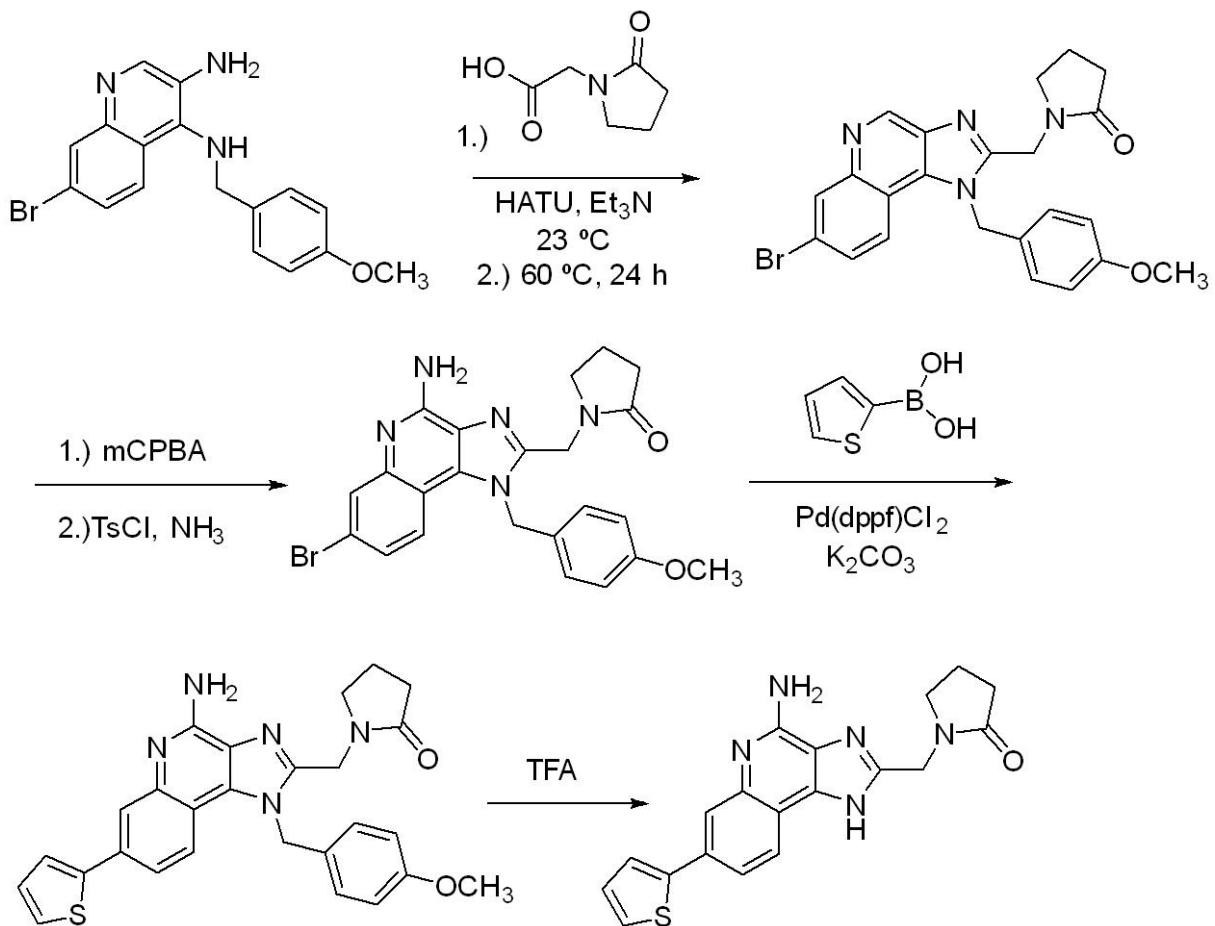
50

100% B、次いで100% Bで0.75分間保持；流量：1.0 mL/min。C：カラム：Shim-pack XR-ODS 3.0 mm x 50 mm, 2.2 μm 粒子；移動相 A：水(0.05% TFAを含む)；移動相 B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：40；グラジエント：2分かけて0~95% B、次いで0.7分間95% Bで保持；流量：1.5 mL/min。D：カラム：Kinetex EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6 μm 粒子；移動相 A：水(0.03% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>Oを含む)；移動相 B：アセトニトリル；温度：40；グラジエント：2分かけて10% B~95% B、次いで95% Bで0.60分間保持；流量：1.2 mL/min。E：カラム：XBridge BEH Shield RP18, 2.1 mm x 50 mm, 2.5 μm 粒子；移動相 A：水(6.5 mM 炭酸水素アンモニウムを含む)；移動相 B：アセトニトリル；温度：40；グラジエント：2.2分かけて10% B~50% B、次いで0.60分かけて95% B、その後0.70分間95% Bで保持；流量：1 mL/min。

【0328】

実施例5：R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>=ラクタムおよびR<sup>5</sup>=アリールであるアナログの例示的製造方法スキーム8

【化107】



工程1：1-((7-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル)ピロリジン-2-オンの製造

10

20

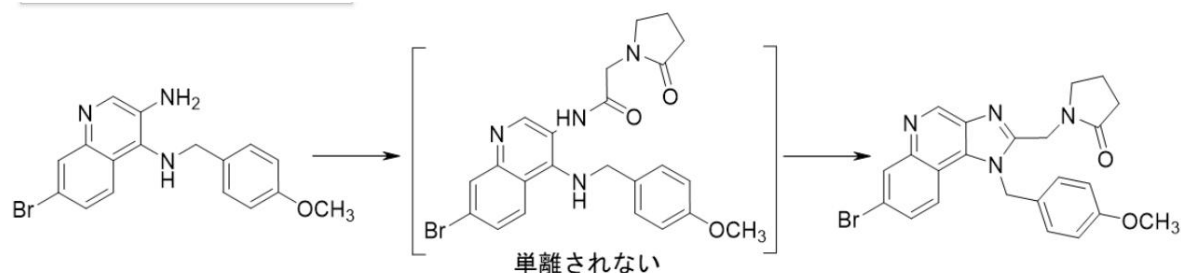
30

40

50



## 【化 1 0 8】



10

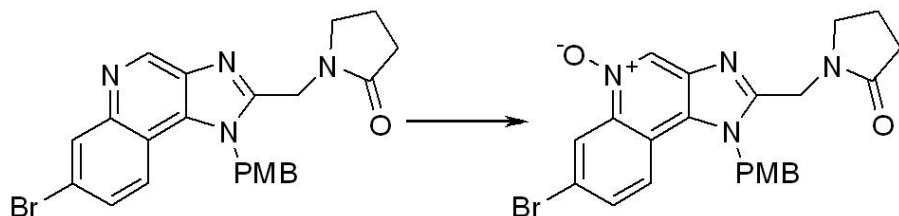
7 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (4 - メトキシベンジル) - キノリン - 3,4 - ジアミン (1 g , 2 . 8 mmol) および (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - 酢酸 (0.450 g , 3 . 15 mmol) / DMF (10 mL) の溶液に、HATU (1.4 g , 3 . 68 mmol) および NEt<sub>3</sub> (0.78 mL , 5.6 mmol) を加えた。混合物を、室温で 2 時間攪拌して、次いで 60 の油浴中で 24 時間攪拌した。冷却した反応混合物を、濃縮して、揮発物質を全て除去した。水 (30 mL) を加えて、沈殿物を濾過して、乾燥させて、粗製 1 - ((7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オンを得て、これを更なる精製をせずに次工程に使用した (1.4 g , > 100 % 収率)。 (ES , m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 465 . 2 / 467 . 1

## 【0329】

20

工程 2 . 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン 5 - オキシドの製造

## 【化 1 0 9】



30

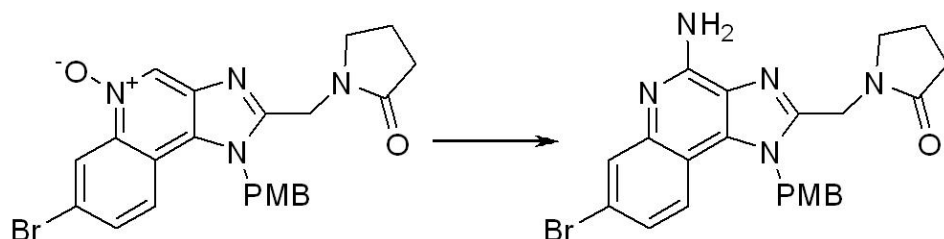
1 - ((7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オン (370 mg , 1.01 mmol) / CHCl<sub>3</sub> (10 mL) の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (70 % grade , 263 mg , 1.5 mmol) を加えた。混合物を、60 で 3 時間攪拌して、その時点で冷却した混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で希釈して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製 N - オキシド (400 mg , 1.05 mmol , 99 %) を茶色かった泡状物として得た (ES , m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 481.2 / 483.1

## 【0330】

工程 3 . 1 - ((4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オンの製造

40

## 【化 1 1 0】



氷水浴中で冷却されたジクロロメタン (20 mL) 中の 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベ

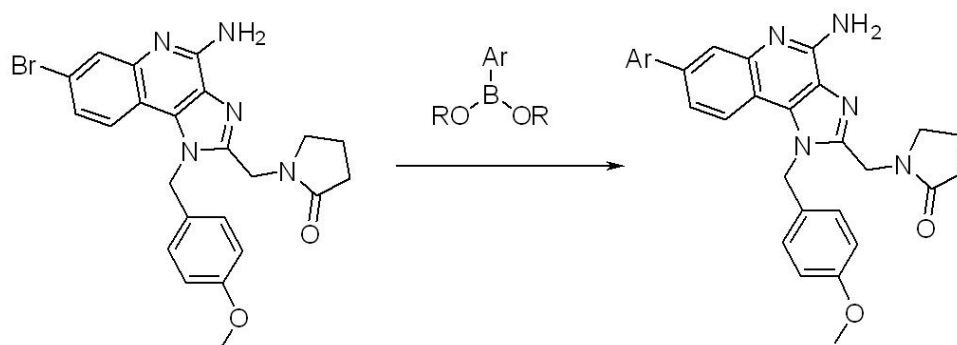
50

ンジル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン5 - オキシド(400 mg, 1.05 mmol)およびNH<sub>4</sub>OH(10 mL)の溶液に、p - 塩化パラトルエンスルホニル(300 mg, 1.57 mmol)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)を滴加した。得られる溶液を、添加が完了した後に更に30分間攪拌した。水(20 mL)を加えて、層を分離した。水層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)で1回以上抽出した。溶液を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>パッドを通して濾過して、濾液を真空で濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン(1/3)でトリチュレートして、高真空下で乾燥させて、1 - ((4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オン(317 mg, 0.66 mmol, 66%)を黄色固体として得た。(ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 480.3 / 482.2

10

### 【0331】

工程4. 1 - ((4 - アミノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - アリール(ヘテロアリール) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オンの製造  
【化111】



20

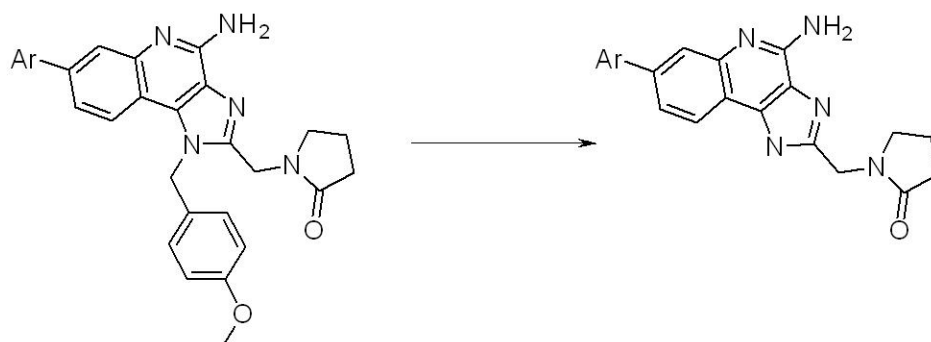
1 - ((4 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オン(400 mg, 833 μmol)のジオキサン溶液に、アリール(ヘテロアリール)ボロン酸(またはアリールボロネートエステル)(1.5 等量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mg)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10 mL, 2 M)を順に加えた。混合物を、ピオタージ・イニシエーター・マイクロウェーブ反応器内において120 °Cで10分間照射した。有機層を、EtOAcで希釈して、分離して、水層をEtOAcで洗った。有機層を合わせて、濾過して、エバポレートして、クロロホルム/メタノールで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーに付して、純粋な1 - ((4 - アミノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - アリール(ヘテロアリール) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オンを得た。

30

### 【0332】

工程5. 脱保護のための一般的な方法

### 【化112】



40

先の工程から得た生成物を、TFA(20 mL)に溶かして、70 °Cで1時間攪拌して、この時点でLCMS分析により、PMB保護基が、完全に開裂されたことが示された。混

50

化合物をエバポレートして、クロロホルム/メタノールで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーに付して、生成物を遊離塩基として得た。この物質を、塩化水素(1 N)のメタノール溶液に溶かして、溶媒をエバポレートして、得られる固体を、ジエチルエーテルで洗い、乾燥させて、1 - ((4 - アミノ - 7 - アリール(ヘテロアリール) - 1 H - イミダゾ[4,5 - c]キノリン - 2 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - オンを塩酸塩として得た。

### 【0333】

表6に示した化合物を、上記合成方法に従って製造した。

表6.

### 【表47】

化合物	名称	[M+H] <sup>+</sup>
279	1-[(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	359.1
280	1-[(4-アミノ-7-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	358.2
281	1-[(4-アミノ-7-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	392.1
282	1-[(4-アミノ-7-(2-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	372.2
283	1-[(4-アミノ-7-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	388.2
284	1-[(4-アミノ-7-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	376.1
285	1-[(4-アミノ-7-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	392.1
286	1-[(4-アミノ-7-(3-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	372.2
287	1-[(4-アミノ-7-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	388.2
288	3-[4-アミノ-2-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-イル]ベンゾニトリル	383.1
289	1-[(4-アミノ-7-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	376.1
291	1-[(4-アミノ-7-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	372.2
292	1-[(4-アミノ-7-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	388.2
294	1-[(4-アミノ-7-プロモ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	360.0
295	1-[(4-アミノ-7-ピラゾール-1-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	348.1
296	1-[(4-アミノ-7-(4-メチルピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	362.2

298	1-[[4-アミノ-7-(オキサソ-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	366.2
301	1-[[4-アミノ-7-(3-メチルピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	362.2
302	1-[[4-アミノ-7-(シクロヘキシル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	364.2
303	1-[1-(4-アミノ-7-プロモ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)エチル]ピロリジン-2-オン	374.1
304	1-[[4-アミノ-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	389.2
307	1-[[4-アミノ-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	377.1
308	1-[[4-アミノ-7-チオフエン-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	364.1
309	1-[[4-アミノ-7-チオフエン-2-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	364.1
315	2-[4-アミノ-2-[[2-オキソピロリジン-1-イル]メチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-イル]ベンゾニトリル	383.2
316	1-[[4-アミノ-7-プロモ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン	436.1
319	1-[[4-アミノ-7-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	389.2
320	1-[[4-アミノ-7-(2-クロロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	393.1
321	1-[[4-アミノ-7-(4-クロロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	393.1
324	1-[[4-アミノ-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	427.1
326	5-[4-アミノ-2-[[2-オキソピロリジン-1-イル]メチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	384.1

10

20

30

40

50

327	5-[4-アミノ-2-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-7-イル]ピロリジン-2-カルボニトリル	384.1
328	1-[[4-アミノ-7-(5-クロロピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	393.1
330	1-[[4-アミノ-7-(6-フルオロピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	377.1
331	1-[[4-アミノ-7-(5-フルオロピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	377.1
332	1-[(4-アミノ-7-シクロヘプチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-オン	378.2
333	1-[(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン	435.2

10

20

## 【0334】

表7に示した化合物を、上記合成方法に従って製造した。

表7.

## 【表48】

化合物	名称	LC/M S [M <sup>+</sup> +H]	LC RT	LC法
463	1-[[4-アミノ-1-エチル-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	392.2	1.16分	C
465	1-[[4-アミノ-1-エチル-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	376.2	0.98分	C
466	1-[[4-アミノ-1-エチル-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]メチル]ピロリジン-2-オン	376.2	0.95分	C
469	1-[[4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-イル]メチル]ピロリジン-2-オン	408.0	1.16分	A

30

40

LC方法：A：カラム：Kinetex EVO, 3.0mm x 50mm, 2.6μm粒子；移動相A：水(5mM 炭酸水素アンモニウムを含む)；移動相B：アセトニトリル；温度：40；グラジエント：2分かけて10%B~95%B、次いで0.79分間95%Bで保持；

50

流量：1 mL/min；B：カラム：Kinetex EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6  $\mu$ m 粒子；移動相A：水(0.03%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含む)；移動相B：アセトニトリル；温度：40；グラジエント：2分かけて10%B ~ 95%B、次いで0.60分間95%Bで保持；流量：1.2 mL/min；C：カラム：Express C18 2.1 mm x 50 mm, 2.7  $\mu$ m 粒子；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：40；グラジエント：2分かけて5%B ~ 100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流量：0.8 mL/min。

### 【0335】

#### 実施例6：生物化学アッセイ

PMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生の測定

10

THP-1細胞を、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(the American Type Culture Collection)から購入して、供給者からの指示書に従って継代培養した。実験前に、細胞を、RPMI 1640[10%熱不活性化FBS、ペニシリン(100 units/mL)およびストレプトマイシン(100  $\mu$ g/mL)を含有]中で培養して、実験開始前にlog期内で維持した。実験の前に、THP-1を、PMA(ホルボール12-ミリスレート13-アセテート)(10  $\mu$ g/mL)で24時間処理した。実験の日に、培地を除いて、結合している細胞を、2分間トリプシン処理して、次いで細胞を回収して、PBS(リン酸緩衝液生理食塩水)で洗い、沈殿させて、 $1 \times 10^6$ 細胞/mLの濃度にて2%熱不活性化FBS(RPMIを含む)に再懸濁させて、100  $\mu$ L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)に溶解して、培養培地に加えて、目的の濃度を達成した(例えば、100、30、10、3、1、0.3または0.1  $\mu$ M)。細胞を、化合物と共に4時間インキュベートした。細胞不含の上清を回収して、IL-1 の産生をELISAにより評価した。ビヒクルのみのコントロールを、各実験と共に同時に行った。最終DMSO濃度は1%であった。化合物は、PMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生の用量依存的増加を示す。

20

### 【0336】

PMA-分化THP-1細胞(別法)中のIL-1 産生の測定

THP-1細胞を、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから購入して、供給者からの指示書に従って継代培養した。実験前に、細胞を、RPMI 1640[10%熱不活性化FBS、ペニシリン(100 units/mL)、ストレプトマイシン(100  $\mu$ g/mL)、HEPES(10 mM)およびピルビン酸ナトリウム(1 mM)を含有]中で培養して、実験開始前にlog期内で維持した。実験の前に、THP-1細胞を、PMA(ホルボール12-ミリスレート13-アセテート)(20  $\mu$ g/mL)で終夜処理した。実験の日に、培地を除いて、結合した細胞を、2分間トリプシンで処理して、次いで細胞を収集して、PBS(リン酸緩衝液生理食塩水)で洗い、遠心分離によりペレット化して、384ウェルプレート中で50,000細胞/ウェルの濃度にて、RPMIと共に2%熱不活性化FBS中に懸濁した。細胞不含の上清を集めて、IL-1 の産生をELISAにより評価した。化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して、培養培地に加えて、目的の濃度とした(例えば、100、30、10、3、1、0.3または0.1  $\mu$ M)。細胞を、化合物と共に2時間インキュベートした。ビヒクルのみのコントロールを、各実験と同時に行った。最終DMSO濃度が1%であった。化合物は、PMA分化したTHP-1細胞中のIL-1 産生の用量依存的増加を示す。

30

40

### 【0337】

IL-1 産生-hTRFプロトコール(第二の別法)の測定

DMSO中の化合物の連続希釈物を、ECHO550アコースティック分注器(Labcyte)を用いて、低用量の384ウェルプレートに100 nL/ウェルにて加えて、アッセイにおいて10  $\mu$ Mの最終の開始濃度とした。

### 【0338】

T175フラスコ内で $1 \times 10^6$ 細胞/mLの密度で、RPMI(Gibco, 11875)培地中(10%FBSを含む)のTHP-1細胞を、分化のために、終夜37、5% C

50

O<sub>2</sub>にて、終濃度 50 ng/ml のホルボール 12 - ミリステート 13 - アセテート (PMA) (Sigma, P1585) を用いて処理した。細胞を、次の日に、0.5 % トリプシンを用いて dPBS で十分にリンスした後に、回収した。細胞溶液を、RPMI 培地 (2 % FBS を含む) 中で、50 µl / ウェル中に 50,000 細胞として、 $1 \times 10^6$  細胞 / ml を調整した。細胞を、Greiner 384 ウェル (黒色透明な底の組織培養物処理用プレート (781090)) 中の化合物希釈物上にマルチチャンネルピペットを用いて播種した。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。

#### 【0339】

2 時間のインキュベーション後に、細胞プレートを、5 分間 1200 rpm で遠心分離器で回転させた。Felix (CyBio) を用いて、この上清 (8 µl) を、384 ウェル : 低用量の白色プロキシプレート (Perkin Elmer, 6008230) に移した。ヒト IL-1 $\beta$  hTRF キットを使用して、上清を分析した (CISBIO, 62HIL1BPEG)。キットの指示書に従って、IL-1 $\beta$  標準曲線を調整して、次いでキットの抗体を、キットの指示書通りに 1 : 20 ではなく 1 : 40 に希釈した。結合した後に、抗体を、5 µl / ウェルにてプレート全体に加えた。プレートを密封して、4 時間で終夜インキュベートした。次いで、プレートを、hTRF レーザーを用いて、Perkin Elmer EnVision 上にて 665 / 615 nm で読み取った。化合物は、IL-1 $\beta$  産生の用量依存的増加を示した。

10

#### 【0340】

IL-1 $\beta$  産生 - ヒト全血アッセイの測定

20

化合物 / DMSO の連続希釈物を、ECHO 550 アコースティック分注器 (Labcyte) を用いて、100 nl / ウェルにて低用量 384 ウェルプレートに加えて、アッセイにおいて最終開始濃度を 10 µM とした。

#### 【0341】

健康なドナーから得たヒト静脈全血を、湿度 95 % 空気 / 5 % CO<sub>2</sub> のインキュベーター内において 37 °C で 4 時間、1 ng/ml にて LPS (Invivogen, Cat # tlr1-eblps) を用いて前処理した。初回刺激を受けた血液を、化合物のプレートに加えて、37 °C で更に 4 時間インキュベートした。上清中の IL-1 $\beta$  を、製造者指示書に従って Alphascreen kit (Cat # AL220) を用いて測定した。化合物を、IL-1 $\beta$  産生に関する用量依存的増加を示した。EC<sub>50</sub> を、ベースラインとしての非処理血液以外は初回刺激された血液を用いて決定した。

30

#### 【0342】

IL-1 $\beta$  産生の測定 - マウス hTRF プロトコルの測定

C57BL / 6 マウスから得た不死化マウスのマクロファージを、ボン大学 (University of Bonn) / マサチューセッツ大学 (University of Massachusetts Worchester, MA) の Ericke Latz 氏より得た。細胞を、0.05 % トリプシンを用いて収集して、PBS で洗った。細胞を、25 µl / DMEM (Gibco, 11965) (2 % FBS を含有する) にて 30,000 細胞 / ウェルにて播種して、37 °C で 10 分間、5 % CO<sub>2</sub> でインキュベートした。LPS - EB (Invivogen, tlr-eblps) を、5 µl / ウェルで 200 ng/ml の終濃度に加えて、細胞を、37 °C で 5 % CO<sub>2</sub> にて 2 時間インキュベートした。

40

#### 【0343】

化合物 / DMSO の連続希釈物を、ECHO 550 アコースティック分注器 (Labcyte) を用いて、60 nl / ウェルにて低用量 384 ウェルプレート中の細胞に加えて、アッセイにおいて 50 µM の最終出発濃度として、37 °C で 5 % CO<sub>2</sub> にて更に 2 時間、化合物と共にインキュベートした。

#### 【0344】

2 時間のインキュベーション後、細胞プレートを、5 分間 1200 rpm で遠心分離にて回転させた。Felix (CyBio) を用いて、上清 (8 µl) を、384 ウェル (低用量の白色プロキシプレート) (Perkin Elmer, 6008230) に移した。ヒト IL

50

1 h T R F キットを使用して、上清を分析した(C I S B I O, 6 2 M I L I B P E H)。キットの指示書に従い、I L 1 標準曲線を作成した(キットの抗体を、1 : 2 0 ではなくむしろ 1 : 4 0 に希釈した)。結合した後に、抗体を、5  $\mu$  l / ウェルにてプレート全体に加えた。プレートを密封して、4 で終夜インキュベートした。このプレートを、h T R F レーザーを用いて、6 6 5 / 6 1 5 n m にて P e r k i n E l m e r E n V i s i o n 上で読み取った。次いで、データを、I L 1 の p g / m l に変換した。化合物は、I L - 1 産生の用量依存的増加を示した。

#### 【 0 3 4 5 】

インビトロのヒト T L R 7 および T L R 8 結合リポーターアッセイ

対数増殖期のヒト H E K - B l u e 細胞共発現 T L R 7 または T L R 8 遺伝子および N F -  $\kappa$  B / A P 1 - 誘導性 S E A P (分泌型胚性アルカリフォスファターゼ; I n v i v o g e n, S a n D i e g o, C A) レポーター遺伝子を、3 8 4 ウェルプレート (1 5, 0 0 0 細胞 / 2 0  $\mu$  l / ウェル) の各ウェルに加えて、3 7 、5 % C O <sub>2</sub> で 2 4 時間維持した。試験化合物または D M S O を、アコースティック液体分注器 (1 0 0 n l / ウェル) を用いて、次の日に各ウェルに分配して、次いで細胞を、3 7 で 5 % C O <sub>2</sub> 、1 8 時間インキュベートした。細胞の S E A P 産生を、新たに調整した Q u a n t i - B l u e 試薬 (製品指示書に従って製造した; I n v i v o g e n, S a n D i e g o, C A) を、H E K - B l u e T L R N f -  $\kappa$  B - S E A P 細胞反応物に加えた後に、E n v i s i o n プレート・リーダー機器を用いて 3 0 分間測定した。全ての E C <sub>5 0</sub> 値 (最大有効濃度の半分) を、占有データ分析ソフトウェアを用いて決定した。正規化された E C <sub>5 0</sub> 値 = 絶対値を、5 0  $\mu$  M の参照標準で処理した細胞由来の参照標準の R L U (相対発光量) を用いて 1 0 0 % Y 最大を設定することにより決定した。

#### 【 0 3 4 6 】

インビボ薬理学

化合物を、前臨床同系腫瘍モデル、例えば各々 M C 3 8 、C T 2 6 および 4 T 1 におけるインビボ効果を評価した。腫瘍系統を、同系の免疫応答性マウスに皮下移植した。化合物の腫瘍内 (I T) 投与経路について、アブスコパル腫瘍モデルを用いた。アブスコパルモデルにおいては、マウスを、右側および左側各々に 0. 1 m l 細胞 (1  $\times$  1 0 <sup>7</sup> 細胞 / m l) を、2 5 g ニードルを付けた 1 m l のツベルクリンシリンジを用いて皮下注射した。片側にある腫瘍がおおよそ 1 0 0 m m <sup>3</sup> である場合に、腫瘍形成した動物を分けて、無作為化した。化合物を、適切な用量または投薬回数で、単独で、またはチェックポイント阻害剤、例えば抗 P D - 1 および / または抗 C T L A 4 と組み合わせて、右側に I T 注射にて投与した。この組合せ試験のためには、チェックポイント阻害剤は、適切な用量または投薬回数で腹腔内 (I P) 投与された。効果は、注射された腫瘍およびアブスコパル腫瘍の各々の体積をモニターすることにより決定された。

#### 【 0 3 4 7 】

追加の試験を、アブスコパル腫瘍モデルで行い、P K / P D の関係を決定して、さらに腫瘍浸潤性リンパ球 (T I L) のプロファイルの評価した。その他の投与経路 (例えば、静脈内または筋肉内) を、様々な投薬療法と共に探索して、最適な効果を提供する投薬経路および投薬療法を決定する。

#### 【 0 3 4 8 】

上記した表 1 は、1 以上の上記方法を用いてアッセイした化合物の生物化学データを含む。

#### 【 0 3 4 9 】

本発明の多くの実施態様が記載されてきた。しかしながら、様々な変更は、本発明の精神および範囲から逸脱せずに行われ得ることが理解されよう。従って、その他の実施態様は、後記クレームの範囲内である。

10

20

30

40

50



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/5355 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/5355	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/541	
		A 6 1 K	31/496	

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/573,991

## (32)優先日 平成29年10月18日(2017.10.18)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 釜平 双美

## (74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

## (72)発明者 ゲイリー・グリック

アメリカ合衆国 4 8 1 0 3 ミシガン州アナーバー、スノウベリー・リッジ・ロード 1 6 6 3 番

## (72)発明者 ショミル・ゴシュ

アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ州ブルックライン、スウォール・アベニュー 1 3 4 番  
、ユニット 3

## (72)発明者 ウィリアム・アール・ラウシュ

アメリカ合衆国 3 3 4 6 9 フロリダ州テクエスタ、ビーチ・ロード 2 5 0 番、アパートメント 2 0  
7

## (72)発明者 エドワード・ジェイムズ・オルハバ

アメリカ合衆国 0 2 4 6 0 マサチューセッツ州ニュートン、スカーズデイル・ロード 1 1 番

## (72)発明者 ダニエル・オマリー

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、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 前田 憲彦

## (56)参考文献

特表平 0 6 - 5 0 4 7 8 9 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 1 2 3 7 0 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 3 0 5 7 9 ( J P , A )

特表 2 0 1 2 - 5 1 6 8 6 5 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 6 / 0 0 4 8 7 5 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 6 / 0 0 9 8 3 2 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 7 / 0 7 9 0 8 6 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 3 / 0 3 3 3 4 5 ( W O , A 1 )

Journal of Medicinal Chemistry , 2010年 , 53(11) , P.4450-4465

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )