

塩類又はエステル類の両方を含む事を意図する。本発明は、式(1)の医薬品として許容できる塩及びエステル型を含む。一つ以上の式(1)の光学異性体の結晶型が存在し得、及びそれらもまた本発明に含まれる。

【0132】

本発明の医薬品組成物は、所望により、カルバメート化合物に加えて、一つ以上の性機能障害の治療に有用なその他の治療薬剤を含み得る。例えば式1のカルバメート化合物は、その他の性機能障害治療薬と固定用量の併用に於いて、物理的に併用しそれらの投与を単純化し得る。

【0133】

医薬品組成物の形成方法は、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets「医薬品剤形：タブレット」、第2版、改定拡大版、1-3巻、Lieberman等著；Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications「医薬品剤形：非経口医薬」、1-2巻、Avis等著；及びPharmaceutical Dosage Forms: Disperse System「医薬品剤形：分散系」、1-2巻、Lieberman等著、Marcel Dekker, Inc出版の様な、多数の刊行物に於いて記載されており、この開示は、それらの全部及び全ての目的を参照としてここに取り込まれる。

【0134】

医薬品組成物は、一般的に滅菌、実質的に等張として形成され及び米国食品医薬品局の医薬品製造管理及び品質管理基準(GMP)規定の全面遵守のもとで形成される。

【0135】

用量レジメ

本発明は、カルバメート化合物を用いて哺乳類に於いて補助的抗うつ薬剤作用をもたらす方法を提供する。性機能障害を軽減し又は予防するのに必要なカルバメート化合物の量は治療及び医薬品有効量として定義される。投与レジメ及びこの用途のための有効量、即ち投与又は用量レジメは、疾病のステージ、患者の身体状況、年齢等を含む種々の因子に依存するであろう。患者への用量レジメの計算に於いて、投与方法もまた考慮される。

【0136】

当該技術分野に於ける通常の技術を持つ者は、過度に実験をする事なく、その技術及びこの開示を参照して、本発明の実施の為に特定の置換カルバメート化合物の治療有効量を決定する事ができるであろう(例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (1-3巻、1992年)；Lloyd, 1999年、The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding；及びPickar, 1999年、Dosage Calculations参照)。治療有効投与量はまた、臨床的見地から、治療的に有益な効果が活性薬剤の何れの毒性又は有害な副作用にも勝るところのものである。それぞれの特定の対象者のために、特定の用量レジメを、長期にわたり、個々の必要性及び化合物を投与しているか投与を管理している人の専門的判断に従って評価及び調整するべきであることを更に留意すべきである。

【0137】

治療目的に於いて、ここに開示した組成物又は化合物は、単回の急速送達で、長期間にわたる持続的な送達を経て、又は反復投与プロトコル(例えば、毎時間、毎日、又は毎週の反復投与プロトコル)により被験者へ投与され得る。本発明の医薬品配合物は、例えば、一日1回以上、週3回又は毎週、投与され得る。本発明のひとつの実施態様においては、本発明の医薬品配合物は、週に1回又は2回経口投与される。

【0138】

これに関連して、生物学的に活性な薬剤の治療有効量は、抗うつ作用をもたらす臨床上有意な結果を生じるであろう長期治療レジメの範囲内での反復投与を含み得る。これに関連した有効用量の決定は、典型的には、ヒト臨床試験でに移された動物モデルでの研究

に基づき、被験者の症状又は疾病の標的とする曝露症状の発生又は重篤度を有意に低下させる有効用量及び投与プロトコルを決定する事により導かれる。これに関して好適なモデルは、例えば、ネズミ、ラット、ブタ、ネコ、ヒト以外の霊長類、及びその他の当該技術分野で知られる許容できる動物モデルが挙げられる。あるいは、有効用量は、生体外モデル（例えば、免疫学的及び組織病理学的アッセイ）を用いて決定され得る。その様なモデルを用いた場合、典型的に、生物学的活性剤（類）の適切な濃度及び治療有効量を施す為の用量（例えば、鼻腔内に有効な、経皮内投与に有効な、静脈内投与に有効な、又は筋肉内投与に有効な望まれる反応を誘導する為の量）を決定する為には、通常の計算及び調整しか要求されない。

【0139】

本発明の例示的な実施態様に於いて、本化合物の単位用量剤形は標準投薬レジメの為に用意される。このように、組成物は、医師の指示に於いて、より少ない容量に容易に細分され得る。例えば、単位用量は、包装された粉末、バイアル又はアンプル及び好ましくはカプセル又はタブレットの剤形に作成され得る。

【0140】

化合物のこれらの単位用量剤形中に存在する活性化化合物は、患者の具体的な必要に従い、単回又は複数回の毎日の投与の為に、例えば、約10mgないし約1グラム以上の量で存在し得る。約1グラムの最小の日用量を用いて、治療レジメを開始することにより、カルバメート化合物の血中濃度が、より多くの又はより少ない容量が適切かどうかを決定する為に用いられ得る。

【0141】

本発明のカルバメート化合物の有効投与は、例えば、経口又は非経口用量で、約0.01mg/kg/投与ないし約150mg/kg/投与が投与され得る。好ましくは、投与は、約0.1mg/kg/投与ないし約25mg/kg/用量、より好ましくは約0.2ないし18mg/kg/投与であろう。従って、ここに記載された用量単位当り含まれる活性成分の治療有効量は、例えば平均体重70kgである被験者には、例えば、約1mg/日ないし7000mg/日であり得る。

【0142】

本発明の方法はまた、性機能障害の治療をもたらすため場合に使用するキットも提供する。一つ以上の本発明のカルバメート化合物を含む医薬品組成物は、治療的に有用な一つ以上のその他の化合物の可能な添加と共に、好適な担体中で配合した後、適切な容器に収納し得、補助的な抗うつ作用をもたらす為にラベルされ得る。さらに、抗うつ作用をもたらすために有用な一つ以上のその他の治療薬を含むその他の医薬品も、同様に容器に収納され得、表示された疾病の治療用としてラベルされ得る。その様なラベリングは、例えば、それぞれの医薬品の量、回数及び投与の方法に関する指示も含まれ得る。

【0143】

上記の発明は、理解を明確にする為に例示の目的で詳細に述べられたが、当業者にとり、特定の変化及び変更が開示の内容により理解される事は明白であり得、及び限定のない説明の目的で提供された添付の特許請求の範囲の範囲内に於いて必要以上の実験をする事なく実施され得る。以下の実施例は、本発明の特定の特徴を説明する為に提供されるものであり、限定を意味するものではない。

【実施例】

【0144】

実施例1

ラット及びマウスに於いては、試験化合物は抗うつ効果及びより高用量での自発運動に於ける刺激様効果を持つ。試験化合物の作用機構は明らかでないが、この薬理学的プロファイルは、central catecholaminergic pathway（セントラルカテコールアミン作動性経路）の活性化を含み得る。抗うつ効果に加え、central catecholaminergic（セントラルカテコールアミン作動性）の活性の増加は、実験動物や患者の性的挙動を増加させる事もまた知られている。（For

eman, MM及びHall, JL, "Effect of D2-dopaminergic receptor stimulation on the lordotic response of female rats." (「雌ラットのLordotic (前湾) 反応に於けるD2-ドーパミン作動性レセプター刺激」) *Psychopharmacology*, 91巻、96頁-100頁(1987年)、及び(Foreman, MM, "Disorder of sexual response: Pioneer ing new pharmaceutical and therapoutic opportunities." (「性反応障害: 先駆的な新薬及び治療の機会」) *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 4: 621-636 (1995)。

【0145】

性行動に於ける効果の初期の非臨床評価の為に、卵巣切除したエストロゲン処理ラットの前湾反応に於ける 試験化合物の効果を評価するために、以下の研究を行った。

【0146】

原料及び方法

動物: ロングエヴァンス (Long-Evans) 雌ズキンラット (100ないし125g) 雄スプラグドローリー (Sprague-Dawley) ラット (150ないし175g) を、チャールスリバーブリーディングラボラトリーズより入手した。

試薬: プロゲステロン (Cat. 番号P-0130; Lot 128H0456) 及びエストロン (Cat. 番号P-9750; Lot 28H0372) をシグマケミカルカンパニーより購入し、キネロラン (Cat. 番号Q-110; Lot PRF-694A) 及びブプロピオン (Cat. 番号B-102; Lot BS-11-10) をリサーチバイオケミカルインコーポレティッドより購入した。試験化合物 (Lot 番号D5-91B) はSKバイオファーマシューティカルセンター、ニュージャージー州、フェアフィールドに於いて合成した。エストロン及びプロゲステロンはプロピレングリコール (フィシャーサイエンティフィック P355-1; Lot 番号992032) に溶解した。試験化合物、キネロラン及びブプロピオンは滅菌生理食塩水 (0.9% NaCl、アボットラボラトリーズ、Lot 番号25-270-DK) に溶解した。

【0147】

卵巣摘出プロトコル: 雌ラット (108ないし120g) をケタミン (Ketaset 100mg/ml、フォードドッジラボラトリーズ、Lot 番号440339) 100mg/kg皮下注射、及びキシラジン (Rompun 20mg/ml、バイエルコーポレーション、Lot 番号26050E) 7mg/kg皮下注射、で麻酔した。腹面上の正中切開 (1cm) を生殖器から約0.5-1cmのところから始めた。第二の切開 (1cm) は、筋膜を連結する白線を通して、腹筋まで行った。子宮体は恥骨の近辺に位置し、そして腹部切開部から引き出した。卵巣及び子宮角を腹壁から引き出した。それぞれの子宮角を二分割して除去した子宮体付近で結さつた。腹壁を2回の縫合で閉じ、また皮膚切開部分を傷用クリップか又は縫合により閉じた。ラットを、麻酔から覚めるまで保温した。OVX=卵巣切除した。

【0148】

促進照明サイクル (10:14): 照明は午前1時から午前11時まで点灯した。暗期の間、部屋は挙動を観測するのに必要な赤色ライトからの照明を除き暗く保持した。

【0149】

挙動観測領域 (アリーナ): 側壁 (45x60cm) 及び孔 (15x15cm) を有する天井 (60x60cm) を、透明ルーサイトプラスチックで組み立て、接着剤で張り合わせた。底面はステンレススチール製の格子からなり床敷きを置いた。この領域及び底面は、試験期間中洗浄した。

【0150】

雄の性挙動のプロトコル: 照明サイクルの暗期の少なくとも2ないし3時間、雄ラットを挙動領域内に置き、試験前15分間順応させた。試験動物の試験に先立ち、雄ラットを、48時間前にエストロン0.25mg皮下注射で及び6時間前にプロゲステロン1mg

皮下注射処理した性的受容性のあるOVXラットに曝露した。活発な交尾が起こった時、前記受容性のある雄ラットを除いた。試験雄ラット（試験前48時間にエストロン0.25mgのみで処理したOVX）を、活性化された雄のいる活動領域に加えた。15分間のlordosis反応を記録した（lordosisは、性器を曝す為の下向きの前湾姿勢と定義される）。

【0151】

この第一試験の間、L/Mが4/15以下の雌ラットのみを試験薬物で処理し、90分後、前と同様に、15分間該ラットを再試験した。この除外基準は、ラットが過度にエストロンに受容性になる事に起因する相違を低くする為に用いられる。変化の指針は、試験2及び試験1の間のL/Mの変化である。処理群の統計学上の比較は、ANOVAを用い、次いで設計された多重処理群の為にダネット（Dunnett）試験、及びシングルコントロール及び設計された処理群の為にスチューデント（Student's）試験を行い、最小の有意水準を $p < 0.05$ とした。

【0152】

結果

試験化合物は10、30及び100mg/kg皮下注射の用量での雌ラットの前湾挙動の用量依存性の上昇を生じた（表1）（図1も参照）。

（1）30及び100mg/kgに於ける試験化合物は、媒体処理に比べて有意に大きな前湾反応を生じた。参考までに、これらの動物の何体かは、その後にキネロラン（25 μ g/kg皮下注射）又はブプロピオン（30mg/kg皮下注射）のどちらかで処理した。キネロラン及びブプロピオンのどちらも媒体処理のものと比べlordotic反応の有意な上昇を生じた。

【0153】

【表1】

表1. 前湾 反応に於けるテスト化合物（TC）の効果

治療	ラット数	前湾反応に於ける変化
媒体（生理食塩水）	22	0.201+/-0.042
TC 10mg/kg皮下注射	23	0.338+/-0.049
TC 10A 30mg/kg皮下注射	25	0.476+/-0.049*
TC 10A 100mg/kg皮下注射	24	0.559+/-0.059*

*=ANOVA、ダネット検定による媒体対照よりも有意な差があった。

【0154】

【表2】

表2. 前湾 反応に於けるキネロランの効果

治療	ラット数	前湾反応に於ける変化
媒体（生理食塩水）	9	0.174+/-0.062
キネロラン 25 μ g/kg皮下注射	9	0.593+/-0.056*

*=スチューデント検定による媒体対照よりも有意な差があった。

【0155】

【表3】

表3. 前湾反応に於けるブプロピオンの効果

治療	ラット数	前湾反応に於ける変化
媒体 (生理食塩水)	9	0.174+/-0.066
ブプロピオン 30 μ g/kg 皮下注射	9	0.478+/-0.073*

*=スチューデント検定による媒体対照よりも有意な差があった。

【0156】

考察

試験化合物の一つの可能な臨床的適用はうつ病の治療である (Foreman MM: ("Disorders of Sexual Response: Pioneering new pharmaceutical and therapeutic opportunities." 「性反応の障害: 新規医薬品及び治療機会」)、Exp. Opin. Invest. Drugs 4巻、621頁-636頁、1995年参照)

【0157】

多くの抗うつ薬が性反応を抑圧する事が知られているので、先行する研究はこのあり得る副作用の評価として役立つ。現在の研究では、実験化合物の処理は、マウンティング行動のための前湾反応の用量依存的な増加を生じさせた。これらの効果の度合いは、患者の性反応を増加させる事が知られているキネロラン及びブプロピオンと類似のものであった。(Foreman MM: "Disorders of sexual response: Pioneering new pharmaceutical and therapeutic opportunities." («性反応の障害: 新規医薬品及び治療機会」)、Exp. Opin. Invest. Drugs 4巻621頁-636頁、1995年参照)

【0158】

これらの研究は、試験化合物は性反応を抑圧しないが、性反応を増加させ得るという予備的証拠を提供する。観測された反応は、臨床試験に於ける性反応を増加させる2種の化合物と類似であるので、試験化合物は性障害の治療に用いられ得る。

【0159】

概要

- ・試験化合物は、卵巣切除したエストロゲン処理ラットの30及び100mg/kg 皮下注射、での前湾反応に於いて、統計的有意差のある用量依存的な増加を生じた。
- ・試験化合物の効果(効能)の度合いは、患者の性反応を増加させると報告されているキネロラン及びブプロピオンで観測されたものと同様であった。
- ・これらの研究結果は、試験化合物は性反応を抑圧せず、試験化合物は性障害の治療に有用であるという予備的証拠を提供する。

【0160】

引用された文献

ここに示す全ての引用された文献は、その全てを参照によって、及び同様の範囲の目的の為に、個々の文献又は特許又は特許出願が、全ての目的の為にその全てに於いて参照として取り込まれる事と、具体的に、及び個々に示されたのと同程度に、ここに取り込まれる。

【0161】

本明細書中の文献の考察は、単に、それらの著者による主張を要約するために意図されたにすぎず、いかなる文献も先行技術を構成するとの承認するものではない。出願人は、引用文献の正確性及び適切性に異議を申し立てる資格を留保する。

【0162】

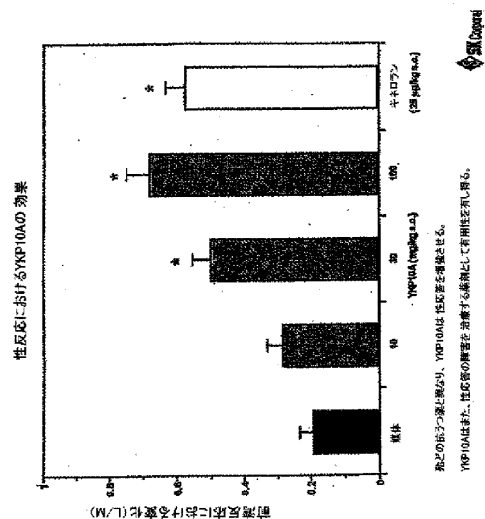
本発明は、本発明の個々の局面を一つの説明として意図された明細書に記載の特定の実施態様に限定されるべきではない。本発明の多くの変更及び変形は、業者に明白であろうように本発明の精神と範囲から逸脱する事なくなされ得る。ここに列挙されたものに加えて、本発明の範囲内の機能的に同等の方法及び装置は先行文献及び添付の図面から当業者に明白であろう。その様な変更及び変形は、添付された特許請求の範囲の中に含まれる事を意図とする。本発明は、添付された特許請求の範囲の用語によって、その様な特許請求の範囲が権利を与えられる同等物の完全な範囲とともに、のみ限定されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0163】

【図1】図1は、雌ラットの前湾反応に於ける様々な用量の試験化合物の効果を、媒体及び活性対照のキネロランと比較した図である。

【図1】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/023068A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P15/10 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/24577 A (YUKONG LTD [KR]) 15 August 1996 (1996-08-15) cited in the application claim 1 page 3, paragraph 1	1-33
A	EP 0 633 023 A2 (LILLY CO ELI [US]) 11 January 1995 (1995-01-11) page 11, lines 10-24 page 10; table IV	1-33
P,X	WO 2006/050037 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; SPORN JONATHAN [US]) 11 May 2006 (2006-05-11) paragraph [0013] claim 1	1-33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 2006

Date of mailing of the international search report

20/10/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Strack, Eberhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/023068**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/023068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9624577 A	15-08-1996	CA 2212326 A1	15-08-1996
		CN 1173863 A	18-02-1998
		DE 69615668 D1	08-11-2001
		DE 69615668 T2	11-07-2002
		DK 815074 T3	28-01-2002
		EP 0815074 A1	07-01-1998
		ES 2165485 T3	16-03-2002
		JP 11501617 T	09-02-1999
		KR 173862 B1	01-04-1999
		PT 815074 T	28-03-2002
		US 5705640 A	06-01-1998
EP 0633023 A2	11-01-1995	AU 677317 B2	17-04-1997
		AU 6460794 A	15-12-1994
		CA 2125088 A1	11-12-1994
		CN 1342457 A	03-04-2002
		CN 1100634 A	29-03-1995
		CZ 9401354 A3	15-12-1994
		CZ 285829 B6	17-11-1999
		HK 1043322 A1	03-06-2005
		HU 71464 A2	28-11-1995
		IL 109872 A	06-12-2000
		JP 7048254 A	21-02-1995
		NO 942143 A	12-12-1994
		NO 991551 A	12-12-1994
		NO 993461 A	12-12-1994
		NO 20015806 A	12-12-1994
		NZ 260667 A	26-05-1997
		NZ 314570 A	24-11-2000
		RU 2154476 C2	20-08-2000
		US 5703112 A	30-12-1997
		ZA 9403862 A	04-12-1995
WO 2006050037 A	11-05-2006	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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

(71)出願人 308035807
ステックラー トーマス
ベルギー国、ビー-2400 モル/ミリゲン、ストーク 112

(71)出願人 308035829
チョイ ヨン
アメリカ合衆国、07058 ニュージャージー州、パイン ブルーク、ウィンドソー ドライブ 101

(71)出願人 308035830
リー ジェームス エス.
アメリカ合衆国、007045 ニュージャージー州、モントビレ、アニスリー コート 15

(74)代理人 100068618
弁理士 萢 経夫

(74)代理人 100104145
弁理士 宮崎 嘉夫

(74)代理人 100093193
弁理士 中村 壽夫

(74)代理人 100104385
弁理士 加藤 勉

(74)代理人 100109690
弁理士 小野塚 薫

(74)代理人 100131266
弁理士 ▲高▼ 昌宏

(72)発明者 バルンボ ジョセフ
アメリカ合衆国、19087 ペンシルベニア州、セント デービッツ、ブルークサイド アベニュー 616

(72)発明者 スポーン ジョナサン
アメリカ合衆国、08540 ニュージャージー州、プリンスストン、マーサー ストリート 103

(72)発明者 ステックラー トーマス
ベルギー国、ビー-2400 モル/ミリゲン、ストーク 112

(72)発明者 チョイ ヨン
アメリカ合衆国、07058 ニュージャージー州、パイン ブルーク、ウィンドソー ドライブ 101

(72)発明者 リー ジェームス エス.
アメリカ合衆国、007045 ニュージャージー州、モントビレ、アニスリー コート 15

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 HA23 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZC54

【要約の続き】

又は3のとき、Rは同じでも異なっても良い；R₁及びR₂は互いに同じでも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1ないし8の低級アルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数3ないし7のシクロア

ルキル基からなる群より選ばれ； R_1 及び R_2 は、一緒になって、水素原子、アルキル基及びアリール基からなる群から選択された一つで置換された 5 ないし 7 員環の複素環を形成してもよく；ここで、環状化合物は 1 ないし 2 個の窒素原子及び 0 ないし 1 個の酸素原子を含んでいてもよく；ここで、前記窒素原子は互いに又は前記酸素原子と直接結合しない。

【選択図】図 1



Espacenet

Bibliographic data: JP2016532679 (A) — 2016-10-20

Treatment for Obesity

Inventor(s): カイララー, モイス エー. , ; ブリーム, ガリー, ; パッツ, ステフェン イー.

Applicant(s): ジャズ ファーマスティカルズ インターナショナル スリー リミテッド
JAZZ PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL III LIMITED, ; エスケー バイオファーマスティカルズ
カンパニー リミテッド

Classification: - international: **A61K31/27; A61P3/04**
- cooperative: **A61K31/27 (EP, US); A61K9/0053 (US); A61K9/48 (US); A61P3/04 (EP)**

Application number: JP20160527122 20140718 [Global Dossier](#)

Priority number(s): [US201361847593P 20130718](#) ; [WO2014US47186 20140718](#)

Also published as: [CA2917702 \(A1\)](#) [CN105873576 \(A\)](#) [CN105873576 \(B\)](#)
[CN110638804 \(A\)](#) [DK3021838 \(T3\)](#) [more](#)

Abstract not available for JP2016532679 (A)
Abstract of corresponding document: US2015025136 (A1)

The present invention relates to a method for treating or preventing obesity in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of certain carbamate compounds. The invention further relates to methods for reducing body weight and/or reducing food intake in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of certain carbamate compounds.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-532679**(P2016-532679A)**

(43) 公表日 平成28年10月20日 (2016. 10. 20)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/27	(2006. 01)	A 6 1 K	31/27	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/04	(2006. 01)	A 6 1 P	3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2016-527122 (P2016-527122) (86) (22) 出願日 平成26年7月18日 (2014. 7. 18) (85) 翻訳文提出日 平成28年3月14日 (2016. 3. 14) (86) 国際出願番号 PCT/US2014/047186 (87) 国際公開番号 W02015/010014 (87) 国際公開日 平成27年1月22日 (2015. 1. 22) (31) 優先権主張番号 61/847, 593 (32) 優先日 平成25年7月18日 (2013. 7. 18) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 516011165 ジャズ ファーマスティカルズ インター ナショナル スリー リミテッド J A Z Z P H A R M A C E U T I C A L S I N T E R N A T I O N A L I I I L I M I T E D 英国領バミューダ、エッチエム11、ハミ ルトン、2 チャーチ ストリート、クラ レンドン ハウス (71) 出願人 511206696 エスケー バイオファーマスティカルズ カンパニー リミテッド 大韓民国13494キョンギド、ソンナム シ、ブンダング、パンギョヨクロ221番 最終頁に続く
---	--

(54) 【発明の名称】 肥満の治療

(57) 【要約】

【課題】 肥満の治療を提供する

【解決手段】 本発明は、特定のカルバメート化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における肥満を治療又は予防するための方法に関する。本発明は更に、特定のカーバメート化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における体重を減少する及び／又は食物摂取を減少するための方法に関する。

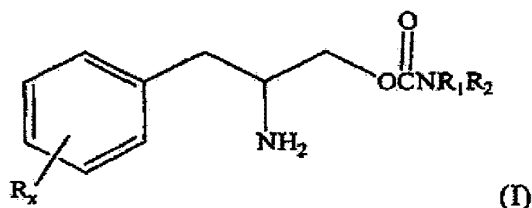
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) :

【化 1】



10

(式中、Rは炭素原子数1ないし8のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数1ないし3のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

xは0ないし3の整数であり、xが2または3である場合、Rは同一または相違することができ；

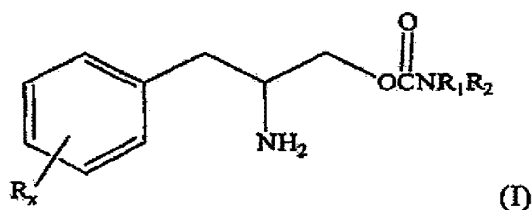
R₁及びR₂は、水素原子、炭素原子数1ないし8のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；またはR₁及びR₂は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された5ないし7員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は1ないし2個の窒素原子及び0ないし1個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。)で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有效量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における肥満を治療する方法であって、前記対象は体重が減少し、それにより肥満を治療する方法。

20

【請求項 2】

化学式 (I) :

【化 2】



30

(式中、Rは炭素原子数1ないし8のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数1ないし3のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

xは0ないし3の整数であり、xが2または3である場合、Rは同一または相違することができ；

R₁及びR₂は、水素原子、炭素原子数1ないし8のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；またはR₁及びR₂は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された5ないし7員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は1ないし2個の窒素原子及び0ないし1個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。)で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有效量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における体重または体重増加を減少する方法であって、前記対象は体

40

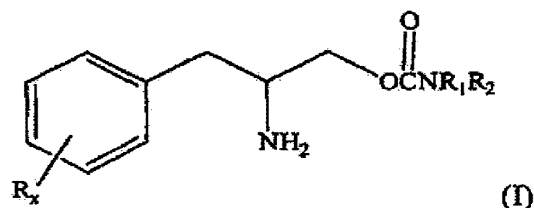
50

重が減少する方法。

【請求項 3】

化学式 (I) :

【化 3】



10

(式中、R は炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数 1 ないし 3 のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

x は 0 ないし 3 の整数であり、x が 2 または 3 である場合、R は同一または相違することができ；

R₁ 及び R₂ は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数 3 ないし 7 のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；または R₁ 及び R₂ は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された 5 ないし 7 員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は 1 ないし 2 個の窒素原子及び 0 ないし 1 個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。) で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における食物摂取を減少する方法であって、前記対象は食物摂取が減少する方法。

20

【請求項 4】

x = 0 である、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 R₁ 及び R₂ は水素原子であり、x = 0 である、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記化学式 (I) で表される化合物は、他の鏡像体 (enantiomer) が実質的に存在しないか又は化学式 (I) で表される一つの鏡像体が優勢 (predominates) である鏡像体の混合物である、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記化学式 (I) で表される鏡像体は、約 90 % 以上の程度まで優勢である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

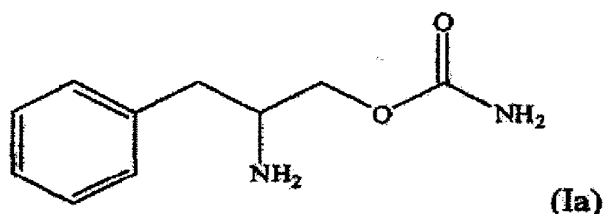
前記化学式 (I) で表される鏡像体は、約 98 % 以上の程度まで優勢である、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記化学式 (I) で表される鏡像体は、化学式 (1a) で表される鏡像体またはその薬学的に許容される塩またはエステルである、請求項 6 に記載の方法。

【化 4】



【請求項 10】

10

前記化学式 (I a) で表される鏡像体は (R) または (D) 鏡像体である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化学式 (I a) で表される鏡像体は (S) または (L) 鏡像体である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化学式 (I a) で表される鏡像体は、約 90 % 以上の程度まで優勢である、請求項 9 ないし 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

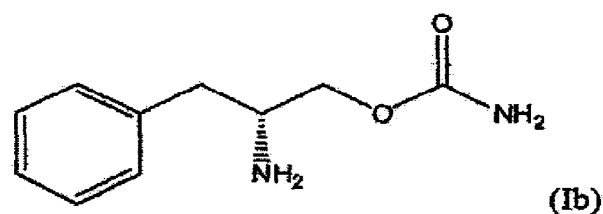
前記化学式 (I a) で表される鏡像体は、約 98 % 以上の程度まで優勢である、請求項 9 ないし 11 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 14】

他の鏡像体を実質的に存在しない前記化学式 (I) で表される鏡像体は、化学式 (I b) で表される化合物または化学式 (I b) で表される化合物が優勢な鏡像体の混合物、またはその薬学的に許容される塩またはエステルである、請求項 6 に記載の方法。

【化 5】



30

【請求項 15】

前記化学式 (I b) で表される化合物は、約 90 % 以上の程度まで優勢である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記化学式 (I b) で表される化合物は、約 98 % 以上の程度まで優勢である、請求項 14 に記載の方法。

40

【請求項 17】

前記化学式 (I) で表される化合物の有効量は、約 0.01 mg / kg / 用量 (dose) ないし約 150 mg / kg / 用量である、請求項 1 ないし 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記化学式 (I) で表される化合物の有効量は、約 1 mg / kg / 日ないし約 7000 mg / kg / 日である、請求項 1 ないし 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記化学式 (I) で表される化合物は、経口で投与される、請求項 1 ないし 18 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 20】

前記化学式 (I) で表される化合物は、カプセルまたは錠剤の形態で投与される、請求項 1 ないし 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記化学式 (I) で表される化合物は、いかなる賦形剤 (excipients) も伴わず、約 10 mg ないし約 1000 mg の用量 (dose) でカプセルの形態で投与される、請求項 1 ないし 20 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

優先権の供述

本出願は、2013 年 7 月 18 日に出願された米国の仮出願第 61/847,593 号の利益を主張し、その全ての内容は参照としてここに組み込まれる。

【0002】

技術分野

本発明は、特定のカーバメート化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において肥満を治療又は予防するための方法に関する。本発明は更に、特定のカーバメート化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において体重を減少する及び／または食物摂取を減少するための方法に関する。

【背景技術】

20

【0003】

肥満は、全世界的な健康問題であり、伝染病規模に及んでいる。2008 年現在、WHO (World Health Organization) は少なくとも 5 億人の成人が肥満であると推定した。米国は、世界先進国の中で最も高い肥満率を有する。2010 年には米国成人の 35.7% が肥満であると報告された。過体重及び肥満は世界における死亡危険因子の第 5 位である。

【0004】

肥満は遺伝、食事、運動及び複雑な生命活動 (biology) の影響を受ける複合的な疾病である。胃の大きさを減少するための肥満手術 (胃バイパス手術: gastric bypass surgery) は、病的に肥満である人に体重減少をもたらす唯一効果的な治療である。肥満治療のための薬は 3 グループに分けられることができる: 食物摂取を減少させるか又は食欲を抑制するグループ; 脂肪の代謝を変えるか又は脂肪の吸収を妨げるグループ; 及び熱産生 (thermogenesis) を増加させるグループである。現在、2 種類の薬だけが肥満の長期治療用として FDA の承認を受けている: 脂肪吸収遮断剤のオルリスタット (orlistat) (XENICAL (登録商標)、ALLI (登録商標)) 及び食欲抑制剤のシブトラミン (sibutramine) (MERIDIA (登録商標)) である。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

40

従来の薬は、深刻な副作用を誘発し、わずかな (modest) 体重減少の結果をもたらすに過ぎない。したがって、新しい肥満治療の発見が至急求められている。

【課題を解決するための手段】

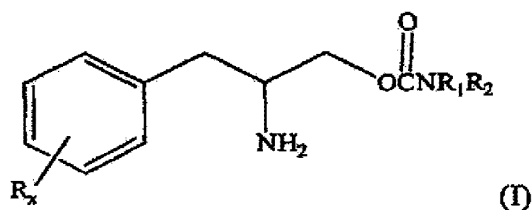
【0006】

本発明は、肥満を治療または予防するための及び人々が体重及び／又は食物摂取を減少するのを手助けするために効果的且つ便利な方法を提供する。

【0007】

よって、1 つの観点において、本発明は、化学式 (I) :

【化 1】



(式中、Rは炭素原子数1ないし8のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数1ないし3のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

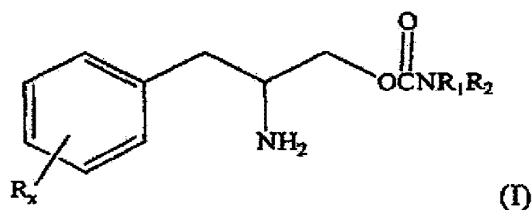
xは0ないし3の整数であり、xが2または3である場合、Rは同一または相違することができ；

R₁及びR₂は、水素原子、炭素原子数1ないし8のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；またはR₁及びR₂は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された5ないし7員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は1ないし2個の窒素原子及び0ないし1個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。)で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における肥満を治療する方法であって、前記対象は体重が減少し、それにより肥満を治療する方法に関する。

【0008】

別の観点において、本発明は、化学式(I)：

【化 2】



(式中、Rは炭素原子数1ないし8のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数1ないし3のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

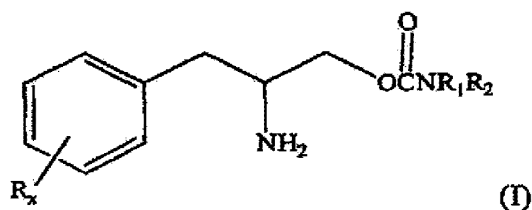
xは0ないし3の整数であり、xが2または3である場合、Rは同一または相違することができ；

R₁及びR₂は、水素原子、炭素原子数1ないし8のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；またはR₁及びR₂は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された5ないし7員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は1ないし2個の窒素原子及び0ないし1個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。)で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における体重を減少する方法であって、前記対象は体重が減少する方法に関する。

【0009】

別の観点において、本発明は、化学式(I)：

【化 3】



(式中、Rは炭素原子数1ないし8のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数1ないし3のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

xは0ないし3の整数であり、xが2または3である場合、Rは同一または相違することができ；

R₁及びR₂は、水素原子、炭素原子数1ないし8のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；またはR₁及びR₂は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された5ないし7員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は1ないし2個の窒素原子及び0ないし1個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。)で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における食物摂取を減少する方法であって、前記対象は食物摂取が減少する方法に関する。

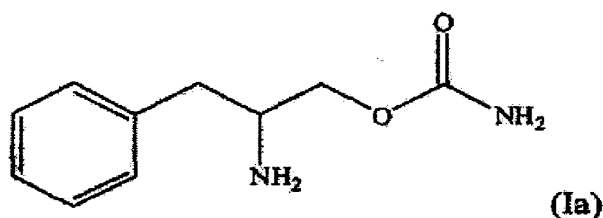
【0010】

本発明の幾つかの態様において、本方法は、他の鏡像体を実質的に存在しない化学式Iで表される鏡像体または化学式Iで表される一つの鏡像体が優勢である鏡像体混合物の治療的有効量を対象に投与する段階を含む。

【0011】

幾つかの態様において、化学式Iで表される化合物は、化学式Ia：

【化 4】

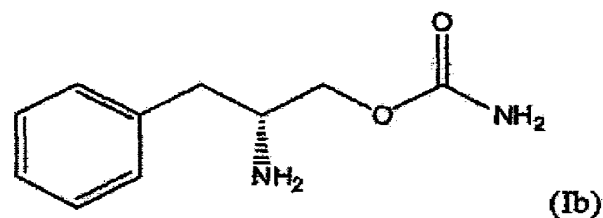


で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルである：

【0012】

幾つかの態様において、化学式Iで表される化合物は、化学式Ib：

【化 5】



で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルである。この化合物は、(R) - (ベータ-アミノ-ベンゼンプロピル) カーバメートまたはO-カルバモイル - (D) - フェニルアラニノールと称され、或いはADX-N05、SKL-N05、SK-N05、YKP10A、及びR228060と言及されることができる。

【0013】

本発明の態様は、それを必要とする対象における肥満を治療するための化学式Iで表される化合物の使用を含む。本発明の他の態様は、それを必要とする対象における体重及び／または食物摂取を減少するための化学式Iで表される化合物の使用を含む。

【0014】

本発明の態様は、肥満治療用医薬の製造のための化学式Iで表される化合物の使用を含む。本発明の他の態様は、それを必要とする対象における体重及び／または食物摂取を減少するための化学式Iで表される化合物の使用を含む。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の態様の詳細な記載

本発明は、本発明の態様を示す、添付の図面及び実施例を参照して以降に記載される。しかし、本発明は、多様な他の形態で具現されることができ、ここに開示された態様に限定するものと解釈されるべきでない。むしろ、このような態様が提供されることによって、この開示は詳細且つ完全になり、そして、本発明の範囲を当業者に十分に伝達するだろう。

【0016】

特段の規定がない限り、ここで用いられるすべての技術的及び科学的用語は本発明が属する当該技術分野の当業者に一般的に理解される意味と同一の意味を有する。本発明の詳細な説明で用いられる用語は、特定の態様を記述するためだけの目的に用いられたものであり、本発明を制限するために意図されたものではない。

【0017】

特段の文脈指示がない限り、本明細書に開示された本発明の多様な特徴はいかなる組み合わせによっても用いられることができるということが特に意図される。さらに、本発明のいくつかの態様において、本発明は、本明細書に羅列されたいかなる特徴または特徴の組み合わせも除外されたり、省略されることができると考えられる。説明のために、明細書に構成成分A、B及びCが含まれた組成物が記載されている場合、A、B、またはCのいずれかまたはその組み合わせが単独で、またはいずれかの組み合わせで省略または排除されることができる。

【0018】

定義

本明細書で用いられる冠詞(a、anまたはthe)は、一つまたはそれ以上を意味する。例えば、「a cell」とは、単一の細胞または複数の細胞を意味することができる。

【0019】

また、本発明で用いられる「及び／または」は、羅列された項目と関連し、一つまたはそれ以上のいかなる組み合わせ、及びすべての可能な組み合わせを含むことを示すだけでなく、択一的に(「or」)解釈される場合は組み合わせが除外されると解釈されることもできる。

【0020】

用語「約」とは、本明細書に記載された投与量(例えば、化合物の量)などのように測定可能な数値で言及される場合、特定の量の±20%、±10%、±5%、±1%、±0.5%、または±0.1%の変動を含むことを意味する。

【0021】

本明細書で用いられる用語である「含む(comprise、comprises、comprising)」は、言及された特徴、整数、段階、作用(operation)

、要素 (element)、及び／または構成 (components) の存在を特定するが、一つまたはそれ以上の特徴、整数、段階、作用、要素、構成、及び／またはこのグループの存在または追加を不可能にするものではない。

【0022】

本明細書で用いられる移行句である「必須的に～からなる (consisting essentially of)」は、請求項の範囲が請求項に言及された特定の材料または段階、「及び基本的且つ新しい特徴に実質的に影響を及ぼさないもの」を含むように解釈されなければならないことを意味する。In re Herz, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q. 461, 463 (CCPA 1976) (emphasis in the original) 参照；また、MPEP § 2111.03 参照。したがって、上記用語「必須的に～からなる」が本発明の請求項及び詳細な説明で用いられる場合、「含む」と同等に解釈されることを意図しない。

10

【0023】

本明細書で用いられる用語である「増加 (increase, increases, increased, increasing)」及びこれと類似した用語は、少なくとも約 25 %、50 %、75 %、100 %、150 %、200 %、300 %、400 %、500 %、またはそれ以上の増加を示す。

【0024】

本明細書で用いられる用語である「減少 (reduce, reduces, reduced, reduction)」及びこれと類似した用語は、少なくとも約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、35 %、50 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、97 %、またはそれ以上の減少を示す。特定の態様において、上記減少は、活性または量が発見されないか、本質的に発見されない（即ち、例えば、約 10 % または 5 % 未満のわずかな量）という結果をもたらす。

20

【0025】

本明細書において、「有効量 (effective amount)」は、治療的及び／または有利な効果であることができる所望の効果を発生させるために十分な本発明の化合物、組成物及び／または製剤 (formulation) の量を示す。上記有効量は、年齢、対象の一般症状、治療される症状の重症度、投与された特定の製剤、治療期間、同時に行われるいかなる治療の特性、用いられた薬学的に許容される担体などの因子によって当該技術分野における当業者の知識及び経験範囲内で異なることができる。「有効量」は、いかなる個別の場合においても、関連教科書及び文献、及び／または一般的な実験を参考にして当該技術分野の当業者が適切に決定することができる。

30

【0026】

用語「治療 (treat, treating, treatment of、及びこの文法的な変形)」とは、対象において症状の重症度が低減、少なくとも部分的に向上したり、改善したりすること、及び／または少なくとも一つの臨床的症候 (symptom) の軽減、緩和、減少が達成されること、及び／または疾病または障害の進行が遅延されることを意味する。肥満に関して、上記用語は、例えば、肥満指数 (BMI) の減少、体重の減少及び／または体脂肪の減少を意味する。一部の実施形態において、治療は体重を少なくとも約 5 %、例えば、約 10 %、15 % または 20 % 減少させることができる。

40

【0027】

本明細書で用いられる「治療的に有効な (treatment effect)」量、即ち、治療的有效量とは、対象を治療（本発明で定義されているような）するのに十分な量を意味する。当該技術分野における当業者は、いくつか (some) の有益な効果が対象に提供されれば、治療の効果が完璧である必要はなく、または治癒力がある (curative) 必要もないことを理解する。

【0028】

用語「予防 (prevent, preventing, prevention、及びこの文法的な変形)」とは、対象において疾病、障害及び／または臨床的症候の始まりを予

50

防及び／または遅延させたり、及び／または本発明の方法がない際に発生する可能性がある場合に比べて疾病、障害及び／または臨床的症候の始まりにおける重症度を低減させることを意味する。上記予防は、例えば、疾病、障害及び／または臨床的症候がまったくない完全なものであってよい。また、本発明は、対象において疾病、障害及び／または臨床的症候の発生、及び／または本発明の方法がない際に発生する可能性がある場合に比べて疾病、障害及び／または臨床的症候の始まりにおける重症度が部分的なものであってもよい。肥満に関して、上記用語は、例えば、もし治療が肥満の症状が始まる前に施されると、肥満の発生を予防することを意味する。いくつかの実施形態において、予防は、本発明の化合物の投与がない状態における体重増加量と比較する際、増加した体重が減少することを意味する。

10

【0029】

本明細書で用いられる「予防的に有効な」量とは、本発明の方法がない状態と比較する際、対象において疾病、障害及び／または臨床的症候の始まりを予防及び／または遅延させたり、及び／または対象において疾病、障害及び／または臨床的症候の始まりの重症度を低減及び／または遅延させたりするのに十分な量を意味する。当該技術分野の当業者は、いくつか（some）の有益な効果が対象に提供されれば、予防の水準が完璧である必要がないことを理解する。

【0030】

本明細書において、「対象（subject）」は、肥満であったり、または肥満が疑われたり、または体重、体重増加の減少、及び／または食物摂取の減少が必要ないかなる動物をも含む。このような対象は、一般的に、哺乳類対象（例えば、ラット、マウス、グニーピッグ、ウサギ、霊長類などの実験動物）、農場または商業的動物（例えば、牛、馬、ヤギ、ロバ、羊など）、または家畜（例えば、猫、犬、フェレットなど）である。特定の実施形態において、上記対象は霊長類対象、非ヒト霊長類対象（例えば、チンパンジー、ヒヒ、猿、ゴリラなど）または人間である。対象は、あらゆる年齢のメス及び／またはオスを含み、新生児、青少年、成人、及び老人対象を含む。

20

【0031】

本発明の方法において、「必要とする対象（subject in need）」は、過体重または肥満を有すると知られている対象、過体重または肥満を有すると疑われる対象、または過体重または肥満の進行が増加するおそれがある対象であることができる。

30

【0032】

本明細書で用いられた「肥満指数（body mass index、BMI）」とは、体重（Kg）を身長（m）の2乗で割った割合を意味する。

【0033】

本明細書で用いられた「過体重（overweight）」とは、成人においてBMIが25～30である場合を意味する。20歳以下の人の場合、「過体重」は同一年齢比でBMIが85番目～95番目の百分位数（percentile）である場合と定義される。

【0034】

本明細書で用いられる用語である「肥満（obesity）」とは、成人においてBMIが30～40である場合を意味する。20歳以下の人の場合、「肥満」は同一年齢比でBMIが95番目の百分位数（percentile）を超える場合と定義される。本明細書で用いられた通り、上記用語は肥満及び病的（morbid）肥満をともに含むことができる。

40

【0035】

本明細書で用いられた「病的（morbid）な肥満」とは、成人においてBMIが40を超える場合を意味する。

【0036】

本明細書で用いられた「体重（body weight）」とは、対象の身体の重さを意味する。

50

【0037】

本明細書で用いられる用語である「体重増加 (body weight gain)」とは、対象の身体の重さが時間に伴って増加することを意味する。

【0038】

本明細書で用いられる用語である「食物摂取 (food intake)」とは、食物、飲料、静脈内投与、または経腸栄養を含み、これに制限されないいかなる形態のカロリーを摂取することを意味する。

【0039】

用語「薬学的に許容される塩またはエステル」とは、本発明で用いられる化合物の非毒性の塩またはエステルを意味する。一般的に、遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させるか、または遊離塩基を適切な有機または無機酸と反応させて製造される。このような塩の例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート (glycolylarsanilate)、ヘキシルレスオルシネート (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、メチル硫酸塩、ムケート、ナブシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、カリウム、サリチル酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド、及び吉草酸塩を含むが、これに制限されるものではない。

【0040】

本明細書に用いられた化合物、治療剤または公知の薬物と本発明の化合物の「併用投与 (concomitant administration)」または「組み合わせ投与 (combination administration)」とは、公知の医薬または薬物と、これに追加で本発明の化合物のうち一つ以上を、上記公知の薬物と上記本発明の化合物のすべてが治療効果を有することができる時間内で投与することを意味する。いくつかの場合において、この治療効果は相乗的である。このような併用投与は、本発明の化合物の投与に関連して、公知の薬物の同時、事前または後続的な投与であることができる。当該技術分野の当業者は、特定の薬物と本発明の化合物の投与のために適切な時期、順序、及び投与量を容易に決定することができる。

【0041】

さらに、いくつかの態様において、本発明の化合物は、単独で、またはそれそれとの組み合わせで、または上述の他の治療剤のうち少なくとも一つの組み合わせとともに、またはこれらの塩またはエステルの形態で、治療を必要とする患者または対象に対して、肥満治療を提供することを目的とする医薬の製造に用いられる。

【0042】

本発明は、化学式 I で表されるフェニルアルキルアミノカーバメートが新規で且つ独特な薬理学的特性を有することを発見したことにある程度に基づく。正確な作用メカニズムが完璧に理解されたわけではないが、上記化学式 I で表される化合物はドーパミンのレベルを増加することによりある程度機能していると考えられる。神経伝達物質であるドーパミンは食物の報酬値 (reward value) を媒介し、肥満個体は減少したドーパミン受容体 D2 の有用性を有することが示された。ドーパミンは動機付け及び報酬回路 (reward circuit) を調節し、そのため、肥満個体においてドーパミンの欠如はこのような回路の減少した活動に対する報酬手段として病的な食事を長続きさせる可能性がある。したがって、ドーパミン作用の向上を目標とする戦略は肥満の治療に有益になり得る。アンフェタミン及びアンフェタミン類似薬物はドーパミン信号の刺激に起因して

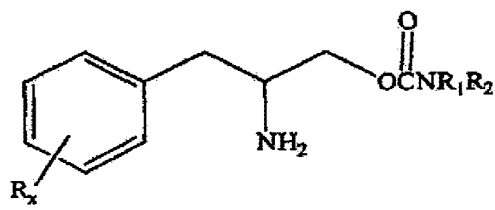
食欲を抑制し、数十年間にわたって肥満治療のための食欲抑制剤として使用されてきたが、これらの食欲抑制の効果は中毒のリスクが高いことと関連している。マウス、ラット、及び犬に対する非臨床実験では、化学式 I b の化合物の投与が、体重の減少及び／または体重の増加だけでなく、食物消費の減少とも関連している。しかし、本発明の化合物は乱用の可能性をはっきり示さず、上記化学式 I b で表される化合物は古典的なラット自己投与モデルで補強せず (not reinforcing)、場所嗜好性 (place preference) モデルにおいて顕著な報酬特性を示さなかった。化学式 I b で表される化合物の抗うつ効果を検討する大うつ病性障害患者に対する 6 週間の臨床研究において、上記化合物は、プラセボ群に比べて用量依存的な体重の減少と関連している。また、上記化合物処理群で食欲不振 (anorexia) が増加すると報告された。このような理由で、上記化学式 I で表される化合物は体重減少及び肥満治療に特に適する。

10

【0043】

1つの観点で本発明は、化学式 I :

【化6】



20

(式中、Rは炭素原子数1ないし8のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数1ないし3のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

xは0ないし3の整数であり、xが2または3である場合、Rは同一または相違することができ；

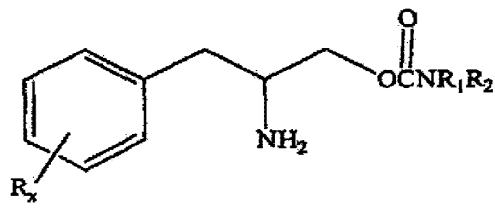
R₁及びR₂は、水素原子、炭素原子数1ないし8のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；またはR₁及びR₂は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された5ないし7員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は1ないし2個の窒素原子及び0ないし1個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。) で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有效量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における肥満を治療する方法であって、前記対象は体重が減少し、それにより肥満を治療する方法に関する。

30

【0044】

別の観点において、本発明は、化学式 I :

【化7】



40

(式中、Rは炭素原子数1ないし8のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数1ないし3のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

50

x は 0 ないし 3 の整数であり、x が 2 または 3 である場合、R は同一または相違することができる；

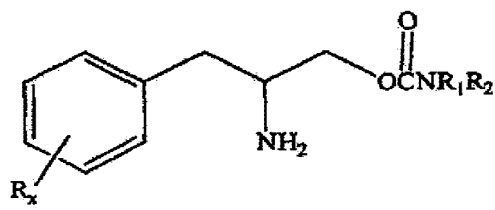
R₁ 及び R₂ は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数 3 ないし 7 のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；または R₁ 及び R₂ は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された 5 ないし 7 員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は 1 ないし 2 個の窒素原子及び 0 ないし 1 個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。) で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における体重または体重増加を減少する方法であって、前記対象は体重が減少する方法に関する。

10

【0045】

別の観点において、本発明は、化学式 I：

【化 8】



20

(式中、R は炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、及び炭素原子数 1 ないし 3 のチオアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーであり；

x は 0 ないし 3 の整数であり、x が 2 または 3 である場合、R は同一または相違することができる；

R₁ 及び R₂ は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、炭素原子数 3 ないし 7 のシクロアルキル基からなる群より独立して選択されるか；または R₁ 及び R₂ は結合して、未置換であるか又は一つ以上のアルキル基若しくはアリール基で置換された 5 ないし 7 員のヘテロ環を形成することができ、該ヘテロ環は 1 ないし 2 個の窒素原子及び 0 ないし 1 個の酸素原子を含むことができ、ここで、前記窒素原子は互いに直接連結されないか又は酸素原子と連結されない。) で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルの治療的有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における食物摂取を減少する方法であって、前記対象は食物摂取が減少する方法に関する。

30

【0046】

いくつかの態様において、上記対象は、肥満または病的肥満であり、体重の減少またはさらなる体重増加の減少／予防を必要とする。いくつかの態様において、上記対象は、過体重であり、正常範囲への体重の減少、及び／または体重のさらなる増加、または肥満になることの減少／予防を必要とする。いくつかの態様において、上記対象は、正常体重であり、体重増加の減少／予防を所望する。

40

【0047】

上記方法の幾つかの態様において、R は炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、及びトリフルオロメチル基からなる群より選択されるメンバーである。上記方法の幾つかの態様において、R は炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基、ハロゲン原子、及び炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基からなる群より選択されるメンバーである。

【0048】

上記方法の幾つかの態様において、R₁ 及び R₂ は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 8 の

50

アルキル基、アリール基、アリールアルキル基、及び炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基からなる群より独立して選択される。上記方法の幾つかの態様において、 R_1 及び R_2 は、水素原子、及び炭素原子数1ないし8のアルキル基からなる群より独立して選択される。上記方法の幾つかの態様において、 R_1 及び R_2 は、水素原子、及び炭素原子数1ないし3のアルキル基からなる群より独立して選択される。

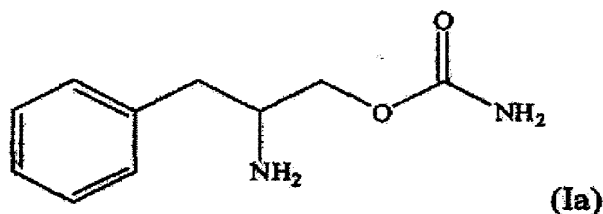
【0049】

本発明の化合物の置換基及び置換パターンが、化学的に安定しており、当技術分野において既知の技術並びに本明細書において提供される方法により容易に合成され得る化合物を提供するために当業者により選択され得ると理解される。

【0050】

1つの態様において、上記化学式 I で表される化合物は、化学式 I a :

【化9】

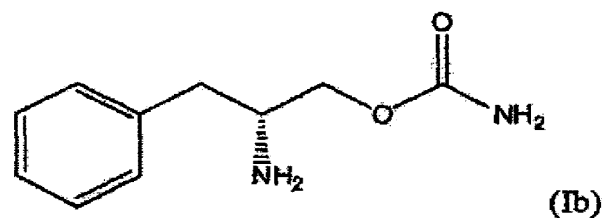


で表される化合物、その薬学的に許容される塩またはエステルである。

【0051】

1つの態様において、上記化学式 I で表される化合物は、 R_1 及び R_2 が水素原子で、 x が0である (D) 鏡像体 (enantiomer) (化合物 I b)、その薬学的に許容される塩またはエステルである。

【化10】



【0052】

この化合物は、(R) 鏡像体であり、このような構造によって命名される場合、(R) - (ベータ-アミノ-ベンゼンプロピル) カルバメートである。この化合物は、右旋性 (dextrorotary) 鏡像体であり、したがって、O-カルバモイル (D) - フェニルアラニノールとも命名され得る。これらの名称は、本明細書において、相互交換的に用いられ得る。

【0053】

本発明は、化学式 I で表される化合物の単離された (isolated) 鏡像体 (例えば、化学式 I a または I b で表される化合物) の使用を含む。1つの態様において、化学式 I で表される単離された S-鏡像体を含む医薬組成物は、対象に治療を提供するために使用される。別の態様において、化学式 I で表される単離された R-鏡像体を含む医薬組成物は、対象に治療を提供するために使用される。

【0054】

本発明はまた、化学式 I で表される鏡像体の混合物の使用を含む。本発明の1観点において、一つの鏡像体が優勢である (predominate)。混合物内で優勢な鏡像体は、混合物内に存在するいかなる他の鏡像体よりも多くの量、例えば、50%より多い量

で存在する鏡像体である。1 観点において、一つの鏡像体は、90%程度または91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、または98%、またはそれ以上の程度まで優勢なものである。1つの態様において、化学式 I で表される化合物を含む組成物内で優勢な上記鏡像体は化学式 I で表される S-鏡像体である。

【0055】

本発明は、化学式 I で示される化合物の鏡像体及び鏡像体混合物の使用方法を提供する。化学式 I で表されるカーバメート鏡像体は、ベンジル位に非対称の不斉炭素を含むが、これはフェニル環に隣接した2番目の脂肪族炭素である。

【0056】

単離された一つの鏡像体は、対応する鏡像体が実質的に存在しない鏡像体である。よって、単離された鏡像体は、分離技術を通じて分離されたか又は対応する鏡像体が存在せずに製造された化合物を言及する。

10

【0057】

本明細書で用いられる用語である「実質的に存在しない (free)」は、上記化合物が、一つの鏡像体が非常に大きな比重を占めることを意味する。好ましい態様において、上記化合物は少なくとも約90質量%の一つの鏡像体を含む。本発明の他の態様において、上記化合物は少なくとも約99質量%の一つの鏡像体を含む。

【0058】

化学式 I で表される化合物は、当該技術分野の当業者に既知の方法によって合成され得る。化学式 I で表される化合物の塩及びエステルは、適切な溶媒内において上記化合物を適切な無機酸または有機酸 (HX) で処理するか又は当業界に周知の他の手段によって製造され得る。

20

【0059】

化学式 I で表される化合物並びに特定の化合物の製造における代表的な例を合成のための反応スキームの詳細は、米国特許第5,705,640号、米国特許第5,756,817号、米国特許第5,955,499号、及び米国特許第6,140,532号に記述されているが、それらの全内容は全てここに参照として組み込まれる。

【0060】

化学式 I により、本発明の化合物のいくつかが少なくとも一つの及びもしかするとそれ以上の非対称炭素原子を有することが明確である。本発明の化合物の立体化学的に純粋な異性体だけでなく、これらのラセミ体 (racemate) も本発明の範囲内に含まれるように意図される。立体化学的に純粋な異性体は、当該技術分野で既知の原理を適用して得られ得る。ジアステレオ異性体は分別結晶化及びクロマトグラフィ技術のような物理的分離方法によって分離され得、鏡像体は光学的活性酸または塩基を用いたジアステレオマー (diastereomeric) 塩の選択的結晶化またはキラルクロマトグラフィーによって互いに分離され得る。純粋な立体異性体はまた、立体化学的に純粋である適切な出発物質からまたは立体選択的反応を使用することにより製造され得る。

30

【0061】

本発明の化合物を製造するためのいかなる製造工程の間も、考慮されるいかなる分子上の不安定な基または反応基も保護することが必須及び／または望ましいものであり得る。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 及び T. W. Green & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3版, John Wiley & Sons, 1999に記述されているような従来の保護基の手段により達成され得る。上記保護基は、便宜上、当該技術分野において既知の方法を用いて後続の段階で除去され得る。

40

【0062】

上記化合物は、経口 (oral)、口腔 (buccal)、局所 (topical)、全身 (systemic) (例えば、経皮、鼻腔又は座薬により) または非経口 (例えば、筋肉内注射、皮下注射、または静脈注射) を含むが、これらに限定されないあらゆる従

50

来の投与経路により対象に投与され得る。上記化合物を直接神経系に投与する方法も含まれることができる。神経系への直接的な本化合物の投与は、例えば、頭蓋内ニードルまたは脊椎内ニードル、またはポンプ装置を用いるか又は用いないカテーテルを介した送達による大脳内、脳室内、脳血管内 (intracerebral ventricular)、脊椎腔内、大槽内 (intracisternal)、脊髄内または脊髄周辺 (perispinal) の投与経路への投与を含み得る。投与経路に依存して、化学式 I で表される化合物はあらゆる形態に構成され得る。例えば、経口投与に適切な形態は、丸薬 (pills)、ジェルキャップ (gel caps)、錠剤、カプレット (caplets)、カプセル、グラニュール、及び粉末 (それぞれ即時放出、時限放出、及び持続放出製剤を含む) のような固体形態を含む。経口投与に適切な形態はまた、溶液、シロップ、エリキシル、エマルジョン、及び懸濁液のような液体形態を含む。さらに、非経口投与に有用な形態は、滅菌溶液、エマルジョン、及び懸濁液を含む。

10

【0063】

特定の態様において、本発明の医薬組成物は、いかなる医薬担体または賦形剤も伴うことなく、一つ以上の化学式 I で表される化合物またはその塩またはエステルを含む。他の態様において、本発明の医薬組成物は、従来の薬剤配合技術に従って医薬担体と密接に混合された一つ以上の化学式 I で表される化合物またはその塩またはエステルを含む。担体は、バインダー、懸濁化剤、潤滑剤、香料、甘味剤、保存剤、染料、及びコーティング剤を含むが、これらに制限されない不活性医薬賦形剤である。経口投薬形態における組成物調製において、いかなる一般的な医薬担体も利用され得る。例えば、液体経口調剤薬のために、適切な担体及び添加剤は、水、グリコール、オイル、アルコール、香料、保存剤、着色剤などを含み；固体経口調剤薬のために、適切な担体及び添加剤は、澱粉、糖、希釈剤、顆粒化剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを含む。

20

【0064】

組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固体、粉末、持続放出製剤 (sustained release formulations)、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エリキシル、エアロゾル、またはいかなる他の適切な組成物の形態をも取り得；そして、少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤との任意の組み合わせにおける少なくとも一つの本発明の化合物を含む。適切な賦形剤は、当該技術分野の一般の当業者に周知であり、それら及び組成物の配合方法は、Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Science, 17 版 ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985 のような標準参考文献で発見することができるが、その全体の内容及び目的は本明細書に参考文献として組み入れられる。適切な液体担体、特に注入可能な溶液のための適切な液体担体としては、水、水性塩水、水性デキストロス溶液、及びグリコールを含む。

30

【0065】

上記カーバメート化合物は水性懸濁液として提供され得る。本発明の水性懸濁液は、カーバメート化合物を水性懸濁液の製造に適切な賦形剤とともに混合して含むことができる。このような賦形剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムの懸濁化剤、及び天然由来のリン脂質 (例えば、レシチン)、アルキルレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物 (例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)、またはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート) のような分散剤または湿潤剤を含み得る。

40

【0066】

上記水性懸濁液はまた、エチルまたは n-プロピル p-ヒドロキシベンゾエートのよう

50

な一つ以上の保存剤、一つ以上の着色剤、一つ以上の香料、及びスクロース、アスパルテームまたはサッカリンのような一つ以上の甘味料も含有し得る。製剤は浸透圧で調節され得る。

【0067】

本発明の方法における使用のためのオイル (oil) 懸濁液は、カーバメート化合物をアラキスオイル、オリーブオイル、胡麻オイルまたはココナツオイルのような植物性オイルに、または液体パラフィンのような鉱油に；またはこれらの混合物中に懸濁することにより配合し得る。上記オイル懸濁液は、蜜蝋 (beeswax)、ハード (hard) パラフィンまたはセチルアルコールのような増粘剤を含有し得る。口当たりがよい経口調剤薬を提供するために、グリセロール、ソルビトール、またはスクロースのような甘味料が添加され得る。これらの製剤は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存され得る。注入可能なオイルビヒクルの例として、Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93 (1997) を参考することができる。本発明の上記医薬製剤はまた、水中油エマルジョン (oil-in-water emulsion) の形態であり得る。上記オイル相 (phase) は、上述の植物性オイルまたは鉱油、またはこれらの混合物であり得る。

10

【0068】

適切な乳化剤は、アカシアゴム及びトラガカントゴムのような天然由来のゴム、大豆レシチンのような天然由来のリン脂質、ソルビタンモノオレエートのような脂肪酸及びヘキシルアルコール無水物から誘導されたエステルまたは部分エステル、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのようなこれらの部分的エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物を含む。上記エマルジョンはまた、シロップ及びエリキシル剤の製剤として甘味剤及び香味剤も含有し得る。このような製剤はまた、粘滑剤 (demulcent)、保存剤、または着色剤も含有し得る。

20

【0069】

上記選択された化合物は、単独でまたは他の適切な成分との組み合わせにおいて吸入を介して投与されるエアロゾル製剤 (即ち、これらは「噴霧 (nebulized)」され得る) にされ得る。エアロゾル製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などのような加圧された許容される推進剤内に入れられ得る。

【0070】

例えば、関節内 (intraarticular) (in the joint)、静脈内、筋肉内、表皮内、腹腔内、及び皮下内経路のような非経口投与に適切な本発明の製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び上記製剤を対象となる受容者の血液と等張状態になるようにする溶質を含有し得る水性及び非水性の等張滅菌注射溶液、及び懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、及び保存剤を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁液を含み得る。許容されるビヒクル (vehicle) 及び溶媒の中で利用され得るものは、水及びリンゲル (Ringer's) 溶液、等張の塩化ナトリウムである。さらに、滅菌の固定油 (fixed oils) は、溶媒または懸濁媒質として通常的に利用され得る。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むあらゆる無菌性 (bland) の固定油が利用され得る。さらに、オレイン酸のような脂肪酸も注射可能な物質の配合物において同様に使用し得る。これらの溶液は滅菌され、一般的に有害物質を含まない。

30

【0071】

上記化合物が十分に可溶性である場合、これらはプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのような適切な有機溶媒とともに、またはこれを使用せずに通常の塩水に直接溶解され得る。微粉化された化合物の分散液が水性澱粉またはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液、またはアラキスオイルのような適切なオイルによって製造され得る。これらの製剤は、従来の、周知の滅菌技術で滅菌され得る。上記製剤は、生理的条件下に近づけるために必要なものとして、pH調節剤及び緩衝剤、毒性調節剤、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムなどのよ

40

50

うな薬学的に許容される補助物質 (auxiliary substance) を含有し得る。

【0072】

これらの製剤におけるカーバメート化合物の濃度は非常に広範であり得、選択された特定の投与様式及び患者の必要性に応じて、主に液量、粘度、体重などに基づいて選択され得る。I V投与のために、上記製剤は、滅菌の注射可能な水性または油性懸濁液のような滅菌注射用配合物であり得る。上記懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤と懸濁化剤を用いて公知の技術によって配合され得る。上記滅菌注射用配合物はまた、1, 3-ブタンジオールの溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒における滅菌の注射可能な溶液または懸濁液でもあり得る。推薦される上記製剤は、アンプル及びバイアル (vial) のような、単位用量 (unit-dose) または複数回用量 (multi-dose) の密封容器で存在し得る。注射溶液及び懸濁液は、上述の種類の滅菌粉末、グラニュール、及び錠剤から製造され得る。

10

【0073】

本発明の実施における使用のために適切なカーバメート化合物は、経口で投与され得る。組成物内の本発明の化合物の量は、組成物のタイプ、単位用量のサイズ、賦形剤の種類、及び当該技術分野の当業者に周知の他の要素により広範に変化し得る。一般的に、上記最終組成物は、残りが賦形剤 (単数) 又は賦形剤 (複数) であることを伴って、例えば、0.000001質量% (%w) ないし100%w、例えば、0.00001%wないし50%wのカーバメート化合物を含み得る。

20

【0074】

経口投与のための医薬製剤は、経口投与に適切な当該技術分野において周知の薬学的に許容される担体を用いて配合され得る。このような担体は、医薬製剤が錠剤、丸薬、粉末、糖衣錠、カプセル、リキッド (liquids)、トローチ剤 (lozenge)、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして、患者が摂取するのに適切な単位用量形態で配合されることを可能にする。他の態様において、経口投与のための医薬製剤はいかなる薬学的に許容される担体も使用せずに配合され得る。

【0075】

経口投与に適切な製剤は、(a) 水、塩水またはPEG 400のような希釈剤に懸濁された有効量の医薬製剤のような液体溶液；(b) 液体、固体、グラニュールまたはゼラチンとして、予め決められた量の活性成分をそれぞれ含有するカプセル、サシェ (sachet) または錠剤；(c) 適切な液体における懸濁液；及び(d) 適切なエマルションから構成され得る。

30

【0076】

経口使用のための医薬配合物は、本発明の化合物を固体賦形剤と混合し、得られた混合物を任意に粉砕し、所望により適切な追加の化合物を添加した後、グラニュールの混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コア (core) を得ることを介して得られ得る。適切な固体賦形剤は、炭水化物またはタンパク質フィラー (filler) であり、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖；トウモロコシ、小麦、米、ジャガイモ、または他の植物からの澱粉；メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース；及びアラビアゴム及びトラガカントゴムを含むゴム；並びにゼラチン及びコラーゲンのようなタンパク質を含むが、これらに制限されるものではない。

40

【0077】

所望により、架橋結合したポリビニルピロリドン、寒天 (agar)、アルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような、崩解剤または可溶化剤が添加され得る。錠剤形態は、一つまたはそれ以上のラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、リン酸カルシウム、トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、微晶質セルロース、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及び他の賦形剤、着色剤、フィラー、結合剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、香料、

50

染料、崩解剤、及び薬学的に相溶性のある担体 (compatible) を含む得る。トローチ剤 (lozenge) 形態は、スクロースのような香味料 (flavor) 内に活性成分を含むことができ、同様に、トローチは、ゼラチン及びグリセリンまたはスクロース及びアカシアエマルジョン、ゲルなどのような非活性塩基内に活性成分を含み、該活性成分に加えて当該技術分野において公知の担体を含む。

【0078】

本発明の化合物はまた、薬剤の直腸投与のための座薬の形態でも投与され得る。これらの製剤は、該薬剤を、通常の温度では固体であるが直腸の温度では液体であり、そのため直腸で溶けて薬を放出する適切な非刺激 (nonirritating) 賦形剤と混合することにより製造され得る。このような物質としては、ココアバター及びポリエチレングリコールがある。

10

【0079】

本発明の化合物はまた、座薬、吸入、粉末及びエアロゾル製剤を含む鼻腔内、眼球内、腔内、及び直腸内の経路でも投与され得る (ステロイド吸入器の例として、Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187 (1995); Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107 (1995) 参考)。

【0080】

本発明の化合物は、アプリーケータースティック (applicator stick)、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、ペイント、粉末、及びエアロゾルとして配合されて局所の経路によって経皮的に送達され得る。

20

【0081】

カプセル化物質 (Encapsulating materials) がまた、本発明の化合物とともに利用され得るが、上記用語「組成物 (composition)」は、担体を伴うか又は伴わない、製剤としてカプセル化物質と組み合わせた活性成分を含み得る。例えば、本発明の化合物はまた、体内でゆっくり放出させるために、微小球体 (microsphere) として送達され得る。1つの態様において、微小球体は、生物分解性及び注射ゲル製剤として (例えば、Gao, Pharm. Res. 12:857 (1995) 参考) ; または経口投与用微小球体として (例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669 (1997) 参考) ; 微小球体含有薬 (例えば、ミフェプリストン) の皮内 (intradermal) 注入を通じて投与されることができ、上記微小球体は皮下に徐々に放出される (Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623 (1995))。経皮及び皮内の経路の両方が数週または数ヶ月間にわたる持続性の送達をもたらす。カシェー (cachet) がまた、本発明の化合物の送達において使用され得る。

30

【0082】

別の態様において、本発明の上記化合物は、細胞膜と融合するか又は取り込まれる (endocytosed) リポソームの利用により、即ち、結果として飲食作用 (endocytosis) を生じる細胞の膜タンパク質受容体の表面に結合するリポソームに付随するリガンドを利用することにより送達され得る。上記活性成分はまた、小さい単層ラメラ小胞、大きい単層ラメラ小胞、及び多層ラメラ小胞のようなリポソーム送達システムの形態でも投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミンまたはホスファチジルコリンのような多様なリン脂質から形成されることができる。

40

【0083】

リポソームの使用により、特にリポソームの表面が標的細胞に特定のリガンドを運搬したり、もしくは優先的に特定の器官に向かう場合、生体内におけるカーバメート化合物の標的細胞内への送達に着目し得る (Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293 (1996); Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698 (1995); Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576 (1989) 参考)。

50

【0084】

活性薬剤 (active drug) はまた、化合物分子が結合する個別の担体としてモノクローナル抗体を用いても送達され得る。活性薬剤はまた、標的可能な薬剤担体として可溶性ポリマーと結合し得る。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシーエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。さらに、活性薬剤は薬剤の調節放出 (controlled release) を得るのに有用な生分解性ポリマー類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋結合または両親媒性のブロック共重合体と結合することができる。

10

【0085】

特定の態様において、上記組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下または直腸投与、または吸入 (inhalation) または吹送 (insufflation) による投与のための錠剤、丸薬、カプセル、粉末、グラニュール、滅菌非経口溶液または懸濁液、計量 (metered) エアロゾルまたは液体スプレー、ドロップ (drops)、アンプル、自動注入装置または座薬のような単位用量形態 (unit dosage form) である。

【0086】

或いは、上記組成物は、週に1回または月に1回の投与に適切な形態で存在し得；例えば、デカン酸塩のような活性化合物の不溶性塩が採用されて筋肉内注入のためのデポ (depot) 製剤を提供することができる。

20

【0087】

本明細書において、上記医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、粉末、注射剤、茶さじ一杯 (teaspoonful)、座薬などの用量単位 (dosage unit) 当たりに、上記されたような有効量 (effective dose) を送達するのに必要な活性成分の量を含む。例えば、本明細書における上記医薬組成物は、単位用量当たりに約10ないし約1000mgの活性成分を含むことができ、例えば、約25ないし約600mgの活性成分、例えば、約75ないし約400mgの活性成分、例えば、約25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575または600mg、またはそれ以上、またはそのいずれかの様々な範囲である。

30

【0088】

本発明のいくつかの態様において、この本発明の実施における使用のために適切なカーバメート化合物は、単独で、または少なくとも一つの他の化合物または治療剤、例えば、肥満を治療し、及び／または体重もしくは食物摂取の減少を手助けする他の製剤と併用して投与されることができる。肥満治療、及び／または体重もしくは食物摂取の減少を手助けする上記治療剤の例は、レプチン、レプチンアゴニスト (agonists)、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、神経ペプチドY1またはY5拮抗薬 (antagonists)、カンナビノイドCB1受容体拮抗薬または逆アゴニスト (inverse agonist) (例えば、リモナパン (ACOMPLIA)、オテナパン、イビナパン、スリナパン)、メラノコルチン受容体アゴニスト、特にメラノコルチン-4受容体アゴニスト、グレリン拮抗薬、メラニン凝集ホルモン (MCH) 受容体拮抗薬、CD38阻害剤 (inhibitors)、RP105阻害剤、MD-1阻害剤、PYY (3-36) またはPYY (3-36) アゴニスト、アミリンまたはアミリンアゴニスト、CCKまたはCCKアゴニスト、エキセジンまたはエキセジンアゴニスト、CNTFまたはCNTFアゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、セロトニン輸送阻害剤、5HT_{2c}アゴニスト、GLP-1またはGLP-1

40

50

アゴニスト、DPP-IV阻害剤、オピオイド拮抗薬、オレキシン拮抗薬、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5の拮抗薬、ヒスタミン3拮抗薬／逆アゴニスト、及びトピラマートを含むが、これに制限されるものではない。

【0089】

本発明のいくつかの態様において、この本発明の実施における使用のために適切なカーバメート化合物は、栄養制限食、及び／または運動のような行動修正と一緒に投与され得る。

【0090】

上記方法は、治療または予防が必要な患者に対し、本発明の化合物の効果を増加させる能力のような有利な複合効果を提供する能力を有する一つ以上の他の化合物または治療剤の有効量との組み合わせにおける本明細書に開示された上記カーバメート化合物の一つの有効量を投与する段階を含む。

10

【0091】

薬学的に許容される塩及びエステルは、薬学的に許容され、所望する薬学的特性を有する塩及びエステルを言及する。このような塩は、化合物内に存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応できる場合に形成されることができ、塩を含む。適切な無機塩は、アルカリ金属、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、及びアルミニウムと形成されたものを含む。適切な有機塩は、アミン塩基のような有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Nメチルグルカミンなどと形成されたものを含む。薬学的に許容される塩はまた、親化合物内のアミン部が無機酸（例えば、塩酸及び臭化水素酸）及び有機酸（例えば、酢酸、クエン酸、マレイン酸、並びにメタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸のようなアルカン-及びアレンスルホン酸）との反応から形成された酸付加塩も含むことができる。薬学的に許容されるエステルは、化合物内に存在するカルボキシ基、スルホニルオキシ基、及びホスホノキシ基から形成されたエステルを含む。2つの酸性基が存在する場合、薬学的に許容される塩またはエステルは、モノ-酸-モノ-塩またはエステルまたはジ-塩またはエステルであることができ；同様に2つ以上の酸性基が存在する場合、このような基の一部またはすべてが塩にされたり又はエステル化されることができる。

20

【0092】

本発明で命名された化合物は、塩にされていないかまたはエステル化されない形態、または塩にされた及び／またはエステル化された形態で存在することができ、そして、このような化合物の命名は、本来の化合物（塩にされておらず及びエステル化されないもの）とその薬学的に許容される塩及びエステルの両方を含むことが意図される。本発明は、化学式Iの薬学的に許容される塩及びエステルの形態を含む。化学式Iで表される鏡像体の一つ以上の結晶形態が存在することができ、これも本発明に含まれる。

30

【0093】

本発明の医薬組成物は、カーバメート化合物に加えて、肥満の治療、及び／または体重及び／または食物摂取の減少に有用な少なくとも一つの他の治療剤を任意に含有することができる。例えば、化学式Iで表されるカーバメート化合物は、多剤混合薬（fixed dose combination）で他の化合物と物理的に結合して投与を単純化することができる。

40

【0094】

医薬組成物の配合方法は、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第2版, Revised and Expanded, Volumes 1-3, Liebermanなどが編集；Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, Avisなどが編集；及びPharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, Liebermanなどが編集；Marcel Dekker, Incで出版された多様な文献に記述されており、これらの全体の内容及びすべての目的は本明細書に参考文献として組み入れられる

50

。

【0095】

上記医薬組成物は、一般的に、滅菌され、実質的に等張性であり、米国の食品医薬品局の優秀医薬品製造管理基準（Good Manufacturing Practice（GMP））の規則を徹底的に遵守して配合される。

【0096】

本発明は、カーバメート化合物を用いて対象において肥満を治療または予防し、及び／または、体重及び／または食物摂取の減少を提供する方法を提供する。肥満の治療または予防を提供するために必要なカーバメート化合物の量は、治療的または薬学的有効量として定義される。上記投薬（dosage）スケジュール及びこのような用途に効果的な量、即ち、調剤（dosing）または投与計画（dosage regimen）は、疾病の段階、患者の肉体的状態、年齢などを含む多様な要素に依存する。患者のための投与計画（dosage regimen）を計算するにあたり、投与形態も考慮される。

10

【0097】

当該技術分野における当業者は、不要な実験をせずに、技術及び本明細書とともに本発明の実施のために、特定の置換カーバメート化合物の治療的有效量を決定することができる（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding; 及び Pickar, 1999, Dosage Calculations 参考）。治療的有效量はまた、治療的に有益な効果が、活性成分のいかなる毒性または有害な副作用よりも臨床的観点において大きい。さらに、それぞれの特定の対象、特定の投与計画は、個別のニーズ、及び上記化合物の投与を管理または監督する人の専門的な診断に従って、時間と共に評価及び調整されるべきことが補足説明される。

20

【0098】

治療の目的として、本明細書に開示された上記組成物または化合物は、単回のボーラス（bolus）送達において、長期間にわたる連続的な送達を介して、または反復的な投与プロトコルにおいて（例えば、毎時間、毎日、または毎週繰り返される投与プロトコル）患者に投与されることができる。本発明の医薬製剤（剤形）は、例えば、毎日1回、またはそれ以上、1週間に3回、または1週間に1回投与されることができる。本発明の1つの態様において、本発明の上記医薬製剤は、経口で毎日1回または2回投与される。

30

【0099】

このような文脈において、生物活性剤の治療的有效量は、臨床的に注目すべき結果をもたらす脱力発作（cataplexy）に対する治療を提供するために、長期の治療計画内における反復的な投薬を含むことができる。このような文脈における投与量の決定は、人間の臨床試験にてフォローされる動物モデルの典型的な研究に基づくものであり、対象で目標とする症候または症状の発現または深刻性を顕著に減少させる有効量及び投与プロトコルを決定することにより導かれる。このような点で適切なモデルは、例えば、ネズミ科の動物（murine）、ラット、豚、猫、人間ではない霊長類、及び当該技術分野において知られている他の許容される動物モデルの対象を含む。さもなくば、有効量は、試験管内（in vitro）のモデルを用いて決定されることができる（例えば、免疫学的及び組織病理学的解析）。

40

【0100】

このようなモデルを用いて、生物活性剤の治療的有效量（例えば、所望する反応を誘導するために、経口投与に有効な、または鼻腔内投与に有効な、経皮内の投与に有効な、静脈内投与に有効な、または筋肉内の投与に有効な量）を投与するための適切な濃度及び投与量を決定するために、通常の計算及び調節が一般的に求められる。しかし、上記有効量は、用いられた特定の化合物、投与方式、製剤（preparation）の強度、投与モード及び疾病の症状の進行程度によって変化し得る。さらに、患者の年齢、体重、食事、及び投与時間を含む治療される特定の患者と関連する要素は、結果として用量を調整す

50

ることを必要とする。

【0101】

本発明の例示的な態様において、標準投与方法 (standard administration regimens) のために本化合物の単位用量形態が調製される。このようにして、上記組成物は、医者 の指示に従ってより少ない投与量で適切に細分化されることができる。例えば、単位用量は、包装された粉末、バイアル、またはアンプル、また、好ましくは、カプセルまたは錠剤形態に作られ得る。

【0102】

本発明のカーバメート化合物の効果的な投与は、例えば、経口または非経口投与用量で約 0.01 mg/kg/用量 (dose) ないし約 150 mg/kg/用量で投与されることができる。例えば、投与は、約 0.1 mg/kg/用量ないし約 25 mg/kg/用量、例えば、約 0.2 ないし約 18 mg/kg/用量、例えば、約 0.5 ないし約 10 mg/kg/用量である。したがって、上記活性成分の治療的有效量は、例えば、平均体重 70 kg の対象に対して約 1 mg/日ないし約 7000 mg/日、例えば、約 10 mg/日ないし約 2000 mg/日、例えば、約 50 mg/日ないし約 600 mg/日、例えば、約 10、25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575 または 600 mg/日、またはそれ以上またはこのような範囲内のいずれかの範囲であることができる。1つの態様において、上記化学式 (I) で表される化合物は、カプセル形態でいかなる賦形剤も無く約 150 mg ~ 約 300 mg の用量 (dose) で投与される。

【0103】

本発明の方法はまた、肥満の治療または予防及び/または、体重及び/または食物摂取の減少の提供における使用のためのキットも提供する。治療に有意義な一つまたはそれ以上の化合物の追加とともに、一つまたはそれ以上の本発明のカーバメートを含む医薬組成物は、適切な担体に配合した後、適切な容器に配置され得、肥満の治療または予防及び/または、体重及び/または食物摂取の減少を提供するために表示 (labeled) され得る。さらに、少なくとも一つの他の治療剤を含む他の薬も同様に容器に入れられ、指示された疾病の治療のために表示され得る。このような表示は、例えば、各薬に対する量、頻度、及び投与方法に関する指示を含むことができる。

【0104】

本明細書で言及されている通り、同一の内容が下記実施例を通じてより詳細に説明されるが、それは本発明を説明する目的のためだけに本明細書に含まれるもので、本発明を制限することを意図するものではない。

【0105】

実施例 1

ラットにおける体重及び食物消費に対する R228060 の効果

R228060 (化学式 Ib) に対して 3ヶ月間の回復期間を伴う 6ヶ月間の反復経口投与毒性試験をラットにおいて行った。研究が行われる間、体重及び食物消費をモニタリングした。

【0106】

体重

35 mg の HCl 塩/kg 体重/日で R228060 を投与したオスの体重及び体重増加が対照群のラットと比較してやや低く、8 週ないし 12 週 (体重の増加: $p < 0.05$) 及び 10 週ないし 12 週 (体重: $p < 0.05$) で統計的有意性に及んだ。体重増加は 13 週に 6% 減少し、26 週に 5% 減少した。6ヶ月連続の 35 mg の HCl 塩/kg 体重/日における R228060 の経口投与はメスのラットの体重及び体重増加に悪影響を及ぼさなかった。

【0107】

300 mg の HCl 塩/kg 体重/日で投与されたオスにおいて、投与の第 1 週から体

重及び体重増加に顕著な減少 ($P < 0.001$) が表れた。体重増加は13週に27%減少し、26週に24%減少した。同一の用量レベルにおけるメスにおいて、体重増加は特に投与期間の終わりに近づくにつれて緩やかな (*moderate*) な減少から顕著な減少 ($p < 0.05 - 0.001$) が表れた。体重増加は13週に对照群と比較して15%減少したのに対して、26週に23%減少した。これは、体重の緩やかな減少をもたらした ($p < 0.05 - 0.001$)。

【0108】

600/450 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日で R228060 が投与されたオスは第1週以降から体重及び体重増加に顕著な減少を表した ($p < 0.001$)。体重増加は13週に33%減少し、26週に32%減少した。メスにおいて体重増加の緩やかな減少から顕著な減少 ($p < 0.05 - 0.001$) が投与第1週から記録された。体重増加は13週に18%減少し、26週に21%減少した。これは、体重の緩やかな減少をもたらした ($p < 0.05 - 0.001$)。回復第1週の始まりにおける体重増加から立証されたように、オスのラットは治療の中断後にそれらの正常 (对照) 体重の部分的回復を示した。3ヶ月の回復期間の終わりに对照群の動物と比較したとき、体重は依然として適度に低かった。類似した発見がメスでも記録され、正常体重の部分的回復の結果をもたらした。对照群の動物と比較するとき、600/450 mg の HCl 塩 / kg が投与されたメスにおいて回復期間後に残っている体重との差異はやや低いものに過ぎなかった。

10

【0109】

結果的に、体重及び体重増加は、オスで35 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日、また、メスで300 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日で用量依存的な減少が始まることを示した。処理期間の終わりににおいて体重増加がオス及びメスに対してそれぞれ32%及び21%まで減少する結果をもたらした。3ヶ月の回復期間後の体重減少は部分的に (オス) ないしほぼ完全に (メス) 元に戻った (*regained*)。

20

【0110】

食物消費

特に投与第1週目の間、両方の性種 (*sexes*) のための食物消費における用量依存的な減少は、オスで35 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日、メスで300 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日で始まることを表した。これは、300及び600/450 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日のレベルで統計的に有意な減少をもたらした。投与量のレベルに依存して、正常な食物消費のレベルが時間とともに (*in time*) 回復した。オスで600/450 mg の HCl 塩 / kg 体重のレベルで食物摂取が治療開始以降約12週後に正常に回復した。メスではさらに早まって食物摂取が治療開始以降約4週後に正常に回復した。一般的に、正常な食物消費レベルを回復した後は、食物摂取において関連する変化がこれ以上表れなかった。メスの35、300及び600/450 mg の HCl 塩 / kg 体重のレベルの食物消費において上記表れた統計的に有意な増加は毒物学上 (*toxicology*) 無関係なものと見なされた。

30

【0111】

結果的に、食物消費において用量依存的な減少が両方の性種ともに表れ、特にオスで35 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日及びメスで300 mg の HCl 塩 / kg 体重 / 日の治療第1週の始まりにおいて表れた。300及び600/450 mg HCl 塩 / kg 体重のレベルで、このような減少は統計的に有意であった。用量レベルと性別に依存して、正常な食物消費のレベルが時間とともに (*in time*) 回復した。オスにおける食物消費はメスと比較して正常レベルへの回復が遅かった (それぞれ治療開始後の約12または4週)。

40

【0112】

実施例2

犬における体重及び食物消費に対する R228060 の効果

R228060 (化学式 I b) に対して13週の回復期間を伴う52週間の反復経口投与毒性試験をビーグル (犬) において行った。研究が行われる間、体重及び食物消費をモ

50

ニタリングした（表 1 参考）。

【0113】

体重

25 または 50 mg/kg bw/日 で投与されたすべてのオスの体重減少が開始以降 4 日間で表れ、それぞれ 0.3 kg 及び 0.7 kg の平均体重が減少した。上記平均体重の減少は、高用量のオス群で 21 日に 0.8 kg に達し、体重が 126 日に初期値に回復したのに対して、25 mg/kg bw/日 が投与されたオス群は 35 日に初期重量に回復した。

【0114】

体重減少はまた、治療開始 4 日間 10、25 または 50 mg/kg bw/日 で投与されたすべてのメスで同様に表れ、それぞれ 0.4 kg、0.5 kg 及び 0.7 kg の平均体重が減少した。上記平均体重の減少は、高用量のメス群で 21 日に 0.8 kg に達し、77 日に初期重量に回復したのに対して、10 または 25 mg/kg bw/日 が投与されたメス群は 28 日及び 42 日にそれぞれ初期重量に回復した。

【0115】

より低い用量（lower doses）と関連する平均体重の増加は、一般的に、対照群と比較して治療群で 182 日及び 364 日に表された。

【0116】

グループ 4 のメス群は、対照群と比較して無治療期間で高い体重増加を表したのに対して、グループ 4 のオス群では僅かに高い体重増加だけを表した。

【0117】

【表 1】

表 1

グループ		4 日	21 日	182 日	364 日	455 日
対照群	オス	-1%	+4%	+32%	+38%	+52% (+2%)
	メス	-1%	+1%	+33%	+47%	+65% (+1%)
10 mg/kg bw/日	オス	-1%	0%	+22%	+32%	-
	メス	-6%	-2%	+26%	+25%	-
25 mg/kg bw/日	オス	-4%	-4%	+71%	+19%	-
	メス	-7%	-4%	+16%	+26%	-
50 mg/kg bw/日	オス	-9%	-12%	+7%	+9%	+12% (+6%)
	メス	-9%	-12%	+11%	+9%	+26% (+26%)

カッコ内の値は無治療期間だけの変化を表す。

【0118】

食物摂取

25 mg/kg bw/日 が投与された一匹のオスは治療第 1 週間の間で対照群と比較して食物消費の減少（約 -40%）を表した。

【0119】

50 mg/kg bw/日 が投与されたオスらは主に治療第 1 週間で減少した食物消費（1 日分（daily portion）の約 -50%）を表し、一部はさらに影響を受けて 42 日まで、また、いくつかの場合は治療期間の最後まで依然として低い食物消費を表した。

【0120】

10 mg/kg bw/日 が投与されたメス 4 匹のうち 3 匹は治療第 1 週で僅かに低い食物消費（1 日分（daily portion）の約 -25%）を表した。25 mg/kg

kg bw/日が投与されたメスも治療第1週間は低い食物消費（1日分（daily portion）の約－25%ないし約－50%）を表した。このことは、治療期間全体に亘る2匹のメスで更に何度も言及された。3/6の動物で記録された低い食物消費は、治療第1週間で50 mg/kg bw/日が投与されたすべてのメスで観察された。その後、食物消費は、残りの治療期間の間で散発的な（sporadic）変化だけを伴って、一般的に正常数値に回復した。無治療期間では食物消費に対するいかなる影響もないことがすべての動物に表れた。

【0121】

実施例3

ヒトの体重に対するR228060の効果

6週間の無作為の、二重盲検（double blind）、並列群（parallel-group）、活性及びプラセボ対照の研究を、大うつ病性障害（MDD）を有する成人対象においてR228060の効能を評価するために実施した。研究が行われる間、体重をモニタリングした。

【0122】

表2は治療群の基準値（baseline）から終点（endpoint）までの体重の変化を纏めたものである。R228060が投与された対象は200 mg群で0.6 kg及び400 mg群で0.9 kgの平均体重の減少を経験したのに対して、プラセボまたはパロキセチンが投与された対象はそれぞれ0.7 kg及び0.1 kgの平均体重の増加を経験した。

【0123】

【表2】

表2：体重－基準値から終点までの変化

パラメーター: 重量 (Kg)	プラセボ (N=121)	R228060 200 mg (N=120)	R228060 400 mg (N=125)	パロキセチン (N=122)
基準値 (Baseline)				
N	117	116	120	117
平均 (SD)	85.4 (22.89)	86.0 (23.90)	84.1 (21.00)	83.1 (21.77)
中間値 (Range)	82.1 (48;175)	84.4 (46;147)	79.6 (44;162)	79.8 (42;154)
終点 (End point)				
N	117	116	120	117
平均 (SD)	86.1 (22.99)	85.4 (24.03)	83.2 (21.20)	83.2 (22.06)
中間値 (Range)	83.5 (48;170)	83.4 (46;148)	78.9 (44;165)	79.8 (42;152)
基準値からの変化				
N	117	116	120	117
平均 (SD)	0.7 (1.78)	-0.6 (1.90)	-0.9 (2.20)	0.1 (1.92)
中間値 (Range)	0.6 (-5;8)	-0.5 (-7;5)	-0.9 (-9;5)	0.0 (-6;7)

SD=標準偏差 (Standard deviation)

【0124】

表3は治療群の基準値から終点までの重量のパーセント変化の分布を示す。R228060が投与された4名の対象（200 mg群のうち1 [0.9%]、400 mg群のうち3 [2.5%]）は7%以上の重量減少を示す。重量に変化がないか、7%未満減少した対象のパーセントはプラセボ群またはパロキセチン群よりR228060で大きかった。これに相応して、7%未満の重量増加を表した対象のパーセントはR228060群よりプラセボ群及びパロキセチン群で高かった。

【0125】

【表 3】

表 3：体重－基準値から終点までのパーセント変化の分布

パラメーター 文字値 (Character Value)	プラセボ (N=117) n (%)	R228060 200 mg (N=116) n (%)	R228060 400 mg (N=120) n (%)	パロキセチン (N=117) n (%)
重量分類	117	116	120	117
減少 $\geq 7\%$	0	1 (0.9)	3 (2.5)	0
変化無し/減少 $< 7\%$	40 (34.2)	75 (64.7)	90 (75.0)	62 (53.0)
増加 $< 7\%$	74 (63.2)	39 (33.6)	27 (22.5)	54 (46.2)
増加 $\geq 7\%$	3 (2.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

10

【0126】

基準値から終点までのBMIの平均変化は少なかった（R228060の200mg及び400mgのそれぞれに対して -0.23 kg/m^2 及び -0.3 kg/m^2 VS プラセボ及びパロキセチンのそれぞれに対して 0.2 kg/m^2 及び0）。

【0127】

本明細書で提示されたすべての出版物、特許出願、特許、及び他の引用文献は、上記引用文献に存在する文章及び／または段落と関連する教えのために、また、適用可能ないかなる他の目的のために全体的に参考文献として組み入れられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2014/047186
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see extra sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K 31/03, 31/198, C07C 269/04, 271/12, 271/20, A61P 3/00, 25/34		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EAPATIS, Espacenet, MEDLINE, PAJ, Patentscope		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/129181 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC. et al.) 22.10.2009, claims	1-21
A	WO 1996/032375 A1 (YUKONG LIMITED) 17.10.1996, claims	1-21
A	WO 2006/133393 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. et al.) 14.12.2006, claims	1-21
A	WO 2011/005473 A2 (SHIONOGI PHARMA, INC. et al.) 13.01.2011, claims	1-21
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 October 2014 (14.10.2014)		Date of mailing of the international search report 04 December 2014 (04.12.2014)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer Dutikova Yu. Telephone No. 8(495)531-64-81

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 2014/047186
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. ☒ Claims Nos.: 5-21 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Classification of subject matter

International application No.

PCT/US 2014/047186

A61K 31/03 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
C07C 269/04 (2006.01)
C07C 271/12 (2006.01)
C07C 271/20 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 2009)

フロントページの続き

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

(74)代理人 110001999

特許業務法人はなぶさ特許商標事務所

(72)発明者 カイラー, モイス エー.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27560, モリスビル, グレンスプリング ウェイ 113

(72)発明者 ブルーム, ガリー

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27519, カリー, ランタン リッジ レーン 125

(72)発明者 バッツ, ステフェン イー.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27540, ホリー スプリングス, クリスミル レーン 332

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 HA23 KA17 MA01 MA04 MA55 MA57 MA72 NA14
ZA70



Espacenet

Bibliographic data: JP2017512211 (A) — 2017-05-18

AMINOCARBONYLCARBAMATE COMPOUNDS

Inventor(s): カン・ヨンスン, ; チョン・ジンヨン, ; メン・チョルヨン, ; ウィ・ハンジュ, ; イ・キホ, ; ホ・ジュン, ; チェ・ウンヒ, ; シン・ユジン

Applicant(s): エスケー バイオファーマスティカルズ カンパニー リミテッド

Classification: - international: **A61K31/27; A61P25/00; A61P25/28; A61P43/00; C07C275/60**
 - cooperative: **A61K31/27 (EP, KR, RU, US); A61K31/325 (KR, RU, US); A61K45/06 (EP, KR, US); A61K9/0053 (EP, KR, US); A61P25/00 (EP, US); C07C275/60 (EP, KR, RU, US)**

Application number: JP20160572221 20150227 [Global Dossier](#)

Priority number(s): [US201461946142P 20140228](#) ; [WO2015KR01915 20150227](#)

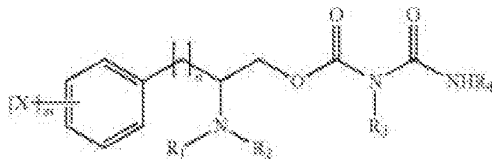
Also published as: [AR099581 \(A1\)](#) [AU2015223579 \(A1\)](#) [AU2015223579 \(B2\)](#) [AU2019236666 \(A1\)](#) [AU2019236666 \(B2\)](#) [more](#)

Abstract not available for JP2017512211 (A)

Abstract of corresponding document: US2015246874 (A1)

The present disclosure provides a compound represented by Formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt which are effective as a dopamine reuptake inhibitor and a method of using the compound: wherein X is

independently halo, alkyl, alkoxy or nitro; m is 0, 1, 2, 3 or 4; n is 1 or 2; R₁ and R₂ are independently H— or alkyl; R₃ is H—, alkyl or aralkyl; and R₄ is H— or aryl.



(I)

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-512211

(P2017-512211A)

(43) 公表日 平成29年5月18日 (2017.5.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 275/60 (2006.01)	C O 7 C 275/60	C S P 4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)	

(21) 出願番号 特願2016-572221 (P2016-572221)
 (86) (22) 出願日 平成27年2月27日 (2015. 2. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年10月12日 (2016. 10. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2015/001915
 (87) 国際公開番号 W02015/130121
 (87) 国際公開日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)
 (31) 優先権主張番号 61/946, 142
 (32) 優先日 平成26年2月28日 (2014. 2. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

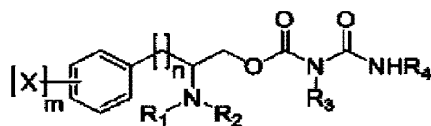
(71) 出願人 511206696
 エスケー バイオファーマスティカルズ
 カンパニー リミテッド
 大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソナム
 シ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖
 (74) 代理人 100176474
 弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

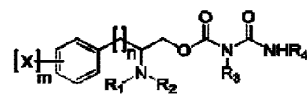
(54) 【発明の名称】 アミノカルボニルカルバメート化合物

(57) 【要約】

本発明は、ドーパミン再吸収抑制剤として有効である下記式 (I) 。



(I)



(II)

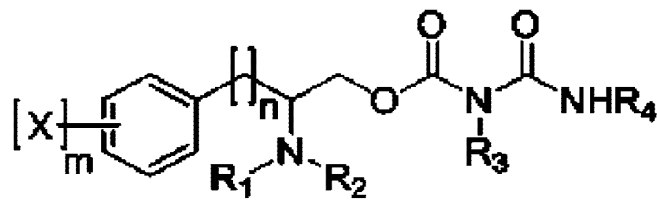
で示される化合物及びその薬学的に許容される塩、及びこの化合物の使用方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(Ⅰ)

【化1】



10

〔式中、Xは、独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ又はニトロであり、
mは、0、1、2、3又は4であり、
nは、1又は2であり、
R₁及びR₂は、独立して、H-又はアルキルであり、
R₃は、H-、アルキル又はアラルキルであり、
R₄は、H-又はアリールであり、
R₁、R₂、R₃及びR₄の少なくとも一つは、H-ではない。〕

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

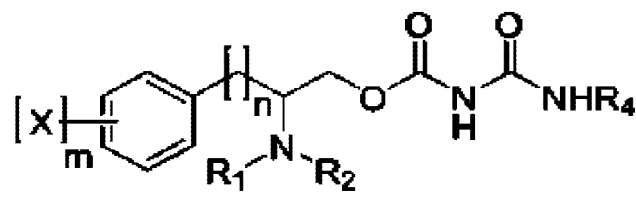
Xが、ハロ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ又はニトロであり、
R₁及びR₂が、独立して、H-又はC₁-C₄アルキルであり、
R₃が、H-、C₁-C₄アルキル又はC₆-C₁₀アリール-C₁-C₄アルキルであり、
R₄が、H-又はC₆-C₁₀アリールである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項3】

下記式(Ⅱ)

【化2】



30

〔式中、Xは、独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ又はニトロであり、
mは、0、1、2、3又は4であり、
nは、1又は2であり、
R₁及びR₂は、独立して、H-又はアルキルであり、
R₄は、H-又はアリールであり、
R₁、R₂及びR₄の少なくとも一つは、H-ではない。〕

40

で示される化合物から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Xが、H-、ハロ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ又はニトロであり、
R₁及びR₂が、独立して、H-又はC₁-C₄アルキルであり、
R₄が、H-又はC₆-C₁₀アリールである、請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

50

X が、独立して、ハロ、メチル、t e r t -ブチル、エトキシ又はニトロである、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R₁ 及び R₂ が、独立して、H-、メチル又はイソプロピルである、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R₄ が、H-又はフェニルである、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R₄ が、H-である、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

n が、1 であり、

R₄ が、H-である、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

下記よりなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

2-(イソプロピルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート

20

；

2-アミノ-3-(2, 4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート

；

2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート

；

2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート

30

；

2-アミノ-3-(4-t e r t -ブチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；及び

2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート。

【請求項 11】

実質的に純粋な立体異性体である、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 12】

下記よりなる群から選択される、請求項 11 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

(2R)-2-(イソプロピルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

50

(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート ;

(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート ;

(2 R) - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート ; 及び

(2 R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート。

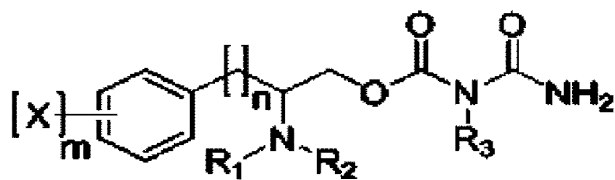
[請求項 1 3]

塩が塩酸塩である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 1 4]

下記式 (I I I)

[化 3]



(III)

[式中、X は、独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ又はニトロであり、

m は、0、1、2、3 又は 4 であり、

n は、1 又は 2 であり、

R₁ 及び R₂ は、独立して、H- 又はアルキルであり、

R₃ は、H-、アルキル又はアラルキルであり、

R₁、R₂ 及び R₃ の少なくとも一つは H- ではない。]

で示される化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 1 5]

X が、H-、ハロ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ又はニトロであり、

R₁ 及び R₂ が、独立して、H- 又は C₁ - C₄ アルキルである、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 1 6]

X が、独立して、ハロ、メチル、tert-ブチル、エトキシ又はニトロである、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 1 7]

R₁ 及び R₂ が、独立して、H-、メチル又はイソプロピルである、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 1 8]

R₃ が、C₁ - C₄ アルキル又は C₆ - C₁₀ アリール - C₁ - C₄ アルキルである、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 1 9]

R₃ が、メチル、エチル又はベンジルである、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 2 0]

n が、1 であり、

R₃ は、H- である、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 2 1]

下記よりなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) メチルカルバメート ;

2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) メチルカルバメ

ート；

2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート；

2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)エチルカルバメート；

2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；及び

2-アミノ-4-フェニルブチル(アミノカルボニル)メチルカルバメート。

[請求項22]

実質的に純粋な立体異性体である、請求項14に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項23]

下記よりなる群から選択される、請求項22に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)エチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；及び

(2 R) - 2 - アミノ - 4 - フェニルブチル (アミノカルボニル) メチルカルバメート
。

〔請求項 2 4〕

塩が塩酸塩である、請求項 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔請求項 2 5〕

治療上の有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

〔請求項 2 6〕

経口剤形である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

〔請求項 2 7〕

A D H D の治療に有効である有効成分を更に含む、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

〔請求項 2 8〕

治療上の有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする、ドーパミン再吸収と関連した疾患の治療方法。

〔請求項 2 9〕

ドーパミン関連疾患が、注意欠陥過活動性障害 (A D H D) である、請求項 2 8 に記載の方法。

〔発明の詳細な説明〕

〔技術分野〕

〔 0 0 0 1 〕

本発明は、一般に抑制活性を有する化合物、前記化合物を含む医薬組成物、疾患を治療するための前記化合物の使用方法及びその製造方法に関する。特に、本発明は、ドーパミン再吸収抑制剤及び／又は精神刺激剤として有用なアミノカルボニルカルバメート化合物及びその薬学的に許容される塩に関するものである。

〔背景技術〕

〔 0 0 0 2 〕

ドーパミンは、視床下部脳下垂体副腎軸の機能と感覚系、辺縁系及び運動系で情報統合に重要な役割を果たすモノアミン神経伝達物質である。ドーパミン神経伝達の終了のための主な機序は、 $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ 依存性原形質膜輸送体によって放出されたドーパミンの再吸収を通じたものである (非特許文献 1)。周辺のイオン条件により、ドーパミン輸送体は内部に向かうドーパミン輸送 (即ち、「再吸収」) 及び外部に向かうドーパミン輸送 (即ち、「放出」) の両者の媒体体として作用することができる。ドーパミン輸送体の機能的意義は、再吸収を通して、シナプスでドーパミン作用を終了することによってドーパミン神経伝達を調節することにある (非特許文献 2)

〔 0 0 0 3 〕

ドーパミン再吸収の抑制結果、3 , 4 - ジヒドロキシフェニル酢酸 (D O P A C) 及びホモバニリン酸 (H V A) の濃度を変更することなく、シナプス空間内ドーパミン及び 3 - メトキシチラミン (3 M T) の濃度が増加した。このような性質は中枢ドーパミン経路の機能増加で現れ、「行動断念」テストを受けた動物で、常同運動発現、自発運動増加及び動けない期間の減少のような行動修正によって客観的に評価される。

〔 0 0 0 4 〕

ドーパミン再吸収を抑制するその性質によって、化合物は注意欠陥過活動性障害 (A D H D) のような多動性障害をはじめとして多様な症状に使用できる。

〔 0 0 0 5 〕

このような症状は、多くの場合に、中枢ドーパミン系の機能障害を含む。したがって、ドーパミン再吸収抑制は、ドーパミン伝達が改善できる合成／放出されたドーパミンの経済的な使用につながり得る。

〔 0 0 0 6 〕

2 0 1 0 年、病気及び関連健康問題の国際統計分類 1 0 次改訂版 (the International

Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) の第V章は、精神及び行動障害の分類に関するものであり、ここに、ADHDの兆候は「多動性障害」に分類されている。この多動性障害は、不注意であり、規則を守ることができなく、過剰活動をするを含んでおり、早発性、認知的関与を必要とする活動持続性欠如及び一つのことを仕上げるができなく、一つの行動から他の行動へに移る傾向を特徴とする障害群と定義される。多動性障害(F90)は、次のような下位分類の障害を含む：

- F90.0 活動性及び注意力障害
- F90.1 多動性の行動障害
- F90.8 その他の多動性障害
- F90.9 特定されなかった多動性障害

10

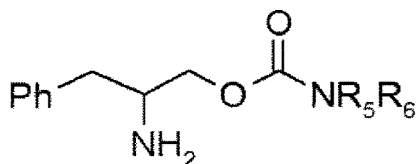
[0007]

フェニールエチルアミン誘導体は、中枢神経系(CNS)疾患を管理するのに有用な治療薬物の部類である。

[0008]

例えば、特許文献1及び2は、下記式で表されるカルバメート化合物がCNS障害を治療するのに効果的と記述した：

[化1]



20

[0009]

特許文献3は、コリン作動性機能向上及び鎮痛剤として有用なアミノカルボニルカルバメート化合物を開示した。

[先行技術文献]

[特許文献]

[0010]

30

[特許文献1] 米国特許第5,705,640号

[特許文献2] 米国特許第5,756,817号

[特許文献3] 米国特許第5,077,289号

[非特許文献]

[0011]

[非特許文献1] Hoffman et al., 1998, Front. Neuroendocrinol. 19(3): 187-231

[非特許文献2] Hitri et al., 1994, Clin. Pharmacol. 17:1-22

[発明の概要]

[発明が解決しようとする課題]

[0012]

40

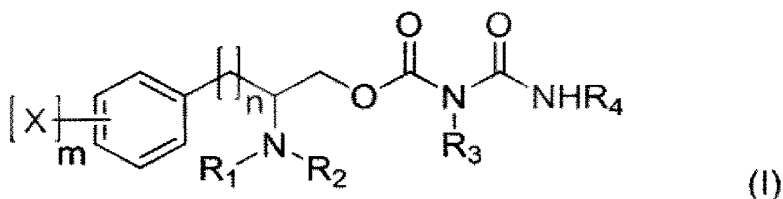
本発明の目的は、ドーパミン再吸収抑制剤、及び／又は精神刺激剤として有用な化合物、前記化合物を含む医薬組成物、疾患治療のための化合物の使用方法及びその製造方法を提供する。

[課題を解決するための手段]

[0013]

本発明は、下記式(1)

【化2】



【式中、Xは、独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ又はニトロであり、

mは、0、1、2、3又は4であり、

nは、1又は2であり、

R₁及びR₂は、独立して、H-又はアルキルであり、

R₃は、H-、アルキル又はアラルキルであり、

R₄は、H-又はアリールであり、

R₁、R₂、R₃及びR₄の少なくとも一つは、H-ではない。】

で示される新規化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する。

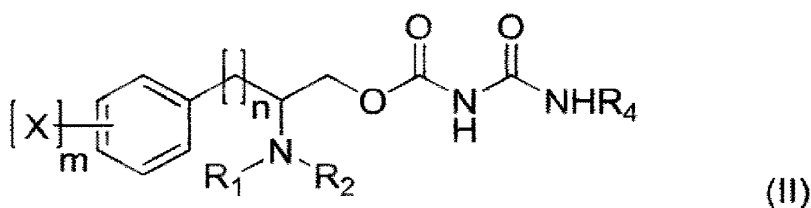
【0014】

前記式(I)の化合物は、ドーパミン再吸収を抑制するのに有用である。

【0015】

一部の実施態様で、式(I)の化合物は、下記式(II)で示される化合物及びその薬学的に許容される塩から選ばれる：

【化3】

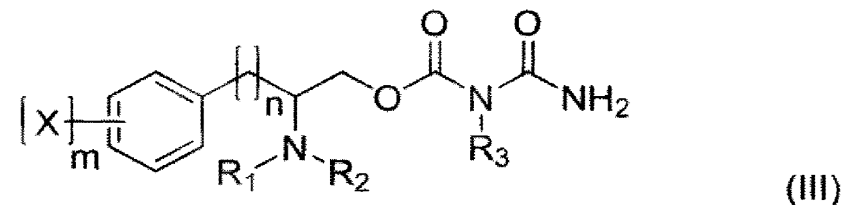


(式中、X、m、n、R₁、R₂、及びR₄は前記定義と同義である。)

【0016】

一部の実施態様で、式(I)の化合物は、式(III)で示される化合物及びその薬学的に許容される塩から選ばれる：

【化4】



(式中、X、m、n、R₁、R₂、及びR₃は、前記定義と同義である。)

【0017】

別の実施態様で、一つ以上の本願に記載された化合物の治癒的有効量及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0018】

また別の実施態様で、式(I)、(II)又は(III)で示される化合物の治癒的有効量を投与することによって、これを必要とする哺乳動物でドーパミン再吸収に関連した疾患を治療する方法が提供される。一実施態様で、ドーパミン再吸収に関連した疾患は注意欠陥過活動性障害(ADHD)である。

【 0 0 1 9 】

下記説明は、単なる単に例示であり、本発明の開示、適用又は用途を制限することを意図したものではない。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 0 】

定義

「アルコキシ」は、R O -であり、ここで、R はアルキルである。アルコキシ基の非制限的な例は、メトキシ、エトキシ及びプロポキシを含む。

【 0 0 2 1 】

「アルキル」は、直鎖又は分枝鎖飽和ヒドロカルビル基を意味する。一実施態様で、アルキル基は、1 ～1 2 個の炭素原子を有する。一部の実施態様で、アルキルは、C₁ - C₁₀。アルキル基又はC₁ - C₄ アルキル基である。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルを含むが、これらに制限されない。

10

【 0 0 2 2 】

「アリール」は、少なくとも一つの環が芳香族である単環、二環又は三環炭素環を意味する。一実施態様で、アリールは6 ～1 2 個の炭素原子を有する。一部の実施態様で、アリールはC₆ - C₁₀。アリール基である。

【 0 0 2 3 】

「アラルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基を意味する。

20

【 0 0 2 4 】

「ハロ」は、クロロ(- Cl)、ブromo(- Br)、フルオロ(- F)又はヨード(- I)を意味する。

【 0 0 2 5 】

「薬学的に許容される」とは、一般に医薬製剤としての使用に安全と認識されたか、このような使用に関して国家又は州政府の規制機関によって公式に承認されたか、又は動物、特にヒトへの使用のために米国薬局方又はその他普遍的に認められる薬局方に羅列されている、医薬製剤としての使用に適したことを意味する。

【 0 0 2 6 】

「薬学的に許容される担体」とは、単独又は共に、本発明の化合物又は化合物が製剤化及び／又は投与される担体又は賦形剤を提供し、ここで、全ての成分又は担体が全体的に薬学的に許容される希釈剤、補助剤、賦形剤又は担体を意味する。

30

【 0 0 2 7 】

「薬学的に許容される塩」とは、所望の薬理学的活性を増進させることができる塩を意味する。薬学的に許容される塩の例は、無機又は有機酸で形成された酸付加塩、金属塩及びアミン塩を含む。無機酸で形成された酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸との塩を含む。有機酸で形成された酸付加塩の例は、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、o - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1 , 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシアタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ[2 . 2 . 2] オクター2 - エンカルボン酸、グルコーヘプトン酸、4 , 4 ' - メチレンビス(3 - ヒドロキシ - 2 - ナプト) 酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert - ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸及びムコン酸との塩を含む。金属塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄及び亜鉛イオンとの塩を含む。アミン塩の例は、アンモニア及びカルボン酸と塩を形成するのに十分に強い有機性窒素塩基との塩を含む。

40

50

[0 0 2 8]

「治療上の有効量」とは、疾患を治療するための対象に投与された場合、前記疾患の治療を遂行するのに十分な化合物の量を意味する。「治療上の有効」とは、化合物、疾患及びその重篤度、治療対象の年齢、体重などによって異なる。

[0 0 2 9]

該当する場合、本願には互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、アトロプ異性体、及び同位元素異形等の許容可能な異性体が含まれる。多様な実施態様で、式(1)の化合物は鏡像異性体である。

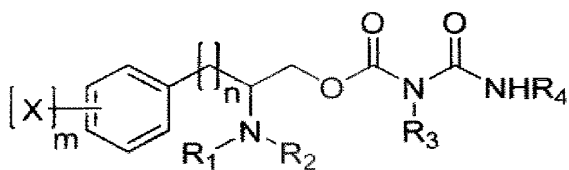
[0 0 3 0]

化合物

10

本発明は、式(1)で示される化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する：

[化5]



(I)

[式中、X は、独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ又はニトロであり、

m は、0、1、2、3 又は4 であり、

20

n は、1 又は2 であり、

R₁ 及びR₂ は、独立して、H-又はアルキルであり、

R₃ は、H-、アルキル又はアラルキルであり、

R₄ は、H-又はアリールであり、

R₁、R₂、R₃ 及びR₄ の少なくとも一つは、H-ではない。]

[0 0 3 1]

一実施態様で、X は、ハロ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ又はニトロであり、R₁ 及びR₂ は、独立して、H-又はC₁ - C₄ アルキルであり、R₃ は、H-、C₁ - C₄ アルキル又はC₆ - C₁₀ アリール-C₁ - C₄ アルキルであり、R₄ は、H-又はC₆ - C₁₀ アリールである。

30

[0 0 3 2]

X は、式(1)のフェニル基に付着する一つ以上の置換基であり、ここで、m はX 置換の数である。したがって、フェニル基は、X から選ばれる置換基を最大4 個有する。一実施態様で、X は、独立して、ハロ、メチル、tert-ブチル、エトキシ及びニトロから選ばれる。

[0 0 3 3]

n は、アルキレンリンカーの炭素原子の数を表し、言い換えれば、n = 1 及びn = 2 は、それぞれ、-CH₂-及び-CH₂CH₂-を表す。

[0 0 3 4]

一実施態様で、R₁ 及びR₂ は、独立して、H-、メチル又はイソプロピルである。

40

[0 0 3 5]

一実施態様で、R₃ はメチル、エチル又はベンジルである。特定実施態様で、R₃ はメチルである。

[0 0 3 6]

一実施態様で、R₄ は、H-又はフェニルである。特定実施態様で、R₄ はH-である。

。

[0 0 3 7]

特定実施態様で、式(1)の化合物は下記化合物を含むが、これらに制限されない：

2-(イソプロピルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

50

2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート;
 2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート;
 ;
 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバ
 メート;
 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバ
 メート;
 2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;
 2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート
 ;
 2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート
 ;
 2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート
 ;
 2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カ
 ルバメート;
 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメ
 ト;
 2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート;
 2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバ
 メート;
 2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート;
 2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)エチルカルバメート;
 2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバ
 メート;
 2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカル
 バメート;
 2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバ
 メート;
 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチル
 カルバメート;
 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチル
 カルバメート;
 2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;
 2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバ
 メート;
 2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバ
 メート;
 2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカル
 バメート;
 2-アミノ-4-フェニルブチル(アミノカルボニル)メチルカルバメート; 及び
 2-アミノ-3-フェニルプロピル(アニリノカルボニル)カルバメート。

[0038]

式(1)の化合物は、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー及び同位元素異形等の
 許容される全ての異性体を含む。一部実施態様で、式(1)の化合物は立体異性体である
 。特定実施態様で、立体異性体は、実質的に鏡像異性体的に純粋であり、例えば、本質的
 に化合物のR鏡像異性体からなる。鏡像異性体化合物の例は、下記化合物を含むが、これ
 らに制限されない：

(2R)-2-(イソプロピルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)
 カルバメート;

(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；

(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)エチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；

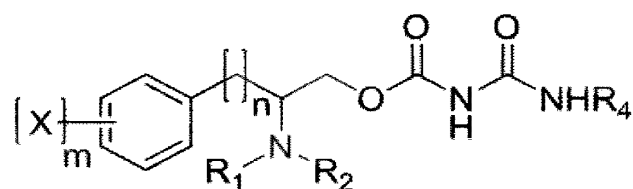
(2R)-2-アミノ-4-フェニルブチル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；及び

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート。

[0039]

他の実施態様で、式(II)の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される：

[化6]



(II)

(式中、X、m、n、R₁、R₂、及びR₄は前記定義と同義であり、R₁、R₂及びR₄の少なくとも一つはHではない。)

[0040]

一実施態様で、X は、ハロ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ又はニトロであり、R₁ 及び R₂ は、独立して、H - 又は C₁ - C₄ アルキルであり、R₄ は、H - 又は C₆ - C₁₀ アリールである。

[0 0 4 1]

一実施態様で、X は、独立して、ハロ、メチル、t e r t - ブチル、エトキシ又はニトロである。特定実施態様で、X は、クロロ、フルオロ、メチル、t e r t - ブチル、エトキシ又はニトロである。

[0 0 4 2]

一実施態様で、R₁ 及び R₂ は、独立して、H - 、メチル又はイソプロピルである。特定実施態様で、R₁ はメチルであり、R₂ は H - であり、又は R₁ はメチルであり、R₂ はメチルであるか、又は R₁ はイソプロピルであり、R₂ は H - である。

10

[0 0 4 3]

一実施態様で、R₄ は、H - 又はフェニルである。

[0 0 4 4]

式(11)の例は、下記化合物を含むが、これらに制限されない：

2 - (イソプロピルアミノ) - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

20

2 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

30

2 - アミノ - 3 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート； 及び

2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート。

[0 0 4 5]

式(11)の化合物は、許容される全ての異性体を含む。一部実施態様で、式(11)の化合物は、鏡像異性体である。特定実施態様で、立体異性体は実質的に鏡像異性体的に純粋であり、例えば、本質的に化合物のR 鏡像異性体からなる。鏡像異性体化合物の例は、下記化合物を含むがこれらに制限されない：

40

(2 R) - 2 - (イソプロピルアミノ) - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

(2 R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フェニルプロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル (アミノカルボニル) カルバメート；

50

(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート;

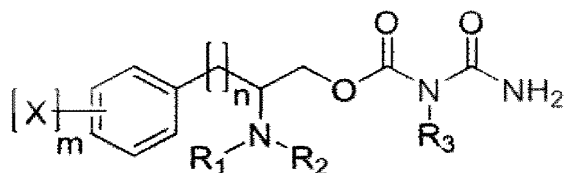
(2R)-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート; 及び

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アニリノカルボニル)カルバメート。

[0046]

また別の実施態様で、式(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される:

[化7]



(III)

(式中、X、m、n、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は前記定義と同義であり、 R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも一つはH-ではない。)

[0047]

一実施態様で、Xは、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ又はニトロであり、 R_1 及び R_2 は、独立して、H-又は C_1-C_4 アルキルであり、 R_3 は、H-、 C_1-C_4 アルキル又は C_6-C_{10} アリール- C_1-C_4 アルキルである。

[0048]

一実施態様で、Xは、独立して、ハロ、メチル、tert-ブチル、エトキシ又はニトロだ。特定実施態様で、Xはクロロ、フルオロ、メチル、tert-ブチル、エトキシ又はニトロだ。

[0049]

一実施態様で、 R_1 及び R_2 は、独立して、H-、メチル又はイソプロピルである。

[0050]

一実施態様で、 R_3 は、H-、 C_1-C_4 アルキル又は C_6-C_{10} アリール- C_1-C_4 アルキル、特にメチル、エチル又はベンジルである。特定実施態様で、 R_3 はメチルである。

[0051]

式(III)の例は、下記化合物を含むが、これらに制限されない:

2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート;

2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)エチルカルバメート;

2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート; 及び

2-アミノ-4-フェニルブチル(アミノカルボニル)メチルカルバメート.

[0052]

式(111)の化合物の化合物は、許容される全ての異性体を含む。一部実施態様で、式(111)の化合物は鏡像異性体である。特定実施態様で、立体異性体は実質的に鏡像異性体的に純粋であり、例えば、本質的に化合物のR鏡像異性体からなる。鏡像異性体化合物の例は下記化合物を含むが、これらに制限されない:

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)エチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート;

(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート; 及び

(2R)-2-アミノ-4-フェニルブチル(アミノカルボニル)メチルカルバメート。

[0053]

また別の実施態様で、2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。一部実施態様で、前記化合物は、2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート、例えば、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメートの鏡像異性体である。

[0054]

化合物の合成

一部実施態様で、式(1)の化合物は、後記する反応式I又はIIの合成方法によって製造することができる。

[0055]

最終生成物(1)の立体化学は、出発物質(11)のそのみに依存することに注目しなければならない; S-鏡像異性体を有する出発物質(11)は、S-鏡像異性体を有する生成物(1)のみを提供し、R-鏡像異性体を有する出発物質(11)は、R-鏡像異

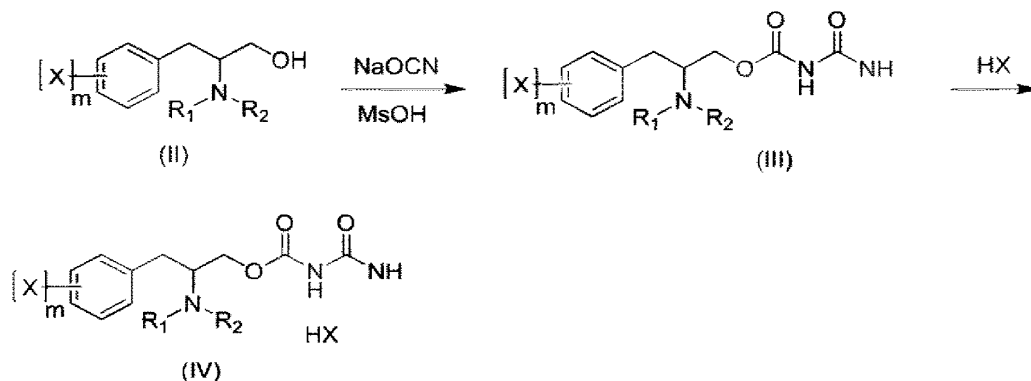
性体を有する生成物(Ⅰ)のみを提供する。

[0056]

R_3 及び R_4 が H-である場合、目的化合物は、下記反応式Ⅰに記載された合成方法によって製造することができる：

(反応式Ⅰ)

[化8]



反応式Ⅰに示されるように、2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール(ⅠⅠ)をジクロロメタン中で、シアン酸ナトリウム及びメタンスルホン酸と反応して、2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート(ⅠⅠⅠ)を提供する。

[0057]

反応式Ⅰに記載された反応条件の細部事項は以下通りである。

[0058]

化合物(ⅠⅠ)を化合物(ⅠⅠⅠ)に転換するための出発物質(ⅠⅠ)の濃度は、約0.05~0.1モールであり、シアン酸ナトリウム約6当量及びメタンスルホン酸約7当量である。この反応は好ましくは、0℃~室温の温度で、ジクロロメタン中で行われる。

[0059]

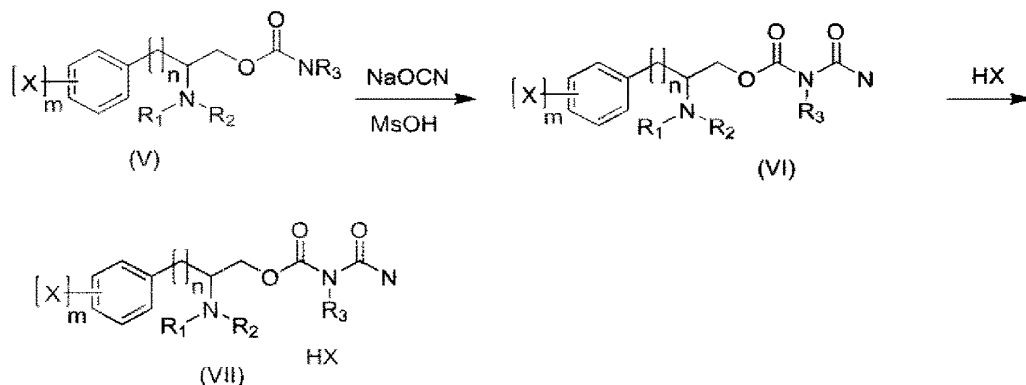
反応式Ⅰで、HXは、塩基性質素原子と薬理学的に有用な塩を形成し得る酸を表す。化合物(ⅠⅠⅠ)から化合物(ⅠⅤ)を製造するために用いられた無水酸の具体的な例には、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシメタンスルホン酸及びヒドロキシエタンスルホン酸などが挙げられる。追加酸は["Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66(1): 1-19.]を参照することができる。このような製造は、THFなどのエーテル性溶媒、メタノールなどのアルコール溶媒、酢酸エチルなどのエステル溶媒、芳香族溶媒及びこれらの任意組成の混合物として例示することができる反応媒体中で行われる。エチルエーテル、プロピルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、イソブチルエーテルをはじめとしたエーテル性溶媒が付加溶液として推奨される。

[0060]

R_3 が H-でなく、 R_4 が H-である場合、目的化合物は、下記反応式ⅠⅠに記載された合成方法によって製造することができる：

(反応式ⅠⅠ)

【化9】



スキーム I I

反応式I I に示されるように、2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメート (V) をジクロロメタン中で、シアン酸ナトリウム及びメタンスルホン酸と反応して、2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート (VI) を提供する。

【0061】

反応式I I に記載された反応条件の細部事項は以下通りである。

20

【0062】

化合物(V)を化合物(VI)に転換するための出発物質(I I)の濃度は、約0.05~0.1モルであり、シアン酸ナトリウム約4当量及びメタンスルホン酸約5当量である。この反応は好ましくは、0℃~室温の温度で、ジクロロメタン中で行われる。

【0063】

反応式I I で、HXは、塩基性質素原子と薬理学的に有用な塩を形成し得る酸を表す。

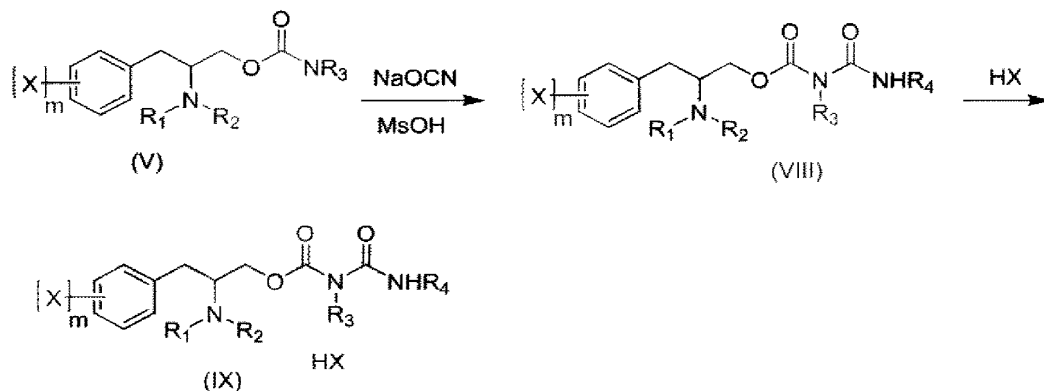
【0064】

R₃及びR₄がHでない場合、目的化合物は反応式I I I に記載された合成方法によって製造することができる。

(反応式I I I)

30

【化10】



スキーム I I I

反応式I I I に示されるように、2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメート (V) を式R₄NCOのイソシアネートと反応して、2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート (VIII) を提供する。

【0065】

反応式I I I に記載された反応条件の細部事項は以下通りである。

50

[0 0 6 6]

化合物(V)を化合物(VII)に転換するための出発物質(II)の濃度は、約0.05~0.1モールでありイソシアネート、 R_4NCO 約6当量及びメタンスルホン酸約3当量である。この反応は好ましくは、0℃~室温の温度で、ジクロロメタン中で行われる。

[0 0 6 7]

反応式Iで、HXは塩基性質素原子と薬理学的に有用な塩を形成しうる酸を表す。

[0 0 6 8]

医薬組成物

一実施態様で、本願に記載された一つ以上の化合物の外に薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。多様な実施態様で、担体は、希釈剤、補助剤、賦形剤、その他の添加剤又は単独又は共に組成物を製剤化又は投与することができる担体を提供する添加剤の組み合わせを含む。組成物は、所望の投与経路のための任意の適切な形態であってもよい。組成物が経口投与される場合、錠剤、カプセル(固体-又は液体-充填)、粉末、顆粒、シロップ及びその他の液体、エリキシル、吸入剤、トローチ剤、Lozenges(トローチ剤)及び溶液を制限なく含む任意の適した経口伝達可能な投薬形態が用いられる。注射組成物又は静脈内注入剤が、また、溶液、懸濁液及びエマルジョンの形態で提供される。

10

[0 0 6 9]

特定実施態様で、医薬組成物は、経口用剤形である。式(I)の化合物は、経口的によく吸収されるので、一般に非経口投与手段を利用する必要がない。経口投与のために、化合物は好ましくは、薬学的に許容される担体とともに剤形化される。担体対化合物の割合は、剤形の薬理効果に影響を及ぼす決定的な要素ではなく、その割合は製剤化条件に応じて相当異なる。錠剤化時、多様な食用薬学担体又はこれらの混合物がその中に含まれてもよい。適した担体は、例えば、ラクトース、第二リン酸カルシウム及び/又はコーンスターチの混合物である。ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤をはじめとするその他の薬学的に許容される成分がさらに添加されていてもよい。

20

[0 0 7 0]

本発明に係る医薬組成物は、例えば、効能を増加させるか、副作用を減少させるために一つ以上の追加治療剤を含むことができる。一実施態様で、医薬組成物は、アデロール(Adderall)、コンサータ(Concerta)、デキセドリン(Dexedrine)、フォカリン(Focalin)、メタデート(Metadate)、メチリン(Methylin)、リタリン(Ritalin)、Vyvanse、デイトラーナ(Daytrana)、及びQuilivantとともにADHDの治療に効果的な一つ以上の有効成分を含む。

30

[0 0 7 1]

医学的有用性

本発明のまた別の側面は、一つ以上の式(I)の化合物及びその塩の治療上の有効量を動物に投与することの特徴とする、前記動物でドーパミン再吸収と関連した疾患を抑制又は治療する方法を提供することである。ドーパミン再吸収と関連した疾患は、例えば、ADHDのような多動性障害を含む。一実施態様で、疾患を抑制又は治療する方法は、一つ以上の式(I)の化合物の有効量及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を動物に投与する段階を含む。

40

[0 0 7 2]

本発明の方法は、ヒトへの使用に特に適しているが、他の動物、特に、哺乳動物に用いてもよい。

[0 0 7 3]

ADHD治療時、精神刺激剤は、過度の運動活動を低下し、集中力を向上させる。精神刺激剤処理後、ADHD患者で身体活動の低下は、主観的評価尺度及びアクトメーター(actometer)、呼吸熱量測定及びマイクロ波運動活動量検出器のような客観的尺度を利用

50

した研究で支持される。

A D H D に対する1次治療は、刺激剤薬物の投与であり、研究はドーパミン制御に重点を置いた。映像実験でメチルフェニデートの作用部位として主に尾状核被殻 (caudatoputamen) でドーパミン輸送体を確認した。A D H D 患者で、単光子放出コンピュータ断層撮影 (S P E C T) 及び陽電子放出断層撮影 (P E T) 研究は、ドーパミン及びドーパミン受容体を高濃度で含む領域である基底核で代謝活性の低下を立証した。A D H D 児童の脳脊髄液でカテコラミン代謝物評価はドーパミン代謝物であるホモバニルリン酸と過剰活動度と間の正の相関関係を示す映像研究を立証する。中枢ドーパミン活性は、運動及び認知系の両方の機能に重要である。

[0 0 7 4]

10

ドーパミン再吸収抑制剤としての治療用途で、本発明の化合物は、単独で又は薬学的に許容される担体と組み合わせて、一日に0.7~7,000mgの投与量で患者に投与される。体重約70kgの健常な成人の場合、投与量は、体重1kg当たり0.01~100mgの一日投与量に変換される。しかし、用いられる具体的な投与量は、患者の要求、患者状態の深刻性及び化合物の活性により変わる。特定状況に対する最適の投与量の決定は臨床的に行われるべきであり、当該分野の技術内である。

[0 0 7 5]

本発明の化合物は、A D H D のようなドーパミン再吸収と関連した疾患を治療するのに有用な精神刺激効能を有する。

[0 0 7 6]

20

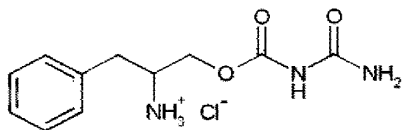
本発明を説明するために記載されたものであり、限定するものとして解釈してはいけない下記の実施例を参照することによって、本発明をよく理解できるはずである。

[実施例]

[0 0 7 7]

実施例1：2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

[化 1 1]



30

2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール(1.984mmol)をジクロロメタンに溶解し、メタンスルホン酸(0.9mL、7当量)及びシアン酸ナトリウム(774mg、6当量)を氷浴で添加した。生成された反応混合物を1日間、攪拌した。水を添加して反応を終了し、1N NaOH溶液を用いて、反応混合物をpH7-8に中和した。有機層をジクロロメタンで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、真空中で濃縮して、オイルを得た。これをジクロロメタンに溶解し、溶液をエチルエーテル中のHCl溶液で処理した。生成された沈殿をろ過して、2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

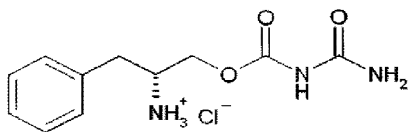
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.79(br, 1H), 8.26(br, 3H), 7.33(m, 5H), 7.18(br, 2H), 4.19(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.68(m, 1H), 2.93(m, 2H)

[0 0 7 8]

40

実施例2：(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化12】



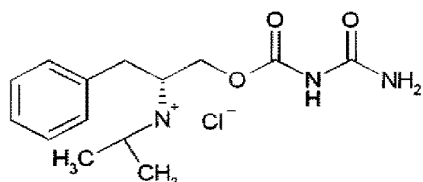
2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールの代わりに、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールを反応物として用い、実施例1に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.82(br, 1H), 8.19(br, 3H), 7.33(br, 5H), 7.17(br, 2H), 4.18(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.65(m, 1H), 2.94(m, 2H)

【0079】

実施例3：(2R)-2-(イソプロピルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化13】



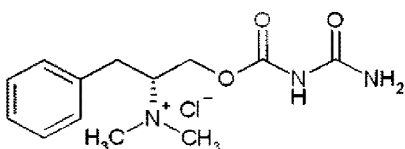
2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールの代わりに、(2R)-2-(イソプロピルアミノ)-3-フェニルプロパン-1-オールを反応物として用い、実施例1に与えられた過程に従って、(2R)-2-(イソプロピルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.87(s, 1H), 9.64(br, 1H), 9.10(br, 1H), 7.33(m, 5H), 7.16(br, 2H), 4.25(dd, 1H), 4.04(dd, 1H), 3.67(br, 1H), 3.51(br, 1H), 2.92(dd, 1H), 2.49(dd, 1H), 1.25(s, 6H).

【0080】

実施例4：(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化14】



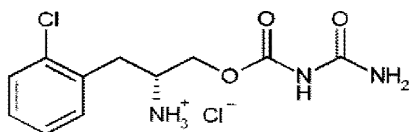
2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールの代わりに、(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロパン-1-オールを反応物として用い、実施例1に与えられた過程に従って、(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 11.29(br, 1H), 10.05(s, 1H), 7.34(m, 5H), 7.23(br, 2H), 4.33(dd, 1H), 3.99(dd, 1H), 3.84(br, 1H), 3.41(s, 6H), 2.97(dd, 1H), 2.94(dd, 1H).

【0081】

実施例5：(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化15】



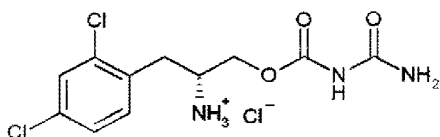
2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールの代わりに、(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパン-1-オール・HCl を反応物として用い、実施例1に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.71(br, 1H), 8.50(br, 3H), 7.48(m, 2H), 7.34(m, 2H), 7.15(br, 2H), 4.22(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.14(m, 2H)

【0082】

実施例6：(2R)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化16】



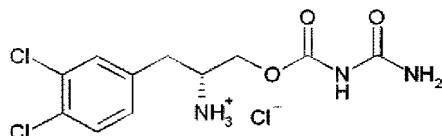
2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールの代わりに、(2R)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロパン-1-オール・HCl を反応物として用い、実施例1に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.82(br, 1H), 8.23(br, 3H), 7.66(s, 1H), 7.49(m, 2H), 7.18(br, 2H), 4.26(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.09(m, 2H)

【0083】

実施例7：(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩

【化17】



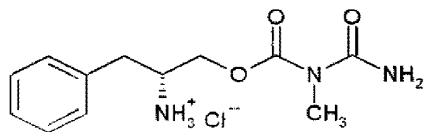
2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オールの代わりに、(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパン-1-オール・HCl を反応物として用い、実施例1に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.82(br, 1H), 8.25(br, 3H), 7.65(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.18(br, 2H), 4.26(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.72(m, 1H), 2.96(m, 2H)

【0084】

実施例8：(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート及びその塩酸塩

【化18】



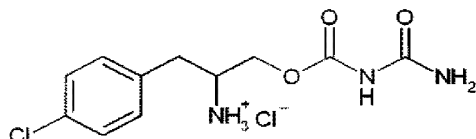
(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメート(11.932 mmol)をジクロロメタンに溶解し、メタンスルホン酸(3.1 mL、4当量)及びシアン酸ナトリウム(5.39 g、3当量)を水浴で添加した。生成された反応混合物を1日間攪拌した。水を添加して反応を終了し、1 N NaOH溶液を用いて反応混合物をpH 8-9に塩基化した。有機層をジクロロメタンで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、真空で濃縮してオイルを得た。これをジクロロメタンに溶解し、溶液をエチルエーテル中のHCl溶液で処理した。生成された沈殿をろ過して、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 8.55(br, 3H), 7.84(br, 1H), 7.32(m, 6H), 4.30(dd, 1H), 4.06(dd, 1H), 3.72(m, 1H), 3.18(dd, 1H), 3.14(s, 3H), 2.90(dd, 1H)

【0085】

実施例9：2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化19】



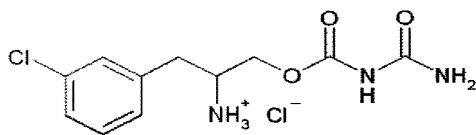
(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.78(br, 1H), 8.41(br, 3H), 7.38(m, 4H), 7.16(br, 2H), 4.23(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.62(m, 1H), 2.96(m, 2H)

【0086】

実施例10：2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化20】



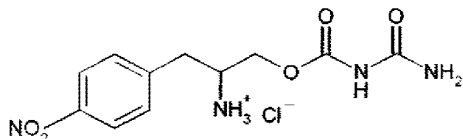
(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.82(br, 1H), 8.20(br, 3H), 7.37(m, 6H), 4.26(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.70(m, 1H), 2.95(m, 2H)

【0087】

実施例11：2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化21】



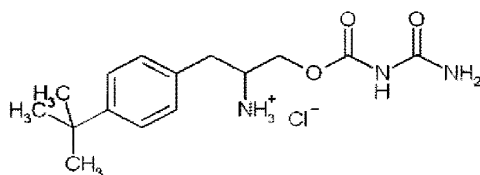
(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.81(br, 1H), 8.37(br, 3H), 8.22(d, 2H), 7.63(d, 2H), 7.18(br, 2H), 4.24(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.11(m, 2H)

【0088】

実施例12：2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化22】



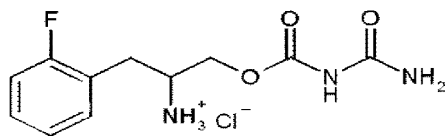
(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロピルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.78(br, 1H), 8.33(br, 3H), 7.25(m, 5H), 4.21(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.60(m, 1H), 2.92(m, 2H), 1.27(s, 9H)

【0089】

実施例13：2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化23】



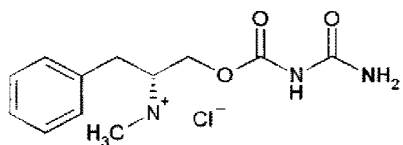
(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.77(br, 1H), 8.34(br, 3H), 7.26(m, 6H), 4.24(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 3.65(m, 1H), 3.00(m, 2H)

【0090】

実施例14：(2R)-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化24】



(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、(2R)-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

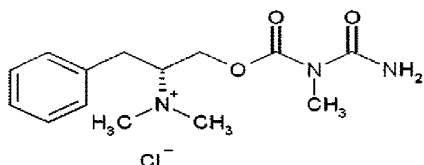
10

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.88(br, 1H), 9.32(br, 2H), 7.29(m, 7H), 4.32(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.66(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.65(s, 3H)

【0091】

実施例15：(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート及びその塩酸塩

【化25】



20

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピルメチルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

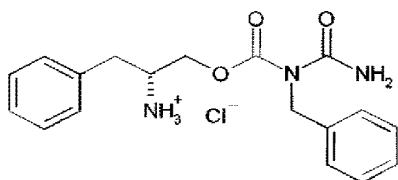
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 11.20(br, 1H), 7.82(br, 1H), 7.34(m, 6H), 4.24(m, 2H), 3.92(m, 1H), 3.09(s, 3H), 2.92(m, 2H), 2.87(s, 6H)

【0092】

実施例16：(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート及びその塩酸塩

30

【化26】



(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルベンジルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)ベンジルカルバメート；塩酸塩を得た。

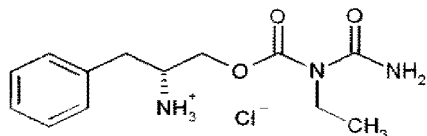
40

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 8.15(br, 3H), 7.92(br, 1H), 7.58(br, 1H), 7.28(m, 8H), 6.93(m, 2H), 5.03(m, 2H), 4.22(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.62(m, 1H), 2.84(m, 1H), 2.65(m, 1H)

【0093】

実施例17：(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アミノカルボニル)エチルカルバメート及びその塩酸塩

【化27】



(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamate の代わりに、(2R)-2-amino-3-phenylpropyl ethylcarbamate を反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-amino-3-phenylpropyl (aminocarbonyl) ethylcarbamate; 塩酸塩を得た。

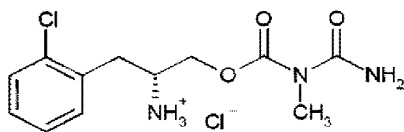
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.31(br, 3H), 7.80(br, 1H), 7.31(m, 6H), 4.30(m, 1H), 4.06(m, 1H), 3.75(m, 3H), 3.00(m, 2H), 1.08(t, 3H)

【0094】

実施例18: (2R)-2-amino-3-(2-chlorophenyl)propyl (aminocarbonyl) methylcarbamate 及びその塩酸塩

【化28】



20

(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamate の代わりに、(2R)-2-amino-3-(2-chlorophenyl)propyl methylcarbamate を反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-amino-3-(2-chlorophenyl)propyl (aminocarbonyl) methylcarbamate; 塩酸塩を得た。

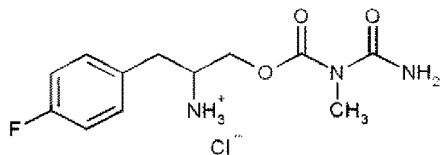
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.54(br, 3H), 7.80(br, 1H), 7.40(m, 6H), 4.20(m, 2H), 3.78(m, 1H), 3.16(m, 2H), 3.12(s, 3H)

【0095】

実施例19: 2-amino-3-(4-fluorophenyl)propyl (aminocarbonyl) methylcarbamate 及びその塩酸塩

30

【化29】



(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamate の代わりに、2-amino-3-(4-fluorophenyl)propyl methylcarbamate を反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、2-amino-3-(4-fluorophenyl)propyl (aminocarbonyl) methylcarbamate; 塩酸塩を得た。

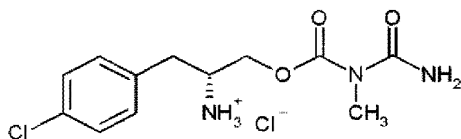
40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 7.10(d, 2H), 6.92(d, 2H), 6.01(br, 2H), 4.3(d, 2H), 3.6(dd, 1H), 3.16(s, 3H), 2.77(d, 2H), 2.0(br, 2H).

【0096】

実施例20: (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl (aminocarbonyl) methylcarbamate 及びその塩酸塩

【化30】



(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamate の代わりに、(2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl methylcarbamate を反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl (アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

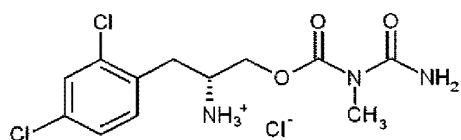
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 7.10(d, 2H), 6.92(d, 2H), 6.01(br, 2H), 4.3(d, 2H), 3.6(dd, 1H), 3.16(s, 3H), 2.77(d, 2H), 2.0(br, 2H).

【0097】

実施例21：(2R)-2-amino-3-(2,4-dichlorophenyl)propyl (アミノカルボニル)メチルカルバメート及びその塩酸塩

【化31】



20

(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamate の代わりに、(2R)-2-amino-3-(2,4-dichlorophenyl)propyl methylcarbamate を反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-amino-3-(2,4-dichlorophenyl)propyl (アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

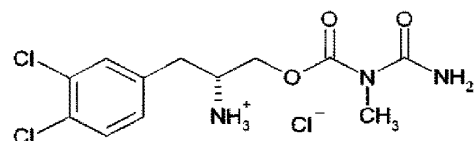
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.52(br, 3H), 7.82(br, 1H), 7.64(s, 1H), 7.48(m, 3H), 4.26(m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.18(m, 5H)

【0098】

30

実施例22：(2R)-2-amino-3-(3,4-dichlorophenyl)propyl (アミノカルボニル)メチルカルバメート及びその塩酸塩

【化32】



(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamate の代わりに、(2R)-2-amino-3-(3,4-dichlorophenyl)propyl methylcarbamate を反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-amino-3-(3,4-dichlorophenyl)propyl (アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

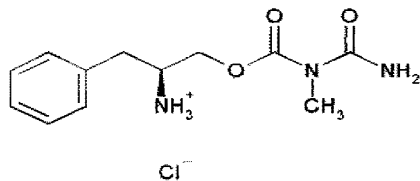
40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.36(br, 3H), 7.84(br, 1H), 7.52(m, 4H), 4.20(m, 2H), 3.82(m, 1H), 3.14(s, 3H), 3.09(m, 2H)

【0099】

実施例23：(2S)-2-amino-3-phenylpropyl (アミノカルボニル)メチルカルバメート及びその塩酸塩

【化33】



(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamateの代わりに、(2S)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamateを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2S)-2-amino-3-phenylpropyl (アミノカルボニル) methylcarbamate; 塩酸塩を得た。

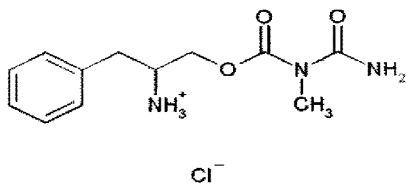
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.55(br, 3H), 7.84(br, 1H), 7.32(m, 6H), 4.30(dd, 1H), 4.06(dd, 1H), 3.72(m, 1H), 3.18(dd, 1H), 3.14(s, 3H), 2.90(dd, 1H)

【0100】

実施例24: 2-amino-3-phenylpropyl (アミノカルボニル) methylcarbamate 及びその塩酸塩

【化34】



20

(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamateの代わりに、2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamateを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、2-amino-3-phenylpropyl (アミノカルボニル) methylcarbamate; 塩酸塩を得た。

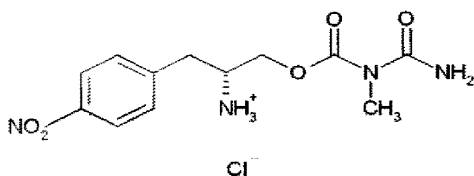
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.55(br, 3H), 7.84(br, 1H), 7.32(m, 6H), 4.30(dd, 1H), 4.06(dd, 1H), 3.72(m, 1H), 3.18(dd, 1H), 3.14(s, 3H), 2.90(dd, 1H)

【0101】

30

実施例25: (2R)-2-amino-3-(4-nitrophenyl)propyl (アミノカルボニル) methylcarbamate 及びその塩酸塩

【化35】



(2R)-2-amino-3-phenylpropyl methylcarbamateの代わりに、(2R)-2-amino-3-(4-nitrophenyl)propyl methylcarbamateを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-amino-3-(4-nitrophenyl)propyl (アミノカルボニル) methylcarbamate; 塩酸塩を得た。

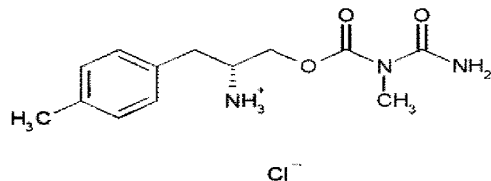
40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.39(br, 3H), 8.22(d, 2H), 7.82(br, 1H), 7.62(d, 2H), 7.46(br, 1H), 4.32(m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.84(m, 1H), 3.18(m, 2H), 3.12(s, 3H)

【0102】

実施例26: (2R)-2-amino-3-(4-methylphenyl)propyl (アミノカルボニル) methylcarbamate 及びその塩酸塩

【化36】



(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、(2R)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピルメチルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

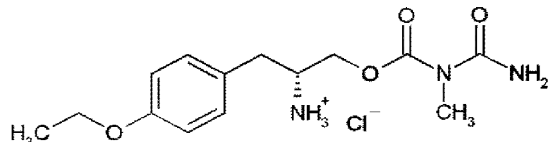
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.34(br, 3H), 7.82(br, 1H), 7.42(br, 1H), 7.16(s, 4H), 4.26(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.13(s, 3H), 3.04(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.28(s, 3H)

【0103】

実施例27：(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート及びその塩酸塩

【化37】



20

(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピルメチルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

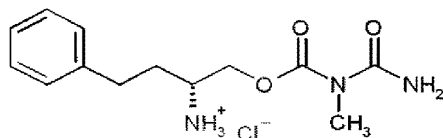
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.45(br, 3H), 7.84(br, 1H), 7.24(br, 1H), 7.19(d, 2H), 6.89(d, 2H), 4.26(m, 1H), 4.01(m, 3H), 3.66(m, 1H), 3.14(s, 3H), 3.08(m, 1H), 2.82(m, 1H), 1.31(t, 3H)

30

【0104】

実施例28：(2R)-2-アミノ-4-フェニルブチル(アミノカルボニル)メチルカルバメート及びその塩酸塩

【化38】



(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルメチルカルバメートの代わりに、(2R)-2-アミノ-4-フェニルブチルメチルカルバメートを反応物として用い、実施例8に与えられた過程に従って、(2R)-2-アミノ-4-フェニルブチル(アミノカルボニル)メチルカルバメート；塩酸塩を得た。

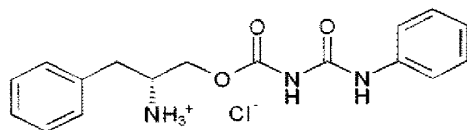
40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.41(br, 3H), 7.85(br, 1H), 7.42(br, 1H), 7.27(m, 5H), 4.42(dd, 1H), 4.24(dd, 1H), 3.42(m, 1H), 3.14(s, 3H), 2.74(t, 2H), 1.96(m, 2H)

【0105】

実施例29：(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アニリノカルボニル)カルバメート及びその塩酸塩

【化39】



(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメート(2.397 mmol)をジクロロメタンに溶解し、メタンスルホン酸(0.47 mL、3当量)及びフェニルイソシアネート(1.56 mL、6当量)を水浴添加した。生成された反応混合物を1日間、攪拌した。水を添加して反応を終了し、1N NaOH溶液を用いて反応混合物をpH 7-8に中和した。有機層をジクロロメタンで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、真空で濃縮して、オイルを得た。これをジクロロメタンに溶解し、溶液をエチルエーテル中のHCl溶液で処理した。生成された沈殿をろ過して、(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロピル(アニリノカルボニル)カルバメート；塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.29(br, 1H), 9.79(br, 1H), 8.46(br, 3H), 7.34(m 10H), 4.32(m 1H), 4.05(m 1H), 3.70(m 1H), 3.04(m 2H)

【0106】

実施例30：ドーパミン輸送体結合分析

ラット(SD-ラット、ORIENT BIO INC.、雄、200-250g)を断頭犠牲した。直ちに線条体を除去し、使用するまで-80℃で保管した。操作当日、線条体を解凍し、50 mM トリス-HCl 及び120 mM NaCl を含有する緩衝液(pH 7.7)20体積に懸濁させた。次いで、懸濁液を20分間、17,700 rpm で遠心分離した。ペレットを緩衝液20体積に再懸濁し、20分間、17,700 rpm で遠心分離した。この手順を再度繰り返した。得られたペレットを数mLの緩衝液に再懸濁して、均質化した。受容体供給源の濃度を文献[Lowry et al., 1951, J. Biol. Chem 193:265-275]によって決定した。

【0107】

ドーパミン輸送体分析プロトコル

ドーパミン再吸収輸送体結合分析を文献[Madras et al., 1989, Mol. Pharmacol. 36(4):518-524]、及び[Javitch et al., 1984, Mol. Pharmacol. 26(1):35-44]に記載された方法により行った。受容体供給源は、ラット線条体膜であり；放射性リガンドは、GBR 12935 [プロリルレン-2, 3-³H] (DuPont-Nen, Boston, Mass.) (250 μCi) (終濃度1.0 nM) であり；非特異的結合のために、高親和性ドーパミン吸収抑制剤である1-[2-[ビス(4-フルオロフェニル)メトキシ]エチル]-4-[3-フェニルプロピル]ピペラジンジヒドロクロリド(GBR 12909) (Research Biochemicals International, USA) を10 μM で使用し；基準化合物は、マレイン酸ノミフェンシン (Research Biochemicals International, USA) であった。反応は、120 mM NaCl を含有する50 mM トリス-HCl (pH 7.7) で、25℃で45分間行った。次いで、ガラス繊維フィルター上で急速真空ろ過して、反応を終結した。フィルターに捕集された放射能を測定し、ドーパミン吸収部位と試験化合物の特異的相互作用を対照値と比較して決定した。結果を表1に示した。

【表1】

実施例	抑制% (10 μ M)
実施例2	50.1%
実施例3	40.1%
実施例4	38.4%
実施例6	20.4%
実施例7	41.2%
実施例8	20.3%
実施例9	42.8%
実施例14	35.9%
実施例15	55.5%
実施例16	20.8%
実施例17	41.2%
実施例18	17.5%
実施例19	34.3%
実施例21	31.5%
実施例22	37.0%
実施例24	45.0%
実施例29	50.7%

10

20

【0108】

本願に記載された通りに、本発明の化合物は、ドーパミン輸送体に対して結合親和性を有することが確認された。前記結果は、化合物が非正常的ドーパミン再吸収による疾患を治療又は抑制するのに有用である可能性があることを示唆する。

【0109】

実施例31：運動活性検査

精神刺激活性を、運動活性検査(LMA)を介して調べた。LMAは、精神刺激剤の効果予測するために開発された行動試験である。LMAは、敏感で、特定のであるため、精神刺激剤に対する魅力的な検査である。メチルフェニデート、アンフェタミン及びその他の多くの精神刺激剤をはじめとする主部類の精神刺激剤は、全部LMAで歩行活動を増進させる。

30

16匹のマウス(3週齢のCrjBgi:CD-1(ICR)及び8週齢のC57BL/6)をORIENT BIO INC.(韓国、京畿道)から購入した。マウスを無作為配分法によって対照群と薬物処理群(群当たり8匹のマウス)と分けた。各群を空いたケージに入れ、40-60%の相対湿度及び12時間明/12時間暗の照明周期と19-25℃の環境条件下で飼育した。餌と水は無制限供給した。順応一週間後、LMA検査を行った。LMA検査の開始前に、マウスをLMA室で1時間以上適応させた。適応後、試験化合物(10又は30mg/kg)を腹腔内注射で薬物処理群に投与した。腹腔内投与30分後、LMAを自動フォトビーム、Opto-Varimax(登録商標)(Columbus Instruments, Ohio, US)を用いて測定し、コンピュータに記録した。各マウスに対する総歩行数を10分間記録した。

40

【0110】

対照群及び薬物処理群に対する統計平均値を計算し、対照群に対する百分率変化を決定した。低下率(%)で示した本発明の一部化合物の対照群に対する百分率変化を表2に示した。

【表2】

実施例	歩行率 (%)
実施例2	118.7% (30mg/kg、ip)
実施例3	291.5% (30mg/kg、ip)
実施例4	242.6% (30mg/kg、ip)
実施例8	186.4% (30mg/kg、ip)
実施例15	202.2% (10mg/kg、ip)

【0111】

10

前述した通り、本発明の化合物は、ADHDのようなドーパミン再吸収と関連した疾患を治療するのに有用な精神刺激効果を有することが確認された。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2015/001915
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C 271/40(2006.01)I, C07C 271/66(2006.01)I		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C 271/40; C07C 269/00; A61K 31/27; C07D 213/68; C07D 233/84; A61K 31/405; C07D 209/10; C07C 271/66		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: aminocarbonyl carbamate, carbamate, ADHD, dopamine reuptake inhibitor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 7531572 B2 (XUEBONG DAI et al.) 12 May 2009 See column 3, line 9 - column 4, line 54; and claims 1 - 27.	1-27
A	WO 2004-111006 A1 (NOVO NORDISK A/S) 23 December 2004 See claims 1, 2.	1-27
A	US 05578627 A (KENJI TAKEDA et al.) 26 November 1996 See column 44, lines 20 - 52; and claims 1, 17.	1-27
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 June 2015 (04.06.2015)		Date of mailing of the international search report 04 June 2015 (04.06.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongha-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer KIM, Beom Jik Telephone No. +82-42-481-8132

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2015/001915

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 28, 29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 28 and 29 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which the International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2015/001915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7531572 B2	12/05/2009	TW 200820963 A US 2008-0051458 A1 US 2009-0192225 A1 US 7799829 B2 WO 2008-013860 A2 WO 2008-013860 A3	16/05/2008 28/02/2008 30/07/2009 21/09/2010 31/01/2008 13/03/2008
WO 2004-111006 A1	23/12/2004	EP 1636188 A1 JP 2006-527214 A US 2006-0148860 A1	22/03/2006 30/11/2006 06/07/2006
US 05578627 A	26/11/1996	EP 0665226 A1 JP 03457669 B2 KR 10-0263428 B1 WO 94-10158 A1	02/08/1995 20/10/2003 01/11/2000 11/05/1994

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

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

(72) 発明者 カン・ ヨンスン

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

(72) 発明者 チョン・ ジンヨン

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

(72) 発明者 メン・ チョルヨン

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

(72) 発明者 ウィ・ ハンジュ

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

(72) 発明者 イ・ キホ

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

(72) 発明者 ホ・ ジュン

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

(72) 発明者 チェ・ ウンヒ

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

(72) 発明者 シン・ ユジン

大韓民国 1 3 4 9 4 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギョヨクロ 2 2 1 番、エスケー・バイオファーマスティカルズ・カンパニー・リミテッド

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 HA23 MA01 MA04 MA72 NA14 ZA01 ZA15

ZB21 ZC41

4H006 AA01 AA03 AB21 RA14 RB08

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2017/140778 A1

(43) International Publication Date
24 August 2017 (24.08.2017)

(51) International Patent Classification:

C07D 231/18 (2006.01) C07C 307/10 (2006.01)
C07C 307/06 (2006.01) C07D 295/26 (2006.01)
C07C 307/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2017/053498

(22) International Filing Date:

16 February 2017 (16.02.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2016900535 16 February 2016 (16.02.2016) AU

(71) Applicants: **THE UNIVERSITY OF QUEENSLAND** [AU/AU]; St Lucia, Queensland 4072 (AU). **THE PROVOST, FELLOWS, FOUNDATION SCHOLARS, AND THE OTHER MEMBERS OF BOARD, OF THE COLLEGE OF THE HOLY AND UNDIVIDED TRINITY OF QUEEN ELIZABETH NEAR DUBLIN** [IE/IE]; College Green, Dublin 2 (IE).

(72) Inventors: **O'NEILL, Luke**; Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublin, 152-160 Pearse Street, Dublin 2 (IE). **COLL, Rebecca**; 12 St James Street, Highgate Hill, Queensland 4101 (AU). **COOPER, Matthew**; 29 Comborne Place, Chapel Hill, Queensland 4049 (AU). **ROBERTSON, Avril**; 44 Maryland Street, Kenmore, Queensland 4069 (AU). **SCHRODER, Kate**; 7 Love Street, Fairfield, Queensland 4103 (AU). **MACLEOD, Angus Murray**; D6 Grain House, Mill Court, Great Shelford, Cambridge Cambridgeshire CB22

5LD (GB). **MILLER, David John**; D6 Grain House, Mill Court, Great Shelford, Cambridge Cambridgeshire CB22 5LD (GB).

(74) Agents: **ELEND, Almut** et al.; Venner Shipley LLP, Byron House - Cambridge Business Park, Cowley Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WZ (GB).

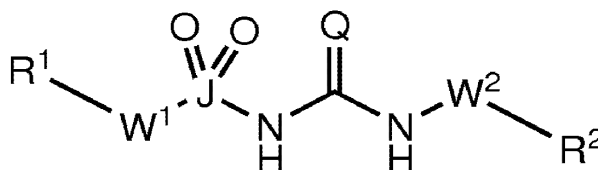
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SULFONYLUREAS AND RELATED COMPOUNDS AND USE OF SAME



Formula (I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prod-rugs thereof: Formula (I) wherein Q is selected from O, S and Se; J is S or Se; W¹ and W², when present, are independently selected from N and C; R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂alkynyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, amido, alkylthio, acyl, arylalkyl and acylamido, all of which may be optionally substituted; and wherein at least one of W¹ and W² is present and is a nitrogen atom and when R¹ and R² are cyclic then the respective W¹ or W² may form part of the ring structure. The present invention also relates to pharmaceutical compositions including such compounds, to methods of treatment using such compounds, in particular in relation to NLRP3 inflammasome mediated disorders, and to associated diagnostic uses.

SULFONYLUREAS AND RELATED COMPOUNDS AND USE OF SAME

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The invention relates to the field of medical treatment and diagnosis of disease. More particularly, this invention relates to novel sulfonylurea and related compounds and their use in treating, or identifying a disease or condition responsive to inhibition of NLRP3 or inhibition of the activation of NLRP3 or related components of the inflammatory process.

BACKGROUND TO THE INVENTION

[0002] Any reference to background art herein is not to be construed as an admission that such art constitutes common general knowledge in Australia or elsewhere.

[0003] The NOD-like receptor (NLR) family, pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome is a component of the inflammatory process, and its aberrant activation is pathogenic in inherited disorders such as cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and complex diseases such as multiple sclerosis, type 2 diabetes, Alzheimer's disease and atherosclerosis.

[0004] NLRP3 is an intracellular signalling molecule that senses many pathogen-derived, environmental and host-derived factors. Upon activation, NLRP3 binds to apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain (ASC). ASC then polymerises to form a large aggregate known as an ASC speck. Polymerised ASC in turn interacts with the cysteine protease caspase-1 to form a complex termed the inflammasome. This results in the activation of caspase-1, which cleaves the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18 to their active forms and mediates a type of inflammatory cell death known as pyroptosis. The ASC speck can also recruit and activate caspase-8, which can process pro-IL-1 β and pro-IL-18 and trigger apoptotic cell death.

[0005] Caspase-1 cleaves pro-IL-1 β and pro-IL-18 to their active forms, which are secreted from the cell. Active caspase-1 also cleaves gasdermin-D to trigger pyroptosis. Through its control of the pyroptotic cell death pathway, caspase-1 also mediates the release of alarmin molecules such as IL-33 and high mobility group box 1 protein (HMGB1). Caspase-1 also cleaves intracellular IL-1R2 resulting in its degradation and allowing the release of IL-1 α . In human cells caspase-1 may also control the processing and secretion of IL-37. A number of other caspase-1 substrates such as components of the cytoskeleton and glycolysis pathway may contribute to caspase-1-dependent inflammation.

[0006] NLRP3-dependent ASC specks are released into the extracellular environment where they can activate caspase-1, induce processing of caspase-1 substrates and propagate inflammation.

[0007] Active cytokines derived from NLRP3 inflammasome activation are important drivers of inflammation and interact with other cytokine pathways to shape the immune response to infection and injury. For example, IL-1 β signalling induces the secretion of the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF. IL-1 β and IL-18 synergise with IL-23 to induce IL-17 production by memory CD4 Th17 cells and by $\gamma\delta$ T cells in the absence of T cell receptor engagement. IL-18 and IL-12 also synergise to induce IFN- γ production from memory T cells and NK cells driving a Th1 response.

[0008] Other intracellular pattern recognition receptors (PRRs) are also capable of forming inflammasomes. These include other NLR family members such as NLRP1 and NLRC4, as well as non-NLR PRRs such as the double-stranded DNA (dsDNA) sensors absent in melanoma 2 (AIM2) and interferon, gamma inducible protein 16 (IFI16). NLRP3-dependent IL-1 β processing can also be activated by an indirect, non-canonical pathway downstream of caspase-11.

[0009] The inherited CAPS diseases Muckle–Wells syndrome (MWS), familial cold autoinflammatory syndrome and neonatal-onset multisystem inflammatory disease are caused by gain-of-function mutations in NLRP3, thus defining NLRP3 as a critical component of the inflammatory process. NLRP3 has also been implicated in the pathogenesis of a number of complex diseases, notably including metabolic disorders such as type 2 diabetes, atherosclerosis, obesity and gout.

[0010] A role for NLRP3 in diseases of the central nervous system is emerging, and lung diseases have also been shown to be influenced by NLRP3. Furthermore, NLRP3 has a role in the development of liver disease, kidney disease and aging. Many of these associations were defined using *Nlrp3*^{-/-} mice, but there have also been insights into the specific activation of NLRP3 in these diseases. In type 2 diabetes, the deposition of islet amyloid polypeptide in the pancreas activates NLRP3 and IL-1 β signaling, resulting in cell death and inflammation.

[0011] Several small molecules have been shown to inhibit the NLRP3 inflammasome. Glyburide inhibits IL-1 β production at micromolar concentrations in response to the activation of NLRP3 but not NLRC4 or NLRP1. Other previously characterised NLRP3 inhibitors include parthenolide, 3,4-methylenedioxy- β -nitrostyrene and dimethyl sulfoxide (DMSO), although these agents have limited potency and are nonspecific.

[0012] Current treatments for NLRP3-related diseases include biologic agents that target IL-1. These are the recombinant IL-1 receptor antagonist anakinra, the neutralizing IL-1 β antibody canakinumab and the soluble decoy IL-1 receptor rilonacept. These approaches have proven successful in the treatment of CAPS, and these biologic agents have been used in clinical trials for other IL-1 β -associated diseases.

[0013] Certain diarylsulfonylurea-containing compounds have been identified as cytokine release inhibitory drugs (CRIDs) (Perregaux et al.; J.

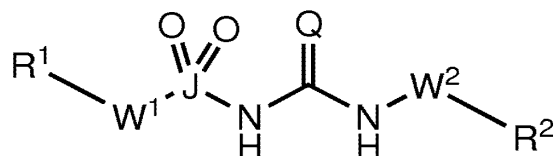
Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). CRIDs are a class of diarylsulfonylurea containing compounds that inhibit the post-translational processing of IL-1 β . Post-translational processing of IL-1 β is accompanied by activation of caspase-1 and cell death. CRIDs arrest activated monocytes so that caspase-1 remains inactive and plasma membrane latency is preserved.

[0014] Certain sulfonylurea-containing compounds are also disclosed as inhibitors of NLRP3 (Baldwin et al., J. Med. Chem., 59(5), 1691-1710, 2016).

[0015] There is a need to provide compounds with improved pharmacological and/or physiological and/or physicochemical properties and/or those that provide a useful alternative to known compounds.

SUMMARY OF INVENTION

[0016] According to a first aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



Formula (I)

wherein, Q is selected from O, S and Se;

J is S or Se;

W¹ and W², when present, are independently selected from N and C;

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, amido, alkylthio, acyl, arylalkyl and acylamido, all of which may be optionally substituted; and

wherein at least one of W^1 and W^2 is present and is a nitrogen atom and when R^1 or R^2 are cyclic then the respective W^1 or W^2 may form part of the ring structure.

[0017] According to a second aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the first aspect, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.

[0018] A third aspect of the invention resides in a method of treatment or prevention of a disease, disorder or condition including the step of administering an effective amount of a compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, or the pharmaceutical composition of the second aspect to thereby treat or prevent the disease, disorder or condition.

[0019] A fourth aspect of the invention provides for a compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, or the pharmaceutical composition of the second aspect for use in the treatment or prevention of a disease, disorder or condition.

[0020] A fifth aspect of the invention provides for use of a compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease, disorder or condition.

[0021] In one embodiment, the disease, disorder or condition is responsive to inhibition of activation of the NLRP3 inflammasome.

[0022] In particular non-limiting embodiments of the above aspects, the disease, disorder or condition is a disease, disorder or condition of the immune system, the cardiovascular system, the endocrine system, the gastrointestinal tract, the renal system, the respiratory system, the central nervous system, is a cancer or other malignancy and/or is caused by or associated with a pathogen.

[0023] In a sixth aspect of the invention there is provided a method of diagnosing a disease, disorder or condition in a mammal including the step of administering a labelled compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, to the mammal or to a biological sample obtained from the mammal to facilitate diagnosis of the disease, disorder or condition in the mammal.

[0024] A seventh aspect of the invention resides in a method of modulating the activity of a biological target comprising the step of exposing the biological target to a compound of the first aspect, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0025] The biological target may be selected from the group consisting of the NLRP3 inflammasome, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 and Th17 cells.

[0026] The various features and embodiments of the present invention, referred to in individual sections above apply, as appropriate, to other sections, *mutatis mutandis*. Consequently features specified in one section may be combined with features specified in other sections as appropriate.

[0027] Further features and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed description.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0028] In order that the invention may be readily understood and put into practical effect, preferred embodiments will now be described by way of example with reference to the accompanying figures wherein:

[0029] FIG 1 is a series of isothermal titration calorimetry (ITC) showing a) control experiments: Ca²⁺ binding to EDTA (top left) and Cu²⁺ binding to EDTA (bottom left), together with b) data showing no binding of MCC950 (sodium salt) to Ca²⁺ (top right), but significant binding to Cu²⁺ (bottom right).

DETAILED DESCRIPTION

[0030] The present invention is predicated, at least in part, on the finding that certain sulfonyl ureas and related compounds have advantageous properties and show useful activity in the inhibition of activation of the NLRP3 inflammasome and/or inhibition of IL-1 β and/or IL-17 and/or IL-18, and/or IL-1 α , and/or IL-37, and/or IL-33 as well as interfere with or modulate the activity of T helper cells such as Th17. Particularly, the compounds of the invention are useful in the treatment of a wide range of disorders in which the inflammation process, or the NLRP3 inflammasome and/or IL-1 β and/or IL-17 and/or IL-18, and/or IL-1 α , and/or IL-37, and/or IL-33 and/or Th17 cells play a part.

[0031] Evidence from human CAPS patients and mouse models of CAPS has lead the present inventors to believe that NLRP3 inhibition will be a superior treatment over IL-1 biologics, as inhibition of all NLRP3-dependent processes will be more effective than inhibition of a single NLRP3-dependent process, such as IL-1 signalling.

[0032] Individuals with CAPS display dysregulated secretion of both IL-1 β and IL-18, and CAPS patients treated with anti-IL-1 biologics have residual disease. Symptoms such as bony overgrowth and joint deformity are not prevented by IL-1 biologics. In addition, symptoms involving the central nervous system such as hearing loss are difficult to control using IL-1 biologics, which appear to poorly penetrate the central nervous system. Studies in mouse models of CAPS indicate that deficiency in either IL-1 signalling or IL-18 alone is insufficient to block systemic inflammation, particularly in older animals. In a severe model of CAPS, only a complete loss of caspase-1 signalling fully rescued the disease.

[0033] Specific inhibition of NLRP3 by sulfonyurea-containing compounds, such as those of the first aspect, may block all processes downstream of NLRP3, including ASC speck formation and caspase-8 and caspase-1 activation. Consequently, NLRP3 inhibition will block all caspase-1 dependent

processes such as IL-1 β , IL-18 and IL-37 processing and secretion, gasdermin D cleavage, pyroptosis, and release of IL-1 α , IL-33 and HMGB. Furthermore, NLRP3-dependent extracellular release of the ASC speck will be blocked, and caspase-8-dependent pro-IL-1 β and pro-IL-18 cleavage and apoptotic cell death will be prevented. Thus, specific inhibition of NLRP3 by compounds of the first aspect will prevent multiple downstream inflammatory signals and should therefore prove more effective as an anti-inflammatory therapy than IL-1 blockade alone.

[0034] Anti-IL-1 biologics block IL-1 derived from NLRP3-independent sources, such as IL-1 produced by other inflammasomes (e.g. NLRC4, NLRP1, NLRP6, AIM2), and IL-1 generated by the latter pathways may be important for host defence against pathogens. For example, patients receiving IL-1/IL-1R antagonists exhibit increased incidence of upper airway infections. Specific inhibition of NLRP3 by the present compounds may thus exert less generalised immunosuppression compared to anti-IL-1 biologics.

[0035] IL-1 β and IL-18, generated by the NLRP3/caspase-1 axis, play critical roles in driving IL-17 production by CD4 Th17 cells and $\gamma\delta$ T cells. IL-1 β and IL-18 synergise with IL-23 to induce IL-17 production by memory CD4 Th17 cells and by $\gamma\delta$ T cells in the absence of TCR engagement. IL-1-driven IL-17 has also been implicated in psoriasis, type I diabetes, rheumatoid arthritis, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, obesity, gout, and recently, asthma.

[0036] In essence, each of these diseases has been shown to involve the activation of tissue macrophages, dendritic cells, or brain microglia, driven by the frustrated phagocytosis of metabolites that accumulate extracellularly. NLRP3 senses this phagocytic event, leading to IL-1 release, triggering inflammation to clear the offensive material. Disease will result if this process becomes chronic or over-activated, which explains why so many diseases have been shown to involve NLRP3. Inhibitors that act to prevent NLRP3 activation hence can have utility in IL-17 driven, as well as IL-1 driven diseases.

[0037] In this patent specification, the terms 'comprises', 'comprising', 'includes', 'including', or similar terms are intended to mean a non-exclusive inclusion, such that a method or composition that comprises a list of elements does not include those elements solely, but may well include other elements not listed.

[0038] Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as would be commonly understood by those of ordinary skill in the art to which this invention belongs.

[0039] The term "pharmaceutically acceptable salt", as used herein, refers to salts which are toxicologically safe for systemic or localised administration such as salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. The pharmaceutically acceptable salts may be selected from the group including alkali and alkali earth, ammonium, aluminium, iron, glucosamine, chloride, sulphate, sulphonate, bisulphate, nitrate, citrate, tartrate, bitartrate, phosphate, carbonate, bicarbonate, malate, maleate, napsylate, fumarate, succinate, acetate, benzoate, terephthalate, palmoate, piperazine, pectinate and S-methyl methionine salts and the like.

[0040] The term "*alkyl*" refers to a straight-chain or branched alkyl substituent containing from, for example, 1 to about 12 carbon atoms, preferably 1 to about 9 carbon atoms, more preferably 1 to about 6 carbon atoms, even more preferably from 1 to about 4 carbon atoms, still yet more preferably from 1 to 2 carbon atoms. Examples of alkyl groups may be selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, pentyl, isoamyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, hexyl, heptyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 3-ethylbutyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl and the like. The number of carbons referred to relates to the carbon backbone and carbon branching, but does not include carbon atoms belonging to any substituents, for example the carbon atoms of

an alkoxy substituent branching off the main carbon chain. Substituted alkyl includes alkyl substituted with one or more moieties selected from the group consisting of halo (*e.g.*, Cl, F, Br, and I); halogenated alkyl (*e.g.*, CF₃, 2-Br-ethyl, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, or CF₂CF₃); hydroxyl; amino; carboxylate; carboxamido; alkylamino; arylamino; alkoxy; aryloxy; nitro; azido; cyano; thio; sulfonic acid; sulfate; phosphonic acid; phosphate; and phosphonate as well as those described under the definition of "optionally substituted". An "alkylene" group is similarly defined as a divalent alkyl group.

[0041] The term "*alkenyl*" refers to unsaturated linear or branched hydrocarbon groups, having 2 to 12 carbon atoms, preferably 2 to 9 carbon atoms, more preferably 2 to 6 carbon atoms, and having at least one carbon-carbon double bond. Where appropriate, the alkenyl group may have a specified number of carbon atoms, for example, C₂-C₆ alkenyl which includes alkenyl groups having 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms in linear or branched arrangements. The number of carbons referred to relates to the carbon backbone and carbon branching, but does not include carbon atoms belonging to any substituents. Examples of alkenyl groups may be selected from the group consisting of ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, *s*- and *t*-butenyl, pentenyl, hexenyl, hepta-1,3-dienyl, hexa-1,3-dienyl, nona-1,3,5-trienyl and the like. Substituted alkenyl includes alkenyl substituted with one or more moieties selected from the group consisting of halo (*e.g.*, Cl, F, Br, and I); halogenated alkyl (*e.g.*, CF₃, 2-Br-ethyl, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, or CF₂CF₃); hydroxyl; amino; carboxylate; carboxamido; alkylamino; arylamino; alkoxy; aryloxy; nitro; azido; cyano; thio; sulfonic acid; sulfate; phosphonic acid; phosphate; and phosphonate as well as those described under the definition of "optionally substituted". An "alkenylene" group is similarly defined as a divalent alkenyl group.

[0042] The term "*alkynyl*" refers to unsaturated linear or branched hydrocarbon groups, having 2 to 12 carbon atoms, preferably 2 to 9 carbon

atoms, more preferably 2 to 6 carbon atoms, and having at least one carbon-carbon triple bond. Where appropriate, the alkynyl group may have a specified number of carbon atoms, for example, C₂-C₆ alkynyl which includes alkynyl groups having 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms in linear or branched arrangements. The number of carbons referred to relates to the carbon backbone and carbon branching, but does not include carbon atoms belonging to any substituents. Examples of alkynyl groups may be selected from the group consisting of ethynyl, propargyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl and the like. Substituted alkynyl includes alkynyl substituted with one or more moieties selected from the group consisting of halo (*e.g.*, Cl, F, Br, and I); halogenated alkyl (*e.g.*, CF₃, 2-Br-ethyl, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, or CF₂CF₃); hydroxyl; amino; carboxylate; carboxamido; alkylamino; arylamino; alkoxy; aryloxy; nitro; azido; cyano; thio; sulfonic acid; sulfate; phosphonic acid; phosphate; and phosphonate as well as those described under the definition of "optionally substituted". An "alkynylene" group is similarly defined as a divalent alkynyl group.

[0043] The term "alkoxy" as used herein means straight or branched chain alkyl groups linked by an oxygen atom (*i.e.*, -O-alkyl), wherein alkyl is as described above. In particular embodiments, alkoxy refers to oxygen-linked groups comprising 1 to 10 carbon atoms ("C₁₋₁₀ alkoxy"). In further embodiments, alkoxy refers to oxygen-linked groups comprising 1 to 8 carbon atoms ("C₁₋₈ alkoxy"), 1 to 6 carbon atoms ("C₁₋₆ alkoxy"), 1 to 4 carbon atoms ("C₁₋₄ alkoxy") or 1 to 3 carbon atoms ("C₁₋₃ alkoxy").

[0044] The terms "cycloalkyl" and "cycloalkenyl" refer to saturated and unsaturated mono-cyclic, bicyclic or tricyclic carbon groups. Where appropriate, the cycloalkyl or cycloalkenyl group may have a specified number of carbon atoms, for example, C₃-C₆ cycloalkyl or cycloalkenyl includes within its scope a carbocyclic group having 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. Examples of cycloalkyl and cycloalkenyl groups may be selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl and the like. Substituted cycloalkyl or cycloalkenyl includes

substitutions with one or more moieties selected from the group consisting of halo (*e.g.*, Cl, F, Br, and I); halogenated alkyl (*e.g.*, CF₃, 2-Br-ethyl, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, or CF₂CF₃); hydroxyl; amino; carboxylate; carboxamido; alkylamino; arylamino; alkoxy; aryloxy; nitro; azido; cyano; thio; sulfonic acid; sulfate; phosphonic acid; phosphate; and phosphonate as well as those described under the definition of “optionally substituted”.

[0045] The term “alkylthio” as used herein means a thio group with one alkyl substituent (*i.e.*, –S–alkyl), where alkyl is defined as above.

[0046] The term “amino” as used herein means a moiety represented by the structure NR²³, and includes primary amines, and secondary and tertiary amines substituted by alkyl (*i.e.*, alkylamino). Thus, R²³ may represent, for example, two hydrogen atoms, two alkyl moieties, or one hydrogen atom and one alkyl moiety.

[0047] The term “aryl” refers to a monocyclic, bicyclic, tricyclic or other polycyclic carbon ring of up to 8 members in each ring, wherein at least one ring is aromatic as defined by the Hückel 4n+2 rule. The term includes polycyclic systems comprising saturated carbon rings or heteroaryl or heterocyclic groups so long as at least one ring is aryl, as described. An “arylene” group is similarly defined as a divalent aryl group.

[0048] The terms “aralkyl” and “arylalkyl” as used herein mean an aryl group as defined above linked to the molecule through an alkylene group as defined above.

[0049] For the purposes of the present invention, where a combination of groups is referred to as one moiety, for example, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl or alkynylaryl, the last mentioned group contains the atom by which the moiety is attached to the rest of the molecule. A typical example of an arylalkyl group is benzyl.

[0050] The term "heteroaryl" refers to an aryl group containing from one or more (particularly one to four) non-carbon ring atom(s) (particularly N, O or S) or a combination thereof. A heteroaryl group may be optionally substituted at one or more carbon or nitrogen atom(s). Heteroaryl rings may also be fused with one or more cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl, or heteroaryl rings. Heteroaryl includes, but is not limited to, 5-membered heteroaryls having one hetero atom (e.g., thiophenes, pyrroles, furans); 5-membered heteroaryls having two heteroatoms in 1,2 or 1,3 positions (e.g., oxazoles, pyrazoles, imidazoles, thiazoles, purines); 5-membered heteroaryls having three heteroatoms (e.g., triazoles, thiadiazoles); 5-membered heteroaryls having four heteroatoms (e.g., tetrazoles); 6-membered heteroaryls with one heteroatom (e.g., pyridine, quinoline, isoquinoline, phenanthrine, 5,6-cycloheptenopyridine); 6-membered heteroaryls with two heteroatoms (e.g., pyridazines, cinnolines, phthalazines, pyrazines, pyrimidines, quinazolines); 6-membered heteroaryls with three heteroatoms (e.g., 1,3,5- triazine); and 6-membered heteroaryls with four heteroatoms. "Substituted heteroaryl" means a heteroaryl having one or more groups as substituents and including those defined under "optionally substituted". A "heteroarylene" group is similarly defined as a divalent heteroaryl group.

[0051] "Heterocyclyl" as used herein refers to a non-aromatic ring having 3 to 8 atoms in the ring, preferably 5 to 8 atoms in the ring, and of those atoms 1 to 4 are heteroatoms (particularly N, O or S). Heterocyclic rings may also be fused with one or more cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl, or heteroaryl rings. Heterocyclic includes partially and fully saturated heterocyclic groups. Heterocyclic systems may be attached to another moiety via any number of carbon atoms or heteroatoms of the radical and may be both saturated and unsaturated. Non-limiting examples of heterocyclic groups include C₄-C₆ selenocycles, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolinyl, dithiolyl,

oxathioly, dioxanyl, dioxinyl, oxazinyl, azepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, oxepinyl and thiapinyl, imidazoliny, thiomorpholinyl, and the like.

[0052] The term “acyl” as used herein means $C(O)R^{19}$ wherein R^{19} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, aralkyl, heteroaryl or heterocyclyl.

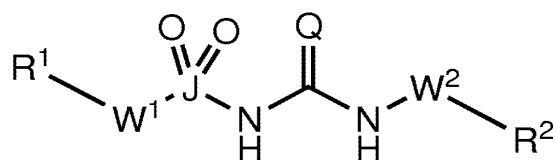
[0053] The term “halo” as used herein refers to fluoro, chloro, bromo and iodo groups. Similarly the term “halogen” as used herein refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

[0054] “Optionally substituted” in reference to a substituent group refers to substituent groups optionally substituted with one or more moieties, for example, those selected from the group consisting of optionally substituted C_{1-10} alkyl (e.g., optionally substituted C_{1-6} alkyl); optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl (e.g., optionally substituted cyclopropyl), optionally substituted hydroxylalkyl; optionally substituted C_{1-10} alkoxy (e.g., optionally substituted C_{1-6} alkoxy); optionally substituted C_{2-10} alkenyl; optionally substituted C_{2-10} alkynyl; optionally substituted C_{6-12} aryl; aryloxy; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclyl; halo (e.g., Cl, F, Br, and I); hydroxyl; halogenated alkyl (e.g., CF_3 , 2-Br-ethyl, CH_2F , CH_2CF_3 , and CF_2CF_3); amino (e.g., NH_2 , $NR^{24}H$, and $NR^{24}R^{25}$); alkylamino; arylamino; acyl; amido; CN; NO_2 ; N_3 ; CH_2OH ; $CONH_2$; $CONR^{24}R^{25}$; CO_2R^{24} ; CH_2OR^{24} ; $NHCOR^{24}$; $NHCO_2R^{24}$; C_{1-3} alkylthio; sulfate; sulfonic acid; sulfonate esters such as alkyl or aralkyl sulfonyl, including methanesulfonyl; phosphonic acid; phosphate; phosphonate; mono-, di-, or triphosphate esters; trityl or monomethoxytrityl; $R^{24}SO$; $R^{24}SO_2$; CF_3S ; and CF_3SO_2 ; trialkylsilyl such as dimethyl-t-butylsilyl or diphenylmethylsilyl; and R^{24} and R^{25} are each independently selected from H or optionally substituted C_{1-10} alkyl, C_{1-6} alkyl or C_{1-4} alkyl. Optional substituents also include cyclic structures such as cyclic hydrocarbon (e.g. cycloalkyl, cycloalkenyl), heterocyclic, aryl and heteroaryl rings, fused to the parent moiety.

[0055] Whenever a range of the number of atoms in a structure is indicated (e.g., a C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_9 , C_1-C_6 , C_1-C_4 , or C_2-C_{20} , C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_9 ,

C₂-C₈, C₂-C₆, C₂-C₄ alkyl, alkenyl, etc.), it is specifically contemplated that any sub-range or individual number of carbon atoms falling within the indicated range also can be used. Thus, for instance, the recitation of a range of 1-12 carbon atoms (e.g., C₁-C₁₂), 1-9 carbon atoms (e.g., C₁-C₉), 1-6 carbon atoms (e.g., C₁-C₆), 1-4 carbon atoms (e.g., C₁-C₄), 1-3 carbon atoms (e.g., C₁-C₃), or 2-8 carbon atoms (e.g., C₂-C₈) as used with respect to any chemical group (e.g., alkyl, etc.) referenced herein encompasses and specifically describes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, and/or 12 carbon atoms, as appropriate, as well as any sub-range thereof (e.g., 1-2 carbon atoms, 1-3 carbon atoms, 1-4 carbon atoms, 1-5 carbon atoms, 1-6 carbon atoms, 1-7 carbon atoms, 1-8 carbon atoms, 1-9 carbon atoms, 1-10 carbon atoms, 1-11 carbon atoms, 1-12 carbon atoms, 2-3 carbon atoms, 2-4 carbon atoms, 2-5 carbon atoms, 2-6 carbon atoms, 2-7 carbon atoms, 2-8 carbon atoms, 2-9 carbon atoms, 2-10 carbon atoms, 2-11 carbon atoms, 2-12 carbon atoms, 3-4 carbon atoms, 3-5 carbon atoms, 3-6 carbon atoms, 3-7 carbon atoms, 3-8 carbon atoms, 3-9 carbon atoms, 3-10 carbon atoms, 3-11 carbon atoms, 3-12 carbon atoms, 4-5 carbon atoms, 4-6 carbon atoms, 4-7 carbon atoms, 4-8 carbon atoms, 4-9 carbon atoms, 4-10 carbon atoms, 4-11 carbon atoms, and/or 4-12 carbon atoms, etc., as appropriate).

[0056] According to a first aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



Formula (I)

wherein Q is selected from O, S and Se;

J is S or Se;

W^1 and W^2 , when present, are independently selected from N and C;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkynyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, amido, alkylthio, acyl, arylalkyl and acylamido, all of which may be optionally substituted; and

wherein at least one of W^1 and W^2 is present and is a nitrogen atom and when R^1 or R^2 are cyclic then the respective W^1 or W^2 may form part of the ring structure.

[0057] It will be apparent to the skilled addressee that the structure of formula (I) covers compounds wherein either W^1 or W^2 is nitrogen as well as compounds wherein both W^1 and W^2 are nitrogen. Additionally, when W^1 and/or W^2 is nitrogen then that nitrogen may be part of a chain linking to R^1 or R^2 or may be an atom which forms part of a ring structure.

[0058] In preferred embodiments, R^1W^1- is $(R^1)_2N-$ or $(R^1)HN-$ or $(R^1)-$, and $-W^2R^2$ is $-N(R^2)_2$ or $-NH(R^2)$ or $-(R^2)$, provided that a nitrogen atom of R^1W^1- and/or a nitrogen atom of $-W^2R^2$ is linked to (i.e. bonded to) the remainder of the molecule.

[0059] In one embodiment, a sp^3 hybridised nitrogen atom of R^1W^1- is linked to J.

[0060] In another embodiment, a sp^3 hybridised nitrogen atom of $-W^2R^2$ is linked to the remainder of the molecule of formula (I).

[0061] In preferred embodiments, Q is O and J is S.

[0062] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_{10} alkyl which may be optionally substituted.

[0063] In an embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_8 alkyl which may be optionally substituted.

[0064] In a further embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_6 alkyl which may be optionally substituted.

[0065] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_{10} alkenyl which may be optionally substituted.

[0066] In a further embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_8 alkenyl which may be optionally substituted.

[0067] In an embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_6 alkenyl which may be optionally substituted.

[0068] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_{10} alkynyl which may be optionally substituted.

[0069] In a further embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_8 alkynyl which may be optionally substituted.

[0070] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_1 - C_6 alkynyl which may be optionally substituted.

[0071] In an embodiment, one or more hydrogens of the alkyl, alkenyl or alkynyl groups is deuterated.

[0072] In certain embodiments, R^1 and R^2 are independently C_3 - C_8 cycloalkyl or cycloalkenyl which may each be optionally substituted.

[0073] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_4 - C_7 cycloalkyl or cycloalkenyl which may each be optionally substituted.

[0074] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently selected from C_5 or C_6 cycloalkyl or cycloalkenyl, each of which may be optionally substituted.

[0075] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_6 - C_8 aryl which may be optionally substituted.

[0076] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_6 - C_7 aryl which may be optionally substituted.

[0077] In one embodiment, W^2 and R^2 may form an indacene group, including substituted, for example halogenated, and hydrogenated variants thereof.

[0078] In one embodiment, W^2 and R^2 may form a hexahydro-indacene group, preferably a hexahydro-s-indacene group.

[0079] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_5 - C_8 heteroaryl which may be optionally substituted.

[0080] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_5 - C_7 heteroaryl which may be optionally substituted.

[0081] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently selected from C_5 or C_6 heteroaryl, each of which may be optionally substituted.

[0082] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_3 - C_8 heterocyclyl which may be optionally substituted.

[0083] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently C_4 - C_7 heterocyclyl which may be optionally substituted.

[0084] In one embodiment, R^1 and R^2 are independently selected from C_5 or C_6 heterocyclyl, each of which may be optionally substituted.

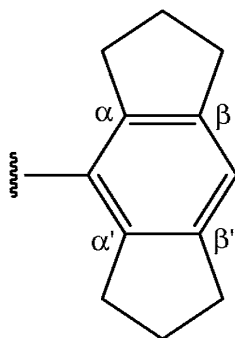
[0085] It will be understood that W^1 and W^2 may independently represent $-N-$ or $-NH$ depending on the degree of substitution with R^1 . That is, when R^1 is, for example, C_3 alkyl then W^1 may either be mono- or disubstituted with C_3 alkyl. Thus in all definitions where R^1 or R^2 are described as e.g. alkyl, alkenyl etc. then this may also be read as dialkyl, dialkenyl etc.

[0086] In one embodiment W^1/R^1 or W^2/R^2 may form a selenocycle.

[0087] In one embodiment $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions, wherein $-W^2R^2$ may optionally be further substituted. For example, $-W^2R^2$ may be a phenyl group substituted at the 2- and 6-positions. Typical substituents at the α

and α' positions include alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, acyl, aryl, alkylaryl, alkoxyaryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkyl and heteroarylalkyl groups. More typically, the substituents at the α and α' positions are independently selected from alkyl and cycloalkyl groups, such as C_3 - C_6 branched or C_3 - C_6 cyclic alkyl groups, e.g. isopropyl, cyclopropyl, cyclohexyl or t-butyl groups. Other typical substituents at the α and α' positions include cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl rings which are fused to the parent aryl or heteroaryl group across the α,β and/or α',β' positions respectively. Such fused aryl and fused heteroaryl groups are described in greater detail below.

[0088] As used herein, the nomenclature α , β , α' , β' refers to the position of the atoms of the aryl or heteroaryl group relative to the point of attachment of the $-W^2R^2$ moiety to the remainder of the molecule. For example, where $-W^2R^2$ is a 1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl moiety, the α , β , α' and β' positions are as follows:



[0089] In one embodiment $-W^2R^2$ is a fused aryl or a fused heteroaryl group, wherein the aryl or heteroaryl group is fused to one or more cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl rings, wherein $-W^2R^2$ may be optionally substituted.

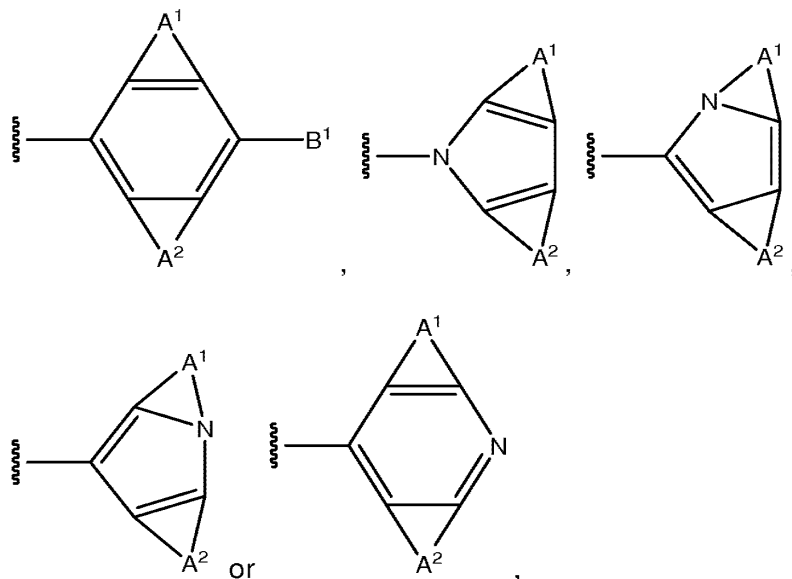
[0090] In another embodiment, $-W^2R^2$ is a fused aryl or a fused heteroaryl group, wherein the aryl or heteroaryl group is fused to two or more cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl rings, wherein $-W^2R^2$ may be

optionally substituted. Typically, the two or more cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl rings are each ortho-fused to the aryl or heteroaryl group, i.e. each fused cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl ring has only two atoms and one bond in common with the aryl or heteroaryl group.

[0091] In yet another embodiment, $-W^2R^2$ is a fused aryl or a fused heteroaryl group, wherein a first cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl ring is fused to the aryl or heteroaryl group across the α, β positions and a second cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl ring is fused to the aryl or heteroaryl group across the α', β' positions, and wherein $-W^2R^2$ may be optionally substituted.

[0092] Typically in any embodiment where $-W^2R^2$ is a fused aryl or a fused heteroaryl group, R^1W^1- is $(R^1)_2N-$ or R^1NH- , J is S and Q is O, wherein R^1 is as previously defined.

[0093] In one embodiment, $-W^2R^2$ has a formula selected from:



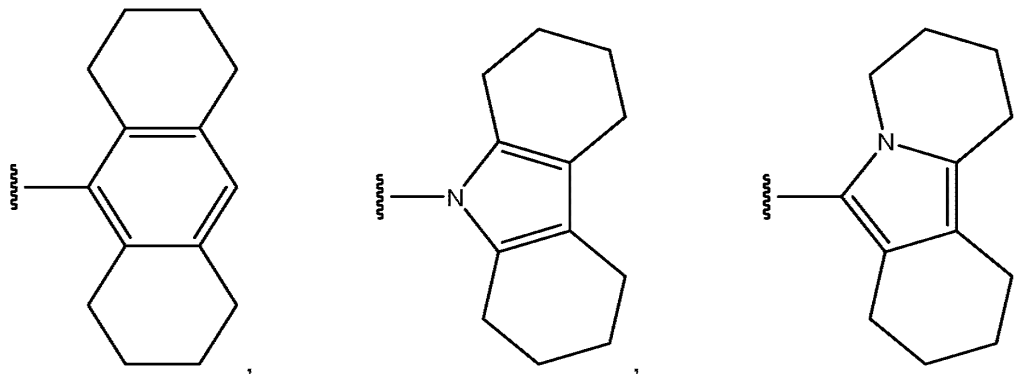
wherein A^1 and A^2 are each independently selected from an optionally

substituted alkylene or alkenylene group, which may optionally include one or more heteroatoms N, O or S in its carbon skeleton, and wherein B¹ is hydrogen or any optional substituent. B¹ and any optional substituent attached to A¹ or A² may together with the atoms to which they are attached form a further fused cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl ring which may itself be optionally substituted. Similarly, any optional substituent attached to A¹ and any optional substituent attached to A² may also together with the atoms to which they are attached form a further fused cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl ring which may itself be optionally substituted.

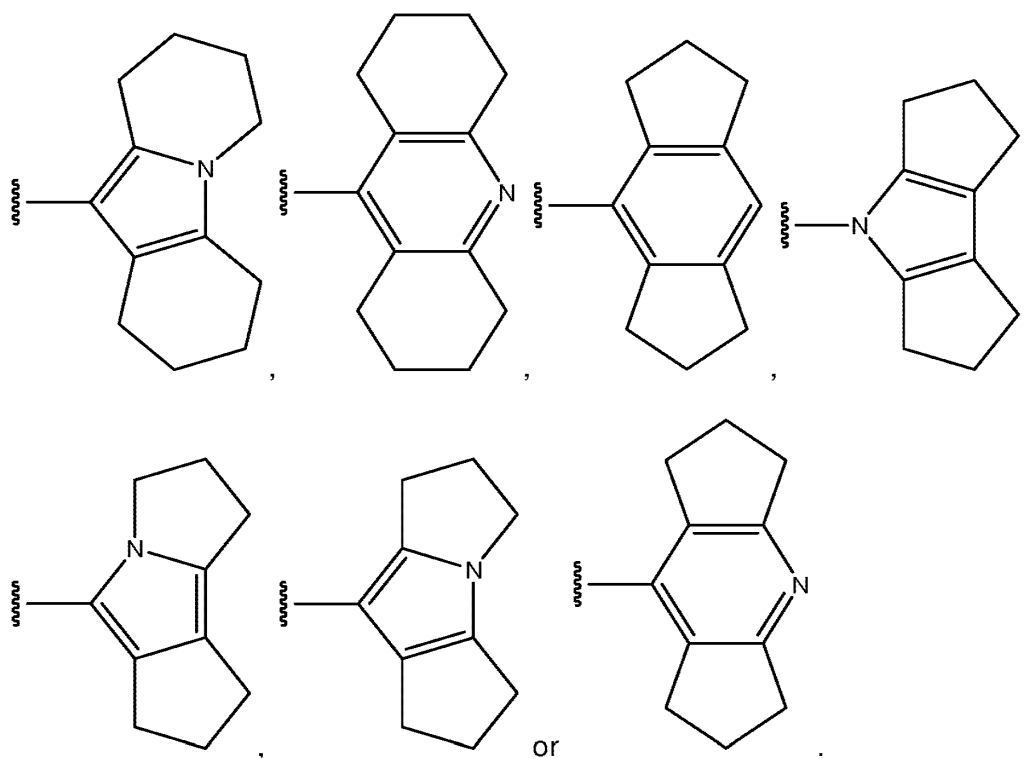
[0094] Typically, B¹ is hydrogen or a halo, hydroxyl, -CN, -NO₂, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy or C₁-C₄ haloalkoxy group.

[0095] Typically, any ring containing A¹ or A² is a five or a six membered ring.

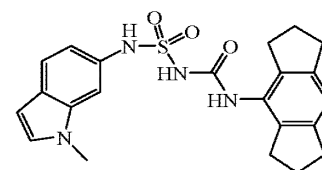
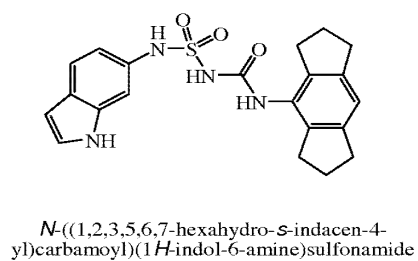
[0096] In a further embodiment, -W²R² has a formula selected from:

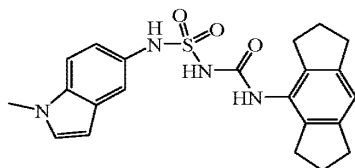


22

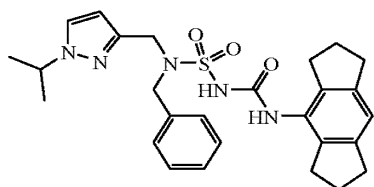


[0097] Examples of compounds where $-W^2R^2$ is a fused aryl or a fused heteroaryl group include the compounds of Examples 1-43 below and the compounds:

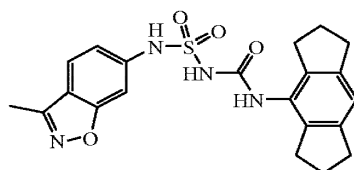




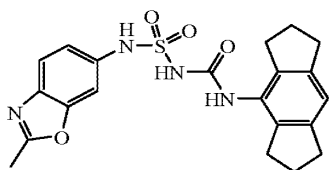
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



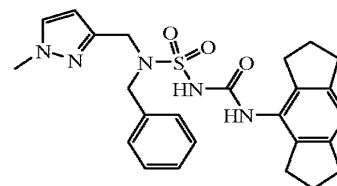
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine)sulfonamide ,



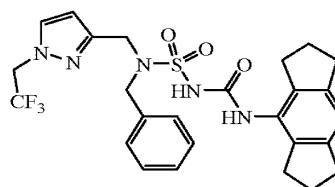
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(3-methylbenzo[*d*]isoxazol-6-amine)sulfonamide ,



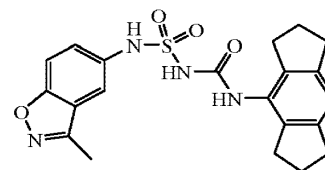
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(2-methylbenzo[*d*]oxazol-6-amine)sulfonamide ,



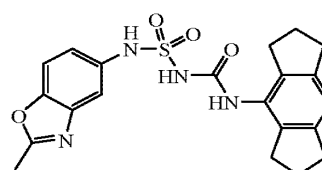
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine)sulfonamide ,



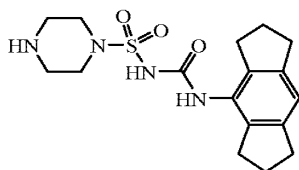
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine)sulfonamide ,



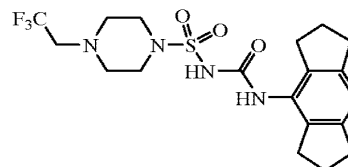
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(3-methylbenzo[*d*]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



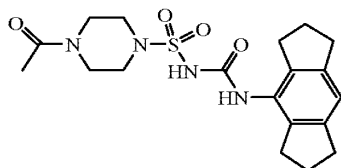
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(2-methylbenzo[*d*]oxazol-5-amine)sulfonamide ,



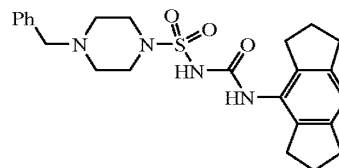
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)piperazine-1-sulfonamide ,



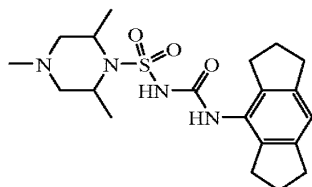
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide ,



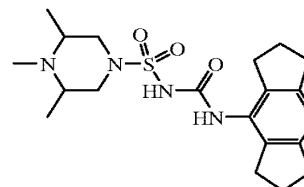
4-acetyl-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)piperazine-1-sulfonamide ,



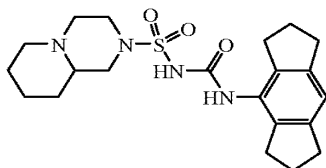
4-benzyl-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)piperazine-1-sulfonamide ,



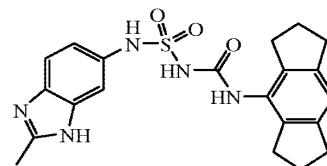
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



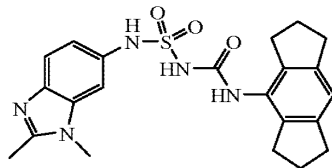
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



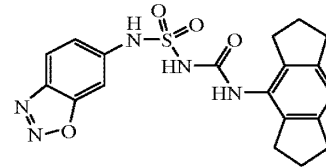
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonamide ,



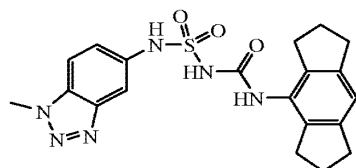
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



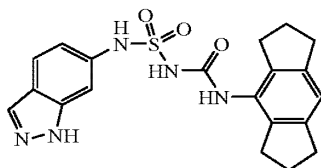
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



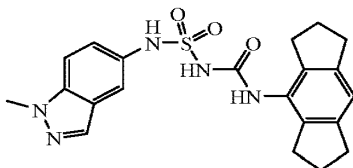
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(benzo[*d*][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide ,



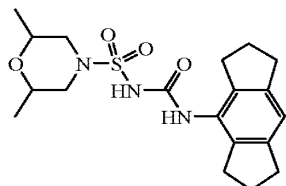
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



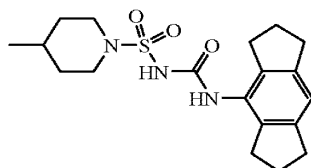
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



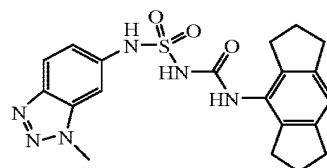
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



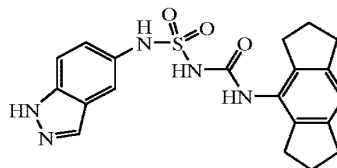
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



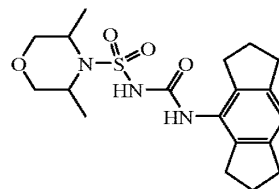
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-methylpiperidine-1-sulfonamide ,



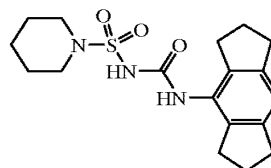
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide ,



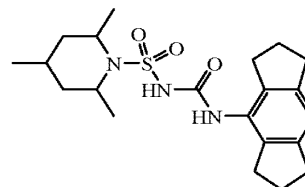
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



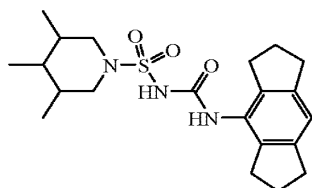
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



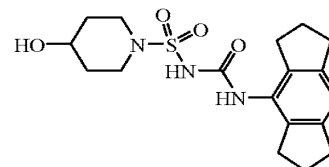
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)piperidine-1-sulfonamide ,



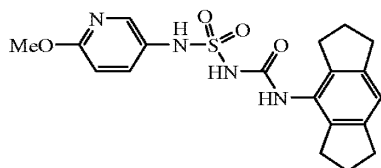
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperidine-1-sulfonamide ,



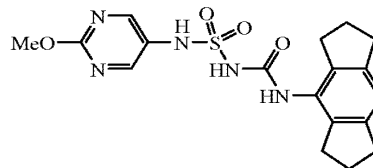
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperidine-1-sulfonamide



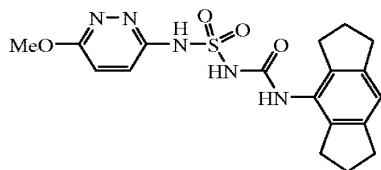
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidine-1-sulfonamide



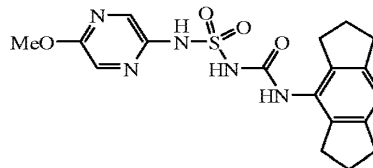
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-(6-methoxypyridin-3-amino)sulfonamide



N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-(2-methoxypyrimidin-5-amino)sulfonamide



N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-(6-methoxypyridazin-3-amino)sulfonamide



N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-(5-methoxypyrazin-2-amino)sulfonamide

[0098] In one embodiment, R^1W^1 comprises a heteroaryl group, wherein R^1W^1 may be optionally substituted. Typically in any embodiment where R^1W^1 comprises a heteroaryl group, a nitrogen atom of R^1W^1 is linked to J. Typically, in any embodiment where R^1W^1 comprises a heteroaryl group and a nitrogen atom of R^1W^1 is linked to J, J is S, Q is O and $-W^2R^2$ is $-R^2$ wherein R^2 is as previously defined. Typically in any embodiment where R^1W^1 comprises a heteroaryl group, $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions. More typically, in any embodiment where R^1W^1 comprises a heteroaryl group, a nitrogen atom of R^1W^1 is linked to J and $-W^2R^2$ is an aryl group, wherein the aryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions.

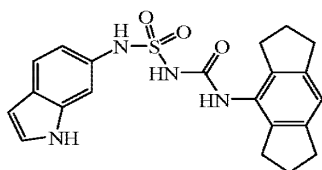
[0099] In one embodiment, R^1W^1 - is R^1NH - or $(R^1)_2N$ - wherein at least one R^1 comprises a heteroaryl group, or two R^1 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heteroaryl group or a cyclic group which is substituted with a heteroaryl group, wherein R^1W^1 - may be optionally substituted.

[00100] In one embodiment, R^1W^1 - is $Het-L-NH$ - or $Het-L-NR^1$ -, wherein Het is an optionally substituted heteroaryl group, $-L-$ is a bond or an optionally substituted alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene group, which may optionally include one or more heteroatoms N, O or S in its carbon skeleton, and R^1 is as previously defined. Typically, $-L-$ is a bond or a C_1 - C_2 alkylene group.

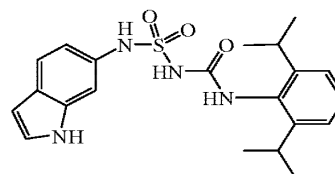
[00101] In one embodiment, Het is an optionally substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl group. Typically, such a group is unsubstituted or substituted with one or more halo, alkyl, alkoxy, aryl, alkylaryl, alkoxyaryl, heteroaryl or halogenated alkyl groups.

[00102] In a further embodiment, Het is selected from an optionally substituted furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl or pteridinyl group. Typically, such a group is unsubstituted or substituted with one or more halo, alkyl, alkoxy, acyl, aryl, alkylaryl, alkoxyaryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, or halogenated alkyl groups.

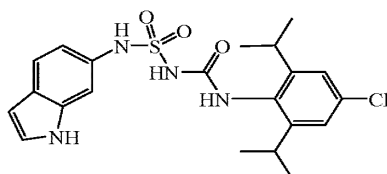
[00103] Examples of compounds where R^1W^1 - comprises a heteroaryl group include the compounds of Examples 4, 8, 13, 14, 15, 17-23, 27, 29, 30, 35, 39, 42 and 43 below and the compounds:



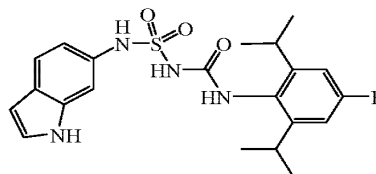
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



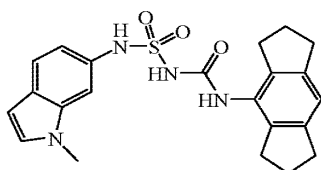
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



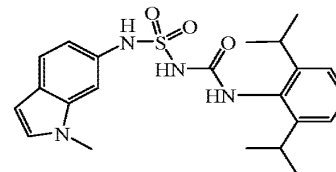
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



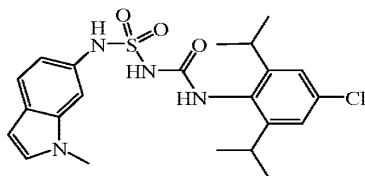
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



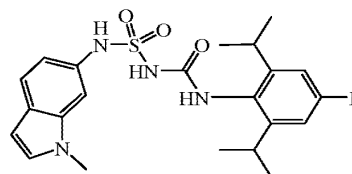
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



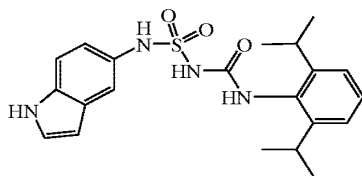
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



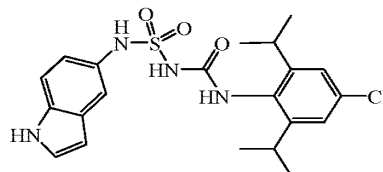
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



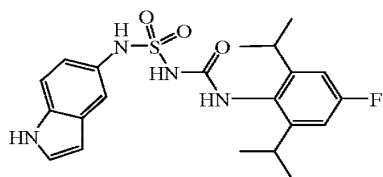
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide



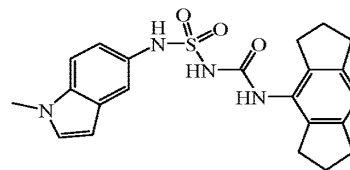
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



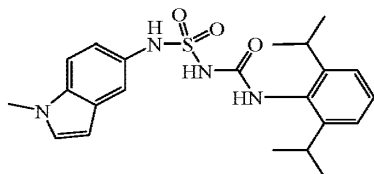
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



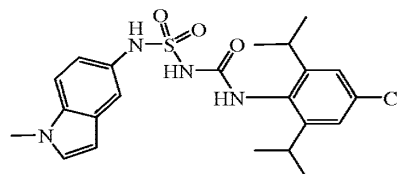
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



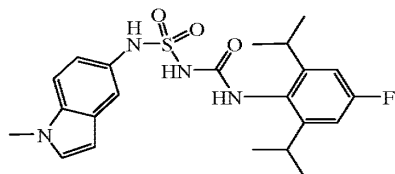
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*S*-indacen-4-yl)
carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



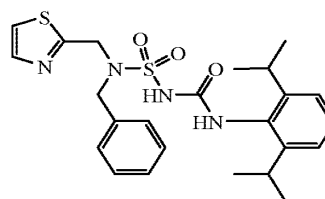
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



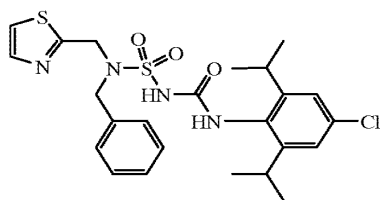
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



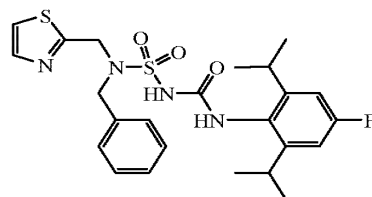
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



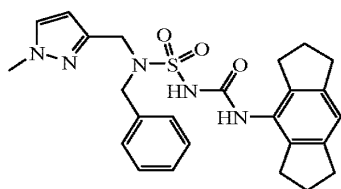
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(thiazol-2-yl)methanamine)sulfonamide ,



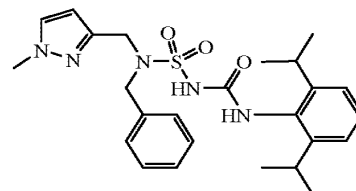
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(thiazol-2-yl)methanamine)sulfonamide ,



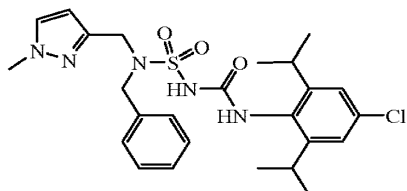
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(thiazol-2-yl)methanamine)sulfonamide ,



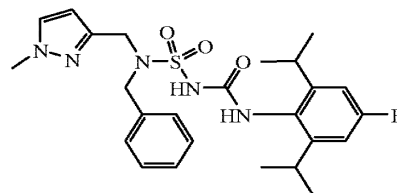
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide ,



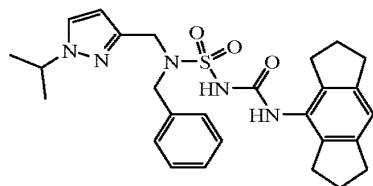
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide ,



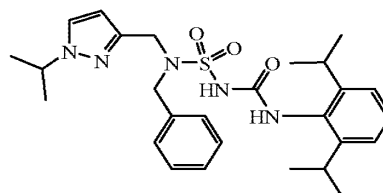
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide ,



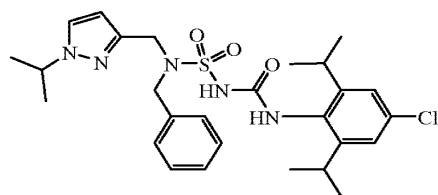
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide ,



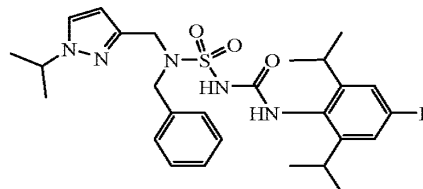
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide ,



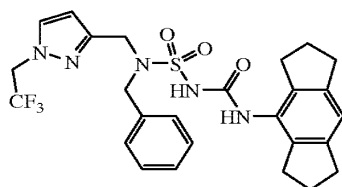
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide ,



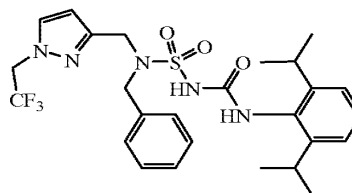
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide



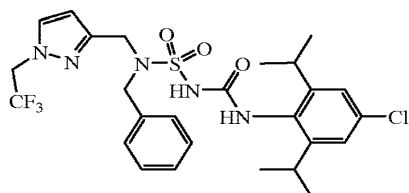
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide



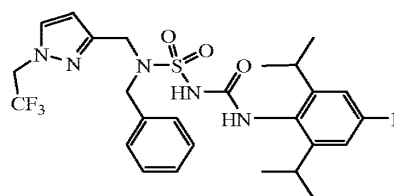
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-
pyrazol-3-yl)methanamine)sulfonamide



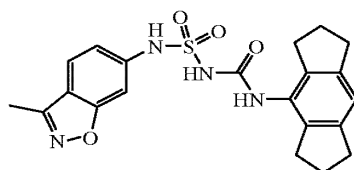
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide



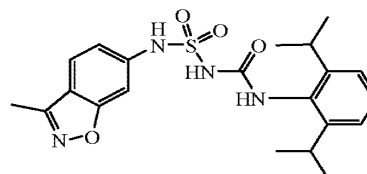
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide



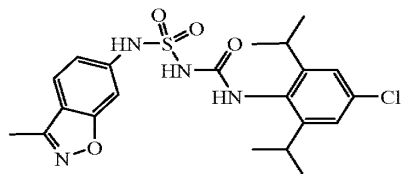
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-
methanamine)sulfonamide



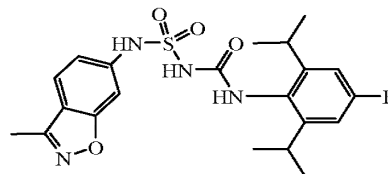
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-
yl)carbamoyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-
amine)sulfonamide



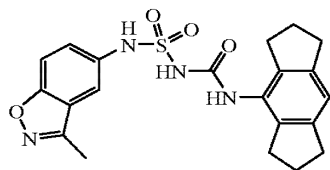
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide



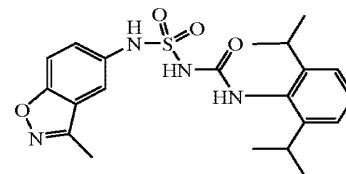
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide ,



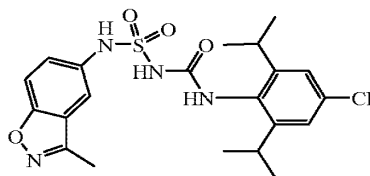
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide ,



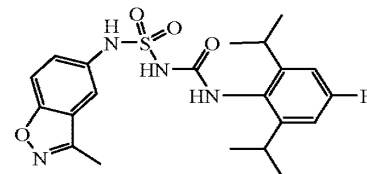
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



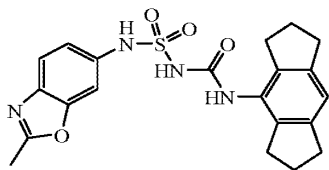
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



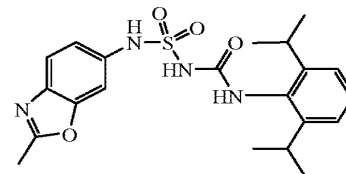
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



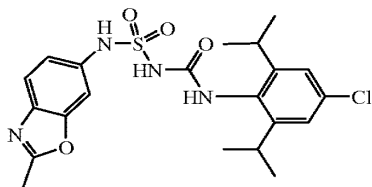
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



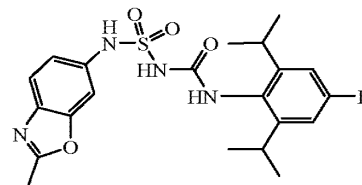
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(2-methylbenzo[d]oxazol-6-amine)sulfonamide ,



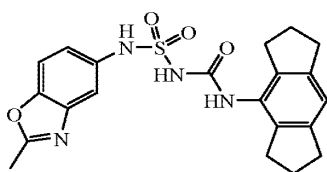
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]oxazol-6-amine)sulfonamide ,



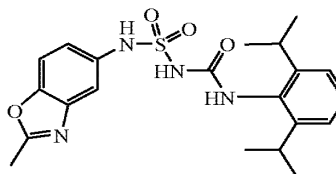
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]oxazol-6-amine)sulfonamide ,



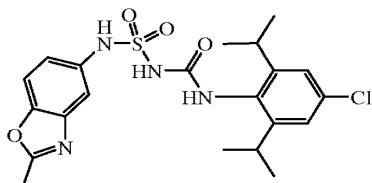
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]oxazol-6-amine)sulfonamide ,



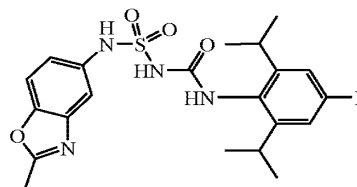
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]oxazol-5-amine)sulfonamide ,



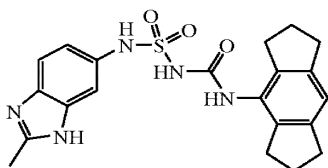
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]oxazol-5-amine)sulfonamide ,



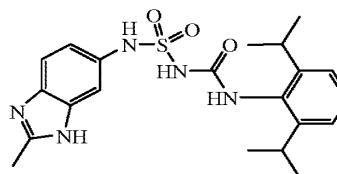
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]oxazol-5-amine)sulfonamide ,



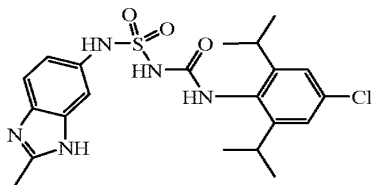
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]oxazol-5-amine)sulfonamide ,



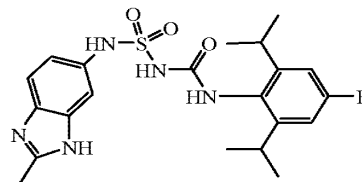
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)
(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



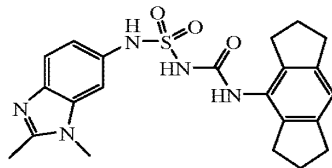
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



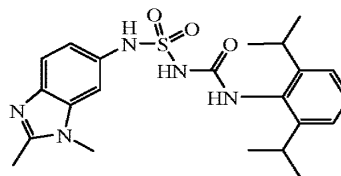
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



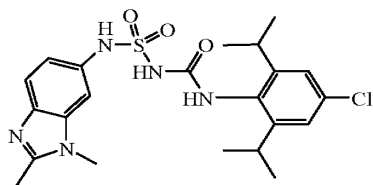
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



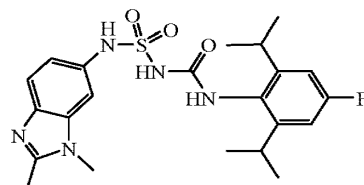
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



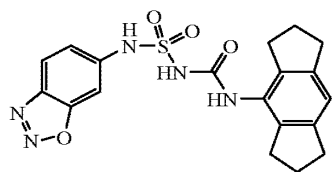
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



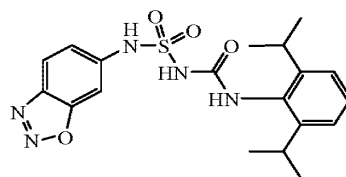
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



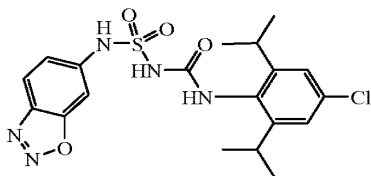
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



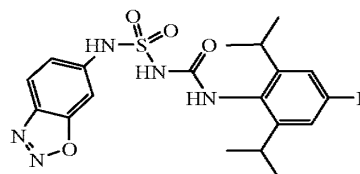
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(benzo[d][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide ,



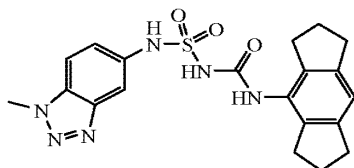
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(benzo[d][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide ,



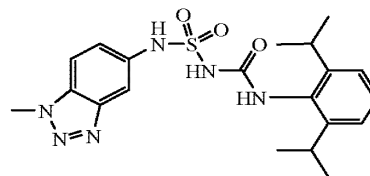
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(benzo[*d*][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide ,



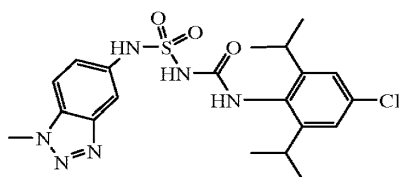
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(benzo[*d*][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide ,



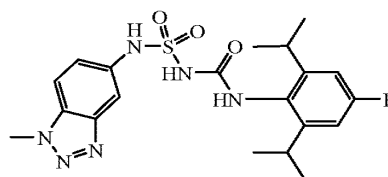
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)
carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



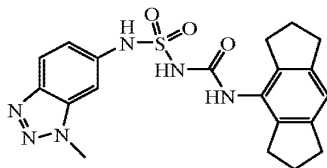
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



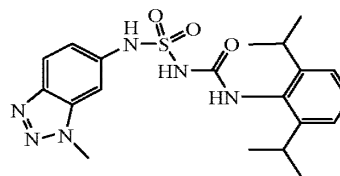
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



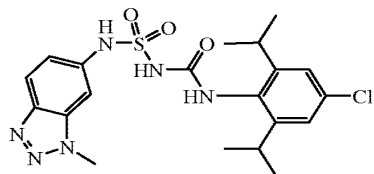
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



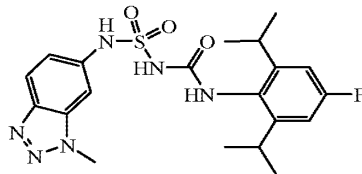
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)
carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide ,



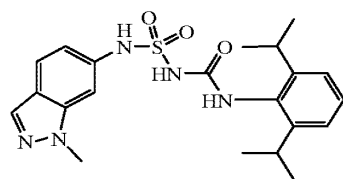
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide ,



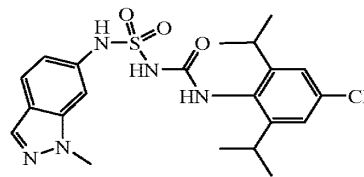
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-6-
amine)sulfonamide ,



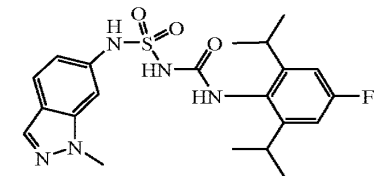
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide ,



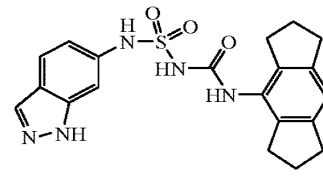
N-(2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



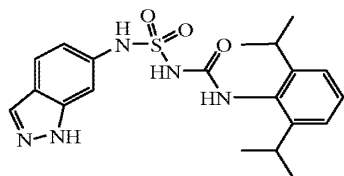
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



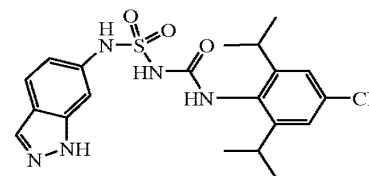
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



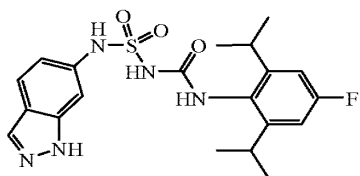
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



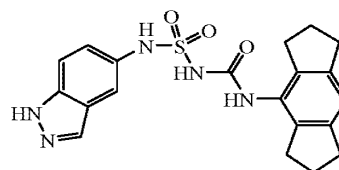
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



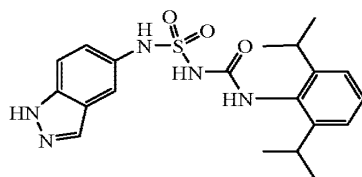
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



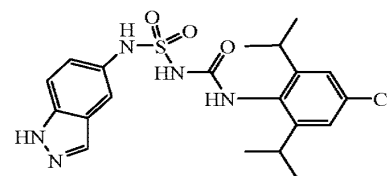
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



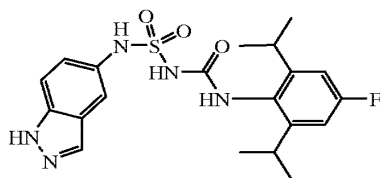
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



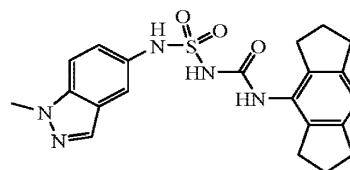
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



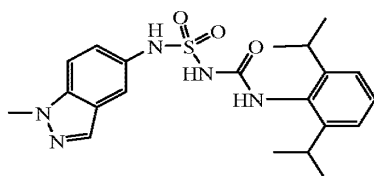
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



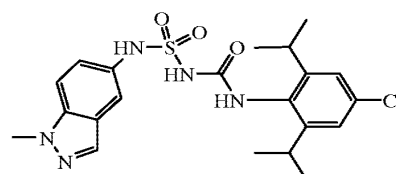
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



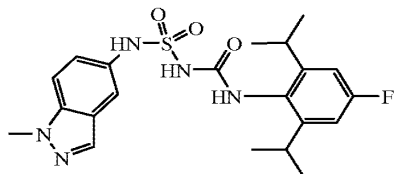
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indazol-5-
amine)sulfonamide ,



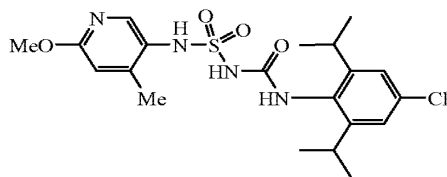
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



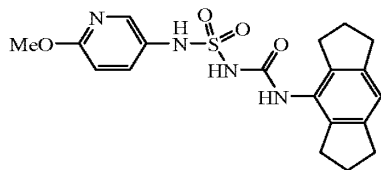
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



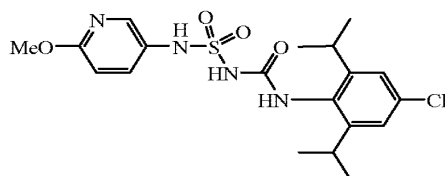
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



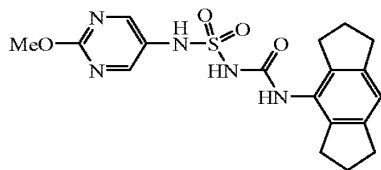
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxy-4-methylpyridin-3-amino)sulfonamide ,



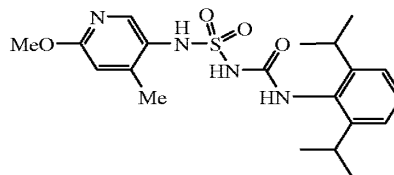
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)
carbamoyl)(6-methoxypyridin-3-
amino)sulfonamide ,



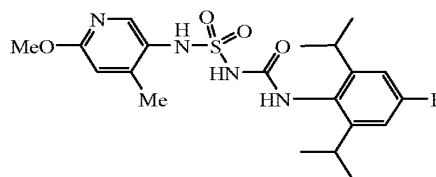
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxypyridin-3-amino)sulfonamide ,



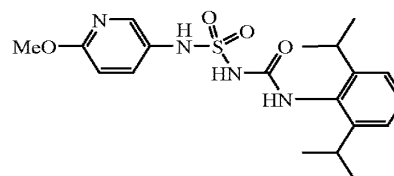
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)
carbamoyl)(2-methoxypyrimidin-5-
amino)sulfonamide ,



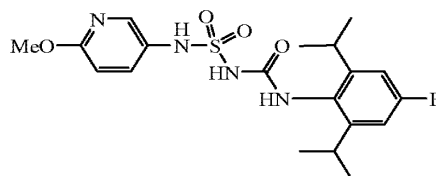
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxy-4-methylpyridin-3-amino)sulfonamide ,



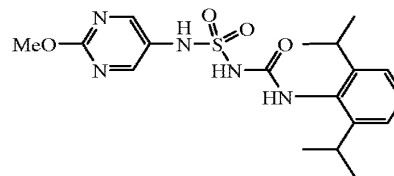
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxy-4-methylpyridin-3-amino)sulfonamide ,



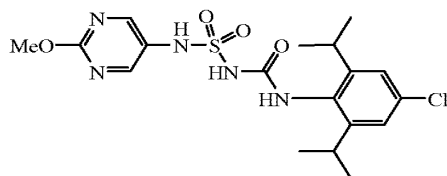
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxypyridin-3-amino)sulfonamide ,



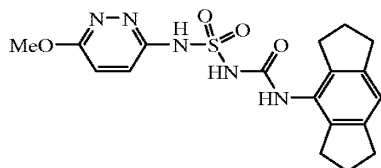
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxypyridin-3-amino)sulfonamide ,



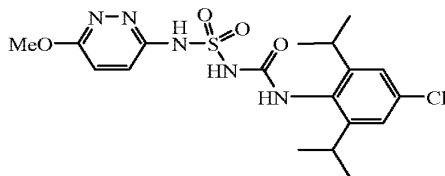
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methoxypyrimidin-5-amino)sulfonamide ,



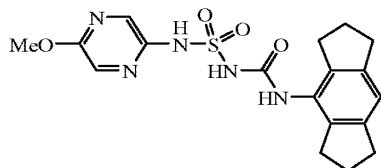
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methoxypyrimidin-5-amino)sulfonamide ,



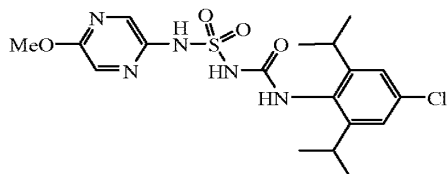
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(6-methoxypyridazin-3-amino)sulfonamide ,



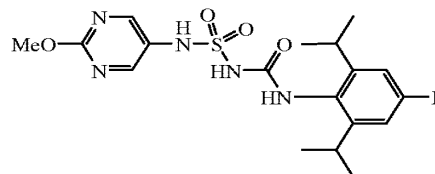
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxypyridazin-3-amino)sulfonamide ,



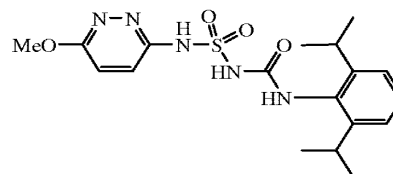
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(5-methoxypyrazin-2-amino)sulfonamide ,



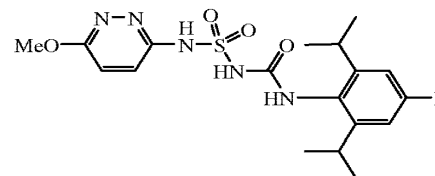
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(5-methoxypyrazin-2-amino)sulfonamide ,



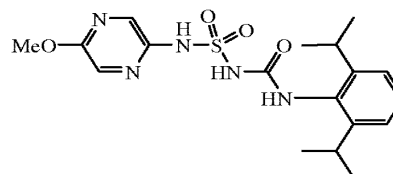
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methoxypyrimidin-5-amino)sulfonamide ,



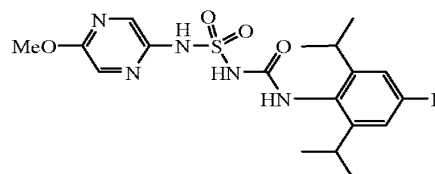
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxypyridazin-3-amino)sulfonamide ,



N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(6-methoxypyridazin-3-amino)sulfonamide ,



N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(5-methoxypyrazin-2-amino)sulfonamide ,



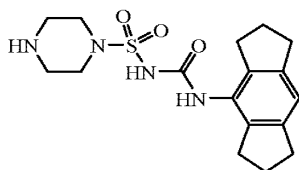
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(5-methoxypyrazin-2-amino)sulfonamide ,

[00104] In one embodiment, R^1W^1 - comprises a heterocyclic group containing a nitrogen atom and at least one further heteroatom in the heterocyclic ring, wherein R^1W^1 - may be optionally substituted. For example, R^1W^1 - may comprise a heterocyclic group containing at least two nitrogen atoms in the heterocyclic ring, wherein R^1W^1 - may be optionally substituted. Typically in any embodiment where R^1W^1 - comprises a heterocyclic group containing a nitrogen atom and at least one further heteroatom in the heterocyclic ring, a nitrogen atom of R^1W^1 - is linked to J, J is S, Q is O and $-W^2R^2$ is $-R^2$ wherein R^2 is as previously defined. Typically in any embodiment where R^1W^1 - comprises a heterocyclic group containing a nitrogen atom and at least one further heteroatom, such as a nitrogen atom, in the heterocyclic ring, $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions.

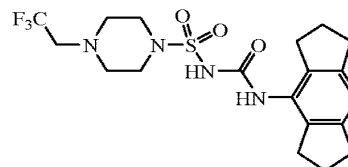
[00105] In one embodiment, R^1W^1 - is $(R^1)_2N$ - wherein both R^1 and the nitrogen atom to which they are attached together form an optionally substituted heterocyclic group containing at least one further heteroatom N, O or S in the heterocyclic ring. Typically, R^1W^1 - is $(R^1)_2N$ - wherein both R^1 and the nitrogen atom to which they are attached together form an optionally substituted heterocyclic group containing at least one further nitrogen atom in the heterocyclic ring. Typically, the heterocyclic group is monocyclic or bicyclic.

[00106] In one embodiment, R^1W^1 - is $(R^1)_2N$ -, wherein $(R^1)_2N$ - is an optionally substituted piperazinyl, morpholinyl or thiomorpholinyl group. Typically such a group is unsubstituted or substituted with one or more halo, alkyl, alkoxy, acyl, aryl, alkylaryl, alkoxyaryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, or halogenated alkyl groups.

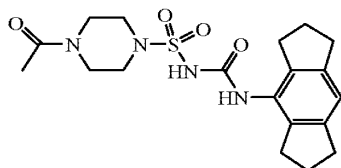
[00107] Examples of compounds where R^1W^1 - comprises a heterocyclic group containing a nitrogen atom and at least one further heteroatom in the heterocyclic ring include the compounds of Examples 1, 2, 13, 16, 17 and 41 below and the compounds:



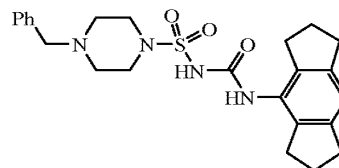
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)piperazine-1-sulfonamide ,



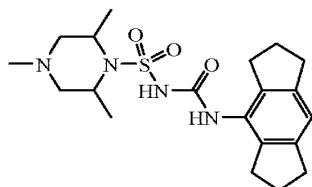
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide ,



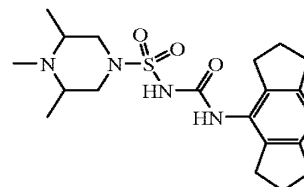
4-acetyl-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)piperazine-1-sulfonamide ,



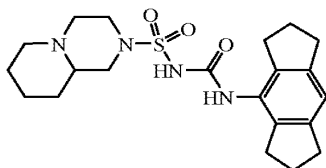
4-benzyl-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)piperazine-1-sulfonamide ,



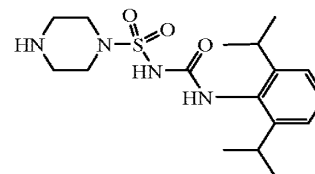
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



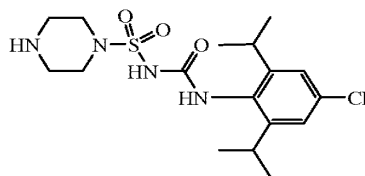
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



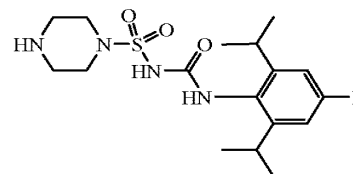
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonamide ,



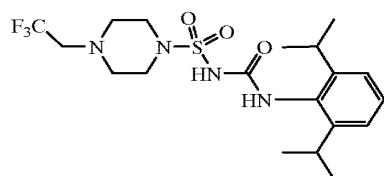
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



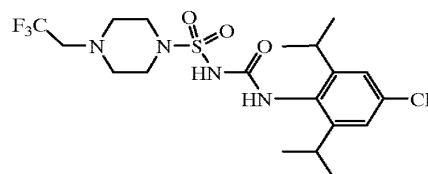
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



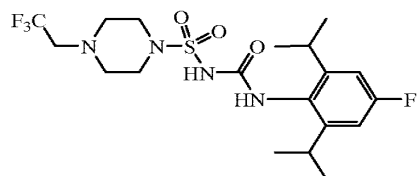
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



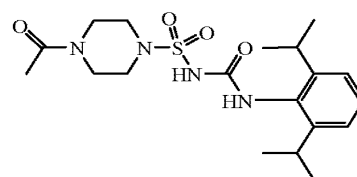
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide ,



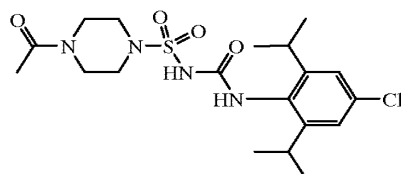
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide ,



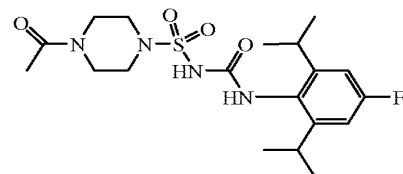
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide ,



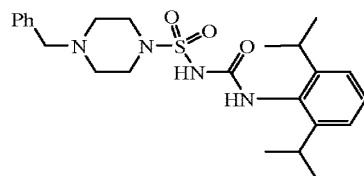
4-acetyl-*N*-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



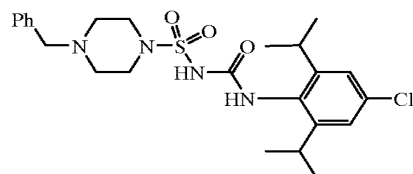
4-acetyl-*N*-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



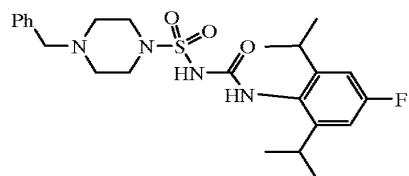
4-acetyl-*N*-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



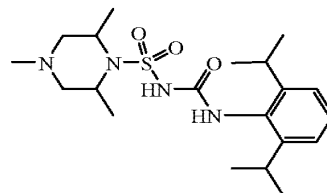
4-benzyl-*N*-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



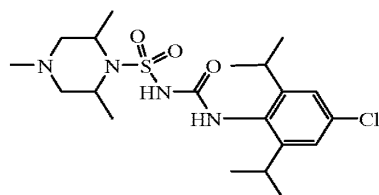
4-benzyl-*N*-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



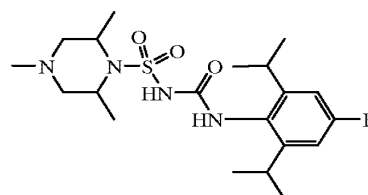
4-benzyl-*N*-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-piperazine-1-sulfonamide ,



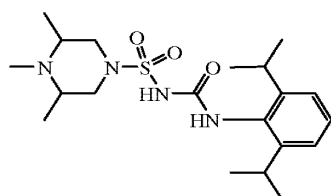
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



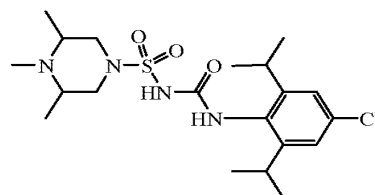
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



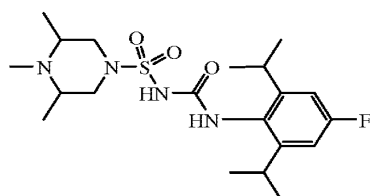
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



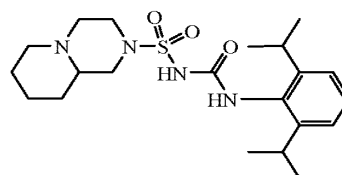
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



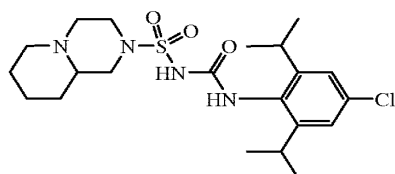
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



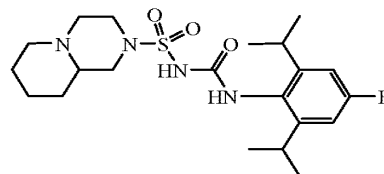
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide ,



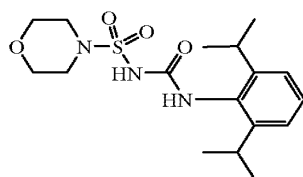
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonamide ,



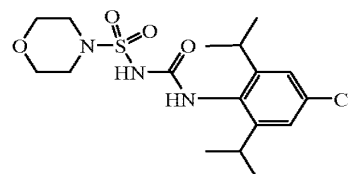
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonamide ,



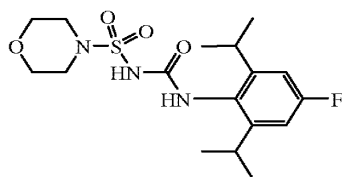
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonamide ,



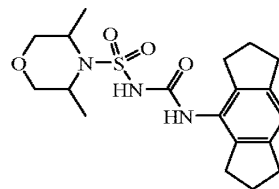
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-morpholine-4-sulfonamide ,



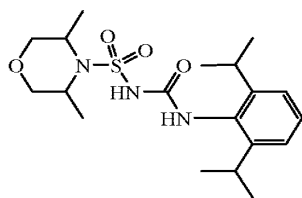
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-morpholine-4-sulfonamide ,



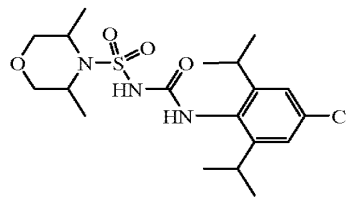
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)morpholine-4-sulfonamide



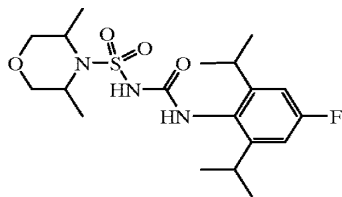
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide



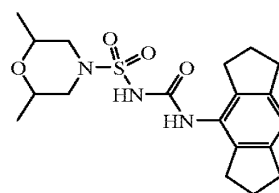
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide



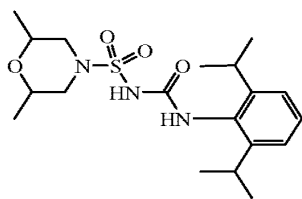
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide



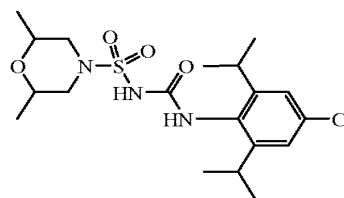
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide



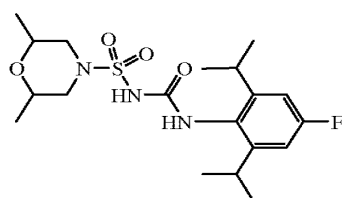
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide



N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide



N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide



N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide

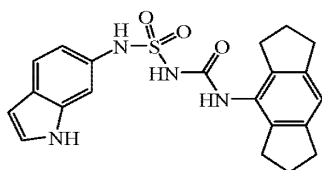
[00108] In one embodiment, R^1W^1 is R^1NH - or $(R^1)_2N$ - wherein at least one R^1 comprises a fused bicyclic group, or two R^1 together with the nitrogen atom to which they are attached form a fused bicyclic group, wherein R^1W^1 may be optionally substituted. The fused bicyclic group may be optionally substituted and may be carbocyclic or heterocyclic. Both rings of the bicyclic group may be aromatic, or one ring may be aromatic and the other non-aromatic, or both rings may be non-aromatic. Typically in any embodiment where R^1W^1 is R^1NH - or $(R^1)_2N$ - wherein at least one R^1 comprises a fused bicyclic group, or two R^1 together with the nitrogen atom to which they are attached form a fused bicyclic group, J is S, Q is O and $-W^2R^2$ is $-R^2$ wherein R^2 is as previously defined. Typically in any embodiment where R^1W^1 is R^1NH - or $(R^1)_2N$ - wherein at least one R^1 comprises a fused bicyclic group, or two R^1 together with the nitrogen atom to which they are attached form a fused bicyclic group, $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions.

[00109] In one embodiment, R^1W^1 is Bic-L-NH- or Bic-L-NR¹-, wherein Bic is an optionally substituted fused bicyclic group, -L- is a bond or an optionally substituted alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene group, which may optionally include one or more heteroatoms N, O or S in its carbon skeleton, and R^1 is as previously defined. Typically, -L- is a bond or a C₁-C₂ alkylene group.

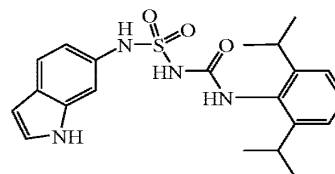
[00110] In one embodiment, Bic comprises a 5-membered ring fused to a six-membered ring. Typically in such an embodiment, the six-membered ring is

aromatic. Examples of such groups include optionally substituted indolyl, isoindolyl, indolinyl, indazolyl, indenyl, indanyl and 1,3-benzodioxolyl groups.

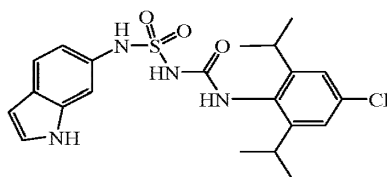
[00111] Examples of compounds where R^1W^1 - is R^1NH - or $(R^1)_2N$ - wherein at least one R^1 comprises a fused bicyclic group, or two R^1 together with the nitrogen atom to which they are attached form a fused bicyclic group, include the compounds of Examples 8, 28, 34, 36, 37, 38, 40, 42 and 43 below and the compounds:



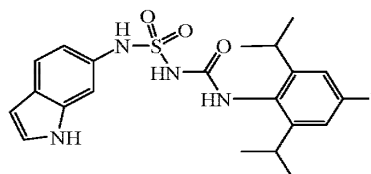
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*S*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



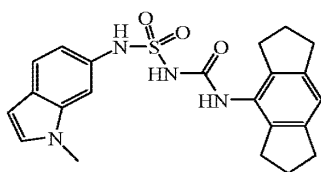
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



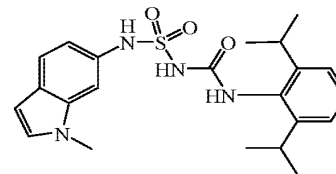
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



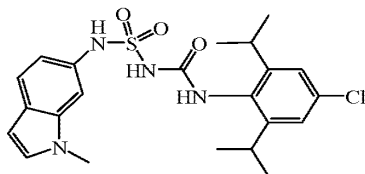
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



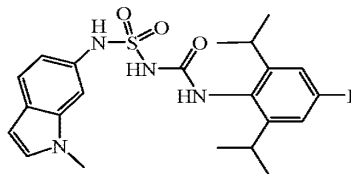
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*S*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



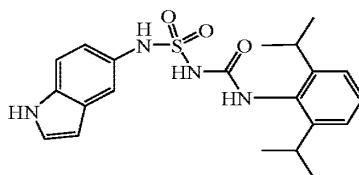
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



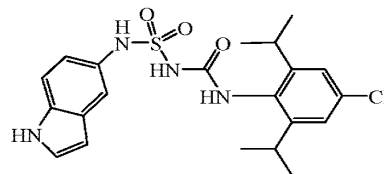
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



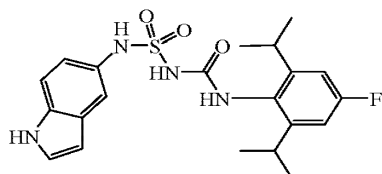
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-6-amine)sulfonamide ,



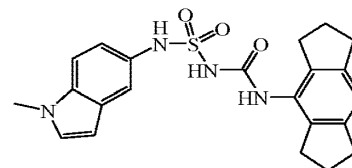
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



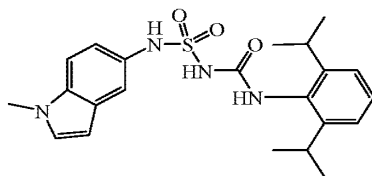
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



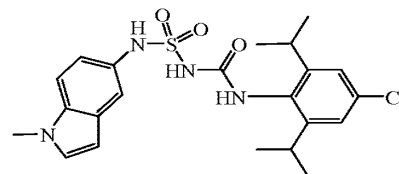
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



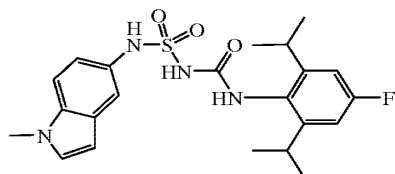
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-8-indacen-4-yl)
(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



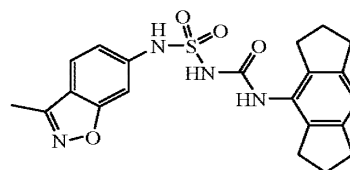
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



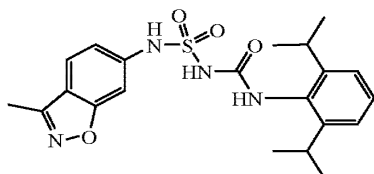
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide ,



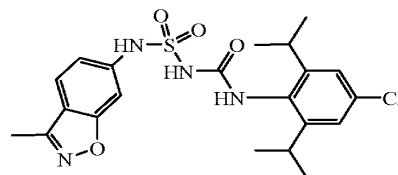
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indol-5-amine)sulfonamide



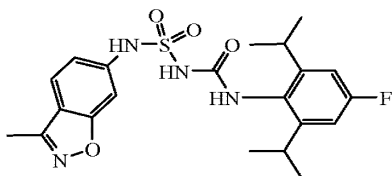
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*S*-indacen-4-yl)carbamoyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide



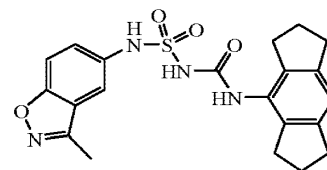
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide



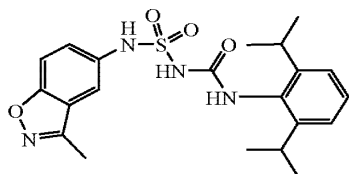
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide



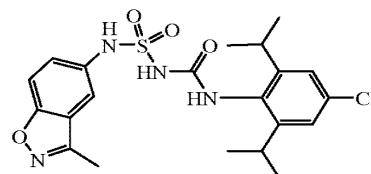
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide



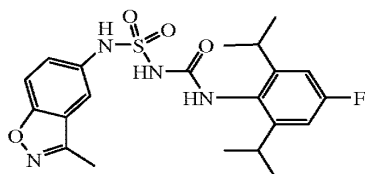
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*S*-indacen-4-yl)carbamoyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide



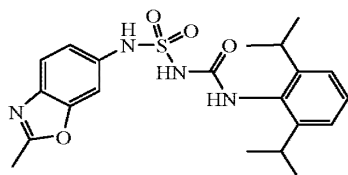
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide



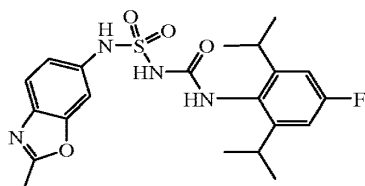
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide



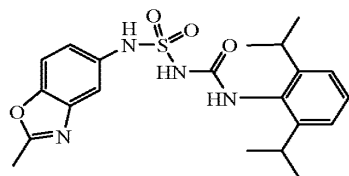
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



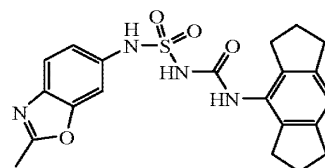
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide ,



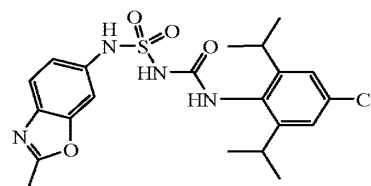
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide ,



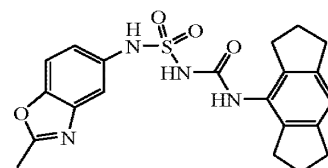
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



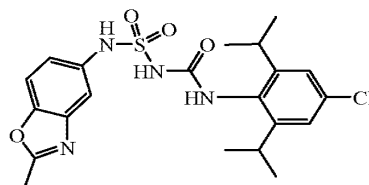
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(2-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide ,



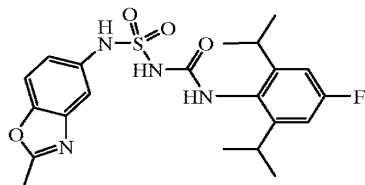
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]isoxazol-6-amine)sulfonamide ,



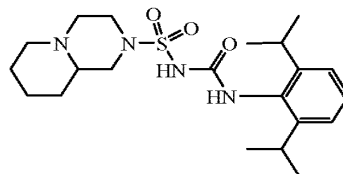
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(2-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



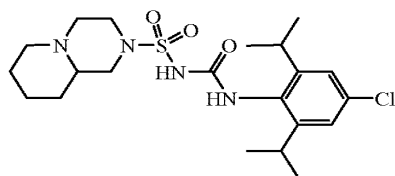
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(2-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine)sulfonamide ,



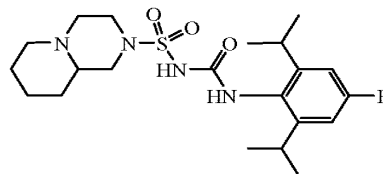
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-
(2-methylbenzo[d]oxazol-5-amine)sulfonamide ,



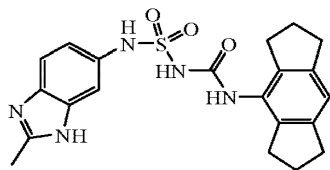
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-
octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonamide ,



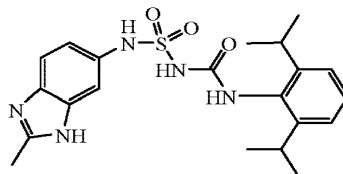
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-
octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonamide ,



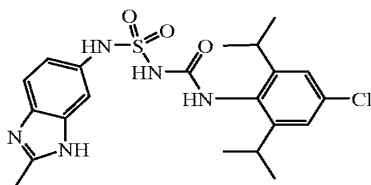
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)-
carbamoyl)octahydro-2*H*-pyrido[1,2-
a]pyrazine-2-sulfonamide ,



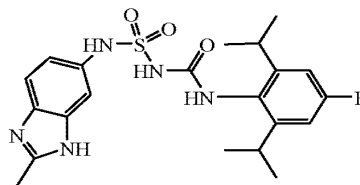
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-
yl)carbamoyl)-(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-
amine)sulfonamide ,



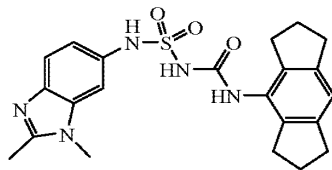
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-
(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



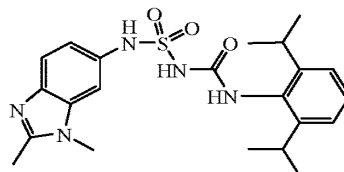
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-
(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



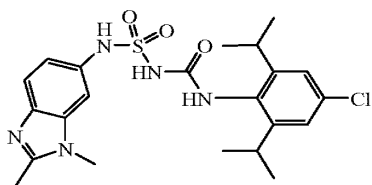
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-
(2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-amine)sulfonamide ,



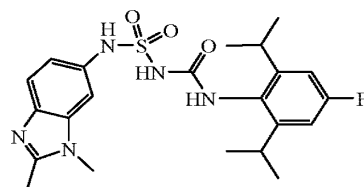
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amine)sulfonamide



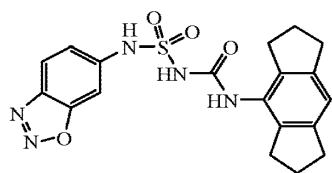
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amine)sulfonamide



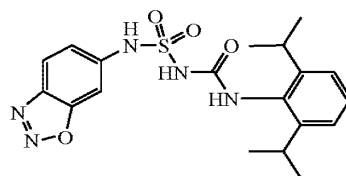
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amine)sulfonamide



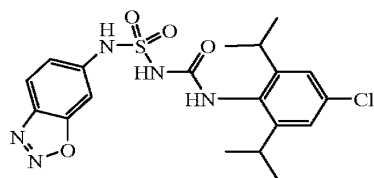
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-amine)sulfonamide



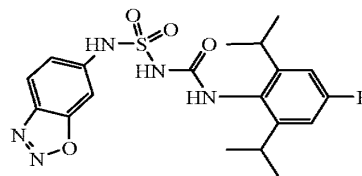
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(benzo[*d*][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide



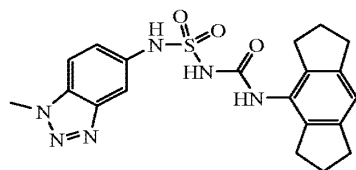
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(benzo[*d*][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide



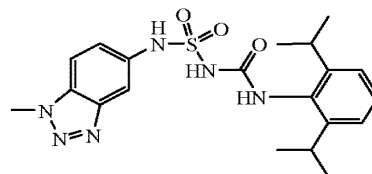
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(benzo[*d*][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide



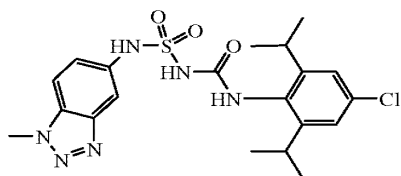
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(benzo[*d*][1,2,3]oxadiazol-6-amine)sulfonamide



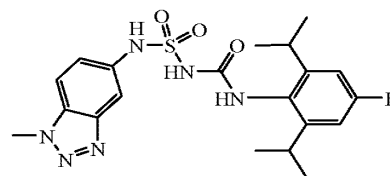
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



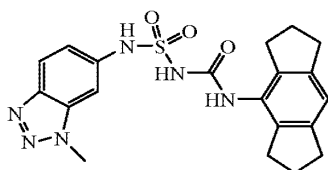
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



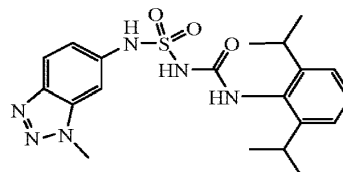
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide



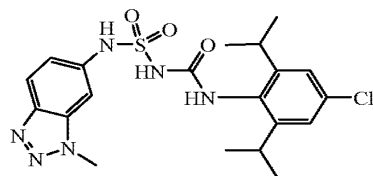
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-amine)sulfonamide ,



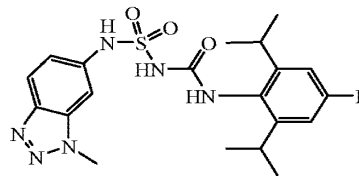
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide ,



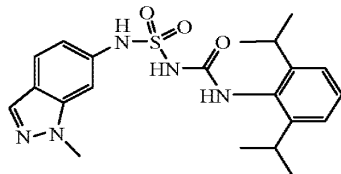
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide ,



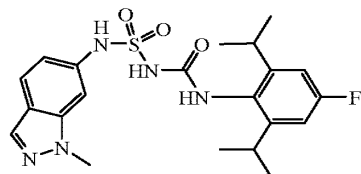
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide



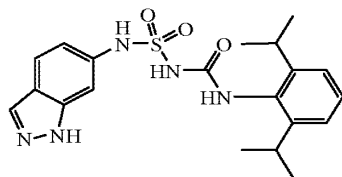
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amine)sulfonamide ,



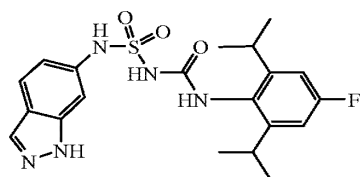
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



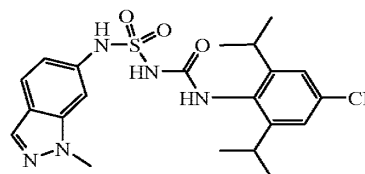
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



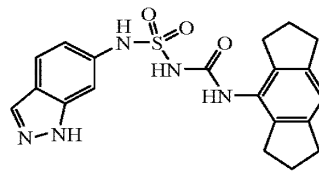
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



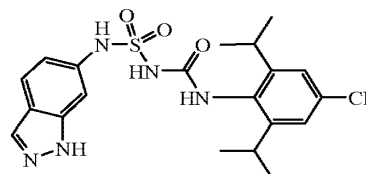
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



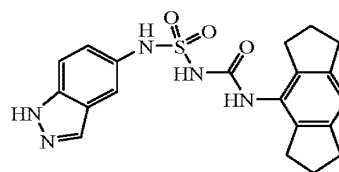
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



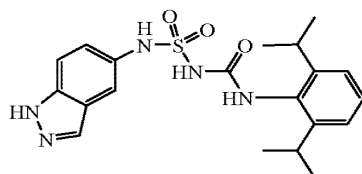
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



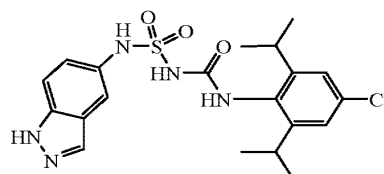
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-6-amine)sulfonamide ,



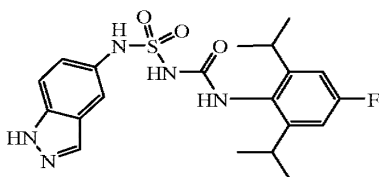
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



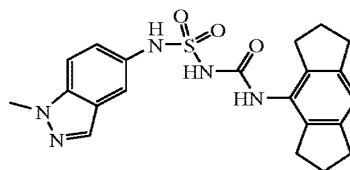
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



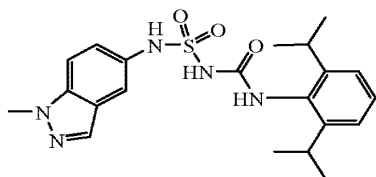
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



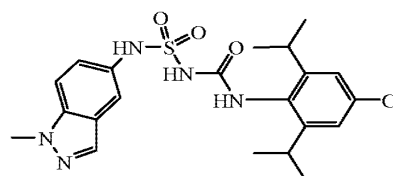
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



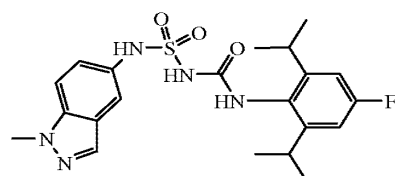
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-
carbamoyl)(1-methyl-1*H*-indazol-5-
amine)sulfonamide ,



N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide ,



N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)
(1-methyl-1*H*-indazol-5-amine)sulfonamide .

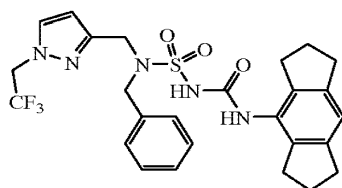
[00112] In one embodiment, R^1W^1 - is halo-substituted. Typically in such an embodiment, R^1W^1 - is substituted with one or more fluoro and/or chloro groups. Typically in any embodiment where R^1W^1 - is halo-substituted, a nitrogen atom of R^1W^1 - is linked to J, J is S, Q is O and $-W^2R^2$ is $-R^2$ wherein R^2 is as previously defined. Typically in any embodiment where R^1W^1 - is halo-

substituted, $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions.

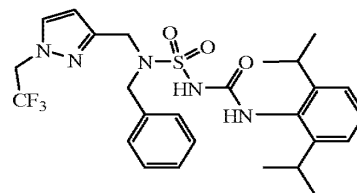
[00113] In one embodiment, R^1W^1 is Har-L-NH- or Har-L-NR¹-, wherein Har is an aryl or a heteroaryl group substituted with one or more halo, halogenated alkyl or halogenated alkoxy groups, wherein Har may optionally be further substituted, -L- is a bond or an optionally substituted alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene group, which may optionally include one or more heteroatoms N, O or S in its carbon skeleton, and R¹ is as previously defined. Typically, -L- is a bond, a -O-(C₁-C₂ alkylene)- group or a C₁-C₂ alkylene group.

[00114] In one embodiment, Har is a phenyl or toluyl group substituted with one or more chloro, fluoro, trifluoromethyl and/or trifluoromethoxy groups.

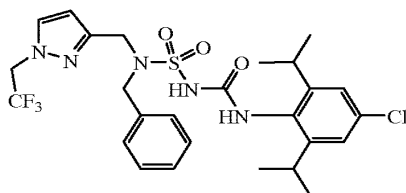
[00115] Examples of compounds where R^1W^1 is halo-substituted include the compounds of Examples 5, 6, 9-11 and 32 below and the compounds:



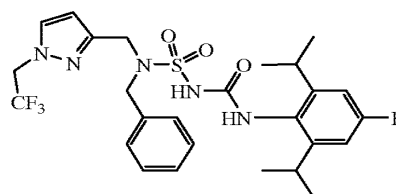
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)-carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine)sulfonamide



N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-methanamine)sulfonamide

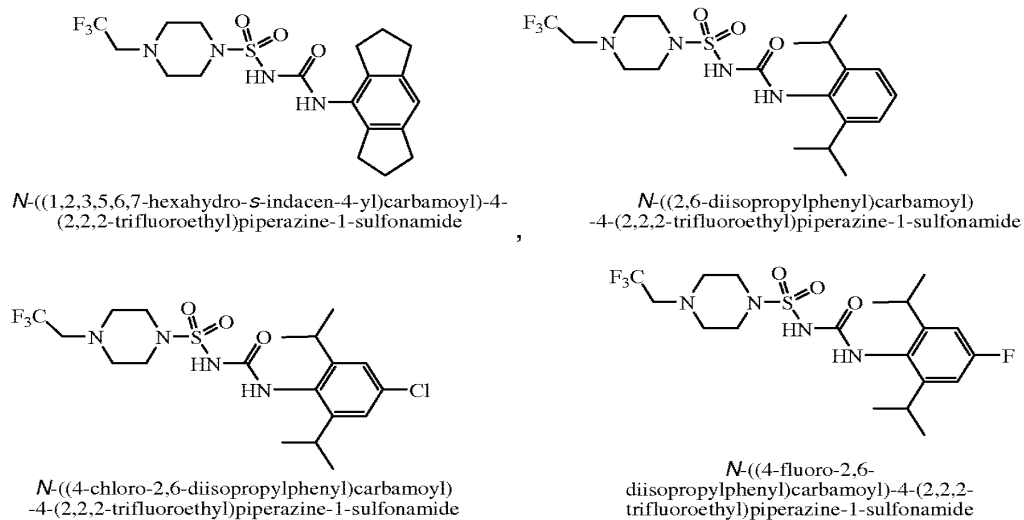


N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-methanamine)sulfonamide



N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)(*N*-benzyl-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-methanamine)sulfonamide

56



[00116] In one embodiment, R^1W^1 is Het-X-(CH₂)_m-NH-, Ar-X-(CH₂)_m-NH-, Het-X-(CH₂)_m-NR¹- or Ar-X-(CH₂)_m-NR¹-; wherein Het is as defined above; Ar is an optionally substituted aryl group; -X- is a bond, -NH-, -S- or -O-; and m is 2-6. Typically m is 2-4. More typically m is 2. Typically in such an embodiment, J is S, Q is O and -W²R² is -R² wherein R² is as previously defined. Typically in such an embodiment, -W²R² is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions. Examples of compounds where R^1W^1 is Het-X-(CH₂)_m-NH-, Ar-X-(CH₂)_m-NH-, Het-X-(CH₂)_m-NR¹- or Ar-X-(CH₂)_m-NR¹- include the compounds of Examples 5, 15, 21 and 24-26 below.

[00117] In one embodiment, R^1W^1 is substituted with an alkylsulphonyl or a cyano group. For example, R^1W^1 may be R¹NH- or (R¹)₂N- wherein at least one R¹ is a cyano- or alkylsulphonyl-substituted aryl or arylalkyl group, which may optionally be substituted with further substituents. Typically in such an embodiment, a nitrogen atom of R^1W^1 is linked to J, J is S, Q is O and -W²R² is -R² wherein R² is as previously defined. Typically in such an embodiment, -W²R² is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions.

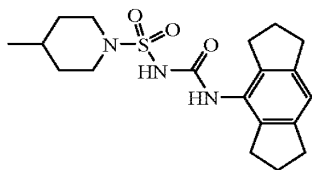
Examples of compounds where R^1W^1 - is substituted with an alkylsulphonyl or a cyano group include the compounds of Examples 7 and 33 below.

[00118] In one embodiment, R^1W^1 - is $R^1N(Me)$ -, wherein R^1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl group. Typically in such an embodiment, J is S, Q is O and $-W^2R^2$ is $-R^2$ wherein R^2 is as previously defined. Typically in such an embodiment, $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions. An example of such a compound is the compound of Example 31 below.

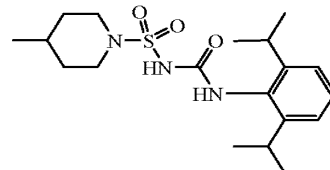
[00119] In one embodiment, R^1W^1 - is $Am-M-NH$ - or $Am-M-NR^1$ -, wherein Am is a primary, secondary or tertiary amino group, -M- is a branched alkylene, a cycloalkylene or a cycloalkyl-substituted alkylene group, and R^1 is as previously defined. Typically, Am is a dialkylamino group and -M- is a cycloalkyl-substituted alkylene group. Typically in such an embodiment, J is S, Q is O and $-W^2R^2$ is $-R^2$ wherein R^2 is as previously defined. Typically in such an embodiment, $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions. An example of such a compound is the compound of Example 12 below.

[00120] In one embodiment, R^1W^1 - comprises a heterocyclic group, wherein the heterocyclic group is substituted with one or more hydroxyl, halo, alkyl, alkoxy, halogenated alkyl or halogenated alkoxy groups. Optionally the substituted heterocyclic group contains a single heteroatom in the heterocyclic ring, such as nitrogen. Alternatively the substituted heterocyclic group may contain two or more heteroatoms in the heterocyclic ring, such as nitrogen and one or more further heteroatoms selected from O, N or S. Typically, the substituted heterocyclic group is substituted with one or more hydroxyl or C_1 - C_4 alkyl groups. Typically in any embodiment where R^1W^1 - comprises a substituted heterocyclic group, a nitrogen atom of R^1W^1 - is linked to J. Typically, in any embodiment where R^1W^1 - comprises a substituted heterocyclic group and a

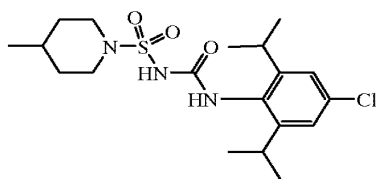
nitrogen atom of R^1W^1 - is linked to J, J is S, Q is O and $-W^2R^2$ is $-R^2$ wherein R^2 is as previously defined. Typically, in any embodiment where R^1W^1 - comprises a substituted heterocyclic group, $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions. Specific examples of such compounds include the compounds of Examples 2 and 41 below and:



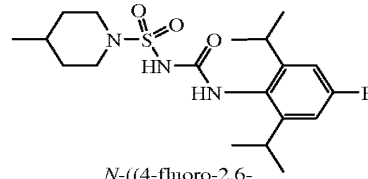
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-methylpiperidine-1-sulfonamide ,



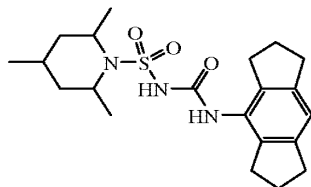
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-methylpiperidine-1-sulfonamide ,



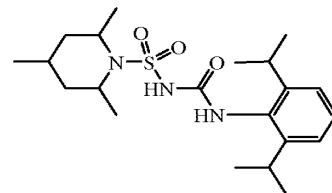
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-methylpiperidine-1-sulfonamide ,



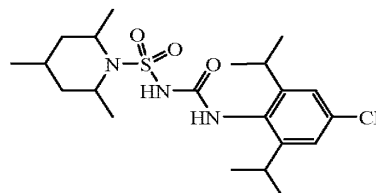
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-methylpiperidine-1-sulfonamide ,



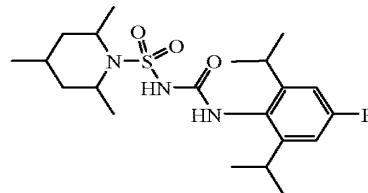
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperidine-1-sulfonamide ,



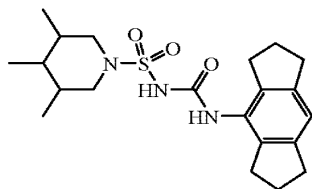
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperidine-1-sulfonamide ,



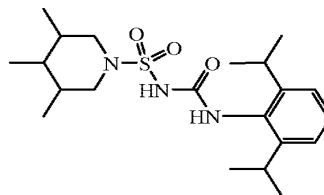
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperidine-1-sulfonamide ,



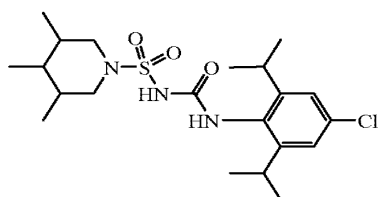
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperidine-1-sulfonamide ,



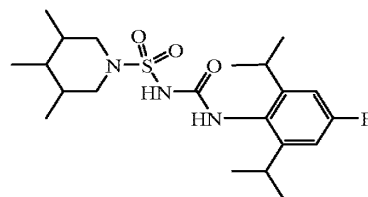
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperidine-1-sulfonamide



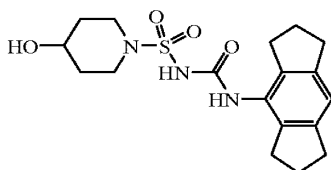
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperidine-1-sulfonamide



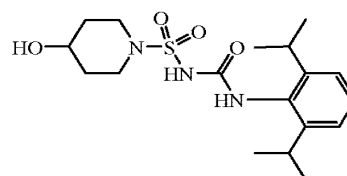
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperidine-1-sulfonamide



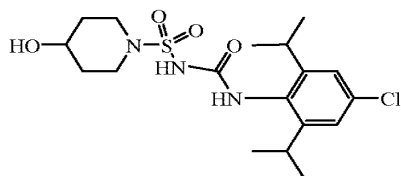
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperidine-1-sulfonamide



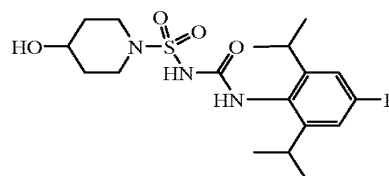
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidine-1-sulfonamide



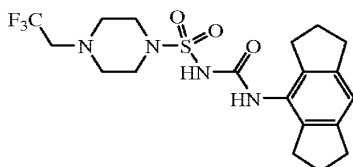
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidine-1-sulfonamide



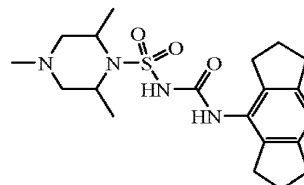
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidine-1-sulfonamide



N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidine-1-sulfonamide

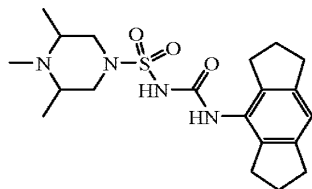


N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide

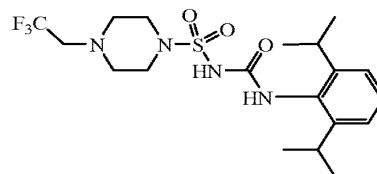


N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide

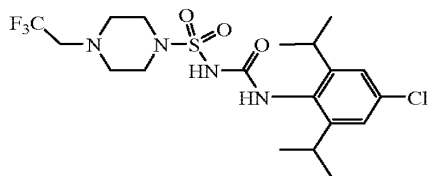
60



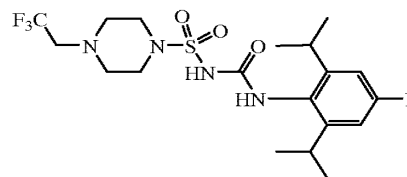
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide



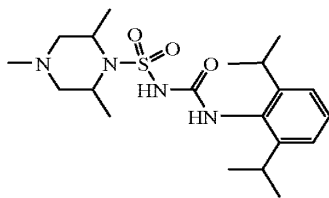
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide



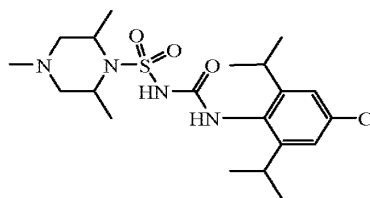
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide



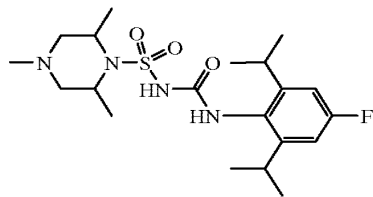
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine-1-sulfonamide



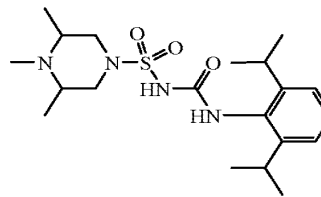
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide



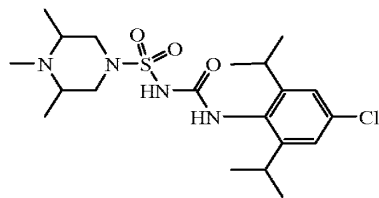
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide



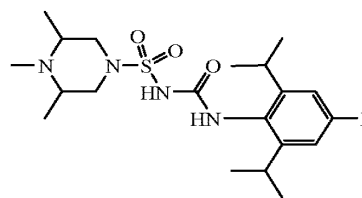
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,4,6-trimethylpiperazine-1-sulfonamide



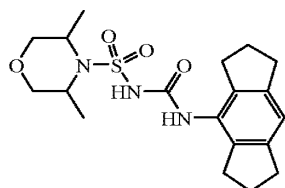
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide



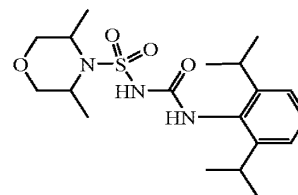
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide



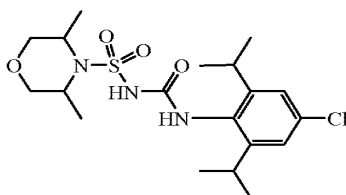
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,4,5-trimethylpiperazine-1-sulfonamide



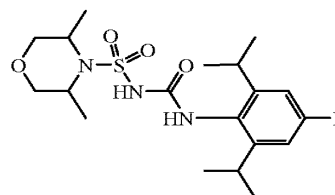
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



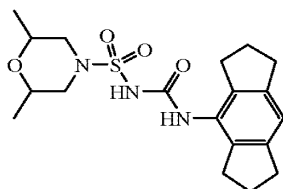
N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



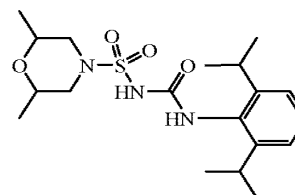
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



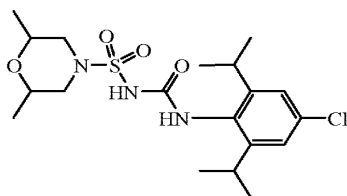
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-3,5-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



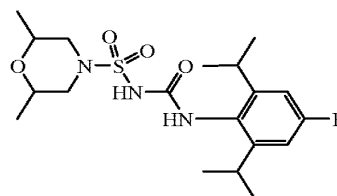
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



N-((2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



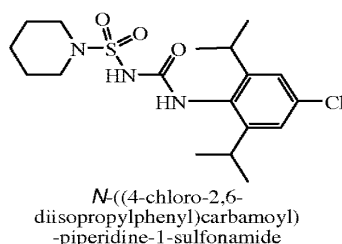
N-((4-chloro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,



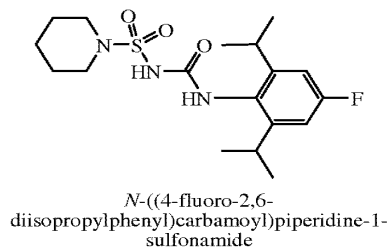
N-((4-fluoro-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-2,6-dimethylmorpholine-4-sulfonamide ,

[00121] In one embodiment, when $-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions and optionally at other positions, $-W^2R^2$ is halo substituted at a position other than the α and α' position of the aryl or the heteroaryl group. For example,

$-W^2R^2$ may be a phenyl group, wherein the phenyl group is fluoro, chloro and/or bromo substituted at one or more of the 3-, 4- and 5- positions, and substituted at the 2- and 6-positions with groups independently selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, acyl, aryl, alkylaryl, alkoxyaryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkyl and heteroarylalkyl groups. Examples of such compounds include:



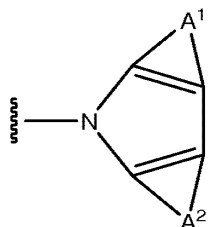
and



[00122] In one embodiment, $-W^2R^2$ is an optionally substituted $-NHR^2$ or $-N(R^2)_2$ group, wherein optionally two R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a cyclic group, and R^1W^1 - is Het, wherein Het is as defined above. Typically in such an embodiment, J is S and Q is O. Typically in such an embodiment, Het is an optionally substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl group. More typically, Het is an optionally substituted five membered monocyclic heteroaryl group or an optionally substituted fused bicyclic heteroaryl group containing a five membered and a six membered ring.

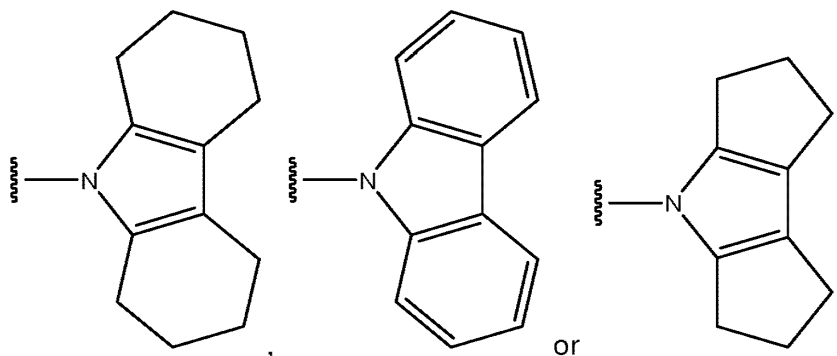
[00123] In another embodiment, $-W^2R^2$ is an optionally substituted $-N(R^2)_2$ group, wherein the two R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form an optionally substituted cyclic aromatic group, such as an optionally substituted pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl or triazolyl group. Typically in such an embodiment J is S, Q is O, and R^1W^1 - is R^1 - wherein R^1 is as previously defined. Typically, the pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl or triazolyl group is substituted at least at the 2- and 5-positions, wherein the 2,5-disubstituents are each independently selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, acyl, aryl, alkylaryl, alkoxyaryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkyl and heteroarylalkyl groups. More typically, the 2,5-

disubstituents are each independently selected from alkyl or cycloalkyl groups, such as C₃-C₆ branched or C₃-C₆ cyclic alkyl groups, e.g. isopropyl, cyclopropyl, cyclohexyl or t-butyl groups. Alternatively, -W²R² may be



wherein A¹ and A² are each independently selected from an optionally substituted alkylene or alkenylene group, which may optionally include one or more heteroatoms N, O or S in its carbon skeleton. Typically, each ring containing A¹ or A² is a five or a six membered ring.

[00124] In a further embodiment, -W²R² has a formula selected from



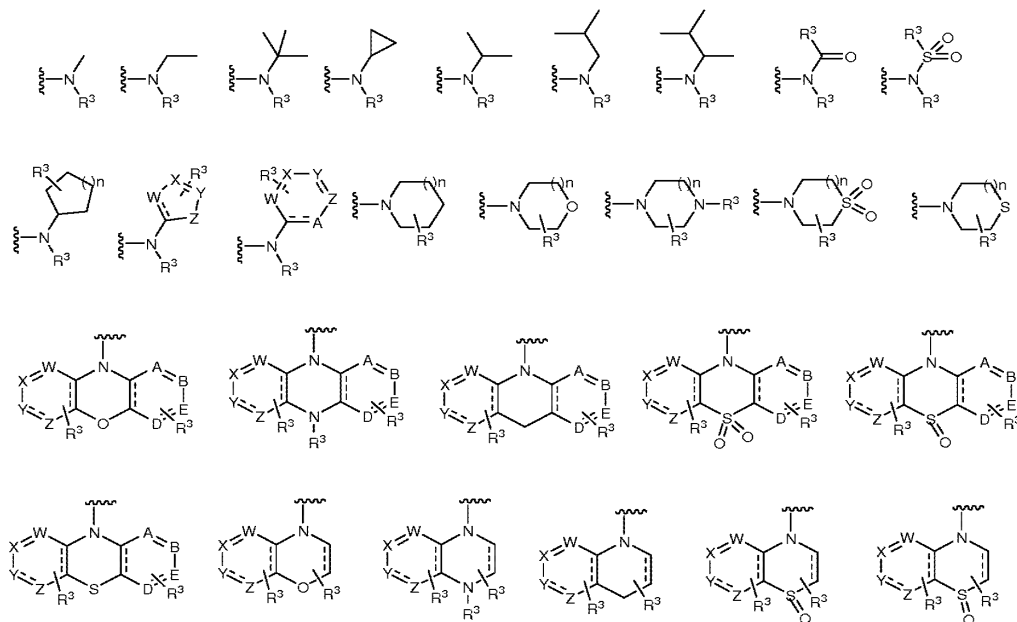
[00125] Example 4 below is an example of a compound where -W²R² is an optionally substituted -N(R²)₂ group, wherein the two R² together with the nitrogen atom to which they are attached form a cyclic aromatic group.

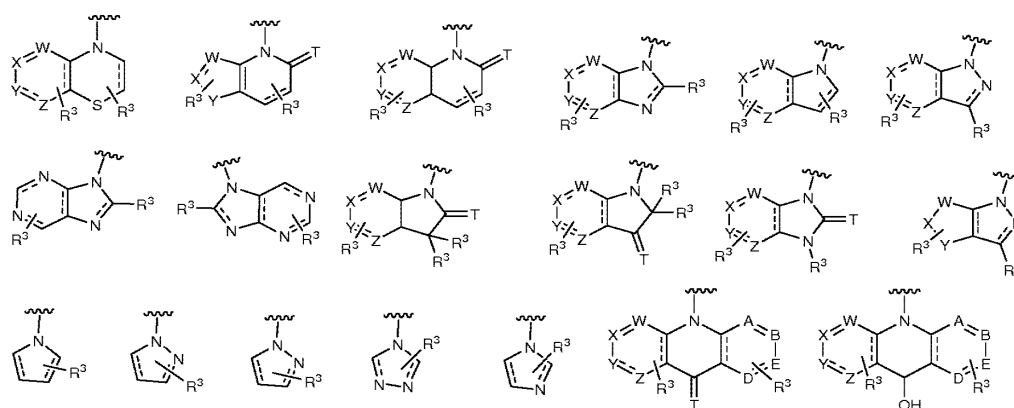
[00126] In one embodiment, R¹W¹- comprises a heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains a single heteroatom in the heterocyclic ring, such as a nitrogen atom, wherein R¹W¹- may be optionally substituted, and -W²R² is a fused aryl or a fused heteroaryl group, wherein the aryl or heteroaryl

group is fused to one or more cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl rings, wherein $-W^2R^2$ may be optionally substituted.

[00127] In another embodiment, R^1W^1 - comprises a heterocyclic group containing a nitrogen atom and at least one further heteroatom in the heterocyclic ring, wherein R^1W^1 - may be optionally substituted, wherein a nitrogen atom of R^1W^1 - is linked to J, and wherein $-W^2R^2$ is a monocyclic aryl or a monocyclic heteroaryl group, wherein the monocyclic aryl or the monocyclic heteroaryl group is substituted at the α and α' positions, wherein the substituents at the α and α' positions are independently selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, acyl, aryl, alkylaryl, alkoxyaryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkyl and heteroarylalkyl groups, wherein $-W^2R^2$ may optionally be further substituted.

[00128] In one embodiment of the compound of formula (I), at least one of W^1 and R^1 or W^2 and R^2 combine to form a moiety selected from the group consisting of:





wherein, each dashed line may independently be a bond;

T is O or S:

A, B, D, E, W, X, Y and Z, when present, may each be independently selected from O, $C(R^3)$, $C(R^3)_2$, N, $N(R^3)$ and S;

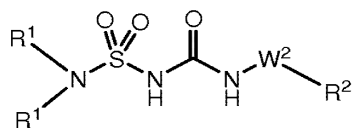
each incidence of R³ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halide, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ trifluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C=O, SO₂, acyl, amino, hydroxyl, C₅-C₆ heteroaryl, C₅-C₆ heterocyclyl and C₃-C₆ cycloalkyl, each of which may be optionally substituted as appropriate; and

n is 0, 1, 2 or 3.

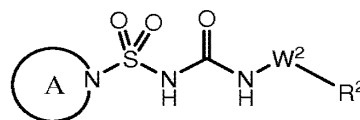
[00129] It will be appreciated that each ring shown in the above structures with an R³ group extending therefrom indicates that an R³ group may extend from one or more or all of the available positions on said ring for substitution.

[00130] Each of these 'nitrogen-linked' moieties may be combined with any of the 'carbon-linked' moieties described for the compound of the first aspect to form the respective R¹ and R² combination to give the final structure.

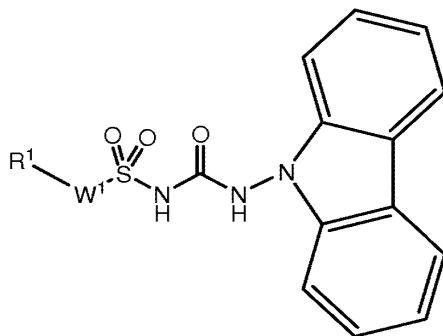
[00131] In one embodiment, the compound of formula (I) is selected from a compound of formula (II), (III), (IV), (V) or (VI) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



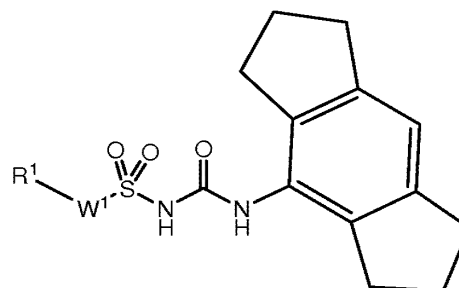
Formula II



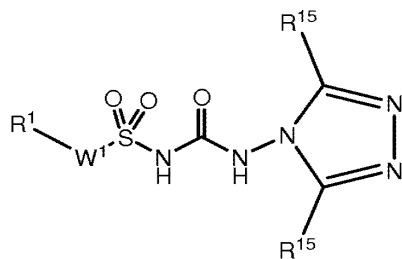
Formula III



Formula IV



Formula V



Formula VI

wherein W^1 and W^2 , if present, and R^1 and R^2 are as described in any one or more of the embodiments described for the first aspect;

each incidence of R^{15} is independently selected from C_1 to C_4 alkyl, C_1 to C_4 hydroxylalkyl and C_3 to C_5 cycloalkyl; and

A is optionally substituted heteroaryl or heterocycle, as previously defined, linked to the sulfonyl sulphur through a ring nitrogen.

[00132] In one embodiment of any one of formula II to VI, R^1 or A may be selected from the group consisting of pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole,

pyrrole, morpholine, piperazine, 4-methyl piperazine, and fused bicyclics or tricyclics comprising a benzene ring fused with at least one 5-membered heterocycle, in one embodiment an indole, each of which may be substituted or unsubstituted.

[00133] In certain embodiments of any one of formula II to VI, R¹ or A may be pyrazole or triazole optionally substituted at a ring atom with a group selected from halo, isopropyl, morpholinyl, piperidinyl, and piperazinyl, each of which groups may themselves be optionally substituted with C₁-C₆ alkyl.

[00134] In one embodiment, R¹⁵ is selected from isopropyl, cyclopropyl and C₃ to C₅ hydroxylalkyl.

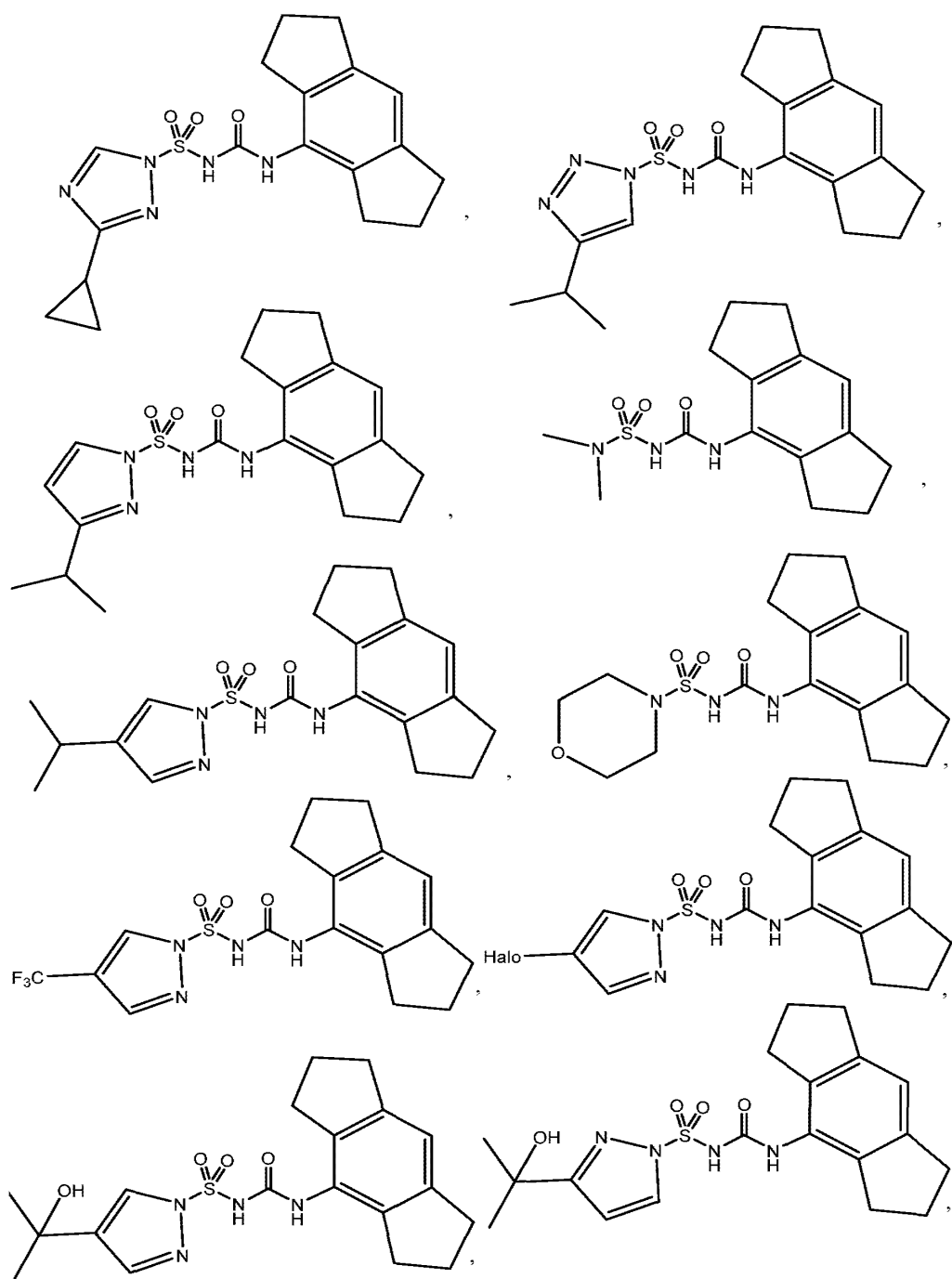
[00135] In one embodiment, A is C₃-C₈ heteroaryl or heterocyclyl, each of which may be optionally substituted.

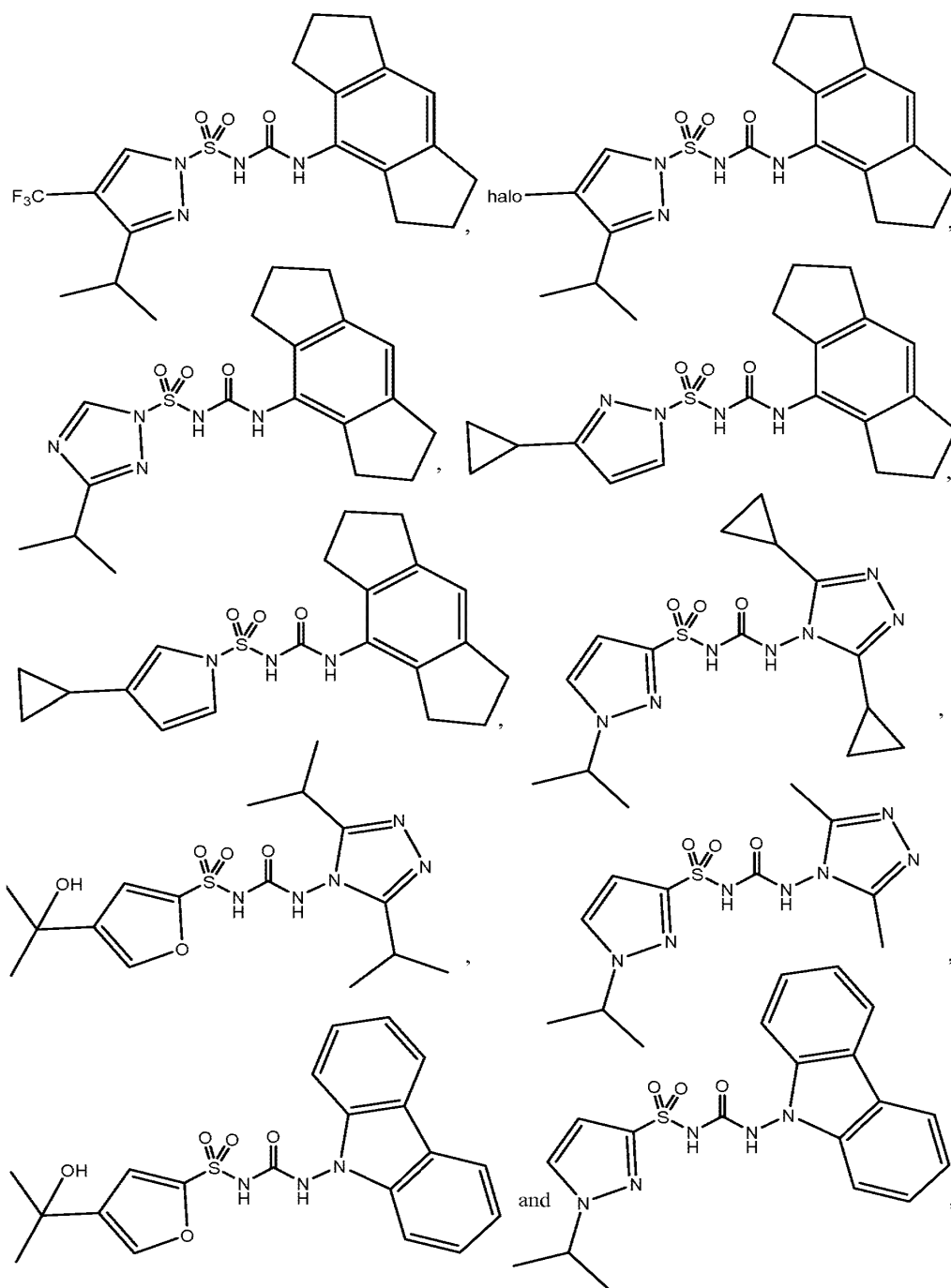
[00136] In one embodiment, A is C₄-C₇ heteroaryl or heterocyclyl, each of which may be optionally substituted.

[00137] In one embodiment, A is selected from C₅ or C₆ heteroaryl or heterocyclyl, each of which may be optionally substituted.

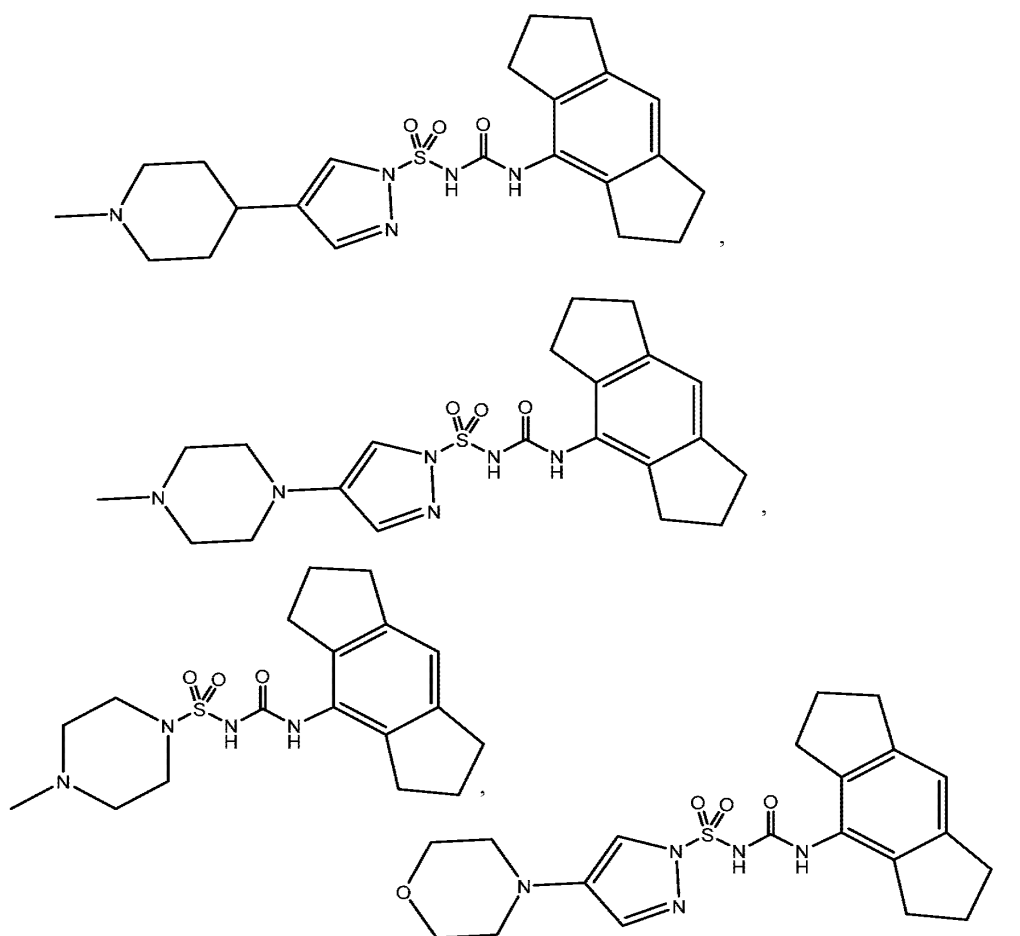
[00138] A may be selected from pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrrole, morpholine, piperazine, 4-methyl piperazine, and fused bicyclics or tricyclics comprising a benzene ring fused with at least one 5-membered heterocycle, such as indole, all of which groups may be optionally substituted at a ring atom with a group selected from halo, isopropyl, morpholinyl, piperidinyl, and piperazinyl, each of which groups may themselves be optionally substituted with C₁-C₆ alkyl.

[00139] In one embodiment, the compound of formula (I), (II), (III), (IV) (V) or (VI) is selected from the group consisting of:





70



[00140] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, W² is carbon and R² is cycloalkane, heterocycle or aryl, then R² is not a monocyclic cycloalkane, heterocycle or aryl group.

[00141] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, and W² is carbon, then R² is not an alkyl group.

[00142] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, and W² is a carbon which is part of a ring system, then R² is not a substituted phenyl group.

[00143] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, W^1 and R^1 together form an alkylamine or dialkylamine and W^2 is a carbon which is part of a ring system, then R^2 is not a substituted or unsubstituted phenyl, a tetrahydrobenzothiophene, or other bicyclic thiophene, a pyridine or a pyrimidine group.

[00144] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, W^1 is a nitrogen as part of a piperidine or morpholine R^1 group and W^2 is a carbon which is part of a ring system, then R^2 is not a pyridine or pyrimidine group.

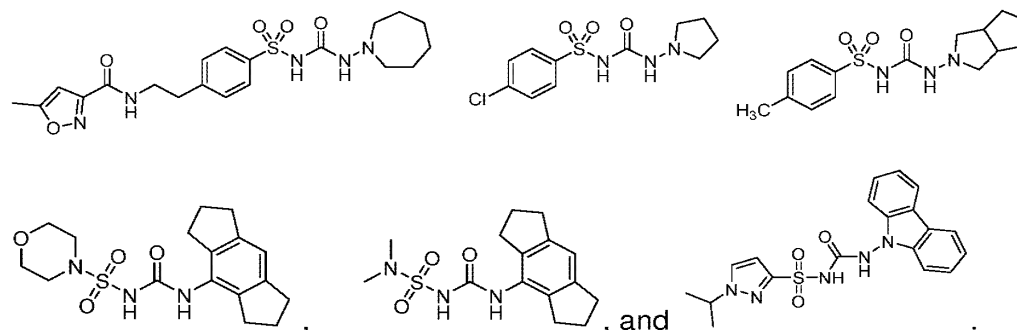
[00145] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, W^1 is a nitrogen as part of a piperidine, piperazine, morpholine, pyrazole, imidazole, pyrrolidine, isoquinoline or thienopyridine R^1 group and W^2 is a carbon which is part of a ring system, then R^2 is not a tetrahydrobenzothiophene, or other bicyclic thiophene, or a methyl-substituted pyridine group.

[00146] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, W^1 is a nitrogen and W^2 is a carbon which is part of a ring system, then R^2 may be an indacene, or substituted or hydrogenated variant thereof, or a phenyl substituted with at least one group selected from halo, C_1 - C_4 alkyl and C_3 - C_5 cycloalkyl.

[00147] In certain embodiments, the indacene may be a hexahydroindacene and the substituted phenyl group may be selected from 2,6-diisopropyl-4-chlorophenyl, 2,6-dicyclopropylphenyl and 2,6-dicyclopropyl-4-chloro-phenyl.

[00148] In one embodiment of the first aspect, when J is sulphur, Q is oxo, W^1 and R^1 together are selected from alkylamine, dialkylamine, arylamine, diarylamine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, pyridine, pyrazole, azepine, hydroazepine, imidazole, pyrrolidine, isoquinoline or thienopyridine, then W^2 and R^2 together are not any group selected, independently, from substituted or unsubstituted phenyl, alkyl, cycloalkyl, pyrimidine, and a triazine group.

[00149] In one specific embodiment, the compound of formula (I), (II), (III), (IV), (V) or (VI) may not be a compound selected from the group consisting of:



[00150] In one embodiment, the compound of formula (I) has a molecular weight of from 200 to 2000 Da. Preferably the compound of formula (I) has a molecular weight of from 300 to 1000 Da. More preferably, the compound of formula (I) has a molecular weight of from 350 to 500 Da.

[00151] The compounds of the present invention may provide one or more benefits over prior art sulfonyl ureas selected from: improved microsomal stability; improved permeability; reduced Pgp liability; reduced plasma protein binding; increased half-life; improved oral bioavailability; improved AUC; improved C_{max}; reduced Cyp inhibition; and improved solubility.

[00152] In one embodiment, the compounds of formula (I) offer improved pharmacokinetic characteristics. CRID3, a known sulfonylurea, has a half-life of 3.2 hours (mouse) which may lead to substantial trough levels from QD or BD dosing when the t_{1/2} is extrapolated to man. The compounds of formula (I) may differ in, for example, their protein binding, metabolism and oral availability.

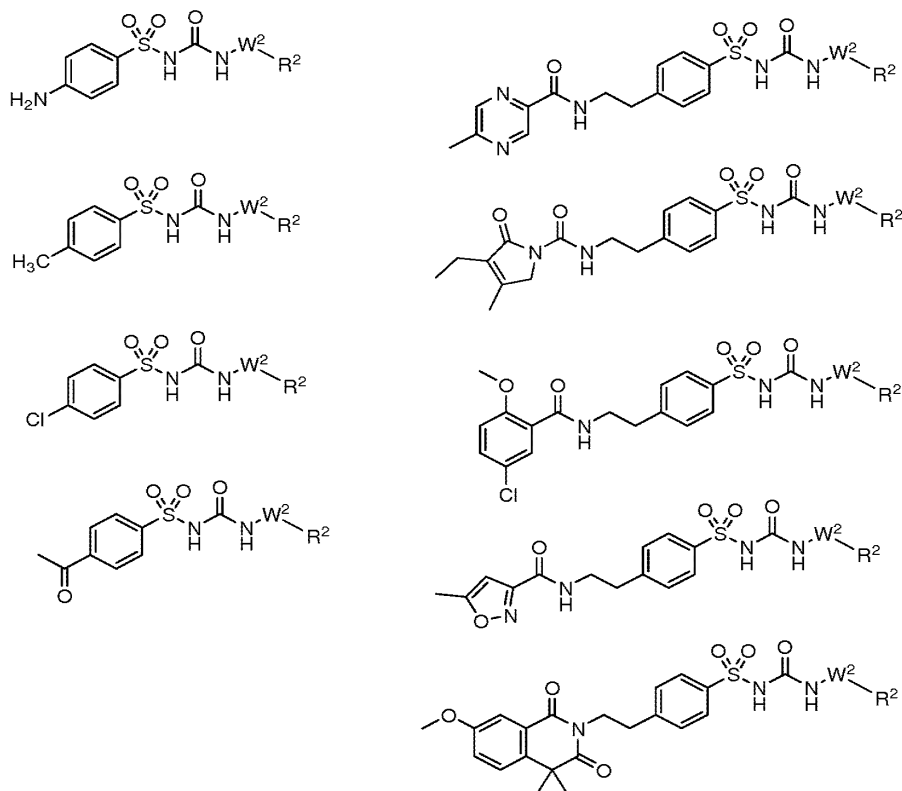
[00153] In one embodiment, the compounds of formula (I) have a tPSA of less than 90 Å².

[00154] In one further embodiment, the compounds of formula (I) have a tPSA of less than 90 Å² and a molecular weight of less than 405.

[00155] In some embodiments of the present invention, therapeutically inactive prodrugs are provided. Prodrugs are compounds which, when administered to a mammal, are converted in whole or in part to a compound of the invention. In most embodiments, the prodrugs are pharmacologically inert chemical derivatives that can be converted in vivo to the active drug molecules to exert a therapeutic effect. Any of the compounds described herein can be administered as a prodrug to increase the activity, bioavailability, or stability of the compound or to otherwise alter the properties of the compound. Typical examples of prodrugs include compounds that have biologically labile protecting groups on a functional moiety of the active compound. Prodrugs include, but are not limited to, compounds that can be oxidized, reduced, aminated, deaminated, hydroxylated, dehydroxylated, hydrolyzed, dehydrolyzed, alkylated, dealkylated, acylated, deacylated, phosphorylated, and/or dephosphorylated to produce the active compound.

[00156] In certain embodiments, the compounds of formula (I) may exhibit improved properties compared to known anti-diabetes drugs. Such compounds of formula (I) may be viewed as very potent versions of current sulfonylurea anti-diabetes drugs. Known diabetes drugs do not target NLRP3 to any therapeutically significant extent and so it would be necessary to use very high doses to have any significant effect on the NLRP3 inflammasome. The compounds of formula (I), show advantageously improved properties in a significant decrease in IC₅₀ versus the NLRP3 inflammasome and additionally have the benefits, not realised by existing diabetes drugs, associated with NLRP3 inhibition such as improved wound healing and other advantages described herein.

[00157] In one embodiment, the compound of formula (I) displaying these improved properties is selected from the group consisting of:



[00158] In a further embodiment, one or more of the compounds of formula (I) may be useful as photoswitchable compounds which may be applied in a range of uses including but not limited to insulin release.

[00159] In certain embodiments of the invention one or more compounds of formula (I) may be appropriate for use as probes, such as photoaffinity probes, or as reactive intermediates which can be modified either directly or by means of a linking moiety to give biotinylated, fluorescent or photoaffinity probes. It will be appreciated that the compounds of formula (I) may be modified or derivatised by means well understood in the art to allow linkage to a molecule such as biotin, or a fluorescent group or photoaffinity label.

[00160] A number of prodrug ligands are known. In general, alkylation, acylation, or other lipophilic modification of one or more heteroatoms of the

compound, such as a free amine or carboxylic acid residue, may reduce polarity and allow for the compound's passage into cells. Examples of substituent groups that can replace one or more hydrogen atoms on a free amine and/or carboxylic acid moiety include, but are not limited to, the following: aryl; steroids; carbohydrates (including sugars); 1,2-diacylglycerol; alcohols; acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester (including alkyl or arylalkyl sulfonyl, such as methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as provided in the definition of an aryl given herein); optionally substituted arylsulfonyl; lipids (including phospholipids); phosphatidylcholine; phosphocholine; amino acid residues or derivatives; amino acid acyl residues or derivatives; peptides; cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving groups which, when administered in vivo, provide the free amine. Any of these moieties can be used in combination with the disclosed active agents to achieve a desired effect.

[00161] In some embodiments, compounds with one or more chiral centers are provided. While racemic mixtures of compounds of the invention may be active, selective, and bioavailable, isolated isomers may be of interest as well.

[00162] The compounds disclosed herein as active agents may contain chiral centers, which may be either of the (R) or (S) configuration, or which may comprise a mixture thereof. Accordingly, the present invention also includes stereoisomers of the compounds described herein, where applicable, either individually or admixed in any proportions. Stereoisomers may include, but are not limited to, enantiomers, diastereomers, racemic mixtures, and combinations thereof. Such stereoisomers can be prepared and separated using conventional techniques, either by reacting enantiomeric starting materials, or by separating isomers of compounds and prodrugs of the present invention. Isomers may include geometric isomers. Examples of geometric isomers include, but are not limited to, cis isomers or trans isomers across a double bond. Other isomers are contemplated among the compounds of the present invention. The isomers

may be used either in pure form or in admixture with other isomers of the compounds described herein.

[00163] Various methods are known in the art for preparing optically active forms and determining activity. Such methods include standard tests described herein and other similar tests which are well known in the art. Examples of methods that can be used to obtain optical isomers of the compounds according to the present invention include the following:

i) physical separation of crystals whereby macroscopic crystals of the individual enantiomers are manually separated. This technique may particularly be used when crystals of the separate enantiomers exist (*i.e.*, the material is a conglomerate), and the crystals are visually distinct;

ii) simultaneous crystallization whereby the individual enantiomers are separately crystallized from a solution of the racemate, possible only if the latter is a conglomerate in the solid state;

iii) enzymatic resolutions whereby partial or complete separation of a racemate is achieved by virtue of differing rates of reaction for the enantiomers with an enzyme;

iv) enzymatic asymmetric synthesis, a synthetic technique whereby at least one step of the synthesis uses an enzymatic reaction to obtain an enantiomerically pure or enriched synthetic precursor of the desired enantiomer;

v) chemical asymmetric synthesis whereby the desired enantiomer is synthesized from an achiral precursor under conditions that produce asymmetry (*i.e.*, chirality) in the product, which may be achieved using chiral catalysts or chiral auxiliaries;

vi) diastereomer separations whereby a racemic compound is reacted with an enantiomerically pure reagent (the chiral auxiliary) that converts the individual enantiomers to diastereomers. The resulting diastereomers are then separated by chromatography or crystallization by virtue of their now more distinct structural differences and the chiral auxiliary later removed to obtain the

desired enantiomer;

vii) first- and second-order asymmetric transformations whereby diastereomers from the racemate equilibrate to yield a preponderance in solution of the diastereomer from the desired enantiomer or where preferential crystallization of the diastereomer from the desired enantiomer perturbs the equilibrium such that eventually in principle all the material is converted to the crystalline diastereomer from the desired enantiomer. The desired enantiomer is then released from the diastereomers;

viii) kinetic resolutions comprising partial or complete resolution of a racemate (or of a further resolution of a partially resolved compound) by virtue of unequal reaction rates of the enantiomers with a chiral, non-racemic reagent or catalyst under kinetic conditions;

ix) enantiospecific synthesis from non-racemic precursors whereby the desired enantiomer is obtained from non-chiral starting materials and where the stereochemical integrity is not or is only minimally compromised over the course of the synthesis;

x) chiral liquid chromatography whereby the enantiomers of a racemate are separated in a liquid mobile phase by virtue of their differing interactions with a stationary phase. The stationary phase can be made of chiral material or the mobile phase can contain an additional chiral material to provoke the differing interactions;

xi) chiral gas chromatography whereby the racemate is volatilized and enantiomers are separated by virtue of their differing interactions in the gaseous mobile phase with a column containing a fixed non-racemic chiral adsorbent phase;

xii) extraction with chiral solvents whereby the enantiomers are separated by virtue of preferential dissolution of one enantiomer into a particular chiral solvent; and

xiii) transport across chiral membranes whereby a racemate is placed in contact with a thin membrane barrier. The barrier typically separates two

miscible fluids, one containing the racemate, and a driving force such as concentration or pressure differential causes preferential transport across the membrane barrier. Separation occurs as a result of the non-racemic chiral nature of the membrane which allows only one enantiomer of the racemate to pass through.

[00164] The compound optionally may be provided in a composition that is enantiomerically enriched, such as a mixture of enantiomers in which one enantiomer is present in excess, in particular, to the extent of 95% or more, 96% or more, 97% or more, 98% or more, or 99% or more, including 100%.

[00165] The terms (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S) and (S,R) as used herein mean that the composition contains a greater proportion of the named isomer of the compound in relation to other isomers. In a preferred embodiment, these terms indicate that the composition contains at least 90% by weight of the named isomer and 10% by weight or less of the one or more other isomers; or more preferably about 95% by weight of the named isomer and 5% or less of the one or more other isomers. In some embodiments, the composition may contain at least 99% by weight of the named isomer and 1% or less by weight of the one or more other isomers, or may contain 100% by weight of the named isomer and 0% by weight of the one or more other isomers. These percentages are based on the total amount of the compound of the present invention present in the composition.

[00166] The compounds of the present invention may be utilized per se or in the form of a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, prodrug, or isomer. For example, the compound may be provided as a pharmaceutically acceptable salt. If used, a salt of the drug compound should be both pharmacologically and pharmaceutically acceptable, but non-pharmaceutically acceptable salts may conveniently be used to prepare the free active compound or pharmaceutically acceptable salts thereof and are not excluded from the scope of this invention. Such pharmacologically and pharmaceutically

acceptable salts can be prepared by reaction of the drug with an organic or inorganic acid, using standard methods detailed in the literature.

[00167] Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds useful according to the invention include acid addition salts. Salts of non-pharmaceutically acceptable acids, however, may be useful, for example, in the preparation and purification of the compounds. Suitable acid addition salts according to the present invention include organic and inorganic acids. Preferred salts include those formed from hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, citric, tartaric, lactic, pyruvic, acetic, succinic, fumaric, maleic, oxaloacetic, methanesulfonic, ethanesulfonic, p-toluenesulfonic, benzenesulfonic, and isethionic acids. Other useful acid addition salts include those formed with propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, malic acid, malonic acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, salicylic acid, and the like. Particular examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrate, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, sulfonates, xylenesulfonates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutyrates, citrates, lactates, γ -hydroxybutyrates, glycolates, tartrates, methanesulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

[00168] An acid addition salt may be reconverted to the free base by treatment with a suitable base. Preparation of basic salts of acid moieties which may be present on a compound or prodrug useful according to the present invention may be prepared in a similar manner using a pharmaceutically

acceptable base, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, triethylamine, or the like.

[00169] Esters of the active agent compounds according to the present invention may be prepared through functionalization of hydroxyl and/or carboxyl groups that may be present within the molecular structure of the compound. Amides and prodrugs may also be prepared using techniques known to those skilled in the art. For example, amides may be prepared from esters, using suitable amine reactants, or they may be prepared from an anhydride or an acid chloride by reaction with ammonia or a lower alkyl amine. Moreover, esters and amides of compounds of the invention can be made by reaction with a carbonylating agent (*e.g.*, ethyl formate, acetic anhydride, methoxyacetyl chloride, benzoyl chloride, methyl isocyanate, ethyl chloroformate, methanesulfonyl chloride) and a suitable base (*e.g.*, 4-dimethylaminopyridine, pyridine, triethylamine, potassium carbonate) in a suitable organic solvent (*e.g.*, tetrahydrofuran, acetone, methanol, pyridine, N,N-dimethylformamide) at a temperature of 0 °C to 60 °C. Prodrugs are typically prepared by covalent attachment of a moiety, which results in a compound that is therapeutically inactive until modified by an individual's metabolic system. Examples of pharmaceutically acceptable solvates include, but are not limited to, compounds according to the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

[00170] In the case of solid compositions, it is understood that the compounds used in the methods of the invention may exist in different forms. For example, the compounds may exist in stable and metastable crystalline forms and isotropic and amorphous forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention.

[00171] If a compound useful as an active agent according to the invention is a base, the desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, pyranosidyl acids such as glucuronic acid and galacturonic acid, alpha-hydroxy acids such as citric acid and tartaric acid, amino acids such as aspartic acid and glutamic acid, aromatic acids such as benzoic acid and cinnamic acid, sulfonic acids such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

[00172] If a compound described herein as an active agent is an acid, the desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary and tertiary amines, and cyclic amines such as piperidine, morpholine and piperazine, and inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminium and lithium.

[00173] According to a second aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the first aspect disclosed herein, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.

[00174] Suitably, the pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient may be or include one or more of diluents, solvents, pH buffers, binders, fillers, emulsifiers, disintegrants, polymers, lubricants, oils, fats, waxes, coatings, viscosity-modifying agents, glidants and the like.

[00175] The salt forms of the compounds of the invention are especially useful due to their improved solubility.

[00176] In one embodiment, the pharmaceutical composition includes a cyclodextrin.

[00177] The cyclodextrin may be selected from alpha, beta or gamma

cyclodextrins.

[00178] In one embodiment, the cyclodextrin is selected from a methyl cyclodextrin, a hydroxypropyl cyclodextrin and a sulfobutylether cyclodextrin.

[00179] It has been found that cyclodextrins provide significant advantages in formulation and delivery of the compounds of the invention.

[00180] Cyclodextrin formulations such as for example, one or more compounds of the invention with hydroxypropyl beta cyclodextrin or methyl beta cyclodextrin, may have uses in cholesterol sequestration/cholesterol lowering or via NLRP3 inhibition for Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and also in Alzheimer's Disease (AD).

[00181] Diluents may include one or more of microcrystalline cellulose, lactose, mannitol, calcium phosphate, calcium sulfate, kaolin, dry starch, powdered sugar, and the like. Binders may include one or more of povidone, starch, stearic acid, gums, hydroxypropylmethyl cellulose and the like. Disintegrants may include one or more of starch, croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate and the like. Solvents may include one or more of ethanol, methanol, isopropanol, chloroform, acetone, methylethyl ketone, methylene chloride, water and the like. Lubricants may include one or more of magnesium stearate, zinc stearate, calcium stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, hydrogenated vegetable oil, glyceryl behenate and the like. A glidant may be one or more of colloidal silicon dioxide, talc or corn starch and the like. Buffers may include phosphate buffers, borate buffers and carbonate buffers, although without limitation thereto. Fillers may include one or more gels inclusive of gelatin, starch and synthetic polymer gels, although without limitation thereto. Coatings may comprise one or more of film formers, solvents, plasticizers and the like. Suitable film formers may be one or more of hydroxypropyl methyl cellulose, methyl hydroxyethyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, povidone, sodium carboxymethyl cellulose, polyethylene glycol, acrylates and the like. Suitable solvents may be one or more of water, ethanol, methanol, isopropanol, chloroform, acetone,

methylethyl ketone, methylene chloride and the like. Plasticizers may be one or more of propylene glycol, castor oil, glycerin, polyethylene glycol, polysorbates, and the like.

[00182] Reference is made to the Handbook of Excipients 6th Edition, Eds. Rowe, Sheskey & Quinn (Pharmaceutical Press), which provides non-limiting examples of excipients which may be useful according to the invention.

[00183] It will be appreciated that the choice of pharmaceutically acceptable carriers, diluents and/or excipients will, at least in part, be dependent upon the mode of administration of the formulation. By way of example only, the composition may be in the form of a tablet, capsule, caplet, powder, an inhalable liquid (e.g. solution, suspension), an injectable liquid, a suppository, a slow release formulation, an osmotic pump formulation or any other form that is effective and safe for administration.

[00184] Suitably, the pharmaceutical composition is for the treatment or prevention of a disease, disorder or condition in a mammal.

[00185] A third aspect of the invention resides in a method of treatment or prevention of a disease, disorder or condition including the step of administering an effective amount of a compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, or the pharmaceutical composition of the second aspect, to thereby treat or prevent the disease, disorder or condition.

[00186] A fourth aspect of the invention provides for a compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, or the pharmaceutical composition of the second aspect, for use in the treatment or prevention of a disease, disorder or condition.

[00187] A fifth aspect of the invention provides for use of a compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease, disorder or condition.

[00188] As generally used herein, the terms “administering” or “administration”, and the like, describe the introduction of the compound or composition to a mammal such as by a particular route or vehicle. Routes of administration may include topical, parenteral and enteral which include oral, buccal, sub-lingual, nasal, anal, gastrointestinal, subcutaneous, intramuscular and intradermal routes of administration, although without limitation thereto.

[00189] By “treat”, “treatment” or “treating” is meant administration of the compound or composition to a subject to at least ameliorate, reduce or suppress existing signs or symptoms of the disease, disorder or condition experienced by the subject.

[00190] By “prevent”, “preventing” or “preventative” is meant prophylactically administering the formulation to a subject such as a mammal who does not exhibit signs or symptoms of a disease, disorder or condition, but who is expected or anticipated to likely exhibit such signs or symptoms in the absence of prevention. Preventative treatment may at least lessen or partly ameliorate expected symptoms or signs.

[00191] As used herein, “effective amount” refers to the administration of an amount of the relevant active agent sufficient to prevent the occurrence of symptoms of the condition being treated, or to bring about a halt in the worsening of symptoms or to treat and alleviate or at least reduce the severity of the symptoms. The effective amount will vary in a manner which would be understood by a person of skill in the art with patient age, sex, weight, etc. An appropriate dosage or dosage regime can be ascertained through routine trial.

[00192] As used herein, the terms “subject” or “individual” or “patient” may refer to any mammalian subject. Mammals may include, but are not restricted to, primates, livestock animals (e.g. sheep, cows, horses, donkeys, pigs), laboratory test animals (e.g. rabbits, mice, rats, guinea pigs, hamsters), companion animals (e.g. cats, dogs) and captive wild animals (e.g. foxes, deer, dingoes). A preferred subject is a human in need of treatment for a disease,

disorder or condition as described herein. However, it will be understood that the aforementioned terms do not imply that symptoms are necessarily present.

[00193] In one particular embodiment, the disease, disorder or condition is one which is responsive to inhibition of activation of the NLRP3 inflammasome.

[00194] According to this embodiment, the compound of the first aspect, or pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof is a specific inhibitor of NLRP3.

[00195] In a further embodiment, the disease, disorder or condition is responsive to modulation of one or more of IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 and Th17 cells.

[00196] In one embodiment, the modulation is inhibition of one or more of IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, and IL-33.

[00130] In one embodiment, the modulation of Th17 cells, is by inhibition of production and/or secretion of IL-17.

[00197] In general embodiments, the disease, disorder or condition is a disease, disorder or condition of the immune system, the cardiovascular system, the endocrine system, the gastrointestinal tract, the renal system, the respiratory system, the central nervous system, is a cancer or other malignancy and/or is caused by or associated with a pathogen.

[00198] It will be appreciated that these general embodiments defined according to broad categories of diseases, disorders and conditions are not mutually exclusive. In this regard any particular disease, disorder or condition may be categorized according to more than one of the above general embodiments. A non-limiting example is Type I diabetes which is an autoimmune disease and a disease of the endocrine system.

[00199] In one embodiment, the disease, disorder or condition is of the immune system. In particular embodiments, the disease, disorder or condition

is an inflammatory disease, disorder or condition or an autoimmune disease, disorder or condition.

[00200] In one embodiment, the disease, disorder or condition is of the skin.

[00201] In one embodiment, the disease, disorder or condition is of the cardiovascular system.

[00202] In one embodiment, the disease, disorder or condition is a cancer, tumour or other malignancy. As used herein, cancers tumours and malignancies, refer to diseases disorders or conditions, or to cells or tissues associated with the diseases, disorders or conditions, characterized by aberrant or abnormal cell proliferation, differentiation and/or migration often accompanied by an aberrant or abnormal molecular phenotype that includes one or more genetic mutations or other genetic changes associated with oncogenesis, expression of tumour markers, loss of tumour suppressor expression or activity and/or aberrant or abnormal cell surface marker expression. In general embodiments, cancers, tumours and malignancies may include sarcomas, lymphomas, leukemias, solid tumours, blastomas, gliomas, carcinomas, melanomas and metastatic cancers, although without limitation thereto. A more comprehensive listing of cancers tumours and malignancies may be found at the National Cancer Institute's website <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>.

[00203] In one embodiment, the disease, disorder or condition is of the renal system.

[00204] In one embodiment, the disease, disorder or condition is of the gastro-intestinal tract.

[00205] In one embodiment, the disease, disorder or condition is of the respiratory system.

[00206] In a further embodiment, the disease, disorder or condition is of the endocrine system.

[00207] In one embodiment, the disease, disorder or condition is of the central nervous system (CNS).

[00208] In one embodiment, the disease, disorder or condition is caused by, or is associated with, a pathogen. The pathogen may be a virus, a bacterium, a protist, a worm or a fungus or any other organism capable of infecting a mammal, although without limitation thereto.

[00209] Non-limiting examples of viruses include influenza virus, cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, human immunodeficiency virus (HIV), alphavirus such as Chikungunya and Ross River virus, flaviviruses such as Dengue virus, Zika virus and papillomavirus, although without limitation thereto.

[00210] Non-limiting examples of pathogenic bacteria include *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordatella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* and *Yersinia pestis*, although without limitation thereto.

[00211] Non-limiting examples of protists include Plasmodium, Babesia, Giardia, Entamoeba, Leishmania and Trypanosomes, although without limitation thereto.

[00212] Non-limiting examples of worms include helminths inclusive of schistosomes, roundworms, tapeworms and flukes, although without limitation thereto.

[00213] Non-limiting examples of fungi include *Candida* and *Aspergillus* species, although without limitation thereto.

[00214] Further relevant diseases, disorders or conditions may be selected from the group consisting of those recited in the journal article Menu et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 166, 1-15, 2011, found at: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x/asset/j.1365-2249.2011.04440.x.pdf?v=1&t=i60c1phf&s=d26f50a2622926cc6b4bc855bd911ae9dc9750cf>.

[00215] In particular embodiments, the disease, disorder or condition is selected from the group consisting of constitutive inflammation including the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): Muckle-Wells syndrome (MWS), familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) and neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID); including autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever (FMF), TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS), mevalonate kinase deficiency (MKD), hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS), deficiency of interleukin 1 receptor (DIRA) antagonist, Majeed syndrome, pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA), haploinsufficiency of A20 (HA20), pediatric granulomatous arthritis (PGA), PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (PLAID), PLCG2-associated autoinflammation, antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID) and sideroblastic anemia with B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD); autoimmune diseases including multiple sclerosis (MS), type-1 diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Behcet's disease, Sjogren's syndrome and Schnitzler syndrome; macrophage activation syndrome; Blau syndrome; respiratory diseases including chronic obstructive pulmonary disorder (COPD), asthma such as allergic asthma and steroid-resistant asthma, asbestosis, silicosis and cystic fibrosis; dermatitis including contact dermatitis; central nervous system diseases including Parkinson's

disease, Alzheimer's disease, motor neuron disease, Huntington's disease, cerebral malaria and brain injury from pneumococcal meningitis; metabolic diseases including Type 2 diabetes, atherosclerosis, obesity, gout, pseudo-gout; ocular diseases including those of the ocular epithelium, age-related macular degeneration (AMD), uveitis, corneal infection and dry eye; kidney disease including chronic kidney disease, oxalate nephropathy, nephrocalcinosis and diabetic nephropathy; liver disease including non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and alcoholic liver disease; inflammatory reactions in skin including contact hypersensitivity and sunburn; inflammatory reactions in the joints including osteoarthritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, adult-onset Still's disease, relapsing polychondritis; viral infections including alpha virus (Chikungunya, Ross River) and flavivirus (Dengue, Zika), flu, HIV; hidradenitis suppurativa (HS) and other cyst-causing skin diseases; cancers including lung cancer metastasis, pancreatic cancers, gastric cancers, myelodysplastic syndrome, leukemia; polymyositis; stroke including ischemic stroke; myocardial infarction including recurrent myocardial infarction; congestive heart failure; embolism; cardiovascular disease; Graft versus Host Disease; hypertension; colitis; helminth infection; bacterial infection; abdominal aortic aneurism; wound healing; depression, psychological stress; ischaemia reperfusion injury and any disease where an individual has been determined to carry a germline or somatic non-silent mutation in NLRP3.

[00216] In one embodiment, the disease, disorder or condition is an autoinflammatory disease such as cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS), familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), familial Mediterranean fever (FMF), Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS), hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS), deficiency of interleukin 1 receptor antagonist (DIRA), Majeed syndrome, or pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA).

[00217] In another embodiment, the disease, disorder or condition is Parkinson's disease or Huntington's disease.

[00218] In another embodiment, the disease, disorder or condition is gout or juvenile idiopathic arthritis.

[00219] In another embodiment, the disease, disorder or condition is non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

[00220] In another embodiment, the disease, disorder or condition is oxalate nephropathy or nephrocalcinosis.

[00221] In another embodiment, the disease, disorder or condition is uveitis.

[00222] In another embodiment, the disease, disorder or condition is hidradenitis suppurativa (HS).

[00223] In another embodiment, the disease, disorder or condition is myelodysplastic syndrome, macrophage activation syndrome, Schnitzler syndrome, adult-onset Still's disease, or Behçet's Disease.

[00224] In one non-limiting example of those described, the disease, disorder or condition being treated is NASH. NLRP3 inflammasome activation is central to inflammatory recruitment in NASH, and inhibition of NLRP3 may both prevent and reverse liver fibrosis. Compounds of the present invention, by interrupting the function of NLRP3 inflammasomes in liver tissue, can cause histological reductions in liver inflammation, decreased recruitment of macrophages and neutrophils, and suppression of NF- κ B activation. Inhibition of the NLRP3 can reduce hepatic expression of pro-IL-1 β and normalized hepatic and circulating IL-1 β , IL-6 and MCP-1 levels thereby assisting in treatment of the disease.

[00225] In a further non-limiting example of those described, the disease, disorder or condition being treated is severe steroid resistant (SSR) asthma. Respiratory infections induce an NLRP3 inflammasome/caspase-1/IL-1 β signaling axis in the lungs that promotes SSR asthma. The NLRP3 inflammasome recruits, and activates, pro-caspase-1 to induce IL-1 β

responses. NLRP3 inflammasome-induced IL-1 β responses are therefore important in the control of infections, however, excessive activation results in aberrant inflammation and has been associated with the pathogenesis of SSR asthma and COPD. The administration of compounds of the first aspect that target specific disease processes, are more therapeutically attractive than non-specifically inhibiting inflammatory responses with steroids or IL-1 β . Targeting the NLRP3 inflammasome/caspase-1/IL-1 β signaling axis with the compounds of the first aspect may therefore be useful in the treatment of SSR asthma and other steroid-resistant inflammatory conditions.

[00226] In one further non-limiting example of those described, the disease, disorder or condition being treated is Parkinson's disease. Parkinson's is the most common neurodegenerative movement disorder and is characterized by a selective loss of dopaminergic neurons, accompanied by the accumulation of mis-folded α -synuclein (Syn) into Lewy bodies that are pathological hallmarks of the disease. Chronic microglial neuroinflammation is evident early in the disease, and has been proposed to drive pathology.

[00227] A central role for microglial NLRP3 is postulated in Parkinson's progression. The NLRP3 inflammasome is activated by fibrillar Syn via a Syk kinase dependent mechanism, and also occurs in the absence of Syn pathology at the early stages of dopaminergic degeneration, and drives neuronal loss. The compounds of the first aspect may block NLRP3 inflammasome activation by fibrillar Syn or mitochondrial dysfunction and thereby confer effective neuroprotection of the nigrostriatal dopaminergic system and assist with treatment of Parkinson's.

[00228] In a sixth aspect of the invention there is provided a method of diagnosing a disease, disorder or condition in a mammal including the step of administering a labelled compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof, to the mammal or to a biological sample obtained from the mammal to facilitate diagnosis of the disease, disorder or condition in the mammal.

[00229] Inflammasome activation, in particular that of the NLRP3 inflammasome, is known to drive initiation, progression and chronic development of a vast number of inflammatory diseases. The sulfonylureas and related compounds of the first aspect are potent and specific direct inhibitors of NLRP3. Accordingly, a chemical probe specific for NLRP3, which is present in immune cells during inflammation has potential utility in diagnosing inflammatory and other related diseases. An NLRP3 activation probe comprising a compound of the first aspect could act as an effective surrogate biomarker of inflammatory disease for *ex vivo* (blood) or *in vivo* (MRI, PET etc.) diagnostics. A compound of the first aspect (or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof) could also be used in other *ex-vivo* and/or *in-vitro* diagnostic methods.

[00230] The use of the compounds of formula (I) in diagnosing inflammatory and other related diseases may be achieved by near infrared fluorescent imaging and *ex vivo* characterisation of immune cells by degree of inhibition of IL-1 β , pro-caspase 1 cleavage and IL-18 levels. In particular, peripheral blood monocytes (PMBCs), macrophages, dendritic cells, CD4⁺ T cells, Th17 cells, Th1 cells and Th2 cells are relevant. *In vivo* diagnostics may use magnetic resonance imaging (MRI), employing ²H (deuterium), ¹³C, ¹⁹F and/or ¹⁵N labelled variants of compounds of the present invention given to a patient IV, IM, SC, PO, topical, IT, etc.

[00231] *In vivo* diagnostics using positron emission tomography (PET) are also appropriate. PET is a molecular imaging technique that requires specific probes radiolabelled with short-lived positron emitting radionuclides. Typical isotopes include ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁶⁴Cu, ⁶²Cu, ¹²⁴I, ⁷⁶Br, ⁸²Rb and ⁶⁸Ga, with ¹⁸F being the most clinically utilized. In particular it is possible to produce in a simple manner a stable ⁶⁴Cu or ⁶²Cu salt of one or more of the compounds of formula (I) by simple ion exchange with a sodium (or other monovalent cation) salt of said compounds. This enables rapid preparation of a diagnostic probe for radioimaging, PET and the like whereby the intensity, location and temporal

accretion of the diagnostic probe is able to identify the degree and/or the location of immune cells with activated NLRP3 as a surrogate biomarker of the patients inflammatory state, and site of inflammation within the body. They will also be useful for application to biological samples removed from the body i.e. *in vitro* diagnosis.

[00232] FIG 1 evidences complex formation between the sodium form of MCC950 (CRID3), a sulfonylurea, and copper chloride by using isothermal titration calorimetry (ITC). The results show that copper (II) ions form a strong complex with MCC950, comparable to the complex with EDTAx2Na and much stronger than with EDTA free acid. Formation of MCC950:Cu(II) complex was endothermic with enthalpy being positive which suggests that the process was entropy driven with the presence of strong hydrophobic interactions. This is a strong indication that compounds of formula (I), bearing the same core functional sulfonyl and urea moieties, will achieve the same degree of complexation thereby proving for their use in diagnostics, as described above.

[00233] A seventh aspect of the invention resides in a method of modulating the activity of a biological target comprising the step of exposing the biological target to a compound of the first aspect, or a pharmaceutically effective salt, solvate or prodrug thereof. The method may be an *ex-vivo* or an *in-vitro* method.

[00234] The biological target may be selected from the group consisting of NLRP3 inflammasome, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 and Th17 cells. Preferably the target is NLRP3 inflammasome.

[00235] The modulation may be as described previously for the third to fifth aspects.

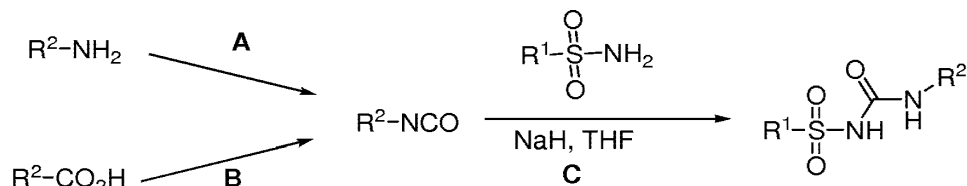
[00236] As generally used herein, a biological sample may include cells, tissues, fluids, molecules or other biological materials obtained, or obtainable, from a mammal. Non-limiting examples include urine, blood and fractions thereof such as serum, plasma, lymphocytes and erythrocytes, cerebrospinal

fluid, PAP smears, nasal and ocular secretions, amniotic fluid, faeces, semen, tissue and/or organ biopsies and nucleic acid (e.g. DNA, RNA) or protein samples, although without limitation thereto.

[00237] The following experimental section describes in more detail the characterisation of certain of the compounds of the invention and their efficacy. The intention is to illustrate certain specific embodiments of the compounds of the invention and their efficacy without limiting the invention in any way.

EXPERIMENTAL

General Methods



Method A:

A1: To a solution of R^2 amine intermediate (1 eq.) with or without base such as, but not exclusively, triethylamine (1.2 eq.) in an anhydrous aprotic solvent such as, but not exclusively, tetrahydrofuran or dichloromethane was added triphosgene (0.4 to 1.1 eq.). The reaction was stirred at ambient temperature or, where necessary, heated at reflux until completion, typically from 2 to 18 h.

A2: To di-*t*-butyldicarbonate (1.2-1.4 eq.) in anhydrous acetonitrile or THF was added DMAP (15-100 mol%), after 5 minutes, a solution of R^2 amine intermediate (1.0 eq.) in acetonitrile was added. The reaction mixture was stirred for 30-60 min at room temperature.

Method B:

B1: The R^2 carboxylic acid intermediate (1 eq.) was dissolved in an aprotic

solvent such as toluene with or without 2 drops of DMF and a chlorinating agent such as thionyl chloride (2 eq.) added. The reaction mixture was heated at reflux until completion, then concentrated *in vacuo* to give the corresponding R² acid chloride intermediate.

Alternative methods of forming the acid chloride are also equally useful here for example the above procedure can be carried out without toluene and DMF thereby using thionyl chloride as both solvent and chlorinating agent.

The R² acid chloride intermediate was dissolved in acetone and added drop-wise to a solution of sodium azide (1.5 eq) in a water:acetone (50:50) solution at 0 °C. Iced water was added to precipitate the resulting R² acylazide intermediate which was dissolved in toluene and dried (MgSO₄) prior to adding the solution in a drop-wise fashion to anhydrous toluene at reflux while maintaining a constant flow of inert gas. The reaction was heated until completion, typically 2 h, to give the R² isocyanate.

B2: The R² acid chloride (formed as indicated in method B1) in dry CH₂Cl₂ was added NaN₃ (2.0 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and extracted into EtOAc. The organic layer was washed with H₂O (15 mL), dried (MgSO₄), and carefully evaporated to give acyl azide. The acyl azide was dissolved in dry toluene and heated to 100 °C for 2 h. The solvent was removed to give crude R² isocyanate.

Method C:

C1: R¹ sulfonamide intermediate (1 eq.) was dissolved in anhydrous THF and treated with NaH (1 eq.) under reduced pressure. The mixture was heated to reflux for 2 h then cooled to room temperature and R² isocyanate intermediate in THF added under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux until completion.

C2: R¹ sulfonamide intermediate (1 eq.) was dissolved in anhydrous THF or anhydrous methanol and treated with NaH (1 eq.) under reduced pressure. Once effervescence ceased the R² isocyanate intermediate was added and the

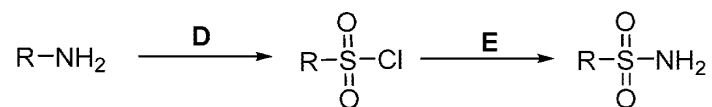
reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight.

C3: To R¹ sulfonamide intermediate (1 eq) in anhydrous THF (5 mL/mmol) was added NaH (1 eq) at 0 °C and stirred for 30 min to 2 h, or until completion, at ambient temperature under nitrogen atmosphere. Again cooled to 0 °C, R² isocyanate (1.0 eq) in THF was added and stirred at ambient temperature until completion, typically 2 to 16 h.

C4: To crude R² isocyanate (1.0 eq) in anhydrous THF or DCM (5-11 mL/mmol) was added R¹ sulfonamide (1.0 eq) followed by base such as triethylamine, DIPEA, or DBU (1-2 eq) and the reaction mixture stirred at ambient temperature overnight.

C5: To R¹ sulfonamide intermediate (1 eq) in anhydrous MeOH (5 mL/mmol) was added NaOMe (1 eq) [alternatively: a 1.0 mM solution of freshly prepared sodium methoxide (1 eq) was added to a 1.0 mM solution of R¹ sulfonamide (1 eq) in anhydrous methanol]. The solvent was then removed *in vacuo*. The salt was suspended in anhydrous aprotic solvent such as acetonitrile or THF, the R² isocyanate (1.0 eq) in anhydrous aprotic solvent such as acetonitrile or THF was added and the mixture stirred at ambient temperature overnight. The solution was then heated at reflux until completion, typically 90 min.

C6: R¹ sulfonamide (1.0 eq.) was dissolved in anhydrous THF under a nitrogen atmosphere. Solid sodium methoxide (1.0 eq mmol) was added in one portion. This mixture was stirred at ambient temperature for 3 h. A solution of the R² isocyanate (1.17 eq) in THF was added drop wise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight.



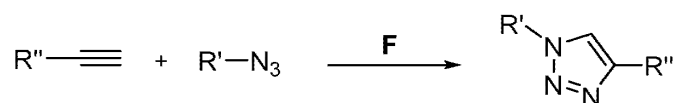
Method D:

A solution of amine (1.0 eq) in acetonitrile (7-12 mL/mmol) at 0 °C was treated with c.HCl (1.25-2.25 mL/mmol) in H₂O (0.5-1.2 mL/mmol) followed by aqueous solution of NaNO₂ (1.2 eq) dissolved in H₂O (0.3-0.5 mL/mmol of NaNO₂). The resulting solution was stirred at 0 °C for 45 min. AcOH (0.5-1.2 mL/mmol), CuCl₂·2H₂O (0.5 eq) and CuCl (0.05 eq) were sequentially added to the above mixture and purged with SO₂ gas for 20 min at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred at 0°C- 10°C until completion.

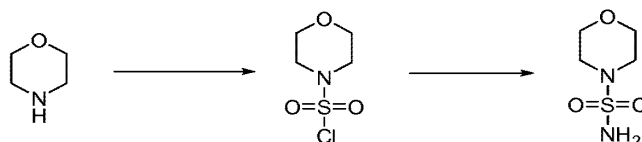
Method E:

E1: A solution of sulfonyl chloride (1 eq) in THF (10-20 mL/mmol) was cooled to -78 °C and ammonia gas was bubbled through the solution for 15 min, stirring was continued for a further 30 min then allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2h or until completion.

E2: A solution of sulfonyl chloride (1 eq) in acetone (20 mL/mmol) was treated with a solution of NH₄HCO₃ (4 eq) dissolved in water (1.5 mL/mmol of NH₄HCO₃) at ambient temperature and stirred for 4 h or until completion.

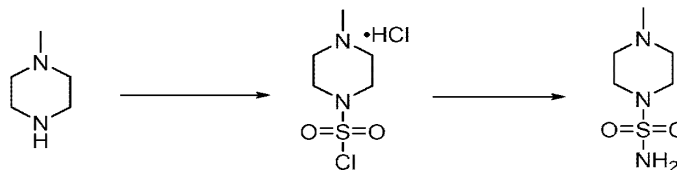
Method F**General Procedure for the synthesis of triazoles**

Alkyne (1 eq) and azide (1.2 eq), 5 mol% CuSO₄, 10 mol% NaAsc solution in DMSO (500 µL) were stirred at room temperature until completion, typically 12 h.

Synthesis of R¹ sulfonamide intermediates:**Morpholine-4-sulfonamide**

Morpholine (1.98 mL, 22.9 mmol) was added slowly to a mixture of sulfonyl chloride (5.5 mL, 68.8 mmol) in acetonitrile (15 mL) at ambient temperature. The resulting reaction mixture was heated to reflux for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotropered twice with toluene to give morpholine-4-sulfonyl chloride as a light yellow oil (2.8 g, 67%). The crude product was used directly in the next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.79 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.28 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H).

Morpholine-4-sulfonyl chloride (0.5 g, 4.3 mmol) in acetone (0.5 mL) was added to aq NH₃ (1.5 mL, NH₄OH in H₂O, 28% NH₃ basis) at 0 °C and stirred at same temperature for 2 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotropered twice with toluene. The residue was purified by column chromatography on silica gel using 2% MeOH-DCM eluent to give morpholine-4-sulfonamide as white solid (270 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.82 (bs, 2H), 3.65 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.92 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H).

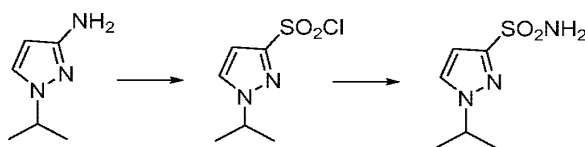
4-methylpiperazine-1-sulfonamide

1-Methylpiperazine (2.0 g, 19.9 mmol) was added slowly to a mixture of sulfonyl chloride (4.83 mL, 59.9 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature, the resulting reaction mixture was heated to reflux for 24 h. The solvent was

removed in *vacuo* and the residue azeotrope twice with toluene to give 4-methylpiperazine-1-sulfonyl chloride hydrochloride salt as a brown solid (2.1 g, crude). The crude product was used directly in the next step without purification. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.95 (bs, 2H), 3.60 (bs, 4H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.81 (3H, s).

To a solution of 4-methylpiperazine-1-sulfonyl chloride hydrochloride in acetone (5.0 mL) was added aq NH_3 (5.0 mL, NH_4OH in H_2O , 28% NH_3 basis) at 0 °C, the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for about 2 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotrope twice with toluene. The residue was purified by reverse phase column chromatography using acetonitrile/water as mobile phase to afford 4-methylpiperazine-1-sulfonamide as an off white solid (125 mg, 21%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.71 (bs, 2H), 2.91 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.34 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H).

1-isopropyl-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide



1-Isopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine was reacted to 1-isopropyl-1*H*-pyrazole-3-sulfonyl chloride, a brown liquid, using general method D (0.5 g, 43 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.6 (br.s., 2H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 209.0 ($\text{M}+1$)⁺. The sulfonyl chloride was converted using general method E1 to give the titled compound as yellow solid (0.45 g, 82%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.9 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS (m/z): 190.0 ($\text{M}+1$)⁺.

Other R¹ sulphonamide intermediates are commercially available and/or may be prepared by routine synthetic methods. WO 2016/131098 for example (see pages 90-130) discloses the synthesis of the following R¹ sulphonamide intermediates which may be used in the synthesis of compounds of the present invention:

Cyclohexanesulfonamide

Cyclopentanesulfonamide

5-((dimethylamino)methyl)furan-2-sulfonamide

Furan-2-sulfonamide

5-methylfuran-2-sulfonamide

5-ethyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)furan-2-sulfonamide

4-(prop-1-en-2-yl)furan-2-sulfonamide

*d*₆-4-(prop-1-en-2-yl)furan-2-sulfonamide

4-(prop-1-en-2-yl)furan-2-sulfonamide

4-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methylfuran-2-sulfonamide

*d*₆-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methylfuran-2-sulfonamide

1-benzyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-sulfonamide

1-methyl-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide

1-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide

1-isopropyl-1*H*-pyrazole-4-sulfonamide

1-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide

1-(*tert*-butyl)-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide

1-cyclohexyl-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide

1-phenyl-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide

1-benzyl-1 *H*-pyrazole-3-sulfonyl chloride
1-(1-phenylethyl)-1H-pyrazole-3-sulfonamide
1-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1 *H*-pyrazole-3-sulfonamide
1,5-dimethyl-1 *H*-pyrazole-3-sulfonamide
1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1 *H*-pyrazole-3-sulfonamide
1-isopropyl-5-(trifluoromethyl)-1 *H*-pyrazole-3-sulfonamide
5-isopropyl-1-methyl-1 *H*-pyrazole-3-sulfonamide
5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide
1-benzyl-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1 *H*-pyrazole-3-sulfonamide
5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-phenyl-1 *H*-pyrazole-3-sulfonamide
5-(dimethylamino)naphthalene-1-sulfonamide
N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophene-6-sulfonamide 1,1-dioxide
3-azidobenzenesulfonamide
N-(3-Sulfamoylphenyl)pent-4-ynamide
Benzene-1,3-disulfonamide
*N*¹,*N*¹-dimethylbenzene-1,3-disulfonamide
Methyl 3-sulfamoylbenzoate
3-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzenesulfonamide
N-(prop-2-yn-1-yl)-3-(4-sulfamoylphenyl)propanamide
benzo[*d*][1,3]dioxole-5-sulfonamide
Pyridine-4-sulfonamide
Pyridine-3-sulfonamide
Pyridine-2-sulfonamide

4-(trifluoromethyl)pyridine-2-sulfonamide

3-(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)benzenesulfonamide

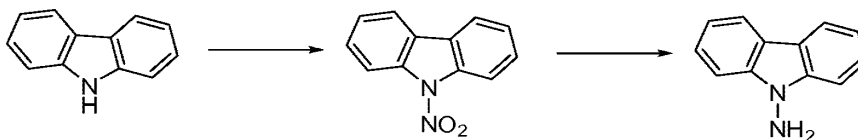
2-(methyl(7-nitrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-yl)amino)-*N*-(4-sulfamoylphenethyl)acetamide

4-(2-(7-Nitrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ylamino)ethyl)benzenesulfonamide

2-(7-(Dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-*N*-(4-sulfamoylphenethyl)acetamide

Synthesis of R¹ and R² amine intermediates:

9H-carbazol-9-amine



9H-carbazole (2.0 g, 12 mmol) was dissolved in acetonitrile (80 mL) and acetic acid (20 mL) then cooled to 0 °C and c.HCl:water (4:2, 6 mL) added. The solution was treated with a solution of sodium nitrite (1 g, 14.4 mmol) in water (4 mL) drop-wise over 10 mins. The reaction was stirred at 0-10 °C for 3 hours or until completion then diluted with water and extracted using ethyl acetate. The organics were washed with water, brine then dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give 9-nitro-9H-carbazole as a yellow solid used directly in the next reaction step.

Zinc (9.7 g, 150 mmol) and ammonium chloride (8 g, 150 mmol) in THF (50 mL) and water (15 mL) was cooled to 0 °C and 9-nitro-9H-carbazole in THF (5 mL) was added dropwise and stirring continued for 2h or until completion. The reaction was diluted using ethyl acetate and filtered through celite then the organic phase was washed using water, brine, dried (Na₂SO₄) and

concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica using 5% ethyl acetate:hexanes eluent to give the titled compound as a semi-solid (3.3 g, 42%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H).

Other R^1 and R^2 amine intermediates are commercially available and/or may be prepared by routine synthetic methods. WO 2016/131098 for example (see pages 130-157) discloses the synthesis of the following R^1 and R^2 amine intermediates which may be used in the synthesis of compounds of the present invention:

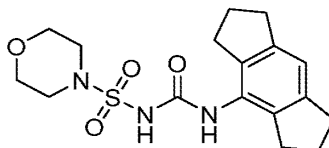
1-methyl-1*H*-pyrazol-3-amine HCl
1-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-3-amine
1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine
1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine
1-(*tert*-butyl)-1*H*-pyrazol-3-amine
1-cyclohexyl-1*H*-pyrazol-3-amine
1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-amine
1-benzyl-1*H*-pyrazol-3-amine
1-(1-phenylethyl)-1*H*-pyrazol-3-amine
1-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1*H*-pyrazol-3-amine
1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-amine
1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-3-amine
1-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-amine
Ethyl 1-benzyl-3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate

Ethyl 1-benzyl-3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate
3-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole
8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-amine
8-chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-amine
8-methyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-amine
3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-8-amine
4-bromo-3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-8-amine
3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-4-amine
benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-amine
3-(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)aniline

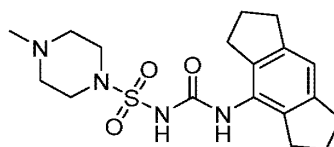
Synthesis of R² acid intermediates:

R² acid intermediates are commercially available and/or may be prepared by routine synthetic methods. WO 2016/131098 for example (see pages 166-169) discloses the synthesis of the following R² acid intermediates which may be used in the synthesis of compounds of the present invention:

2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-carboxylic acid
Benzo[*d*][1,3]dioxole-4-carboxylic acid

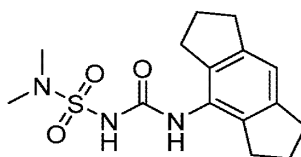
Compounds**Example 1: N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)morpholine-4-sulfonamide**

4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene (prepared using general method A2) and morpholine-4-sulfonamide were used in general method C2 to give the titled compound as a white solid (25 mg, 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.98 (bs, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.63 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.18 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.02-1.95 (m, 4H); LCMS Purity: >95%; LCMS (m/z): 366 [M+H]⁺.

Example 2: N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-methylpiperazine-1-sulfonamide

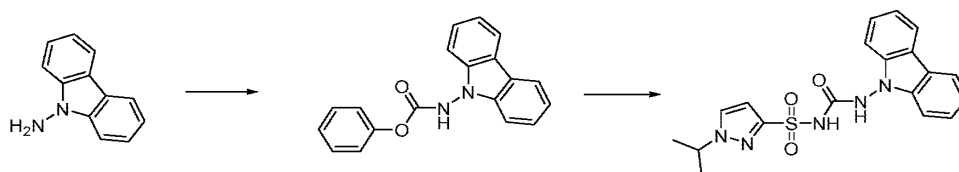
4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene (prepared using general method A2) and 4-Methylpiperazine-1-sulfonamide were used in general method C3 to give the titled compound as a white solid (60 mg, 55%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.96 (bs, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 4H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 150.6, 143.5, 137.4, 129.6, 118.1, 54.3, 46.5, 45.9, 32.9, 30.7, 25.5. LCMS Purity: >95%; LCMS (m/z): 379 [M+H]⁺. HRMS calculated for C₁₈H₂₇N₄O₃S₁ (M+H)⁺ 379.1798, found 379.1795.

Example 3: *N*-[1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl]-*N'*-[(dimethylamino)sulfonyl]urea



4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacene (prepared using general method A2) and *N,N*-dimethylsulfamide were used in general method C2 to give the titled compound as a white solid (29 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.81 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.79 (s, 6H), 2.70 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.02-1.96 (m, 4H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 143.4, 142.9, 137.4, 125.1, 117.9, 38.6, 32.9, 30.7, 25.5; LCMS (m/z): 324 [$M+H$] $^+$; HRMS calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ ($M+H$) $^+$, 324.13764, found 324.13891.

Example 4: *N*-((9*H*-carbazol-9-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazole-3-sulfonamide



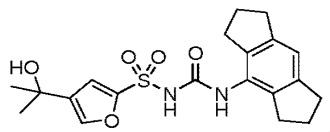
9*H*-carbazol-9-amine (1.0 g, 5.5 mmol) in THF (20 mL) was cooled to 0 °C and sodium hydride (0.45 g, 11 mmol) was added portion-wise. The reaction mixture was stirred for 30 mins then phenylchloroformate (1.72 g, 11 mmol) added drop-wise. The solution was allowed to warm to ambient temperature and stirred for a further 5h. The reaction was quenched using NaHCO_3 (aq) and the solution extracted using ethyl acetate. The organic phase was washed using water, brine then dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The crude phenyl (9*H*-carbazol-9-yl)carbamate was purified by column chromatography on silica

using 10% EtOAc:hexanes eluent and the resulting white solid used directly in the next synthetic step.

1-Isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide (0.1 g, 0.53 mmol) in THF (10 mL) was treated with NaH (60 mg, 1.06 mmol) and the reaction heated to 80 °C for 2h. The mixture was cooled to ambient temperature, phenyl (9H-carbazol-9-yl)carbamate (2 equivalents) added and the reaction heated once more to 80 °C for 2h. On completion the reaction was diluted using sat. aq. NH₄Cl and extracted using ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organics were washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo. The product was purified using preparative thin layer chromatography on silica with 50% EtOAc:hexane to give the titled product as a white solid (15 mg, 7%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Copper Complexation of MCC950

Complex formation between the sodium form of MCC950 and copper chloride was tested and detected by using isothermal titration calorimetry (ITC). MCC950 (also known as CRID3) is a sulphonylurea having the formula:



An autoITC 200 (GE life sciences) was used to measure the change in heat induced by Cu²⁺-MCC950 interactions and data analysed using the MicroCal Origin version 7.0 software package adapted for auto-ITC data analysis.

Copper chloride (5 or 2.5mM of CuCl₂) dissolved in water (miliQ water; Elga) was titrated into a cell containing 0.4 mM MCC950Na also dissolved in water. The titration consisted of 19 x 2 µL injections at 25°C. As a control EDTA was used, in free acid form or as a sodium di-salt, at a concentration of 0.4 mM.

Experiments were replicated three times and results were averaged. Thermograms and binding isotherms were used to determine the enthalpy (ΔH), binding constants (K), stoichiometry (N), and entropy ($T\Delta S$) using a single-site binding model. The change in standard Gibbs free energy (ΔG) was calculated using the Gibbs-Helmholtz thermodynamic equation: $\Delta G = -RT\ln K$, where R is the ideal gas constant ($1.985 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) and T is the temperature (298 K).

Copper (II) ions were seen to form a strong complex with MCC950, comparable to the complex with EDTAx2Na and much stronger than with EDTA free acid. Formation of MCC950:Cu(II) complex was endothermic with enthalpy being positive thereby suggesting that the process was entropy driven with the presence of strong hydrophobic interactions. The thermodynamics are displayed in the table below and results are also shown in FIG 1:

Complex	N	K (10^4 M^{-1})	ΔH (kcal mol^{-1})	$T\Delta S$ (kcal mol^{-1})	ΔG (kcal mol^{-1})
MCC950xNa:CuCl ₂	0.31 ± 0.00	5.69 ± 0.3	6.56 ± 0.15	13.04 ± 0.12	-6.48 ± 0.03

Biological Testing Methodology

NLRP3 inhibition assays

The following assays can be used to determine inhibitory activity of test compounds on the NLRP3 inflammasome using common stimuli such as adenosine triphosphate, nigericin, LeuLeu-OMe or monosodium urate crystals (MSU).

Cell culture

To generate HMDM (Human Monocyte Derived Macrophages), human monocytes are isolated from buffy coat blood using Ficoll-Plaque Plus (GE

Healthcare) and density centrifugation. CD14⁺ cell selection is performed using MACS magnetic beads (Miltenyl Biotec). Isolated CD14⁺ monocytes are differentiated in culture for 7 days with 10 ng/ml human CSF-1 (Miltenyl Biotec) in Iscove's modified Dulbecco's medium (IMDM) containing L-glutamine supplemented with 10% FBS and 1% penicillin/streptomycin (Life Technologies) as described by Croker *et al* 2013 *Immunol Cell Biol* 91:625. Stably transfected ASC-cerulean macrophages as described by Hett *et al.* (Nat. Chem. Biol., 9, 398-405, 2013) are cultured in DMEM supplemented with 10% FCS and 1% P/S.

NLRP3 inflammasome activation assays

HMDM are seeded at 1×10^5 /ml. The following day the overnight medium is replaced and cells are stimulated with *Escherichia coli* serotype 0111:B4 (Sigma Aldrich) for 3 h. Medium is removed and replaced with serum free medium (SFM) containing test compound 30 min prior to NLRP3 stimulation. Cells are then stimulated with: adenosine 5'-triphosphate disodium salt hydrate (5 mM 1 h), nigericin (10 μ M 1 h), LeuLeu-OMe (1 mM 2 h) or MSU (200 μ g/ml 15 h). ATP can be sourced from Sigma Aldrich, nigericin and MSU from Invivogen and LeuLeu-Ome from Chem-Impex International.

Measurement of IL-1 β , IL-18, TNF α and cell death

For ELISA and cell death assays cells are seeded in 96 well plates. Supernatants are removed and analysed using ELISA kits according to the manufacturer's instructions (DuoSet® R&D Systems, ReadySetGo!® eBioscience, BD OptEIA™, or Perkin Elmer AlphaLISA®). Cell death is assessed by measurement of LDH release relative to a 100% cell lysis control using the CytoTox96® non-radioactive cytotoxicity assay (Promega).

Murine studies on compound levels in blood plasma and brain

General experimental: Carbutamide was purchased from Sigma Aldrich

(Catalogue No. 381578). Acetonitrile was Chromasolv[®] HPLC grade (Sigma Aldrich, Sydney, Australia), the formic acid was AR grade 99%-100% Normapur (VWR International Pty Ltd, Brisbane, Australia), DMSO was ReagentPlus[®] grade (D5879, Sigma Aldrich, Sydney, Australia) and the H₂O Milli-Q was filtered. The HPLC vial and polypropylene inserts from Agilent Technologies (Melbourne, Australia), while the 1.5 mL Eppendorf tubes Protein LoBind Tubes were from VWR International Pty Ltd (Brisbane, Australia).

Preparation of precipitation solution: 100 mL ACN and 5 µL of 10 mM carbutamide in DMSO (ACN with 135 ng/mL carbutamide MS internal standard).

Preparation of standard curve in plasma: A 1 mg/mL of test compound in 10 mM NH₄HCO₃ was prepared and diluted 10-fold to give a 100,000 ng/mL stock solution. A series of 10-fold dilutions of the 100,000 ng/mL stock solution with 10 mM NH₄HCO₃ gave concentrations of 10,000, 1,000, 100 and 10 ng/mL. The 100,000 ng/mL stock solution was diluted to 3: 7 with 10 mM NH₄HCO₃ to give a concentration of 30,000 ng/mL and a series of 10-fold dilutions gave concentrations of 3,000, 300, 30 and 3 ng/mL.

20 µL of test compound-containing solution and 160 µL precipitation solution were added to 20 µL of mouse plasma in a low binding Eppendorf tube. The samples were vortexed, allowed to stand at 4 °C for 10 mins and centrifuged at 14,000 × *g* for 8 min. 150 µL of the supernatant was transferred to an HPLC vial insert. The samples were stored at 4 °C until analysis.

Preparation of standard curve in brain homogenate: The sample solutions prepared for the plasma standard curve were used for the brain homogenate standard curve.

The mouse brain homogenate from the saline control was thawed and vortexed for 3 min or until homogenous, sonicated for 1 min. When the foam settled, 50 µL of mouse brain homogenate was transferred into an Eppendorf tube, followed by 50 µL of test compound in 10 mM NH₄HCO₃, 150 µL of H₂O and

500 μ L of ice cold precipitation solution with vortexing after every addition. The standards were allowed to stand at 4 °C for 10 mins and then centrifuged at 14,000 $\times$ g for 8 min. 200 μ L of the supernatant was transferred to HPLC vial insert ensuring that no air bubbles were present and the samples stored at 4 °C until analysis.

Dosing of mice and transcardial perfusion

Dosing: Oral gavage at 20 mg/kg

Time point: 2 hour

Prepare stock compounds for dosing at 4 mg/ml in sterile PBS. Mice were weighed and dosed by oral gavage at 20 mg/kg for each compound. After 2 hours mice were anesthetized using a combination of Zoletil (50 mg/kg) and Xylazine (10 mg/kg) and blood was collected by cardiac puncture into tubes containing 20 μ L of 100 mM EDTA. The blood was centrifuged at 2000 $\times$ g for 15 minutes at 4 °C to collect plasma.

Preparation of plasma samples for analysis: 20 μ L of NH_4HCO_3 and 160 μ L precipitation solution were added to 20 μ L of mouse plasma in a low binding Eppendorf tube. The samples were vortexed, allowed to stand at 4 °C for 10 mins and centrifuged at 14,000 $\times$ g for 8 min. 150 μ L of the supernatant was transferred to an HPLC vial insert ensuring that no air bubbles were present. The samples were stored at 4 °C until analysis.

Brain homogenate preparation: The brains of mice were perfused with PBS for 5 minutes then dissected and weighed. Brain homogenate was prepared by homogenizing total brain (0.5 g) with 4 volumes (2 ml) of deionized water and stored at -20 °C before analysis. The homogenate was thawed, vortexed for 3 min or until homogenous, and sonicated for 1 min. When the foam settled, 50 μ L of mouse brain homogenate was transferred into an Eppendorf tube, followed by 50 μ L of 10 mM NH_4HCO_3 , 150 μ L of H_2O and 500 μ L of ice cold precipitation solution with vortexing after every addition. 200 μ L of the supernatant was transferred to HPLC vial insert ensuring that no air bubbles

were present and the samples stored at 4 °C until analysis.

Preparation of brain samples for analysis: 50 µL of mouse brain was transferred into an Eppendorf tube, followed by 50 µL of 10 mM NH_4HCO_3 , 150 µL of H_2O and 500 µL of ice cold precipitation solution with vortexing after every addition. The solutions were allowed to stand at 4 °C for 10 mins and then centrifuged at $14,000 \times g$ for 8 min. 200 µL of the supernatant was transferred to HPLC vial insert ensuring that no air bubbles were present and the samples stored at 4 °C until analysis.

LC-MS/MS: The samples were analysed on an AB Sciex 4000QTrap MS with 2 Shimadzu Nexera LC-30AD Solvent Delivery Units, Shimadzu Nexera SIL-30AC Auto-Sampler, Shimadzu Prominence DGU-20A₅ Degasser, Shimadzu Prominence CBM-20A System Controller and Shimadzu Prominence CTO-20A Column Oven. The column oven was set to 40 °C, while the Autosampler was set to 15 °C. 2 µL injections were made and MS analyses were undertaken in Selected Reaction Monitoring (SRM) mode using Turbo Spray (-)-ESI with Low Resolution Q1 and Low Resolution Q3. MS parameters: CUR: 30.00, IS: -4300.00, TEM: 500.00, GS1: 50.00, GS2: 50.00, ihe: ON, CAD: High, DP -60.00, EP -10.00, CXP -15.00. MCC950 SRM: Q1 403.2 to Q3 204.3 Da, dwell 150 msec, CE -27 and carbutamide (IS) SRM: Q1 270.0 to Q3 171.0 Da, dwell 100 msec, CE -25. HPLC Column: Waters Atlantis[®] T3 5 µm 2.1 × 50mm with Atlantis[®] T3 5 µm 2.1 × 10 mm guard column. Flow rates and solvent: 0.35 ml/min, solvent A: 0.1% formic acid in H_2O , solvent B: 0.1% formic acid in ACN; isocratic 2% B from 0→2 mins, gradient 2%→100% B from 2→5 mins, isocratic 100% from 5→9 mins, gradient 100%→2% B from 9→9.1 mins and isocratic 2% B from 9.1→13 mins. The peak areas from the SRM data for carbutamide and test compound were analysed using the AB Sciex's Analyst software using the Quantitation Wizard. The peak area was plotted against the ng/mL concentration in 20 µL 3 to 30,000 ng/mL test compound solutions and the lower and upper range of linear response was determined. These data were then plotted in Microsoft Excel and the linear response equation used to

determine the test compound concentration in the 20 μ L plasma solutions. Similarly, for the brain homogenate samples, the peak areas of the 50 μ L 3 to 3,000 ng/mL test compound solutions were used to determine the test compound concentration in the 50 μ L brain homogenate solutions.

RESULTS

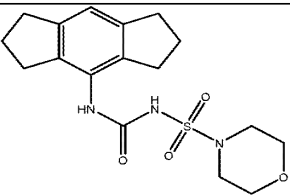
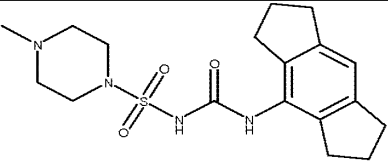
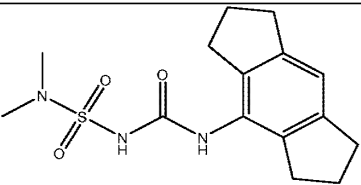
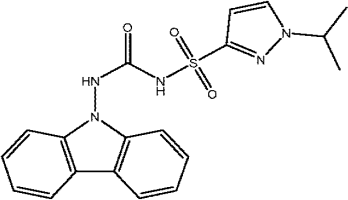
Ex	Compound structure	Compound name	tPS A	M.W .
1		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)morpholine-4-sulfonamide	88	365
2		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-methylpiperazine-1-sulfonamide	90	378
3		N-[1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl]-N'-[(dimethylamino)sulfonyl]urea	79	323
4		N-((9H-carbazol-9-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide	106	397

Table 1: Topological Polar Surface Area (tPSA) and molecular weight of select compounds.

Ex	Name	Chem Formula	HRMS formula	HRMS Calc	HRMS found	Avg. IL-1 β IC50 HMDM (nM)
2	N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-methylpiperazine-1-sulfonamide	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	C ₁₈ H ₂₇ N ₄ O ₃ S ¹	379.1798	379.1795	+++
4	N-((9H-carbazol-9-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₃ S	398.1281	398.1282	++

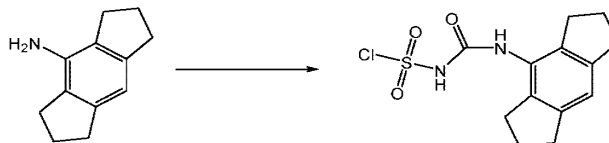
Table 2: Inhibition of IL-1 β release IC₅₀ in nM cell based assay using HMDM (<1 μ M = '+++ / <10 μ M = '++ / <50 μ M = '+'). (ESI+ for all compounds)

Examples 5-43

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded at 400 MHz; the chemical shifts are reported in parts per million. Spectra were recorded using a Bruker Avance III spectrometer at 400 MHz fitted with a BBO 5mm liquid probe.

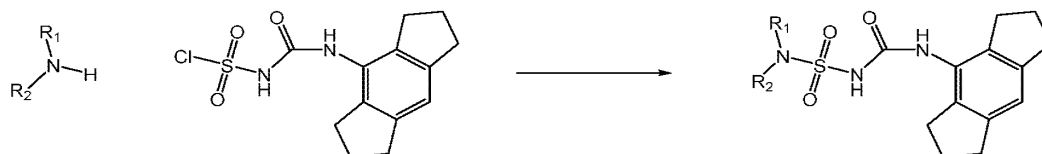
Mass spectra were recorded with a Waters Acquity UPLC system equipped with Acquity UPLC BEH. Mobile phases typically consisted of acetonitrile mixed with water containing 10mM ammonium bicarbonate.

Preparative HPLC was carried out using a Waters Xbridge BEH C18, 5 μ m, 19x50 mm column using a gradient MeCN in aqueous 10 mM ammonium bicarbonate. Fractions were collected following detection by mass with positive and negative ion electrospray detector on a Waters FractionLynx LCMS.

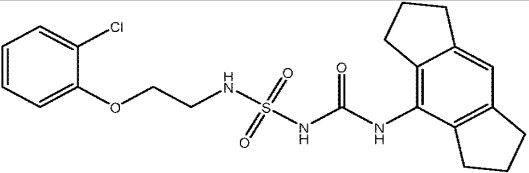
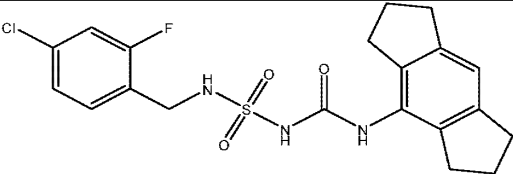
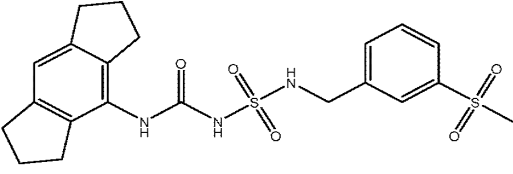
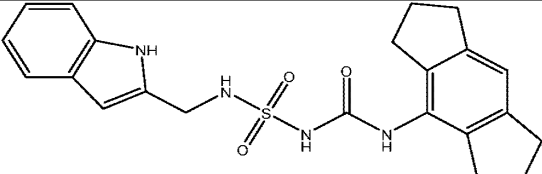
((1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamoyl chloride

A stirred solution of chlorosulfonyl isocyanate (2.63 ml, 30.3 mmol) in diethyl ether (20 mL) was cooled to -20 °C, then a solution of 1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amine (5 g, 28.9 mmol) in diethyl ether (100 mL) was added slowly over 10 minutes. The reaction was stirred for 1 hour, then most of the ether removed *in vacuo*. Iso-hexane (200 mL) was added and the mixture was sonicated for 5 minutes. The solid was filtered and dried overnight to afford the title compound (7.5 g).

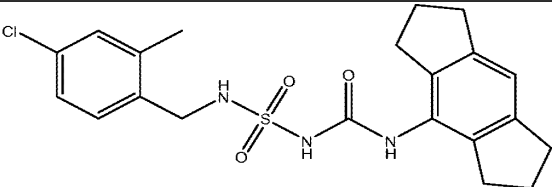
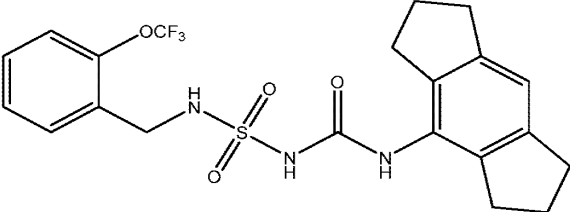
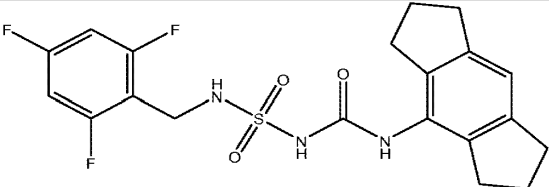
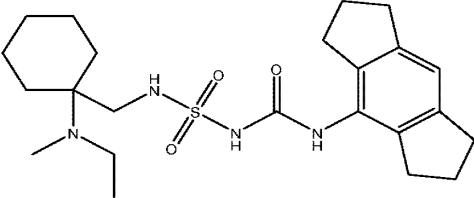
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.11 (p, J = 7.4 Hz, 4H) (exchangeable proton not visible).

General procedure

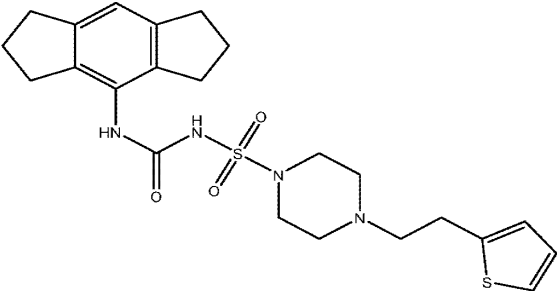
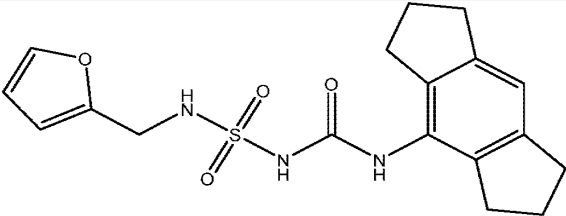
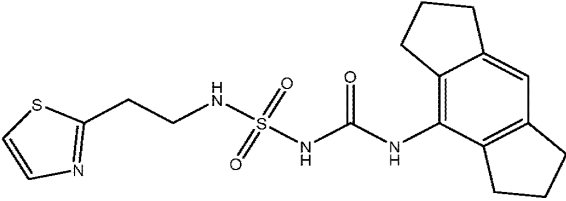
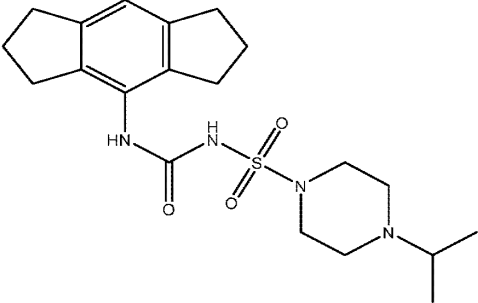
Amines (0.1 mmol) were pre-dissolved in DMA (0.5 mL), then 4-methylmorpholine (0.040 g, 0.400 mmol) was added. A solution of ((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamoyl chloride (0.025 g, 0.08 mmol) in THF (1 mL) was added to each well, the reactions were capped and shaken overnight at room temperature. The samples were purified by RPHPLC; Waters X-Bridge BEH C18 prep column, 5 μm, 10x50mm, Basic (0.1% ammonium bicarbonate) 6.5 min method, 10-40% acetonitrile. Examples 5-40 shown in Table 3 below were prepared this way.

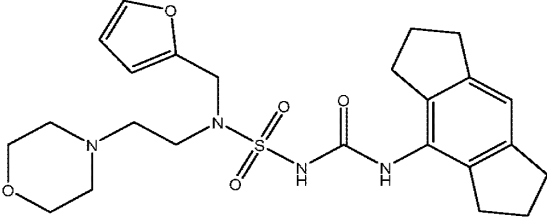
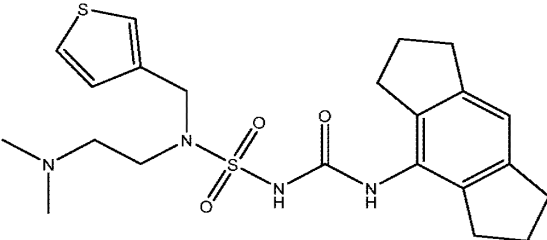
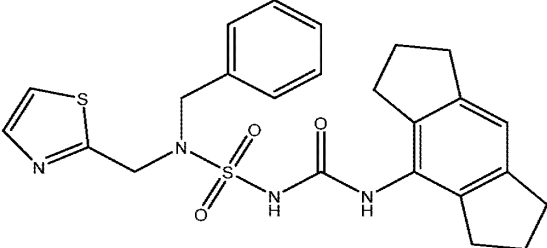
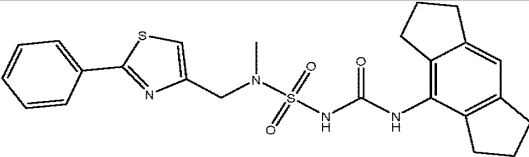
Ex	Structure	Exact mass	LCMS Mass ion	Retention time
5	 1-[[2-(2-chlorophenoxy)ethyl]sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	449.1	450.1	1.3
6	 1-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	437.1	438.1	1.3
7	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[[[3-methanesulfonylphenyl)methyl]sulfamoyl]urea	463.1	464.1	1.03
8	 1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[(1H-indol-2-yl)methyl]sulfamoyl]urea	424.2	425.2	1.24

117

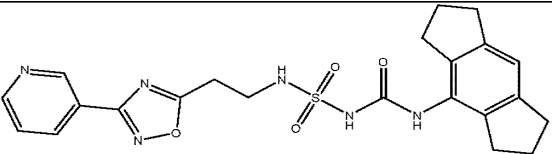
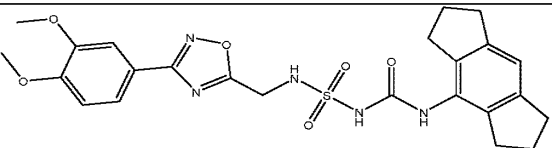
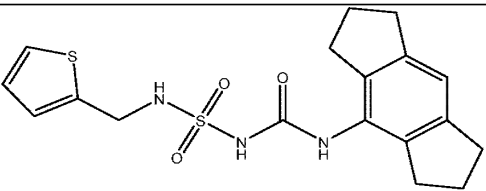
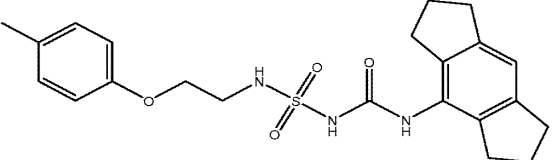
9	 1-[(4-chloro-2-methylphenyl)methyl]sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	433.1	434.1	1.36
10	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[(2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]sulfamoyl]urea	469.1	470.1	1.35
11	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]sulfamoyl]urea	439.1	440.1	1.21
12	 1-[(1-ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)methyl]sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	448.3	449.3	1.09

118

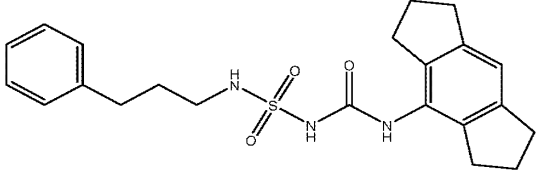
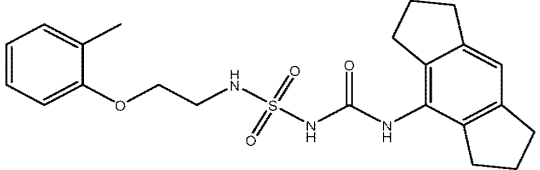
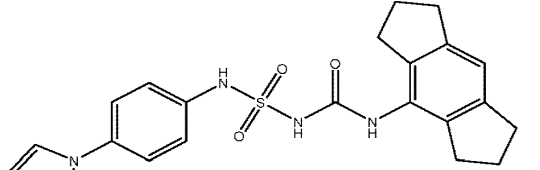
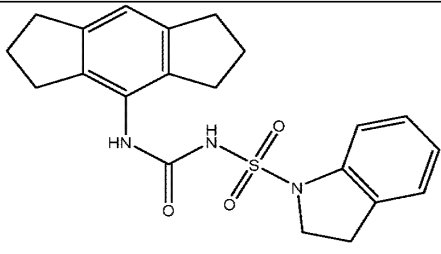
13	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-({4-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)urea	474.2	475.2	1.29
14	 1-[(furan-2-ylmethyl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	375.1	376.1	1.09
15	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]sulfamoyl]urea	406.1	407.1	1.01
16	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-{{4-isopropylpiperazin-1-yl}sulfonyl}urea	406.2	407.2	1.05

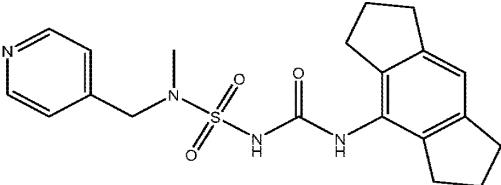
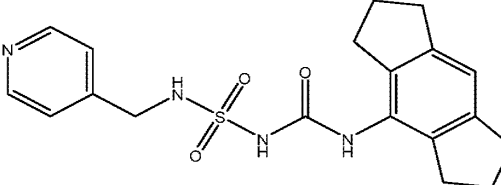
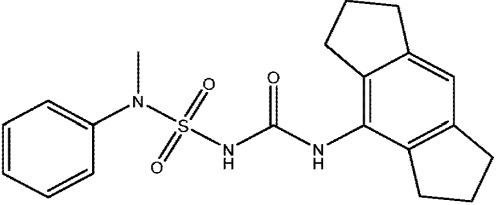
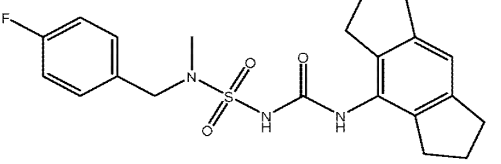
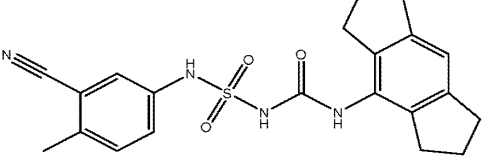
	(propan-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl}urea			
17	 1-[(furan-2-ylmethyl)[2-(morpholin-4-yl)ethyl]sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	488.2	489.2	1.24
18	 3-[[2-(dimethylamino)ethyl](thiophen-3-ylmethyl)sulfamoyl]-1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	462.2	463.2	1.27
19	 1-[benzyl(1,3-thiazol-2-ylmethyl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	482.1	483.2	1.29
20	 1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[[2-(dimethylamino)ethyl](thiophen-3-ylmethyl)sulfamoyl]urea	482.1	483.2	1.47

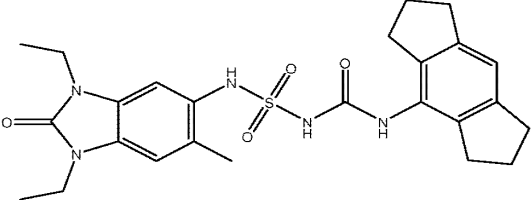
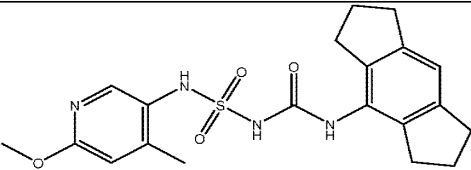
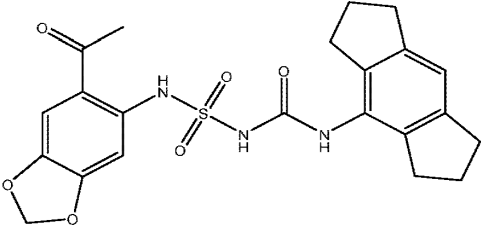
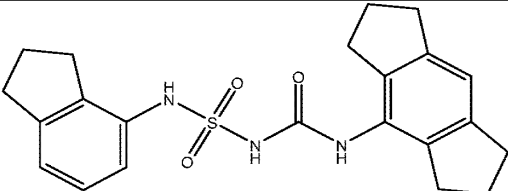
120

	{methyl[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfamoyl}urea			
21	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-({2-[3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}sulfamoyl)urea	468.2	469.2	0.96
22	 3-({[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}sulfamoyl)-1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	513.2	514.2	1.13
23	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[(thiophen-2-ylmethyl)sulfamoyl]urea	391.1	392.1	1.09
24	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[[2-(4-methylphenoxy)ethyl}sulfamoyl]urea	429.2	430.2	1.5

121

25	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[(3-phenylpropyl)sulfamoyl]urea	413.2	414.2	1.38
26	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[[2-(2-methylphenoxy)ethyl]sulfamoyl]urea	429.2	430.2	1.5
27	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]sulfamoyl]urea	451.2	452.2	1.09
28	 1-(2,3-dihydro-1H-indole-1-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	397.1	398.2	1.21

29	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[methyl(pyridin-4-ylmethyl)sulfamoyl]urea	400.2	401.2	0.91
30	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[(pyridin-4-ylmethyl)sulfamoyl]urea	386.1	387.1	0.93
31	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[methyl(phenyl)sulfamoyl]urea	385.1	386.2	1.21
32	 1-[[(4-fluorophenyl)methyl](methyl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	417.2	418.2	1.22
33	 1-[(3-cyano-4-methylphenyl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	410.1	411.1	1.13

	(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea			
34	 3-[(1,3-diethyl-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,3-benzodiazol-5-yl)sulfamoyl]-1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	497.2	498.2	1.1
35	 3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[(6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)sulfamoyl]urea	416.2	417.2	1.1
36	 1-[(6-acetyl-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	457.1	458.1	1.11
37	 1-[(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	411.2	412.2	1.27

124

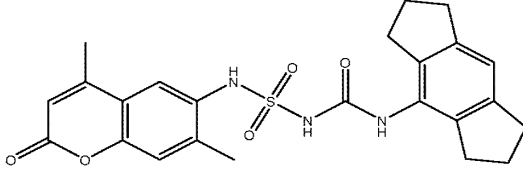
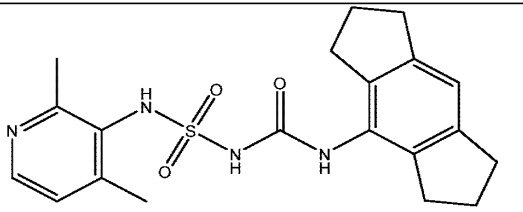
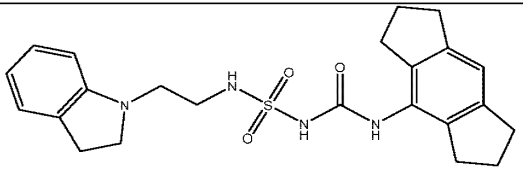
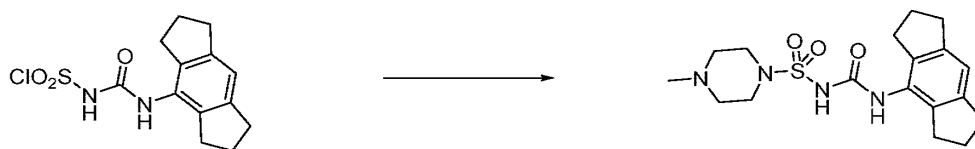
38	 1-[(4,7-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	467.2	468.2	1.09
39	 1-[(2,4-dimethylpyridin-3-yl)sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	400.2	401.2	1.02
40	 1-[[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)ethyl]sulfamoyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)urea	440.2	441.2	1.38

Table 3

Example 41: N-((1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-methyl-piperazine-1-sulfonamide



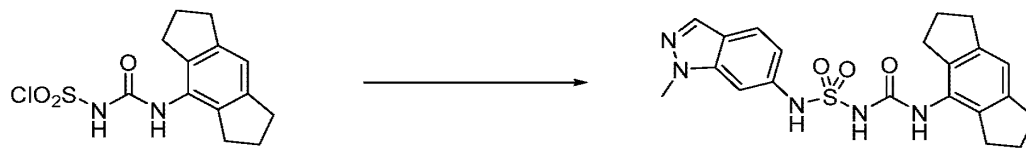
1-Methylpiperazine (70 μ L, 0.631 mmol) was added to a suspension of ((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamoyl chloride (50 mg, 0.159 mmol) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred at room

temperature overnight. DMF (1 mL) was added to aid solubility, the mixture was stirred for a further 1 hour, then filtered through a plug of cotton wool and purified by preparative HPLC to afford the title compound (2.8 mg) as a colourless solid.

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ 6.82 (s, 1H), 2.89 (br s, 4H), 2.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.26 (br s, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.76 (p, $J = 7.5$ Hz, 4H).

LCMS m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 377 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

Example 42: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)sulfamoyl]urea

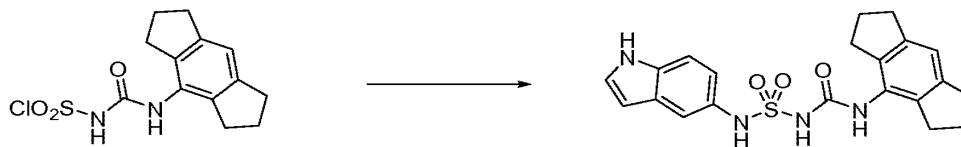


((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamoyl chloride (75 mg, 0.238 mmol) was added to a solution of 1-methyl-1H-indazol-6-amine (105 mg, 0.715 mmol) in THF (2 mL). The mixture was stirred for 6 hours, filtered, then purified by preparative HPLC to afford the title compound (2.3 mg).

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.41 (p, $J = 7.5$ Hz, 4H).

LCMS m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 424 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

Example 43: 3-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-1-[(1H-indol-5-yl)sulfamoyl]urea



1H-Indol-5-amine (84 mg, 0.635 mmol) and triethylamine (150 μ l, 1.076 mmol) were dissolved in THF (2 mL). ((1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl) sulfamoyl chloride (100 mg, 0.318 mmol) was then added as a solid, the mixture was stirred for 30 minutes, filtered and purified by preparative HPLC to afford the title compound (7 mg) as a pale brown solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.39 - 6.36 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.95 (p, J = 7.5 Hz, 4H).

LCMS m/z 411 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 409 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

Biological Assay

NLRP3 and Pyroptosis

It is well established that the activation of NLRP3 leads to cell pyroptosis and this feature plays an important part in the manifestation of the clinical disease (Yan-gang Liu et al., Cell Death & Disease, 2017, 8(2), e2579; Alexander Wree et al., Hepatology, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki et al., Journal of Inflammation Research, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, Neuroimmunology Neuroinflammation, 2014, 1(2), 60-65; Mattia Cocco et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh et al.,

Cell Death & Disease, 2013, 4, e644). Therefore, it is anticipated that inhibitors of NLRP3 will block pyroptosis, as well as the release of pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-1 β) from the cell.

THP-1 Cells: Culture and Preparation

THP-1 cells (ATCC # TIB-202) were grown in RPMI containing L-glutamine (Gibco #11835) supplemented with 1mM sodium pyruvate (Sigma # S8636) and penicillin (100units/ml) / streptomycin (0.1mg/ml) (Sigma # P4333) in 10% Fetal Bovine Serum (FBS) (Sigma # F0804). The cells were routinely passaged and grown to confluency ($\sim 10^6$ cells/ml). On the day of the experiment, THP-1 cells were harvested and resuspended into RPMI medium (without FBS). The cells were then counted and viability (>90%) checked by Trypan blue (Sigma # T8154). Appropriate dilutions were made to give a concentration of 625,000cells/ml. To this diluted cell solution was added LPS (Sigma # L4524) to give a 1 μ g/ml Final Assay Concentration (FAC). 40 μ l of the final preparation was aliquoted into each well of a 96-well plate. The plate thus prepared was used for compound screening.

THP-1 Cells Pyroptosis Assay

The following method step-by-step assay was followed for compound screening.

1. Seed THP-1 cells (25,000cells/well) containing 1.0 μ g/ml LPS in 40 μ l of RPMI medium (without FBS) in 96-well, black walled, clear bottom cell culture plates coated with poly-D-lysine (VWR # 734-0317)
2. Add 5 μ l compound (8 points half-log dilution, with 10 μ M top dose) or vehicle (DMSO 0.1% FAC) to the appropriate wells
3. Incubate for 3hrs at 37°C in 5% CO₂
4. Add 5 μ l nigericin (Sigma # N7143) (FAC 5 μ M) to all wells

5. Incubate for 1 hr at 37°C and 5% CO₂
6. At the end of the incubation period, spin plates at 300xg for 3mins and remove supernatant
7. Then add 50µl of resazurin (Sigma # R7017) (FAC 100 µM resazurin in RPMI medium without FBS) and incubate plates for a further 1-1.5h at 37°C and 5% CO₂
8. Plates were read in an Envision reader at Ex 560nm and Em 590nm
9. IC₅₀ data is fitted to a non-linear regression equation (log inhibitor vs response-variable slope 4-parameters)

96-well Plate Map

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
B	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
C	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
D	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
E	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
F	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
G	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
H	High	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4	Comp 5	Comp 6	Comp 7	Comp 8	Comp 9	Comp 10	Low
		High	MCC950 (10uM)			Compound 8-point half-log dilution						
		Low	Drug free control									

The results of the pyroptosis assay performed are summarised in Table 4 below.

Example No.	IC ₅₀ (nM)	Example No.	IC ₅₀ (nM)
5	++	6	++
7	++	8	not measured
9	not measured	10	not measured
11	++	12	++
13	++	14	++
15	++	16	not measured
17	+	18	++

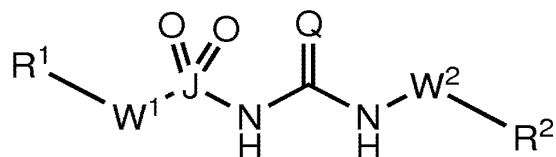
19	+++	20	++
21	++	22	not measured
23	++	24	++
25	++	26	++
27	++	28	++
29	++	30	+
31	++	32	++
33	++	34	++
35	+++	36	++
37	++	38	not measured
39	++	40	++
41	not measured	42	+++
43	+++		

Table 4: Results of pyroptosis assay (<1 μ M = '+++ ' / <10 μ M = '++ ' / <50 μ M = '+')

130

CLAIMS

1. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



Formula (I)

wherein Q is selected from O, S and Se;

J is S or Se;

W¹ and W², when present, are independently selected from N and C;

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, amido, alkylthio, acyl, arylalkyl and acylamido, all of which may be optionally substituted; and

wherein at least one of W¹ and W² is present and is a nitrogen atom and when R¹ or R² are cyclic then the respective W¹ or W² may form part of the ring structure.

2. The compound of claim 1, wherein R¹W¹- is (R¹)₂N- or (R¹)HN- or (R¹)-, and wherein -W²R² is -N(R²)₂ or -NH(R²) or -(R²), provided that a nitrogen atom of R¹W¹- and/or a nitrogen atom of -W²R² is linked to the remainder of the molecule.

3. The compound of claim 1 or claim 2, wherein -W²R² is a fused aryl or a fused heteroaryl group, wherein the aryl or heteroaryl group is fused to one or

more cyclic hydrocarbon, heterocyclic, aryl or heteroaryl rings, wherein $-W^2R^2$ may be optionally substituted.

4. The compound of any one of the preceding claims, wherein:

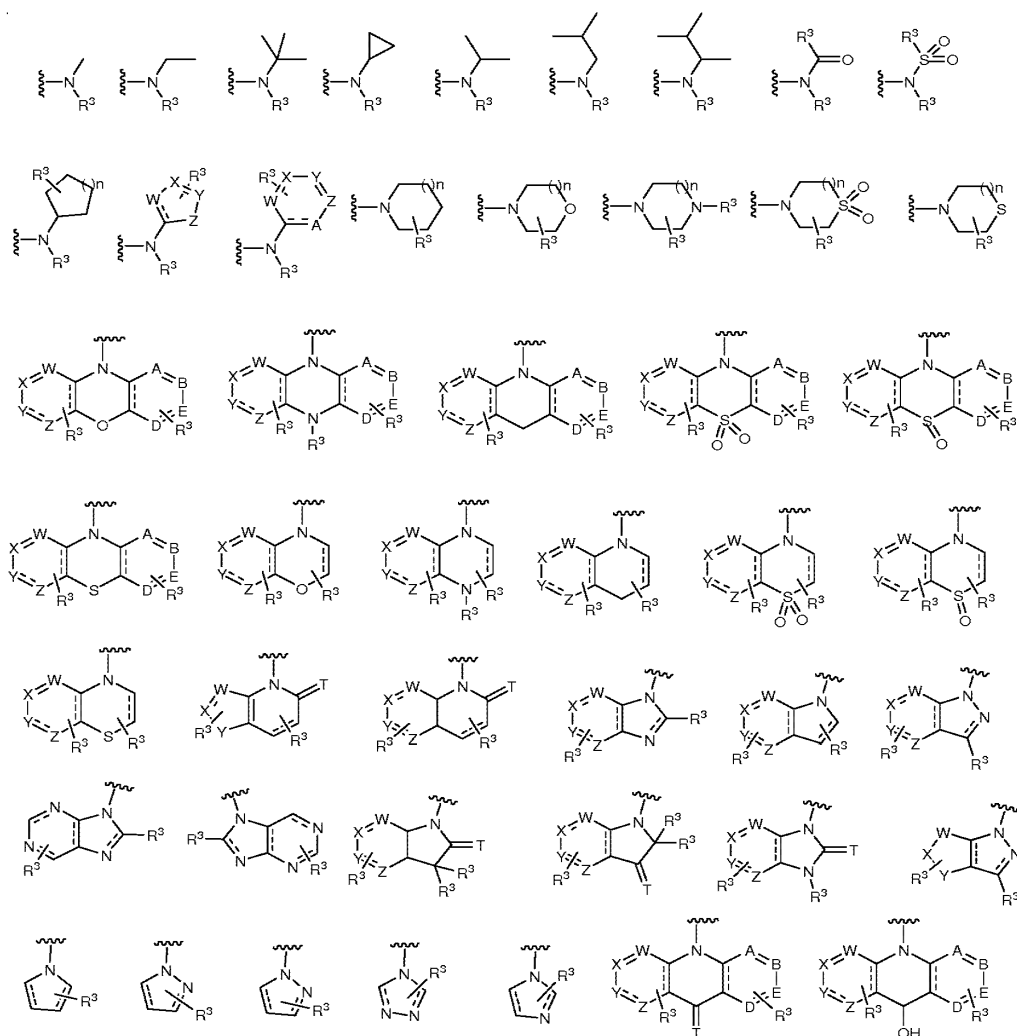
R^1W^1 - comprises a heteroaryl group, wherein R^1W^1 - may be optionally substituted;

a nitrogen atom of R^1W^1 - is linked to J; and

$-W^2R^2$ is an aryl or a heteroaryl group, wherein the aryl or the heteroaryl group is substituted at the α and α' positions, wherein $-W^2R^2$ may optionally be further substituted.

5. The compound of any one of the preceding claims, wherein R^1W^1 - is R^1NH - or $(R^1)_2N$ - wherein at least one R^1 comprises a fused bicyclic group, or two R^1 together with the nitrogen atom to which they are attached form a fused bicyclic group, wherein R^1W^1 - may be optionally substituted.

6. The compound of any one of the preceding claims, wherein at least one of W^1 and R^1 or W^2 and R^2 combine to form a moiety selected from the group consisting of:



wherein, each dashed line may independently be a bond;

T is O or S;

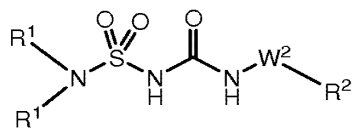
A, B, D, E, W, X, Y and Z, when present, may each be independently selected from O, C(R³), C(R³)₂, N, N(R³) and S;

each incidence of R³ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halide, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ trifluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C=O,

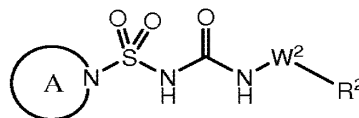
SO₂, acyl, amino, hydroxyl, C₅-C₆ heteroaryl, C₅-C₆ heterocyclyl and C₃-C₆ cycloalkyl, each of which may be optionally substituted as appropriate; and

n is 0, 1, 2 or 3.

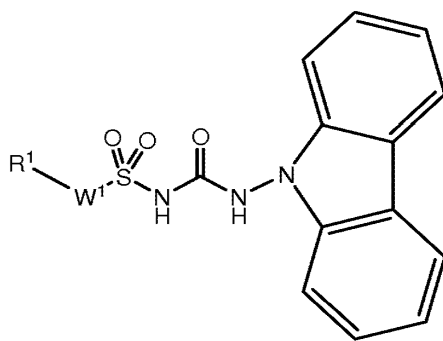
7. The compound of any one of the preceding claims, wherein the compound of formula (I) is selected from a compound of formula (II), (III), (IV), (V) or (VI) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



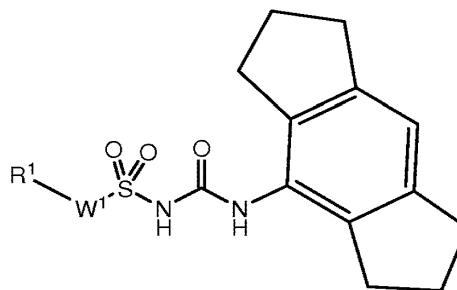
Formula II



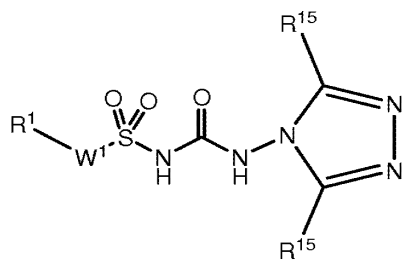
Formula III



Formula IV



Formula V



Formula VI

wherein W^1 and W^2 , if present, and R^1 and R^2 are as described in any one of the preceding claims;

each incidence of R^{15} is independently selected from C_1 to C_4 alkyl, C_1 to C_4 hydroxylalkyl and C_3 to C_5 cycloalkyl; and

A is optionally substituted heteroaryl or heterocycle, linked to the sulfonyl sulphur through a ring nitrogen.

8. The compound of claim 7, wherein:

(i) R^1 or A is selected from pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrrole, morpholine, piperazine, 4-methyl piperazine, and fused bicyclics or tricyclics comprising a benzene ring fused with at least one 5-membered heterocycle, such as indole, each of which groups may be optionally substituted at a ring atom with a group selected from halo, isopropyl, morpholinyl, piperidinyl, and piperazinyl, each of which groups may themselves be optionally substituted with C_1 - C_6 alkyl; or

(ii) R^1 or A is independently selected from pyrazole or triazole, optionally substituted at a ring atom with a group selected from halo, isopropyl, morpholinyl, piperidinyl, and piperazinyl, each of which groups may themselves be optionally substituted with C_1 - C_6 alkyl.

9. The compound of claim 7 or claim 8, wherein R^{15} is selected from isopropyl, cyclopropyl and C_3 to C_5 hydroxylalkyl.

10. The compound of any one of the preceding claims wherein the compound, or pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, is an inhibitor of the NLRP3 inflammasome.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claim 1 to claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.

12. A method of treatment or prevention of a disease, disorder or condition including the step of administering an effective amount of a compound of any one of claim 1 to claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, or the pharmaceutical composition of claim 11, to thereby treat or prevent the disease, disorder or condition.

13. The method of claim 12, wherein the disease, disorder or condition is one which is responsive to:

- (i) inhibition of activation of the NLRP3 inflammasome; and/or
- (ii) modulation of one or more of IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 and Th17 cells.

14. The method of claim 12 or claim 13, wherein the disease, disorder or condition is:

- (i) a disease, disorder or condition of the immune system;
- (ii) an inflammatory disease, disorder or condition or an autoimmune disease, disorder or condition;
- (iii) a disease, disorder or condition of the skin;
- (iv) a disease, disorder or condition of the cardiovascular system;
- (v) a cancer, tumour or other malignancy;
- (vi) a disease, disorder or condition of the renal system;
- (vii) a disease, disorder or condition of the gastro-intestinal tract;

- (viii) a disease, disorder or condition of the respiratory system;
- (ix) a disease, disorder or condition is of the endocrine system; and/or
- (x) a disease, disorder or condition is of the central nervous system (CNS).

15. The method of claim 12 or claim 13, wherein the disease, disorder or condition is selected from the group consisting of constitutive inflammation including the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS), familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) and neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID), autoinflammatory diseases, familial Mediterranean fever (FMF), TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS), mevalonate kinase deficiency (MKD), hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS), deficiency of interleukin 1 receptor (DIRA) antagonist, Majeed syndrome, pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA), haploinsufficiency of A20 (HA20), pediatric granulomatous arthritis (PGA), PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (PLAID), PLCG2-associated autoinflammation, antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID) and sideroblastic anemia with B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD); autoimmune diseases including multiple sclerosis (MS), type-1 diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Behcet's disease, Sjogren's syndrome and Schnitzler syndrome; macrophage activation syndrome; Blau syndrome; respiratory diseases including chronic obstructive pulmonary disorder (COPD), asthma such as allergic asthma and steroid-resistant asthma, asbestosis, silicosis and cystic fibrosis; dermatitis including contact dermatitis; central nervous system diseases including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, motor neuron disease, Huntington's disease, cerebral malaria and brain injury from pneumococcal meningitis; metabolic diseases including Type 2 diabetes, atherosclerosis, obesity, gout, pseudo-gout; ocular diseases including those of the ocular epithelium, age-related

macular degeneration (AMD), uveitis, corneal infection and dry eye; kidney disease including chronic kidney disease, oxalate nephropathy, nephrocalcinosis and diabetic nephropathy; liver disease including non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and alcoholic liver disease; inflammatory reactions in skin including contact hypersensitivity and sunburn; inflammatory reactions in the joints including osteoarthritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, adult-onset Still's disease, relapsing polychondritis; viral infections including alpha virus (Chikungunya, Ross River) and flavivirus (Dengue, Zika), flu, HIV; hidradenitis suppurativa (HS) and other cyst-causing skin diseases; cancers including lung cancer metastasis, pancreatic cancers, gastric cancers, myelodysplastic syndrome, leukemia; polymyositis; stroke including ischemic stroke; myocardial infarction including recurrent myocardial infarction; congestive heart failure; embolism; cardiovascular disease; Graft versus Host Disease; hypertension; colitis; helminth infection; bacterial infection; abdominal aortic aneurism; wound healing; depression, psychological stress; ischaemia reperfusion injury and diseases where an individual has been determined to carry a germline or somatic non-silent mutation in NLRP3.

16. The method of claim 12 or claim 13, wherein the disease, disorder or condition is:

- (i) an autoinflammatory disease such as cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS), familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), familial Mediterranean fever (FMF), Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS), hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS), deficiency of interleukin 1 receptor antagonist (DIRA), Majeed syndrome, or pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA);
- (ii) Parkinson's disease or Huntington's disease;

- (iii) gout or juvenile idiopathic arthritis;
- (iv) non-alcoholic steatohepatitis (NASH);
- (v) oxalate nephropathy or nephrocalcinosis;
- (vi) uveitis;
- (vii) hidradenitis suppurativa (HS); or
- (viii) myelodysplastic syndrome, macrophage activation syndrome, Schnitzler syndrome, adult-onset Still's disease, or Behçet's Disease.

17. The method of any one of claim 12 to claim 16 wherein the treatment or prevention of the disease, disorder or condition is performed on a mammal, such as a human subject.

18. A method of diagnosing a disease, disorder or condition in a mammal including the step of administering a labelled compound of any one of claim 1 to claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, or metal ion chelate complex thereof, to the mammal or to a biological sample obtained from the mammal to facilitate diagnosis of the disease, disorder or condition in the mammal.

19. A method of modulating the activity of a biological target comprising the step of exposing the biological target to a compound of any one of claim 1 to claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

20. The method of claim 19 wherein the biological target may be selected from the group consisting of the NLRP3 inflammasome, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 and Th17 cells.

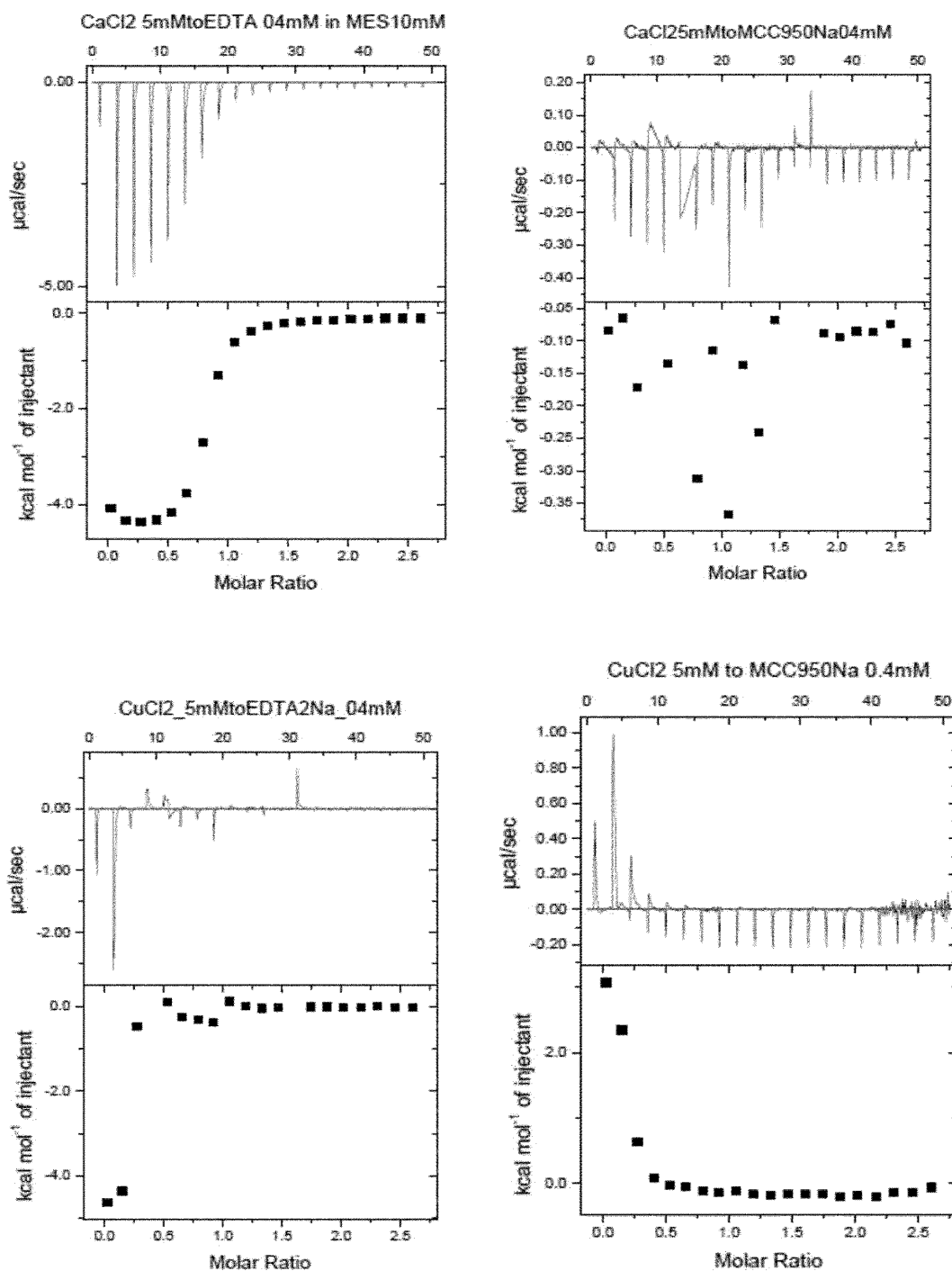


FIG 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/053498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/18 C07C307/06 C07C307/08 C07C307/10 C07D295/26
A61P29/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

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

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

EP0-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 236 478 A1 (MEDTRONIC AVE INC [US]) 4 September 2002 (2002-09-04) claims 1,3	1-20
X	WO 01/96298 A2 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN NICOLE CHANTEL [US]; BRIAN PATRICK MIC) 20 December 2001 (2001-12-20) claim 1 ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2017

Date of mailing of the international search report

29/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/053498

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PICARD J A ET AL: "INHIBITORS OF ACYL-COA:CHOLESTEROL O-ACYLTRANSFERASE//17. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF SEVERAL SERIES OF COMPOUNDS DERIVED FROM N-CHLOROSULFONYL ISOCYANATE", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 39, no. 6, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 1243-1252, XP001080050, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM9509455 table 1	1-20
X	----- EP 0 556 322 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]) 25 August 1993 (1993-08-25) claim 1	1-20
X	----- GB 1 031 361 A (HOECHST AG) 2 June 1966 (1966-06-02) example 4	1-20
X	----- KR 2009 0121832 A (UNIV INJE IND ACAD COOPERATION [KR]) 26 November 2009 (2009-11-26) Example on page 8	1-20
X	----- WO 2013/086980 A1 (ANHUI BIOCHEM UNITED PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 20 June 2013 (2013-06-20) Examples and claim 1	1-20
X	----- GB 968 805 A (BOEHRINGER & SOEHNE GMBH) 2 September 1964 (1964-09-02) claim 1	1-20
X	----- CH 490 350 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]) 15 May 1970 (1970-05-15) column 3 - column 4	1-20
A,P	----- WO 2016/131098 A1 (THE UNIV OF QUEENSLAND [AU]; THE PROVOST FELLOWS FOUND SCHOLARS AND TH) 25 August 2016 (2016-08-25) the whole document	1-20

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/053498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1236478	A1	04-09-2002	AT 307622 T 15-11-2005
		DE 60206819 D1	01-12-2005
		DE 60206819 T2	27-07-2006
		EP 1236478 A1	04-09-2002
		US 2002127263 A1	12-09-2002
-----	-----	-----	-----
WO 0196298	A2	20-12-2001	AU 6126901 A 24-12-2001
		BR 0111383 A	13-05-2003
		CA 2411495 A1	20-12-2001
		EP 1294687 A2	26-03-2003
		JP 2004503534 A	05-02-2004
		MX PA02011750 A	27-03-2003
		US 2004053983 A1	18-03-2004
		WO 0196298 A2	20-12-2001
-----	-----	-----	-----
EP 0556322	A1	25-08-1993	AT 139226 T 15-06-1996
		AU 657928 B2	30-03-1995
		CA 2094806 A1	08-05-1992
		DE 69120287 D1	18-07-1996
		DE 69120287 T2	10-10-1996
		DK 0556322 T3	14-10-1996
		EP 0556322 A1	25-08-1993
		ES 2088128 T3	01-08-1996
		GR 3020355 T3	30-09-1996
		IE 913874 A1	20-05-1992
		JP 3256541 B2	12-02-2002
		JP H06501707 A	24-02-1994
		JP 2001026574 A	30-01-2001
		NZ 240481 A	27-06-1994
		PH 30665 A	16-09-1997
		PT 99435 A	31-12-1992
		US 5214206 A	25-05-1993
		US 5288757 A	22-02-1994
		WO 9208694 A1	29-05-1992
-----	-----	-----	-----
GB 1031361	A	02-06-1966	AT 244985 B 10-02-1966
		AT 247871 B	27-06-1966
		AT 250382 B	10-11-1966
		DE 1165012 B	12-03-1964
		DK 113576 B	08-04-1969
		DK 113577 B	08-04-1969
		GB 1031361 A	02-06-1966
-----	-----	-----	-----
KR 20090121832	A	26-11-2009	NONE
-----	-----	-----	-----
WO 2013086980	A1	20-06-2013	CN 103159651 A 19-06-2013
		WO 2013086980 A1	20-06-2013
-----	-----	-----	-----
GB 968805	A	02-09-1964	AT 242708 B 11-10-1965
		CH 448049 A	15-12-1967
		DE 1168415 B	23-04-1964
		DK 113495 B	31-03-1969
		GB 968805 A	02-09-1964
-----	-----	-----	-----
CH 490350	A	15-05-1970	AT 281051 B 11-05-1970
		AT 281059 B	25-05-1970
		AT 281060 B	25-05-1970
		CH 490350 A	15-05-1970

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/053498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CH 509276 A	30-06-1971
		DE 1670121 A1	29-10-1970
		GB 1124460 A	21-08-1968
		NL 6710641 A	05-02-1968
		US 3546234 A	08-12-1970

WO 2016131098	A1	25-08-2016	NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

page 2 of 2