



Espacenet

Bibliographic data: JP2019512009 (A) — 2019-05-09

SULFONYLUREAS AND RELATED COMPOUNDS AND USE OF SAME

Inventor(s): オーニール, ルーク, ; コール, レベッカ, ; クーパー, マシュー, ; ロバートソン, アプリル, ; スクロデル, ケイト, ; マクレオド, アンガス ムレー, ; ミラー, デービッド ジョン

Applicant(s): ザ・ユニバーシティ・オブ・クイーンズランド, ; ザプロボースト, フェローズ, ファンデーション スカラーズ, アンドジアザー メンバーズ オブ ボード, オブ ザ カレッジ オブ ザ ホーリー アンド アンデイ バイデッド トリニティ オブ クイーン エリザベス ニア ダブリン

Classification: - international: A61K31/145; A61K31/341; A61K31/352; A61K31/36; A61K31/381; A61K31/404; A61K31/4045; A61K31/4155; A61K31/416; A61K31/4164; A61K31/4184; A61K31/4245; A61K31/426; A61K31/44; A61K31/4409; A61K31/495; A61K31/5375; A61K31/5377; A61P1/00; A61P1/04; A61P1/16; A61P11/00; A61P11/06; A61P11/14; A61P13/12; A61P17/00; A61P17/02; A61P17/06; A61P17/10; A61P19/02; A61P19/04; A61P19/06; A61P21/00; A61P25/00; A61P25/02; A61P25/16; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P27/02; A61P29/00; A61P29/02; A61P3/00; A61P3/04; A61P3/10; A61P31/04; A61P31/12; A61P31/14; A61P31/16; A61P31/18; A61P33/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P35/04; A61P37/02; A61P37/06; A61P39/02; A61P43/00; A61P5/00; A61P7/00; A61P7/02; A61P7/06; A61P9/00; A61P9/04; A61P9/08; A61P9/10; A61P9/12; C07C337/06; C07D209/08; C07D213/42; C07D213/76; C07D231/56; C07D233/61; C07D235/26; C07D271/06; C07D277/28; C07D295/26; C07D307/52; C07D311/18; C07D317/66; C07D333/20; C07D403/12; C07D413/04

- cooperative: A61K31/4045 (KR); A61K31/415 (KR); A61K31/42 (KR); A61K31/423 (KR); A61K31/5375 (KR); A61K49/0004 (US); A61P1/00 (EP); A61P1/04 (EP); A61P1/16 (EP); A61P11/00 (EP); A61P11/06 (EP); A61P11/14 (EP); A61P13/12 (EP); A61P17/00 (EP); A61P17/02 (EP); A61P17/06 (EP); A61P17/10 (EP); A61P19/02 (EP); A61P19/04 (EP); A61P19/06 (EP); A61P21/00 (EP); A61P25/00 (EP); A61P25/02 (EP); A61P25/16 (EP); A61P25/22 (EP); A61P25/24 (EP); A61P25/28 (EP); A61P27/02 (EP); A61P29/00 (EP); A61P29/02 (EP); A61P3/00 (EP); A61P3/04 (EP); A61P3/10 (EP); A61P31/04 (EP); A61P31/12 (EP); A61P31/14 (EP); A61P31/16 (EP); A61P31/18 (EP); A61P33/00 (EP); A61P35/00 (EP); A61P35/02 (EP); A61P35/04 (EP); A61P37/00 (EP); A61P37/02 (EP); A61P37/06 (EP); A61P39/02 (EP); A61P43/00 (EP); A61P5/00 (EP); A61P7/00 (EP); A61P7/02 (EP); A61P7/06 (EP); A61P9/00 (EP); A61P9/04 (EP); A61P9/08 (EP); A61P9/10 (EP); A61P9/12 (EP); C07C307/06 (EP); C07C307/10 (EP); C07C311/47 (US); C07D209/08 (US); C07D209/14 (US); C07D209/40 (KR); C07D211/96 (KR); C07D213/42 (US); C07D231/18 (EP, KR); C07D233/64 (US); C07D235/26 (US); C07D235/30 (KR); C07D237/22 (KR); C07D239/32 (KR); C07D241/04 (KR, US); C07D249/18 (KR); C07D261/20 (KR); C07D263/58 (KR); C07D271/06 (US); C07D271/12 (KR); C07D277/28 (US); C07D295/26 (EP, KR, US); C07D307/52 (US); C07D311/20 (US); C07D317/66 (US); C07D403/12 (US); C07D413/04 (US); C07D413/12 (US); C07C2601/14 (EP); C07C2602/08 (EP); C07C2603/10 (EP)

Application number: JP20180543108 20170216 Global Dossier

Priority number(s): AU20160900535 20160216 ; WO2017EP53498 20170216

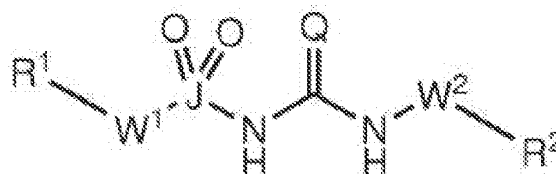
Also published as: AR109348 (A1) AU2017219204 (A1) BR112018016671 (A2) CA3014487 (A1) CN109071454 (A) EP3416948 (A1) HK1257569 (A1) KR20180133244 (A) MX2018009840 (A) SG11201806745R (A) US2020299284 (A1) UY37362 (A) WO2017140778 (A1) less

Abstract not available for JP2019512009 (A)

Abstract of corresponding document: WO2017140778 (A1)

The present invention relates to compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs 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



Formula (I)

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.

(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2019-512009

(P2019-512009A)

(43) 公表日 令和1年5月9日 (2019. 5. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 337/06 (2006. 01)	C O 7 C 337/06	C S P 4 C O 2 3
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C O 3 3
A 6 1 P 37/02 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5 4 C O 3 7
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 37/02	4 C O 5 5
A 6 1 P 17/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	4 C O 5 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 148 頁) 最終頁に続く		

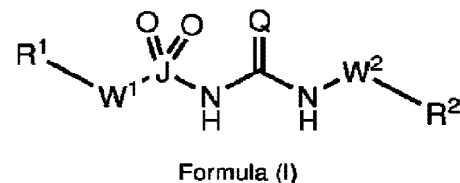
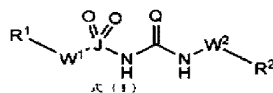
(21) 出願番号	特願2018-543108 (P2018-543108)	(71) 出願人	500020760
(86) (22) 出願日	平成29年2月16日 (2017. 2. 16)		ザ・ユニバーシティ・オブ・クイーンズランド
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月28日 (2018. 9. 28)		オーストラリア4072クイーンズランド州セント・ルチア
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/053498	(71) 出願人	514073617
(87) 国際公開番号	W02017/140778		ザ・プロボースト、フェローズ、ファンデーション・スカラース、アンド・ジ・アザー・メンバーズ・オブ・ボード、オブ・ザ・カレッジ・オブ・ザ・ホーリー・アンド・アンディバイデッド・トリニティ・オブ・クイーン・エリザベス・ニア・ダブリン・アイルランド国、ダブリン・2、カレッジ・グリーン
(87) 国際公開日	平成29年8月24日 (2017. 8. 24)		
(31) 優先権主張番号	2016900535		
(32) 優先日	平成28年2月16日 (2016. 2. 16)		
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 スルホニルウレアおよび関連化合物ならびにこれらの利用

(57) 【要約】

本発明は式 (I)

【化1】



Formula (I)

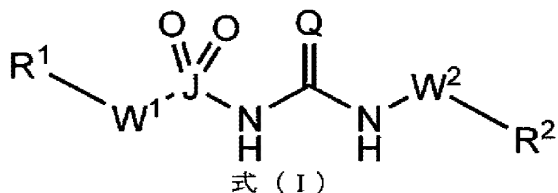
の化合物、ならびにこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグに関するものであり、式 (I) において、Q は O、S、および Se から選択され、J は S または Se であり、W¹ および W² は存在するとき、独立して N および C から選択され、R¹ および R² は独立して水素、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₁₂ アルケニル、C₂ ~ C₁₂ アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミド、アルキルチオ、アシル、アリールアルキル、およびアシルアミドから選択され、すべては任意に置換され得、ここで W¹ および W² の少なくとも 1 つが存在して窒素原子であり、R¹ または R² は環状であるとき、各 W¹ または W² は環構造の一部

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



10

の化合物であって、

ここで、QはO、S、およびSeから選択され、

JはSまたはSeであり、

W¹ およびW² は、存在するとき、独立してNおよびCから選択され、

R¹ およびR² は独立して、水素、C₁～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニル、C₂～C₁₂アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミド、アルキルチオ、アシル、アリールアルキル、およびアシルアミドからなる群から選択され、これらのすべては任意に置換され得、

20

ここでW¹ およびW² の少なくとも1つは存在して窒素原子であり、R¹ またはR² が環状であるとき、各W¹ およびW² は環構造の一部を形成し得る、

化合物、またはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項2】

R¹W¹－が(R¹)₂N－または(R¹)HN－または(R¹)－であり、ここでW²R²は－N(R²)₂または－NH(R²)または－(R²)であり、R¹W¹－の窒素原子および／またはW²R²の窒素原子が分子の残りの部分に結合される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

－W²R²は融合アリールまたは融合ヘテロアリール基であり、ここで前記アリールまたは前記ヘテロアリール基は1つ以上の環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環と融合され、ここで－W²R²は任意に置換され得る、請求項1または2に記載の化合物。

30

【請求項4】

R¹W¹－がヘテロアリールを含み、ここでR¹W¹－は任意に置換され得、

R¹W¹－の窒素原子がJと結合され、

－W²R²がアリールまたはヘテロアリール基であり、ここで前記アリールまたは前記ヘテロアリール基はαおよびα'位で置換され、ここで－W²R²は任意にさらに置換され得る、

先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

40

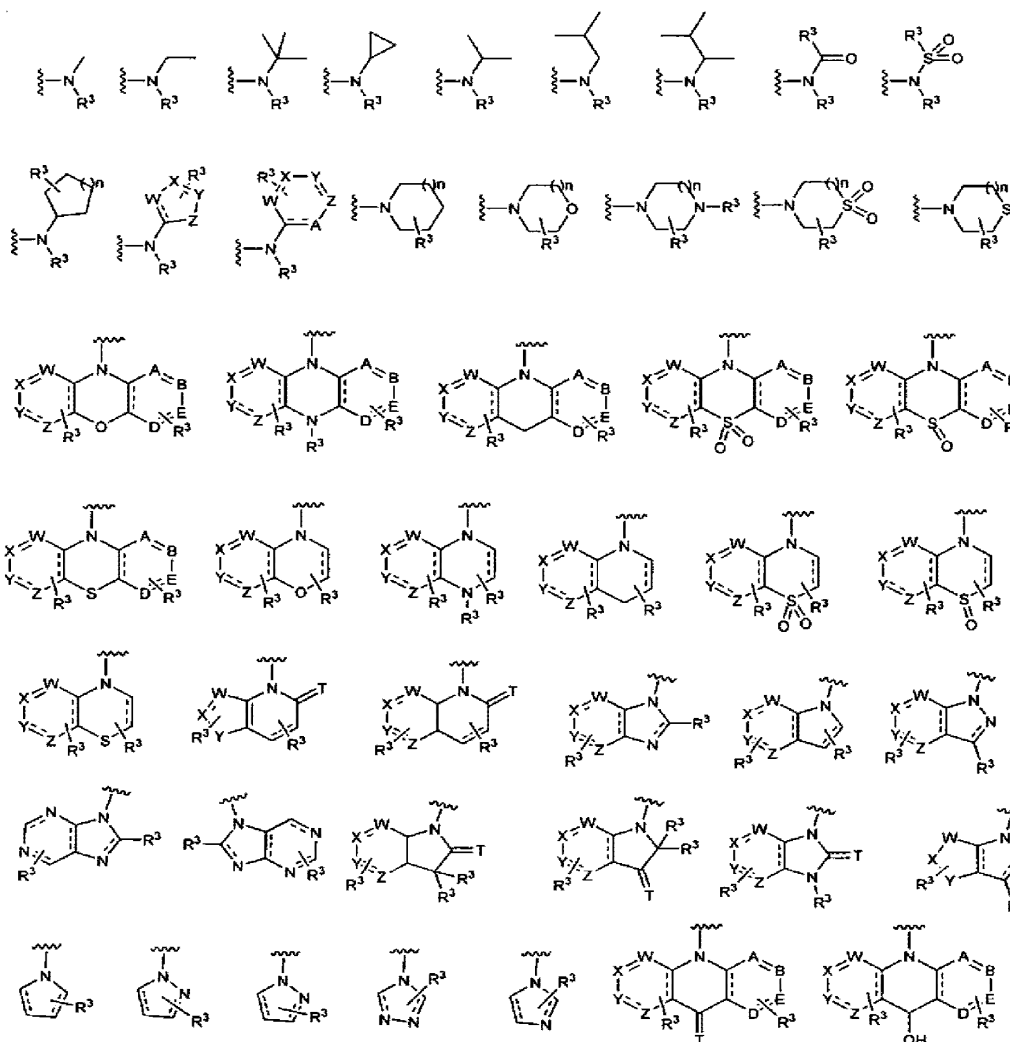
【請求項5】

R¹W¹－がR¹NH－または(R¹)₂N－であり、ここで少なくとも1つのR¹は融合二環基を含む、またはこれらが結合される窒素原子をとともに有する2つのR¹が融合二環基を形成し、ここでR¹W¹－は任意に置換され得る、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

W¹ およびR¹ またはW² およびR² の少なくとも1つが結合し、

【化2】



10

20

30

からなる群から選択される部分を形成し、ここで各破線は独立して結合であり得、
TはOまたはSであり、

A、B、D、E、W、X、Y、およびZは、存在するとき、それぞれは独立してO、C(R³)、C(R³)₂、N、N(R³)、およびSから選択され得、

R³の各出現は独立して水素、ハライド、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆トリフルオロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C=O、SO₂、アシル、アミノ、ヒドロキシ、C₅~C₆ヘテロアリール、C₅~C₆ヘテロシクリル、およびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択され、それぞれは必要に応じて任意に置換され得、

nは0、1、2、または3である、

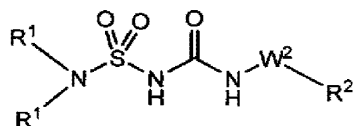
先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

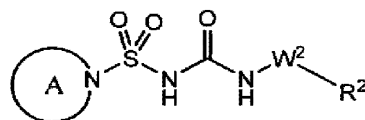
式(I)の前記化合物が、式(II)、(III)、(IV)、(V)、もしくは(VI)、またはこれらの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグから選択され、

40

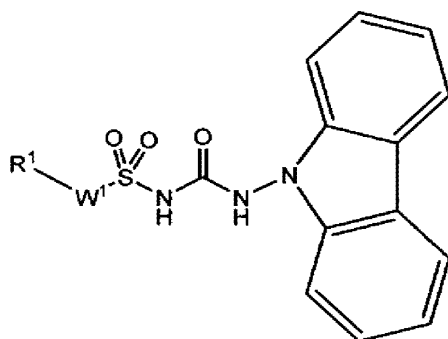
【化3】



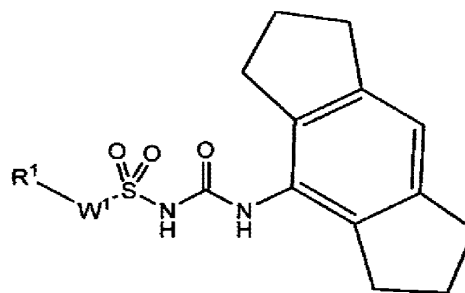
式 I I



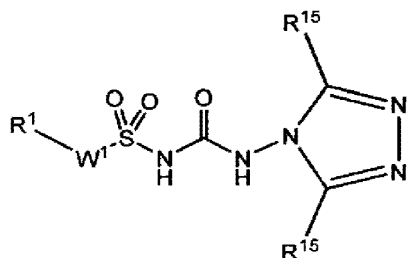
式 I I I



式 I V



式 V



式 V I

ここで、 W^1 および W^2 は、存在する場合、 R^1 および R^2 は先行請求項のいずれか一項に記載の通りであり、

R^{15} の各出現は、独立して $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、および $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルから選択され、

A は任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、環窒素を通してスルホニルのイオウと結合される、

先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

(i) R^1 または A が、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピロール、モルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、およびインドールのような少なくとも1つの5員複素環と融合されたベンゼン環を含む融合二環または三環から選択され得、基のそれぞれがハロ、イソプロピル、モルホリニル、ピペリジニル、およびピペラジニルから選択される基によって環原子が任意に置換され得、これらの基のそれぞれが $C_1 \sim C_6$ アルキルによってそれ自体が任意に置換され得、または

(ii) R^1 または A が独立して、ハロ、イソプロピル、モルホリニル、ピペリジニル、およびピペラジニルから選択される基によって環原子が任意に置換されたピラゾールま

たはトリアゾールかた選択され得、それぞれの基はそれ自体がC₁～C₆アルキルによって任意に置換され得る、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R¹⁻⁵がイソプロピル、シクロプロピル、およびC₃～C₅ヒドロキシアルキルから選択される、請求項7または8に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物、またはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが、NLRP3インフラマソームの阻害剤である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、またはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、ならびに医薬品として許容可能な担体、希釈剤、および／もしくは賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項12】

疾患、障害、または症状の治療または予防の方法であって、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、またはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項11に記載の医薬組成物の効果的な量を投与するステップを含み、これによって前記疾患、障害、または症状を治療または予防する、方法。

【請求項13】

前記疾患、障害、または症状が、
(i) NLRP3インフラマソームの活性の阻害、および／または
(ii) IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-33、およびTh17細胞の1つ以上の調節に応答するものである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記疾患、障害、または症状が、
(i) 免疫系の疾患、障害、または症状、
(ii) 炎症性疾患、障害、もしくは症状、または自己免疫疾患、障害、もしくは症状、
(iii) 皮膚の疾患、障害、または症状、
(iv) 心臓血管経の疾患、障害、または症状、
(v) 癌、腫瘍、または他の悪性腫瘍、
(vi) 腎臓系の疾患、障害、または症状、
(vii) 胃腸管の疾患、障害、または症状、
(viii) 呼吸器系の疾患、障害、または症状、
(ix) 内分泌系の疾患、障害、または症状、および／または
(x) 中枢神経系(CNS)の疾患、障害、または症状、
である、請求項12または13に記載の方法。

【請求項15】

前記疾患、障害、または症状が、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、マクルウェルズ症候群(MWS)、家族性冷自己炎症症候群(FCAS)および新生児発症性多系統炎症性疾患(NOMID)、自己炎症性疾患、家族性地中海熱(FMF)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、メバロン酸キナーゼ欠損(MKD)、高免疫グロブリン血症Dおよび周期性熱症候群(HIDS)、インターロイキン1受容体拮抗物質の欠損(DIRA)、マジード症候群、化膿性関節炎、膿皮症およびアクネ症候群(PAPA)、A20のハプロ不全(HA20)、周期性肉芽腫関節炎(PGA)、PLCG2関連抗体欠損および免疫調節不全(PLAID)、PLCG2関連自己炎症、抗体欠損および免疫調節不全(APLAID)、ならびにB細胞免疫不全を伴う鉄芽球性貧血、周期性熱、および発達遅延(SIFD)を含む構成的炎症；多発性硬化症(MS)、1型糖尿病、乾癬、関節リウマチ、ベーチェット病、シューグレン症候群、およびシュニッツラー症候

10

20

30

40

50

群を含む自己免疫疾患；マクロファージ活性化症候群；ブラウ症候群；慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー性喘息のような喘息およびステロイド耐性喘息、石綿症、ケイ肺症、および嚢胞性線維症を含む呼吸器疾患；接触性皮膚炎を含む皮膚炎；パーキンソン病、アルツハイマー病、運動ニューロン病、ハンチントン病、脳性マラリア、肺炎球菌性髄膜炎由来の脳傷害を含む中枢神経系疾患；2型糖尿病、アテローム性硬化症、肥満、痛風、偽通風を含む代謝疾患；眼球上皮の疾患、加齢性黄斑変性症（AMD）、ブドウ膜炎、角膜感染症、およびドライアイを含む眼疾患；慢性腎疾患、シュウ酸腎症、腎石灰化症、および糖尿病性腎症を含む腎疾患；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）およびアルコール性肝疾患を含む肝臓疾患；接触過敏症および日焼けを含む皮膚における炎症反応；骨関節炎、全身性若年性特発性関節炎、成人発症スティル病、再発性多発軟骨炎を含む関節における炎症反応；アルファウイルス（チチングニヤ、ロスリバー）およびフラビウイルス（デング、ツィカ）、インフルエンザ、HIVを含むウイルス感染；化膿性汗腺炎（HS）および他の嚢胞由来皮膚疾患；肺癌転移、膵臓癌、胃癌、骨髄異形成症候群、白血病を含む癌；多発性筋炎；虚血性脳卒中を含む脳卒中；再発性心筋梗塞を含む心筋梗塞；うつ血性心不全；塞栓症；心臓血管疾患；移植片対宿主病；高血圧；大腸炎；蠕虫感染、細菌感染、腹部大動脈瘤；創傷治癒；抑うつ、心理的ストレス；虚血再灌流傷害、および個体がNLRP3における生殖系または体性の非サイレント変異を有すると判断されている疾患からなる群から選択される、請求項12または13に記載の方法。

10

【請求項16】

前記疾患、障害、または症状が、

20

(i) クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）、マクルウェルズ症候群（MWS）、家族性冷自己炎症症候群（FCAS）、家族性地中海熱（FMF）、新生児発症性多系統炎症性疾患（NOMID）、腫瘍壊死因子（TNF）、受容体関連周期性症候群（TRAPS）、高免疫グロブリン血症Dおよび周期性熱症候群（HIDS）、インターロイキン1受容体拮抗物質の欠損（DIRA）、マジード症候群、または化膿性関節炎、膿皮症およびアクネ症候群（PAPA）のような、自己炎症性疾患、

(ii) パーキンソン病またはハンチントン病、

(iii) 痛風または若年性特発性関節炎、

(iv) 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、

(v) シュウ酸腎症または腎石灰化症、

30

(vi) ブドウ膜炎、

(vii) 化膿性汗腺炎（HS）、

(viii) 骨髄異形成症候群、マクロファージ活性化症候群、シュニッツラー症候群、成人発症スティル病、またはペーチェット病、

である、請求項12または13に記載の方法。

【請求項17】

前記疾患、障害、または症状の治療または予防が、ヒト被験体のような哺乳動物に実施される、請求項12～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

哺乳動物における疾患、障害、または症状を診断する方法であって、標識した請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、またはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはこれらの金属イオンキレート錯体を、前記哺乳動物または前記哺乳動物から得られる生物学的サンプルに投与して、前記哺乳動物における疾患、障害、または症状の診断を容易にするステップを含む、方法。

40

【請求項19】

生物学的標的の活性を調節する方法であって、前記生物学的標的を、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、またはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグに暴露するステップを含む、方法。

【請求項20】

前記生物学的標的が、NLRP3インフラマソーム、IL-1 β 、IL-17、IL-

50

18、IL-1 α 、IL-37、IL-33、およびTh17細胞からなる群から選択され得る、請求項19に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は疾患の薬物療法および診断の分野に関する。より具体的には、本発明は新規スルホニルウレアおよび関連化合物、ならびにNLRP3の阻害あるいはNLRP3または炎症過程の関連成分の活性化の阻害に対して応答する疾患または症状を治療または特定する上でのこれらの利用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

本明細書における背景技術に対するいずれの参考文献も、このような技術がオーストラリアまたは他の地域における一般的な知識を構成するという承認として解釈されるべきではない。

【0003】

NOD様受容体(NLR)ファミリー、パイリン領域含有タンパク質3(NLRP3)インフラマソームは炎症過程の成分であり、その異常な活性化は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)のような遺伝性疾患、ならびに多発性硬化症、2型糖尿病、アルツハイマー病、およびアテローム性動脈硬化症のような複合症を発症させる。

【0004】

NLRP3は、多くの病原体由来、環境的、およびホスト由来の因子を感知する細胞内シグナル化分子である。活性化では、NLRP3はカスパーゼ活性化および動員領域を含むアポトーシス関連スペック様タンパク質(ASC)と結合する。そして、ASCは重合してASCスペックとして知られる大型凝集体を形成する。重合したASCは、今度はシステインプロテアーゼであるカスパーゼ-1と相互作用してインフラマソームと呼ばれる複合体を形成する。この結果、カスパーゼ-1が活性化され、これにより炎症促進性サイトカインであるIL-1 β およびIL-18をこれらの活性化型に切断し、炎症性細胞型にパイロトーシスとして知られる死を仲介する。ASCスペックはまたカスパーゼ-8を動員して活性化することができ、プロ-IL-1 β およびプロ-IL-18を処理してアポトーシス細胞死を引き起こすことができる。

【0005】

カスパーゼ-1はプロ-IL-1 β およびプロ-IL-18を、細胞から分泌されるこれらの活性化型に切断する。活性カスパーゼ-1はまた、ガスデルミン-Dを切断してパイロトーシスを引き起こす。パイロトーシス細胞死経路のその制御を通して、カスパーゼ-1はまた、IL-33および高移動度群ボックス1タンパク質(HMGB1)のようなアラミン分子の放出を仲介する。カスパーゼ-1はまた、細胞内IL-1R2を切断してその分解をもたらし、IL-1 α を放出させる。ヒト細胞では、カスパーゼ-1はまた、IL-37のプロセッシングおよび分泌を制御し得る。細胞骨格および解糖経路の成分のような多くの他のカスパーゼ-1基質は、カスパーゼ-1依存性炎症に関与し得る。

【0006】

NLRP3依存性ASCスペックは細胞外環境に放出され、これらはカスパーゼ-1を活性化してカスパーゼ-1基質の処理を誘発して炎症を増加させることができる。

【0007】

NLRP3インフラマソーム活性化由来の活性サイトカインは、炎症の重要な作動体であり、他のサイトカイン経路と相互作用して感染および傷害に対する免疫反応を定める。例えば、IL-1 β シグナル化は炎症促進性サイトカインIL-6およびTNFの分泌を誘発する。IL-1 β およびIL-18はIL-23と相乗作用して、メモリCD4 Th17細胞による、およびT細胞受容体結合の存在なしで $\gamma\delta$ T細胞によるIL-17産生を誘発する。IL-18およびIL-12も相乗作用して、メモリT細胞からのIFN

ーγ産生およびNK細胞誘導性Th1反応を誘発する。

[0008]

他の細胞内パターン認識受容体(PRR)はまた、インフラマソームを形成することができる。これらには、NLRP1およびNLRP4のような他のNLRファミリーメンバー、ならびに二本鎖DNA(dsDNA)センサーであるアピセントインメラノーマ2(AIM2)およびインターフェロンγ誘発性タンパク質16(IFI16)のような非NLR-PRRが含まれる。NLRP3依存性IL-1βプロセッシングはまた、カスパーゼ-11の下流の間接的な非標準的経路によって活性化され得る。

[0009]

遺伝性CAPS疾患であるマックルウェルズ症候群(MWS)、家族性感冒自己炎症性症候群、および新生児期発症多臓器性炎症性疾患がNLRP3における機能獲得型変異によって生じ、このため、NLRP3を炎症過程の重大な構成要素として定める。NLRP3はまた、とりわけ、2型糖尿病、アテローム性硬化症、肥満、および痛風を含む多くの複合疾患の発病に関連している。

[0010]

中枢神経系の疾患におけるNLRP3に関する役割が明らかになり、肺疾患もNLRP3によって影響されることが認められている。さらに、NLRP3は肝臓疾患、腎臓疾患、および加齢の進行における役割を有する。これらの関連の多くはNlrp3^{-/-}マウスを用いて明らかにされたが、これらの疾患におけるNLRP3の特異的活性化に関して20

[0011]

いくつかの小分子がNLRP3インフラマソームを阻害することが認められている。グリブリドはNLRP3の活性化にตอบสนองしてIL-1β産生をマイクロモル濃度で阻害するが、NLRP4またはNLRP1に対してはそうではない。他の既に特徴付けされているNLRP3阻害剤には、パルテノライド、3,4-メチレンジオキシ-β-ニトロステレン、およびジメチルスルホキシド(DMSO)が含まれるが、これらの薬剤は限定された能力を有し、非特異的である。

[0012]

NLRP3関連疾患に関する現在の治療には、IL-1を標的にする生物学的薬剤が含まれる。これらは組換えIL-1受容体拮抗剤アナキンラ、中和性IL-1β抗体カナキマブ、および溶解性デコイIL-1受容体リロナセプトである。これらの方法は、CAPSの治療において成功することが証明されており、これらの生物学的薬剤は他のIL-1β関連疾患における臨床試験で使用されている。

[0013]

特定のジアリールスルホニルウレア含有化合物がサイトカイン放出阻害薬剤(CRID)として特定されている(Perrégau et al.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001)。CRIDは、IL-1βの転写後プロセッシングを阻害するジアリールスルホニルウレア含有化合物系である。IL-1βの転写後プロセッシングは、カスパーゼ-1および細胞死の活性化によって遂行される。CRIDは活性化単球を阻止して、カスパーゼ-1は不活性のまま細胞膜潜在が維持される。

[0014]

特定のスルホニルウレア含有化合物もNLRP3の阻害剤として開示されている(Baldwin et al., J. Med. Chem., 59(5), 1691-1710, 2016)。

[0015]

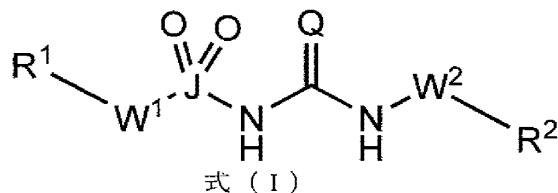
改善された薬理学的および/または生理学的および/または物理化学的特性を有する化合物、および/または既知の化合物に対して有用な代替をもたらす化合物を提供することが必要とされている。

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 1 6 】

本発明の第一態様により、式(I)：

【 化 1 】



10

の化合物、あるいはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが提供され、

ここで、Q は O、S、および S e から選択され、

J は S または S e であり、

W¹ および W² は、存在するとき、独立して N および C から選択され、

R¹ および R² は独立して、水素、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₁₂ アルケニル、C₂ ~ C₁₂ アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミド、アルキルチオ、アシル、アリールアルキル、およびアシルアミドからなる群から選択され、これらのすべては任意に置換され得、

20

ここで W¹ および W² の少なくとも 1 つは存在して窒素原子であり、R¹ または R² が環状であるとき、各 W¹ または W² は環構造の一部を形成し得る。

【 0 0 1 7 】

本発明の第二態様により、第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、ならびに医薬品として許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【 0 0 1 8 】

本発明の第三態様は、疾患、障害、または症状の治療または予防の方法に関するものであり、第一態様の化合物、あるいは医薬品として許容可能なこの塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、あるいは第二態様の医薬組成物の効果的な量を投与するステップを含み、これによって当該疾患、障害、または症状を治療または予防する。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の第四態様は、疾患、障害、または症状の治療または予防における使用のために、第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、あるいは第二態様の医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 0 】

本発明の第五の態様は、疾患、障害、または症状の治療または予防のための医薬品の製造における、第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物、またはプロドラッグの使用を提供する。

40

【 0 0 2 1 】

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、NLRP3 インフラマソームの活性化の阻害に応答する。

【 0 0 2 2 】

上記態様の特定の非限定的な実施形態では、疾患、障害、または症状は、免疫系、心血管系、内分泌系、消化管、腎臓系、呼吸器系、中枢神経系の疾患、障害、または症状であり、癌または他の悪性腫瘍であり、および／または病原体によって生じる、または病原体と関連する。

【 0 0 2 3 】

本発明の第六態様では、哺乳動物における疾患、障害、または症状を診断する方法が提供され、標識された第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物

50

、またはプロドラッグを、哺乳動物、または哺乳動物から得られた生物学的サンプルに投与するステップを含み、哺乳動物における疾患、障害、または症状の診断を容易にする。

[0 0 2 4]

本発明の第七態様は、生物学的標的の活性を調節する方法に関するものであり、生物学的標的を第一態様の化合物またはこの医薬品として許容可能な塩に暴露するステップを含む。

[0 0 2 5]

生物学的標的は、NLRP3 インフラマソーム、IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33、およびTh17細胞からなる群から選択され得る。

[0 0 2 6]

上記個別セクションにおいて言及される本発明の様々な特徴および実施形態は、必要に応じて、他のセクションに必要な変更を加えて適用する。結果として、一つのセクションで特定される特徴は、他のセクションで特定される特徴と必要に応じて組み合わせられ得る。

[0 0 2 7]

本発明のさらなる特徴および利点は、次の詳細な説明によって明らかになるであろう。

[0 0 2 8]

本発明が容易に理解されて実際の成果に取り込まれ得るため、ここで好ましい実施形態が図を伴う参考による例によって説明される。

[図面の簡単な説明]

[0 0 2 9]

[図1] a) 対照実験としてEDTAと結合するCa²⁺ (左上図) およびEDTAと結合するCu²⁺ (左下図)、同時にb) MCC950 (ナトリウム塩) がCa²⁺ と結合しないが (右上図)、Cu²⁺ とは有意に結合する (右下図) ことを示すデータを示す、一連の等温滴定量熱測定 (ITC) の図である。

[発明を実施するための形態]

[0 0 3 0]

詳細な説明

本発明は、特定のスルホニルウレアおよび関連化合物が効果的な特性を有し、NLRP3 インフラマソームの活性化の阻害、および/またはIL-1 β および/またはIL-17および/またはIL-18、および/またはIL-1 α 、および/またはIL-37、および/またはIL-33の阻害における有用な活性を示し、ならびにTh17のようなヘルパー細胞の活性を干渉または調節するという発見を少なくとも部分的に根拠としている。特に、本発明の化合物は、炎症過程、あるいはNLRP3 インフラマソームおよび/またはIL-1 β および/またはIL-17および/またはIL-18、および/またはIL-1 α 、および/またはIL-37、および/またはIL-33および/またはTh17細胞が一部役割を担う幅広い障害の治療において有用である。

[0 0 3 1]

ヒトCAPS患者およびCAPSのマウスモデルから得られるエビデンスによって、本発明者らはNLRP3阻害がIL-1生物製剤を超える優れた治療であり、すべてのNLRP3依存性過程の阻害が、IL-1シグナル化のような単一のNLRP3依存性過程の阻害よりも有効であると考えている。

[0 0 3 2]

CAPSを有する個体は、IL-1 β およびIL-18の両方の下方調節された分泌を示し、抗IL-1生物製剤によって治療されたCAPS患者は残存病変を有する。骨過成長および関節奇形のような徴候は、IL-1生物製剤によって防止されない。さらに、難聴のような中枢神経系を含む徴候は、中枢神経系に十分侵入しないと考えられるIL-1生物製剤を用いて制御することは困難である。CAPSのマウスモデルにおける試験は、IL-1シグナル化またはIL-18単独のどちらかにおける欠損は、特に老齢動物にお

いて、全身性炎症をブロックするのに不十分である。CAPSの重篤なモデルでは、カスパーゼ-1シグナル化の完全な欠如のみが疾患を完全に救済する。

[0033]

第一態様の化合物のようなスルホニルウレア含有化合物によるNLRP3の特異的阻害は、ASCスペック形成およびカスパーゼ-8およびカスパーゼ-1活性化を含む、NLRP3の下流にあるすべての過程をブロックし得る。結果として、NLRP3阻害は、IL-1 β 、IL-18、およびIL-37プロセッシングおよび分泌、ガスデルミンD切断、パイロトーシス、ならびにIL-1 α 、IL-33、およびHMGBの放出のようなすべてのカスパーゼ-1依存性過程をブロックする。さらに、ASCスペックのNLRP3依存性細胞外放出がブロックされ、カスパーゼ-8依存性プロIL-1 β およびプロIL-18切断、ならびにアポトーシス細胞死が防止される。このため、第一態様の化合物によるNLRP3の特異的阻害は、複数の下流炎症シグナルを防止し、従ってIL-1遮断単独よりも抗炎症療法として有効であることがわかる。

[0034]

抗IL-1生物製剤は、NLRP3依存性供給源、例えば他のインフラマソーム(例えば、NLRP4、NLRP1、NLRP6、AIM2)によって産生されるIL-1をブロックし、後者の経路によって産生されるIL-1は、病原体に対する宿主防御のために重要であり得る。例えば、IL-1/IL-1R拮抗剤を受けている患者は上気道感染の罹患率増加を示す。このため、本化合物によるNLRP3の特異的阻害は、抗IL-1生物製剤と比べて低い全身性免疫抑制をもたらし得る。

[0035]

NLRP3/カスパーゼ-1系によって産生されるIL-1 β およびIL-18は、CD4⁺Th17細胞および $\gamma\delta$ T細胞によるIL-17産生を推進させるのに重要な役割を担う。IL-1 β およびIL-18はIL-23と相乗作用して、メモリCD4⁺Th17細胞による、およびTCR結合の存在なしで $\gamma\delta$ T細胞によるIL-17産生を誘発する。IL-1誘発性IL-17もまた、乾癬、I型糖尿病、関節リウマチ、2型糖尿病、アテローム性硬化症、肥満、痛風、および近年では喘息に関与している。

[0036]

基本的に、これらの疾患それぞれは、細胞外に蓄積する代謝物の食作用の不具合によって引き起こされる組織マクロファージ、樹状細胞、または脳ミクログリアの活性化を含むことが認められている。NLRP3はこの食作用事象を感知し、IL-1放出を導き、不要な物質を取り除く炎症を引き起こす。この過程が慢性的または過剰活性化となる場合に疾患が生じ、多くの疾患にNLRP3が関与することが示される理由を説明する。NLRP3活性化を防ぐように作用する阻害剤は、そのため、IL-17誘発、ならびにIL-1誘発疾患における効用を有することができる。

[0037]

本特許明細書において、用語「含む(comprises)」、「含んでいる(comprising)」、「含む(includes)」、「含んでいる(including)」、または類似した用語は、非除外的な包含を意味し、構成要素のリストを含む方法または組成物はこれらの構成要素のみを含むものでなく、リスト化されていない他の構成要素も十分含み得る。

[0038]

他に定められていない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する従来技術の当業者によって一般的に理解されるもの同一の意味を有する。

[0039]

用語「医薬品として許容可能な塩」は、本明細書で使用されるとき、全身または局所投与のために毒物学的に安全である塩、例えば医薬品として許容可能な非毒性塩基または酸(無機または有機塩基および無機または有機酸を含む)から調製される塩を意味する。医薬品として許容可能な塩は、アルカリまたはアルカリ土類、アンモニウム、アルミニウム

、鉄、グルコサミン、塩化物、硫酸塩、スルホン酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸、酒石酸水素塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、リンゴ酸、マレイン酸、ナブシル酸、フマル酸、コハク酸、酢酸塩、安息香酸塩、テレフタレート、パモ酸塩、ピペラジン、ペクチン酸塩、およびS-メチルメチオニン塩などを含む群から選択され得る。

[0 0 4 0]

用語「アルキル」は、例えば1～約12個の炭素原子、好ましくは1～約9個の炭素原子、より好ましくは1～約6個の炭素原子、さらにより好ましくは1～約4個の炭素原子、なおさらにより好ましくは1～2個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキル置換基を意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソアミル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、ヘプチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどからなる群から選択され得る。記載される炭素数は、炭素骨格および炭素分枝化を意味するが、いずれかの置換基に属する炭素原子、例えば、主炭素原子から分枝化したアルコキシ置換基の炭素原子などは含まない。置換アルキルは、ハロ（例えば、Cl、F、Br、およびI）、ハロゲン化アルキル（例えば、CF₃、2-Br-エチル、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、またはCF₂CF₃）、ヒドロキシル、アミノ、カルボン酸、カルボキサミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、アジド、シアノ、チオ、スルホン酸、硫酸、リン酸、およびホスホン酸からなる群から選択される1つ以上の部分によって置換されたアルキル、ならびに「任意に置換された」の定義の下で説明されるものを含む。「アルキレン」基は、二価アルキル基と同様に定義される。

[0 0 4 1]

用語「アルケニル」は、2～12個の炭素原子、好ましくは2～9個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、不飽和直鎖または分枝炭化水素基を意味する。必要に応じて、アルケニル基は特定数の炭素原子を有し得、例えば、直鎖または分枝配列に2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルケニル基を含むC₂～C₆アルケニルである。記載される炭素の数は、炭素骨格および炭素分枝化に関するものであり、いずれかの置換基に属する炭素原子を含まない。アルケニル基の例は、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、s-およびt-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプター-1，3-ジエニル、ヘキサ-1，3-ジエニル、ノナー-1，3，5-トリエチルなどからなる群から選択され得る。置換アルケニルは、ハロ（例えば、Cl、F、Br、およびI）、ハロゲン化アルキル（例えば、CF₃、2-Br-エチル、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、またはCF₂CF₃）、ヒドロキシル、アミノ、カルボン酸、カルボキサミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、アジド、シアノ、チオ、スルホン酸、硫酸、リン酸、およびホスホン酸からなる群から選択される1つ以上の部分によって置換されたアルケニル、ならびに「任意に置換された」の定義の下で説明されるものを含む。「アルケニレン」基は、二価アルケニル基と同様に定義される。

[0 0 4 2]

用語「アルキニル」は、2～12個の炭素原子、好ましくは2～9個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、不飽和直鎖または分枝炭化水素基を意味する。必要に応じて、アルキニル基は特定数の炭素原子を有し得、例えば、直鎖または分枝配列に2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキニル基を含むC₂～C₆アルキニルである。記載される炭素の数は、炭素骨格および炭素分枝化に関するものであり、いずれかの置換基に属する炭素原子を含まない。アルキニル基の例は、エチニル、プロパルギル、ブト-1-インイル、ブト-2-インイルなどからなる群から選択され得る。置換アルキニルは、ハロ（例えば、Cl、F、Br、およびI）、ハロゲン化アルキル（例えば、CF₃、2-Br-エチル、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、またはCF₂CF₃）、ヒドロキシル、アミノ、カルボン

酸、カルボキサミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、アジド、シアノ、チオ、スルホン酸、硫酸、リン酸、およびホスホン酸からなる群から選択される1つ以上の部分によって置換されたアルキニル、ならびに「任意に置換された」の定義の下で説明されるものを含む。「アルキニレン」基は、二価アルキニル基と同様に定義される。

[0 0 4 3]

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子によって結合された直鎖または分枝鎖アルキル基（すなわち、 $-O-$ アルキル）を意味し、ここでアルキルは前述の通りである。特定の実施形態では、アルコキシは1～10個の炭素原子を含む酸素結合基（ $C_1 \sim_{10}$ アルコキシ）を意味する。さらなる実施形態では、アルコキシは、1～8個の炭素原子（ $C_1 \sim_8$ アルコキシ）、1～6個の炭素原子（ $C_1 \sim_6$ アルコキシ）、1～4個の炭素原子（ $C_1 \sim_4$ アルコキシ）、または1～3個の炭素原子（ $C_1 \sim_3$ アルコキシ）を含む酸素結合基を意味する。

[0 0 4 4]

用語「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」は、飽和および不飽和単環式、二環式、または三環式炭素基を意味する。必要に応じて、シクロアルキルまたはシクロアルケニル基は、特定の炭素原子数を有し得、例えば $C_3 \sim C_6$ 。シクロアルキルまたはシクロアルケニルは、3、4、5、または6個の炭素原子を有する炭素環基をその範囲内に含む。シクロアルキルおよびシクロアルケニル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどからなる群から選択され得る。置換シクロアルキルまたはシクロアルケニルは、ハロ（例えば、 Cl 、 F 、 Br 、および I ）、ハロゲン化アルキル（例えば、 CF_3 、 $2-Br$ -エチル、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、または CF_2CF_3 ）、ヒドロキシル、アミノ、カルボン酸、カルボキサミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、アジド、シアノ、チオ、スルホン酸、硫酸、リン酸、およびホスホン酸からなる群から選択される1つ以上の部分を有する置換基、ならびに「任意に置換された」の定義の下で説明されるものを含む。

[0 0 4 5]

本明細書で使用される用語「アルキルチオ」は、1つのアルキル置換基を有するチオ基（すなわち、 $-S-$ アルキル）を意味し、ここでアルキルは前述のように定められる。

[0 0 4 6]

本明細書で使用される用語「アミノ」は、構造 $NR^{2,3}$ によって示される部分を意味し、一級アミン、ならびにアルキルによって置換された二級および三級アミン（すなわち、アルキルアミノ）を含む。このため $R^{2,3}$ は、例えば、2個の水素原子、2つのアルキル部分、または1個の水素原子と1つのアルキル部分を表し得る。

[0 0 4 7]

用語「アリール」は、各環において8員までの単環、二環、三環、または他の多環炭素環を意味し、ここで少なくとも1つの環はヒュッケルの $4n+2$ 則によって定められる芳香族である。本用語は、前述のように、少なくとも1つの環がアリールである限り、飽和炭素環あるいはヘテロアリールまたは複素環基を含む多環系を含む。「アリーレン」基は、二価アリール基と同様に定義される。

[0 0 4 8]

本明細書で使用される用語「アラルキル」および「アリールアルキル」は、前述で定められるアルキレン基を介して分子と結合される前述で定められるアリール基を意味する。

[0 0 4 9]

本発明の目的のため、基の組み合わせが1つの部分と称され、例えば、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、またはアルキニルアリールが挙げられ、最後に記載される基はその部分を分子の残りの部分と結合させる原子を含む。アリールアルキル基の典型的な例はベンジルである。

[0 0 5 0]

用語「ヘテロアリール」は、1個以上（特に1～4）の非炭素環原子（特にN、O、またはS）またはこれらの組み合わせを含むアリール基を意味する。ヘテロアリール基は、1個以上の炭素または窒素原子で任意に置換され得る。ヘテロアリール環はまた、1つ以上の環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環と融合され得る。ヘテロアリールは、限定されないが、1個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール（例えば、チオフェン、ピロール、フラン）；1、2位または1、3位に2個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール（例えば、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、プリン）；3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール（例えば、トリアゾール、チアジアゾール）；4個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール（例えば、テトラゾール）；1個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリール（例えば、ピリジン、キノリン、イソキノリン、フェナントリン、5、6-シクロヘプテノピリジン）；2個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリール（例えば、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、ピラジン、ピリミジン、キナゾリン）；3個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリール（例えば、1、3、5-トリアジン）；および4個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリールを含む。「置換ヘテロアリール」は、1つ以上の基を置換基として有し、「任意に置換された」によって定められる置換基を含むヘテロアリールを意味する。「ヘテロアリール」基は、二価ヘテロアリーレン基と同様に定義される。

[0051]

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」は、環に3～8個の原子、好ましくは環に5～8個の原子を有する非芳香族環を意味し、これらの原子の1～4個はヘテロ原子（特に、N、O、またはS）である。複素環はまた、1つ以上の環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環と融合され得る。複素環は、部分的またはすべてが飽和された複素環基を含む。複素環式は、炭素原子のいずれかの数またはラジカルヘテロ原子によって別の部分と結合され得、飽和および不飽和の両方であり得る。複素環基の非限定的な例には、 $C_4 \sim C_6$ セレノシクリル、ピロリジニル、ピロリニル、ピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピラゾリニル、ジチオリル、オキサチオリル、ジオキサニル、ジオキシニル、オキサジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキセピニル、およびチアピニル、イミダゾリニル、チオモルホリニルなどを含む。

[0052]

本明細書で使用される「アシル」は、 $C(O)R^{1-9}$ を意味し、ここで R^{1-9} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。

[0053]

本明細書で使用される用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨード基を意味する。同様に、本明細書で使用される用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。

[0054]

置換基に関して「任意に置換された」は、1つ以上の部分によって任意に置換された置換基を意味し、例えば、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル（例えば、任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル）；任意に置換された $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル（例えば、任意に置換されたシクロプロピル）；任意に置換されたヒドロキシアルキル；任意に置換された $C_{1 \sim 10}$ アルコキシ（例えば、任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ）；任意に置換された $C_{2 \sim 10}$ アルケニル；任意に置換された $C_{2 \sim 10}$ アルキニル；任意に置換された $C_{6 \sim 12}$ アリール；アリールオキシ；任意に置換されたヘテロアリール；任意に置換されたヘテロシクリル；ハロ（例えば、Cl、F、Br、およびI）；ヒドロキシル；ハロゲン化アルキル（例えば、 CF_3 、2-Br-エチル、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、および CF_2CF_3 ）；アミノ（例えば、 NH_2 、 $NR^{2-4}H$ 、および $NR^{2-4}R^{2-5}$ ）；アルキルアミノ；アリールアミノ；アシル；アミド；CN； NO_2 ； N_3 ； CH_2OH ； $CONH_2$ ； $CONR^{2-4}R^{2-5}$ ； CO_2R^{2-4} ； CH_2OR^{2-4} ； $NHCO_2R^{2-4}$ ； $NHCO_2R^{2-4}$ ； $C_{1 \sim 10}$

3 アルキルチオ；硫酸；スルホン酸；メタンスルホニルを含むアルキルまたはアリールアルキルスルホニルのようなスルホン酸エステル；ホスホン酸；リン酸；ホスホン酸；モノー、ジー、またはトリリン酸エステル；トリチルまたはモノメトキシトリチル； $R^{2,4}SO$ ； $R^{2,4}SO_2$ ； CF_3S ； CF_3SO_2 ；ジメチル- α -ブチルシリルまたはジフェニルメチルシリルのようなトリアルキルシリルからなる群から選択されるものが挙げられ、ここで $R^{2,4}$ および $R^{2,5}$ はそれぞれ独立してH、または任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ アルキルから選択される。任意の置換基はまた、親部分と融合された、環状炭化水素（例：シクロアルキル、シクロアルケニル）、複素環、アリール、およびヘテロアリール環のような環状構造を含む。

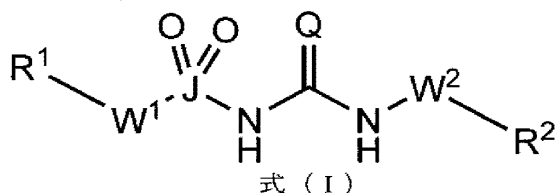
[0055]

構造内の原子の数の範囲が示されている場合（例えば、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_{10}$ 、 $C_1\sim C_9$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、または $C_2\sim C_{20}$ 、 $C_2\sim C_{12}$ 、 $C_2\sim C_{10}$ 、 $C_2\sim C_9$ 、 $C_2\sim C_8$ 、 $C_2\sim C_6$ 、 $C_2\sim C_4$ アルキル、アルケニルなど）、示された範囲内にある炭素原子の任意の下位範囲または個別数も使用することができる。従って、例えば、本明細書で言及される任意の化学基（例えば、アルキルなど）に関して使用される、1～12個の炭素原子（例えば、 $C_1\sim C_{12}$ ）、1～9個の炭素原子（例えば、 $C_1\sim C_9$ ）、1～6個の炭素原子（例えば、 $C_1\sim C_6$ ）、1～4個の炭素原子（例えば、 $C_1\sim C_4$ ）、1～3個の炭素原子（例えば、 $C_1\sim C_3$ ）、または2～8個の炭素原子（例えば、 $C_2\sim C_8$ ）の記述は、必要に応じて、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、および／または12個の炭素原子、ならびにこれらの任意の下位範囲（例えば、必要に応じて、1～2個の炭素原子、1～3個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～5個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～7個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～9個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～11個の炭素原子、1～12個の炭素原子、2～3個の炭素原子、2～4個の炭素原子、2～5個の炭素原子、2～6個の炭素原子、2～7個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～9個の炭素原子、2～10個の炭素原子、2～11個の炭素原子、2～12個の炭素原子、3～4個の炭素原子、3～5個の炭素原子、3～6個の炭素原子、3～7個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～9個の炭素原子、3～10個の炭素原子、3～11個の炭素原子、3～12個の炭素原子、4～5個の炭素原子、4～6個の炭素原子、4～7個の炭素原子、4～8個の炭素原子、4～9個の炭素原子、4～10個の炭素原子、4～11個の炭素原子、および／または4～12個の炭素原子など）を包含し、具体的に説明する。

[0056]

本発明の第一態様により、式(I)：

[化2]



の化合物、あるいはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが提供され、

ここで、QはO、S、およびSeから選択され、

JはSまたはSeであり、

W^1 および W^2 は、存在するとき、独立してNおよびCから選択され、

R^1 および R^2 は独立して、水素、 $C_{1\sim12}$ アルキル、 $C_{2\sim12}$ アルケニル、 $C_{2\sim12}$ アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミド、アルキルチオ、アシル、アリールアルキル、およびアシルアミドからなる群から選択され、これらのすべては任意に置換され得、

ここで W^1 および W^2 の少なくとも1つは存在して窒素原子であり、 R^1 または R^2 が環状であるとき、各 W^1 または W^2 は環構造の一部を形成し得る。

[0057]

式(1)の構造が、 W^1 または W^2 のどちらかが窒素である化合物、ならびに W^1 および W^2 がともに窒素である化合物を網羅することは従来技術の当業者に明らかであろう。従って、 W^1 および/または W^2 が窒素であるとき、窒素は R^1 または R^2 と結合する鎖の一部であり得、あるいは環構造の一部を形成する原子であり得る。

[0058]

好ましい実施形態では、 $R^1 W^1 -$ は $(R^1)_2 N -$ または $(R^1) H N -$ または $(R^1) -$ であり、 $-W^2 R^2$ は $-N(R^2)_2$ または $-NH(R^2)$ または $-(R^2)$ であり、 $R^1 W^1 -$ の窒素原子および/または $-W^2 R^2$ の窒素原子が分子の残りの部分と連結(すなわち、結合)される。

10

[0059]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1 -$ の sp^3 混成窒素原子は J と結合される。

[0060]

別の実施形態では、 $-R^2 W^2$ の sp^3 混成窒素原子は、式(1)の分子の残りの部分と結合される。

[0061]

好ましい実施形態では、Q は O であり、J は S である。

[0062]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである。

20

[0063]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

[0064]

さらなる実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

[0065]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_{10}$ アルケニルである。

30

[0066]

あらなる実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_8$ アルケニルである。

[0067]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_6$ アルケニルである。

[0068]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_{10}$ アルキニルである。

40

[0069]

さらなる実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_8$ アルキニルである。

[0070]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_1 \sim C_6$ アルキニルである。

[0071]

一つの実施形態では、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基の1つ以上の水素は重水素化される。

[0072]

50

特定の実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、それぞれが任意に置換され得る $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたはシクロアルケニルである。

[0 0 7 3]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、それぞれが任意に置換され得る $C_4 \sim C_7$ シクロアルキルまたはシクロアルケニルである。

[0 0 7 4]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、 C_5 または C_6 シクロアルキルまたはシクロアルケニルから選択され、それぞれが任意に置換され得る。

[0 0 7 5]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_6 \sim C_8$ アリールである。

10

[0 0 7 6]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_6 \sim C_7$ アリールである。

[0 0 7 7]

一つの実施形態では、 W^2 および R^2 はインダセン基を形成し得、置換、例えばハロゲン化および水素化されたこれらの変形を含む。

[0 0 7 8]

一つの実施形態では、 W^2 および R^2 はヘキサヒドロインダセン基、好ましくはヘキサヒドロ-s-インダセン基を形成し得る。

20

[0 0 7 9]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_5 \sim C_8$ ヘテロアリールである。

[0 0 8 0]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_5 \sim C_7$ ヘテロアリールである。

[0 0 8 1]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して C_5 または C_6 ヘテロアリールから選択され、それぞれが任意に置換され得る。

[0 0 8 2]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリルである。

30

[0 0 8 3]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して、任意に置換され得る $C_4 \sim C_7$ ヘテロシクリルである。

[0 0 8 4]

一つの実施形態では、 R^1 および R^2 は独立して C_5 または C_6 ヘテロシクリルから選択され、それぞれが任意に置換され得る。

[0 0 8 5]

W^1 および W^2 は独立して R^1 による置換度に応じて $-N-$ または $-NH-$ を表し得ると理解される。すなわち、 R^1 が例えば C_3 アルキルであるとき、 W^1 は C_3 アルキルによって一または二置換され得る。このため、すべての定義において、 R^1 または R^2 が、例えばアルキル、アルケニルなどとして説明される場合、これはまたジアルキル、ジアルケニルなどとして読み取られ得る。

40

[0 0 8 6]

一つの実施形態では、 W^1 / R^1 または W^2 / R^2 はセレノ環を形成し得る。

[0 0 8 7]

一つの実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位で置換され、ここで $-W^2 R^2$ は任意にさらに置換され得る。例えば、 $-W^2 R^2$ は 2- および 6- 位で置換されたフェニル基で

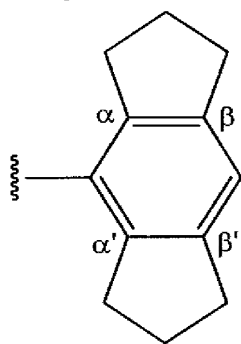
50

あり得る。 α および α' 位の一般的な置換基には、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基が含まれる。より一般的には、 α および α' 位の置換基は独立して、 $C_3 \sim C_6$ 分枝または $C_3 \sim C_6$ 環状アルキル基のようなアルキルまたはシクロアルキル基から選択され、例えば、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、またはt-ブチル基が挙げられる。 α および α' 位の他の一般的な置換基には、 α 、 β 、および/または α' 、 β' 位にわたって親アリールまたはヘテロアリールと融合される環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環が含まれる。このような融合アリールおよび融合ヘテロアリール基は、後述でさらに詳細が説明される。

【0088】

本明細書で使用されるとき、命名 α 、 β 、 α' 、 β' は、アリールまたはヘテロアリール基の原子の位置を、この分子の残りの部分との $-W^2 R^2$ の結合点に対して意味する。例えば、 $-W^2 R^2$ が1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル部である場合、 α 、 β 、 α' 、および β' 位は次の通りである。

【化3】



【0089】

一つの実施形態では、 $-W^2 R^2$ は融合アリールまたは融合ヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は1つ以上の環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環と融合され、ここ $-W^2 R^2$ は任意に置換され得る。

【0090】

別の実施形態では、 $-W^2 R^2$ は融合アリールまたは融合ヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は2つ以上の環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環と融合され、ここで $-W^2 R^2$ は任意に置換され得る。一般的に、2つ以上の環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環は、アリールまたはヘテロアリール基とそれぞれオルト融合され、すなわち、各融合した環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環はアリールまたはヘテロアリール基と共通の2つの原子および1つの結合のみを有する。

【0091】

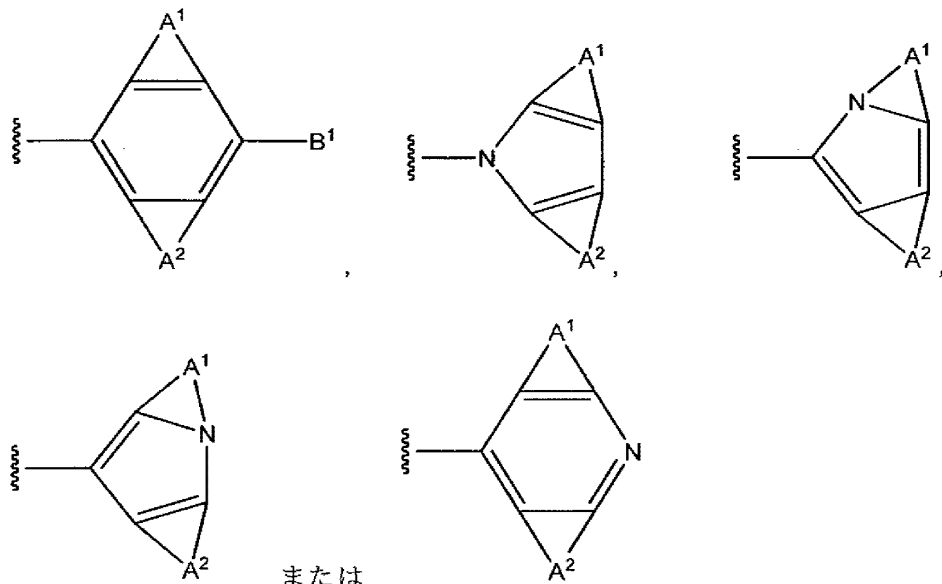
さらに別の実施形態では、 $-W^2 R^2$ は融合アリールまたは融合ヘテロアリール基であり、ここで第一環状炭化水素、複素環、アリールまたはヘテロアリール環は α 、 β 位にわたってアリールまたはヘテロアリール基と融合され、第二環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環は α' 、 β' 位にわたってアリールまたはヘテロアリール基と融合され、ここで $-W^2 R^2$ は任意に置換され得る。

【0092】

一般的に、 $-W^2 R^2$ が融合アリールまたは融合ヘテロアリール基であるいずれかの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $(R^1)_2 N$ または $R^1 N H$ であり、JはSであり、QはOであり、ここで R^1 は前述で定められた通りである。

【0093】

一つの実施形態では、 $-W^2 R^2$ は
 [化 4]



10

20

から選択される式を有し、ここで A^1 および A^2 はそれぞれ独立して任意に置換されたアルキレンまたはアルケニレン基から選択され、その炭素骨格に1つ以上のヘテロ原子であるN、O、またはSを任意に含み得、 B^1 は水素またはいずれかの任意の置換基である。 B^1 、および A^1 または A^2 に結合されるいずれかの任意の置換基は、これらがさらにそれ自体が置換され得るさらに融合した環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリールを形成して結合される原子と結合し得る。同様に、 A^1 と結合されるいずれかの任意の置換基、および A^2 と結合されるいずれかの任意の置換基は、これらがさらにそれ自体が任意に置換され得るさらに融合した環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリールを形成して結合される原子と結合し得る。

30

[0 0 9 4]

一般的に、 B^1 は水素またはハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ基である。

[0 0 9 5]

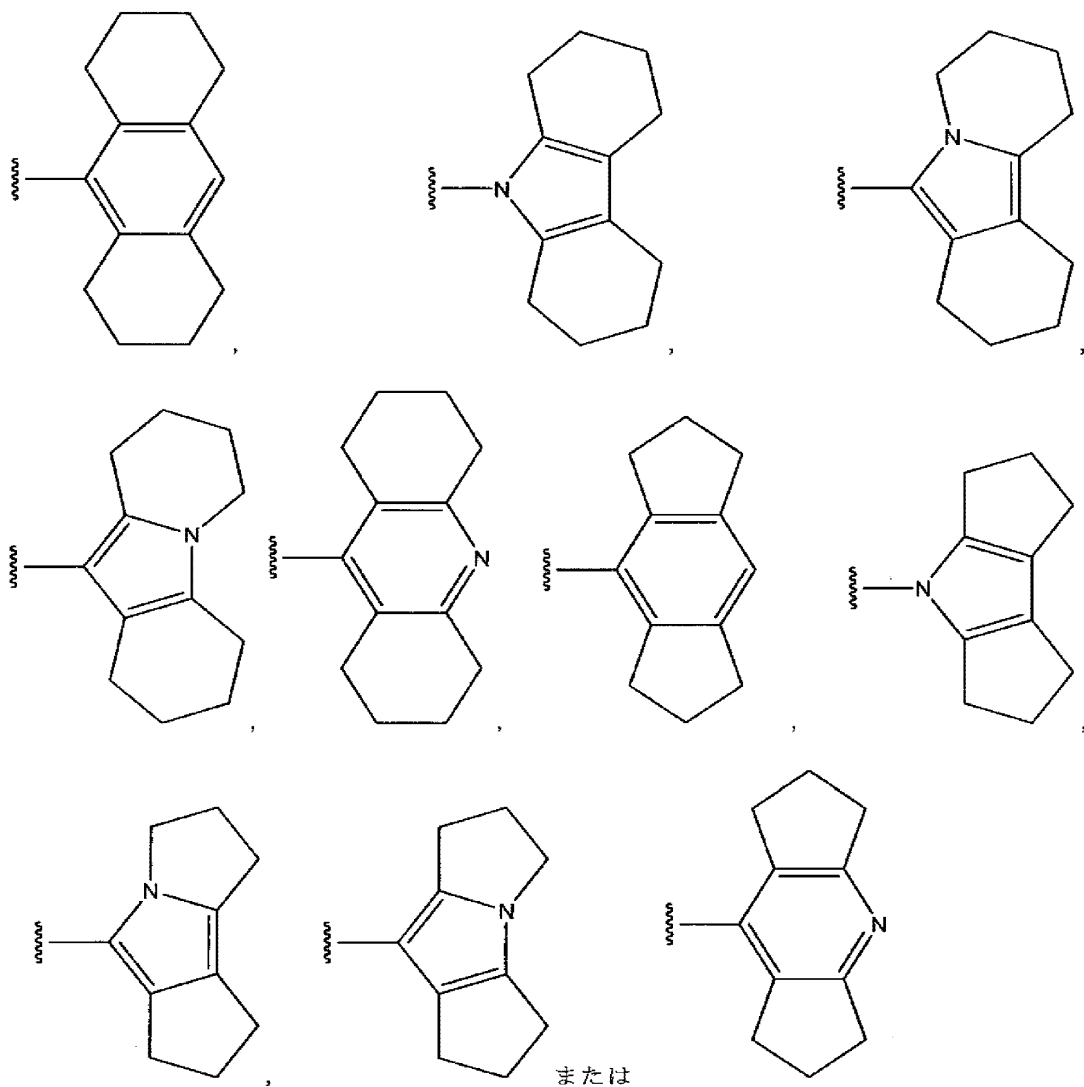
一般的に、 A^1 または A^2 を含むいずれかの環は5員または6員環である。

[0 0 9 6]

さらなる実施形態では、 $-W^2 R^2$ は、

40

【化5】



10

20

30

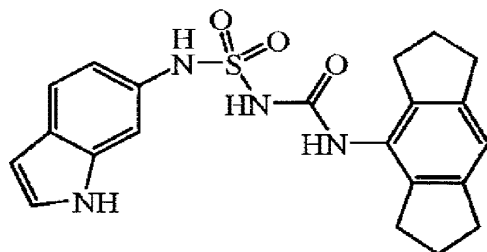
から選択される式を有する。

【0097】

—W²R²が融合アリールまたは融合ヘテロアリール基である化合物の例には、後述の例1～43の化合物および下記の化合物が含まれる。

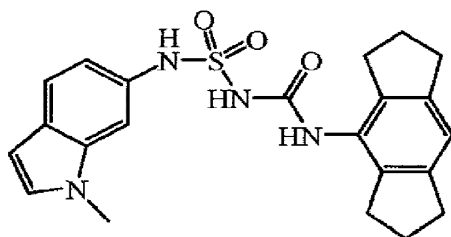
40

【化6】



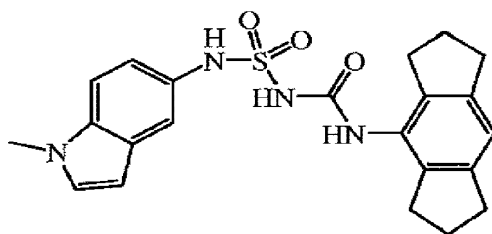
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(1H-インドール-6-アミン) スルホンアミド

10



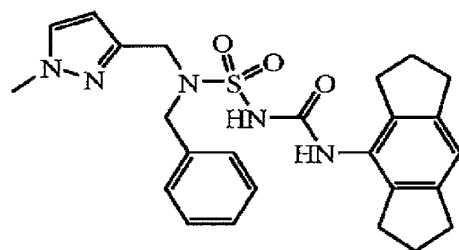
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(1-メチル-1H-インドール-6-アミン) スルホンアミド

20



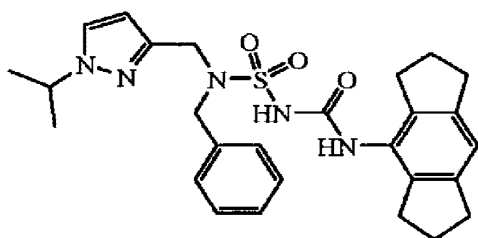
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(1-メチル-1H-インドール-5-アミン) スルホンアミド

30



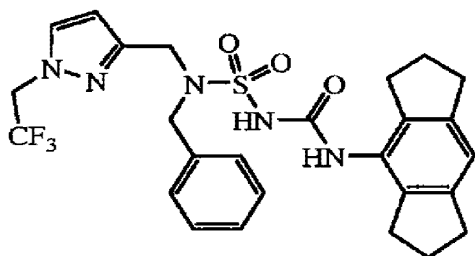
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(N-ベンジル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンアミン) スルホ
ンアミド

40



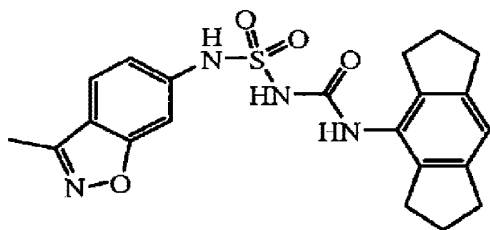
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(N-ベンジル-1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン)
スルホンアミド

10



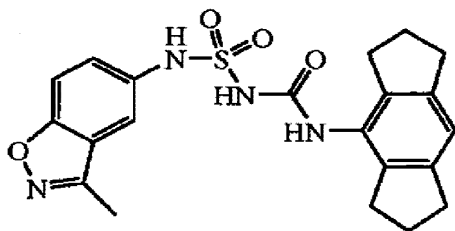
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(N-ベンジル-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン)スルホンアミド

20



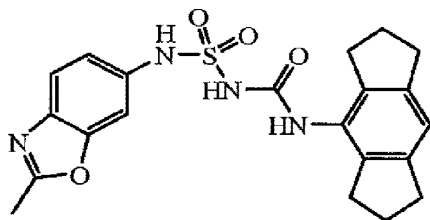
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

30



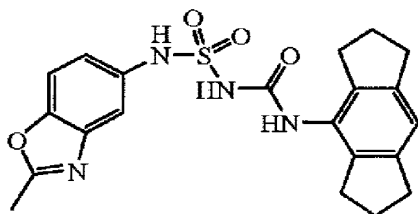
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-アミン)スルホンアミド

40



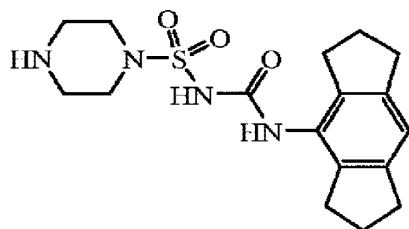
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-アミン) スルホンアミド

10



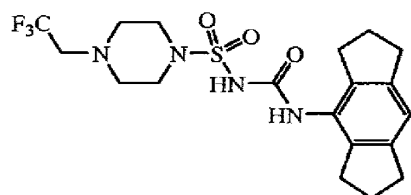
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-アミン) スルホンアミド

20



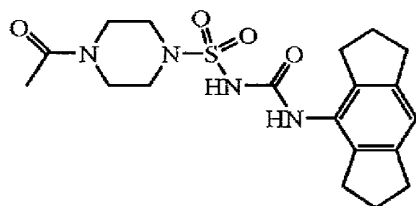
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
ピペラジン-1-スルホンアミド

30



N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) -4-(2,
2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-1-スルホンアミド

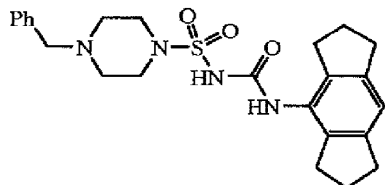
40



4-アセチル-N-（1，2，3，5，6，7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル）カルバモイル）ピペラジン-1-スルホンアミド

,

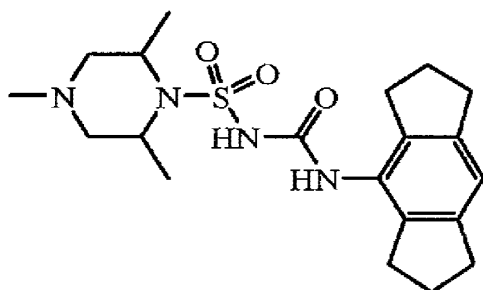
10



4-ベンジル-N-（1，2，3，5，6，7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル）カルバモイル）ピペラジン-1-スルホンアミド

,

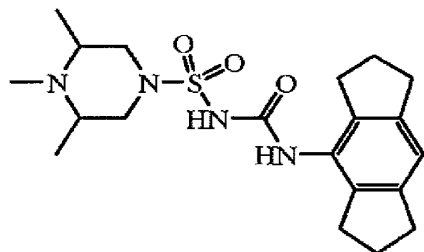
20



N-（1，2，3，5，6，7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル）カルバモイル）-2，4，6-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

,

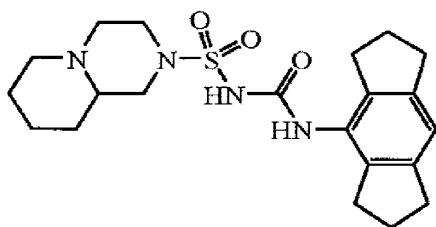
30



N-（1，2，3，5，6，7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル）カルバモイル）-3，4，5-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

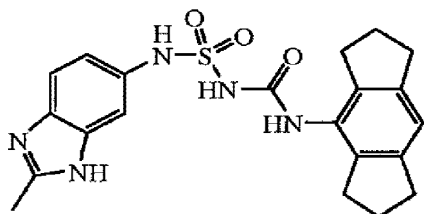
,

40



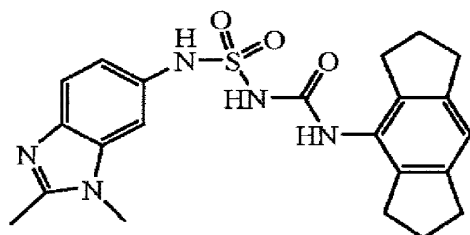
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2- α]ピラジシ-2-スルホンアミド

10



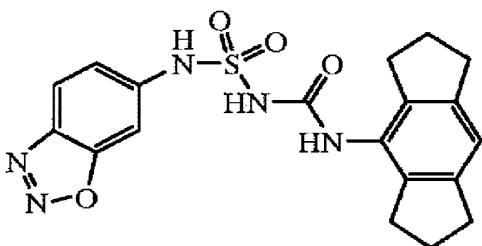
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン) スルホンアミド

20



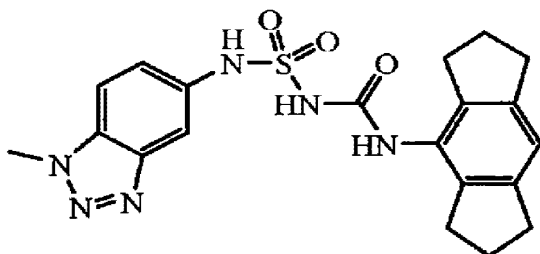
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン) スルホンアミド

30



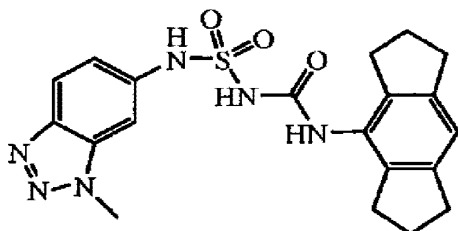
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(ベンゾ[d][1, 2, 3]オキサジアゾール-6-アミン) スルホンアミド

40



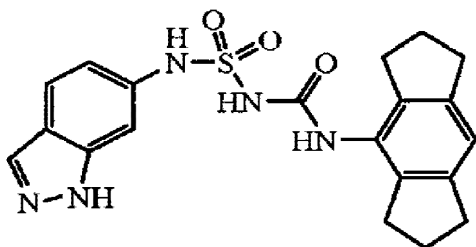
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-アミン)スルホンアミ
ド

10



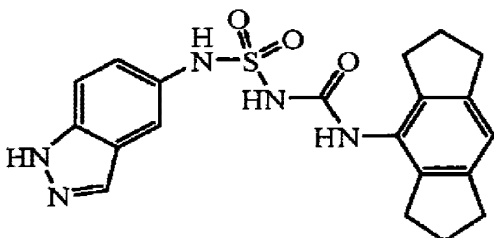
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-アミン)スルホンアミ
ド

20



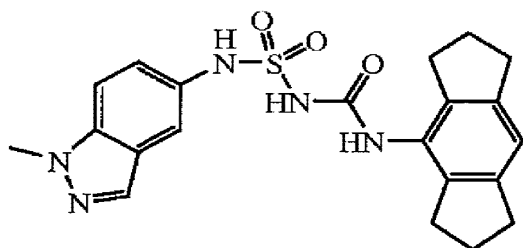
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

30



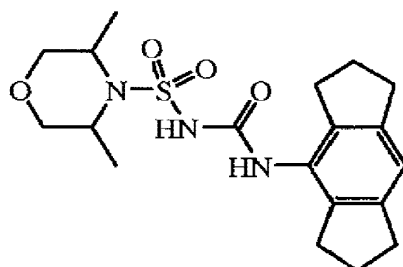
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

40



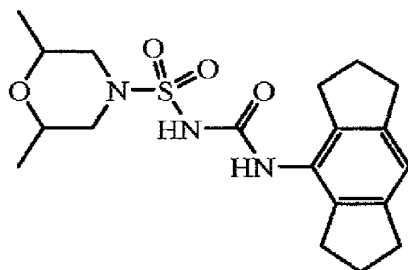
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

10



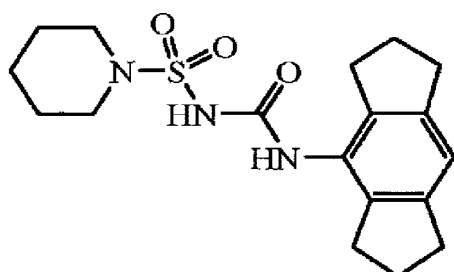
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
-3, 5-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

20



N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
-2, 6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

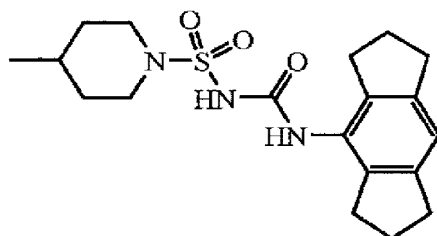
30



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

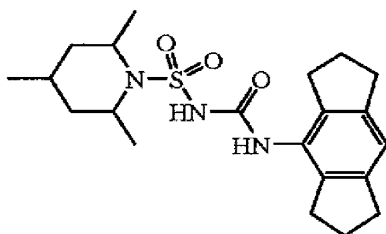
40

ピペリジン-1-スルホンアミド



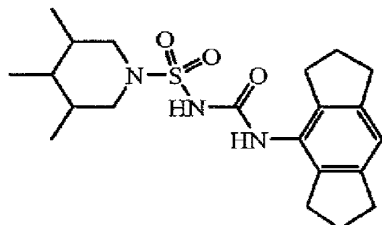
10

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



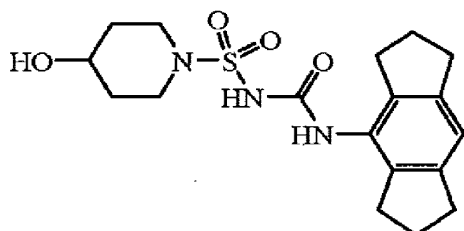
20

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2,4,6-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド



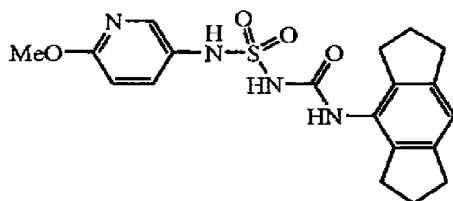
30

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド



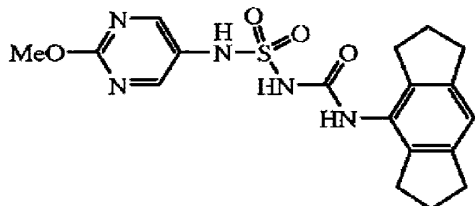
40

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホンアミド



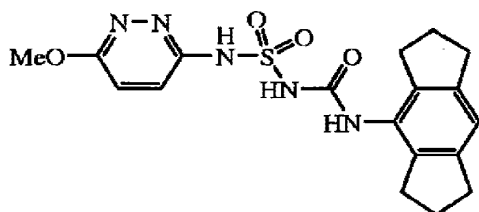
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(6-メトキシピリジン-3-アミノ) スルホンアミド

10



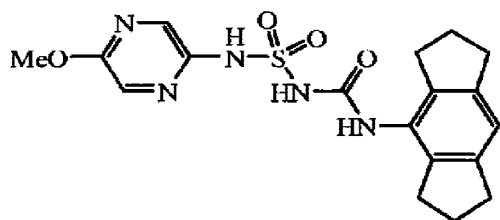
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(2-メトキシピリジン-5-アミノ) スルホンアミド

20



N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(6-メトキシピリダジン-3-アミノ) スルホンアミド

30



N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(5-メトキシピラジン-2-アミノ) スルホンアミド

40

[0 0 9 8]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ はヘテロアリール基を含み、ここで $R^1 W^1$ は任意に置換され得る。一般的に、 $R^1 W^1$ がヘテロアリール基を含むいずれかの実施形態では、 $R^1 W^1$ の窒素原子は J と結合される。一般的に、 $R^1 W^1$ がヘテロアリール基を含み、 $R^1 W^1$ の窒素原子が J と結合されるいずれかの実施形態では、J は S であり、Q は O であり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的に、 $R^1 W^1$ がヘテロアリール基を含むいずれかの実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。より一般的には、 $R^1 W^1$ がヘテ

50

ロアリール基を含むいずれかの実施形態では、 $R^1 W^1$ の窒素原子はJと結合され、 $W^2 R^2$ はアリール基であり、ここでアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。

[0099]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $R^1 NH$ —または $(R^1)_2 N$ —であり、ここで少なくとも1つの R^1 はヘテロアリール基を含む、またはこれらが結合される窒素原子とともに有する2つの R^1 がヘテロアリール基またはヘテロアリール基によって置換される環状基を形成し、ここで $R^1 W^1$ は任意に置換され得る。

[0100]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $Het-L-NH$ —または $Het-L-NR^1$ —であり、ここで Het は任意に置換されたヘテロアリールであり、 $-L-$ は結合または任意に置換されたアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、またはアリーレン基であり、その炭素骨格に1つ以上のヘテロ原子であるN、O、またはSを任意に含み得、 R^1 は前述で定められる通りである。一般的に、 $-L-$ は結合または $C_1 \sim C_2$ アルキレン基である。

[0101]

一つの実施形態では、 Het は任意に置換された単環または二環ヘテロアリール基である。一般的に、このような基は非置換、あるいは1つ以上のハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、ヘテロアリール、またはハロゲン化アルキル基によって置換される。

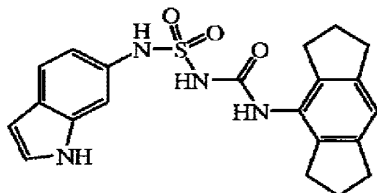
[0102]

さらなる実施形態では、 Het は任意に置換されたフラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、またはプテリジニル基から選択される。一般的に、このような基は非置換、あるいは1つ以上のハロ、アルキル、アルコキシ、アシル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはハロゲン化アルキル基によって置換される。

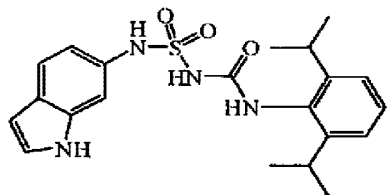
[0103]

$R^1 W^1$ がヘテロアリール基を含む化合物の例には、後述の例4、8、13、14、15、17～23、27、29、30、35、39、42、および43、ならびに下記の化合物が含まれる。

[化7]

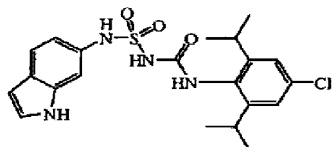


N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル
(1H-インドール-6-アミン)スルホンアミド

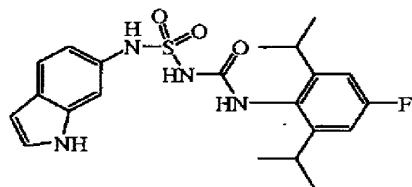


N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インドール-6-アミン) スルホンアミド

10

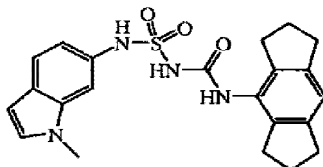


N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インドール-6-アミン) スルホンアミド



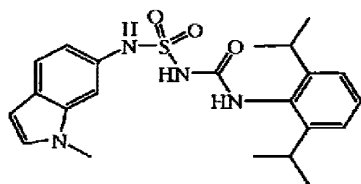
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インドール-6-アミン) スルホンアミド

20



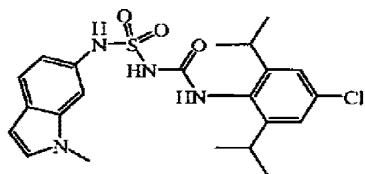
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (1-メチル-1H-インドール-6-アミン) スルホンアミド

30



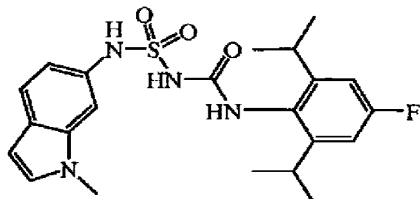
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-インドール-6-アミン) スルホンアミド

40



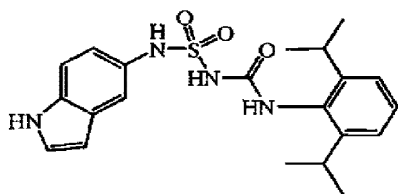
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-6-アミン)スルホンアミド

10



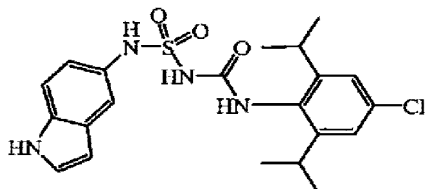
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-6-アミン)スルホンアミド

20



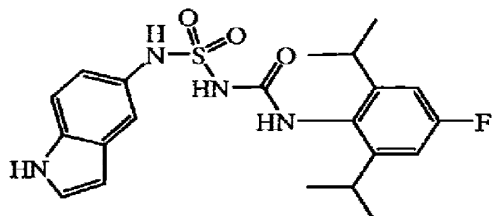
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

30

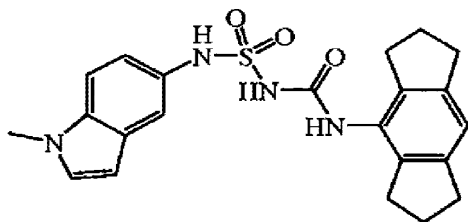


N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

40

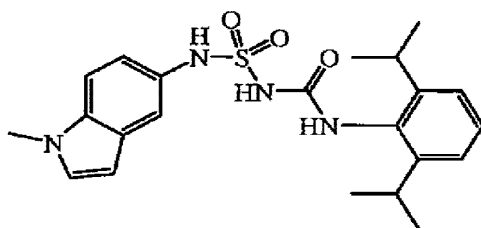


N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド



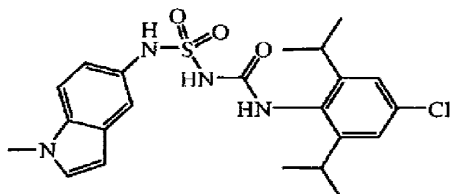
10

N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド



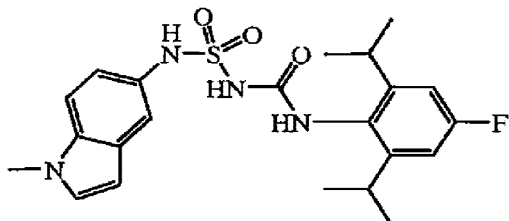
20

N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド



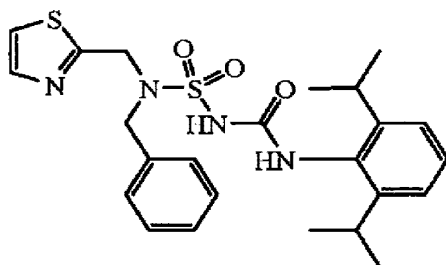
30

N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド



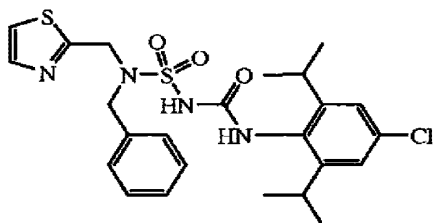
40

N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド



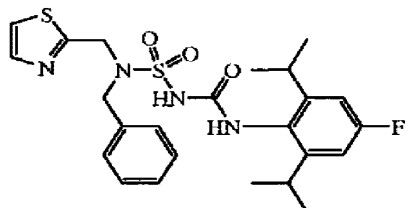
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(チアゾール-2-イル) メタンアミン) スルホンアミド

10



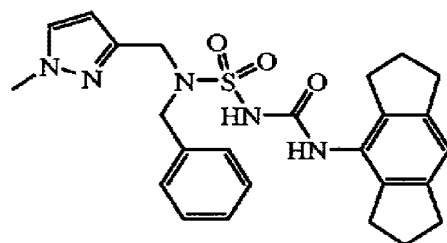
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(チアゾール-2-イル) メタンアミン) スルホンアミド

20



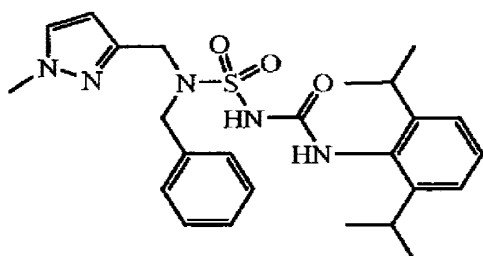
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(チアゾール-2-イル) メタンアミン) スルホンアミド

30



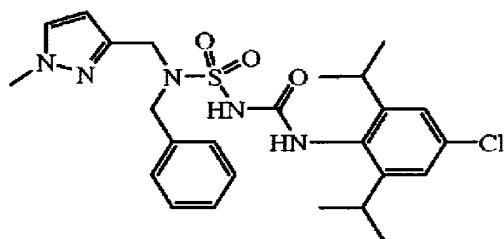
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンアミン) スルホンアミド

40



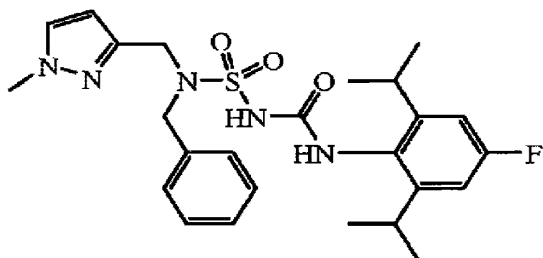
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -メタンアミン) スルホンアミド

10



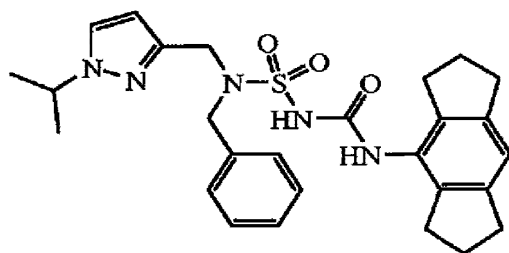
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -メタンアミン) スルホンアミド

20



N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -メタンアミン) スルホンアミド

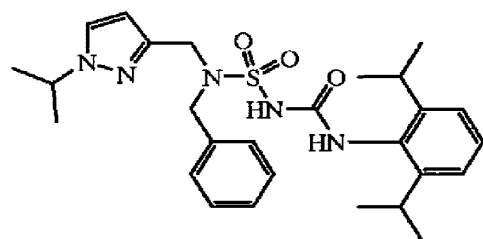
30



N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンアミン)

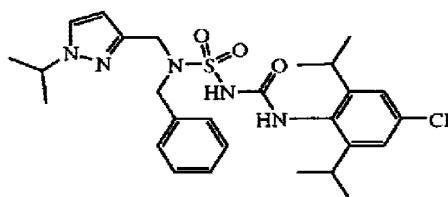
40

スルホンアミド



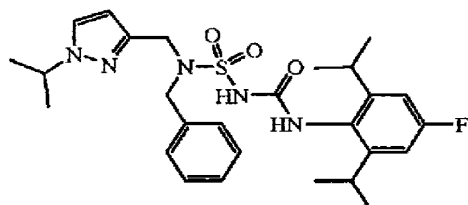
10

N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(N-ベンジル-1-(1-イソ
プロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-メタンアミン)スルホンアミド



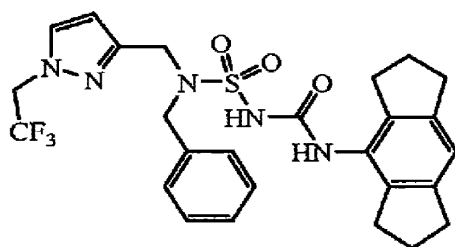
20

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(N-ベンジル-1-
-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-メタンアミン)スルホンアミド



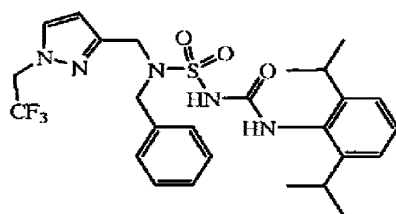
30

N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(N-ベンジル-1-
-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-メタンアミン)スルホンアミド



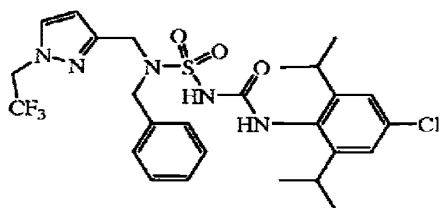
40

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(N-ベンジル-1-(1-(2,2,2,トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-
イル)メタンアミン)スルホンアミド



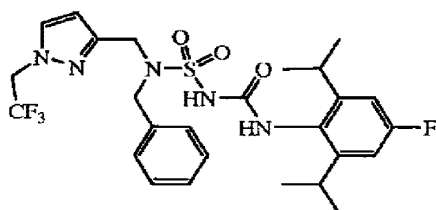
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(N-ベンジル-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-メタンアミン)スルホンアミド

10



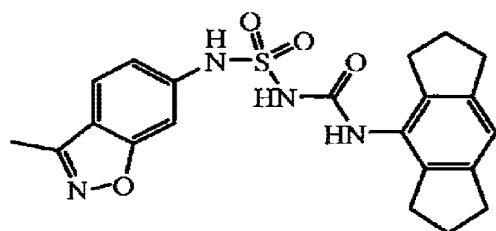
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(N-ベンジル-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-メタンアミン)スルホンアミド

20



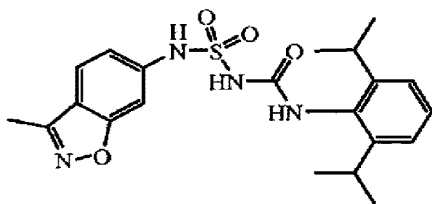
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(N-ベンジル-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-メタンアミン)スルホンアミド

30



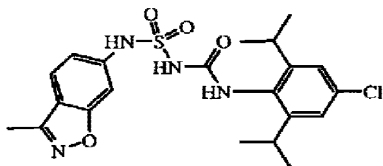
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

40

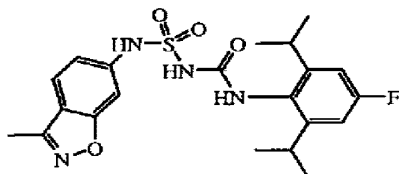


N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

10

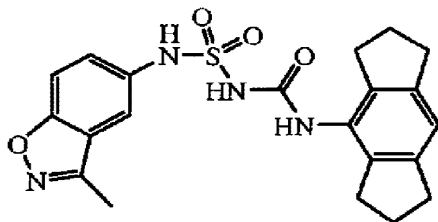


N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-アミン)スルホンアミド



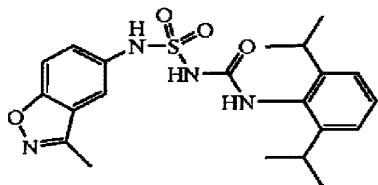
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

20



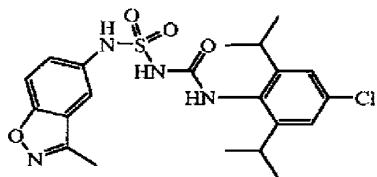
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-アミン)スルホンアミド

30



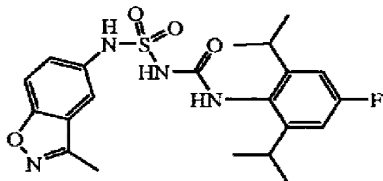
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-アミン)スルホンアミド

40

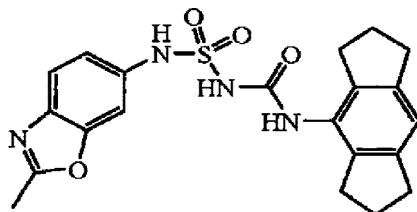


N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (3-メチルベンゾ [d] イソキサゾール-5-アミン) スルホンアミド

10

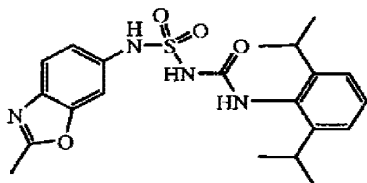


N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (3-メチルベンゾ [d] イソキサゾール-5-アミン) スルホンアミド



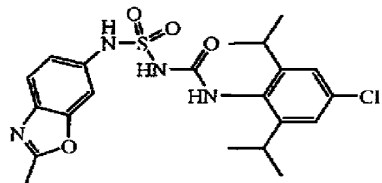
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-6-アミン) スルホンアミド

20



N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (2-メチルベンゾ [d] オキサゾール6-アミン) スルホンアミド

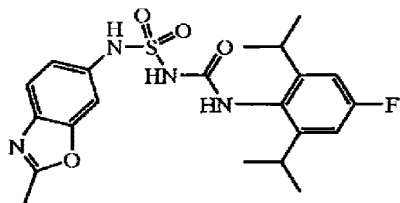
30



N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (2-メチルベンゾ

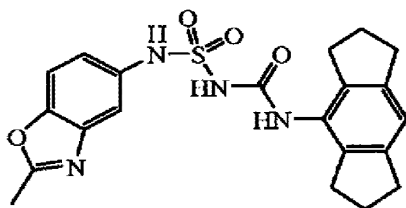
40

[d] オキサゾール6-アミン) スルホンアミド



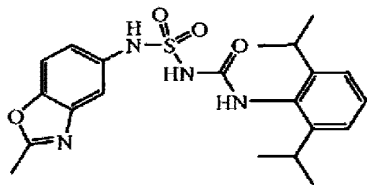
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール6-アミン)スルホンアミド

10



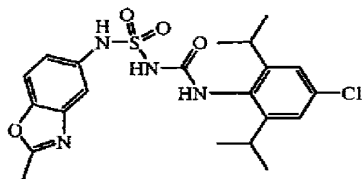
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-アミン)スルホンアミド

20



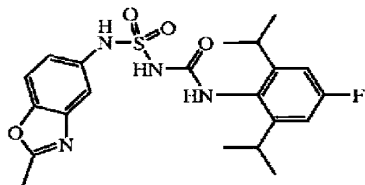
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール5-アミン)スルホンアミド

30



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール5-アミン)スルホンアミド

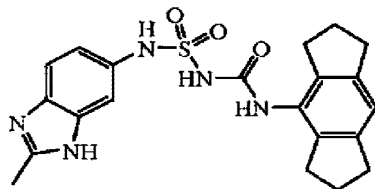
40



N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール5-アミン)スルホンアミド

,

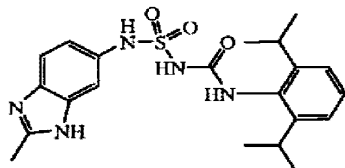
10



N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

,

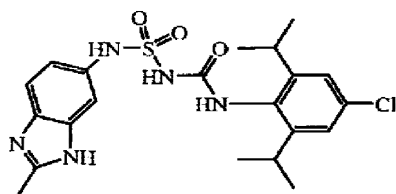
20



N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

,

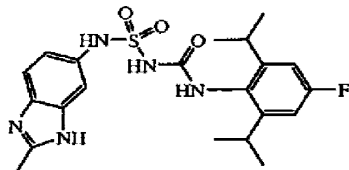
30



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

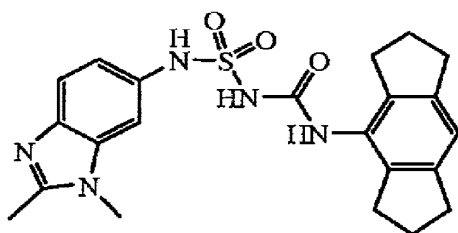
,

40



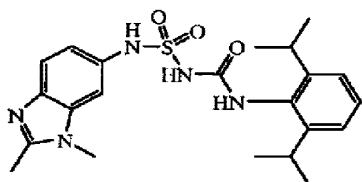
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

,



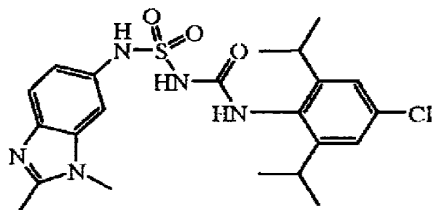
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン) スルホンアミド

10



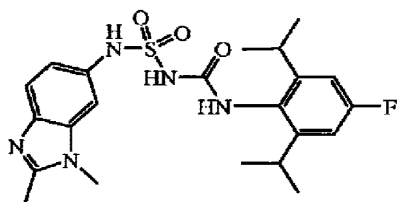
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン) スルホンアミド

20



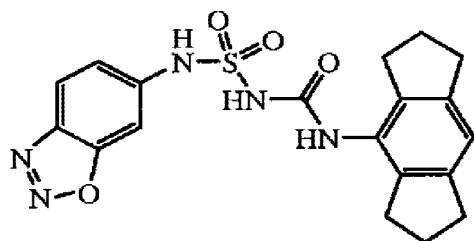
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン) スルホンアミド

30



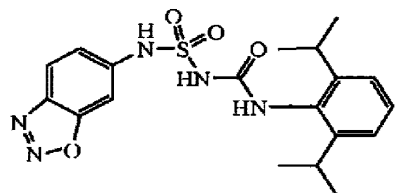
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン) スルホンアミド

40



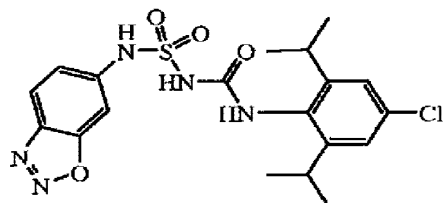
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-8-インダセン-4-イル) カルバモイル) (ベンゾ [d] [1, 2, 3] オキサジアゾール-6-アミン) スルホンアミド

10



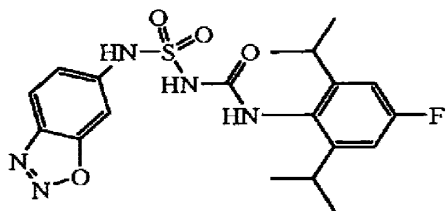
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (ベンゾ [d] [1, 2, 3] オキサジアゾール-6-アミン) スルホンアミド

20



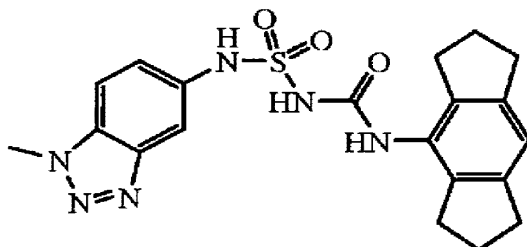
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (ベンゾ [d] [1, 2, 3] オキサジアゾール-6-アミン) スルホンアミド

30



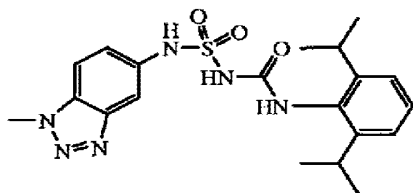
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (ベンゾ [d] [1, 2, 3] オキサジアゾール-6-アミン) スルホンアミド

40



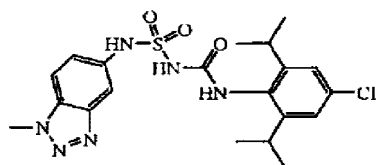
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-アミン)スルホンアミ
ド

10



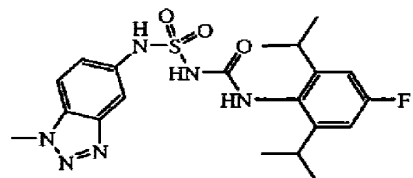
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-ベンゾ[d]
[1, 2, 3]トリアゾール-5-アミン)スルホンアミド

20



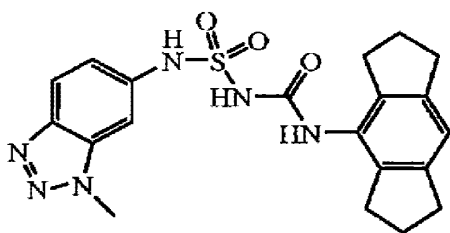
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H
-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-アミン)スルホンアミド

30



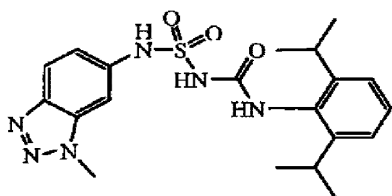
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1
H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-アミン)スルホンアミド

40



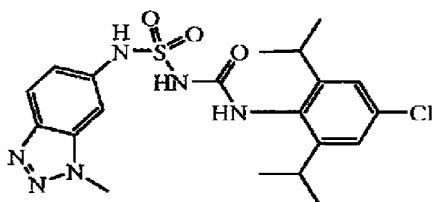
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-6-アミン) スルホンアミド

10



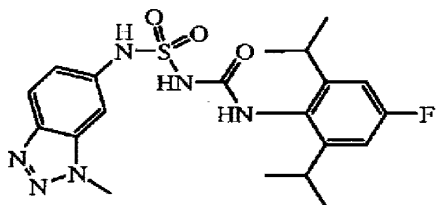
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-6-アミン) スルホンアミド

20



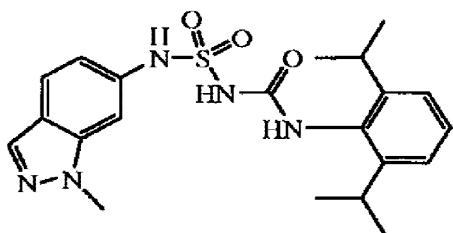
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-6-アミン) スルホンアミド

30



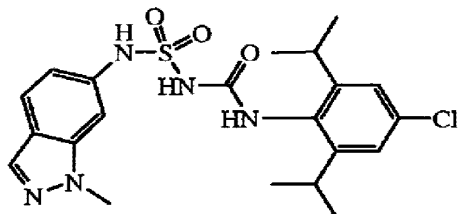
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-6-アミン) スルホンアミド

40



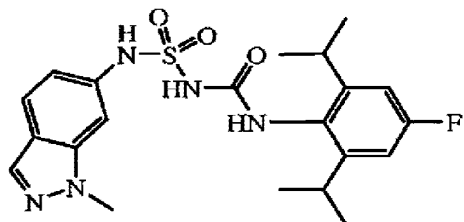
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

10



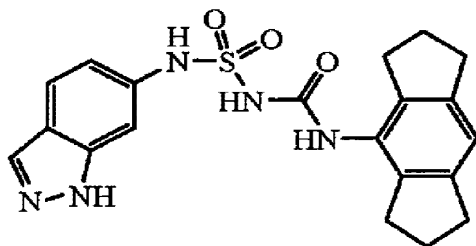
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

20



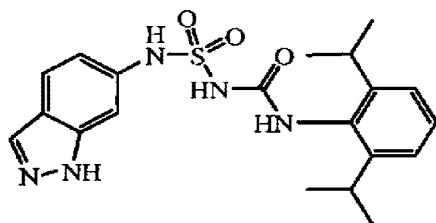
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

30



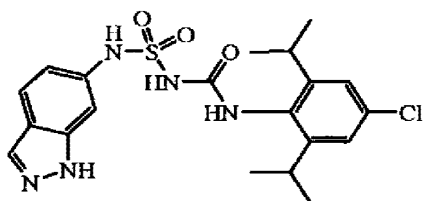
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

40



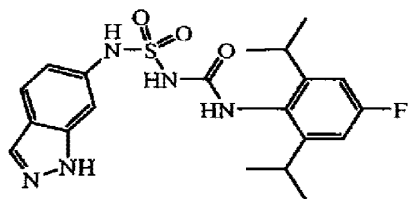
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

10



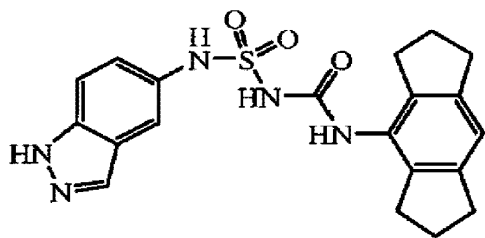
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

20



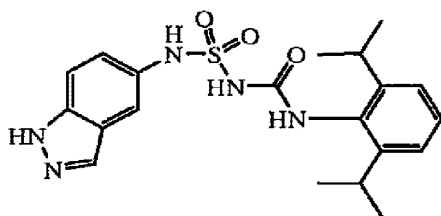
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド

30



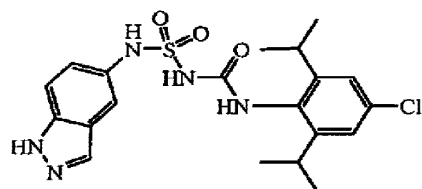
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

40



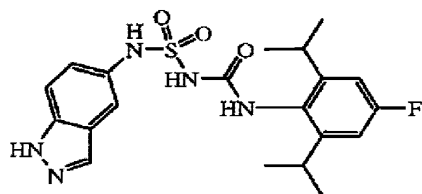
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

10



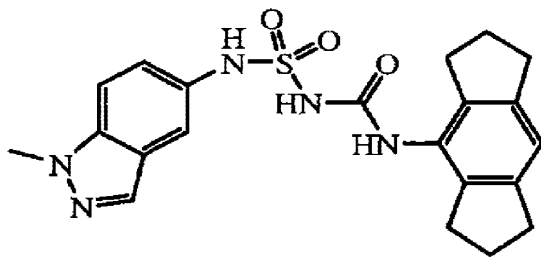
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

20



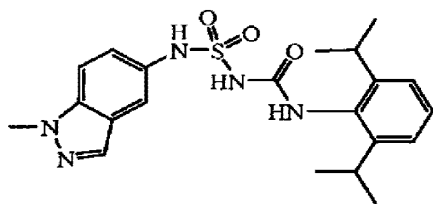
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

30



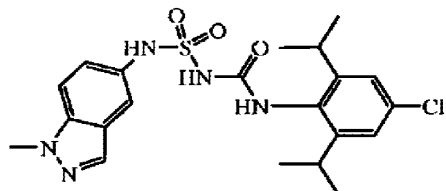
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

40



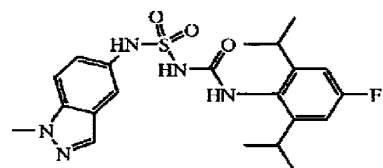
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

10



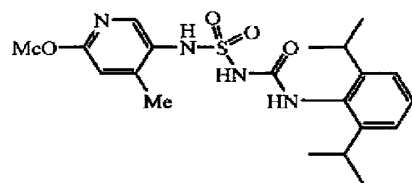
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

20



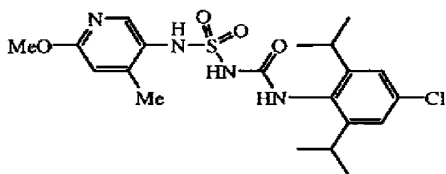
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン)スルホンアミド

30

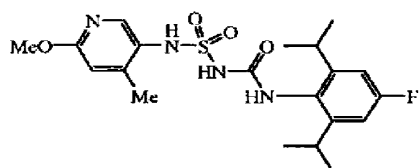


N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミノ)スルホンアミド

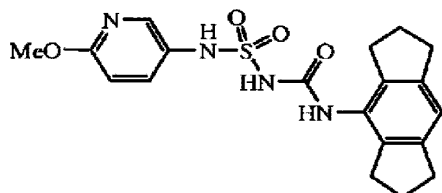
40



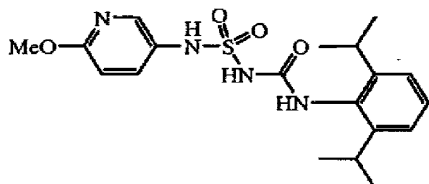
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミノ)スルホンアミド



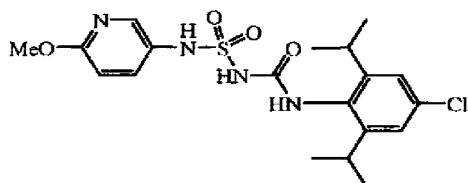
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミノ)スルホンアミド



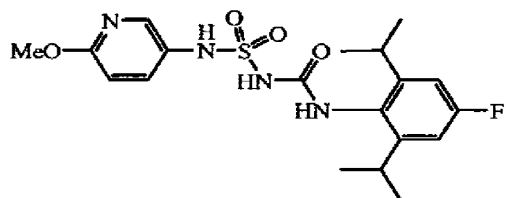
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(6-メトキシピリジン-3-アミノ)スルホンアミド



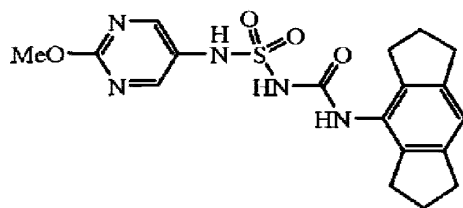
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシピリジン-3-アミノ)スルホンアミド



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシピリジン-3-アミノ)スルホンアミド

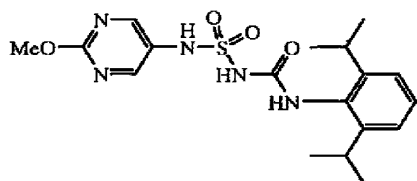


N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシピリジン-3-アミノ)スルホンアミド



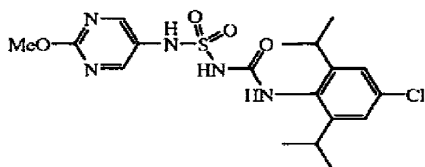
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(2-メトキシピリミジン-5-アミノ) スルホンアミド

10

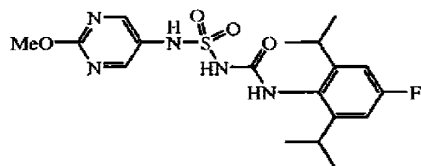


N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (2-メトキシピリミジン-5-アミノ) スルホンアミド

20

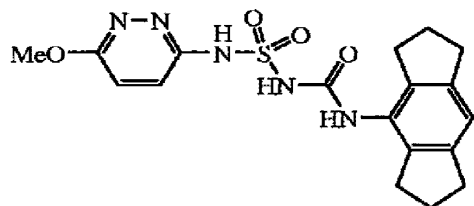


N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (2-メトキシピリミジン-5-アミノ) スルホンアミド



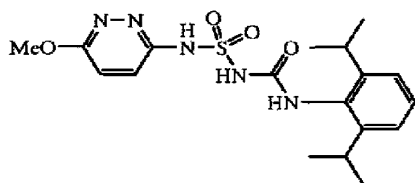
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (2-メトキシピリミジン-5-アミノ) スルホンアミド

30

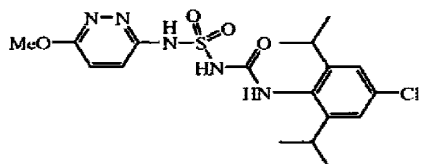


N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(6-メトキシピリダジン-3-アミノ) スルホンアミド

40

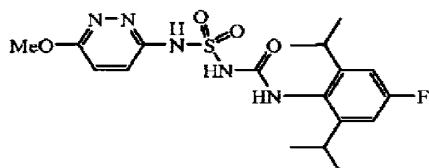


N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシピリダジン-3-アミノ)スルホンアミド



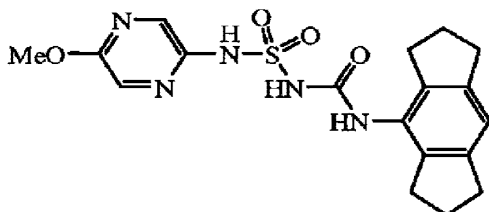
10

N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシピリダジン-3-アミノ)スルホンアミド



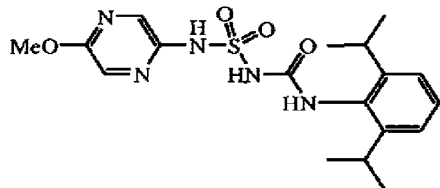
20

N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(6-メトキシピリダジン-3-アミノ)スルホンアミド



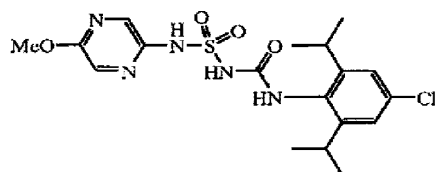
30

N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(5-メトキシピラジン-2-アミノ)スルホンアミド

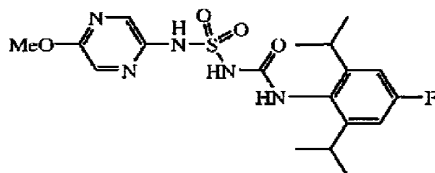


40

N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(5-メトキシピラジン-2-アミノ)スルホンアミド



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(5-メトキシピラジン-2-アミノ)スルホンアミド



N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(5-メトキシピラジン-2-アミノ)スルホンアミド

[0 1 0 4]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は複素環に1つの窒素原子および少なくとも1つのさらなる窒素原子を含む複素環基を含み、ここで $R^1 W^1$ は任意に置換され得る。例えば、 $R^1 W^1$ は複素環に少なくとも2つの窒素原子を含む複素環基を含み、ここで $R^1 W^1$ は任意に置換され得る。一般的に、 $R^1 W^1$ が複素環に1つの窒素原子および少なくとも1つのさらなる窒素原子を含む複素環基を含むいずれかの実施形態では、 $R^1 W^1$ の窒素原子はJと結合され、JはSであり、QはOであり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的に、 $R^1 W^1$ が窒素原子を含む複素環基および複素環にさらに窒素原子のような少なくとも1つのヘテロ原子を含むいずれかの実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。

[0 1 0 5]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $(R^1)_2 N-$ であり、ここでこれらがともに結合される R^1 および窒素原子の両方が、複素環における少なくとも1つのさらなるヘテロ原子N、O、またはSを含む任意に置換された複素環基を形成する。一般的に、 $R^1 W^1$ は $(R^1)_2 N-$ であり、ここでこれらが互いに結合されている R^1 および窒素原子の両方が、複素環における少なくとも1つのさらなる窒素原子を含む任意に置換された複素環基を形成する。一般的に、複素環基は単環または二環式である。

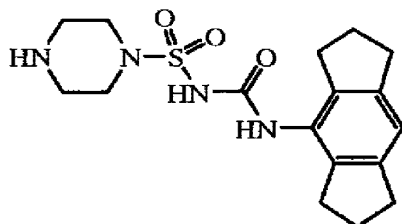
[0 1 0 6]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $(R^1)_2 N-$ であり、ここで $(R^1)_2 N-$ は任意に置換されたピペラジニル、モルホリニル、またはチオモルホリニル基である。一般的に、このような基は非置換、あるいは1つ以上のハロ、アルキル、アルコキシ、アシル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはハロゲン化アルキル基によって置換される。

[0 1 0 7]

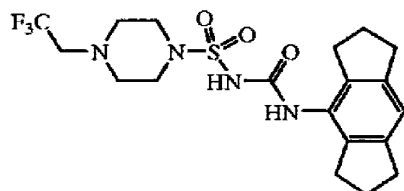
$R^1 W^1$ が複素環に一つの窒素原子および少なくとも1つのさらなるヘテロ原子を含む複素環基を含む化合物の例には、後述の例1、2、13、16、17、および41、ならびに下記の化合物が含まれる。

【 化 8 】



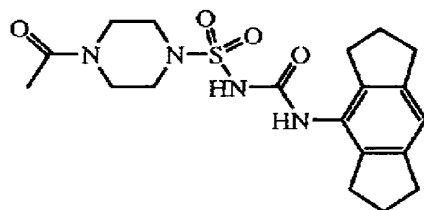
N- (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 -ヘキサヒドロ- s -インダセン- 4 -イル) カルバモイル)
 ピペラジン- 1 -スルホンアミド

10



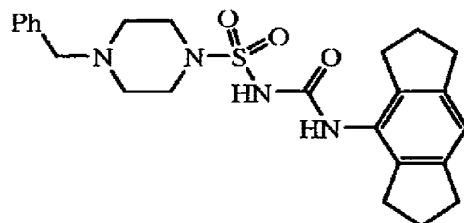
N- (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 -ヘキサヒドロ- s -インダセン- 4 -イル) 4 (2 ,
 2 , 2 -トリフルオロエチル) ピペラジン- 1 -スルホンアミド

20



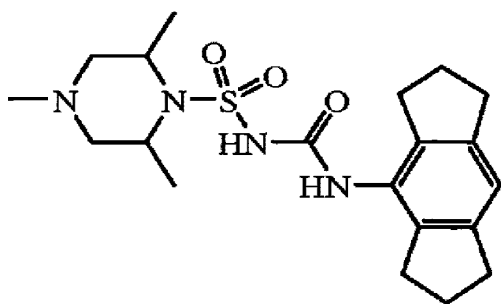
4 -アセチル- N- (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 -ヘキサヒドロ- s -インダセン- 4 -イル)
 カルバモイル) ピペラジン- 1 -スルホンアミド

30



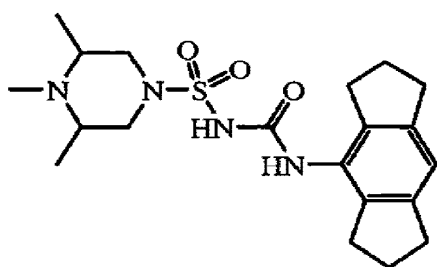
4 -ベンジル- N- (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 -ヘキサヒドロ- s -インダセン- 4 -イル)
 カルバモイル) ピペラジン- 1 -スルホンアミド

40



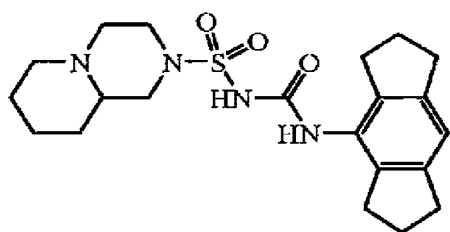
10

N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
-2, 4, 6-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド



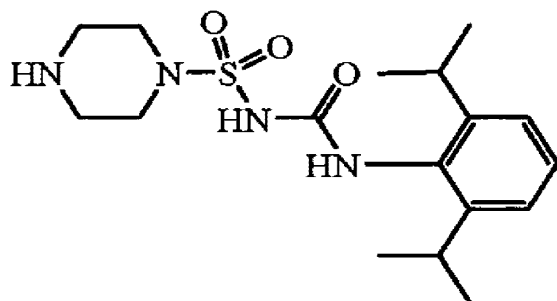
20

N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド



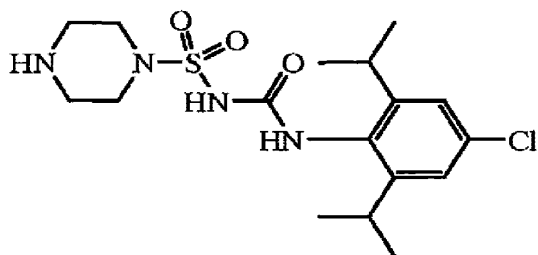
30

N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
オクタヒドロ-2H-ビリド[1, 2-α]ピラジン-2-スルホンアミド



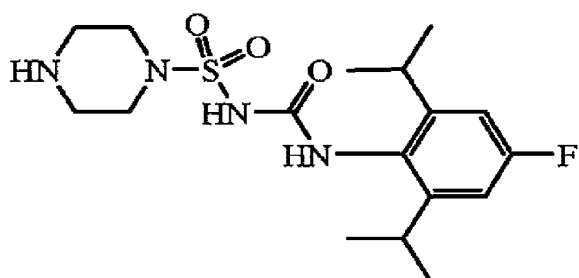
40

N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) -ピペラジン-1-スルホンアミ
ド



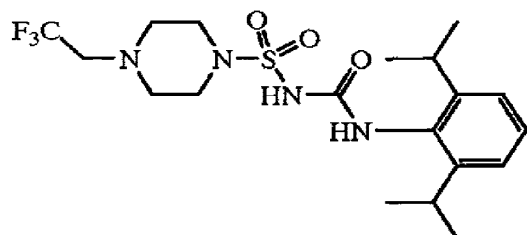
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

10



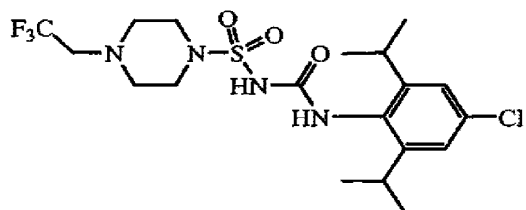
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

20



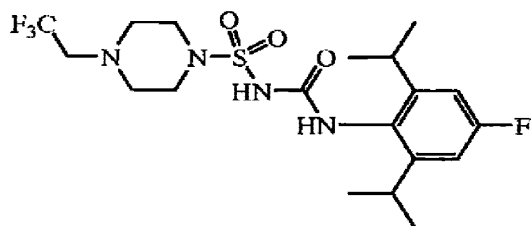
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

30



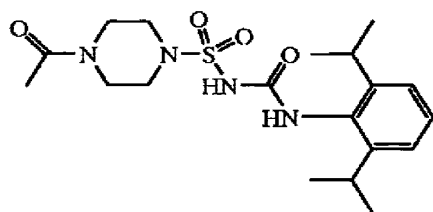
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

40



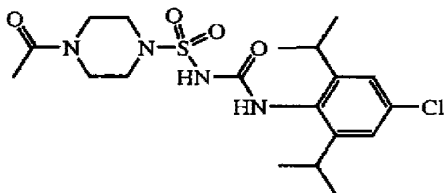
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

10



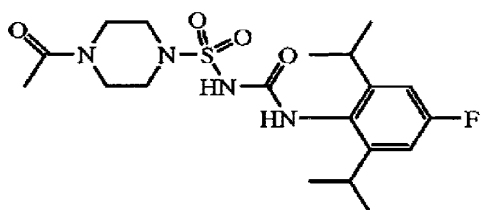
4-アセチル-N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

20



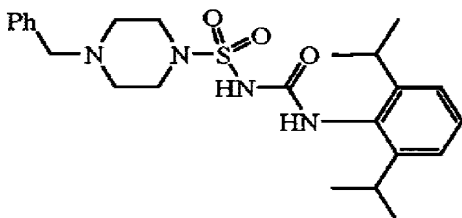
4-アセチル-N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

30



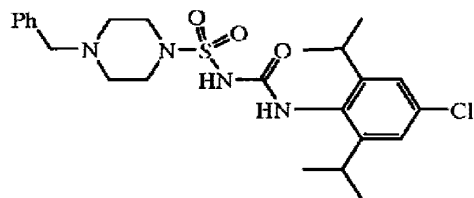
4-アセチル-N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

40



4-ベンジル-N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

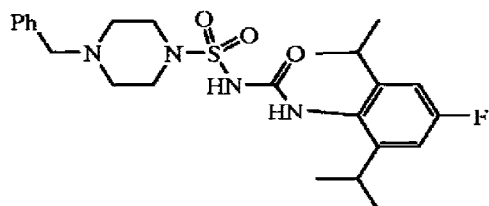
,



10

4-ベンジル-N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

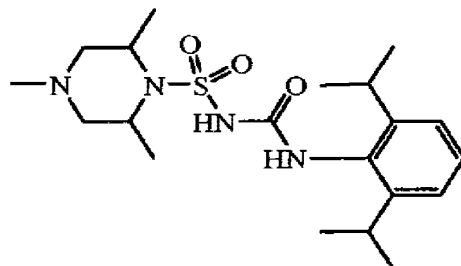
,



4-ベンジル-N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

20

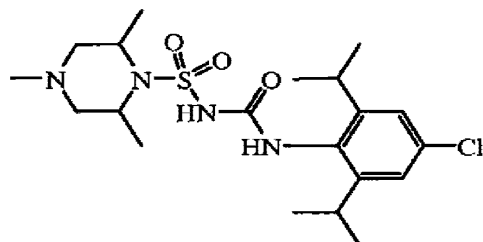
,



30

N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2, 4, 6-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

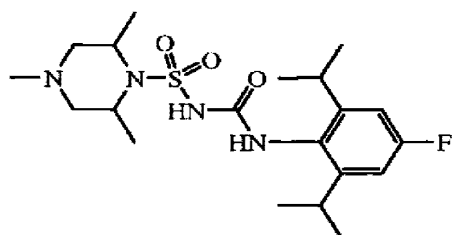
,



40

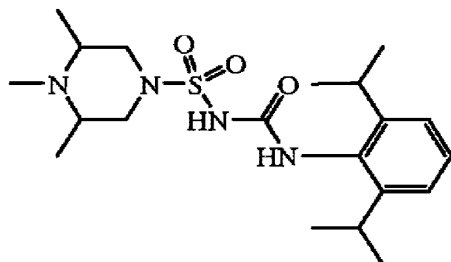
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2, 4, 6-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

,



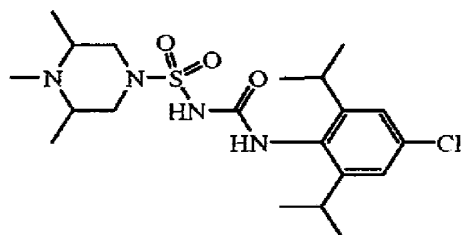
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,4,6-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

10



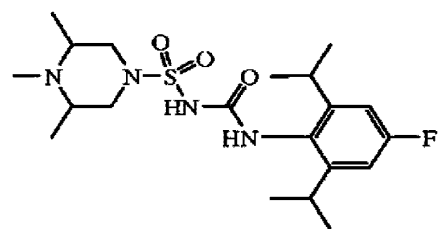
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

20



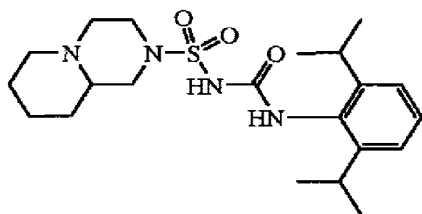
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

30



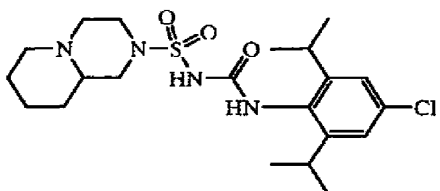
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

40



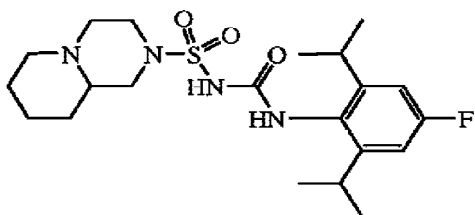
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド

10



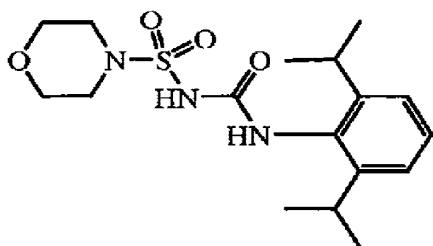
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド

20



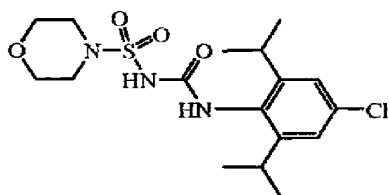
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド

30



N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-モルホリン-4-スルホンアミド

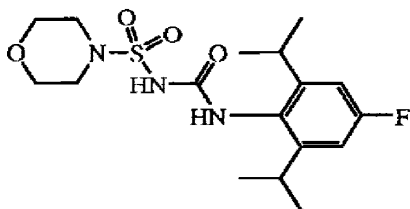
40



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-モルホリン-4-スルホンアミド

,

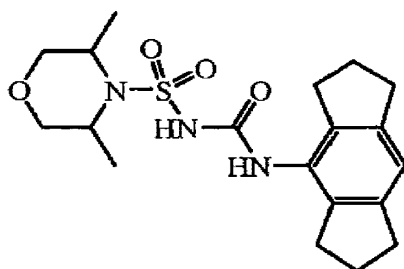
10



N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-モルホリン-4-スルホンアミド

,

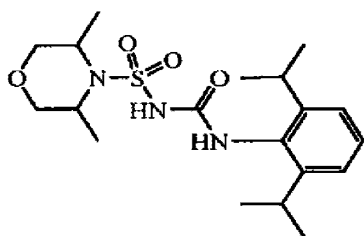
20



N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3,5-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

,

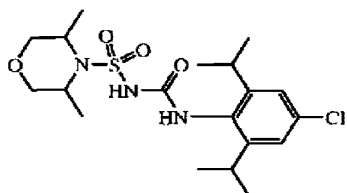
30



N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,5-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

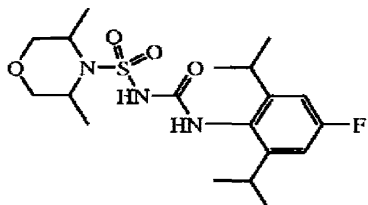
,

40



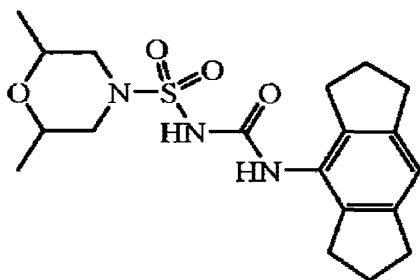
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,5-ジメチル
 モルホリン-4-スルホンアミド

10



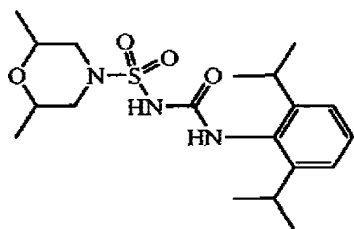
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,5-ジメチ
 ルモルホリン-4-スルホンアミド

20



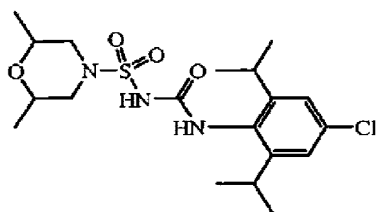
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
 -2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

30



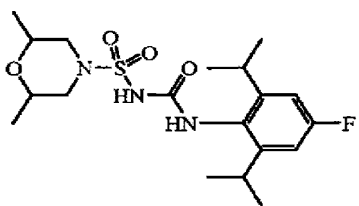
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,6-ジメチルモルホリン-
 4-スルホンアミド

40



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,6-ジメチル
モルホリン-4-スルホンアミド

10



N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,6-ジメチ
ルモルホリン-4-スルホンアミド

20

[0108]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $R^1 NH$ または $(R^1)_2 N$ であり、ここで少なくとも1つの R^1 は融合された二環基を含む、またはこれらが結合される窒素原子とともに有する2つの R^1 が融合二環基を形成し、ここで $R^1 W^1$ は任意に置換され得る。融合二環基は任意に置換され得、炭素環または複素環であり得る。二環基の両環は芳香族であり得、または1つの環は芳香族、他は非芳香族であり得、あるいは両環は非芳香族であり得る。一般的に、 $R^1 W^1$ が $R^1 NH$ または $(R^1)_2 N$ であり、ここで少なくとも1つの R^1 は融合二環基を含む、またはこれらが結合される窒素原子とともに有する2つの R^1 が融合二環基を形成するいずれかの実施形態では、 J は S であり、 Q は O であり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的に、 $R^1 W^1$ が $R^1 NH$ または $(R^1)_2 N$ であり、ここで少なくとも1つの R^1 は融合二環基を含む、またはこれらが結合される窒素原子とともに有する2つの R^1 が融合二環基を形成するいずれかの実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位、ならびに任意に他の位置で置換される。

30

[0109]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $Bic-L-NH$ または $Bic-L-NR^1$ であり、ここで Bic は任意に置換された融合二環基であり、 $-L-$ は結合または任意に置換されたアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、またはアリーレン基であり、その炭素骨格に1つ以上のヘテロ原子である N 、 O 、または S を任意に含み得、 R^1 は前述で定められる通りである。一般的に、 $-L-$ は結合または $C_1 \sim C_2$ アルキレン基である。

40

[0110]

一つの実施形態では、 Bic は6員環と融合された5員環を含む。一般的に、このような実施形態では、6員環は芳香族である。このような基の例には、任意に置換されたインドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、インデニル、インダニル、および1,3-ベンゾジオキシリル基が含まれる。

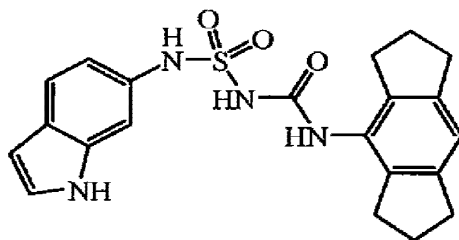
[0111]

$R^1 W^1$ が $R^1 NH$ または $(R^1)_2 N$ であり、ここで少なくとも1つの R^1 は融合二環基を含む、またはこれらが結合される窒素原子とともに有する2つの R^1 が融合二環基を形成する化合物の例には、後述の例8、28、34、36、37、38、40、

50

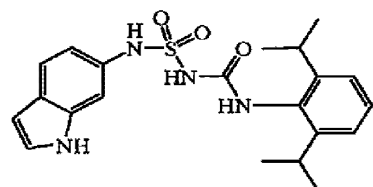
42、および43の化合物、および下記の化合物が含まれる。

【化9】



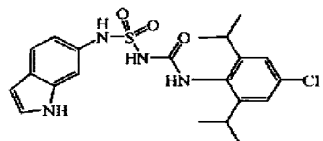
10

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1H-インドール-6-アミン)スルホンアミド



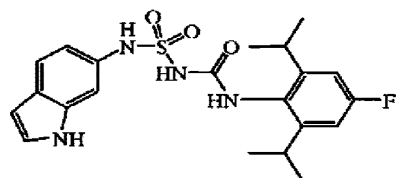
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-6-アミン)スルホンアミド

20



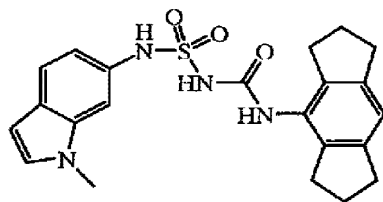
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-6-アミン)スルホンアミド

30



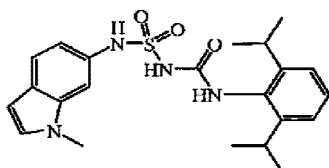
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-6-アミン)スルホンアミド

40



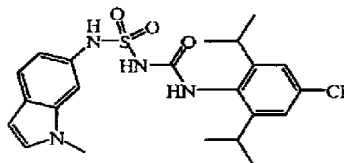
N- (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 -ヘキサヒドロ- s -インダセン- 4 -イル) カルバモイル)
(1 -メチル- 1 H -インドール- 6 -アミン) スルホンアミド

10

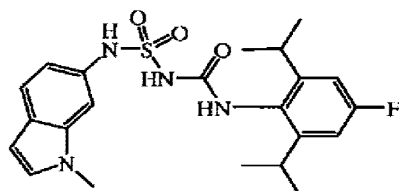


N- ((2 , 6 -ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1 -メチル- 1 H - インドール
- 6 -アミン) スルホンアミド

20

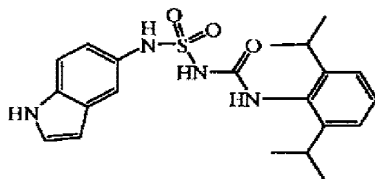


N- ((4 -クロロ- 2 , 6 -ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1 -メチル- 1 H
- インドール- 6 -アミン) スルホンアミド



N- ((4 -フルオロ- 2 , 6 -ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1 -メチル- 1
H - インドール- 6 -アミン) スルホンアミド

30

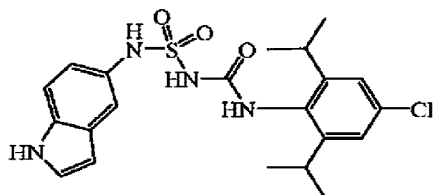


N- ((2 , 6 -ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1 H - インドール- 5 -アミン)

40

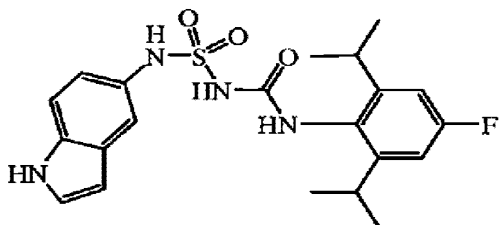
スルホンアミド

,



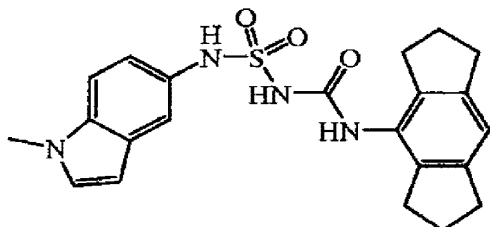
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

,



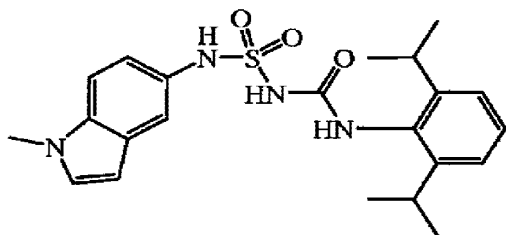
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

,



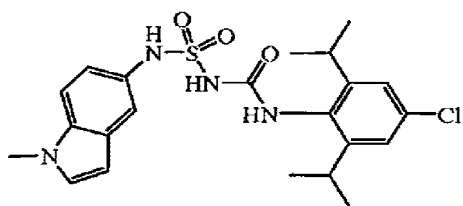
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

,



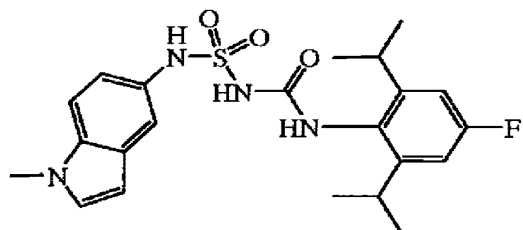
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

,



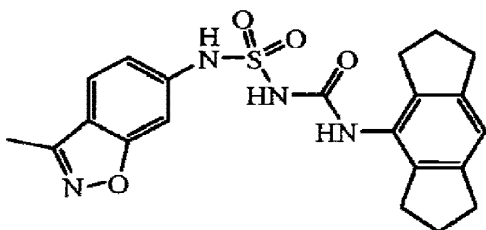
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

10



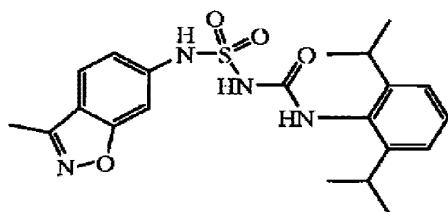
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インドール-5-アミン)スルホンアミド

20



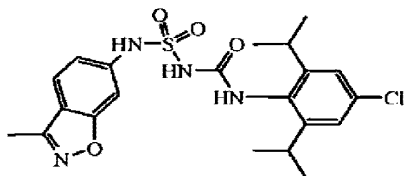
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

30

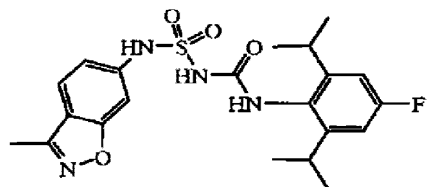


N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

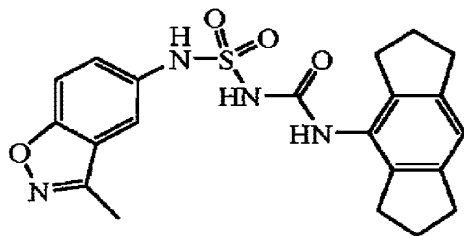
40



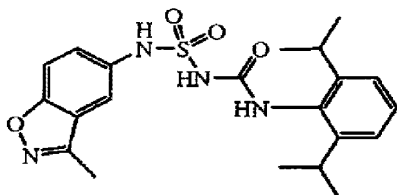
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (3-メチルベンゾ [d] イソキサゾール-6-アミン) スルホンアミド



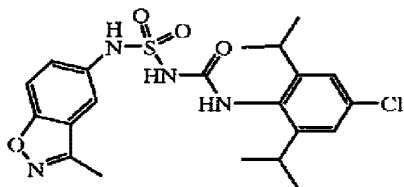
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (3-メチルベンゾ [d] イソキサゾール-6-アミン) スルホンアミド



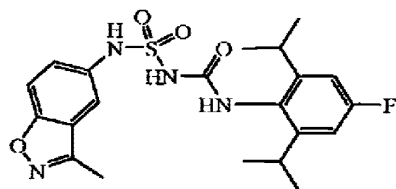
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (3-メチルベンゾ [d] イソキサゾール-5-アミン) スルホンアミド



N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (3-メチルベンゾ [d] オキサゾール5-アミン) スルホンアミド

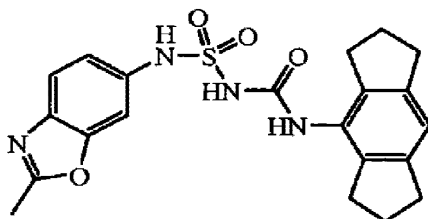


N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (3-メチルベンゾ [d] イソキサゾール-5-アミン) スルホンアミド



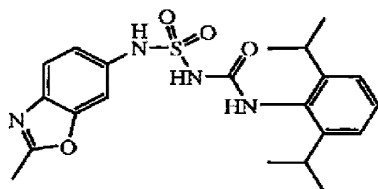
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-アミン)スルホンアミド

,



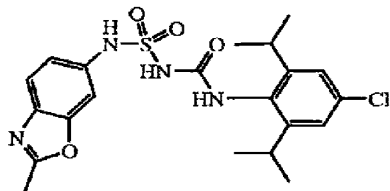
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

,



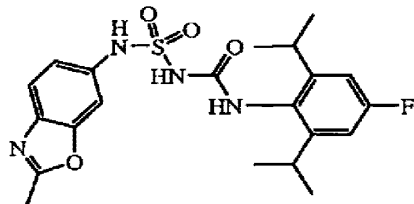
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

,



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-アミン)スルホンアミド

,



N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベン

10

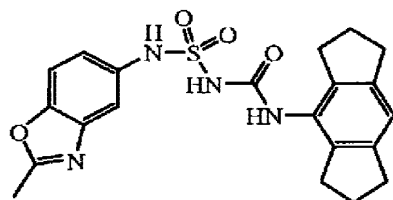
20

30

40

ゾ〔d〕オキサゾール6-アミン)スルホンアミド

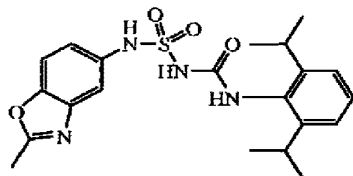
,



N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
(2-メチルベンゾ〔d〕オキサゾール-5-アミン)スルホンアミド

10

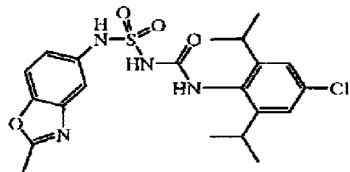
,



N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ〔d〕オキサ
ゾール5-アミン)スルホンアミド

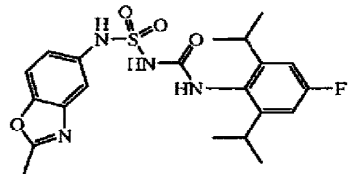
20

,



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベンゾ
〔d〕オキサゾール5-アミン)スルホンアミド

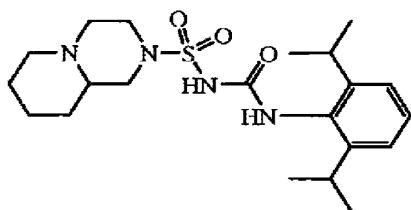
,



N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチルベン
ゾ〔d〕オキサゾール5-アミン)スルホンアミド

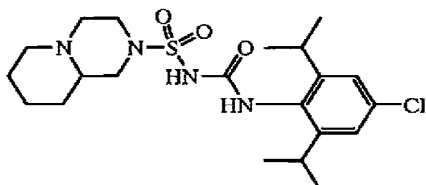
,

30



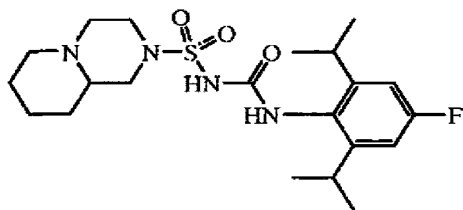
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド

10



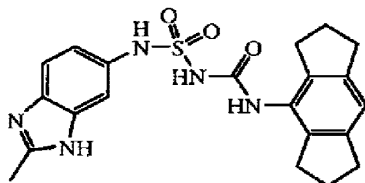
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド

20



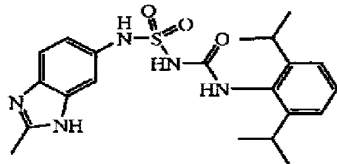
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド

30

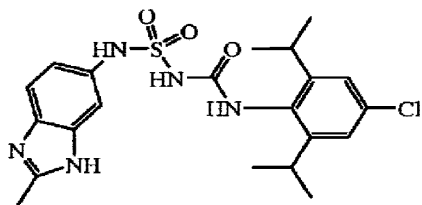


N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

40

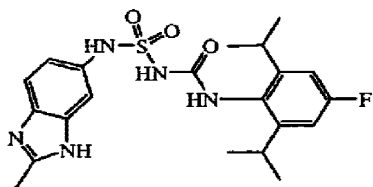


N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド



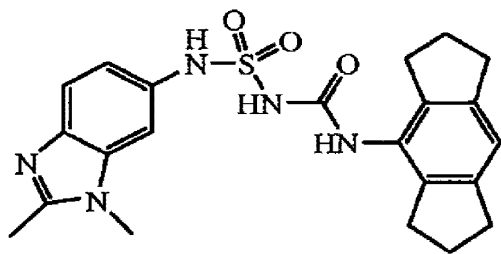
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

10



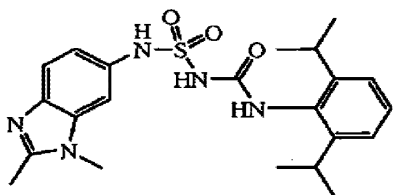
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

20



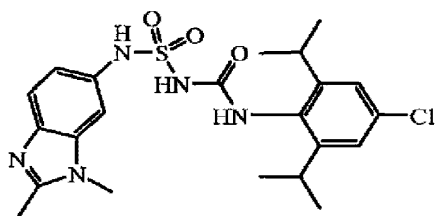
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

30



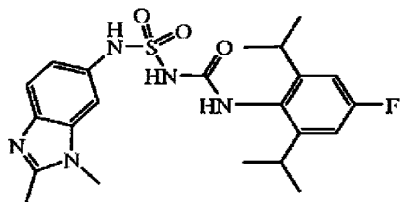
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

40



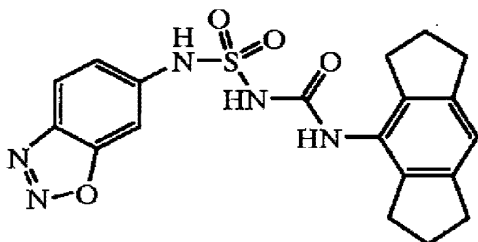
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

10



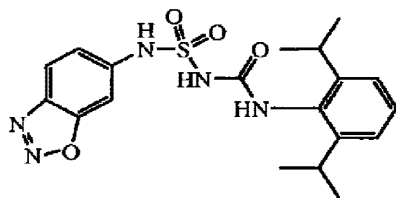
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン)スルホンアミド

20



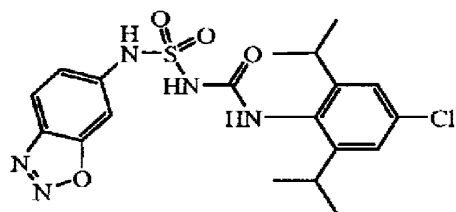
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(ベンゾ[d][1,2,3]オキサジアゾール-6-アミン)スルホンアミド

30



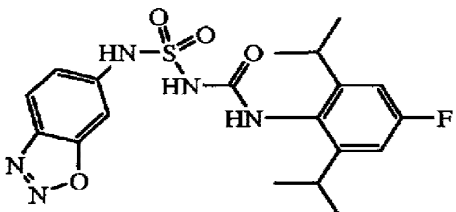
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(ベンゾ[d][1,2,3]オキサジアゾール-6-アミン)スルホンアミド

40



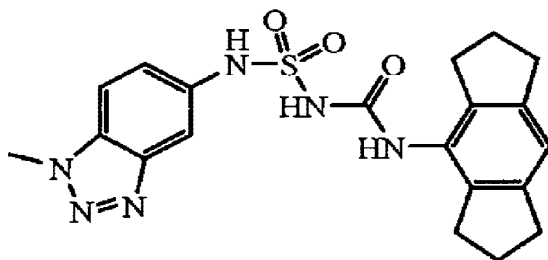
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (ベンゾ [d] [1, 2, 3] オキサジアゾール-6-アミン) スルホンアミド

10



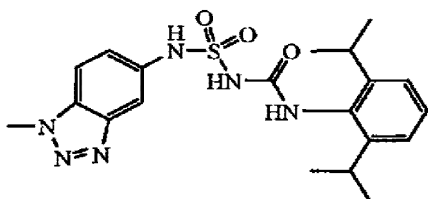
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (ベンゾ [d] [1, 2, 3] オキサジアゾール-6-アミン) スルホンアミド

20



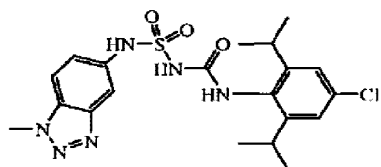
N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-アミン) スルホンアミド

30

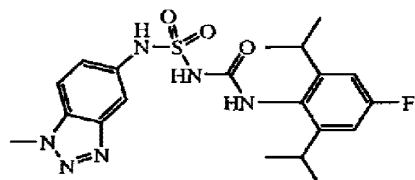


N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-アミン) スルホンアミド

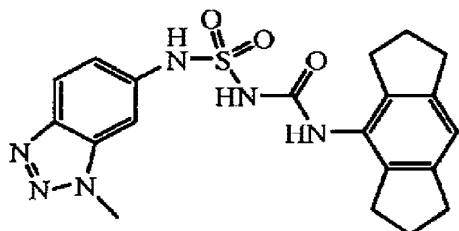
40



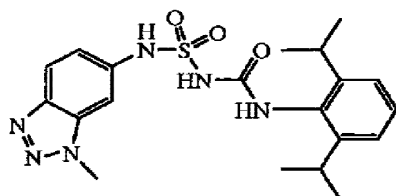
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-アミン)スルホンアミド



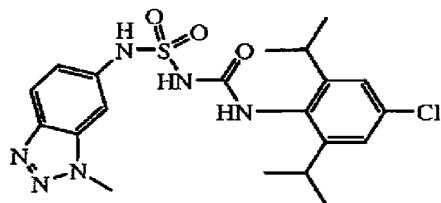
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-アミン)スルホンアミド



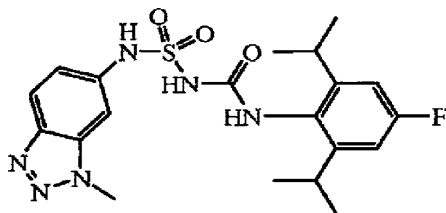
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン)スルホンアミド



N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン)スルホンアミド

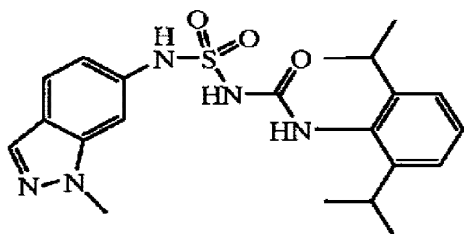


N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン)スルホンアミド



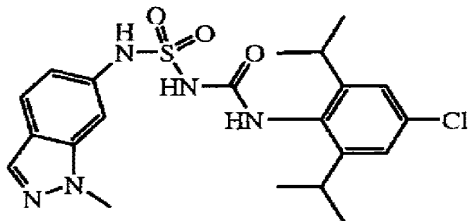
10

N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン)スルホンアミド



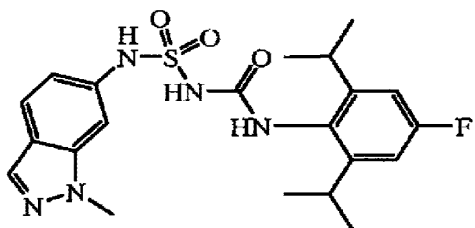
20

N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド



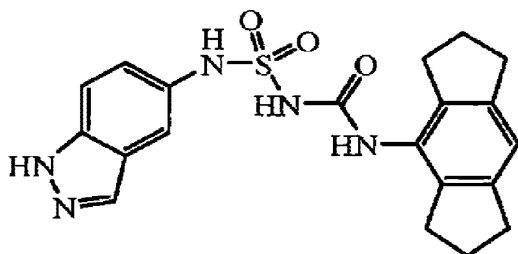
30

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド



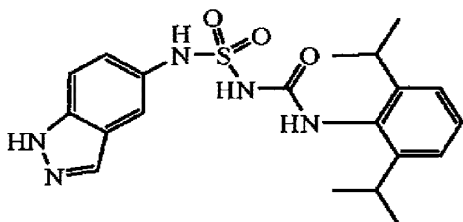
40

N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン)スルホンアミド



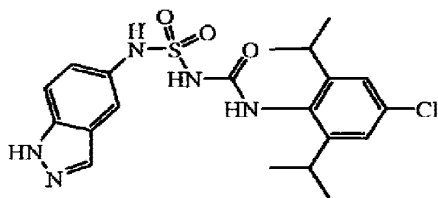
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

10



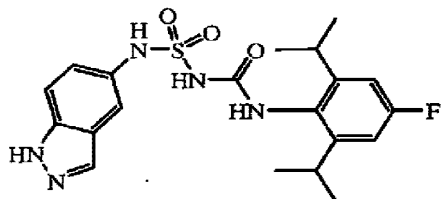
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

20



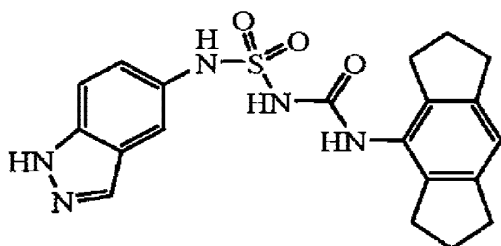
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

30



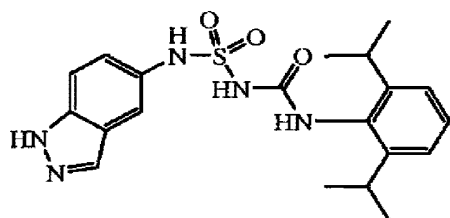
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

40



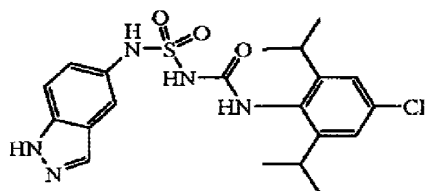
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

10



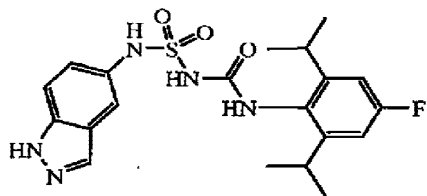
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

20



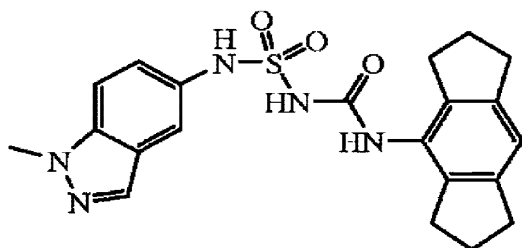
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

30



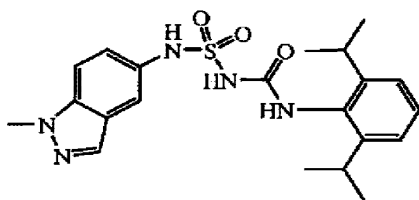
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

40



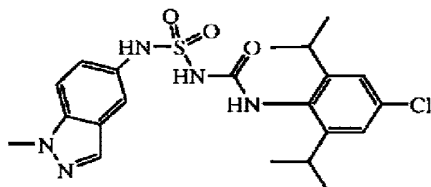
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)
(1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

10



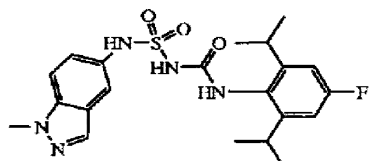
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

20



N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

30



N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン) スルホンアミド

[0 1 1 2]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ はハロ置換される。一般的に、このような実施形態では、 $R^1 W^1$ は1つ以上のフルオロおよび/またはクロロ基によって置換される。一般的に、 $R^1 W^1$ がハロ置換されるいずれかの実施形態では、 $R^1 W^1$ の窒素原子はJと結合され、JはSであり、QはOであり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的に、 $R^1 W^1$ がハロ置換されるいずれかの実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。

40

[0 1 1 3]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $Har-L-NH-$ または $Har-L-NR^1-$ であり、ここでHarはアリールまたは1つ以上のハロ、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化アルコキシ基によって置換されたヘテロアリールであり、ここでHarは任意にさらに置換され得、 $-L-$ は結合または任意に置換されたアルキレン、アルケニレン、アル

50

キノレン、またはアリーレン基であり、その炭素骨格に1つ以上のヘテロ原子であるN、O、またはSを任意に含み得、 R^1 は前述で定められる通りである。一般的に、 $-L-$ は結合、 $-O-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-$ 基、または $C_1 \sim C_2$ アルキレン基である。

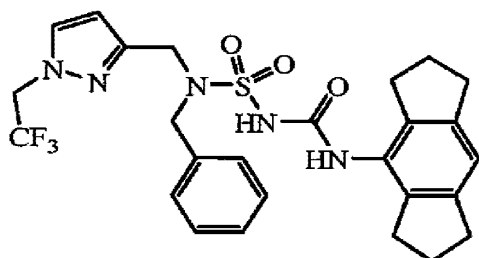
【0114】

一つの実施形態では、 Har は1つ以上のクロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、および/またはトリフルオロメトキシ基によって置換されるフェニルまたはトルイル基である。

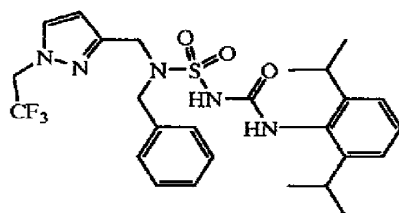
【0115】

$R^1 W^1-$ がハロ置換される化合物の例には、後述の例5、6、9～11、32の化合物、ならびに下記の化合物が含まれる。

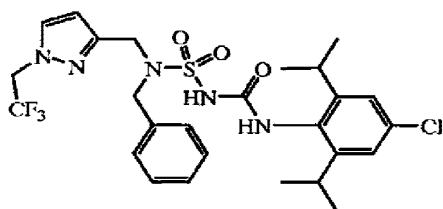
【化10】



N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル) メタンアミン) スルホンアミド



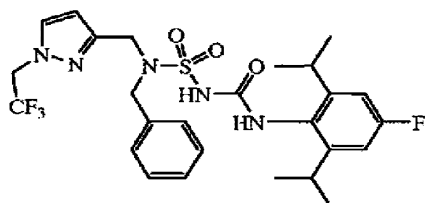
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル) -メタンアミン) スルホンアミド



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) (N-ベンジル-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル) -メタンア

ミン) スルホンアミド

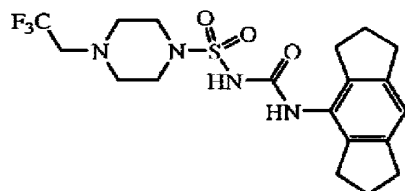
,



N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)(N-ペンジルー
1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-メタン
アミン) スルホンアミド

10

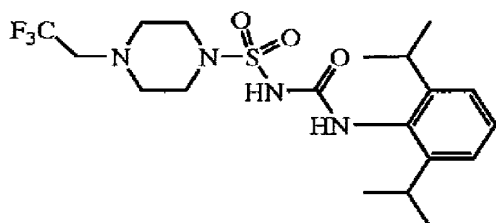
,



N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-4-(2,
2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジーン-1-スルホンアミド

20

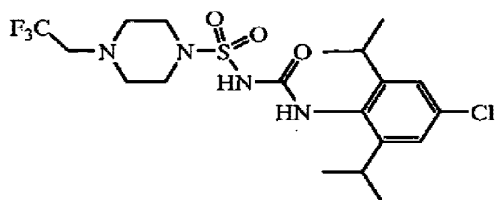
,



N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2, 2, 2-トリフルオ
ロエチル) ピペラジーン-1-スルホンアミド

30

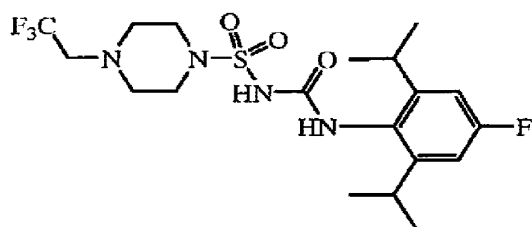
,



N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2, 2, 2
-トリフルオロエチル) ピペラジーン-1-スルホンアミド

40

,



N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

10

[0116]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $Het-X-(CH_2)_m-NH-$ 、 $Ar-X-(CH_2)_m-NH-$ 、 $Het-X-(CH_2)_m-NR^1-$ 、または $Ar-X-(CH_2)_m-NR^1-$ であり、ここで Het は前述で定められる通りであり、 Ar は任意に置換されたアリール基であり、 $-X-$ は結合、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、 m は 2~6 である。一般的に m は 2~4 である。より一般的には m は 2 である。一般的にこのような実施形態では、 J は S であり、 Q は O であり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的にこのような実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。 $R^1 W^1$ が $Het-X-(CH_2)_m-NH-$ 、 $Ar-X-(CH_2)_m-NH-$ 、 $Het-X-(CH_2)_m-NR^1-$ 、または $Ar-X-(CH_2)_m-NR^1-$ である化合物の例には、後述の例 5、15、21、および 24~26 の化合物が含まれる。

20

[0117]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ はアルキルスルホニルまたはシアノ基によって置換される。例えば、 $R^1 W^1$ は $R^1 NH-$ または $(R^1)_2 N-$ であり得、ここで少なくとも 1 つの R^1 はシアノ-またはアルキルスルホニル-置換アリールまたはアリールアルキル基であり、さらなる置換基によって任意に置換され得る。一般的に、このような実施形態では、 $R^1 W^1$ の窒素原子は J と結合され、 J は S であり、 Q は O であり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的にこのような実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。 $R^1 W^1$ がアルキルスルホニルまたはシアノ基によって置換されている化合物の例には、後述の例 7 および 33 の化合物が含まれる。

30

[0118]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $R^1 N(Me)-$ であり、ここで R^1 は任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基である。一般的にこのような実施形態では、 J は S であり、 Q は O であり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的に、このような実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。このような化合物の例は後述の例 31 の化合物である。

40

[0119]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1$ は $Am-M-NH-$ または $Am-M-NR^1-$ であり、ここで Am は第一級、第二級、または第三級アミノ基であり、 $-M-$ は分枝化アルキレン、シクロアルキレン、またはシクロアルキル-置換アルキレン基であり、 R^1 は前述で定められる通りである。一般的に、 Am はジアルキルアミノ基であり、 $-M-$ はシクロアルキル-置換アルキレン基である。一般的にこのような実施形態では、 J は S であり、 Q は O であり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的にこのような実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、

50

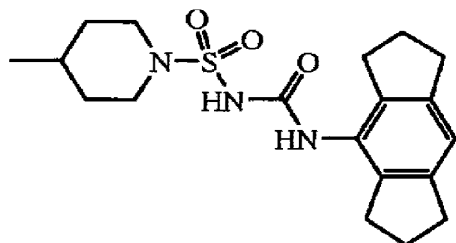
ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。このような化合物の例は後述の例 12 の化合物である。

[0 1 2 0]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1 -$ は複素環基を含み、ここで複素環基は 1 つ以上のヒドロキシル、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化アルコキシ基によって置換される。任意に、置換された複素環基は複素環基に窒素のような単一ヘテロ原子を含む。あるいは、置換された複素環基は複素環に、窒素および O、N、または S から選択される 1 つ以上のさらなるヘテロ原子のような 2 つ以上のヘテロ原子を含み得る。一般的に、置換された複素環基は 1 つ以上のヒドロキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換される。一般的に、 $R^1 W^1 -$ が置換複素環基を含むいずれかの実施形態では、 $R^1 W^1 -$ の窒素原子は J と結合される。一般的に、 $R^1 W^1 -$ が置換複素環基を含み、 $R^1 W^1 -$ の窒素原子が J と結合されるいずれかの実施形態では、J は S であり、Q は O であり、 $-W^2 R^2$ は $-R^2$ であり、ここで R^2 は前述で定められる通りである。一般的に、 $R^1 W^1 -$ が置換複素環基を含むいずれかの実施形態では、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位ならびに任意に他の位置で置換される。このような化合物の具体的な例には、後述の例 2 および 41 の化合物、および下記が含まれる。

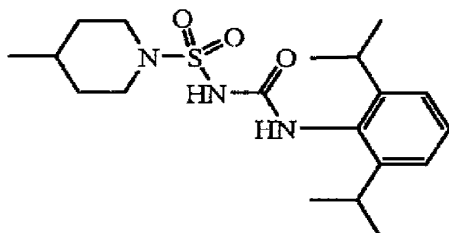
10

【 化 1 1 】



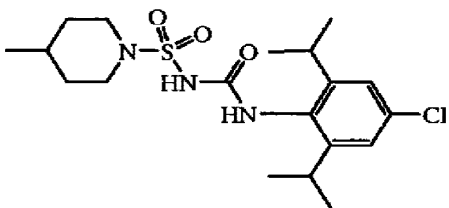
N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) - 4-メチルピペリジン-1-スルホンアミド

10



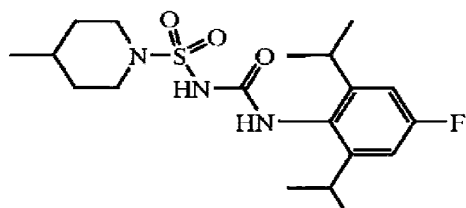
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) - 4-メチルピペリジン-1-スルホンアミド

20



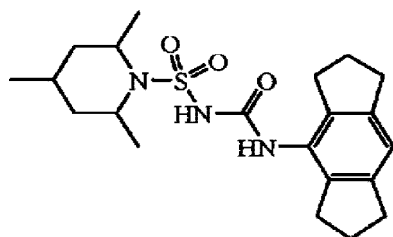
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) - 4-メチルピペリジン-1-スルホンアミド

30



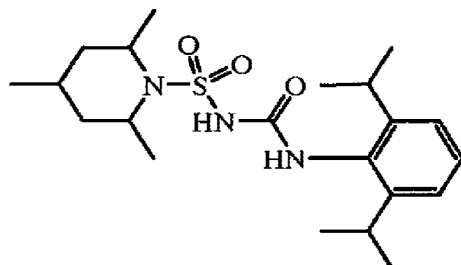
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-メチルピペ
リジン-1-スルホンアミド

10



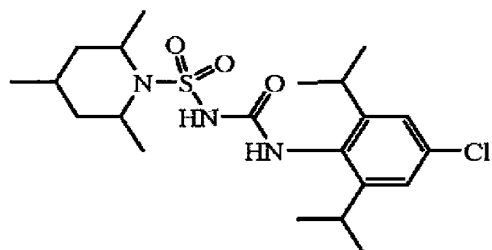
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)
-2,4,6-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド

20



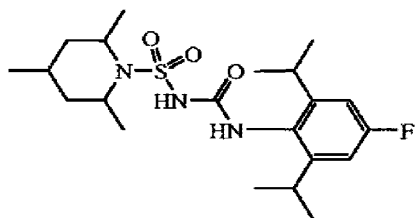
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,4,6-トリメチルピペリ
ジン-1-スルホンアミド

30



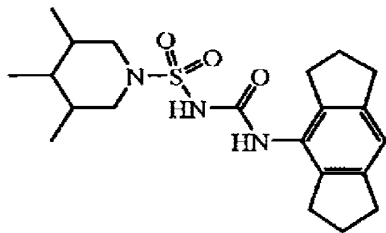
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,4,6-トリ
メチルピペリジン-1-スルホンアミド

40



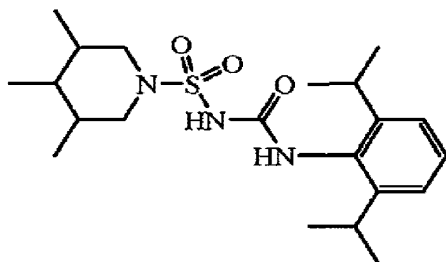
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,4,6-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド

10



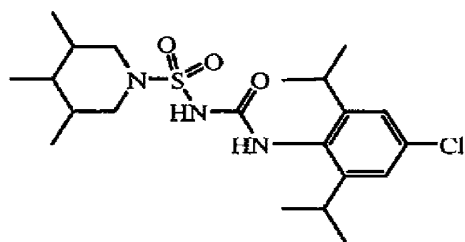
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド

20



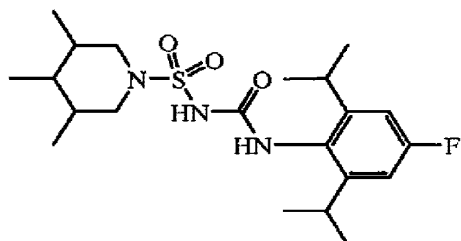
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド

30



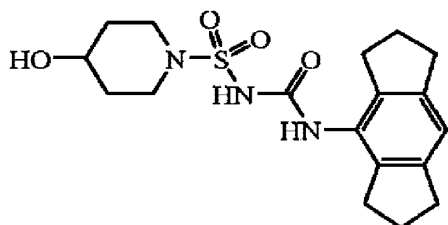
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド

40



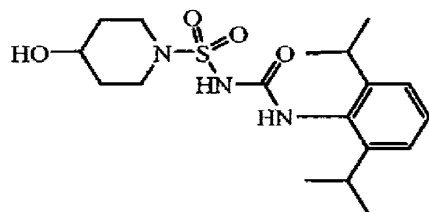
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペリジン-1-スルホンアミド

10



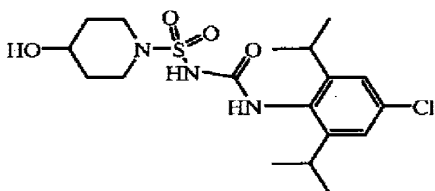
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホンアミド

20



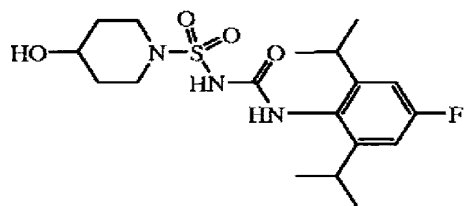
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホンアミド

30



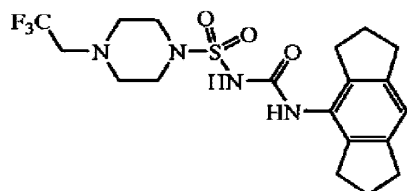
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホンアミド

40



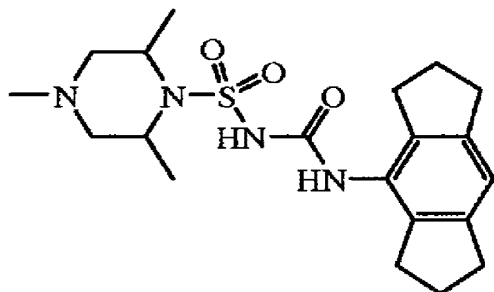
N - ((4 - フルオロ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシ
ピペリジン - 1 - スルホンアミド

10



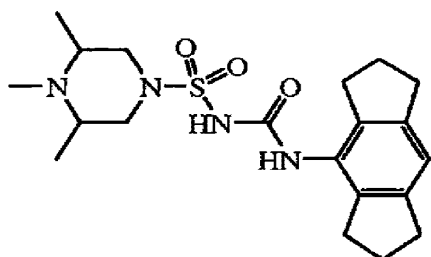
N - (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - s - インダセン - 4 - イル) - 4 - (2 ,
2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - スルホンアミド

20



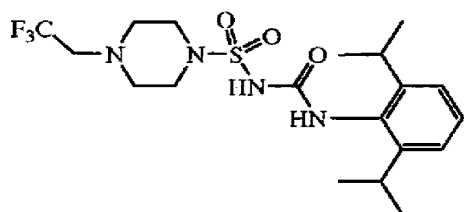
N - (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - s - インダセン - 4 - イル) カルバモイル)
- 2 , 4 , 6 - トリメチルピペラジン - 1 - スルホンアミド

30



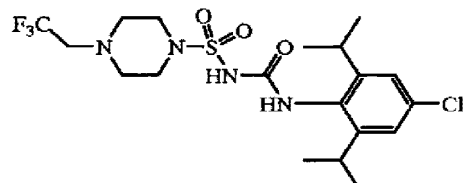
N - (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - s - インダセン - 4 - イル) カルバモイル)
- 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - スルホンアミド

40



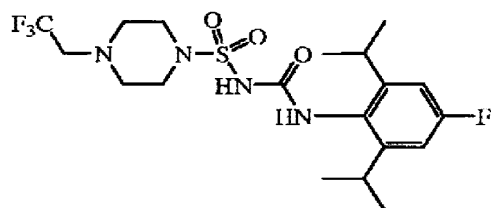
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

10



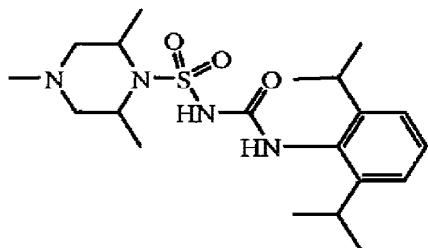
N-((4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

20



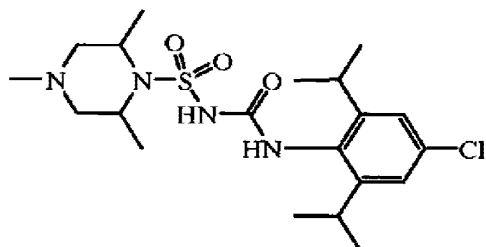
N-((4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

30



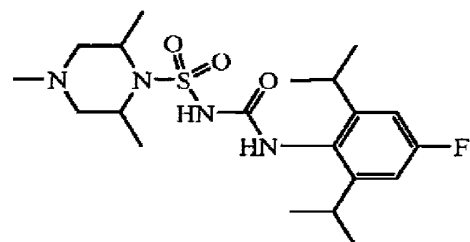
N-((2, 6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2, 4, 6-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

40



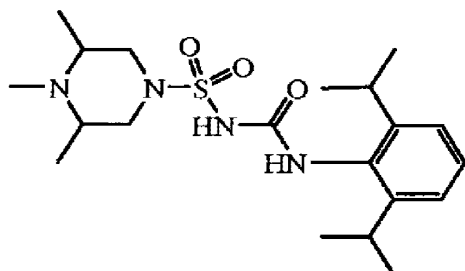
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,4,6-トリ
メチルピペラジン-1-スルホンアミド

10



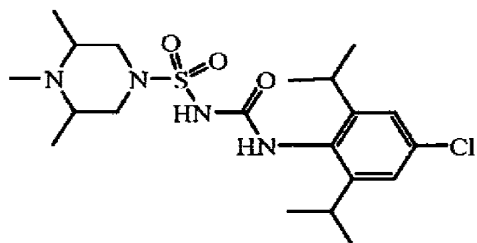
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,4,6-トリ
メチルピペラジン-1-スルホンアミド

20



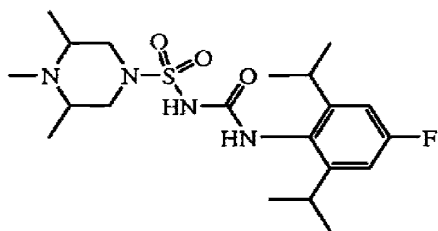
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペラ
ジン-1-スルホンアミド

30



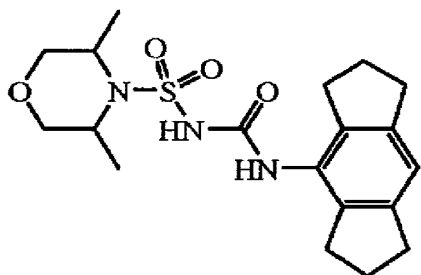
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリ
メチルピペラジン-1-スルホンアミド

40



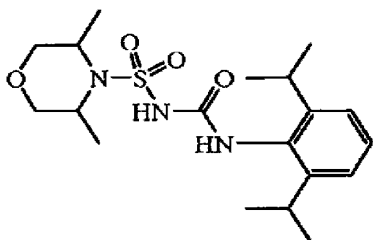
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-スルホンアミド

10



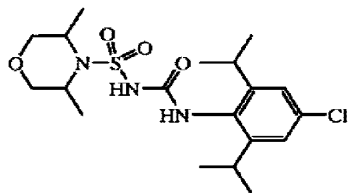
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3,5-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

20



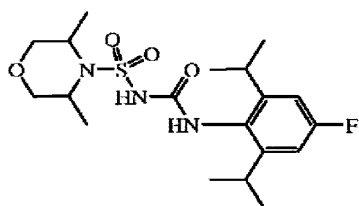
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,5-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

30



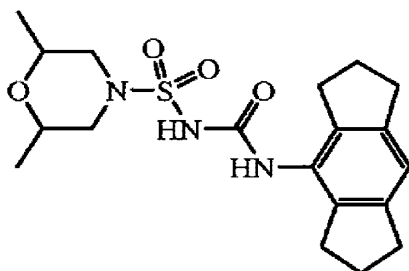
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,5-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

40



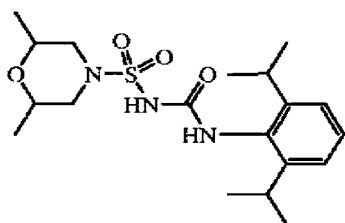
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3,5-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

10



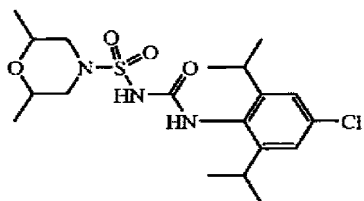
N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

20



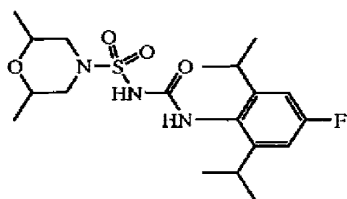
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

30



N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

40



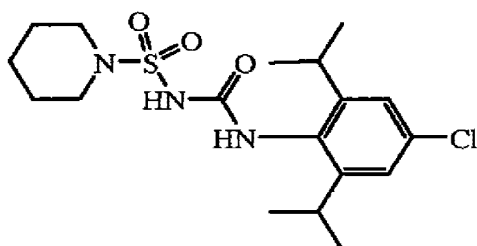
N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

10

【0121】

一つの実施形態では、 $-W^2 R^2$ がアリールまたはヘテロアリール基であるとき、ここでアリールまたはヘテロアリール基は α および α' 位および任意に他の位置で置換され、 $-W^2 R^2$ はアリールまたはヘテロアリール基の α および α' 位以外の位置で置換されるハロである。例えば、 $-W^2 R^2$ はフェニル基であり得、ここでフェニル基は3-、4-、および5-位の1つ以上でフルオロ、クロロ、および/またはブromo置換され、2-および6-位でアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基から独立して選択される基によって置換される。このような化合物の例には下記：

20

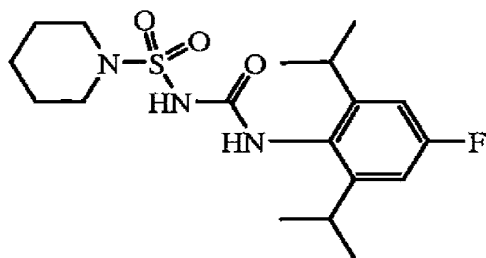


N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペリジン-1-スルホンアミド

30

および

【化13】



40

N-((4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-ピペリジン-1-スルホンアミド

を含む。

【0122】

一つの実施形態では、 $-W^2 R^2$ は任意に置換された $-NHR^2$ または $-N(R^2)_2$ 基であり、ここで任意にこれらが結合される窒素原子とともに有する2つの R^2 は環状基

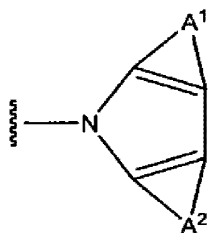
50

を形成し得、 $R^1 W^1$ は Het であり、ここで Het は前述で定められる通りである。一般的にこのような実施形態では、 J は S であり、 Q は O である。一般的に、このような実施形態では、 Het は任意に置換された単環または二環ヘテロアリール基である。より一般的には、 Het は任意に置換された5員単環ヘテロアリール基、または5員および6員環を含む任意に置換され融合された二環ヘテロアリール基である。

[0 1 2 3]

別の実施形態では、 $-W^2 R^2$ は任意に置換された $-N(R^2)_2$ 基であり、ここでこれらが結合される窒素原子とともに有する2つの R^2 は任意に置換環状芳香族基を形成し、任意に置換されたピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、またはトリアゾリル基などが挙げられる。一般的にこのような実施形態では、 J は S であり、 Q は O であり、 $R^1 W^1$ は R^1 であり、ここで R^1 は前述で定められる通りである。一般的には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、またはトリアゾリル基は、少なくとも2位および5位で置換され、ここで2, 5-二置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アルキルアリール、アルコシアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基から選択される。より一般的には、2, 5-二置換基はそれぞれ独立して、 $C_3 \sim C_6$ 分枝または $C_3 \sim C_6$ 環状アルキル基のようなアルキルまたはシクロアルキル基から選択され、例えば、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、または t -ブチル基が挙げられる。あるいは、 $-W^2 R^2$ は、

[化 1 4]

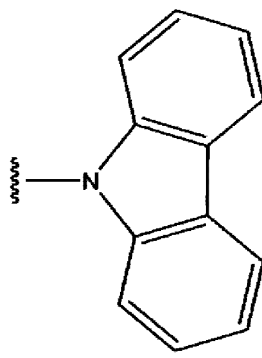
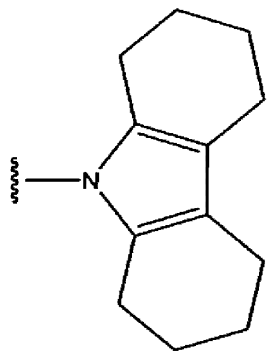


であり得、ここで A^1 および A^2 はそれぞれ独立して任意に置換されたアルキレンまたはアルケニレン基から選択され、その炭素骨格に1つ以上のヘテロ原子である N 、 O 、または S を任意に含み得る。一般的に、 A^1 または A^2 を含むそれぞれの環は5員または6員環である。

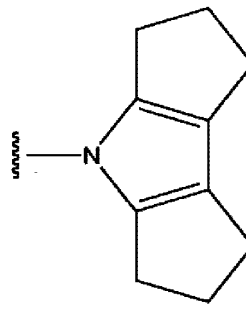
[0 1 2 4]

さらなる実施形態では、 $-W^2 R^2$ は

[化 1 5]



または



から選択される式を有する。

[0 1 2 5]

後述の例4は、 $-W^2 R^2$ が任意に置換された $-N(R^2)_2$ 基である化合物の例であり、ここでこれらが結合されている窒素原子をともに有する2つの R^2 は環状芳香族基を形成する。

[0126]

一つの実施形態では、 $R^1 W^1 -$ は複素環基を含み、ここで複素環基は窒素原子のような単一ヘテロ原子を複素環に含み、ここで $R^1 W^1 -$ は任意に置換され得、 $-W^2 R^2$ は融合アリールまたは融合ヘテロアリール基であり、ここでアリールまたはヘテロアリール基は1つ以上の環状炭化水素、複素環、アリール、またはヘテロアリール環と融合され、ここで $-W^2 R^2$ は任意に置換され得る。

[0127]

別の実施形態では、 $R^1 W^1 -$ は複素環に窒素原子および少なくとも1つのさらなるヘテロ原子を含む複素環基を含み、ここで $R^1 W^1 -$ は任意に置換され得、ここで $R^1 W^1 -$ の窒素原子はJと結合され、ここで $-W^2 R^2$ は単環アリールまたは単環ヘテロアリール基であり、ここで単環アリールまたは単環ヘテロアリール基は α および α' 位で置換され、ここで α および α' 位の置換基は独立してアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで $-W^2 R^2$ は任意にさらに置換され得る。

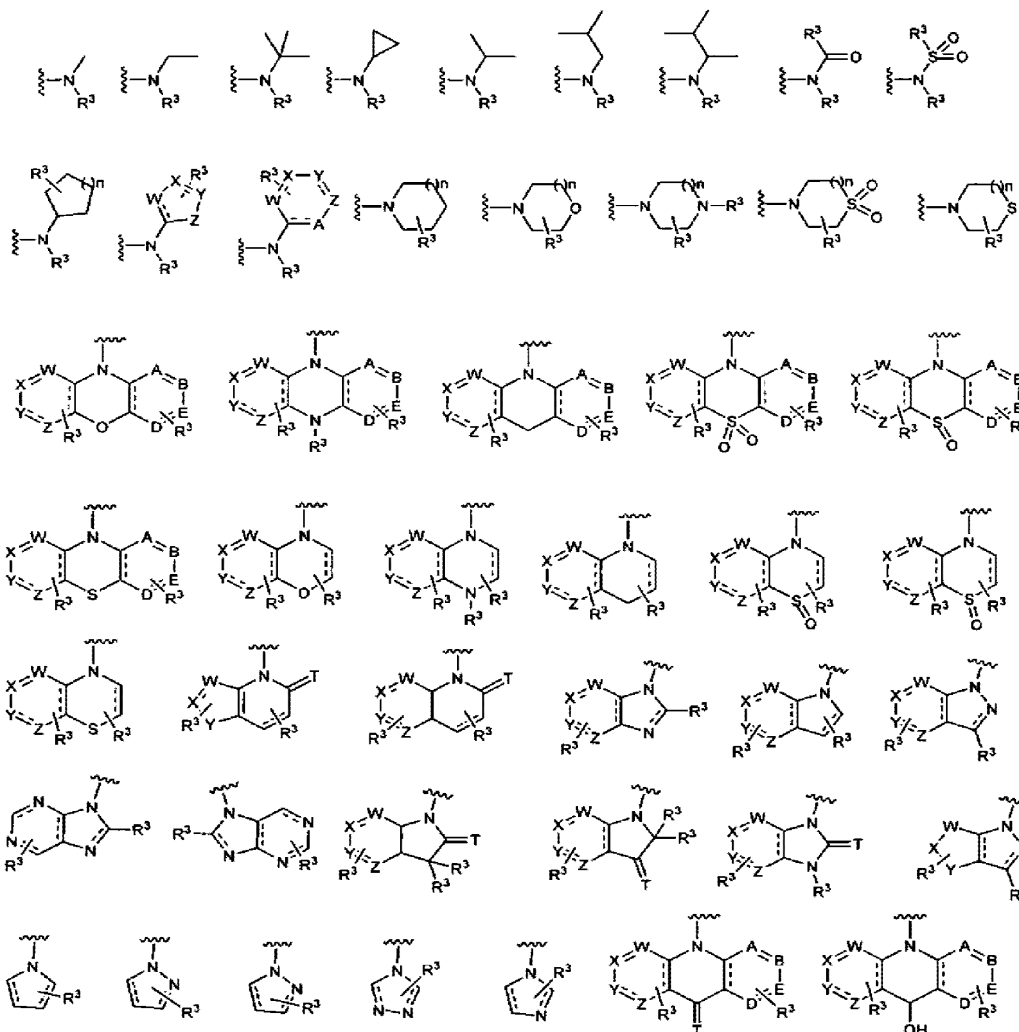
[0128]

式(1)の化合物の一つの実施形態では、 W^1 および R^1 または W^2 および R^2 の少なくとも1つは結合し、

10

20

[化 1 6]



10

20

30

からなる群から選択される部分を形成し、ここで各破線は独立して結合であり得、TはOまたはSであり、A、B、D、E、W、X、Y、およびZは、存在するとき、それぞれが独立してO、C(R³)、C(R³)₂、N、N(R³)、およびSから選択され得、R³の各出現は独立して水素、ハライド、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆トリフルオロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C=O、SO₂、アシル、アミノ、ヒドロキシ、C₅~C₆ヘテロアリール、C₅~C₆ヘテロシクリル、およびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択され、それぞれは必要に応じて任意に置換され得、nは0、1、2、または3である。

40

[0 1 2 9]

上記構造に示されるそこから伸長するR³基を有する各環は、R³基が置換のために当該環における利用可能な位置の1つ以上またはすべてから伸長し得ると理解される。

[0 1 3 0]

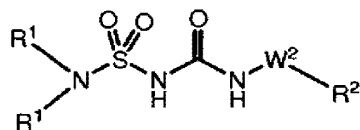
これらの「窒素結合」部分のそれぞれは、第一態様の化合物で説明される「炭素結合した」部分のいずれかと結合され得、各R¹およびR²結合形成して最終構造を得る。

[0 1 3 1]

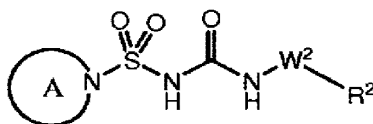
一つの実施形態では、式(I)の化合物は、式(III)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)、あるいはこれらの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、またはプ

50

ロドラッグから選択され、
【化17】

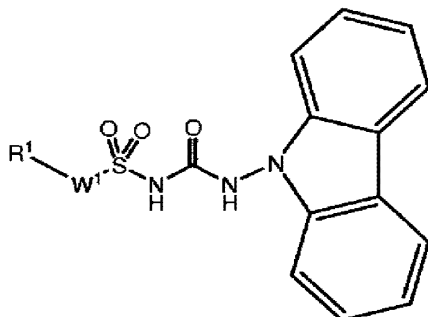


式II

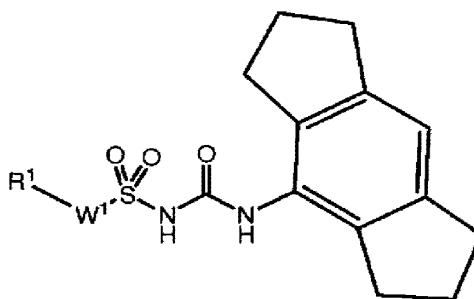


式III

10

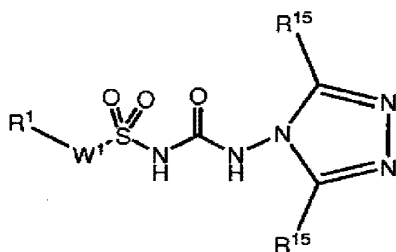


式IV



式V

20



式VI

30

ここで、 W^1 および W^2 が存在する場合、 R^1 および R^2 は第一態様で説明される実施形態のいずれか1つ以上で説明される通りであり、 R^{15} の各出現は、独立して $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、および $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルから選択され、 A は任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前述で定められるように、環窒素を通してスルホニルのイオウと結合される。

【0132】

式II～VIのいずれか1つの一つの実施形態では、 R^1 または A はピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピロール、モルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、および少なくとも1つの5員複素環と融合されたベンゼン環を含む融合二環または三環からなる群から選択され得、一つの実施形態ではインドールであり得、それぞれは置換または非置換であり得る。

40

【0133】

式II～VIのいずれか1つの特定の実施形態では、 R^1 または A はハロ、イソプロピル、モルホリニル、ピペリジニル、およびピペラジニルから選択される基によって環原子が任意に置換れたピラゾールまたはトリアゾールであり得、それぞれの基はそれ自体が $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意に置換され得る。

【0134】

一つの実施形態では、 R^{15} はイソプロピル、シクロプロピル、および $C_3 \sim C_5$ ヒド

50

ロキシルアルキルから選択される。

【0135】

一つの実施形態では、AはC₃～C₈ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、それぞれは任意に置換され得る。

【0136】

一つの実施形態では、AはC₄～C₇ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、それぞれは任意に置換され得る。

【0137】

一つの実施形態では、AはC₅～C₆ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、それぞれは任意に置換され得る。

10

【0138】

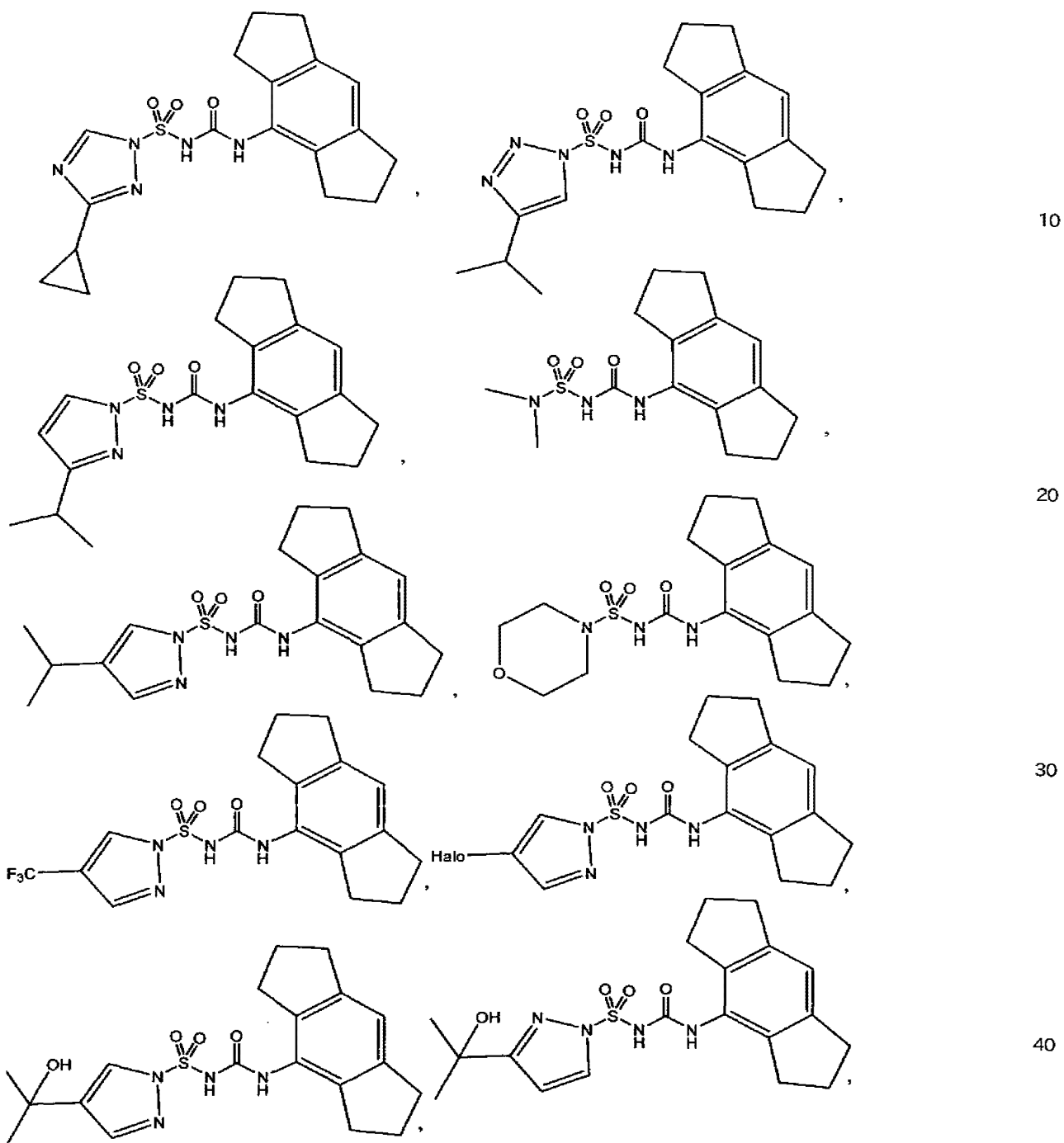
Aは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピロール、モルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、およびインドールのような少なくとも1つの5員複素環と融合されたベンゼン環を含む融合二環または三環から選択され得、これらの基のすべてがハロ、イソプロピル、モルホリニル、ピペリジニル、およびピペラジニルから選択される基によって環原子が任意に置換され得、これらの基のそれぞれがC₁～C₆アルキルによってそれ自体が任意に置換され得る。

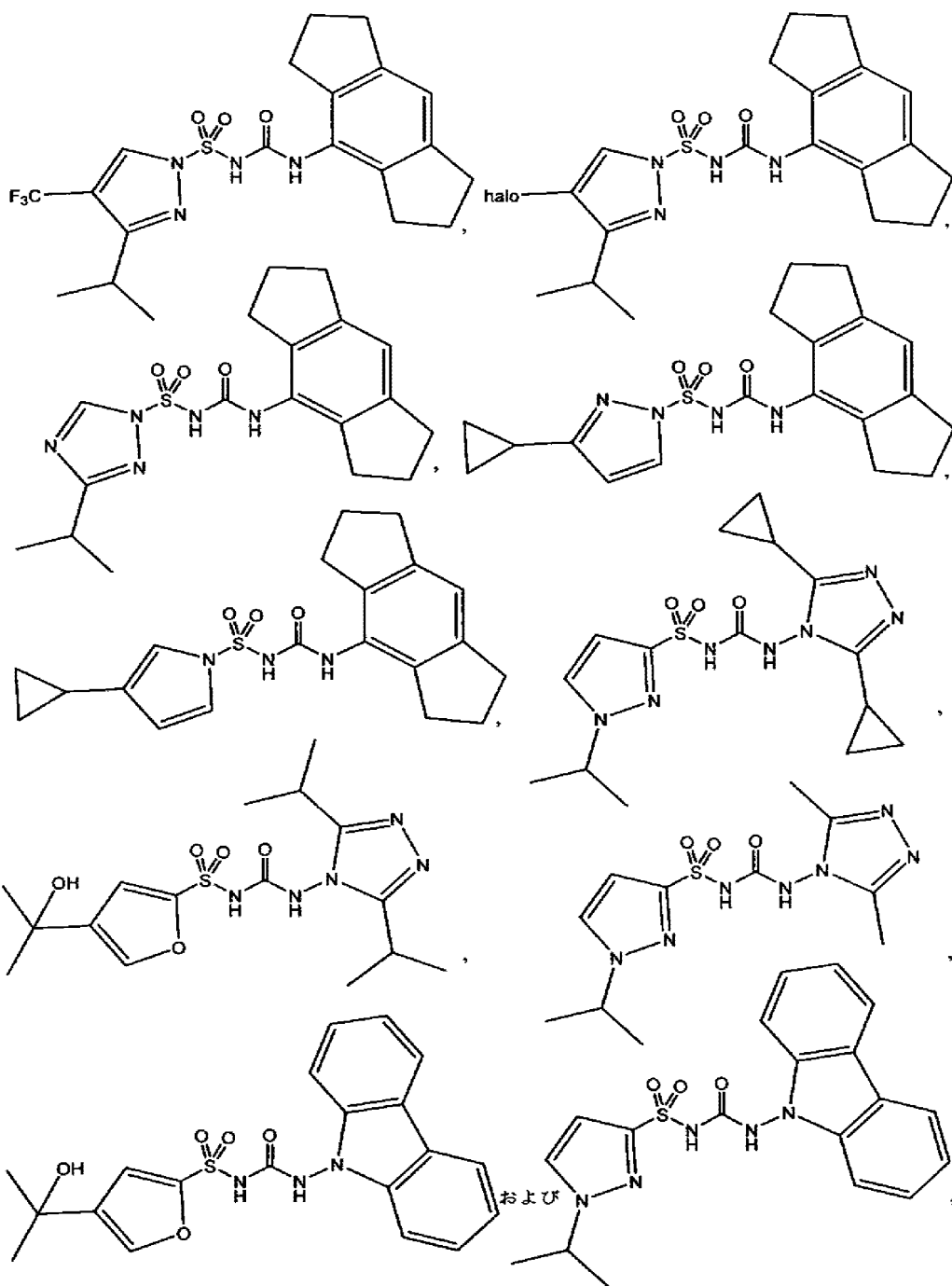
【0139】

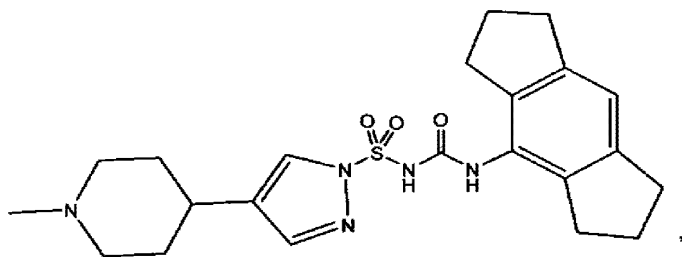
一つの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物は、下記

20

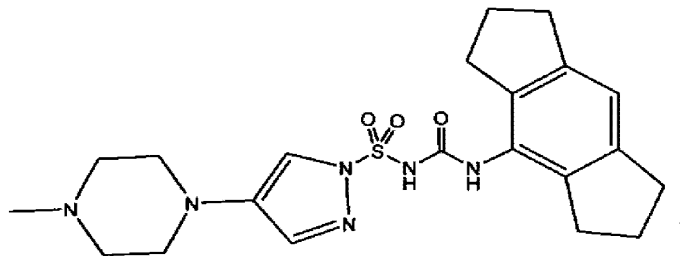
[化 1 8]



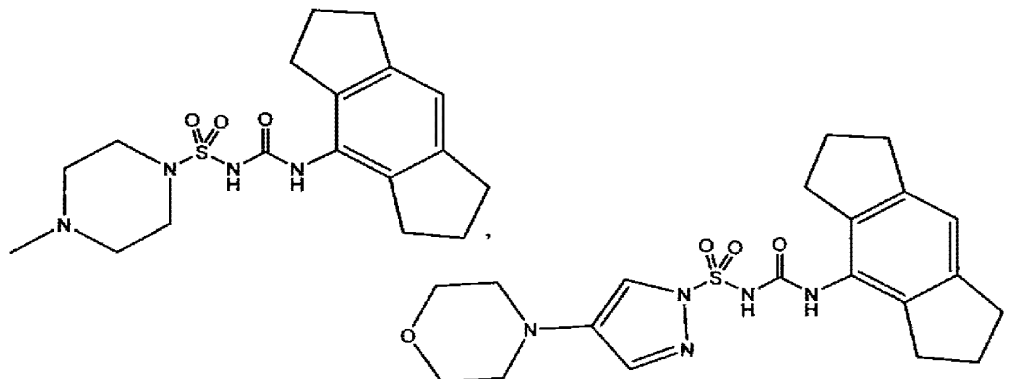




10



20



30

からなる群から選択される。

[0 1 4 0]

第一態様の一つの実施形態では、J がイオウであるとき、Q はオキシであり、W² は炭素であり、R² はシクロアルカン、複素環、またはアリールであり、そしてR² は単環のシクロアルカン、複素環、またはアリール基ではない。

[0 1 4 1]

第一態様の一つの実施形態では、J がイオウであるとき、Q はオキシであり、W² は炭素であり、そしてR² はアルキル基ではない。

40

[0 1 4 2]

第一態様の一つの実施形態では、J がイオウであるとき、Q はオキシであり、W² は環系の一部である炭素であり、そしてR² は置換されたフェニル基ではない。

[0 1 4 3]

第一態様の一つの実施形態では、J がイオウであるとき、Q はオキシであり、W¹ およびR¹ はともにアルキルアミンまたはジアルキルアミンを形成し、W² は環系の一部である炭素であり、そしてR² は置換または非置換フェニル、テトラヒドロベンゾチオフェン、あるいは他の二環チオフェン、ピリジン、またはピリミジン基ではない。

[0 1 4 4]

第一態様の一つの実施形態では、J がイオウであるとき、Q はオキシであり、W¹ はピ

50

ペリジンまたはモルホリン R^1 基の一部としての窒素であり、 W^2 は環系の一部である炭素であり、そして R^2 はピリジンまたはピリミジン基ではない。

[0 1 4 5]

第一態様の一つの実施形態では、 J がイオウであるとき、 Q はオキソであり、 W^1 はペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピラゾール、イミダゾール、ピロリジン、イソキノリン、またはチエノピリジン R^1 基の一部としての窒素であり、 W^2 は環系の一部である炭素であり、そして R^2 はテトラヒドロベンゾチオフェン、または他の二環チオフェン、あるいはメチル置換ピリジン基ではない。

[0 1 4 6]

第一態様の一つの実施形態では、 J がイオウであるとき、 Q はオキソであり、 W^1 は窒素であり、 W^2 は環系の一部である炭素であり、そして R^2 はインダセン、あるいはこれらの置換または水素化変形、あるいはハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルから選択される少なくとも1つの基によって置換されたフェニルであり得る。

[0 1 4 7]

特定の実施形態では、インダセンはヘキサヒドロインダセンであり得、置換フェニル基は2, 6-ジイソプロピル-4-クロロフェニル、2, 6-ジシクロプロピルフェニル、および2, 6-ジシクロプロピル-4-クロロフェニルから選択され得る。

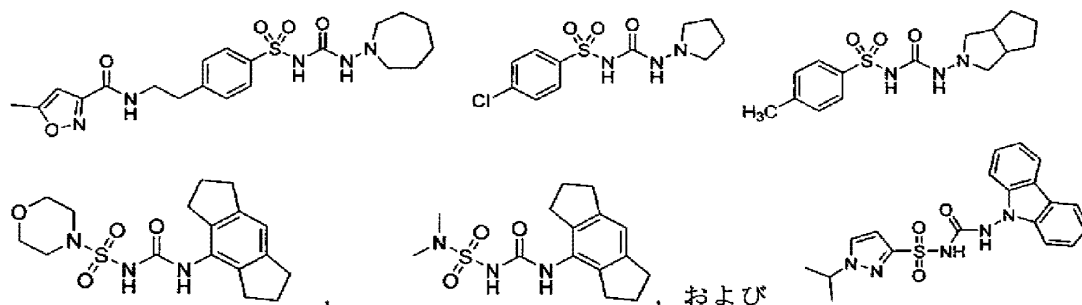
[0 1 4 8]

第一態様の一つの実施形態では、 J がイオウであるとき、 Q はオキソであり、 W^1 および R^1 はともにアルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピリジン、ピラゾール、アゼピン、ヒドロアゼピン、イミダゾール、ピロリジン、イソキノリン、またはチエノピリジンから選択され、そして W^2 および R^2 はともに独立して、置換または非置換フェニル、アルキル、シクロアルキル、ピリミジン、およびトリアジン基から選択されるいずれの基でもない。

[0 1 4 9]

一つの実施形態では、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、または(V I)の化合物は、

[化 1 9]



からなる群から選択される化合物ではあり得ない。

[0 1 5 0]

一つの実施形態では、式(I)の化合物は200~2000 Daの分子量を有する。好ましくは、式(I)の化合物は300~1000 Daの分子量を有する。より好ましくは、式(I)の化合物は350~500 Daの分子量を有する。

[0 1 5 1]

本発明の化合物は、従来技術のスルホニルウレアを超える1つ以上の利点をもたらし得、改善されたミクロソーム安定性、改善された透過性、低下したPgp罹病性、低下した血漿タンパク質結合、延長した半減期、改善した経口生物学的利用能、改善したAUC、改善したCmax、低下したCyp阻害性、および改善した溶解性から選択される。

[0 1 5 2]

ひとつの実施形態では、式(1)の化合物は改善された薬理学的特性をもたらす。既知のスルホニルウレアであるCRID3は、3.2時間の半減期(マウス)を有し、 $t_{1/2}$ がヒトに外挿されたとき、1日4回または1日2回でほぼトラフ濃度をもたらす得る。式(1)の化合物は、例えば、これらのタンパク質結合、代謝、および経口利用能が異なり得る。

[0153]

一つの実施形態では、式(1)の化合物は90 Å²未満のtPSAを有する。

[0154]

一つのさらなる実施形態では、式(1)の化合物は90 Å²未満のtPSA、および405未満の分子量を有する。

10

[0155]

本発明のいくつかの実施形態では、治療上不活性なプロドラッグが提供される。プロドラッグは、哺乳動物に投与されるとき、本発明の化合物に全てまたは一部が転換される化合物である。ほとんどの実施形態では、プロドラッグは薬理学的に不活性な化学的誘導体であり、インビボで活性薬剤分子に転換されて治療効果をもたらすことができる。本明細書で説明される化合物のいくつかは、プロドラッグとして投与されて、本化合物の活性、生物学的利用能、または安定性を増加させる、さもなければ本化合物の特性を変化させることができる。プロドラッグの一般的な例には、生物学的に不安定な保護基を活性化合物の機能的部分に有する化合物が含まれる。プロドラッグには、限定されないが、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、および/または脱リン酸化されて活性化合物を生じることができる化合物が含まれる。

20

[0156]

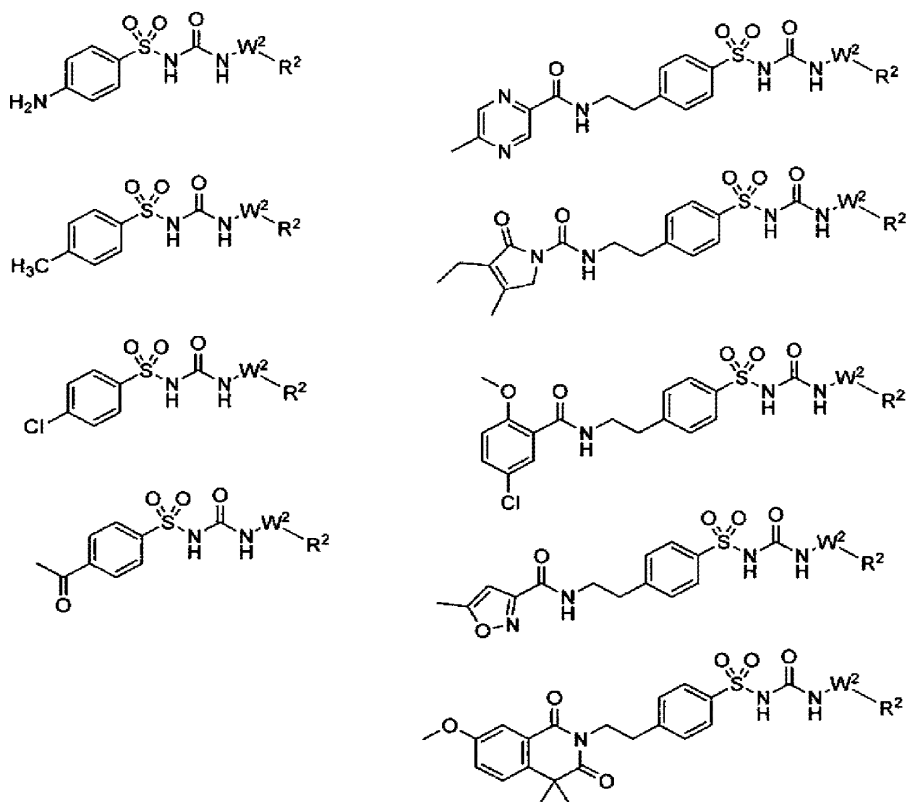
特定の実施形態では、式(1)の化合物は既知の抗糖尿病剤と比べて改善された特性を示し得る。式(1)のような化合物は、現在のスルホニルウレア抗糖尿病剤の非常に能力のある型としてみなされ得る。既知糖尿病剤は治療上重要な程度までにはNLRP3を標的化しておらず、そのため、NLRP3インフラマソームに何らかの重要な効果をもたらすためには、非常に高い投与量を使用する必要がある。式(1)の化合物は、NLRP3インフラマソームに対するIC50での有意な低下における効果的な改善特性を示し、さらに既存の糖尿病剤によって認められない、改善された創傷治癒および本明細書で説明される他の利点のような、NLRP3阻害と関連した効果を有する。

30

[0157]

一つの実施形態では、これらの改善された特性を示す式(1)の化合物は、

【化20】



10

20

からなる群から選択される。

【0158】

さらなる実施形態では、式(1)の化合物の1種類以上は、限定されないが、インスリン放出を含む使用の範囲で適用され得る光切り換え可能な化合物として有用であり得る。

30

【0159】

本発明の特定の実施形態では、式(1)の1種類以上の化合物は光アフィニティープローブのようなプローブとして、あるいはバイオチン化、蛍光、または光アフィニティープローブを得る直接的または結合部分を介したいずれかで修飾され得る反応性中間体として使用するのに適したものであり得る。式(1)の化合物は従来技術で十分理解されている手段によって修飾または誘導体化され、バイオチン、あるいは蛍光基または光アフィニティー標識のような分子と結合され得る。

【0160】

多くのプロドラッグリガンドが知られている。一般的に、遊離アミンまたはカルボン酸残基のような化合物の1つ以上のヘテロ原子のアルキル化、アシル化、または他の親油修飾が極性を低下させて、化合物の細胞通過を可能にし得る。遊離アミンおよび／またはカルボン酸部分における1つ以上の水素原子を置換することができる置換基の例には、限定されないが、アリール、ステロイド、炭水化物(糖を含む)、1,2-ジアシルグリセロール、アルコール、アシル(低級アシルを含む)、アルキル(低級アルキルを含む)、スルホン酸エステル(メタンスルホンおよびベンジルのような、アルキルまたはアリールアルキルスルホニルを含み、ここでフェニル基は本明細書で示されるアリールの定義で示される1つ以上の置換基によって任意に置換される)、任意に置換されたアリールスルホニル、脂質(リン脂質を含む)、ホスファチジルコリン、ホスホコリン、アミノ酸残基または誘導体、アミノ酸アシル残基または誘導体、ペプチド、コレステロール、あるいはイ

40

50

ンピボで投与されたときに遊離アミンをもたらす他の医薬品として許容可能な脱離基が含まれる。これらの部分のいずれかは、開示される有効成分と併用して使用し、所望の効果を達成することができる。

[0 1 6 1]

いくつかの実施形態では、1つ以上のキラル中心を有する化合物が提供される。本発明のラセミ混合物は活性、選択的、および生物学的利用可能であり得るが、分離されたアイソマーも同様に対象であり得る。

[0 1 6 2]

有効成分として本明細書で開示される化合物はキラル中心を含み得、(R) または (S) 配位のどちらかであり得、あるいはこれらの混合物を含み得る。従って、本発明はまた、本明細書で説明される化合物の立体異性体を含み、個別または任意の比率で混合して適用可能である。立体異性体は、限定されないが、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ混合物、およびこれらの混合物を含み得る。このような立体異性体は、エナンチオマー開始物質を反応させることによって、または本発明の化合物またはプロドラッグのアイソマーを分離することのどちらかによって、従来技術を用いて調製および分離することができる。アイソマーは幾何学的アイソマーを含み得る。幾何学的アイソマーの例には、限定されないが、二重結合を通したシスアイソマーまたはトランスアイソマーが含まれる。他のアイソマーは本発明の化合物の中で考慮される。アイソマーは本明細書で説明される化合物の純粋型または他のアイソマーとの混合物のどちらかで使用され得る。

[0 1 6 3]

任意に活性型を調製して活性を測定するための様々な方法が従来技術で知られている。このような方法には、本明細書で説明される標準的な試験および従来技術で良く知られている他の類似した方法が含まれる。本発明による化合物の光学的アイソマーを得るために使用することができる方法の例には、

i) 結晶の物理的な分離、これによって個別エナンチオマーの巨視的な結晶がマニュアルで分離される。この技術は別々のエナンチオマーの結晶が存在するとき、および結晶が目視によって区別されるときに特に使用され得る。

i i) 同時結晶化、これによって個別エナンチオマーはラセミ体の溶液から別々に結晶化され、後者が固体状態でcongロレメートである場合にのみ可能である。

i i i) 酵素分割、これによってラセミ体の部分的または完全な分離が酵素によるエナンチオマーに対する異なる反応速度の効果によって達成される。

i v) 合成技術である酵素的な不斉合成、これによって合成の少なくとも1ステップが酵素反応を使用して、鏡像異性的に純粋または豊富化された所望エナンチオマーの合成前駆体が得られる。

v) 化学的不斉合成、これによって所望のエナンチオマーが、生成物における不斉性(すなわち、キラル性)を生じる条件下でアキラル前駆体から合成され、キラル触媒またはキラル補助剤を用いて達成され得る。

v i) ジアステレオマー分離、これによってラセミ化合物が、個別エナンチオマーをジアステレオマーに転換する鏡像異性的に純粋な試薬(キラル補助)と反応される。そして得られるジアステレオマーはクロマトグラフィーまたはこれらのこの時点でより区別される構造的な差の効果による結晶化によって分離され、キラル補助は後に取り除かれて所望のエナンチオマーが得る。

V i i) 一次-および二次-不斉転換、これによってラセミ体由来のジアステレオマーが平衡化されて所望のエナンチオマーからジアステレオマーの溶液における優勢を生じさせる、あるいは所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的な結晶化が平衡を妨げて、結局、原理的には、すべての材料が所望のエナンチオマーから結晶ジアステレオマーに転換される。そして所望のエナンチオマーはジアステレオマーから得られる。

v i i i) 速度論的分割、これは速度論的条件下でキラル、非ラセミ試薬、または触媒によるエナンチオマーの不均衡反応速度の効果によるラセミ体の(または部分的に分割された化合物のさらなる分割の)部分的または完全な分割を含む。

i x) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成、これによって所望のエナンチオマーが非キラル開始物質から得られ、立体化学的完全性は合成の経路にわたって損なわれない、または最小限で損なわれるだけである。

x) キラル液体クロマトグラフィー、これによってラセミ体のエナンチオマーは固定相に対する異なるこれらの相互作用の効果によって液体移動相で分離される。固定相はキラル物質から作製でき、移動相は異なる相互作用を引き起こす追加キラル物質を含むことができる。

x i) キラルガスクロマトグラフィー、これによってラセミ体が揮発され、エナンチオマーが、固定された非ラセミ性キラル吸着相を含むカラムによる、ガス移動相におけるこれらの異なる相互作用の効果によって分離される。

x i i) キラル溶媒による抽出、これによってエナンチオマーは、特定のキラル溶媒への1種類のエナンチオマーの優先的な溶解の効果によって分離される。

x i i i) キラル膜を通る輸送、これによってラセミ体は薄い膜障壁と接触して配置される。障壁は一般的に2種類の混和性流体を分離し、1種類はラセミ体を含み、濃度または圧力差のような作用力が膜障壁を通る優先的な輸送を生じる。分離はラセミ体の1種類のエナンチオマーのみを通過させることができる膜の非ラセミ的なキラル性の結果として生じる。

[0 1 6 4]

化合物は鏡像異性体的に豊富化されている組成物中で調製され得、1種類のエナンチオマーが過剰、特に95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上、100%を含む範囲で存在するエナンチオマー混合物などである。

[0 1 6 5]

本明細書で使用される用語(R)、(S)、(R,R)、(S,S)、(R,S)、および(S,R)は、組成物が化合物の命名されたアイソマーを他のアイソマーと比べて大きな比率で含むことを意味する。好ましい実施形態では、これらの用語は、組成物が命名されたアイソマーを重量で少なくとも90%および1種類以上の他のアイソマーを重量で10%以下、あるいはより好ましくは、命名されたアイソマーを重量で約95%超および1種類以上の他のアイソマーを重量で5%以下含むことを示す。好ましい実施形態では、組成物は命名されたアイソマーを重量で少なくとも99%および1種類以上の他のアイソマーを重量で1%以下、あるいは、命名されたアイソマーを重量で100%および1種類以上の他のアイソマーを重量で0%含み得る。これらのパーセントは組成物に存在する本発明の化合物の全量に基づいている。

[0 1 6 6]

本発明の化合物は、それ自体、または医薬品として許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはアイソマーの形態で使用され得る。例えば、本化合物は医薬品として許容可能な塩として提供され得る。使用される場合、薬剤化合物の塩は薬理学的および医薬品としてともに許容可能であるべきだが、医薬品として許容可能でない塩が遊離活性化合物またはこの医薬品として許容可能な塩を調製するために便宜的に使用され得、本発明の範囲から除外されない。このような薬理学的および医薬品として許容可能な塩は、文献で詳細されている標準的な方法を用いて、薬剤の有機または無機酸との反応によって調製することができる。

[0 1 6 7]

本発明により有用である化合物の医薬品として許容可能な塩の例は、酸付加塩を含む。しかし、医薬品として許容可能でない酸の塩は、例えば、化合物の調製および精製において有用であり得る。本発明による適切な酸付加塩は、有機および無機酸を含む。好ましい塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびイセチオン酸から生成されるものを含む。他の有用な酸付加塩は、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸などによって生成されるものを含

10

20

30

40

50

む。医薬品として許容可能な塩の特定な例には、限定されないが、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、スルホネート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブチラート、クエン酸塩、乳酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、およびマンデル酸塩が含まれる。

【0168】

酸付加塩は適切な塩基による処理によって、遊離塩基に再変換され得る。本発明による化合物またはプロドラッグに存在し得る酸部分の塩基性塩の調製物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリエチルアミンなどのような医薬品として許容可能な塩基を用いた同様な方法で調製され得る。

【0169】

本発明による有効成分化合物のエステルは、本化合物の分子構造内に存在し得るヒドロキシルおよび／またはカルボキシル基の官能化を通して調製され得る。アミドおよびプロドラッグもまた、従来技術の当業者に知られている技術を用いて調製され得る。例えば、アミドは適切なアミン反応物質を用いてエステルから調製され得、あるいはこれらはアンモニアまたは低級アルキルアミンによる反応によって無水物または酸塩化物から調製され得る。さらに、本発明の化合物のエステルおよびアミドは、適切な有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトン、メタノール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド）において、カルボニル化剤（例えば、ギ酸エチル、無水酢酸、塩化メトキシアセチル、塩化ベンゾイル、メチルイソシアネート、エチルクロロホルメート、メタンスルホンクロライド）および適切な塩基（例えば、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム）との0~60℃の温度での反応によって調製することができる。プロドラッグは一般的に、個体の代謝系によって修飾されるまで治療上不活性である化合物をもたらす部分の共有結合によって調製される。医薬品として許容可能な溶媒和物の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、またはエタノールアミンと組み合わせられた本発明による化合物が含まれる。

【0170】

固体組成物の場合には、本発明の方法において使用される化合物は異なる形態で存在し得ると理解される。例えば、化合物は安定および準安定な結晶型ならびに等方性および無定形型で存在し得、これらのすべては本発明の範囲内であることが意図される。

【0171】

本発明による有効成分として有用な化合物が塩基である場合、所望の塩は従来技術で知られているいずれかの適切な方法によって調製され得、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸による、あるいは酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ビルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸およびガラクトロン酸のようなピラノシジル酸、クエン酸および酒石酸のようなα-ヒドロキシ酸、アスパラギン酸およびグルタミン酸のようなアミノ酸、安息香酸および桂皮酸のような芳香族酸、p-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸のようなスルホン酸などの有機酸による、遊離塩基の処理が含まれる。

【0172】

有効成分として本明細書で説明される化合物が酸である場合、所望の塩は従来技術で知られている任意の適切な方法によって調製され得、アミン（第一級、第二級、または第三

級)、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属水酸化物などのような無機または有機塩基による遊離酸の処理が含まれる。適切な塩の例示的な例には、グリシンおよびアルギニンのようなアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級、および第三級アミン、ならびにピペリジン、モルホリン、およびピペラジンのような環状アミン由来の有機塩、そしてナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、およびリチウム由来の無機塩が含まれる。

[0 1 7 3]

本発明の第二態様により、本明細書で開示される第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、ならびに医薬品として許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

10

[0 1 7 4]

好ましくは、医薬品として許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤は、希釈剤、溶媒、pH緩衝剤、結合剤、増量剤、乳化剤、崩壊剤、ポリマー、滑沢剤、オイル、脂肪、ワックス、コーティング、粘度調節剤、滑剤などの1種類以上であり得る、または含み得る。

[0 1 7 5]

本発明の化合物の塩型は、これらの改善された溶解性によって特に有用である。

[0 1 7 6]

一つの実施形態では、医薬組成物はシクロデキストリンを含む。

[0 1 7 7]

シクロデキストリンは、 α 、 β 、または γ シクロデキストリンから選択され得る。

20

[0 1 7 8]

一つの実施形態では、シクロデキストリンはメチルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、およびスルホブチルエーテルシクロデキストリンから選択される。

[0 1 7 9]

シクロデキストリンは本発明の化合物の製剤および送達に重要な効果をもたらすことが認められている。

[0 1 8 0]

シクロデキストリン製剤、例えばヒドロキシプロピル β シクロデキストリンまたはメチル β シクロデキストリンを伴う本発明の1種類以上の化合物のようなシクロデキストリン製剤は、コレステロール隔離／コレステロール低下、またはNLRP3阻害を介した非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、そしてまた、アルツハイマー病(AD)における用途を有し得る。

30

[0 1 8 1]

希釈剤は、微細結晶セルロース、ラクトース、マンニトール、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、カオリン、乾燥デンプン、粉末糖などの1種類以上を含み得る。結合剤は、ポビドン、デンプン、ステアリン酸、ガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの1種類以上を含み得る。崩壊剤は、デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウムなどの1種類以上を含み得る。溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、クロロホルム、アセトン、メチルエチルケトン、メチレンクロライド、水などの1種類以上を含み得る。滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、水素化植物油、ペヘン酸グリセリルなどの1種類以上を含み得る。滑剤は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、トウモロコシデンプンなどの1種類以上を含み得る。緩衝剤は、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、および炭酸緩衝剤を含み得るが、これらに限定されない。増量剤は、ゼラチン、デンプン、および合成ポリマーゲルを包含した1種類以上のゲルを含み得るが、これらに限定されない。コーティングは、フィルム形成剤、溶媒、可塑剤などの1種類以上を含み得る。適切なフィルム形成剤は、ヒドロキシメチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピ

40

50

ルセルロース、ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール、アクリラートなどの1種類以上であり得る。適切な溶媒は、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、クロロホルム、アセトン、メチルエチルケトン、メチレンクロライドなどの1種類以上であり得る。可塑剤は、プロピレングリコール、カスターオイル、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポリソルベートなどの1種類以上であり得る。

[0 1 8 2]

参照はHandbook of Excipients 6th Edition (賦形剤ハンドブック、第6版), Eds. Rowe, Sheskey & Quinn (Pharmaceutical Press) によってなされるが、本発明に従い有用であり得る賦形剤の非限定的な例が提供される。

10

[0 1 8 3]

医薬品として許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤の選択は、少なくとも部分的に、製剤の投与方式に依存することが認識される。例としてのみにより、組成物は錠剤、カプセル、カプレット、粉末、吸入可能な液体(例えば、溶液、懸濁液)、注入可能な液体、坐薬、緩徐放出製剤、浸透圧ポンプ製剤の剤形、または投与のために効果的で安全であるいずれかの他の剤形であり得る。

[0 1 8 4]

好適には、医薬組成物は哺乳動物における疾患、障害、または症状の治療または予防のためのものである。

20

[0 1 8 5]

本発明の第三態様は、疾患、障害、または症状の治療または予防の方法に関するものであり、第一態様の化合物、あるいは医薬品として許容可能なこの塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、あるいは第二態様の医薬組成物の効果的な量を投与するステップを含み、これによって当該疾患、障害、または症状を治療または予防する。

[0 1 8 6]

本発明の第四態様は、疾患、障害、または症状の治療または予防における使用のために、第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、あるいは第二態様の医薬組成物を提供する。

[0 1 8 7]

30

本発明の第五の態様は、疾患、障害、または症状の治療または予防のための医薬品の製造における、第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物、またはプロドラッグの使用を提供する。

[0 1 8 8]

本明細書で一般的に使用されるとき、用語「投与する」または「投与」などは、特定の経路または媒体などによる哺乳動物への化合物または組成物の導入を説明する。投与経路は、局所、非経口、および腸内経路を含み、経口、口腔内、舌下、鼻腔、肛門、胃腸管、皮下、筋肉内、および皮内の投与経路が含まれるが、これらに限定されない。

[0 1 8 9]

「治療する」、「治療」、または「治療している」によって、被験体によって有される疾患、障害、または症状の現存する前兆または徴候を少なくとも改善、低下、または抑制するために被験体への化合物または組成物の投与が意味される。

40

[0 1 9 0]

「予防する」、「予防している」、または「予防的」によって、疾患、障害、または症状の前兆または徴候を示していないが、予防がないとこのような前兆または徴候を示す可能性が予測または予期される哺乳動物のような被験体に、製剤を予防的に投与することが意味される。予防的処置は、予測される徴候または前兆を少なくとも低下または部分的に改善し得る。

[0 1 9 1]

本明細書で使用されるとき、「効果的な量」は、治療される症状の徴候の発生を防止す

50

る、または徴候の悪化の停止をもたらす、あるいは症状の重篤度を治療および緩和または少なくとも低下するのに十分な関連有効成分の量の投与を意味する。効果的な量は、患者の年齢、性別、体重などにより、従来技術の当業者によって理解される方法で変化する。適切な投与量または投与計画は、定期的な試験を通して確認することができる。

[0 1 9 2]

本明細書で使用されるとき、用語「被験体」または「個体」または「患者」はいずれかの哺乳動物対象を意味し得る。哺乳動物は、限定されないが、霊長類、家畜動物（例えば、ヒツジ、ウシ、ウマ、ロバ、ブタ）、実験動物（例えば、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ハムスター）、愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ）、および捕獲野生動物（例えば、キツネ、シカ、ディンゴ）を含み得る。好ましい被験体は、本明細書で説明される疾患、障害、または症状のために治療を必要とするヒトである。しかし、前述の用語は、徴候が必ず存在することは意味しないと理解される。

10

[0 1 9 3]

一つの特定の実施形態では、疾患、障害、または症状は、NLRP3インフラマソームの活性化の障害に応答するものである。

[0 1 9 4]

この実施形態により、第一態様の化合物、またはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物、またはプロドラッグは、NLRP3の特異的阻害剤である。

[0 1 9 5]

さらなる実施形態では、疾患、障害、または症状は、IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33、およびTh17細胞の1つ以上の調節に応答する。

20

[0 1 9 6]

一つの実施形態では、調節はIL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、およびIL-33の1つ以上の阻害である。

[0 1 9 7]

一つの実施形態では、Th17細胞の調節は、IL-17の産生および／または分泌の阻害によるものである。

[0 1 9 8]

全般的な実施形態では、疾患、障害、または症状は、免疫系、心臓血管系、内分泌系、消化管、腎臓系、呼吸器系、中枢神経系の疾患、障害、または症状であり、癌または他の悪性腫瘍であり、および／または病原体によって生じる、または病原体と関連する。

30

[0 1 9 9]

疾患、障害、および症状の広い範囲によって定められるこれらの全般的な実施形態は、互いに排他的ではないと認識される。この観点では、いずれかの特定の疾患、障害、または症状は一つを超える前述の全般的な実施形態によって分類され得る。非限定的な例は、自己免疫疾患および内分泌系の疾患であるI型糖尿病である。

[0 2 0 0]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、免疫系のものである。特定の実施形態では、疾患、障害、または症状は、炎症性疾患、障害、または症状、あるいは自己免疫疾患、障害、または症状である。

40

[0 2 0 1]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、皮膚のものである。

[0 2 0 2]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、心臓血管系のものである。

[0 2 0 3]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、癌、腫瘍、または他の悪性腫瘍である。本明細書で使用されるとき、癌、腫瘍、および悪性腫瘍は、発癌、腫瘍マーカーの発現、腫瘍抑制因子の発現または活性の喪失、および／または異形または異常な細胞表面マーカーの発現と関連する1つ以上の遺伝子変異、または他の遺伝子変化を含む異形または

50

異常な分子表現型をしばしば伴う、異形または異常な細胞増殖、分化、および／または移動によって特徴付けられる疾患、障害、または症状、あるいは疾患障害、または症状と関連する細胞または組織を意味する。全般的な実施形態では、癌、腫瘍および悪性腫瘍は、肉腫、リンパ腫、白血病、固形腫瘍、芽細胞腫、神経膠腫、癌腫、黒色腫、および転移性癌を含み得るが、これらに限定されない。癌、腫瘍、および悪性腫瘍のより広範なリストは国立癌研究所のウェブサイト <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphabetical> に認め得る。

[0204]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、腎臓系のものである。

[0205]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、胃腸管のものである。

[0206]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、呼吸器系のものである。

[0207]

さらなる実施形態では、疾患、障害、または症状は、内分泌系のものである。

[0208]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、中枢神経系(CNS)のものである。

[0209]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、病原体によって生じる、または病原体と関連する。病原体はウイルス、細菌、原生生物、寄生虫、または真菌、あるいは哺乳動物に感染することができるいずれかの他の生物であり得るが、これらに限定されない。

[0210]

ウイルスの非限定的な例には、インフルエンザウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、チクングニヤおよびロスリバーウイルスのようなアルファウイルス、デングウイルス、ツィカウイルスおよびパピローマウイルスなどのフラビウイルスが含まれるが、これらに限定されない。

[0211]

病原性細菌の非限定的な例には、黄色ブドウ球菌、ヘリコバクター・ピロリ、炭疽菌、百日咳菌、ジフテリア菌、破傷風菌、ボツリヌス菌、肺炎球菌、化膿連鎖球菌、リステリア菌、ヘモフィルス・インフルエンザ、パスツレラ・マルトシダ、志賀赤痢菌、結核菌、らい菌、マイコプラズマ肺炎、マイコプラズマ・ホミニス、髄膜炎菌、淋菌、斑点熱リケッチア、レジオネラ・ニューモフィラ菌、肺炎桿菌、緑膿菌、プロピオニバクテリウム・アクネス、梅毒トレポネーマ、クラミジア・トラコマチス、ビブリオ・コレラ、ネズミチフス菌、チフス菌、ボレリア・ブルグドルフェリ、およびペスト菌が含まれるが、これらに限定されない。

[0212]

原生動物の非限定例には、マラリア原虫、バベシア属、ジアルジア属、エントアメーバ属、リーシュマニア属、およびトリパノソーマが含まれるが、これらに限定されない。

[0213]

寄生虫の非限定例には、住血吸虫、回虫、条虫、および吸虫を包含する蠕虫が含まれるが、これらに限定されない。

[0214]

真菌の非限定例には、カンジダ種およびアスペルギルス種が含まれるが、これらに限定されない。

[0215]

さらに関連する疾患、障害、または症状は、<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=d26f50a2622926cc6>

b 4 b c 8 5 5 b d 9 1 1 a e 9 d c 9 7 5 0 c f でみられる学術論文 Menu et al., Clinical and Experimental Immunology, 166, 1-15, 2011 に引用されるものからなる群から選択され得る。

[0216]

特定の実施形態では、疾患、障害、または症状は、クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS)、マクルウェルズ症候群 (MWS)、家族性冷自己炎症症候群 (FCAS) および新生児発症性多系統炎症性疾患 (NOMID)、自己炎症性疾患、家族性地中海熱 (FMF)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、メバロン酸キナーゼ欠損 (MKD)、高免疫グロブリン血症 D および周期性熱症候群 (HIDS)、インターロイキン 1 受容体拮抗物質の欠損 (DIRA)、マジード症候群、化膿性関節炎、膿皮症およびアクネ症候群 (PAPA)、A20 のハプロ不全 (HA20)、周期性肉芽腫関節炎 (PGA)、PLCG2 関連抗体欠損および免疫調節不全 (PLAID)、PLCG2 関連自己炎症、抗体欠損および免疫調節不全 (APLAID)、ならびに B 細胞免疫不全を伴う鉄芽球形貧血、周期熱、および発達遅延 (SIFD) を含む構成的炎症；多発性硬化症 (MS)、1 型糖尿病、乾癬、関節リウマチ、ベーチェット病、シューグレン症候群、およびシュニッツラー症候群を含む自己免疫疾患；マクロファージ活性化症候群；ブラウ症候群；慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー性喘息のような喘息およびステロイド耐性喘息、石綿症、ケイ肺症、および嚢胞性線維症を含む呼吸器疾患；接触性皮膚炎を含む皮膚炎；パーキンソン病、アルツハイマー病、運動ニューロン病、ハンチントン病、脳性マラリア、肺炎球菌性髄膜炎由来の脳傷害を含む中枢神経系疾患；2 型糖尿病、アテローム性硬化症、肥満、痛風、偽通風を含む代謝疾患；眼球上皮の疾患、加齢性黄斑変性症 (AMD)、ブドウ膜炎、角膜感染症、およびドライアイを含む眼疾患；慢性腎疾患、シュウ酸腎症、腎石灰化症、および糖尿病性腎症を含む腎疾患；非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) およびアルコール性肝疾患を含む肝臓疾患；接触過敏症および日焼けを含む皮膚における炎症反応；骨関節炎、全身性若年性特発性関節炎、成人発症スティル病、再発性多発軟骨炎を含む関節における炎症反応；アルファウイルス (チチングニヤ、ロスリバー) およびフラビウイルス (デング、ツィカ)、インフルエンザ、HIV を含むウイルス感染；化膿性汗腺炎 (HS) および他の嚢胞由来皮膚疾患；肺癌転移、膵臓癌、胃癌、骨髄異形成症候群、白血病を含む癌；多発性筋炎；虚血性脳卒中を含む脳卒中；再発性心筋梗塞を含む心筋梗塞；うつ血性心不全；塞栓症；心臓血管疾患；移植片対宿主病；高血圧；大腸炎；蠕虫感染、細菌感染、腹部大動脈瘤；創傷治癒：抑うつ、心理的ストレス；虚血再灌流傷害、および個体が NLRP3 における生殖系または体性の非サイレント変異を有すると判断されているいずれかの疾患からなる群から選択される。

[0217]

一つの実施形態では、疾患、障害、または症状は自己炎症性疾患であり、クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS)、マクルウェルズ症候群 (MWS)、家族性冷自己炎症症候群 (FCAS)、家族性地中海熱 (FMF)、新生児発症性多系統炎症性疾患 (NOMID)、腫瘍壊死因子 (TNF) 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、高免疫グロブリン血症 D および周期性熱症候群 (HIDS)、インターロイキン 1 受容体拮抗物質の欠損 (DIRA)、マジード症候群、または化膿性関節炎、膿皮症およびアクネ症候群 (PAPA) が挙げられる。

[0218]

別の実施形態では、疾患、障害、または症状は、パーキンソン病またはハンチントン病である。

[0219]

別の実施形態では、疾患、障害、または症状は、痛風または若年性特発性関節炎である。

[0220]

別の実施形態では、疾患、障害、または症状は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である。

[0 2 2 1]

別の実施形態では、疾患、障害、または症状は、シュウ酸腎症または腎石灰化症である。

[0 2 2 2]

別の実施形態では、疾患、障害、または症状は、ブドウ膜炎である。

[0 2 2 3]

別の実施形態では、疾患、障害、または症状は、化膿性汗腺炎（H S）である。

[0 2 2 4]

別の実施形態では、疾患、障害、または症状は、骨髓異形成症候群、マクロファージ活性化症候群、シュニッツラー症候群、成人発症スティル病、またはベーチェット病である。

10

[0 2 2 5]

説明されるこれらの一つの非限定的な例では、治療される疾患、障害、または症状は、N A S Hである。N L R P 3 インフラマソーム活性化はN A S Hにおける炎症動員の中心であり、N L R P 3 の障害は肝線維症を予防および逆転の両方をなし得る。本発明の化合物は、肝組織におけるN L R P 3 インフラマソームの機能を妨げることによって、肝炎における組織学的な低下、マクロファージおよび好中球の動員低下、ならびにN F - κ B 活性化の抑制を生じることができる。N L R P 3 の障害は、プロ- I L - 1 β の肝発現、ならびに正常化した肝および循環I L - 1 β 、I L - 6、およびM C P - 1 量を低下することができ、これによって疾患の治療を補助する。

20

[0 2 2 6]

説明されるこれらのさらなる非限定的な例では、治療される疾患、障害、または症状は、重度のステロイド耐性（S S R）喘息である。呼吸器感染は、S S R 喘息を促進する肺におけるN L R P 3 インフラマソーム／カスパーゼ-1 / I L - 1 β シグナル化系を誘発する。N L R P 3 インフラマソームはプロ-カスパーゼ-1 を動員して活性化し、I L - 1 β 反応を誘発する。従って、N L R P 3 インフラマソーム誘発性I L - 1 β 反応は感染の制御において重要であるが、過剰な活性は異常な炎症をもたらし、S S R 喘息およびC O P D の病因と関連している。特定の疾患過程を標的にする第一態様の化合物の投与は、ステロイドまたはI L - 1 β によって炎症反応を非特異的に阻害するよりも治療上魅力的である。従って、第一態様の化合物によってN L R P 3 インフラマソーム／カスパーゼ-1 / I L - 1 β を標的にすることは、S S R 喘息および他のステロイド耐性炎症症状の治療において有用であり得る。

30

[0 2 2 7]

説明されるこれらのさらなる非限定的な例では、治療される疾患、障害、または症状は、パーキンソン病である。パーキンソン病は最も一般的な神経変性運動障害であり、ドーパミン作動性ニューロンの選択的な欠如によって特徴付けられ、疾患の病理学的特徴であるレビー小体へのミスフォールド化 α -シヌクレイン（S y n）の蓄積を伴う。慢性ミクログリア神経炎症は、疾患の早期における証拠であり、病状を促進することが示されている。

[0 2 2 8]

ミクログリアN L R P 3 に関する中心的役割が、パーキンソン病の進行で仮定されている。N L R P 3 インフラマソームはS y k キナーゼ依存機構を介して原線維S y n によって活性化され、またドーパミン作用性変性の初期段階でS y n 病因がなくても生じ、ニューロン喪失をもたらす。第一態様の化合物は原線維S y n またはミトコンドリア機能不全によってN L R P 3 インフラマソーム活性をブロックし得、これによって黒質線状体ドーパミン作動系の効果的な神経保護を付与し、パーキンソン病の治療を補助する。

40

[0 2 2 9]

本発明の第六態様では、哺乳動物における疾患、障害、または症状を診断する方法が提供され、標識された第一態様の化合物、あるいはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、哺乳動物、または哺乳動物から得られた生物学的サンプルに投

50

与するステップを含み、哺乳動物における疾患、障害、または症状の診断を容易にする。

[0 2 3 0]

インフラマソーム活性化、特にNL RP 3 インフラマソームの活性化は、非常に多くの炎症性疾患の開始、進行、および慢性的発達を促進することが知られている。第一態様のスルホニルウレアおよび関連化合物は、能力があり特異的で直接的なNL RP 3 阻害剤である。従って、炎症の際に免疫細胞に存在するNL RP 3 に特異的な化学的プローブは、炎症および他の関連疾患を診断する上で有用である可能性を有する。第一態様の化合物を含むNL RP 3 活性化プローブは、体外（血液）または体内（MRI、PETなど）診断方法のための炎症疾患の効果的な代用バイオマーカーとして作用することができる。第一態様の化合物（またはこの医薬品として効果的な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ）はまた、他の体外および／またはインビトロ診断方法において使用され得る。

10

[0 2 3 1]

炎症および他の関連疾患を診断する上での式(1)の化合物(1)の使用は、近赤外蛍光イメージングおよびIL-1 β 、プロカスペーゼ-1切断、およびIL-18量の阻害程度による免疫細胞の体外での特徴付けによって達成され得る。特に、末梢血単球(PMBC)、マクロファージ、樹状細胞、CD4⁺T細胞、Th17細胞、Th1細胞、およびTh2細胞が関連する。インビボ診断では、磁気共鳴画像(MRI)が使用され得、本発明の化合物の²H(重水素)、¹³C、¹⁹F、および／または¹⁵N標識した変種を使用して患者に静脈内、筋肉内、皮下、経口、局所、くも膜下などによって投与する。

[0 2 3 2]

20

ポジトロン断層撮影(PET)を用いるインビボ診断も適切である。PETは短寿命ポジトロン放出放射性核種によって放射性標識された特異的プローブを必要とする分子画像化技術である。一般的な同位元素には、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁶⁴Cu、⁶²Cu、¹²⁴I、⁷⁶Br、⁸²Rb、および⁶⁸Gaが含まれ、¹⁸Fが最も臨床的に利用される。式(1)の化合物の1種類以上の安定な⁶⁴Cuまたは⁶²Cu塩を、当該化合物のナトリウム（または他の一価カチオン）塩との単純なイオン交換による簡単な方法で調製することができる。これは放射性イメージング、PETなどのための診断プローブの迅速調製を可能にし、これによって診断用プローブの強度、位置、および一時的な付着によって、患者炎症状態および体内の炎症部位の代用バイオマーカーとして活性化NL RP 3を伴う免疫細胞の程度および／または位置を特定することができる。これらはまた、体から取り出された生物学的サンプルへの適用、すなわちインビトロ診断のために有用である。

30

[0 2 3 3]

図1は、スルホンウレアであるMCC950(CRID3)のナトリウム型と塩化銅の間の錯体形成を等温滴定熱量測定(ITC)によって証明する。結果は、銅(II)イオンがMCC950と強い錯体を形成し、EDTA・2Naと匹敵しており、EDTA遊離酸よりもかなり強いことを示す。MCC950:Cu(II)錯体の形成は、正であるエンタルピーを伴う吸熱性であり、プロセスは強い疎水性相互作用の存在によって促進されるエントロピーだったことを示唆する。このことは、同一コア官能性スルホニルおよびウレア部分を有する式(1)の化合物が、同程度の錯体化を達成し、これによって前述のように診断におけるこれらの使用をもたらすことを強く示す。

40

[0 2 3 4]

本発明の第七態様は、生物学的標的の活性を調節する方法に関するものであり、生物学的標的を第一態様の化合物またはこの医薬品として許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグに暴露するステップを含む。本方法は体外またはインビトロ法であり得る。

[0 2 3 5]

生物学的標的は、NL RP 3 インフラマソーム、IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33、およびTh17細胞からなる群から選択され得る。好ましくは、標的はNL RP 3 インフラマソームである。

[0 2 3 6]

50

調節は第三から第五態様に前述された通りであり得る。

[0 2 3 7]

本明細書で一般的に使用されるとき、生物学的サンプルは哺乳動物から得られる、または得ることが可能である細胞、組織、流体、分子、または他の生物学的材料を含み得る。非限定的な例には、尿、血液、およびこれらの分画で血清、血漿、リンパ球、および赤血球など、ならびに脳脊髄液、PAPスミア、鼻腔および眼分泌物、羊水、糞便、精液、組織および／または器官バイオプシー、ならびに核酸（例えば、DNA、RNA）またはタンパク質サンプルが含まれるが、これらに限定されない。

[0 2 3 8]

次の実験セクションでは、本発明の化合物のある程度の特徴付けおよびこれらの効能についてより詳細に説明する。この意図は本発明の化合物の特定の具体的な実施形態およびこれらの効能を説明することであるが、決して本発明を限定するものではない。

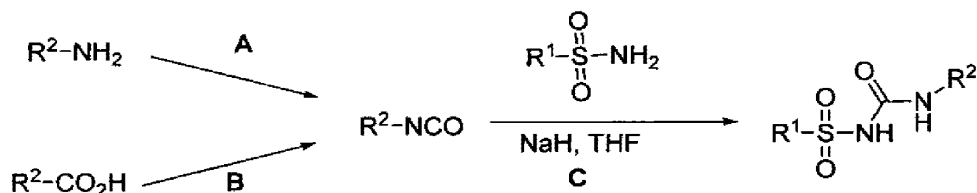
10

[0 2 3 9]

実験

一般的方法

[化 2 1]



20

[0 2 4 0]

方法A：

A 1：排他的ではないがトリエチルアミン（1.2当量）のような塩基が添加されたまたは添加されていない排他的ではないがテトラヒドロフランまたはジクロロメタンのような無水非プロトン性溶媒にR²アミン中間体（1当量）を含む溶液に、トリホスゲン（0.4～1.1当量）を加えた。反応物を周囲温度、または必要に応じて、還流によって完了まで加熱し、一般的に2～18時間撹拌した。

30

[0 2 4 1]

A 2：無水アセトニトリルまたはTHF中のジ-tert-ブチルジカーボネート（1.2～1.4当量）にDMAP（15～100mol%）を加え、5分後にアセトニトリル中のR²アミン中間体（1.0当量）溶液を加えた。反応混合物を室温で30～60分間撹拌した。

[0 2 4 2]

方法B：

B 1：R²カルボン酸中間体（1当量）をDMF 2滴を添加したまたは添加していないトルエンのような適切な溶媒に溶解し、塩化チオニル（2当量）のような塩素処理剤を加えた。反応混合物を完了まで還流で加熱し、次いで真空濃縮して相当するR²酸塩化物中間体を得た。

40

[0 2 4 3]

代替法または酸塩化物を形成することもここでは例えば同等に有用であり、上記手順はトルエンおよびDMFを無添加で実施でき、これによって塩化チオニルが溶媒および塩素処理剤の両方として使用される。

[0 2 4 4]

R²酸塩化物中間体をアセトンに溶解し、水：アセトン（50：50）溶液にアジ化ナトリウム（1.5当量）を含む溶液を0℃で滴下して加えた。氷冷水を加えて得られるR²アシルアジド中間体を沈殿させ、トルエンに溶解して脱水（MgSO₄）してから、溶

50

液を無水トルエンに、不活性ガスの一定流量を維持しながら還流で滴下によって加えた。反応物を完了まで、一般的には2時間加熱してR² イソシアネートを得た。

[0 2 4 5]

B 2 : 無水C H₂ C l₂ 中のR² 酸塩化物(方法B 1 で示されるように生成された)をNa N₃ (2 . 0 当量)に0 ° Cで加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、E t O A c に抽出した。オレンジ色層をH₂ O (1 5 m L)で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、注意深く蒸発させてアシルアジドを得た。アシルアジドを無水トルエンに溶解し、1 0 0 ° Cに2時間加熱した。溶媒を除去して粗R² イソシアネートを得た。

[0 2 4 6]

方法C :

C 1 : R¹ スルホンアミド中間体(1 当量)を無水T H F に溶解し、減圧下でNa H (1 当量)によって処理した。混合物を加熱して2時間還流させ、ついで室温に下げて、T H F 中のR² イソシアネート中間体を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を完了まで還流で攪拌した。

[0 2 4 7]

C 2 : R¹ スルホンアミド中間体(1 当量)を無水T H F または無水メタノールに溶解し、減圧下でNa H (1 当量)によって処理した。発泡が止まったらR² イソシアネート中間体に加え、反応混合物を周囲温度で一昼夜攪拌した。

[0 2 4 8]

C 3 : 無水T H F 中のR¹ スルホンアミド中間体(1 当量) (5 m L / m m o l) にNa H (1 当量)を0 ° Cで加え、窒素雰囲気下の周囲温度で、3 0 分から2 時間、または完了まで攪拌した。再度0 ° Cに冷却して、T H F 中のR² イソシアネート(1 . 0 当量)を加え、周囲温度で完了まで、一般的には2 ~ 1 6 時間攪拌した。

[0 2 4 9]

C 4 : T H F またはD C M (5 ~ 1 1 m L / m m o l) 中の粗R² イソシアネート(1 . 0 当量)に、R¹ スルホンアミド(1 . 0 当量)、続いてトリエチルアミン、D I P E A、またはD B U (1 ~ 2 当量)のような塩基を加え、反応混合物を周囲温度で一昼夜攪拌した。

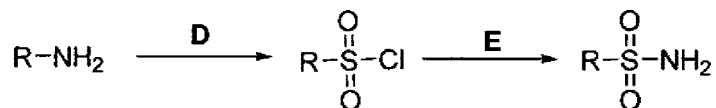
[0 2 5 0]

C 5 : 無水M e O H (5 m L / m m o l) 中のR¹ スルホンアミド中間体(1 当量)に、Na O M e (1 当量)を加えた[代替として、新たに調製したナトリウムメトキシド(1 当量)の1 m M 溶液を無水メタノール中のR¹ スルホンアミド中間体(1 当量)の1 . 0 m M 溶液に加えた]。そして溶媒を真空で除去した。塩をアセトニトリルまたはT H F のような無水非プロトン性溶媒に懸濁させ、アセトニトリルまたはT H F のような無水非プロトン性溶媒中のR² イソシアネート(1 . 0 当量)を加え、混合物を周囲温度で一昼夜攪拌した。そして溶液を完了まで、一般的に9 0 分、還流によって加熱した。

[0 2 5 1]

C 6 : R¹ スルホンアミド(1 当量)を無水T H F に窒素雰囲気下で溶解した。固体ナトリウムメトキシド(1 . 0 当量m m o l)を一度に加えた。この混合物を周囲温度で3 時間攪拌した。T H F 中にR² イソシアネート(1 . 1 7 当量)を含有する溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で一昼夜攪拌した。

[化 2 2]



[0 2 5 2]

方法D :

アセトニトリルにアミン(1 . 0 当量)を0 ° Cで含有する溶液(7 ~ 1 2 m L / m m o

10

20

30

40

50

1) を、 H_2O (0.5 ~ 1.2 mL / mmol) に含有する濃 HCl (1.25 ~ 2.25 mL / mmol)、続いて H_2O に溶解した NaNO_2 (1.2 当量) の水溶液 (0.3 ~ 0.5 mL / mmol の NaNO_2) で処理した。得られる溶液を 0°C で 45 分間撹拌した。 AcOH (0.5 ~ 1.2 mL / mmol)、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.5 当量)、および CuCl (0.05 当量) を連続して上記混合物に加え、 0°C で SO_2 ガスによって 20 分間バージした。得られる反応混合物を $0 \sim 10^\circ\text{C}$ で完了まで撹拌した。
[0253]

方法 E:

E1: THF にスルホニルクロライド (1 当量) を含有する溶液 (10 ~ 20 mL / mmol) を -78°C に冷却し、アンモニアガスを溶液に通して 15 分間バブリングし、撹拌をさらに 30 分間続けてから周囲温度に加温して完了まで 2 時間撹拌した。

10

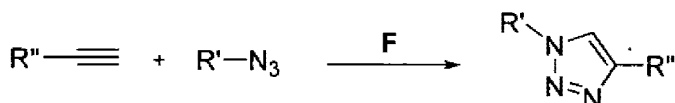
[0254]

E2: アセトンにスルホニルクロライド (1 当量) を含有する溶液 (20 mL / mmol) を、水に溶解した NH_4HCO_3 (4 当量) の溶液 (NH_4HCO_3 の 1.5 mL / mmol) によって周囲温度で処理して、4 時間または完了まで撹拌した。

[0255]

方法 F

[化23]



20

トリアゾールの合成に関する一般的手順

DMSO (500 μL) 中でアルキレン (1 当量) およびアジド (1.2 当量)、5 mol % CuSO_4 、10 mol % NaAsc 溶液を室温で完了まで、一般的には 12 時間撹拌した。

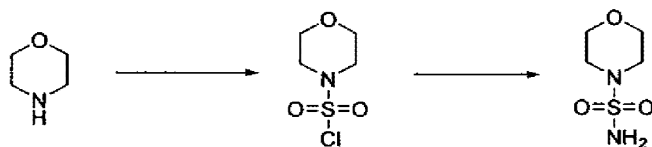
[0256]

R^1 スルホンアミド中間体の合成:

モルホリン-4-スルホンアミド

30

[化24]



[0257]

モルホリン (1.98 mL、22.9 mmol) をアセトニトリル (15 mL) 中のスルフリルクロライド (5.5 mL、68.8 mmol) の混合物に周囲温度でゆっくり加えた。得られる反応混合物を加熱して 24 時間還流した。溶媒を真空で除去し、残渣をトルエンで 2 回共沸混合してモルホリン-4-スルホニルクロライドを淡黄色オイル (2.8 g、67%) として得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.79 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H)

40

[0258]

アセトン (0.5 mL) 中のモルホリン-4-スルホニルクロライド (0.5 g、4.3 mmol) を NH_3 水溶液 (1.5 mL、 H_2O 中 NH_4OH 、28% NH_3 ベース) に 0°C で加え、同温度で 2 時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残渣をトルエンで 2 回共沸混合した。残渣を 2% MeOH-DCM 溶出を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフ

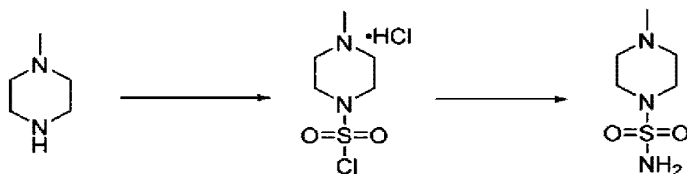
50

ィーによって精製して、モルホリン-4-スルホンアミドを白色固体(270 mg、60%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.82(b s, 2H), 3.65(t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.92(t, J = 4.0 Hz, 4H)

[0259]

4-メチルピペラジン-1-スルホンアミド

[化25]



10

[0260]

1-メチルピペラジン(2.0 g、19.9 mmol)をアセトニトリル(15 mL)中のスルフリルクロライド(4.83 mL、59.9 mmol)の混合物に室温でゆっくり加え、得られる反応混合物を加熱して24時間還流した。溶媒を真空除去し、残渣をトルエンで2回共沸混合して4-メチルピペラジン-1-スルホニルクロライド塩酸塩を褐色固体(2.1 g、粗生成物)として得た。粗生成物を精製することなく次のステップで直接使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.95(b s, 2H), 3.60(b s, 4H), 3.39-3.34(m, 2H), 2.81(3H, s)

20

[0261]

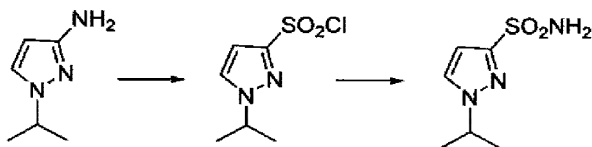
アセトン(5.0 mL)中の4-メチルピペラジン-1-スルホニルクロライド塩酸の溶液にNH₃水溶液(5.0 mL、H₂O中NH₄OH、28% NH₃ベース)を0℃で加え、得られる反応混合物を室温で約2時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残渣をトルエンで2回共沸混合した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって移動相としてアセトニトリル/水を用いて精製し、4-メチルピペラジン-1-スルホンアミドを灰色がかった白色固体(125 mg、21%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.71(t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.34(t, J = 4.0 Hz, 4H)

30

[0262]

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

[化26]



40

[0263]

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-アミンを一般的方法Dを用いて反応させて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドを得た(0.5 g、43%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 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(M+1)⁺。一般的方法E1を用いてスルホニルクロライドを転換し、標記化合物を黄色固体(0.45 g、82%)として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.9(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(s, 2H), 6.55(d, J = 2.1 Hz

50

z, 1 H), 4.57-4.53 (m, 1 H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)
 . LCMS (m/z): 190.0 (M+1)⁺
 [0264]

他のR¹ スルホンアミド中間体は市販品されている、および／または定型的な合成方法によって調製され得る。例えばWO2016/131098 (90~130 ページ参照) は、本発明の化合物の合成で使用され得る下記のR¹ スルホンアミド中間体の合成を開示している。

シクロヘキサンスルホンアミド

シクロペンタンスルホンアミド

5-(ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-スルホンアミド

10

フラン-2-スルホンアミド

5-メチルフラン-2-スルホンアミド

5-エチル-N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

4-(プロプ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

d₆-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

4-(プロプ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

d₆-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

20

1-ベンジル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-スルホンアミド

1-メチル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-イソプロピル-1 H-ピラゾール-4-スルホンアミド

1-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-(t-ブチル)-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-シクロヘキシル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-フェニル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-ベンジル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-(1-フェニルエチル)-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

30

1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

5-イソプロピル-1-メチル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

1-ベンジル-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

40

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド

5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド

N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド 1, 1-ジオキシド

3-アジドベンゼンスルホンアミド

N-(3-スルファモイルフェニル)ペンタ-4-インアミド

ベンゼン-1, 3-ジスルホンアミド

N¹, N¹-ジメチルベンゼン-1, 3-ジスルホンアミド

50

3-スルファモイル安息香酸メチル

3-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(プロプ-2-イン-1-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)プロパンアミド

ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-スルホンアミド

ピリジン-4-スルホンアミド

ピリジン-3-スルホンアミド

ピリジン-2-スルホンアミド

4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-スルホンアミド

3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)-N-(4-スルファモイルフェネチル)アセトアミド

4-(2-(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イルアミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド

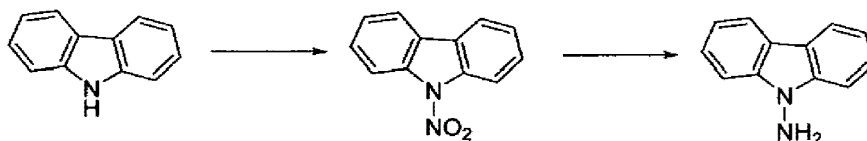
2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)-N-(4-スルファモイルフェネチル)アセトアミド

[0265]

R¹ および R² アミン中間体の合成:

9H-カルバゾール-9-アミン

[化27]



[0266]

9H-カルバゾール(2.0g、12mmol)をアセトニトリル(80mL)および酢酸(20mL)に溶解し、ついで0℃に冷却して濃HCl:水(4:2、6mL)を加えた。溶液を水(4mL)に亜硝酸ナトリウム(1g、14.4mmol)を含有する溶液による10分間かけた滴下によって処理した。反応物を0~10℃で3時間または完了まで攪拌し、ついで水で希釈して酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空濃縮して9-ニトロ9H-カルバゾールを黄色固体として得、次の反応ステップで直接使用した。

[0267]

THF(50mL)および水(15mL)に含有する亜鉛(9.7g、150mmol)および塩化アンモニウム(8g、150mmol)を0℃に冷却し、THF(5mL)中の9-ニトロ-9H-カルバゾールを滴下して加えて2時間または完了まで攪拌し続けた。反応物を酢酸エチルを用いて希釈し、セライトに通してろ過してから、有機相を水、食塩水を用いて洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、5%酢酸エチル:ヘキサン溶出液を用いて精製し、標記化合物を半固体(3.3g、42%)として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=8.10(d, J=7.7Hz, 1H), 7.59(d, J=7.7Hz, 1H), 7.45(t, J=7.7Hz, 1H), 7.17(t, J=7.7Hz, 1H), 5.83(s, 1H)

[0268]

他のR¹ および R² アミン中間体は市販品されている、および/または定型的な合成方

法によって調製され得る。例えばWO2016/131098(130~157ページ参照)は、本発明の化合物の合成で使用され得る下記のR¹およびR²アミン中間体の合成を開示している。

- 1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンHCl
 1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-(t-ブチル)-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-フェニル-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-アミン
 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-メチル-5-(プロパー-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン
 1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル
 1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル
 3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール
 8-ブromo-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン
 8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン
 8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン
 3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミン
 4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミン
 3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-4-アミン
 ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-アミン
 3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジン-3-イル)アニリン
 [0269]

R²酸中間体の合成:

R²酸中間体は市販品されている、および/または定型的な合成方法によって調製され得る。例えばWO2016/131098(166~169ページ参照)は、本発明の化合物の合成で使用され得る下記のR²酸中間体の合成を開示している。

2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルボン酸

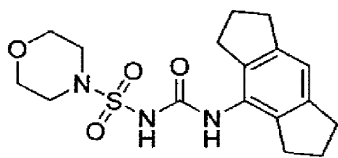
ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-カルボン酸

[0270]

化合物

例1: N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)モルホリン-4-スルホンアミド

[化28]



[0271]

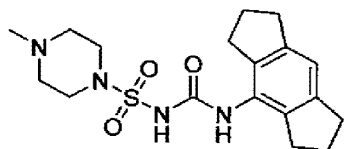
4-イソシアネート-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般

的方法A2を用いて調製)およびモルホリン-4-スルホンアミドを一般的方法C2において使用して標記化合物を白色固体(25mg、24%)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ=7.98(bs, 1H), 6.94(s, 1H), 3.63(t, J=4.0Hz, 4H), 3.18(t, J=4.0Hz, 4H), 2.81(t, J=8.0Hz, 4H), 2.68(t, J=8.0Hz, 4H), 2.02-1.95(m, 4H); LCMS純度:>95%; LCMS(m/z): 366[M+H]⁺

[0272]

例2: N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-4-メチルピペラジン-1-スルホンアミド

[化29]



[0273]

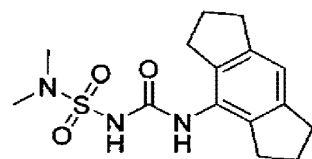
4-イソシアネート-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般的方法A2を用いて調製)および4-メチルピペラジン-1-スルホンアミドを一般的方法C3において使用して標記化合物を白色固体(60mg、55%)として得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆): δ=7.96(bs, 1H), 6.94(s, 1H), 3.20(t, J=6.0Hz, 4H), 2.80(t, J=6.0Hz, 4H), 2.69(t, J=6.0Hz, 4H), 2.37(t, J=6.0Hz, 4H), 2.19(s, 3H), 2.00-1.95(m, 4H). ¹³C NMR(150MHz, 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純度:>95%; LCMS(m/z): 379[M+H]⁺

C₁₈H₂₇N₄O₃S₁(M+H)⁺について計算されたHRMSである379.1798は379.1795として実測された。

[0274]

例3: N-[1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル]-N'-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ウレア

[化30]



[0275]

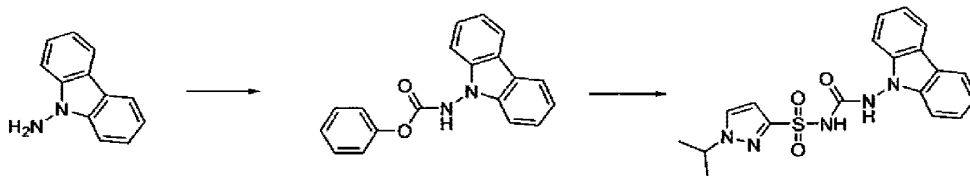
4-イソシアネート-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般的方法A2を用いて調製)およびN,N-ジメチルスルファミドを一般的方法C2において使用して標記化合物を白色固体(29mg、31%)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ=7.96(s, 1H), 6.94(s, 1H), 2.81(t, J=8Hz, 4H), 2.79(s, 6H), 2.70(t, J=8Hz, 4H), 2.02-1.96(m, 4H). ¹³C NMR(150MHz, DMSO-d₆): δ=143.4, 142.9, 137.4, 125.1, 111.7, 9.3, 8.6, 32.9, 30.7, 25.5; LCMS(m/z): 324(M+H)⁺;

C₁₅H₂₁N₃O₃S₁(M+H)⁺について計算されたHRMSである324.13764は、324.13891として実測された。

[0 2 7 6]

例 4 : N - ((9 H - カルバゾール - 9 - イル) カルバモイル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド

[化 3 1]



10

[0 2 7 7]

THF (2 0 m L) 中の 9 H - カルバゾール - 9 - アミン (1 . 0 g 、 5 . 5 m m o l) を 0 ° C に 冷 却 し 、 水 素 化 ナ ト リ ウ ム (0 . 4 5 g 、 1 1 m m o l) を 少 し ず つ 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 3 0 分 間 攪 拌 し て か ら 、 ク ロ ロ ギ 酸 フ ェ ニ ル (1 . 7 2 g 、 1 1 m m o l) を 滴 下 し て 加 え た 。 溶 液 を 周 囲 温 度 ま で 加 温 さ せ 、 さ ら に 5 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 を N a H C O ₃ (水 溶 液) を 用 い て 停 止 さ せ 、 酢 酸 エ チ ル を 用 い て 溶 液 を 抽 出 し た 。 有 機 相 を 水 、 食 塩 水 を 用 い て 洗 浄 し 、 つ い で 乾 燥 さ せ (N a ₂ S O ₄) 、 真 空 濃 縮 し た 。 粗 フ ェ ニ ル (9 H - カルバゾール - 9 - イル) カルバマートをシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、1 0 % E t O A c : ヘキサン溶出液を用いて精製し、得られる白色固体を直接次の合成ステップで使用した。

20

[0 2 7 8]

THF (1 0 m L) 中の 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド (0 . 1 g 、 0 . 5 3 m m o l) を N a H (6 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l) に よ っ て 処 理 し 、 反 応 物 を 8 0 ° C に 2 時 間 加 熱 し た 。 混 合 物 を 周 囲 温 度 に 冷 却 し 、 フ ェ ニ ル (9 H - カルバゾール - 9 - イル) カルバマート (2 当 量) を 加 え 、 反 応 物 を 再 度 8 0 ° C ま で 2 時 間 加 熱 し た 。 完 了 時 、 反 応 物 を N H ₄ C l 飽 和 水 溶 液 を 用 い て 希 釈 し 、 酢 酸 エ チ ル (2 × 2 5 m L) を 用 い て 抽 出 し た 。 混 合 し た 有 機 相 を 水 、 食 塩 水 を 用 い て 洗 浄 し 、 乾 燥 さ せ (N a ₂ S O ₄) 、 真 空 濃 縮 し た 。 生 成 物 を シ リ カ ゲ ル の 分 取 薄 層 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー を 用 い て 5 0 % E t O A c : ヘキサンによって精製し、標記生成物を白色固体 (1 5 m g 、 7 %) と し て 得 た 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 0 2 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 7 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 2 7 (m , 4 H) , 7 . 1 9 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 6 . 7 0 (s , 1 H) , 4 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 4 8 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H)

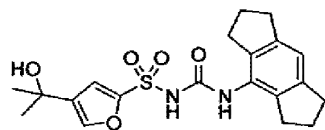
30

[0 2 7 9]

MCC950 の銅錯体

MCC950 のナトリウム型と塩化銅の間の錯体形成を等温滴定熱量測定 (I T C) を用いることによって試験して検出した。MCC950 (または C R I D 3 と し て も 知 ら れ て い る) は 、 式

[化 3 2]



40

を有するスルホンウレアである。

[0 2 8 0]

自動 I T C 2 0 0 (G E ライフサイエンス) を使用して、C u ²⁺ + M C C 9 5 0 相互作用によって誘発される熱の変化を測定し、データを自動 I T C データ分析用に適応された M i c r o C a l O r i g i n バージョン 7 . 0 ソフトウェアパッケージを用いて分

50

析した。

[0 2 8 1]

水（ミリQ水、E l i g a）に溶解した塩化銅（C u C l 2 の5 または2 . 5 m M）を、同様に水に溶解した0 . 4 m MのM C C 9 5 0 N aを含むセルに滴定した。滴定は2 5 ℃で1 9 × 2 μ L 注入した。コントロールとしてE D T Aを遊離塩型または二ナトリウム塩として、0 . 4 m Mの濃度で使用した。実験を3 回繰り返して、結果を平均した。サーモグラムおよび結合等温式を使用して、エンタルピー（ΔH）、結合定数（K）、化学量論（N）、およびエントロピー（T ΔS）を、単一部位結合モデルを用いて測定した。標準ギブス自由エネルギー（ΔG）における変化を、ギブス-ヘルムホルツ熱力学公式である $\Delta G = -RT \ln K$ 、ここでRは理想気体定数（1 . 9 8 5 c a l / m o l - 1 K - 1）、Tは温度（2 9 8 K）、を用いて計算した。

10

[0 2 8 2]

銅（I I）イオンがM C C 9 5 0と強固な錯体を形成し、E D T A・2 N aとの錯体に匹敵し、E D T A遊離酸よりもかなり強力であることが認められた。M C C 9 5 0 : C u（I I）錯体の形成は、正のエンタルピーを伴う吸熱性であり、これによってプロセスは強い疎水性相互作用の存在下でエントロピーに駆動されたことを示唆した。熱力学は、下表で表され、結果は図1にも示される。

[表 1]

錯体	N	K (10 ⁴ M ⁻¹)	ΔH (kcal mol ⁻¹)	TΔS (kcal mol ⁻¹)	ΔG (kcal mol ⁻¹)
MCC950xNa:CuCl2	0.31 ± 0.00	5.69 ± 0.3	6.56 ± 0.15	13.04 ± 0.12	-6.48 ± 0.03

20

[0 2 8 3]

生物学的試験方法論

N L R P 3 阻害アッセイ

次のアッセイを使用して、試験化合物のN L R P 3 インフラマソームに対する阻害活性を測定することができ、アデノシン三リン酸、ニグリシン、L e u L e u - O M e、または尿酸-ナトリウム結晶のような一般的な刺激物質を用いる。

30

[0 2 8 4]

細胞培養

H M D M（ヒト単球由来マクロファージ）を産生するため、ヒト単球をF i c o l l - P l a q u e P l u s（G Eヘルスケア）および密度遠心分離を用いたバフィーコート血液から分離する。C D 1 4⁺細胞選択をM A C S磁性ビーズ（M i l t e n y l B i o t e c）を用いて実施する。分離したC D 1 4⁺単球を、C r o k e r e t a l 2 0 1 3 I m m u n o l C e l l B i o l 9 1 : 6 2 5によって報告されているように、1 0 % F B Sおよび1 %ペニシリン／ストレプトマイシン（L i f e T e c h n o l o g i e s）を補充したL - グルタミン含有イスコフ改変ダルベッコ培地（I M D M）において1 0 n g / m L ヒトC S F - 1（M i l t e n y l B i o t e c）とともに7日間培養で分化させる。H e t t ら（N a t . C h e m . B i o l . , 9 , 3 9 8 - 4 0 5 , 2 0 1 3）によって報告されたように安定してトランスフェクションされたA S C - セルレアンマクロファージを1 0 % F C Sおよび1 % P / Sが補充されたD M E Mで培養する。

40

[0 2 8 5]

N L R P 3 インフラマソーム活性化アッセイ

H M D Mを1 × 1 0⁵ 個 / m Lで播種する。翌日、一昼夜培地を交換し、細胞を大腸菌血清型O 1 1 1 : B 4（シグマアルドリッチ）によって3時間刺激する。N L R P 3 刺激

50

の30分前に培地を取り除き、試験化合物を含有する無血清培地(SFM)に交換する。次いで細胞を、アデノシン5'-三リン酸二ナトリウム塩水和物(5 mM、1時間)、ニゲリシン(10 μ M、1時間)、LeuLeu-OMe(1 mM、2時間)、またはMSU(200 μ g/mL、15時間)によって刺激する。ATPはシグマアルドリッチ、ニゲリシンおよびMSUはインビトロジェン、ならびにLeuLeu-OMeはChem-Impex Internationalから得ることができる。

[0286]

IL-1 β 、IL-18、TNF α 、および細胞死の測定

ELISAおよび細胞死アッセイ用に、細胞を96ウェルプレートに播種する。上清を取り出し、ELISAキットを製造業者の取扱説明書に従って用いて分析する(DuoSet(登録商標)R&D Systems、ReadySetGo!(登録商標)eBioscience、BD OptEIA(商標)、またはPerkin Elmer AlphaLISA(登録商標))。細胞死はCytotox96(登録商標)非放射性細胞毒性アッセイ(プロメガ)を用いて、100%細胞溶解コントロールと比較したLDH放出の測定によって評価する。

[0287]

血漿および脳の化合物量に関するネズミ試験

一般的実験: カルブタミドをシグマアルドリッチから購入した(カタログNo. 381578)。アセトニトリルはChromasolv(登録商標)HPLCグレード(シグマアルドリッチ、シドニー、オーストラリア)、ギ酸はARグレード99%~100%Normapur(VWR International Pty Ltd, ブリズベン、オーストラリア)、DMSOはReagent Plus(登録商標)(D5879、シグマアルドリッチ、シドニー、オーストラリア)であり、H₂OミリQはろ過した。HPLCバイアルおよびポリプロピレンインサートはAgilent Technologies(メルボルン、オーストラリア)から入手し、一方、1.5 mLエッペンドルフチューブProtein LoBind TubesはVWR International Pty Ltd(ブリズベン、オーストラリア)から入手した。

[0288]

沈殿溶液の調製: 100 mLのACNおよびDMSO中の10 mMカルブタミドを5 μ L(135 ng/mLカルブタミドMS国際標準を有するACN)

[0289]

血漿における標準曲線の調製: 10 mMのNH₄HCO₃中で1 mg/mLの試験化合物を調製して10倍希釈し、100,000 ng/mLストック溶液を得た。10 mMのNH₄HCO₃溶液による100,000 ng/mLストック溶液の10倍希釈系列により、10,000、1,000、100、および10 ng/mLの濃度を得た。100,000 ng/mLストック溶液を10 mMのNH₄HCO₃と3:7で希釈して30,000 ng/mLの濃度を得、10倍希釈系列から3,000、300、30、および3 ng/mLの濃度を得た。

[0290]

試験化合物含有溶液の20 μ Lおよび沈殿溶液の160 μ Lを低結合性エッペンドルフチューブ中でマウス血漿の20 μ Lに加えた。サンプルをボルテックス攪拌し、4℃で10分間放置し、14,000 $\times$ gで8分間遠分離した。上清の150 μ LをHPLCバイアルインサートに移した。サンプルを分析まで4℃に保存した。

[0291]

脳ホモジネートにおける標準曲線の調製: 血漿標準曲線用に調製されたサンプル溶液を、脳ホモジネート標準曲線に使用した。

[0292]

生理食塩水コントロールのマウス脳ホモジネートを小分けし、3分間または均一になるまでボルテックス攪拌して、1分間超音波処理した。発泡が落ち着いたとき、エッペンドルフチューブにマウスの脳ホモジネート50 μ L、続いて10 mMのNH₄HCO₃中の

試験化合物を50 μ L、H₂Oを150 μ L、および氷冷沈殿溶液を500 μ L 移し、すべての添加後にボルテックス撹拌した。標準を4 $^{\circ}$ Cで10分間放置した後、14,000 $\times$ gで8分間遠心分離した。上清200 μ LをHPLCバイアルインサートに移し、気泡が存在しないことを確実にして、サンプルを分析まで4 $^{\circ}$ Cで保存した。

[0293]

マウスの投与および経心臓灌流

投与：20 mg / kg で経口強制投与

時点：2時間

[0294]

無菌PBS中で4 mg / mL 投与するためのストック化合物を調製する。マウスの体重を測定し、各化合物について20 mg / kg で経口強制投与によって投与した。2時間後、マウスにゾレチル(50 mg / kg) およびキシラジン(10 mg / kg) の併用を用いて麻酔をかけ、血液を心臓穿刺によって100 mMのEDTAを20 μ L 含有するチューブに収集した。血液を4 $^{\circ}$ Cで2000 $\times$ g、15分間遠心分離して血漿を収集した。

[0295]

分析用の血漿サンプルの調製：NH₄HCO₃の20 μ L および沈殿溶液の160 μ L を低結合性エッペンドルフチューブ中のマウス血漿20 μ L に加えた。サンプルをボルテックス撹拌し、4 $^{\circ}$ Cで10分間放置して14,000 $\times$ gで8分間遠心分離した。上清の150 μ L をHPLCバイアルインサートに移して、気泡が存在しないことを確実にした。サンプルを分析まで4 $^{\circ}$ Cに保存した。

[0296]

脳ホモジネート調製物：マウスの脳をPBSで5分間灌流し、ついで解剖して重量を測定した。全脳(0.5 g)を4倍容量(2 mL)の脱イオン水とともにホモジナイズして調製し、分析前に-20 $^{\circ}$ Cで保存した。ホモジネートを小分けし、3分間または均一になるまでボルテックス撹拌して1分間超音波処理した。発泡が落ち着いたとき、エッペンドルフチューブにマウスの脳ホモジネート50 μ L、続いて10 mMのNH₄HCO₃を50 μ L、H₂Oを150 μ L、および氷冷沈殿溶液を500 μ L 移し、すべての添加後にボルテックス撹拌した。上清200 μ L をHPLCバイアルインサートに移し、気泡が存在しないことを確実にしてサンプルを分析まで4 $^{\circ}$ Cで保存した。

[0297]

分析用の脳サンプルの調製：エッペンドルフチューブに、マウスの脳の50 μ L、続いて10 mMのNH₄HCO₃を50 μ L、H₂Oを150 μ L、および氷冷沈殿溶液を500 μ L 移し、すべての添加後にボルテックス撹拌した。溶液を4 $^{\circ}$ Cで10分間放置した後、14,000 $\times$ gで8分間遠心分離した。上清200 μ L をHPLCバイアルインサートに移し、気泡が存在しないことを確実にして、サンプルを分析まで4 $^{\circ}$ Cで保存した。

[0298]

LC-MS/MS：サンプルを、2台のShimadzu Nexera LC-30 AD溶媒送達ユニット、Shimadzu Nexera SIL-30AC自動サンプラー、Shimadzu Prominence DGU-20A₅デガッサー、Shimadzu Prominence CBM-20Aシステムコントローラ、およびShimadzu Prominence CTO-20Aカラムオーブンを備えたAB Sciex 4000 QTrap MSで分析した。カラムオーブンを40 $^{\circ}$ Cに設定し、一方、自動サンプラーを15 $^{\circ}$ Cに設定した。2 μ L 注入を実施し、MS分析を低分解能Q1および低分解能Q3を有するTurbo Spray(−)−ESIを用いた選択的反応モニタリング(SRM)モードで実施した。MSパラメータ：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からQ3 204.3 Da、取り込み150 msec, CE−27およびカルブタミド(IS)SRM：Q1 270.0からQ3 171.0 Da、取り込み100 msec, CE−25. HPLCカラ

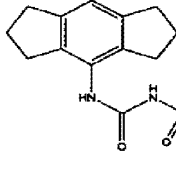
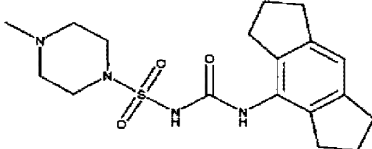
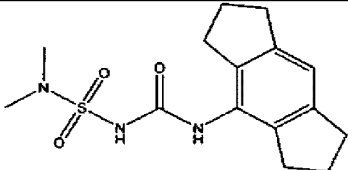
Δ: Waters の Atlantis (登録商標) T3 5 μm 2.1 × 50 mm、Atlantis (登録商標) T3 5 μm 2.1 × 100 mm カードカラム 装備。流速および溶媒: 0.35 mL/分、溶媒 A: H₂O 中に 0.1 % 酢酸、溶媒 B: ACN 中に 0.1 % 酢酸; 均一溶媒 2 % B 0 → 2 分、勾配 2 % → 100 % B 2 → 5 分、均一溶媒 100 % 5 → 9 分、勾配 100 % → 2 % B 9 → 9.1 分、および均一溶媒 B 9.1 → 13 分。カルブタミドおよび試験化合物に関する SRM データから得られるピーク面積について、Quantitation Wizard を使用した AB Sciex's Analyst ソフトウェアを用いて分析した。3 ~ 30,000 ng/mL の試験化合物溶液 20 μL における ng/mL 濃度に対してピーク面積をプロットし、直線反応の下部および上部範囲を判断した。そしてこれらのデータをマイクロソフトエクセルにプロットして、直線反応式を使用して 20 μL 血漿溶液における試験化合物の濃度を測定した。同様に、脳ホモジネートサンプルについて、3 ~ 3,000 ng/mL 試験化合物溶液 50 μL のピーク面積を使用して、50 μL の脳ホモジネート溶液における試験化合物濃度を測定した。

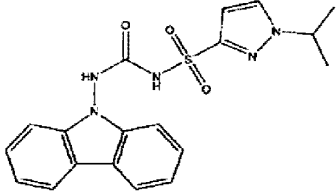
[0299]

結果

[表 2]

表 1: 選択化合物のトポロジカル極性表面積 (tPSA) および分子量

実験	化合物構造	化合物名	tPSA	M.W.
1		N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) モルホリン-4-スルホンアミド	88	365
2		N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-4-メチルピペラジン-1-スルホンアミド	90	378
3		N-[1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル-N'-(ジメチルアミノ) スルホニル] ウレア	79	323

4		N-((9H-カルバゾール-9-イル) カルバモイル) 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	106	397
---	---	---	-----	-----

【表3】

表2：HMDMを用いた細胞ベースアッセイにおけるIL-1 β 放出IC50の阻害 (<1 μ M=「+++」、<10 μ M=「++」、<50 μ M=「+」)。(全ての化合物においてES 1+)

実験	名称	化学式	HRMS 式	HRMS 計算上	HRMS 実測	平均 IL-1 β IC50 HMDM (nM)
2	N-((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-4-メチルピペラジン-1-スルホンアミド	C18H26N4O3S	C18H27N4O3S ₁	379.1798	379.1795	+++
4	N-((9H-カルバゾール-9-イル)カルバモイル)1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C19H19N5O3S	C19H20N5O3S	398.1281	398.1282	++

10

【0300】

例5～43.

核磁気共鳴(NMR)スペクトルを400MHzで記録し、化学シフトを百万分の1量で記録した。スペクトルを、BBO5mm液体プローブを備えたBruker Avance IIIスペクトロメーターを400MHzで用いて記録した。

【0301】

マスマスペクトルをAcquity UPLC BEHを備えたWaters Acquity UPLCシステムによって記録した。移動相は一般的には、10mM重炭酸アンモニウムを含む水と混合されたアセトンからなった。

【0302】

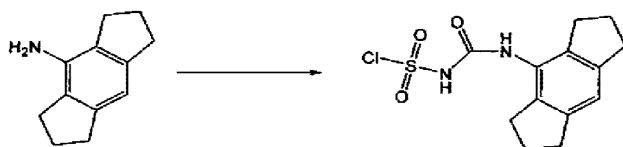
分取HPLCをWaters Xbridge BEH C18、5 μ m、19x50mmカラムを用いて、10mM重炭酸アンモニウム水溶液におけるMeCN勾配によって実施した。フラクションを、Waters FractionLynx LCMSにおける正および負イオンプレー検出器を用いた質量による検出によって収集した。

30

【0303】

((1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイルクロライド

【化33】



40

【0304】

ジエチルエーテル(20mL)中でクロロスルホニルイソシアネート(2.63mL、30.3mmol)を攪拌した溶液を-20℃に冷却し、ついでジエチルエーテル(100 μ L)に1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(5g、28.9mmol)を含む溶液を10分間かけてゆっくり加えた。反応物を1時間攪拌してから、エーテルをほとんど真空で除去した。イソヘキサン(200mL)を加えて、混合物を超音波で5分間処理した。固体をろ過採取して一昼夜乾燥させ、標記化合物(7.5g)を得た。

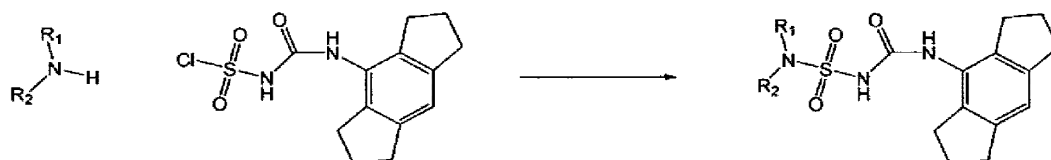
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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) (交換可能なプロトンは認められない)

[0305]

一般の手順

[化34]



10

[0306]

アミン (0.1 mmol) を DMA (0.5 mL) に前溶解してから、4-メチルモルホリン (0.040 g、0.400 mmol) を加えた。THF (1 mL) に (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル) スルファモイルクロライド (0.025 g、0.08 mmol) を含有する溶液を各ウェルに加え、反応物にキャップして室温で一昼夜振とうさせた。サンプルを RPHPLC Waters X-Bridge BEH C18 分取カラム、5 μm 、10 $\times$ 50 mm、塩基性 (0.1 % 重炭酸アンモニウム) 6.5 分法、10 ~ 40 % アセトニトリル、によって精製した。下表3に示す例5 ~ 40はこの方法で調製した。

20

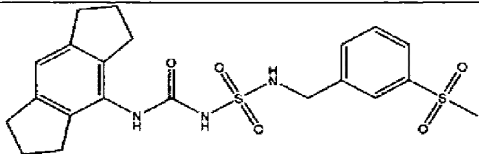
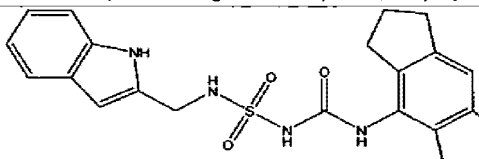
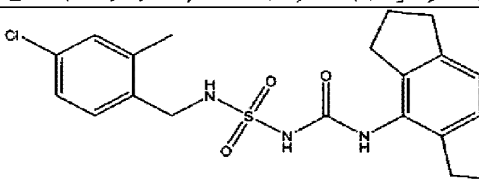
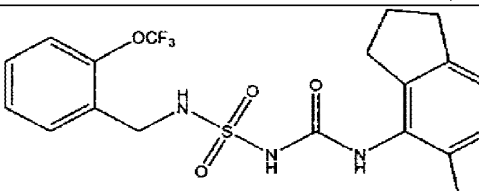
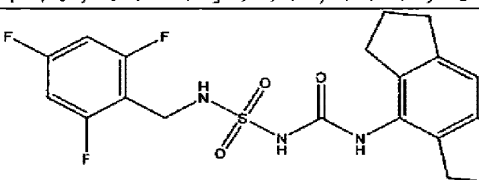
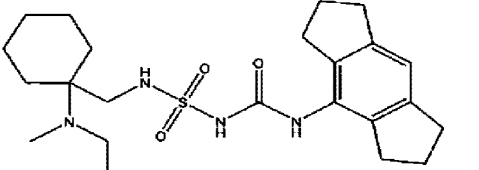
[表4]

表3

実験	構造	抽出 質量	LCMS 質量イオン	リテン ション 時間
5	1 - {[2 - (2-クロロフェノキシ) エチル] スルファモイル} - 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア	449.1	450.1	1.3
6	1 - {[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メチル] スルファモイル} - 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア	437.1	438.1	1.3

30

40

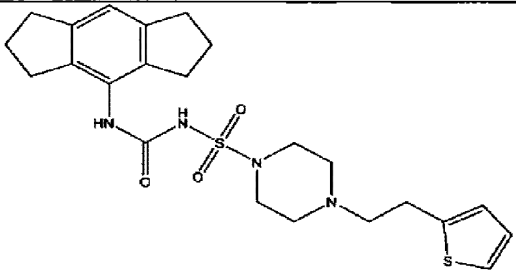
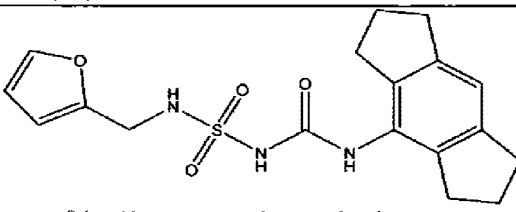
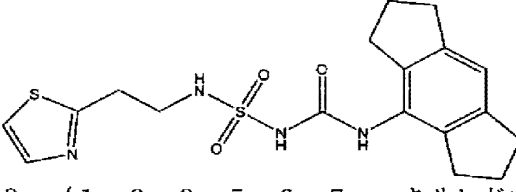
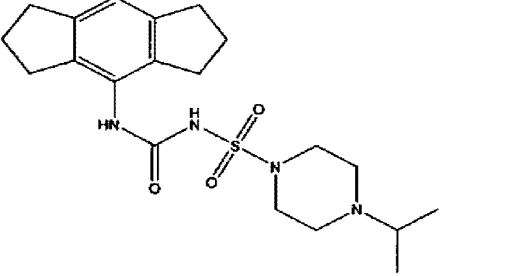
7	 3- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 1- {[(3-メタンスルホニルフェニル) メチル] スルファモイル} ウレア	463.1	464.1	1.03
8	 1- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 3H- [(1H-インドール-2-イルメチル) スルファモイル] ウレア	424.2	425.2	1.24
9	 1- {[(4-クロロ-2-メチルフェニル) メチル] スルファモイル} - 3- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア	433.1	434.1	1.36
10	 3- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 1- {[(2-(トリフルオロメトキシ) フェニル) メチル] スルファモイル} ウレア	469.1	470.1	1.35
11	 3- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 1- {[(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチル] スルファモイル} ウレア	439.1	440.1	1.21
12		448.3	449.3	1.09

10

20

30

40

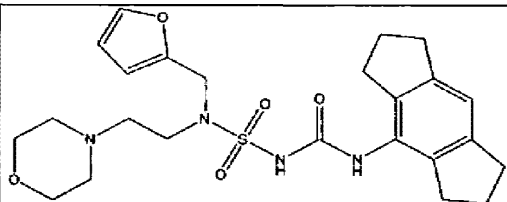
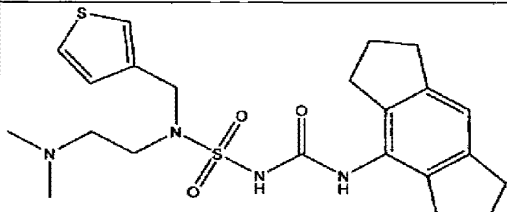
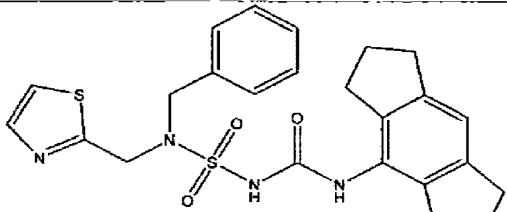
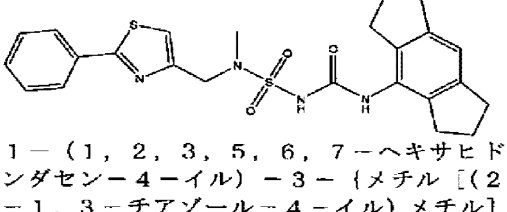
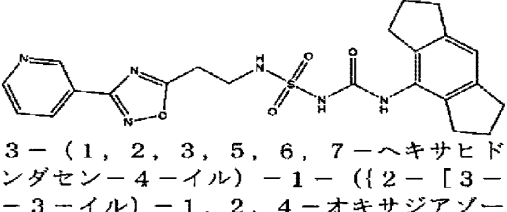
	1 - [(1 - [エチル (メチル) アミノ] シクロヘキシル) メチル) スルファモイル] - 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア			
13	 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 1 - ([4 - [2 - (チオフェン-2-イル) エチル] ピペラジン-1-イル] スルホニル) ウレア	474.2	475.2	1.29
14	 1 - [(フラン-2-イルメチル) スルファモイル] - 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア	375.1	376.1	1.09
15	 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 1 - {[2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] スルファモイル} ウレア	406.1	407.1	1.01
16	 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 1 - {[4 - (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} ウレア	406.2	407.2	1.05

10

20

30

40

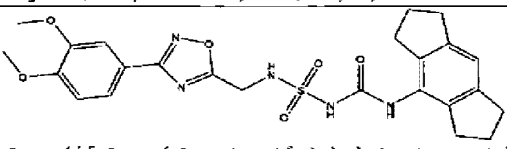
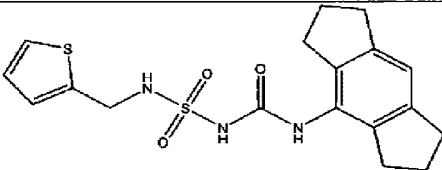
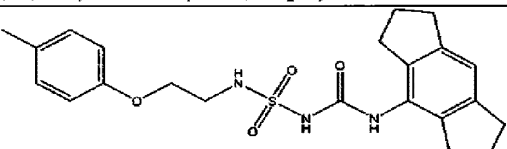
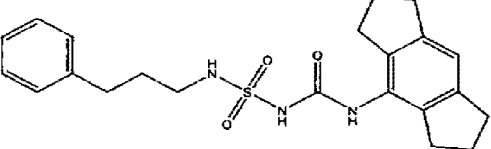
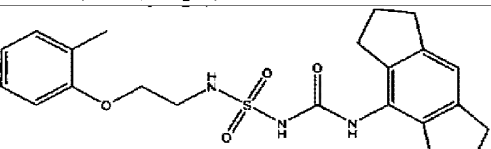
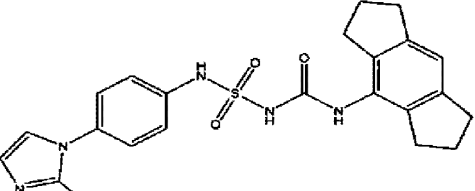
17	 1 - [(フラン-2-イルメチル) [2 - (モルホリン-4-イル) エチル] スルファモイル] - 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア	488.2	489.2	1.24
18	 3 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (チオフェン-3-イルメチル) スルファモイル] - 1 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア	462.2	463.2	1.27
19	 1 - [ベンジル (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) スルファモイル] - 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) ウレア	482.1	483.2	1.29
20	 1 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 3 - {メチル [(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] スルファモイル} ウレア	482.1	483.2	1.47
21	 3 - (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル) - 1 - ({2 - [3 - (ピリジン-3-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]	468.2	469.2	0.96

10

20

30

40

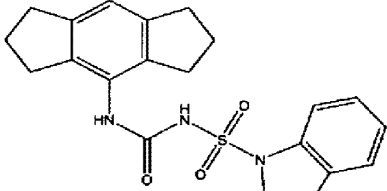
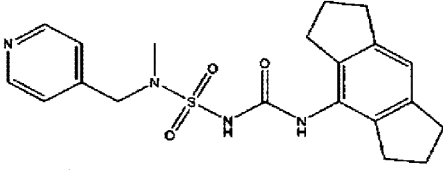
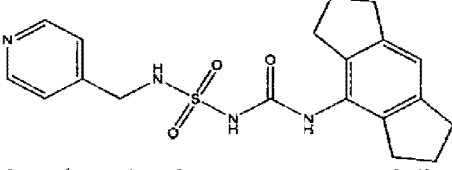
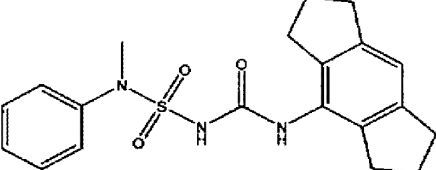
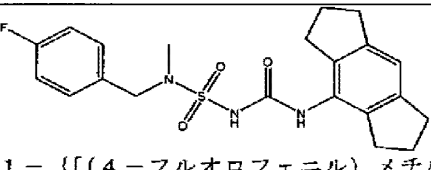
	ル] エチル] スルファモイル) ウレア			
22	 3-([3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)スルファモイル)-1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	513.2	514.2	1.13
23	 3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-[(チオフェン-2-イルメチル)スルファモイル]ウレア	391.1	392.1	1.09
24	 3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-{[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]スルファモイル}ウレア	429.2	430.2	1.5
25	 3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-[(3-フェニルプロピル)スルファモイル]ウレア	413.2	414.2	1.38
26	 3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-{[2-(2-メチルフェノキシ)エチル]スルファモイル}ウレア	429.2	430.2	1.5
27		451.2	452.2	1.09

10

20

30

40

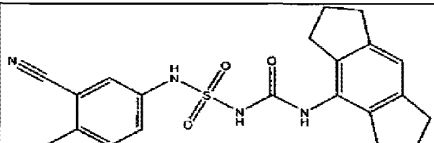
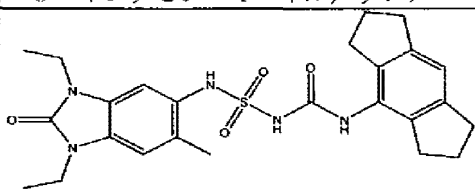
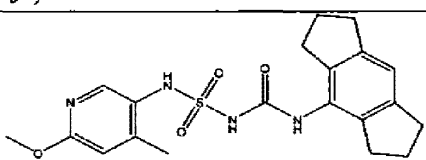
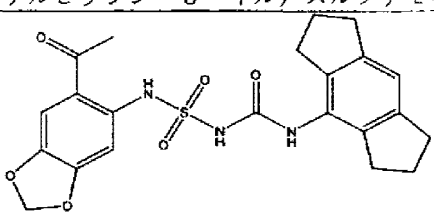
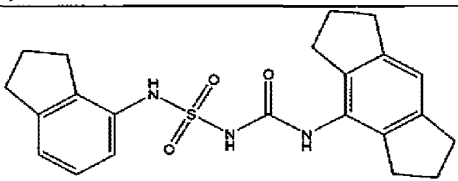
	3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-[[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]ウレア			
28	 1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-スルホニル)-3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	397.1	398.2	1.21
29	 3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-[メチル(ピリジン-4-イルメチル)スルファモイル]ウレア	400.2	401.2	0.91
30	 3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-[(ピリジン-4-イルメチル)スルファモイル]ウレア	386.1	387.1	0.93
31	 3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-[メチル(フェニル)スルファモイル]ウレア	385.1	386.2	1.21
32	 1-[[[(4-フルオロフェニル)メチル](メチル)スルファモイル]-3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	417.2	418.2	1.22

10

20

30

40

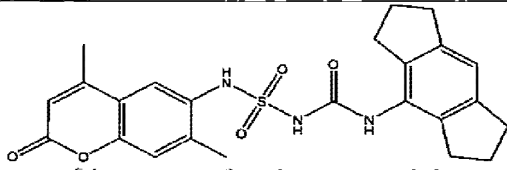
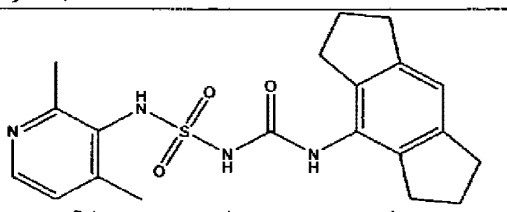
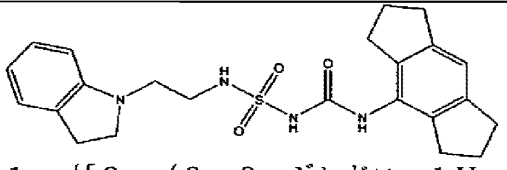
33	 1-[(3-シアノ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	410.1	411.1	1.13
34	 3-[(1,3-ジエチル 6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)スルファモイル]-1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	497.2	498.2	1.1
35	 3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-1-[(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)スルファモイル]ウレア	416.2	417.2	1.1
36	 1-[(6-アセチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)スルファモイル]-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	457.1	458.1	1.11
37	 1-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)スルファモイル]-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	411.2	412.2	1.27

10

20

30

40

38	 1-[(4,7-ジメチル-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)スルファモイル]-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	467.2	468.2	1.09
39	 1-[(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)スルファモイル]-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	400.2	401.2	1.02
40	 1-[[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エチル]スルファモイル]-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)ウレア	440.2	441.2	1.38

10

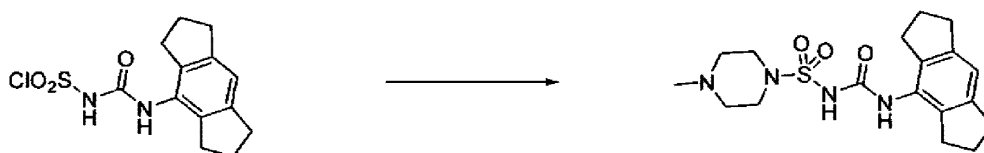
20

[0307]

例41: N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-メチル-ピペラジン-1-スルホンアミド

30

[化35]



[0308]

1-メチルピペラジン(70 μL、0.631 mmol)を、THF(1 mL)中の((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイルクロライド(50 mg、0.159 mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で一昼夜攪拌した。DMF(1 mL)を溶解性を増すために加え、混合物をさらに1時間攪拌し、ついで脱脂綿の栓を通してろ過し、分取HPLCによって精製し、標記化合物(2.8 mg)を無色固体として得た。

40

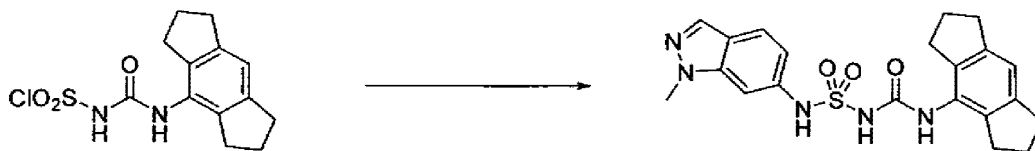
¹H NMR(400 MHz, D₂O/NaOD) δ 6.82(s, 1H), 2.89(br s, 4H), 2.59(t, J=7.5 Hz, 4H), 2.48(t, J=7.3 Hz, 4H), 2.26(br s, 4H), 1.97(s, 3H), 1.76(p, J=7.5 Hz, 4H)

LCMS m/z 379 (M+H)⁺ (ES⁺); 377 (M-H)⁻ (ES⁻)

[0309]

50

例 4 2 : 1 - (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - s - インダセン - 4 - イル)
- 3 - [(1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) スルファモイル] ウレア
[化 3 6]



[0 3 1 0]

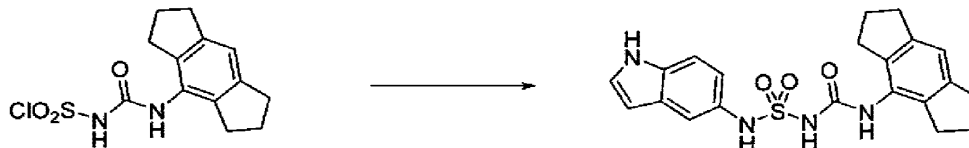
(1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - s - インダセン - 4 - イル) カルバモイル
スルファモイルクロライド (7 5 m g , 0 . 2 3 8 m m o l) を、T H F (2 m L)
に 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - アミン (1 0 5 m g , 0 . 7 1 5 m m o l) を
含有する溶液に加えた。混合物を 6 時間攪拌し、ろ過してから分取 H P L C によって精製
して標記化合物 (2 . 3 m g) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{D}_2\text{O} / \text{NaOD}$) δ 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 1 9 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 7 7 (s , 1 H) , 6 . 6 0 (s , 1 H) , 6 . 4 6 (d d , $J = 8 . 7 , 1 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 2 . 3 7 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 4 H) , 2 . 3 6 (s , 3 H) , 1 . 9 7 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 4 H) , 1 . 4 1 (p , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 4 H) .

L C M S m/z 4 2 6 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (ES^+) ; 4 2 4 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ (ES^-)

[0 3 1 1]

例 4 3 : 3 - (1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - s - インダセン - 4 - イル)
- 1 - [(1 H - インドール - 5 - イル) スルファモイル] ウレア
[化 3 7]



[0 3 1 2]

1 H - インドール - 5 - アミン (8 4 m g , 0 . 6 3 5 m m o l) およびトリエチルア
ミン (1 5 0 μL , 1 . 0 7 6 m m o l) を T H F (2 m L) に溶解した。ついで、(1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - s - インダセン - 4 - イル) カルバモイル
スルファモイルクロライド (1 0 0 m g , 0 . 3 1 8 m m o l) を固体として加え、混合物
を 3 0 分間攪拌し、ろ過して分取 H P L C によって精製して標記化合物 (7 m g) を薄茶
色固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) δ 1 1 . 1 1 (s , 1 H) , 9 . 8 5 (s , 1 H) , 9 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 7 (t , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 4 (d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 0 (d d , $J = 8 . 6 , 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 9 4 (s , 1 H) , 6 . 3 9 - 6 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 8 1 (t , $J = 7 . 4 \text{ Hz}$, 4 H) , 2 . 5 8 (t , $J = 7 . 4 \text{ Hz}$, 4 H) , 1 . 9 5 (p , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 4 H)

L C M S m/z 4 1 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (ES^+) ; 4 0 9 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ (ES^-)

[0 3 1 3]

生物学的アッセイ

N L R P 3 およびパイロトーシス

N L R P 3 の活性化が細胞パイロトーシスをもたらす、この特徴が臨床疾患の発現にお
ける重要な部分を担っていることは十分確立されている (Y a n - g a n g L i u e

t 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)。従って、NLRP3の阻害剤がパイロトーシスならびに細胞からの炎症促進性サイトカイン(例えば、IL-1 β)の放出をブロックすることが予想される。

[0314]

THP-1細胞培養および調製

THP-1細胞(ATCC No. TIB-202)を、10%ウシ胎児血清(FBS)(シグマ No. F0804)に1mMビルビン酸ナトリウム(シグマ No. S8636)およびペニシリン(100単位/mL)/ストレプトマイシン(0.1mg/mL)(シグマ No. P4333)が補充されたL-グルタミン含有RPMI(ギブコ No. 11835)で増殖させた。細胞を定型的に継代させ、密集(約 10^6 個/mL)まで増殖させた。実験の日に、THP-1細胞を収集してRPMI培地に再懸濁させた(FBS無添加)。そして細胞を計数して、生存率(>90%)をトリパンブルー(シグマ No. T8154)によって確認した。適切な希釈をして細胞を625,000個/mLの濃度を得た。この希釈した細胞溶液にLPS(シグマ No. L4524)を加えて1 μ g/mLの最終アッセイ濃度(FAC)を得た。最終調製物40 μ Lを96ウェルプレートの各ウェルに小分けした。そして調製したプレートに化合物スクリーニングに使用した。

[0315]

THP-1細胞パイロトーシスアッセイ

次の段階的アッセイ方法を化合物スクリーニングのために実施した。

1. 1.0 μ g/mLのLPSを含有するTHP-1細胞(25,000個/ウェル)を、96ウェルのポリ-D-リジンでコーティングされた黒色壁、透明底細胞培養プレート(VWR No. 734-0317)におけるRPMI培地(FBS無添加)40 μ Lに播種する。
2. 化合物(10 μ Mの最高濃度で、半対数希釈した8ポイント)または賦形剤(DMSO、0.1%FAC)の5 μ Lを適切なウェルに加える。
3. 5%CO₂下において37℃で3時間インキュベーションする。
4. 5 μ Lのニゲリシン(シグマ No. N7143)(FAC 5 μ M)をすべてのウェルに加える。
5. 5%CO₂下において37℃で1時間インキュベーションする。
6. インキュベーション時間の最後に、プレートを300 $\times$ gで30分間スピンドして上清を取り除く。
7. そして50 μ Lのレサズリン(シグマ No. R7017)(FBS無添加RPMI培地においてFAC 100 μ Mレサズリン)を加え、さらにプレートを5%CO₂下において37℃で1~1.5時間インキュベーションする。
8. プレートをEnviisionリーダーにおいて、Ex 560nmおよびEm 590nmで読み取った。
9. IC₅₀データを非直線回帰式にフィッティングさせる(対数阻害剤対反応-可変傾き4パラメータ)。

[0316]

【 表 5 】

9 6 ウェルプレート配置

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	
B	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	
C	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	
D	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	

10

E	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	
F	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	
G	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	
H	High	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	

20

High MCCMC950 (10 μ M) 化合物 - 8 ポイント半対数希釈
 ■ 薬剤無含有コントロール

【 0 3 1 7 】

実施したパイロトーシスアッセイの結果を下表4にまとめて示す。

【表6】

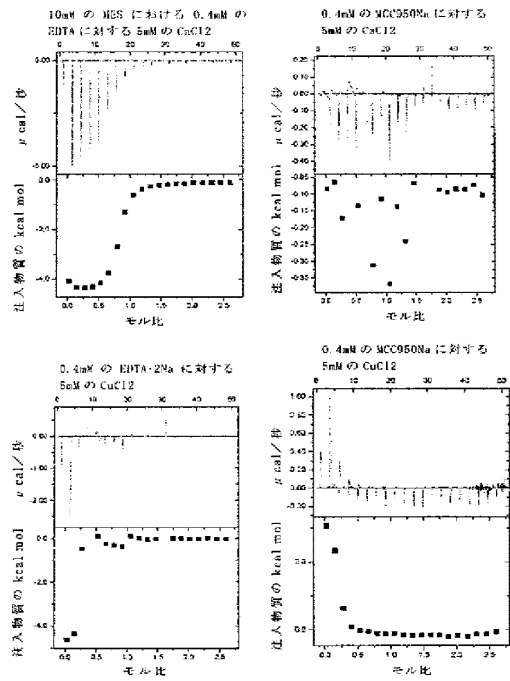
表4：パイロトーシスアッセイの結果（ $< 1 \mu\text{M}$ = 「+++」 / $< 10 \mu\text{M}$ = 「++」 / $< 50 \mu\text{M}$ = 「+」）

例No.	IC ₅₀ (nM)	例No.	IC ₅₀ (nM)
5	++	6	++
7	++	8	未測定
9	未測定	10	未測定
11	++	12	++
13	++	14	++
15	++	16	未測定
17	+	18	++
19	+++	20	++
21	++	22	未測定
23	++	24	++
25	++	26	++
27	++	28	++
29	++	30	+
31	++	32	++
33	++	34	++
35	+++	36	++
37	++	38	未測定
39	++	40	++
41	未測定	42	+++
43	+++		

10

20

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

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 IPO

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)

EPO-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

Z 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

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

page 1 of 2

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 DE 60206819 D1 DE 60206819 T2 EP 1236478 A1 US 2002127263 A1	15-11-2005 01-12-2005 27-07-2006 04-09-2002 12-09-2002
WO 0196298	A2	20-12-2001	AU 6126901 A BR 0111383 A CA 2411495 A1 EP 1294687 A2 JP 2004503534 A MX PA02011750 A US 2004053983 A1 WO 0196298 A2	24-12-2001 13-05-2003 20-12-2001 26-03-2003 05-02-2004 27-03-2003 18-03-2004 20-12-2001
EP 0556322	A1	25-08-1993	AT 139226 T AU 657928 B2 CA 2094806 A1 DE 69120287 D1 DE 69120287 T2 DK 0556322 T3 EP 0556322 A1 ES 2088128 T3 GR 3020355 T3 IE 913874 A1 JP 3256541 B2 JP H06501707 A JP 2001026574 A NZ 240481 A PH 30665 A PT 99435 A US 5214206 A US 5288757 A WO 9208694 A1	15-06-1996 30-03-1995 08-05-1992 18-07-1996 10-10-1996 14-10-1996 25-08-1993 01-08-1996 30-09-1996 20-05-1992 12-02-2002 24-02-1994 30-01-2001 27-06-1994 16-09-1997 31-12-1992 25-05-1993 22-02-1994 29-05-1992
GB 1031361	A	02-06-1966	AT 244985 B AT 247871 B AT 250382 B DE 1165012 B DK 113576 B DK 113577 B GB 1031361 A	10-02-1966 27-06-1966 10-11-1966 12-03-1964 08-04-1969 08-04-1969 02-06-1966
KR 20090121832	A	26-11-2009	NONE	
WO 2013086980	A1	20-06-2013	CN 103159651 A WO 2013086980 A1	19-06-2013 20-06-2013
GB 968805	A	02-09-1964	AT 242708 B CH 448049 A DE 1168415 B DK 113495 B GB 968805 A	11-10-1965 15-12-1967 23-04-1964 31-03-1969 02-09-1964
CH 490350	A	15-05-1970	AT 281051 B AT 281059 B AT 281060 B CH 490350 A	11-05-1970 25-05-1970 25-05-1970 15-05-1970

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

page 1 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
		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

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 35/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 13/12 (2006. 01)
 A 6 1 P 1/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 11/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 5/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 29/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 7/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 19/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 17/10 (2006. 01)
 A 6 1 P 7/06 (2006. 01)
 A 6 1 P 3/10 (2006. 01)
 A 6 1 P 17/06 (2006. 01)
 A 6 1 P 27/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 37/06 (2006. 01)
 A 6 1 P 11/06 (2006. 01)
 A 6 1 P 11/14 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/16 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/28 (2006. 01)
 A 6 1 P 9/10 (2006. 01)
 A 6 1 P 3/04 (2006. 01)
 A 6 1 P 19/06 (2006. 01)
 A 6 1 P 3/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 1/16 (2006. 01)
 A 6 1 P 39/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 19/04 (2006. 01)
 A 6 1 P 31/16 (2006. 01)
 A 6 1 P 31/12 (2006. 01)
 A 6 1 P 31/18 (2006. 01)
 A 6 1 P 31/14 (2006. 01)
 A 6 1 P 35/04 (2006. 01)
 A 6 1 P 35/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 21/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 9/04 (2006. 01)
 A 6 1 P 9/08 (2006. 01)
 A 6 1 P 7/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 1/04 (2006. 01)
 A 6 1 P 9/12 (2006. 01)
 A 6 1 P 33/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 31/04 (2006. 01)
 A 6 1 P 17/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/24 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/22 (2006. 01)
 C 0 7 D 295/26 (2006. 01)
 C 0 7 D 403/12 (2006. 01)
 C 0 7 D 333/20 (2006. 01)

A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 17/10
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 39/02
 A 6 1 P 19/04
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/08
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 33/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/22
 C 0 7 D 295/26

1 0 1

4 C 0 6 2
 4 C 0 6 3
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 4
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

C 0 7 D 307/52	(2006. 01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 277/28	(2006. 01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 413/04	(2006. 01)	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 271/06	(2006. 01)	C 0 7 D 277/28	
C 0 7 D 233/61	(2006. 01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 209/08	(2006. 01)	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 213/42	(2006. 01)	C 0 7 D 233/61	1 0 1
C 0 7 D 235/26	(2006. 01)	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 213/76	(2006. 01)	C 0 7 D 213/42	
C 0 7 D 317/66	(2006. 01)	C 0 7 D 235/26	C
C 0 7 D 311/18	(2006. 01)	C 0 7 D 213/76	
C 0 7 D 231/56	(2006. 01)	C 0 7 D 317/66	
A 6 1 K 31/5375	(2006. 01)	C 0 7 D 311/18	
A 6 1 P 25/02	(2006. 01)	C 0 7 D 231/56	Z
A 6 1 K 31/495	(2006. 01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/145	(2006. 01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 K 31/4155	(2006. 01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/426	(2006. 01)	A 6 1 K 31/145	
A 6 1 K 31/341	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/5377	(2006. 01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/381	(2006. 01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/4245	(2006. 01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4164	(2006. 01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/404	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4409	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/4184	(2006. 01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/44	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/36	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/352	(2006. 01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4045	(2006. 01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/416	(2006. 01)	A 6 1 K 31/352	
		A 6 1 K 31/4045	
		A 6 1 K 31/416	

(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, GG, 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, DI, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM/ G, 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, NZ, 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

(74) 代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人 100121511
弁理士 小田 直
(74) 代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74) 代理人 100191086
弁理士 高橋 香元

- (72) 発明者 オーニール, ルーク
アイルランド共和国, ダブリン 2, 152-160 ピアース ストリート, トリニティ コレ
ッジ ダブリン, トリニティ バイオメディカル サイエンシズ インスティテュート
- (72) 発明者 コール, レベッカ
オーストラリア国, クイーンズランド 4101, ウェスト エンド, 18 フォーブス ストリ
ート
- (72) 発明者 クーパー, マシュー
オーストラリア国, クイーンズランド 4049, チャペル ヒル, 29 ケンボルン プレイス
- (72) 発明者 ロバートソン, アプリル
オーストラリア国, クイーンズランド 4069, ケンモア, 44 マーランド ストリート
- (72) 発明者 スクロデル, ケイト
オーストラリア国, クイーンズランド 4103, フェアフィールド, 7 ラブ ストリート
- (72) 発明者 マクレオド, アンガス ムレー
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 5エルディー, グレート シェ
ルフォード, ミル コート, ディー6 グレイン ハウス
- (72) 発明者 ミラー, デービッド ジョン
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 5エルディー, グレート シェ
ルフォード, ミル コート, ディー6 グレイン ハウス

F ターム(参考) 4C023 CA06

4C033 AD06 AD17 AD20

4C037 HA23

4C055 AA01 BA01 BA02 BA42 BB02 CA01 CA02 CA52 CB16 DA06

DA27 DB02 DB16

4C056 AA01 AB02 AC05 AD01 AE03 FA13 FB01 FC01

4C062 EE22

4C063 AA01 BB07 CC22 CC58 DD08 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA08 BA13 BB02 BC13 BC17 BC36

BC37 BC38 BC39 BC50 BC71 BC73 BC82 CA02 CA07 CA12

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA07 ZA12 ZA16 ZA22 ZA33 ZA36

ZA40 ZA42 ZA45 ZA51 ZA54 ZA55 ZA59 ZA62 ZA66 ZA70

ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21

ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZB38 ZB39 ZC02 ZC03 ZC19 ZC31

ZC35 ZC37 ZC41 ZC55

4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 EB01 FB32 GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 JA17 NA14 ZA02 ZA07 ZA12 ZA16 ZA22

ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA51 ZA54 ZA55 ZA59 ZA62

ZA66 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11

ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZB38 ZB39 ZC02 ZC03

ZC19 ZC31 ZC35 ZC37 ZC41 ZC55

4H006 AA01 AA03 AB20 TN10 TN80 TN50 TN60 TN80

【要約の続き】

を形成し得る。本発明はまた、このような化合物を含む医薬組成物、このような化合物を用いた、特にNLRP3イ
ンフラマソーム仲介障害の治療の方法、および関連した診断利用に関する。

【選択図】なし

Electronic Acknowledgement Receipt	
EFS ID:	43198535
Application Number:	17091222
International Application Number:	
Confirmation Number:	6803
Title of Invention:	Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof
First Named Inventor/Applicant Name:	Fionn Hurley
Customer Number:	129932
Filer:	Robert Andrew Schwartzman/Betty-Lou Medlin
Filer Authorized By:	Robert Andrew Schwartzman
Attorney Docket Number:	1258.19CT
Receipt Date:	08-JUL-2021
Filing Date:	06-NOV-2020
Time Stamp:	14:57:56
Application Type:	Utility under 35 USC 111(a)

Payment information:

Submitted with Payment	no
------------------------	----

File Listing:

Document Number	Document Description	File Name	File Size(Bytes)/ Message Digest	Multi Part /.zip	Pages (if appl.)
1		1258-19CT_IDS.pdf	108474	yes	5
			f3812c306beb5912e0491c5c85b0d89526ce1d34		

	Multipart Description/PDF files in .zip description				
	Document Description		Start	End	
	Information Disclosure Statement (IDS) Form (SB08)		3	5	
	Transmittal Letter		1	2	
Warnings:					
Information:					
2	Foreign Reference	WO9607637.pdf	695806	no	28
			b12b7740c495ba645f416749ab49d63aa6b3ae85		
Warnings:					
Information:					
3	Foreign Reference	JPH09503231-Abstract.pdf	82107	no	1
			19a48422e2ce0ca87c9fe6d59e1a449244b229a3		
Warnings:					
Information:					
4	Foreign Reference	WO2005033064.pdf	975439	no	28
			1863f67a3f7d455b6cc881737972882154affcafe		
Warnings:					
Information:					
5	Foreign Reference	WO2007001841.pdf	2747024	no	56
			5a6aa945b6d077188d840059965b06bd4c6473e6		
Warnings:					
Information:					
6	Foreign Reference	JP2007508293.pdf	679982	no	21
			a68722d66f32a34b345262e9db0f9db29d87bde4		
Warnings:					
Information:					
7	Foreign Reference	JP2008546778.pdf	1670089	no	40
			74ebb4aaf35c34d0030ecc4325ebe5dc49c090ea		
Warnings:					

Information:					
8	Foreign Reference	JP2016532679.pdf	1361846	no	32
			1a4e423a75393a397aba954f8ace53d96d783d2e		
Warnings:					
Information:					
9	Foreign Reference	JP2017512211.pdf	993073	no	36
			ef3c26721101f1a77d84356c7812661026aa0dc0		
Warnings:					
Information:					
10	Foreign Reference	WO2017140778.pdf	5167900	no	144
			815cde2a81bbb61fd04d8300857e530de12911b3		
Warnings:					
Information:					
11	Foreign Reference	JP2019512009.pdf	3269958	no	151
			205da5c65d0dd8abe8d9821278ec5298fd71655d		
Warnings:					
Information:					
12	Other Reference-Patent/App/Search documents	1258-19JP_062821-OA.pdf	161775	no	8
			8851f4f2071d229810341a09b5a0ab8ce19ac4a9		
Warnings:					
Information:					
13	Other Reference-Patent/App/Search documents	1258-19SG_Written-Opinion.pdf	187042	no	7
			90db687d589b86df49e7f7a3d7987041f9c5e147		
Warnings:					
Information:					
Total Files Size (in bytes):			18100515		

This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.

New Applications Under 35 U.S.C. 111

If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.

National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371

If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.

New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office

If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S.PATENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.								
U.S.PATENT APPLICATION PUBLICATIONS								
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.								
FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1	1135209	CN	A	1996-11-06	YUKONG LTD.		☐
If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button								
NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS								
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.						T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222
	Filing Date		2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit	1629	
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

1	"Office Action corresponding to Chinese Application No. 2017800651926 issued July 5, 2021"	☒
2	FANG, LAO , et al., "Inventiveness of Crystal Forms of a Drug, from the view of Patent Invalidation or Administrative Litigation Cases", China Invention & Patent 2:110-116 (February 16, 2016)	☒

If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature		Date Considered	
--------------------	--	-----------------	--

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.



Espacenet

Bibliographic data: CN1135209 (A) — 1996-11-06

Novel phenylalkylaminoalcohol carbamates and process for prepn. of same

Inventor(s): YONG-MOON CHOI [KR]; JAI-KOOK BYUN [KR] ± (CHOI YONG-MOON, ; BYUN JAI-KOOK)

Applicant(s): YUKONG LTD [KR] ± (YUKONG LTD, ; SK LTD)

Classification: - **international:** A61K31/27; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/20; A61P25/24; A61P25/26; A61P25/28; C07C269/00; C07C271/12; C07C271/20; (IPC1-7): C07C269/00; C07C271/20
- **cooperative:** A61P25/00 (EP); A61P25/08 (EP); A61P25/20 (EP); A61P25/24 (EP); A61P25/26 (EP); A61P25/28 (EP); C07C271/12 (EP); C07C271/20 (KR); Y02P20/55 (EP)

Application number: CN19951090875 19950906

Priority number(s): KR19940022798 19940909

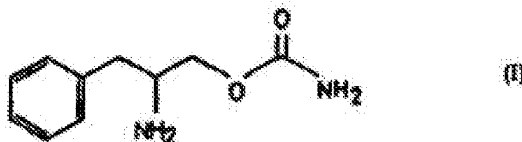
Also published as: AU3485695 (A) AU700544 (B2) CA2176012 (A1) CA2176012 (C) CN1069635 (C) more

Abstract not available for CN1135209 (A)

Abstract of corresponding document: WO9607637 (A1)

O-carbamoyl-(D/L)-phenylalaninol represented by structural formula (I) is pharmaceutically useful to treat diseases of the central nervous system, which is prepared by a characteristic process

comprising the steps of: treating phenylalaninol with benzyl chloroformate in a basic aqueous solution medium, to give N-benzyloxycarbonyl-phenylalaninol; subjecting this intermediate to reaction with phosgene and then, to the treatment with excess of concentrated ammonium hydroxide aqueous solution, to provide O-carbamoyl-N-benzyloxycarbonyl-phenylalaninol; deprotecting it through hydrogenolysis reaction.





[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95190875.8

[51]Int.Cl⁶

C07C271 / 20

[43]公开日 1996 年 11 月 6 日

[22]申请日 95.9.6

[30]优先权

[32]94.9.9 [33]KR[31]94 / 22798

[86]国际申请 PCT / KR95 / 00114 95.9.6

[87]国际公布 WO96 / 07637 英 96.3.14

[85]进入国家阶段日期 96.5.9

[71]申请人 株式会社油公

地址 韩国汉城

[72]发明人 崔溶文 卞在国

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

C07C269 / 00

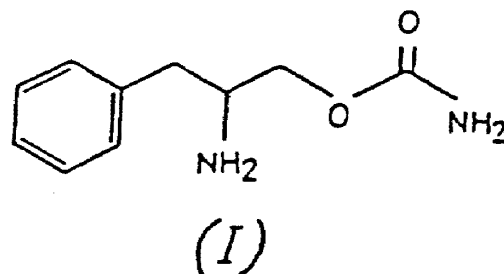
权利要求书 7 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的氨基甲酸苯基烷基氨基醇酯及其制备方法

[57]摘要

结构式 (I) 所示 O-氨基甲酰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇见式 (I),

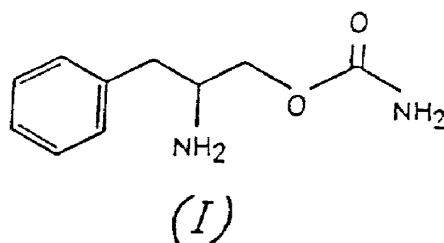
是治疗中枢神经系统疾病有用的药物, 其制备方法的特征在于包括以下步骤: 在碱性水溶液介质中用氯甲酸苄酯处理-3-苯基-2-氨基-1-丙醇, 得到 N-苄氧羰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇; 将此中间体与光气反应, 然后用过量浓氢氧化铵水溶液处理, 得到 O-氨基甲酰基-N-苄氧羰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇, 通过氢解反应去保护基。



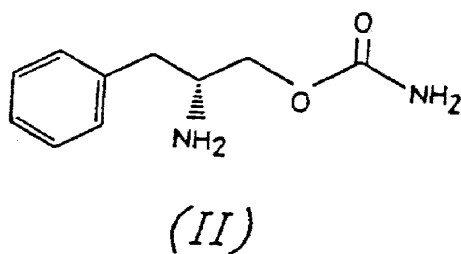
(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

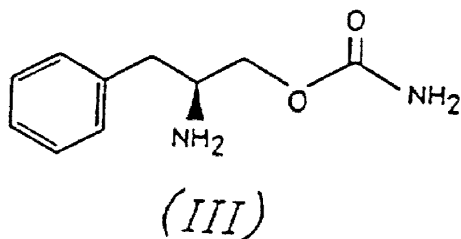
1. 如下结构式 I 所示的 O-氨基甲酰基-(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇及其药学上可接受的盐:



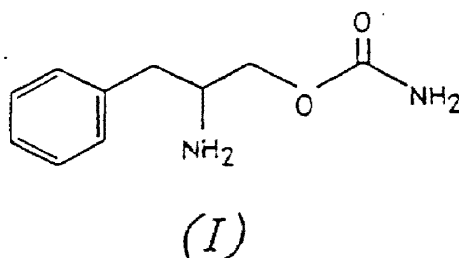
2. 如下结构式 II 所示的 O-氨基甲酰基-(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇及其药学上可接受的盐:



3. 如下结构式 III 所示的 O-氨基甲酰基-(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇及其药学上可接受的盐:

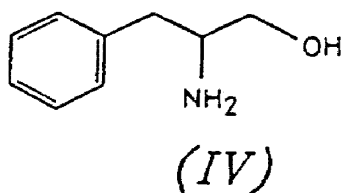


4. 制备如下结构式 I 所示的 O-氨基甲酰基-(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的方法:

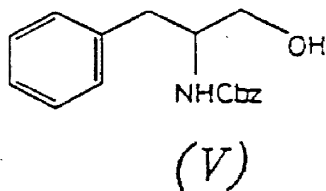


其特征在于,包括以下步骤:

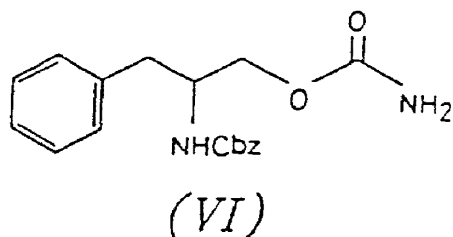
(1) 在碱性水溶液介质中,用氯甲酸苄酯处理结构式 IV 所示的 (D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇,



得到结构式 V 所示的 N-苄氧羰基-(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇:

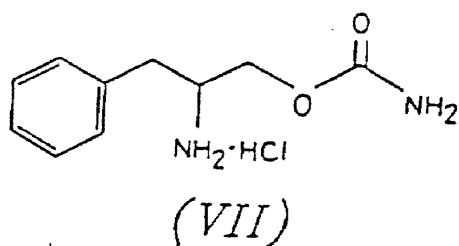


(2) 将结构式 V 所示的化合物与光气反应,然后用过量浓氢氧化铵水溶液处理,得到如下结构式 VI 所示的 O-氨基甲酰基-N-苄氧羰基-(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇:

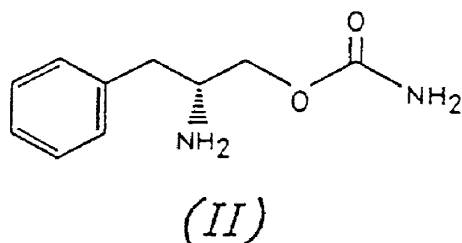


(3) 通过氢解反应,使结构式 VI 的化合物去保护基,得到结构式 I 所示的 O-氨基甲酰基-(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇。

5. 按实施例 4 所示的方法,其特征还在于:继去保护基步骤后,进一步包括用在醚溶液中的无水盐酸处理结构式 I 所示的化合物,得到如下结构式 VII 所示的 O-氨基甲酰基-(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇盐酸盐,一种药学上可接受的盐。

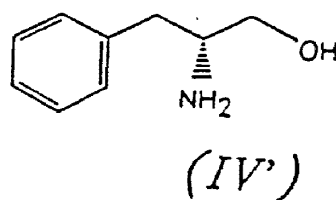


6. 制备如下结构式 II 所示的 O-氨基甲酰基-(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的方法,

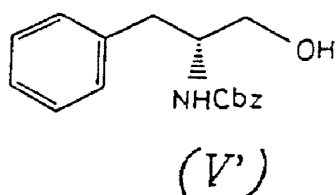


其特征在于,包括如下步骤:

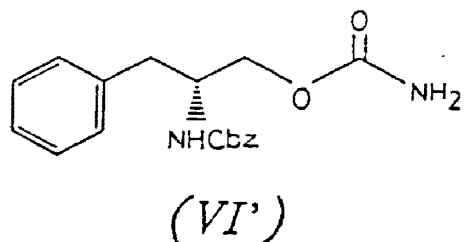
(1) 在碱性水溶液介质中,用氯甲酸苄酯处理结构式 IV' 所示的 (D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇,



得到结构式 V' 所示的 N-苄氧羰基-(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇:

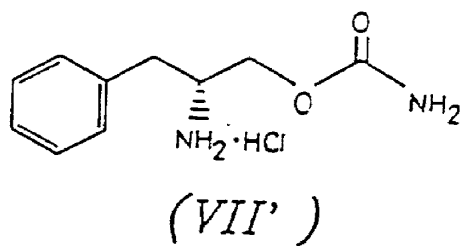


(2) 将结构式 V' 所示的化合物与光气反应,然后用过量浓氢氧化铵水溶液处理,得到如下结构式 VI' 所示的 O-氨基甲酰基-N-苄氧羰基-(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇:

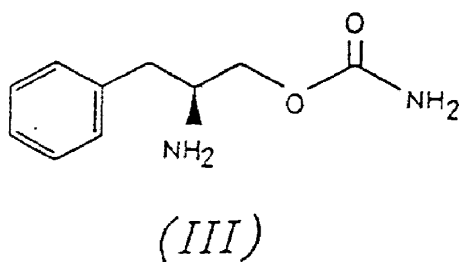


(3) 通过氢解反应,使结构式 VI' 的化合物去保护基,得到结构式 II 所示的 O-氨基甲酰基-(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇。

7. 按实施例 6 所示的方法,其特征在于:继去保护基步骤后,进一步包括用在醚溶液中的无水盐酸处理结构式 II 所示的化合物,得到如下结构式 VII 所示的 O-氨基甲酰基-(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇盐酸盐,一种药学上可接受的盐。

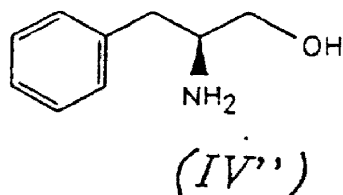


8. 制备如下结构式 III 所示的 O-氨基甲酰基-(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的方法:

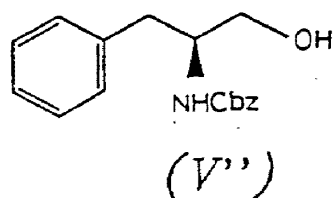


其特征在于,包括以下步骤:

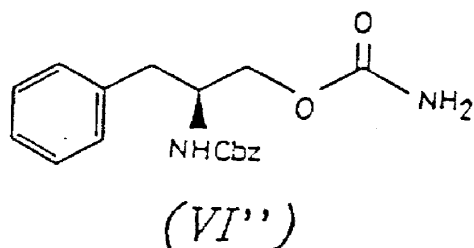
(1) 在碱性水溶液介质中,用氯甲酸苄酯处理结构式 IV'' 所示的 (L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇,



得到结构式 V'' 所示的 N-苄氧羰基-(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇:



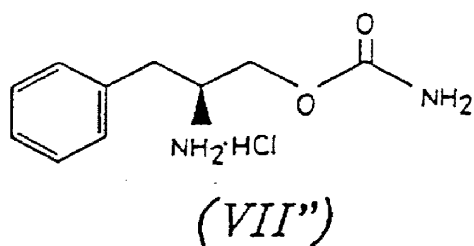
(2) 将结构式 V'' 所示的化合物与光气反应,然后用过量浓氢氧化铵水溶液处理,得到如下结构式 VI'' 所示的 O-氨基甲酰基-N-苄氧羰基-(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇:



(3) 通过氢解反应,使结构式 VI'' 所示的化合物去保护基,得到结构式 III 所示的 O-氨基甲酰基-(L)-3-苯基-2-氨基-1-

丙醇。

9. 按实施例 8 所示的方法,其特征在于:继去保护基步骤后,进一步包括用在醚溶液中的无水盐酸处理结构式 III 所示的化合物,得到如下结构式 VII'' 所示的 O-氨基甲酰基-(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇盐酸盐,一种药学上可接受的盐。



说明书

新的氨基甲酸苯基烷基氨基醇酯 及其制备方法

发明背景

发明的领域

本发明总的涉及药学上新的和有用的有机化合物,更具体地涉及用于治疗中枢神经系统疾病、特别是抑郁症的 O-氨基甲酰基苯丙氨基醇化合物,包括它们的外消旋物和对映体及药学上可接受的盐。本发明还涉及它们的制备方法。

现有技术的描述

有机氨基甲酸烷酯已有效地用于控制各种中枢神经系统(CNS)疾病。例如,美国专利 2,884,444、2,937,119 和 3,313,697 揭示了氨基甲酸酯在 CNS 疾病中的功能,特别是作为抗癫痫药和中枢作用性肌肉松弛剂。

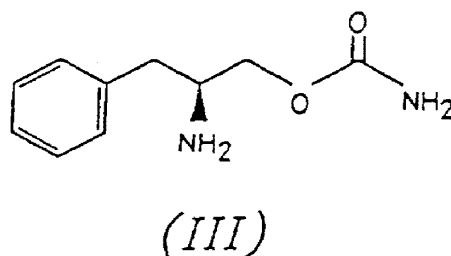
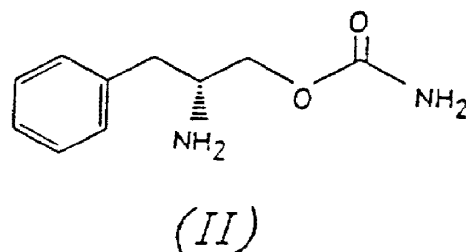
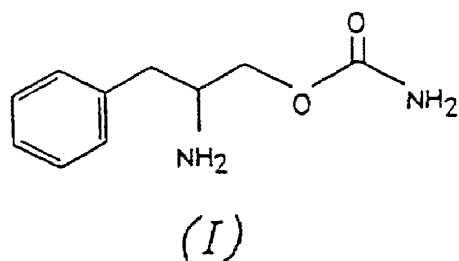
苯乙胺衍生物,用于控制 CNS 疾病的一类重要的治疗药物,迄今主要用于治疗肥胖症、发作性睡病、轻度脑功能不全和轻度抑郁症。

药理学上有用化合物的新近设计基于氨基酸或其衍生物,这主要归因于这些在生物系统中见到的化合物中很多来自氨基酸或其衍生物。而且,在大多数情况下,药学上有用的化合物是在与酶或受体结合后起作用的,它们可触发酶或受体的调节机制。

发明概述

本发明者深入全面研究的结果,发现来自(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇、(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇和(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的O-氨基甲酰基衍生物对于CNS疾病、特别对于抑郁症,在药学上是有用的。

因而,本发明的主要目的是提供如下结构式I、II和III所表示的新型氨基甲酸苯基烷基氨基醇酯化合物及其药学上可接受的盐。



本发明的另一个目的是结构式I、II和III所表示的来自(D/L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇、(D)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇和(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的O-氨基甲酸酯衍生物的制备方法。

发明的详述

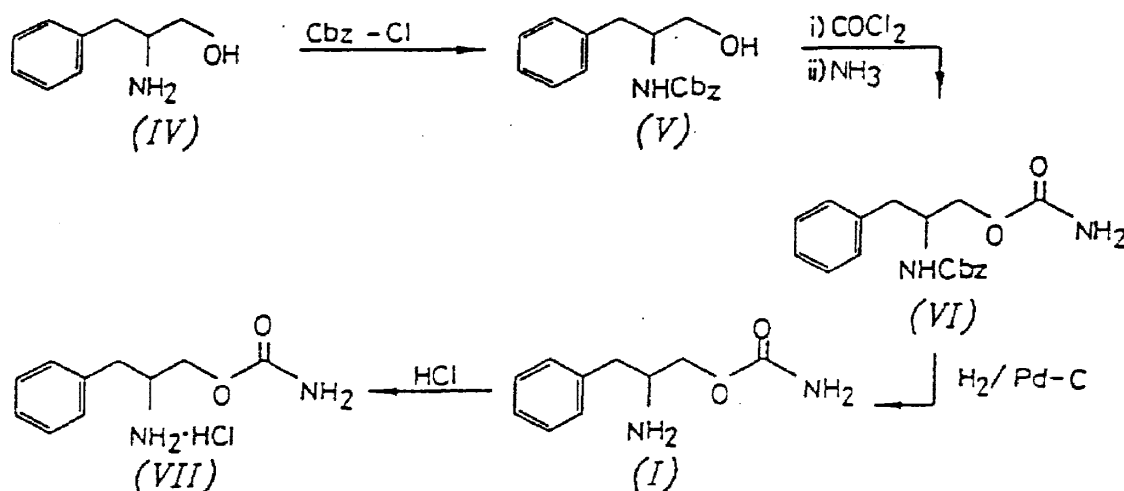
本发明的新型化合物借助碱性氮原子与有机或无机碱形成药学

上可接受的酸加成盐。适合于形成药学上可接受的盐的酸，其具体例子包括盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、马来酸、天门冬氨酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基甲磺酸和羟基乙磺酸等。其它的酸可参考“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977; 66 (1):1-19。

按照本发明，结构式 I、II 和 III 的化合物分别如下面反应流程 I、II 和 III 中所述加以制备。下面结合反应流程给出本发明新化合物的制备方法。

结构式 I 的化合物如下面反应流程 I 所示进行制备。

反应流程 I



在反应流程 I 中，先将 3-苯基-2-氨基-1-丙醇(IV)在碱性水溶液中与氯甲酸苄酯反应，转化为 N-苄氧羰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇(V)，用光气使(V)氨基甲酰化，然后用过量浓氢氧

化铵水溶液氨解,得到 O-氨基甲酰基-N-苄氧基羰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇(VI)。水解除去氮保护基团苄氧羰基,得到 O-氨基甲酰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇(I),再用氯化氢醚液处理,得到 O-氨基甲酰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇盐酸盐(VII)。

反应流程 I 中所述反应条件详情如下。在第一步中,起始原料(IV)的浓度在 0.1—3mol 之间,氯甲酸苄酯用 1—2 当量。碱性水溶液 pH 值为 7—14,转化反应在-10 至 70℃下进行。

对于化合物(V)向(VI)的转化,在化合物(V)的浓度为 0.05—2mol 时,使用 1—2 摩尔当量光气,纯的或在甲苯中的溶液。卤代烷如二氯甲烷,醚溶剂如四氢呋喃、芳族溶剂如甲苯,以及它们的混合物,可被用作溶剂。建议使用碱作为酸清除剂,但反应可在无碱情况下完成。为此目的,典型地可使用叔胺,如三乙胺、二异丙基乙基胺、三异丙胺、DBU (1,6-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯)、DBN (1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯)、安替比林和二甲基苯基胺。反应性氨可以纯的或在水或低级烷基醇(如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)中的溶液而加以使用,用量为 1—1,000 摩尔当量。反应温度在-30 至 60℃之间。

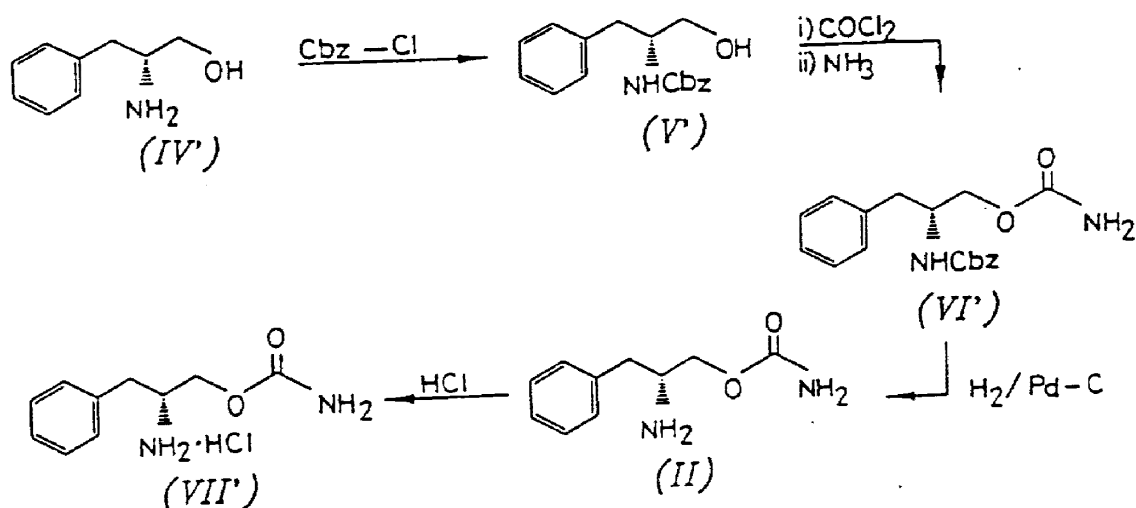
关于从化合物(VI)制备(I)的步骤,将醚类溶剂如 THF,醇溶剂如甲醇,水,芳族溶剂如甲苯、苯或二甲苯,酯溶剂如乙酸乙酯,或它们的任何组合的混合物,用作反应介质,在-10—150℃温度,1—100 个大气压的氢气压力下,在催化剂,如钯(0.1%—10%在木炭、矾土或其它支持物上)、铂、氧化铂、铑、铱或钌的存在下,进行氢化反应。典型的化合物(VI)底物浓度为 0.05—5mol。

为了从游离碱(I)制备盐(VII),可使用醚溶剂如 THF、醇溶剂如甲醇、酯溶剂如乙酸乙酯、芳族溶剂,或它们的任何组合的混合物。为了沉淀,采用非极性有机溶剂,例如二烷基醚,其中烷基典型地代表

C₁—C₆ 低级烷基,既可是直链的也可是支链的。在初始溶液中,底物(I)的浓度为 0.05—5 摩尔级。

结构式(II)的化合物如下面反应流程 II 所示进行制备。

反应流程 II

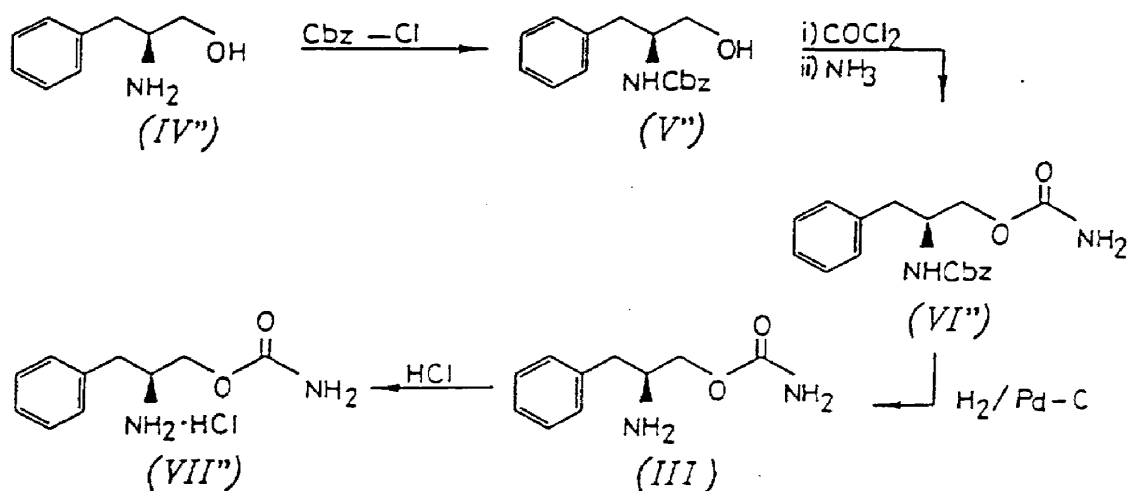


在反应流程 II 中,将(D)—3—苯基—2—氨基—1—丙醇(IV')在碱性水溶液中与氯甲酸苄酯反应,转化为 N—苄氧羰基—3—苯基—2—氨基—1—丙醇(V'),用光气使(V')氨基甲酰化,然后将氯甲酸酯中间体氨解,得到(D)—O—氨基甲酰基—N—苄氧基羰基—3—苯基—2—氨基—1—丙醇(VI')。水解除去氮保护基团苄氧羰基,得到(D)—O—氨基甲酰基—3—苯基—2—氨基—1—丙醇(II),再用氯化氢醚液处理,得到(D)—O—氨基甲酰基—3—苯基—2—氨基—1—丙醇盐酸盐(VII')。

反应流程 II 中所述反应步骤在与反应流程 I 相同条件下进行。

结构式 III 的化合物如下面反应流程 III 所示进行制备。

反应流程 III



在反应流程 III 中, 先将(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇(IV'')在碱性水溶液中与氯甲酸苄酯反应, 转化为 N-苄氧羰基苯丙氨基醇(V''), 用光气使(V'')氨基甲酰化, 然后氨解, 得到(L)-O-氨基甲酰基-N-苄氧基羰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇(VI'')。水解除去氮保护基团苄氧羰基, 得到(L)-O-氨基甲酰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇(III), 再用氯化氢醚液处理, 得到(L)-O-氨基甲酰基-3-苯基-2-氨基-1-丙醇盐酸盐(VII)。

反应流程(III)中所述反应步骤在与反应流程 I 相同的条件下进行。

在作为各种中枢神经系统(CNS)疾病、特别是抑郁症的治疗剂用于治疗时, 本发明的化合物以每天 0.7—7,000mg 的剂量投予患者。对于一个体重约 70kg 的正常成人, 给药量折换成每日剂量 0.01—100mg/kg 体重。但是, 具体采用的剂量可因患者需要、病情严重

性和化合物活性而异。对特定情况最适剂量的确定,属于本领域的常识。

在本发明的化合物用于中枢神经系统,特别是治疗抑郁症时,较好为口服给药。因为这些化合物口服吸收良好,通常不必采取非胃肠道给药。对于口服给药,本发明的氨基甲酸苯基烷基氨基醇酯化合物与药物载体合用为佳。载体与氨基甲酸苯基烷基氨基醇酯化合物的比例对于药物在中枢神经系统达到效应不是关键性的,它们可根据组合物是填充在胶囊中或形成片剂而有相当大的变动。在压片时,通常合乎需要的是采用至少与药物活性成分同样多的药物载体。各种食用药物载体或它们的混合物均可使用。例如,合适的载体为乳糖、磷酸氢钙和玉米淀粉的混合物。还可加入其它药学上可接受的成分,包括润滑剂,如硬脂酸镁。

本发明的化合物在治疗抑郁症上的治疗效应用公知的抑郁症药理学筛选方法“强制游泳试验”加以证明,结果见下表 1。

表 1
小鼠口服给药(1 小时)

	剂量 (mg/kg)	固定时间 秒(平均值)	抑制 (%)
对照	0	132	—
化合物 II	30	50	62
对照	0	105	—
化合物 III	30	132.5	n. s. *
对照	0	154	—
化合物 I	30	77	30

* n. s. : 无统计学意义

如表 1 所示,化合物 II 显示对抑郁症的强制游泳模型有最强的效应。而化合物 II 的光学对映体即化合物 III 在 30mg/kg 剂量水平时对此特殊的模型不表现活性。化合物 II 和化合物 III 的外消旋混合物即化合物 I 显示出药理活性成分即化合物 II 的一半强度这一发现则不足为奇了。

借助下面的实施例可获得对本发明的更好理解。这些实施例是用来阐述本发明而不能看作是限制本发明。

实施例 1

N-苄氧羰基-D-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的制备

在装有机械搅拌器和滴液漏斗的 500ml RB 烧瓶中,将 D-3-苯基-2-氨基-1-丙醇 (45.5g, 300mmol) 溶于 220ml 蒸馏水,并冷却于冰浴中。用 50%NaOH 将溶液的 pH 调至 14。将氯甲酸苄酯 (49.3ml, 345mmol) 装进滴液漏斗,经 0.5 小时缓缓加到充分搅拌下的溶液中。滴加完毕后,将反应混合物 0℃ 搅拌 1 小时。产物从反应混合物中沉淀析出,为白色固体。将其滤集并用蒸馏水充分洗涤。真空干燥后,这样得到的固体称重 104g,不作进一步提纯,得率 99.8%。

熔点 = 90-92℃

$[\alpha]_D^{20} = +43.4$ (c=1.0, EtOH)

分析计算值: C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91

实测值: C, 71.35; H, 6.71; N, 4.91

实施例 2

氨基甲酸 N-苄氧羰基-D-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯的制备

在氮气下,在 500ml RB 烧瓶中装入 N-苄氧羰基-D-3-苯基-2-氨基-1-丙醇(13.56g, 50mmol)和安替比林(11.29g, 60mmol)的 250ml 无水 THF 溶液。将反应混合物冷却于冰浴中,在剧烈搅拌下迅速加入光气(1.93M 甲苯溶液 30.3ml, 58.5mmol)。搅拌 1 小时后,用 TLC 检测到从起始物质生成了相应的氯甲酸酯。将这样制得的氯甲酸酯溶液从插管经 0.5 小时缓缓加入被充分搅拌和用冰制冷中的氢氧化铵水溶液(75ml, 28-30%, 190mmol)。将所得的反应混合液继续搅拌 0.5 小时。收集分离出的有机相。水相以二氯甲烷(100ml)提取两次。合并有机相,用盐水(50ml)洗涤,以硫酸钠干燥,再经过浓缩,得到 17.8 克(113%)的泡沫状固体。用块速柱层析提纯,得 14.8g 标题化合物,为白色固体,得率 94%。

熔点=121-125°C

$[\alpha]_D^{20} = +28.6$ (c=2.0, EtOH)

分析计算值: C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53

实测值: C, 66.68; H, 6.21; N, 7.80

实施例 3

氨基甲酸 D-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯盐酸盐的制备

在 160ml Parr 反应器中,加入氨基甲酸 N-苄氧羰基-D-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯(9.43g)、25ml 无水甲醇和 10%钯炭(0.32g)。然后,将反应器关闭并用氢气吹扫 1 分钟。在 40Psi 氢气压力和 45°C 温度条件下,反应于 2 小时内完成。滤去催化剂。此后,将有机层浓缩成 5.97g(10%)淡黄色粘稠液体。将此液体倾入 50ml 无水 THF 并冷却至 0°C,然后在缓慢搅拌下将无水氯化氢气体通入溶液 0.5 小时,加入 50ml 无水乙醚,得到沉淀,与 THF-乙醚(1:1)混合物一起过滤,得到 6.1g 标题化合物,为白色固体,得率 88%。

熔点=172-174°C

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.9 \text{ (c=2.0, H}_2\text{O)}$$

分析计算值: C, 52.60; H, 6.55; N, 12.14; Cl, 15.37

实测值: C, 51.90; H, 6.60; N, 12.15; Cl, 15.52

实施例 4

N-苄氧羰基-L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的制备

除了用(L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇作起始物质外,按与实施例 1 同样的方法制备标题化合物。

熔点=90-92°C

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.0 \text{ (c=1.0, EtOH)}$$

分析计算值: C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91

实测值: C, 70.98; H, 6.67; N, 4.95

实施例 5

氨基甲酸 N-苄氧羰基-L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯的制备

除了用 N-苄氧羰基-L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇作起始物质外,按与实施例 2 同样的方法制备标题化合物。

熔点=121-128°C

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.9 \text{ (c=2.0, EtOH)}$$

分析计算值: C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53

实测值: C, 65.45; H, 6.15; N, 8.32

实施例 6

氨基甲酸 L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯盐酸盐的制备

除了用氨基甲酸 N-苄氧羰基-L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯作起始物质外,按与实施例 3 同样的方法制备标题化合物。

熔点=175—177℃

$[\alpha]_D^{20} = +13.1$ ($c=1.0$, H_2O)

分析计算值: C, 52.60; H, 6.55; N, 12.14; Cl, 15.37

实测值: C, 51.95; H, 6.58; N, 12.09; Cl, 15.37

实施例 7

N-苄氧羰基-D,L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇的制备

除了用(D,L)-3-苯基-2-氨基-1-丙醇作起始物质外,按与实施例 1 同样的方法制备标题化合物。

熔点=72—75℃

分析计算值: C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91

实测值: C, 71.37; H, 6.74; N, 4.84

实施例 8

氨基甲酸 N-苄氧羰基-D,L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯的制备

除了用 N-苄氧羰基-D,L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇作起始物质外,按与实施例 2 同样的方法制备标题化合物。

熔点=130—133℃

分析计算值: C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53

实测值: C, 65.85; H, 6.14; N, 8.49

实施例 9

氨基甲酸 D,L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯盐酸盐的制备

除了用氨基甲酸 N-苄氧羰基-D,L-3-苯基-2-氨基-1-丙醇酯作起始物质外,按与实施例 3 同样的方法制备标题化合物。

熔点=163—165℃

分析计算值：C， 52.60； H，6.55； N，12.14； Cl，15.37

实测值：C， 51.92； H，6.56； N，11.95； Cl，15.82

本说明书所揭示的本发明的其它特征、优点和实施方案，对于普通技术人员来说，在阅读上述说明书后会容易明白的。在这点上，虽然本发明的具体实施方案已作相当详细的描述，仍可对这些实施方案作改变和修改，而不背离所描述的和要求保护的精神和范围。

Electronic Acknowledgement Receipt	
EFS ID:	43551322
Application Number:	17091222
International Application Number:	
Confirmation Number:	6803
Title of Invention:	Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof
First Named Inventor/Applicant Name:	Fionn Hurley
Customer Number:	129932
Filer:	Robert Andrew Schwartzman/Betty-Lou Medlin
Filer Authorized By:	Robert Andrew Schwartzman
Attorney Docket Number:	1258.19CT
Receipt Date:	19-AUG-2021
Filing Date:	06-NOV-2020
Time Stamp:	15:20:55
Application Type:	Utility under 35 USC 111(a)

Payment information:

Submitted with Payment	no
------------------------	----

File Listing:

Document Number	Document Description	File Name	File Size(Bytes)/ Message Digest	Multi Part /.zip	Pages (if appl.)
1		1258-19CT_IDS.pdf	104925	yes	4
			7e33d33373632523ed271ec10ff6f4f3b6f4c aa8		

Multipart Description/PDF files in .zip description					
Document Description			Start	End	
Transmittal Letter			1	2	
Information Disclosure Statement (IDS) Form (SB08)			3	4	
Warnings:					
Information:					
2	Foreign Reference	CN1135209.pdf	627918	no	21
			8807125543fe7bb60e797b81596cb6c7244c2839		
Warnings:					
Information:					
3	Other Reference-Patent/App/Search documents	1258-19CN_070521-OA.pdf	9962135	no	19
			d70467948d25e2fd1489dc709014dc76fc349442		
Warnings:					
Information:					
4	Non Patent Literature	Fang_2016.pdf	192800	no	11
			98160ed553b454a76a493b3e0154eb2ca8bbc1b7		
Warnings:					
Information:					
Total Files Size (in bytes):			10887778		
This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503. <u>New Applications Under 35 U.S.C. 111</u> If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application. <u>National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371</u> If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course. <u>New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office</u> If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.					

Attorney Docket No. 1258.19CT

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re: Fionn Hurley

Confirmation No.: 6803

Application No.: 17/091,222

Group Art Unit: 1629

Filing Date: November 6, 2020

For: Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof

Date: August 19, 2021

Commissioner for Patents
Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT COVER LETTER

Sir:

Attached is an Information Disclosure Statement listing of documents, together with a copy of any listed foreign patent document and/or non-patent literature. A copy of any listed U.S. patent and/or U.S. patent application publication is not provided herewith in accordance with 37 C.F.R. § 1.98(a)(2)(ii).

☒ In accordance with **37 CFR 1.97(b)**, the information disclosure statement is being filed:

- ☐ (1) within three months of the filing date of a national application other than a continued prosecution application under §1.53(d);
- ☐ (2) within three months of the date of entry of the national stage as set forth in §1.491 in an international application;
- ☒ (3) before the mailing of a first Office Action on the merits; or
- ☐ (4) before the mailing of a first Office Action after the filing of a request for continued examination under §1.114.

☐ In accordance with **37 CFR 1.97(c)**, the information disclosure statement is being filed after the period specified in 37 CFR 1.97(b) above, but before the mailing date of any of a final action under §1.113, a notice of allowance under §1.311, or an action that otherwise closes prosecution in the application, and is accompanied by one of the following:

☐ (1) The statement specified under **37 CFR 1.97(e)**, as follows:

☐ Each item of information contained in the information disclosure statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; or

☐ No item of information contained in the information disclosure statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application, and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, no item of information contained in the information disclosure statement was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; or

☐ (2) The fee set forth in §1.17(p);

☐ In accordance with **37 CFR 1.97(d)**, the information disclosure statement is being filed after the period specified in 37 CFR 1.97(c) above, but on or before payment of the issue fee, and is accompanied by **both** of the following:

☐ (1) The statement specified under **37 CFR 1.97(e)**, as follows:

☐ That each item of information contained in the information disclosure statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; **or**

☐ That no item of information contained in the information disclosure statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application, and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, no item of information contained in the information disclosure statement was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; **and**

☐ (2) The fee set forth in §1.17(p);

In accordance with **37 CFR 1.97(g)**, the information disclosure statement shall not be construed as a representation that a search has been made.

In accordance with **37 CFR 1.97(h)**, the information disclosure statement shall not be construed to be an admission that the information cited in the statement is, or is considered to be, material to patentability as defined in §1.56(b).

☐ The Director is hereby authorized to charge the fee specified in 37 C.F.R. § 1.17(p), and any fee deficiency or credit any overpayment, to Deposit Account No. 50-0220; **or**

☒ No fee is believed due. However, the Director is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit Account No. 50-0220.

Respectfully submitted,



Robert A. Schwartzman, Ph.D.
Registration No. 50,211
Attorney for Applicant(s)

Customer Number 129932
Myers Bigel, P.A.
P.O. Box 37428, Raleigh, NC 27627
919-854-1400
919-854-1401 (Fax)

CERTIFICATION OF TRANSMISSION

I hereby certify that this correspondence is being transmitted via the Office electronic filing system in accordance with § 1.6(a)(4) to the U.S. Patent and Trademark Office on August 19, 2021.

Signature: /Betty-Lou Medlin/
Name: Betty-Lou Medlin

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S.PATENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.								
U.S.PATENT APPLICATION PUBLICATIONS								
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.								
FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ² i	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1							☐
If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button								
NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS								
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.						T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222
	Filing Date		2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit	1629	
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

	1	"Office Action corresponding to Indonesian Application No. PID201902732 dated July 27, 2021"	☒
--	---	--	-------------------------------------

If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature		Date Considered	
--------------------	--	-----------------	--

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

Electronic Acknowledgement Receipt	
EFS ID:	43692209
Application Number:	17091222
International Application Number:	
Confirmation Number:	6803
Title of Invention:	Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof
First Named Inventor/Applicant Name:	Fionn Hurley
Customer Number:	129932
Filer:	Robert Andrew Schwartzman/Betty-Lou Medlin
Filer Authorized By:	Robert Andrew Schwartzman
Attorney Docket Number:	1258.19CT
Receipt Date:	07-SEP-2021
Filing Date:	06-NOV-2020
Time Stamp:	10:49:34
Application Type:	Utility under 35 USC 111(a)

Payment information:

Submitted with Payment	no
------------------------	----

File Listing:

Document Number	Document Description	File Name	File Size(Bytes)/ Message Digest	Multi Part /.zip	Pages (if appl.)
1		1258-19CT_IDS.pdf	105353	yes	4
			24862f916557009192a4575aa92d8861445a8fcd		

	Multipart Description/PDF files in .zip description								
	Document Description		Start	End					
	Transmittal Letter		1	2					
	Information Disclosure Statement (IDS) Form (SB08)		3	4					
Warnings:									
Information:									
2	Other Reference-Patent/App/Search documents	1258-19ID_072721-OA.pdf	112861	no	2				
			b87b06604723af2a7064409f84205baa53dec799						
Warnings:									
Information:									
Total Files Size (in bytes):			218214						
This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503. <u>New Applications Under 35 U.S.C. 111</u> If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application. <u>National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371</u> If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course. <u>New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office</u> If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.									

Attorney Docket No. 1258.19CT

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re: Fionn Hurley

Confirmation No.: 6803

Application No.: 17/091,222

Group Art Unit: 1629

Filing Date: November 6, 2020

For: Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof

Date: September 7, 2021

Commissioner for Patents
Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT COVER LETTER

Sir:

Attached is an Information Disclosure Statement listing of documents, together with a copy of any listed foreign patent document and/or non-patent literature. A copy of any listed U.S. patent and/or U.S. patent application publication is not provided herewith in accordance with 37 C.F.R. § 1.98(a)(2)(ii).

☒ In accordance with **37 CFR 1.97(b)**, the information disclosure statement is being filed:

- ☐ (1) within three months of the filing date of a national application other than a continued prosecution application under §1.53(d);
- ☐ (2) within three months of the date of entry of the national stage as set forth in §1.491 in an international application;
- ☒ (3) before the mailing of a first Office Action on the merits; or
- ☐ (4) before the mailing of a first Office Action after the filing of a request for continued examination under §1.114.

☐ In accordance with **37 CFR 1.97(c)**, the information disclosure statement is being filed after the period specified in 37 CFR 1.97(b) above, but before the mailing date of any of a final action under §1.113, a notice of allowance under §1.311, or an action that otherwise closes prosecution in the application, and is accompanied by one of the following:

☐ (1) The statement specified under **37 CFR 1.97(e)**, as follows:

☐ Each item of information contained in the information disclosure statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; or

☐ No item of information contained in the information disclosure statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application, and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, no item of information contained in the information disclosure statement was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; or

☐ (2) The fee set forth in §1.17(p);

☐ In accordance with **37 CFR 1.97(d)**, the information disclosure statement is being filed after the period specified in 37 CFR 1.97(c) above, but on or before payment of the issue fee, and is accompanied by **both** of the following:

☐ (1) The statement specified under **37 CFR 1.97(e)**, as follows:

☐ That each item of information contained in the information disclosure statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; or

☐ That no item of information contained in the information disclosure statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application, and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, no item of information contained in the information disclosure statement was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; and

☐ (2) The fee set forth in §1.17(p);

In accordance with **37 CFR 1.97(g)**, the information disclosure statement shall not be construed as a representation that a search has been made.

In accordance with **37 CFR 1.97(h)**, the information disclosure statement shall not be construed to be an admission that the information cited in the statement is, or is considered to be, material to patentability as defined in §1.56(b).

☐ The Director is hereby authorized to charge the fee specified in 37 C.F.R. § 1.17(p), and any fee deficiency or credit any overpayment, to Deposit Account No. 50-0220; or

☒ No fee is believed due. However, the Director is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit Account No. 50-0220.

Respectfully submitted,



Robert A. Schwartzman, Ph.D.
Registration No. 50,211
Attorney for Applicant(s)

Customer Number 129932
Myers Bigel, P.A.
P.O. Box 37428, Raleigh, NC 27627
919-854-1400
919-854-1401 (Fax)

CERTIFICATION OF TRANSMISSION

I hereby certify that this correspondence is being transmitted via the Office electronic filing system in accordance with § 1.6(a)(4) to the U.S. Patent and Trademark Office on September 7, 2021.

Signature: /Betty-Lou Medlin/
Name: Betty-Lou Medlin

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S.PATENTS						
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.

U.S.PATENT APPLICATION PUBLICATIONS						
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²ⁱ	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1							☐

If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button

NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.	T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222
	Filing Date		2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit	1629	
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

1	"Office Action corresponding to Chinese Application No. 201780065192.6 issued December 6, 2021"	☒
2	"Office Action corresponding to Indonesian Application No. PID201902732 dated December 6, 2021"	☒
3	"Office Action corresponding to Japanese Application No. 2019-512895 mailed December 12, 2021"	☒
4	ASHIZAWA, KAZUhide , et al., "Science of Polymorphism and crystallization of the pharmaceutical drugs: Trends in development, manufacturing and regulations", September 20, 2002, 273-278	☒

If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature		Date Considered	
--------------------	--	-----------------	--

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

Electronic Acknowledgement Receipt	
EFS ID:	44727780
Application Number:	17091222
International Application Number:	
Confirmation Number:	6803
Title of Invention:	Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof
First Named Inventor/Applicant Name:	Fionn Hurley
Customer Number:	129932
Filer:	Robert Andrew Schwartzman/Betty-Lou Medlin
Filer Authorized By:	Robert Andrew Schwartzman
Attorney Docket Number:	1258.19CT
Receipt Date:	12-JAN-2022
Filing Date:	06-NOV-2020
Time Stamp:	14:09:46
Application Type:	Utility under 35 USC 111(a)

Payment information:

Submitted with Payment	no
------------------------	----

File Listing:

Document Number	Document Description	File Name	File Size(Bytes)/ Message Digest	Multi Part /.zip	Pages (if appl.)
1		1258-19CT_IDS.pdf	450355	yes	4
			81b087677a37c1011d93feb25e48d2399928546e		

	Multipart Description/PDF files in .zip description				
	Document Description		Start	End	
	Transmittal Letter		1	2	
	Information Disclosure Statement (IDS) Form (SB08)		3	4	
Warnings:					
Information:					
2	Other Reference-Patent/App/Search documents	1258-19CN_120621-OA.pdf	2489915	no	18
			4eb95d4e0b3e6e3aed048ec161859c0c7a500416		
Warnings:					
Information:					
3	Other Reference-Patent/App/Search documents	1258-19ID_120621-OA.pdf	316777	no	2
			1f5f75b4bc8810e9fd1f3b3983a089d4b6c69269		
Warnings:					
Information:					
4	Other Reference-Patent/App/Search documents	1258-19JP_122121-OA.pdf	483557	no	3
			cff064766ca33308dd937ee07d998bbe171eaaab		
Warnings:					
Information:					
5	Non Patent Literature	Ashizawa.pdf	265985	no	8
			3c6183edfdb2acc8cb090d8e47f7ef1b60f84dd		
Warnings:					
Information:					
Total Files Size (in bytes):			4006589		

This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.

New Applications Under 35 U.S.C. 111

If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.

National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371

If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.

New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office

If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.

Attorney Docket No. 1258.19CT

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re: Fionn Hurley

Confirmation No.: 6803

Application No.: 17/091,222

Group Art Unit: 1629

Filing Date: November 6, 2020

For: Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof

Date: January 12, 2022

Commissioner for Patents
Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT COVER LETTER

Sir:

Attached is an Information Disclosure Statement listing of documents, together with a copy of any listed foreign patent document and/or non-patent literature. A copy of any listed U.S. patent and/or U.S. patent application publication is not provided herewith in accordance with 37 C.F.R. § 1.98(a)(2)(ii).

☒ In accordance with **37 CFR 1.97(b)**, the information disclosure statement is being filed:

- ☐ (1) within three months of the filing date of a national application other than a continued prosecution application under §1.53(d);
- ☐ (2) within three months of the date of entry of the national stage as set forth in §1.491 in an international application;
- ☒ (3) before the mailing of a first Office Action on the merits; or
- ☐ (4) before the mailing of a first Office Action after the filing of a request for continued examination under §1.114.

☐ In accordance with **37 CFR 1.97(c)**, the information disclosure statement is being filed after the period specified in 37 CFR 1.97(b) above, but before the mailing date of any of a final action under §1.113, a notice of allowance under §1.311, or an action that otherwise closes prosecution in the application, and is accompanied by one of the following:

☐ (1) The statement specified under **37 CFR 1.97(e)**, as follows:

☐ Each item of information contained in the information disclosure statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; or

☐ No item of information contained in the information disclosure statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application, and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, no item of information contained in the information disclosure statement was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; or

☐ (2) The fee set forth in §1.17(p);

☐ In accordance with 37 CFR 1.97(d), the information disclosure statement is being filed after the period specified in 37 CFR 1.97(c) above, but on or before payment of the issue fee, and is accompanied by **both** of the following:

☐ (1) The statement specified under 37 CFR 1.97(e), as follows:

☐ That each item of information contained in the information disclosure statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; **or**

☐ That no item of information contained in the information disclosure statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application, and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, no item of information contained in the information disclosure statement was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the information disclosure statement; **and**

☐ (2) The fee set forth in §1.17(p);

In accordance with 37 CFR 1.97(g), the information disclosure statement shall not be construed as a representation that a search has been made.

In accordance with 37 CFR 1.97(h), the information disclosure statement shall not be construed to be an admission that the information cited in the statement is, or is considered to be, material to patentability as defined in §1.56(b).

☐ The Director is hereby authorized to charge the fee specified in 37 C.F.R. § 1.17(p), and any fee deficiency or credit any overpayment, to Deposit Account No. 50-0220; **or**

☒ No fee is believed due. However, the Director is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit Account No. 50-0220.

Respectfully submitted,



Robert A. Schwartzman, Ph.D.
Registration No. 50,211
Attorney for Applicant(s)

Customer Number 129932
Myers Bigel, P.A.
P.O. Box 37428, Raleigh, NC 27627
919-854-1400
919-854-1401 (Fax)

CERTIFICATION OF TRANSMISSION

I hereby certify that this correspondence is being transmitted via the Office electronic filing system in accordance with § 1.6(a)(4) to the U.S. Patent and Trademark Office on January 12, 2022.

Signature: /Betty-Lou Medlin/
Name: Betty-Lou Medlin



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
17/091,222	11/06/2020	Fionn Hurley	1258.19CT	6803
129932	7590	02/17/2022	EXAMINER	
Myers Bigel, P.A. P.O. Box 37428 Raleigh, NC 27627			COUGHLIN, MATTHEW P	
			ART UNIT	PAPER NUMBER
			1626	
			NOTIFICATION DATE	DELIVERY MODE
			02/17/2022	ELECTRONIC

Please find below and/or attached an Office communication concerning this application or proceeding.

The time period for reply, if any, is set in the attached communication.

Notice of the Office communication was sent electronically on above-indicated "Notification Date" to the following e-mail address(es):

myersbigel_PAIR@firsttofile.com
uspto@myersbigel.com

Notice of Pre-AIA or AIA Status

The present application, filed on or after March 16, 2013, is being examined under the first inventor to file provisions of the AIA.

DETAILED ACTION

Claims 20-27 are pending in the application. Claims 20-27 are rejected.

Information Disclosure Statement

The Examiner has considered the Information Disclosure Statement(s) filed on November 6th, 2020, January 8th, 2021, April 1st, 2021, May 18th, 2021, July 8th, 2021, August 19th, 2021, September 7th, 2021 and January 12th, 2022.

Claim Rejections - 35 USC § 112(b)

The following is a quotation of 35 U.S.C. 112(b):

(b) CONCLUSION.—The specification shall conclude with one or more claims particularly pointing out and distinctly claiming the subject matter which the inventor or a joint inventor regards as the invention.

The following is a quotation of 35 U.S.C. 112 (pre-AIA), second paragraph:

The specification shall conclude with one or more claims particularly pointing out and distinctly claiming the subject matter which the applicant regards as his invention.

Claims 26 and 27 are rejected under 35 U.S.C. 112(b) or 35 U.S.C. 112 (pre-AIA), second paragraph, as being indefinite for failing to particularly point out and distinctly claim the subject matter which the inventor or a joint inventor (or for applications subject to pre-AIA 35 U.S.C. 112, the applicant), regards as the invention.

Claims 26 and 27 recite the limitation "the tablet" in the first line of each claim. There is insufficient antecedent basis for this limitation in

the claims. Both claims are dependent upon claim 25 where claim 25 does not require the use of a tablet.

Claim Rejections - 35 USC § 103

The following is a quotation of 35 U.S.C. 103 which forms the basis for all obviousness rejections set forth in this Office action:

A patent for a claimed invention may not be obtained, notwithstanding that the claimed invention is not identically disclosed as set forth in section 102, if the differences between the claimed invention and the prior art are such that the claimed invention as a whole would have been obvious before the effective filing date of the claimed invention to a person having ordinary skill in the art to which the claimed invention pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.

Claims 20-27 is/are rejected under 35 U.S.C. 103 as being unpatentable over U.S. Patent No. 5,955,499 by Choi et al.

Determining the scope and contents of the prior art. (See MPEP § 2141.01)

Choi et al. teach the preparation of D-Phenylalaninol carnabate hydrochloric acid salt in column 9, lines 27-48. The prior art provides a structure in column 2, which is the first compound recited in instant claim 20. Regarding utilities, the prior art teaches the following in column 6:

In therapeutic use as agents for various central nervous system (CNS) disorders, especially for depression, the compounds of the present invention are administered to patients at a dosage of from 0.7 to 7,000 mg per day. For a normal
35 human adult with a body weight of approximately 70 kg, the

The prior art teaches the treatment of depression as recited in instant claim 25 as well as dosages that would meet the limitation of claim 22. Regarding instant claim 24, the prior art teaches the use of tablets or capsules in column 7, lines 6 and 7. Regarding instant claim 23, the prior art teaches that "the compounds absorb well orally".

Ascertainment of the differences between the prior art and the claims. (See MPEP § 2141.02)

The prior art fails to teach that the material prepared in the prior art contains less than about 5 ppm 2-chloropropane as recited in claim 20 or

less than about 1 ppm as recited in claim 21. The prior art does not explicitly refer to "immediate release oral dosage form" as recited in instant claim 23. Additional limitations of dependent claims are addressed below.

Finding of prima facie obviousness --- rationale and motivation (See MPEP § 2141.02)

Regarding the level of 2-chloropropane, this would appear to be an inherent property of the material produced in the prior art. Furthermore, the prior art teaches the following steps in column 8:

(102%) of pale yellow thick liquid. The liquid was poured in 50 mL of anhydrous THF and cooled to 0° C. Anhydrous
40 hydrogen chloride gas was then purged through the solution with slowly stirring for 0.5 hr. 50 mL of anhydrous ether was added, to give a precipitate. Filtration with THF-ether (1:1) mixture provided 6.1 g of the title compound as a white solid: 88% Yield.

The prior art teaches reaction with hydrogen chloride at 0° C. The instant specification notes in paragraph [0081] notes that "Charging the HCl gas at a lower temperature (30-35°C) controlled formation of 2-CP...". Accordingly, the conditions used by the prior art appear to conform to the conditions disclosed by Applicant that result in low levels of 2-CP. Regardless, even if the prior art contained certain levels of impurities a person having ordinary skill in the art in seeking to use the material in a biological utility would have been motivated to purify the material. MPEP 2144.04(VII) states the following:

Pure materials are novel vis-à-vis less pure or impure materials because there is a difference between pure and impure materials. Therefore, the issue is whether claims to a pure material are unobvious over the prior art. In re Bergstrom, 427 F.2d 1394, 166 USPQ 256 (CCPA 1970). Purer forms of known products may be patentable, but the mere purity of a product, by itself, does not render the product unobvious.

Accordingly, the instantly claimed material is deemed to be obvious in view of the disclosure of the prior art.

Regarding instant claims 23, 26 and 27, the prior art teaches in column 6, lines 40 and 41 that "The determination of optimum dosages for a particular situation is within the skill of the art." Accordingly, a person having ordinary skill in the art in approaching the biological utilities of the prior art would have been motivated to test immediate and sustained release dosage forms to determine which would provide the most beneficial therapeutic outcome as well as testing frequency of dosages as embraced by claims 26 and 27. The limitation of "tablet" in claims 26 and 27 is rejected as indefinite; however, the prior art teaches in column 6, line 66 through column 7, line 7:

For oral administration, the present phenylalkylaminoalcohol carbamate compounds are preferably combined with a pharmaceutical carrier. The ratio of the carrier to the phenylalkylaminoalcohol carbamate compounds is not critical to express the effects of the medicine on the central nervous system, and they can vary considerably depending on whether the composition is to be filled into capsules or formed into tablets.

Accordingly, a person having ordinary skill in the art would have been motivated to test the use of tablets and capsules.

Double Patenting

The nonstatutory double patenting rejection is based on a judicially created doctrine grounded in public policy (a policy reflected in the statute) so as to prevent the unjustified or improper timewise extension of the "right to exclude" granted by a patent and to prevent possible harassment by multiple assignees. A nonstatutory double patenting rejection is appropriate where the conflicting claims are not identical, but at least one examined application claim is not patentably distinct from the reference claim(s) because the examined application claim is either anticipated by, or would have been obvious over, the reference claim(s). See, e.g., *In re Berg*, 140 F.3d 1428, 46 USPQ2d 1226 (Fed. Cir. 1998); *In re Goodman*, 11 F.3d 1046, 29 USPQ2d 2010 (Fed. Cir. 1993); *In re Longi*, 759 F.2d 887, 225 USPQ 645

(Fed. Cir. 1985); *In re Van Ornum*, 686 F.2d 937, 214 USPQ 761 (CCPA 1982); *In re Vogel*, 422 F.2d 438, 164 USPQ 619 (CCPA 1970); *In re Thorington*, 418 F.2d 528, 163 USPQ 644 (CCPA 1969).

A timely filed terminal disclaimer in compliance with 37 CFR 1.321(c) or 1.321(d) may be used to overcome an actual or provisional rejection based on nonstatutory double patenting provided the reference application or patent either is shown to be commonly owned with the examined application, or claims an invention made as a result of activities undertaken within the scope of a joint research agreement. See MPEP § 717.02 for applications subject to examination under the first inventor to file provisions of the AIA as explained in MPEP § 2159. See MPEP § 2146 *et seq.* for applications not subject to examination under the first inventor to file provisions of the AIA. A terminal disclaimer must be signed in compliance with 37 CFR 1.321(b).

The USPTO Internet website contains terminal disclaimer forms which may be used. Please visit www.uspto.gov/patent/patents-forms. The filing date of the application in which the form is filed determines what form (e.g., PTO/SB/25, PTO/SB/26, PTO/AIA/25, or PTO/AIA/26) should be used. A web-based eTerminal Disclaimer may be filled out completely online using web-screens. An eTerminal Disclaimer that meets all requirements is auto-processed and approved immediately upon submission. For more information about eTerminal Disclaimers, refer to www.uspto.gov/patents/process/file/efs/guidance/eTD-info-I.jsp.

Claims 20-27 are rejected on the ground of nonstatutory double patenting as being unpatentable over claims 1-27 of U.S. Patent No. 10,829,443. Although the claims at issue are not identical, they are not patentably distinct from each other because the claims of the patent recite subject matter that overlaps with the instant claims. Claim 22 of the patent recites a composition comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate

hydrochloride and where dependent claims 23-25 of the patent recite analogous limitations to instant claims 22-24, respectively. Claim 26 of the patent recites an analogous method to instant claim 25. Regarding instant claims 26 and 27, the claims of the patent do not require a specific dosing regimen; however, a person having ordinary skill in the art in practicing the method of patent would have been motivated to test various dosages and administration rates to determine an optimum dosing regimen. Regarding the limitations of claims 20 and 21 of less than about 5 ppm 2-chloropropane and less than about 1 ppm 2-chloropropane, claim 17 of the patent recites less than about 5 ppm 2-chloropropane during a method of preparing the active compound. Accordingly, a person having ordinary skill in the art would have been motivated to use an analogous product and/or reduce the level of a material that the claims of the patent state should be low.

Conclusion

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to MATTHEW P COUGHLIN whose telephone number is (571)270-1311. The examiner can normally be reached Monday - Friday, 10 am - 6 pm EST.

Examiner interviews are available via telephone, in-person, and video conferencing using a USPTO supplied web-based collaboration tool. To schedule an interview, applicant is encouraged to use the USPTO Automated Interview Request (AIR) at <http://www.uspto.gov/interviewpractice>.

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Joseph McKane can be reached on 571-272-0699. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of published or unpublished applications may be obtained from Patent Center. Unpublished application

information in Patent Center is available to registered users. To file and manage patent submissions in Patent Center, visit:

<https://patentcenter.uspto.gov>. Visit

<https://www.uspto.gov/patents/apply/patent-center> for more information about

Patent Center and <https://www.uspto.gov/patents/docx> for information about

filing in DOCX format. For additional questions, contact the Electronic

Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like

assistance from a USPTO Customer Service Representative, call 800-786-9199

(IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

/MATTHEW P COUGHLIN/
Primary Examiner, Art Unit 1626

Notice of References Cited	Application/Control No. 17/091,222		Applicant(s)/Patent Under Reexamination Hurley, Fionn	
	Examiner MATTHEW P COUGHLIN		Art Unit 1626	Page 1 of 1

U.S. PATENT DOCUMENTS						
*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Name	CPC Classification	US Classification
*	A	US-5955499-A	09-1999	Choi; Yong Moon	A61P25/28	560/163
*	B	US-10829443-B2	11-2020	Nelson; Jennifer Leigh	C07C271/12	1/1
	C					
	D					
	E					
	F					
	G					
	H					
	I					
	J					
	K					
	L					
	M					

FOREIGN PATENT DOCUMENTS						
*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Country	Name	CPC Classification
	N					
	O					
	P					
	Q					
	R					
	S					
	T					

NON-PATENT DOCUMENTS		
*		Include as applicable: Author, Title Date, Publisher, Edition or Volume, Pertinent Pages)
	U	
	V	
	W	
	X	

<i>Search Notes</i> 	Application/Control No. 17/091,222	Applicant(s)/Patent Under Reexamination Hurley, Fionn
	Examiner MATTHEW P COUGHLIN	Art Unit 1626

CPC - Searched*		
Symbol	Date	Examiner
C07C 271/12	02/11/2022	MPC

CPC Combination Sets - Searched*		
Symbol	Date	Examiner

US Classification - Searched*			
Class	Subclass	Date	Examiner

* See search history printout included with this form or the SEARCH NOTES box below to determine the scope of the search.

Search Notes		
Search Notes	Date	Examiner
C07C 271/12	02/11/2022	MPC
EAST Inventor/Applicant Search	02/11/2022	MPC
PALM Inventor Search	02/11/2022	MPC
Review of IDS's	02/11/2022	MPC
STN Search	02/11/2022	MPC

Interference Search			
US Class/CPC Symbol	US Subclass/CPC Group	Date	Examiner

/MATTHEW P COUGHLIN/ Primary Examiner, Art Unit 1626	
---	--

Receipt date: 11/06/2020

17/091,222 - GAU: 1626

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		
	Filing Date		
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit		
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

U.S.PATENTS						
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1	5955499		1999-09-21	CHOI, et al.	
	2	6350596		2002-02-26	IOMANTAS YURGIS ANTA, et al.	
	3	9403761		2016-08-02	KANG YOUNG-SOON, et al.	
	4	9604917		2017-03-28	AHNAOU ABDALLAH, et al.	
	5	9649291		2017-05-16	KHAYRALLAH, et al.	

If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.

U.S.PATENT APPLICATION PUBLICATIONS						
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1	20050080268		2005-04-14	CHOI, et al.	

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		
	Filing Date		
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit		
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

	2	20100331332		2010-12-30	LEE SUNG JAMES, et al.	
	3	20140350098		2014-11-27	AHNAOU ABDALLAH, et al.	
	4	20150246874		2015-09-03	KANG YOUNG-SOON, et al.	
	5	20160081970		2016-03-24	KHAYRALLAH, et al.	

If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1							☐

If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button

NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.	T ⁵
	1	"Extended European Search Report corresponding to European Application No. 17849432.4 dated April 9, 2020"	☐
	2	"International Preliminary Report on Patentability corresponding to International Application No. PCT/US2017/050233 mailed March 21, 2019"	☐

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		
	Filing Date		
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit		
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

	3	"International Search Report and Written Opinion corresponding to International Application No. PCT/US2017/050233 mailed November 13, 2017"	☒
	4	"International Search Report corresponding to Singapore Application No. 11201901998W dated May 2, 2020"	☐
	5	"Written Opinion corresponding to Singapore Application No. 11201901998W dated May 6, 2020"	☐
	6	Phenprobamate, Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Phenprobamate , last edited April 2, 2016, accessed September 24, 2019	☐

If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature	/MATTHEW P COUGHLIN/	Date Considered	02/11/2022
--------------------	----------------------	-----------------	------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S.PATENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.								
U.S.PATENT APPLICATION PUBLICATIONS								
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.								
FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ² i	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1	1135209	CN	A	1996-11-06	YUKONG LTD.		☐
If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button								
NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS								
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.						T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number	17091222
	Filing Date	2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley
	Art Unit	1629
	Examiner Name	
	Attorney Docket Number	1258.19CT

1	"Office Action corresponding to Chinese Application No. 2017800651926 issued July 5, 2021"	☒
2	FANG, LAO , et al., "Inventiveness of Crystal Forms of a Drug, from the view of Patent Invalidation or Administrative Litigation Cases", China Invention & Patent 2:110-116 (February 16, 2016)	☒

If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature	/MATTHEW P COUGHLIN/	Date Considered	02/11/2022
--------------------	----------------------	-----------------	------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S.PATENTS						
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.

U.S.PATENT APPLICATION PUBLICATIONS						
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1							☐

If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button

NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.	T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number	17091222
	Filing Date	2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley
	Art Unit	1629
	Examiner Name	
	Attorney Docket Number	1258.19CT

1	"Office Action corresponding to Chinese Application No. 201780065192.6 issued December 6, 2021"	☒
2	"Office Action corresponding to Indonesian Application No. PID201902732 dated December 6, 2021"	☒
3	"Office Action corresponding to Japanese Application No. 2019-512895 mailed December 12, 2021"	☒
4	ASHIZAWA, KAZUhide , et al., "Science of Polymorphism and crystallization of the pharmaceutical drugs: Trends in development, manufacturing and regulations", September 20, 2002, 273-278	☒

If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature	/MATTHEW P COUGHLIN/	Date Considered	02/11/2022
--------------------	----------------------	-----------------	------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S.PATENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.								
U.S.PATENT APPLICATION PUBLICATIONS								
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear		
	1							
If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.								
FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²ⁱ	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages,Columns,Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1							☐
If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button								
NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS								
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.						T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222
	Filing Date		2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit	1629	
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

1	"Office Action corresponding to Indonesian Application No. PID201902732 dated July 27, 2021"	☒
---	--	-------------------------------------

If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature	/MATTHEW P COUGHLIN/	Date Considered	02/11/2022
--------------------	----------------------	-----------------	------------

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

* * * * * Welcome to STN International * * * * *

NEWS 1 JUN 26 COMPENDEX - New Fields for Author Identifier and URL
NEWS 2 JUN 30 Numeric Property Search Added to USPATFULL and USPAT2
NEWS 3 AUG 5 Chemical and Technology Databases RAPRA, CEABA,
and TEMA Add Numeric Property Search
NEWS 4 OCT 7 EP Appeal Data from European Patent Register Added to
INPADOCDB and INPAFAMDB
NEWS 5 NOV 15 Enhanced INPADOCDB and INPAFAMDB Files
NEWS 6 NOV 23 Claims Access in CA/CAPLUS: WIPO, United States, and China
for 1999 - Present.
NEWS 7 DEC 1 Engineering Flagship Database Inspec Reaches
Milestone 20 Million Total Records
NEWS 8 DEC 1 Full-Text Patent Documents from German Democratic
Republic Added to DEFULL
NEWS 9 FEB 7 Patent Status Indicators in CA/CAPLUS
NEWS 10 FEB 16 ReaxysFileSub and companion bibliographic
database ReaxysFileBib new on STNNext(R)
NEWS 11 APR 12 New Version of the EPFULL (European Patent Full Text
Database) Launched on STN
NEWS 12 APR 12 Analytical Abstracts Enhancements Increase Value to Users
NEWS 13 APR 13 INSPEC Reload Features Numeric Property Searching, Cited
References and DOIs
NEWS 14 MAY 10 May 2021 Update to Emtree(R) Now Available on STN
NEWS 15 SEP 6 New Russian Patent Full Text Database RUFULL Launched on STN
NEWS 16 SEP 6 NTIS Reload on STNNext Resumes Updating; Introduces Numeric
Property Searching and SLART Improvements
NEWS 17 SEP 11 September 2021 Update to Emtree(R) Now Available on STN
NEWS 18 OCT 4 MARPAT(R) Enhanced with Patent Status Data
NEWS 19 NOV 9 RDISCLOSURE Reload Expands Searching Capabilities and
Introduces Numeric Property Searching
NEWS 20 NOV 12 PATGENE database provides updated BLAST and GETSIM versions,
new searching capabilities and data quality improvements
NEWS 21 DEC 16 Latest INPADOCDB and INPAFAMDB Enhancements Focus on Patent
Status Information
NEWS 22 DEC 20 CAPLUS SM Coverage of Claims Expanded to Include JP, EP and
KR and Enhanced for US, WO and CN
NEWS 23 JAN 4 Reloaded GENESEQ database provides updated BLAST and GETSIM
versions and new searching capabilities

NEWS HOURS STN Operating Hours Plus Help Desk Availability
NEWS LOGIN Welcome Banner and News Items
NEWS TRAINING Find instructor-led and self-directed training opportunities

Enter NEWS followed by the item number or name to see news on that
specific topic.

For pricing information enter HELP PRICE or HELP COST at any arrow prompt.

All use of STN is subject to the provisions of the STN customer
agreement. This agreement limits use to scientific research. Use
for software development or design, implementation of commercial
gateways, or use of CAS and STN data in the building of commercial
products is prohibited and may result in loss of user privileges
and other penalties.

Access the latest version of STN.

Log into STNNext with your STN login ID at <https://www.stn.org>

STNNext is updated frequently. To see the latest STNNext Release Notes, click

<https://www.stn.org/help/stnnext/ReleaseNotes.htm>

* * * * * STN Columbus * * * * *

FILE 'HOME' ENTERED AT 19:13:41 ON 11 FEB 2022

=> file reg

COST IN U.S. DOLLARS

SINCE FILE

TOTAL

FULL ESTIMATED COST

ENTRY
0.24

SESSION
0.24

FILE 'REGISTRY' ENTERED AT 19:13:49 ON 11 FEB 2022
USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.
COPYRIGHT (C) 2022 American Chemical Society (ACS)

Property values tagged with IC are from the ZIC/VINITI data file
provided by InfoChem.

STRUCTURE FILE UPDATES: 10 FEB 2022 HIGHEST RN 2758718-85-1
DICTIONARY FILE UPDATES: 10 FEB 2022 HIGHEST RN 2758718-85-1

CAS Information Use Policies apply and are available at:

<http://www.cas.org/legal/infopolicy>

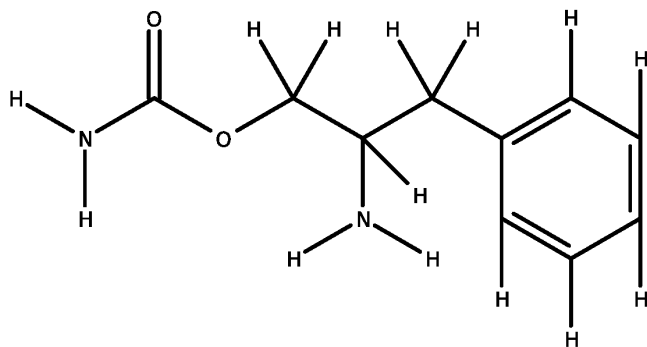
TSCA Inventory information is current through August 2021.

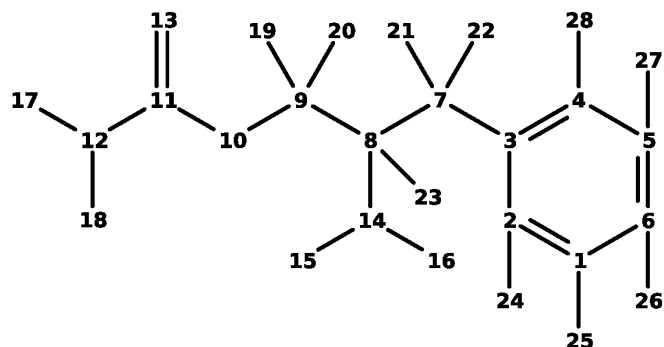
Please note that search-term pricing does apply when
conducting SmartSELECT searches.

REGISTRY includes numerically searchable data for experimental and
predicted properties as well as tags indicating availability of
experimental property data in the original document. For information
on property searching in REGISTRY, refer to:

<http://www.cas.org/training/stn/database-specific>

=>
Uploading structure file: 2022_0009_Structure





Node Attributes

Ring Nodes : 1 2 3 4 5 6

Isolated Ring Nodes : 1 2 3 4 5 6

Chain Nodes : 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

Bond Attributes

Ring Bonds : 1-2 2-3 3-4 4-5 5-6 6-1

Chain Bonds : 1-25 2-24 3-7 4-28 5-27 6-26 7-8 7-21 7-22 8-9 8-14 8-23 9-10 9-19 9-20 10-11 11-12 11-13 12-17 12-18 14-15 14-16

Exact Bonds : 1-25 2-24 3-7 4-28 5-27 6-26 7-8 7-21 7-22 8-9 8-23 9-10 9-20 12-17 12-18 14-15 14-16

Normalized Bonds : 1-2 2-3 3-4 4-5 5-6 6-1

Exact/Normalized Bonds : 8-14 9-10 10-11 11-12 11-13

Markush Attributes

Match Level (ATOM) : 1 2 3 4 5 6

Match Level (CLASS) : 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

Element Count Level (LIMITED) : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

L1 STRUCTURE UPLOADED

=> s l1 sam

SAMPLE SEARCH INITIATED 19:15:14 FILE 'REGISTRY'

SAMPLE SCREEN SEARCH COMPLETED - 247 TO ITERATE

100.0% PROCESSED 247 ITERATIONS

4 ANSWERS

SEARCH TIME: 00.00.01

FULL FILE PROJECTIONS: ONLINE **COMPLETE**

BATCH **COMPLETE**

PROJECTED ITERATIONS: 3998 TO 5882

PROJECTED ANSWERS: 4 TO 200

L2 4 SEA SSS SAM L1

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S. PATENTS						
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.

U.S. PATENT APPLICATION PUBLICATIONS						
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1							☐

If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button

NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.	T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222
	Filing Date		2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit	1629	
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

1	"Examination Report corresponding to European Application No. 17849432.4 dated May 11, 2021"	☐
If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button		
EXAMINER SIGNATURE		
Examiner Signature	/MATTHEW P COUGHLIN/	Date Considered 02/11/2022
*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.		
¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.		

Doc code: IDS

Doc description: Information Disclosure Statement (IDS) Filed

PTO/SB/08a (02-18)

Approved for use through 11/30/2020. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222	
	Filing Date		2020-11-06	
	First Named Inventor	Fionn Hurley		
	Art Unit	1629		
	Examiner Name			
	Attorney Docket Number	1258.19CT		

U.S. PATENTS						
Examiner Initial*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Patent citation information please click the Add button.

U.S. PATENT APPLICATION PUBLICATIONS						
Examiner Initial*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
	1					

If you wish to add additional U.S. Published Application citation information please click the Add button.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS								
Examiner Initial*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
	1							☐

If you wish to add additional Foreign Patent Document citation information please click the Add button

NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc), date, pages(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.	T ⁵

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Not for submission under 37 CFR 1.99)	Application Number		17091222
	Filing Date		2020-11-06
	First Named Inventor	Fionn Hurley	
	Art Unit	1629	
	Examiner Name		
	Attorney Docket Number	1258.19CT	

1	"Office Action corresponding to Indonesian Application No. PID201902732 March 18, 2021"	☐
If you wish to add additional non-patent literature document citation information please click the Add button		
EXAMINER SIGNATURE		
Examiner Signature	/MATTHEW P COUGHLIN/	Date Considered 02/11/2022
*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.		
¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.		

EAST Search History

EAST Search History (Prior Art)

Ref #	Hits	Search Query	DBs	Default Operator	Plurals	Time Stamp
L1	195	((("JAZZ") near3 ("PHARMACEUTICALS") near3 ("INTERNATIONAL")) OR (("SK") near3 ("BIOPHARMACEUTICALS")))	US-PGPUB; USPAT; USOCR	OR	OFF	2022/02/11 18:57
L2	128	((("NELSON") near3 ("Jennifer")) OR ((("HURLEY") near3 ("Fionn"))).INV.	US-PGPUB; USPAT; USOCR; EPO; JPO; DERWENT	OR	OFF	2022/02/11 18:57

EAST Search History (Interference)

Ref #	Hits	Search Query	DBs	Default Operator	Plurals	Time Stamp
L3	660	(C07C271/12).qpc.	US-PGPUB; USPAT	OR	OFF	2022/02/11 18:58

2/11/2022 6:58:25 PM

C:\Users\mcoughlin\Documents\EAST\Workspaces\16331069.wsp

Bibliographic Data

Application No: 17/091,222

Foreign Priority claimed: ☐ Yes ☒ No

35 USC 119 (a-d) conditions met: ☐ Yes ☐ No ☐ Met After Allowance

Verified and Acknowledged: /MATTHEW P COUGHLIN/

Examiner's Signature

Initials

Title:

Compositions comprising (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate and uses thereof

FILING or 371(c) DATE	CLASS	GROUP ART UNIT	ATTORNEY DOCKET NO.
11/06/2020	514	1626	1258.19CT
RULE			

APPLICANTS

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited, Dublin, IRELAND

SK Biopharmaceuticals Co., Ltd., Seongnam-si, KOREA, REPUBLIC OF

INVENTORS

Fionn Hurley, Baldoyle, IRELAND

CONTINUING DATA

This application is a CON of 16331069 03/06/2019 PAT 10829443

16331069 is a 371 of PCT/US2017/050233 09/06/2017

PCT/US2017/050233 has PRO of 62383822 09/06/2016

FOREIGN APPLICATIONS

IF REQUIRED, FOREIGN LICENSE GRANTED**

11/17/2020

STATE OR COUNTRY

IRELAND

ADDRESS

Myers Bigel, P.A.

P.O. Box 37428

Raleigh, NC 27627

UNITED STATES

FILING FEE RECEIVED

\$1,820