

(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2021-529780

(P2021-529780A)

(43) 公表日 令和3年11月4日 (2021.11.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 532 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-573365 (P2020-573365)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	令和1年7月2日 (2019.7.2)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	令和3年2月24日 (2021.2.24)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/040357		3 5
(87) 国際公開番号	W02020/010118	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	令和2年1月9日 (2020.1.9)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	62/693, 886	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成30年7月3日 (2018.7.3)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国・地域又は機関		(74) 代理人	100120134
	米国 (US)		弁理士 大森 規雄
(31) 優先権主張番号	62/693, 879	(74) 代理人	100149010
(32) 優先日	平成30年7月3日 (2018.7.3)		弁理士 星川 亮
(33) 優先権主張国・地域又は機関		(74) 代理人	100104282
	米国 (US)		弁理士 鈴木 康仁
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 NLRP3アンタゴニストを使用するTNF阻害剤に対して抵抗性の対象のための治療の方法又は治療を選択する方法

(57) 【要約】

本明細書では、基準レベルと比較してNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象に治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、対象を治療する方法が提供される。本明細書では、対象を治療する方法、対象のために治療を選択する方法、治療のために対象を選択する方法、及び治療有効量のNLRP3アンタゴニストの投与を含む臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。また、抗TNF剤に対して抵抗性を有する対象を治療する方法及び抗TNF剤による治療の有効性を決定する方法が提供される。また、NLRP3アンタゴニスト及び抗TNF剤の組合せにより対象を治療する方法が提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

必要とする患者における TNF- α によって媒介される状態の治療又は予防における使用のための NLRP3 アンタゴニストであって、前記 NLRP3 アンタゴニストが、治療有効量で前記患者に投与される、NLRP3 アンタゴニスト。

【請求項 2】

前記対象が、抗 TNF 剤による治療に対して抵抗性である、請求項 1 に記載の使用のための NLRP3 アンタゴニスト。

【請求項 3】

前記状態が、腸疾患又は障害である、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の使用のための NLRP3 アンタゴニスト。

【請求項 4】

前記 NLRP3 アンタゴニストが、腸標的化 NLRP3 アンタゴニストである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の使用のための NLRP3 アンタゴニスト。

【請求項 5】

前記状態が、炎症性腸疾患である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の使用のための NLRP3 アンタゴニスト。

【請求項 6】

前記状態が、クローン病、又は潰瘍性大腸炎である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の使用のための NLRP3 アンタゴニスト。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用のための NLRP3 アンタゴニスト及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 8】

さらに抗 TNF 剤を含み、好ましくは、前記抗 TNF 剤が、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブであり、より好ましくは、前記抗 TNF 剤が、アダリムマブである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

好ましくは、前記抗 TNF 剤が、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブであり、より好ましくは、前記抗 TNF 剤が、アダリムマブである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の使用のための NLRP3 アンタゴニスト及び抗 TNF 剤の組合せ医薬。

【請求項 10】

必要とする対象を治療する方法であって、

- a. 抗 TNF 剤に対する抵抗性を有する対象を同定すること；及び
- b. 治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を前記同定された対象に投与することを含む、方法。

【請求項 11】

必要とする対象を治療する方法であって、治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を抗 TNF 剤に対して抵抗性を有すると同定された対象に投与することを含む、方法。

【請求項 12】

工程 (b) が、基準レベルと比較して、前記対象から得られる細胞における NLRP3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇も有すると前記対象を同定することをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記同定された対象がまた、基準レベルと比較して、前記対象から得られる細胞における NLRP3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記 NLRP3 インフラマソーム活性が、IL-18 又は IL-1 の分泌；カスパーゼ-1 活性；リポカリン-2；S100A8；及び S100A9 のうちのいずれか 1 つである、請求項 12 又は 13 に記載の方法。

【請求項 14】

前記対象を NLRP3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると前記同定することが、NLRP3 タンパク質、ASC タンパク質、プロカスパーゼ-1 タンパク質、及びカスパーゼ-1 タンパク質のうちの 1 つ以上の前記レベルを検出することを含み、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記対象を NLRP3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると前記同定することが、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ-1 mRNA のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含み、請求項 12 に記載の方法。

10

【請求項 16】

NLRP3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定された前記対象が、NLRP3 タンパク質、ASC タンパク質、プロカスパーゼ-1 タンパク質、及びカスパーゼ-1 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

NLRP3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定された前記対象が、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ-1 mRNA のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある、請求項 13 に記載の方法。

20

【請求項 18】

前記 NLRP3 アンタゴニストに加えて治療有効量の抗 TNF 剤を投与することをさらに含む、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

必要とする対象において抗 TNF 剤に対する抵抗性を発症するリスクを低減する方法であって、

a. 必要とする対象に治療有効量の抗 TNF 剤及び治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含み、方法。

30

【請求項 20】

前記抗 TNF 剤及び前記 NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶が、実質的に同時に投与される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記抗 TNF 剤及び前記 NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶が、単一の剤形に製剤化される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶が、前記抗 TNF 剤の投与の前に前記対象に投与される、請求項 21 に記載の方法。

40

【請求項 23】

前記抗 TNF 剤が、前記 NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶の投与の前に前記対象に投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

必要とする対象を治療する方法であって、(i) 治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び (ii) 治療有効量の抗 TNF 剤を含む治療を、基準レベルと比較して、前記対象から得られる細胞において NLRP3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有すると同定された

50

対象に投与することを含む、方法。

【請求項 25】

前記対象が、炎症性又は自己免疫障害を有すると診断されたことがあるか又は同定されたことがある、請求項 10～24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記炎症性又は自己免疫障害が、鎌状赤血球症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、ベーチェット病、高安病、アテローム性動脈硬化、痛風、乾癬、感染性疾患、喘息、消化性潰瘍、歯周炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛症、肝炎、全身性エリテマトーデス、腎炎、虫垂炎、滑液包炎、膀胱炎、脳炎、歯肉炎、髄膜炎、脊髄炎、神経炎、咽頭炎、静脈炎、前立腺炎、鼻炎、副鼻腔炎、腱炎、精巣炎 (testiculitis)、扁桃炎、尿道炎、血管炎、腔炎、セリアック病、憩室炎、糸球体腎炎、化膿性汗腺炎、過敏症、間質性膀胱炎、扁平苔癬、マスト細胞活性化症候群、マスト細胞症、耳炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、リウマチ熱、鼻炎、サルコイドーシス、移植片対宿主病、血管炎、アレルギー、癌、HIV、AIDS、強皮症、シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群、心筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、亜急性細菌性心内膜炎、抗糸球体基底膜腎炎、間質性膀胱炎、ループス腎炎、自己免疫性腎炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、抗合成酵素症候群、円形脱毛症、自己免疫血管浮腫、自己免疫プロゲステロン皮膚炎、自己免疫蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、円板状エリテマトーデス、後天性表皮水疱症、結節性紅斑、妊娠性類天疱瘡、硬化性苔癬、線状IgA病、モルフェア、尋常性天疱瘡、急性痘瘡状苔癬状粧糠疹、ムッハ・ハーベルマン病、乾癬、全身性強皮症、白斑症、アジソン病、自己免疫性多内分泌腺症候群 1 型、2 型、又は 3 型、自己免疫性膵炎、1 型糖尿病、自己免疫甲状腺炎、オード甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫卵巣炎、子宮内膜症、自己免疫精巣炎、シェーグレン症候群、自己免疫腸疾患、顕微鏡的大腸炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、寒冷凝集素症、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、悪性貧血、赤芽球癆、血小板減少症、有痛脂肪症、成人スチル病、強直性脊椎炎、CREST 症候群、薬剤誘発性ループス、腱付着部炎関連関節炎、好酸球性筋膜炎、フェルティ症候群、IgG4 関連疾患、若年性関節炎、ライム病、混合性結合組織病 (MCTD)、回帰性リウマチ、バリー・ロンベルグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、乾癬性関節炎、反応性関節炎、再発性多発軟骨炎、後腹膜線維症、リウマチ熱、サルコイドーシス、シュニッツラー症候群、未分化結合組織病、皮膚筋炎、線維筋痛症、封入体筋炎、重症筋無力症、神経性筋強直症、傍腫瘍性小脳変性症、多発性筋炎、急性散在性脳脊髄炎、急性運動性軸索型ニューロパチー、抗 N - メチル - D アスパラギン酸受容体脳炎、パロー同心円硬化症、ピッカースタッフ脳炎、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、特発性炎症性脱髄性疾患、ランバート・イートン症候群、多発性硬化症、オシュトラン症候群 (Oshotoran syndrome)、ストレプトコッカス (Streptococcus) と関連する小児自己免疫精神神経障害、進行性炎症性神経障害、下肢静止不能症候群、全身硬直症候群、シデナム舞踏病、横断性脊髄炎、自己免疫網膜炎、自己免疫ぶどう膜炎、コーガン症候群、グレーブス眼症、中間部ぶどう膜炎、木質性結膜炎、モーレン潰瘍、視神経脊髄炎、オブソクロヌス・ミオクロヌス症候群、視神経炎、強膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、トロサ・ハント症候群、自己免疫性内耳疾患、メニエール病、ベーチェット病、多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症 (granulomatosis)、巨細胞性動脈炎、多発性血管炎を伴う肉芽腫症 (granulomatosis)、IgA 血管炎、川崎病、白血球破壊性血管炎、ループス血管炎、顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、蕁麻疹様血管炎、血管炎、原発性免疫不全、慢性疲労症候群、複合性局所疼痛症候群、好酸球性食道炎、胃炎、間質性肺疾患、PO

10

20

30

40

50

E M S 症候群、レイノー症状、原発性免疫不全症、及び壊疽性膿皮症からなる群から選択される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記炎症性又は自己免疫障害が、クローン病又は潰瘍性大腸炎である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記炎症性又は自己免疫障害が、炎症性腸症候群である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

前記抗 T N F 剤が、抗体若しくは抗原結合抗体断片、又は可溶性 T N F 受容体である、請求項 10 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 30】

前記抗体が、アダリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、C D P 5 7 1、及びセルトリズマブペゴルからなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

前記抗 T N F 剤が、T N F 受容体の下流のシグナル伝達成分の小分子阻害剤；阻害性核酸；又は融合タンパク質のうちのいずれか 1 つである、請求項 10 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記 N L R P 3 アンタゴニストが、阻害性核酸である、請求項 10 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 32】

前記阻害性核酸が、短い干渉 R N A、アンチセンス核酸、又はリボザイムである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 N L R P 3 アンタゴニストが、式 I ~ X I I のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 10 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記 N L R P 3 アンタゴニストが、表 1 ~ 18 のいずれか 1 つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 86 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

30

対象を治療する方法であって、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象に治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、方法。

【請求項 36】

N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することが、前記対象に由来する細胞において N L R P 3 遺伝子における機能獲得変異を検出することを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を前記同定することが、前記対象に由来する細胞において C A R D 8 遺伝子における機能喪失変異を検出することを含む、請求項 35 又は 36 のいずれか一項に記載の方法。

40

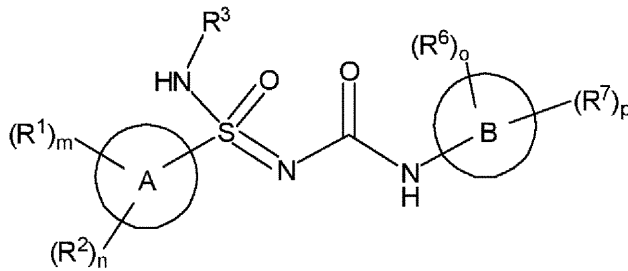
【請求項 38】

前記対象が、クローン病、炎症性腸疾患 (I B D)、又は他の胃腸管、自己免疫、若しくは自己炎症障害を有するか又は有すると疑われる、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 N L R P 3 アンタゴニストが、
式 V I I の化合物

【化 1】



式 VII

10

(式中、

m = 0、1、又は2であり、

n = 0、1、又は2であり；

o = 1又は2であり、

p = 0、1、2、又は3であり、

式中、

Aは、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又はC₆～C₁₀単環式若しくは二環式アリールであり；

Bは、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又はC₆～C₁₀単環式若しくは二環式アリールであり；

20

式中、

少なくとも1つのR⁶は、式VIIのNH(CO)基に対して前記B環を連結する結合に対してオルトであり；

R¹及びR²は、それぞれ独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、ハロ、CN、NO₂、COC₁～C₆アルキル、CO-C₆～C₁₀アリール、CO(5～10員ヘテロアリール)；CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、OCOC₁～C₆アルキル、OCOC₆～C₁₀アリール、OCO(5～10員ヘテロアリール)、OCO(3～7員ヘテロシクロアルキル)、C₆～C₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、N(C₁～C₆アルキル)₂、NHCOCC₁～C₆アルキル、NHCOCC₆～C₁₀アリール、NHCO(5～10員ヘテロアリール)、NHCO(3～7員ヘテロシクロアルキル)、NHCOCC₂～C₆アルキニル、NHCOCC₁～C₆アルキル、NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹²、CONR⁸R⁹、SF₅、SC₁～C₆アルキル、S(O₂)C₁～C₆アルキル、S(O)C₁～C₆アルキル、S(O₂)NR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

30

ここで、前記C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR⁸R⁹、=NR¹⁰、COCC₁～C₆アルキル、CONR⁸R⁹、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、OCOC₁～C₆アルキル、OCOC₆～C₁₀アリール、OCO(5～10員ヘテロアリール)、OCO(3～7員ヘテロシクロアルキル)、NHCOC₁～C₆アルキル、NHCOC₆～C₁₀アリール、NHCO(5～10員ヘテロアリール)、NHCO(3～7員ヘテロシクロアルキル)及びNHCOC₂～C₆アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

40

前記R¹若しくはR²C₃～C₇シクロアルキル又は前記R¹若しくはR²3～7員ヘテロシクロアルキルの各C₁～C₆アルキル置換基及び各C₁～C₆アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1～3つのヒドロキシ、ハロ、NR⁸R⁹、又はオキソで置換され；

前記3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール

50

、 $\text{NHCO C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員ヘテロアリール) 及び NHCO (3～7員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^1 及び R^2 は、それらを連結する前記原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ 炭素環又は少なくとも1つの、 O 、 N 及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、前記炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール及び $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、前記 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール及び $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $\text{CO C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2 \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2 \text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{OCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、 $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ 、 SF_5 、 $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル及び3～10員ヘテロシクロアルキル、及び $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルから選択され、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{OCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCO C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCO C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員ヘテロアリール)、 NHCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCO C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールオキシ、及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される前記 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

前記3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{NHCO C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員ヘテロアリール) 及び NHCO (3～7員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^6 及び R^7 は、それらを連結する前記原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、前記炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{CH}_2 \text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、及び $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の各々は、独立して、水素及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから選択され；

R^{10} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NH} - (\text{C} = \text{NR}^{13}) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ 、 COR^{13} 、 $\text{CO}_2 \text{R}^{13}$ 及び $\text{CONR}^{11} \text{R}^{12}$ から独立して選択され、ここで、前記 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキ

10

20

30

40

50

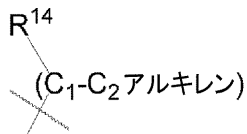
シ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル若しくは3～7員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^3 は、水素、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び【化2】

10



から選択され、ここで $C_1 \sim C_2$ アルキレン基は、任意選択により、オキソによって置換され；

R^{14} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり、各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択により、独立して、1つ又は2つの R^6 で置換される)

20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項1～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記NLRP3アンタゴニストが、表11、表12、表13、表14中の化合物、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの化合物である、請求項39に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、部分的に、NLRP3アンタゴニストの投与を含む対象を治療する方法に関する。本開示はまた、部分的に、NLRP3アンタゴニスト、NLRP3アンタゴニスト及び抗TNF 剤、又はNLRP3アンタゴニスト及び抗TNF 剤を含む組成物の投与を含む、対象におけるTNF 関連疾患及び抗TNF 抵抗性を治療するための方法、組合せ及び組成物に関する。

30

【背景技術】

【0002】

NLRP3インフラマソームは、炎症過程の要素であり、その異常な活性化は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)などの遺伝性障害の病因である。遺伝性CAPSマックル・ウェルズ症候群(MWS)、家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)及び新生児期発症多臓器系統炎症性疾患(NOMID)は、NLRP3における機能獲得型変異と関連することが報告されている症状例である。

40

【0003】

NLRP3における改変は、腸疾患(例えば、クローン病(CD)、潰瘍性大腸炎(UC)、炎症性腸疾患(IBD))、腎疾患(例えば、急性及び慢性腎臓損傷)、肺疾患(例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、特発性肺線維症)、肝疾患(例えば、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、ウイルス性肝炎、肝硬変)、代謝障害(例えば、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、痛風)、筋骨格系疾患(例えば、強皮症)、膵疾患(例えば、急性及び慢性膵臓炎)、皮膚疾患(例えば、乾癬)、自己免疫疾患(例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SLE)、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病)、中枢神経系の疾患(例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索

50

硬化症及びパーキンソン病)、血管障害(例えば、巨細胞性動脈炎)、骨の障害(例えば、変形性関節症、骨粗鬆症)、眼疾患(例えば、緑内障及び黄斑変性)、HIV及びAIDSなどのウイルス感染によって引き起こされる疾患、悪性貧血、癌及び加齢を含むが、これらに限定されないいくつかの複合疾患の病理発生と関連してきた。

【0004】

炎症性又は自己免疫疾患を有する数人の患者は、抗TNF 剤で治療される。このような患者の亜集団は、抗TNF 剤による治療に対して抵抗性を発症する。患者の抗TNF 剤に対する抵抗性を低減するための方法を開発することが望ましい。

【0005】

上記に照らして、炎症性又は自己免疫疾患を治療するための代替的な療法(例えば、NLRP3インフラマソーム阻害剤)を提供して、抗TNF 剤の使用を回避するか又は最小化することもまた望ましいであろう。

【0006】

潰瘍性大腸炎(UC)及びクローン病(CD)を包含する腸疾患(IBD)は、閥門機能障害並びに腸における制御されない炎症及び粘膜免疫反応によって特徴付けられる慢性疾患である。いくつかの炎症性の経路が、IBDの進行において関係付けられており、腫瘍壊死因子-アルファ(TNF- α)遮断薬などの抗炎症療法は、クリニックにおいて有効性を示している(Rutgeerts P et al N Engl J Med 2005; 353: 2462-76)。しかしながら、抗TNF 療法は、完全な有効性を示していないが、IL-1、IL-6、IL-12、IL-18、IL-21、及びIL-23などの他のサイトカインは、IBDにおける炎症性疾患の病態を促進することが示されている(Neurath MF Nat Rev Immunol 2014; 14: 329-42)。IL-1 及びIL-18は、病原性の危険なシグナルに応答するNLRP3インフラマソームによって産生され、IBDにおいて役割を果たすことが示されている。抗IL-1 療法は、CARD8又はIL-10Rにおける遺伝的変異によって促進されるIBDを有する患者において有効であり(Mao L et al, J Clin Invest 2018; 238: 1793-1806、Shouval D Set al, Gastroenterology 2016; 151: 1100-1104)、IL-18の遺伝的多型は、UCに関連し(Kanai T et al, Curr Drug Targets 2013; 14: 1392-9)、NLRP3インフラマソーム阻害剤は、IBDのマウスモデルにおいて有効であることが示されている(Perera AP et al, Sci Rep 2018; 8: 8618)。IBD患者の粘膜固有層から単離される常在性の腸免疫細胞は、同時に又はLPSによって刺激されるとき、IL-1 を産生することができ、このIL-1 の産生は、NLRP3アンタゴニストのエキスピボでの添加によって遮断され得る。インフラマソームに促進されるIL-1 及びIL-18がIBD病態において役割を果たすことを示す強力な臨床及び前臨床エビデンスに基づいて、NLRP3インフラマソーム阻害剤は、UC、クローン病、又はIBD患者のサブセットのための有効な治療選択肢であり得ることが明らかである。患者のこれらのサブセットは、IL-1、IL-6、及びIL-18を含むインフラマソーム関連サイトカインのそれらの末梢又は腸でのレベル、IBD患者がATG16L1、CARD8、IL-10R、又はPTPN2を含む遺伝子における変異などのNLRP3インフラマソーム活性化を有しやすくなる遺伝的要因(Saitoh T et al, Nature 2008; 456: 264, Spalinger MR, Cell Rep 2018; 22: 1835)、又はTNF療法に対する非応答などの他の臨床的な理論的根拠によって定義され得る。

【0007】

抗TNF療法は、クローン病のための有効な治療選択肢であるが、患者の40%は応答できない。非応答性のCD患者の三分の一は、治療開始時に抗TNF療法に応答できない一方で、別の三分の一は、経時的に治療に応答しなくなる(二次性の非応答)。二次性の非応答は、抗薬物抗体の生成、又は患者を抗TNFに対して脱感作する免疫コンパートメ

10

20

30

40

50

ントにおける変化に起因し得る (Ben-Horin S et al, Autoimm Rev 2014; 13: 24-30, Steenholdt C et al Gut 2014; 63: 919-27)。抗TNFは、腸管における病原性のT細胞アポトーシスを引き起こし、それによりT細胞媒介性の炎症反応を排除することによってIBDにおける炎症を低減する (Van den Brande et al Gut 2007; 56: 509-17)。TNF応答性患者と比較して、TNF非応答CD患者の腸においてはNLRP3発現が増加し、且つIL-1の産生が増加し (Leal RF et al Gut 2015; 64: 233-42)、これはNLRP3インフラマソーム経路の活性化を示唆している。さらに、TNF受容体2 (TNF-R2)の発現が増加し、これによりT細胞のTNF媒介性の増殖が可能になる (Schmitt H et al Gut 2018; 0: 1-15)。腸におけるIL-1シグナル伝達は、抗TNF- α 媒介性アポトーシスを回避できるTh1/17細胞へのT細胞分化を促進する。したがって、NLRP3インフラマソームの活性化は、腸における病原性のT細胞を抗TNF-媒介性アポトーシスに感作させることによって、抗TNF-療法に対してCD患者における非応答性をもたらすことができる。TNF抵抗性のクローン病患者の腸から単離される免疫細胞からの実験データは、これらの細胞が自発的に、NLRP3アンタゴニストの添加によって阻害され得るIL-1を放出することを示す。NLRP3インフラマソームアンタゴニスト (部分的にIL-1分泌を遮断することによって) は、抗TNF非応答性を引き起こす機構を阻害して、抗TNF療法に対して患者を再感作させることが期待されるであろう。抗TNF療法に無感作であるIBD患者において、NLRP3アンタゴニストによる治療は、非応答を引き起こす機構を遮断することによって一次性及び二次性の非応答性を予防することが期待されるであろう。

【0008】

腸において局所的に有効なNLRP3アンタゴニストは、特に、TNF抵抗性CD単独又は抗TNF療法と組み合わせた治療においてIBDを治療する有効な薬物であり得る。IL-1及びTNF- α の両方の全身性の阻害は、日和見感染のリスクを増大させることが示されており (Genovese MC et al, Arthritis Rheum 2004; 50: 1412)、したがって、炎症の部位でNLRP3インフラマソームを遮断することのみが、IL-1及びTNF- α の両方を中和する際に固有の感染リスクを低減するであろう。細胞におけるNLRP3-インフラマソームに促進されるサイトカイン分泌アッセイにおいて効力があるが、MDCアッセイなどの透過性アッセイにおいてインビトロで低い透過性を有するNLRP3アンタゴニストは、ラット又はマウス薬物動態実験において不十分な全身性のバイオアベイラビリティを有するが、結腸及び/又は小腸における高レベルの化合物は、腸に限定される目的に有用な治療選択肢であり得る。

【0009】

本発明は、抗TNF剤と関連する上記の問題を解決する、IBDを含む炎症性又は自己免疫疾患の治療のための代替的な療法を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、NLRP3アンタゴニストによる治療への対象の感受性と相関する変異及びmRNA/タンパク質発現プロファイルの発見に基づく。

【0011】

本発明はまた、NLRP3インフラマソームの阻害が、抗TNF剤に対する対象の感受性を増大できるか又は対象における抗TNF剤に対する抵抗性を克服できるか、又は実際に抗TNF剤に対する代替的な療法を提供する本出願人の発見に関する。

【0012】

本明細書では、(a)基準レベルと比較してNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定すること;並びに(b)同定され

た対象に治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、対象を治療する方法が提供される。

【 0 0 1 3 】

本明細書では、必要とする対象における U C 及び C D などの I B D を含む炎症性又は自己免疫疾患の治療のための方法であって、前記対象に治療有効量の N L R P 3 アゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含み、N L R P 3 アンタゴニストが、腸標的化 N L R P 3 アンタゴニストである、方法が提供される。

【 0 0 1 4 】

本明細書では、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象に治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、対象を治療する方法が提供される。

10

【 0 0 1 5 】

本明細書では、(a) 基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定すること ; 並びに (b) 同定された対象のために治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を選択することを含む、対象のために治療を選択する方法が提供される。

20

【 0 0 1 6 】

本明細書では、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象のために治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を選択することを含む、対象のために治療を選択する方法が提供される。

【 0 0 1 7 】

本明細書では、(a) 基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定すること ; 並びに (b) 同定された対象を治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶による治療のために選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。

30

【 0 0 1 8 】

本明細書では、治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶による治療のために、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象を選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 0 1 9 】

本明細書では、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する癌細胞を有する対象を同定すること ; 並びに同定された対象を治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶の投与を含む臨床試験における参加のために選択することを含む、臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。

40

【 0 0 2 0 】

また、本明細書では、治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶の投与を含む臨床試験における参加のために、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象を選択することを含む、臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 0 2 1 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、N L R P 3 遺伝

50

子における機能獲得変異を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0022】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてCARD8遺伝子における機能喪失変異を検出することを含む。

【0023】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、CARD8遺伝子における機能喪失変異を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0024】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてNLRP3遺伝子における機能獲得変異及びCARD8遺伝子における機能喪失変異を検出することを含む。

【0025】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、NLRP3遺伝子における機能獲得変異及びCARD8遺伝子における機能喪失変異を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0026】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3遺伝子における機能獲得変異は、Q705Kアミノ酸置換を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらす。

【0027】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、CARD8遺伝子における機能喪失変異は、rs2043211でのCアレルである。

【0028】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスペーゼ-1タンパク質、及びカスペーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

【0029】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

【0030】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスペーゼ-1タンパク質、及びカスペーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0031】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0032】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、又は他の胃腸管、自己免疫、若しくは自己炎症障害を有するか又は有すると疑われる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてT350M及びR262Mアミノ酸置換の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。

【 0 0 3 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、T350M及びR262Mアミノ酸置換の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性周期熱を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 3 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてA441V、V200M、E629G、及びL355Pアミノ酸置換のうちの1つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。

【 0 0 3 7 】

20

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、A441V、V200M、E629G、及びL355Pアミノ酸置換のうちの1つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 3 8 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 3 9 】

30

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてR260W、G571R、及びA354Vアミノ酸置換のうちの1つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。

【 0 0 4 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、R260W、G571R、及びA354Vアミノ酸置換のうちの1つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 4 1 】

40

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、マックル・ウェルズ症候群（MWS）を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 4 2 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてD305N及びF311Sアミノ酸置換の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。

【 0 0 4 3 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、D305及びF

50

3 1 1 S アミノ酸置換の一方又は両方を有する N L R P 3 タンパク質の発現をもたらす N L R P 3 遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 4 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、C I N C A 症候群を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞において R 9 2 0 Q アミノ酸置換の一方又は両方を有する N L R P 3 タンパク質の発現をもたらす N L R P 3 遺伝子における変異を検出することを含む。

10

【 0 0 4 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、R 9 2 0 Q アミノ酸置換を有する N L R P 3 タンパク質の発現をもたらす N L R P 3 遺伝子における変異を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症を伴うか又は伴わない聴覚消失を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 4 8 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞において D 2 1 H アミノ酸置換を有する N L R P 3 タンパク質の発現をもたらす N L R P 3 遺伝子における変異を検出することを含む。

20

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、D 2 1 H アミノ酸置換を有する N L R P 3 タンパク質の発現をもたらす N L R P 3 遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 5 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性一過性角膜炎を有するか又は有すると疑われる。

30

【 0 0 5 1 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答は、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、及び成人呼吸促進症候群からなる群から選択される。

【 0 0 5 2 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、抗原、抗体、及び / 又は補体沈着に起因する急性又は慢性炎症を有するか又は有すると疑われる。

40

【 0 0 5 3 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性疾患又は状態を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、炎症性疾患又は状態は、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、筋炎、脾臓炎、心膜炎、再灌流傷害、血管炎、変形性関節症、C O P D、歯周疾患、ぶどう膜炎、皮膚 T 細胞リンパ腫、並びに口腔粘膜炎、食道粘膜炎、及び腸管粘膜炎などの粘膜炎からなる群から選択される。

【 0 0 5 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性及び遅延型過敏症、移植片拒絶、又は移植片対宿主病 (G V H D) を有するか又は有すると疑わ

50

れる。

【 0 0 5 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、1型糖尿病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血、多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）、強皮症、及び乾癬からなる群から選択される自己免疫疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、IBDは、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つ以上の化学療法剤によって誘発される大腸炎、養子細胞療法による治療によって誘発される大腸炎、GVHDなどの1つ以上の同種免疫疾患と関連する大腸炎、放射線腸炎、コラーゲン性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、並びに放射線腸炎、セリアック病、及び炎症性腸症候群からなる群から選択される。

10

【 0 0 5 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、代謝障害を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、代謝障害は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、痛風、及び偽痛風からなる群から選択される。

【 0 0 5 7 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、中枢神経系の疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、中枢神経系の疾患は、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、及びパーキンソン病からなる群から選択される。

20

【 0 0 5 9 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肺疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、肺疾患は、喘息、COPD、特発性肺線維症、又は嚢胞性線維症である。

【 0 0 6 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肝疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、肝疾患は、NASH症候群、ウイルス性肝炎、及び肝硬変からなる群から選択される。

30

【 0 0 6 2 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性又は慢性膵臓炎などの膵疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 6 3 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性又は慢性腎臓損傷などの腎疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 6 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病又は潰瘍性大腸炎などの腸疾患を有するか又は有すると疑われる。

40

【 0 0 6 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、乾癬などの皮膚疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 6 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、強皮症などの筋骨格系疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 6 7 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、巨細胞性動脈炎などの血管障害を有するか又は有すると疑われる。

【 0 0 6 8 】

50

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、変形性関節症、骨粗鬆症、及び大理石骨病などの骨障害を有する。

【0069】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、緑内障又は加齢性黄斑変性などの黄斑変性などの眼疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0070】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、HIV又はAIDSなどのウイルス感染症によって引き起こされる疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0071】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、非小細胞肺癌、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（グルココルチコイド治療に対して抵抗性の患者におけるALL）、多発性骨髄腫、前骨髄球性白血病、胃癌、及び肺癌転移などの癌を有するか又は有すると疑われる。

【0072】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、心血管疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0073】

いくつかの実施形態において、心血管疾患は、心筋梗塞、卒中、又は心不全である。

【0074】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性周期熱、家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）、マッケル・ウェルズ症候群、骨髄異形成症候群（MDS）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、新生児期発症多臓器性炎症性疾患、CINCA症候群、炎症を伴う聴覚消失、炎症を伴わない聴覚消失、遺伝性一過性角膜炎、珪肺症、石綿肺、又は慢性神経性皮膚及び関節症候群を有するか又は有すると疑われる。

【0075】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、外来性の微生物刺激、リポ多糖（LPS）、リポオリゴ糖、ムラミルジペプチド（MDP）、ナイジェリシン、マイトトキシン、アスベスト、及びシリカからなる群から選択される毒性薬剤に暴露されたことがあるか、又は暴露されたことがあると疑われる。

【0076】

本明細書では、（a）抗TNF 剤に対して抵抗性を有する対象を同定すること；及び（b）治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を同定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【0077】

本明細書では、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を抗TNF 剤に対して抵抗性を有すると同定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【0078】

本明細書では、（a）抗TNF 剤に対して抵抗性を有する対象を同定すること；及び（b）同定された対象のために治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を選択することを含む、必要とする対象のために治療を選択する方法が提供される。

【0079】

本明細書では、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を抗TNF 剤に対して抵抗性を有すると同定された対象のために選択することを含む、必要とする対象のために治療を選択する方法が提供される。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 0 】

本明細書では、(a) 抗 T N F 剤に対して抵抗性を有する対象を同定すること；及び (b) 同定された対象を治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶による治療のために選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 0 8 1 】

本明細書では、治療有効レベルの N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は共結晶による治療のために、抗 T N F 剤に対して抵抗性を有すると同定された対象を選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。

10

【 0 0 8 2 】

本明細書では、(a) 抗 T N F 剤に対して抵抗性を有する対象を同定すること；及び (b) 同定された対象を治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療の投与を含む臨床試験における参加のために選択することを含む、臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 0 8 3 】

本明細書では、治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は共結晶を含む治療の投与を含む臨床試験における参加のために、抗 T N F 剤に対して抵抗性を有すると同定された対象を選択することを含む、臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。

20

【 0 0 8 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、工程 (b) はさらに、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞における N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇も有すると対象を同定することを含み得る。

【 0 0 8 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、同定された対象はまた、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞における N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、対象を N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定することは、N L R P 3 タンパク質、A S C タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、及びカスパーゼ - 1 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含む。

30

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、対象を N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定することは、N L R P 3 m R N A、A S C m R N A、及びプロカスパーゼ - 1 m R N A のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含む。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定された対象は、N L R P 3 タンパク質、A S C タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、及びカスパーゼ - 1 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

40

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定された対象は、N L R P 3 m R N A、A S C m R N A、及びプロカスパーゼ - 1 m R N A のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 9 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、治療はさらに、N L

50

R P 3 アンタゴニストに加えて、治療有効量の抗 T N F 剤を含む。

【 0 0 9 1 】

本明細書では、(a) 1 回以上の用量の抗 T N F 剤を対象に投与すること；(b) 基準レベルと比較して、工程 (a) の後に対象から得られる細胞における N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を検出すること；並びに (c) 治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程 (b) における基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【 0 0 9 2 】

本明細書では、(a) 以前に 1 回以上の用量の抗 T N F 剤が投与された対象から得られる細胞における基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を検出すること；並びに (b) 治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程 (a) における基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【 0 0 9 3 】

本明細書では、治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、1 回以上の用量の抗 T N F 剤による以前の投与の後に対象から得られる細胞における基準レベルと比較して、N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【 0 0 9 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、基準レベルの発現と比較して N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を検出することは、N L R P 3 タンパク質、A S C タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、及びカスパーゼ - 1 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含む。

【 0 0 9 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象を N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定することは、N L R P 3 m R N A、A S C m R N A、及びプロカスパーゼ - 1 m R N A のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含む。

【 0 0 9 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定された対象は、N L R P 3 タンパク質、A S C タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、及びカスパーゼ - 1 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定された対象は、N L R P 3 m R N A、A S C m R N A、及びプロカスパーゼ - 1 m R N A のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 0 9 8 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、治療はさらに、N L R P 3 アンタゴニストに加えて、治療有効量の抗 T N F 剤を含む。

【 0 0 9 9 】

本明細書では、(a) 1 回以上の用量の抗 T N F 剤を対象に投与すること；(b) 工程 (a) の後に、対象において抗 T N F 剤に対する抵抗性を検出すること；並びに (c

10

20

30

40

50

）治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程（b）において抗 TNF 剤に対する抵抗性を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【0100】

本明細書では、（a）以前に1回以上の用量の抗 TNF 剤が投与された対象において抗 TNF 剤に対する抵抗性を検出すること；並びに（b）治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程（a）において抗 TNF 剤に対して抵抗性を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【0101】

本明細書では、治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、以前に1回以上の用量の抗 TNF 剤が投与され、且つ抗 TNF 剤に対して抵抗性を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【0102】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3 アンタゴニストに加えて、治療有効量の抗 TNF 剤を含む。

【0103】

本明細書では、必要とする対象に治療有効量の抗 TNF 剤及び治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、必要とする対象において抗 TNF 剤に対する抵抗性を発症するリスクを低減する方法が提供される。

【0104】

いくつかの実施形態では、抗 TNF 剤及び NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶は、実質的に同時に投与される。

【0105】

いくつかの実施形態では、抗 TNF 剤及び NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶は、単一の剤形に製剤化される。

【0106】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶は、抗 TNF 剤の投与の前に対象に投与される。

【0107】

いくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶の投与の前に対象に投与される。

【0108】

本明細書では、（a）対象が、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞における NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇を有することを決定すること；並びに（b）工程（a）において NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇を有すると決定された対象が、抗 TNF 剤による治療に対して抵抗性である可能性の増大を有することを同定することを含む、抗 TNF 剤に対する対象の応答性を予測する方法が提供される。

【0109】

本明細書では、対象から得られる細胞において NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇を有すると決定された対象を、抗 TNF 剤による治療に対して抵抗性である可能性の増大を有すると同定することを含む、抗 TNF 剤に対する対象の応答性を予測する方法が提供される。

【0110】

いくつかの実施形態では、対象が NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇を有することを決定することは、NLRP3 タンパク質、ASC タンパク質、プロカスペーゼ-1 タンパク質、及びカスペーゼ-1 タンパク質のうちの1つ以上のレベ

10

20

30

40

50

ルを検出することを含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、対象がNLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定することは、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

【0112】

いくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定された対象は、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスペーゼ-1タンパク質、及びカスペーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定された対象は、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0114】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に1回の用量の抗TNFアンタゴニストを投与されたことがない。

【0115】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、方法はさらに、抗TNF剤による治療に対して抵抗性である可能性の増大を有すると同定された対象に、(i)治療有効量の抗TNF剤及び(ii)治療有効量のNLRP3アンタゴニストを含む治療を投与することを含む。

20

【0116】

本明細書では、(a)基準レベルと比較して、対象から得られる細胞においてNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有する対象を同定すること；並びに(b)(i)治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF剤を含む治療を同定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

【0117】

本明細書では、(i)治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF剤を含む治療を、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞においてNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有すると同定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。

30

【0118】

本明細書では、(a)基準レベルと比較して、対象から得られる細胞においてNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有する対象を同定すること；並びに(b)同定された対象のために(i)治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF剤を含む治療を選択することを含む、必要とする対象のために治療を選択する方法が提供される。

40

【0119】

本明細書では、(i)治療有効量のNLRP3アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF剤を含む治療を、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞においてNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有すると同定された対象のために選択することを含む、必要とする対象のために治療を選択する方法が提供される。

【0120】

本明細書では、(a)基準レベルと比較して、対象から得られる細胞においてNLRP

50

3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する対象を同定すること ; 並びに (b) 同定された対象を (i) 治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び (i i) 治療有効量の抗 T N F 剤による治療のために選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 1 2 1 】

本明細書では、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞における N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有すると同定された対象を、(i) 治療有効レベルの N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び (i i) 治療有効量の抗 T N F 剤による治療のために選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。

10

【 0 1 2 2 】

また、本明細書では、(a) 基準レベルと比較して、対象から得られる細胞において N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する対象を同定すること ; 並びに (b) 同定された対象を (i) 治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び (i i) 治療有効量の抗 T N F 剤を含む治療の投与を含む臨床試験における参加のために選択することを含む、臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 1 2 3 】

また、本明細書では、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞における N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有すると同定された対象を、(i) 治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び (i i) 治療有効量の抗 T N F 剤を含む治療の投与を含む臨床試験における参加のために選択することを含む、臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。

20

【 0 1 2 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、I L - 1 8 の分泌である。

【 0 1 2 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、I L - 1 の分泌である。

30

【 0 1 2 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、カスパーゼ - 1 活性である。

【 0 1 2 7 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、リポカリン - 2 のレベルである。

【 0 1 2 8 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、S 1 0 0 A 8 のレベルである。

40

【 0 1 2 9 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、S 1 0 0 A 9 のレベルである。

【 0 1 3 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、N L R P 3 タンパク質、A S C タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、及びカスパーゼ - 1 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含む。

【 0 1 3 1 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象を N L R P 3 イ

50

ンフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定することは、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

【0132】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスペーゼ-1タンパク質、及びカスペーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0133】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0134】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗TNF剤を投与されることがない。

【0135】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性又は自己免疫障害を有すると診断されたことがあるか又は同定されたことがある。

【0136】

いくつかの実施形態では、炎症性又は自己免疫障害は、鎌状赤血球症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、ベーチェット病、高安病、アテローム性動脈硬化、痛風、乾癬、感染性疾患、喘息、消化性潰瘍、歯周炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛症、肝炎、全身性エリテマトーデス、腎炎、虫垂炎、滑液包炎、膀胱炎、脳炎、歯肉炎、髄膜炎、脊髄炎、神経炎、咽頭炎、静脈炎、前立腺炎、鼻炎、副鼻腔炎、腱炎、精巣炎 (testiculitis)、扁桃炎、尿道炎、血管炎、腔炎、セリアック病、憩室炎、糸球体腎炎、化膿性汗腺炎、過敏症、間質性膀胱炎、扁平苔癬、マスト細胞活性化症候群、マスト細胞症、耳炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、リウマチ熱、鼻炎、サルコイドーシス、移植片対宿主病、血管炎、アレルギー、癌、HIV、AIDS、強皮症、シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群、心筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、亜急性細菌性心内膜炎、抗糸球体基底膜腎炎、間質性膀胱炎、ループス腎炎、自己免疫性腎炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、抗合成酵素症候群、円形脱毛症、自己免疫血管浮腫、自己免疫プロゲステロン皮膚炎、自己免疫蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、円板状エリテマトーデス、後天性表皮水疱症、結節性紅斑、妊娠性類天疱瘡、硬化性苔癬、線状IgA病、モルフェア、尋常性天疱瘡、急性痘瘡状苔癬状枇糠疹、ムッハ・ハーベルマン病、乾癬、全身性強皮症、白斑症、アジソン病、自己免疫性多内分泌腺症候群1型、2型、又は3型、自己免疫性膵炎、1型糖尿病、自己免疫甲状腺炎、オード甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫卵巣炎、子宮内膜症、自己免疫精巣炎、シェーグレン症候群、自己免疫腸疾患、顕微鏡的大腸炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、寒冷凝集素症、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、悪性貧血、赤芽球癆、血小板減少症、有痛脂肪症、成人スチル病、強直性脊椎炎、CREST症候群、薬剤誘発性ループス、腱付着部炎関連関節炎、好酸球性筋膜炎、フェルティ症候群、IgG4関連疾患、若年性関節炎、ライム病、混合性結合組織病 (MCTD)、回帰性リウマチ、パリー・ロンベルグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、乾癬性関節炎、反応性関節炎、再発性多発軟骨炎、後腹膜線維症、リウマチ熱、サルコイドーシス、シュニッツラー症候群、未分化結合組織病、皮膚筋炎、線維筋痛症、封入体筋炎、重症筋無力症、神経性筋強直症、傍腫瘍性小脳変性症、多発性筋炎、急性散在性脳脊髄炎、急性運動性軸索型ニューロパチー、

10

20

30

40

50

抗 N - メチル - D アスパラギン酸受容体脳炎、バロー同心円硬化症、ピッカーstaff 脳炎、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、特発性炎症性脱髄性疾患、ランバート・イートン症候群、多発性硬化症、オシュトラン症候群 (Osh toran syndrome)、ストレプトコッカス (Streptococcus) と関連する小児自己免疫精神神経障害、進行性炎症性神経障害、下肢静止不能症候群、全身硬直症候群、シデナム舞踏病、横断性脊髄炎、自己免疫網膜症、自己免疫ぶどう膜炎、コーガン症候群、グレーブス眼症、中間部ぶどう膜炎、木質性結膜炎、モーレン潰瘍、視神経脊髄炎、オプソクロノス・ミオクロノス症候群、視神経炎、強膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、トロサ・ハント症候群、自己免疫性内耳疾患、メニエール病、ベーチェット病、多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症 (granulomatosis)、巨細胞性動脈炎、多発性血管炎を伴う肉芽腫症 (granulomatosis)、IgA 血管炎、川崎病、白血球破壊性血管炎、ループス血管炎、顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、蕁麻疹様血管炎、血管炎、原発性免疫不全、慢性疲労症候群、複合性局所疼痛症候群、好酸球性食道炎、胃炎、間質性肺疾患、POEMS 症候群、レイノー症状、原発性免疫不全症、及び壊疽性膿皮症からなる群から選択される。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、炎症性又は自己免疫障害は、クローン病又は潰瘍性大腸炎である。

20

【0138】

いくつかの実施形態では、炎症性又は自己免疫障害は、炎症性腸症候群である。

【0139】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、抗体若しくは抗原結合抗体断片、又は可溶性 TNF 受容体である。

【0140】

いくつかの実施形態では、抗体は、アダリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、CDP 571、及びセルトリズマブペゴルからなる群から選択される。

【0141】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、TNF 受容体の下流のシグナル伝達成分の小分子阻害剤である。

30

【0142】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、阻害性核酸である。いくつかの実施形態では、阻害性核酸は、短い干渉 RNA、アンチセンス核酸、又はリボザイムである。

【0143】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、式 I ~ XII のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

40

【0144】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、表 1 ~ 18 のいずれか 1 つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

【0145】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、本明細書で参照されるか又は示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

【0146】

本明細書で使用する場合、用語「NLRP3 のアンタゴニスト」は、(i) NLRP3

50

インフラマソームの活性（例えば、本明細書に記載される NLRP3 インフラマソームの例示的な活性のいずれか）（例えば、薬剤の非存在下での NLRP3 インフラマソーム活性のレベルと比較して）及び（i i）哺乳動物細胞における NLRP3 インフラマソームの発現レベルの一方又は両方において低減をもたらす（例えば、本明細書に記載される検出の例示的な方法のいずれかを使用する）（例えば、薬剤と接触されていない哺乳動物細胞における NLRP3 インフラマソームの発現レベルと比較して）哺乳動物細胞における薬剤、遺伝的変異、又は改変されたシグナル伝達経路である。NLRP3 アンタゴニストの非限定的な例は、本明細書に記載される。

【0147】

本明細書で使用する場合、用語「NLRP3」は、限定はされないが、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センス及びアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補的配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、ホモログ及び/又はオーソログ NLRP 分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリエーション、誘導体、スプライスバリエーション、アレル、異なる種、及びその活性断片を含むことを意味する。

10

【0148】

用語「NLRP3 インフラマソーム発現」は、哺乳動物細胞（例えば、対象から得られる哺乳動物細胞）において NLRP3 タンパク質、ASC タンパク質、プロカスペイン-1 タンパク質、カスペイン-1 タンパク質、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペイン-1 mRNA のうちの 1 つ以上のレベルを意味する。

20

【0149】

製剤、組成物、又は成分に関する用語「許容される」は、本明細書で使用する場合、治療される対象の全身の健康状態に持続的な有害な影響を及ぼさないことを意味する。

【0150】

「API」は、活性医薬成分を指す。

【0151】

用語「有効量」又は「治療有効量」は、本明細書で 사용되는場合、治療される疾患又は状態の 1 つ以上の症状をある程度軽減することになる、投与される NLRP3 アンタゴニストの十分な量を指す。その結果には、疾患の徴候、症状、又は原因の低減及び/若しくは軽減、又は生物システムの任意の他の所望の変化が含まれる。例えば、治療に使用される「有効量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少を提供するのに必要な、本明細書に開示される NLRP3 アンタゴニストを含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの任意の好適な手法を使用して決定される。

30

【0152】

用語「賦形剤」又は「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的に許容される材料、組成物、又は液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、担体、溶媒若しくはカプセル化材料などのビヒクルを意味する。一実施形態では、各成分が、医薬製剤の他の成分と適合性があるという意味で「薬学的に許容される」ものであり、合理的な利益/リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性又は他の困難な若しくは複雑な問題を伴わずに、ヒト及び動物の組織又は器官と接して使用するのに適している。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009 を参照されたい。

40

50

【 0 1 5 3 】

用語「薬学的に許容される塩」は、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容される無毒性酸から調製される薬学的に許容される付加塩を指し得る。特定の例では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などの酸と反応させることによって得られる。用語「薬学的に許容される塩」は、酸性基を有する化合物を塩基と反応させて、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）、有機塩基の塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、N - メチル - D - グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン）及びアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩などの塩を形成することにより、又は以前に決定された他の方法により調製される薬学的に許容される付加塩も指し得る。薬理学的に許容される塩は、薬剤で使用する限り、特に限定されない。本明細書に記載される化合物が塩基を有する塩の例としては、以下のものが挙げられる：ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、及びアルミニウムなどの無機塩基とのその塩；メチルアミン、エチルアミン及びエタノールアミンなどの有機塩基とのその塩；リジン及びオルニチンなどの塩基性アミノ酸とのその塩；並びにアンモニウム塩。塩は、以下のものとの酸付加塩によって特に例示される酸付加塩であり得る：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸などの鉱酸；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、及びエタンスルホン酸などの有機酸；アスパラギン酸及びグルタミン酸などの酸性アミノ酸。

10

20

【 0 1 5 4 】

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニスト又は他の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、及び/又は増粘剤などの他の化学成分（本明細書では一括して「賦形剤」と呼ばれる）との混合物を指す。医薬組成物は、生物体へのNLRP3アンタゴニスト又は他の化合物の投与を容易にする。化合物を投与する複数の手法が当該技術分野において存在し、限定されないが、直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経口、点眼、肺、及び局所投与を含む。

【 0 1 5 5 】

用語「対象」は、霊長類（例えば、ヒト）、サル、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット又はマウスを含むがこれらに限定されない動物を指す。「対象」及び「患者」という用語は、本明細書では、例えばヒトなどの哺乳動物対象に関して互換的に使用される。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、1歳以上、2歳以上、4歳以上、5歳以上、10歳以上、12歳以上、13歳以上、15歳以上、16歳以上、18歳以上、20歳以上、25歳以上、30歳以上、35歳以上、40歳以上、45歳以上、50歳以上、55歳以上、60歳以上、65歳以上、70歳以上、75歳以上、80歳以上、85歳以上、90歳以上、95歳以上、100歳以上、又は105歳以上である。

30

【 0 1 5 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前にNLRP3インフラマソーム活性と関連する疾患（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性関連疾患の種類の一つ、例えば、炎症性疾患又は自己免疫疾患）を有すると診断されているか又は同定されている。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、NLRP3インフラマソーム活性関連疾患（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性関連疾患の種類の一つ、例えば、炎症性疾患又は自己免疫疾患）を有することが疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、NLRP3インフラマソーム活性関連疾患（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性関連疾患の一つ）の1つ以上（例えば、2、3、4、又は5つ）の症状を呈

40

50

している。

【 0 1 5 7 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に T N F 活性及び / 又は発現のレベルの上昇と関連する疾患（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる T N F 関連疾患の種類のいずれか）を有すると診断されているか又は同定されている。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗 T N F 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗 T N F 剤のいずれか）に対する抵抗性と関連する疾患を有すると診断されているか又は同定されている。

【 0 1 5 8 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、臨床試験の参加者である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に医薬組成物が投与されており、様々な医薬組成物が治療的に有効ではないと決定された。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗 T N F 剤を投与されており、抗 T N F 剤は、治療的に有効ではないと決定された。

【 0 1 5 9 】

用語「投与」又は「投与すること」は、無脊椎動物又は魚、鳥及び哺乳動物（例えば、ヒト）を含む脊椎動物に対する医薬組成物又は化合物の投薬を提供する方法を指す。いくつかの態様では、投与は、例えば、経口、静脈内、皮下、鼻腔内、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、リンパ管内、局所、眼内、腔内、直腸、髄腔内、又は嚢胞内で実施される。投与の方法は、様々な要因、例えば、疾患の部位、疾患の重症度、及び医薬組成物の成分に依存し得る。

【 0 1 6 0 】

疾患又は障害を治療する文脈において、「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、障害、疾患若しくは病態又は障害、疾患若しくは病態に関連する症状の 1 つ以上を軽減又は消失させること或いは疾患、障害若しくは病態又はそれらの 1 つ以上の症状の進行、拡大又は悪化を遅らせることを含むものとする。

【 0 1 6 1 】

本明細書で使用する場合、語句「レベルの上昇」又は「レベルの増大」は、例えば、基準レベル（例えば、本明細書に記載される例示的な基準レベルのいずれか）と比較して、1 . 1 x ~ 1 0 0 x、又はそれ以上（例えば、1 . 1 x、1 . 2 x、1 . 4 x、1 . 6 x、1 . 8 x、2 x、2 . 2 x、2 . 4 x、2 . 5 x、2 . 6 x、2 . 8 x、3 x、3 . 2 x、3 . 4 x、3 . 5 x、3 . 6 x、3 . 8 x、4 x、4 . 2 x、4 . 4 x、4 . 5 x、4 . 6 x、4 . 8 x、5 x、5 . 5 x、6 x、6 . 5 x、7 x、7 . 5 x、8 x、8 . 5 x、9 x、9 . 5 x、1 0 x、1 0 . 5 x、1 1 x、1 1 . 5 x、1 2 x、1 2 . 5 x、1 3 x、1 3 . 5 x、1 4 x、1 4 . 5 x、1 5 x、1 5 . 5 x、1 6 x、1 6 . 5 x、1 7 x、1 7 . 5 x、1 8 x、1 8 . 5 x、1 9 x、1 9 . 5 x、2 0 x、2 1 x、2 2 x、2 3 x、2 4 x、2 5 x、2 6 x、2 7 x、2 8 x、2 9 x、3 0 x、3 2 x、3 4 x、3 6 x、3 8 x、4 0 x、4 2 x、4 4 x、4 5 x、4 6 x、4 8 x、5 0 x、5 2 x、5 4 x、5 5 x、5 6 x、5 8 x、6 0 x、6 2 x、6 4 x、6 5 x、6 6 x、6 8 x、7 0 x、7 2 x、7 4 x、7 5 x、7 6 x、7 8 x、8 0 x、8 2 x、8 4 x、8 5 x、8 6 x、8 8 x、9 0 x、9 2 x、9 4 x、9 5 x、9 6 x、9 8 x、1 0 0 x、1 0 2 x、1 0 4 x、1 0 5 x、1 0 6 x、1 0 8 x、1 1 0 x、1 1 2 x、1 1 4 x、1 1 5 x、1 1 6 x、1 1 8 x、1 2 0 x、1 2 2 x、1 2 4 x、1 2 6 x、1 2 8 x、1 3 0 x、1 3 2 x、1 3 4 x、1 3 5 x、1 3 6 x、1 3 8 x、1 4 0 x、1 4 2 x、1 4 4 x、1 4 5 x、1 4 6 x、1 4 8 x、1 5 0 x、1 6 0 x、1 7 0 x、1 8 0 x、1 9 0 x、1 9 5 x、又は 2 0 0 x）の増大であり得る。いくつかの態様では、「レベルの上昇」又は「レベルの増大」は、例えば、基準レベル（例えば、本明細書に記載される例示的な基準レベルのいずれか）と比較して、少なくとも 1 %（例えば、少なくとも 2 %、

10

20

30

40

50

少なくとも4、少なくとも6%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも12%、
 少なくとも14%、少なくとも16%、少なくとも18%、少なくとも20%、少なく
 とも22%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40
 %、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少な
 くとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも8
 5%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、少なくとも100%、
 少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、
 少なくとも150%、少なくとも160%、少なくとも170%、少なくとも180%、
 少なくとも190%、少なくとも200%、少なくとも220%、少なくとも250%、
 少なくとも280%、少なくとも300%、少なくとも320%、少なくとも350%、
 少なくとも380%、少なくとも400%、少なくとも420%、少なくとも450%、
 少なくとも480%、少なくとも500%、少なくとも600%、少なくとも700%、
 少なくとも800%、少なくとも900%、少なくとも1000%、1%と1000%の間、
 1%と900%の間、1%と800%の間、1%と700%の間、1%と600%の間、
 1%と500%の間、1%と450%の間、1%と400%の間、1%と350%の間、
 1%と300%の間、1%と250%の間、1%と200%の間、1%と180%の間、
 1%と160%の間、1%と140%の間、1%と120%の間、1%と100%の間、
 1%と95%の間、1%と90%の間、1%と85%の間、1%と80%の間、1%
 と75%の間、1%と70%の間、1%と65%の間、1%と60%の間、1%と55%
 の間、1%と50%の間、1%と45%の間、1%と40%の間、1%と35%の間、1
 %と30%の間、1%と25%の間、1%と20%の間、1%と15%の間、1%と10
 %の間、1%と5%の間、5%と1000%の間、5%と900%の間、5%と800%
 の間、5%と700%の間、5%と600%の間、5%と500%の間、5%と450%
 の間、5%と400%の間、5%と350%の間、5%と300%の間、5%と250%
 の間、5%と200%の間、5%と180%の間、5%と160%の間、5%と140%
 の間、5%と120%の間、5%と100%の間、5%と95%の間、5%と90%の間、
 5%と85%の間、5%と80%の間、5%と75%の間、5%と70%の間、5%と
 65%の間、5%と60%の間、5%と55%の間、5%と50%の間、5%と45%の
 間、5%と40%の間、5%と35%の間、5%と30%の間、5%と25%の間、5%
 と20%の間、5%と15%の間、5%と10%の間、10%と1000%の間、10%
 と900%の間、10%と800%の間、10%と700%の間、10%と600%の間、
 10%と500%の間、10%と450%の間、10%と400%の間、10%と35
 0%の間、10%と300%の間、10%と250%の間、10%と200%の間、10
 %と180%の間、10%と160%の間、10%と140%の間、10%と120%の間、
 10%と100%の間、10%と95%の間、10%と90%の間、10%と85%
 の間、10%と80%の間、10%と75%の間、10%と70%の間、10%と65%
 の間、10%と60%の間、10%と55%の間、10%と50%の間、10%と45%
 の間、10%と40%の間、10%と35%の間、10%と30%の間、10%と25%
 の間、10%と20%の間、10%と15%の間、20%と1000%の間、20%と9
 00%の間、20%と800%の間、20%と700%の間、20%と600%の間、2
 0%と500%の間、20%と450%の間、20%と400%の間、20%と350%
 の間、20%と300%の間、20%と250%の間、20%と200%の間、20%と
 180%の間、20%と160%の間、20%と140%の間、20%と120%の間、
 20%と100%の間、20%と95%の間、20%と90%の間、20%と85%の間、
 20%と80%の間、20%と75%の間、20%と70%の間、20%と65%の間、
 20%と60%の間、20%と55%の間、20%と50%の間、20%と45%の間、
 20%と40%の間、20%と35%の間、20%と30%の間、20%と25%の間、
 30%と1000%の間、30%と900%の間、30%と800%の間、30%と7
 00%の間、30%と600%の間、30%と500%の間、30%と450%の間、3
 0%と400%の間、30%と350%の間、30%と300%の間、30%と250%

10

20

30

40

50

の間、30%と200%の間、30%と180%の間、30%と160%の間、30%と
 140%の間、30%と120%の間、30%と100%の間、30%と95%の間、3
 0%と90%の間、30%と85%の間、30%と80%の間、30%と75%の間、3
 0%と70%の間、30%と65%の間、30%と60%の間、30%と55%の間、3
 0%と50%の間、30%と45%の間、30%と40%の間、30%と35%の間、4
 0%と1000%の間、40%と900%の間、40%と800%の間、40%と700
 %の間、40%と600%の間、40%と500%の間、40%と450%の間、40%
 と400%の間、40%と350%の間、40%と300%の間、40%と250%の間
 、40%と200%の間、40%と180%の間、40%と160%の間、40%と14
 0%の間、40%と120%の間、40%と100%の間、40%と95%の間、40% 10
 と90%の間、40%と85%の間、40%と80%の間、40%と75%の間、40%
 と70%の間、40%と65%の間、40%と60%の間、40%と55%の間、40%
 と50%の間、40%と45%の間、50%と1000%の間、50%と900%の間、
 50%と800%の間、50%と700%の間、50%と600%の間、50%と500
 %の間、50%と450%の間、50%と400%の間、50%と350%の間、50%
 と300%の間、50%と250%の間、50%と200%の間、50%と180%の間
 、50%と160%の間、50%と140%の間、50%と120%の間、50%と10
 0%の間、50%と95%の間、50%と90%の間、50%と85%の間、50%と8
 0%の間、50%と75%の間、50%と70%の間、50%と65%の間、50%と6
 0%の間、50%と55%の間、60%と1000%の間、60%と900%の間、60 20
 %と800%の間、60%と700%の間、60%と600%の間、60%と500%の
 間、60%と450%の間、60%と400%の間、60%と350%の間、60%と3
 00%の間、60%と250%の間、60%と200%の間、60%と180%の間、6
 0%と160%の間、60%と140%の間、60%と120%の間、60%と100%
 の間、60%と95%の間、60%と90%の間、60%と85%の間、60%と80%
 の間、60%と75%の間、60%と70%の間、60%と65%の間、70%と100
 0%の間、70%と900%の間、70%と800%の間、70%と700%の間、70
 %と600%の間、70%と500%の間、70%と450%の間、70%と400%の
 間、70%と350%の間、70%と300%の間、70%と250%の間、70%と2
 00%の間、70%と180%の間、70%と160%の間、70%と140%の間、7 30
 0%と120%の間、70%と100%の間、70%と95%の間、70%と90%の間
 、70%と85%の間、70%と80%の間、70%と75%の間、80%と1000%
 の間、80%と900%の間、80%と800%の間、80%と700%の間、80%と
 600%の間、80%と500%の間、80%と450%の間、80%と400%の間、
 80%と350%の間、80%と300%の間、80%と250%の間、80%と200
 %の間、80%と180%の間、80%と160%の間、80%と140%の間、80%
 と120%の間、80%と100%の間、80%と95%の間、80%と90%の間、8
 0%と85%の間、90%と1000%の間、90%と900%の間、90%と800%
 の間、90%と700%の間、90%と600%の間、90%と500%の間、90%と
 450%の間、90%と400%の間、90%と350%の間、90%と300%の間、 40
 90%と250%の間、90%と200%の間、90%と180%の間、90%と160
 %の間、90%と140%の間、90%と120%の間、90%と100%の間、90%
 と95%の間、100%と1000%の間、100%と900%の間、100%と800
 %の間、100%と700%の間、100%と600%の間、100%と500%の間、
 100%と450%の間、100%と400%の間、100%と350%の間、100%
 と300%の間、100%と250%の間、100%と200%の間、100%と180
 %の間、100%と160%の間、100%と140%の間、100%と120%の間、
 120%と1000%の間、120%と900%の間、120%と800%の間、120
 %と700%の間、120%と600%の間、120%と500%の間、120%と45
 0%の間、120%と400%の間、120%と350%の間、120%と300%の間 50

、 1 2 0 % と 2 5 0 % の間、 1 2 0 % と 2 0 0 % の間、 1 2 0 % と 1 8 0 % の間、 1 2 0 % と 1 6 0 % の間、 1 2 0 % と 1 4 0 % の間、 1 4 0 % と 1 0 0 0 % の間、 1 4 0 % と 9 0 0 % の間、 1 4 0 % と 8 0 0 % の間、 1 4 0 % と 7 0 0 % の間、 1 4 0 % と 6 0 0 % の間、 1 4 0 % と 5 0 0 % の間、 1 4 0 % と 4 5 0 % の間、 1 4 0 % と 4 0 0 % の間、 1 4 0 % と 3 5 0 % の間、 1 4 0 % と 3 0 0 % の間、 1 4 0 % と 2 5 0 % の間、 1 4 0 % と 2 0 0 % の間、 1 4 0 % と 1 8 0 % の間、 1 4 0 % と 1 6 0 % の間、 1 6 0 % と 1 0 0 0 % の間、 1 6 0 % と 9 0 0 % の間、 1 6 0 % と 8 0 0 % の間、 1 6 0 % と 7 0 0 % の間、 1 6

10

0 % と 6 0 0 % の間、 1 6 0 % と 5 0 0 % の間、 1 6 0 % と 4 5 0 % の間、 1 6 0 % と 4 0 0 % の間、 1 6 0 % と 3 5 0 % の間、 1 6 0 % と 3 0 0 % の間、 1 6 0 % と 2 5 0 % の間、 1 6 0 % と 2 0 0 % の間、 1 6 0 % と 1 8 0 % の間、 1 8 0 % と 1 0 0 0 % の間、 1 8 0 % と 9 0 0 % の間、 1 8 0 % と 8 0 0 % の間、 1 8 0 % と 7 0 0 % の間、 1 8 0 % と 6 0 0 % の間、 1 8 0 % と 5 0 0 % の間、 1 8 0 % と 4 5 0 % の間、 1 8 0 % と 4 0 0 % の間、 1 8 0 % と 3 5 0 % の間、 1 8 0 % と 3 0 0 % の間、 1 8 0 % と 2 5 0 % の間、 1 8 0 % と 2 0 0 % の間、 2 0 0 % と 1 0 0 0 % の間、 2 0 0 % と 9 0 0 % の間、 2 0 0 % と 8 0 0 % の間、 2 0 0 % と 7 0 0 % の間、 2 0 0 % と 6 0 0 % の間、 2 0 0 % と 5 0 0 % の間、 2 0 0 % と 4 5 0 % の間、 2 0 0 % と 4 0 0 % の間、 2 0 0 % と 3 5 0 % の間、 2 0 0 % と 3 0 0 % の間、 2 0 0 % と 2 5 0 % の間、 2 5 0 % と 1 0 0 0 % の間、 2 5 0 % と 9 0 0 % の間、 2 5 0 % と 8 0 0 % の間、 2 5 0 % と 7 0 0 % の間、 2 5 0 % と 6 0 0 % の間、 2 5 0 % と 5 0 0 % の間、 2 5 0 % と 4 5 0 % の間、 2 5 0 % と 4 0 0 % の間、 2 5 0 % と 3 5 0 % の間、 2 5 0 % と 3 0 0 % の間、 3 0 0 % と 1 0 0 0 % の間、 3 0 0 % と 9 0 0 % の間、 3 0 0 % と 8 0 0 % の間、 3 0 0 % と 7 0 0 % の間、 3 0 0 % と 6 0 0 % の間、 3 0 0 % と 5 0 0 % の間、 3 0 0 % と 4 5 0 % の間、 3 0 0 % と 4 0 0 % の間、 3 0 0 % と 3 5 0 % の間、 3 5 0 % と 1 0 0 0 % の間、 3 5 0 % と 9 0 0 % の間、 3 5 0 % と 8 0 0 % の間、 3 5 0 % と 7 0 0 % の間、 3 5 0 % と 6 0 0 % の間、 3 5 0 % と 5 0 0 % の間、 3 5 0 % と 4 5 0 % の間、 3 5 0 % と 4 0 0 % の間、 4 0 0 % と 1 0 0 0 % の間、 4 0 0 % と 9 0 0 % の間、 4 0 0 % と 8 0 0 % の間、 4 0 0 % と 7 0 0 % の間、 4 0 0 % と 6 0 0 % の間、 4 0 0 % と 5 0 0 % の間、 4 0 0 % と 4 5 0 % 、 約 4 5 0 % ~ 約 5 0 0 % 、 5 0 0 % と 1 0 0 0 % の間、 5 0 0 % と 9 0 0 % の間、 5 0 0 % と 8 0 0 % の間、 5 0 0 % と 7 0 0 % の間、 5 0 0 % と 6 0 0 % の間、 6 0 0 % と 1 0 0 0 % の間、 6 0 0 % と 9 0 0 % の間、 6 0 0 % と 8 0 0 % の間、 6 0 0 % と 7 0 0 % の間、 7 0 0 % と 1 0 0 0 % の間、 7 0 0 % と 9 0 0 % の間、 7 0 0 % と 8 0 0 % の間、 8 0 0 % と 1 0 0 0 % の間、 8 0 0 % と 9 0 0 % 、 又は 9 0 0 % と 1 0 0 0 % の間) の増大であり得る。

20

30

【 0 1 6 2 】

用語「NLRP3インフラマソーム活性」は、哺乳動物細胞におけるNLRP3インフラマソームの直接的な活性（例えば、カスパーゼ - 1 切断活性、IL - 18 の分泌、及び IL - 1 の分泌）；哺乳動物細胞においてNLRP3インフラマソーム活性の増大（例えば、本明細書に記載される例示的な基準レベルのいずれかと比較して、例えば、リポカリン - 2 タンパク質、リポカリン - 2 mRNA、S100A8 タンパク質、S100A8 mRNA、S100A9 タンパク質、及び S100A9 mRNA のうちの 1 つ以上の発現の増加；本明細書に記載される機能獲得若しくは機能喪失変異、又は一塩基多型の例示的な種類のいずれかの検出）をもたらす哺乳動物細胞における上流の活性又は変異（例えば、本明細書に記載される例示的な変異又は一塩基多型のいずれか）；並びに / 又は哺乳動物細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性の下流活性の増大（例えば、本明細書に記載される例示的な基準レベルのいずれかと比較して、例えば、CRP タンパク質、CRP mRNA、SAA タンパク質、SAA mRNA、HP タンパク質、HP mRNA、セルロプラスミンタンパク質、セルロプラスミン mRNA、IL - 6 タンパク質

40

50

、 I P - 6 m R N A、カルプロテクチン (S 1 0 0 A 8) タンパク質、カルプロテクチン (S 1 0 0 A 8) m R N A、 I L - 8 タンパク質、 I L - 8 m R N A、ロイコトリエン B 4 タンパク質、ロイコトリエン B 4 m R N A、ミエロペルオキシダーゼタンパク質、及びミエロペルオキシダーゼ m R N A のうちの 1 つ以上の発現の増加のうちの 1 つ以上の発現の増加)を意味する。 C R P タンパク質、 C R P m R N A、 S A A タンパク質、 S A A m R N A、 H P タンパク質、 H P m R N A、セルロプラスミンタンパク質、セルロプラスミン m R N A、 I L - 6 タンパク質、 I P - 6 m R N A、カルプロテクチン (S 1 0 0 A 8) タンパク質、カルプロテクチン (S 1 0 0 A 8) m R N A、 I L - 8 タンパク質、 I L - 8 m R N A、ロイコトリエン B 4 タンパク質、ロイコトリエン B 4 m R N A、ミエロペルオキシダーゼタンパク質、及びミエロペルオキシダーゼ m R N A に関するヒトタンパク質及びヒト c D N A 配列の非限定的な例が、下に示される。

10

【 0 1 6 3 】

配列番号 1 ~ 3 4 によって特徴付けられる配列が、下に列挙され、別個の機械で読み取り可能なファイルにおいて提出されている。

ヒト C 反応性タンパク質 (C R P) 転写物バリエーション 1 c D N A (配列番号 1)、

ヒト C 反応性タンパク質 (C R P) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 2)

ヒト C 反応性タンパク質 (C R P) 転写物バリエーション 2 c D N A (配列番号 3)

ヒト C 反応性タンパク質 (C R P) 転写物バリエーション 2 タンパク質 (配列番号 4)

ヒト C 反応性タンパク質 (C R P) 転写物バリエーション 3 c D N A (配列番号 5)

ヒト C 反応性タンパク質 (C R P) 転写物バリエーション 3 タンパク質 (配列番号 6)

20

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 1 c D N A (配列番号 7)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 8)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 2 c D N A (配列番号 9)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 2 タンパク質 (配列番号 1 0)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 3 c D N A (配列番号 1 1)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 3 タンパク質 (配列番号 1 2)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 1 c D N A (配列番号 1 3)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 1 4)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 2 c D N A (配列番号 1 5)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 2 タンパク質 (配列番号 1 6)

30

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 3 c D N A (配列番号 1 7)

ヒト血清アミロイド A 1 (S A A) 転写物バリエーション 3 タンパク質 (配列番号 1 8)

ヒトセルロプラスミン (C P) 転写物バリエーション 1 c D N A (配列番号 1 9)

ヒトセルロプラスミン (C P) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 2 0)

ヒトインターロイキン 6 (I L - 6) 転写物バリエーション 1 c D N A (配列番号 2 1)、

ヒトインターロイキン 6 (I L - 6) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 2 2)、

ヒトインターロイキン 6 (I L - 6) 転写物バリエーション 2 c D N A (配列番号 2 3)、

ヒトインターロイキン 6 (I L - 6) 転写物バリエーション 2 タンパク質 (配列番号 2 4)、

ヒトインターロイキン 8 (I L - 8) 転写物バリエーション 1 c D N A (配列番号 2 5)、

ヒトインターロイキン 8 (I L - 8) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 2 6)、

40

ヒトインターロイキン 8 (I L - 8) 転写物バリエーション 2 c D N A (配列番号 2 7)、

ヒトインターロイキン 8 (I L - 8) 転写物バリエーション 2 タンパク質 (配列番号 2 8)、

ヒトロイコトリエン B 4 受容体 (L T B 4 R) 転写物バリエーション 1 c D N A (配列番号 2 9)、

ヒトロイコトリエン B 4 受容体 (L T B 4 R) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 3 0)、

ヒトロイコトリエン B 4 受容体 (L T B 4 R) 転写物バリエーション 2 c D N A (配列番号 3 1)、

ヒトロイコトリエン B 4 受容体 (L T B 4 R) 転写物バリエーション 2 タンパク質 (配列番号 3 2)、

50

ヒトミエロペルオキシダーゼ (MPO) 転写物バリエーション 1 cDNA (配列番号 33)、
ヒトミエロペルオキシダーゼ (MPO) 転写物バリエーション 1 タンパク質 (配列番号 34)
【0164】

NLRP3 インフラマソーム活性は、例えば、哺乳動物細胞において NLRP3、ASC、CASP1、LCN2、IL-18、IL-1、S100A8、及び S100A9 のうちの 1 つ以上の発現のレベルを決定すること；各々が配列番号 35 の成熟 NLRP3 タンパク質配列に従って番号付けされる NLRP3 遺伝子における機能獲得変異 (例えば、Q705K アミノ酸置換、T350M アミノ酸置換、R262M アミノ酸置換、A441V アミノ酸置換、V200M アミノ酸置換、E629G アミノ酸置換、L355P アミノ酸置換、R260W アミノ酸置換、G571R アミノ酸置換、A354V アミノ酸置換、D305N アミノ酸置換、F311S アミノ酸置換、R920Q アミノ酸置換、又は D21H アミノ酸置換を有する NLRP3 タンパク質) の検出；CARD8 遺伝子 (例えば、rs2043211 での C アレル) の 1 つ以上における機能喪失変異のうちの 1 つ以上の検出；IL10 遺伝子に隣接する rs3024505 での T アレルの検出；PTPN2 における R620W アミノ酸置換の検出；PTPN2 遺伝子における rs478582 での C アレルの検出；MTMR3 遺伝子における rs713875 での G アレルの検出；TPL2 遺伝子における rs1042058 での C アレルの検出；及び T300A アミノ酸置換を有する ATG16L1 タンパク質をコードする ATG16L1 遺伝子の検出によって検出され得る。NLRP3 インフラマソーム活性のこれらの例示的な種類の各々のレベルを検出する方法は、本明細書に記載される。NLRP3 インフラマソーム活性の追加の例、及びそのレベルを検出するための方法は、当該技術分野において知られる。

10

20

【0165】

本明細書で使用する場合、「機能獲得変異」は、対応する野生型遺伝子による発現のレベルと比較してコードされたタンパク質の発現のレベルにおける増大、及び / 又は対応する野生型遺伝子によりコードされるタンパク質のバージョンと比較して哺乳動物細胞における活性の 1 つ以上の増大を有する遺伝子によってコードされるタンパク質の発現をもたらす遺伝子における 1 つ以上のヌクレオチド置換、欠失、及び / 又は挿入を指す。

【0166】

本明細書で使用する場合、「機能喪失変異」は、対応する野生型遺伝子による発現のレベルと比較してコードされたタンパク質の発現のレベルにおける低減、及び / 又は対応する野生型遺伝子によりコードされるタンパク質のバージョンと比較して哺乳動物細胞における活性の 1 つ以上の低減を有する遺伝子によってコードされるタンパク質の発現をもたらす遺伝子における 1 つ以上のヌクレオチド置換、欠失、及び / 又は挿入を指す。

30

【0167】

本明細書で使用する場合、語句「抗 TNF 剤に対する抵抗性」は、対象における抗 TNF 剤による治療に対する感受性のレベルの低減又は減少を指す (例えば、同様の対象と比較して又は比較的早い時点での抗 TNF 剤に対する感受性のレベルと比較して)。例えば、対象における抗 TNF 剤に対する抵抗性は、例えば、対象において同じ治療効果を達成するために経時的な抗 TNF 剤の投与量の増加の必要を観察すること、対象において同じ治療効果を達成するために経時的な抗 TNF 剤の投与の回数の増加及び / 若しくは投与頻度の増加の必要を観察すること、経時的な抗 TNF 剤の同じ投与量による治療に対して観察される治療応答の減少、又は抗 TNF 剤が投与された対象において観察される疾患の進行又は疾患再発によって、医師によって観察され得る。

40

【0168】

本明細書で使用する場合、語句「有利な応答」は、治療効果及び / 又は NLRP3 アンタゴニストによる治療から又はその結果として TNF 関連疾患に罹患している対象に対する臨床成績の向上を指す。いくつかの実施形態では、有利な応答は、細胞応答である。

【0169】

用語「水素」及び「H」は、本明細書では互換的に使用される。

【0170】

50

用語「ハロ」は、フルオロ (F)、クロロ (C l)、ブロモ (B r)、又はヨード (I) を指す。

【 0 1 7 1 】

用語「アルキル」は、示された数の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐鎖であり得る炭化水素鎖を指す。例えば、C 1 ~ 1 0 は、この基がその中に 1 ~ 1 0 個 (両端を含む) の炭素原子を有し得ることを示す。非限定的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、n - ヘキシルが挙げられる。

【 0 1 7 2 】

用語「ハロアルキル」は、1 個以上の水素原子が独立して選択されたハロで置換されているアルキルを指す。

【 0 1 7 3 】

用語「アルコキシ」は、- O - アルキル基 (例えば、- O C H 3) を指す。

【 0 1 7 4 】

本明細書で使用する場合、用語「炭素環」は、3 ~ 1 0 個の炭素、例えば 3 ~ 8 個の炭素、例えば 3 ~ 7 個の炭素を有する芳香族又は非芳香族の環式炭化水素基が含まれ、この環式炭化水素基は任意選択により置換され得る。炭素環の例としては、5 員、6 員、及び 7 員の炭素環が挙げられる。

【 0 1 7 5 】

用語「ヘテロ環」は、単環式の場合 1 ~ 3 つのヘテロ原子、二環式の場合 1 ~ 6 個のヘテロ原子又は三環式の場合 1 ~ 9 個のヘテロ原子を有する芳香族又は非芳香族の 5 ~ 8 員単環式環系、8 ~ 1 2 員二環式環系又は 1 1 ~ 1 4 員三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され (例えば、炭素原子と、単環式、二環式又は三環式の場合にそれぞれ 1 ~ 3、1 ~ 6 又は 1 ~ 9 個の O、N 又は S からなるヘテロ原子)、各環の 0、1、2 又は 3 個の原子は、置換基で置換され得る。ヘテロ環の例としては、5 員、6 員及び 7 員のヘテロ環が挙げられる。

【 0 1 7 6 】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、3 ~ 1 0 個の炭素、例えば、3 ~ 8 個の炭素、例えば 3 ~ 7 個の炭素を有する、芳香族又は非芳香族環状炭化水素基を含み、このシクロアルキル基は任意選択により置換され得る。シクロアルキルの例としては、5 員環、6 員環及び 7 員環が挙げられる。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。

【 0 1 7 7 】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、単環式の場合 1 ~ 3 つのヘテロ原子、二環式の場合 1 ~ 6 個のヘテロ原子又は三環式の場合 1 ~ 9 個のヘテロ原子を有する芳香族又は非芳香族の 5 ~ 8 員単環式環系、8 ~ 1 2 員二環式環系又は 1 1 ~ 1 4 員三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され (例えば、炭素原子と、単環式、二環式又は三環式の場合にそれぞれ 1 ~ 3、1 ~ 6 又は 1 ~ 9 個の O、N 又は S からなるヘテロ原子)、各環の 0、1、2 又は 3 個の原子は、置換基で置換され得る。ヘテロシクロアルキルの例としては、5 員、6 員及び 7 員のヘテロ環が挙げられる。例としては、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

【 0 1 7 8 】

用語「ヒドロキシ」は、OH 基を指す。

【 0 1 7 9 】

用語「アミノ」は、NH 2 基を指す。

【 0 1 8 0 】

用語「オキソ」は、O を指す。一例として、CH 2 基のオキソによる置換は、C = O 基を与える。

【 0 1 8 1 】

腸標的化 N L R P 3 アンタゴニストは、任意の N L R P 3 アンタゴニストであり、これ

10

20

30

40

50

は以下の特徴を有する：

- 強力な NLRP3 阻害剤、例えば、THP-1 細胞におけるナイジェリシン刺激 IL-1 分泌アッセイを使用して評価されるとおり、例えば、細胞アッセイ系において < 1 マイクロモル濃度
- MDCK アッセイにおいて評価されるとおりの低い透過性を有する ($P_{efflux} < 2 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$)、
- ラット又はマウス PK 実験において評価されるとおりの不十分な全身バイオアベイラビリティ
- 組織分布モデルを使用して評価されるとおり、結腸における高いレベルの化合物、例えば、結腸における 500 nM 以上の NLRP3 アンタゴニスト。

10

【0182】

本明細書で使用する場合、用語「患者」又は「対象」は、目的の状態（すなわち、疾患又は障害）に罹っており且つ治療から恩恵を被るであろう哺乳動物生物体、好ましくはヒトを指す。

【0183】

本明細書で使用する場合、疾患又は障害に繋がる用語「予防する」、「予防すること」又は「予防」は、対象が状態を発症することになる確率の減少をもたらす状態（例えば、特定の疾患若しくは障害又はその臨床症状）を発症するリスクのある対象の予防的治療を指す。

【0184】

本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害についての用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、一実施形態において、疾患又は障害を改善すること（すなわち、疾患又はその臨床症状若しくは病理学的特徴の少なくとも1つの発症を遅らせるか又は阻止するか又は低減すること）を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、例えば、対象により識別可能でない可能性のあるものを含む少なくとも1つの身体的パラメーター又は疾患の病理学的特徴を軽減又は改善することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、物理的に（例えば、少なくとも1つの識別可能な又は識別可能ではない症状の安定化）、生理学的に（例えば、身体的パラメーターの安定化）のいずれか、又は両方で疾患又は障害を調節することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、疾患若しくは障害、又はそれに関連する少なくとも1つの症状若しくは病理学的特徴の発症又は発達又は進行を予防するか又は遅らせることを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、より進行したステージ又はより深刻な状態への疾患の進行を予防するか又は遅らせることを指す。

20

30

【0185】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、記載される効果を達成するのに十分である本発明の化合物、例えば、遊離形態において又はその立体異性体、鏡像異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、エステル及び/若しくはそのアミノ酸コンジュゲートとして本明細書で定義されるとおりの、例えば、NLRP3 アンタゴニスト、又はセニクリビロック（遊離形態における又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び/若しくはエステルとして、例えば、遊離形態における又はその薬学的に許容される塩としての）の量を指す。したがって、本明細書で上に定義されるとおりの肝疾患又は障害の治療又は予防のために使用される治療有効量は、そのような疾患又は障害の治療又は予防に十分な量である。

40

【0186】

別途定義されていない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般に理解されている意味と同じ意味を有する。全ての特許、出願、公開された出願、及び他の文献は、全体として参照により組み込まれる。本明細書において用語の定義が複数ある場合は、別段の記載がない限り、本節の定義が優先される。

50

【 0 1 8 7 】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び図面、並びに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 8 8 】

【 図 1 】 インフリキシマブに対して応答性及び非応答性であるクローン病患者における N L R P 3 をコードする R N A の発現レベル。

【 図 2 】 インフリキシマブに対して応答性及び非応答性であるクローン病患者における I L - 1 をコードする R N A の発現レベル。

【 図 3 】 インフリキシマブに対して応答性及び非応答性である潰瘍性大腸炎 (U C) 患者における N L R P 3 をコードする R N A の発現レベル。

【 図 4 】 インフリキシマブに対して応答性及び非応答性である潰瘍性大腸炎 (U C) 患者における I L - 1 をコードする R N A の発現レベル。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 8 9 】

本発明は、特定の遺伝的変異及び / 又はタンパク質 / m R N A 発現プロファイルが、 N L R P 3 インフラマソーム活性及び発現の増加と相関するという発見に基づき、 N L R P 3 アンタゴニストによる治療に対して治療応答を有する可能性がさらに高い対象を同定するために使用され得る。これらの発見を鑑みて、本明細書では、 (a) 基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定すること ; 並びに (b) 同定された対象に治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、対象を治療する方法が提供される。また、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象に治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、対象を治療する方法が提供される。

【 0 1 9 0 】

また、 (a) 基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定すること ; 並びに (b) 同定された対象のために治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を選択することを含む、対象のために治療を選択する方法が提供される。また、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象のために治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を選択することを含む、対象のために治療を選択する方法が提供される。

【 0 1 9 1 】

また、本明細書では、 (a) 基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定すること ; 並びに (b) 同定された対象を治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶による治療のために選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。また、治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶による治療のために、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象を選択することを含む、治療のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 1 9 2 】

また、本明細書では、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する癌細胞を有する対象を同定すること ; 並びに同定された対象を治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶の投与を含む臨床試験における参加のために選択することを含む、臨床試

験における参加のために対象を選択する方法が提供される。また、本明細書では、治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶の投与を含む臨床試験における参加のために、基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象を選択することを含む、臨床試験における参加のために対象を選択する方法が提供される。

【 0 1 9 3 】

本発明はまた、N L R P 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載される N L R P 3 アンタゴニストのいずれか）が、対象において抗 T N F 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗 T N F 剤に対する例示的な抵抗性のいずれか）を低減し得るという発見に基づく。これらの発見を鑑みて、本明細書では、（ a ）基準レベル（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる N L R P 3 インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか）と比較して、抗 T N F 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗 T N F 剤に対する例示的な抵抗性のいずれか）を有する対象を同定すること；及び（ b ）治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を同定された対象に投与することを含む、必要とする対象を治療する方法が提供される。また、本明細書では、N L R P 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載される例示的な N L R P 3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶とともに抗 T N F 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗 T N F 剤に対する例示的な抵抗性のいずれか）を有すると同定された対象を治療する方法が提供される。

10

20

【 0 1 9 4 】

これらの方法の非限定的な態様は下に記載され、限定を伴わない任意の組合せにおいて使用され得る。これらの方法の追加の態様は、当該技術分野において知られる。

【 0 1 9 5 】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における T N F - によって媒介される状態、特に、腸疾患又は障害の治療又は予防における使用のための N L R P 3 アンタゴニストに関し、N L R P 3 アンタゴニストは、治療有効量で前記患者に投与される。

30

【 0 1 9 6 】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における状態、特に、腸疾患又は障害の治療又は予防における使用のための N L R P 3 アンタゴニストに関し、N L R P 3 アンタゴニストは、治療有効量で前記患者に投与される。

【 0 1 9 7 】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における腸疾患又は障害の重症度又は進行の治療、安定化又は低減における使用のための N L R P 3 アンタゴニストに関し、N L R P 3 アンタゴニストは、治療有効量で前記患者に投与される。

【 0 1 9 8 】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における腸疾患又は障害の発症を遅らせるか、阻止するか、又は低減する際の使用のための N L R P 3 アンタゴニストに関し、N L R P 3 アンタゴニストは、治療有効量で前記患者に投与される。

40

【 0 1 9 9 】

一実施形態では、本発明は、上に列挙された実施形態による使用のための N L R P 3 アンタゴニストに関し、N L R P 3 アンタゴニストは、腸標的化 N L R P 3 アンタゴニストである。

【 0 2 0 0 】

一実施形態では、本発明は、上の実施形態のいずれかによる使用のための N L R P 3 アンタゴニストに関し、腸疾患は、I B D である。

【 0 2 0 1 】

50

一実施形態では、本発明は、上の実施形態のいずれかによる使用のための N L R P 3 アンタゴニストに関し、腸疾患は、U C 又は C D である。

【0202】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における T N F - によって媒介される状態、特に、腸疾患又は障害の治療又は予防のための方法であって、前記患者に治療有効量の腸標的化 N L R P 3 アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0203】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における状態、特に、腸疾患又は障害の治療又は予防のための方法であって、前記患者に治療有効量の腸標的化 N L R P 3 アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0204】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における腸疾患又は障害の重症度又は進行の治療、安定化又は低減のための方法であって、前記患者に治療有効量の腸標的化 N L R P 3 アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0205】

一実施形態では、本発明は、必要とする患者における腸疾患又は障害の発症を遅らせるか、阻止するか、又は低減するための方法であって、前記患者に治療有効量の腸標的化 N L R P 3 アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0206】

一実施形態では、本発明は、上の実施形態のいずれかによる方法に関し、腸疾患は、I B D である。

【0207】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載されるとおりの方法に関し、腸疾患は、U C 又は C D である。

【0208】

ヒト N L R P 3 タンパク質の例示的な配列は、別個の機械で読み取り可能なファイルにおいて提出されている。成熟ヒト N L R P 3 タンパク質（例えば、配列番号 35）。

【0209】

治療する方法

本明細書では、(a) 基準レベルと比較して N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇（例えば、 $1 \cdot 1 \times \sim 100 \times$ 以上、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増加）を有する細胞を有する対象を同定すること；並びに (b) 同定された対象に治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載される例示的な N L R P 3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。

【0210】

また、本明細書では、治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載される例示的な N L R P 3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を、基準レベルと比較して、N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇（例えば、 $1 \cdot 1 \times \sim 100 \times$ 以上、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増加）を有する細胞を有すると同定された対象に投与することを含む、対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。

【0211】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、I L - 18 の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、I L - 1 の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性は、カスパーゼ - 1 活性である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、リボカリン-2 (LCN2) のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A8のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A9のレベルである。

【0212】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてNLRP3遺伝子における機能獲得変異（例えば、各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされるQ705Kアミノ酸置換、T350Mアミノ酸置換、R262Mアミノ酸置換、A441Vアミノ酸置換、V200Mアミノ酸置換、E629Gアミノ酸置換、L355Pアミノ酸置換、R260Wアミノ酸置換、G571Rアミノ酸置換、A354Vアミノ酸置換、D305Nアミノ酸置換、F311Sアミノ酸置換、R920Qアミノ酸置換、又はD21Hアミノ酸置換を有するNLRP3タンパク質）を検出することを含む。

10

【0213】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、NLRP3遺伝子における機能獲得変異（例えば、各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされるQ705Kアミノ酸置換、T350Mアミノ酸置換、R262Mアミノ酸置換、A441Vアミノ酸置換、V200Mアミノ酸置換、E629Gアミノ酸置換、L355Pアミノ酸置換、R260Wアミノ酸置換、G571Rアミノ酸置換、A354Vアミノ酸置換、D305Nアミノ酸置換、F311Sアミノ酸置換、R920Qアミノ酸置換、又はD21Hアミノ酸置換を有するNLRP3タンパク質）を有する細胞を有すると決定されたことがある。

20

【0214】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてCARD8遺伝子（例えば、rs2043211でのCアレル）における機能喪失変異を検出することを含む。

30

【0215】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、CARD8遺伝子（例えば、rs2043211でのCアレル）における機能喪失変異を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0216】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてNLRP3遺伝子における機能獲得変異（例えば、各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされるQ705Kアミノ酸置換、T350Mアミノ酸置換、R262Mアミノ酸置換、A441Vアミノ酸置換、V200Mアミノ酸置換、E629Gアミノ酸置換、L355Pアミノ酸置換、R260Wアミノ酸置換、G571Rアミノ酸置換、A354Vアミノ酸置換、D305Nアミノ酸置換、F311Sアミノ酸置換、R920Qアミノ酸置換、又はD21Hアミノ酸置換を有するNLRP3タンパク質）及びCARD8遺伝子（例えば、rs2043211でのCアレル）における機能喪失変異を検出することを含む。

40

【0217】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、NLRP3遺伝子における機能獲得変異（例えば、各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列

50

に従って番号付けされる Q 7 0 5 K アミノ酸置換、T 3 5 0 M アミノ酸置換、R 2 6 2 M アミノ酸置換、A 4 4 1 V アミノ酸置換、V 2 0 0 M アミノ酸置換、E 6 2 9 G アミノ酸置換、L 3 5 5 P アミノ酸置換、R 2 6 0 W アミノ酸置換、G 5 7 1 R アミノ酸置換、A 3 5 4 V アミノ酸置換、D 3 0 5 N アミノ酸置換、F 3 1 1 S アミノ酸置換、R 9 2 0 Q アミノ酸置換、又は D 2 1 H アミノ酸置換を有する N L R P 3 タンパク質) 及び C A R D 8 遺伝子 (例えば、r s 2 0 4 3 2 1 1 での C アレル) における機能喪失変異を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0218】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞において I L 1 0 遺伝子に隣接する r s 3 0 2 4 5 0 5 での T アレルを検出することを含む。

10

【0219】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、細胞において I L 1 0 遺伝子に隣接する r s 3 0 2 4 5 0 5 での T アレルを有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0220】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞において R 6 2 0 W アミノ酸置換を有する P T P N 2 2 タンパク質をコードする P T P N 2 2 遺伝子を検出することを含む。

20

【0221】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、R 6 2 0 W アミノ酸置換を有する P T P N 2 2 タンパク質をコードする P T P N 2 2 遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0222】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞において P T P N 2 遺伝子における r s 4 7 8 5 8 2 での C アレルを検出することを含む。

30

【0223】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、P T P N 2 遺伝子において r s 4 7 8 5 8 2 での C アレルを有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0224】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞において M T M R 3 遺伝子において r s 7 1 3 8 7 5 での G アレルを検出することを含む。

40

【0225】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、M T M R 3 遺伝子において r s 7 1 3 8 7 5 での G アレルを有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0226】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来す

50

る細胞において T P L 2 遺伝子における r s 1 0 4 2 0 5 8 での C アレルを検出することを含む。

【 0 2 2 7 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、T P L 2 遺伝子において r s 1 0 4 2 0 5 8 での C アレルを有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 2 2 8 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞において T 3 0 0 A アミノ酸置換を有する A T G 1 6 L 1 タンパク質をコードする A T G 1 6 L 1 遺伝子を検出することを含む。

【 0 2 2 9 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、T 3 0 0 A アミノ酸置換を有する A T G 1 6 L 1 タンパク質をコードする A T G 1 6 L 1 遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 2 3 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 遺伝子における機能獲得変異は、Q 7 0 5 K アミノ酸置換を有する N L R P 3 タンパク質の発現をもたらす。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、C A R D 8 遺伝子における機能喪失変異は、r s 2 0 4 3 2 1 1 での C アレルである。

【 0 2 3 1 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、N L R P 3 タンパク質、A S C タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、カスパーゼ - 1 タンパク質、I L - 1 8 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 1 8 タンパク質）、I L - 1 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 1 タンパク質）、L C N 2 タンパク質、S 1 0 0 A 8 タンパク質、及び S 1 0 0 A 9 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含む。

【 0 2 3 2 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、N L R P 3 m R N A、A S C m R N A、及びプロカスパーゼ - 1 m R N A、プロ I L - 1 8 m R N A、プロ I L - 1 m R N A、L C N 2 m R N A、S 1 0 0 A 8 m R N A、及び S 1 0 0 A 9 m R N A のうちの 1 つ以上のレベルを検出することを含む。

【 0 2 3 3 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、N L R P 3 タンパク質、A S C タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、カスパーゼ - 1 タンパク質、I L - 1 8 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 1 8 タンパク質）、I L - 1 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 1 タンパク質）、L C N 2 タンパク質、S 1 0 0 A 8 タンパク質、及び S 1 0 0 A 9 タンパク質のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 2 3 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、N L R P 3 m R N A、A S C m R N A、及びプロカスパーゼ - 1 m R N A のうちの 1 つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【 0 2 3 5 】

10

20

30

40

50

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質）、カルプロテクチン（S100A8）タンパク質、IL-8タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質）、ロイコトリエンB4タンパク質、及びミエロペルオキシダーゼタンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

【0236】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミンmRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン（S100A8）mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼmRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

【0237】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質）、カルプロテクチン（S100A8）タンパク質、IL-8タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質）、ロイコトリエンB4タンパク質、及びミエロペルオキシダーゼタンパク質のうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0238】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミンmRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン（S100A8）mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼmRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

【0239】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、又は他の胃腸管、自己免疫、若しくは自己炎症障害を有するか又は有すると疑われる。

【0240】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてT350M及びR262Mアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、T350M及びR262Mアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性周期熱を有するか又は有すると疑われる。

【0241】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてA441V、V200M、E629G、及びL355Pアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）のうちの1

10

20

30

40

50

つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、A441V、V200M、E629G、及びL355Pアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）のうちの1つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）を有するか又は有すると疑われる。

【0242】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてR260W、G571R、及びA354Vアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）のうちの1つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、R260W、G571R、及びA354Vアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）のうちの1つ以上を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、マックル・ウェルズ症候群（MWS）を有するか又は有すると疑われる。

10

20

【0243】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてD305N及びF311Sアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、D305N及びF311Sアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、CINCA症候群を有するか又は有すると疑われる。

30

【0244】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてR920Qアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）の一方又は両方を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、R920Qアミノ酸置換（各々が配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子における変異を有する細胞を有すると決定されたことがある。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、炎症を伴うか又は伴わない聴覚消失を有するか又は有すると疑われる。

40

【0245】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有する対象を同定することは、対象に由来する細胞においてD21Hアミノ酸置換（配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝

50

子における変異を検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定された対象は、D21Hアミノ酸置換（配列番号35の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）を有するNLRP3タンパク質の発現をもたらすNLRP3遺伝子を有する細胞を有すると決定されたことがある。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性一過性角膜炎を有するか又は有すると疑われる。

【0246】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答を有するか又は有すると疑われる。これらの方法のいくつかの実施形態では、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答は、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、及び成人呼吸促迫症候群からなる群から選択される。

10

【0247】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、抗原、抗体、及び/又は補体沈着に起因する急性又は慢性炎症を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性疾患又は状態（例えば、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、脾臓炎、心膜炎、再灌流傷害、血管炎、変形性関節症、COPD、歯周疾患、ぶどう膜炎、皮膚T細胞リンパ腫、並びに口腔粘膜炎、食道粘膜炎、及び腸管粘膜炎などの粘膜炎からなる群から選択される炎症性疾患又は状態）を有するか又は有すると疑われる。

20

【0248】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性及び遅延型過敏症、移植片拒絶、又は移植片対宿主病（GVHD）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、1型糖尿病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血、多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つ以上の化学療法剤によって誘発される大腸炎、養子細胞療法による治療によって誘発される大腸炎、GVHDなどの1つ以上の同種免疫疾患と関連する大腸炎、放射線腸炎、コラーゲン性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、並びに放射線腸炎、セリアック病、及び炎症性腸症候群の群から選択されるIBD）、強皮症、及び乾癬からなる群から選択される自己免疫疾患を有するか又は有すると疑われる。

30

【0249】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、代謝障害（例えば、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、痛風、及び偽痛風の群から選択される代謝障害）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、中枢神経系の疾患（例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、及びパーキンソン病からなる群から選択される中枢神経系の疾患）を有するか又は有すると疑われる。

【0250】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肺疾患（例えば、喘息、COPD、特発性肺線維症、又は嚢胞性線維症）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肝疾患（例えば、NASH症候群、ウイルス性肝炎、又は肝硬変）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、脾疾患（例えば、急性又は慢性脾臓炎）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腎疾患（例えば、急性又は慢性腎臓損傷）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腸疾患（例えば、クローン病又は潰瘍性大腸炎）を有するか又は有すると疑われる。

40

50

【0251】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、皮膚疾患（例えば、乾癬）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、筋骨格系疾患（例えば、強皮症）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、血管障害（例えば、巨細胞性動脈炎）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、骨障害（例えば、変形性関節症、骨粗鬆症、又は大理石骨病）を有する。

【0252】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、眼疾患（例えば、緑内障又は黄斑変性、例えば、加齢性黄斑変性）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ウイルス感染症（例えば、HIV又はAIDS）によって引き起こされる疾患を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、癌（例えば、非小細胞肺癌、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（例えば、グルココルチコイド治療に対して抵抗性の患者におけるALL）、多発性骨髄腫、前骨髄球性白血病、胃癌、又は肺癌転移）を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、心血管疾患（例えば、心筋梗塞、卒中、又は心不全）を有するか又は有すると疑われる。

【0253】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性周期熱、家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）、マックル・ウェルズ症候群、骨髄異形成症候群（MDS）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、新生児期発症多臓器性炎症性疾患、CINCA症候群、炎症を伴う聴覚消失、炎症を伴わない聴覚消失、遺伝性一過性角膜炎、珪肺症、石綿肺、又は慢性神経性皮膚及び関節症候群を有するか又は有すると疑われる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、外来性の微生物刺激、リポ多糖（LPS）、リポオリゴ糖、ムラミルジペプチド（MDP）、ナイジェリシン、マイトトキシン、アスベスト、及びシリカからなる群から選択される毒性薬剤に暴露されたことがあるか、又は暴露されたことがあると疑われる。

【0254】

本明細書では、（a）抗TNF 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤、又は本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤の種類のいずれかに対する抵抗性の例示的な種類のいずれか）を有する対象を同定すること；及び（b）治療有効量のNLRP3アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載される例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を同定された対象に投与することを含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの例では、工程（b）はさらに、基準レベル（例えば、本明細書に記載される例示的な基準レベルのいずれか）と比較して、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇も有すると対象を同定することを含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載される例示的な抗TNF 剤のいずれか）を含み得る。

【0255】

また、本明細書では、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載される例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、抗TNF 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤、又は本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤のいずれかに対する抵抗性の例示的な種類のいずれか）を有すると同定された対象に投与することを含む、必要とする

対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、同定された対象はまた、基準レベル（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な基準レベルのいずれか）と比較して、対象から得られる細胞における基準レベル発現と比較して、対象から得られる細胞における NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇を有する。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3 アンタゴニストに加えて治療有効量の抗 TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗 TNF 剤のいずれか）を含む。

【0256】

また、本明細書では、（a）1 回以上の用量の抗 TNF 剤（例えば、本明細書に記載される例示的な抗 TNF 剤のいずれか）を対象に投与すること；（b）基準レベル（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現の例示的な基準レベルのいずれか）と比較して工程（a）の後に対象から得られる細胞における NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇（例えば、1 % ~ 1000 %、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大）を検出すること；並びに（c）治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な NLRP3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程（b）における基準レベルと比較して NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇（例えば、1 % ~ 1000 %、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大）を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3 アンタゴニストに加えて治療有効量の抗 TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗 TNF 剤のいずれか）を含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3 アンタゴニストに加えて治療有効量の以前に投与された抗 TNF 剤を含み得る。

【0257】

また、本明細書では、（a）以前に 1 回以上の用量の抗 TNF 剤が投与された対象から得られる細胞における基準レベル（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる NLRP3 インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか）と比較して NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇（例えば、1 % ~ 1000 %、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大）を検出すること；並びに（b）治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な NLRP3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程（a）における基準レベルと比較して NLRP3 インフラマソーム活性及び／又は発現のレベルの上昇（例えば、1 % ~ 1000 %、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大）を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3 アンタゴニストに加えて治療有効量の抗 TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗 TNF 剤のいずれか）を含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3 アンタゴニストに加えて治療有効量の以前に投与された抗 TNF 剤を含み得る。

【0258】

また、本明細書では、治療有効量の NLRP3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な NLRP3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、1 回以上の用量の抗 TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知

10

20

30

40

50

られる例示的な抗TNF 剤のいずれか) による以前の投与の後に対象から得られる細胞における基準レベル(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか)と比較してNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇(例えば、1%~1000%、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大)を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)を含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の以前に投与された抗TNF 剤を含み得る。

10

【0259】

本明細書では、(a) 1回以上の用量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)を対象に投与すること；(b) 工程(a)の後に、対象における抗TNF 剤に対する抵抗性(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤に対する抵抗性の例示的な種類のいずれか)を検出すること；並びに(c) 治療有効量のNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3アンタゴニストの例示的な種類のいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程(b)において抗TNF 剤に対する抵抗性を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)を含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて、工程(a)において投与される治療有効量の抗TNF 剤を含み得る。

20

【0260】

また、本明細書では、(a) 以前に1回以上の用量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤の例示的な種類のいずれか)が投与された対象において抗TNF 剤に対する抵抗性(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤に対する抵抗性の例示的な種類のいずれか)を検出すること；及び(b) 治療有効量のNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、工程(a)において抗TNF 剤に対する抵抗性を有すると決定された対象に投与することを含む、必要とする対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)を含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の以前に投与された抗TNF 剤を含み得る。

30

40

【0261】

また、本明細書では、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、以前に1回以上の用量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)が投与され、且つ抗TNF 剤に対する抵抗性(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤に対する抵抗性の例示的な種類のいずれか)を有すると決定された対象に投与すること

50

を含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NL RP 3 アンタゴニストに加えて治療有効量の抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか）を含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NL RP 3 アンタゴニストに加えて治療有効量の以前に投与された抗TNF 剤を含み得る。

【0262】

また、本明細書では、(a) 基準レベル（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNL RP 3 インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか）と比較して、対象から得られる細胞におけるNL RP 3 インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇（例えば、1%～1000%、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大）を有する対象を同定すること；並びに(b) (i) 治療有効量のNL RP 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNL RP 3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii) 治療有効量の抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか）を含む治療を同定された対象に投与することを含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗TNF 剤を投与されていない。

10

20

【0263】

また、本明細書では、(i) 治療有効量のNL RP 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNL RP 3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii) 治療有効量の抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか）を含む治療を、基準レベル（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNL RP 3 インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか）と比較して、対象から得られる細胞においてNL RP 3 インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇（例えば、1%～1000%、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大）を有すると同定された対象に投与することを含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を治療する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗TNF 剤を投与されていない。

30

【0264】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NL RP 3 アンタゴニストは、式I～Xのうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶であり、抗TNF 剤と組み合わせて；好ましくは、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、それを必要とする対象に投与される。

40

【0265】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NL RP 3 インフラマソーム活性は、IL-18（プロセシングされたIL-18）の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NL RP 3 インフラマソーム活性は、IL-1（プロセシングされたIL-1）の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NL RP 3 インフラマソーム活性は、カスパーゼ-1活性である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NL RP 3 インフラマソーム活性は、リポカリン-2のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NL RP 3 インフラマソーム活性は、S100A8のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NL RP 3 インフラマソーム活性は、S100A9のレベルである。

50

【0266】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスペーゼ-1タンパク質、及びカスペーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象をNLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定することは、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスペーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

【0267】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質）、カルプロテクチン（S100A8）タンパク質、IL-8タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質）、ロイコトリエンB4タンパク質、及びミエロペルオキシダーゼタンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミンmRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン（S100A8）mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼmRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定すること。

10

20

【0268】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF 剤を投与され、NLRP3アンタゴニスト及び抗TNF 剤は、実質的に同時に投与され得る（例えば、異なる剤形又は単一の剤形に合わせて製剤化される）。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF 剤を投与され、対象は、NLRP3アンタゴニストを最初に投与され、続いて抗TNF 剤を投与され得る。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF 剤を投与され、対象は、抗TNF 剤を最初に投与され、続いてNLRP3アンタゴニストを投与され得る。

30

【0269】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性又は自己免疫障害（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な炎症性又は自己免疫障害のいずれか）を有すると診断されたことがあるか又は同定されたことがある。例えば、本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、潰瘍性大腸炎、又は炎症性腸疾患を有すると診断され得るか又は同定され得る。

【0270】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、抗体若しくは抗原結合抗体断片（例えば、アダリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、CDP571、又はセルトリズマブペゴル）、又は可溶性TNF 受容体である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、TNF 受容体のシグナル伝達の構成要素の下流の小分子阻害剤である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、阻害性核酸である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、融合タンパク質である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、阻害性核酸（例えば、短い干渉RNA、アンチセンス核酸、又はリボザイム）である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、式I~Xのいずれか1つの化

40

50

合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、表1～18のいずれか1つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

【0271】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、方法は、対象において合併性を発症するリスクの減少（例えば、1%～99%減少、例えば、1%～95%減少、1%～90%減少、1%～85%減少、1%～80%減少、1%～75%減少、1%～70%減少、1%～65%減少、1%～60%減少、1%～55%減少、1%～50%減少、1%～45%減少、1%～40%減少、1%～35%減少、1%～30%減少、1%～25%減少、1%～20%減少、1%～15%減少、1%～10%減少、1%～5%減少、5%～99%減少、5%～95%減少、5%～90%減少、5%～85%減少、5%～80%減少、5%～75%減少、5%～70%減少、5%～65%減少、5%～60%減少、5%～55%減少、5%～50%減少、5%～45%減少、5%～40%減少、5%～35%減少、5%～30%減少、5%～25%減少、5%減少～20%減少、5%～15%減少、5%～10%減少、10%～99%減少、10%～95%減少、10%～90%減少、10%～85%減少、10%～80%減少、10%～75%減少、10%～70%減少、10%～65%減少、10%～60%減少、10%～55%減少、10%～50%減少、10%～45%減少、10%～40%減少、10%～35%減少、10%～30%減少、10%～25%減少、10%減少～20%減少、10%～15%減少、15%～99%減少、15%～95%減少、15%～90%減少、15%～85%減少、15%～80%減少、15%～75%減少、15%～70%減少、15%～65%減少、15%～60%減少、15%～55%減少、15%～50%減少、15%～45%減少、15%～40%減少、15%～35%減少、15%～30%減少、15%～25%減少、15%減少～20%減少、20%～99%減少、20%～95%減少、20%～90%減少、20%～85%減少、20%～80%減少、20%～75%減少、20%～70%減少、20%～65%減少、20%～60%減少、20%～55%減少、20%～50%減少、20%～45%減少、20%～40%減少、20%～35%減少、20%～30%減少、20%～25%減少、25%～99%減少、25%～95%減少、25%～90%減少、25%～85%減少、25%～80%減少、25%～75%減少、25%～70%減少、25%～65%減少、25%～60%減少、25%～55%減少、25%～50%減少、25%～45%減少、25%～40%減少、25%～35%減少、25%～30%減少、30%～99%減少、30%～95%減少、30%～90%減少、30%～85%減少、30%～80%減少、30%～75%減少、30%～70%減少、30%～65%減少、30%～60%減少、30%～55%減少、30%～50%減少、30%～45%減少、30%～40%減少、30%～35%減少、35%～99%減少、35%～95%減少、35%～90%減少、35%～85%減少、35%～80%減少、35%～75%減少、35%～70%減少、35%～65%減少、35%～60%減少、35%～55%減少、35%～50%減少、35%～45%減少、35%～40%減少、40%～99%減少、40%～95%減少、40%～90%減少、40%～85%減少、40%～80%減少、40%～75%減少、40%～70%減少、40%～65%減少、40%～60%減少、40%～55%減少、40%～50%減少、40%～45%減少、45%～99%減少、45%～95%減少、45%～90%減少、45%～85%減少、45%～80%減少、45%～75%減少、45%～70%減少、45%～65%減少、45%～60%減少、45%～55%減少、45%～50%減少、50%～99%減少、50%～95%減少、50%～90%減少、50%～85%減少、50%～80%減少、50%～75%減少、50%～70%減少、50%～65%減少、50%～60%減少、50%～55%減少、55%～99%減少、55%～95%減少、55%～90%減少、55%～85%減少、55%～80%減少、55%～75%減少、55%～70%減少、55%～65%減少、55%～60%減少、60%～99%減少、60%～95%減少、60%～90%減少、

10

20

30

40

50

60%～85%減少、60%～80%減少、60%～75%減少、60%～70%減少、
 60%～65%減少、65%～99%減少、65%～95%減少、65%～90%減少、
 65%～85%減少、65%～80%減少、65%～75%減少、65%～70%減少、
 70%～99%減少、70%～95%減少、70%～90%減少、70%～85%減少、
 70%～80%減少、70%～75%減少、75%～99%減少、75%～95%減少、
 75%～90%減少、75%～85%減少、75%～80%減少、80%～99%減少、
 80%～95%減少、80%～90%減少、80%～85%減少、85%～99%減少、
 85%～95%減少、85%～90%減少、90%～99%減少、90%～95%減少、
 又は95%～99%減少)をもたらし得る(例えば、細胞においてNLRP3インフラマ
 ソーム活性及び/若しくは発現の同様のレベルの上昇並びに/又は抗TNF 抵抗性の同
 様のレベルを有するが、異なる治療又はプラセボを投与された対象において合併症を発症
 するリスクと比較して)。

10

【0272】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、潰瘍性大腸
 炎又はクローン病などの炎症性腸疾患を有し、方法は、対象におけるクローン病又は潰瘍
 性大腸炎に関する疾患活動性指標(DAI)における減少(例えば、1%～99%減少、
 又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれか)をもたらし得る(例えば、治
 療前の同じ対象におけるDAIと比較して)。

【0273】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病
 又は潰瘍性大腸炎などの炎症性腸症候群を有し、方法は、対象において便硬度の改善をも
 たらし得る(例えば、治療前の同じ対象における便硬度と比較して)。

20

【0274】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、方法は、対象におけ
 る炎症性疾患又は自己免疫疾患(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野にお
 いて知られる炎症性疾患又は自己免疫疾患のいずれか、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン
 病などの炎症性腸疾患)の症状の重症度、持続期間、又は数の減少(例えば、1%～99
 %減少、又はこの範囲の部分範囲のいずれか)をもたらし得る。対象における潰瘍性大腸
 炎及びクローン病の症状の非限定的な例としては、腹痛、下痢、血便、発熱、意図されな
 い体重減少、疲労、腹部痙攣、及び口内炎が挙げられる。

30

【0275】

これらの方法において使用され得るか又は組み込まれ得る追加の例示的な態様は、本明
 細書に記載される。

【0276】

抗TNF 剤に対する対象の応答性を予測する方法

また、本明細書では、(a)対象が、基準レベル(例えば、本明細書に記載されるか又は
 当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性の例示的な基準レベル
 のいずれか)と比較して、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活
 性及び/又は発現のレベルの上昇(例えば、1%～1000%、又は本明細書に記載され
 るこの範囲の部分範囲のいずれかの増大)を有することを決定すること;並びに(b)工
 程(a)においてNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有す
 ると決定された対象が、抗TNF 剤による治療に対して抵抗性である可能性の増大を有
 することを同定することを含む、抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当
 該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)に対する対象の応答性(例
 えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)を予測する方法が提供される。

40

【0277】

また、本明細書では、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性
 及び/又は発現のレベルの上昇(例えば、1%～1000%、又は本明細書に記載される
 この範囲の部分範囲のいずれかの増大)を有すると決定された対象を、抗TNF 剤によ
 る治療に対して抵抗性である可能性の増大を有すると同定することを含む、抗TNF 剤

50

(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF剤のいずれか)に対する対象の応答性(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)を予測する方法が提供される。

【0278】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-18(プロセシングされたIL-18)の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-1(プロセシングされたIL-1)の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、カスパーゼ-1活性である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、リポカリン-2のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A8のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A9のレベルである。

10

【0279】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象がNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有することを決定することは、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスパーゼ-1タンパク質、及びカスパーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上(例えば、1、2、3、又は4つ)のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象がNLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定することは、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上(例えば、1、2、3、又は4つ)のレベルを検出することを含む。

20

【0280】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質(例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質)、カルプロテクチン(S100A8)タンパク質、IL-8タンパク質(例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質)、ロイコトリエンB4タンパク質、及びミエロペルオキシダーゼタンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミンmRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン(S100A8)mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼmRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定すること。

30

【0281】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定された対象は、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスパーゼ-1タンパク質、及びカスパーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有すると決定された対象は、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると決定されたことがある。

40

【0282】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に1回の用量の抗TNFアンタゴニストを投与されたことがない。

【0283】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、抗TNF剤による治療に対して抵抗性である可能性の増大を有すると同定された対象に、(i)治療有

50

効量の抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載される例示的な抗TNF 剤のいずれか）及び（i i）治療有効量のNLRP3アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか）を含む治療を投与することを含み得る。

【0284】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、対象の臨床記録（例えば、コンピューター可読媒体）において抗TNF 剤による治療に対して抵抗性である可能性の増大を有するという対象の同定を記録することを含み得る。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、対象がNLRP3アンタゴニストを投与されるべき（例えば、単独又は抗TNF 剤と組み合わせて）、抗TNF 剤による治療に対して抵抗性である可能性の増大を有すると同定された対象のために臨床記録において記録することを含み得る。これらの方法において使用されるか又は組み込まれる追加の例示的な態様は、本明細書に記載される。

10

【0285】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、阻害性核酸（例えば、短い干渉RNA、アンチセンス核酸、又はリボザイム）である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、式I～Xのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、表1～18のいずれか1つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

20

【0286】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、式I～Xのうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶であり、抗TNF 剤と組み合わせて；好ましくは、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、それを必要とする対象に投与される。

【0287】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、対象の臨床記録（例えば、コンピューター可読媒体）において選択された治療を記録することを含み得る。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、1回以上の用量（例えば、少なくとも2回、少なくとも4回、少なくとも6回、少なくとも8回、少なくとも10回の用量）の選択された治療を同定された対象に投与することを含み得る。

30

【0288】

これらの方法において使用されるか又は組み込まれる追加の例示的な態様は、本明細書に記載される。

【0289】

治療のために対象を選択する方法

また、本明細書では、（a）抗TNF 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤に対する例示的な抵抗性のいずれか）を有する対象を同定すること；及び（b）治療有効量のNLRP3アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を同定された対象のために選択することを含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）のために治療を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、工程（b）はさらに、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇も有すると対象を同定することを含み得る。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の抗TNF 剤（例

40

50

えば、以前に投与された抗TNF 剤)を含む。

【0290】

また、本明細書では、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を含む治療を、抗TNF 剤に対する抵抗性(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗TNF 剤に対する例示的な抵抗性のいずれか)を有すると同定された対象のために選択することを含む、必要とする対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)のために治療を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、同定された対象はまた、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇を有する。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、NLRP3アンタゴニストに加えて治療有効量の抗TNF 剤(例えば、以前に投与された抗TNF 剤)を含み得る。

10

【0291】

本明細書では、(a)基準レベル(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか)と比較して、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇(例えば、1%~1000%、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大)を有する対象を同定すること;並びに(b)(i)治療有効量のNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)を含む治療を同定された対象のために選択することを含む、必要とする対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)のために治療を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗TNF 剤を投与されていない。

20

【0292】

また、本明細書では、(i)治療有効量のNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)を含む治療を、基準レベル(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか)と比較して、対象から得られる細胞においてNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇(例えば、1%~1000%、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大)を有すると同定された対象のために選択することを含む、必要とする対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)のために治療を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗TNF 剤を投与されていない。

30

40

【0293】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-18(プロセシングされたIL-18)の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-1(プロセシングされたIL-1)の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、カスパーゼ-1活性である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、リボカリン-2のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A8のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形

50

態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A9のレベルである。

【0294】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質）、カルプロテクチン（S100A8）タンパク質、IL-8タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質）、ロイコトリエンB4タンパク質、及びミエロペルオキシダーゼタンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミンmRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン（S100A8）mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼmRNAのうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定すること。

10

【0295】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカパーゼ-1タンパク質、及びカパーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象をNLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞も有すると同定することは、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカパーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

20

【0296】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、選択された治療は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF剤を含み、NLRP3アンタゴニスト及び抗TNF剤は、実質的に同時に対象に投与され得る（例えば、異なる剤形又は単一の剤形に合わせて製剤化される）。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、選択された治療は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF剤を含み、対象は、NLRP3アンタゴニストを最初に投与され、続いて抗TNF剤を投与され得る。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、選択された治療は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF剤を含み、対象は、抗TNF剤を最初に投与され、続いてNLRP3アンタゴニストを投与され得る。

30

【0297】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、式I~Xのうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶であり、抗TNF剤と組み合わせて；好ましくは、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、それを必要とする対象に投与される。

40

【0298】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性又は自己免疫障害（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な炎症性又は自己免疫障害のいずれか）を有すると診断されたことがあるか又は同定されたことがある。例えば、本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、潰瘍性大腸炎、又は炎症性腸疾患を有すると診断され得るか又は同定され得る。

【0299】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF剤は、抗体若しくは抗原結合抗体断片（例えば、アダリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、CDP571、又はセルトリズマブペゴル）、又は可

50

溶性 T N F 受容体である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 T N F 剤は、T N F 受容体のシグナル伝達の構成要素の下流の小分子阻害剤である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 T N F 剤は、阻害性核酸である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 T N F 剤は、融合タンパク質である。

【0300】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 アンタゴニストは、阻害性核酸（例えば、短い干渉 R N A、アンチセンス核酸、又はリボザイム）である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 アンタゴニストは、本明細書に記載される式 I ~ X I I のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 アンタゴニストは、表 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

10

【0301】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、対象の臨床記録（例えば、コンピューター可読媒体）において選択された治療を記録することを含み得る。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態はさらに、1 回以上の用量（例えば、少なくとも 2 回、少なくとも 4 回、少なくとも 6 回、少なくとも 8 回、少なくとも 1 0 回の用量）の選択された治療を同定された対象に投与することを含み得る。

20

【0302】

また、本明細書では、(a) 抗 T N F 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗 T N F 剤に対する例示的な抵抗性のいずれか）を有する対象を同定すること；及び (b) 治療有効量の N L R P 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な N L R P 3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶による治療のために同定された対象を選択することを含む、治療のために対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、工程 (b) はさらに、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞における N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇も有すると対象を同定することを含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、N L R P 3 アンタゴニストに加えて治療有効量の抗 T N F 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗 T N F 剤のいずれか）を含み得る。

30

【0303】

また、本明細書では、抗 T N F 剤に対する抵抗性（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる抗 T N F 剤に対する例示的な抵抗性のいずれか）を有すると同定された対象を、治療有効レベルの N L R P 3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な N L R P 3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶による治療のために選択することを含む、治療のために対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、同定された対象はまた、基準レベルと比較して、対象から得られる細胞における N L R P 3 インフラマソーム活性及び / 又は発現のレベルの上昇を有する。これらの方法のいくつかの実施形態では、治療はさらに、N L R P 3 アンタゴニストに加えて治療有効量の抗 T N F 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗 T N F 剤のいずれか）を含む。

40

【0304】

また、本明細書では、(a) 基準レベル（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる N L R P 3 インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれ

50

か)と比較して、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇(例えば、1%~1000%、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大)を有する対象を同定すること;並びに(b)(i)治療有効量のNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF剤のいずれか)による治療のために同定された対象を選択することを含む、治療のために対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗TNF剤を投与されていない。

10

【0305】

また、本明細書では、基準レベル(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3インフラマソーム活性の例示的な基準レベルのいずれか)と比較して、対象から得られる細胞におけるNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルの上昇(例えば、1%~1000%、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれかの増大)を有すると同定された対象を、(i)治療有効レベルのNLRP3アンタゴニスト(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニストのいずれか)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶、及び(ii)治療有効量の抗TNF剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF剤のいずれか)による治療のために選択することを含む、治療のために対象(例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか)を選択する方法が提供される。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、以前に抗TNF剤を投与されていない。

20

【0306】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-18(プロセシングされたIL-18)の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-1(プロセシングされたIL-1)の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、カスパーゼ-1活性である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、リポカリン-2のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A8のレベルである。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、S100A9のレベルである。

30

【0307】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスパーゼ-1タンパク質、及びカスパーゼ-1タンパク質のうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象をNLRP3インフラマソーム発現のレベルの上昇を有する細胞を有すると同定することは、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することを含む。

40

【0308】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定することは、CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質(例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質)、カルプロテクチン(S100A8)タンパク質、IL-8タンパク質(例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質)、ロイコトリエンB4タンパク質、及びミエロペルオキシダーゼタンパク質のうちの1つ以上

50

のレベルを検出することを含む。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミン mRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン(S100A8) mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼ mRNA のうちの1つ以上のレベルの上昇を有する細胞を有すると対象を同定すること。

【0309】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、(i) 治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び(ii) 治療有効量の抗TNF 剤を含む治療のために選択され、NLRP3アンタゴニスト及び抗TNF 剤は、実質的に同時に投与され得る(例えば、異なる剤形又は単一の剤形に合わせて製剤化される)。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF 剤を含む治療のために選択され、対象は、NLRP3アンタゴニストを最初に投与され、続いて抗TNF 剤を投与され得る。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のNLRP3アンタゴニスト及び治療有効量の抗TNF 剤を含む治療のために選択され、対象は、抗TNF 剤を最初に投与され、続いてNLRP3アンタゴニストを投与され得る。

10

【0310】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性又は自己免疫障害(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な炎症性又は自己免疫障害のいずれか)を有すると診断されたことがあるか又は同定されたことがある。例えば、本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、潰瘍性大腸炎、又は炎症性腸疾患を有すると診断され得るか又は同定され得る。

20

【0311】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、抗体若しくは抗原結合抗体断片(例えば、アダリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、CDP571、又はセルトリズマブペゴル)、又は可溶性TNF 受容体である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、TNF 受容体のシグナル伝達の構成要素の下流の小分子阻害剤である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、阻害性核酸である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、融合タンパク質である。

30

【0312】

これらの方法において使用されるか又は組み込まれる追加の例示的な態様は、本明細書に記載される。

【0313】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、阻害性核酸(例えば、短い干渉RNA、アンチセンス核酸、又はリボザイム)である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、式I~Xのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、表1~18のいずれか1つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

40

【0314】

これらの方法において使用されるか又は組み込まれる追加の例示的な態様は、本明細書に記載される。

【0315】

抗TNF 剤に対する抵抗性を発症するリスクを低減する方法

本明細書では、必要とする対象に治療有効量の抗TNF 剤(例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか)及び治療

50

有効量の NLRP3 アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な NLRP3 アンタゴニストのいずれか）又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶を投与することを含む、必要とする対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）における抗 TNF 剤に対する抵抗性を発症するリスクを低減する（例えば、1%～99%減少、又は本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のいずれか）方法が提供される。

【0316】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤及び NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶は、実質的に同時に投与される。これらの方法のいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤及び NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶は、単一の剤形に製剤化される。

10

【0317】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶は、抗 TNF 剤の投与の前に対象に投与される。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、NLRP3 アンタゴニスト又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶の投与の前に対象に投与される。

【0318】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性又は自己免疫障害（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な炎症性又は自己免疫障害のいずれか）を有すると診断されたことがあるか又は同定されたことがある。例えば、本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、潰瘍性大腸炎、又は炎症性腸疾患を有すると診断され得るか又は同定され得る。

20

【0319】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、抗体若しくは抗原結合抗体断片（例えば、アダリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、CDP571、又はセルトリズマブペゴル）、又は可溶性 TNF 受容体である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、TNF 受容体のシグナル伝達の構成要素の下流の小分子阻害剤である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、阻害性核酸である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、抗 TNF 剤は、融合タンパク質である。

30

【0320】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、阻害性核酸（例えば、短い干渉 RNA、アンチセンス核酸、又はリボザイム）である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、本明細書に記載される式 I～XII のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、表 1～18 のいずれか 1 つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶である。

40

【0321】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、式 I～X のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは共結晶であり、抗 TNF 剤と組み合わせて；好ましくは、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、それを必要とする対象に投与される。

50

【0322】

これらの方法において使用されるか又は組み込まれる追加の例示的な態様は、本明細書に記載される。

【0323】

NLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルを検出する方法

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-18（プロセシングされたIL-18）の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-1（プロセシングされたIL-1）の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、哺乳動物細胞（例えば、対象から得られる哺乳動物細胞）におけるカスパーゼ-1活性である。IL-18（プロセシングされたIL-18）及びIL-1（プロセシングされたIL-1）の分泌を検出するために使用され得る方法の非限定的な例としては、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）、サンドイッチELISA、免疫沈降、及び免疫蛍光アッセイが挙げられる。カスパーゼ-1活性を決定するための市販されているアッセイの非限定的な例としては、カスパーゼ1アッセイキット（Fluormetric）（ab39412）（Abcam）、FAM-FLICA（登録商標）カスパーゼ-1アッセイキット（Immunochemistry）、カスパーゼ-1比色定量アッセイキット（K111）（Biovision, Inc.）、及びカスパーゼ-1 / ICE比色定量アッセイキット（R&D Systems）が挙げられる。

10

20

【0324】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、哺乳動物細胞（例えば、対象から得られる哺乳動物細胞）におけるNLRP3インフラマソームの上流活性化因子の発現のレベル（例えば、リボカリン-2タンパク質、リボカリン-2 mRNA、S100A8タンパク質、S100A8 mRNA、S100A9タンパク質、又はS100A9）の1つ以上（例えば、2、3、4、5、又は6つ）のレベル）であり得る。NLRP3活性を決定するために使用され得る非限定的なアッセイとしては、サザンブロット分析、Northernbロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）に基づく方法、例えば、次世代シーケンシング、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、TaqMan（商標）、マイクロアレイ分析、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）、サンドイッチELISA、免疫沈降、免疫蛍光アッセイ、及びフローサイトメトリーが挙げられる。

30

【0325】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム発現は、哺乳動物細胞（例えば、対象から得られる哺乳動物細胞）においてNLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスパーゼ-1タンパク質、カスパーゼ-1タンパク質、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ-1 mRNAのうちの1つ以上（例えば、2、3、4、5、6、又は7つ）のレベルを検出することによって決定され得る。NLRP3タンパク質、ASCタンパク質、プロカスパーゼ-1タンパク質、及びカスパーゼ-1タンパク質のレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）、サンドイッチELISA、免疫沈降、免疫蛍光アッセイ、及びフローサイトメトリーが挙げられる。NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ-1 mRNAのレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、サザンブロット分析、Northernbロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）に基づく方法、例えば、次世代シーケンシング、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、TaqMan（商標）、及びマイクロアレイ分析が挙げられる。

40

【0326】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラ

50

マソーム発現は、CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質）、カルプロテクチン（S100A8）タンパク質、IL-8タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質）、ロイコトリエンB4タンパク質、ミエロペルオキシダーゼタンパク質、CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミンmRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン（S100A8）mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼmRNAのうちの1つ以上のレベルを検出することによって決定され得る。CRPタンパク質、SAAタンパク質、HPタンパク質、セルロプラスミンタンパク質、IL-6タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-6タンパク質）、カルプロテクチン（S100A8）タンパク質、IL-8タンパク質（例えば、成熟又はプロIL-8タンパク質）、ロイコトリエンB4タンパク質、ミエロペルオキシダーゼタンパク質のレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）、サンドイッチELISA、免疫沈降、免疫蛍光アッセイ、及びフローサイトメトリーが挙げられる。CRP mRNA、SAA mRNA、HP mRNA、セルロプラスミンmRNA、プロIL-6 mRNA、カルプロテクチン（S100A8）mRNA、プロIL-8 mRNA、ロイコトリエンB4 mRNA、及びミエロペルオキシダーゼmRNAのレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、サザンブロット分析、Northernブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）に基づく方法、例えば、次世代シーケンシング、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、TaqMan（商標）、及びマイクロアレイ分析が挙げられる。

【0327】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、タンパク質又はmRNAのレベルは、血液、血清、エキソソーム、血漿、組織、尿、糞便、痰、及び脳脊髄液を含む生体試料において検出され得る。

【0328】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、少なくとも1つ（例えば、2、3、4、5、6、7又は8つ）のNLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルは、例えば、任意の組合せにおいて決定され得る。

【0329】

一態様では、細胞は、NLRP3活性における変異と関連する炎症性疾患又は徴候の存在に関してスクリーニングされた対象から単離される細胞であり得る。

【0330】

抗TNF 剤の抵抗性を決定する方法

抗TNF 剤に対する抵抗性（例えば、一次抵抗性）は、対象における抗TNF 剤による治療に対する感受性のレベルの低減又は減少である（例えば、同様の対象と比較して又は比較的早い時点での抗TNF 剤に対する感受性のレベルと比較して）。例えば、対象における抗TNF 剤に対する抵抗性は、例えば、対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）において同じ治療効果を達成するために経時的な抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか）の投与量の増加の必要を観察すること、対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）において同じ治療効果を達成するために経時的な抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか）の投与の回数の増加及び/若しくは投与頻度の増加の必要を観察すること、対象（例えば、本明細書に記載される例示的な対象のいずれか）において経時的な抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか）の同じ投与量による治療に対して観察される治療応答の減少、又は抗TNF 剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的な抗TNF 剤のいずれか）が投与された対象（例えば、本明細書に記載

される例示的な対象のいずれか)において観察される疾患の進行又は疾患再発(例えば、本明細書に記載される炎症性疾患又は自己免疫疾患のいずれか)によって、医師又は訓練された医療従事者によって観察され得る。抗TNF 剤に対する抵抗性のさらなる測定基準及び評価は、当該技術分野において知られる。

【0331】

抗TNF 剤

用語「抗TNF 剤」は、TNF 活性及び/又は発現を直接的又は間接的に遮断する、下方制御する、弱める、阻害する、弱める、又は減少させる薬剤を指す。いくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、抗体若しくはその抗原結合断片、融合タンパク質、可溶性TNF 受容体(可溶性腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1A(TNFR1)若しくは可溶性腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー1B(TNFR2))、阻害性核酸又は小分子TNF アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、阻害性核酸は、リボザイム、小ヘアピンRNA、低分子干渉RNA、アンチセンス核酸又はアプタマーである。

【0332】

TNF 活性及び/又は発現を直接的に遮断し、下方制御し、弱め、阻害し、又は減少させる例示的な抗TNF 剤は、例えば、細胞(例えば、対象、哺乳動物細胞から得られる細胞)におけるTNF 若しくはTNF 受容体(TNFR1若しくはTNFR2)の発現レベルを阻害若しくは減少させる、又はTNF のその受容体(TNFR1及び/若しくはTNFR2)への結合を阻害若しくは減少させることができる。TNF 活性及び/又は発現を直接的に遮断し、下方制御し、弱め、阻害し、又は減少させる抗TNF 剤の非限定的な例としては、抗体又はその断片、融合タンパク質、可溶性TNF 受容体(例えば、可溶性TNFR1又は可溶性TNFR2)、阻害性核酸(例えば、本明細書に記載の阻害性核酸の例のいずれか)及び小分子TNF アンタゴニストが挙げられる。

【0333】

TNF 活性及び/又は発現を間接的に遮断し、下方制御し、弱め、阻害し、又は減少させる例示的な抗TNF 剤は、例えば、哺乳動物細胞におけるTNF 受容体(例えば、TNFR1又はTNFR2)の下流シグナル伝達のレベルを阻害又は減少させる(例えば、細胞における、以下のシグナル伝達タンパク質の1つ以上のレベル及び/若しくは活性を減少させる:AP-1、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ5(ASK1)、核因子カッパB阻害剤(IKK)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ8(JNK)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、核因子カッパB(NF-B)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ14(NIK)、受容体相互作用セリン/トレオニンキナーゼ1(RIP)、TNFRSF1A関連デスドメイン(TRADD)及びTNF受容体関連因子2(TRAF2)の細胞における阻害剤)、且つ/又は哺乳動物細胞におけるTNF 誘導遺伝子の発現レベルを減少させる(例えば、活性化転写因子2(ATF2)、c-Jun及びNF-Bの群から選択される1つ以上の転写因子などによって調節される遺伝子の転写を減少させる)ことができる。TNF 受容体の下流シグナル伝達の説明は、Wajant et al., Cell Death Differentiation 10:45-65, 2003(参照により本明細書に組み込まれる)で提供される。例えば、このような間接的な抗TNF 剤は、TNF 誘導遺伝子(例えば、当該技術分野で知られている任意のTNF 誘導遺伝子)の下流のシグナル伝達成分、TNF 受容体の下流のシグナル伝達成分(例えば、本明細書に記載の又は当該技術分野で知られているTNF 受容体の下流のシグナル伝達成分の任意の1つ以上)又はNF-B、c-Jun及びATF2の群から選択される転写因子を標的とする(発現を減少させる)阻害性核酸であり得る。

【0334】

他の例では、このような間接的な抗TNF 剤は、TNF 誘導遺伝子によってコードされるタンパク質(例えば、当該技術分野で知られているTNF 誘導遺伝子によってコ

10

20

30

40

50

ードされる任意のタンパク質)の小分子阻害剤、TNF 受容体の下流のシグナル伝達成分の小分子阻害剤(例えば、本明細書に記載の又は当該技術分野で知られているTNF 受容体の下流のシグナル伝達成分の任意のもの)の小分子阻害剤、及びATF2、c-Jun、及びNF- κ Bの群から選択される転写因子の小分子阻害剤であり得る。

【0335】

他の実施形態では、抗TNF 剤は、TNF mRNA転写、TNF mRNA安定化及びTNF mRNA翻訳をもたらすシグナル伝達経路に關与する細胞(例えば、対象、哺乳動物細胞から得られる細胞)における1つ以上の成分(例えば、CD14、c-Jun、ERK1/2、IKK、I κ B、インターロイキン1受容体関連キナーゼ1(IRAK)、JNK、リボ多糖結合タンパク質(LBP)、MEK1/2、MEK3/6、MEK4/7、MK2、MyD88、NF- κ B、NIK、PKR、p38、AKTセリン/トレオニンキナーゼ1(rac)、rafキナーゼ(raf)、ras、TRAF6、TTPの群から選択される1つ以上の成分)を間接的に遮断し、下方制御し、弱め、又は減少させることができる。例えば、このような間接的な抗TNF 剤は、TNF mRNA転写、TNF mRNA安定化及びTNF mRNA翻訳をもたらすシグナル伝達経路に關与する哺乳動物細胞中の成分(例えば、CD14、c-Jun、ERK1/2、IKK、I κ B、IRAK、JNK、LBP、MEK1/2、MEK3/6、MEK4/7、MK2、MyD88、NF- κ B、NIK、IRAK、リボ多糖結合タンパク質(LBP)、PKR、p38、rac、raf、ras、TRAF6、TTPの群から選択される成分)を標的とする(発現を減少させる)阻害性核酸であり得る。他の例では、間接的抗TNF 剤は、TNF mRNA転写、TNF mRNA安定化及びTNF mRNA翻訳をもたらすシグナル伝達経路に關与する哺乳動物細胞中の成分(例えば、CD14、c-Jun、ERK1/2、IKK、I κ B、IRAK、JNK、リボ多糖結合タンパク質(LBP)、MEK1/2、MEK3/6、MEK4/7、MK2、MyD88、NF- κ B、NIK、IRAK、リボ多糖結合タンパク質(LBP)、PKR、p38、rac、raf、ras、TRAF6、TTPの群から選択される成分)をもたらすシグナル伝達経路に關与する哺乳動物細胞中の成分の小分子阻害剤である。

【0336】

抗体

いくつかの実施形態では、抗TNF 剤は抗体又はその抗原結合断片(例えば、Fab又はscFv)である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体又は抗体の抗原結合断片は、TNF に特異的に結合し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体又は抗原結合断片は、TNF、TNFR1又はTNFR2のいずれか1つに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体又は抗体の抗原結合断片がTNF 受容体(TNFR1又はTNFR2)に特異的に結合することができる。

【0337】

いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト化抗体、キメラ抗体、多価抗体又はその断片であり得る。いくつかの実施形態では、抗体は、scFv-Fc、VHHドメイン、VNARドメイン、(scFv)₂、ミニボディ又はBiTEであり得る。

【0338】

いくつかの実施形態では、抗体は、クロスマブ、ダイアボディ、scダイアボディ、scダイアボディ-CH3、ダイアボディ-CH3、DumaAb、DT-IgG、ダイアボディ-Fc、scダイアボディ-HAS、電荷対抗体、Fabアーム交換抗体、SEEDbody、Triomab、LUZ-Y、Fcab、k α -ボディ、直交Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)-IgG、IgG(L,H)-Fc、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIHIgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、ナノボディ、ナノボディ-HSA、DVD-Ig、二重親和性再標的化抗体(DART)、triomab、共通LCを有するkihIgG、オルト-FabIgG、2

- イン - 1 - I g G、I g G - S c F v、s c F v 2 - F c、ビ - ナノボディ、タンデム抗体、D A R T - F c、s c F v - H A S - s c F v、D A F (ツー・イン・ワン又はフォー・イン・ワン)、D N L - F a b 3、ノブ・イン・ホール共通 L C、ノブ・イン・ホールアセンブリ、T a n d A b、トリプルボディ、ミニ抗体、T r i B i ミニ抗体、s c F v - C H 3 K I H、F a b - s c F v、s c F v - C H - C L - s c F v、F (a b ') 2 - s c F v 2、s c F v - K I H、F a b - s c F v - F c、4 価 H C A b、s c ダイアボディ - F c、タンデム s c F v - F c、細胞内抗体、ドック - アンド - ロック二重特異性抗体、I m m T A C、H S A ボディ、タンデム s c F v、I g G - I g G、C o v - X - ボディ及び s c F v 1 - P E G - s c F v 2 であり得る。

【0339】

抗体の抗原結合断片の非限定的な例としては、F v 断片、F a b 断片、F (a b ') 2 断片及び F a b ' 断片が挙げられる。抗体の抗原結合断片のさらなる例としては、I g A の抗原結合断片の抗原結合断片 (例えば、I g A 1 若しくは I g A 2 の抗原結合断片) (例えば、ヒト若しくはヒト化 I g A、例えば、ヒト若しくはヒト化 I g A 1 若しくは I g A 2 の抗原結合断片)、I g D の抗原結合断片 (例えば、ヒト若しくはヒト化 I g D の抗原結合断片)、I g E の抗原結合断片 (例えば、ヒト若しくはヒト化 I g E の抗原結合断片)、I g G (例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3 若しくは I g G 4 の抗原結合断片) (例えば、ヒト若しくはヒト化 I g G、例えばヒト若しくはヒト化 I g G 1、I g G 2、I g G 3 若しくは I g G 4 の抗原結合断片) 又は I g M の抗原結合断片 (例えば、ヒト若しくはヒト化 I g M の抗原結合断片) である。

【0340】

T N F に特異的に結合する抗体である抗 T N F 剤の非限定的な例は、B e n - H o r i n e t a l . , A u t o i m m u n i t y R e v . 1 3 (1) : 2 4 - 3 0 , 2 0 1 4、B o n g a r t z e t a l . , J A M A 2 9 5 (1 9) : 2 2 7 5 - 2 2 8 5 , 2 0 0 6、B u t l e r e t a l . , E u r . C y t o k i n e N e t w o r k 6 (4) : 2 2 5 - 2 3 0 , 1 9 9 4 ; C o h e n e t a l . , C a n a d i a n J . G a s t r o e n t e r o l . H e p a t o l . 1 5 (6) : 3 7 6 - 3 8 4 , 2 0 0 1 ; E l l i o t t e t a l . , L a n c e t 1 9 9 4 ; 3 4 4 : 1 1 2 5 - 1 1 2 7 , 1 9 9 4 ; F e l d m a n n e t a l . , A n n . R e v . I m m u n o l . 1 9 (1) : 1 6 3 - 1 9 6 , 2 0 0 1、R a n k i n e t a l . , B r . J . R h e u m a t o l . 2 : 3 3 4 - 3 4 2 , 1 9 9 5、K n i g h t e t a l . , M o l e c u l a r I m m u n o l . 3 0 (1 6) : 1 4 4 3 - 1 4 5 3 , 1 9 9 3、L o r e n z e t a l . , J . I m m u n o l . 1 5 6 (4) : 1 6 4 6 - 1 6 5 3 , 1 9 9 6、H i n s h a w e t a l . , C i r c u l a t o r y S h o c k 3 0 (3) : 2 7 9 - 2 9 2 , 1 9 9 0、O r d a s e t a l . , C l i n . P h a r m a c o l . T h e r a p e u t i c s 9 1 (4) : 6 3 5 - 6 4 6 , 2 0 1 2、F e l d m a n , N a t u r e R e v i e w s I m m u n o l . 2 (5) : 3 6 4 - 3 7 1 , 2 0 0 2、T a y l o r e t a l . , N a t u r e R e v i e w s R h e u m a t o l . 5 (1 0) : 5 7 8 - 5 8 2 , 2 0 0 9、G a r c e s e t a l . , A n n a l s R h e u m a t i c D i s . 7 2 (1 2) : 1 9 4 7 - 1 9 5 5 , 2 0 1 3、P a l l a d i n o e t a l . , N a t u r e R e v . D r u g D i s c o v e r y 2 (9) : 7 3 6 - 7 4 6 , 2 0 0 3、S a n d b o r n e t a l . , I n f l a m m a t o r y B o w e l D i s e a s e s 5 (2) : 1 1 9 - 1 3 3 , 1 9 9 9、A t z e n i e t a l . , A u t o i m m u n i t y R e v i e w s 1 2 (7) : 7 0 3 - 7 0 8 , 2 0 1 3、M a i n i e t a l . , I m m u n o l . R e v . 1 4 4 (1) : 1 9 5 - 2 2 3 , 1 9 9 5、W a n n e r e t a l . , S h o c k 1 1 (6) : 3 9 1 - 3 9 5 , 1 9 9 9 並びに米国特許第 6 , 0 9 0 , 3 8 2 号明細書、同第 6 , 2 5 8 , 5 6 2 号明細書及び同第 6 , 5 0 9 , 0 1 5 号明細書) に記載されている。

【0341】

20

【 0 3 4 3 】

30

50

$0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ 、約
 $0.5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 若しくは約 $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ (両端を含む)；約 $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ ~
 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、
 約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、
 約 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ 若しくは約 $0.5 \times 10^{-9} \text{ M}$ (両端を含む)；約 $0.5 \times 10^{-9} \text{ M}$
 ~ 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$
 、約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-8} \text{ M}$
 若しくは約 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ (両端を含む)；約 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ ~ 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 0
 $.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 0
 $.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 若しくは約 $0.5 \times 10^{-8} \text{ M}$ (両端を含む)；約
 $0.5 \times 10^{-8} \text{ M}$ ~ 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約
 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 若しくは約 1×10^{-8}
 M (両端を含む)；約 $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ ~ 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 1
 $\times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 若しくは約 $0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$
 (両端を含む)；約 $0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ~ 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約
 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 若しくは約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ (両端を含む)；約 1
 $\times 10^{-7} \text{ M}$ ~ 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ 若しくは約
 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ (両端を含む)；約 $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ~ 約 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、約 0
 $.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 若しくは約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ (両端を含む)；約 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ ~ 約 1×1
 0^{-5} M 若しくは約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ (両端を含む)；又は約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ~ 約
 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ (両端を含む)の解離定数 (K_D) を有する。

【0345】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体又は抗原結合断片のいずれかは、例え
 ば、表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いたリン酸緩衝生理食塩水における測定で、約 1
 $\times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 、約 1×10^{-4}
 s^{-1} 、約 $0.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 、約 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 0.5×10^{-5}
 s^{-1} (両端を含む)；約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times$
 10^{-3} s^{-1} 、約 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 1×10
 -5 s^{-1} (両端を含む)；約 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times$
 10^{-3} s^{-1} 、約 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 $0.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む
)；約 $0.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 若し
 くは約 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む)；約 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-$
 1 若しくは約 $0.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む)；又は約 $0.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ~
 約 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む)の K_{off} を有する。

【0346】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体又は抗原結合断片のいずれかは、例え
 ば、表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いたリン酸緩衝生理食塩水における測定で、約 1
 $\times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約
 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、
 約 $0.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 $0.5 \times 10^3 \text{ M}$
 -1 s^{-1} (両端を含む)；約 $0.5 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
 、約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$
 s^{-1} 、約 $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 1×10
 $^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む)；約 $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
 、約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$
 s^{-1} 、約 $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 $0.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む
)；約 $0.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-}$
 1 s^{-1} 、約 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 1×1
 $0^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む)；約 $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ~ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-}$
 1 、約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 0.5×10

$5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む) ; 約 $0.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \sim$ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む) ; 約 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \sim$ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 若しくは約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む) ; 又は約 $0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \sim$ 約 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (両端を含む)、の K_{on} を有する。

【0347】

融合タンパク質

いくつかの実施形態では、抗TNF 剤は融合タンパク質 (例えば、パートナーペプチド (例えば、免疫グロブリン (例えば、ヒトIgG) のFc領域) に融合したTNFRの細胞外ドメイン) である (例えば、Deeg et al., Leukemia 16 (2) : 162, 2002、Peppel et al., J. Exp. Med. 174 (6) : 1483 - 1489, 1991を参照) 又はTNF に特異的に結合する可溶性TNFR (例えば、TNFR1若しくはTNFR2) である。いくつかの実施形態では、抗TNF 剤は、可溶性TNF 受容体を含むか、又は可溶性TNF 受容体である (例えば、Bjornberg et al., Lymphokine Cytokine Res. 13 (3) : 203 - 211, 1994、Kozak et al., Am. J. Physiol. Reg. Integrative Comparative Physiol. 269 (1) : R23 - R29, 1995、Tsao et al., Eur Respir J. 14 (3) : 490 - 495, 1999、Watt et al., J Leukoc Biol. 66 (6) : 1005 - 1013, 1999、Mohler et al., J. Immunol. 151 (3) : 1548 - 1561, 1993、Nophar et al., EMBO J. 9 (10) : 3269, 1990、Piguet et al., Eur. Respiratory J. 7 (3) : 515 - 518, 1994及びGray et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87 (19) : 7380 - 7384, 1990)。いくつかの実施形態では、抗TNF 剤はエタネルセプト (Enbrel (商標)) を含むか、又はエタネルセプト (Enbrel (商標)) である (例えば、国際公開第91/03553号パンフレット及び国際公開第09/406, 476号パンフレット (参照により本明細書に組み込まれる) を参照)。いくつかの実施形態では、抗TNF 剤阻害剤はr-TBP-Iを含むか、又はr-TBP-Iである (例えば、Gradstein et al., J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 26 (2) : 111 - 117, 2001)。

【0348】

阻害性核酸

哺乳動物細胞におけるAP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF- B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTP mRNAの発現を減少させることができる阻害性核酸としては、アンチセンス核酸分子、すなわち、そのヌクレオチド配列がAP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF- B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTP mRNAの全て又は一部に相補的な (例えば、配列番号36~72のいずれか1つの全て又は一部に相補的な) 核酸分子が挙げられる。

【0349】

配列番号36~72の配列によって特徴付けられる配列は、下に列挙され、別個の機械で読み取り可能なファイルにおいて提出されている。

ヒトTNF CDS (配列番号36)、ヒトTNFR1 CDS (配列番号37)、ヒ

トTNFR2 CDS (配列番号38)、ヒトTRADD CDS (配列番号39)、ヒトTRAF2 CDS (配列番号40)、ヒトAP-1 CDS (配列番号41)、ヒトASK1 CDS (配列番号42)、ヒトCD14 CDS (配列番号43)、ヒトERK1 CDS (配列番号44)、ヒトERK2 CDS (配列番号45)、ヒトIKK CDS (配列番号46)、ヒトI B CDS (配列番号47)、ヒトIRAK CDS (配列番号48)、ヒトJNK CDS (配列番号49)、ヒトLBP CDS (配列番号50)、ヒトMEK1 CDS (配列番号51)、ヒトMEK2 CDS (配列番号52)、ヒトMEK3 CDS (配列番号53)、ヒトMEK6 CDS (配列番号54)、ヒトMEKK1 CDS (配列番号55)、ヒトMEKK3 CDS (配列番号56)、ヒトMEKK4 CDS (配列番号57)、ヒトMEKK6 CDS (配列番号58)、ヒトMEKK7 CDS (配列番号59)、ヒトMK2 CDS (配列番号60)、ヒトMyD88 CDS (配列番号61)、ヒトNF-B CDS (配列番号62)、ヒトNIK CDS (配列番号63)、ヒトp38 CDS (配列番号64)、ヒトPKR CDS (配列番号65)、ヒトRac CDS (配列番号66)、ヒトRaf CDS (配列番号67)、ヒトK-Ras CDS (配列番号68)、ヒトN-Ras CDS (配列番号69)、ヒトRIP CDS (配列番号70)、ヒトTRAF6 CDS (配列番号71)、及びヒトTTP CDS (配列番号72)。アンチセンス核酸分子は、AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTPMEKK1タンパク質をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の非コード領域の全て又は一部に相補的であり得る。非コード領域(5'及び3'非翻訳領域)は遺伝子のコード領域に隣接する5'及び3'配列であり、アミノ酸に翻訳されない。

10

20

30

40

50

【0350】

当業者であれば、本明細書に開示する配列に基づき、本明細書に記載のAP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTPタンパク質をコードする核酸を標的とする多くの適切なアンチセンス核酸のいずれかを容易に選択し、合成することができる。AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTPMEKK1タンパク質をコードする核酸を標的とするアンチセンス核酸は、Integrated DNA Technologies ウェブサイトで入手可能なソフトウェアを使用して設計することができる。

【0351】

アンチセンス核酸は、例えば、約5、10、15、18、20、22、24、25、26、28、30、32、35、36、38、40、42、44、45、46、48又は50ヌクレオチド長以上であり得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、当該技術分野で知られている手順を使用して、酵素ライゲーション反応及び化学合成により構築することができる。例えば、アンチセンス核酸は、アンチセンス核酸とセンス核酸との間に形成される二重鎖の物理的安定性を増加させるように設計された種々の修飾ヌクレオチド又は天然に存在するヌクレオチド(例えば、ホスホロチオエート誘導体及びアクリジン置換ヌクレオチド)を使用して、又は分子の生物学的安定性を増加させるように設計された種々の修飾ヌクレオチド又は天然に存在するヌクレオチドを使用して、化学的に合成することができる。

【0352】

アンチセンス核酸を生成するために使用できる修飾ヌクレオチドの例としては、1 - メチルグアニン、1 - メチルイノシン、2 , 2 - ジメチルグアニン、2 - メチルアデニン、2 - メチルグアニン、3 - メチルシトシン、2 - メチルチオ - N 6 - イソペンテニルアデニン、ウラシル - 5 - オキシ酢酸 (v)、ワイブトキソシン (w y b u t o x o s i n e)、プソイドウラシル、ケウオシン、2 - チオシトシン、5 - フルオロウラシル、5 - ブロモウラシル、5 - クロロウラシル、5 - ヨードウラシル、ヒボキサンチン、キサンチン、4 - アセチルシトシン、5 - (カルボキシヒドロキシメチル) ウラシル、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ - D - ガラクトシルケウオシン、イノシン、N 6 - イソペンテニルアデニン、5 - メチルシトシン、N 6 - アデニン、7 - メチルグアニン、5 - メチルアミノメチルウラシル、5 - メトキシアミノメチル - 2 - チオウラシル、ベータ - D - マンノシルケウオシン、5 ' - メトキシカルボキシメチルウラシル、5 - メトキシウラシル、5 - メチル - 2 - チオウラシル、2 - チオウラシル、4 - チオウラシル、5 - メチルウラシル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸 (v)、5 - メチル - 2 - チオウラシル、3 - (3 - アミノ - 3 - N - 2 - カルボキシプロピル) ウラシル、(a c p 3) w 及び 2 , 6 - ジアミノプリンが挙げられる。代わりに、アンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス配向でサブクローニングされている発現ベクターを使用して生物学的に生成し得る (すなわち挿入された核酸から転写された R N A は、目的の標的核酸に対してアンチセンス配向である) 。

10

20

【 0 3 5 3 】

本明細書に記載のアンチセンス核酸分子はインビトロで調製し、対象 (例えば、ヒト対象) に投与することができる。代わりに、それらは、A P - 1、A S K 1、C D 1 4、c - j u n、E R K 1 / 2、I B、I K K、I R A K、J N K、L B P、M A P K、M E K 1 / 2、M E K K 1 / 4、M E K K 4 / 7、M E K K 3 / 6、M K 2、M y D 8 8、N F - B、N I K、p 3 8、P K R、r a c、r a s、r a f、R I P、T N F、T N F R 1、T N F R 2、T R A D D、T R A F 2、T R A F 6 又は T T P タンパク質をコードする細胞 m R N A 及び / 又はゲノム D N A とハイブリダイズ又は結合して、例えば、転写及び / 又は翻訳を阻害することにより、発現を阻害するようにインサイチューで生成することができる。ハイブリダイゼーションは、安定な二重鎖を形成するための従来のヌクレオチド相補性によるか、又は例えば D N A 二重鎖に結合するアンチセンス核酸分子の場合、二重らせんの主溝における特異的な相互作用によってであり得る。アンチセンス核酸分子は、ベクター (例えば、アデノウイルスベクター、レンチウイルス又はレトロウイルス) を使用して哺乳動物細胞に送達することができる。

30

【 0 3 5 4 】

アンチセンス核酸は、 - アノマー核酸分子であり得る。 - アノマー核酸分子は、相補的 R N A と特異的二本鎖ハイブリッドを形成し、それは通常の - 単位とは対照的に、鎖は互いに平行に走る (G a u l t i e r e t a l . , N u c l e i c A c i d s R e s . 1 5 : 6 6 2 5 - 6 6 4 1 , 1 9 8 7) 。アンチセンス核酸は、キメラ R N A - D N A アナログ (I n o u e e t a l . , F E B S L e t t . 2 1 5 : 3 2 7 - 3 3 0 , 1 9 8 7) 又は 2 ' - O - メチルリボヌクレオチド (I n o u e e t a l . , N u c l e i c A c i d s R e s . 1 5 : 6 1 3 1 - 6 1 4 8 , 1 9 8 7) も含み得る。

40

【 0 3 5 5 】

阻害性核酸の別の例は、A P - 1、A S K 1、C D 1 4、c - j u n、E R K 1 / 2、I B、I K K、I R A K、J N K、L B P、M A P K、M E K 1 / 2、M E K K 1 / 4、M E K K 4 / 7、M E K K 3 / 6、M K 2、M y D 8 8、N F - B、N I K、p 3 8、P K R、r a c、r a s、r a f、R I P、T N F、T N F R 1、T N F R 2、T R A D D、T R A F 2、T R A F 6 又は T T P m R N A をコードする核酸に対して特異性を有するリボザイム、例えば、配列番号 3 6 ~ 7 2 のいずれか 1 つに特異性を有するリボザイムである。リボザイムは、リボザイムに相補的領域を有する m R N A などの一本鎖核

50

酸を切断することができるリボヌクレアーゼ活性を有する触媒RNA分子である。したがって、リボザイム（例えば、ハンマーヘッド型リボザイム（Haselehoef and Gerlach, Nature 334: 585 - 591, 1988に記載される））を使用して、mRNA転写物を触媒的に切断し、それによってmRNAによってコードされるタンパク質の翻訳を阻害することができる。AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTP mRNAを用いて、RNA分子プールから特異的リボヌクレアーゼ活性を有する触媒RNAを選択することができる。例えば、Bartel et al., Science 261: 1411 - 1418, 1993を参照されたい。

10

【0356】

代わりに、AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTP mRNAに対して特異性を有するリボザイムは、本明細書に開示のAP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTP mRNA配列のいずれかのヌクレオチド配列に基づいて設計することができる。例えば、活性部位のヌクレオチド配列がAP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTP mRNAにおいて切断されるヌクレオチド配列と相補的であるテトラヒメナ（Tetrahymena）L-19 IVS RNAの誘導体を構築することができる（例えば、米国特許第4,987,071号明細書及び同第5,116,742号明細書を参照）。

20

30

【0357】

阻害性核酸は、三重らせん構造を形成する核酸分子でもあり得る。例えば、AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTPポリペプチドの発現は、AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、I B、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK3/6、MK2、MyD88、NF-B、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNF、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6又はTTPポリペプチドをコードする遺伝子の調節領域（例えば、プロモーター及び/又はエンハンサー、例えば、転写開始状態の少なくとも1kb、2kb、3kb、4kb又は5kb上流にある配列）に相補的なヌクレオチド配列を標的として、標的細胞における遺伝子の転写を妨げる三重らせん構造を形成することにより阻害することができる。一般にMaher, Bioassays 14(12): 807 - 15, 1992、Helene, Anticancer Drug Des. 6(6): 569 - 84, 1991及びHelene, Ann. N.Y. Acad. Sci. 660: 27 - 36, 1992を参照されたい。

40

【0358】

50

種々の実施形態では、例えば、分子の溶解度、安定性又はハイブリダイゼーションを改善するために、阻害性核酸の糖部分、塩基部分又はリン酸骨格を修飾することができる。例えば、核酸のデオキシリボースリン酸骨格を修飾して、ペプチド核酸を生成することができる（例えば、Hyrup et al., Bioorganic Medicinal Chem. 4 (1): 5 - 23, 1996を参照）。ペプチド核酸（PNA）は、デオキシリボースリン酸骨格が擬ペプチド格によって置換され、4つの天然核酸塩基のみが保持される核酸模倣体、例えばDNA模倣体である。PNAの中性骨格は、低イオン強度条件下でのRNA及びDNAへの特異的ハイブリダイゼーションを可能にする。PNAオリゴマーは標準的な固相ペプチド合成プロトコルを使用して合成することができる（例えば、Perry - O'Keefe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93: 14670 - 675, 1996を参照）。PNAは、例えば、転写若しくは翻訳停止を誘導するか、又は複製を阻害することによる、遺伝子発現の配列特異的調節のためのアンチセンス剤又はアンチジーン剤として使用することができる。

【0359】

小分子

いくつかの実施形態では、抗TNF 剤は小分子である。いくつかの実施形態では、小分子は腫瘍壊死因子変換酵素（TACE）阻害剤である（例えば、Moss et al., Nature Clinical Practice Rheumatology 4: 300 - 309, 2008）。いくつかの実施形態では、抗TNF 剤はC87である（Ma et al., J. Biol. Chem. 289 (18): 12457 - 66, 2014）。いくつかの実施形態では、小分子はLMP - 420である（例えば、Haraguchi et al., AIDS Res. Ther. 3: 8, 2006）。いくつかの実施形態では、TACE阻害剤はTMI - 005及びBMS - 561392である。小分子阻害剤のさらなる例は、例えば、He et al., Science 310 (5750): 1022 - 1025, 2005に記載されている。

【0360】

いくつかの例では、抗TNF 剤は、細胞における（例えば、対象から得られる細胞、哺乳動物細胞における）AP - 1、ASK1、IKK、JNK、MAPK、MEKK1 / 4、MEKK4 / 7、MEKK3 / 6、NIK、TRADD、RIP、NF - B及びTRADDのうちの1つの活性を阻害する小分子である。

【0361】

いくつかの例では、抗TNF 剤は、CD14、MyD88（例えば、Olson et al., Scientific Reports 5: 14246, 2015を参照）、ras（例えば、Baker et al., Nature 497: 577 - 578, 2013）、raf（例えば、ベムラフェニブ（PLX4032、RG7204）、トシル酸ソラフェニブ、PLX - 4720、ダブラフェニブ（GSK2118436）、GDC - 0879、RAF265（CHIR - 265）、AZ 628、NVP - BHG712、SB590885、ZM 336372、ソラフェニブ、GW5074、TAK - 632、CEP - 32496、エンコラフェニブ（LGX818）、CCT196969、LY3009120、RO5126766（CH5126766）、PLX7904及びMLN2480）のうちの1つの活性を阻害する小分子である。

【0362】

いくつかの例では、抗TNF 剤TNF 阻害剤は、MK2（PF 3644022及びPHA 767491）、JNK（例えば、AEG 3482、BI 78D3、CEP 1347、c - JUNペプチド、IQ 1S、JIP - 1（153 - 163）、SP600125、SU 3327及びTCS JNK60）、c - jun（例えば、AEG 3482、BI 78D3、CEP 1347、c - JUNペプチド、IQ 1S、JIP - 1（153 - 163）、SP600125、SU 3327及びTCS JNK60）、MEK3 / 6（例えば、Akinleye et al., J. Hematol. Oncol. 6: 27, 2013）、p38（例えば、AL 8697、AMG 548

10

20

30

40

50

、BIRB 796、CMPD-1、DBM 1285ジヒドロクロリド、EO 1428、JX 401、ML 3403、Org 48762-0、PH 797804、RWJ 67657、SB 202190、SB 203580、SB 239063、SB 706504、SCIO 469、SKF 86002、SX 011、TA 01、TA 02、TAK 715、VX 702及びVX745)、PKR(例えば、2-アミノプリン又はCAS 608512-97-6)、TTP(例えば、CAS 329907-28-0)、MEK1/2(例えば、Facciorusso et al., Expert Review Gastroenterol. Hepatol. 9:993-1003, 2015)、ERK1/2(例えば、Mandal et al., Oncogene 35:2547-2561, 2016)、NIK(例えば、Mortier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20:4515-4520, 2010)、IKK(例えば、Reilly et al., Nature Med. 19:313-321, 2013)、IB(例えば、Suzuki et al., Expert. Opin. Invest. Drugs 20:395-405, 2011)、NF-B(例えば、Gupta et al., Biochim. Biophys. Acta 1799(10-12):775-787, 2010)、rac(例えば、米国特許第9,278,956号明細書)、MEK4/7、IRAK(Chaudhary et al., J. Med. Chem. 58(1):96-110, 2015)、LBP(例えば、米国特許第5,705,398号明細書を参照)及びTRAF6(例えば、3-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]-1-フェニル-2-プロペン-1-オン)のうちの1つの活性を阻害する小分子である。

【0363】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、阻害性核酸は約10ヌクレオチド~約50ヌクレオチド(例えば、約10ヌクレオチド~約45ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約40ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約35ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約30ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約28ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約26ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約25ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約24ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約22ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約20ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約18ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約16ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約14ヌクレオチド、約10ヌクレオチド~約12ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約50ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約45ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約40ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約35ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約30ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約28ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約26ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約25ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約24ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約22ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約20ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約18ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約16ヌクレオチド、約12ヌクレオチド~約14ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約50ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約45ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約40ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約35ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約30ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約28ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約26ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約25ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約24ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約22ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約20ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約18ヌクレオチド、約15ヌクレオチド~約16ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約50ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約45ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約40ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約35ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約30ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約28ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約26ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約25ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約24ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約22ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約20ヌクレオチド、約16ヌクレオチド~約18ヌクレオチド、約

1 8ヌクレオチド～約 2 0ヌクレオチド、約 2 0ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約
 2 0ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約 2 0ヌクレオチド～約 4 0ヌクレオチド、約
 2 0ヌクレオチド～約 3 5ヌクレオチド、約 2 0ヌクレオチド～約 3 0ヌクレオチド、約
 2 0ヌクレオチド～約 2 8ヌクレオチド、約 2 0ヌクレオチド～約 2 6ヌクレオチド、約
 2 0ヌクレオチド～約 2 5ヌクレオチド、約 2 0ヌクレオチド～約 2 4ヌクレオチド、約
 2 0ヌクレオチド～約 2 2ヌクレオチド、約 2 4ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約
 2 4ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約 2 4ヌクレオチド～約 4 0ヌクレオチド、約
 2 4ヌクレオチド～約 3 5ヌクレオチド、約 2 4ヌクレオチド～約 3 0ヌクレオチド、約
 2 4ヌクレオチド～約 2 8ヌクレオチド、約 2 4ヌクレオチド～約 2 6ヌクレオチド、約
 2 4ヌクレオチド～約 2 5ヌクレオチド、約 2 6ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約
 2 6ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約 2 6ヌクレオチド～約 4 0ヌクレオチド、約
 2 6ヌクレオチド～約 3 5ヌクレオチド、約 2 6ヌクレオチド～約 3 0ヌクレオチド、約
 2 6ヌクレオチド～約 2 8ヌクレオチド、約 2 8ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約
 2 8ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約 2 8ヌクレオチド～約 4 0ヌクレオチド、約
 2 8ヌクレオチド～約 3 5ヌクレオチド、約 2 8ヌクレオチド～約 3 0ヌクレオチド、約
 3 0ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約 3 0ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約
 3 0ヌクレオチド～約 4 0ヌクレオチド、約 3 0ヌクレオチド～約 3 8ヌクレオチド、約
 3 0ヌクレオチド～約 3 6ヌクレオチド、約 3 0ヌクレオチド～約 3 4ヌクレオチド、約
 3 0ヌクレオチド～約 3 2ヌクレオチド、約 3 2ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約
 3 2ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約 3 2ヌクレオチド～約 4 0ヌクレオチド、約
 3 2ヌクレオチド～約 3 5ヌクレオチド、約 3 5ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約
 3 5ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約 3 5ヌクレオチド～約 4 0ヌクレオチド、約
 4 0ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約 4 0ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド、約
 4 2ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド、約 4 2ヌクレオチド～約 4 5ヌクレオチド又は
 約 4 5ヌクレオチド～約 5 0ヌクレオチド) 超であり得る。当業者であれば、DNA 又は
 RNA の 5' 又は 3' 末端が修飾された少なくとも 1 つの核酸を阻害性核酸が含み得るこ
 とを理解しているであろう。

【0364】

いくつかの実施形態では、阻害性核酸はリボソーム、ミセル（例えば、混合ミセル）、
 ナノエマルジョン又はマイクロエマルジョン、固体ナノ粒子又はナノ粒子（例えば、1 種
 以上の合成ポリマーを含むナノ粒子）で製剤化することができる。阻害性核酸及び阻害性
 核酸の製剤のさらなる例示的な構造的特徴は、米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 9 0 5
 9 8 号明細書に記載されている。

【0365】

いくつかの実施形態では、阻害性核酸（例えば、本明細書に記載の阻害性核酸のいずれ
 か）は滅菌生理食塩水（例えば、リン酸緩衝生理食塩水（PBS））を含むことができる。
 いくつかの実施形態では、阻害性核酸（例えば、本明細書に記載の阻害性核酸のいずれ
 か）は組織特異的送達分子（例えば、組織特異的抗体）を含むことができる。

【0366】

適応症

いくつかの実施形態では、NLRP3 活性の減少又は増加（例えば、増加、例えば、N
 LRP3 シグナル伝達）が状態、疾患又は障害の病態及び / 又は症状及び / 又は進行に寄
 与する、状態、疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、対象に有効量の本明
 細書に記載される化学物質（例えば、本明細書に一般的若しくは具体的に記載される化合
 物又はその薬学的に許容される塩或いはそれを含有する組成物）を投与することを含む方
 法が提供される。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象
 は、炎症性疾患又は自己免疫疾患を有し得るか、又は有すると診断され得るか若しくは同
 定され得る。いくつかの実施形態では、炎症性疾患又は自己免疫疾患。本明細書に記載さ
 れる方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、NLRP3 活性の減少又は増大
 が、状態、疾患、又は障害の病態及び / 又は症状及び / 又は進行に寄与する状態、疾患、

10

20

30

40

50

又は障害のいずれかを有し得るか、又は有すると診断され得るか若しくは同定され得る。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載される状態、疾患、又は障害のいずれかの1つ以上の症状を有するか又は呈すると疑われ得る。

【0367】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性疾患又は自己免疫疾患を有し得るか、又は有すると診断され得るか若しくは同定され得る。いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、及び/又は成人呼吸促迫症候群などの活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答；抗原、抗体、及び/又は補体沈着に起因する急性又は慢性炎症；関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、膵炎、心膜炎、再灌流傷害及び血管炎を含む炎症性状態、急性及び遅延型過敏症、移植片拒絶、及び移植片対宿主病などの免疫系疾患；1型糖尿病及び多発性硬化症を含む自己免疫疾患から選択される。例えば、病態、疾患又は障害は、関節リウマチ、変形性関節症、敗血症性ショック、COPD及び歯周疾患などの炎症性障害であり得る。

10

【0368】

いくつかの態様では、状態、疾患又は障害は自己免疫疾患である。非限定的な例としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、多遺伝子性の感受性を有する慢性炎症状態であるクローン病(CD)及び潰瘍性大腸炎(UC)を含む炎症性腸疾患(IBD)が挙げられる。特定の実施形態では、状態は、炎症性腸疾患である。特定の実施形態では、状態は、クローン病、自己免疫性大腸炎、医源性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つ以上の化学療法剤により誘発される大腸炎、養子細胞療法による治療によって誘発される大腸炎、1つ以上の同種免疫疾患(移植片対宿主病、例えば、急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病など)に関連する大腸炎、放射線腸炎、コラーゲン性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、及び放射線腸炎である。これらの実施形態のいくつかでは、状態は、同種免疫疾患(移植片対宿主病、例えば、急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病など)、セリアック病、炎症性腸症候群、関節リウマチ、ループス、強皮症、乾癬、皮膚T細胞リンパ腫、ぶどう膜炎及び粘膜炎(例えば、口腔粘膜炎、食道粘膜炎又は腸管粘膜炎)である。

20

【0369】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、心臓発作及び炎症性アテローム性動脈硬化症の既往のある患者における心血管(carbiovascular)死、非致死性心筋梗塞及び非致死性卒中などの主要な有害心血管イベントから選択される(例えば、NCT01327846を参照のこと)。

30

【0370】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満及び痛風などの代謝障害並びにアルツハイマー病及び多発性硬化症及び筋萎縮性側索硬化症及びパーキンソン病などの中枢神経系疾患、喘息及びCOPD及び特発性肺線維症などの肺疾患、NASH症候群、ウイルス性肝炎及び肝硬変などの肝疾患、急性及び慢性膵炎などの膵疾患、急性及び慢性腎損傷などの腎疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎などの腸疾患、乾癬などの皮膚疾患、強皮症などの筋骨格系疾患、巨細胞性動脈炎などの血管障害、変形性関節症、骨粗鬆症及び大理石骨病の障害などの骨の障害、緑内障及び黄斑変性などの眼疾患、HIV及びAIDSなどのウイルス感染により引き起こされる疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血などの自己免疫疾患、癌並びに加齢から選択される。

40

【0371】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、心血管徴候である。いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、心筋梗塞である。いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、卒中である。

【0372】

50

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、肥満である。

【0373】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、2型糖尿病である。

【0374】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、NASHである。

【0375】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。

【0376】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、痛風である。

【0377】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、SLEである。

【0378】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、関節リウマチである。

【0379】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、IBDである。

【0380】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、多発性硬化症である。

【0381】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、COPDである。

【0382】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、喘息である。

【0383】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、強皮症である。

【0384】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、肺線維症である。

【0385】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、加齢黄斑変性(AMD)である。

【0386】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、嚢胞性線維症である。

【0387】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、マックル・ウェルズ症候群である。

【0388】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)である。

【0389】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、慢性神経性皮膚関節症候群である。

【0390】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、骨髄異形成症候群(MDS)；NLRP3の変異又は過剰発現を有する患者における非小細胞肺癌などの非小細胞肺癌；グルココルチコイド治療に抵抗性のある患者におけるALLなどの急性リンパ性白血病(ALL)；ランゲルハンス細胞組織球増加症(LCH)；多発性骨髄腫；前骨髄球性白血病；急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)；胃癌；及び肺癌転移から選択される。

【0391】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、骨髄異形成症候群(MDS)；NLRP3の変異又は過剰発現を有する患者における非小細胞肺癌などの非小細胞肺癌；グルココルチコイド治療に抵抗性のある患者におけるALLなどの急性リンパ性白血病(ALL)；ランゲルハンス細胞組織球増加症(LCH)；多発性骨髄腫；前骨髄球性白血病；胃癌；及び肺癌転移から選択される。

【0392】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、MDSである。

【0393】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、NLRP3の変異又は過剰発現を有する患者における非小細胞肺癌である。

【0394】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、グルココルチコイド治療に対して抵抗性の患者におけるALLである。

【0395】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、LCHである。

【0396】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、多発性骨髄腫である。

【0397】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、前骨髄球性白血病である。

【0398】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、胃癌である。

【0399】

いくつかの実施形態では、状態、疾患又は障害は、肺癌である。

【0400】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、又は他の胃腸管、自己免疫、若しくは自己炎症障害を有するか又は有すると疑われる。

【0401】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性周期熱を有するか又は有すると疑われる。

【0402】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、マックル・ウェルズ症候群（MWS）を有するか又は有すると疑われる。

【0403】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、CINCA症候群を有するか又は有すると疑われる。

【0404】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症を伴うか又は伴わない聴覚消失を有するか又は有すると疑われる。

【0405】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性一過性角膜炎を有するか又は有すると疑われる。

【0406】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答は、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、及び成人呼吸促迫症候群からなる群から選択される。

【0407】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、抗原、抗体、及び/又は補体沈着に起因する急性又は慢性炎症を有するか又は有すると疑われる。

【0408】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性疾患又は状態を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、炎症性疾患又は状態は、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、筋炎、脾臓炎、心膜炎、再灌流傷害、血管炎、変形性関節症、COPD、歯周疾患、ぶどう膜炎、皮膚T

10

20

30

40

50

細胞リンパ腫、並びに口腔粘膜炎、食道粘膜炎、及び腸管粘膜炎などの粘膜炎からなる群から選択される。

【0409】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、炎症性又は自己免疫障害は、鎌状赤血球症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、ベーチェット病、高安病、アテローム性動脈硬化、痛風、乾癬、感染性疾患、喘息、消化性潰瘍、歯周炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛症、肝炎、全身性エリテマトーデス、腎炎、虫垂炎、滑液包炎、膀胱炎、脳炎、歯肉炎、髄膜炎、脊髄炎、神経炎、咽頭炎、静脈炎、前立腺炎、鼻炎、副鼻腔炎、腱炎、精巣炎 (testiculitis)、扁桃炎、尿道炎、血管炎、膣炎、セリアック病、憩室炎、糸球体腎炎、化膿性汗腺炎、過敏症、間質性膀胱炎、扁平苔癬、マスト細胞活性化症候群、マスト細胞症、耳炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、リウマチ熱、鼻炎、サルコイドーシス、移植片対宿主病、血管炎、アレルギー、癌、HIV、AIDS、強皮症、シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群、心筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、亜急性細菌性心内膜炎、抗糸球体基底膜腎炎、間質性膀胱炎、ループス腎炎、自己免疫性腎炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、抗合成酵素症候群、円形脱毛症、自己免疫血管浮腫、自己免疫プロゲステロン皮膚炎、自己免疫蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、円板状エリテマトーデス、後天性表皮水疱症、結節性紅斑、妊娠性類天疱瘡、硬化性苔癬、線状IgA病、モルフェア、尋常性天疱瘡、急性痘瘡状苔癬状皰瘡疹、ムッハ・ハーベルマン病、乾癬、全身性強皮症、白斑症、アジソン病、自己免疫性多内分泌腺症候群1型、2型、又は3型、自己免疫性脾炎、1型糖尿病、自己免疫甲状腺炎、オード甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫卵巣炎、子宮内膜症、自己免疫精巣炎、シェーグレン症候群、自己免疫腸疾患、顕微鏡的大腸炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、寒冷凝集素症、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、悪性貧血、赤芽球癆、血小板減少症、有痛脂肪症、成人スチル病、強直性脊椎炎、CREST症候群、薬剤誘発性ループス、腱附着部炎関連関節炎、好酸球性筋膜炎、フェルティ症候群、IgG4関連疾患、若年性関節炎、ライム病、混合性結合組織病(MCTD)、回帰性リウマチ、パーリー・ロンベルグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、乾癬性関節炎、反応性関節炎、再発性多発軟骨炎、後腹膜線維症、リウマチ熱、サルコイドーシス、シュニッツラー症候群、未分化結合組織病、皮膚筋炎、線維筋痛症、封入体筋炎、重症筋無力症、神経性筋強直症、傍腫瘍性小脳変性症、多発性筋炎、急性散在性脳脊髄炎、急性運動性軸索型ニューロパチー、抗N-メチル-Dアスパラギン酸受容体脳炎、バロー同心円硬化症、ピッカースタッフ脳炎、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)、ギラン・バレー症候群、橋本脳症、特発性炎症性脱髄性疾患、ランバート・イートン症候群、多発性硬化症、オシュトラン症候群(Oshotoran syndrome)、ストレプトコッカス(Streptococcus)と関連する小児自己免疫精神神経障害、進行性炎症性神経障害、下肢静止不能症候群、全身硬直症候群、シデナム舞蹈病、横断性脊髄炎、自己免疫網膜炎、自己免疫ぶどう膜炎、コーガン症候群、グレーブス眼症、中間部ぶどう膜炎、木質性結膜炎、モーレン潰瘍、視神経脊髄炎、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、視神経炎、強膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、トロサ・ハント症候群、自己免疫性内耳疾患、メニエール病、ベーチェット病、多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症(graunulomatosis)、巨細胞性動脈炎、多発性血管炎を伴う肉芽腫症(graunulomatosis)、IgA血管炎、川崎病、白血球破壊性血管炎、ループス血管炎、顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、蕁麻疹様血管炎、血管炎、原発性免疫不全、慢性疲労症候群、複合性局所疼痛症候群、好酸球性食道炎、胃炎、間質性肺疾患、POEMS症候群、レイノー症状、原発性免疫不全症、及び壊疽性膿皮症からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 4 1 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性及び遅延型過敏症、移植片拒絶、又は移植片対宿主病（GVHD）を有するか又は有すると疑われる。

【 0 4 1 1 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、1型糖尿病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血、多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）、強皮症、及び乾癬からなる群から選択される自己免疫疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、IBDは、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つ以上の化学療法剤によって誘発される大腸炎、養子細胞療法による治療によって誘発される大腸炎、GVHDなどの1つ以上の同種免疫疾患と関連する大腸炎、放射線腸炎、コラーゲン性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、並びに放射線腸炎、セリアック病、及び炎症性腸症候群からなる群から選択される。

10

【 0 4 1 2 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、代謝障害を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、代謝障害は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、痛風、及び偽痛風からなる群から選択される。

【 0 4 1 3 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、中枢神経系の疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、中枢神経系の疾患は、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、及びパーキンソン病からなる群から選択される。

20

【 0 4 1 4 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肺疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、肺疾患は、喘息、COPD、特発性肺線維症、又は嚢胞性線維症である。

【 0 4 1 5 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肝疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、肝疾患は、NAFLD症候群、ウイルス性肝炎、及び肝硬変からなる群から選択される。

30

【 0 4 1 6 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性又は慢性膵臓炎などの膵疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 4 1 7 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性又は慢性腎臓損傷などの腎疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 4 1 8 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病又は潰瘍性大腸炎などの腸疾患を有するか又は有すると疑われる。

40

【 0 4 1 9 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、乾癬などの皮膚疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 4 2 0 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、強皮症などの筋骨格系疾患を有するか又は有すると疑われる。

【 0 4 2 1 】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、巨細胞性動脈炎などの血管障害を有するか又は有すると疑われる。

【 0 4 2 2 】

50

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、変形性関節症、骨粗鬆症、及び大理石骨病などの骨障害を有する。

【0423】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、緑内障又は加齢性黄斑変性などの黄斑変性などの眼疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0424】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、HIV又はAIDSなどのウイルス感染症によって引き起こされる疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0425】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、非小細胞肺癌、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（グルココルチコイド治療に対して抵抗性の患者におけるALL）、多発性骨髄腫、前骨髄球性白血病、胃癌、及び肺癌転移などの癌を有するか又は有すると疑われる。

【0426】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、心血管疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態において、心血管疾患は、心筋梗塞、卒中、又は心不全である。

【0427】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、又は他の胃腸管、自己免疫、若しくは自己炎症障害を有するか又は有すると疑われる。

【0428】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性周期熱を有するか又は有すると疑われる。

【0429】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、マックル・ウェルズ症候群（MWS）を有するか又は有すると疑われる。

【0430】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、CINCA症候群を有するか又は有すると疑われる。

【0431】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症を伴うか又は伴わない聴覚消失を有するか又は有すると疑われる。

【0432】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性一過性角膜炎を有するか又は有すると疑われる。

【0433】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、活動性感染が体の任意の部位で存在する感染性疾患に対する不適当な宿主応答は、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、及び成人呼吸促進症候群からなる群から選択される。

【0434】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、抗原、抗体、及び/又は補体沈着に起因する急性又は慢性炎症を有するか又は有すると疑われる。

【0435】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、炎症性疾患又は状態を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、炎症性疾患又は状態は、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、脾臓炎、

10

20

30

40

50

心膜炎、再灌流傷害、血管炎、変形性関節症、COPD、歯周疾患、ぶどう膜炎、皮膚T細胞リンパ腫、並びに口腔粘膜炎、食道粘膜炎、及び腸管粘膜炎などの粘膜炎からなる群から選択される。

【0436】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性及び遅延型過敏症、移植片拒絶、又は移植片対宿主病（GVHD）を有するか又は有すると疑われる。

【0437】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、1型糖尿病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、悪性貧血、多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）、強皮症、及び乾癬からなる群から選択される自己免疫疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、IBDは、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つ以上の化学療法剤によって誘発される大腸炎、養子細胞療法による治療によって誘発される大腸炎、GVHDなどの1つ以上の同種免疫疾患と関連する大腸炎、放射線腸炎、コラーゲン性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、並びに放射線腸炎、セリアック病、及び炎症性腸症候群からなる群から選択される。

10

【0438】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、代謝障害を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、代謝障害は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、痛風、及び偽痛風からなる群から選択される。

20

【0439】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、中枢神経系の疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、中枢神経系の疾患は、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、及びパーキンソン病からなる群から選択される。

【0440】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肺疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、肺疾患は、喘息、COPD、特発性肺線維症、又は嚢胞性線維症である。

30

【0441】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、肝疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態では、肝疾患は、NASH症候群、ウイルス性肝炎、及び肝硬変からなる群から選択される。

【0442】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性又は慢性膵臓炎などの膵疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0443】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、急性又は慢性腎臓損傷などの腎疾患を有するか又は有すると疑われる。

40

【0444】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、クローン病又は潰瘍性大腸炎などの腸疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0445】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、乾癬などの皮膚疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0446】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、強皮症などの筋骨格系疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0447】

50

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、巨細胞性動脈炎などの血管障害を有するか又は有すると疑われる。

【0448】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、変形性関節症、骨粗鬆症、及び大理石骨病などの骨障害を有する。

【0449】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、緑内障又は加齢性黄斑変性などの黄斑変性などの眼疾患を有するか又は有すると疑われる。

【0450】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、HIV又はAIDSなどのウイルス感染症によって引き起こされる疾患を有するか又は有すると疑われる。

10

【0451】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、非小細胞肺癌、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（グルココルチコイド治療に対して抵抗性の患者におけるALL）、多発性骨髄腫、前骨髄球性白血病、胃癌、及び肺癌転移などの癌を有するか又は有すると疑われる。

【0452】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、心血管疾患を有するか又は有すると疑われる。いくつかの実施形態において、心血管疾患は、心筋梗塞、卒中、又は心不全である。

20

【0453】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、遺伝性周期熱、家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）、マックル・ウェルズ症候群、骨髄異形成症候群（MDS）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、新生児期発症多臓器性炎症性疾患、CINCA症候群、炎症を伴う聴覚消失、炎症を伴わない聴覚消失、遺伝性一過性角膜炎、珪肺症、石綿肺、又は慢性神経性皮膚及び関節症候群を有するか又は有すると疑われる。

【0454】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、外来性の微生物刺激、リポ多糖（LPS）、リポオリゴ糖、ムラミルジペプチド（MDP）、ナイジェリシン、マイトキシシン、アスベスト、及びシリカからなる群から選択される毒性薬剤に暴露されたことがあるか、又は暴露されたことがあると疑われる。

30

【0455】

併用療法

本開示は、単剤療法レジメン及び併用療法レジメンの両方を想定する。

【0456】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法はさらに、NLRP3アンタゴニスト（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られるNLRP3アンタゴニストのいずれか）の投与と組み合わせて、1つ以上のさらなる療法（例えば、1つ以上のさらなる治療剤及び/又は1つ以上の治療レジメン）を施すことを含み得る。

40

【0457】

特定の実施形態では、NLRP3アンタゴニストと接触させるか又はそれを投与する前（例えば、約1時間前、又は約6時間前、又は約12時間前、又は約24時間前、又は約48時間前、又は約1週間前、又は約1ヶ月前）に、第2の治療剤又は治療レジメンが対象に施される。

【0458】

他の実施形態では、NLRP3アンタゴニストと接触させるか又はそれを投与するのとはほぼ同時に、第2の治療剤又は治療レジメンが対象に施される。一例として、第2の治療剤又は治療レジメン及びNLRP3アンタゴニストは、同じ剤形において同時に対象に与

50

えられる。別の例として、第2の治療剤又は治療レジメン及びNLRP3アンタゴニストは、別個の剤形において並行して対象に与えられる。

【0459】

さらに他の実施形態では、NLRP3アンタゴニストと接触させたか又はそれを投与した後（例えば、約1時間後、又は約6時間後、又は約12時間後、又は約24時間後、又は約48時間後、又は約1週間後、又は約1ヶ月後）に、第2の治療剤又は治療レジメンが対象に施される。

【0460】

患者の選択

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えば、NLRP3遺伝子多型に関連する適応症の治療を必要とする対象（例えば、患者）を同定する工程を含む。

10

【0461】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法はさらに、NLRP3遺伝子における多型が、機能獲得変異（例えば、各々が配列番号1の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされるQ705Kアミノ酸置換、T350Mアミノ酸置換、R262Mアミノ酸置換、A441Vアミノ酸置換、V200Mアミノ酸置換、E629Gアミノ酸置換、L355Pアミノ酸置換、R260Wアミノ酸置換、G571Rアミノ酸置換、A354Vアミノ酸置換、D305Nアミノ酸置換、F311Sアミノ酸置換、R920Qアミノ酸置換、又はD21Hアミノ酸置換を有するNLRP3タンパク質）であるNLRP3に関連する適応症などの、NLRP3活性に関連する適応症のための治療を必要とする対象（例えば、患者）を同定する工程を含む。

20

【0462】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えば、CAPS症候群に見られるNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の治療を必要とする対象（例えば、患者）を同定する工程を含む。

【0463】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、多型が、VAR__014104（R262W、配列番号1の成熟NLRP3タンパク質配列に従って番号付けされる）であるNLRP3多型に関連する適応症などの、NLRP3活性に関連する適応症のための治療を必要とする対象（例えば、患者）を同定する工程を含む。

30

【0464】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、多型が、www.uniprot.org/uniprot/Q96P20において報告される天然のバリエーションであるNLRP3多型に関連する適応症などの、NLRP3活性に関連する適応症のための治療を必要とする対象（例えば、患者）を同定する工程を含む。

【0465】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法はさらに、NLRP3シグナル伝達に關与する遺伝子における点変異に関連する適応症などの、NLRP3活性に関連する適応症のための治療を必要とする対象（例えば、患者）を同定する工程を含む。

40

【0466】

NLRP3インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルを検出する方法

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-18の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、IL-1の分泌である。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3インフラマソーム活性は、哺乳動物細胞（例えば、対象から得られる哺乳動物細胞）におけるカスパーゼ-1活性である。IL-18及びIL-1の分泌を検出するために使用され得る方法の非限定的な例としては、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）、サンドイッチELISA、免疫沈降、及び免疫蛍光アッセイが挙げら

50

れる。カスパーゼ - 1 活性を決定するための市販されているアッセイの非限定的な例としては、カスパーゼ 1 アッセイキット (Fluorometric) (ab39412) (Abcam)、FAM-FLICA (登録商標) カスパーゼ - 1 アッセイキット (免疫化学)、カスパーゼ - 1 比色定量アッセイキット (K111) (Biovision, Inc.)、及びカスパーゼ - 1 / ICE 比色定量アッセイキット (R&D Systems) が挙げられる。

【0467】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 インフラマソーム活性は、哺乳動物細胞 (例えば、対象から得られる哺乳動物細胞) における NLRP3 インフラマソームの上流活性化因子の発現のレベル (例えば、リポカリン - 2 タンパク質、リポカリン - 2 mRNA、S100A8 タンパク質、S100A8 mRNA、S100A9 タンパク質、又は S100A9) の 1 つ以上 (例えば、2、3、4、5、又は 6 つ) のレベル) であり得る。NLRP3 活性を決定するために使用され得る非限定的なアッセイとしては、サザンブロット分析、Northern ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) に基づく方法、例えば、次世代シーケンシング、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、TaqMan (商標)、マイクロアレイ分析、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定 (ELISA)、サンドイッチ ELISA、免疫沈降、免疫蛍光アッセイ、質量分析、免疫プロット (ウエスタンブロット)、RIA、及びフローサイトメトリーが挙げられる。本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 活性のレベルの増大を有する哺乳動物細胞は、以下の哺乳動物細胞のうちの 1 つ以上の存在を検出することによって同定され得る：NLRP3 遺伝子における機能獲得変異 (例えば、各々が配列番号 1 の成熟 NLRP3 タンパク質配列に従って番号付けされる Q705K アミノ酸置換、T350M アミノ酸置換、R262M アミノ酸置換、A441V アミノ酸置換、V200M アミノ酸置換、E629G アミノ酸置換、L355P アミノ酸置換、R260W アミノ酸置換、G571R アミノ酸置換、A354V アミノ酸置換、D305N アミノ酸置換、F311S アミノ酸置換、R920Q アミノ酸置換、又は D21H アミノ酸置換を有する NLRP3 タンパク質)；CARD8 遺伝子 (例えば、rs2043211 での C アレル) の 1 つ以上における機能喪失変異；IL10 遺伝子に隣接する rs3024505 での T アレル；PTPN22 における R620W アミノ酸置換の検出；PTPN2 遺伝子における rs478582 での C アレルの検出；MTMR3 遺伝子における rs713875 での G アレルの検出；TPL2 遺伝子における rs1042058 での C アレルの検出；及び T300A アミノ酸置換を有する ATG16L1 タンパク質をコードする ATG16L1 遺伝子の検出。これらの変異のいずれか (例えば、本明細書に記載される変異のいずれか) の存在のレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、サザンブロット分析、Northern ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) に基づく方法、例えば、次世代シーケンシング、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、TaqMan (商標)、及びマイクロアレイ分析が挙げられる。

【0468】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3 インフラマソーム発現は、哺乳動物細胞 (例えば、対象から得られる哺乳動物細胞) において NLRP3 タンパク質、ASC タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、カスパーゼ - 1 タンパク質、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ - 1 mRNA のうちの 1 つ以上 (例えば、2、3、4、5、6、又は 7 つ) のレベルを検出することによって決定され得る。NLRP3 タンパク質、ASC タンパク質、プロカスパーゼ - 1 タンパク質、及びカスパーゼ - 1 タンパク質のレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定 (ELISA)、サンドイッチ ELISA、免疫沈降、免疫蛍光アッセイ、及びフローサイトメトリーが挙げられる。NLRP3 mRNA、ASC mRNA、及びプロカスパーゼ - 1 mRNA のレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的

な例としては、サザンブロット分析、N o r t h e r ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（P C R）に基づく方法、例えば、次世代シーケンシング、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R）、T a q M a n（商標）、及びマイクロアレイ分析が挙げられる。

【0469】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、N L R P 3 インフラマソーム発現は、C R P タンパク質、S A A タンパク質、H P タンパク質、セルロプラスミンタンパク質、I L - 6 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 6 タンパク質）、カルプロテクチン（S 1 0 0 A 8）タンパク質、I L - 8 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 8 タンパク質）、ロイコトリエン B 4 タンパク質、ミエロペルオキシダーゼタンパク質、C R P m R N A、S A A m R N A、H P m R N A、セルロプラスミン m R N A、プロ I L - 6 m R N A、カルプロテクチン（S 1 0 0 A 8）m R N A、プロ I L - 8 m R N A、ロイコトリエン B 4 m R N A、及びミエロペルオキシダーゼ m R N A のうちの1つ以上のレベルを検出することによって決定され得る。C R P タンパク質、S A A タンパク質、H P タンパク質、セルロプラスミンタンパク質、I L - 6 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 6 タンパク質）、カルプロテクチン（S 1 0 0 A 8）タンパク質、I L - 8 タンパク質（例えば、成熟又はプロ I L - 8 タンパク質）、ロイコトリエン B 4 タンパク質、ミエロペルオキシダーゼタンパク質のレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、免疫組織化学、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定（E L I S A）、サンドイッチ E L I S A、免疫沈降、免疫蛍光アッセイ、及びフローサイトメトリーが挙げられる。C R P m R N A、S A A m R N A、H P m R N A、セルロプラスミン m R N A、プロ I L - 6 m R N A、カルプロテクチン（S 1 0 0 A 8）m R N A、プロ I L - 8 m R N A、ロイコトリエン B 4 m R N A、及びミエロペルオキシダーゼ m R N A のレベルを決定するために使用され得るアッセイの非限定的な例としては、サザンブロット分析、N o r t h e r ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（P C R）に基づく方法、例えば、次世代シーケンシング、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R）、T a q M a n（商標）、及びマイクロアレイ分析が挙げられる。

【0470】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、タンパク質又は m R N A のレベルは、血液、血清、エキソソーム、血漿、組織、尿、糞便、痰、及び脳脊髄液を含む生体試料において検出され得る。

【0471】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、少なくとも1つ（例えば、2、3、4、5、6、7又は8つ）のN L R P 3 インフラマソーム活性及び/又は発現のレベルは、例えば、任意の組合せにおいて決定され得る。

【0472】

一態様では、細胞は、N L R P 3 活性における変異と関連する炎症性疾患又は徴候の存在に関してスクリーニングされた対象から単離される細胞であり得る。

【0473】

基準レベル

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、基準は、健常な対象（例えば、炎症性疾患若しくは自己免疫障害、又は異常なN L R P 3 インフラマソーム活性及び/又は発現と関連する任意の障害を有すると診断されたことがないか又は同定されたことがない対象）（例えば、炎症性疾患若しくは自己免疫障害、又は異常なN L R P 3 インフラマソーム活性及び/又は発現と関連する任意の障害を発症するリスクの増大を疑われていないか又はそれがない対象）（例えば、炎症性疾患若しくは自己免疫障害、又は異常なN L R P 3 インフラマソーム活性及び/又は発現と関連する任意の障害の任意の症状を呈さない対象）から得られる同様の細胞又は試料において検出される対応するレベルであり得る。

【0474】

いくつかの実施形態では、基準レベルは、健常な対象の集団（例えば、炎症性疾患若しくは自己免疫障害、又は異常なNLRP3インフラマソーム活性及び／又は発現と関連する任意の障害を有すると診断されたことがないか又は同定されたことがない対象の集団）（例えば、炎症性疾患若しくは自己免疫障害、又は異常なNLRP3インフラマソーム活性及び／又は発現と関連する任意の障害を発症するリスクの増大を疑われていないか又はそれがない対象の集団）（例えば、炎症性疾患若しくは自己免疫障害、又は異常なNLRP3インフラマソーム活性及び／又は発現と関連する任意の障害の任意の症状を呈さない対象の集団）における同様の試料において検出される対応するレベルのパーセンタイル値（例えば、平均値、99%パーセンタイル、95%パーセンタイル、90%パーセンタイル、85%パーセンタイル、80%パーセンタイル、75%パーセンタイル、70%パーセンタイル、65%パーセンタイル、60%パーセンタイル、55%パーセンタイル、又は50%パーセンタイル）であり得る。

10

【0475】

いくつかの実施形態では、基準は、比較的早い時点で対象から得られる同様の試料において検出される対応するレベルであり得る。

【0476】

NLRファミリーパイリンドメイン含有3（NLRP3）アンタゴニスト

本明細書に記載される方法のいずれかにおいて、NLRP3アンタゴニストは、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニストのいずれか（例えば、本節において記載される化合物のいずれか）であり得る。本明細書に記載される方法のいずれかにおいて、NLRP3アンタゴニストは、NLRP3に関して約1 nMと約10 µMの間（例えば、約1 nMと約9 µMの間、約1 nMと約8 µMの間、約1 nMと約7 µMの間、約1 nMと約6 µMの間、約1 nMと約5 µMの間、約1 nMと約4 µMの間、約1 nMと約3 µMの間、約1 nMと約2 µMの間、約1 nMと約1 µMの間、約1 nMと約950 nMの間、約1 nMと約900 nMの間、約1 nMと約850 nMの間、約1 nMと約800 nMの間、約1 nMと約750 nMの間、約1 nMと約700 nMの間、約1 nMと約650 nMの間、約1 nMと約600 nMの間、約1 nMと約550 nMの間、約1 nMと約500 nMの間、約1 nMと約450 nMの間、約1 nMと約400 nMの間、約1 nMと約350 nMの間、約1 nMと約300 nMの間、約1 nMと約250 nMの間、約1 nMと約200 nMの間、約1 nMと約150 nMの間、約1 nMと約100 nMの間、約1 nMと約95 nMの間、約1 nMと約90 nMの間、約1 nMと約85 nMの間、約1 nMと約80 nMの間、約1 nMと約75 nMの間、約1 nMと約70 nMの間、約1 nMと約65 nMの間、約1 nMと約60 nMの間、約1 nMと約55 nMの間、約1 nMと約50 nMの間、約1 nMと約45 nMの間、約1 nMと約40 nMの間、約1 nMと約35 nMの間、約1 nMと約30 nMの間、約1 nMと約25 nMの間、約1 nMと約20 nMの間、約1 nMと約15 nMの間、約1 nMと約10 nMの間、約1 nMと約5 nMの間、約1 nMと約4 nMの間、約1 nMと約3 nMの間、約1 nMと約2 nMの間、約2 nMと約10 µMの間、約2 nMと約9 µMの間、約2 nMと約8 µMの間、約2 nMと約7 µMの間、約2 nMと約6 µMの間、約2 nMと約5 µMの間、約2 nMと約4 µMの間、約2 nMと約3 µMの間、約2 nMと約2 µMの間、約2 nMと約1 µMの間、約2 nMと約950 nMの間、約2 nMと約900 nMの間、約2 nMと約850 nMの間、約2 nMと約800 nMの間、約2 nMと約750 nMの間、約2 nMと約700 nMの間、約2 nMと約650 nMの間、約2 nMと約600 nMの間、約2 nMと約550 nMの間、約2 nMと約500 nMの間、約2 nMと約450 nMの間、約2 nMと約400 nMの間、約2 nMと約350 nMの間、約2 nMと約300 nMの間、約2 nMと約250 nMの間、約2 nMと約200 nMの間、約2 nMと約150 nMの間、約2 nMと約100 nMの間、約2 nMと約95 nMの間、約2 nMと約90 nMの間、約2 nMと約85 nMの間、約2 nMと約80 nMの間、約2 nMと約75 nMの間、約2 nMと約70 nMの間、約2 nMと約65 nMの間、約2 nMと約60 nMの間、約2 nMと約55 nMの間、約2 nMと約50 nMの間、約2 nMと約45 nMの間、約2 nMと

20

30

40

50

約 40 nM の間、約 2 nM と約 35 nM の間、約 2 nM と約 30 nM の間、約 2 nM と約
 25 nM の間、約 2 nM と約 20 nM の間、約 2 nM と約 15 nM の間、約 2 nM と約 1
 0 nM の間、約 2 nM と約 5 nM の間、約 2 nM と約 4 nM の間、約 2 nM と約 3 nM の
 間、約 5 nM と約 10 μ M の間、約 5 nM と約 9 μ M の間、約 5 nM と約 8 μ M の間、約
 5 nM と約 7 μ M の間、約 5 nM と約 6 μ M の間、約 5 nM と約 5 μ M の間、約 5 nM と
 約 4 μ M の間、約 5 nM と約 3 μ M の間、約 5 nM と約 2 μ M の間、約 5 nM と約 1 μ M
 の間、約 5 nM と約 950 nM の間、約 5 nM と約 900 nM の間、約 5 nM と約 850
 nM の間、約 5 nM と約 800 nM の間、約 5 nM と約 750 nM の間、約 5 nM と約 7
 00 nM の間、約 5 nM と約 650 nM の間、約 5 nM と約 600 nM の間、約 5 nM と
 約 550 nM の間、約 5 nM と約 500 nM の間、約 5 nM と約 450 nM の間、約 5 nM
 と約 400 nM の間、約 5 nM と約 350 nM の間、約 5 nM と約 300 nM の間、約 5
 nM と約 250 nM の間、約 5 nM と約 200 nM の間、約 5 nM と約 150 nM の間、
 約 5 nM と約 100 nM の間、約 5 nM と約 95 nM の間、約 5 nM と約 90 nM の間、
 約 5 nM と約 85 nM の間、約 5 nM と約 80 nM の間、約 5 nM と約 75 nM の間、
 約 5 nM と約 70 nM の間、約 5 nM と約 65 nM の間、約 5 nM と約 60 nM の間、約
 5 nM と約 55 nM の間、約 5 nM と約 50 nM の間、約 5 nM と約 45 nM の間、約 5
 nM と約 40 nM の間、約 5 nM と約 35 nM の間、約 5 nM と約 30 nM の間、約 5 nM
 と約 25 nM の間、約 5 nM と約 20 nM の間、約 5 nM と約 15 nM の間、約 5 nM
 と約 10 nM の間、約 10 nM と約 10 μ M の間、約 10 nM と約 9 μ M の間、約 10 nM
 と約 8 μ M の間、約 10 nM と約 7 μ M の間、約 10 nM と約 6 μ M の間、約 10 nM
 と約 5 μ M の間、約 10 nM と約 4 μ M の間、約 10 nM と約 3 μ M の間、約 10 nM と
 約 2 μ M の間、約 10 nM と約 1 μ M の間、約 10 nM と約 950 nM の間、約 10 nM
 と約 900 nM の間、約 10 nM と約 850 nM の間、約 10 nM と約 800 nM の間、
 約 10 nM と約 750 nM の間、約 10 nM と約 700 nM の間、約 10 nM と約 650
 nM の間、約 10 nM と約 600 nM の間、約 10 nM と約 550 nM の間、約 10 nM
 と約 500 nM の間、約 10 nM と約 450 nM の間、約 10 nM と約 400 nM の間、
 約 10 nM と約 350 nM の間、約 10 nM と約 300 nM の間、約 10 nM と約 250
 nM の間、約 10 nM と約 200 nM の間、約 10 nM と約 150 nM の間、約 10 nM
 と約 100 nM の間、約 10 nM と約 95 nM の間、約 10 nM と約 90 nM の間、約 1
 0 nM と約 85 nM の間、約 10 nM と約 80 nM の間、約 10 nM と約 75 nM の間、
 約 10 nM と約 70 nM の間、約 10 nM と約 65 nM の間、約 10 nM と約 60 nM の
 間、約 10 nM と約 55 nM の間、約 10 nM と約 50 nM の間、約 10 nM と約 45 n
 M の間、約 10 nM と約 40 nM の間、約 10 nM と約 35 nM の間、約 10 nM と約 3
 0 nM の間、約 10 nM と約 25 nM の間、約 10 nM と約 20 nM の間、約 10 nM と
 約 15 nM の間、約 50 nM と約 10 μ M の間、約 50 nM と約 9 μ M の間、約 50 nM
 と約 8 μ M の間、約 50 nM と約 7 μ M の間、約 50 nM と約 6 μ M の間、約 50 nM と
 約 5 μ M の間、約 50 nM と約 4 μ M の間、約 50 nM と約 3 μ M の間、約 50 nM と約
 2 μ M の間、約 50 nM と約 1 μ M の間、約 50 nM と約 950 nM の間、約 50 nM と
 約 900 nM の間、約 50 nM と約 850 nM の間、約 50 nM と約 800 nM の間、約
 50 nM と約 750 nM の間、約 50 nM と約 700 nM の間、約 50 nM と約 650 n
 M の間、約 50 nM と約 600 nM の間、約 50 nM と約 550 nM の間、約 50 nM と
 約 500 nM の間、約 50 nM と約 450 nM の間、約 50 nM と約 400 nM の間、約
 50 nM と約 350 nM の間、約 50 nM と約 300 nM の間、約 50 nM と約 250 n
 M の間、約 50 nM と約 200 nM の間、約 50 nM と約 150 nM の間、約 50 nM と
 約 100 nM の間、約 50 nM と約 95 nM の間、約 50 nM と約 90 nM の間、約 50
 nM と約 85 nM の間、約 50 nM と約 80 nM の間、約 50 nM と約 75 nM の間、約
 50 nM と約 70 nM の間、約 50 nM と約 65 nM の間、約 50 nM と約 60 nM の間、
 約 50 nM と約 55 nM の間、約 100 nM と約 10 μ M の間、約 100 nM と約 9 μ
 M の間、約 100 nM と約 8 μ M の間、約 100 nM と約 7 μ M の間、約 100 nM と約
 6 μ M の間、約 100 nM と約 5 μ M の間、約 100 nM と約 4 μ M の間、約 100 nM

10

20

30

40

50

40

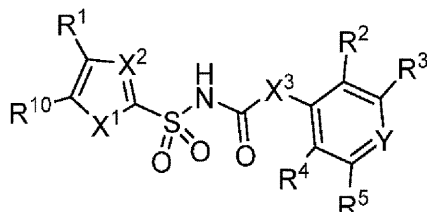
50

μM と約 $6\mu\text{M}$ の間、約 $2\mu\text{M}$ と約 $5\mu\text{M}$ の間、約 $2\mu\text{M}$ と約 $4\mu\text{M}$ の間、約 $2\mu\text{M}$ と約 $3\mu\text{M}$ の間、約 $4\mu\text{M}$ と約 $10\mu\text{M}$ の間、約 $4\mu\text{M}$ と約 $9\mu\text{M}$ の間、約 $4\mu\text{M}$ と約 $8\mu\text{M}$ の間、約 $4\mu\text{M}$ と約 $7\mu\text{M}$ の間、約 $4\mu\text{M}$ と約 $6\mu\text{M}$ の間、約 $4\mu\text{M}$ と約 $5\mu\text{M}$ の間、約 $5\mu\text{M}$ と約 $10\mu\text{M}$ の間、約 $5\mu\text{M}$ と約 $9\mu\text{M}$ の間、約 $5\mu\text{M}$ と約 $8\mu\text{M}$ の間、約 $5\mu\text{M}$ と約 $7\mu\text{M}$ の間、約 $5\mu\text{M}$ と約 $6\mu\text{M}$ の間、約 $6\mu\text{M}$ と約 $10\mu\text{M}$ の間、約 $6\mu\text{M}$ と約 $9\mu\text{M}$ の間、約 $6\mu\text{M}$ と約 $8\mu\text{M}$ の間、約 $6\mu\text{M}$ と約 $7\mu\text{M}$; 約 $7\mu\text{M}$ と約 $10\mu\text{M}$ の間、約 $7\mu\text{M}$ と約 $9\mu\text{M}$ の間、約 $7\mu\text{M}$ と約 $8\mu\text{M}$ の間、約 $8\mu\text{M}$ と約 $10\mu\text{M}$ の間、約 $8\mu\text{M}$ と約 $9\mu\text{M}$ 、又は約 $9\mu\text{M}$ と約 $10\mu\text{M}$ の間)のICE50を有する。

【0477】

一態様では、NLRP3アンタゴニストは、式Iの化合物、
【化1】

10



式I

又はその薬学的に許容される塩(式中、

20

X^1 は、O、S、又はNHであり；

X^2 は、N又はCR⁹であり；

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

Yは、N又はCR⁸であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

30

R^9 は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^3 は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^4 は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

40

R^5 は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

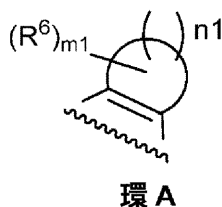
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

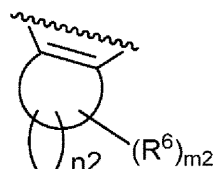
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 2】



であり、
且つ環 B は、
【化 3】



であり、
式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 R^{15}$ 及び $CONR^{17} R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択される) である。

【0478】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、式 I の化合物であり、式 I の化合物が環 A 及び環 B を含み； X^3 が NH であり； X^2 が CH であり；且つ R^{10} が H である場合、

(i) X^1 が O であり且つ R^1 が、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、又は $CONR^{11} R^{12}$ で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、Y は、N、CF、CCL 又は CH ではなく、(ii) X^1 が O であり且つ R^1 が、オキソで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、Y は CH ではなく、且つ (iii) X^1 が S である場合、Y は CH ではないことを条件とし；

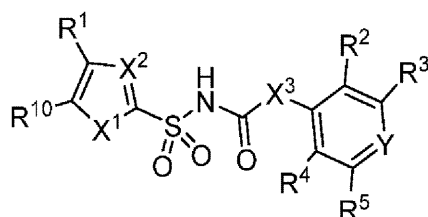
且つ R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^3 が NH であり； X^2 が CH であり； R^{10} が H であり；且つ R^1 が、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、又は $CONR^{11} R^{12}$ で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、

Y は、CH 又は CCL ではないことを条件とする。

【0479】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 I の化合物、

【化 4】



式 I

又はその薬学的に許容される塩(式中、

X^1 は、O、S、又は NH であり；

X^2 は、N 又は CR^9 であり；

X^3 は、NH 又は O であるか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し；

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、CL、F、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^9 は、H、CN、CL、F、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

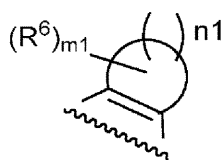
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

【化 5】

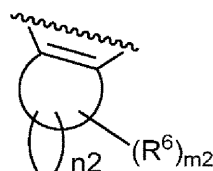


環 A

であり、

且つ環 B は、

【化 6】



環 B

であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2～5 であり；

m_1 は、1～10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2～5 であり；

m_2 は、1～10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^1 は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、C

10

20

30

40

50

OOCC₁ ~ C₆ アルキル、及び CONR^{1 1} R^{1 2} からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{1 0} は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル及び C₃ ~ C₆ ヘテロシクロアルキルから選択され；R^{1 0} は、ヒドロキシ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR^{1 1} R^{1 2}、=NR^{1 3}、COOC₁ ~ C₆ アルキル、及び CONR^{1 1} R^{1 2} からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R¹ 及び R^{1 0} はそれらを連結する原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR^{1 1} R^{1 2}、=NR^{1 3}、COOC₁ ~ C₆ アルキル、及び CONR^{1 1} R^{1 2} からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{1 3} は、C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各存在における R^{1 1} 及び R^{1 2} の各々は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂ R^{1 5} 及び CONR^{1 7} R^{1 8} から独立して選択され；

R^{1 5} は、C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各存在における R^{1 7} 及び R^{1 8} の各々は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択され；

各 R^{1 6} は、同じであるか又は異なり、且つ H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR^{1 1} R^{1 2}、オキソ、及び =NR^{1 3} から選択され；

式 I の化合物が環 A 及び環 B を含み；X³ が NH であり；X² が CH であり；且つ R^{1 0} が H である場合、

(i) X¹ が O であり且つ R¹ が、ヒドロキシ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR^{1 1} R^{1 2}、=NR^{1 3}、COOC₁ ~ C₆ アルキル、及び CONR^{1 1} R^{1 2} で置換された C₁ ~ C₆ アルキルである場合、Y は、N、CF、CCL 又は CH ではなく、(i i) X¹ が S である場合、Y は CH ではないことを条件とし；

且つ R² 及び R⁴ がそれぞれイソプロピルであり；X³ が NH であり；X² が CH であり；R^{1 0} が H であり；且つ R¹ が、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR^{1 1} R^{1 2}、=NR^{1 3}、COOC₁ ~ C₆ アルキル、又は CONR^{1 1} R^{1 2} で任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルである場合、

Y は、CH 又は CCL ではないことを条件とする) である。

【 0 4 8 0 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X¹ は、O である。

【 0 4 8 1 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X¹ は、S である。

【 0 4 8 2 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X¹ は、NH である。

【 0 4 8 3 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X² は、CR⁹ である。

【 0 4 8 4 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X² は、CH である。

【 0 4 8 5 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X² は、N である。

【 0 4 8 6 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X³ は、NH である。

【 0 4 8 7 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X³ は、O である。

【 0 4 8 8 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X² は、C (C₁ ~ C₆ アルキル) である。

【 0 4 8 9 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、X³ 及び R² はそれらを連結する原子と合わ

10

20

30

40

50

せて、1つ以上の R^{1-6} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成する。

【0490】

式Iの前述の実施形態のいくつかにおいて、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上のHで任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成する。

【0491】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{1-6} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成する。

【0492】

式Iの前述の実施形態のいくつかにおいて、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成する。

10

【0493】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、Yは、 CR^8 である。

【0494】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、Yは、Nである。

【0495】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素である。

【0496】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^2 は、イソプロピル又はメチルであり得る。

20

【0497】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0498】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^3 はイソプロピルであり得るか；又は R^3 はメチルであり得る。

【0499】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素である。

【0500】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^4 はイソプロピルであり得るか；又は R^4 はメチルであり得る。

30

【0501】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。

【0502】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^5 はイソプロピルであり得るか；又は R^5 はメチルであり得る。

【0503】

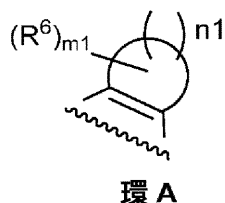
式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、環Aを形成する。

40

【0504】

式Iの前述の実施形態のいくつかにおいて、環Aは、

【化 7】



である

。

10

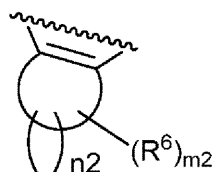
【0505】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、環 B を形成する。

【0506】

式 I の前述の実施形態のいくつかにおいて、環 B は、

【化 8】



環 B

20

である

。

【0507】

式 I の化合物の特定の実施形態では（一方の対の R^2 及び R^3 がそれらを連結する炭素と合わせて環 A を形成し；且つもう一方の対の R^2 及び R^3 がそれらを連結する炭素を合わせて環 B を形成するとき）、環 A は、環 B と同じである。

30

【0508】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 $n1$ は、3 である。

【0509】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 $n1$ は、4 である。

【0510】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 $n2$ は、3 である。

【0511】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 $n2$ は、4 である。

【0512】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、H である。

40

【0513】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は H であるか； R^8 は CN であるか； R^8 は Cl であるか； R^8 は F であるか； R^8 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；又は R^8 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）である。

【0514】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は H であるか； R^9 は CN であるか； R^9 は Cl であるか；又は R^9 は F である。

【0515】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、H である。

【0516】

50

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシ、アミノ及びオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0517】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^1 は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであり得る。

【0518】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシ、アミノ及びオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

10

【0519】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。例えば、 R^1 は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであり得るか； R^1 は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチルであり得るか；又は R^1 は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルであり得る。

【0520】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{10} は、H である。

【0521】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ及びオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0522】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^{10} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであり得る。

【0523】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ及びオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0524】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。例えば、 R^{10} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであり得るか； R^{10} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチルであり得るか；又は R^{10} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルであり得る。

30

【0525】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、5 員炭素環を形成する。

【0526】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、6 員炭素環を形成する。

【0527】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、O、N、及び S から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ環を形成する。

40

【0528】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、O、N、及び S から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有する 6 員ヘテロ環を形成する。

【0529】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{10} によって形成される環は、ヒドロキシで置換される。

50

【0530】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{10} によって形成される環は、オキソで置換される。

【0531】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^{10} によって形成される環は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換される。

【0532】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{11} は、水素である。

【0533】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【0534】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素である。

【0535】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0536】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{16} は、水素である。

【0537】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I の化合物が環 A 及び環 B を含み； X^3 が NH であり； X^2 が CH であり；且つ R^{10} が H である場合、

(i) X^1 が O であり且つ R^1 が、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、Y は、N、CF、CCl 又は CH ではなく、(ii) X^1 が O であり且つ R^1 が、オキソで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、Y は CH ではなく、且つ (iii) X^1 が S である場合、Y は CH ではなく；

且つ R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^3 が NH であり； X^2 が CH であり； R^{10} が H であり；且つ R^1 が任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、

Y は、CH 又は CCl ではない。

20

【0538】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I の化合物が環 A 及び環 B を含み； X^3 が NH であり； X^2 が CH であり；且つ R^{10} が H である場合、

(i) X^1 が O であり且つ R^1 が、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、Y は、N、CF、CCl 又は CH ではなく、(ii) X^1 が S である場合、Y は CH ではなく；

且つ R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^3 が NH であり； X^2 が CH であり； R^{10} が H であり；且つ R^1 が任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、

Y は、CH 又は CCl ではない。

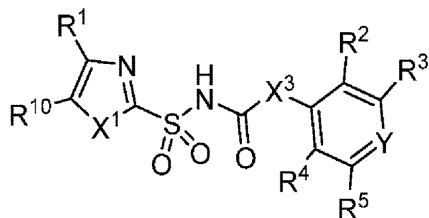
30

【0539】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I a の化合物

40

【化 9】



式 1a

10

又はその薬学的に許容される塩（式中、

X^1 は、O、S、又はNHであり；

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

Yは、N又はCR⁸であり；

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル及びCONH₂から選択され；

R²は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシ
20

で任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R³は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシ
で任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシ
で任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシ
で任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；
(R²、R³、R⁴及びR⁵の少なくとも1つが水素ではなく、且つR²及びR⁴が両方
ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

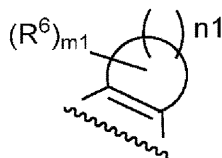
又はR²及びR³はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、
30

又はR⁴及びR⁵はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又はR²及びR³はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つR⁴及びR⁵はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 10】



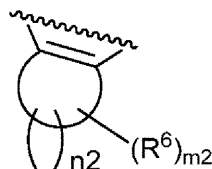
環 A

40

であり、

且つ環Bは、

【化 1 1】



環 B

であり、
式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^1 は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換され；

R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換され；

R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択される) である。

【0540】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I a の化合物

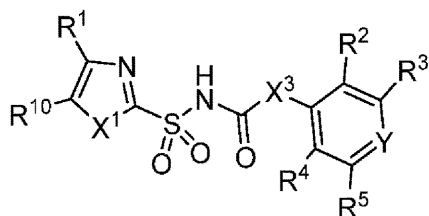
10

20

30

40

【化 1 2】



式 1a

10

又はその薬学的に許容される塩

(式中、

X^1 は、O、S、又はNHであり；

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{1-6} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{1-6} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

Yは、N又はCR⁸であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル及びCONH₂から選択され；

20

R^2 は、水素又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^3 は、水素又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^4 は、水素又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり且つ R^2 と同じであり；

R^5 は、水素又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり且つ R^3 と同じであるか；

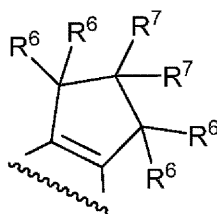
(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、5員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、5員環Bを形成し、

30

式中、環Aは、

【化 1 3】



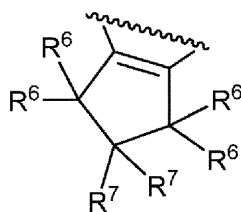
環 A

40

であり、

且つ環Bは、

【化 1 4】



環 B

であり、

各環における各 R^6 は同じであり且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、且つ各環における各 R^7 は同じであり且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^1 は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

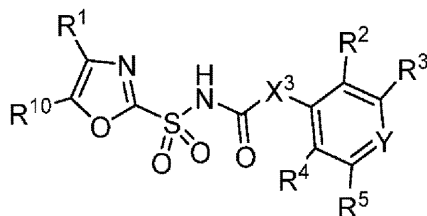
R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ及びオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、5 員、6 員、若しくは 7 員炭素環又はヘテロ環を形成する) である。

【0541】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 I a - i の化合物；

【化 1 5】



式 Ia-i

又はその薬学的に許容される塩

(式中、

X^3 は、NH 又は O であり；

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 CO_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $CONH_2$ から選択され；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素であり；

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素であり；

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^1 は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換され；

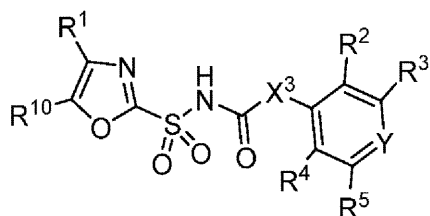
R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、5 員、6 員、若しくは 7 員炭素環又はヘテロ環を形成する) である。

【0542】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 I a - i の化合物

【化 1 6】



式 Ia-i

又はその薬学的に許容される塩

(式中、

X^3 は、NH又はOであり；

Y は、N又はC R^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル及びCONH₂から選択され；

R^3 は、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^2 は、水素であり；

R^5 は、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^4 は、水素であり；

R^1 は、H、C₁～C₆アルキル及びC₃～C₆シクロアルキルから選択され、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換され；

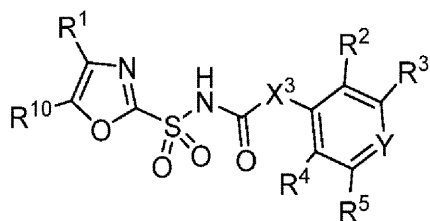
R^{10} は、H、C₁～C₆アルキル及びC₃～C₆シクロアルキルから選択され、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、5員、6員、若しくは7員炭素環又はヘテロ環を形成する)である。

【0543】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式Ia-iの化合物：

【化 1 7】



式 Ia-i

又はその薬学的に許容される塩

(式中、

X^3 は、NH又はOであり；

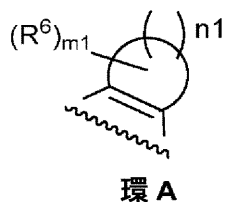
Y は、N又はC R^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル及びCONH₂から選択され；

R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

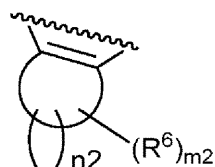
式中、環Aは、

【化 1 8】



であり、
 且つ環 B は、
 【化 1 9】

10



であり、
 式中、

20

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

30

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^1 は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換され；

R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ又はオキソで任意選択により置換されるか；

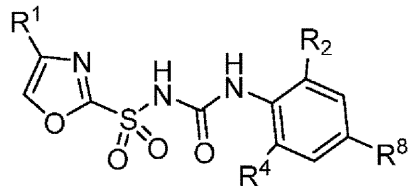
又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、5 員、6 員、若しくは 7 員炭素環又はヘテロ環を形成する) である。

40

【0544】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 I a - i (A) の化合物：

【化 2 0】



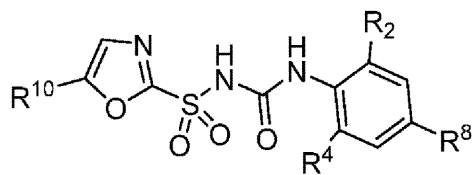
式 Ia-i(A)

又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^8 は、H、CN、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $CONH_2$ である）である。 10

【0545】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 Ia - i (B) の化合物：

【化 2 1】



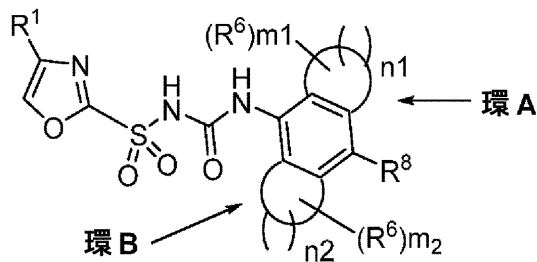
式 Ia-i(B)

又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^8 は、H、CN、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $CONH_2$ である）である。

【0546】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 Ia の化合物は、式 Ia - i (C) の化合物：

【化 2 2】



式 Ia-i(C)

又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^8 は、H、CN、Cl 又は F である）である。

【0547】

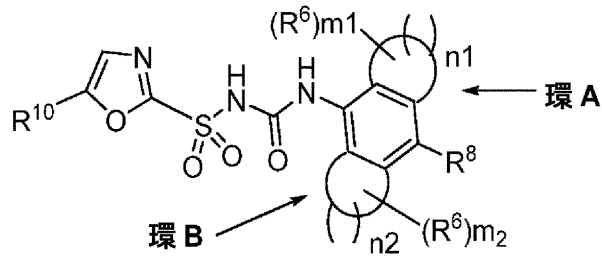
式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 Ia の化合物は、式 Ia - i (D) の化合物：

20

30

40

【化 2 3】



式 Ia-i(D)

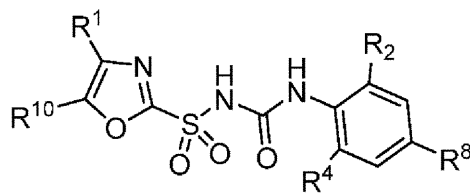
10

又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^8 は、H、CN、Cl 又は F である）である。

【0548】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 Ia の化合物は、式 Ia - i (E) の化合物：

【化 2 4】



20

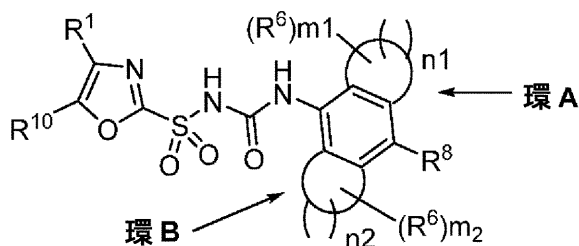
式 Ia-i(E)

又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^8 は、H、CN、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $CONH_2$ である）である。

【0549】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 Ia の化合物は、式 Ia - i (F) の化合物：

【化 2 5】



30

式 Ia-i(F)

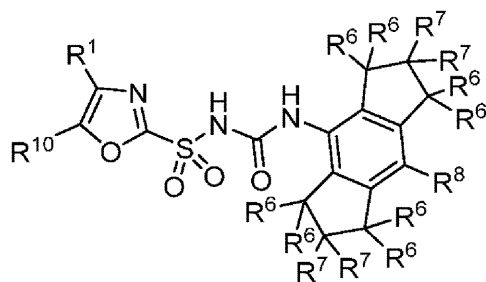
又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^8 は、H、CN、Cl 又は F である）である。

【0550】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、式 Ia の化合物は、式 Ia - i (G) の化合物：

40

【化 2 6】



式 Ia-i(G)

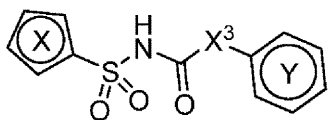
10

又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^8 は、H、CN、Cl 又は F である）である。

【0551】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 II の化合物、

【化 2 7】



式 II

20

又はその薬学的に許容される塩であり、式 II は、

X^2 は、N 又は CR^9 であり；

X^3 は、NH 又は O であり；

$X^{3'}$ は、O であるか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し；

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、 Cl 、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

$R^{8'}$ は、CN、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^9 は、H、CN、 Cl 、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2''}$ は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{3'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{3''}$ は、水素、CN、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{4'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{4''}$ は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{5'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{5''}$ は、水素、CN、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成するか、

又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成するか、

又は $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成するか、

又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成し、且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

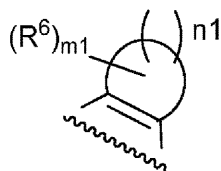
10

20

30

40

【化 3 1】

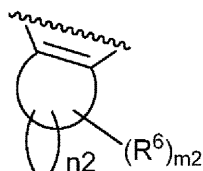


環 A

であり、
且つ環 B は、

10

【化 3 2】



環 B

であり、
式中、

20

環 A は、飽和炭素環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

30

R^1 は、H、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{1'}$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

40

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{1''}$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{1'''} is、 $C(R^{19})_2OH$ から選択され；$

50

R^{10} は、H、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{10'}$ は、H、Cl、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

$R^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{10''}$ は、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

$R^{10''}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{10''}$ は、Cl、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

上の $C_3 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3～8 員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

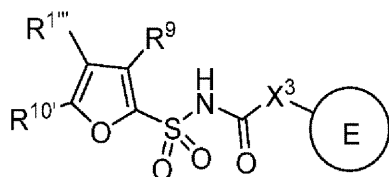
各 R^{19} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{20} は、H、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^{21} は、H、ハロ、又はヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

(1) 式 I I が

【化 3 3】



である場合

；且つ (2) $R^{10'}$ が H 又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである場合；

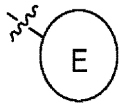
10

20

30

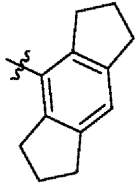
40

【化 3 4】



は、

【化 3 5】

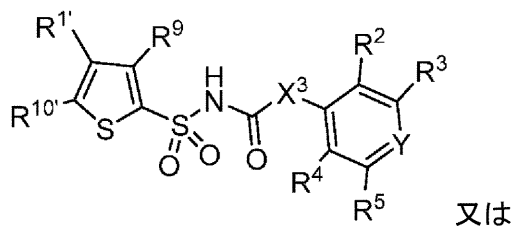


10

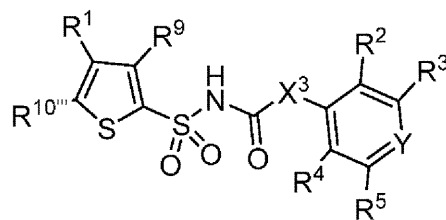
ではないことを条件とし；

且つ（１）式Ⅱが、

【化 3 6】



又は

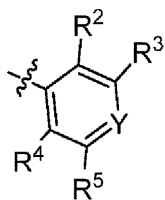


20

であり；

且つ（２） R^1 又は $R^{1'}$ のいずれかが、存在するとき、 $C(R^{1'9})_2OH$ であり；且つ（３） $R^{10'}$ 又は $R^{10''}$ のいずれかが、存在するとき、 Cl ではない場合；

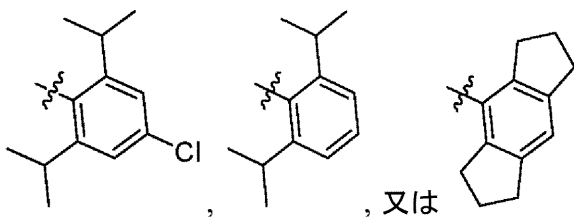
【化 3 7】



30

は、

【化 3 8】

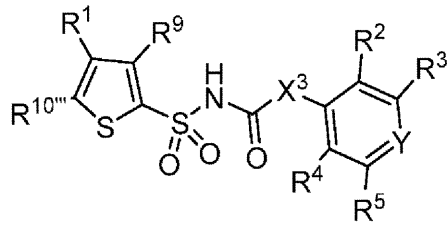


40

ではないことを条件とし；

且つ（１）式Ⅱが、

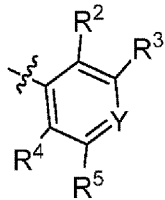
【化 3 9】



であり；

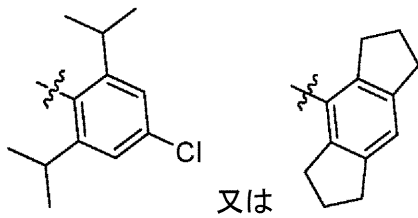
且つ (2) $R^{10''''}$ が、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合；

【化 4 0】



は、

【化 4 1】

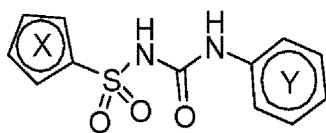


ではないことを条件とする。

【0552】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 I I の化合物、

【化 4 2】



式 II

又はその薬学的に許容される塩であり、式 I I は、

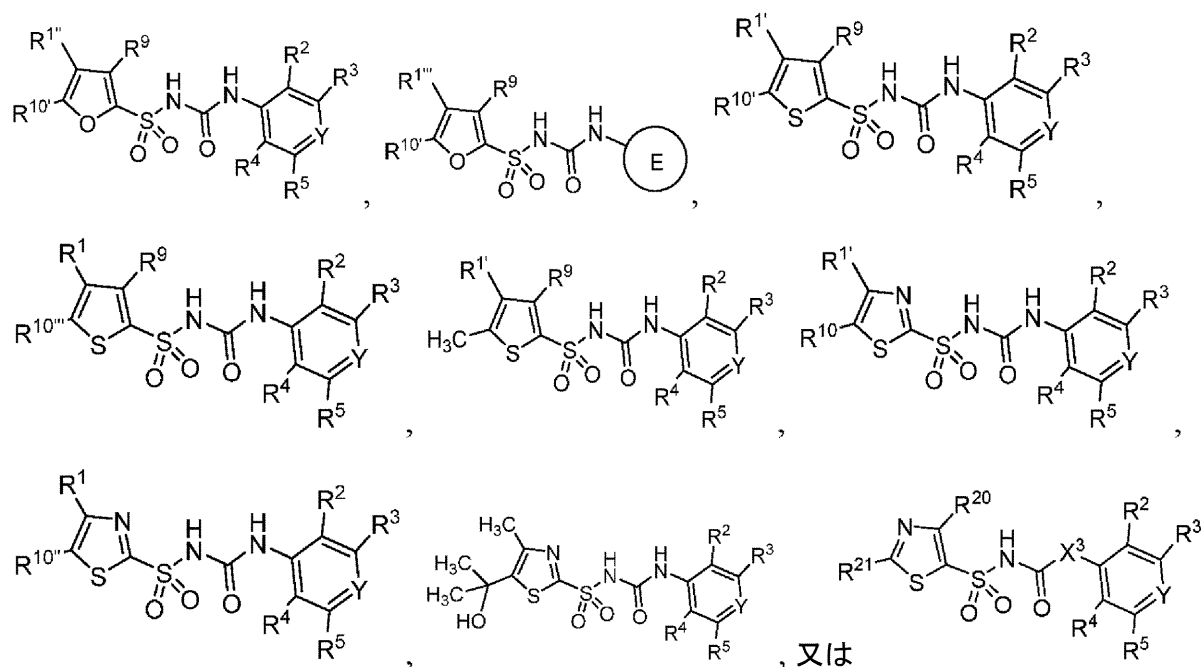
10

20

30

40

【化 4 3】

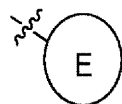


10

20

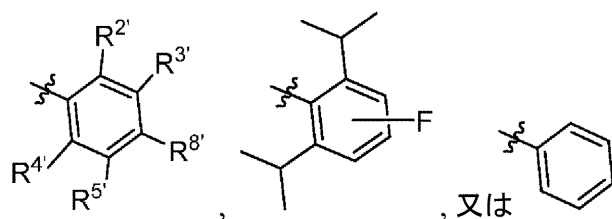
から選択され、

【化 4 4】



は、

【化 4 5】



30

から選択され；

Y は、N 又は C R⁸ であり；R⁸ は、H、CN、Cl、及び F から選択され；R⁸ は、CN 及び CONR¹¹R¹² から選択され；

40

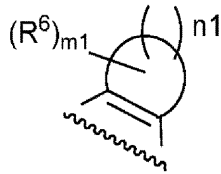
R⁹ は、H から選択され；R² は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；R² は、C₁ ~ C₆ アルキルであり；R³ は、水素、CN、C₁ ~ C₆ アルコキシ、又はハロであり；R³ は、水素又はハロであり；R⁴ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；R⁴ は、C₁ ~ C₆ アルキルであり；R⁵ は、水素であり；R⁵ は、水素であるか；又は R² 及び R³ はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成するか、

50

又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、
 又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、
 又は $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、
 又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、
 又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、
 式中、環 A は、

10

【化 4 6】

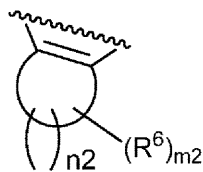


環 A

であり、
 且つ環 B は、

20

【化 4 7】



環 B

であり、
 式中、

30

環 A は、飽和炭素環であり；

$n1$ は、3 であり；

$m1$ は、0 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

$n2$ は、3 であり；

$m2$ は、0 であり；

R^1 は、H から選択され；

$R^{1'}$ は、 $C(R^{1^9})_2OH$ 及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、1 つ以上のヒドロキシで任意選択により置換され；

$R^{1''}$ は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

40

上の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、1 つ以上のヒドロキシで任意選択により置換され；

$R^{1'''}$ は、 $C(R^{1^9})_2OH$ から選択され；

R^{1^0} は、H、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

R^{1^0} は、ヒドロキシからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{1^0'}$ は、H 又は Cl から選択され；

$R^{1^0''}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

$R^{1^0'''}$ は、1 つ以上のヒドロキシで任意選択により置換され；

$R^{1^0''''}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

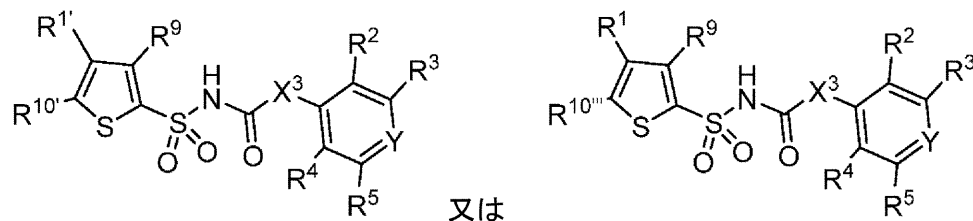
50

$R^{1'0'}$ は、1つ以上のヒドロキシで任意選択により置換され；
 各存在における $R^{1'1}$ 及び $R^{1'2}$ の各々は、水素から独立して選択され；
 各 $R^{1'9}$ は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 $R^{2'0}$ は、H又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

$R^{2'1}$ は、H又はヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

(1) 式 I I が、

【化 4 8】



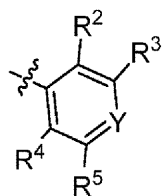
10

であり；

且つ (2) $R^{1'}$ 又は $R^{1'}$ のいずれかが、存在するとき、 $C(R^{1'9})_2OH$ であり；
 且つ (3) $R^{1'0'}$ 又は $R^{1'0'}$ のいずれかが、存在するとき、 Cl ではない場合；

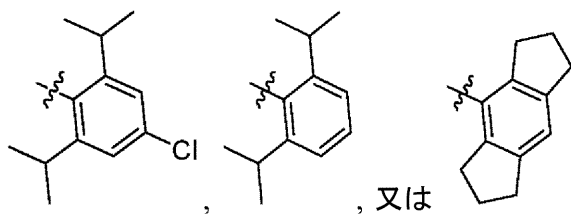
【化 4 9】

20



は、

【化 5 0】



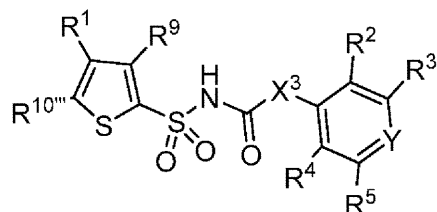
30

ではないことを条件とし；

且つ (1) 式 I I が、

【化 5 1】

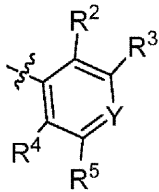
40



であり；

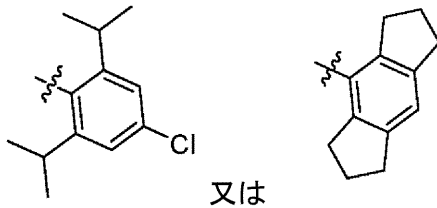
且つ (2) $R^{1'0'}$ が、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合；

【化 5 2】



は、

【化 5 3】

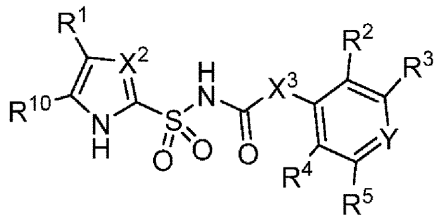


ではないことを条件とする。

【 0 5 5 3】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

【化 5 4】



又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X² は、N又はC R⁹であり；X³ は、NH又はOであるか；又はX³がNHであるとき、X³及びR²はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上のR¹⁶で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；又はX³がNHであるとき、X³及びR⁴はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上のR¹⁶で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；Yは、N又はC R⁸であり；R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；R⁹は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；R²は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；R³は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；R⁴は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；R⁵は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；

10

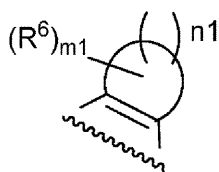
20

30

40

50

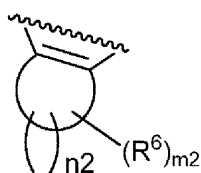
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、
 又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、
 又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、
 式中、環 A は、
 【化 5 5】



環 A

10

であり、
 且つ環 B は、
 【化 5 6】



環 B

20

であり、
 式中、
 環 A は、飽和炭素環であり；
 $n1$ は、2～5であり；
 $m1$ は、1～10であり；
 環 B は、飽和炭素環であり；
 $n2$ は、2～5であり；
 $m2$ は、1～10であり；

30

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキシ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2つの R^6 はそれらを連結する 1つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1つ若しくは 2つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

40

R^{10} は、H、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3～8員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1つ若しくは 2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し

50

、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され； 10

各 R^{19} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

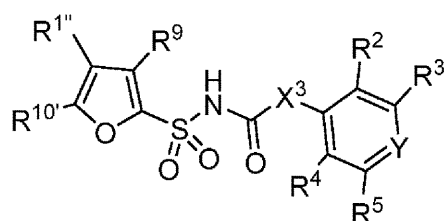
【0554】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、 CR^9 である。

【0555】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

【化57】



20

又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し； 30

Y は、N又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^9 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

R^3 は、水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； 40

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成するか、

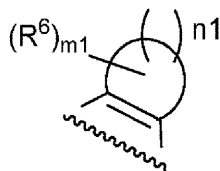
又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

50

【化 5 8】

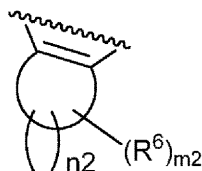


環 A

であり、
且つ環 B は、

10

【化 5 9】



環 B

であり、

20

式中、

環 A は、飽和炭素環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

30

$R^{1'}$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{10'}$ は、H、 Cl 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

40

R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコ

50

キシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、オキソ、及び $=\text{NR}^{13}$ から選択される)である。

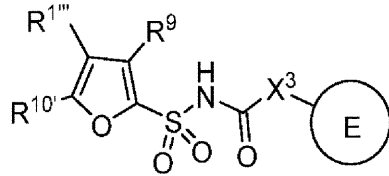
【0556】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{1'}$ は、1-ヒドロキシシクロプロピルであり、且つ $\text{R}^{10'}$ は、Hである。

【0557】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、式IIの化合物は、

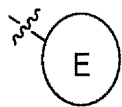
【化60】



10

又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

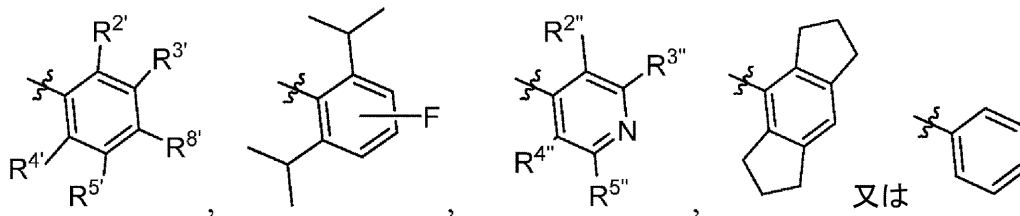
【化61】



20

は、

【化62】



から選択され；

30

X^3 は、NH又はOであるか；

$\text{R}^{8'}$ は、CN、 $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルから選択され；

R^9 は、H、CN、Cl、F、 $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルから選択され；

$\text{R}^{2'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

$\text{R}^{2''}$ は、水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

$\text{R}^{3'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

40

$\text{R}^{3''}$ は、水素、CN、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

$\text{R}^{4'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

$\text{R}^{4''}$ は、水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

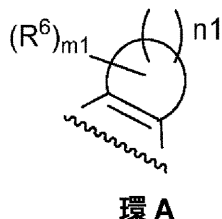
$\text{R}^{5'}$ は、水素、ハロ、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

$\text{R}^{5''}$ は、水素、CN、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであるか；

又は $\text{R}^{2'}$ 及び $\text{R}^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

50

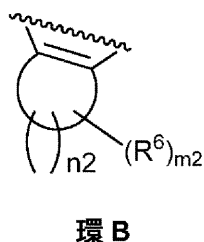
又は $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、
 又は $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、
 式中、環Aは、
 【化63】



10

であり、
 且つ環Bは、

【化64】



20

であり、
 式中、

環Aは、飽和炭素環であり；

$n1$ は、2～5であり；

$m1$ は、1～10であり；

環Bは、飽和炭素環であり；

$n2$ は、2～5であり；

$m2$ は、1～10であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は2つの R^6 はそれらを連結する1つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8員炭素環若しくはO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{1'}$ は、 $C(R^{19})_2OH$ から選択され；

$R^{10'}$ は、H、 $C1$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

$R^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

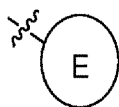
R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

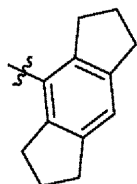
50

各 $R^{1'9}$ は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 $R^{1'0'}$ が H 又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである場合；
 【化 6 5】



は、
 【化 6 6】

10



ではないことを条件とする。

【0 5 5 8】

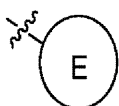
式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'0'}$ は、H である。

20

【0 5 5 9】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 6 7】



は、
 【化 6 8】

30



である。

【0 5 6 0】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成し、且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成する。

40

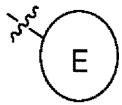
【0 5 6 1】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は、CN である。

【0 5 6 2】

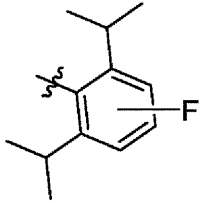
式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 6 9】



は、

【化 7 0】



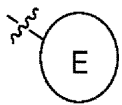
10

である。

【 0 5 6 3】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、

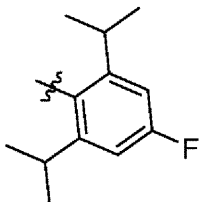
【化 7 1】



20

は、

【化 7 2】



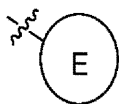
30

である。

【 0 5 6 4】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、

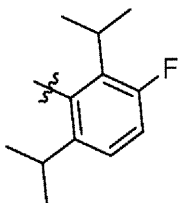
【化 7 3】



40

は、

【化 7 4】

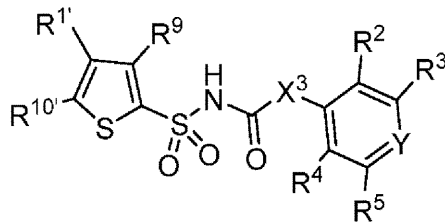


である。

【 0 5 6 5】

50

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、
【化 7 5】



又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

Yは、N又はCR⁸であり；

R⁸は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R⁹は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R²は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R³は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；

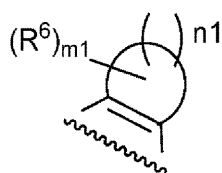
又はR²及びR³はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又はR⁴及びR⁵はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又はR²及びR³はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つR⁴及びR⁵はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 7 6】



環 A

であり、

且つ環Bは、

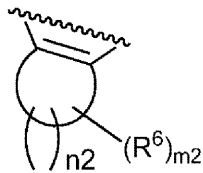
10

20

30

40

【化 7 7】



環 B

であり、

式中、

環 A は、飽和炭素環であり；

n_1 は、2 ～ 5 であり；

m_1 は、1 ～ 10 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

n_2 は、2 ～ 5 であり；

m_2 は、1 ～ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ～ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{1'}$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{10'}$ は、H、 C_1 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

$R^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

各 R^{19} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

(1) $R^{1'}$ が $C(R^{19})_2OH$ であり；且つ (2) $R^{10'}$ が C_1 ではない場合；

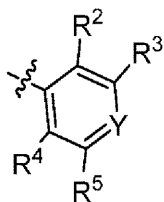
10

20

30

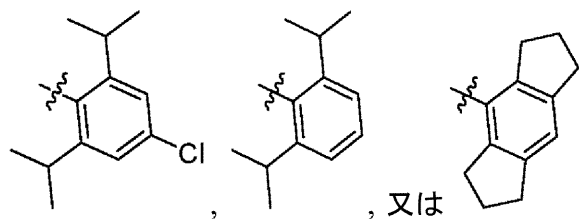
40

【化 7 8】



は、

【化 7 9】



10

ではないことを条件とする。

【0 5 6 6】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、 $C(R^{19})_2OH$ である。

20

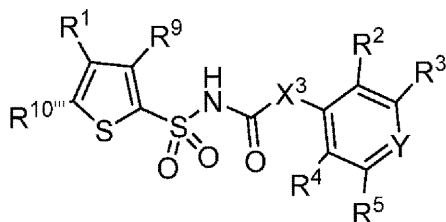
【0 5 6 7】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{10'}$ は、H である。

【0 5 6 8】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

【化 8 0】



30

又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X^3 は、NH 又は O であるか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し；

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

40

R^9 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

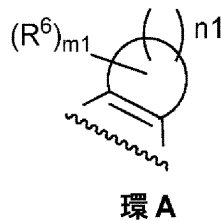
R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシ

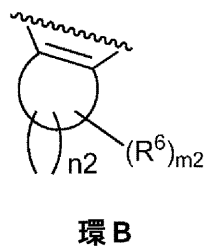
50

で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシ
 で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；
 又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、
 又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、
 又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、
 式中、環 A は、
 【化 8 1】



10

であり、
 且つ環 B は、
 【化 8 2】



20

であり、
 式中、
 環 A は、飽和炭素環であり；
 n_1 は、2～5であり；
 m_1 は、1～10であり；
 環 B は、飽和炭素環であり；
 n_2 は、2～5であり；
 m_2 は、1～10であり；

30

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；
 又は 2つの R^6 はそれらを連結する 1つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1つ若しくは 2つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

40

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{10} は、Cl、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

上の $C_3 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1つ以上の置換基で任意

50

選択により置換されるか；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 R^{15}$ 及び $CONR^{17} R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

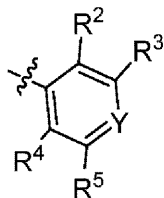
各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

各 R^{19} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

10

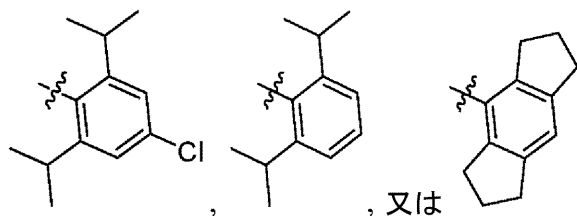
(1) R^1 が $C(R^{19})_2 OH$ であり；且つ (2) $R^{10'}$ が C1 ではない場合；
【化 8 3】



は、

【化 8 4】

20

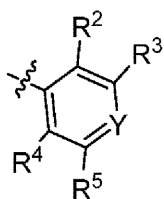


ではないことを条件とし；

且つ $R^{10'}$ が、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合；

【化 8 5】

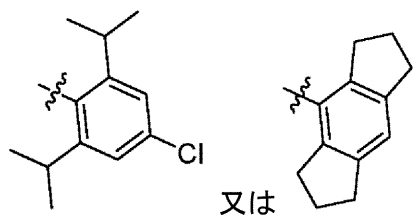
30



は、

【化 8 6】

40



ではないことを条件とする。

【0569】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C(R^{19})_2 OH$ である。

【0570】

50

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、H である。

【0571】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、ヒドロキシルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0572】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルである。

【0573】

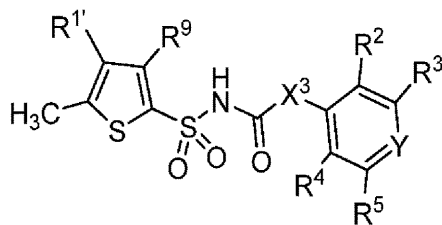
式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、Cl である。

【0574】

10

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

【化87】



又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

20

X^3 は、NH 又は O であるか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の $R^{1'}$ で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の $R^{1'}$ で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し；

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{1'}R^{1'}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^9 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{1'}R^{1'}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

30

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

40

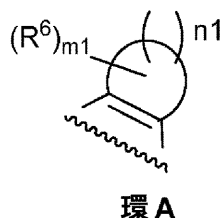
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成し、

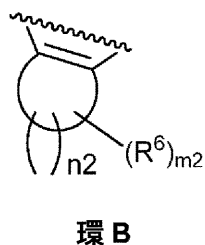
式中、環 A は、

【化 8 8】



であり、
且つ環 B は、
【化 8 9】

10



であり、
式中、

20

環 A は、飽和炭素環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

30

$R^{1'}$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

40

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

各 R^{19} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

【0575】

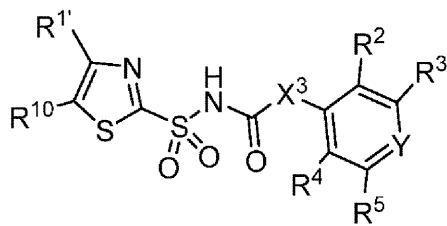
式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、 $C(R^{19})_2OH$ である。

【0576】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

50

【化 9 0】



又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

Yは、N又はCR⁸であり；

R⁸ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R⁹ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R² は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R³ は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁴ は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；

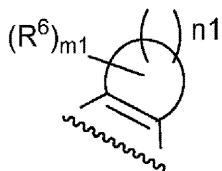
又はR² 及びR³ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又はR⁴ 及びR⁵ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又はR² 及びR³ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つR⁴ 及びR⁵ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 9 1】



環A

であり、

且つ環Bは、

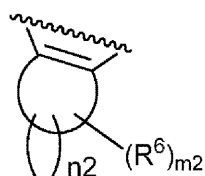
10

20

30

40

【化 9 2】



環 B

であり、
式中、

環 A は、飽和炭素環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{1'}$ は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{10} は、H、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

各 R^{19} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

【0577】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、 $C(R^{19})_2OH$ であり、且つ R^{10} は、H である。

【0578】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

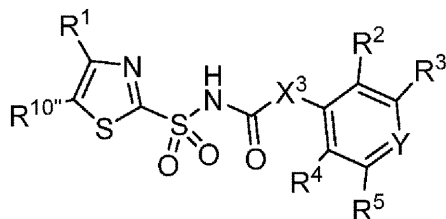
10

20

30

40

【化 9 3】



又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

Yは、N又はCR⁸であり；

R⁸ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R⁹ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R² は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R³ は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁴ は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；

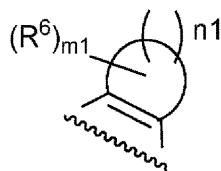
又はR² 及びR³ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又はR⁴ 及びR⁵ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又はR² 及びR³ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つR⁴ 及びR⁵ はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 9 4】



環A

であり、

且つ環Bは、

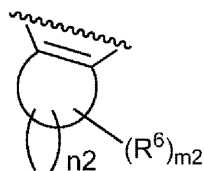
10

20

30

40

【化 9 5】



環 B

であり、

式中、

環 A は、飽和炭素環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$R^{10'}$ は、 Cl 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

$R^{10''}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

各 R^{19} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

【0579】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、H であり、且つ $R^{10'}$ は、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0580】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

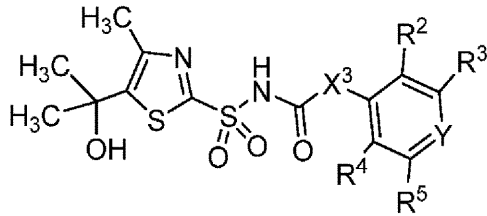
10

20

30

40

【化 9 6】



又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X^3 は、NH又はOであるか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 がNHであるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

Yは、N又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^9 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

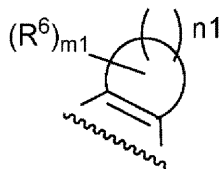
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 9 7】



環A

であり、

且つ環Bは、

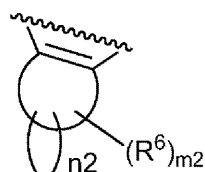
10

20

30

40

【化 9 8】



環 B

であり、

式中、

環 A は、飽和炭素環であり；

n_1 は、2 ～ 5 であり；

m_1 は、1 ～ 10 であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

n_2 は、2 ～ 5 であり；

m_2 は、1 ～ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ～ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

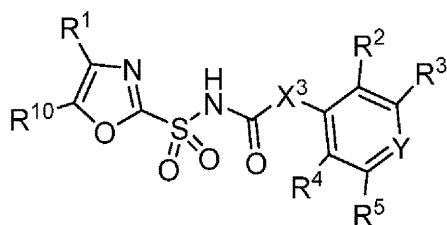
各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択される。

【0581】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

【化 9 9】



又はその薬学的に許容される塩であり、且つ式中、

X^3 は、NH 又は O であるか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ～ 7 員ヘテロ環を形成するか；

又は X^3 が NH であるとき、 X^3 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ～ 7 員ヘテロ環を形成し；

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^9 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアル

10

20

30

40

50

キル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであるか；

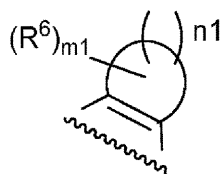
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、

式中、環 A は、

【化 100】

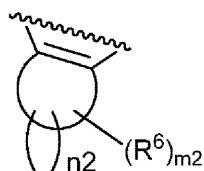


環 A

であり、

且つ環 B は、

【化 101】



環 B

であり、

式中、

環 A は、飽和炭素環であり；

$n1$ は、2～5であり；

$m1$ は、1～10であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

$n2$ は、2～5であり；

$m2$ は、1～10であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、オキソ、及び $=\text{NR}^{13}$ から選択されるか；

又は2つの R^6 はそれらを連結する1つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8員炭素環若しくは O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、 H 、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルから選択され；

上の各 $\text{C}(\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル及び $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び CO

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{10} は、H、 C_1 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル及び $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^{10} は、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3～8 員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、オキソ、及び $=\text{NR}^{13}$ から選択され；

各 R^{19} は同じであり、且つ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから選択される。

【0582】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、H であり、且つ R^{10} は、ヒドロキシで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。

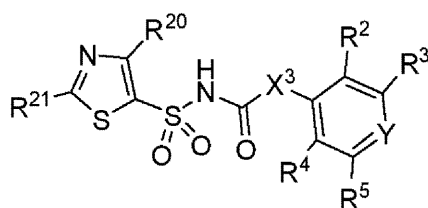
【0583】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ であり、且つ R^{10} は、H である。

【0584】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、

【化 102】



である。

【0585】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{20} は、H であり、且つ R^{21} は、ヒドロキシで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。

【0586】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{21} は、H であり、且つ R^{20} は、ヒドロキシで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。

【0587】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、H である。

【0588】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 は、NH である。

【0589】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{19} は、メチルである。

【 0 5 9 0 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、5員炭素環を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、5員炭素環を形成する。

【 0 5 9 1 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^4 はそれぞれ、イソプロピルである。

【 0 5 9 2 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 及び R^5 はそれぞれ、Hである。

【 0 5 9 3 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロであり、且つ R^5 は、Hである。

【 0 5 9 4 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、CNであり、且つ R^5 は、Hである。

【 0 5 9 5 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、Hである。

【 0 5 9 6 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、Fである。

【 0 5 9 7 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、Clである。

【 0 5 9 8 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、CNである。

【 0 5 9 9 】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表 1 中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 0 6 0 0 】

【 表 1 】

表1.

化合物	構造		
101		102	
103		104	
105		106	

【 0 6 0 1 】

【表 2】

108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		126	

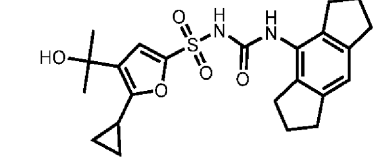
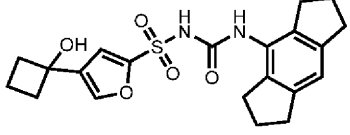
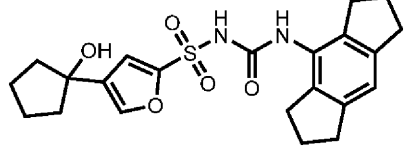
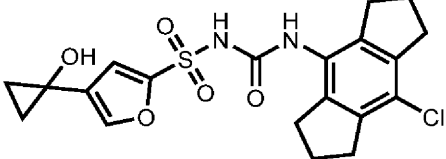
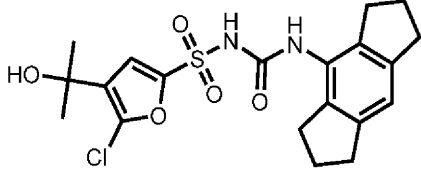
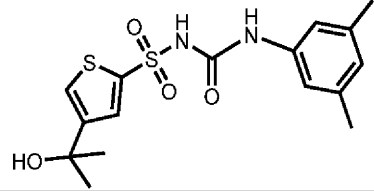
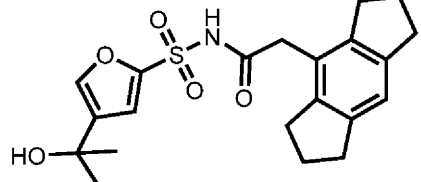
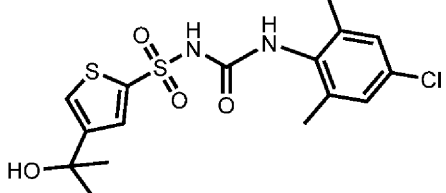
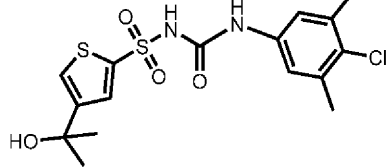
10

20

30

40

【表 3】

127		128	
129		130	
132		135	
136		137	
138a			

10

20

【0603】

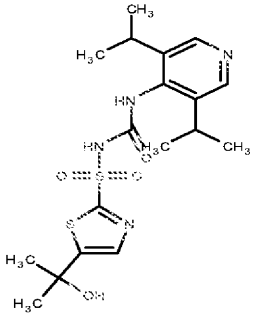
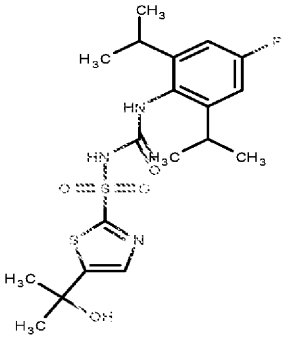
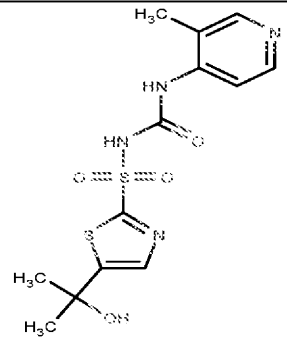
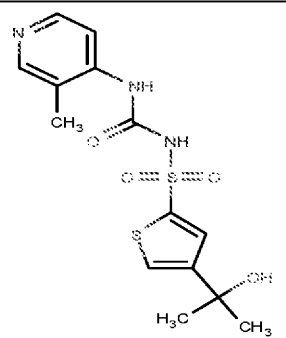
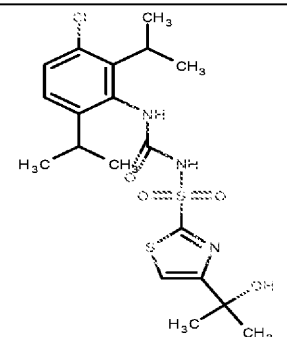
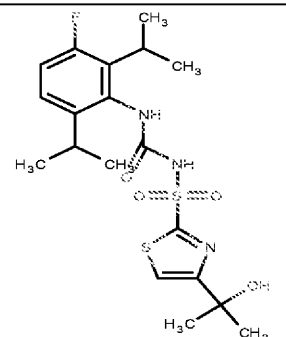
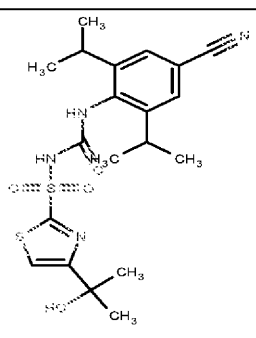
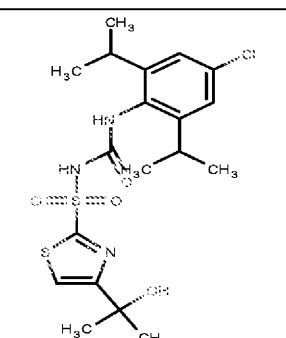
別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、下の表2中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

30

【0604】

【表 4】

表2.

化合物	構造		
138		139	
142		143	
144		145	
146		147	

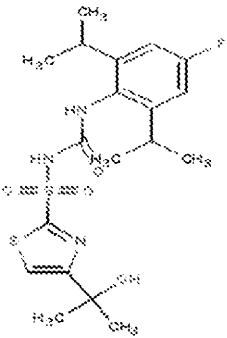
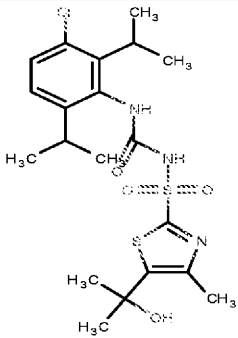
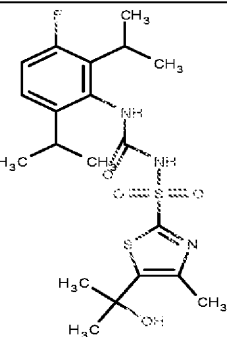
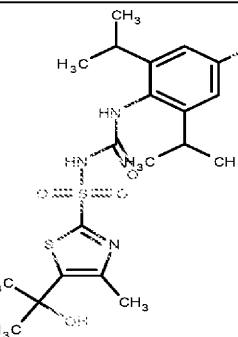
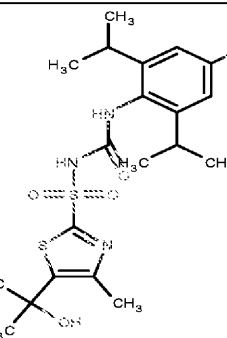
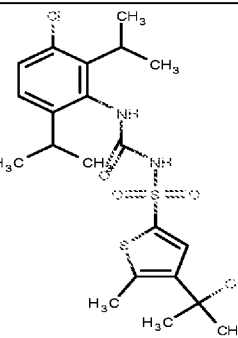
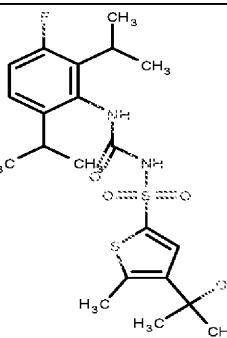
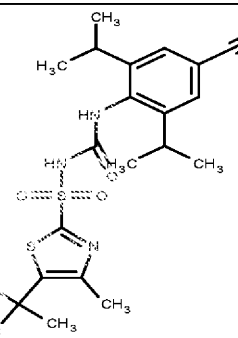
10

20

30

40

【表 5】

148		149		10
150		151		20
152		153		30
154		155		40

【 0 6 0 6 】

10

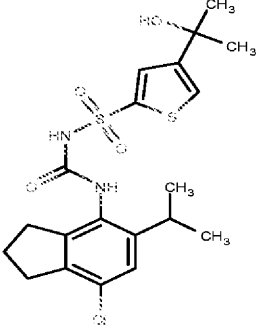
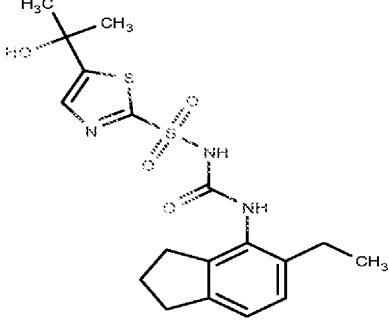
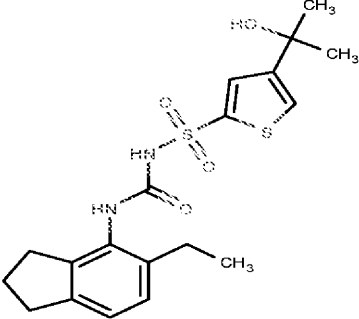
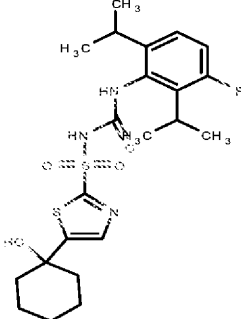
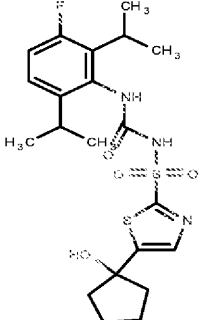
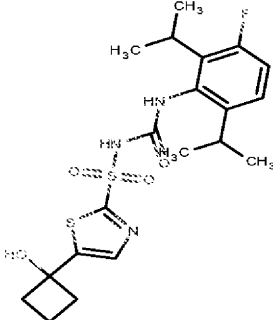
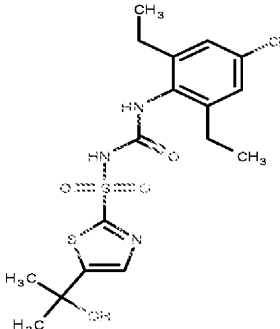
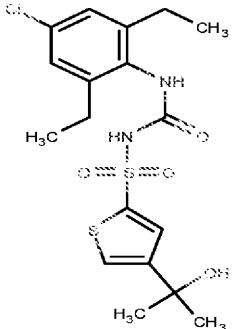
20

30

40

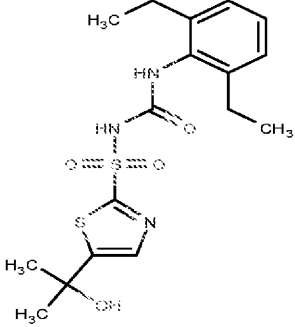
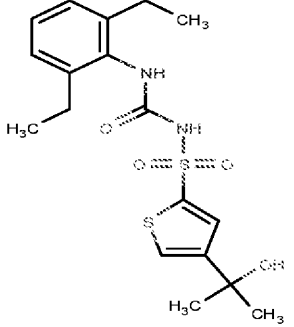
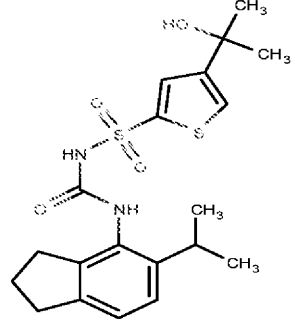
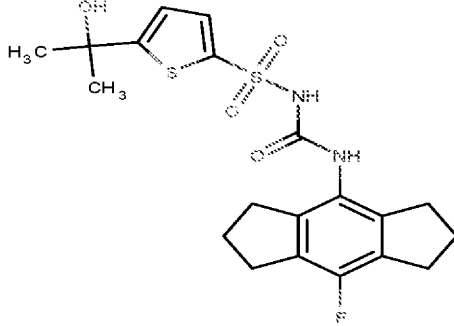
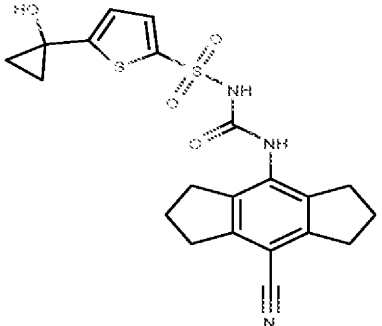
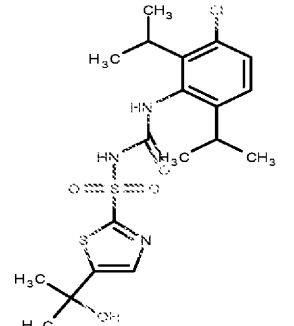
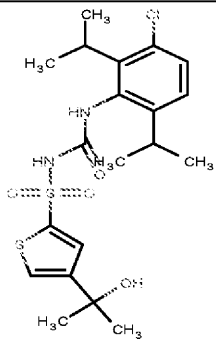
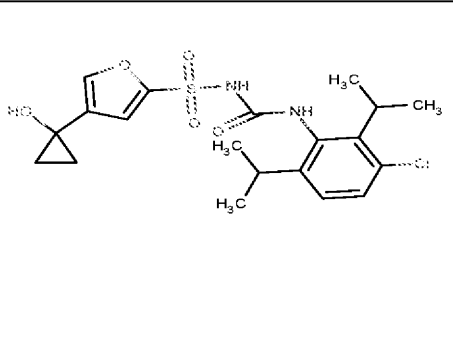
【 0 6 0 7 】

【表 7】

164		165		10
166		167		20
168		169		30
170		171		40

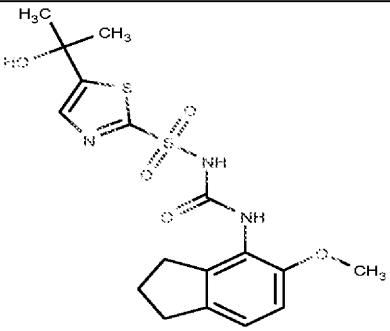
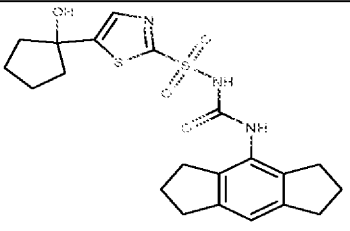
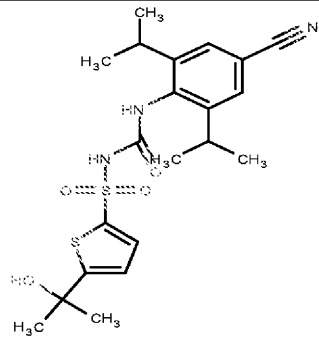
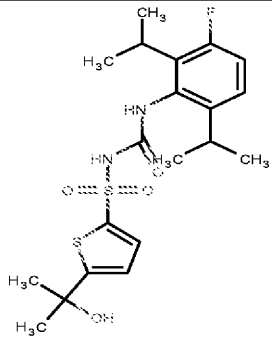
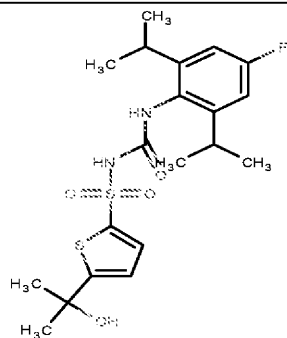
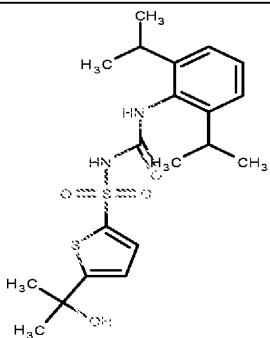
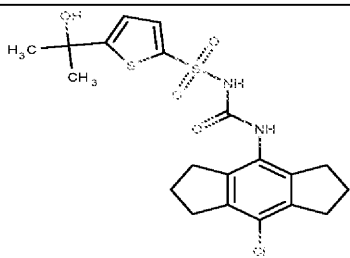
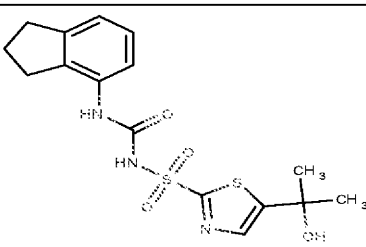
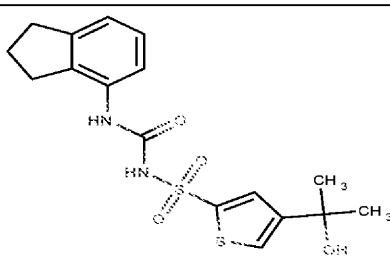
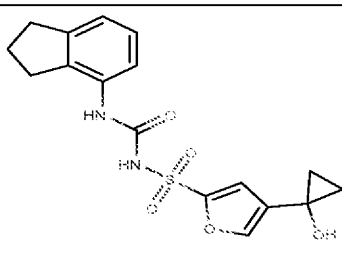
【 0 6 0 8 】

【表 8】

172		173		10
175		176		20
178		179		30
180		181		40

【 0 6 0 9 】

【表 9】

182		183	
184		185	
187		188	
189		190	
191		192	

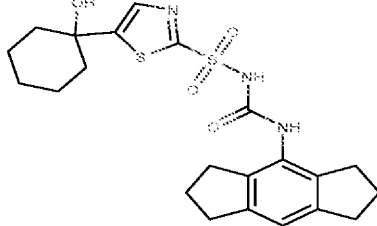
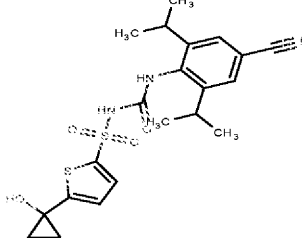
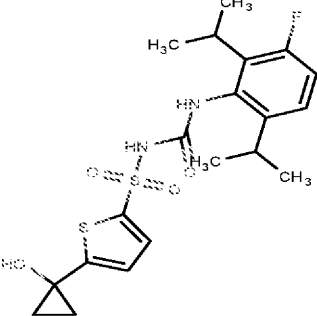
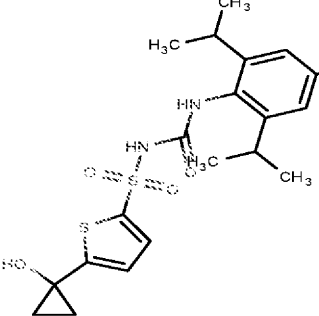
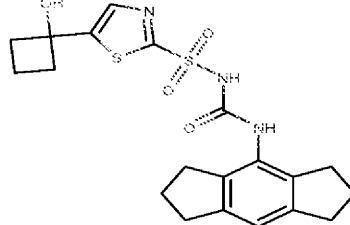
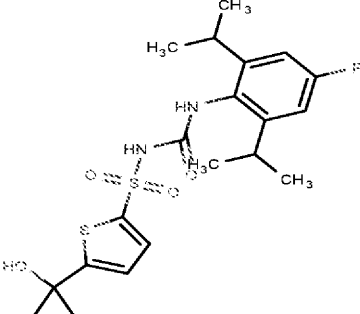
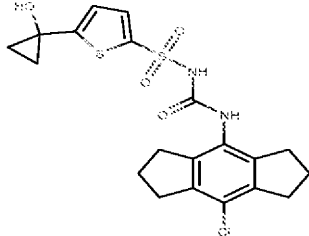
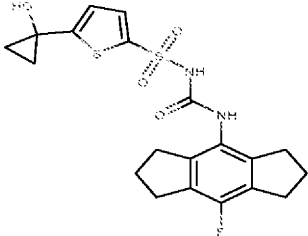
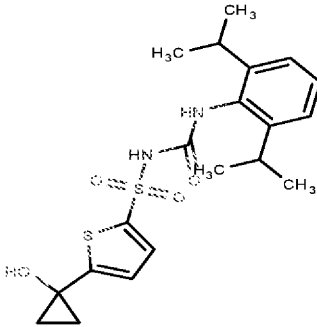
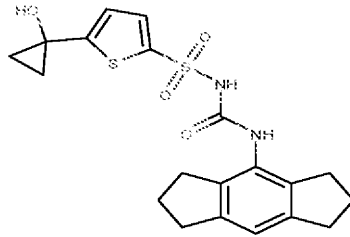
10

20

30

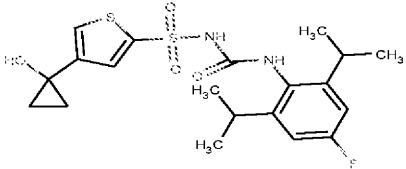
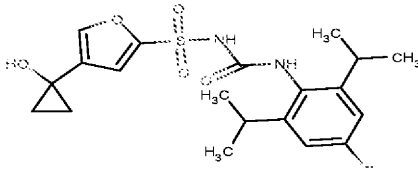
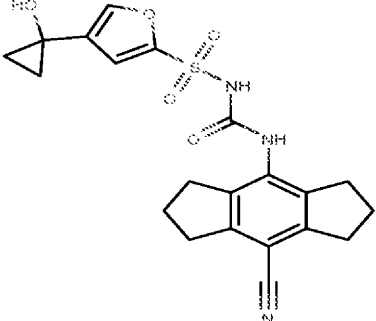
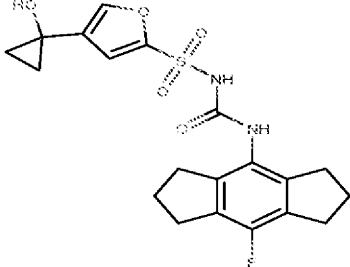
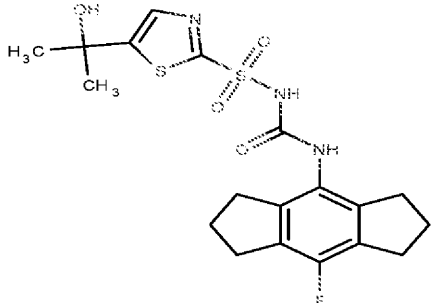
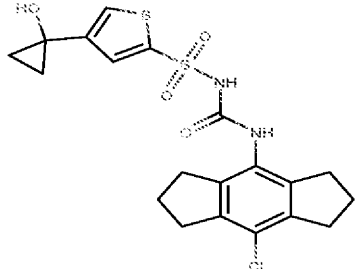
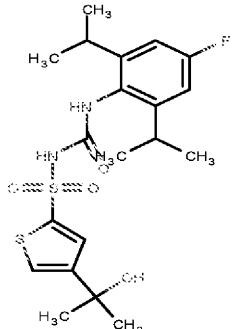
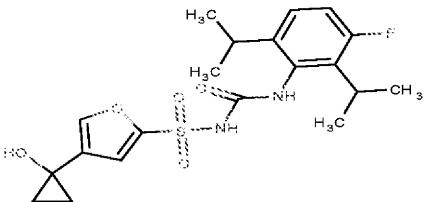
40

【表 10】

193		194		10
195		196		
197		198		20
199		200		
201		202		40

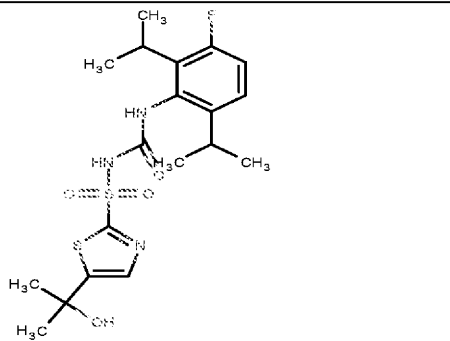
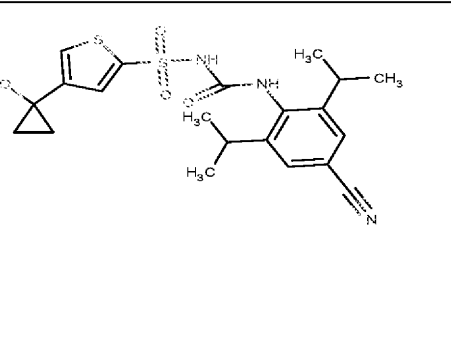
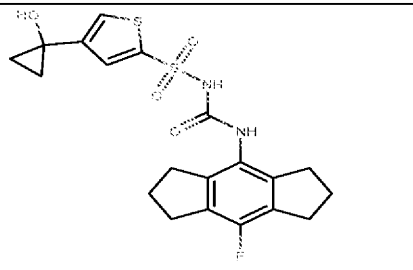
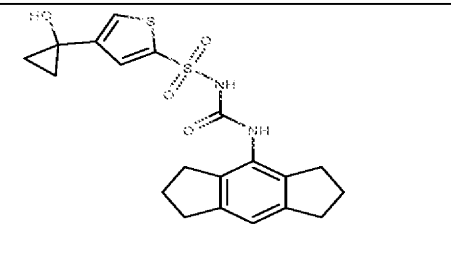
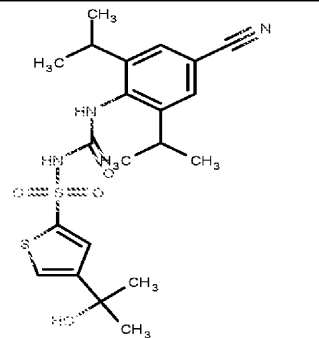
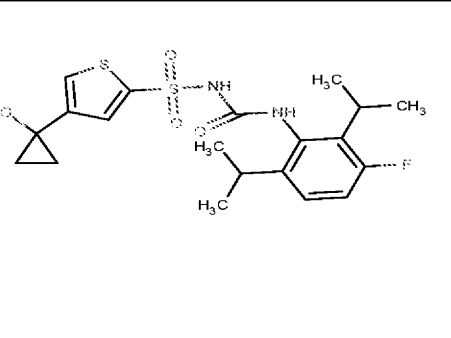
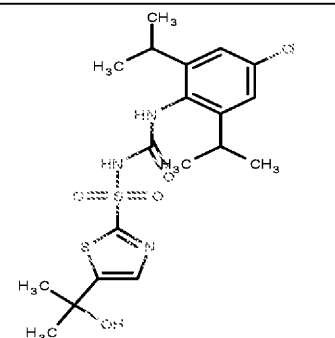
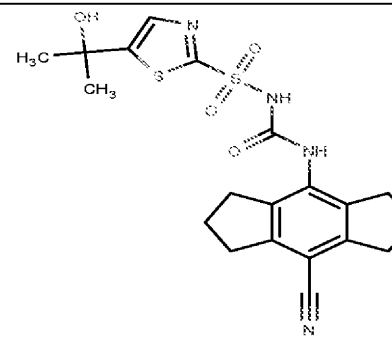
【0611】

【表 1 1】

204		205	
206		207	
209		210	
211		212	

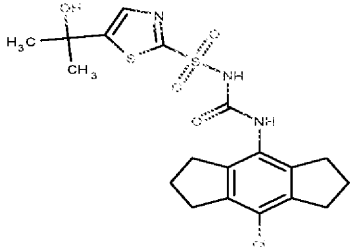
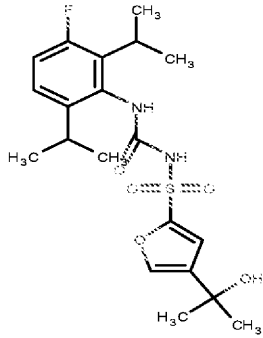
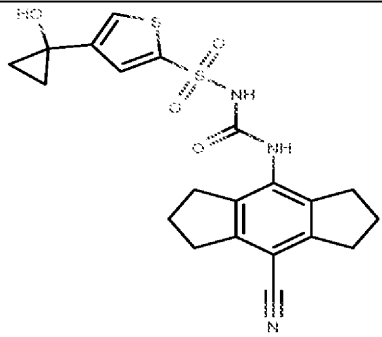
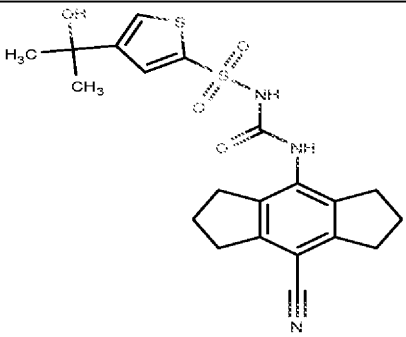
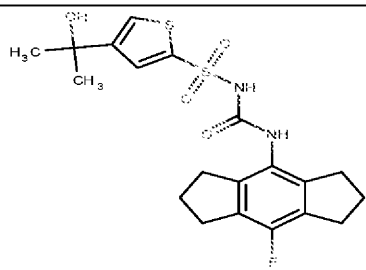
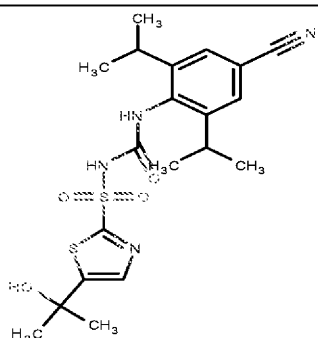
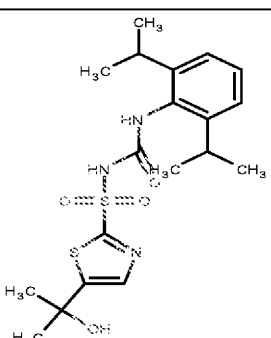
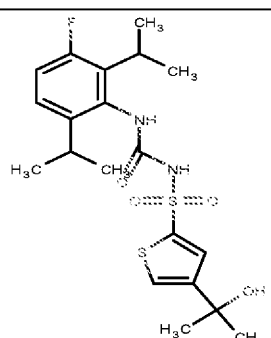
【 0 6 1 2 】

【表 1 2】

213		214		10
215		216		
217		218		30
219		220		

【 0 6 1 3 】

【表 13】

221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

10

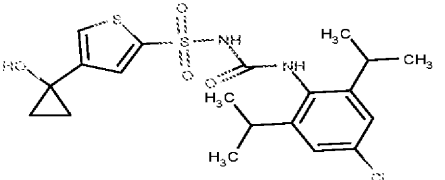
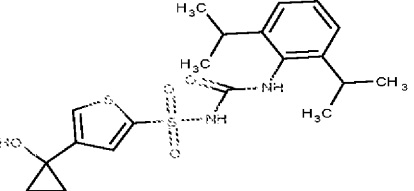
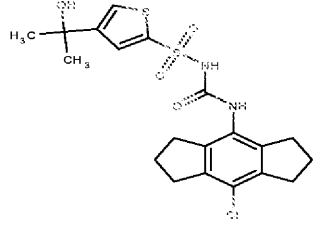
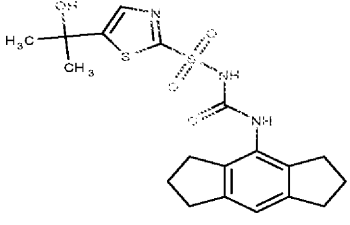
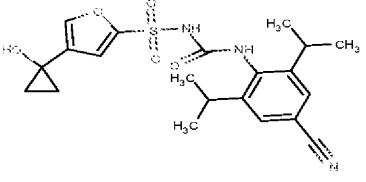
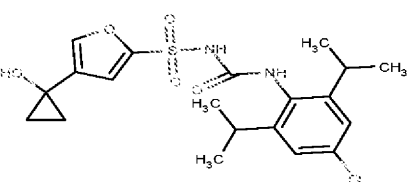
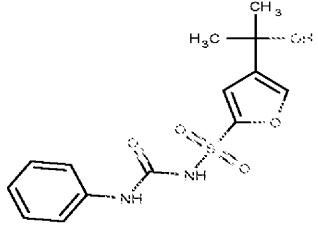
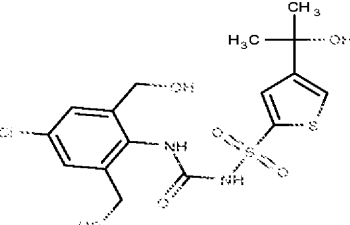
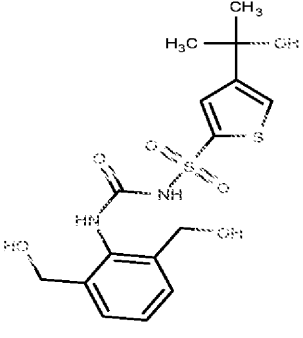
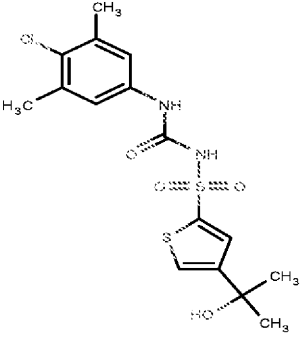
20

30

40

【0614】

【表 1 4】

229		230	
232		233	
235		236	
239		240	
241		242	

10

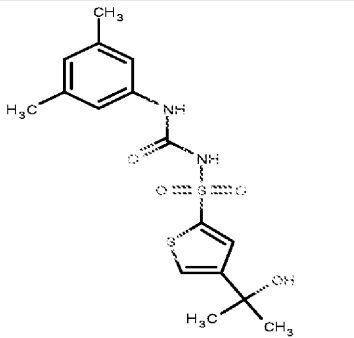
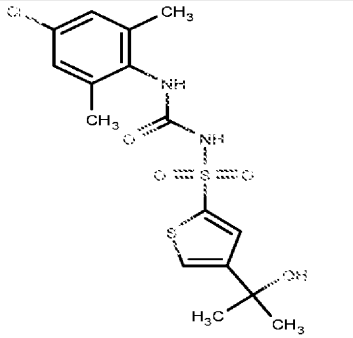
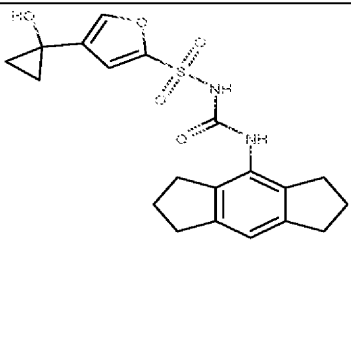
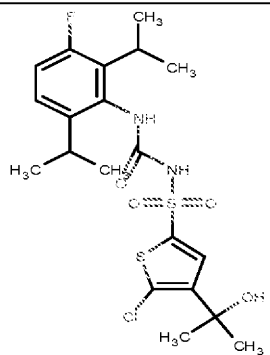
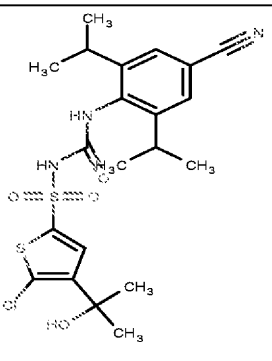
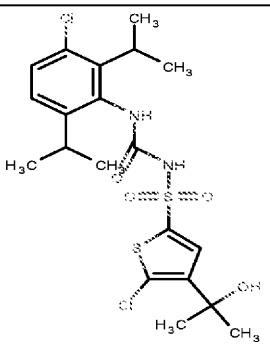
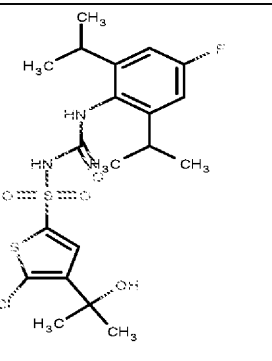
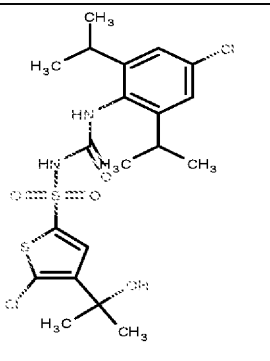
20

30

40

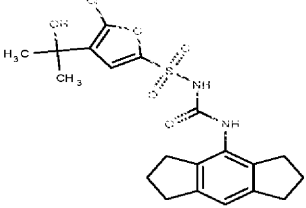
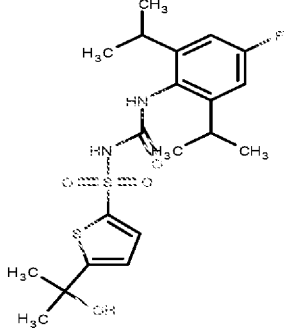
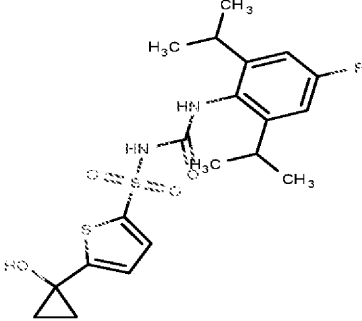
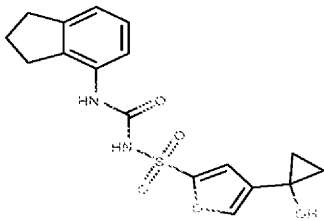
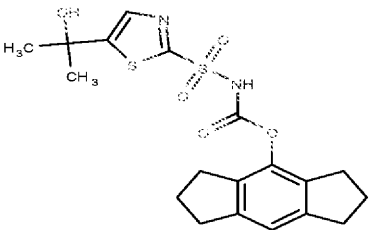
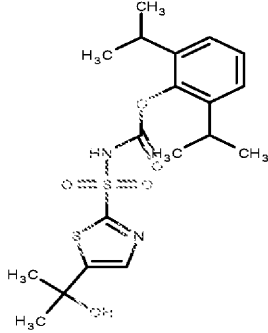
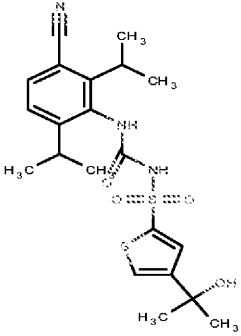
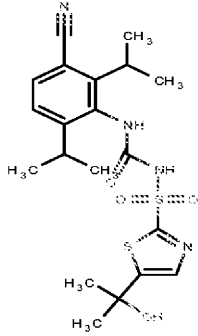
【 0 6 1 5 】

【表 1 5】

243		244		10
247		250		20
251		252		30
253		254		40

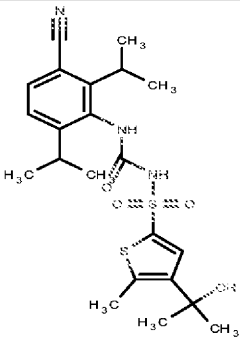
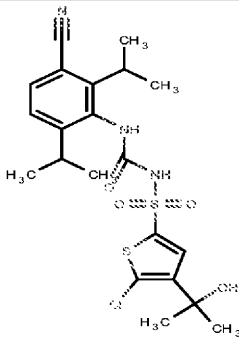
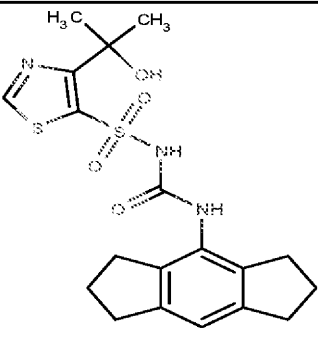
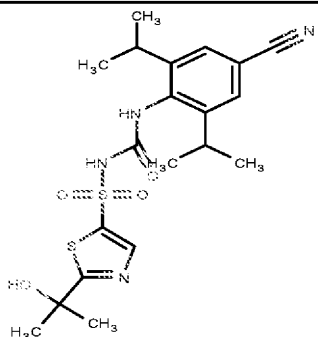
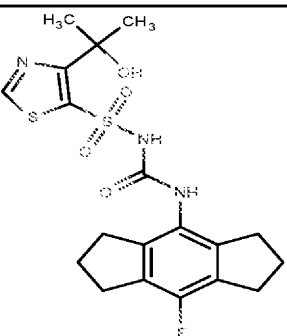
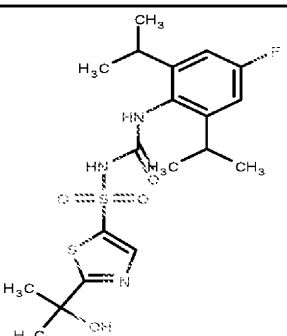
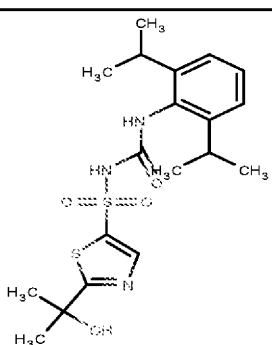
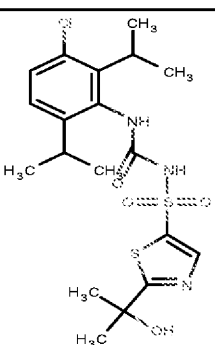
【 0 6 1 6 】

【表 16】

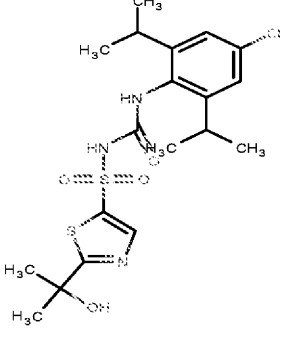
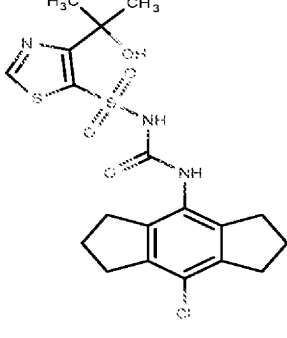
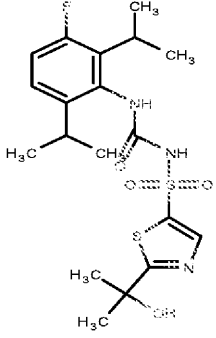
255		257		10
258		259		20
260		261		30
262		263		40

【0617】

【表 17】

264		265		10
266		267		20
268		269		30
270		271		40

【表 18】

272		273		10
274				20

【0619】

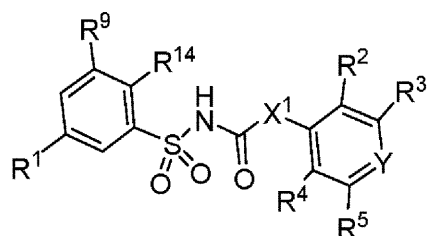
式 I 及び式 II を有する化合物、並びにそれらを作製し且つ使用する方法はさらに、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる 2017 年 4 月 18 日に出願された国際公開第 2017184624A1 号パンフレット (PCT/US2017/028167) ; 2016 年 4 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 62/324,081 号明細書 ; 及び 2016 年 4 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 62/324,071 号明細書において記載される。

【0620】

30

一態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 III の化合物、

【化 103】



式 III

40

又はその薬学的に許容される塩 (式中、

X¹ は、NH 又は O であるか ;

又は X¹ が NH であるとき、X¹ 及び R² はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R¹⁶ で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成するか ;

又は X¹ が NH であるとき、X¹ 及び R⁴ はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R¹⁶ で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し ;

Y は、N 又は CR⁸ であり ;

R⁸ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂C₃ ~ C₈ シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁ ~ C₆ アルキル、及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選択

50

され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

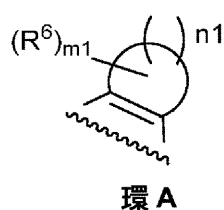
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

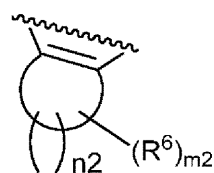
【化 104】



であり、

且つ環 B は、

【化 105】



であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2～5 であり；

m_1 は、1～10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2～5 であり；

m_2 は、1～10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

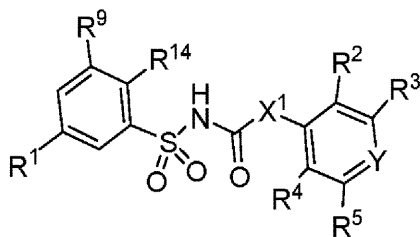
又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、CN、Cl、又はFから選択され；
 R^{14} は、H、CN、Cl、又はFから選択され；
 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；
 R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルであるとき、 R^9 は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；
 各 R^{10} は同じであり、且つH又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；
 又は2つの R^{10} はそれらを連結する炭素と合わせて、O、N、及びSから独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有する3～8員ヘテロ環、又は3員、6員、7員、若しくは8員炭素環を形成し、ヘテロ環又は炭素環は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；
 R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；
 R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；
 各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；
 R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^1 がNHであり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^{14} がHであり；且つ R^1 がHである場合、 R^8 がF又はClではないことを条件とする）である。

【0621】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、式IIIの化合物、

【化106】



式III

又はその薬学的に許容される塩（式中、
 X^1 は、NH又はOであるか；
 又は X^1 がNHであるとき、 X^1 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；
 又は X^1 がNHであるとき、 X^1 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；
 Y は、N又は CR^8 であり；
 R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；
 R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成するか、

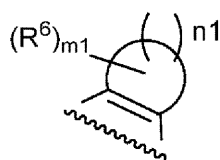
又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成し、

10

式中、環 A は、

【化 107】



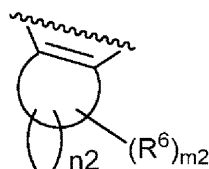
環 A

であり、

且つ環 B は、

20

【化 108】



環 B

であり、

30

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n1$ は、2～5 であり；

$m1$ は、1～10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n2$ は、2～5 であり；

$m2$ は、1～10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

40

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^{14} は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルであるとき、 R^9 は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}$

50

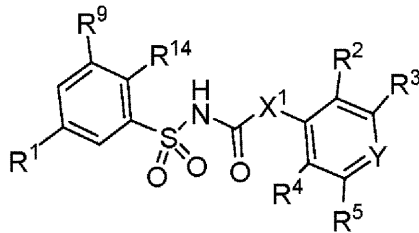
R^{12} からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；
 各 R^{10} は同じであり、且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 R^{15}$ 及び $CONR^{17} R^{18}$ から独立して選択され；
 R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；
 各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；
 R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^1 が NH であり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^{14} が H であり；且つ R^1 が H である場合、 R^8 が F 又は Cl ではないことを条件とする）である。

10

【0622】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 III の化合物、

【化109】



20

式 III

又はその薬学的に許容される塩（式中、

X^1 は、NH 又は O であるか；

又は X^1 が NH であるとき、 X^1 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成するか；

又は X^1 が NH であるとき、 X^1 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し；

30

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

40

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

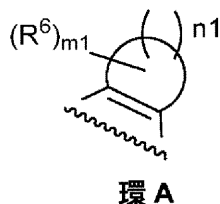
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

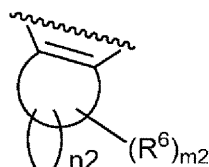
【化 1 1 0】



であり、

且つ環 B は、

【化 1 1 1】



であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n1$ は、2 ~ 5 であり；

$m1$ は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n2$ は、2 ~ 5 であり；

$m2$ は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^{14} は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルであるとき、 R^9 は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^{10} は同じであり、且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^1 が NH であり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$

10

20

30

40

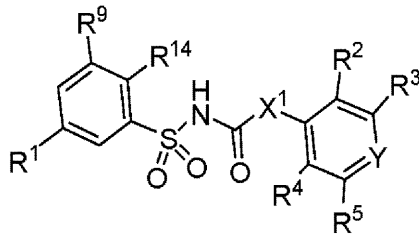
50

アルキルであり；且つ R^1 が H である場合、 R^8 は F 又は Cl ではないことを条件とする）である。

【0623】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 III の化合物、

【化112】



10

式 III

又はその薬学的に許容される塩（式中、

X^1 は、NH 又は O であるか；

又は X^1 が NH であるとき、 X^1 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1 つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し；

Y は、N 又は CR⁸ であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂C₃ ~ C₈ シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁ ~ C₆ アルキル、及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選択され；

20

R^2 は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R^3 は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R^4 は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R^5 は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであるか；

30

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

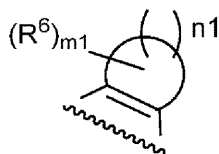
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員 ~ 7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

【化113】



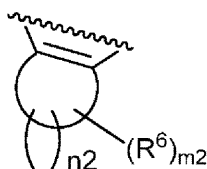
環 A

40

であり、

且つ環 B は、

【化 1 1 4】



環 B

であり、
式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^{14} は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルであるとき、 R^9 は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^{10} は同じであり、且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択され；

R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^1 が NH であり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；且つ R^1 が H である場合、 R^8 は F 又は Cl ではないことを条件とする）である。

【0 6 2 4】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 III の化合物、

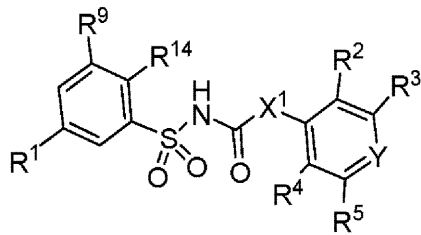
10

20

30

40

【化 1 1 5】



式 III

10

又はその薬学的に許容される塩（式中、

X^1 は、NH又はOであるか；

Y は、N又はC R⁸であり；

R⁸ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R² は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R³ は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁴ は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；

（R²、R³、R⁴及びR⁵の少なくとも1つが水素ではなく、且つR²及びR⁴が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；）

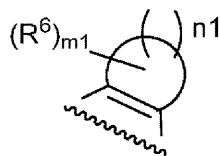
又はR²及びR³はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又はR⁴及びR⁵はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又はR²及びR³はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つR⁴及びR⁵はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 1 1 6】

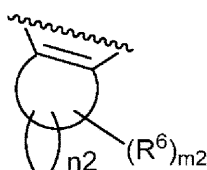


環 A

であり、

且つ環Bは、

【化 1 1 7】



環 B

であり、

40

50

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n 1 は、2 ~ 5 であり；

m 1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n 2 は、2 ~ 5 であり；

m 2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R⁶ は、同じであるか又は異なり、且つ H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、及び = NR¹³ から選択されるか； 10

又は 2 つの R⁶ はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R¹ は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R¹⁴ は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R⁹ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C(R¹⁰)₂OH、C(R¹⁰)₂NR¹¹R¹²、C₃ ~ C₆ シクロアルキル及び C₃ ~ C₆ ヘテロシクロアルキルから選択され；

R⁹ が、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル又は C₃ ~ C₆ ヘテロシクロアルキルであるとき、R⁹ は、= NR¹³、COOC₁ ~ C₆ アルキル、及び CONR¹¹R¹² からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され； 20

各 R¹⁰ は同じであり、且つ H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各存在における R¹¹、R¹² 及び R¹³ の各々は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択され；

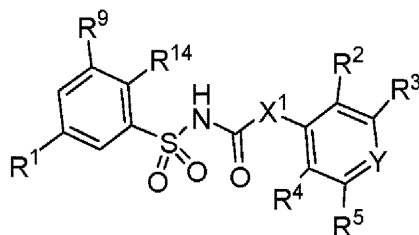
R² 及び R⁴ がそれぞれイソプロピルであり；X¹ が NH であり；各 R¹⁰ が C₁ ~ C₆ アルキルであり；R¹⁴ が H であり；且つ R¹ が H である場合、R⁸ が F 又は Cl ではないことを条件とする）である。

【0625】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 III の化合物、

【化 118】

30



式 III

又はその薬学的に許容される塩（式中、

X¹ は、NH 又は O であるか；

Y は、N 又は CR⁸ であり；

R⁸ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂C₃ ~ C₈ シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁ ~ C₆ アルキル、及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選択され；

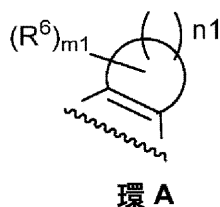
R² は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R³ は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであるか；

R⁴ は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシ 50

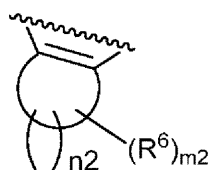
40

で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシ
 で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；
 又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、
 又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、
 又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、
 式中、環 A は、
 【化 1 1 9】



10

であり、
 且つ環 B は、
 【化 1 2 0】



20

であり、
 式中、
 環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；
 n_1 は、2～5 であり；
 m_1 は、1～10 であり；
 環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；
 n_2 は、2～5 であり；
 m_2 は、1～10 であり；
 各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；
 又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；
 R^1 は、H、CN、Cl、又は F から選択され；
 R^{14} は、H、CN、Cl、又は F から選択され；
 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルから選択され；
 R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルであるとき、 R^9 は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；
 各 R^{10} は同じであり、且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独

30

40

50

立して選択され；

R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^1 が NH であり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；且つ R^1 が H である場合、 R^8 は F 又は Cl ではないことを条件とする）である。

【0626】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、NH である。

【0627】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、O である。

【0628】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された 4～7員ヘテロ環を形成する。

10

【0629】

式 III の前述の実施形態のいくつかにおいて、 X^1 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択により置換された 4～7員ヘテロ環を形成する。

【0630】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上のオキソで任意選択により置換された 4～7員ヘテロ環を形成する。

【0631】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上のメチルで任意選択により置換された 4～7員ヘテロ環を形成する。

20

【0632】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換された 4～7員ヘテロ環を形成する。

【0633】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、Y は、 CR^8 である。

【0634】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、Y は、N である。

【0635】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素である。

30

【0636】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^2 はイソプロピルであり得るか；又は R^2 はメチルであり得る。

【0637】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0638】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^3 はイソプロピルであり得るか；又は R^3 はメチルであり得る。

40

【0639】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素である。

【0640】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^4 はイソプロピルであり得るか；又は R^4 はメチルであり得る。

【0641】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。

【0642】

50

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R^5 はイソプロピルであり得るか；又は R^5 はメチルであり得る。

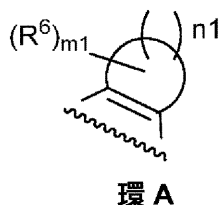
【0643】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、環 A を形成する。

【0644】

式 I I I の前述の実施形態のいくつかにおいて、環 A は、

【化121】



10

である。

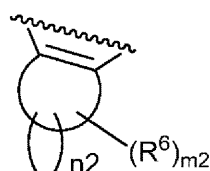
【0645】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、環 B を形成する。

【0646】

式 I I I の前述の実施形態のいくつかにおいて、環 B は、

【化122】



20

である。

【0647】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では（一方の対の R^2 及び R^3 がそれらを連結する炭素と合わせて環 A を形成し；且つもう一方の対の R^2 及び R^3 がそれらを連結する炭素を合わせて環 B を形成するとき）、環 A は、環 B と同じである。

【0648】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n_1 は、3 である。

【0649】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n_1 は、4 である。

【0650】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n_2 は、3 である。

40

【0651】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n_2 は、4 である。

【0652】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、H である。

【0653】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は H であるか； R^8 は CN であるか； R^8 は Cl であるか； R^8 は F であるか； R^8 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；又は R^8 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（例えば、 R^8 は、 CF_3 であり得る）である。

【0654】

50

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H であるか； R^1 は CN であるか； R^1 は Cl であるか；又は R^1 は F である。

【0655】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{14} は H であるか； R^{14} は CN であるか； R^{14} は Cl であるか；又は R^{14} は F である。

【0656】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C(R^{10})_2OH$ である。

【0657】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ である。

10

【0658】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0659】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0660】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は、H である。

【0661】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、各 R^{10} は、メチルであり得る。

20

【0662】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、2つの R^{10} はそれらを連結する炭素と合わせて、O、N、及び S から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有する3～8員ヘテロ環を形成する。

【0663】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、2つの R^{10} はそれらを連結する炭素と合わせて、3員、6員、7員、又は8員炭素環を形成する。

【0664】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、2つの R^{10} によって形成されるヘテロ環又は炭素環は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

30

【0665】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{11} は、水素である。

【0666】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0667】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素である。

【0668】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0669】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{16} は、水素である。

【0670】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^1 が NH であり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^{14} が H であり；且つ R^1 が H である場合、 R^8 が F 又は Cl ではない。

【0671】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルで

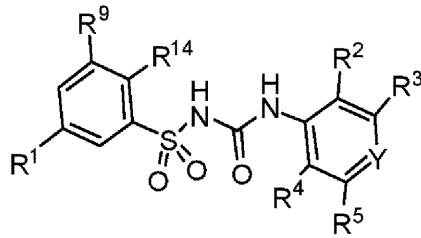
50

あり； X^1 が NH であり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；且つ R^1 が H である場合、 R^8 は F 又は Cl ではない。

【0672】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 III (A) の化合物：

【化123】



10

式 III(A)

又はその薬学的に許容される塩（式中、

Y は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル及び $CONH_2$ から選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

（ R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；）

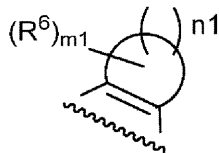
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、

式中、環 A は、

【化124】

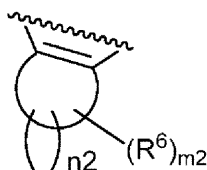


環 A

であり、

且つ環 B は、

【化125】



環 B

40

50

であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n 1 は、2 ~ 5 であり；

m 1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n 2 は、2 ~ 5 であり；

m 2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R⁶ は、同じであるか又は異なり、且つ H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、及び = NR¹³ から選択されるか；

又は 2 つの R⁶ はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R¹ は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R¹⁴ は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R⁹ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C(R¹⁰)₂OH、C(R¹⁰)₂NR¹¹R¹²、及び C₃ ~ C₆ シクロアルキルから選択され；

各 R¹⁰ は同じであり、且つ H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；

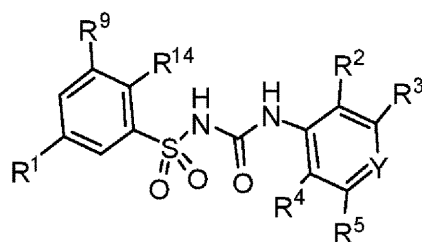
各存在における R¹¹、R¹² 及び R¹³ の各々は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択され；

R² 及び R⁴ がそれぞれイソプロピルであり；X¹ が NH であり；各 R¹⁰ が C₁ ~ C₆ アルキルであり；R¹⁴ が H であり；且つ R¹ が H である場合、R⁸ が F 又は Cl ではないことを条件とする）である。

【0673】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 III(A) の化合物：

【化 126】



式 III(A)

又はその薬学的に許容される塩（式中、

Y は、N 又は CR⁸ であり；

R⁸ は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁ ~ C₆ アルキル及び CONH₂ から選択され；

R² は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり；

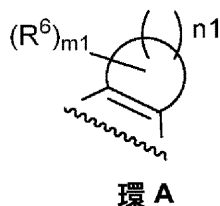
R³ は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁴ は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキルであるか；

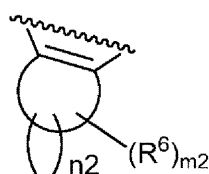
(R²、R³、R⁴ 及び R⁵ の少なくとも 1 つが水素ではなく、且つ R² 及び R⁴ が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、
 又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、
 又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、
 式中、環 A は、
 【化 1 2 7】



10

であり、
 且つ環 B は、
 【化 1 2 8】



20

であり、
 式中、
 環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n1$ は、2～5 であり；

$m1$ は、1～10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n2$ は、2～5 であり；

$m2$ は、1～10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^{14} は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ 、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

各 R^{10} は同じであり、且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^2 及び R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^1 が NH であり；各 R^{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；且つ R^1 が H である場合、 R^8 は F 又は Cl ではないことを条件とする）である。

【0 6 7 4】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 III (A) - i の化合物

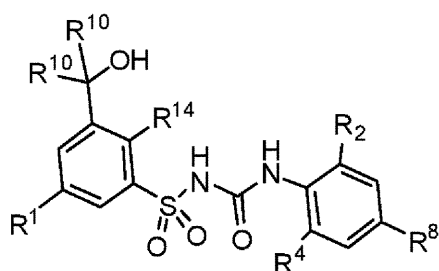
50

40

30

：

【化 1 2 9】



式 III(A)-i

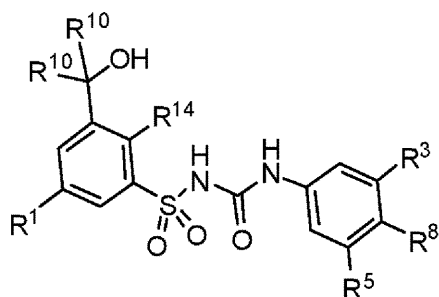
10

又はその薬学的に許容される塩である。

【0 6 7 5】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 I I I (A) - i i の化合物：

【化 1 3 0】



式 III(A)-ii

20

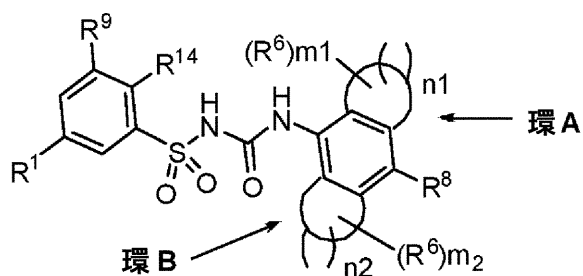
又はその薬学的に許容される塩である。

【0 6 7 6】

30

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 I I I (B) の化合物：

【化 1 3 1】



式 III(B)

40

(式中、

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル及び $CONH_2$ から選択され；

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子

50

子を含むヘテロ環であり；

n_2 は、2～5であり；

m_2 は、1～10であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は2つの R^6 はそれらを連結する1つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含む飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^{14} は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C(R^{10})_2NR^{11}R^{12}$ 、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

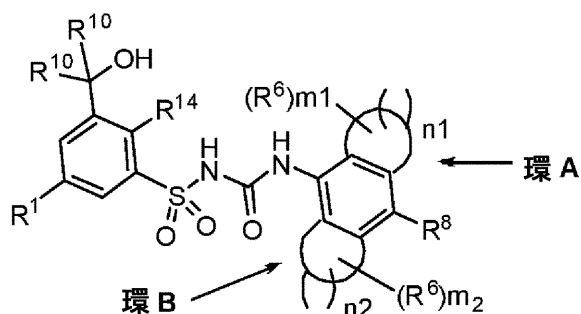
各 R^{10} は同じであり、且つ H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

且つ各存在における R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される)である。

【0677】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 III (B) - i の化合物：

【化132】



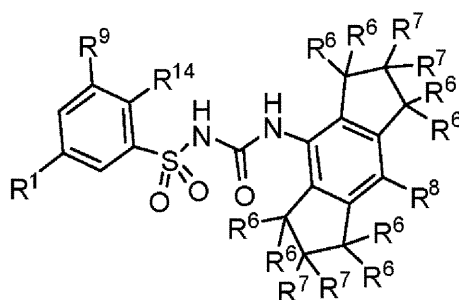
式 III(B)-i

又はその薬学的に許容される塩である。

【0678】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 III (B) - ii の化合物：

【化133】



式 III(B)-ii

又はその薬学的に許容される塩である。

【0679】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、式 III (B) - iii の化合物：

10

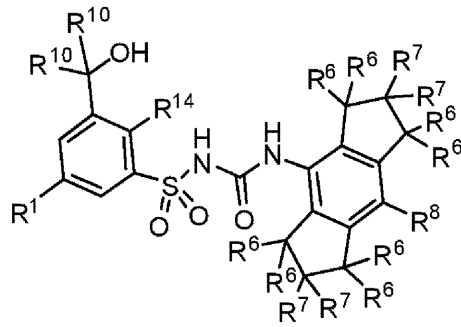
20

30

40

50

【化 1 3 4】



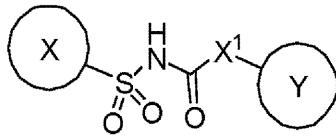
式 III(B)-iii

又はその薬学的に許容される塩である。

【0 6 8 0】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 I V の化合物、

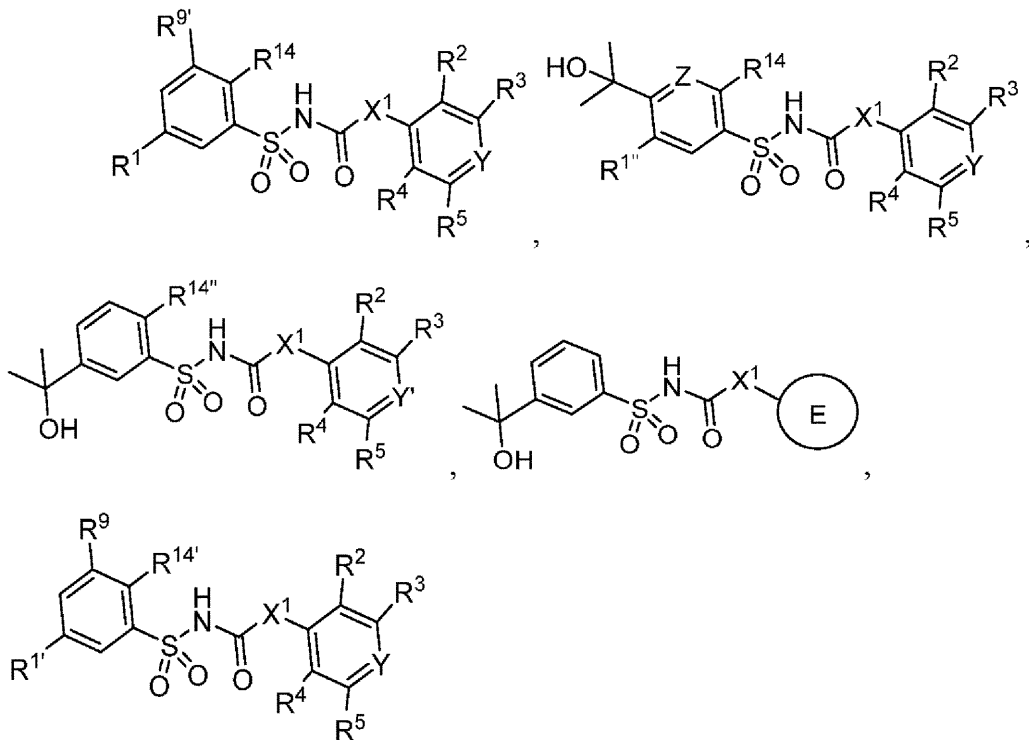
【化 1 3 5】



式 IV

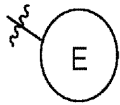
であり、式 I I の化合物は、

【化 1 3 6】



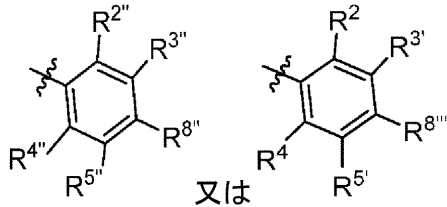
又はその薬学的に許容される塩（式中、

【化 1 3 7】



は、

【化 1 3 8】



10

であり；

X^1 は、NH又はOであるか；

又は X^1 がNHであるとき、 X^1 及び R^2 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成するか；

又は X^1 がNHであるとき、 X^1 及び R^4 はそれらを連結する原子と合わせて、1つ以上の R^{16} で任意選択により置換された4～7員ヘテロ環を形成し；

20

Yは、N又はCR⁸であり；

Y'は、N又はCR^{8'}であり；

Zは、N又はCHであり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

$R^{8'}$ は、H、CN、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

30

$R^{8''}$ は、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

$R^{8'''}$ は、H、CN、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^3 は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

40

$R^{3'}$ は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^4 は、水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^5 は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであり；

$R^{5'}$ は、水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、又はヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルであるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

50

又は R^2 及び R^3 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成するか、

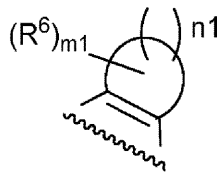
又は R^4 及び R^5 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 A を形成し、且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環 B を形成し、

式中、環 A は、

【化 1 3 9】

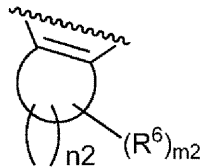


環 A

であり、

且つ環 B は、

【化 1 4 0】



環 B

であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n1$ は、2～5 であり；

$m1$ は、1～10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

$n2$ は、2～5 であり；

$m2$ は、1～10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 は、CN、Cl、 $C(R^{10})_2OH$ 、又は F から選択され；

$R^{1'}$ は、 $C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル又は $CO_2C_1 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

$R^{1''}$ は、H 又は $C(R^{10})_2OH$ から選択され；

R^{14} は、H、CN、Cl、又は F から選択され；

10

20

30

40

50

$R^{14'}$ は、CN又はFから選択され；
 $R^{14''}$ は、CN、Cl、又はFから選択され；
 R^9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2 OH$ 、 $C(R^{10})_2 NR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ピリジル、及びモルホリニルから選択され；
 R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルであるとき、 R^9 は、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；
 $R^{9'}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{10})_2 OH$ 、 $C(R^{10})_2 NR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、ピリジル、及びモルホリニルから選択され；各 R^{10} は同じであり、且つH又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；
 又は2つの R^{10} はそれらを連結する炭素と合わせて、O、N、及びSから独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有する3～8員ヘテロ環、又は3員、6員、7員、若しくは8員炭素環を形成し、ヘテロ環又は炭素環は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；
 R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 R^{15}$ 及び $CONR^{17} R^{18}$ から独立して選択され；
 R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；
 各 R^{16} は、同じであるか又は異なり、且つH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択される) から選択される。

10

20

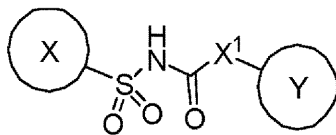
30

40

【0681】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、式IVの化合物、

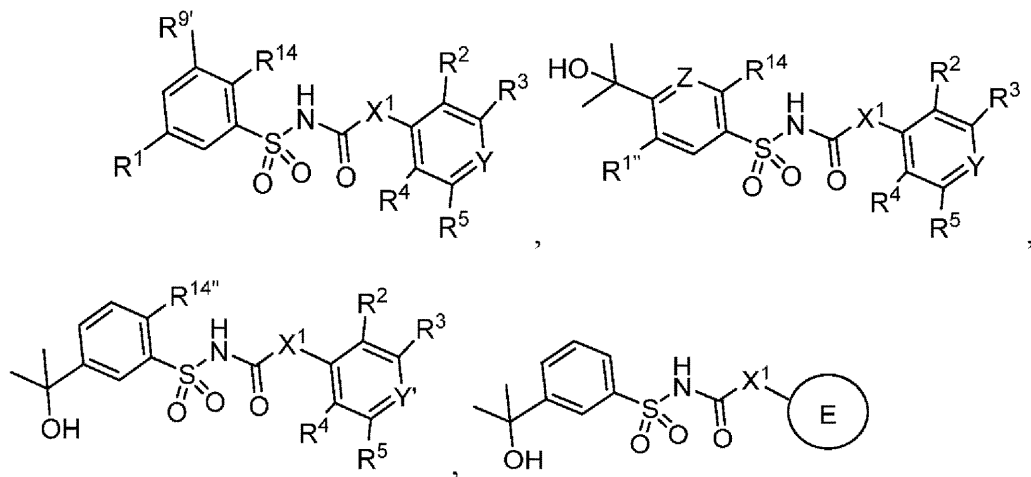
【化141】



式IV

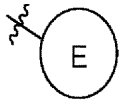
であり、式IIの化合物は、

【化142】



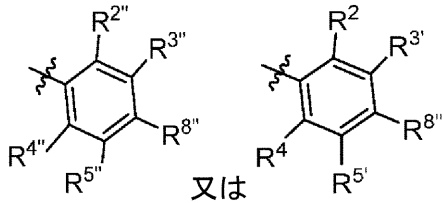
又はその薬学的に許容される塩(式中、

【化 1 4 3】



は、

【化 1 4 4】



10

であり；

X^1 は、NHであり；

Y は、 CR^8 であり；

Y' は、 $CR^{8'}$ であり；

Z は、N又はCHであり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、及びCONR¹¹R¹²から選択され；

20

$R^{8'}$ は、Hであり；

$R^{8''}$ は、CN又はFから選択され；

$R^{8'''}$ は、H、CN、CO₂C₁～C₆アルキル、又はCONR¹¹R¹²から選択され；

R^2 は、C₁～C₆アルキルであり；

R^3 は、水素又はハロゲンであり；

$R^{3'}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^4 は、C₁～C₆アルキルであり；

R^5 は、水素であり；

$R^{5'}$ は、水素であるか；

30

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

又は R^2 及び R^3 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又は R^4 及び R^5 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

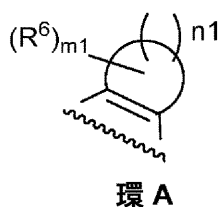
又は R^2 及び R^3 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ は、両方が存在する場合、それらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

40

式中、環Aは、

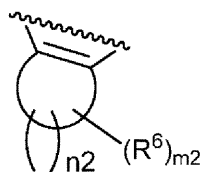
【化 1 4 5】



環 A

50

であり、
且つ環 B は、
【化 1 4 6】



環 B

10

であり、
式中、

環 A は、炭素環であり；

n_1 は、3 であり；

m_1 は、1 であり；

環 B は、炭素環であり；

n_2 は、3 であり；

m_2 は、1 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H から選択され；

20

R^1 は、CN、Cl、 $C(R^{10})_2OH$ 、又は F から選択され；

$R^{1'}$ は、H 又は $C(R^{10})_2OH$ から選択され；

R^{14} は、H 又は F から選択され；

$R^{14'}$ は、F であり；

$R^{9'}$ は、 $C(R^{10})_2OH$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、ピリジル、又はモルホリニルから選択され；

各 R^{10} は同じであり、且つ $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

30

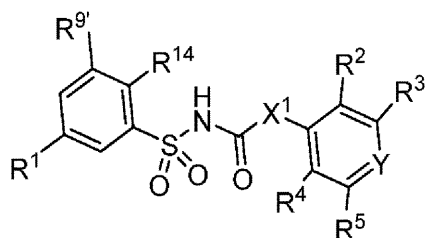
R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される）から選択される。

【0682】

式 IV の化合物のいくつかの実施形態では、式 IV は、

【化 1 4 7】



40

である。

【0683】

式 IV の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C(R^{10})_2OH$ である。

【0684】

式 IV の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、CN である。

【0685】

式 IV の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、Cl である。

【0686】

50

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、Fである。

【0687】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ は、ピリジルである。

【0688】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、モルホリニルである。

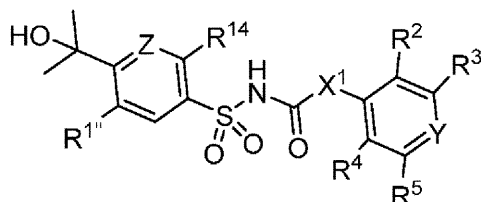
【0689】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{9'}$ は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0690】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、式ⅠⅤは、
【化148】

10



である。

【0691】

20

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、Zは、Nである。

【0692】

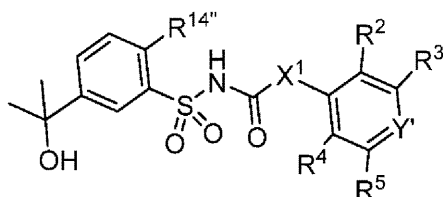
式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、Zは、CHである。

【0693】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1''}$ は、Hである。

【0694】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、式ⅠⅤは、
【化149】



30

である。

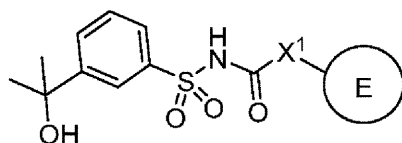
【0695】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{14''}$ は、Fである。

【0696】

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、式ⅠⅤは、
【化150】

40

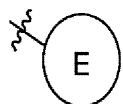


である。

【0697】

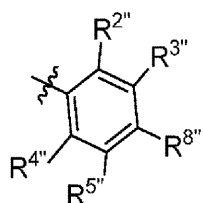
式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、

【化 1 5 1】



は、

【化 1 5 2】



10

である。

【0 6 9 8】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、5 員環 A を形成し、且つ $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ はそれらを連結する炭素と合わせて、5 員環 B を形成し；

環 A は、飽和炭素環であり；

環 B は、飽和炭素環であり；

 n_1 は、3 であり； n_2 は、3 であり； R^6 は、H である。

20

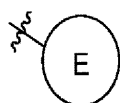
【0 6 9 9】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は、F である。

【0 7 0 0】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、

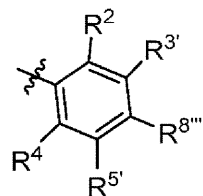
【化 1 5 3】



30

は、

【化 1 5 4】



40

である。

【0 7 0 1】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{3'}$ は、H 又は F であり、且つ $R^{5'}$ は、H である。

【0 7 0 2】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は、H である。

【0 7 0 3】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は、CN である。

50

【 0 7 0 4 】

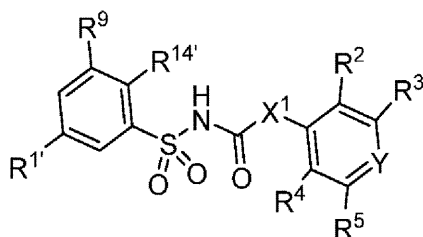
式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は、 $CONH_2$ である。

【 0 7 0 5 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は、 $COCH_3$ である。

【 0 7 0 6 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、式 I V は、
【 化 1 5 5 】



10

である。

【 0 7 0 7 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1'}$ は、アセチルである。

【 0 7 0 8 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{14'}$ は、F である。

【 0 7 0 9 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、H である。

20

【 0 7 1 0 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、NH である。

【 0 7 1 1 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^4 はそれぞれ、イソプロピルである。

【 0 7 1 2 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 及び R^5 はそれぞれ、H である。

【 0 7 1 3 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、
 R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、5 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、5 員環 B を形成し；
環 A は、飽和炭素環であり；
環 B は、飽和炭素環であり；
 n_1 は、3 であり；
 n_2 は、3 であり；
 R^6 は、H である。

30

【 0 7 1 4 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、Y は、 CR^8 である。

【 0 7 1 5 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、H である。

40

【 0 7 1 6 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、CN である。

【 0 7 1 7 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、Cl である。

【 0 7 1 8 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、F である。

【 0 7 1 9 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、 CO_2NH_2 である。

【 0 7 2 0 】

50

式ⅠⅤの化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、 CO_2CH_3 である。

【0721】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、下の表3中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【0722】

【表19】

表3.

化合物	構造		
101		102	
103		104	
105		106	

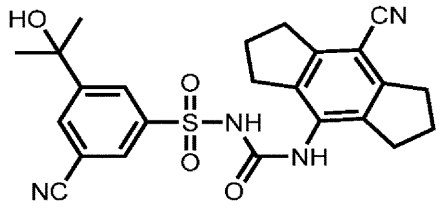
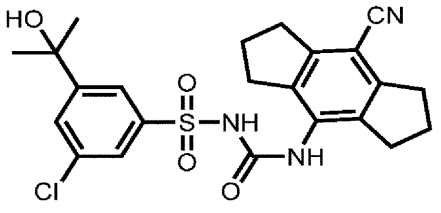
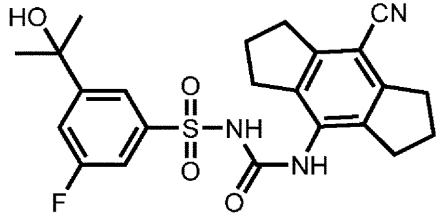
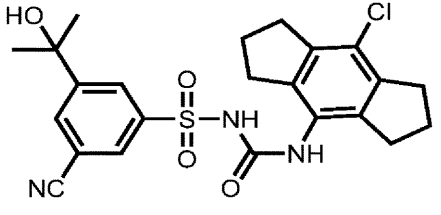
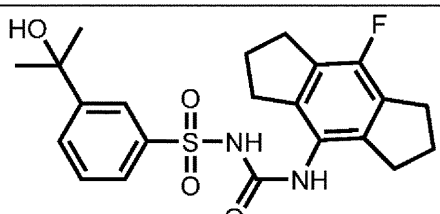
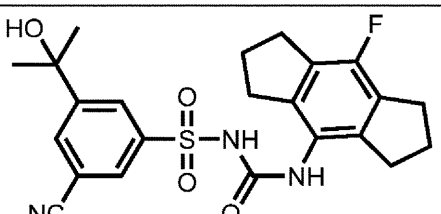
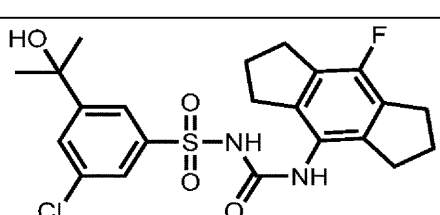
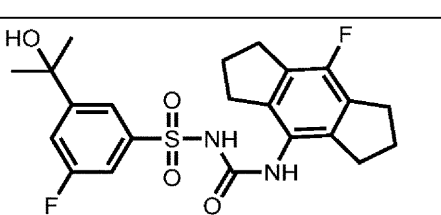
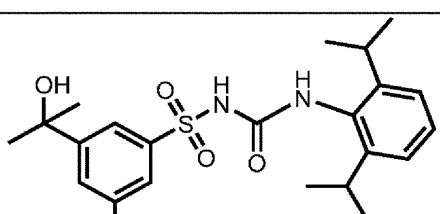
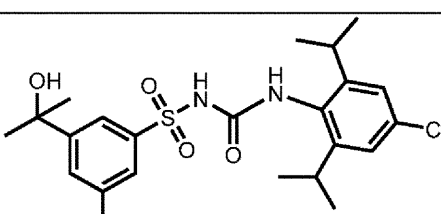
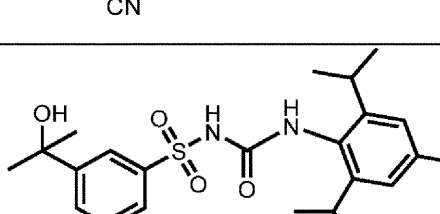
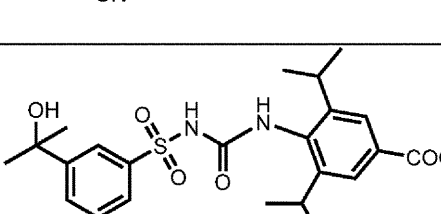
【0723】

10

20

30

【表 20】

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

10

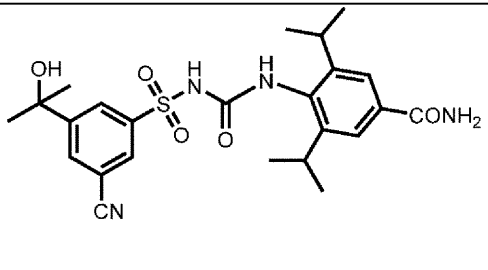
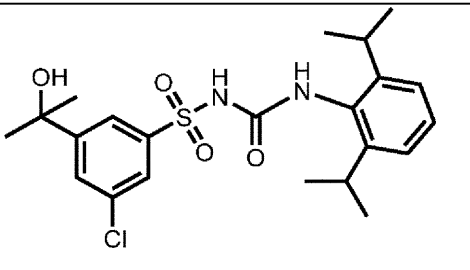
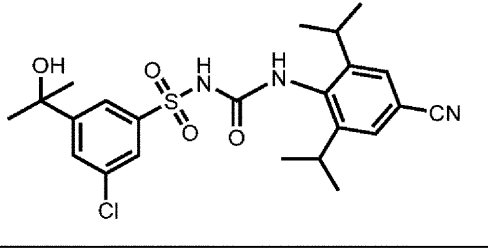
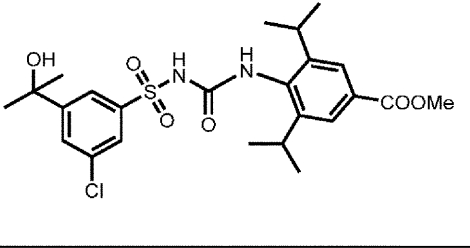
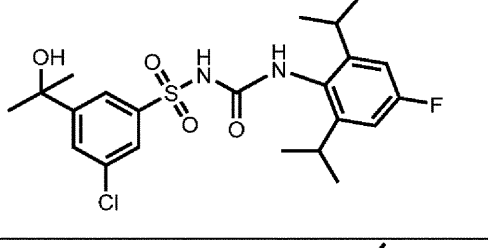
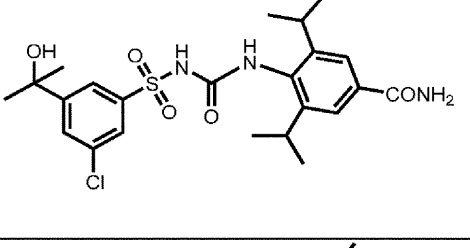
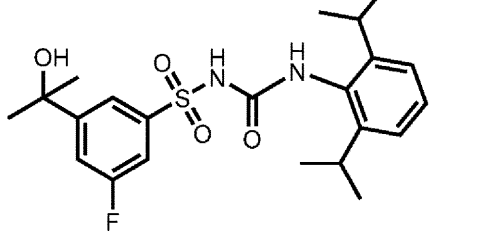
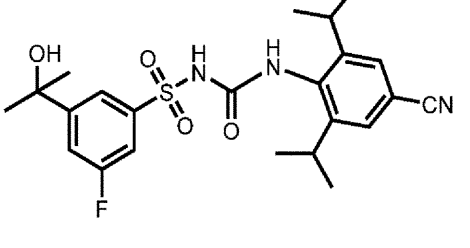
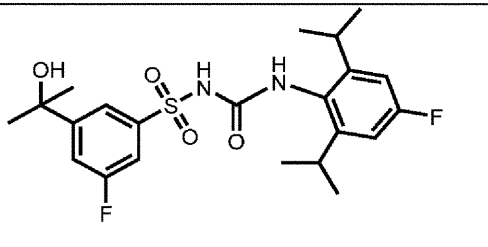
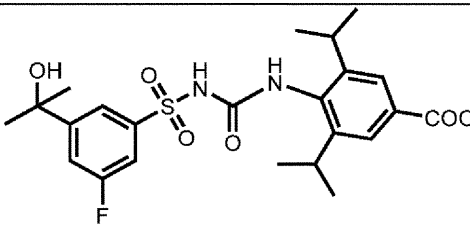
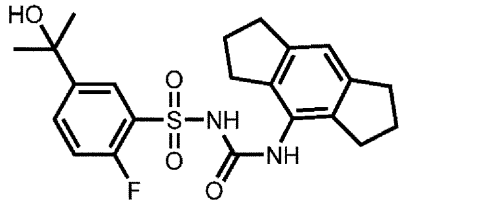
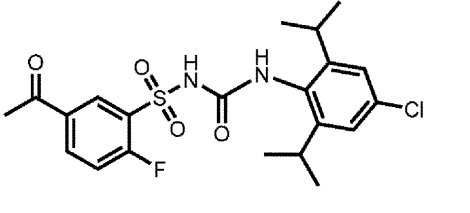
20

30

40

【 0 7 2 4 】

【表 2 1】

119		120		10
121		122		
123		124		
125		126		30
127		128		
131		132		

40

【表 2 2】

135		136	
-----	--	-----	--

【0726】

10

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表 4 中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【0727】

【表 2 3】

表4.

化合物	構造		
137		138	
141		142	
143		144	

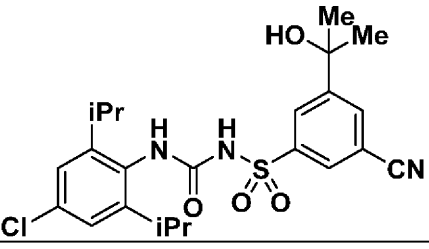
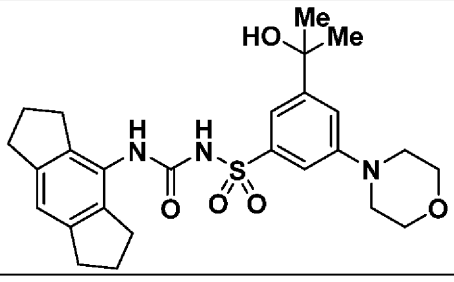
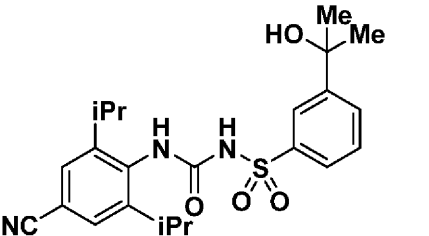
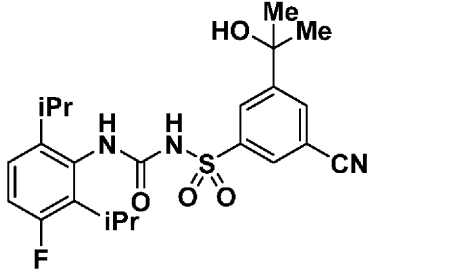
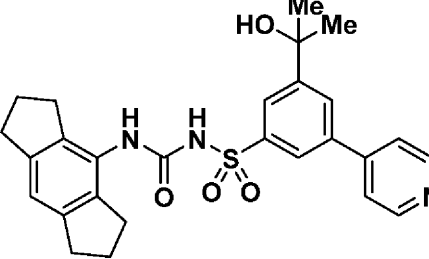
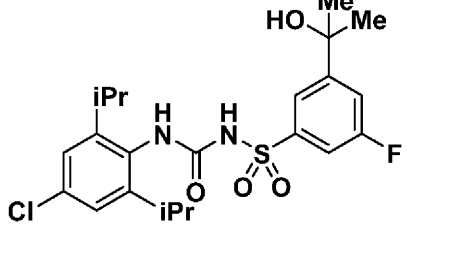
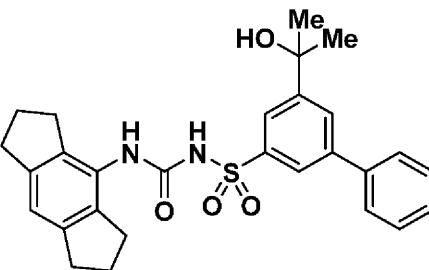
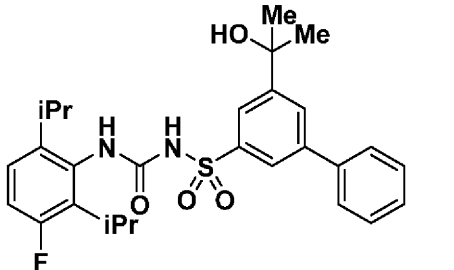
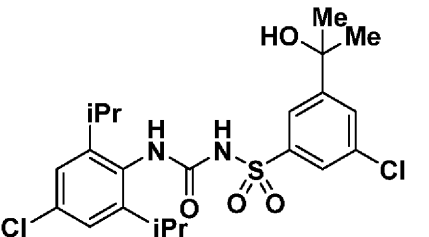
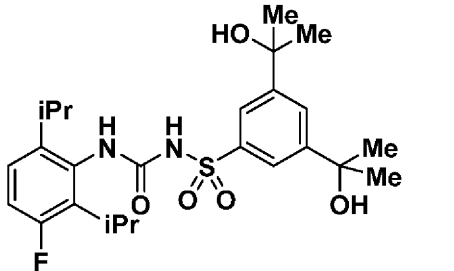
20

30

40

【0728】

【表 2 4】

145		146	
147		148	
149		150	
151		153	
154		155	

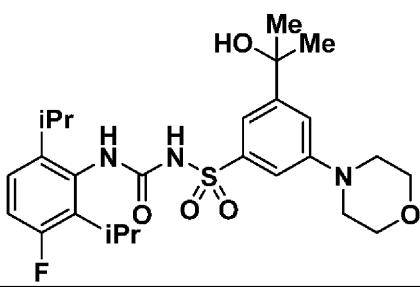
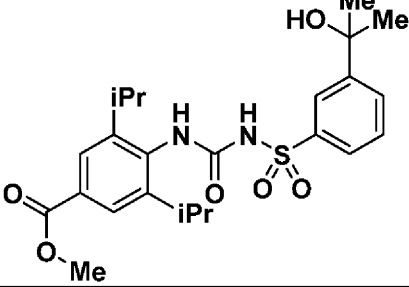
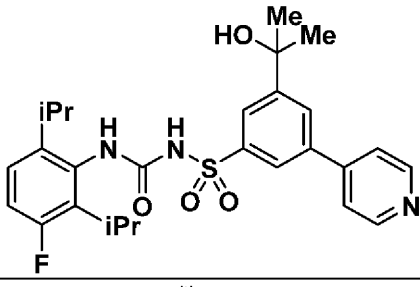
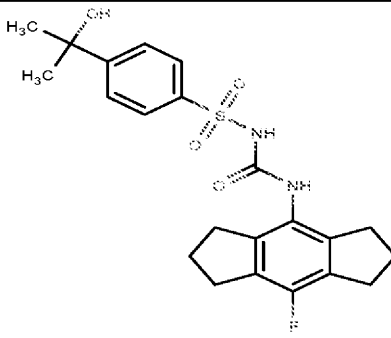
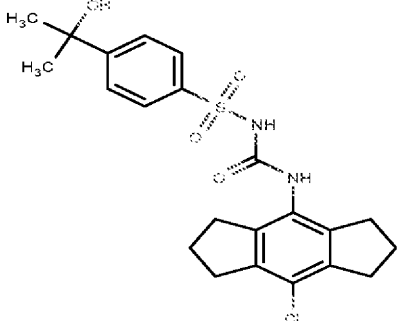
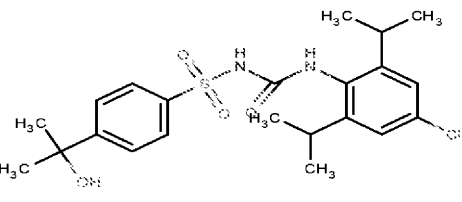
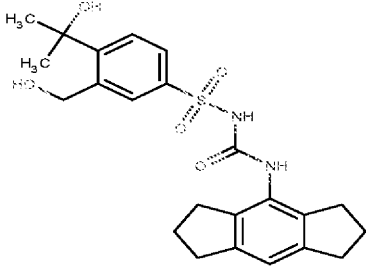
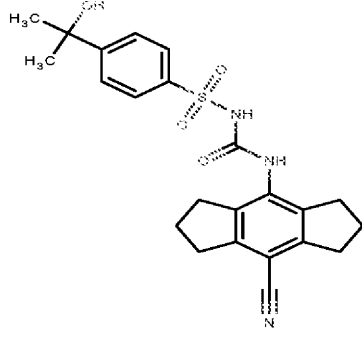
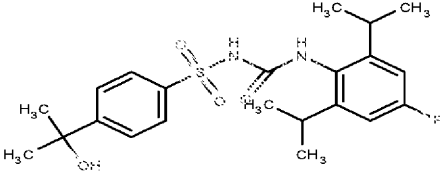
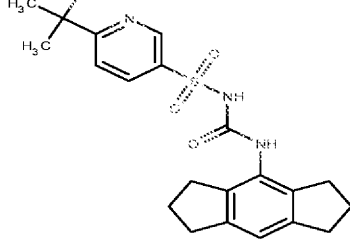
10

20

30

40

【表 2 5】

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

10

20

30

40

【 0 7 3 0 】

【表 2 6】

167		168		10
169		170		20
171				

【0731】

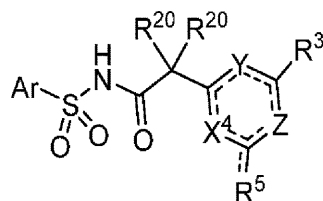
式ⅠⅠⅠ及び式ⅠⅤを有する化合物、並びにそれらを作製し且つ使用する方法はさらに、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる2017年4月18日に出願された国際公開第2017184623A1号パンフレット(PCT/US2017/028166)；2016年4月18日に出願された米国仮特許出願第62/324,071号明細書；及び2016年4月18日に出願された米国仮特許出願第62/324,081号明細書において記載される。

30

【0732】

一態様では、NLRP3アンタゴニストは、式Ⅴの化合物

【化156】



式Ⅴ

又はその薬学的に許容される塩(式中、Arは、ヘテロアリール基

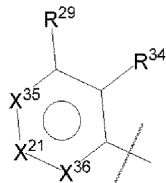
40

【化 1 5 7】



又はアリール若しくはヘテロアリール基

【化 1 5 8】



10

であり；

X^1 は、O、S、N、 $CR^{4\ 1}$ 又は $NR^{4\ 1}$ であり；

$X^{1\ 0}$ は、O、S、N、 $CR^{1\ 0}$ 又は $NR^{1\ 0}$ であり；

$X^{1\ 1}$ は、O、S、N、 CR^1 又は NR^1 であり；

X^2 は、O、S、N、 $CR^{4\ 2}$ 又は $NR^{4\ 2}$ であり；

20

$X^{3\ 5}$ は、N 又は $CR^{3\ 5}$ であり；

$X^{2\ 1}$ は、N 又は $CR^{2\ 1}$ であり；

$X^{3\ 6}$ は、N 又は $CR^{3\ 6}$ であり；

X^4 は、 CR^4 、N 又は $NR^{2\ 4}$ であり；

各 $R^{2\ 0}$ は同じであるか又は異なり、且つ水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

Y は、N 又は CR^2 であり；

Z は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{1\ 1}R^{1\ 2}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

30

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2\ 4}$ は存在せず、且つ R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

40

又は $R^{2\ 4}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり且つ R^5 は、=O であるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではないことを条件とする；)

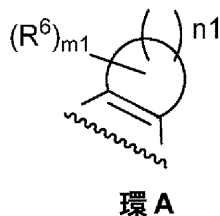
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

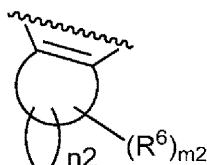
【化 1 5 9】



であり、

且つ環 B は、

【化 1 6 0】



であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、炭素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

且つ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、窒素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

10

20

30

40

50

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3～8員炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 SF_5 及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されるか、

又は環炭素原子に隣接する R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} から選択される2つの基は、隣接する環炭素と合わせて、6員芳香環、5～8員炭素環式非芳香環、5又は6員ヘテロ芳香環又は5～8員ヘテロ環式非芳香環を形成し、2つの基を隣接する環炭素と合わせることによって形成される環は、1つ以上の $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択されるか；又は R^{11} 及び R^{12} はそれらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し；

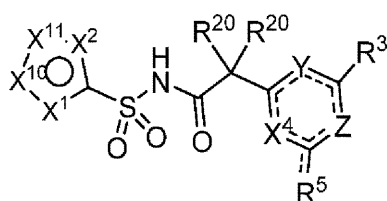
R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される)である。

【0733】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、式V-Iの化合物

【化161】



式V-I

又はその薬学的に許容される塩(式中、

X^1 は、O、S、N、 CR^{41} 又は NR^{41} であり；

X^{10} は、O、S、N、 CR^{10} 又は NR^{10} であり；

X^{11} は、O、S、N、 CR^1 又は NR^1 であり；

10

20

30

40

50

X^2 は、O、S、N、 $CR^{4,2}$ 又は $NR^{4,2}$ であり；

X^4 は、 CR^4 、N 又は $NR^{2,4}$ であり；

各 $R^{2,0}$ は同じであるか又は異なり、且つ水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

Y は、N 又は CR^2 であり；

Z は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、ハロ $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{1,1}R^{1,2}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2,4}$ は存在せず、且つ R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

又は $R^{2,4}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり且つ R^5 は、= O であるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではないことを条件とする；)

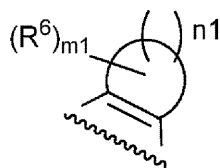
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

【化 1 6 2】

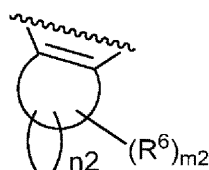


環 A

であり、

且つ環 B は、

【化 1 6 3】



環 B

であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、炭素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

且つ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、窒素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択されるか；又は R^{11} 及び R^{12} はそれらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて 1 つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員環を形成し；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される) である。

【0734】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 V - II の化合物

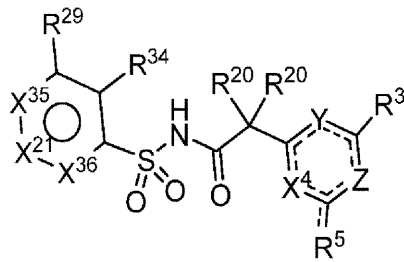
10

20

30

40

【化 1 6 4】



式 V-II

10

又はその薬学的に許容される塩（式中、

X^{35} は、N又はC R^{35} であり；

X^{21} は、N又はC R^{21} であり；

X^{36} は、N又はC R^{36} であり；

X^4 は、C R^4 、N又はN R^{24} であり；

各 R^{20} は同じであるか又は異なり、且つ水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

Y は、N又はC R^2 であり；

Z は、N又はC R^8 であり；

R^8 は、H、CN、ハロ、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{24} は存在せず、且つ R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

又は R^{24} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり且つ R^5 は、=Oであるか；

（ R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではないことを条件とする；）

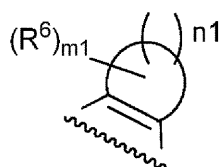
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 1 6 5】



環 A

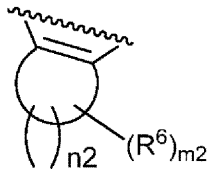
であり、

且つ環Bは、

40

50

【化 1 6 6】



環 B

であり、

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 SF_5 及び $S(O_2)$ $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $NHCO_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、及び $NHCO_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $NHCO_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか、

又は環炭素原子に隣接する R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} から選択される 2 つの基は、隣接する環炭素と合わせて、6 員芳香環、5 ~ 8 員炭素環式非芳香環、5 若しくは 6 員ヘテロ芳香環又は 5 ~ 8 員ヘテロ環式非芳香環を形成し、2 つの基を隣接する環炭素と合わせることで形成される環は、1 つ以上の $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択されるか；又は R^{11} 及び R^{12} はそれらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて 1 つ以上のヘテロ原子を任意選

10

20

30

40

50

択により含有する 3 ~ 7 員環を形成し；

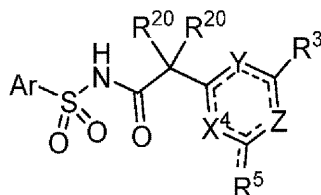
R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される）である。

【0735】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 V の化合物

【化167】



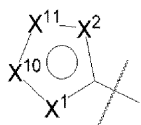
10

式 V

又はその薬学的に許容される塩（式中、

Ar は、ヘテロアリール基

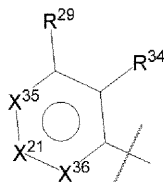
【化168】



20

又はアリール若しくはヘテロアリール基

【化169】



30

であり；

X^1 は、O、S、N、 CR^{41} 又は NR^{41} であり；

X^{10} は、O、S、N、 CR^{10} 又は NR^{10} であり；

X^{11} は、O、S、N、 CR^1 又は NR^1 であり；

X^2 は、O、S、N、 CR^{42} 又は NR^{42} であり；

X^{35} は、N 又は CR^{35} であり；

X^{21} は、N 又は CR^{21} であり；

X^{36} は、N 又は CR^{36} であり；

X^4 は、 CR^4 、N 又は NR^{24} であり；

各 R^{20} は同じであるか又は異なり、且つ水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

Y は、N 又は CR^2 であり；

Z は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

50

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2,4}$ は存在せず、且つ R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

又は $R^{2,4}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり且つ R^5 は、 $=O$ であるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；) 10

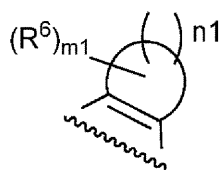
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化170】



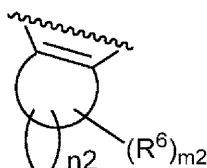
環A

20

であり、

且つ環Bは、

【化171】



環B

30

であり、

式中、

環Aは、炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2～5であり；

m_1 は、1～10であり；

環Bは、炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2～5であり；

m_2 は、1～10であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{1,1}R^{1,2}$ 、オキソ、及び $=NR^{1,3}$ から選択されるか；

又は2つの R^6 はそれらを連結する1つ若しくは複数の原子と合わせて、3～8員炭素環若しくはO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

50

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、炭素に結合されるとき、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 CN 、ハロ、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3～7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11} R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

且つ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、窒素に結合されるとき、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3～7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3～7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11} R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3～8 員炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11} R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} の各々は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 CN 、ハロ、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 NO_2 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され； $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3～7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11} R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3～7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

$C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか、

又は環炭素原子に隣接する R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} から選択される 2 つの基は、隣接する環炭素と合わせて、6 員芳香環、5～8 員炭素環式非芳香環、5 若しくは 6 員ヘテロ芳香環又は 5～8 員ヘテロ環式非芳香環を形成し、2 つの基を隣接する環炭素と合わせることによって形成される環は、1 つ以上の $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 R^{15}$ 及び $CONR^{17} R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される) である。

【0736】

別の態様では、 $NLRP3$ アンタゴニストは、式 $V-I$ の化合物

10

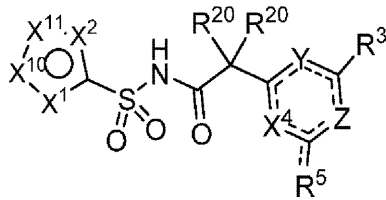
20

30

40

50

【化 1 7 2】



式 V-I

又はその薬学的に許容される塩（式中、

X^1 は、O、S、N、 $CR^{4\ 1}$ 又は $NR^{4\ 1}$ であり；

$X^{1\ 0}$ は、O、S、N、 $CR^{1\ 0}$ 又は $NR^{1\ 0}$ であり；

$X^{1\ 1}$ は、O、S、N、 CR^1 又は NR^1 であり；

X^2 は、O、S、N、 $CR^{4\ 2}$ 又は $NR^{4\ 2}$ であり；

X^4 は、 CR^4 、N 又は $NR^{2\ 4}$ であり；

各 $R^{2\ 0}$ は同じであるか又は異なり、且つ水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

Y は、N 又は CR^2 であり；

Z は、N 又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{1\ 1}R^{1\ 2}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2\ 4}$ は存在せず、且つ R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

又は $R^{2\ 4}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり且つ R^5 は、=O であるか；

（ R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも 1 つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；）

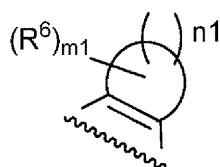
又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成するか、

又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成するか、

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 A を形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4 員～7 員環 B を形成し、

式中、環 A は、

【化 1 7 3】



環 A

であり、

且つ環 B は、

10

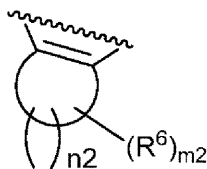
20

30

40

50

【化 1 7 4】



環 B

であり、
式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_1 は、2 ~ 5 であり；

m_1 は、1 ~ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n_2 は、2 ~ 5 であり；

m_2 は、1 ~ 10 であり；

各環における各 R^6 は、同じであるか又は異なり、且つ H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、及び $=NR^{13}$ から選択されるか；

又は 2 つの R^6 はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、炭素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、CN、ハロ、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

且つ R^1 、 R^{10} 、 R^{41} 及び R^{42} の各々は、窒素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか；

又は R^1 及び R^{10} はそれらを連結する原子と合わせて、3 ~ 8 員炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環を形成し、環は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、及び $CONR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選

10

20

30

40

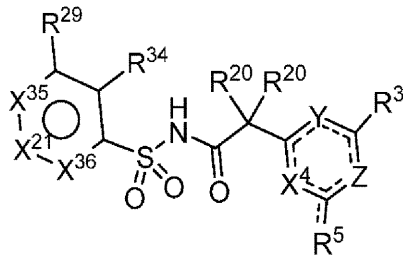
50

択される)である。

【0737】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、式V-IIの化合物

【化175】



10

式V-II

又はその薬学的に許容される塩(式中、

X^{35} は、N又は CR^{35} であり；

X^{21} は、N又は CR^{21} であり；

X^{36} は、N又は CR^{36} であり；

X^4 は、 CR^4 、N又は NR^{24} であり；

各 R^{20} は同じであるか又は異なり、且つ水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

20

Yは、N又は CR^2 であり；

Zは、N又は CR^8 であり；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

30

R^{24} は存在せず、且つ R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又はヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；

又は R^{24} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり且つ R^5 は、=Oであるか；

(R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが水素ではなく、且つ R^2 及び R^4 が両方ともにヒドロキシメチルではないことを条件とする；)

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成するか、

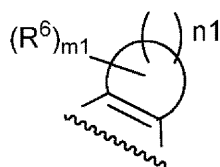
又は R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成するか、

40

又は R^2 及び R^3 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Aを形成し、且つ R^4 及び R^5 はそれらを連結する炭素と合わせて、4員～7員環Bを形成し、

式中、環Aは、

【化 1 7 6】



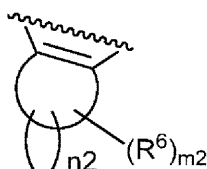
環 A

であり、

且つ環 B は、

10

【化 1 7 7】



環 B

であり、

20

式中、

環 A は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n 1 は、2 ～ 5 であり；

m 1 は、1 ～ 10 であり；

環 B は、炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環であり；

n 2 は、2 ～ 5 であり；

m 2 は、1 ～ 10 であり；

各環における各 R⁶ は、同じであるか又は異なり、且つ H、C₁ ～ C₆ アルキル、C₁ ～ C₆ アルコキシ、NR^{1 1} R^{1 2}、オキソ、及び = NR^{1 3} から選択されるか；

30

又は 2 つの R⁶ はそれらを連結する 1 つ若しくは複数の原子と合わせて、3 ～ 8 員炭素環若しくは O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する飽和ヘテロ環を形成し；

R^{3 4}、R^{2 9}、R^{3 5}、R^{2 1} 及び R^{3 6} の各々は、H、C₁ ～ C₆ アルキル、C₁ ～ C₆ ハロアルキル、CN、ハロ、CO₂ C₁ ～ C₆ アルキル、CO₂ C₃ ～ C₈ シクロアルキル、CONR^{1 1} R^{1 2}、C₃ ～ C₇ シクロアルキル、3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ～ C₁₀ アリール、OC₁ ～ C₆ アルキル、NH₂、NHC₁ ～ C₆ アルキル、N(C₁ ～ C₆ アルキル)₂、NO₂、COC₁ ～ C₆ アルキルから独立して選択され；

C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₇ シクロアルキル及び 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、C₁ ～ C₆ アルコキシ、NR^{1 1} R^{1 2}、= NR^{1 3}、COOC₁ ～ C₆ アルキル、CONR^{1 1} R^{1 2}、C₃ ～ C₇ シクロアルキル、3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ～ C₁₀ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、NHCO C₆ ～ C₁₀ アリール、NHCO (5 ～ 10 員ヘテロアリール)、NHCO (3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル)、及び NHCO C₂ ～ C₆ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

40

C₆ ～ C₁₀ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、NHCO C₆ ～ C₁₀ アリール、NHCO (5 ～ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、ハロ、C₁ ～ C₆ アルキル、及び OC₁ ～ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されるか、

50

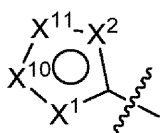
又は環炭素原子に隣接する R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} から選択される 2 つの基は、隣接する環炭素と合わせて、6 員芳香環、5 ~ 8 員炭素環式非芳香環、5 若しくは 6 員ヘテロ芳香環又は 5 ~ 8 員ヘテロ環式非芳香環を形成し、2 つの基を隣接する環炭素と合わせることによって形成される環は、1 つ以上の $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で任意選択により置換され；
 R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 及び $CONR^{17}R^{18}$ から独立して選択され；
 R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^{17} 及び R^{18} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選

10

【0738】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

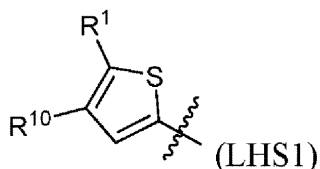
【化178】



20

は、

【化179】



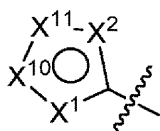
である。

【0739】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

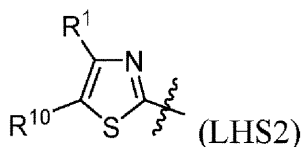
30

【化180】



は、

【化181】



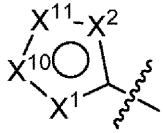
40

である。

【0740】

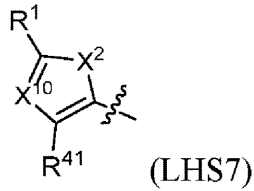
式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

【化 1 8 2】



は、

【化 1 8 3】



10

である。

【0 7 4 1】

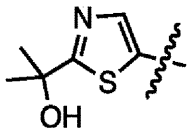
式 V の前述の実施形態のいくつかにおいて、 X^{10} は N であり；且つ X^2 は S である。

【0 7 4 2】

式 V の前述の実施形態のいくつかにおいて、LHS 7 は、

【化 1 8 4】

20



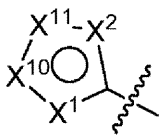
である。

【0 7 4 3】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

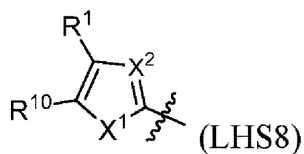
【化 1 8 5】

30



は、

【化 1 8 6】



40

である。

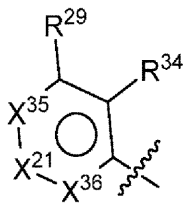
【0 7 4 4】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、S であり；且つ X^2 は、CH である。

【0 7 4 5】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

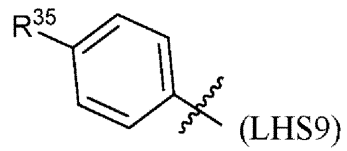
【化 1 8 7】



は、

【化 1 8 8】

10



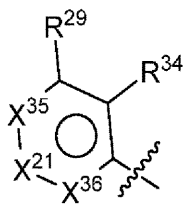
である。

【 0 7 4 6】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

【化 1 8 9】

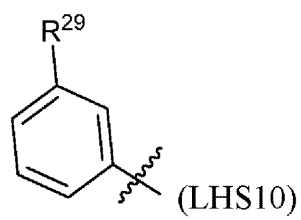
20



は、

【化 1 9 0】

30



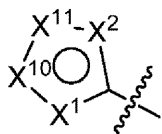
である。

【 0 7 4 7】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

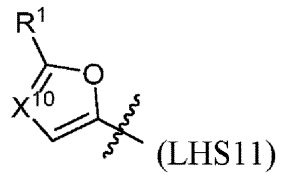
【化 1 9 1】

40



は、

【化 1 9 2】



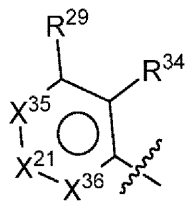
である。

【 0 7 4 8】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

10

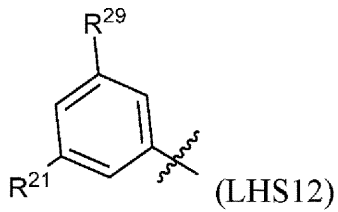
【化 1 9 3】



は、

【化 1 9 4】

20



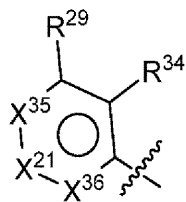
である。

【 0 7 4 9】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

30

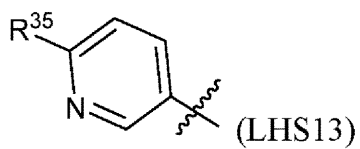
【化 1 9 5】



は、

【化 1 9 6】

40

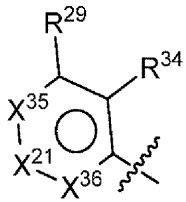


である。

【 0 7 5 0】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

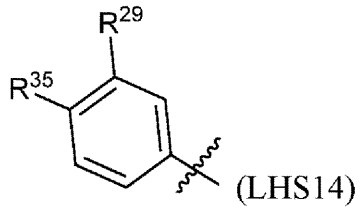
【化 1 9 7】



は、

【化 1 9 8】

10



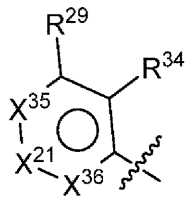
である。

【0 7 5 1】

20

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

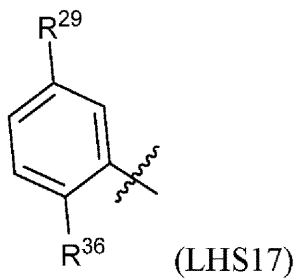
【化 1 9 9】



は、

【化 2 0 0】

30



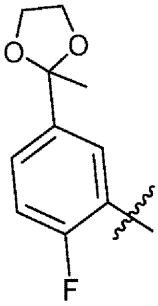
である。

【0 7 5 2】

40

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、L H S 1 7 は、

【化 2 0 1】



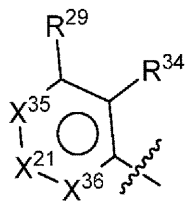
10

である。

【 0 7 5 3】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

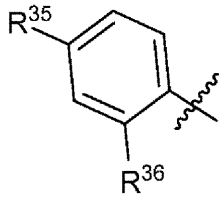
【化 2 0 2】



20

は、

【化 2 0 3】



(LHS18)

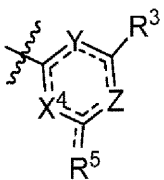
30

である。

【 0 7 5 4】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、部分

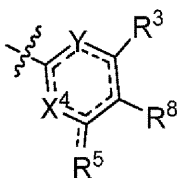
【化 2 0 4】



40

は、

【化 2 0 5】



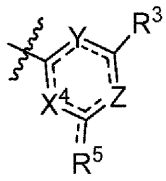
50

である。

【 0 7 5 5 】

式 V の前述の実施形態のいくつかにおいて（部分

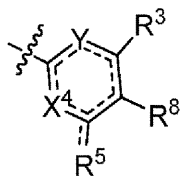
【 化 2 0 6 】



10

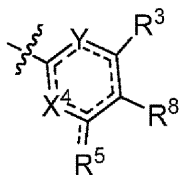
が、

【 化 2 0 7 】



であるとき）、部分

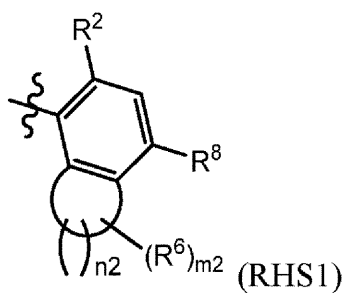
【 化 2 0 8 】



20

は、

【 化 2 0 9 】



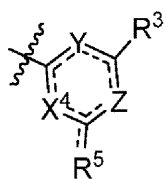
30

である。

【 0 7 5 6 】

式 V の特定の実施形態において（部分

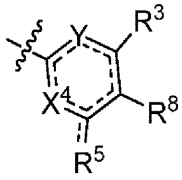
【 化 2 1 0 】



40

が、

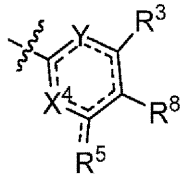
【化 2 1 1】



であるとき)、部分

【化 2 1 2】

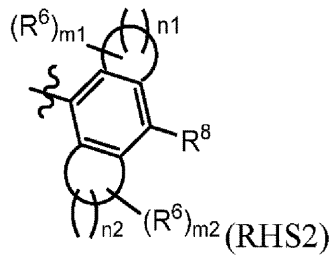
10



は、

【化 2 1 3】

20



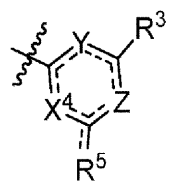
である。

【0 7 5 7】

式 V の特定の実施形態において (部分

30

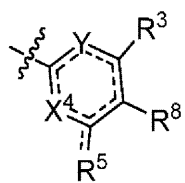
【化 2 1 4】



が、

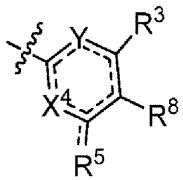
【化 2 1 5】

40



であるとき)、部分

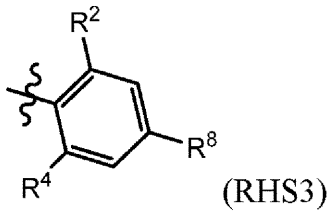
【化 2 1 6】



は、

【化 2 1 7】

10



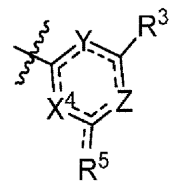
である。

【 0 7 5 8】

式 V の特定の実施形態において（部分

20

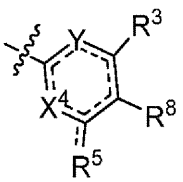
【化 2 1 8】



が、

【化 2 1 9】

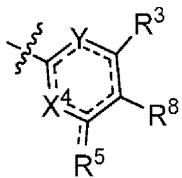
30



であるとき）、部分

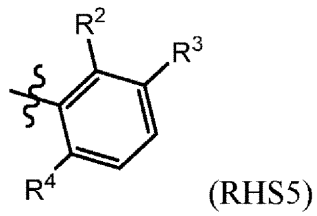
【化 2 2 0】

40



は、

【化 2 2 1】



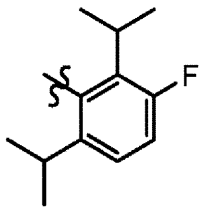
である。

【 0 7 5 9 】

10

上の非限定的な例として、R H S 5 は、

【化 2 2 2】



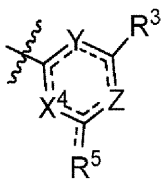
であり得る。

20

【 0 7 6 0 】

式 V の特定の実施形態において（部分

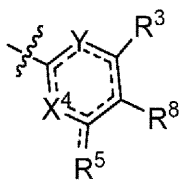
【化 2 2 3】



30

が、

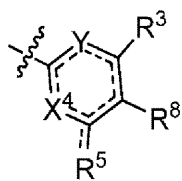
【化 2 2 4】



であるとき）、部分

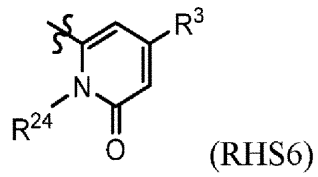
【化 2 2 5】

40



は、

【化 2 2 6】



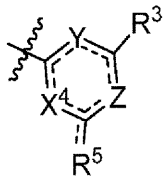
である。

【0 7 6 1】

式 V の特定の実施形態において（部分

10

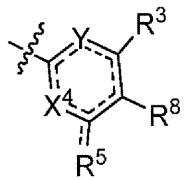
【化 2 2 7】



が、

【化 2 2 8】

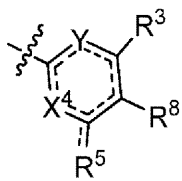
20



であるとき）、部分

【化 2 2 9】

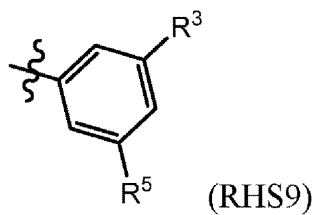
30



は、

【化 2 3 0】

40

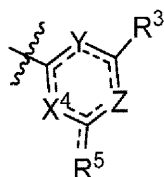


である。

【0 7 6 2】

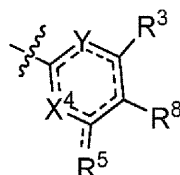
式 V の特定の実施形態において（部分

【化 2 3 1】



は、

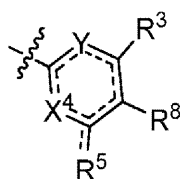
【化 2 3 2】



10

であるとき)、部分

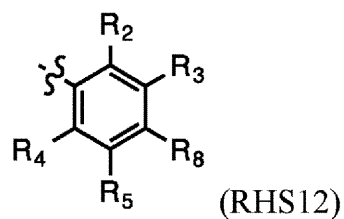
【化 2 3 3】



20

は、

【化 2 3 4】



30

である。

【0 7 6 3】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、X^{1 0} は、C R^{1 0} である。

【0 7 6 4】

式 V の化合物の特定の実施形態では、R^{1 0} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか；R^{1 0} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか；R^{1 0} は、ジメチルアミノメチルであるか；又は R^{1 0} は、S (O₂) C H₃ である。

40

【0 7 6 5】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、X^{1 1} は、C R¹ である。

【0 7 6 6】

式 V の化合物の特定の実施形態では、R¹ は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか；R¹ は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか；R¹ は、ジメチルアミノメチルであるか；又は R¹ は、S (O₂) C H₃ である。

【0 7 6 7】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、X^{1 0} は、N R^{1 0} である。

【0 7 6 8】

式 V の化合物の特定の実施形態では、R^{1 0} は、イソプロピルであるか；R^{1 0} は、メ

50

チルであるか； R^{10} は、ベンジルであるか；又は R^{10} は、フェニルである。

【0769】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 X^{35} は、 CR^{35} である。

【0770】

式Vの化合物の特定の実施形態では、 R^{35} は、2-ヒドロキシ-2-プロピルであるか； R^{35} は、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルであるか； R^{35} は、ジメチルアミノメチルであるか；又は R^{35} は、 $S(O_2)CH_3$ である。

【0771】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 X^{21} は、 CR^{21} である。

【0772】

式Vの化合物の特定の実施形態では、 R^{21} は、2-ヒドロキシ-2-プロピルであるか； R^{21} は、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルであるか； R^{21} は、ジメチルアミノメチルであるか； R^{21} は、 $S(O_2)CH_3$ であり得るか； R^{21} は、ハロであるか；又は R^{21} は、 CH_3 である。

【0773】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{29} は、2-ヒドロキシ-2-プロピルであるか； R^{29} は、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルであるか； R^{29} は、ジメチルアミノメチルであるか； R^{29} は、 $S(O_2)CH_3$ であるか； R^{29} は、ハロであるか；又は R^{29} は、 CH_3 である。

【0774】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 X^{36} は、 CR^{36} である。

【0775】

式Vの化合物の特定の実施形態では、 R^{36} は、ハロであるか；又は R^{36} は、 CH_3 である。

【0776】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} は、ハロであるか；又は R^{34} は、 CH_3 である。

【0777】

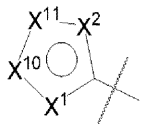
式Vの化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{20} は、水素である。

【0778】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、

Arは、ヘテロアリール基

【化235】



(式中、

X^1 は、O、S、N又はCHであり；

X^{10} は、N、 CR^{10} 又は NR^{10} であり；

X^{11} は、N、 CR^1 又は NR^1 であり；

X^2 は、O、S、N又はCHであり；

R^1 及び R^{10} の各々は、炭素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び $NR^{11}R^{12}$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^1 、 R^{10} の各々は、窒素に結合されるとき、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから独立して選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及

10

20

30

40

50

び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素又はハロであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

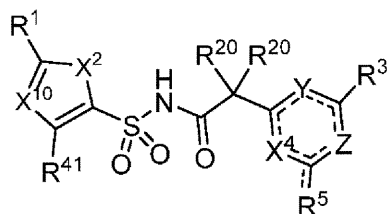
R^5 は、水素又はハロである）である。

10

【0779】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、式 V の化合物は、式 V - I a の化合物

【化236】



式 V-Ia

20

(式中、

X^{10} は、N 又は CR^{10} であり；

且つ

X^2 は、O、S、又は NR^{42} である）である。

【0780】

式 V - I a の化合物のいくつかの実施形態では、 X^{10} は、N であり；且つ X^2 は、O である。

【0781】

式 V - I a の化合物のいくつかの実施形態では、 X^{10} は、N であり；且つ X^2 は、S である。

30

【0782】

式 V - I a の化合物のいくつかの実施形態では、 X^{10} は、 CR^{10} であり；且つ X^2 は、O である。

【0783】

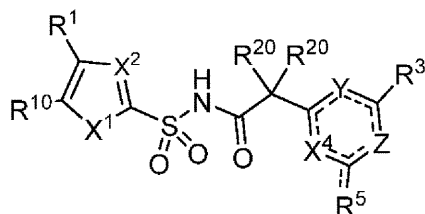
式 V - I a の化合物のいくつかの実施形態では、 X^{10} は、 CR^{10} であり；且つ X^2 は、S である。

【0784】

式 V - I a の化合物のいくつかの実施形態では、式 V の化合物は、式 V - I b の化合物

40

【化237】



式 V-Ib

(式中、

50

X^1 は、O、S、又は NR^{41} であり；

且つ

X^2 は、N 又は CR^{42} である）である。

【0785】

式 V - I b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、O であり；且つ X^2 は、N である。

【0786】

式 V - I b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、S であり；且つ X^2 は、N である。

【0787】

式 V - I b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、O であり；且つ X^2 は、 CR^{42} である。

【0788】

式 V - I b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、S であり；且つ X^2 は、 CR^{42} である。

【0789】

式 V - I a 又は V - I b の化合物の特定の実施形態では、 R^1 は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか； R^1 は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか； R^1 は、ジメチルアミノメチルであるか；又は R^1 は、 $S(O_2)CH_3$ である。

【0790】

式 V - I a 又は V - I b の化合物の特定の実施形態では、 R^{10} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか； R^{10} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか； R^{10} は、ジメチルアミノメチルであるか；又は R^{10} は、 $S(O_2)CH_3$ である。

【0791】

式 V - I a 又は V - I b の化合物の特定の実施形態では（ X^1 が NR^{41} であるとき）、 R^{41} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか； R^{41} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか； R^{41} は、ジメチルアミノメチルであるか；又は R^{41} は、 $S(O_2)CH_3$ である。

【0792】

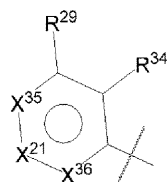
式 V - I a 又は V - I b の化合物の特定の実施形態では、 R^{42} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか； R^{42} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか； R^{42} は、ジメチルアミノメチルであるか；又は R^{42} は、 $S(O_2)CH_3$ である。

【0793】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、

Ar は、アリール又はヘテロアリール基

【化238】



であり、

X^{35} は、 CR^{35} であり；

X^{21} は、N 又は CR^{21} であり；

X^{36} は、 CR^{36} であり；

R^{34} 、 R^{29} 、 R^{35} 、 R^{21} 及び R^{36} の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、3 ~ 7 員非芳香族単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

$C_1 \sim C_6$ アルキル、3 ~ 7 員非芳香族単環式ヘテロシクロアルキル、及び $C_3 \sim C_7$ シ

10

20

30

40

50

クロアルキルは、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $NR^{11}R^{12}$ 、及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され、

R^8 は、H、CN、Cl、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、水素又はハロであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、水素又はハロである。

【0794】

式 V の化合物の特定の実施形態では、 R^{35} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか； R^{35} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか； R^{35} は、ジメチルアミノメチルであるか； R^{35} は、 $S(O_2)CH_3$ であるか； R^{35} は、メチルであるか；又は R^{35} は、ハロである。

【0795】

式 V の化合物の特定の実施形態では (X^{21} が R^{21} であるとき)、 R^{21} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか； R^{21} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか； R^{21} は、ジメチルアミノメチルであるか； R^{21} は、 $S(O_2)CH_3$ であるか； R^{21} は、メチルであるか；又は R^{21} は、ハロである。

【0796】

式 V の化合物の特定の実施形態では、 R^{29} は、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルであるか； R^{29} は、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルであるか； R^{29} は、ジメチルアミノメチルであるか； R^{29} は、 $S(O_2)CH_3$ であるか； R^{29} は、メチルであるか；又は R^{29} は、ハロである。

【0797】

式 V の化合物の特定の実施形態では、 R^{36} は、メチルであるか；又は R^{36} は、ハロである。

【0798】

式 V の化合物の特定の実施形態では、 R^{34} は、メチルであるか；又は R^{34} は、ハロである。

【0799】

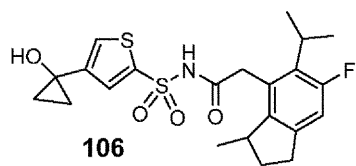
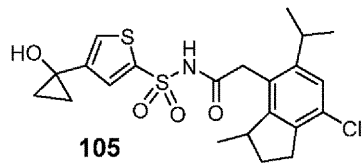
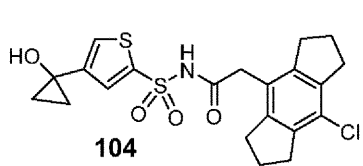
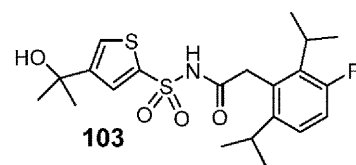
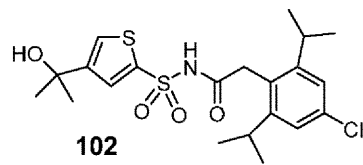
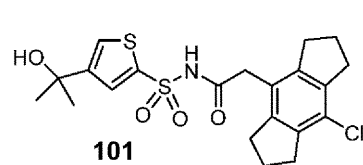
別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の化合物：

10

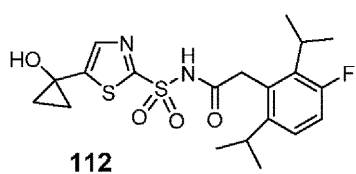
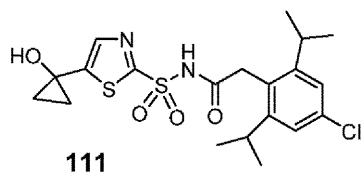
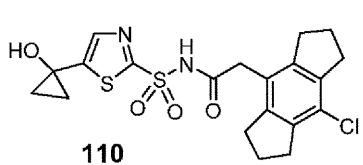
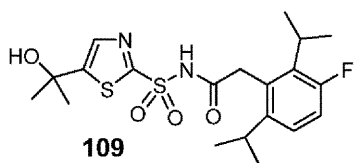
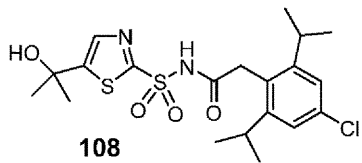
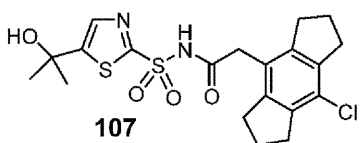
20

30

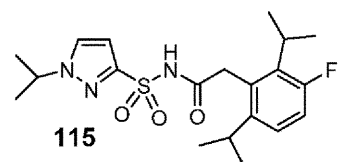
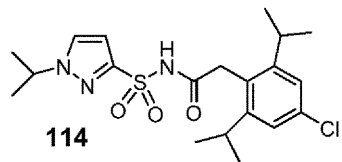
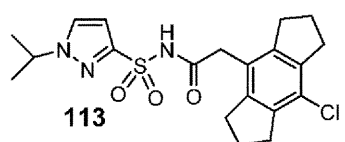
【化 2 3 9】



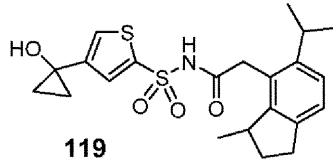
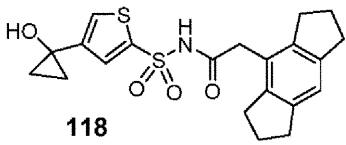
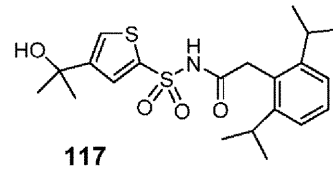
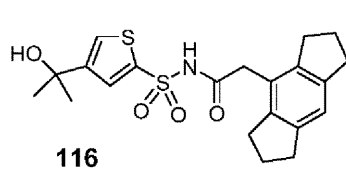
10



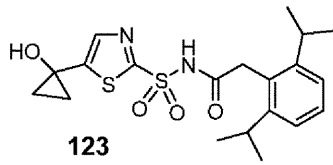
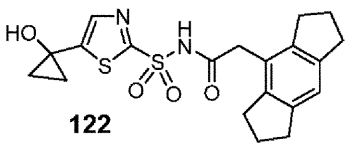
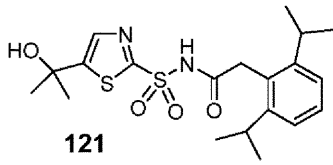
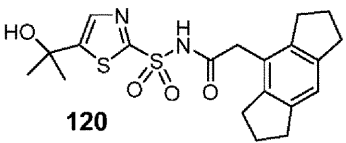
20



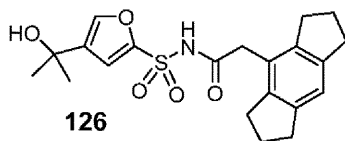
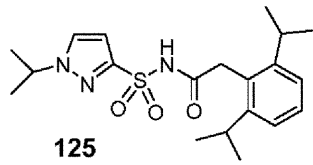
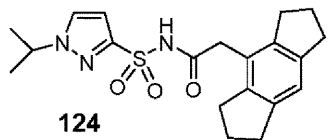
【化 2 4 0】



10



20



30

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【0800】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、下の表5中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【0801】

【表 27】

表5.

化合物	構造		
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139			

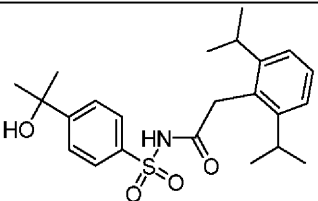
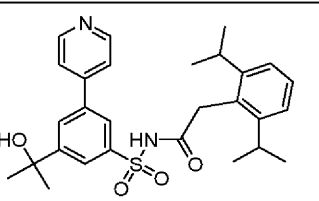
10

20

30

40

【表 2 8】

140		141	
-----	---	-----	---

【 0 8 0 3 】

【表 29】

142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	

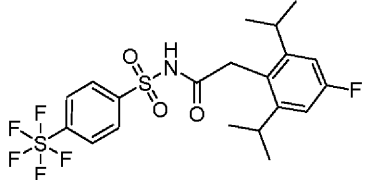
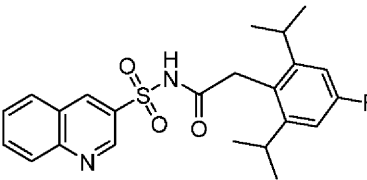
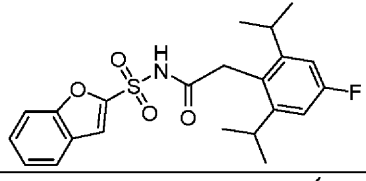
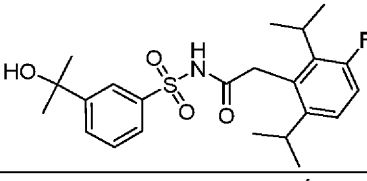
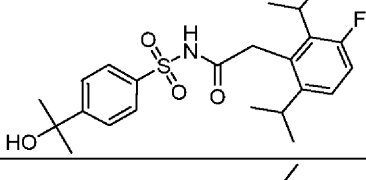
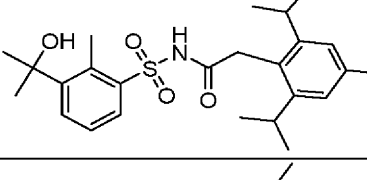
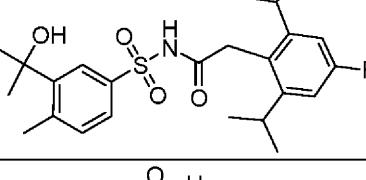
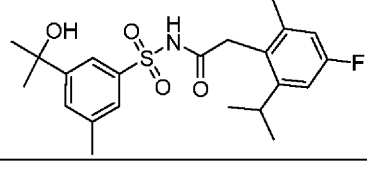
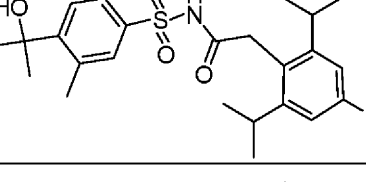
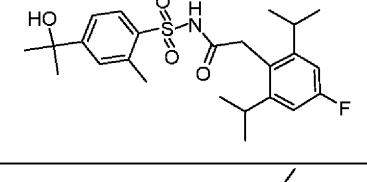
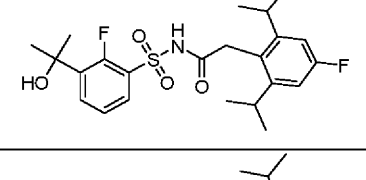
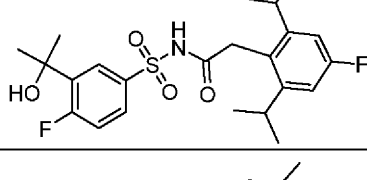
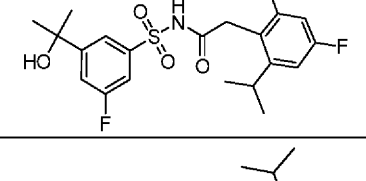
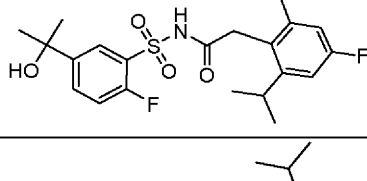
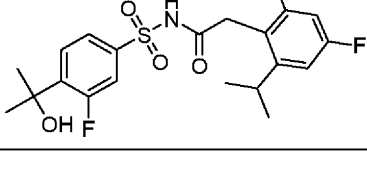
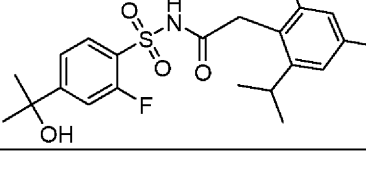
10

20

30

40

【表 3 0】

158		159	
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

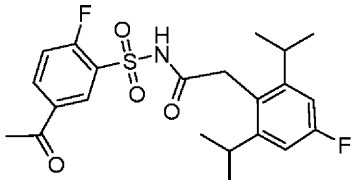
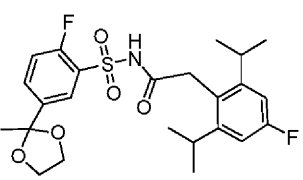
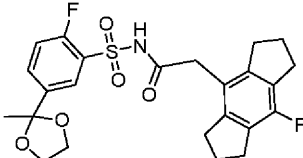
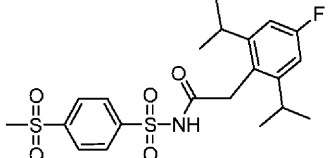
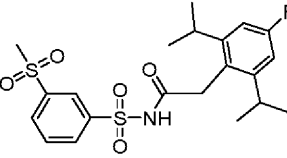
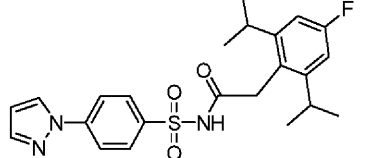
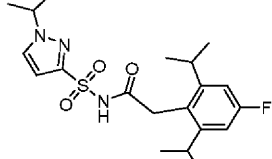
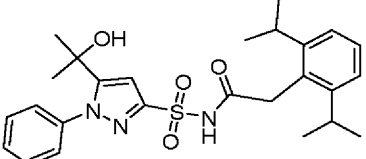
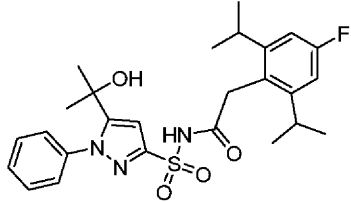
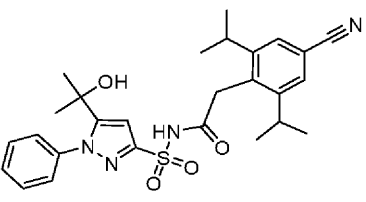
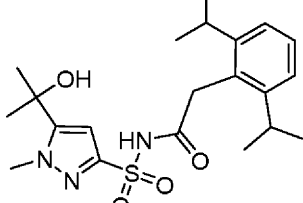
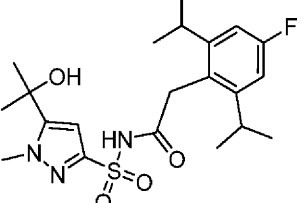
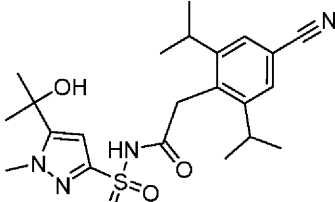
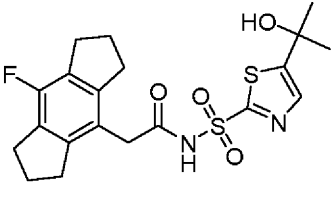
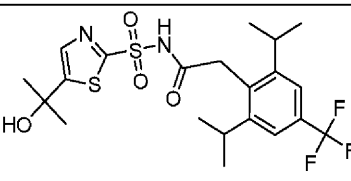
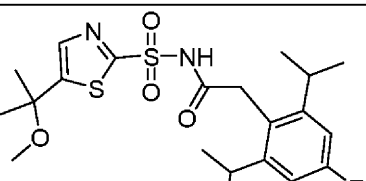
10

20

30

40

【表 3 1】

174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	

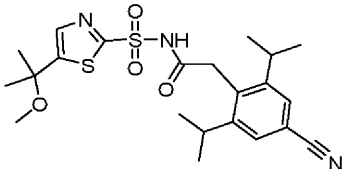
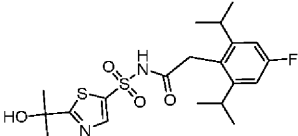
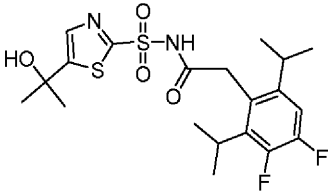
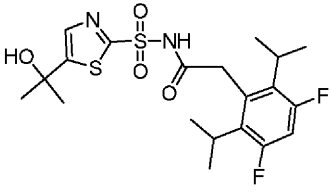
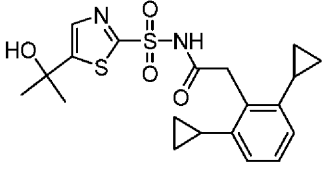
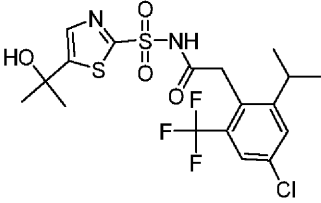
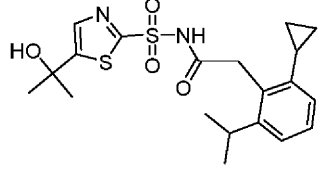
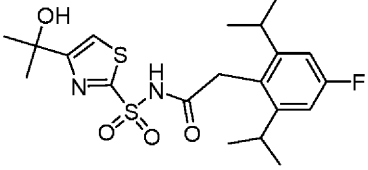
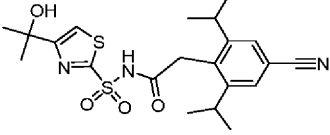
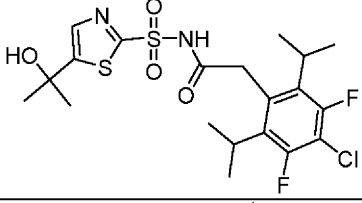
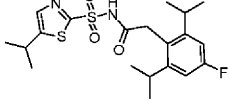
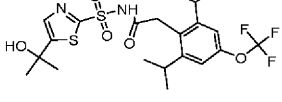
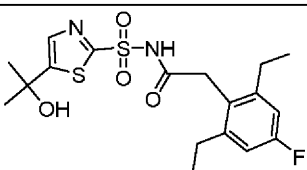
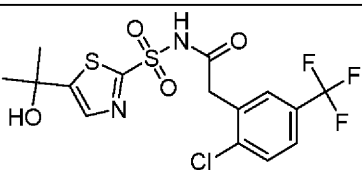
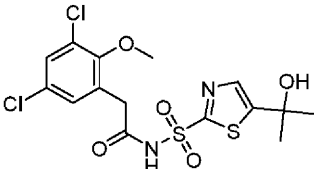
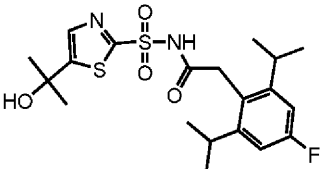
10

20

30

40

【表 3 2】

190		191	
192		193	
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	

10

20

30

40

【表 3 3】

206		207	
208		209	
210		211	
212		213	
214		215	

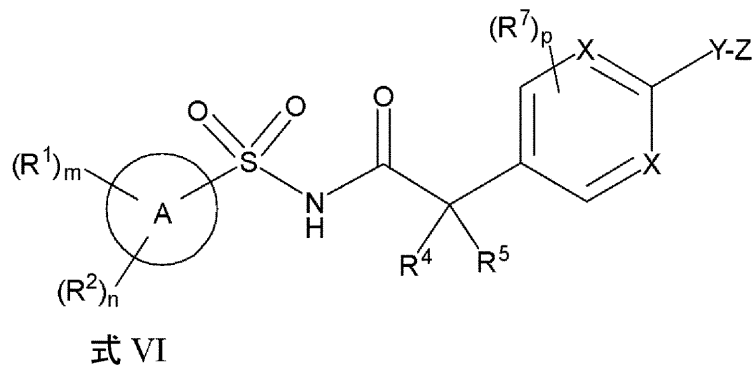
【0808】

式 V を有する化合物、並びにそれらを作製し且つ使用する方法はさらに、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる 2017 年 4 月 18 日に出願された国際公開第 2017184604A1 号パンフレット (PCT/US2017/028139) ; 2016 年 4 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 62/324,071 号明細書 ; 2016 年 4 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 62/324,081 号明細書 ; 及び 2016 年 10 月 21 日に出願された米国仮特許出願第 62/411,358 号明細書において記載される。

【0809】

一態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 VI の化合物

【化 241】



又はその薬学的に許容される塩
(式中、

10

20

30

40

50

$m = 0$ 、 1 、又は 2 であり；

$n = 0$ 、 1 、又は 2 であり；

$p = 0$ 、 1 、又は 2 であり；

式中、

Aは、 $5 \sim 10$ 員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、 $5 \sim 10$ 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式シクロアルキルであり；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO-5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NHCOOCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び

$3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^1 若しくは R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^1 若しくは R^2 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、 $1 \sim 3$ つのヒドロキシ、ハロ、 NR^8R^9 、又はオキソで置換され；

$3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)及び $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^1 及び R^2 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも1つの、O、N及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する $5 \sim 8$ 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8R^9$ で置換され；

Yは、結合、O、S、 SO_2 、 NR^{15} 、又は $CR^{16}R^{17}$ から選択され；

Zは、 $5 \sim 10$ 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール、 $5 \sim 10$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ 単

10

20

30

40

50

環式若しくは二環式シクロアルキル、又は $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、ここで、 Z は、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、ヒドロキシ、 CN 、ハロ、 NR^8R^9 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、 Z が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されるか、又は Z は、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環と縮合され；

10

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、 OH 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $CONR^8R^9$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)及び $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

30

各 X は、独立して、 N 又は CR^6 であり；

各 R^6 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、 OH 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $CONR^8R^9$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

40

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロ

50

アリール)、 NHCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、及び NHCO $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され;

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NHCO $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員ヘテロアリール) 及び NHCO (3～7員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び O $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか;

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ 炭素環又は少なくとも1つの、 O 、 N 及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{CH}_2 \text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、及び $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され;

R^4 及び R^5 の各々は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 NH_2 、 NHCO $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ から独立して選択され;

R^{10} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり;

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $(\text{C}=\text{NR}^{13}) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ 、 COR^{13} 、 $\text{CO}_2 \text{R}^{13}$ 及び $\text{CONR}^{11} \text{R}^{12}$ から独立して選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル若しくは3～7員ヘテロシクロアルキルで置換されるか; 又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し;

R^{13} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、又は5～10員ヘテロアリールであり;

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択され;

R^{15} は、 H 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから選択され;

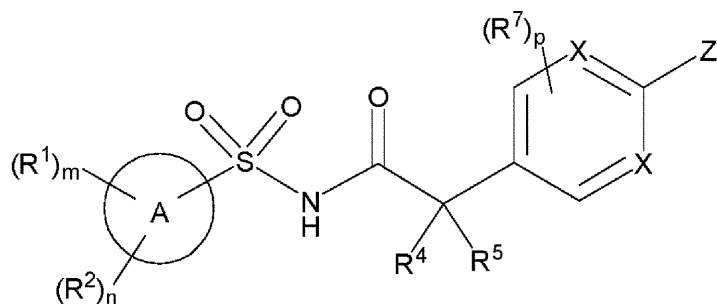
R^{16} は、 H 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから選択され; 且つ

R^{17} は、 H 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから選択される) である。

【0810】

別の態様では、 NLRP3 アンタゴニストは、式VIの化合物であり、化合物は、式VI-Iの化合物

【化242】



式 VI-I

(式中、

$m = 0, 1$ 、又は2であり;

$n = 0, 1$ 、又は2であり;

$p = 0, 1$ 、又は2であり;

式中、

A は、5 ～ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、5 ～ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリール、又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式シクロアルキルであり；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO - C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO - 5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NHCOOC C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH - (C = NR^1 R^3) NR^1 R^2$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 $SO_2 NR^8 R^9$ 、 $NR^1 R^1 SO_2 NR^1 R^1 R^1 R^2$ 、 $NR^1 R^1 CO_2 R^1 R^2$ 、 $NR^1 R^1 CONR^1 R^1 R^1 R^2$ 、 $NR^1 R^1 SO_2 R^1 R^2$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) NR^1 R^1 R^1 R^2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $= NR^1 R^0$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^1 若しくは R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^1 若しくは R^2 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1 ～ 3 つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換され；

3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) 及び $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^1 及び R^2 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも 1 つの、O、N 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ～ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $= NR^1 R^0$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $NR^8 R^9$ 、 $= NR^1 R^0$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ で置換され；

Z は、5 ～ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール、5 ～ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式シクロアルキル、又は $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、ここで、Z は、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、ヒドロキシ、CN、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $SO_2 NR^8 R^9$ 、 $NR^1 R^1 SO_2 NR^1 R^1 R^1 R^2$ 、 $NR^1 R^1$

10

20

30

40

50

CO_2R^{12} 、 $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、及び CONR^8R^9 から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、Zが置換される $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールで置換されるか；

又はZは、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環に縮合され；

各 R^7 は、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{OCOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{OCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $\text{OCO}(3\sim7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、OH、 $\text{NHC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 CONR^8R^9 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 SF_5 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^8R^9 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{OCOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{OCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $\text{OCO}(3\sim7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $\text{NHCOOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCOOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{NHCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $\text{NHCO}(3\sim7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、及び $\text{NHCOOC}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{NHCOOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{NHCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 及び $\text{NHCO}(3\sim7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $\text{OC}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

各Xは、独立して、N又は CR^6 であり；

各 R^6 は、独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{OCOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{OCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $\text{OCO}(3\sim7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、OH、 $\text{NHC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 CONR^8R^9 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 SF_5 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^8R^9 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{OCOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{OCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $\text{OCO}(3\sim7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $\text{NHCOOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCOOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{NHCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $\text{NHCO}(3\sim7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、及び $\text{NHCOOC}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{NHCOOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{NHCO}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 及び $\text{NHCO}(3$

10

20

30

40

50

～ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び O $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも 1 つの、 O 、 N 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ～ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $CH_2 NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、又は $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から独立して選択され；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 及び $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル若しくは 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて 1 つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ～ 7 員環を形成し；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；及び

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される) である。

【0811】

式 VI - I の化合物のいくつかの実施形態では、

$m = 0$ 、1、又は 2 であり；

$n = 0$ 、1、又は 2 であり；

$p = 0$ 、1、又は 2 であり；

式中、

A は、5 ～ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、5 ～ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリール、又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式シクロアルキルであり；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び $NR^8 R^9$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され、Z は、5 ～ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール、5 ～ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式シクロアルキル、又は $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、ここで、Z は、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 CN 、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、Z が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、 $NR^8 R^9$ 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換

10

20

30

40

50

されるか；

又はZは、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環に縮合され；

各R⁷は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、CN、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、NH₂、OH、S(O₂)C₁～C₆アルキル、及びC₃～C₇シクロアルキルから選択され、C₁～C₆アルキル及びC₁～C₆アルコキシは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR⁸R⁹、及びC₆～C₁₀アリールからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され、

各Xは、独立して、N又はCR⁶であり；

各R⁶は、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、CN、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、NH₂、OH、S(O₂)C₁～C₆アルキル、及びC₃～C₇シクロアルキルから選択され、

C₁～C₆アルキル及びC₁～C₆アルコキシは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR⁸R⁹、C₆～C₁₀アリールからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R⁴及びR⁵の各々は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、又はN(C₁～C₆アルキル)₂から独立して選択され；

各存在におけるR⁸及びR⁹の各々は、水素、C₁～C₆アルキル、(C=NR¹³)NR¹¹R¹²、S(O₂)C₁～C₆アルキル、S(O₂)NR¹¹R¹²、COR¹³、CO₂R¹³及びCONR¹¹R¹²から独立して選択され、ここで、C₁～C₆アルキルは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、C₆～C₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～C₇シクロアルキル若しくは3～7員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又はR⁸及びR⁹は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し；

R¹³は、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；及び

各存在におけるR¹¹及びR¹²の各々は、水素及びC₁～C₆アルキルから独立して選択される)である。

【0812】

式VI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、

m = 0又は1であり；

n = 0又は1であり；

p = 0、1、又は2であり；

式中、

Aは、5～10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、5～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀単環式若しくは二環式アリール、又はC₆～C₁₀単環式若しくは二環式シクロアルキルであり；

R¹及びR²は、それぞれ独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、NH₂、NHC₁～C₆アルキル、CONR⁸R⁹、S(O₂)C₁～C₆アルキル、S(O₂)NR¹¹R¹²、C₃～C₇シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、及びNR⁸R⁹からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され、

Zは、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀単環式若しくは二環式アリール、C₆～C₁₀単環式若しくは二環式シクロアルキル、又はC₂～C₆アルケニルから選択され、ここで、

10

20

30

40

50

Z は、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、Z が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されるか；

又はZ は、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環に縮合され；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 NH_2 、OH、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、1つ以上の $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意選択により置換され、各 X は、独立して、N 又は CR^6 であり；

各 R^6 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 NH_2 、OH、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシは、1つ以上の $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意選択により置換され；
 R^4 及び R^5 の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、又は $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から独立して選択され；

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される) である。

【0813】

式 VI - I の化合物のいくつかの実施形態では、

$m = 1$ であり；

$n = 0$ であり；

$p = 0$ 又は 2 であり；

式中、

A は、フェニルであり；

R^1 は、(ジメチルアミノ)メチルであり；

Z は、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式シクロアルキル、又は $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、ここで、Z は、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、Z が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されるか；

又はZ は、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環に縮合され；

各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシは、1つ以上の $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意選択により置換され、各 X は、 CR^6 であり；

各 R^6 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシは、1つ以上の $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意選択により置換され；
 且つ

R^4 及び R^5 の各々は、水素であり、

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される)である。

【0814】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたチアゾリルである。

【0815】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたフェニルである。

10

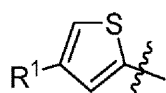
【0816】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 0$ である。

【0817】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化243】



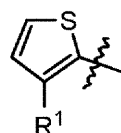
20

である。

【0818】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化244】



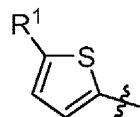
30

である。

【0819】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化245】



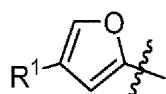
である。

【0820】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

40

【化246】

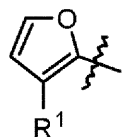


である。

【0821】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 2 4 7】

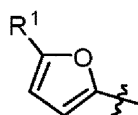


である。

【 0 8 2 2】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 4 8】

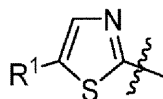


である。

【 0 8 2 3】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 4 9】

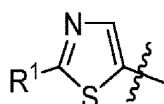


である。

【 0 8 2 4】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 0】

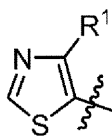


である。

【 0 8 2 5】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 1】

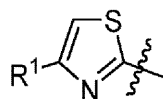


である。

【 0 8 2 6】

式 V I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 2】



である。

【 0 8 2 7】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

10

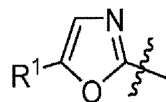
20

30

40

50

【化 2 5 3】

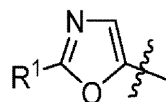


である。

【 0 8 2 8】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 4】



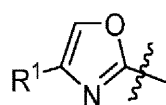
10

である。

【 0 8 2 9】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 5】



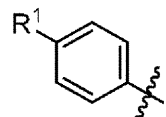
20

である。

【 0 8 3 0】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 6】



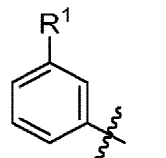
である。

30

【 0 8 3 1】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 7】



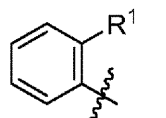
である。

40

【 0 8 3 2】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 5 8】



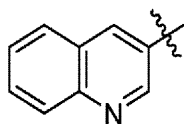
である。

【 0 8 3 3】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

50

【化 2 5 9】

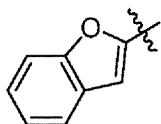


である。

【0 8 3 4】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 6 0】

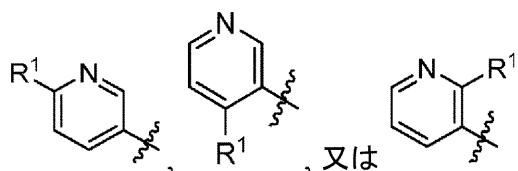


である。

【0 8 3 5】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 6 1】

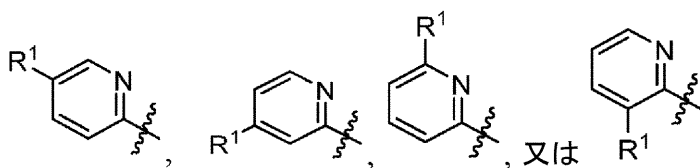


である。

【0 8 3 6】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 6 2】

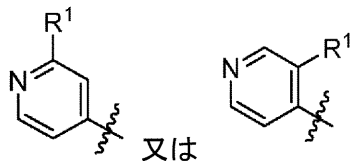


である。

【0 8 3 7】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 6 3】



である。

【0 8 3 8】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 1$ である。

【0 8 3 9】

10

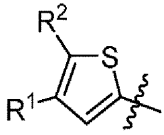
20

30

40

50

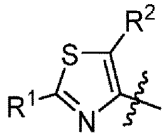
式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化264】



である。

【0840】

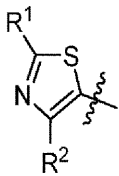
式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化265】



である。

【0841】

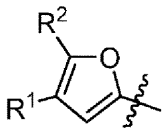
式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化266】



である。

【0842】

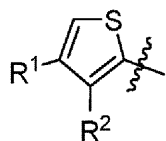
式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化267】



である。

【0843】

式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化268】



である。

【0844】

式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

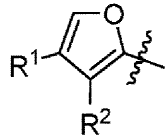
10

20

30

40

【化 2 6 9】

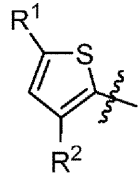


である。

【 0 8 4 5】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 0】

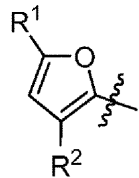


である。

【 0 8 4 6】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 1】

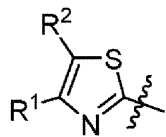


である。

【 0 8 4 7】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 2】

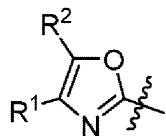


である。

【 0 8 4 8】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 3】



である。

【 0 8 4 9】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

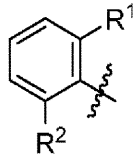
10

20

30

40

【化 2 7 4】

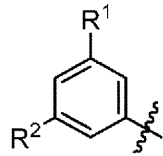


である。

【0 8 5 0】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 5】

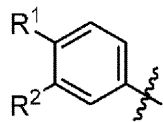


である。

【0 8 5 1】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 6】

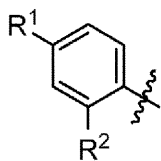


である。

【0 8 5 2】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 7】

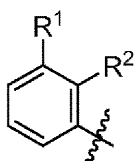


である。

【0 8 5 3】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 7 8】



である。

【0 8 5 4】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

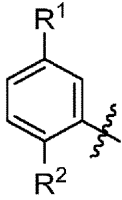
10

20

30

40

【化 2 7 9】



である。

【0 8 5 5】

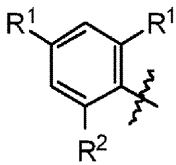
10

式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 2$ であり且つ $n = 1$ である。

【0 8 5 6】

式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 2 8 0】



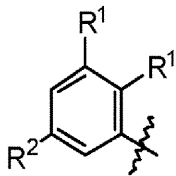
20

である。

【0 8 5 7】

式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 2 8 1】



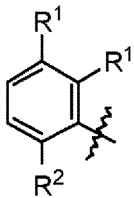
30

である。

【0 8 5 8】

式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 2 8 2】



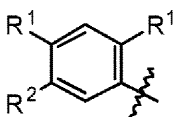
40

である。

【0 8 5 9】

式ⅤⅠ又はⅤⅠ-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 2 8 3】



である。

50

【0860】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 の各々は、存在する場合、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は NR^8R^9 で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は NR^8R^9 で任意選択により置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 NR^8R^9 又はオキソで置換される）；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は NR^8R^9 で任意選択により置換された3～7員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 NR^8R^9 、又はオキソで置換される）； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ；ハロ；CN；CO- $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO- $C_6 \sim C_{10}$ アリール；CO-5～10員ヘテロアリール；CO $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；OCO $C_1 \sim C_6$ アルキル；OCO $C_6 \sim C_{10}$ アリール；OCO（5～10員ヘテロアリール）；OCO（3～7員ヘテロシクロアルキル）； $C_6 \sim C_{10}$ アリール；5～10員ヘテロアリール； NH_2 ； $NHC_1 \sim C_6$ アルキル； $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ ；CON R^8R^9 ； SF_5 ； $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ ； $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル；及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される。

10

【0861】

20

式VI又はVI-Iの化合物の特定の実施形態では、 R^1 は、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル；メチル；イソプロピル；2-ヒドロキシ-2-プロピル；ヒドロキシメチル；1-ヒドロキシエチル；2-ヒドロキシエチル；1-ヒドロキシ-2-プロピル；1-ヒドロキシ-1-シクロプロピル；1-ヒドロキシ-1-シクロブチル；1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル；1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル；モルホリニル；1,3-ジオキソラン-2-イル；COCH $_3$ ；COCH $_2$ CH $_3$ ；2-メトキシ-2-プロピル；（ジメチルアミノ）メチル；1-（ジメチルアミノ）エチル；フルオロ；クロロ；フェニル；ピリジル；ピラゾリル； $S(O_2)CH_3$ ；及び $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される。

【0862】

30

式VI又はVI-Iの化合物の特定の実施形態では、 R^2 は、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル；メトキシ；エトキシ；イソプロピル；1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル；2-ヒドロキシ-2-プロピル；ヒドロキシメチル；1-ヒドロキシエチル；2-ヒドロキシエチル；1-ヒドロキシ-2-プロピル；1-ヒドロキシ-1-シクロプロピル；COCH $_3$ 、COPh；2-メトキシ-2-プロピル；（ジメチルアミノ）メチル； $S(O_2)CH_3$ 及び $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される。

【0863】

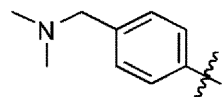
式VI又はVI-Iの化合物の特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0864】

40

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化284】



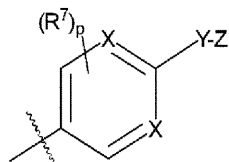
である。

【0865】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、

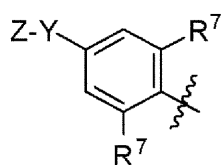
50

【化 2 8 5】



は、

【化 2 8 6】



10

である。

【0 8 6 6】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

20

30

【0 8 6 7】

式 V I 又は V I - I の化合物の特定の実施形態では、各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 又はオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

【0 8 6 8】

式 V I 又は V I - I の化合物のいくつかの実施形態では、 $p = 2$ である。これらの実施形態のいくつかにおいて、 R^8 及び R^9 の各存在は、独立して、水素及び $C_1 \sim C_5$ アルキルから選択される。

40

【0 8 6 9】

式 V I 又は V I - I の前述の実施形態のいくつかにおいて ($p = 2$ であり且つ / 又は R^8 及び R^9 の各存在が、独立して、水素及び $C_1 \sim C_5$ アルキルから選択されるとき)、 Z は、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 CN 、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、且つ Z が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換される。

50

【 0 8 7 0 】

上記の非限定的な例として、Zは、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、インドリル、ピリミジン - 2 - オン、チアゾリル、イソキサゾリル、又はフリルであってもよく、ここで、Zは、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、Zが置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換される。

【 0 8 7 1 】

式VI又はVI - Iの前述の実施形態のいくつかにおいて ($p = 2$ であり且つ / 又は R^8 及び R^9 の各存在が、独立して、水素及び $C_1 \sim C_5$ アルキルから選択されるとき)、Zは、5～10員単環式又は二環式ヘテロシクロアルキルであり、Zは、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、Zが置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換される。

10

【 0 8 7 2 】

式VI又はVI - Iの前述の実施形態のいくつかにおいて ($p = 2$ であり且つ / 又は R^8 及び R^9 の各存在が、独立して、水素及び $C_1 \sim C_5$ アルキルから選択されるとき)、Zは、 $C_6 \sim C_{10}$ 単環式又は二環式アリールであり、ここで、Zは、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、且つZが置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換される。

20

【 0 8 7 3 】

上記の非限定的な例として、Zは、フェニル、ナフチル、又はメチレンジオキシフェニルであってもよく、ここで、Zは、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、Zが置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換される。

30

【 0 8 7 4 】

式VI又はVI - Iの前述の実施形態のいくつかにおいて ($p = 2$ であり且つ / 又は R^8 及び R^9 の各存在が、独立して、水素及び $C_1 \sim C_5$ アルキルから選択されるとき)、Zは、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、且つZが置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換される。

40

【 0 8 7 5 】

上記の非限定的な例として、Zは、シクロアルケニルであってもよく、ここで、Zは、任意選択により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、CN、ハロ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、Zが置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択

50

により、1つ以上のヒドロキシル、 NR^8R^9 、又は $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールで置換される。

【0876】

式VI又はVI-Iの化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の各々は、水素である。

【0877】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、下の表6中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【0878】

【表34】

10

表6.

化合物	構造		
101		102	

20

【0879】

【表 3 5】

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

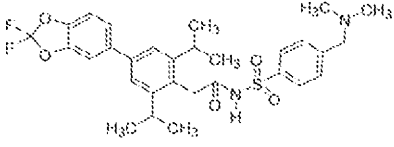
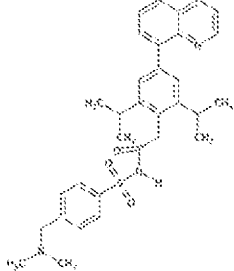
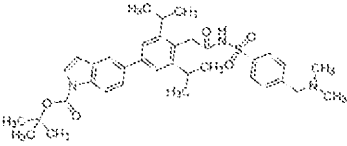
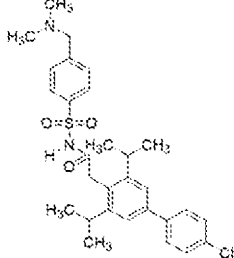
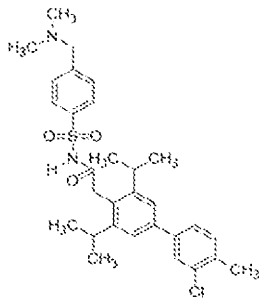
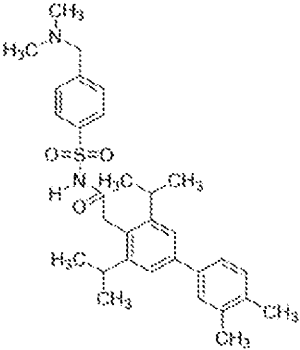
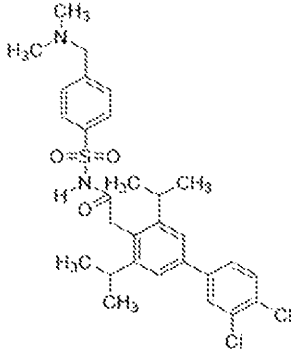
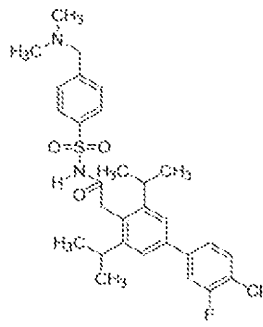
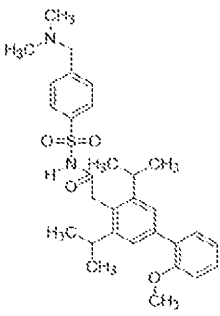
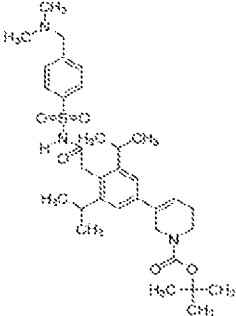
10

20

30

40

【表 3 6】

113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

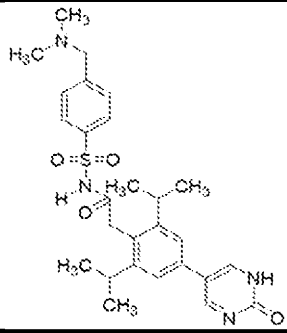
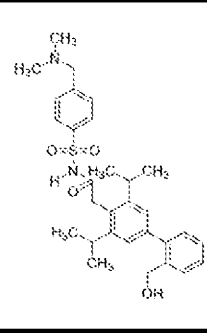
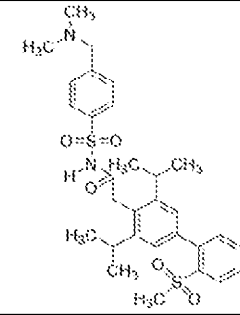
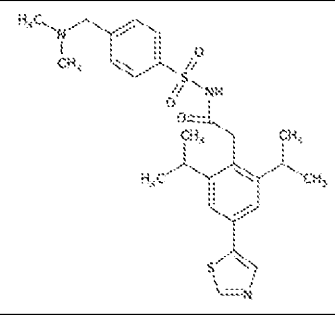
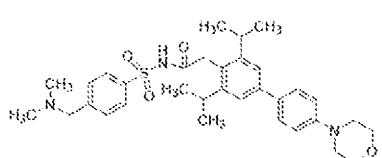
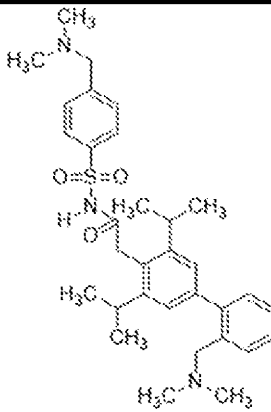
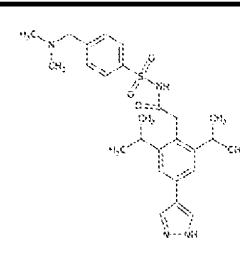
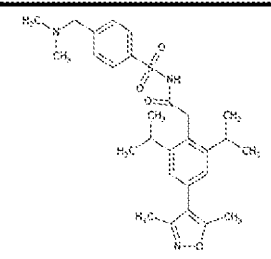
10

20

30

40

【表 3 7】

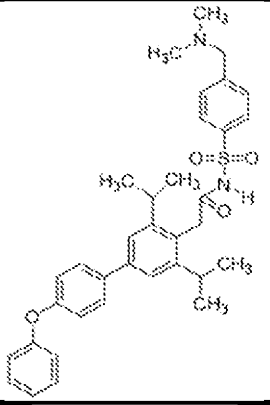
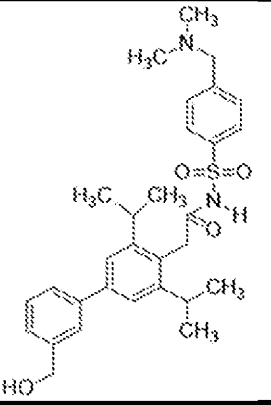
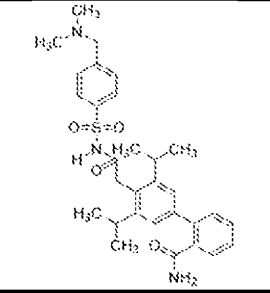
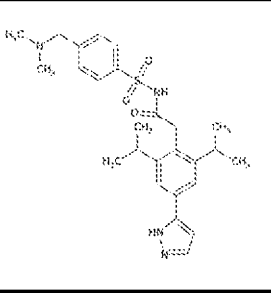
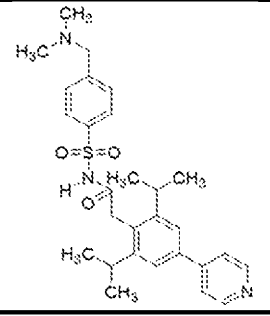
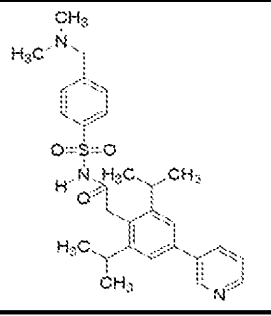
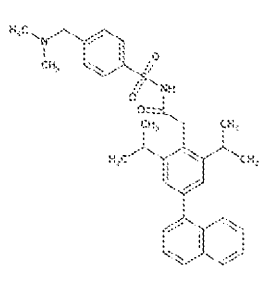
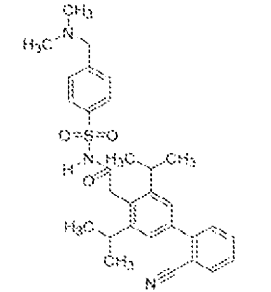
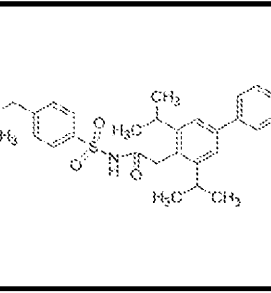
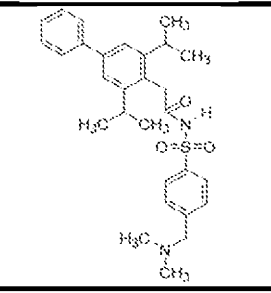
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

10

20

30

【表 3 8】

131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

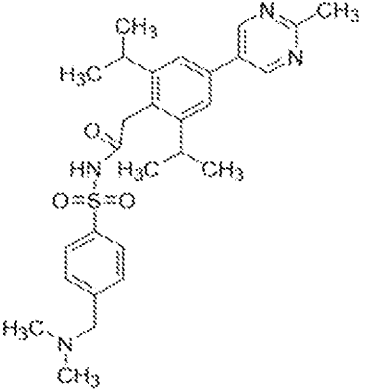
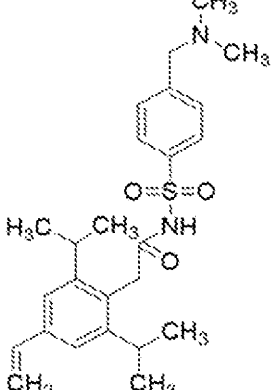
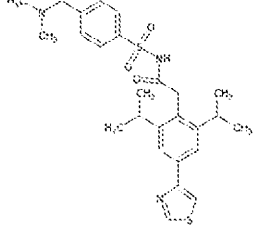
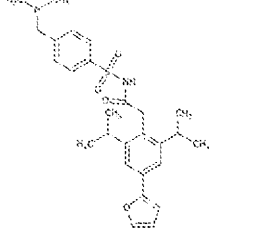
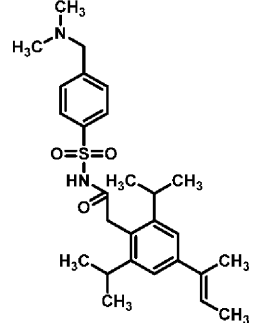
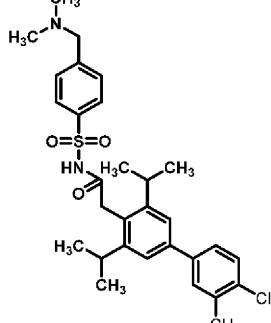
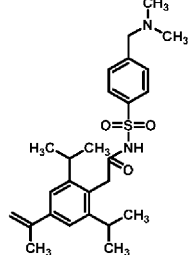
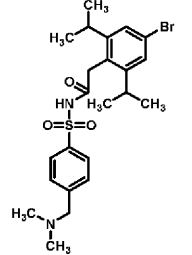
10

20

30

40

【表 3 9】

141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

【表 4 0】

149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161			

【 0 8 8 5 】

式 V I を有する化合物、並びにそれらを作製し且つ使用する方法はさらに、全体として参照により本明細書に組み込まれる 2017 年 10 月 17 日に出版された米国仮特許出願第 62 / 573 , 562 号明細書において記載される。

【 0 8 8 6 】

一態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 V I I の化合物

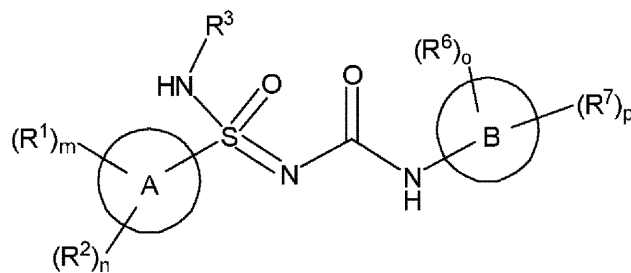
10

20

30

40

【化 2 8 7】



式 VII

10

(式中、

 $m = 0、1、又は2であり、$ $n = 0、1、又は2であり、$ $o = 1又は2であり、$ $p = 0、1、2、又は3であり、$

式中、

Aは、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

Bは、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

20

式中、

少なくとも1つの R^6 は、式VIIのNH(CO)基に対してB環を連結する結合に対してオルトであり；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO - C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)； $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NH C_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOC_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NHCOOC C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH - (C = NR^1 R^3) NR^1 R^1 R^1 R^2$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) NR^1 R^1 R^1 R^2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

30

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $= NR^1 R^1$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

40

R^1 若しくは R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^1 若しくは R^2 3～7員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、N

50

HCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、及び O C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一對の R¹ 及び R² は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの C₄ ~ C₈ 炭素環又は少なくとも 1 つの、O、N 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール及び CONR⁸ R⁹ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、C₁ ~ C₆ アルキル及び C₁ ~ C₆ アルコキシは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール及び CONR⁸ R⁹ で置換され；

R⁶ 及び R⁷ は、それぞれ独立して、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、ハロ、CN、NO₂、CO C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂ C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂ C₃ ~ C₈ シクロアルキル、OCO C₁ ~ C₆ アルキル、OCO C₆ ~ C₁₀ アリール、OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、NH₂、NH C₁ ~ C₆ アルキル、N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂、CONR⁸ R⁹、SF₅、S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル及び 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、及び C₂ ~ C₆ アルケニルから選択され、

R⁶ 及び R⁷ はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、CONR⁸ R⁹、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、OCO C₁ ~ C₆ アルキル、OCO C₆ ~ C₁₀ アリール、OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、NHCO C₁ ~ C₆ アルキル、NHCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、NHCO C₂ ~ C₆ アルキニル、C₆ ~ C₁₀ アリールオキシ、及び S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ R⁶ 又は R⁷ が置換される C₁ ~ C₆ アルキル又は C₁ ~ C₆ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、C₆ ~ C₁₀ アリール又は NR⁸ R⁹ で置換されるか、又は R⁶ 又は R⁷ は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、NHCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、及び O C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一對の R⁶ 及び R⁷ は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの C₄ ~ C₈ 炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR⁸ R⁹、CH₂ NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び CONR⁸ R⁹ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R⁴ 及び R⁵ の各々は、独立して、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R¹⁰ は、C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各存在における R⁸ 及び R⁹ の各々は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、(C = NR¹³) NR¹¹ R¹²、S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキル、S (O₂) NR¹¹ R¹²、COR¹³、CO₂ R¹³ 及び CONR¹¹ R¹² から独立して選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₆ ~

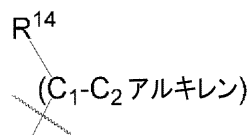
C₁₀ アリール、5～10 員ヘテロアリール、C₃～C₇ シクロアルキル若しくは3～7 員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7 員環を形成し；

R¹³ は、C₁～C₆ アルキル、C₆～C₁₀ アリール又は5～10 員ヘテロアリールであり；

各存在における R¹¹ 及び R¹² の各々は、水素及び C₁～C₆ アルキルから独立して選択され；

R³ は、水素、シアノ、ヒドロキシ、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ アルキル、及び【化288】

10



から選択され、

C₁～C₂ アルキレン基は、任意選択により、オキソによって置換され；

R¹⁴ は、水素、C₁～C₆ アルキル、5～10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又はC₆～C₁₀ 単環式若しくは二環式アリールであり、各C₁～C₆ アルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択により、独立して、1つ又は2つの R⁶ で置換される)

20

又はその薬学的に許容される塩である。

【0887】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R¹ で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R² で任意選択により置換された5～6 員単環式ヘテロアリールである。

【0888】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R¹ で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R² で任意選択により置換されたフラニルである。

【0889】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R¹ で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R² で任意選択により置換されたチオフェニルである。

30

【0890】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R¹ で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R² で任意選択により置換されたオキサゾリルである。

【0891】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R¹ で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R² で任意選択により置換されたチアゾリルである。

40

【0892】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R¹ で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R² で任意選択により置換されたフェニルである。

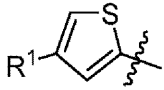
【0893】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、m = 1 であり且つ n = 0 である。

【0894】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 2 8 9】

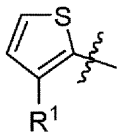


である。

【 0 8 9 5】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 9 0】



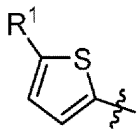
10

である。

【 0 8 9 6】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 9 1】



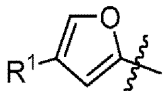
20

である。

【 0 8 9 7】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 9 2】



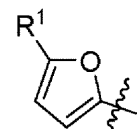
30

である。

【 0 8 9 8】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 9 3】



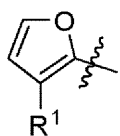
40

である。

【 0 8 9 9】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 2 9 4】

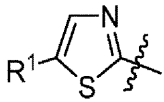


である。

50

【 0 9 0 0 】

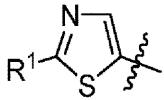
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化295】



である。

【 0 9 0 1 】

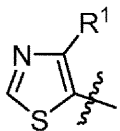
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化296】



である。

【 0 9 0 2 】

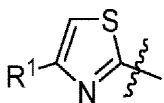
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化297】



である。

【 0 9 0 3 】

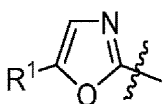
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化298】



である。

【 0 9 0 4 】

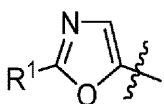
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化299】



である。

【 0 9 0 5 】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化300】



である。

【 0 9 0 6 】

10

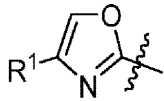
20

30

40

50

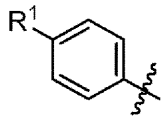
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化301】



である。

【0907】

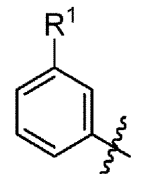
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化302】



である。

【0908】

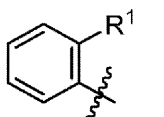
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化303】



である。

【0909】

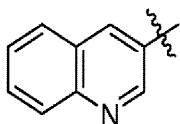
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化304】



である。

【0910】

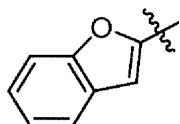
式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化305】



である。

【0911】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化306】



10

20

30

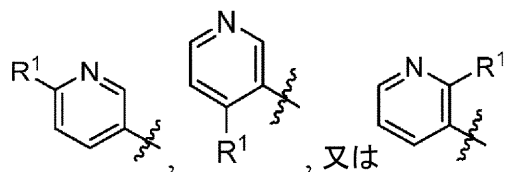
40

50

である。

【0912】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化307】

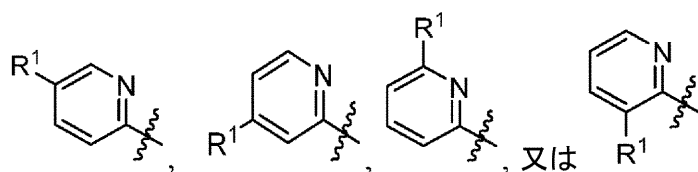


である。

10

【0913】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化308】

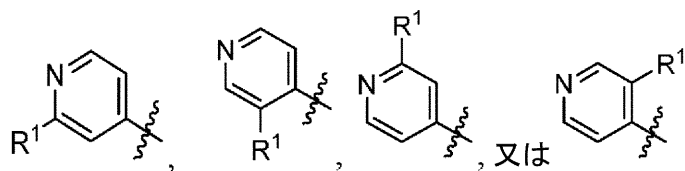


である。

20

【0914】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化309】



である。

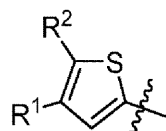
30

【0915】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 1$ である。

【0916】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化310】

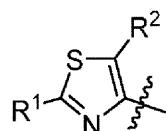


40

である。

【0917】

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化311】



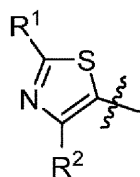
である。

50

【 0 9 1 8 】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 3 1 2 】



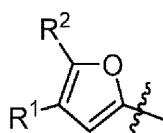
である。

10

【 0 9 1 9 】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 3 1 3 】



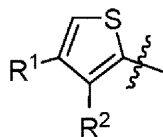
である。

20

【 0 9 2 0 】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 3 1 4 】



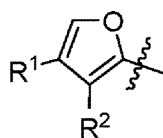
である。

30

【 0 9 2 1 】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 3 1 5 】



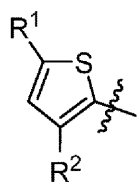
である。

40

【 0 9 2 2 】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 3 1 6 】

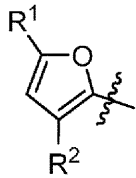


である。

【 0 9 2 3 】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 3 1 7】



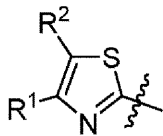
である。

【0 9 2 4】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

10

【化 3 1 8】



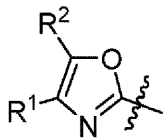
である。

【0 9 2 5】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

20

【化 3 1 9】



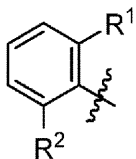
である。

【0 9 2 6】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

30

【化 3 2 0】



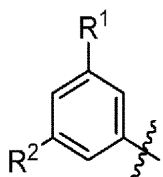
である。

【0 9 2 7】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

40

【化 3 2 1】

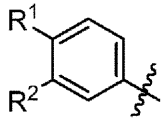


である。

【0 9 2 8】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 3 2 2】

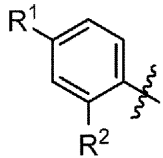


である。

【0 9 2 9】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 3 2 3】

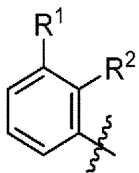


である。

【0 9 3 0】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 3 2 4】

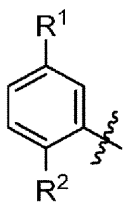


である。

【0 9 3 1】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 3 2 5】



である。

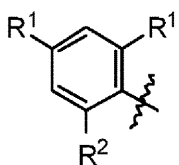
【0 9 3 2】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 2$ であり且つ $n = 1$ である。

【0 9 3 3】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 3 2 6】



である。

【0 9 3 4】

10

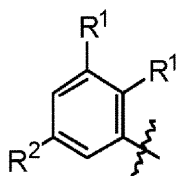
20

30

40

50

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化327】

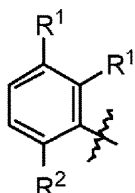


である。

【0935】

10

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化328】

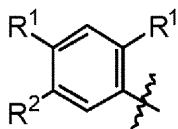


である。

【0936】

20

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化329】



である。

【0937】

30

式ⅤⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、R¹及びR²の各々は、存在する場合、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、又はNR⁸R⁹で任意選択により置換されたC₁～C₆アルキル；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキル、又はNR⁸R⁹Cで任意選択により置換されたC₃～C₇シクロアルキル（ここで、C₁～C₆アルコキシ（sal k o x y）又はC₁～C₆アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、NR⁸R⁹又はオキソで置換される）；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、又はNR⁸R⁹で任意選択により置換された3～7員ヘテロシクロアルキル（ここで、C₁～C₆アルコキシ又はC₁～C₆アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、NR⁸R⁹、又はオキソで置換される）；C₁～C₆ハロアルキル；C₁～C₆アルコキシ；C₁～C₆ハロアルコキシ；ハロ；CN；CO-C₁～C₆アルキル；CO-C₆～C₁₀アリール；CO（5～10員ヘテロアリール）；CO₂C₁～C₆アルキル；CO₂C₃～C₈シクロアルキル；OCO C₁～C₆アルキル；OCO C₆～C₁₀アリール；OCO（5～10員ヘテロアリール）；OCO（3～7員ヘテロシクロアルキル）；C₆～C₁₀アリール；5～10員ヘテロアリール；NH₂；NHC₁～C₆アルキル；N（C₁～C₆アルキル）₂；CONR⁸R⁹；SF₅；S（O₂）NR¹¹R¹²；S（O）C₁～C₆アルキル；及びS（O₂）C₁～C₆アルキルからなる群から独立して選択される。

40

【0938】

式ⅤⅠⅠの化合物の特定の実施形態では、R¹は、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル；メチル；イソプロピル；2-ヒドロキシ-2-プロピル；ヒドロキシメチ

50

ル； 1 - ヒドロキシエチル； 2 - ヒドロキシエチル； 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル； 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル； 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル； 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル； 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル； モルホリニル； 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル； COCH_3 ； COCH_2CH_3 ； 2 - メトキシ - 2 - プロピル； (ジメチルアミノ)メチル； 1 - (ジメチルアミノ)エチル； フルオロ； クロロ； フェニル； ピリジル； ピラゾリル； $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ 及び $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から選択される。

【0939】

式 V I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (R^1 及び R^2 の各々が、存在する場合、独立して、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、又は NR^8 R^9 で任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； 1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は NR^8 R^9 で任意選択により置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル (ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 NR^8 R^9 、又はオキソで置換される)； 1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は NR^8 R^9 で任意選択により置換された 3～7 員ヘテロシクロアルキル (ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 NR^8 R^9 、又はオキソで置換される)； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ； ハロ； CN ； $\text{CO}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{CO}-\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール； $\text{CO}(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ ； $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{CO}_2\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル； $\text{OCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{OCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール； $\text{OCO}(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ ； $\text{OCO}(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ ； $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール； 5～10 員ヘテロアリール； NH_2 ； $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ ； CONR^8R^9 ； SF_5 ； $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{S}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； 及び $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択されるとき)、 R^2 は、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル；メトキシ；エトキシ；イソプロピル； 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル； 2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル；ヒドロキシメチル； 1 - ヒドロキシエチル； 2 - ヒドロキシエチル； 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル； 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル； COCH_3 ； COPh ； 2 - メトキシ - 2 - プロピル； (ジメチルアミノ)メチル； $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ ； 及び $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から選択される。

【0940】

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、B は、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルである。

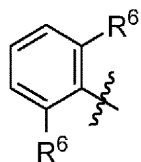
【0941】

式 V I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 0$ である。

【0942】

式 V I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、B は、

【化330】



である。

10

20

30

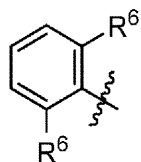
40

50

【 0 9 4 3 】

式 V I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、

【 化 3 3 1 】



であるとき)、 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO - C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

10

20

【 0 9 4 4 】

上記の非限定的な例として、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されてもよく、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 又はオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

【 0 9 4 5 】

式 V I I の特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 1$ であり且つ $p = 1$ である。

30

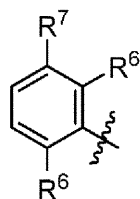
【 0 9 4 6 】

式 V I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 1$ である。

【 0 9 4 7 】

式 V I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 1$ であるとき)、B は、

【 化 3 3 2 】



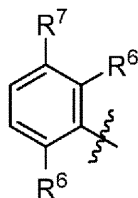
である。

【 0 9 4 8 】

式 V I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、

40

【化 3 3 3】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

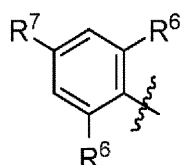
R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0949】

式VIIの特定の実施形態では(B が、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 1$ であるとき)、 B は、

【化 3 3 4】



である。

【0950】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて(B が、

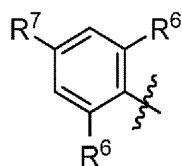
10

20

30

40

【化 3 3 5】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換される。

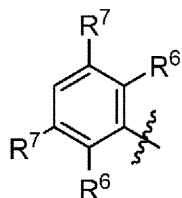
【0951】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて(Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 2$ である。

【0952】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて(Bが、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 2$ であるとき)、Bは、

【化 3 3 6】



である。

【0953】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて(Bが、

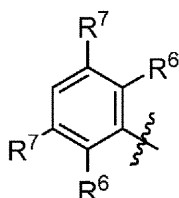
10

20

30

40

【化 3 3 7】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

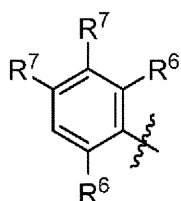
各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0954】

式 VI の特定の実施形態では (B が、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 2$ であるとき)、 B は、

【化 3 3 8】

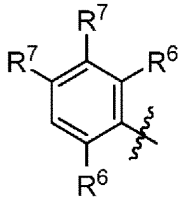


である。

【0955】

式 VI の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、

【化 3 3 9】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (4～6員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4～6員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

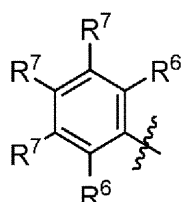
【0956】

式VIIの特定の実施形態では (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 3$ である。

【0957】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 3$ であるとき)、 B は、

【化 3 4 0】



10

20

30

40

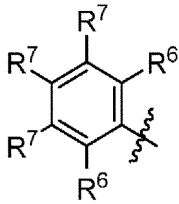
50

である。

【0958】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて（Bが、

【化341】



10

であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0959】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0960】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、部分 $S(=O)(NR^3)=N-$ における硫黄は、(S)立体化学を有する。

【0961】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、部分 $S(=O)(NR^3)=N-$ における硫黄は、(R)立体化学を有する。

【0962】

式VIIを有する化合物、及びそれを作製し且つ使用する方法はさらに、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる2017年10月18日に出願された米国仮特許

40

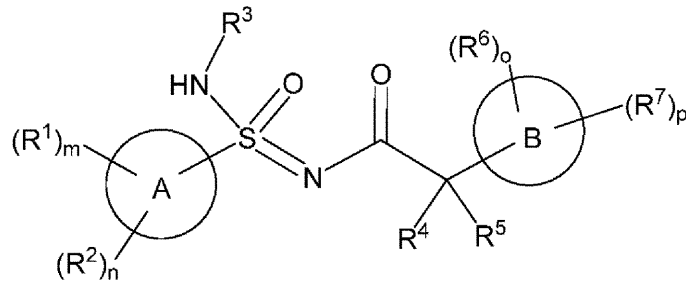
50

出願第 62 / 573 , 894 号明細書 ; 及び 2017 年 7 月 24 日に出願された米国仮特許出願第 62 / 536 , 271 号明細書において記載される。

【 0963 】

一態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 VII I の化合物

【 化 342 】



式 VIII

式 VII I

(式中、

$m = 0$ 、 1 、又は 2 であり、

$n = 0$ 、 1 、又は 2 であり、

$o = 1$ 又は 2 であり、

$p = 0$ 、 1 、 2 、又は 3 であり、

式中、

A は、 $5 \sim 10$ 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

B は、 $5 \sim 10$ 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

式中、

少なくとも 1 つの R^6 は、式 VII I の $C(R^4 R^5)$ 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO - C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO - 5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ アルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO (3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO (3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NHCOOC C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH - (C = NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO (4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO (4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^1 若しくは R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^1 若しくは R^2 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1 ~ 3 つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び O $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^1 及び R^2 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも 1 つの、 O 、 N 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCOC_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は $NR^8 R^9$ で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び O $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも 1 つの、 O 、 N 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $CH_2NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の各々は、独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

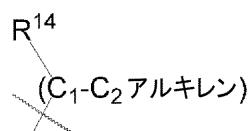
R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C = NR^{13}$) N $R^{11}R^{12}$ 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 及び $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル若しくは3～7員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^3 は、水素、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び【化343】



から選択され、

$C_1 \sim C_2$ アルキレン基は、任意選択により、オキソによって置換され；

R^{14} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり、各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択により、独立して、1つ又は2つの R^6 で置換される)

又はその薬学的に許容される塩である。

【0964】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換された5～6員単環式ヘテロアリールである。

【0965】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたフラニルである。

【0966】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたチオフェニルである。

【0967】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたオキサゾリルである。

【0968】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたチアゾリルである。

【0969】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択により置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたフェニルである。

【0970】

10

20

30

40

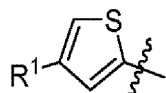
50

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 0$ である。

【0971】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化344】



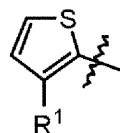
である。

【0972】

10

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化345】



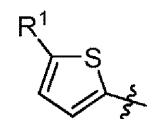
である。

【0973】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

20

【化346】



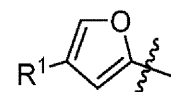
である。

【0974】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化347】

30

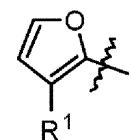


である。

【0975】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化348】



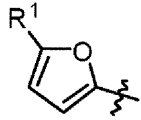
40

である。

【0976】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 4 9】

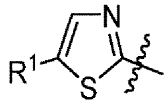


である。

【0 9 7 7】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 0】

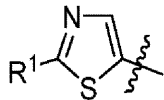


である。

【0 9 7 8】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 1】

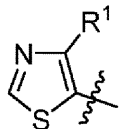


である。

【0 9 7 9】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 2】

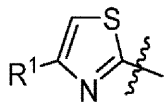


である。

【0 9 8 0】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 3】

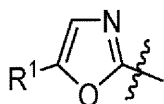


である。

【0 9 8 1】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 4】

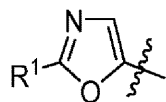


である。

【0 9 8 2】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 5】

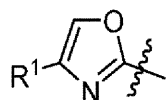


である。

【0 9 8 3】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 6】



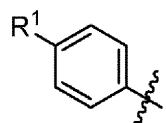
10

である。

【0 9 8 4】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 7】



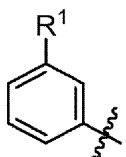
20

である。

【0 9 8 5】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 8】



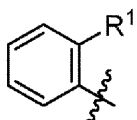
30

である。

【0 9 8 6】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 5 9】



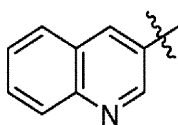
40

である。

【0 9 8 7】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 6 0】

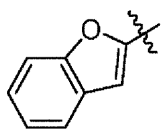


である。

【0 9 8 8】

50

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化361】

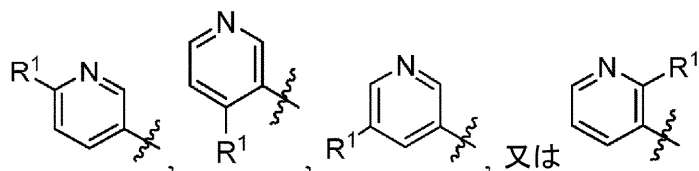


である。

【0989】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化362】

10

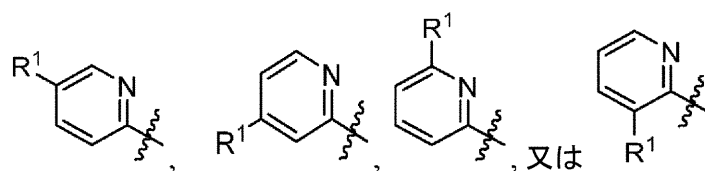


である。

【0990】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化363】

20

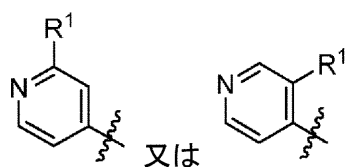


である。

【0991】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化364】

30



である。

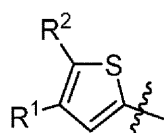
【0992】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 1$ である。

40

【0993】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化365】

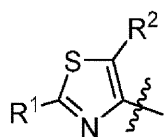


である。

【0994】

50

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化366】

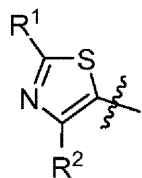


である。

【0995】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化367】

10

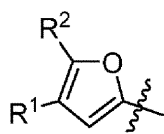


である。

【0996】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化368】

20

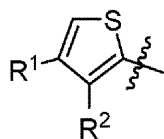


である。

【0997】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化369】

30

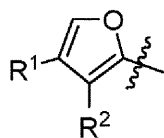


である。

【0998】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、
【化370】

40

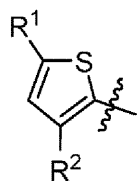


である。

【0999】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 7 1】



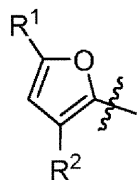
である。

【1 0 0 0】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

10

【化 3 7 2】



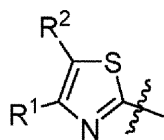
である。

【1 0 0 1】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

20

【化 3 7 3】



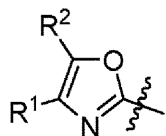
である。

【1 0 0 2】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

30

【化 3 7 4】

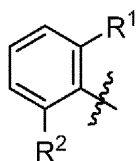


である。

【1 0 0 3】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 7 5】



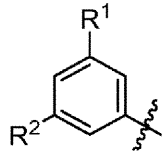
40

である。

【1 0 0 4】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 7 6】



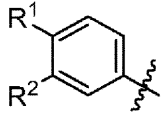
である。

【1 0 0 5】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

10

【化 3 7 7】



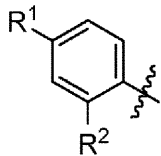
である。

【1 0 0 6】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

20

【化 3 7 8】



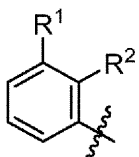
である。

【1 0 0 7】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

30

【化 3 7 9】



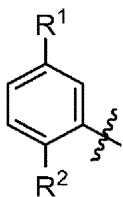
である。

【1 0 0 8】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

40

【化 3 8 0】



である。

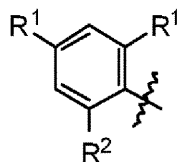
【1 0 0 9】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、m = 2 であり且つ n = 1 である。

【1 0 1 0】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、

【化 3 8 1】



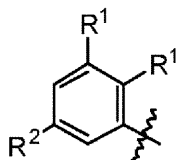
である。

【1 0 1 1】

式 V I I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

10

【化 3 8 2】



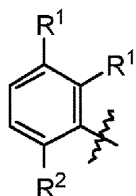
である。

【1 0 1 2】

式 V I I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

20

【化 3 8 3】



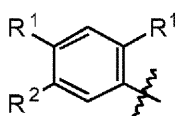
である。

【1 0 1 3】

式 V I I I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

30

【化 3 8 4】



である。

【1 0 1 4】

式 V I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R₁ 及び R₂ の各々は、存在する場合、独立して、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、又は N R⁸ R⁹ で任意選択により置換された C₁ ~ C₆ アルキル；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキル、又は N R⁸ R⁹ で任意選択により置換された C₃ ~ C₇ シクロアルキル（ここで、C₁ ~ C₆ アルコキシ又は C₁ ~ C₆ アルキルはさらに、任意選択により、1 ~ 3つのヒドロキシ、ハロ、N R⁸ R⁹、又はオキソ；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、又は N R⁸ R⁹ で任意選択により置換された3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルで置換され、C₁ ~ C₆ アルコキシ又は C₁ ~ C₆ アルキルはさらに、任意選択により、1 ~ 3つのヒドロキシ、ハロ、N R⁸ R⁹、又はオキソで置換される）；C₁ ~ C₆ ハロアルキル；C₁ ~ C₆ アルコキシ；C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ；ハロ；C N；C O - C₁ ~ C₆ アルキル；C O - C₆ ~ C₁₀ アリール；C O - 5 ~ 10員ヘテロアリール；C O₂ C₁ ~ C₆ アルキル；C O₂ C₃ ~ C₈ シクロアルキル；O C O C₁ ~ C₆ アルキル；O C O C₆ ~ C₁₀ アリール；O C O

40

50

(5 ~ 10 員ヘテロアリール) ; OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) ; $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール ; 5 ~ 10 員ヘテロアリール ; NH_2 ; $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$; $\text{CONR}^8 \text{R}^9$; SF_5 ; $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$; $\text{S}(\text{O}) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される。

【1015】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ; メチル ; イソプロピル ; 2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル ; ヒドロキシメチル ; 1 - ヒドロキシエチル ; 2 - ヒドロキシエチル ; 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル ; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル ; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル ; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル ; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル ; モルホリニル ; 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル ; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2 - メトキシ - 2 - プロピル ; (ジメチルアミノ)メチル ; 1 - (ジメチルアミノ)エチル ; フルオロ ; クロロ ; フェニル ; ピリジル ; ピラゾリル ; $\text{S}(\text{O}_2) \text{CH}_3$; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ からなる群から選択される。

10

【1016】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて (R^1 及び R^2 の各々が、存在する場合、独立して、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; 1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で任意選択により置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル (ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1 ~ 3つのヒドロキシ、ハロ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、又はオキソ ; 1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で任意選択により置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルで置換され、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1 ~ 3つのヒドロキシ、ハロ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、又はオキソで置換される) ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ ; ハロ ; CN ; $\text{CO} - \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{CO} - \text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール ; $\text{CO} - 5 \sim 10$ 員ヘテロアリール ; $\text{CO}_2 \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{CO}_2 \text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル ; $\text{OCO} \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{OCO} \text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール ; OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) ; OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) ; $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール ; 5 ~ 10 員ヘテロアリール ; NH_2 ; $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$; $\text{CONR}^8 \text{R}^9$; SF_5 ; $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$; $\text{S}(\text{O}) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル ; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択されるとき) 、 R^2 は、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル ; メトキシ ; エトキシ ; イソプロピル ; 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ; 2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル ; ヒドロキシメチル ; 1 - ヒドロキシエチル ; 2 - ヒドロキシエチル ; 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル ; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル ; COCH_3 ; COPh ; 2 - メトキシ - 2 - プロピル ; (ジメチルアミノ)メチル ; $\text{S}(\text{O}_2) \text{CH}_3$; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ からなる群から選択される。

20

30

【1017】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、 B は、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルである。

40

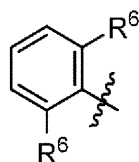
【1018】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき) 、 $o = 2$ であり且つ $p = 0$ である。

【1019】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき) 、 B は、

【化 3 8 5】



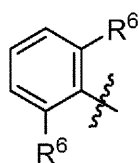
である。

【1 0 2 0】

式 V I I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、

10

【化 3 8 6】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (4～6員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4～6員ヘテロシクロアルキル)、及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

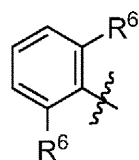
20

30

【1 0 2 1】

式 V I I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、

【化 3 8 7】



であるとき)、各 R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 又はオキソからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

40

【1 0 2 2】

式 V I I I の特定の実施形態では (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 1$ であり且つ $p = 1$ である。

【1 0 2 3】

式 V I I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、1つ又は2つの R^6 で置換さ

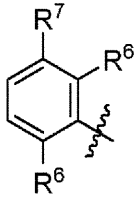
50

れ、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 1$ である。

【1024】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて(B が、フェニルであり; $o = 2$ であり;且つ $p = 1$ であるとき)、 B は、

【化388】



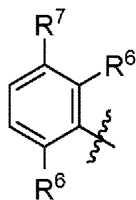
10

である。

【1025】

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて(B が、

【化389】



20

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル; $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCO-C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され;

30

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか;

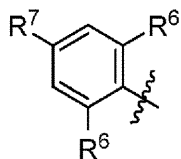
40

又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1026】

50

式VII I の特定の実施形態では (B が、フェニルであり ; $o = 2$ であり ; 且つ $p = 1$ であるとき)、B は、
【化390】

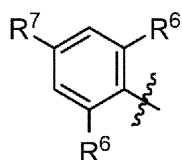


である。

10

【1027】

式VII I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、
【化391】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO - C_1 \sim C_6$ アルキル ; $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され ;

30

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換される。

40

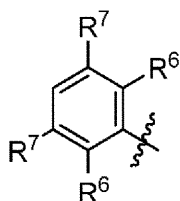
【1028】

式VII I の特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 2$ である。

【1029】

式VII I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、フェニルであり ; $o = 2$ であり ; 且つ $p = 2$ であるとき)、B は、

【化 3 9 2】



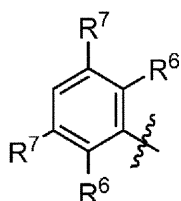
である。

【1030】

10

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて（Bが、

【化 3 9 3】



であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

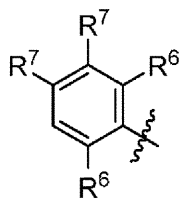
又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1031】

式VIIの特定の実施形態では（Bが、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 2$ であるとき）、Bは、

50

【化 3 9 4】



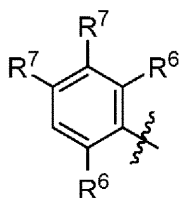
である。

【1032】

10

式VIIの前述の実施形態のいくつかにおいて（Bが、

【化 3 9 5】



であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1033】

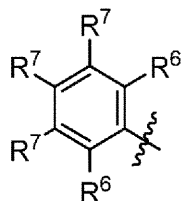
式VIIの特定の実施形態では（Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき）、 $o = 2$ であり且つ $p = 3$ である。

50

【 1 0 3 4 】

式 V I I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、フェニルであり ; o = 2 であり ; 且つ p = 3 であるとき) 、 B は、

【 化 3 9 6 】



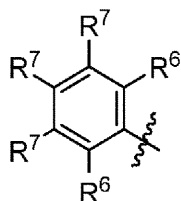
10

である。

【 1 0 3 5 】

式 V I I I の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、

【 化 3 9 7 】



20

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル ; $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され ;

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか ;

40

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

50

【 1 0 3 6 】

式 V I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の各々は、水素である。

【 1 0 3 7 】

式 V I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【 1 0 3 8 】

別の態様では、N L R P 3 アンタゴニストは、下の表 7 中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 1 0 3 9 】

【表 4 1】

表7.

化合物	構造	化合物	構造
101		101a	
101b		102	
103		104	
104a		104b	
105		106	
106a		106b	

10

20

30

40

【表 4 2】

107		107a	
107b		108	
109		110	
110a		110b	
111		112	
112a		112b	

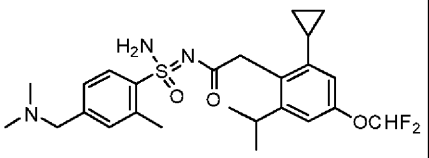
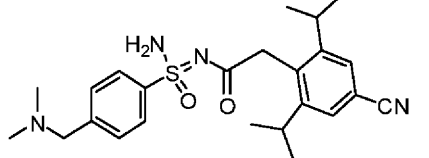
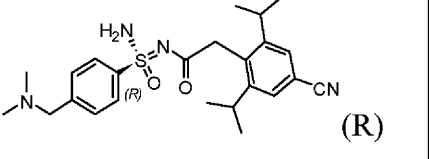
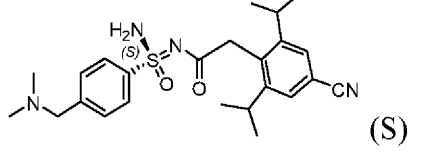
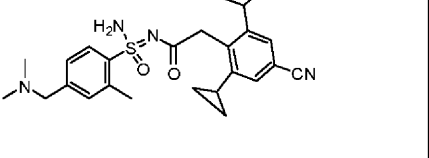
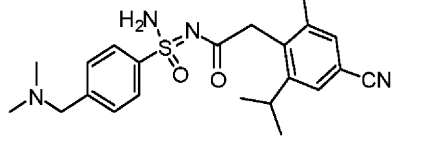
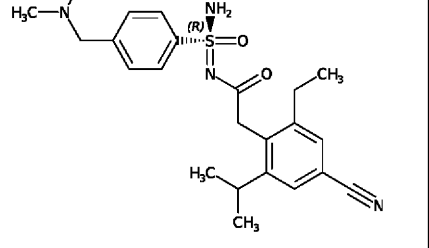
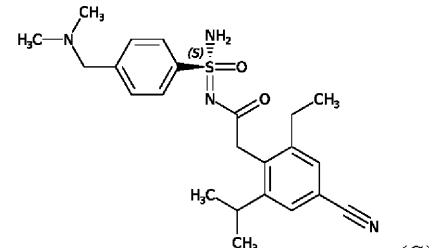
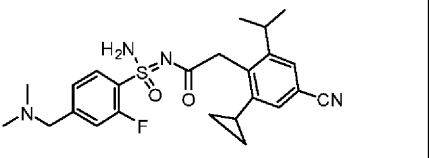
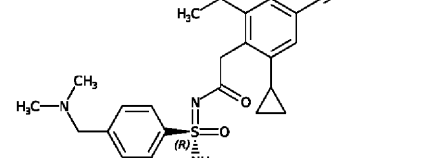
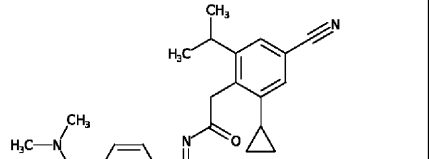
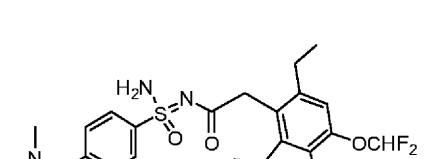
10

20

30

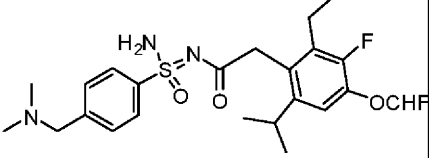
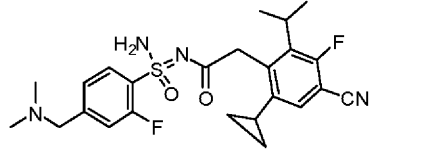
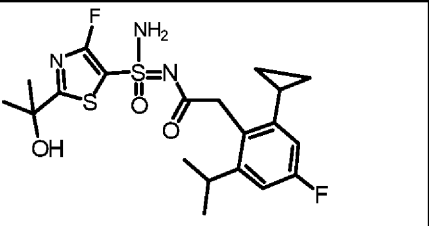
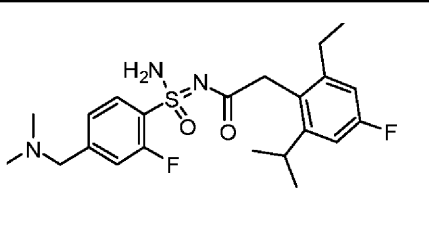
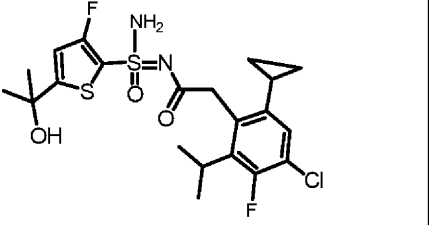
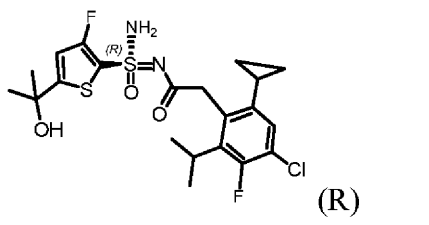
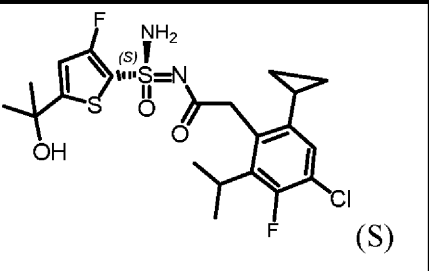
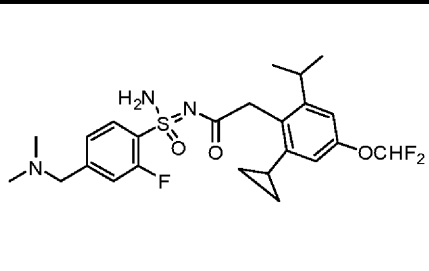
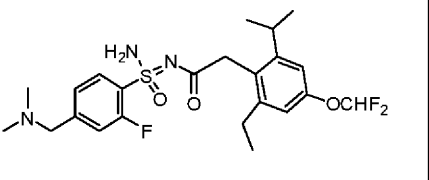
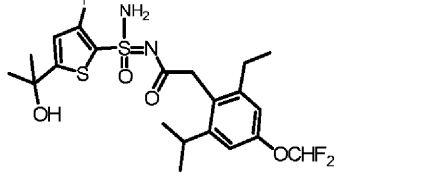
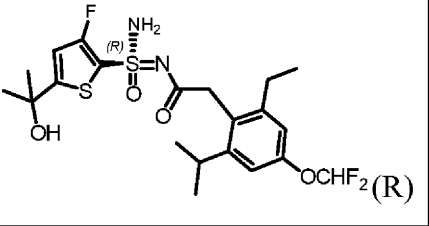
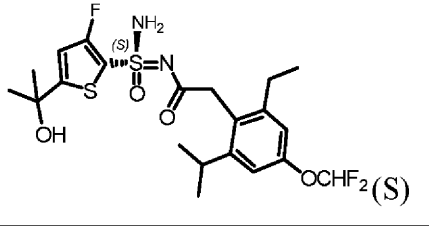
40

【表 4 3】

113		114		10
114a		114b		
115		116		20
116a		116b		
117		117a		30
117b		118		
				40

【 1 0 4 2 】

【表 4 4】

119		120	
121		122	
123		123a	
123b		124	
125		126	
126a		126b	

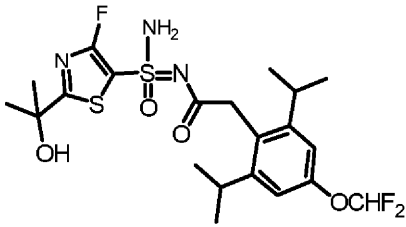
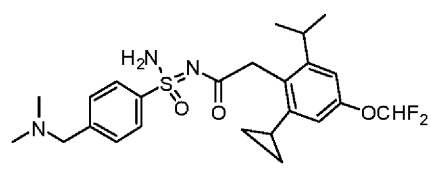
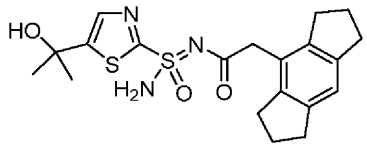
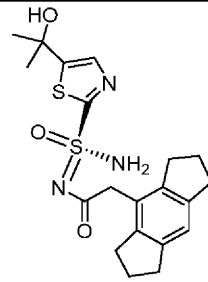
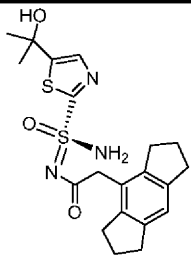
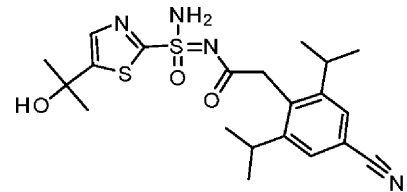
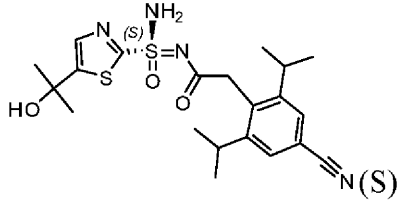
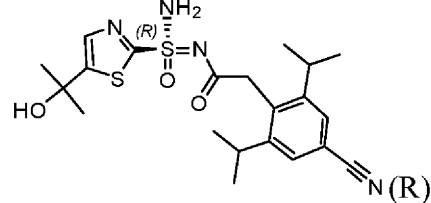
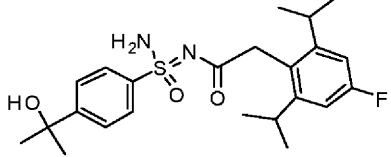
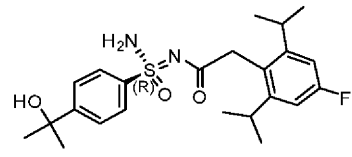
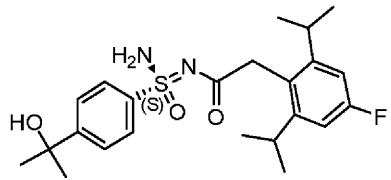
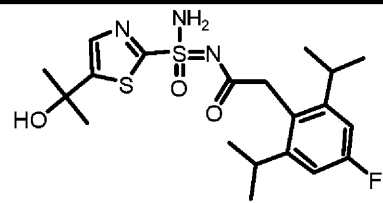
10

20

30

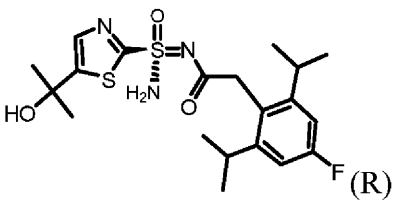
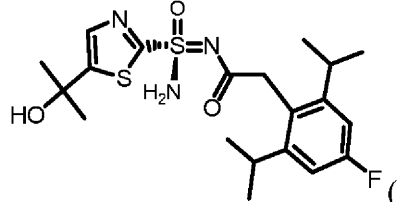
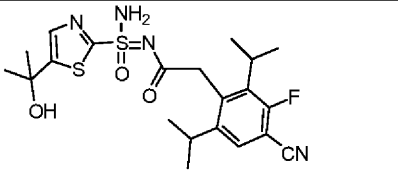
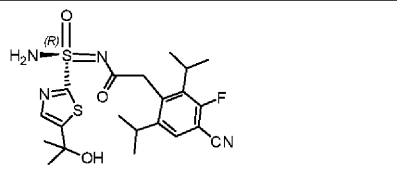
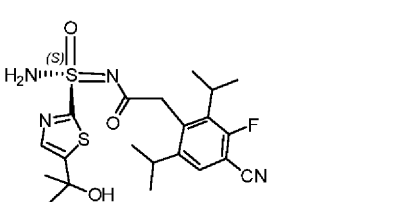
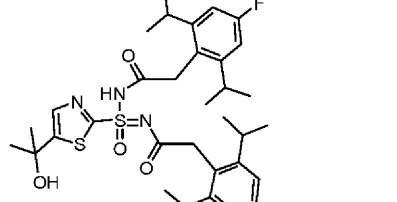
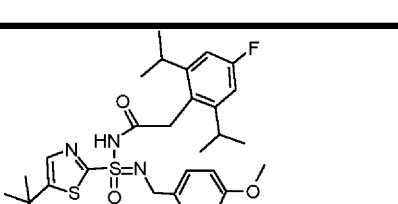
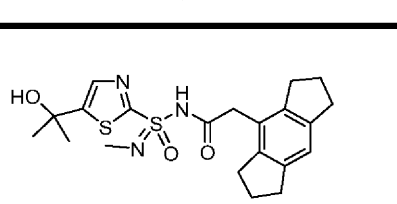
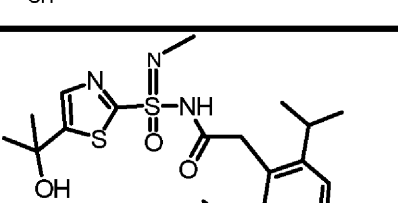
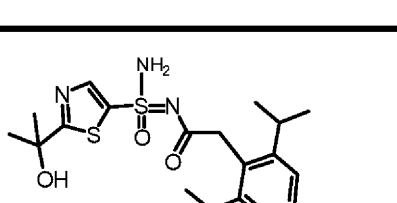
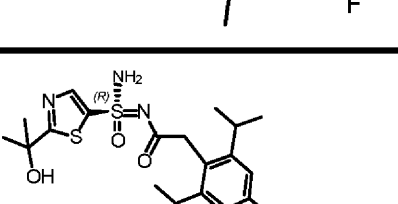
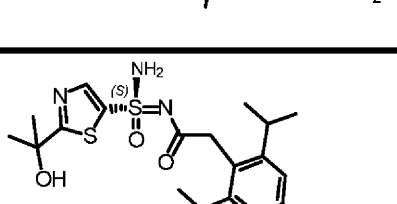
40

【表 4 5】

127		128	
129		129a	
129b		130	
130a		130b	
131		131a	
131b		132	

【 1 0 4 4 】

【表 4 6】

132a		132b	
133		133a	
133b		134	
135		136	
137		138	
138a		138b	

10

20

30

40

【表 4 7】

139		139a	
139b		140	
140a		140b	
141		141a	
141b		142	

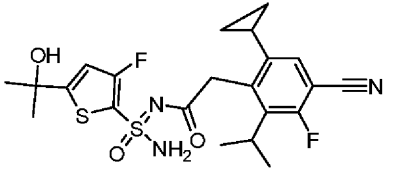
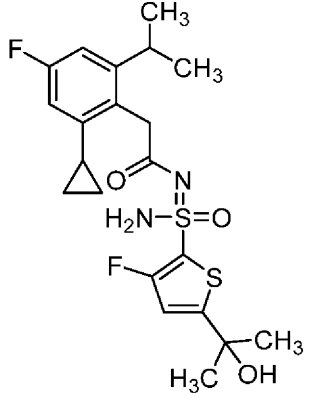
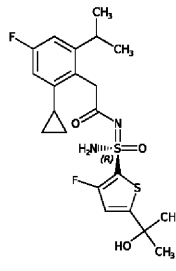
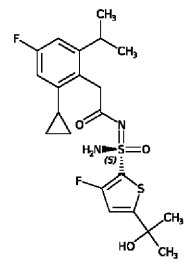
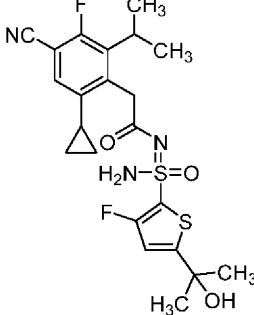
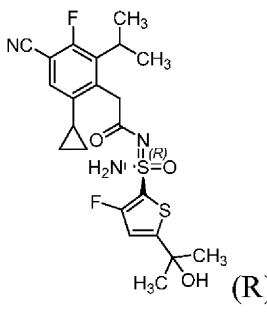
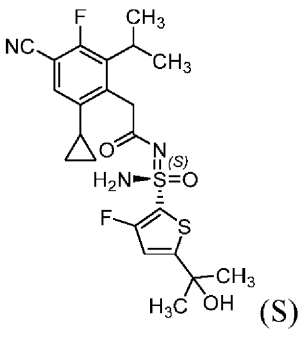
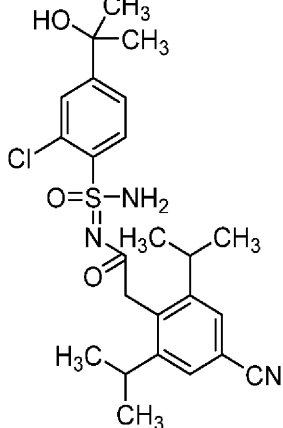
10

20

30

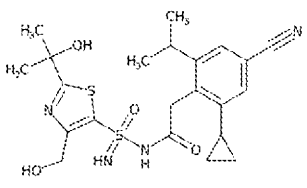
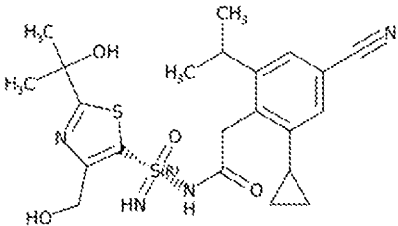
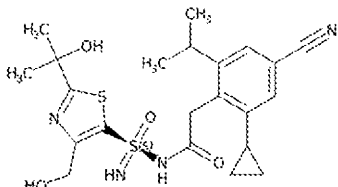
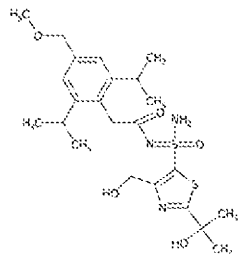
【 1 0 4 6 】

【表 4 8】

143		144		10
144a	 (R)	144b	 (S)	20
145		145a	 (R)	30
145b	 (S)	146		40

【 1 0 4 7 】

【表 4 9】

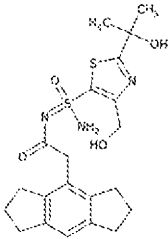
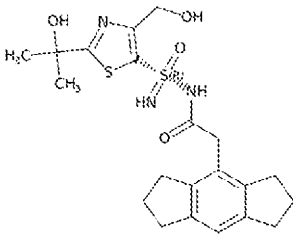
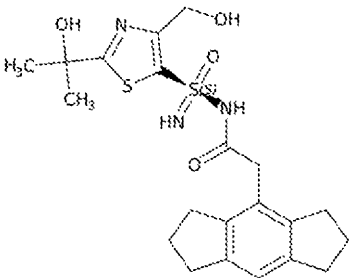
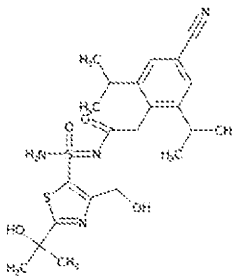
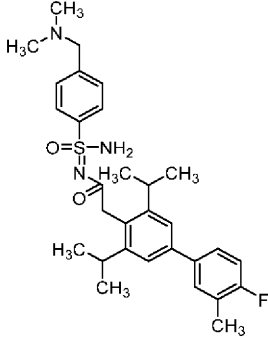
147		147a	
147b		148	
148a		148b	
149a		149b	

10

20

30

【表 5 0】

150		150a	
150b		151	
152		152a	
152b		153	

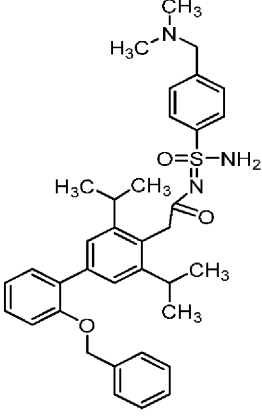
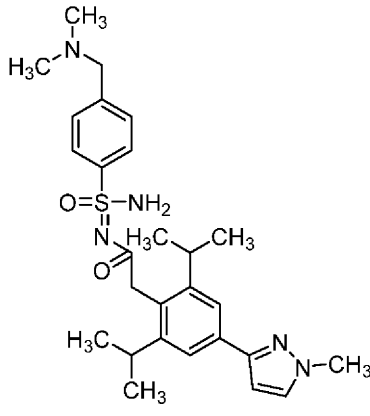
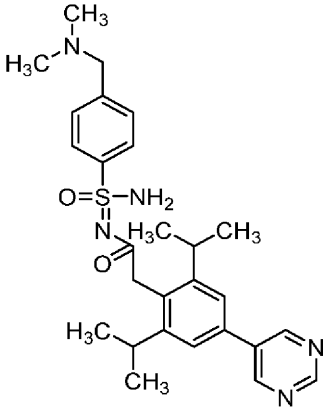
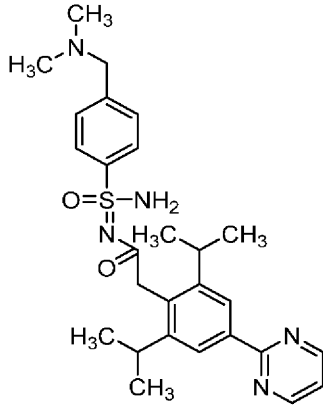
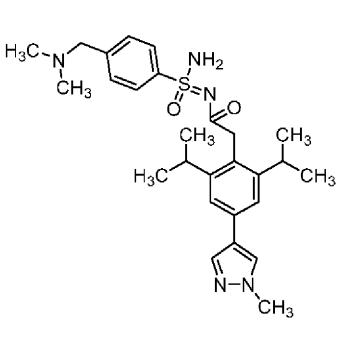
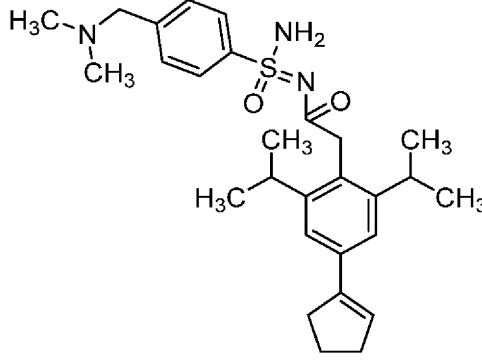
10

20

30

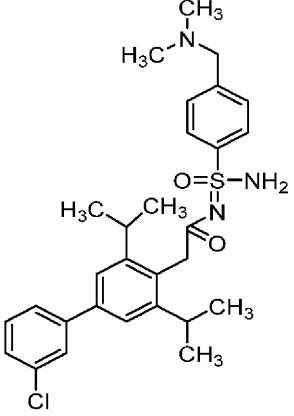
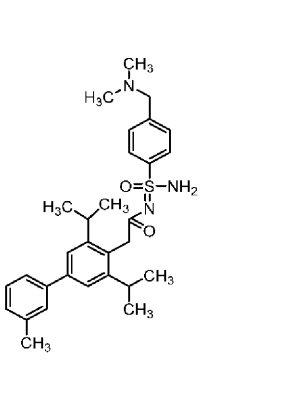
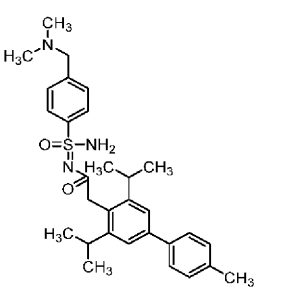
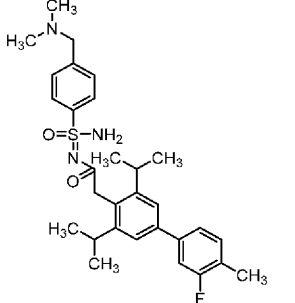
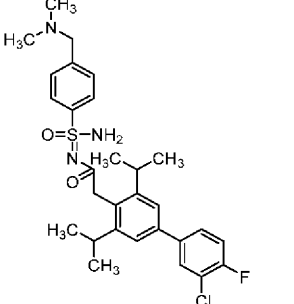
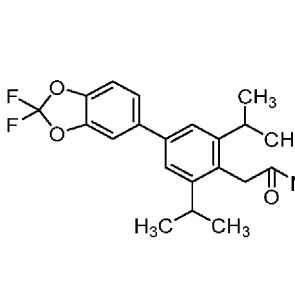
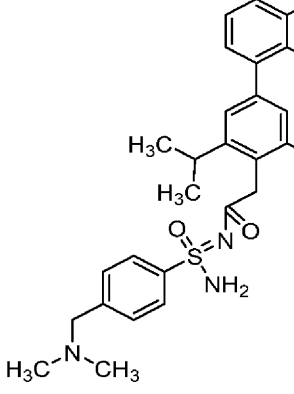
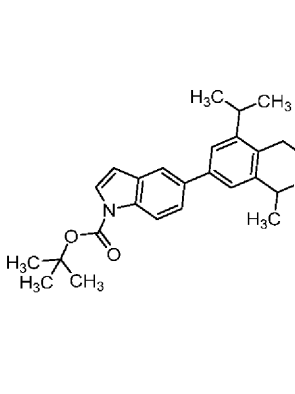
【 1 0 4 9 】

【表 5 1】

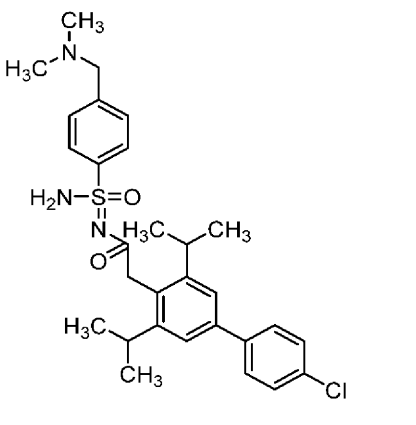
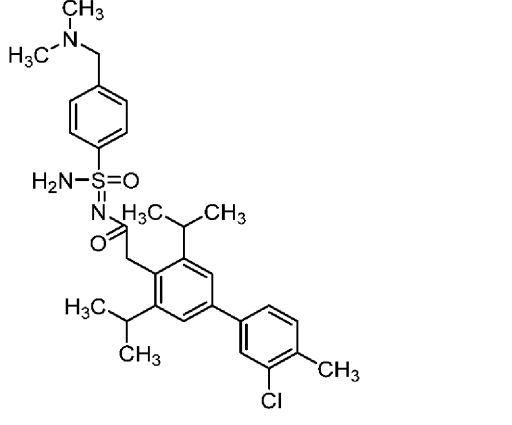
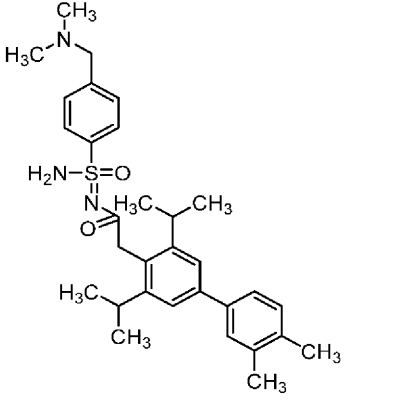
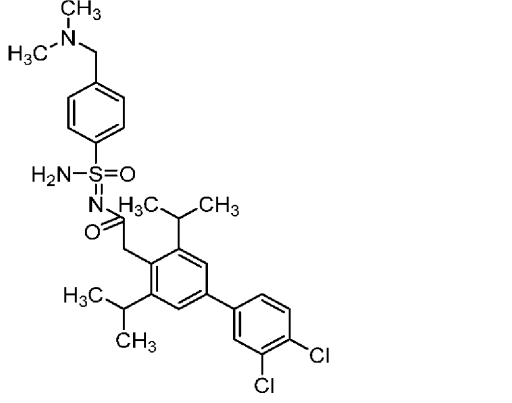
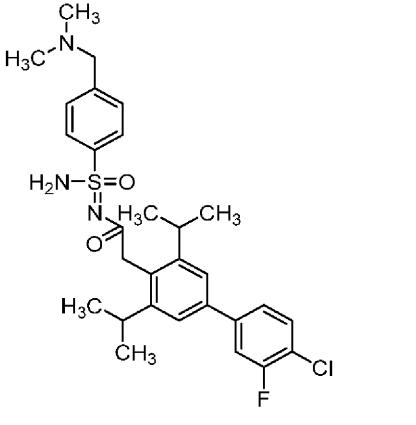
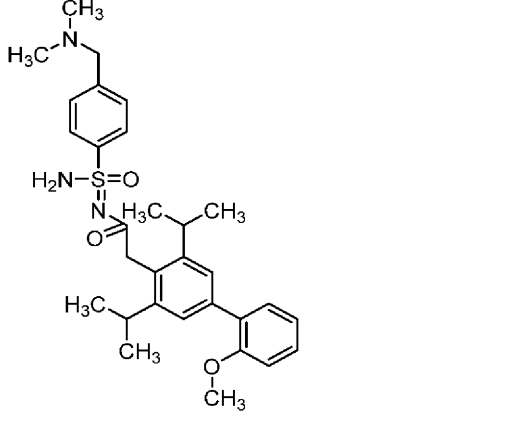
154		155		10
156		157		20
158		159		30

【 1 0 5 0 】

【表 5 2】

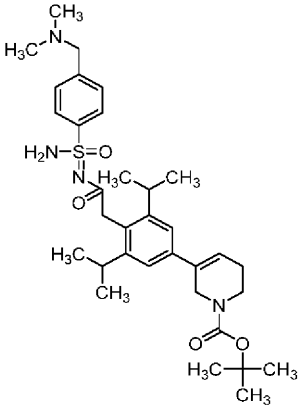
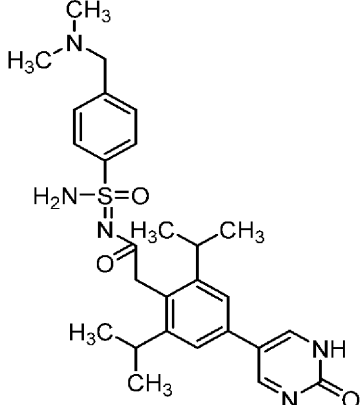
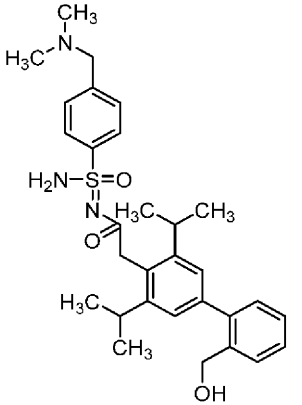
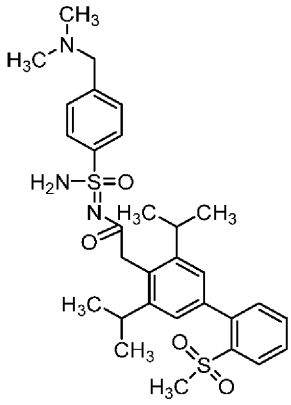
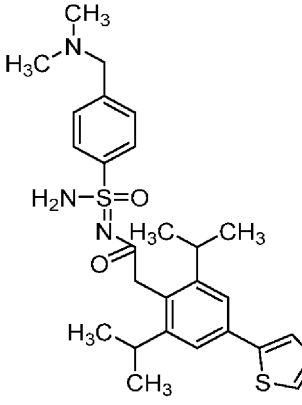
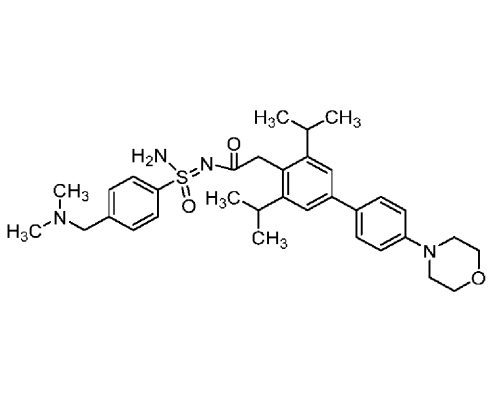
160		161		10
162		163		20
164		165		30
166		167		40

【表 5 3】

168		169		10
170		171		20
172		173		30

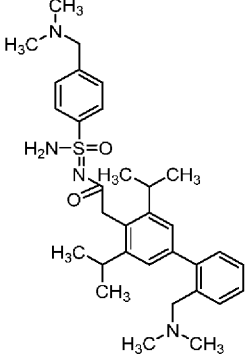
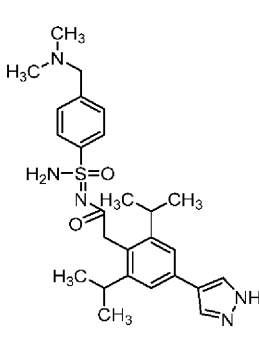
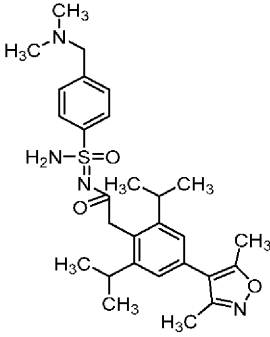
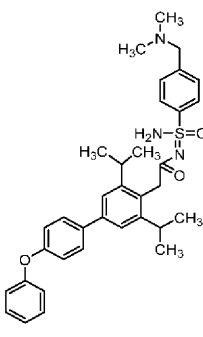
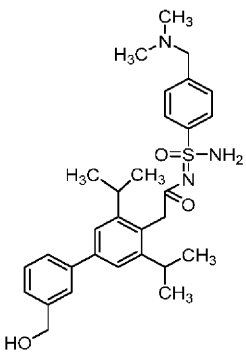
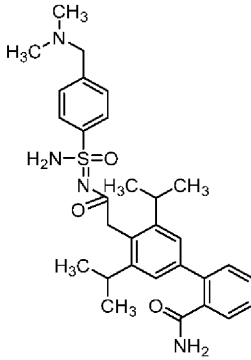
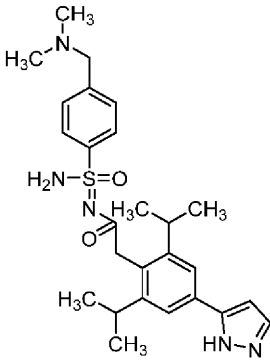
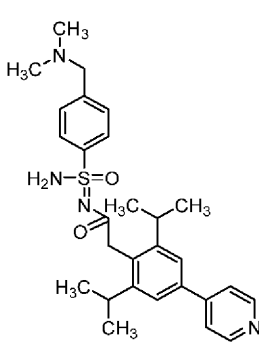
【 1 0 5 2 】

【表 5 4】

174		175		10
176		177		20
178		179		30

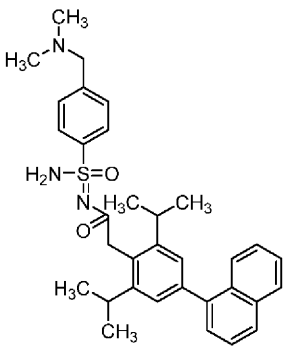
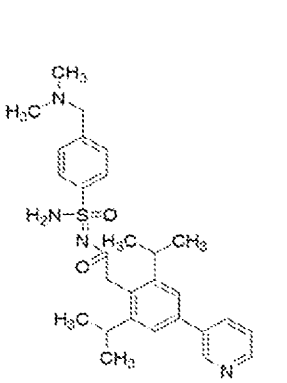
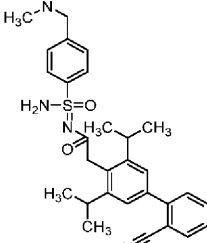
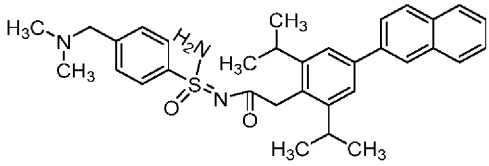
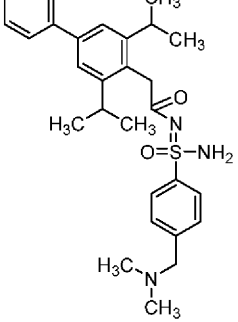
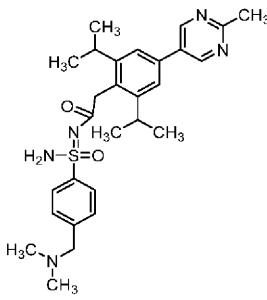
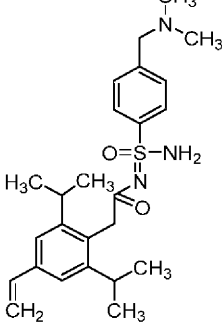
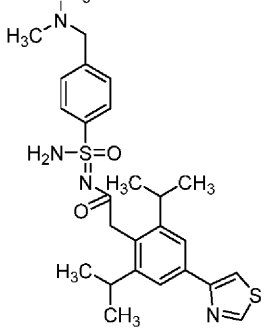
【 1 0 5 3 】

【表 5 5】

180		181		10
182		183		20
184		185		30
186		187		40

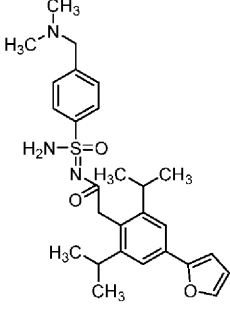
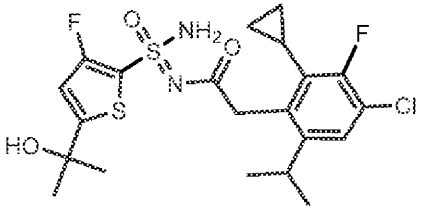
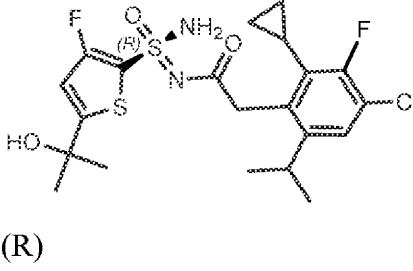
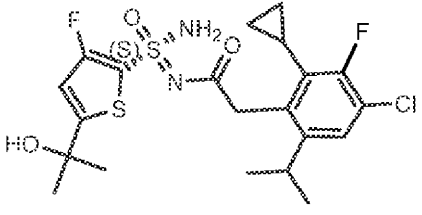
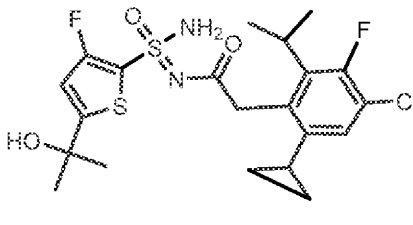
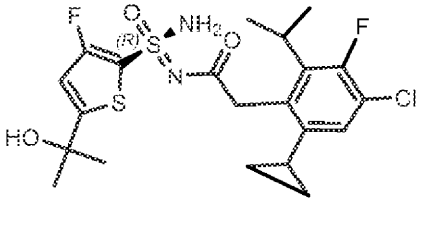
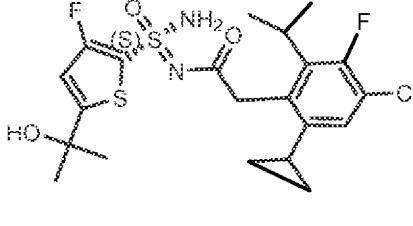
【 1 0 5 4 】

【表 5 6】

189		188		10
190		191		20
192		193		30
194		195		40

【 1 0 5 5 】

【表 5 7】

196		197		10
197a	 (R)	197b	 (S)	20
198		198a	 (R)	30
198b	 (S)			

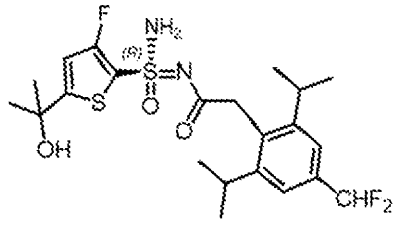
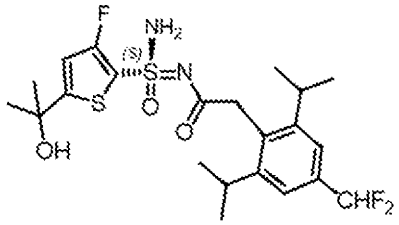
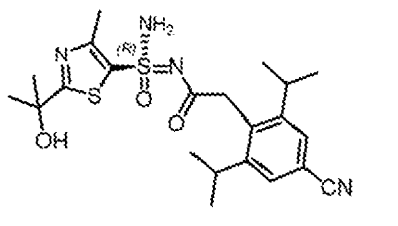
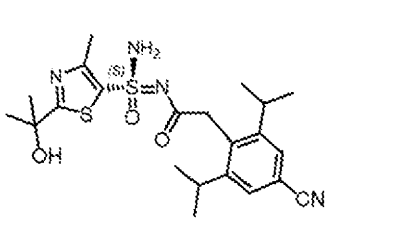
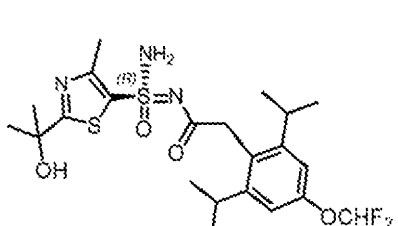
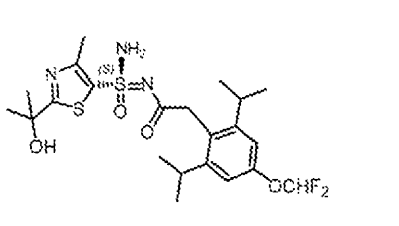
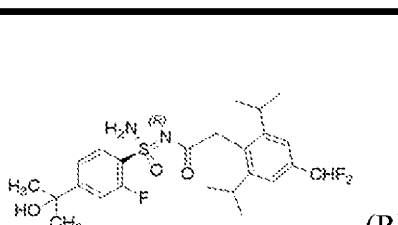
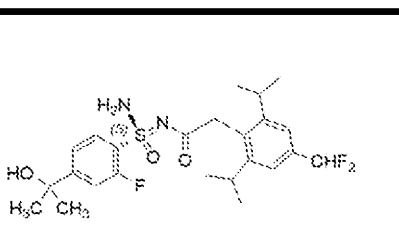
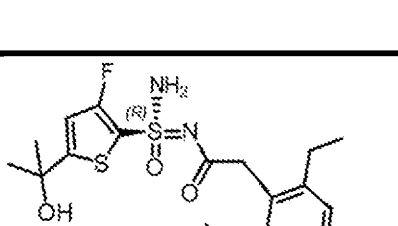
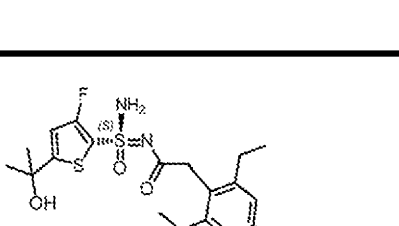
【1056】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表 8 中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【1057】

【表 5 8】

表8.

化合物	構造		
104a		104 b	
106a		106 b	
107a		107 b	
110a		110 b	
126a		126 b	

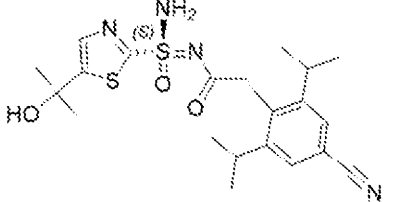
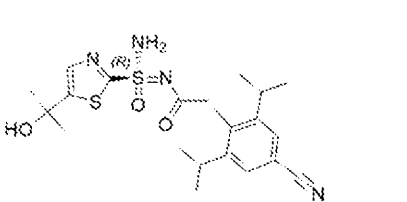
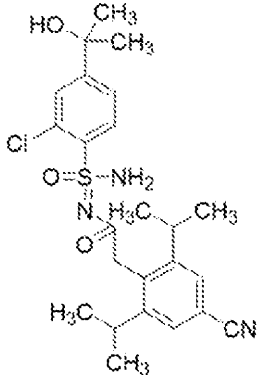
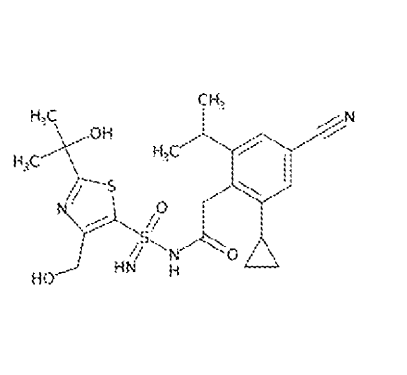
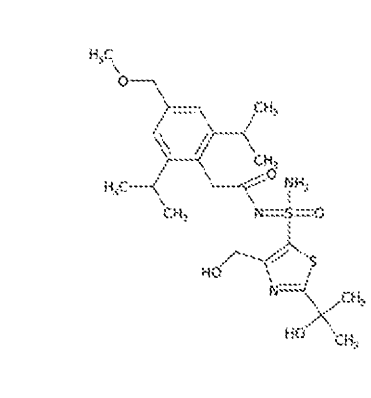
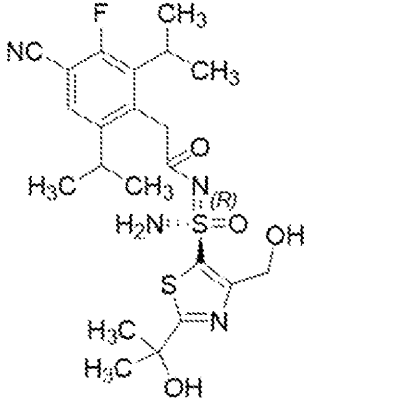
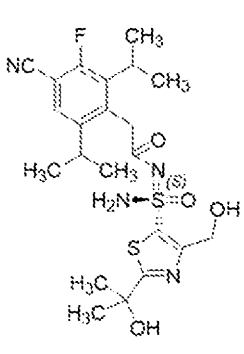
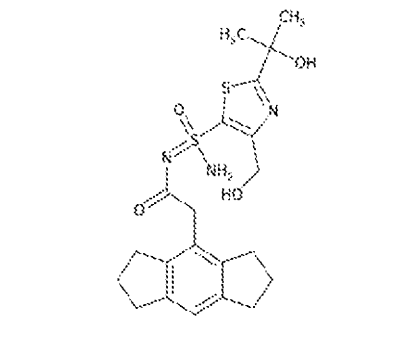
10

20

30

40

【表 5 9】

130a	 (S)	130b	
146		147	
148		149a	
149b		150	

10

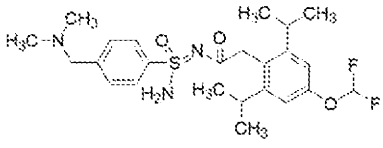
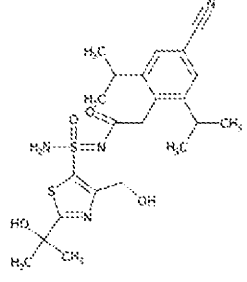
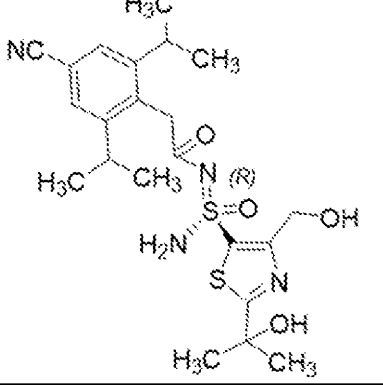
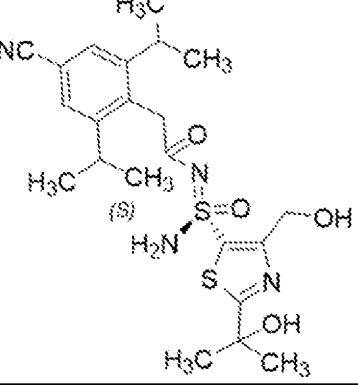
20

30

40

【 1 0 5 9 】

【表 6 0】

151		152	
152a		152 b	

10

20

【1060】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、部分 $S(=O)(NR^3)=N-$ における硫黄は、(S)立体化学を有する。

【1061】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、部分 $S(=O)(NR^3)=N-$ における硫黄は、(R)立体化学を有する。

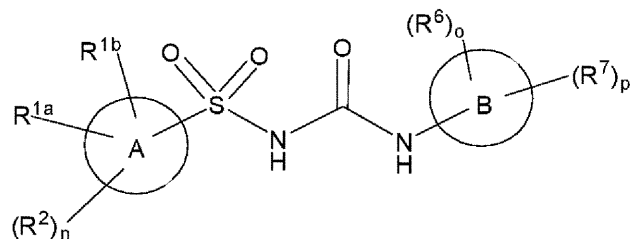
【1062】

式VIIを有する化合物、及びそれを作製し且つ使用方法はさらに、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる2017年10月18日に出願された米国仮特許出願第62/573,935号明細書；及び2017年7月24日に出願された米国仮特許出願第62/536,352号明細書において記載される。

30

【1063】

一態様では、NLRP3アンタゴニストは、式IXの化合物、
【化398】



式 IX

40

(式中、

$n = 0$ 又は 1 であり；

$o = 1$ 又は 2 であり；

$p = 0, 1, 2$ 又は 3 であり；

式中、

A は、5～10員ヘテロアール又は $C_6 \sim C_{10}$ アールであり；

50

B は、5 ~ 10 員ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；

式中、

R^{1a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-SO_2NR^{11}R^{12}$ であり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシ又は $-OSi(R^{13})_3$ で置換され；

R^{1b} は、1つ以上のヒドロキシ、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ ； $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ； $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

少なくとも1つの R^6 は、式 IX の $NH(CO)$ 基に対して B 環を連結する結合に対して

10

オルトであり；
 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ ； $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHCOCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOCC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCOCC_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、及び $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

30

R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^2 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1 ~ 3 つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで置換され；

R^2 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は R^2 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールは、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

40

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10

50

員ヘテロアリール、 $\text{OCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCO}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCO}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCO}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールオキシ、及び $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

10

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $\text{NHCO}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{CH}_2 \text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、及び $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

20

R^4 及び R^5 の各々は、独立して、水素及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから選択され；

R^{10} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 及び $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ から独立して選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル若しくは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて 1 つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員環を形成し；

30

R^{13} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；且つ

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、及びヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される)

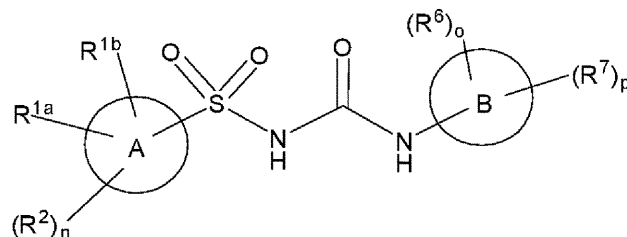
又はその薬学的に許容される塩である。

【1064】

別の態様では、 NLRP3 アンタゴニストは、式 IX の化合物、

【化399】

40



式 IX

(式中、
 $n = 0$ 又は 1 であり；

50

$o = 1$ 又は 2 であり；

$p = 0$ 、 1 、 2 、又は 3 であり；

式中、

A は、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；

B は、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；

式中、

R^{1a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-SO_2NR^{11}R^{12}$ であり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシ又は $-OSi(R^{13})_3$ で置換され；

R^{1b} は、1つ以上のヒドロキシ、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ ； $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

少なくとも1つの R^6 は、式IXのNH(CO)基に対してB環を連結する結合に対してオルトであり；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)； $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO_2C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO_2C_2 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $OCO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、及び $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^2 3～7員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1～3つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで置換され；

R^2 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は R^2 3～7員ヘテロシクロアルキルの3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び3～10員ヘテロシクロアルキル、並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択さ

10

20

30

40

50

れ、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、及び $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、ハロ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は $NR^8 R^9$ で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員ヘテロアリール) 及び $NHCO$ (3～7員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $O C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $CH_2 NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の各々は、独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C=NR^{13}) NR^{11} R^{12}$ 、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) NR^{11} R^{12}$ 、 COR^{13} 、 $CO_2 R^{13}$ 及び $CONR^{11} R^{12}$ から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル若しくは3～7員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；及び

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、及びヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

式 I X の化合物が、

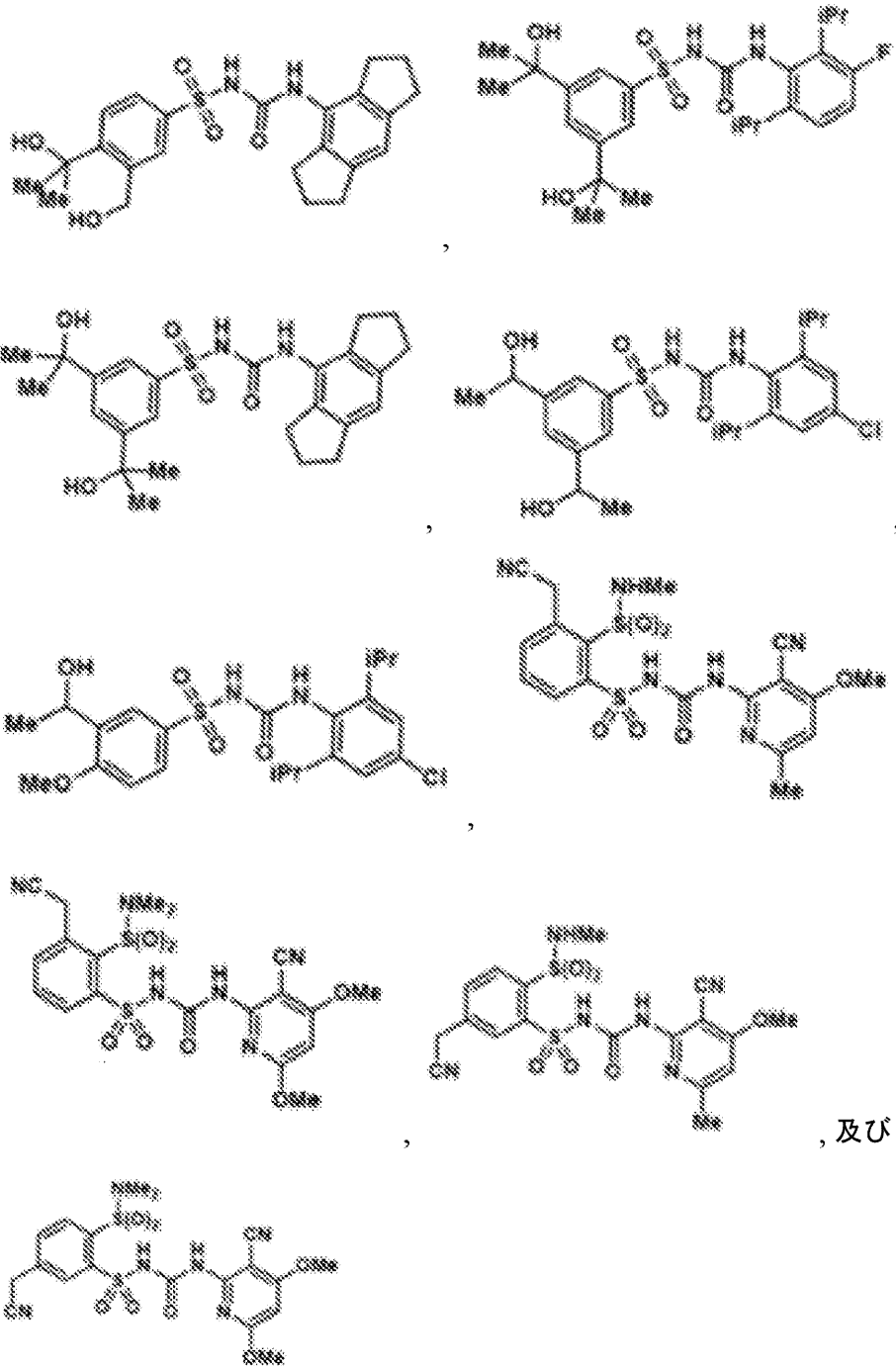
10

20

30

40

【化 4 0 0】



10

20

30

, 及び

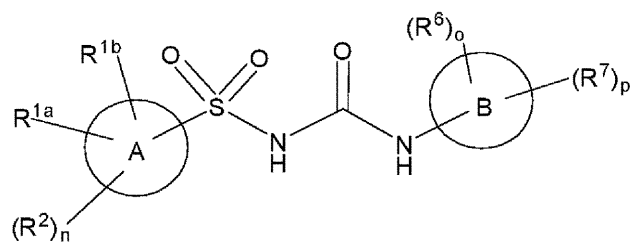
からなる群から選択される化合物ではないことを条件とする)
又はその薬学的に許容される塩である。

40

【1 0 6 5】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 I X の化合物

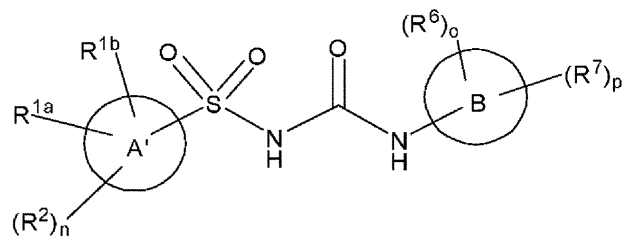
【化 4 0 1】



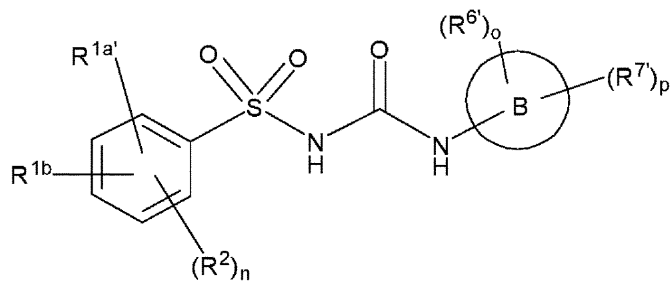
式 IX

(式 I X の化合物は、

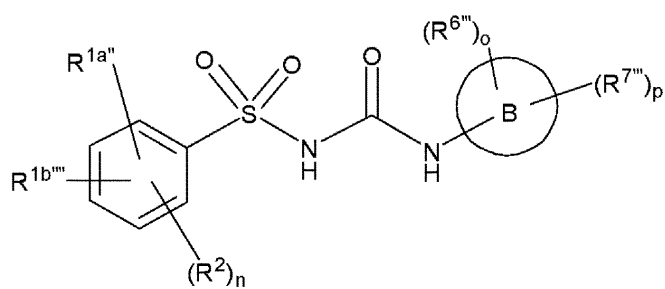
【化 4 0 2】



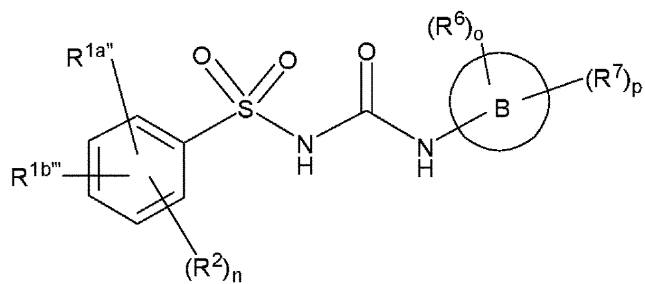
(式 IX-1),



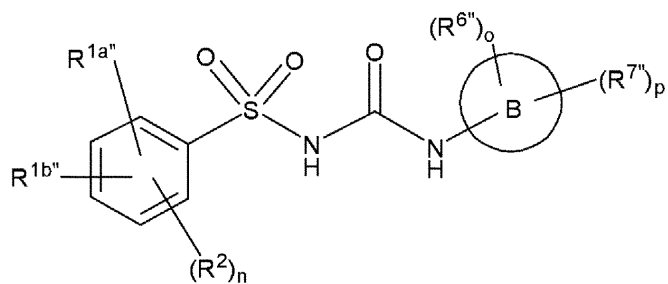
(式 IX-2),



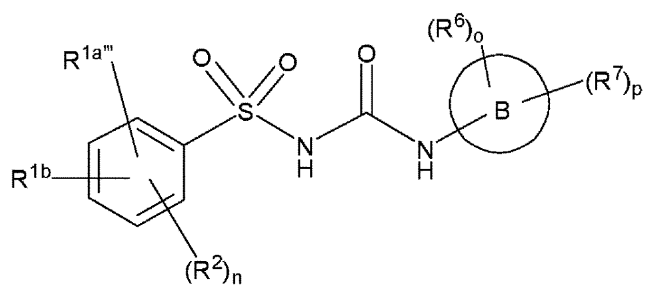
(式 IX-3),



(式 IX-4),



(式 IX-5), 及び



(式 IX-6)

から選択され、

10

20

30

40

50

式中、

$n = 0$ 又は 1 であり；

$o = 1$ 又は 2 であり；

$p = 0、1、2、$ 又は 3 であり；

式中、

A' は、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

B は、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；

式中、

R^{1a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-SO_2NR^{11}R^{12}$ であり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシ又は $-OSi(R^{13})_3$ で置換され；

$R^{1a'}$ は、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ であり；

$R^{1a''}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシで置換され；

$R^{1a'''}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上の $-OSi(R^{13})_3$ で置換され；

R^{1b} は、1つ以上のヒドロキシ、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ ； $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{1b'}$ は、 $-OR^{11}$ であり；

$R^{1b''}$ は、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-COR^{13}$ ； $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ； $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ であり；

$R^{1b'''}$ は、1つ以上のヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

少なくとも1つの R^6 は、式 $IX-1$ 及び式 $IX-4$ の $NH(CO)$ 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

少なくとも1つの $R^{6'}$ は、式 $IX-2$ の $NH(CO)$ 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

少なくとも1つの $R^{6''}$ は、式 $IX-5$ の $NH(CO)$ 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

少なくとも1つの $R^{6'''}$ は、式 $IX-3$ の $NH(CO)$ 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)； $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 OCO

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、及び $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル) からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^2 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1 ～ 3 つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで置換され；

R^2 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は R^2 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルの $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOCC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOCC_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、ハロ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は NR^8R^9 で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、 $5 \sim 7$ 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

$3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $NHCOCC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) 及び $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの $5 \sim 8$ 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $CH_2NR^8R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $CONR^8$

R^9 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

$R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ $R^{6'}$ 又は $R^{7'}$ が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、ハロ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は NR^8R^9 で置換されるか、又は $R^{6'}$ 又は $R^{7'}$ は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $CH_2NR^8R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

$R^{6''}$ 及び $R^{7''}$ は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

$R^{6''}$ 及び $R^{7''}$ はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ $R^{6''}$ 又は $R^{7''}$ が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、ハロ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は NR^8R^9 で置換されるか、又は $R^{6''}$ 又は $R^{7''}$ は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、N

10

20

30

40

50

HCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、及び O C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R⁶ ' ' ' 及び R⁷ ' ' ' は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの C₄ ~ C₈ 炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR⁸ R⁹、CH₂ NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び CONR⁸ R⁹ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R⁶ ' ' ' 及び R⁷ ' ' ' は、それぞれ独立して、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、ハロ、CN、NO₂、CO C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂ C₁ ~ C₆ アルキル、CO₂ C₃ ~ C₈ シクロアルキル、OCO C₁ ~ C₆ アルキル、OCO C₆ ~ C₁₀ アリール、OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、NH₂、NHC₁ ~ C₆ アルキル、N (C₁ ~ C₆ アルキル)₂、CONR⁸ R⁹、SF₅、SC₁ ~ C₆ アルキル、S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル及び 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、並びに C₂ ~ C₆ アルケニルから選択され、

R⁶ ' ' ' 及び R⁷ ' ' ' はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、CONR⁸ R⁹、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、OCO C₁ ~ C₆ アルキル、OCO C₆ ~ C₁₀ アリール、OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、NHCO C₁ ~ C₆ アルキル、NHCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、NHCO C₂ ~ C₆ アルキニル、C₆ ~ C₁₀ アリールオキシ、及び S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ R⁶ ' ' ' 又は R⁷ ' ' ' が置換される C₁ ~ C₆ アルキル又は C₁ ~ C₆ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、ハロ、C₆ ~ C₁₀ アリール又は NR⁸ R⁹ で置換されるか、又は R⁶ ' ' ' 又は R⁷ ' ' ' は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、NHCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、及び O C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R⁶ ' ' ' 及び R⁷ ' ' ' は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの C₄、C₆、C₇、若しくは C₈ 炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR⁸ R⁹、CH₂ NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び CONR⁸ R⁹ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R⁴ 及び R⁵ の各々は、独立して、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R¹⁰ は、C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各存在における R⁸ 及び R⁹ の各々は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、(C = NR¹³) NR¹¹ R¹²、S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキル、S (O₂) NR¹¹ R¹²、COR¹³、CO₂ R¹³ 及び CONR¹¹ R¹² から独立して選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₆ ~

C₁₀ アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～C₇シクロアルキル若しくは3～7員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又はR⁸及びR⁹は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し；

R¹³は、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；

各存在におけるR¹¹及びR¹²の各々は、水素、及びヒドロキシで任意選択により置換されたC₁～C₆アルキルから独立して選択される）

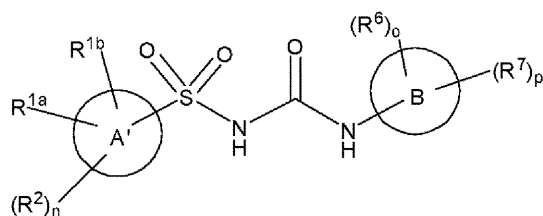
又はその薬学的に許容される塩である。

【1066】

10

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、式IXの化合物は、

【化403】



(式IX-1)

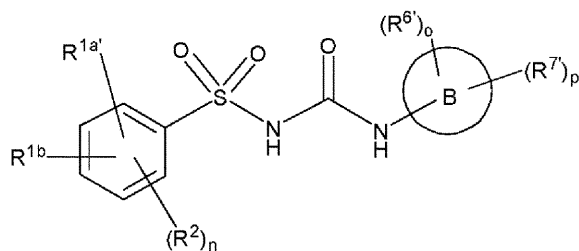
20

である。

【1067】

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、式IXの化合物は、

【化404】



(式IX-2)

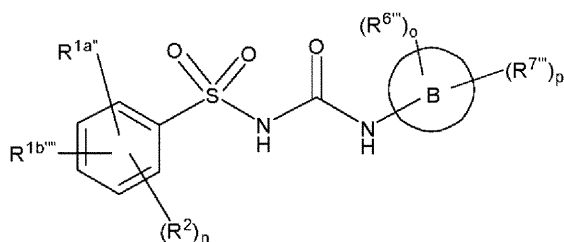
30

である。

【1068】

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、式IXの化合物は、

【化405】



(式IX-3)

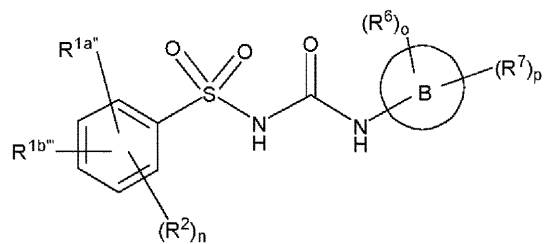
40

である。

【1069】

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、式IXの化合物は、

【化 4 0 6】



(式 IX-4)

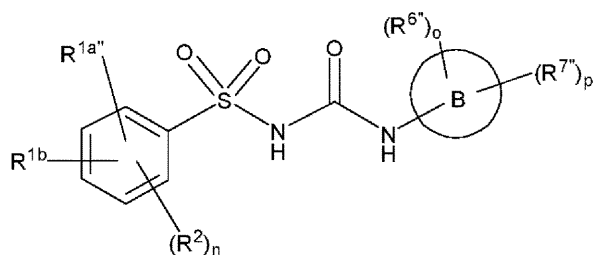
10

である。

【 1 0 7 0】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、式 I X の化合物は、

【化 4 0 7】



(式 IX-5)

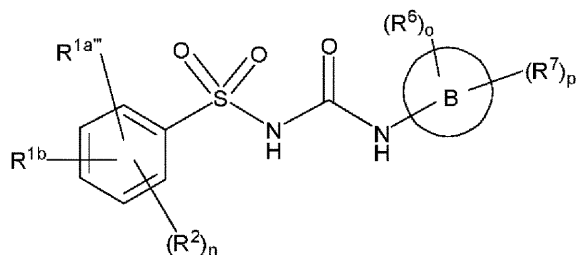
20

である。

【 1 0 7 1】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、式 I X の化合物は、

【化 4 0 8】



(式 IX-6)

30

である。

【 1 0 7 2】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つの硫黄環員を含有する 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【 1 0 7 3】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、A は、チアゾリルである。

【 1 0 7 4】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、A は、ピラゾリルである。

40

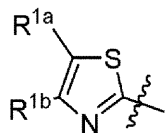
【 1 0 7 5】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、n = 0 である。

【 1 0 7 6】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 0 9】

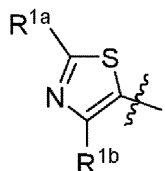


である。

【 1 0 7 7】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 0】

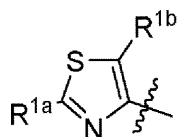


である。

【 1 0 7 8】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 1】

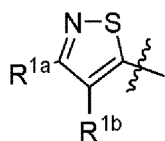


である。

【 1 0 7 9】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 2】

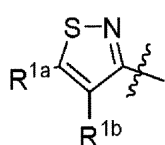


である。

【 1 0 8 0】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 3】



である。

【 1 0 8 1】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

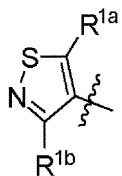
10

20

30

40

【化 4 1 4】



である。

【 1 0 8 2】

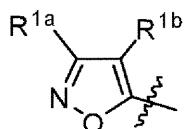
式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、 $n = 1$ である。

10

【 1 0 8 3】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 5】



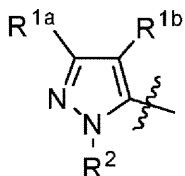
である。

【 1 0 8 4】

20

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 6】



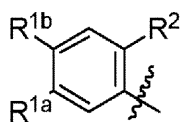
である。

【 1 0 8 5】

30

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 7】



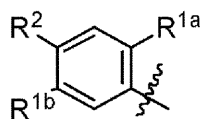
である。

【 1 0 8 6】

40

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 8】

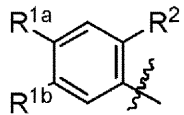


である。

【 1 0 8 7】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 1 9】



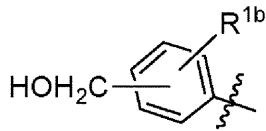
である。

【 1 0 8 8】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 2 0】

10



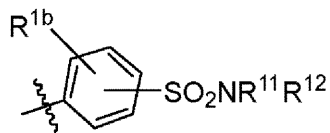
である。

【 1 0 8 9】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 2 1】

20

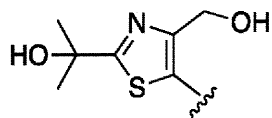


である。

【 1 0 9 0】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 2 2】



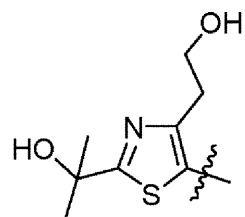
30

である。

【 1 0 9 1】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 2 3】



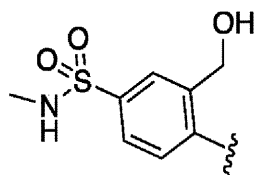
40

である。

【 1 0 9 2】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 2 4】



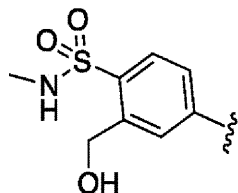
である。

【1 0 9 3】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

10

【化 4 2 5】



である。

【1 0 9 4】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、1 つ以上のヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【1 0 9 5】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、1 つ以上の $-OSi(R^{13})_3$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【1 0 9 6】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、1 つ以上の $-SO_2NR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【1 0 9 7】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、独立して、1 つ以上のヒドロキシ、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

30

【1 0 9 8】

式 I X の化合物の特定の実施形態では、 R^{1b} は、独立して、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ；及び $-CR^{11}R^{12}CN$ からなる群から選択される。

【1 0 9 9】

式 I X の化合物の特定の実施形態では、 R^{1b} は、 $-SO_2NHMe$ 、 $SO_2NHCH_2CH_2OH$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、又は OMe である。

40

【1 1 0 0】

式 I X の化合物の特定の実施形態では、 R^{1b} は、 $-SO_2NHMe$ 又は OMe である。

【1 1 0 1】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、独立して、ヒドロキシメチル、ヒドロキシで置換された C_2 アルキル、ヒドロキシで置換された C_3 アルキル、ヒドロキシで置換された C_4 アルキル、ヒドロキシで置換された C_5 アルキル、及びヒドロキシで置換された C_6 アルキルからなる群から選択される。

【1 1 0 2】

式 I X の化合物の特定の実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエ

50

チル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、1 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、4 - ヒドロキシ - 1 - ブチル、5 - ヒドロキシ - 1 - ペンチル、及び 6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシルからなる群から選択される。

【1103】

式 I X の化合物の特定の実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、1 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、4 - ヒドロキシ - 1 - ブチル、及び 6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシルからなる群から選択される。

10

【1104】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択により置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、1 ~ 3 つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで任意選択により置換される)；1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択により置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、1 ~ 3 つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで任意選択により置換される)； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ；ハロ； CN ； $CO - C_1 \sim C_6$ アルキル； $CO - C_6 \sim C_{10}$ アリール； $CO (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)； $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル； $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル； $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール； $OCO (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)； $OCO (3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)； $C_6 \sim C_{10}$ アリール；5 ~ 10 員ヘテロアリール； NH_2 ； $NHC_1 \sim C_6$ アルキル； $N (C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ ； $CONR^8 R^9$ ； SF_5 ； $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ ； $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル；及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

20

【1105】

式 I X の化合物の特定の実施形態では、 R^2 は、フルオロ；クロロ；シアノ；メチル；メトキシ；エトキシ；イソプロピル；1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル；2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル；ヒドロキシメチル；1 - ヒドロキシエチル；2 - ヒドロキシエチル；1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル；1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル； $COCH_3$ ； $COPh$ ；2 - メトキシ - 2 - プロピル；フェニル； $S(O_2)CH_3$ ；及び $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される。

30

【1106】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、B は、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルである。

【1107】

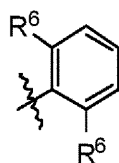
式 I X の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 0$ である。

40

【1108】

式 I X の前述の実施形態のいくつかにおいて (B が、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 0$ であるとき)、任意選択により置換される環 B は、

【化 4 2 6】



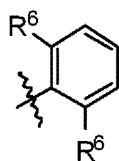
50

である。

【1109】

式IXの前述の実施形態のいくつかにおいて（任意選択により置換される環Bが、

【化427】



10

であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO （5～10員ヘテロアリール）、 OCO （4～6員ヘテロシクロアルキル）、 $NHCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ （5～10員ヘテロアリール）、 $NHCO$ （4～6員ヘテロシクロアルキル）、及び $NHCO-C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

20

【1110】

上記の非限定的な例として、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、又はオキソからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

30

【1111】

式IXの特定の実施形態では（Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき）、 $o = 1$ であり且つ $p = 1$ である。

【1112】

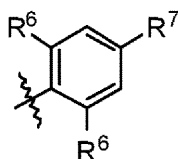
式IXの特定の実施形態では（Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき）、 $o = 2$ であり且つ $p = 1$ である。

【1113】

式IXの前述の実施形態のいくつかにおいて（Bが、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 1$ であるとき）、任意選択により置換される環Bは、

40

【化428】



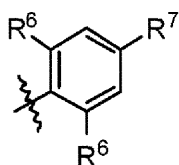
である。

【1114】

式IXの前述の実施形態のいくつかにおいて（任意選択により置換される環Bが、

50

【化 4 2 9】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換される。

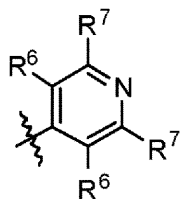
【1115】

式IXの特定の実施形態では(Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 2$ である。

【1116】

式IXの前述の実施形態のいくつかにおいて(Bが、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 2$ であるとき)、任意選択により置換される環Bは、

【化 4 3 0】



である。

【1117】

式IXの前述の実施形態のいくつかにおいて(任意選択により置換される環Bが、

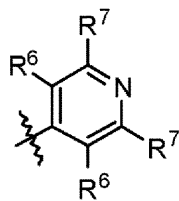
10

20

30

40

【化 4 3 1】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

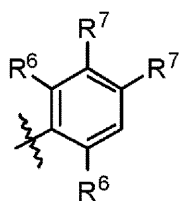
各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1118】

式IXの特定の実施形態では (B が、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 2$ であるとき)、任意選択により置換される環 B は、

【化 4 3 2】

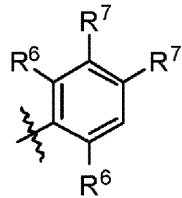


である。

【1119】

式IXの前述の実施形態のいくつかにおいて (任意選択により置換される環 B が、

【化 4 3 3】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

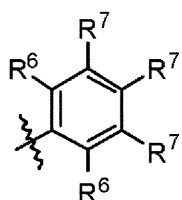
【1 1 2 0】

式IXの特定の実施形態では(B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 3$ である。

【1 1 2 1】

式IXの前述の実施形態のいくつかにおいて(B が、フェニルであり； $o = 2$ であり；且つ $p = 3$ であるとき)、任意選択により置換される環 B は、

【化 4 3 4】

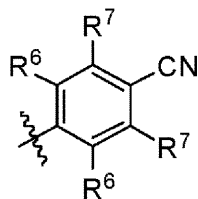


である。

【 1 1 2 2 】

上記の非限定的な例として、任意選択により置換される B は、

【 化 4 3 5 】



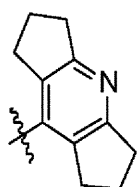
10

であり得る。

【 1 1 2 3 】

式 I X の化合物のいくつかの実施形態では、任意選択により置換される環 B は、

【 化 4 3 6 】



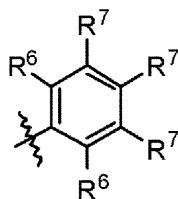
20

である。

【 1 1 2 4 】

式 I X の特定の実施形態では（任意選択により置換される環 B が、

【 化 4 3 7 】



30

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (4～6員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4～6員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、

40

50

SF₅、S(O₂)C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、C₁～C₆アルキルは1～2つのC₁～C₆アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对のR⁶及びR⁷は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つのC₄～C₇炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR⁸R⁹、=NR¹⁰、COOC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール、及びCONR⁸R⁹から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

10

【1125】

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、隣接する原子上の二対のR⁶及びR⁷は、それらを結合する原子とともに、独立して、少なくとも1つのC₄～C₈炭素環又はO、N及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR⁸R⁹、CH₂NR⁸R⁹、=NR¹⁰、COOC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール、及びCONR⁸R⁹から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

20

【1126】

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、各R⁶は、独立して、CN、C₁～C₆アルキル、5～10員ヘテロアリール、及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され；C₁～C₆アルキルは、任意選択により、ヒドロキシル又はC₁～C₆アルコキシからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1127】

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、各R⁷は、独立して、CN、C₁～C₆アルキル、5～10員ヘテロアリール、及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され；C₁～C₆アルキルは、任意選択により、ヒドロキシル又はC₁～C₆アルコキシからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

30

【1128】

式IXの化合物のいくつかの実施形態では、R³は、水素である。

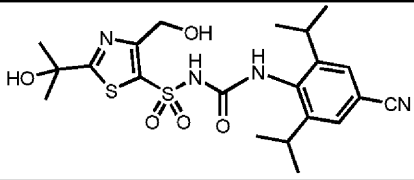
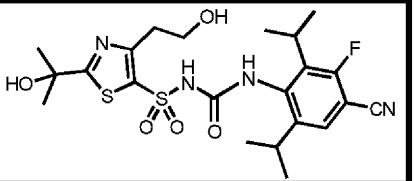
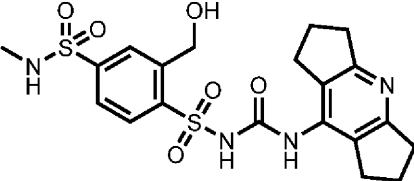
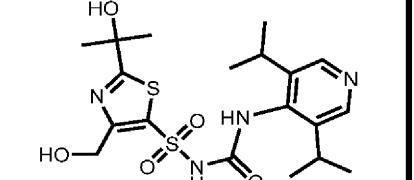
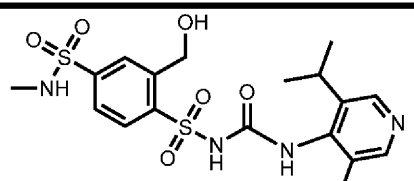
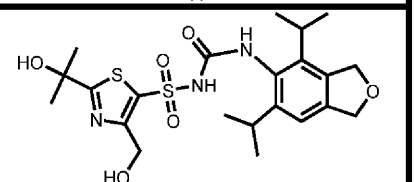
【1129】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、下の表9中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【1130】

【表 6 1】

表9.

化合物	構造		
101		102	
103		104	
105		106	

10

20

【 1 1 3 1 】

【表 6 2】

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

10

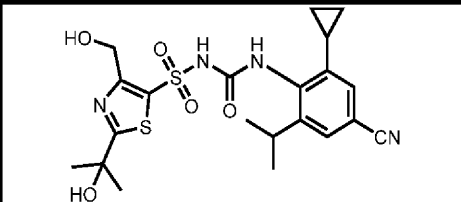
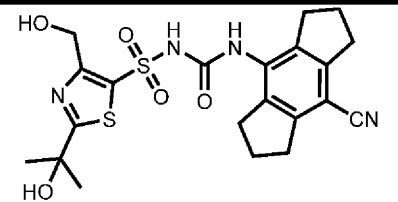
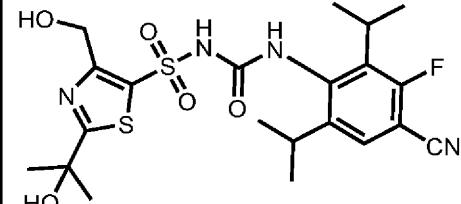
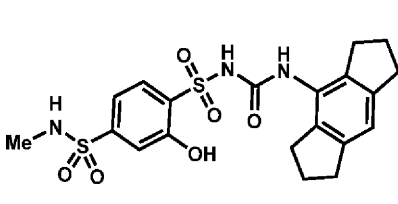
20

30

40

【 1 1 3 2 】

【表 6 3】

121		122	
123		124	

10

【 1 1 3 3 】

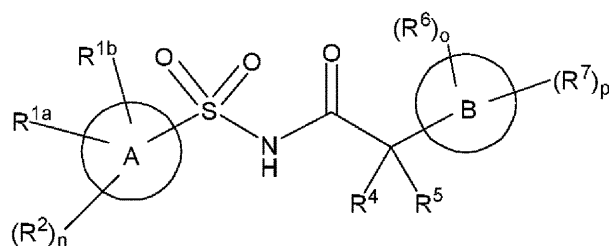
式 I X を有する化合物、及びそれを作製し且つ使用する方法はさらに、全体として参照により本明細書に組み込まれる本願と同日に出願された「Bis(hydroxalkyl)-S-heteroaryl Sulfonylureas」という表題の米国仮特許出願において記載される。

20

【 1 1 3 4 】

一態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 X の化合物

【化 4 3 8】



式 X

30

(式中、

$n = 0$ 又は 1 であり；

$o = 1$ 又は 2 であり；

$p = 0, 1, 2$ 、又は 3 であり；

(式中、

A は、5 ～ 10 員ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；

B は、5 ～ 10 員ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；

式中、

R^{1a} は、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ であり；

R^{1b} は、1 つ以上のヒドロキシ、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ ； $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ； $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 、 CN 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

少なくとも 1 つの R^6 は、式 X の CR^4R^5 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO-C_6 \sim C_1$

40

50

アリール、 CO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) ; $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{OCCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 CO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{NHCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCOC}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NH} - (\text{C} = \text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CONR^8R^9 、 SF_5 、 $\text{SC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル及び3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル及び3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 CONR^8R^9 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $\text{OCCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、及び OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^2 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル又は R^2 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの各 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル置換基及び各 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1 ~ 3つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで置換され；

R^2 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 R^2 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 R^2 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、又は R^2 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールは、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $\text{COC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{OCCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 CONR^8R^9 、 SF_5 、 $\text{SC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル及び3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、並びに $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルから選択され、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 CONR^8R^9 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $\text{OCCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCOC}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールオキシ、及び $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシル、ハロ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール又は NR^8R^9 で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $\text{NHCOC}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、及び O

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；
 又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ～ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $CH_2 NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の各々は、独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

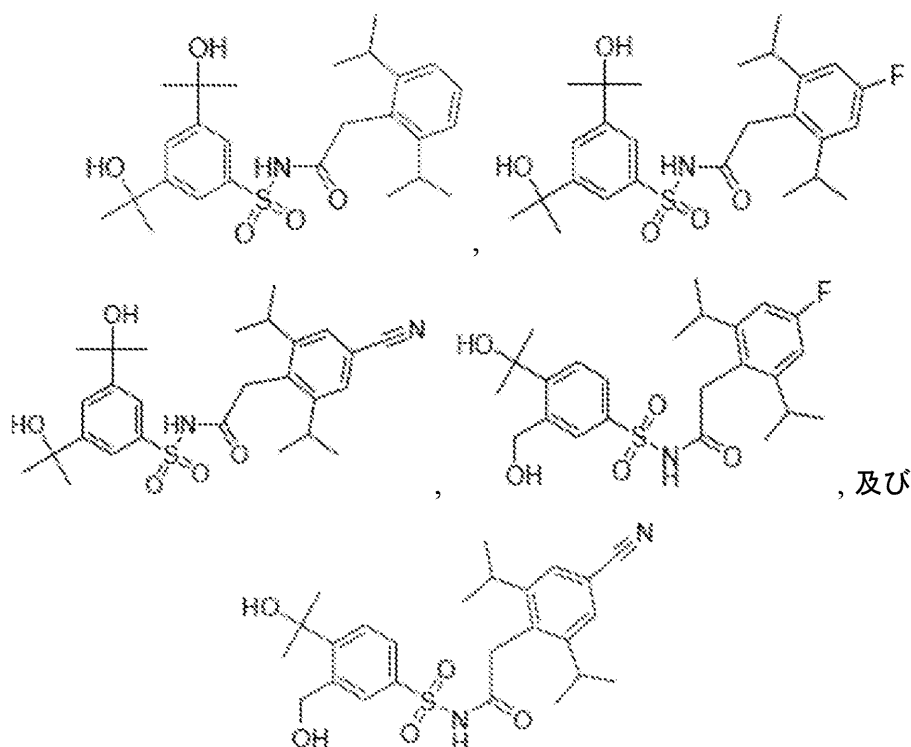
各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 及び $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル若しくは 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて 1 つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ～ 7 員環を形成し；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；

各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、及びヒドロキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

但し、式 X の化合物が、

【化 439】



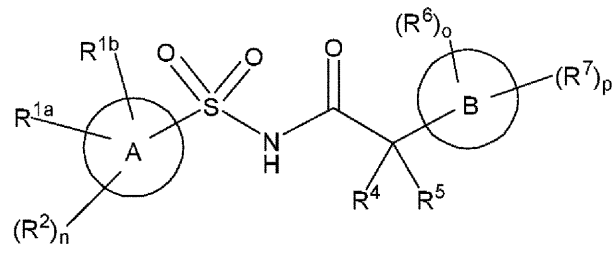
からなる群から選択される化合物ではないことを条件とする)

又はその薬学的に許容される塩である。

【1135】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 X の化合物

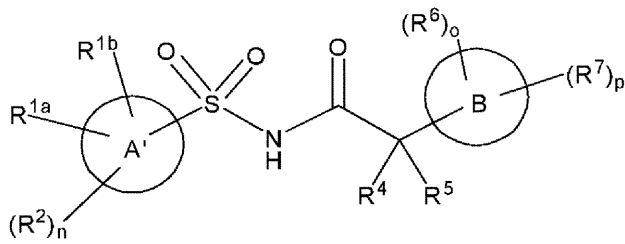
【化 4 4 0】



式 X

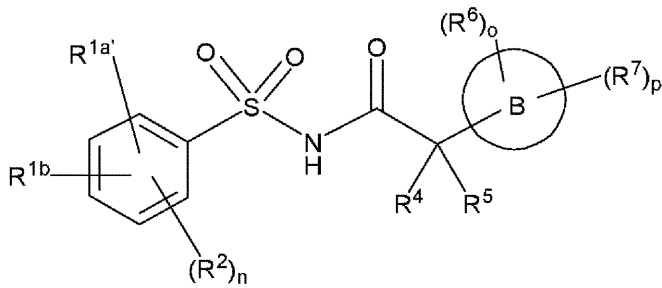
10

(式 X の化合物は、
【化 4 4 1】



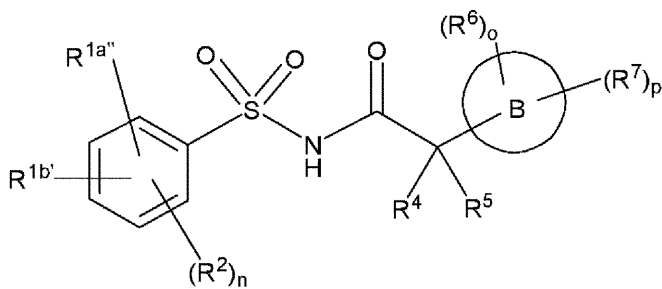
(式 X-1),

20

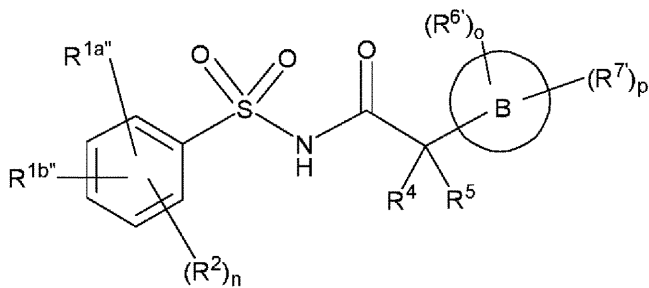


(式 X-2),

30



(式 X-3), 及び



(式 X-4)

40

から選択され、
式中、
n = 0 又は 1 であり；

50

$o = 1$ 又は 2 であり；

$p = 0$ 、 1 、 2 、又は 3 であり；

式中、

A' は、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

B は、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；

式中、

R^{1a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 又は $-SO_2NR^{11}R^{12}$ であり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシ又は $-OSi(R^{13})_3$ で置換され；

$R^{1a'}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 又は $-SO_2NR^{11}R^{12}$ であり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上の $-OSi(R^{13})_3$ で置換され；

$R^{1a''}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシで置換され；

R^{1b} は、1つ以上のヒドロキシ、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 、 CN 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{1b'}$ は、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ であり；

$R^{1b''}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシで置換され；

少なくとも1つの R^6 は、式 $AA-1$ 、 $AA-2$ 、及び $AA-3$ を介して式 $AA-$ の CR^4R^5 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

少なくとも1つの $R^{6'}$ は、式 $AA-4$ の CR^4R^5 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)； $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $OCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、及び $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^2 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立し

10

20

30

40

50

て、1～3つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで置換され；

R^2 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は R^2 3～7員ヘテロシクロアルキルの3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールは、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び3～10員ヘテロシクロアルキル、並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $O(C_3 \sim C_{10} \text{シクロアルキル})$ 、及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は $NR^8 R^9$ で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $CH_2 NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^6 ' 及び R^7 ' は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、Cl、Br、I、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び3～10員ヘテロシクロアルキル、並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^6 ' 及び R^7 ' はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ ア

10

20

30

40

50

ルキル、 CONR^8R^9 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{OCOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OCOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 NHCO $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 NHCO $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員ヘテロアリール)、 NHCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 NHCO $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリールオキシ、 O ($\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル)、及び $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール又は NR^8R^9 で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5～7員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 NHCO $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10員ヘテロアリール)及び NHCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)は、任意選択により、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $\text{OC}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、及び CONR^8R^9 から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の各々は、独立して、水素及び $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから選択され；

R^{10} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり；

各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 及び $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ から独立して選択され、ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル若しくは3～7員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3～7員環を形成し；

R^{13} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；

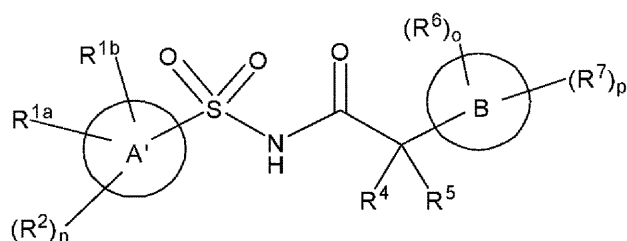
各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素、及びヒドロキシで任意選択により置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから独立して選択される)

又はその薬学的に許容される塩である。

【1136】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、式Xの化合物は、

【化442】



(式 X-1)

である。

【1137】

10

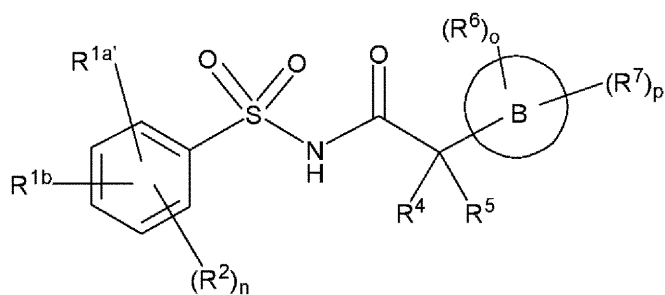
20

30

40

50

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、式 X の化合物は、
【化 4 4 3】



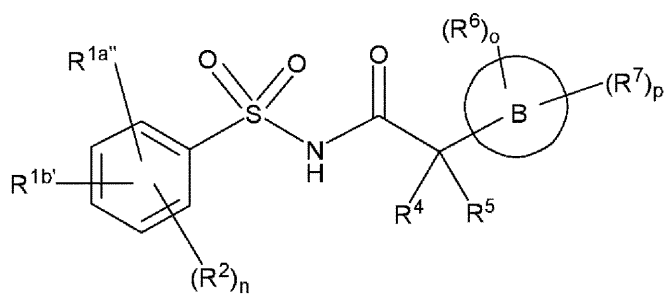
(式 X-2)

10

である。

【 1 1 3 8 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、式 X の化合物は、
【化 4 4 4】



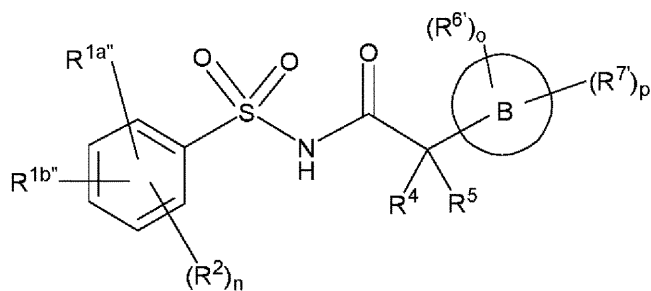
(式 X-3)

20

である。

【 1 1 3 9 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、式 A A の化合物は、
【化 4 4 5】



(式 X-4)

30

である。

【 1 1 4 0 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の各々は、水素である。

40

【 1 1 4 1 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の各々は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 1 4 2 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つの硫黄環員を含有する 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【 1 1 4 3 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、A は、チアゾリルである。

【 1 1 4 4 】

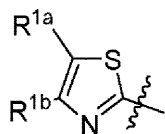
式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 $n = 0$ である。

50

【 1 1 4 5 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 4 4 6 】



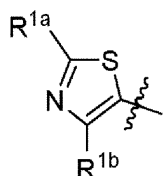
である。

【 1 1 4 6 】

10

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 4 4 7 】



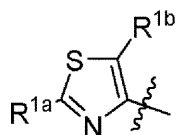
である。

【 1 1 4 7 】

20

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 4 4 8 】



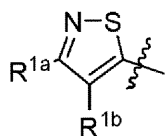
である。

【 1 1 4 8 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 4 4 9 】

30



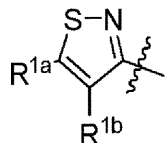
である。

【 1 1 4 9 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 4 5 0 】

40

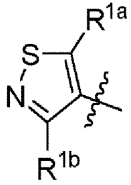


である。

【 1 1 5 0 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 1】



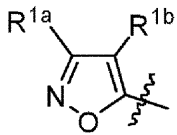
である。

【 1 1 5 1】

10

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 2】



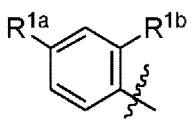
である。

【 1 1 5 2】

20

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 3】



である。

【 1 1 5 3】

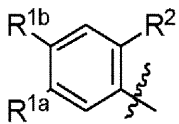
式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 $n = 1$ である。

【 1 1 5 4】

30

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 4】



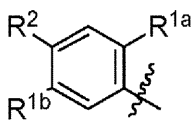
である。

【 1 1 5 5】

40

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 5】

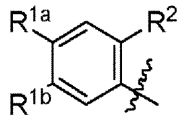


である。

【 1 1 5 6】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 6】



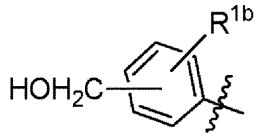
である。

【 1 1 5 7】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 7】

10



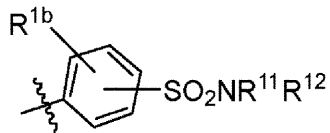
である。

【 1 1 5 8】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 8】

20



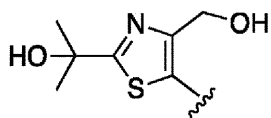
である。

【 1 1 5 9】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 5 9】

30



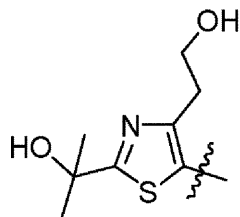
である。

【 1 1 6 0】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 6 0】

40

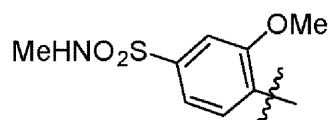


である。

【 1 1 6 1】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 6 1】

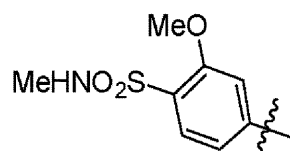


である。

【 1 1 6 2】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 4 6 2】



10

である。

【 1 1 6 3】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、1つ以上のヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 1 6 4】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、1つ以上の $-OSi(R^{13})_3$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【 1 1 6 5】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ である。

【 1 1 6 6】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ である。

【 1 1 6 7】

式 X - 2 の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1a'}$ は、1つ以上の $-OSi(R^{13})_3$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 1 1 6 8】

式 X - 2 の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1a'}$ は、 $-CR^{11}R^{12}NR^{11}R^{12}$ である。

30

【 1 1 6 9】

式 X - 2 の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{1a'}$ は、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ である。

【 1 1 7 0】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、独立して、1つ以上のヒドロキシ、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{13}$ ； $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ； $-CR^{11}R^{12}CN$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}COR^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

40

【 1 1 7 1】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、独立して、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ；及び $-CR^{11}R^{12}CN$ からなる群から選択される。

【 1 1 7 2】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、 $-SO_2NHMe$ 、 $SO_2NHCH_2CH_2OH$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、又は OMe である。

【 1 1 7 3】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、 $-SO_2NHMe$ 又は OMe であ

50

る。

【 1 1 7 4 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、独立して、ヒドロキシで置換された C_2 アルキル、ヒドロキシで置換された C_3 アルキル、ヒドロキシで置換された C_4 アルキル、ヒドロキシで置換された C_5 アルキル、及びヒドロキシで置換された C_6 アルキルからなる群から選択される。

【 1 1 7 5 】

式 X の化合物の特定の実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、1 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、4 - ヒドロキシ - 1 - ブチル、5 - ヒドロキシ - 1 - ペンチル、及び 6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシルからなる群から選択される。

10

【 1 1 7 6 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、1 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、3 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、4 - ヒドロキシ - 1 - ブチル、及び 6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシルからなる群から選択される。

【 1 1 7 7 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択により置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、1 ~ 3 つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで任意選択により置換される)；1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択により置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、1 ~ 3 つのヒドロキシ、ハロ、又はオキソで任意選択により置換される)； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ；ハロ；CN；CO - $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO - $C_6 \sim C_{10}$ アリール；CO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)；CO₂ $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO₂ $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；OCO $C_1 \sim C_6$ アルキル；OCO $C_6 \sim C_{10}$ アリール；OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)；OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)； $C_6 \sim C_{10}$ アリール；5 ~ 10 員ヘテロアリール；NH₂；NHC $C_1 \sim C_6$ アルキル；N ($C_1 \sim C_6$ アルキル)₂；CONR⁸ R⁹；SF₅；S(O₂)NR¹¹ R¹²；S(O) $C_1 \sim C_6$ アルキル；及び S(O₂) $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

20

30

【 1 1 7 8 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、メトキシ、エトキシ、イソプロピル、1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル、COCH₃、COPh；2 - メトキシ - 2 - プロピル、フェニル、S(O₂)CH₃、及び S(O₂)NR¹¹ R¹² からなる群から選択される。

40

【 1 1 7 9 】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、B は、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルである。

【 1 1 8 0 】

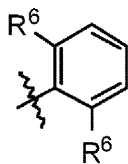
式 X の特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、o = 2 であり且つ p = 0 である。

【 1 1 8 1 】

50

式 X の特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、任意選択により置換される B は、

【化 4 6 3】



10

である。

【1 1 8 2】

式 X の前述の実施形態のいくつかでは、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(4 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(4 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、及び $NHCO-C_2 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

20

【1 1 8 3】

前述の非限定的な例として、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、又はオキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

30

【1 1 8 4】

式 X の特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 1$ であり且つ $p = 1$ である。

【1 1 8 5】

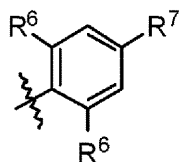
式 X の特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 1$ である。

【1 1 8 6】

40

式 X の前述の実施形態のいくつかにおいて ($o = 2$ であり且つ $p = 1$ であるとき)、任意選択により置換される環 B は、

【化 4 6 4】



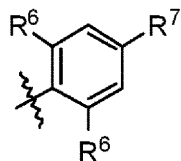
である。

50

【 1 1 8 7 】

式 X の前述の実施形態のいくつかにおいて（任意選択により置換される環 B が、

【 化 4 6 5 】



であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換される。

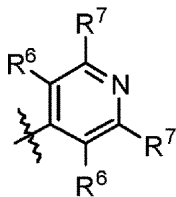
【 1 1 8 8 】

式 X の特定の実施形態では（B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき）、 $o = 2$ であり且つ $p = 2$ である。

【 1 1 8 9 】

式 X のいくつかの実施形態では、任意選択により置換される環 B は、

【 化 4 6 6 】



である。

【 1 1 9 0 】

前述の特定の実施形態では（ $o = 2$ であり且つ $p = 2$ であるとき及び / 又は任意選択により置換される環 B が

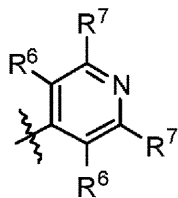
10

20

30

40

【化 4 6 7】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

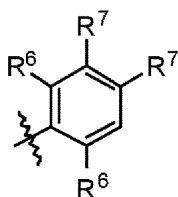
各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1191】

式 X の特定の実施形態では ($o = 2$ であり且つ $p = 2$ であるとき)、任意選択により置換される環 B は、

【化 4 6 8】

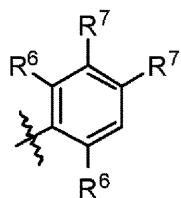


である。

【1192】

前述の実施形態のいくつかにおいて (任意選択により置換される環 B が、

【化 4 6 9】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (4～6員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4～6員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

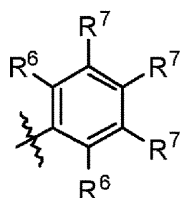
【1193】

式Xの特定の実施形態では (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 3$ である。

【1194】

前述の実施形態のいくつかにおいて ($o = 2$ であり且つ $p = 3$ であるとき)、任意選択により置換される環 B は、

【化 4 7 0】



10

20

30

40

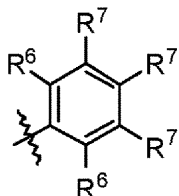
50

である。

【 1 1 9 5 】

前述の実施形態のいくつかにおいて（任意選択により置換される環 B が、

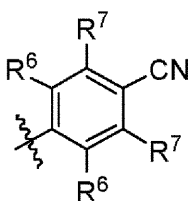
【化 4 7 1】



10

であるとき）、任意選択により置換される B は、

【化 4 7 2】



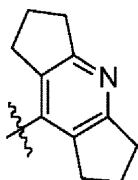
20

である。

【 1 1 9 6 】

式 X のいくつかの実施形態では、任意選択により置換される環 B は、

【化 4 7 3】



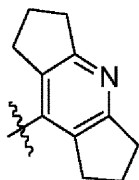
30

である。

【 1 1 9 7 】

前述の特定の実施形態では（任意選択により置換される環 B が、

【化 4 7 4】



40

であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロ

50

アリール、 $\text{O C O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{O C O C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 O C O (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 O C O (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{N H C O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{N H C O C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 N H C O (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 N H C O (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) 及び $\text{N H C O C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

各 R^7 は、独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 C N 、 $\text{C O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C O}_2 \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C O}_2 \text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{O C O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{O C O C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 O C O (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 O C O (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $\text{C O N R}^8 \text{R}^9$ 、 S F_5 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル及び4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは1 ~ 2 つの $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $\text{C}_4 \sim \text{C}_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{N R}^8 \text{R}^9$ 、 $= \text{N R}^{10}$ 、 $\text{C O O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、及び $\text{C O N R}^8 \text{R}^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1198】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、隣接する原子上の二対の R^6 及び R^7 は、それらを結合する原子とともに、独立して、少なくとも1つの $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ 炭素環又は O 、 N 及び S から独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{N R}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{C H}_2 \text{N R}^8 \text{R}^9$ 、 $= \text{N R}^{10}$ 、 $\text{C O O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、及び $\text{C O N R}^8 \text{R}^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1199】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C N 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、任意選択により、ヒドロキシル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1200】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 C N 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、任意選択により、ヒドロキシル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1201】

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【1202】

別の態様では、 N L R P_3 アンタゴニストは、下の表10中の化合物及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【1203】

10

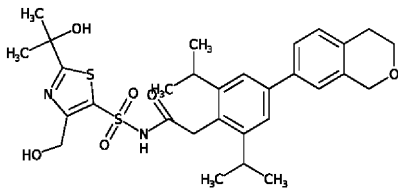
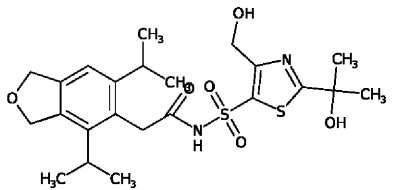
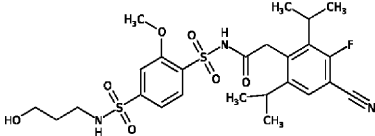
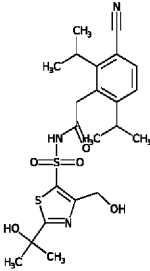
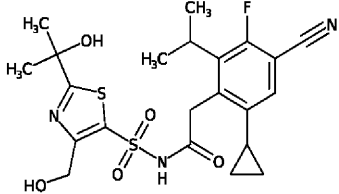
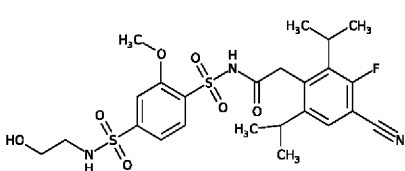
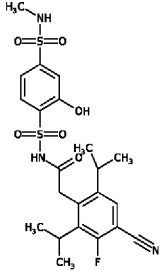
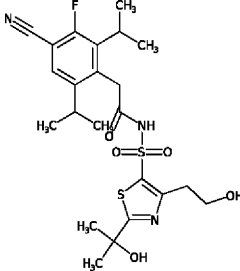
20

30

40

【表 6 4】

表10.

化合物	構造	化合物	構造
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

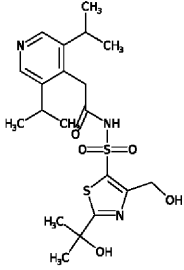
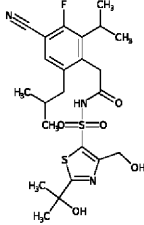
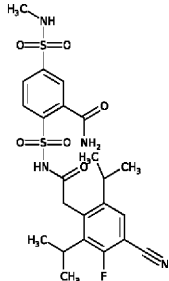
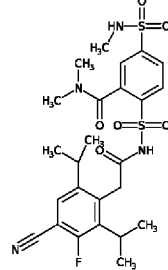
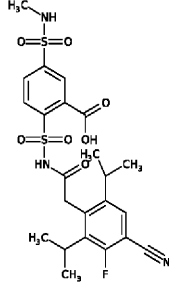
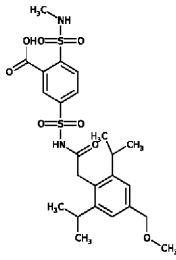
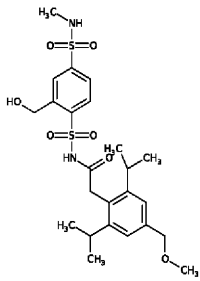
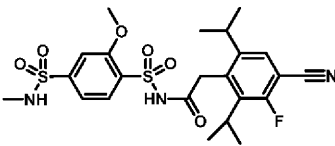
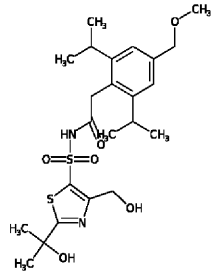
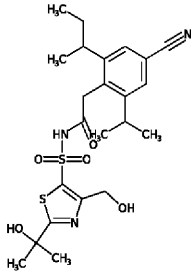
10

20

30

40

【表 6 5】

109		110	
111		112	
114		115	
116		117	
118		119	

10

20

30

40

【 1 2 0 5 】

【表 6 6】

120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	

10

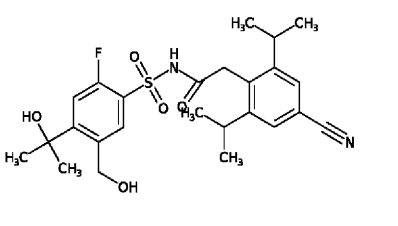
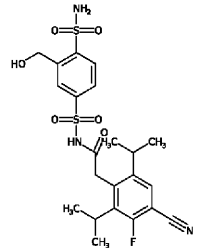
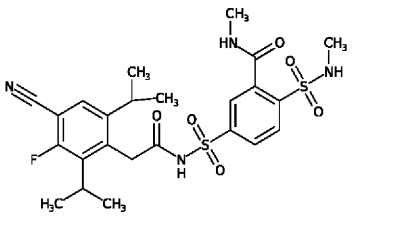
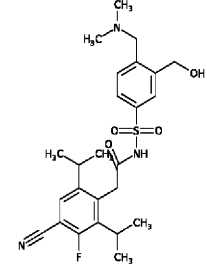
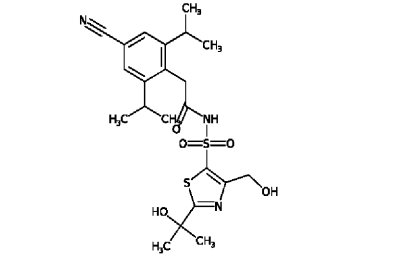
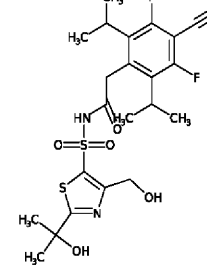
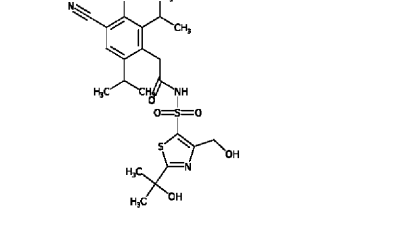
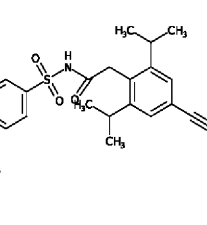
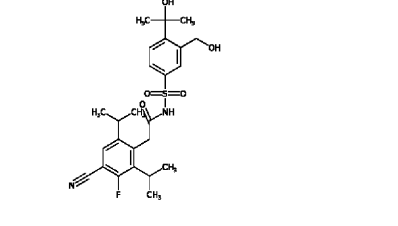
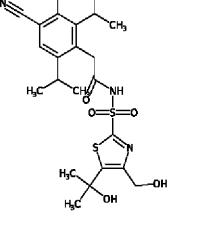
20

30

40

【 1 2 0 6 】

【表 6 7】

130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	

【 1 2 0 7 】

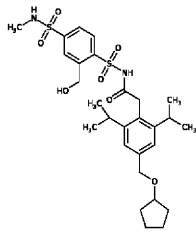
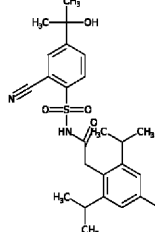
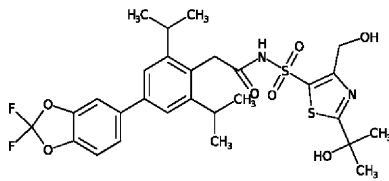
10

20

30

40

【表 6 8】

140		141	
142			

10

【1208】

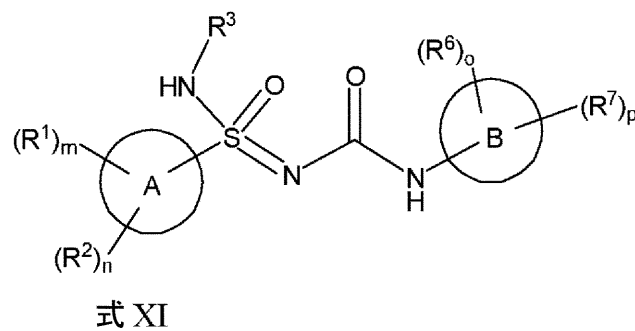
式 X を有する化合物、及びそれを作製し且つ使用する方法はさらに、全体として参照により本明細書に組み込まれる本願と同日に出願された「Sulfonamido-substituted N-acyl Sulfonamides」という表題の米国仮特許出願において記載される。

20

【1209】

一態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 XI の化合物

【化 475】



30

(式中、

$m = 0, 1, \text{又は} 2$ であり；

$n = 0, 1, \text{又は} 2$ であり；

$o = 1 \text{又は} 2$ であり；

$p = 0, 1, 2, \text{又は} 3$ であり；

式中、

A は、5 ～ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

B は、5 員ヘテロアリール、7 ～ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール、又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

式中、

少なくとも 1 つの R^6 は、式 A の NH(CO) 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、C

50

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO - C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$; $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $OCO (3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール}$ 、 NH_2 、 $NH C_1 \sim C_6$ アルキル、 $N (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $NH CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH CO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NH CO (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $NH CO (3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NH CO C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NH CO O C C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH - (C = NR^{13}) NR^{11} R^{12}$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) NR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3～7員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $OCO (3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NH CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH CO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NH CO (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $NH CO (3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 及び $NH CO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^1 若しくは R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^1 若しくは R^2 3～7員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換され；

3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $NH CO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NH CO (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 及び $NH CO (3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^1 及び R^2 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも1つの、O、N及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～8員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ で置換され；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $OCO (3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール}$ 、 NH_2 、 $NH C_1 \sim C_6$ アルキル、 $N (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び3～10員ヘテロシクロアルキル、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO ($

10

20

30

40

50

5 ~ 10 員ヘテロアリール)、OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、NHCO C₁ ~ C₆ アルキル、NHCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、NHCO C₂ ~ C₆ アルキニル、C₆ ~ C₁₀ アリールオキシ、及び S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ R⁶ 又は R⁷ が置換される C₁ ~ C₆ アルキル又は C₁ ~ C₆ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、C₆ ~ C₁₀ アリール又は NR⁸ R⁹ で置換されるか、又は R⁶ 又は R⁷ は、任意選択により、5 ~ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、NHCO C₆ ~ C₁₀ アリール、NHCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール) 及び NHCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) は、任意選択により、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、及び O C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R⁶ 及び R⁷ は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの C₄ ~ C₈ 炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NR⁸ R⁹、CH₂ NR⁸ R⁹、= NR¹⁰、COOC₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び CONR⁸ R⁹ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R⁴ 及び R⁵ の各々は、独立して、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

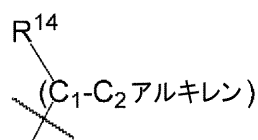
R¹⁰ は、C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各存在における R⁸ 及び R⁹ の各々は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、(C = NR¹³) NR¹¹ R¹²、S (O₂) C₁ ~ C₆ アルキル、S (O₂) NR¹¹ R¹²、COR¹³、CO₂ R¹³ 及び CONR¹¹ R¹² から独立して選択され；ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、C₃ ~ C₇ シクロアルキル若しくは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合される窒素と合わせて、それらが結合される窒素に加えて 1 つ以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員環を形成し；

R¹³ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

各存在における R¹¹ 及び R¹² の各々は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択され；

R³ は、水素、シアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキル、及び【化 476】



から選択され、

C₁ ~ C₂ アルキレン基は、任意選択により、オキソによって置換され；且つ

R¹⁴ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は C₆ ~ C₁₀ 単環式若しくは二環式アリールであり、各 C₁ ~ C₆ アルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択により、独立して、1 つ又は 2 つの R⁶ で置換される)

又はその薬学的に許容される塩である。

【1210】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つ又は 2 つの R^1 で任意選択により置換され、且つ 1 つ又は 2 つの R^2 で任意選択により置換された 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリールである。

【 1 2 1 1 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つ又は 2 つの R^1 で任意選択により置換され、且つ 1 つ又は 2 つの R^2 で任意選択により置換されたフラニルである。

【 1 2 1 2 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つ又は 2 つの R^1 で任意選択により置換され、且つ 1 つ又は 2 つの R^2 で任意選択により置換されたチオフエニルである。

【 1 2 1 3 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つ又は 2 つの R^1 で任意選択により置換され、且つ 1 つ又は 2 つの R^2 で任意選択により置換されたオキサゾリルである。

【 1 2 1 4 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つ又は 2 つの R^1 で任意選択により置換され、且つ 1 つ又は 2 つの R^2 で任意選択により置換されたチアゾリルである。

【 1 2 1 5 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、1 つ又は 2 つの R^1 で任意選択により置換され、且つ 1 つ又は 2 つの R^2 で任意選択により置換されたフェニルである。

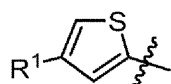
【 1 2 1 6 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 0$ である。

【 1 2 1 7 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 7 7 】

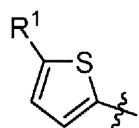


である。

【 1 2 1 8 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 7 8 】

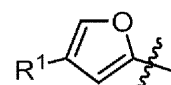


である。

【 1 2 1 9 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 7 9 】



である。

【 1 2 2 0 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

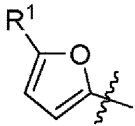
10

20

30

40

【化 4 8 0】

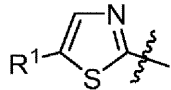


である。

【 1 2 2 1】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 8 1】

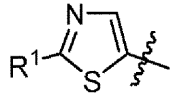


である。

【 1 2 2 2】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 8 2】

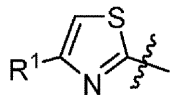


である。

【 1 2 2 3】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 8 3】

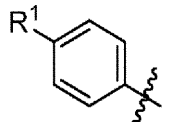


である。

【 1 2 2 4】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 8 4】

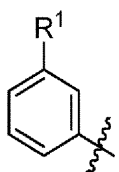


である。

【 1 2 2 5】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 8 5】

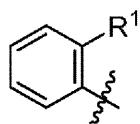


である。

【 1 2 2 6 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 4 8 6 】



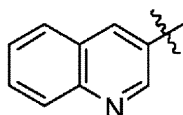
である。

【 1 2 2 7 】

10

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 4 8 7 】



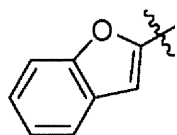
である。

【 1 2 2 8 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 4 8 8 】

20



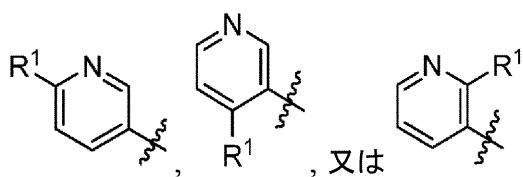
である。

【 1 2 2 9 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 4 8 9 】

30



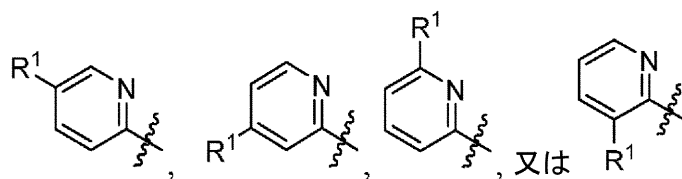
である。

【 1 2 3 0 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 4 9 0 】

40

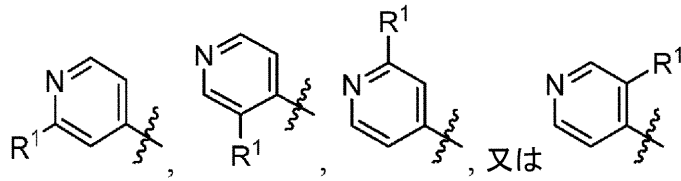


である。

【 1 2 3 1 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 9 1】



である。

【 1 2 3 2 】

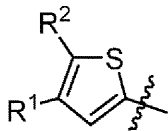
式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 1$ である。

10

【 1 2 3 3 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 9 2】



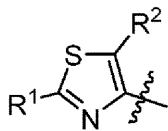
である。

【 1 2 3 4 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

20

【化 4 9 3】



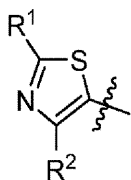
である。

【 1 2 3 5 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

30

【化 4 9 4】



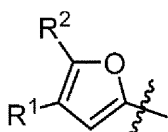
である。

【 1 2 3 6 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

40

【化 4 9 5】

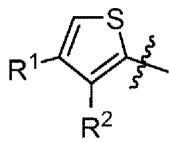


である。

【 1 2 3 7 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 9 6】

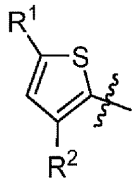


である。

【 1 2 3 8】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 9 7】

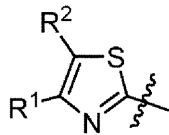


である。

【 1 2 3 9】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 9 8】

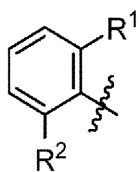


である。

【 1 2 4 0】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 4 9 9】

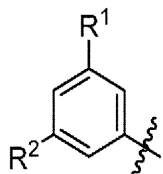


である。

【 1 2 4 1】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 5 0 0】



である。

【 1 2 4 2】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

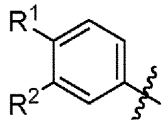
10

20

30

40

【化 5 0 1】

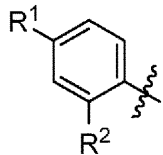


である。

【 1 2 4 3】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 5 0 2】

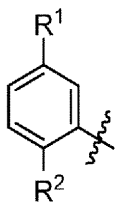


である。

【 1 2 4 4】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 5 0 3】



である。

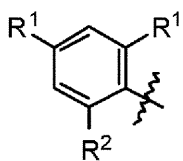
【 1 2 4 5】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 2$ であり且つ $n = 1$ である。

【 1 2 4 6】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 5 0 4】

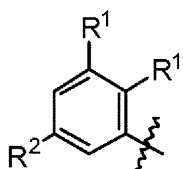


である。

【 1 2 4 7】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【化 5 0 5】

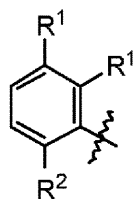


である。

【 1 2 4 8 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 5 0 6 】



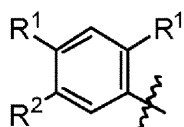
である。

10

【 1 2 4 9 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、A は、

【 化 5 0 7 】



である。

20

【 1 2 5 0 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 の各々は、存在する場合、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ (s a l k o x y) 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 又はオキソで置換される）；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された3～7員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換される）； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ；ハロ；CN；CO- $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO- $C_6 \sim C_{10}$ アリール；CO（5～10員ヘテロアリール）；CO₂ $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO₂ $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；OCO $C_1 \sim C_6$ アルキル；OCO $C_6 \sim C_{10}$ アリール；OCO（5～10員ヘテロアリール）；OCO（3～7員ヘテロシクロアルキル）； $C_6 \sim C_{10}$ アリール；5～10員ヘテロアリール；NH₂；NHC $_1 \sim C_6$ アルキル；N（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）₂；CONR⁸R⁹；SF₅；S（O₂）NR¹¹R¹²；S（O） $C_1 \sim C_6$ アルキル；及びS（O₂） $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される。

30

【 1 2 5 1 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル；メチル；イソプロピル；2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル；ヒドロキシメチル；1 - ヒドロキシエチル；2 - ヒドロキシエチル；1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル；1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル；1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル；1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル；1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル；モルホリニル；1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル；COCH₃；COCH₂CH₃；2 - メトキシ - 2 - プロピル；（ジメチルアミノ）メチル；1 - （ジメチルアミノ）エチル；フルオロ；クロロ；フェニル；ピリジル；ピラゾリル；S（O₂）CH₃；及びS（O₂）NR¹¹R¹²からなる群から選択される。

40

【 1 2 5 2 】

前述の特定の実施形態において（ R^1 及び R^2 の各々が、存在する場合、独立して、1

50

つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（sal k o x y）又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換される）；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された3～7員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換される）； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ；ハロ； CN ； $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CO-C_6 \sim C_{10}$ アリール； $CO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール）； $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル； $CO_2 C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル； $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール； $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール）； $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル）； $C_6 \sim C_{10}$ アリール；5～10員ヘテロアリール； NH_2 ； $NHC_1 \sim C_6$ アルキル； $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ ； $CONR^8 R^9$ ； SF_5 ； $S(O_2)NR^{11} R^{12}$ ； $S(O)C_1 \sim C_6$ アルキル；及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択されるとき；又は R^1 が、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル；メチル；イソプロピル；2-ヒドロキシ-2-プロピル；ヒドロキシメチル；1-ヒドロキシエチル；2-ヒドロキシエチル；1-ヒドロキシ-2-プロピル；1-ヒドロキシ-1-シクロプロピル；1-ヒドロキシ-1-シクロブチル；1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル；1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル；モルホリニル；1,3-ジオキソラン-2-イル； $COCH_3$ ； $COCH_2CH_3$ ；2-メトキシ-2-プロピルからなる群から選択されるとき）、 R^2 は、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル；メトキシ；エトキシ；イソプロピル；1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル；2-ヒドロキシ-2-プロピル；ヒドロキシメチル；1-ヒドロキシエチル；2-ヒドロキシエチル；1-ヒドロキシ-2-プロピル；1-ヒドロキシ-1-シクロプロピル； $COCH_3$ ； $COPh$ ；2-メトキシ-2-プロピル；（ジメチルアミノ）メチル； $S(O_2)CH_3$ ；及び $S(O_2)NR^{11} R^{12}$ からなる群から選択される。

10

20

30

40

【1253】

式XIの化合物のいくつかの実施形態では、Bは、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルである。

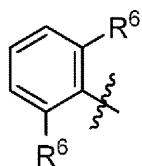
【1254】

特定の実施形態では（Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき）、 $o = 2$ であり且つ $p = 0$ である。

【1255】

特定の実施形態では（Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき（例えば、Bがフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 0$ であるとき））、Bは、

【化508】

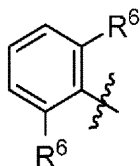


である。

【1256】

特定の実施形態では（Bが、

【化 5 0 9】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

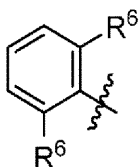
10

20

【1 2 5 7】

特定の実施形態では (B が、

【化 5 1 0】



であるとき)、各 R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 又は オキソからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される。

30

【1 2 5 8】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 1$ であり且つ $p = 1$ である。

【1 2 5 9】

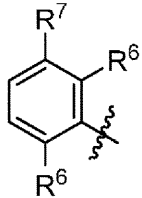
特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 1$ である。

40

【1 2 6 0】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 1$ であるとき)、B は、

【化 5 1 1】



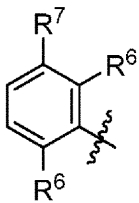
である。

【1 2 6 1】

10

特定の実施形態では (B が、

【化 5 1 2】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

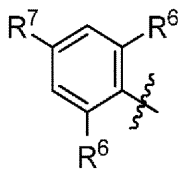
又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

【1 2 6 2】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 1$ であるとき)、B は、

50

【化 5 1 3】



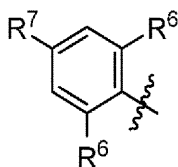
である。

【1 2 6 3】

特定の実施形態では (B が、

10

【化 5 1 4】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO - C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換される。

【1 2 6 4】

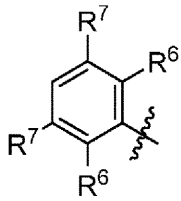
特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 2$ である。

40

【1 2 6 5】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 2$ であるとき)、B は、

【化 5 1 5】



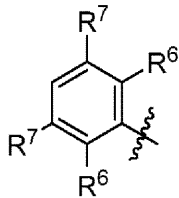
である。

【 1 2 6 6】

10

特定の実施形態では (B が、

【化 5 1 6】



であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

20

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

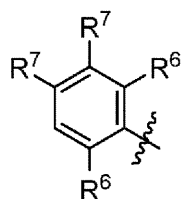
【 1 2 6 7】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 2$ であ

50

るとき)、Bは、

【化517】



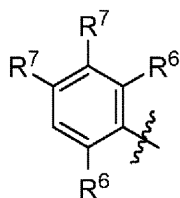
である。

10

【1268】

特定の実施形態では(Bが、

【化518】



20

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1269】

特定の実施形態では(Bが、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 3$ で

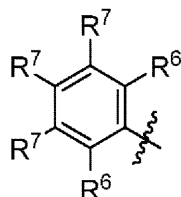
50

ある。

【1270】

特定の実施形態では (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 3$ であるとき)、B は、

【化519】



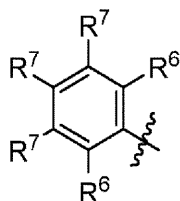
10

である。

【1271】

特定の実施形態では (B が、

【化520】



20

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 COO

50

C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び CONR⁸R⁹ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

【 1 2 7 2 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、R³ は、水素である。

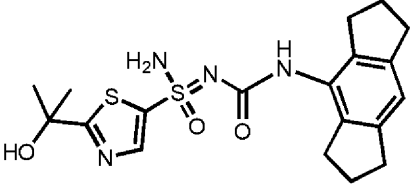
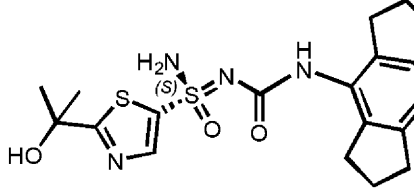
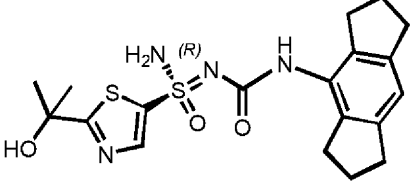
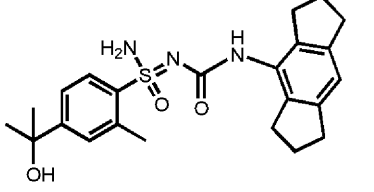
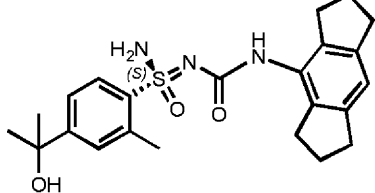
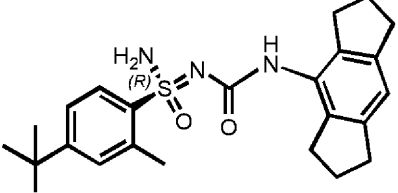
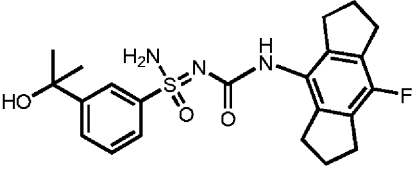
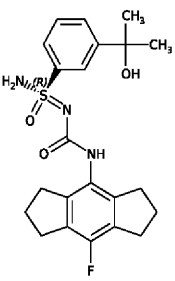
【 1 2 7 3 】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表 1 1 における化合物：

【 1 2 7 4 】

【 表 6 9 】

表11.

化合物	構造	化合物	
101'		101	
102		103'	
103		104	
105		105a	

【 1 2 7 5 】

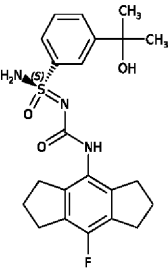
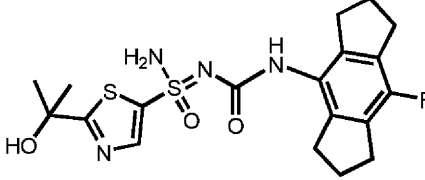
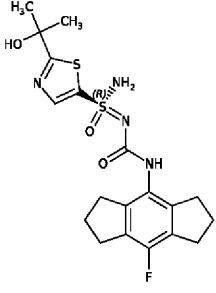
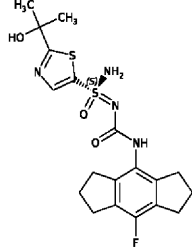
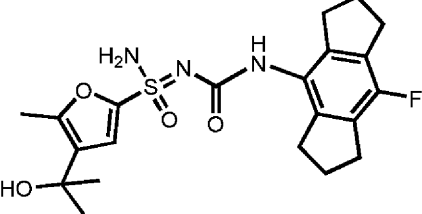
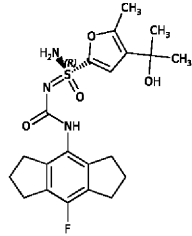
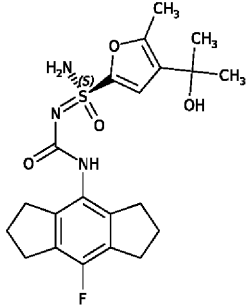
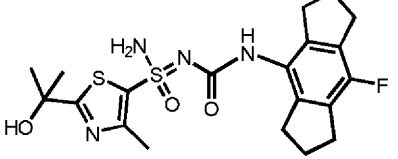
10

20

30

40

【表 7 0】

105b		106	
106a		106b	
107		107a	
107b		108	

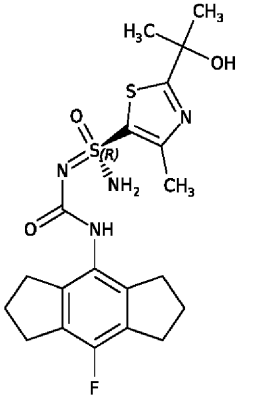
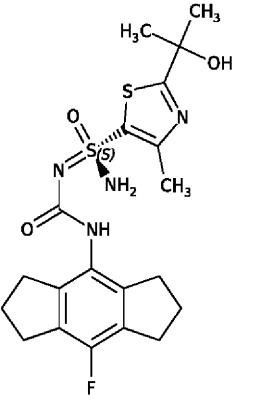
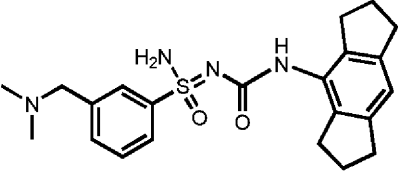
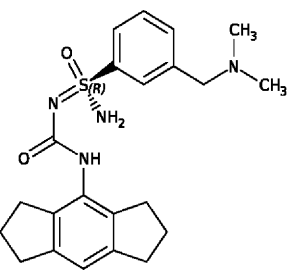
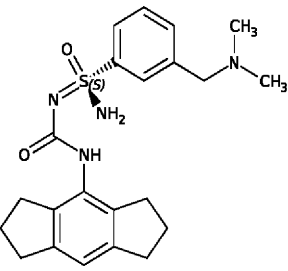
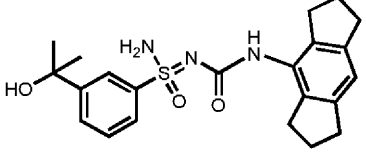
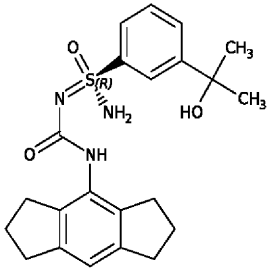
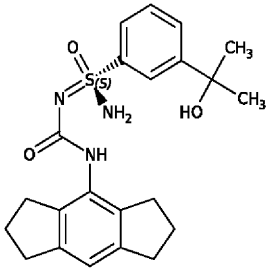
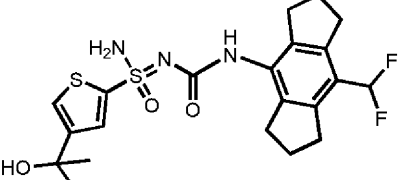
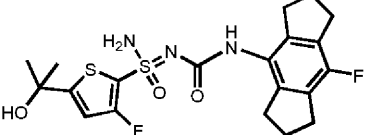
10

20

30

【 1 2 7 6 】

【表 7 1】

108a		108b	
109		109a	
109b		110	
110a		110b	
111		112	

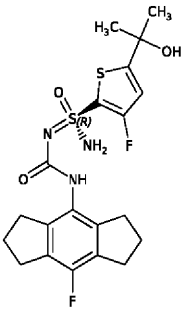
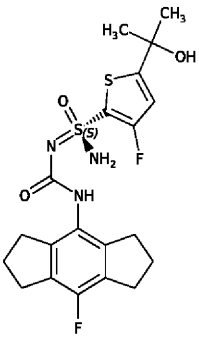
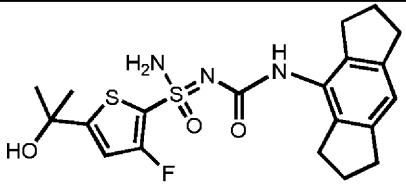
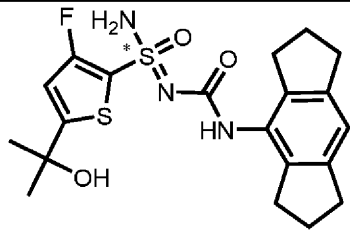
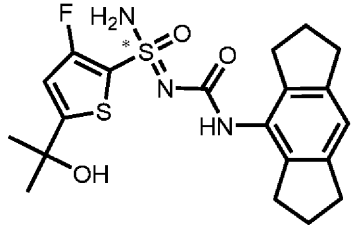
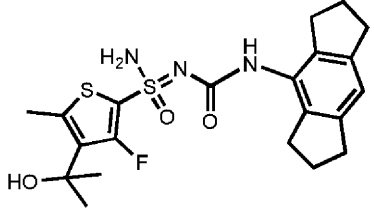
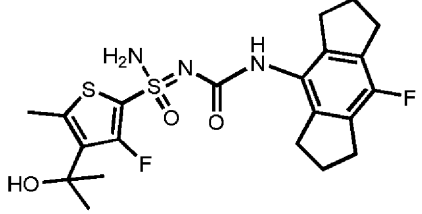
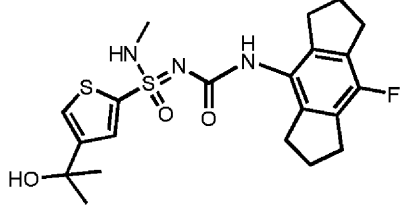
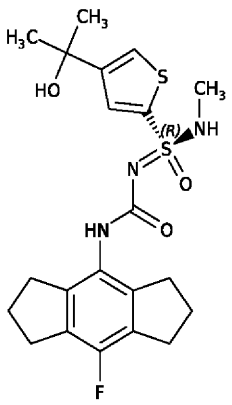
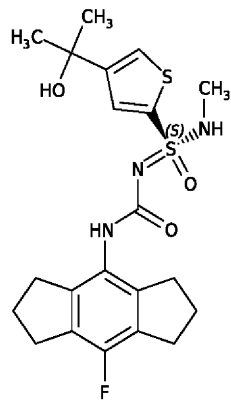
10

20

30

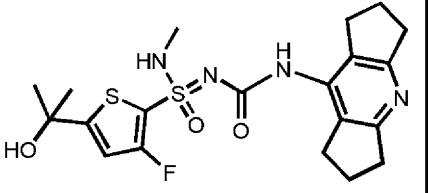
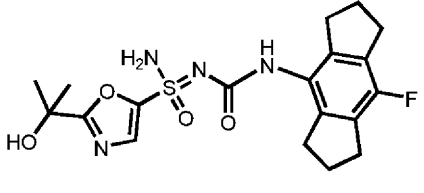
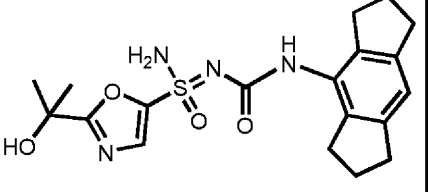
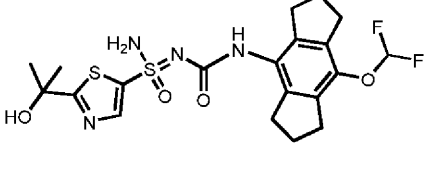
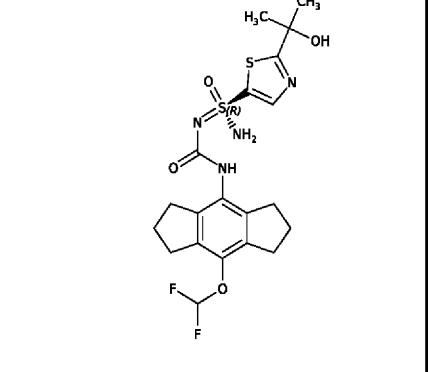
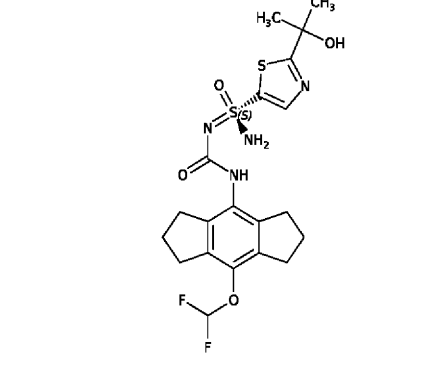
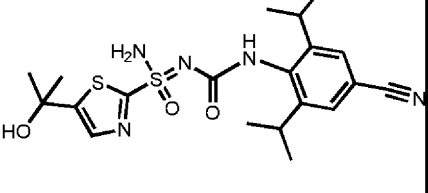
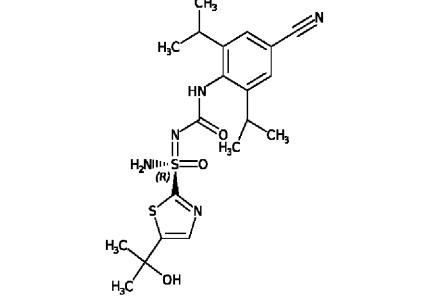
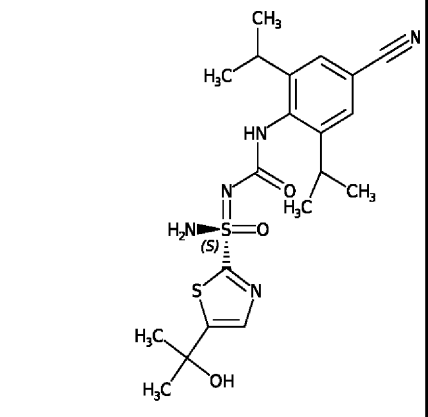
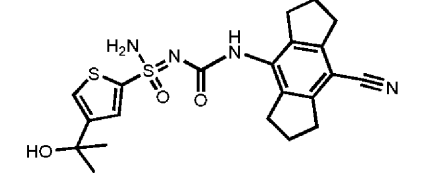
40

【表 7 2】

112a		112b		10
113		113a		20
113b		114		30
115		116		40
116a		116b		

【 1 2 7 8 】

【表 7 3】

117		118	
119		120	
120a		120b	
121		121a	
121b		122	

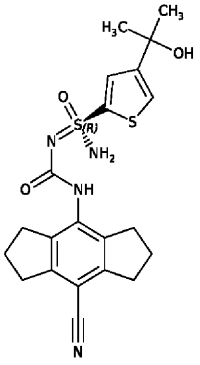
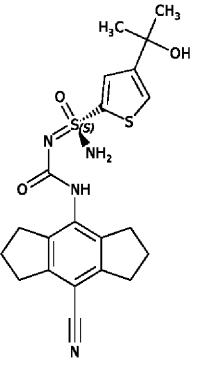
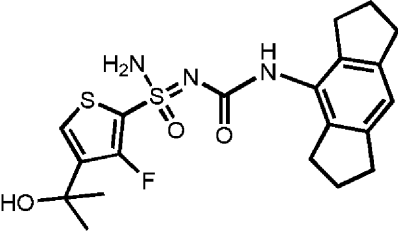
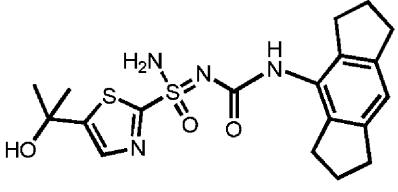
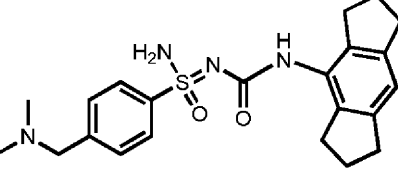
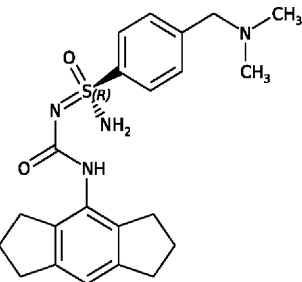
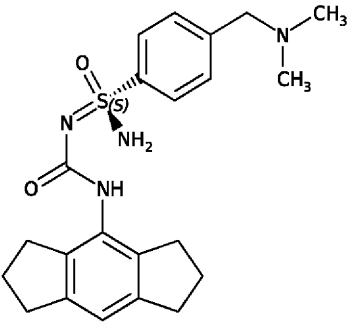
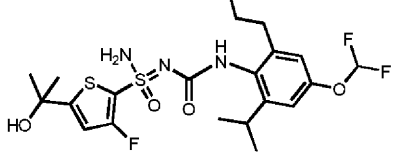
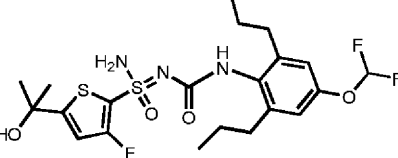
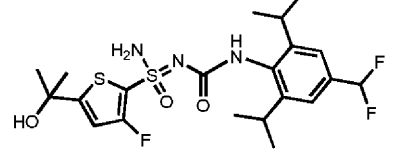
10

20

30

40

【表 7 4】

122a		122b	
123		124	
125		125a	
125b		126	
127		128	

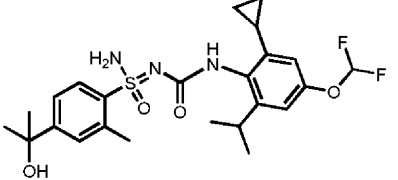
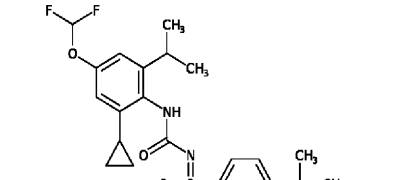
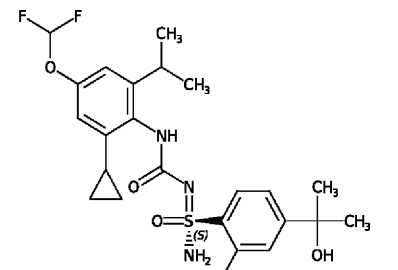
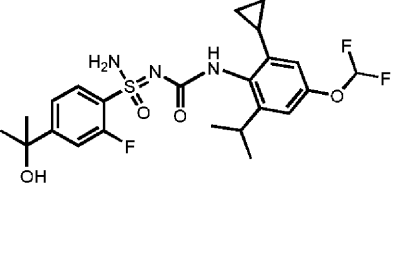
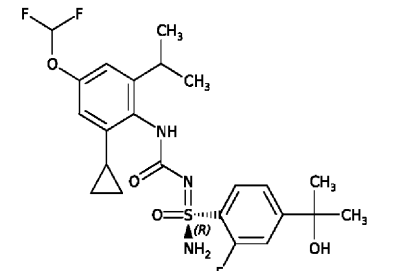
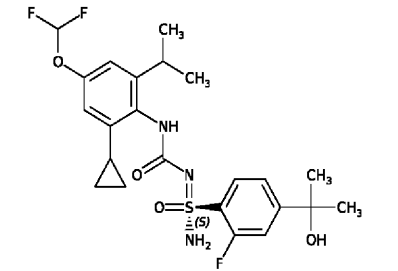
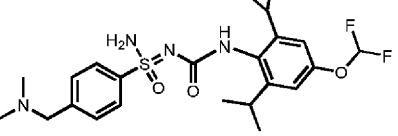
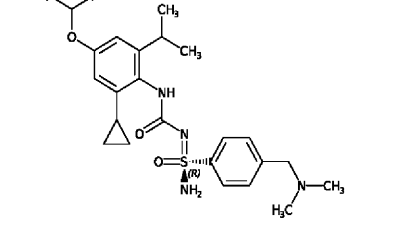
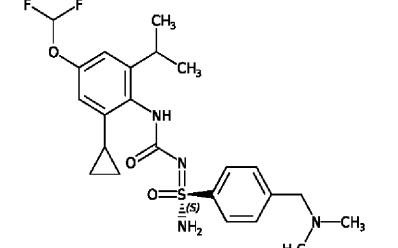
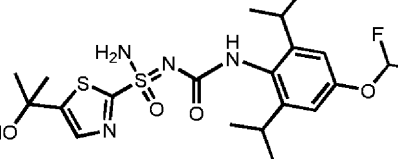
10

20

30

40

【表 7 5】

129		129a	
129b		130	
130a		130b	
131		131a	
131b		132	

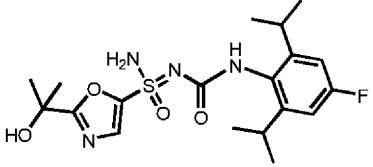
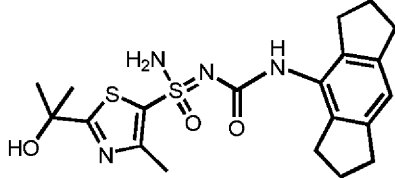
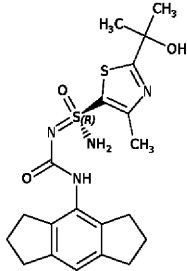
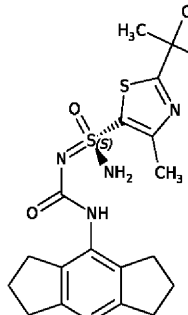
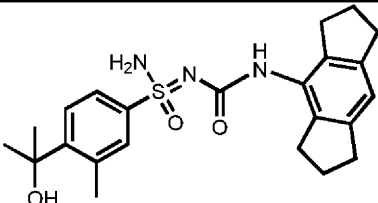
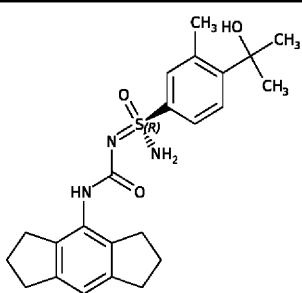
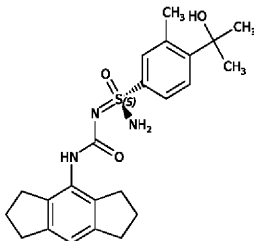
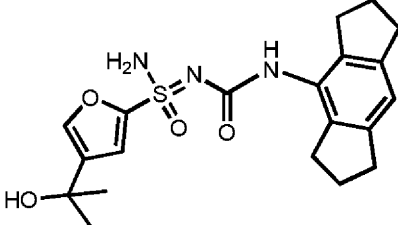
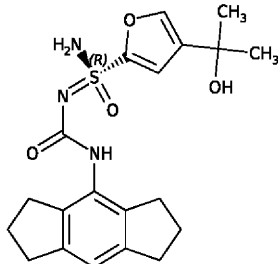
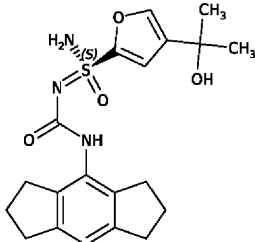
10

20

30

40

【表 7 6】

133		134	
134a		134b	
135		135a	
135b		136	
136a		136b	

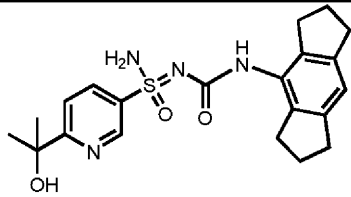
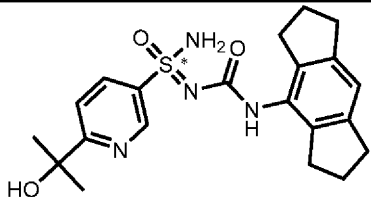
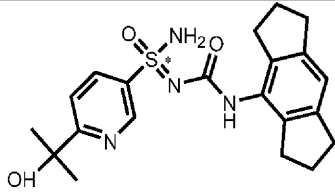
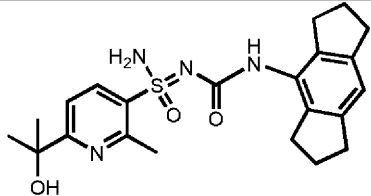
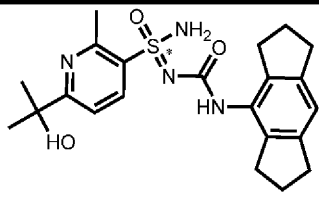
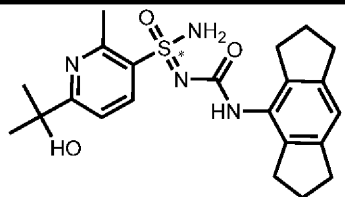
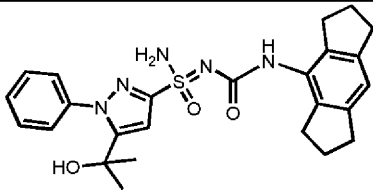
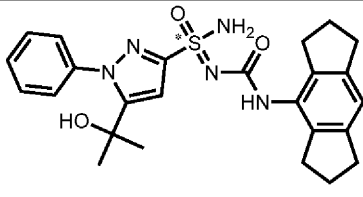
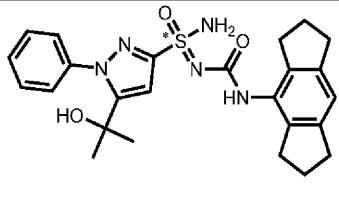
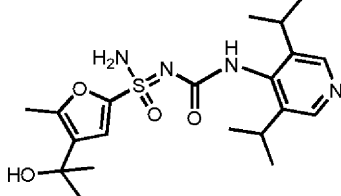
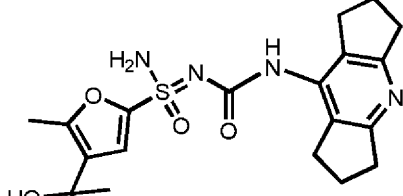
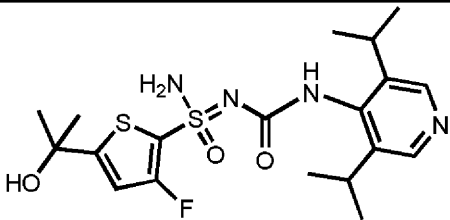
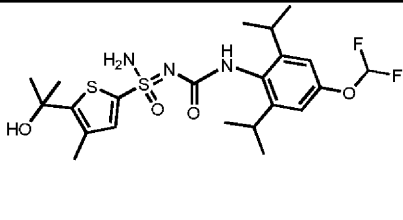
10

20

30

40

【表 7 7】

137		137a	
137b		138	
138a		138b	
139			
139a		139b	
140		141	
142		143	

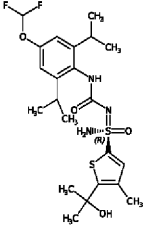
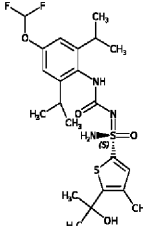
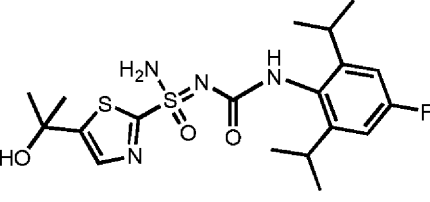
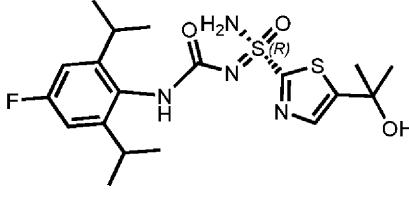
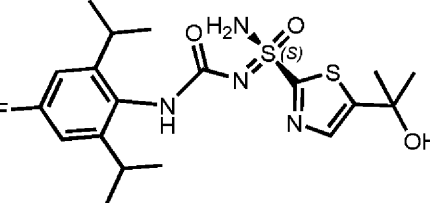
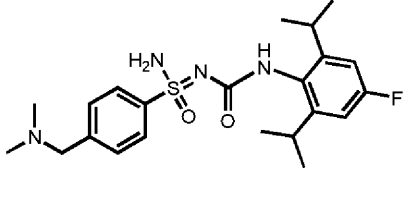
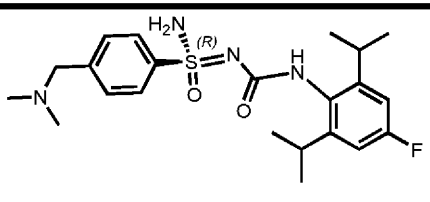
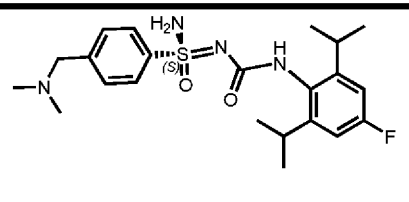
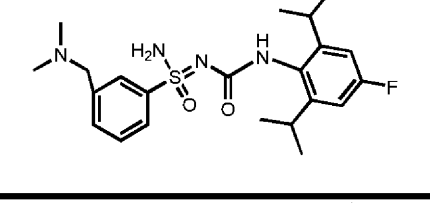
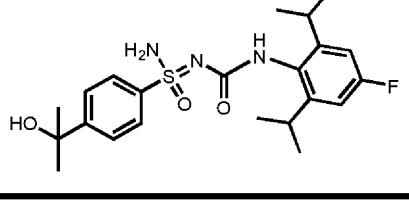
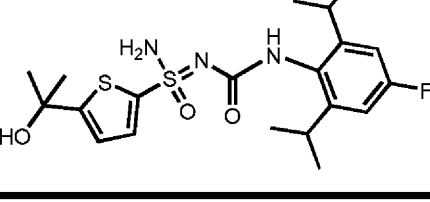
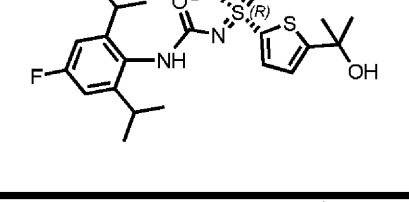
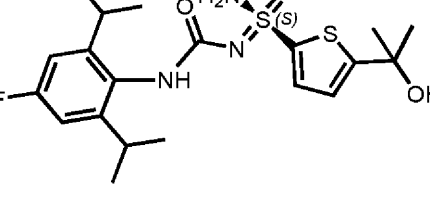
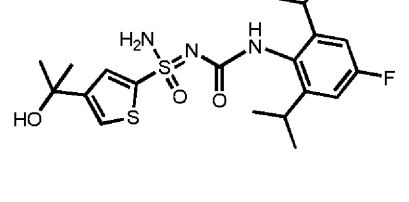
10

20

30

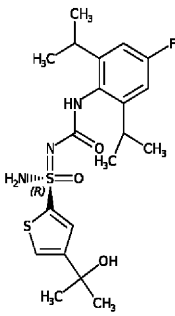
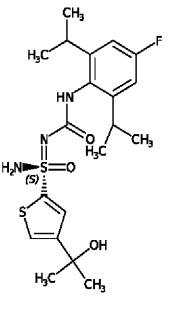
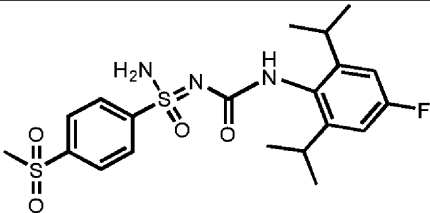
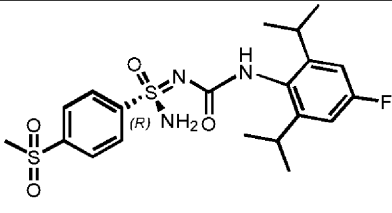
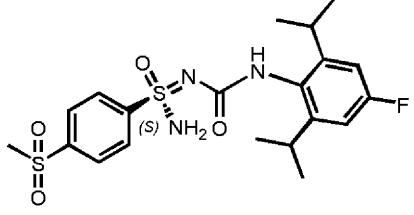
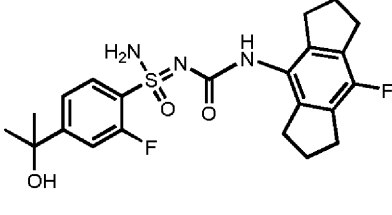
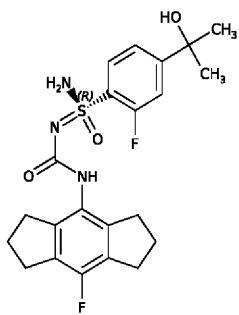
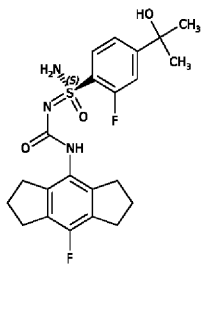
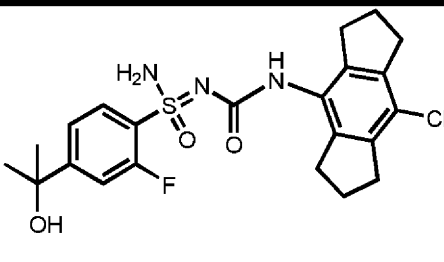
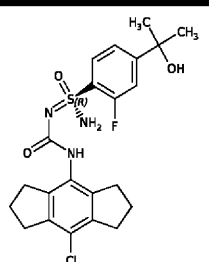
40

【表 7 8】

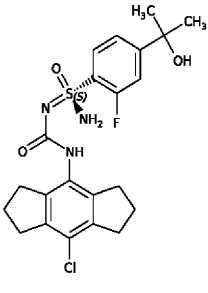
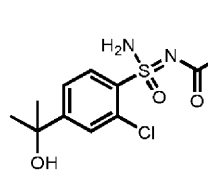
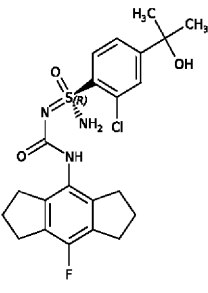
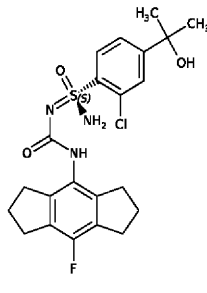
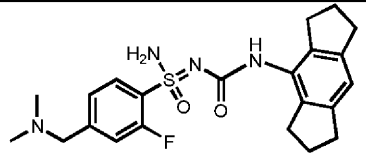
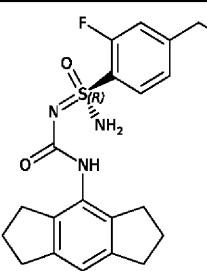
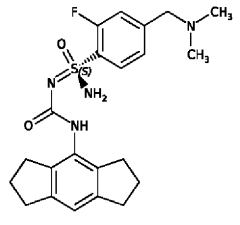
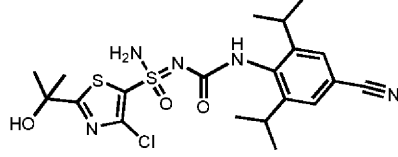
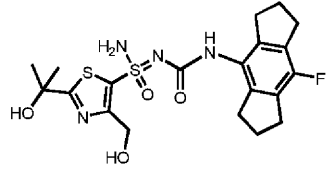
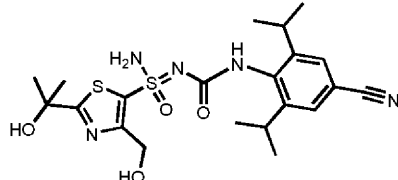
143a		143b		
144		144a		10
144b		145		20
145a		145b		
146		147		30
148		148a		
148b		149		40

【 1 2 8 4 】

【表 7 9】

149a		149b		10
150		151a'		
151b'		151		30
151a		151b		
152		152a		

【表 80】

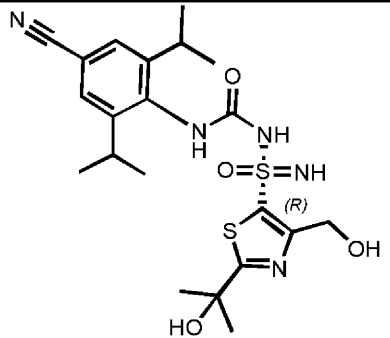
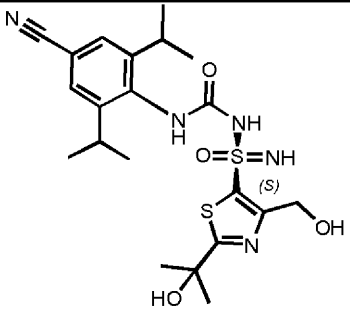
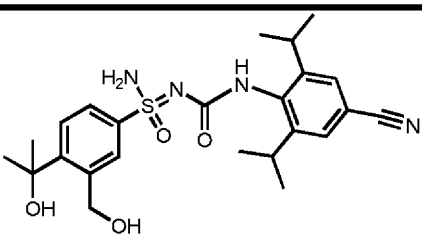
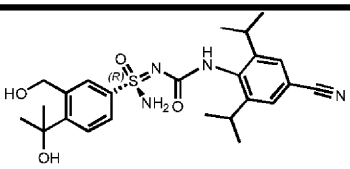
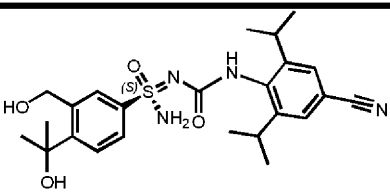
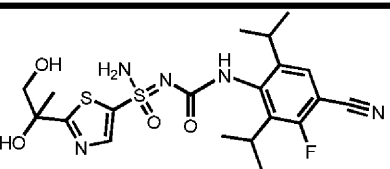
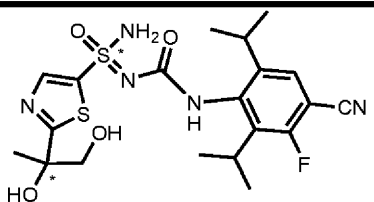
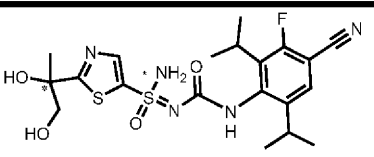
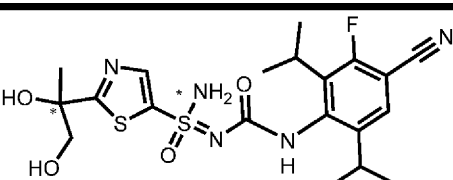
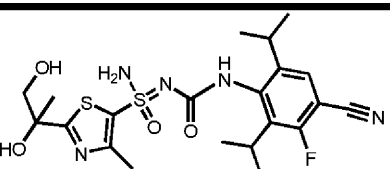
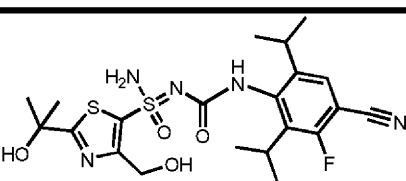
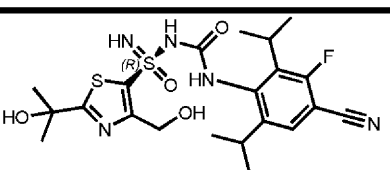
152b		153	
153a		153b	
154		154a	
154b		155	
156		157	

10

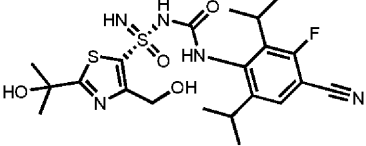
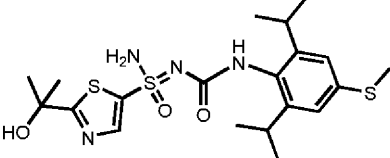
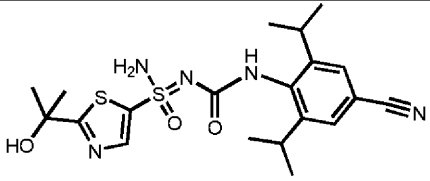
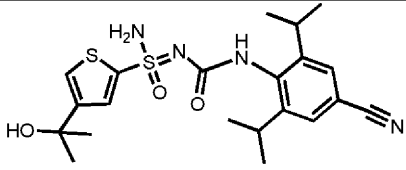
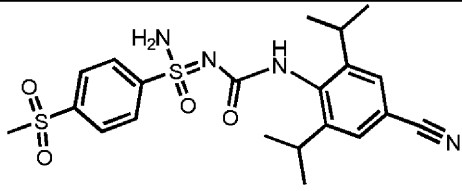
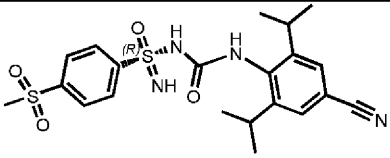
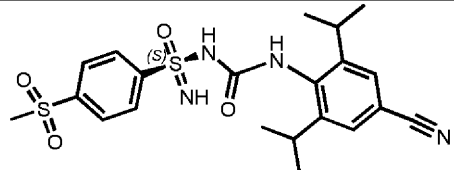
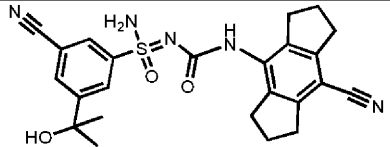
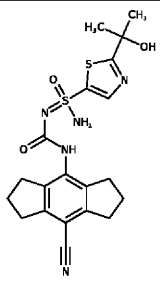
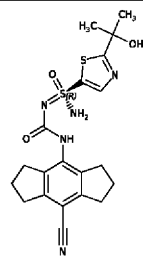
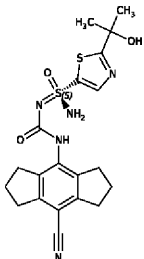
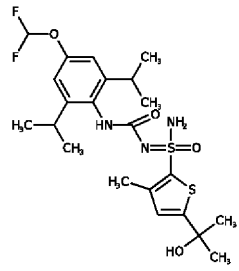
20

30

【表 8 1】

157a		157b		10
158		158a		20
158b		159		30
159a		159ba		40
159a b		160		
161		161a		

【表 8 2】

161b		162	
163		164	
165		165a	
165b		166	
167		167a	
167b		168	

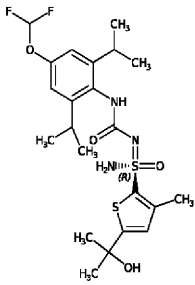
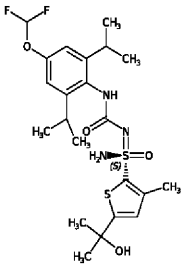
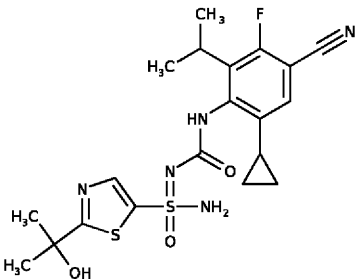
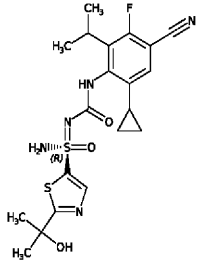
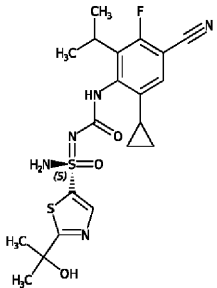
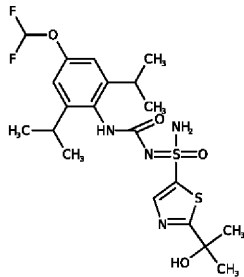
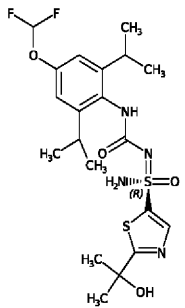
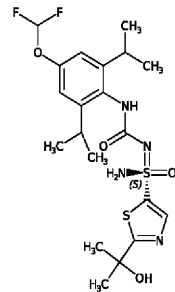
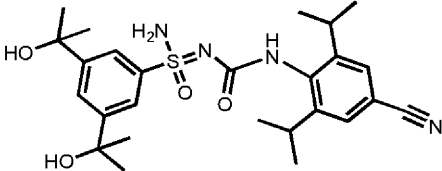
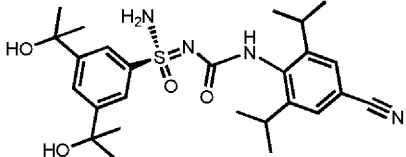
10

20

30

40

【表 8 3】

168a		168b	
170		170a	
170b		171	
171a		171b	
172		172a	

10

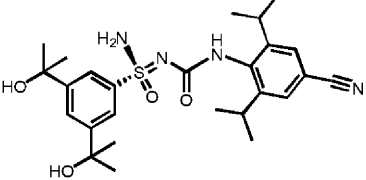
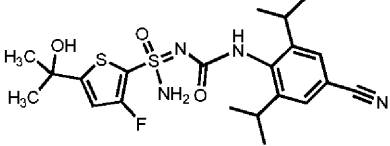
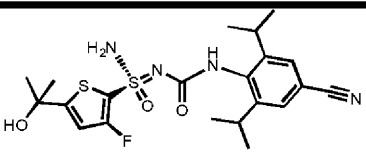
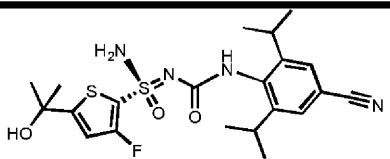
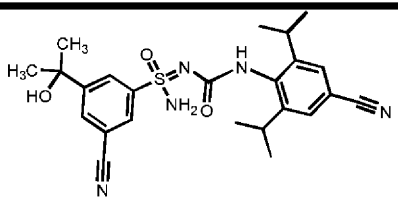
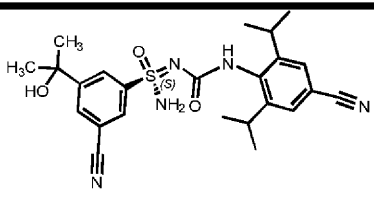
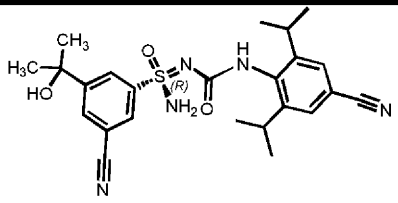
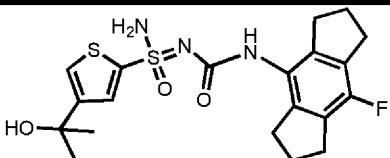
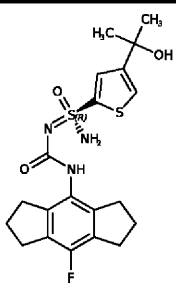
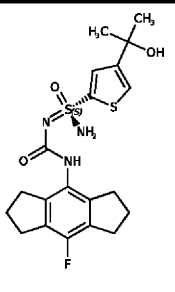
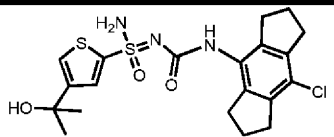
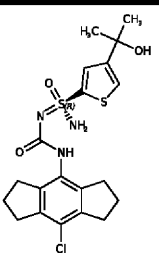
20

30

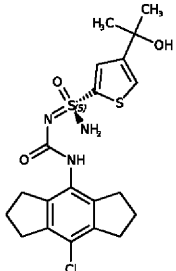
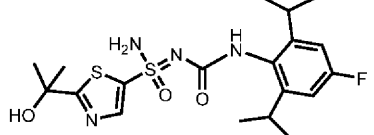
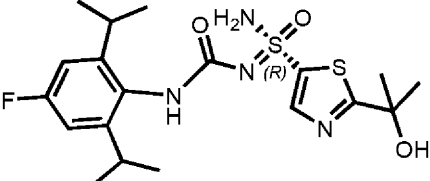
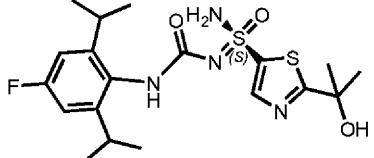
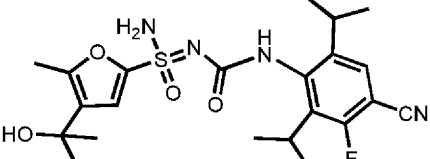
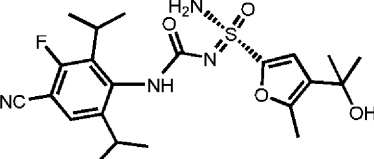
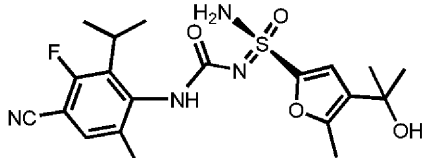
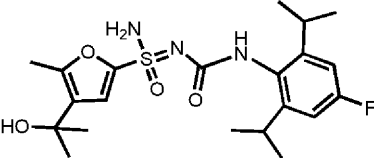
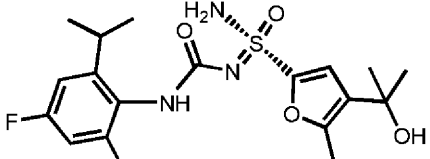
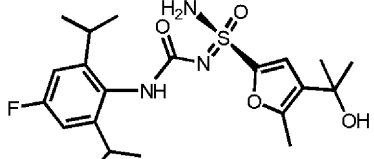
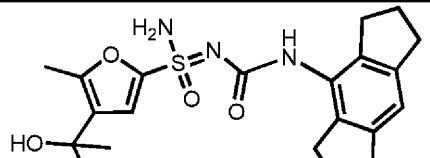
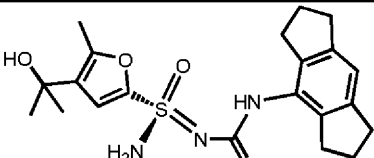
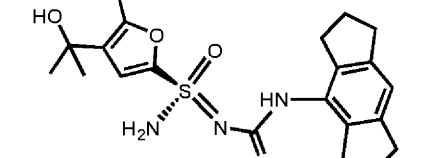
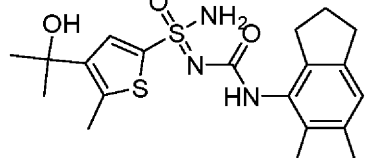
40

【 1 2 8 9 】

【表 8 4】

172b		173		10
173a		173b		
174		174a		
174b		176		
176a		176b		30
177		177a		

【表 8 5】

177b		178	
178a		178b	
179		179a	
179b		180	
180a		180b	
181		181a	
181b		182	

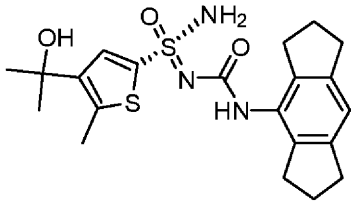
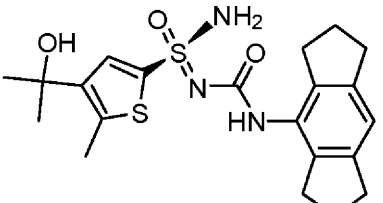
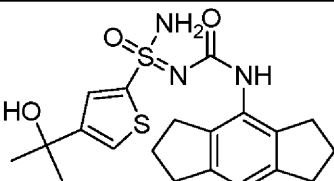
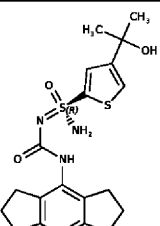
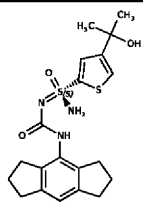
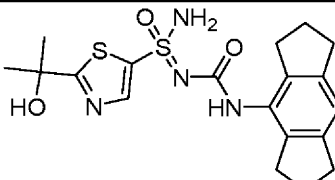
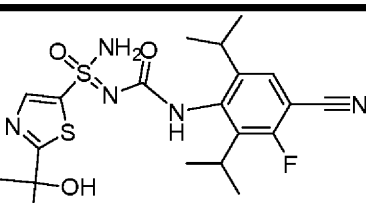
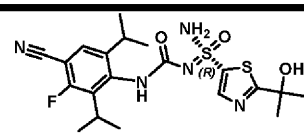
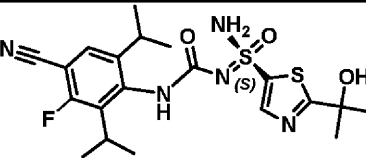
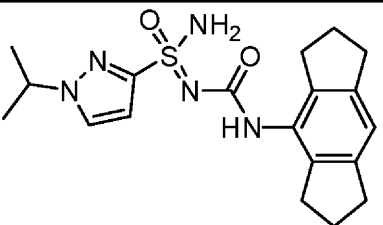
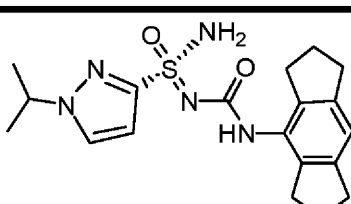
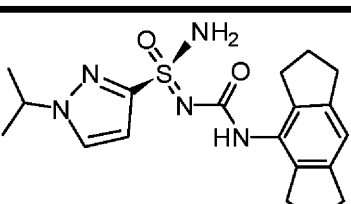
10

20

30

40

【表 8 6】

182a		182b	
183		183a	
183b		184	
185		185a	
185b		186	
186a		186b	

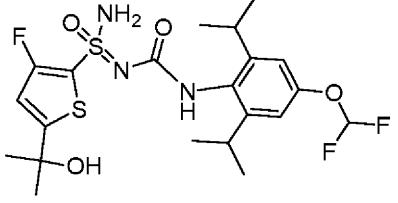
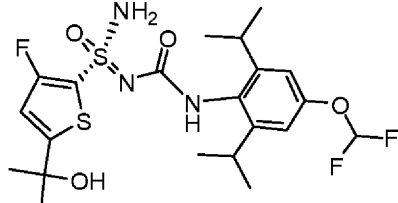
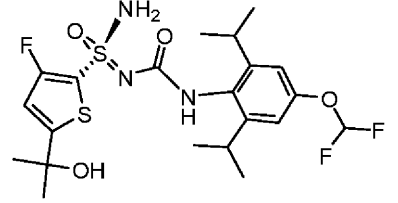
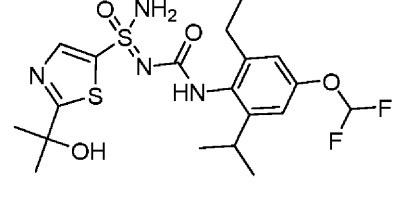
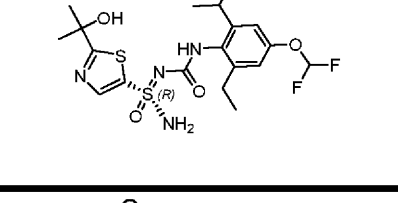
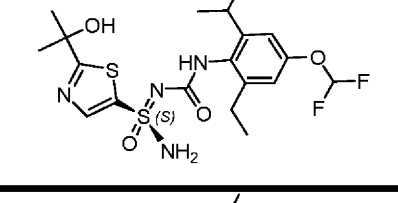
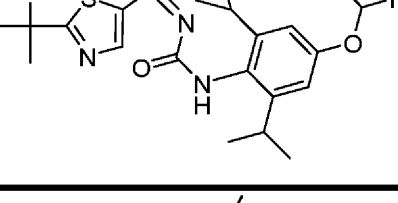
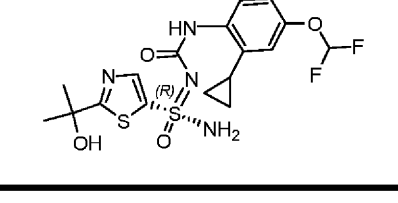
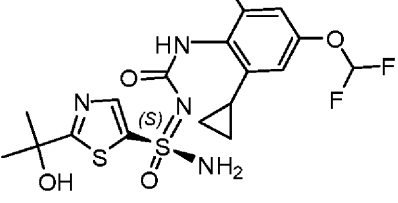
10

20

30

40

【表 87】

187		187a	
187b		188	
188a		188b	
189		189a	
189b			

10

20

30

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

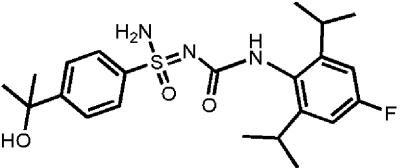
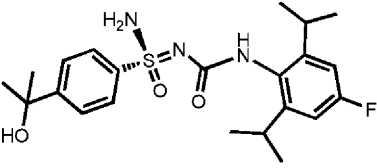
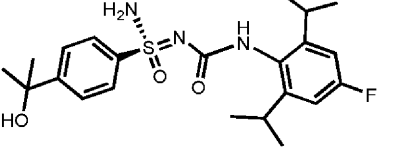
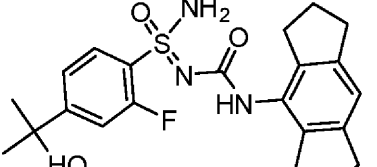
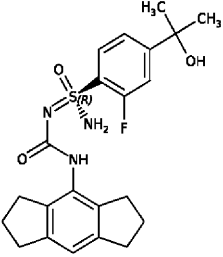
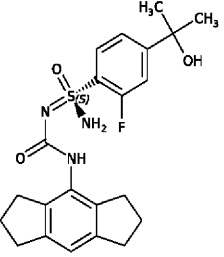
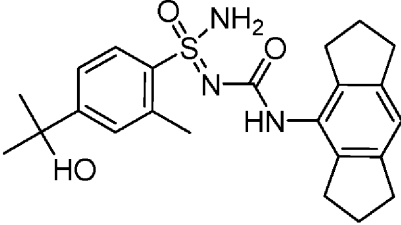
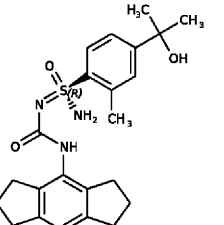
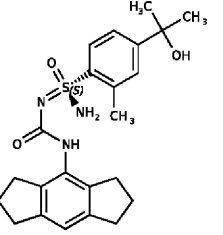
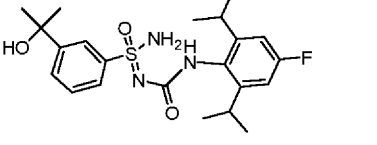
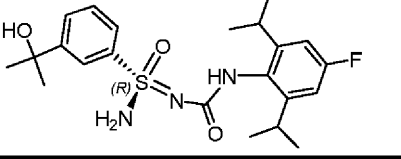
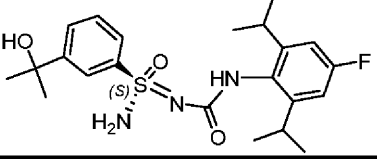
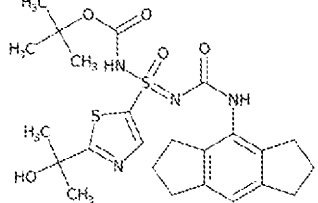
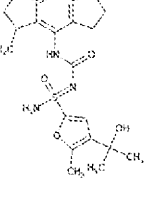
【1293】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表12における化合物：

【1294】

【表 8 8】

表12.

190		190a	
190b		191	
191a		191b	
192		192a	
192b		193	
193a		193b	
194		195	

10

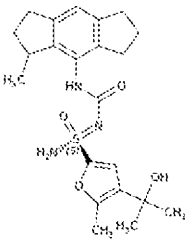
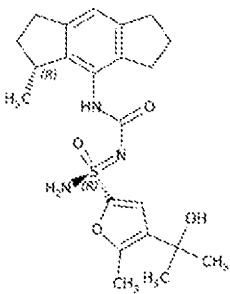
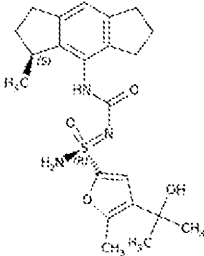
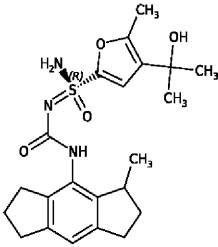
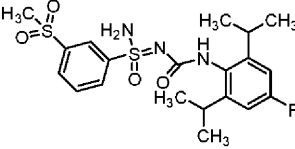
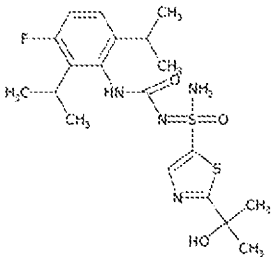
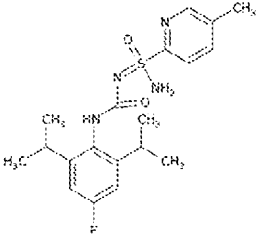
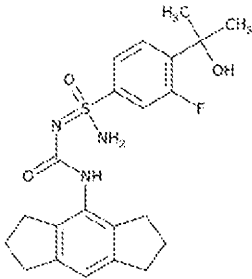
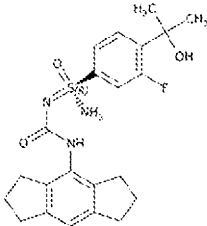
20

30

40

【 1 2 9 5 】

【表 8 9】

195a		195ba	
195bb		195e	
196		197	
198		199	
200		201	
202		202a	

10

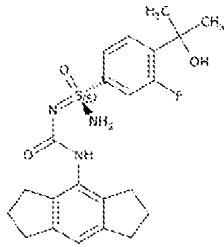
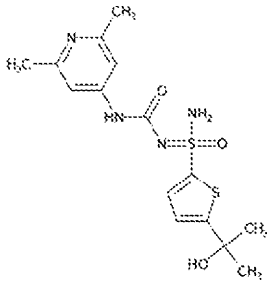
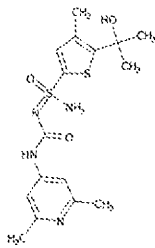
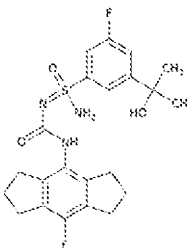
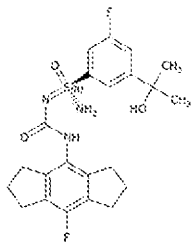
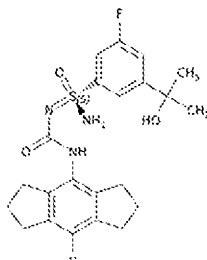
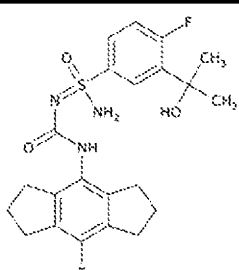
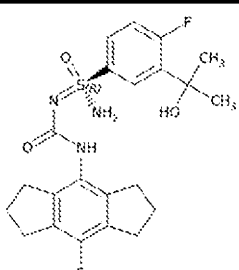
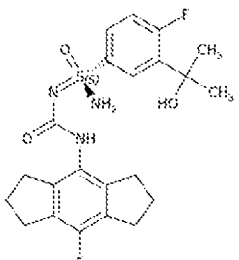
20

30

40

【 1 2 9 6 】

【表 90】

202b		203	
204		205	
205a		205b	
206		206a	
206b		207	

10

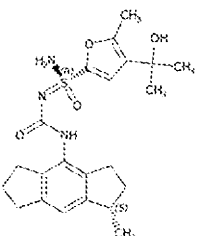
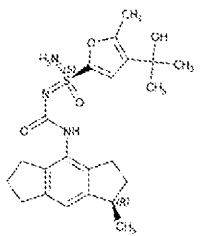
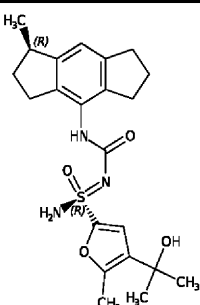
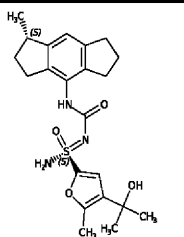
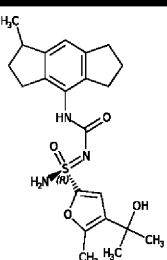
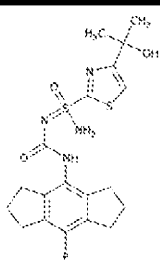
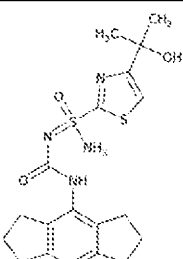
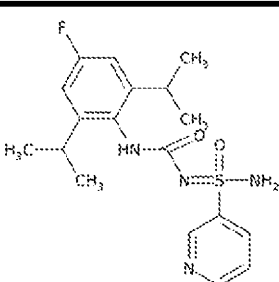
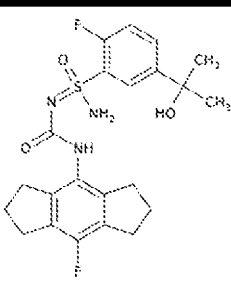
20

30

40

【 1 2 9 7 】

【表 9 1】

207a		207b	
207bb		207aa	
207c		208	
209		210	
211		212	

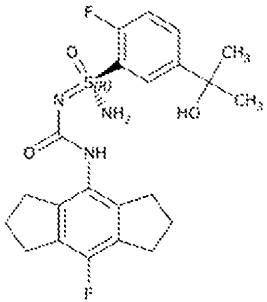
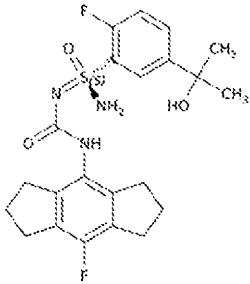
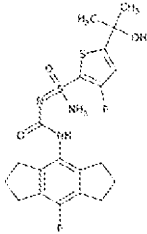
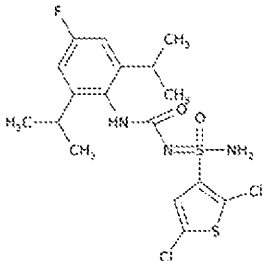
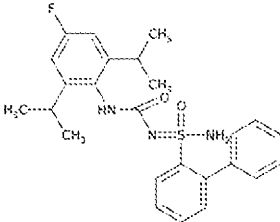
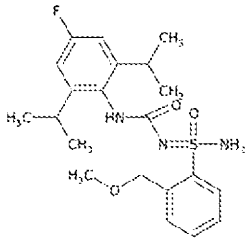
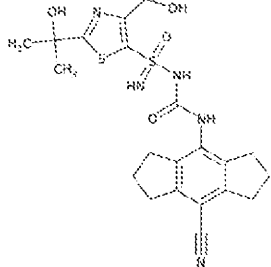
10

20

30

40

【表 9 2】

212a		212b	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	

10

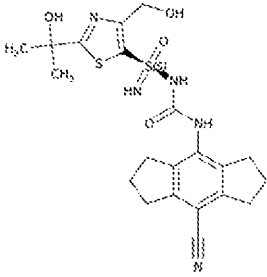
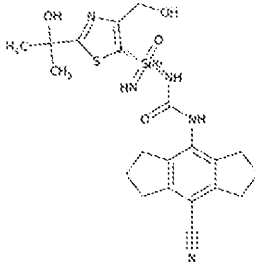
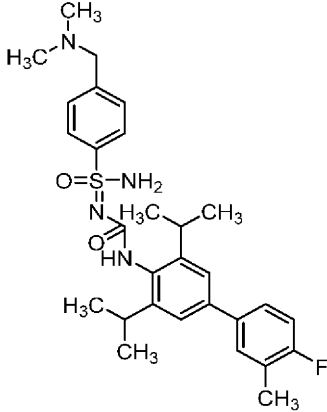
20

30

40

【 1 2 9 9 】

【表 9 3】

220a		220b	
221		223	
223a		223b	
225		225a	
225b		226	

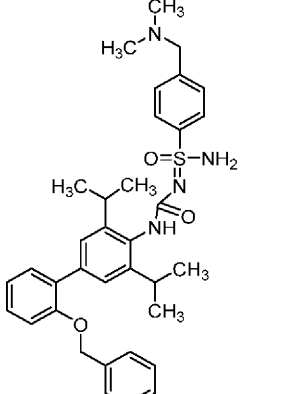
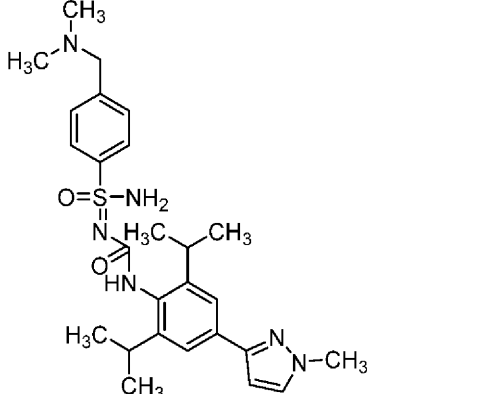
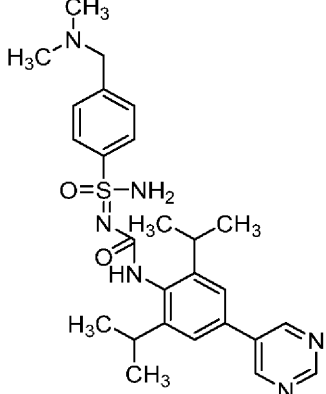
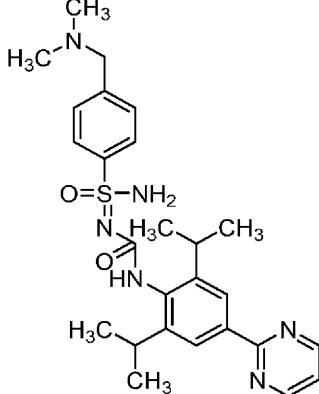
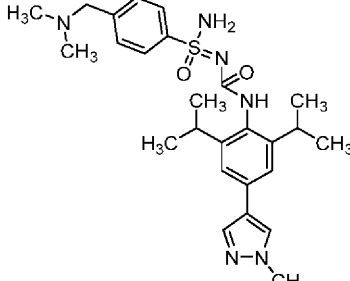
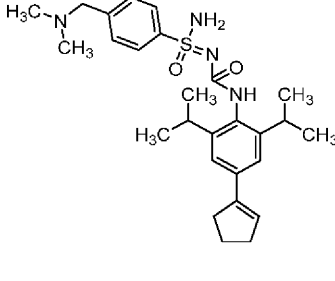
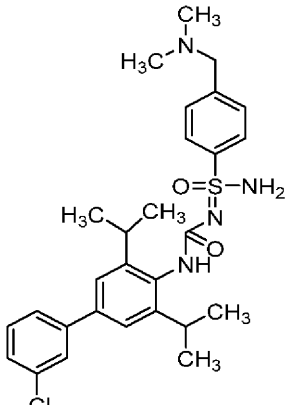
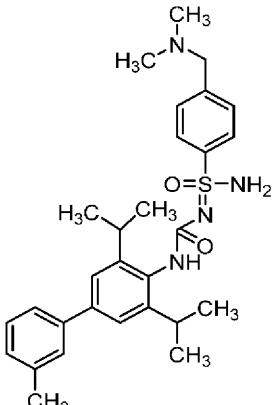
10

20

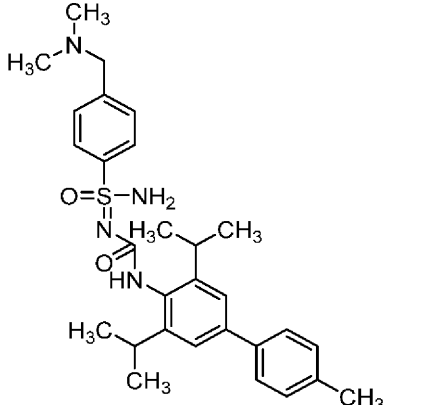
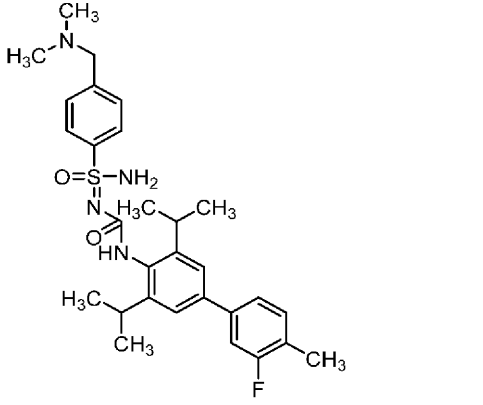
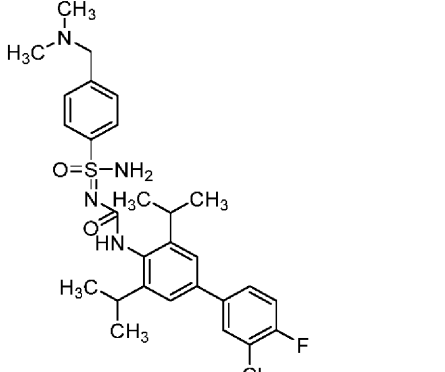
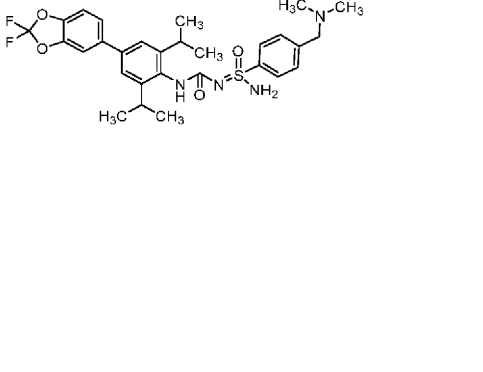
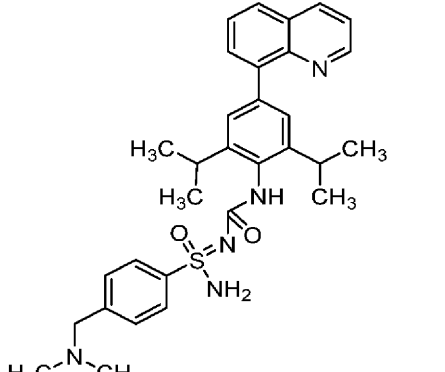
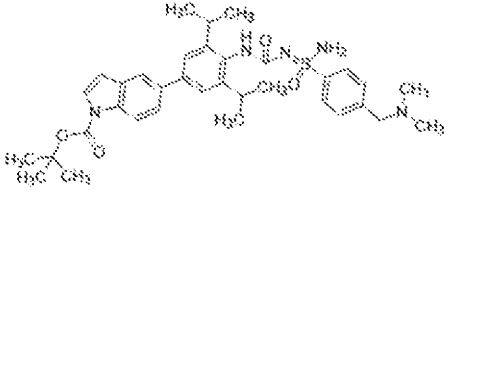
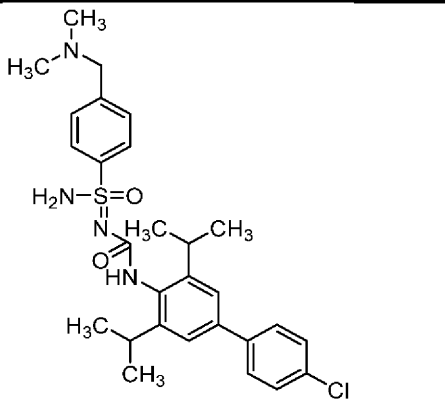
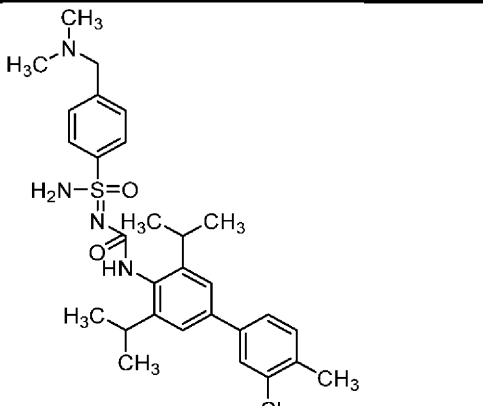
30

【 1 3 0 0 】

【表 9 4】

227		228		10
229		230		20
231		232		30
233		234		40

【表 9 5】

235		236		10
237		238		20
239		240		30
241		242		40

【表 9 6】

243		244	
245		246	
247		248	

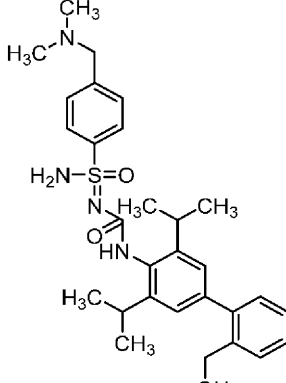
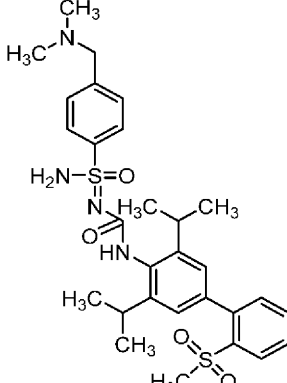
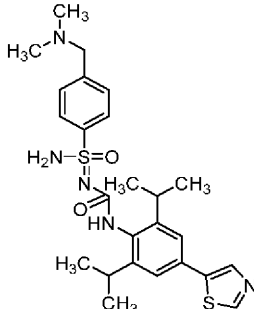
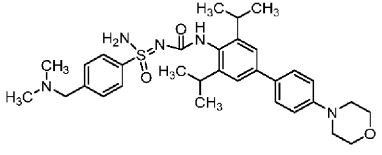
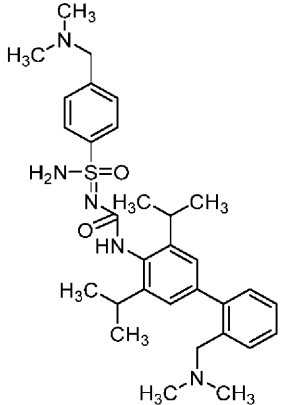
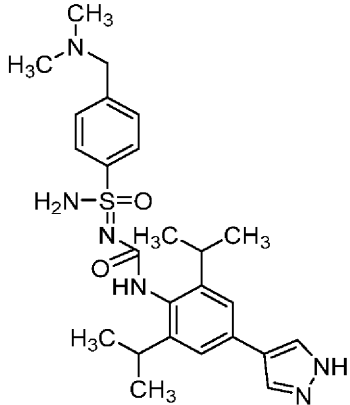
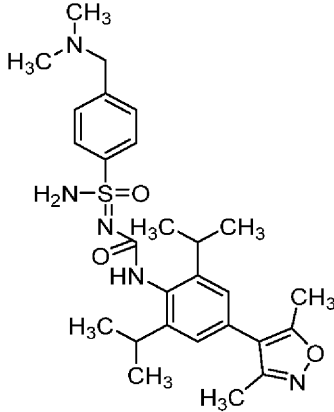
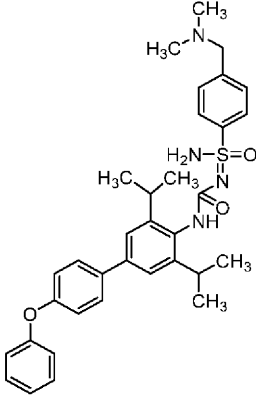
10

20

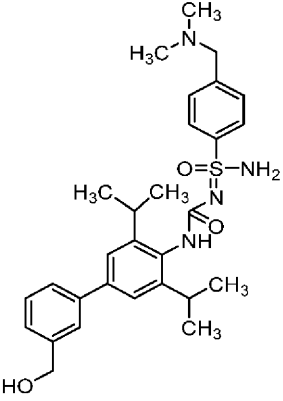
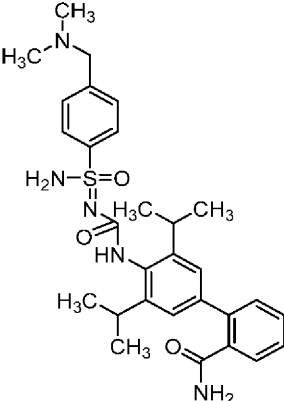
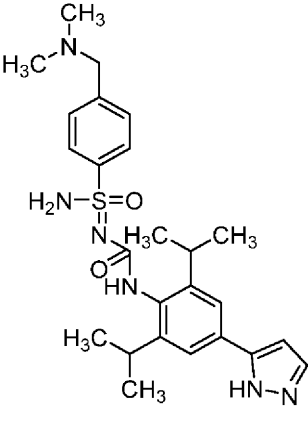
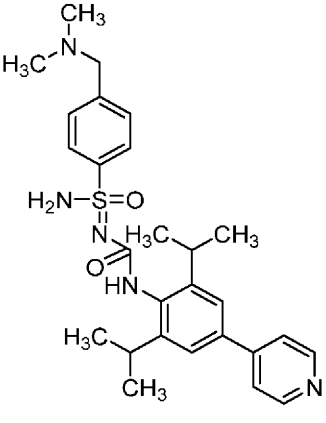
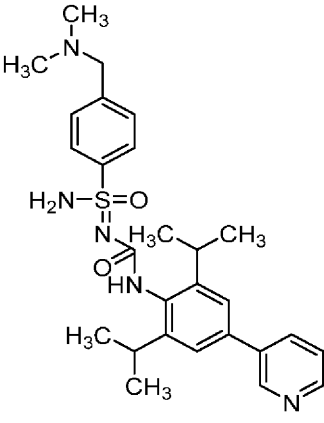
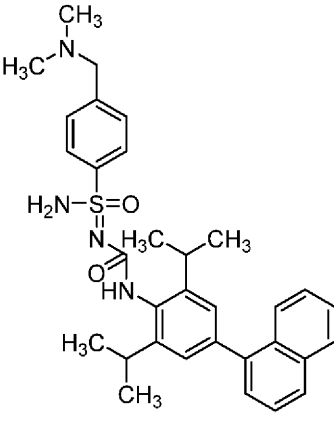
30

【 1 3 0 3 】

【表 9 7】

249		250		10
251		252		20
253		254		30
255		256		40

【表 9 8】

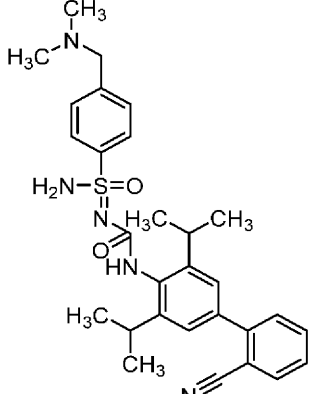
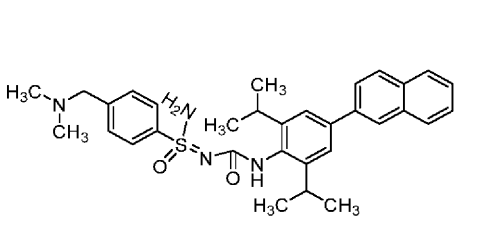
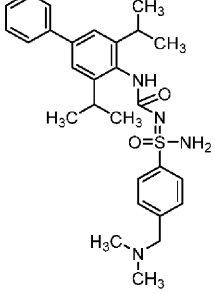
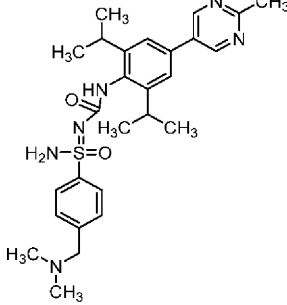
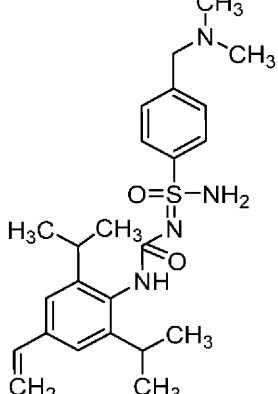
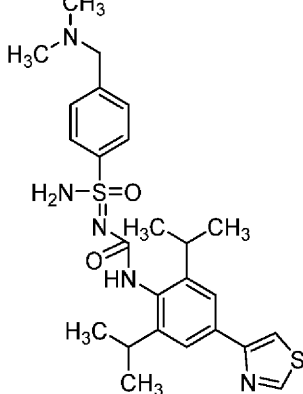
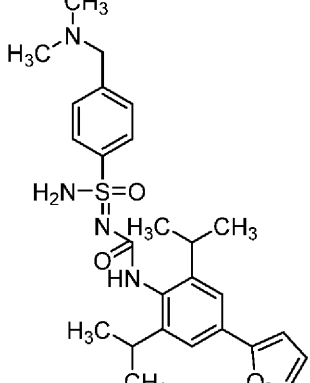
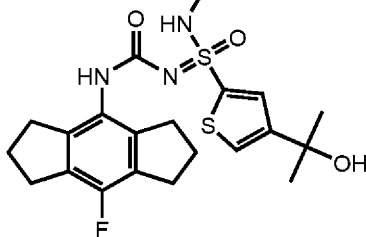
257		258	
259		260	
261		262	

10

20

30

【表 9 9】

263		264		10
265		266		20
267		268		30
269		270		40

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

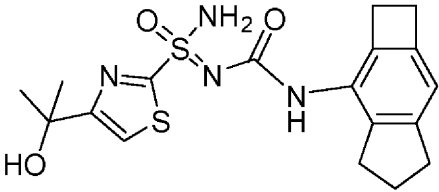
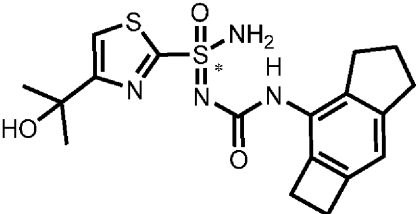
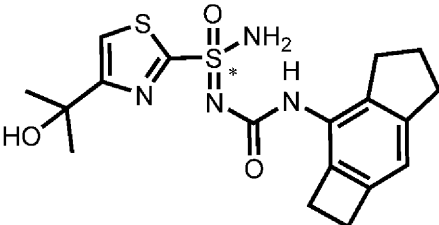
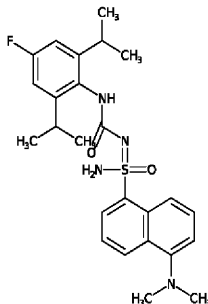
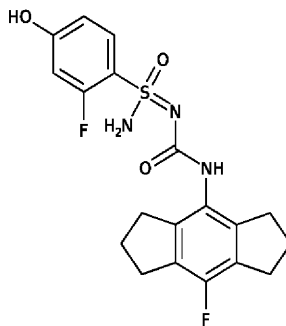
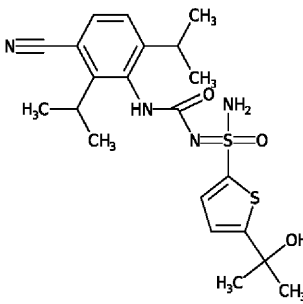
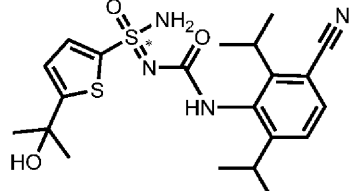
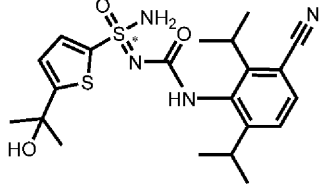
【1306】

別の態様では、NLRP3アンタゴニストは、下の表13における化合物：

【1307】

【表 100】

表13

303		303a	
303b		306	
307		308	
308a		308b	

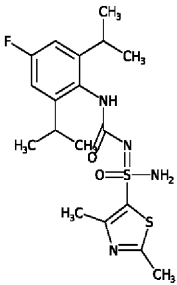
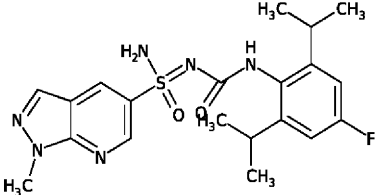
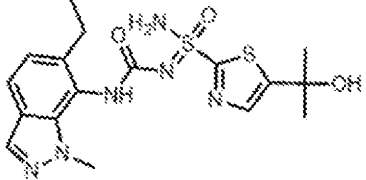
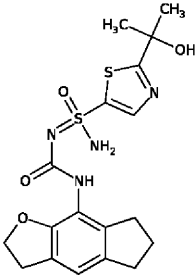
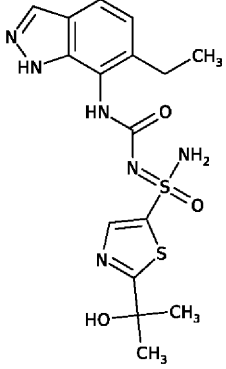
10

20

30

【 1308 】

【表 101】

309		310	
311		312	
313		314	
315		315b	
315a		316	

10

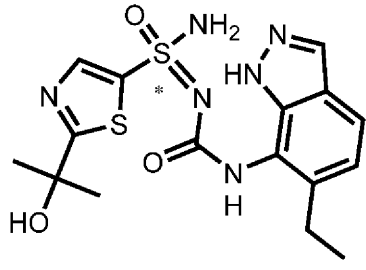
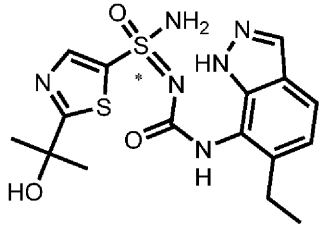
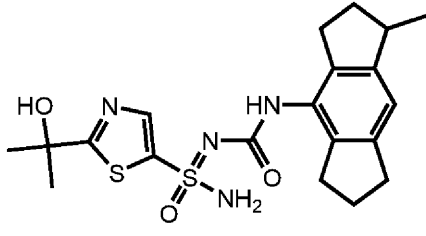
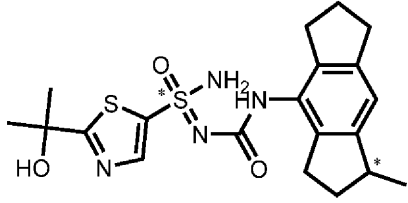
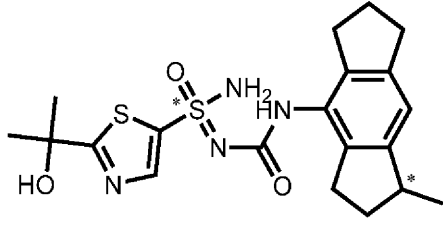
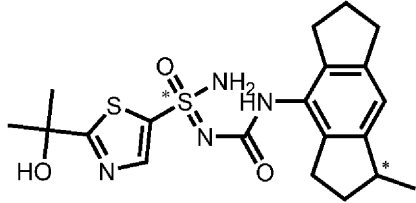
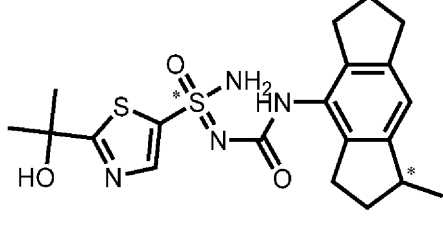
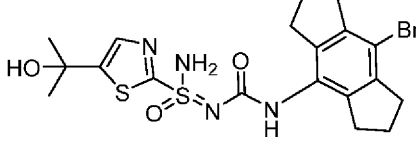
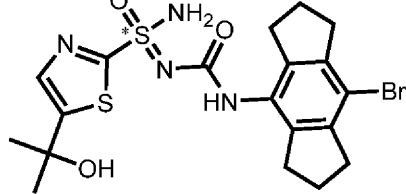
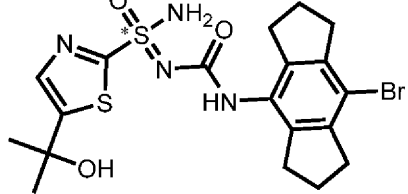
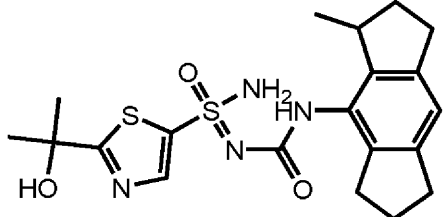
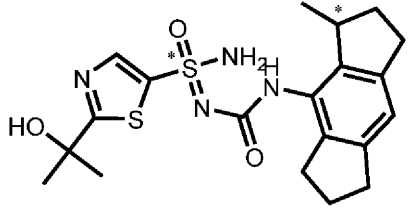
20

30

40

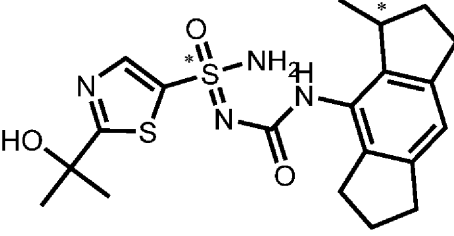
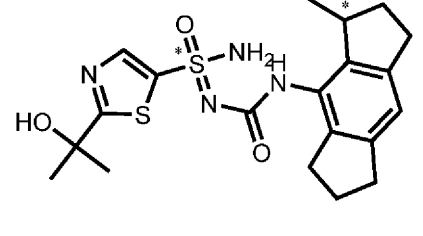
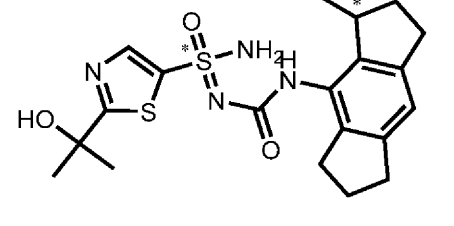
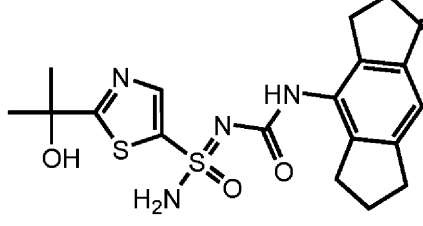
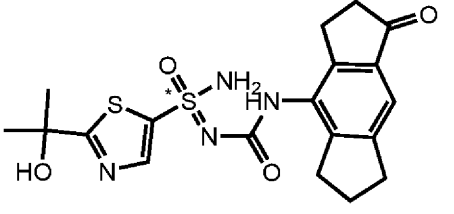
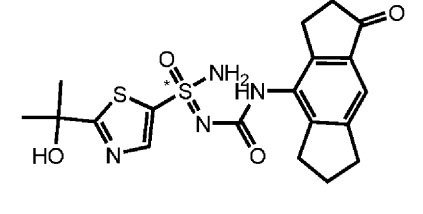
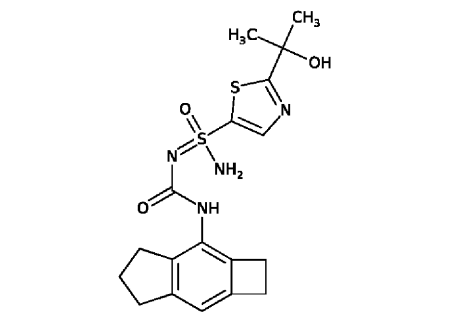
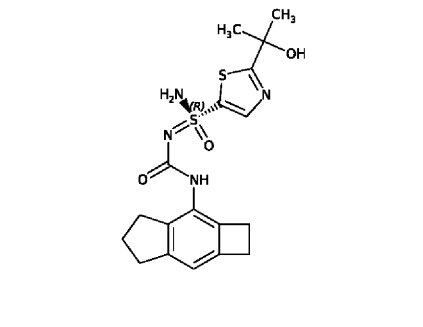
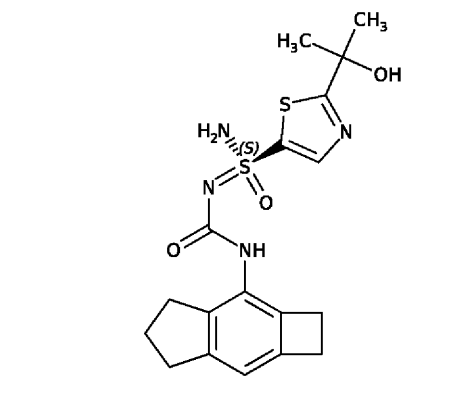
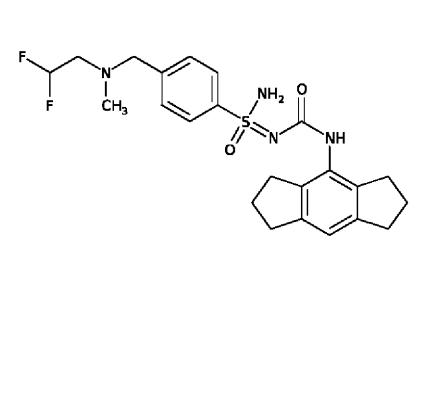
【 1309 】

【表 102】

316a		316b		10
317		317ab		
317a a		317bb		30
317b a		318		
318a		318b		
319		319ab		

【 1310 】

【表 103】

319b a		319aa	
319b b		320	
320a		320b	
321		321b	
321a		322	

10

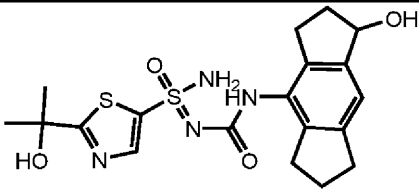
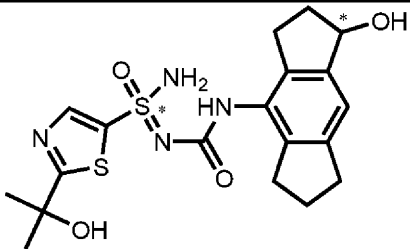
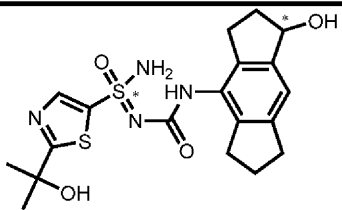
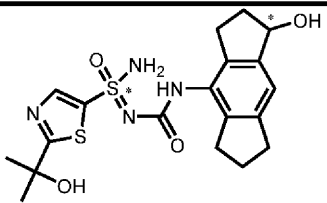
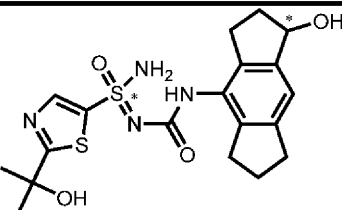
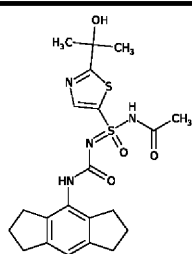
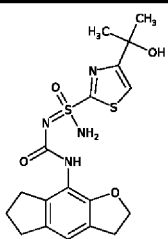
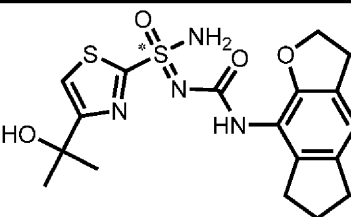
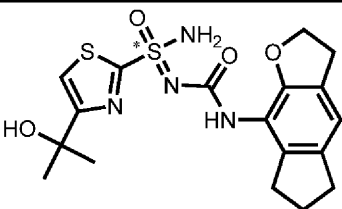
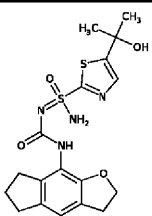
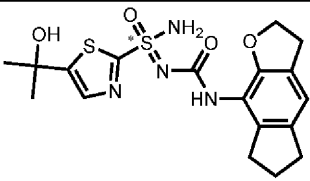
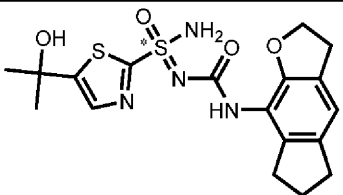
20

30

40

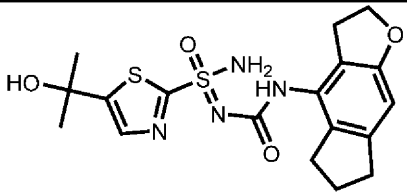
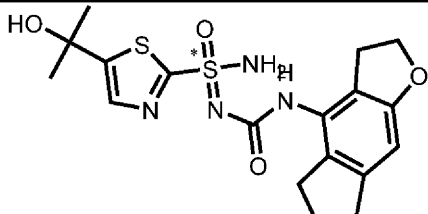
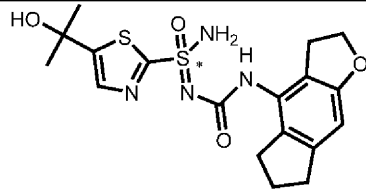
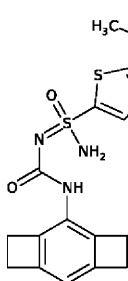
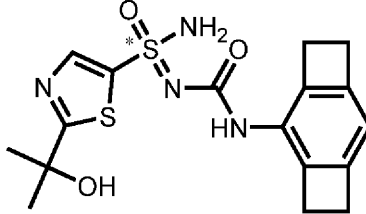
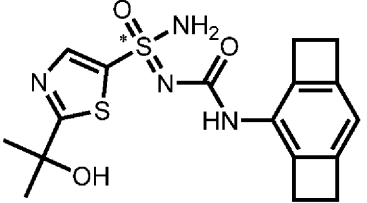
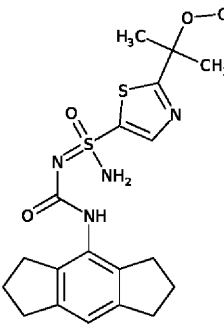
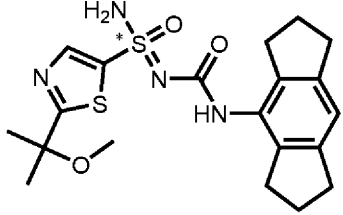
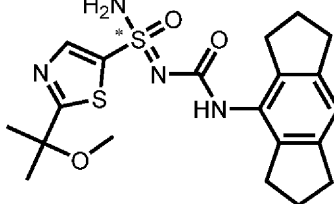
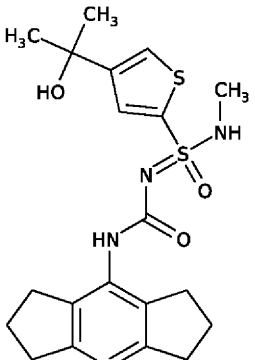
【 1 3 1 1 】

【表 104】

323		323ab		10
323a		323bb		20
323b		324		30
325		325a		40
325b		326		
326b		326a		

【 1 3 1 2 】

【表 105】

327		328b	
328a		329	
329a		329b	
330		330a	
330b		331	

10

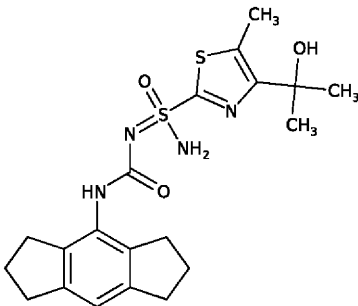
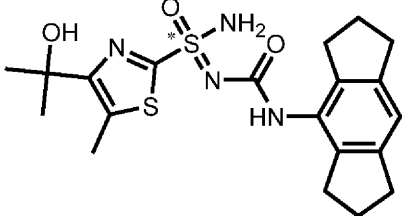
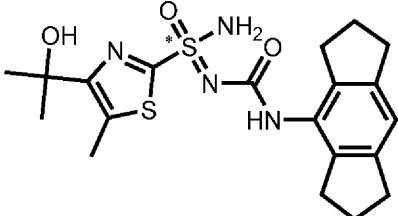
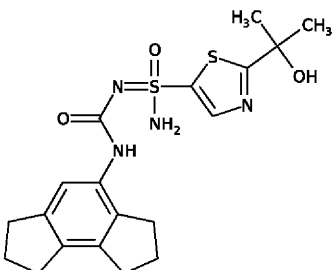
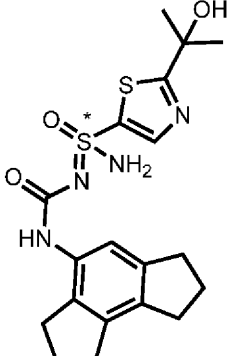
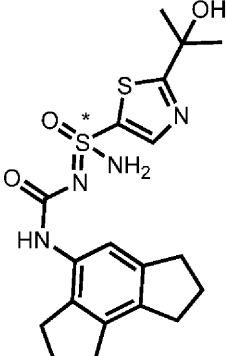
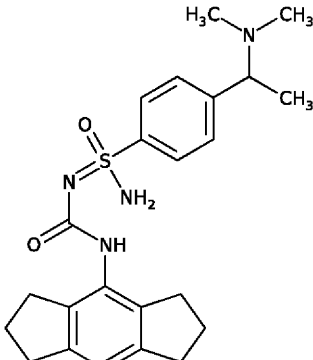
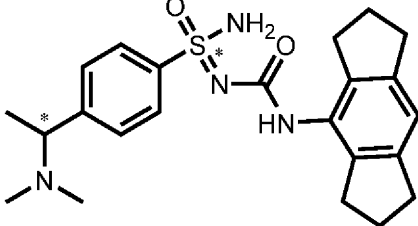
20

30

40

【 1 3 1 3 】

【表 106】

332		332a	
332b		333	
333a		333b	
334		334ba	

10

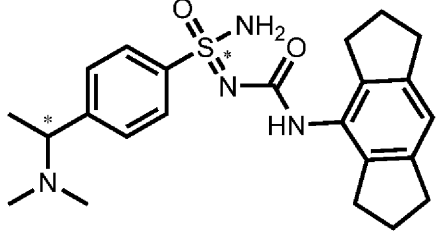
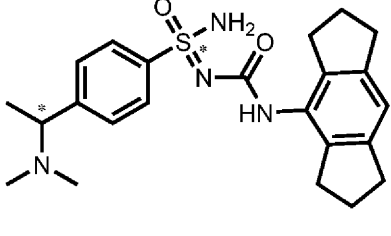
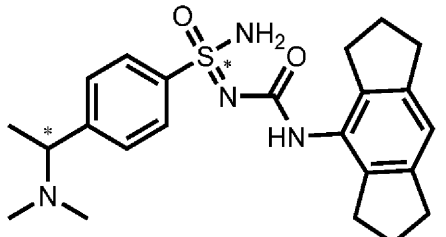
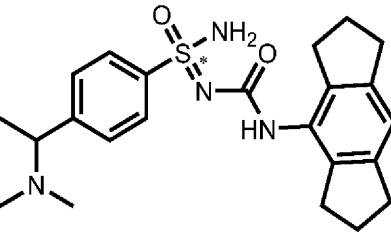
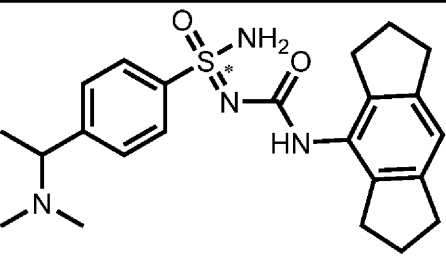
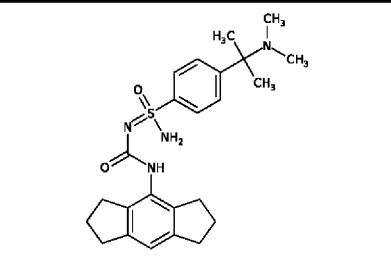
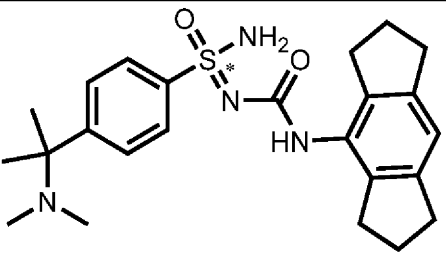
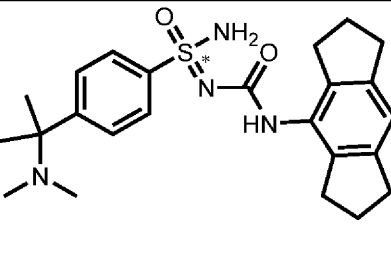
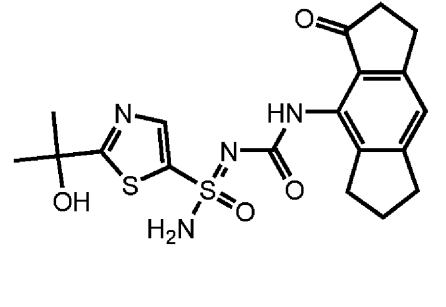
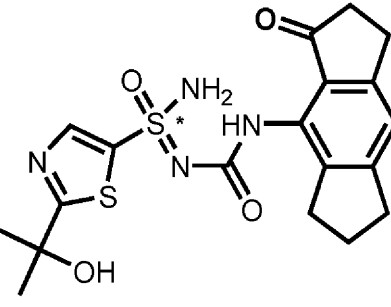
20

30

40

【 1314 】

【表 107】

334b b		334aa	
334a b		334b	
334a		335	
335b		335a	
336		336a	

10

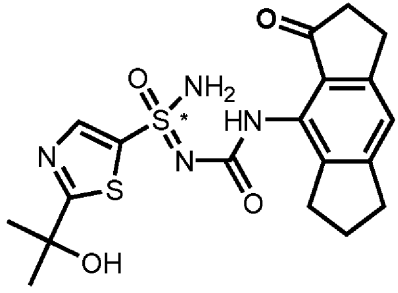
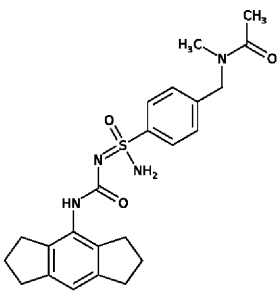
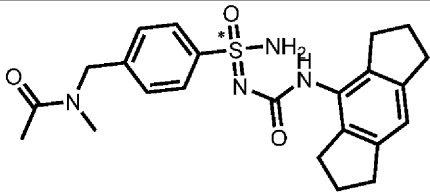
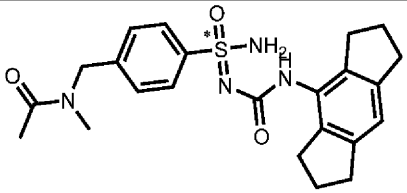
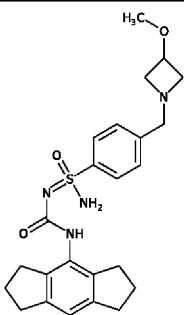
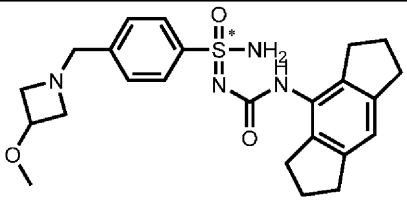
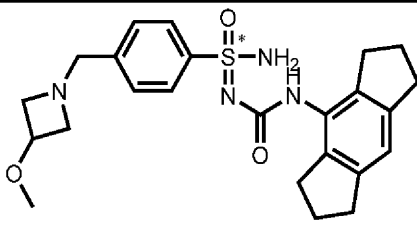
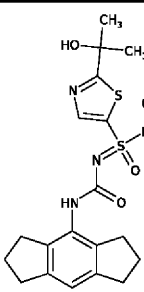
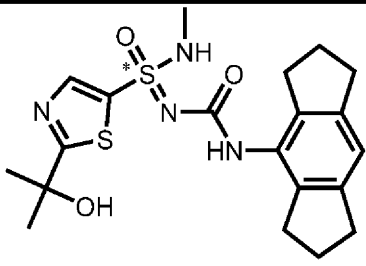
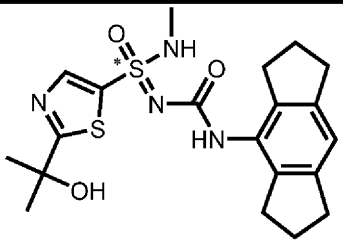
20

30

【 1315】

40

【表 108】

336b		337	
337a		337b	
338		338a	
338b		339	
339a		339b	

10

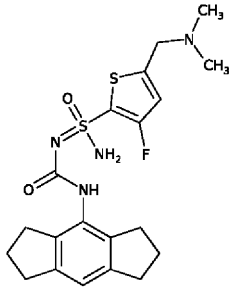
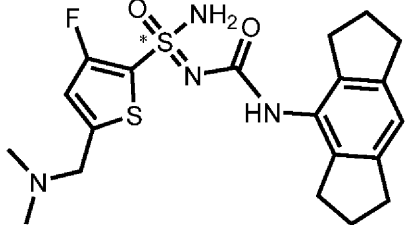
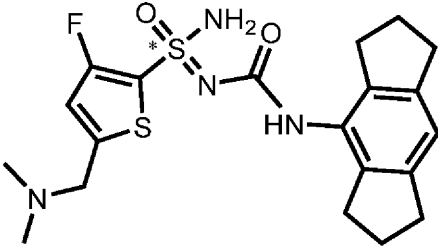
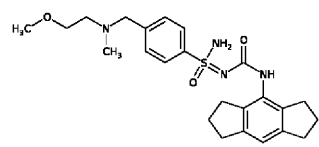
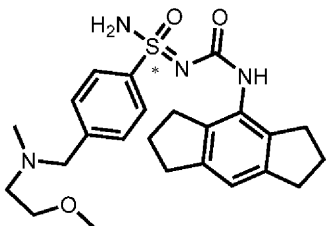
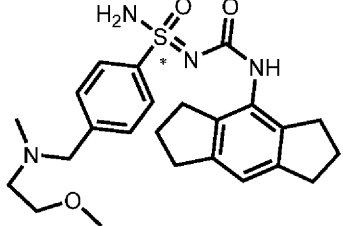
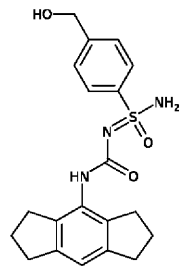
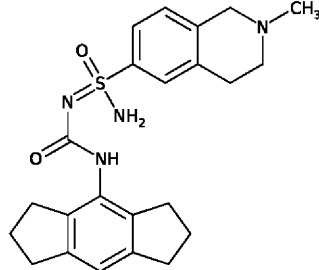
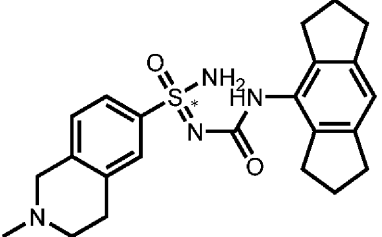
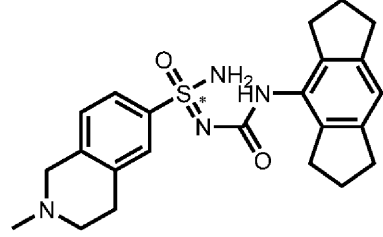
20

30

40

【 1 3 1 6 】

【表 109】

340		340a	
340b		341	
341b		341a	
342		343	
343a		343b	

10

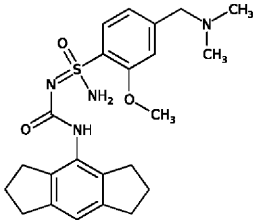
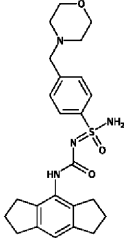
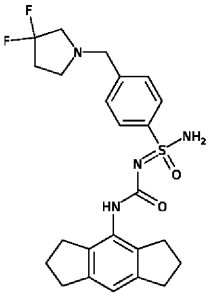
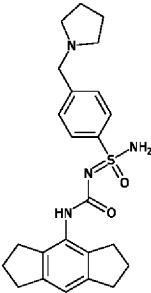
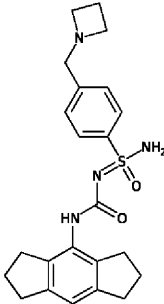
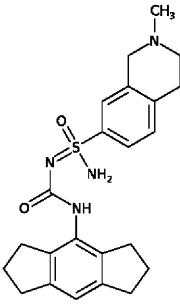
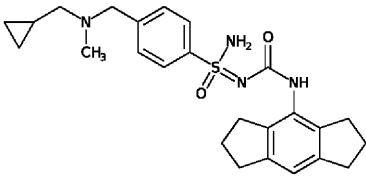
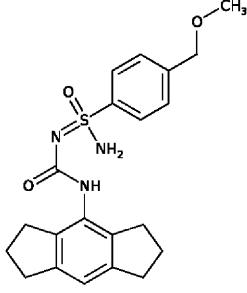
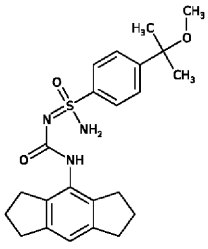
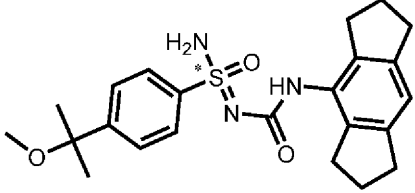
20

30

40

【 1 3 1 7 】

【表 1 1 0】

344		345	
346		347	
348		349	
350		351	
352		352b	

10

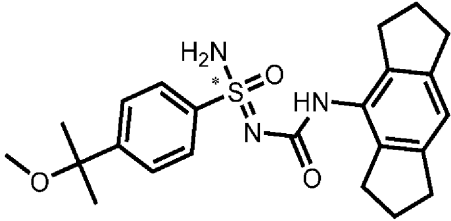
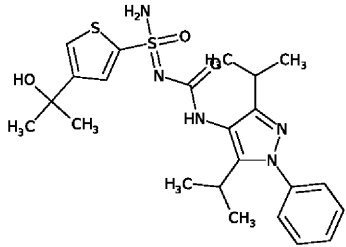
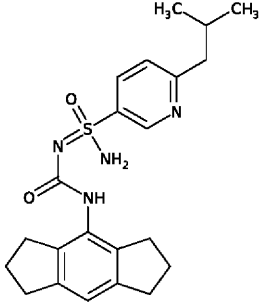
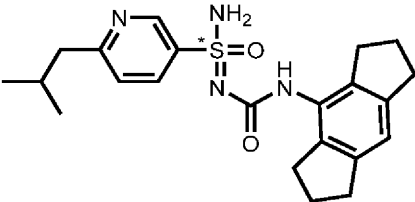
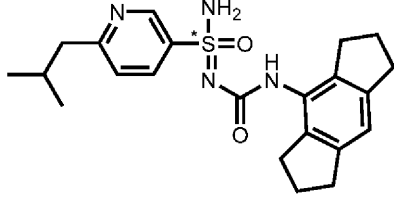
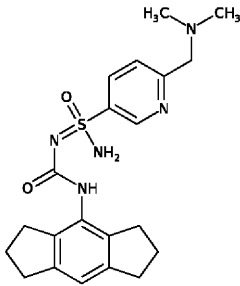
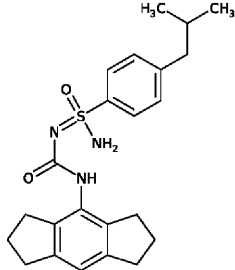
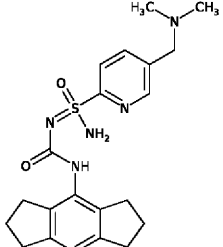
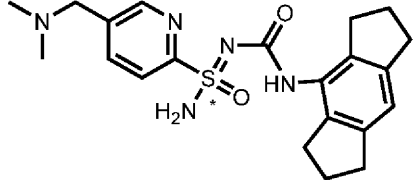
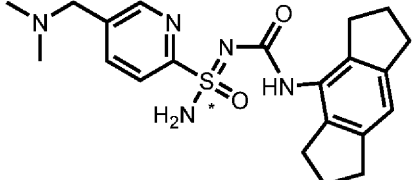
20

30

40

【 1 3 1 8 】

【表 1 1 1】

352a		353	
354		354a	
354b		355	
356		357	
357a		357b	

10

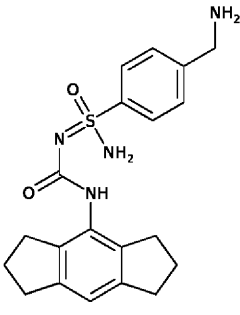
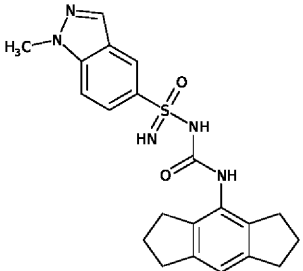
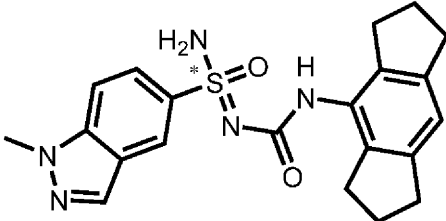
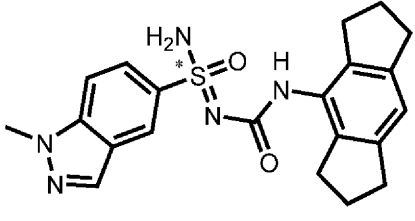
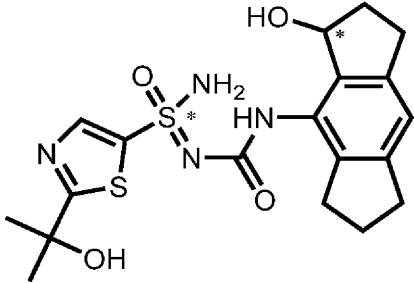
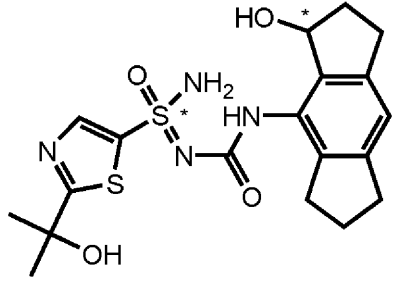
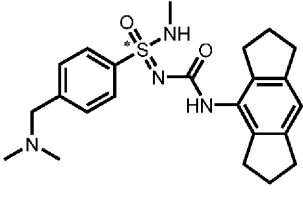
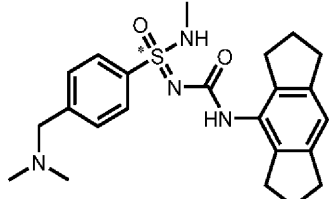
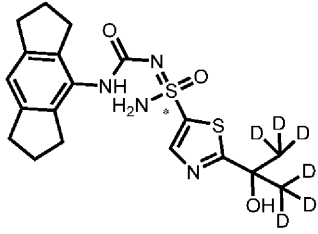
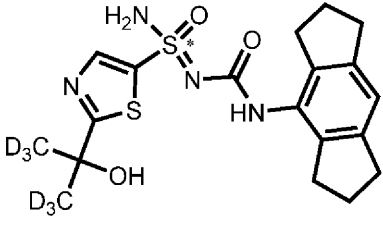
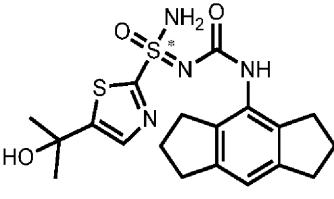
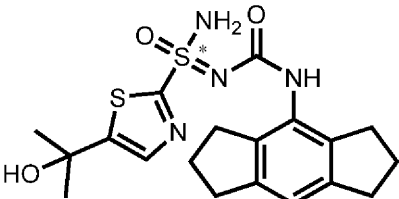
20

30

40

【 1 3 1 9 】

【表 1 1 2】

358		359	
359a		359b	
360b a		360bb	
361b		361a	
363b		363a	
364a		364b	

10

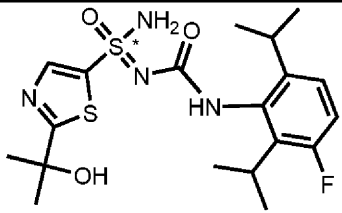
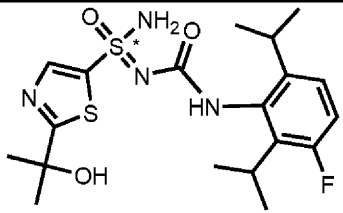
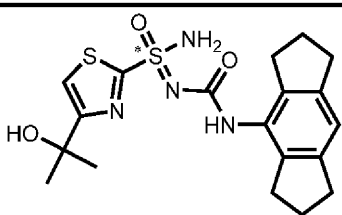
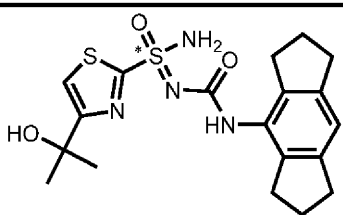
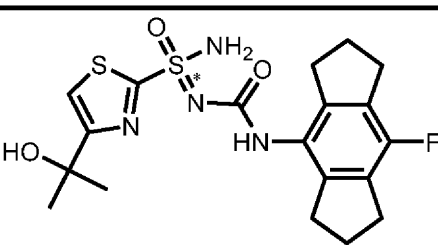
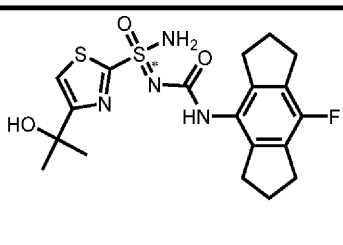
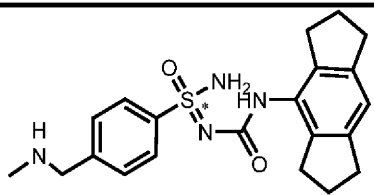
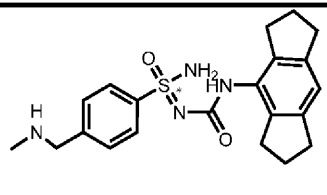
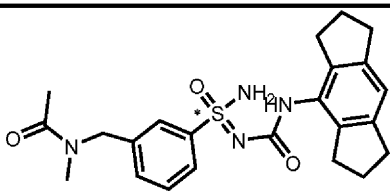
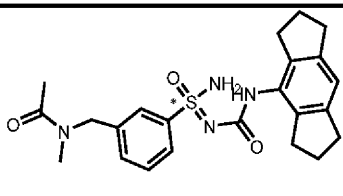
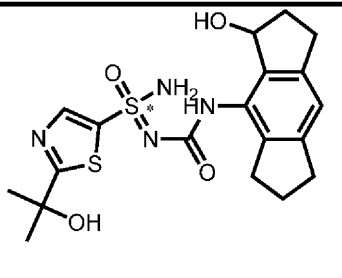
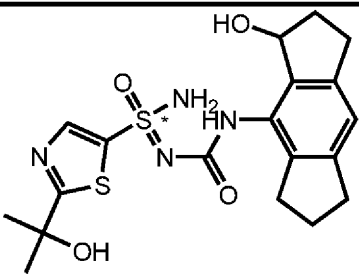
20

30

40

【 1 3 2 0 】

【表 1 1 3】

365a		365b	
366a		366b	
367a		367b	
369a		369b	
371a		371b	
372a		372b	

10

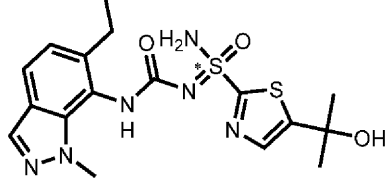
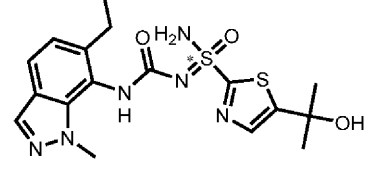
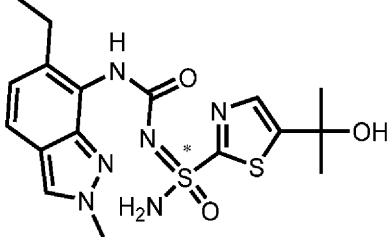
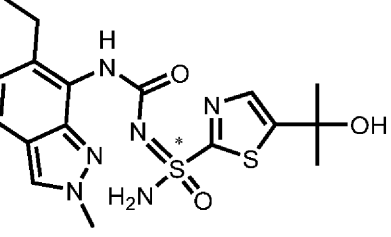
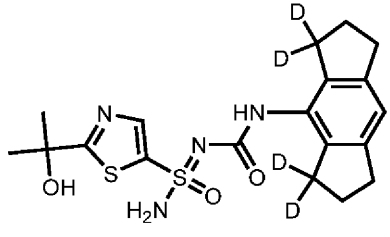
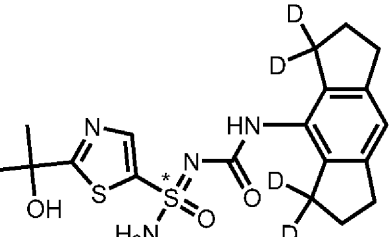
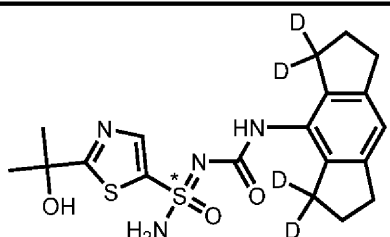
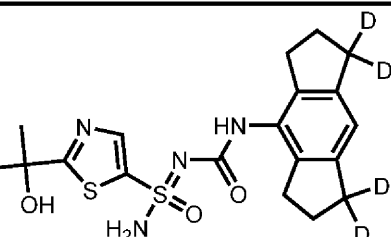
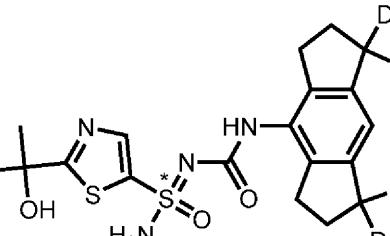
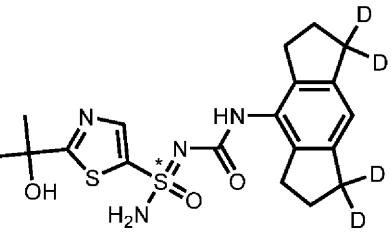
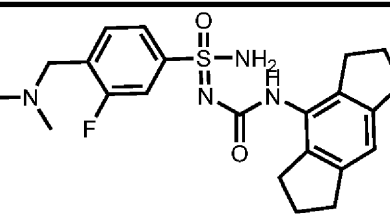
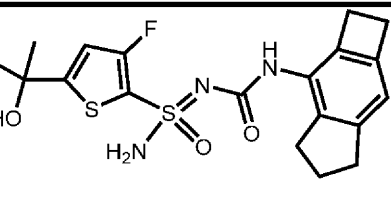
20

30

40

【 1 3 2 1 】

【表 1 1 4】

373a		373b	
374a		374b	
375		375a	
375b		376	
376a		376b	
377		378	

10

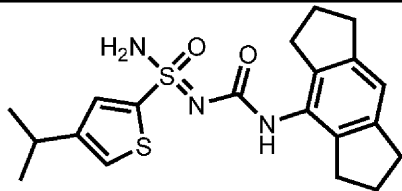
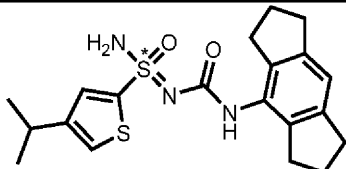
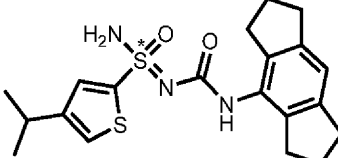
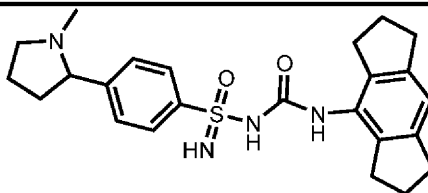
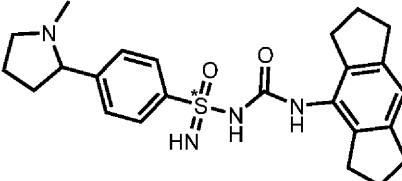
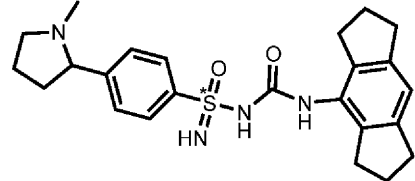
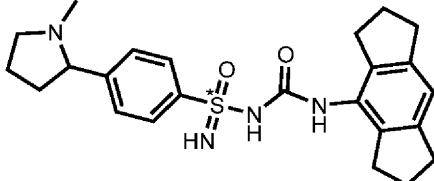
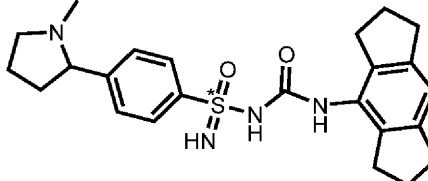
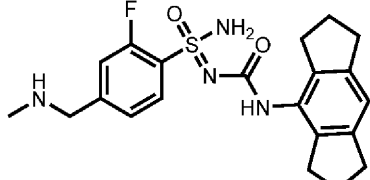
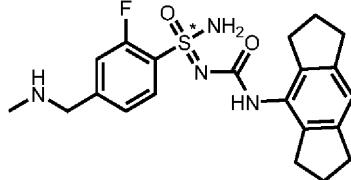
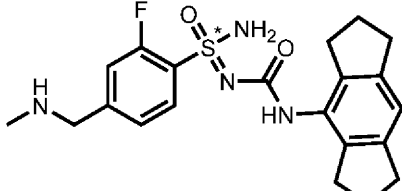
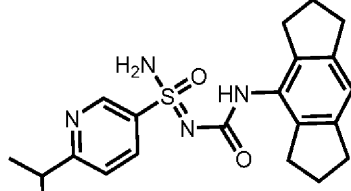
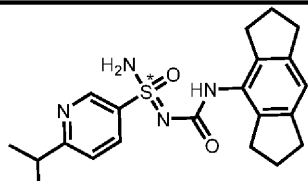
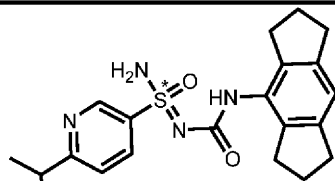
20

30

40

【 1 3 2 2 】

【表 1 1 5】

379		379a	
379b		380	
380a		380b	
380c		380d	
382		382a	
382b		383	
383a		383b	

10

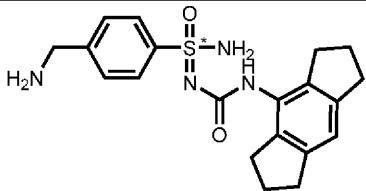
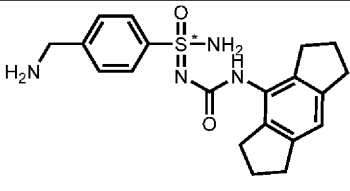
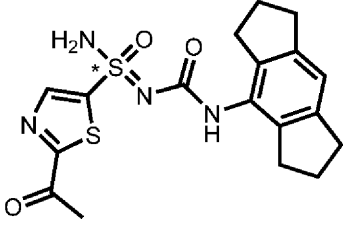
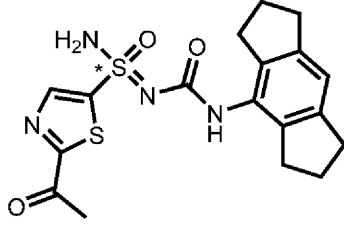
20

30

40

【 1 3 2 3 】

【表 1 1 6】

384a		384b	
387a		387b	

10

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 1 3 2 4 】

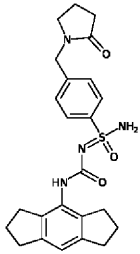
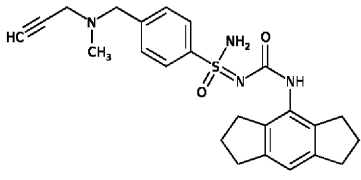
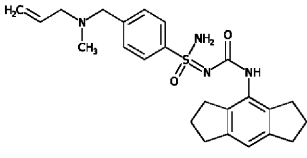
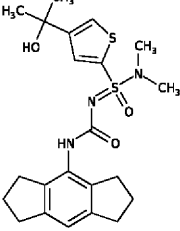
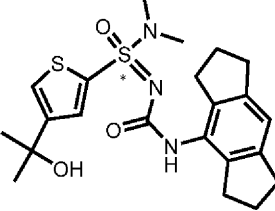
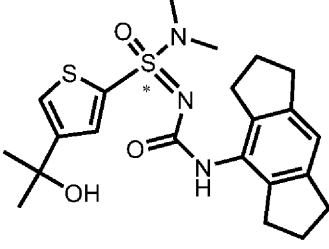
別の態様では、NLRP3 アントゴニストは、下の表 1 4 における化合物：

【 1 3 2 5 】

【表 1 1 7】

20

表14.

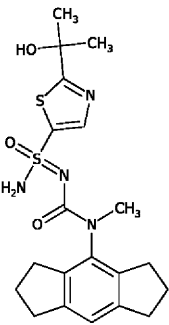
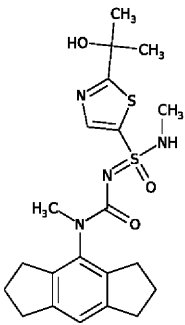
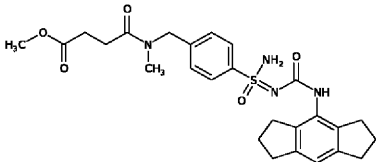
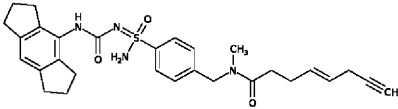
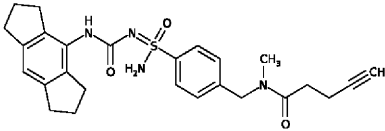
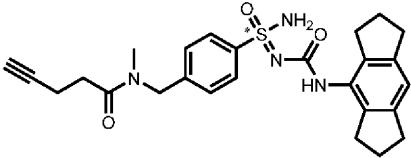
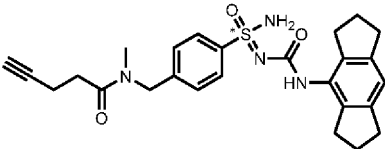
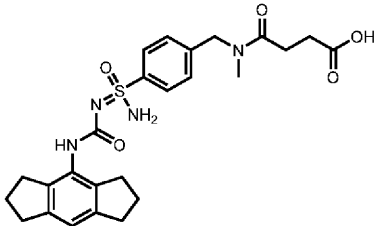
401		402	
403		404	
404a		404b	

30

40

【 1 3 2 6 】

【表 1 1 8】

405		406		10
407		408		20
409		409a		30
409b		410		

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 1 3 2 7 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、部分 $S(=O)(NHR^3)=N-$ における硫黄は、(S) 立体化学を有する。

【 1 3 2 8 】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式 X I の化合物及び上の表 1 1 ~ 1 4 に列挙される化合物は、抗 T N F 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて投与される。

【 1 3 2 9 】

式 X I の化合物のいくつかの実施形態では、部分 $S(=O)(NHR^3)=N-$ における硫黄は、(R) 立体化学を有する。

【 1 3 3 0 】

式 X I を有する化合物、及びそれを作製し且つ使用する方法はさらに、全体として参照

10

20

30

40

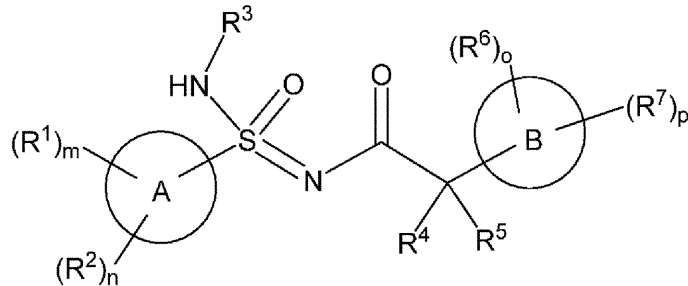
50

により本明細書に組み込まれる 2018 年 7 月 23 日に出願された「Compounds And Compositions For Treating Conditions Associated With NLRP Activity」という表題の PCT 出願番号 PCT/US2018/043338 号明細書において記載される。

【1331】

一態様では、NLRP3 アンタゴニストは、式 XII の化合物

【化 521】



式 XII

(式中、

$m = 0, 1$ 、又は 2 であり；

$n = 0, 1$ 、又は 2 であり；

$o = 1$ 又は 2 であり；

$p = 0, 1, 2$ 、又は 3 であり；

式中、

A は、5 ~ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

B は、5 ~ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロアリール又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり；

式中、

少なくとも 1 つの R^6 は、式 XII の $C(R^4 R^5)$ 基に対して B 環を連結する結合に対してオルトであり；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO - C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $CO - 5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $CO_2 C_3 \sim C_8$ アルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO (3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO (3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $NHCO OCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NH - (C = NR^{13}) NR^{11} R^{12}$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $SC_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2) NR^{11} R^{12}$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $= NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO (3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO (3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ

独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^1 若しくは R^2 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル又は R^1 若しくは R^2 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルの各 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基及び各 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ置換基はさらに、任意選択により、独立して、1 ～ 3 つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換され；

3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^1 及び R^2 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも 1 つの、O、N 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ～ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $CONR^8 R^9$ で置換され；

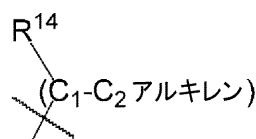
R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 $COCC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 NH_2 、 $NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び 3 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^6 及び R^7 はそれぞれ、任意選択により、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $OCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、 $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCOC_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、及び $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；且つ R^6 又は R^7 が置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、任意選択により、1 つ以上のヒドロキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は $NR^8 R^9$ で置換されるか、又は R^6 又は R^7 は、任意選択により、5 ～ 7 員炭素環又は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 つ又は 2 つのヘテロ原子を含有するヘテロ環に縮合され；

3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $NHCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 及び $NHCO(3 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ は、任意選択により、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $OC_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか；

又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_8$ 炭素環又は少なくとも 1 つの、O、N 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ～ 8 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $CH_2NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の各々は、独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 各存在における R^8 及び R^9 の各々は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C = NR^{13})N$
 $R^{11}R^{12}$ 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O_2)NR^{11}R^{12}$ 、 COR^{13}
 、 CO_2R^{13} 及び $CONR^{11}R^{12}$ から独立して選択され；ここで、 $C_1 \sim C_6$ アル
 キルは、任意選択により、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim$
 C_{10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル若しくは3～7
 員ヘテロシクロアルキルで置換されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素
 と合わせて、それらが結合される窒素に加えて1つ以上のヘテロ原子を任意選択により含
 有する3～7員環を形成し；
 R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールで
 あり；
 各存在における R^{11} 及び R^{12} の各々は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選
 択され；
 R^3 は、水素、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び
 【化522】



から選択され、
 $C_1 \sim C_2$ アルキレン基は、任意選択により、オキソによって置換され；
 R^{14} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、5～10員単環式若しくは二環式ヘテロアリール
 又は $C_6 \sim C_{10}$ 単環式若しくは二環式アリールであり、各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール
 又はヘテロアリールは、任意選択により、独立して、1つ又は2つの R^6 で置換される
)
 又はその薬学的に許容される塩である。

【1332】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択に
 より置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換された5～6員単環式ヘテ
 ロアリールである。

【1333】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択に
 より置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたフラニルである。

【1334】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択に
 より置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたチオフェニルである
 。

【1335】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択に
 より置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたオキサゾリルである
 。

【1336】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択に
 より置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたチアゾリルである。

【1337】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、Aは、1つ又は2つの R^1 で任意選択に
 より置換され、且つ1つ又は2つの R^2 で任意選択により置換されたフェニルである。

【1338】

10

20

30

40

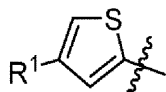
50

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 0$ である。

【 1 3 3 9 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 5 2 3 】



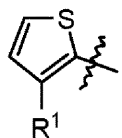
である。

【 1 3 4 0 】

10

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 5 2 4 】



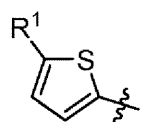
である。

【 1 3 4 1 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

20

【 化 5 2 5 】



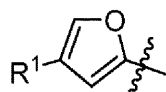
である。

【 1 3 4 2 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 5 2 6 】

30

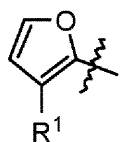


である。

【 1 3 4 3 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【 化 5 2 7 】



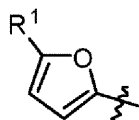
40

である。

【 1 3 4 4 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 2 8】

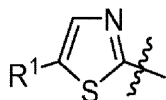


である。

【 1 3 4 5】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 2 9】

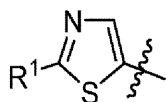


である。

【 1 3 4 6】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 0】

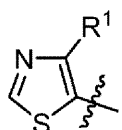


である。

【 1 3 4 7】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 1】

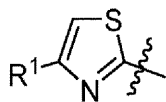


である。

【 1 3 4 8】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 2】

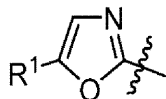


である。

【 1 3 4 9】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 3】



である。

【 1 3 5 0】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

10

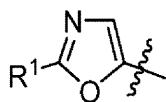
20

30

40

50

【化 5 3 4】

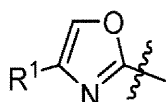


である。

【 1 3 5 1】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 5】



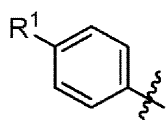
10

である。

【 1 3 5 2】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 6】



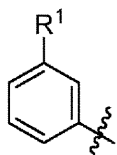
20

である。

【 1 3 5 3】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 7】



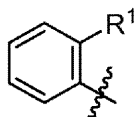
30

である。

【 1 3 5 4】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 8】



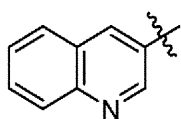
40

である。

【 1 3 5 5】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 3 9】

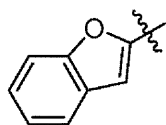


である。

【 1 3 5 6】

50

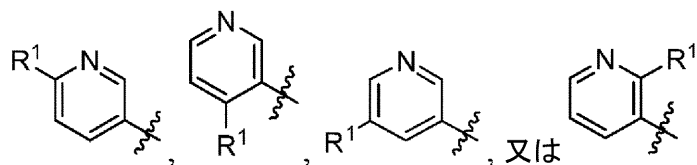
式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 0】



である。

【 1 3 5 7 】

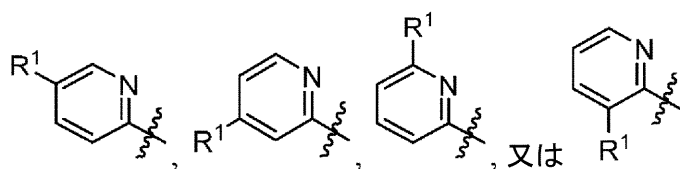
式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 1】



である。

【 1 3 5 8 】

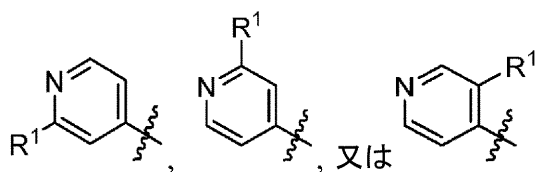
式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 2】



である。

【 1 3 5 9 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 3】



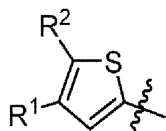
である。

【 1 3 6 0 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 1$ であり且つ $n = 1$ である。

【 1 3 6 1 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 4】



である。

【 1 3 6 2 】

10

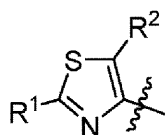
20

30

40

50

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 5】

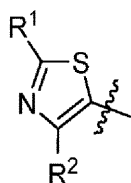


である。

【 1 3 6 3 】

10

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 6】

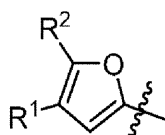


である。

【 1 3 6 4 】

20

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 7】

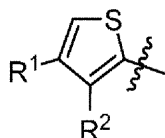


である。

【 1 3 6 5 】

30

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 8】

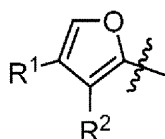


である。

【 1 3 6 6 】

40

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、
【化 5 4 9】

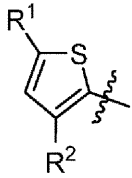


である。

【 1 3 6 7 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 5 0】



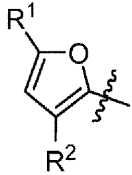
である。

【 1 3 6 8 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

10

【化 5 5 1】



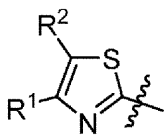
である。

【 1 3 6 9 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

20

【化 5 5 2】



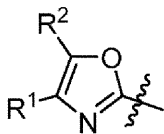
である。

【 1 3 7 0 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

30

【化 5 5 3】



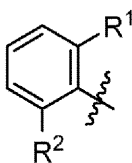
である。

【 1 3 7 1 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

40

【化 5 5 4】

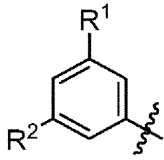


である。

【 1 3 7 2 】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 5 5】

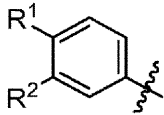


である。

【 1 3 7 3】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 5 6】

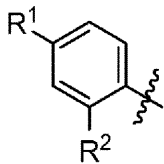


である。

【 1 3 7 4】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 5 7】

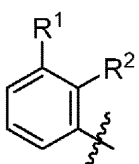


である。

【 1 3 7 5】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 5 8】

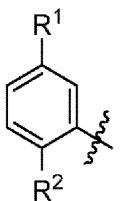


である。

【 1 3 7 6】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 5 9】



である。

【 1 3 7 7】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、 $m = 2$ であり且つ $n = 1$ である。

【 1 3 7 8】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

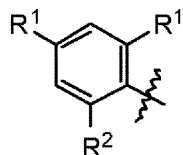
10

20

30

40

【化 5 6 0】

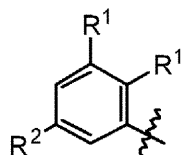


である。

【 1 3 7 9】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 6 1】

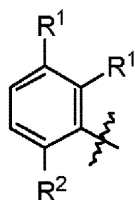


である。

【 1 3 8 0】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 6 2】

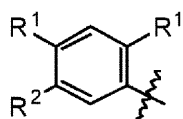


である。

【 1 3 8 1】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、置換される環 A は、

【化 5 6 3】



である。

【 1 3 8 2】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 の各々は、存在する場合、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 又はオキソで置換される）；1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $NR^8 R^9$ で任意選択により置換された 3～7 員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1～3つのヒドロキシ、ハロ、 $NR^8 R^9$ 、又はオキソで置換される）； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ；ハロ；CN；CO- $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO- $C_6 \sim C_{10}$ アリール；CO-5～10 員ヘテロアリール；CO₂- $C_1 \sim C_6$ アルキル；CO₂- $C_3 \sim C$

10

20

30

40

50

C_8 シクロアルキル; $\text{O C O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; $\text{O C O C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール; O C O (5 ~ 10 員ヘテロアリール); O C O (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル); $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール; 5 ~ 10 員ヘテロアリール; NH_2 ; $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$; $\text{CONR}^8 \text{R}^9$; SF_5 ; $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$; $\text{S}(\text{O}) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択される。

【1383】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル; メチル; イソプロピル; 2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル; ヒドロキシメチル; 1 - ヒドロキシエチル; 2 - ヒドロキシエチル; 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル; モルホリニル; 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル; COCH_3 ; $\text{COCH}_2 \text{CH}_3$; 2 - メトキシ - 2 - プロピル; (ジメチルアミノ)メチル; 1 - (ジメチルアミノ)エチル; フルオロ; クロロ; フェニル; ピリジル; ピラゾリル; $\text{S}(\text{O}_2) \text{CH}_3$; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ からなる群から選択される。

10

【1384】

特定の実施形態において (R^1 及び R^2 の各々が、存在する場合、独立して、1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で任意選択により置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; 1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で任意選択により置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル (ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1 ~ 3つのヒドロキシ、ハロ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、又はオキソで置換される); 1つ以上のヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は $\text{NR}^8 \text{R}^9$ で任意選択により置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル (ここで、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルはさらに、任意選択により、1 ~ 3つのヒドロキシ、ハロ、 $\text{NR}^8 \text{R}^9$ 、又はオキソで置換される); $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ; ハロ; CN ; $\text{CO} - \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; $\text{CO} - \text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール; $\text{CO} - 5 \sim 10$ 員ヘテロアリール; $\text{CO}_2 \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; $\text{CO}_2 \text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル; $\text{O C O C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; $\text{O C O C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール; O C O (5 ~ 10 員ヘテロアリール); O C O (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル); $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール; 5 ~ 10 員ヘテロアリール; NH_2 ; $\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$; $\text{CONR}^8 \text{R}^9$; SF_5 ; $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$; $\text{S}(\text{O}) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択されるとき)、 R^2 は、フルオロ; クロロ; シアノ; メチル; メトキシ; エトキシ; イソプロピル; 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル; 2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル; ヒドロキシメチル; 1 - ヒドロキシエチル; 2 - ヒドロキシエチル; 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル; 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピル; COCH_3 ; COPh ; 2 - メトキシ - 2 - プロピル; (ジメチルアミノ)メチル; $\text{S}(\text{O}_2) \text{CH}_3$; 及び $\text{S}(\text{O}_2) \text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ からなる群から選択される。

20

30

【1385】

式 X I I の化合物のいくつかの実施形態では、B は、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルである。

40

【1386】

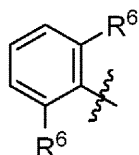
特定の実施形態では (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 0$ である。

【1387】

特定の実施形態では (B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり; 且つ / 又は $o = 2$ であり且つ $p = 0$ であるとき)、置換される環 B は、

50

【化 5 6 4】



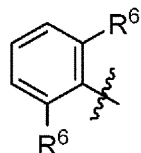
である。

【1 3 8 8】

特定の実施形態では（置換される環 B が、

10

【化 5 6 5】



であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO （5～10員ヘテロアリール）、 OCO （4～6員ヘテロシクロアルキル）、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ （5～10員ヘテロアリール）、 $NHCO$ （4～6員ヘテロシクロアルキル）、及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

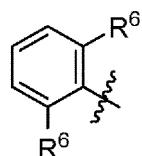
20

30

【1 3 8 9】

特定の実施形態では（置換される環 B が、

【化 5 6 6】



であるとき）、各 R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルはヒドロキシ、ハロ、 CN 、及びオキソからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

40

【1 3 9 0】

特定の実施形態では（B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき）、 $o = 1$ であり且つ $p = 1$ である。

【1 3 9 1】

特定の実施形態では（B が、1つ又は2つの R^6 で置換され、且つ1つ、2つ、又は3

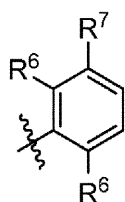
50

つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 1$ である。

【1392】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 1$ であるとき)、置換される環 B は、

【化567】



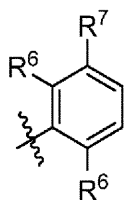
10

である。

【1393】

特定の実施形態では (置換される環 B が、

【化568】



20

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

又は隣接する原子上の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ

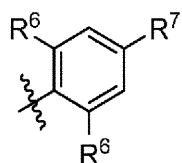
50

、 NR^8R^9 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、及び CONR^8R^9 から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

【1394】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 1$ であるとき)、置換される環 B は、

【化 569】



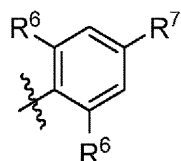
10

である。

【1395】

特定の実施形態では (置換される環 B が、

【化 570】



20

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $\text{CO}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル； CONR^8R^9 、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=\text{NR}^{10}$ 、 $\text{COOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^8R^9 、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $\text{OOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5～10 員ヘテロアリール)、 OCO (4～6 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{NHCOOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{NHCOOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 NHCO (5～10 員ヘテロアリール)、 NHCO (4～6 員ヘテロシクロアルキル) 及び $\text{NHCOOC}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

R^7 は、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{OOC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OOC}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 OCO (5～10 員ヘテロアリール)、 OCO (3～7 員ヘテロシクロアルキル)、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 CONR^8R^9 、 SF_5 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルは 1～2 つの $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシで任意選択により置換される。

40

【1396】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 2$ である。

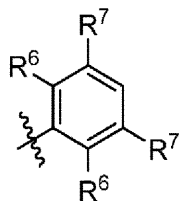
【1397】

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3

50

つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 2$ であるとき）、置換される環 B は、

【化 5 7 1】



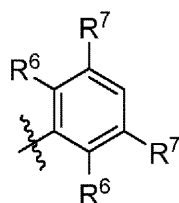
10

である。

【1 3 9 8】

特定の実施形態では（置換される環 B が、

【化 5 7 2】



20

であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $NHCO(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1～2つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

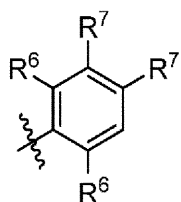
又は隣接する原子上の少なくとも一对の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、少なくとも1つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1 3 9 9】

50

特定の実施形態では (B が、1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、且つ 1 つ、2 つ、又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 2$ であるとき)、置換される環 B は、

【化 5 7 3】



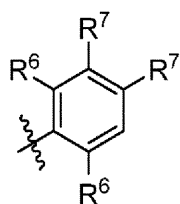
10

である。

【1 4 0 0】

特定の実施形態では (置換される環 B が、

【化 5 7 4】



20

であるとき)、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8R^9$ 、及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCO C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2) C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか；

40

又は隣接する原子上の R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O、N、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

【1 4 0 1】

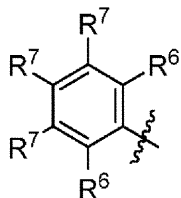
50

特定の実施形態では (B が、 1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、 且つ 1 つ、 2 つ、 又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであるとき)、 $o = 2$ であり且つ $p = 3$ である。

【 1 4 0 2 】

特定の実施形態では (B が、 1 つ又は 2 つの R^6 で置換され、 且つ 1 つ、 2 つ、 又は 3 つの R^7 で任意選択により置換されたフェニルであり ; 且つ $o = 2$ であり且つ $p = 3$ であるとき)、 置換される環 B は、

【 化 5 7 5 】



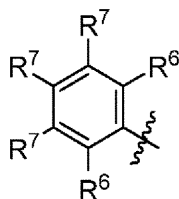
10

である。

【 1 4 0 3 】

特定の実施形態では (置換される環 B が、

【 化 5 7 6 】



20

であるとき)、 各 R^6 は、 独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 ハロ、 CN 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CO - C_1 \sim C_6$ アルキル ; $CONR^8R^9$ 、 及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、

30

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、 ヒドロキシ、 ハロ、 CN 、 オキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8R^9$ 、 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCOOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCOOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCOOC_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され ;

各 R^7 は、 独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 ハロ、 CN 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $COOC_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 OCO (3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、 ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは 1 ~ 2 つの $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択により置換されるか ;

40

又は隣接する原子上の少なくとも一対の R^6 及び R^7 は、 それらを連結する原子と合わせて、 独立して、 少なくとも 1 つの $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、 及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 ~ 7 員ヘテロ環を形

50

成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8 R^9$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1404】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、Bはピリジルであり；且つ $o = 1$ 又は2であり、且つ $p = 0$ 、1、又は2である。

【1405】

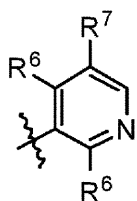
特定の実施形態では（Bがピリジルであり；且つ $o = 1$ 又は2であり、且つ $p = 0$ 、1、又は2であるとき）、 $o = 2$ であり且つ $p = 1$ である。

10

【1406】

特定の実施形態では（Bがピリジルであり；且つ $o = 2$ であり且つ $p = 1$ であるとき）、置換される環Bは、

【化577】



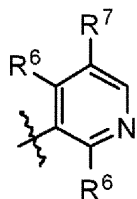
20

である。

【1407】

特定の実施形態では（置換される環Bが、

【化578】



30

であるとき）、各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル； $CONR^8 R^9$ 、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^8 R^9$ 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^8 R^9$ 、4～6員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $OCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (4～6員ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NHCO$ (5～10員ヘテロアリール)、 $NHCO$ (4～6員ヘテロシクロアルキル) 及び $NHCO-C_2 \sim C_6$ アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

40

R^7 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 $CO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $OCO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OCO-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 OCO (5～10員ヘテロアリール)、 OCO (3～7員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $CONR^8 R^9$ 、S

50

F₅、S(O₂)C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、C₆～C₁₀アリールは、1～3つのハロで任意選択により置換された1～2つのC₁～C₆アルキルで任意選択により置換されるか；又はR⁶及びR⁷は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、C₄～C₇炭素環又はO、N、及びSから独立して選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR⁸R⁹、=NR¹⁰、COOC₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール、及びCONR⁸R⁹から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

【1408】

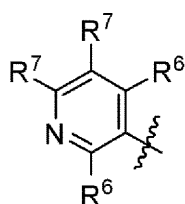
10

特定の実施形態では(Bがピリジルであり、o = 1又は2であり、且つp = 0、1、又は2であるとき)、o = 2であり且つp = 2である。

【1409】

特定の実施形態では(Bがピリジルであり；且つo = 2であり且つp = 2であるとき)、置換される環Bは、

【化579】



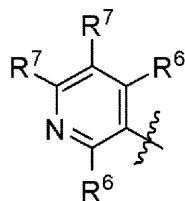
20

である。

【1410】

特定の実施形態では(置換される環Bが、

【化580】



30

であるとき)、各R⁶は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、ハロ、CN、C₆～C₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、CO-C₁～C₆アルキル；CONR⁸R⁹、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、CN、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR⁸R⁹、=NR¹⁰、COOC₁～C₆アルキル、CONR⁸R⁹、4～6員ヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、OOCOC₁～C₆アルキル、OOCOC₆～C₁₀アリール、OCO(5～10員ヘテロアリール)、OCO(4～6員ヘテロシクロアルキル)、NHCOOC₁～C₆アルキル、NHCOOC₆～C₁₀アリール、NHCO(5～10員ヘテロアリール)、NHCO(4～6員ヘテロシクロアルキル)及びNHCOOC₂～C₆アルキニルからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；

40

各R⁷は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、ハロ、CN、COOC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₆シクロアルキル、OOCOC₁～C₆アルキル、OOCOC

50

$C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $OCO(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $OCO(3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $CONR^8R^9$ 、 SF_5 、 $S(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、 $1 \sim 3$ つのハロで任意選択により置換された $1 \sim 2$ つの $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択により置換されるか；又は R^6 及び R^7 は、それらを連結する原子と合わせて、独立して、 $C_4 \sim C_7$ 炭素環又は O 、 N 、及び S から独立して選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含有する $5 \sim 7$ 員ヘテロ環を形成し、ここで、炭素環又はヘテロ環は、任意選択により、独立して、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NR^8R^9 、 $=NR^{10}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

10

【1411】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の各々は、水素である。

【1412】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【1413】

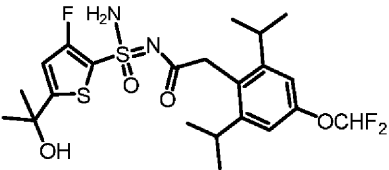
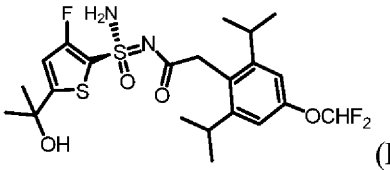
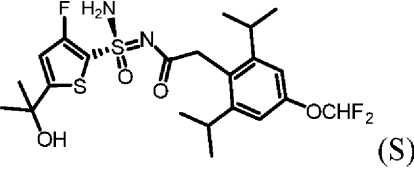
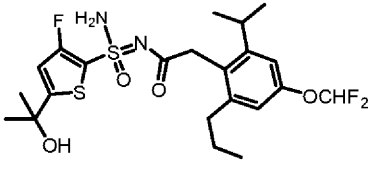
別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表15における化合物：

【1414】

【表119】

表15

20

化合物	構造		
101		101a	
101b		102	

30

【1415】

【表 120】

103		104	
104a		104b	
105		106	
106a		106b	
107		107a	
107b		108	
109		110	

10

20

30

40

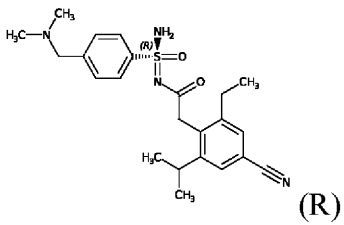
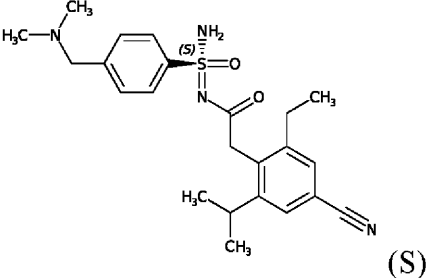
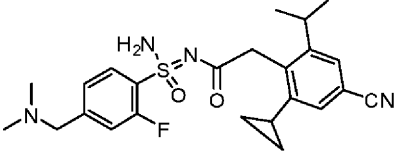
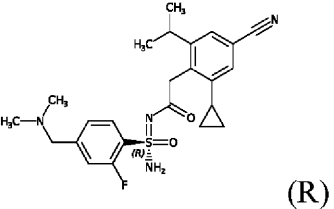
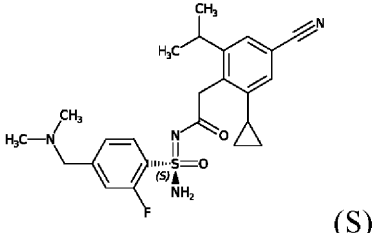
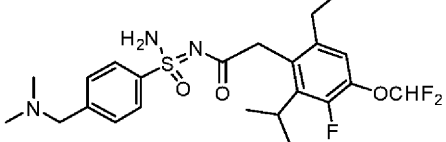
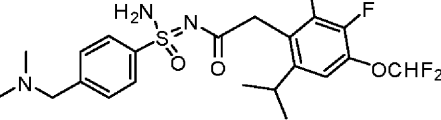
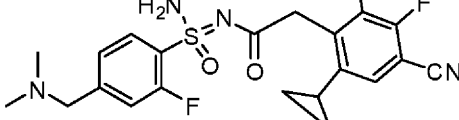
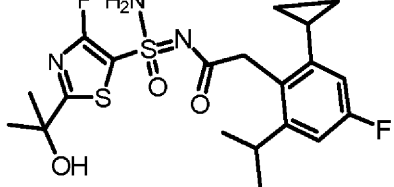
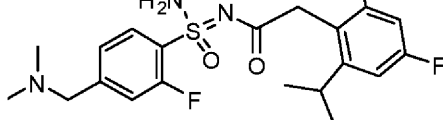
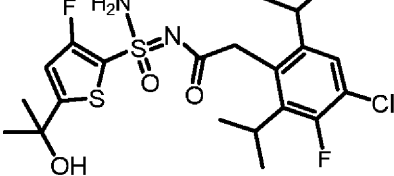
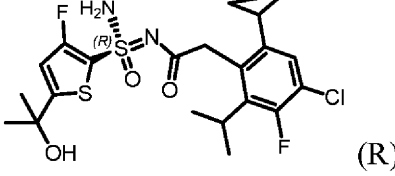
【 1416 】

【表 1 2 1】

110a'		110b'		10
110a		110b		
111		112		
112a		112b		20
113		114		30
114a		114b		
115		116		

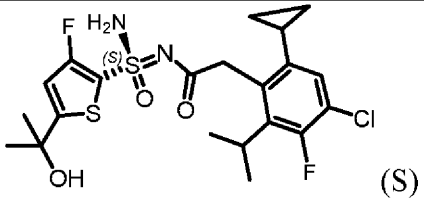
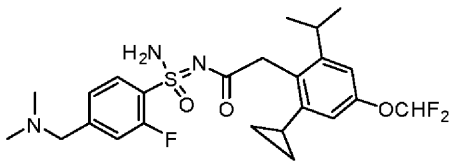
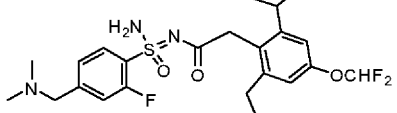
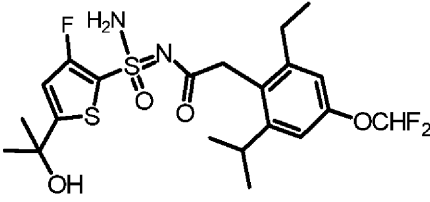
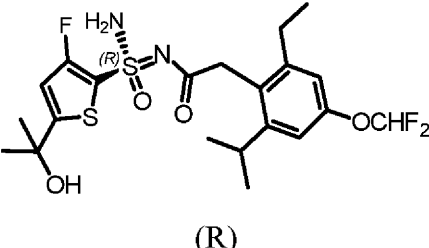
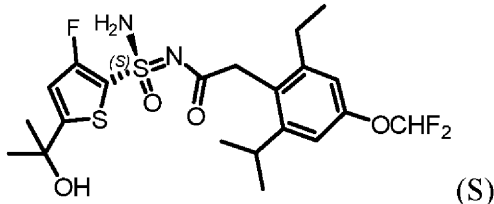
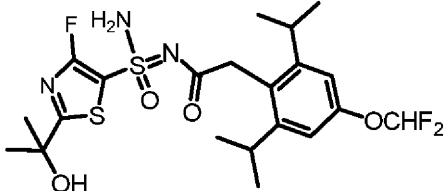
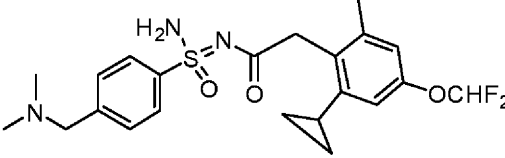
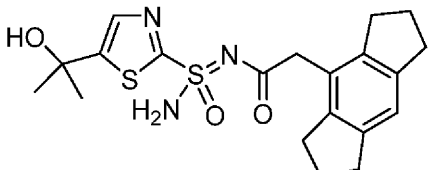
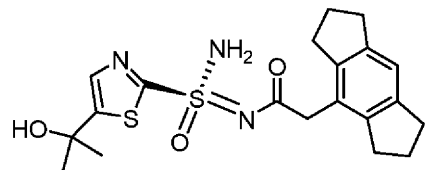
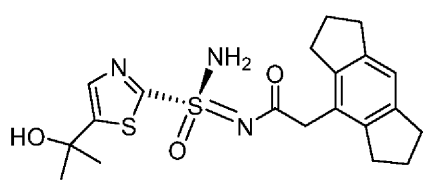
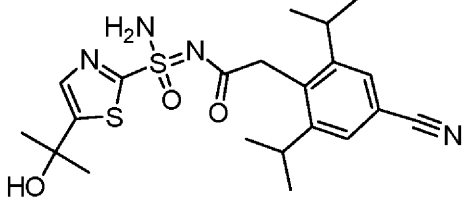
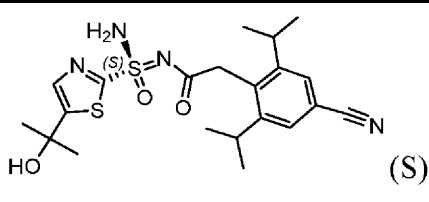
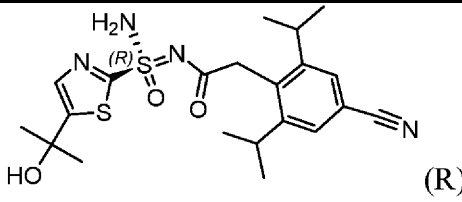
【 1 4 1 7 】

【表 1 2 2】

116a		116b		10
117		117a		20
117b		118		30
119		120		40
121		122		
123		123a		

【 1 4 1 8 】

【表 1 2 3】

123b		124		
125		126		10
126a		126b		20
127		128		
129		129a		30
129b		130		
130a		130b		40

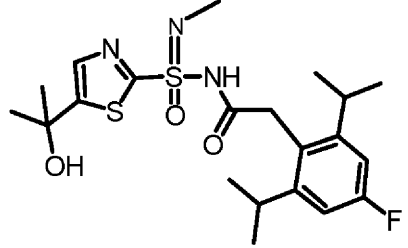
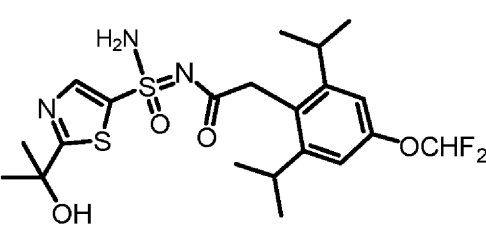
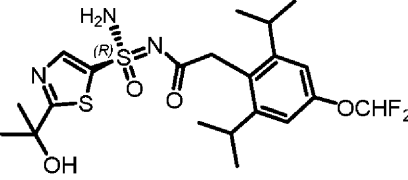
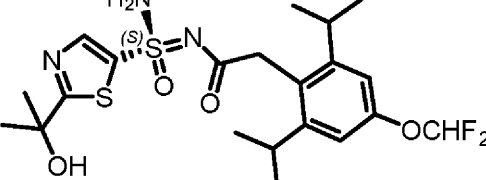
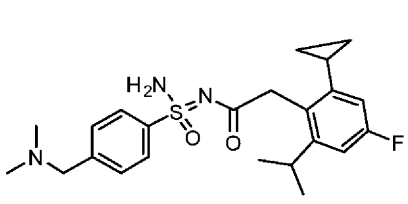
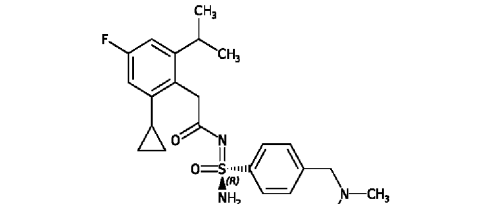
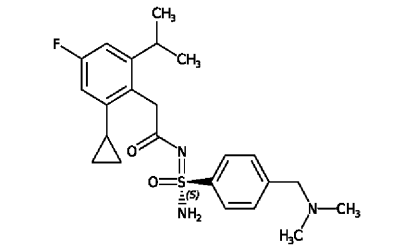
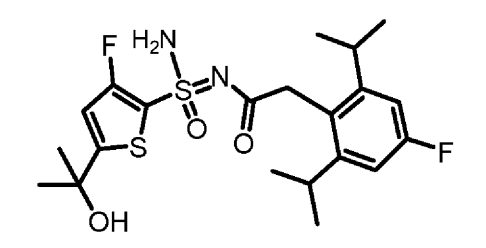
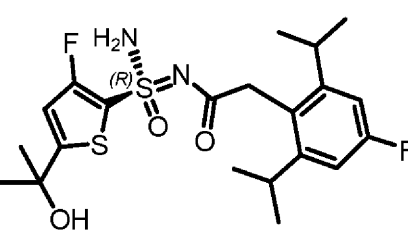
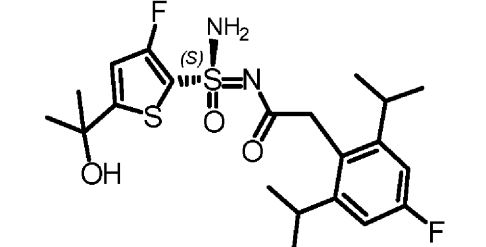
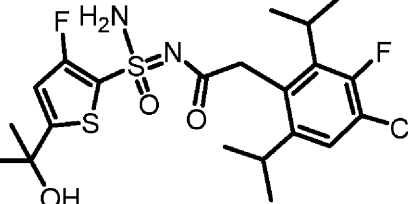
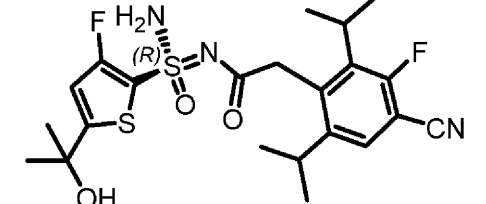
【 1 4 1 9 】

【表 1 2 4】

131		131a		
131b		132		10
132a		132b		20
133		133a		
133b		134		30
135		136		40

【 1 4 2 0】

【表 1 2 5】

137		138	
138a		138b	
139		139a	
139b		140	
140a		140b	
141		141a	

10

20

30

40

【 1 4 2 1 】

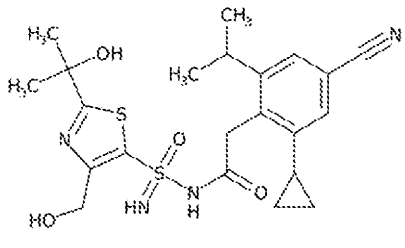
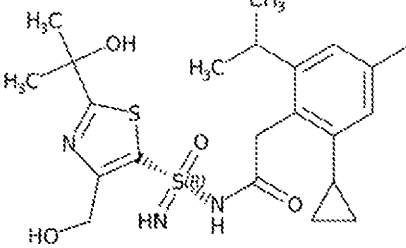
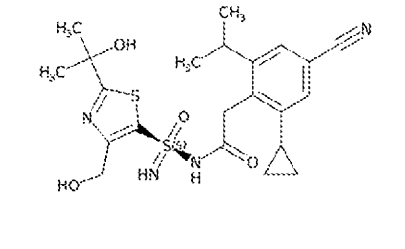
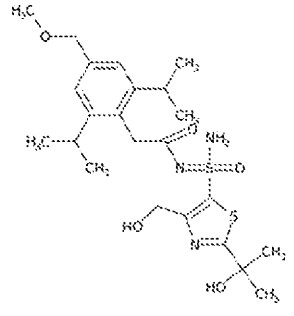
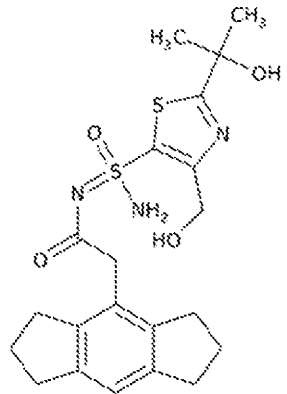
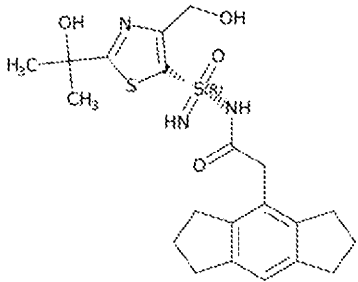
10

20

30

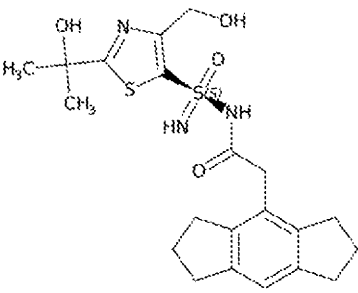
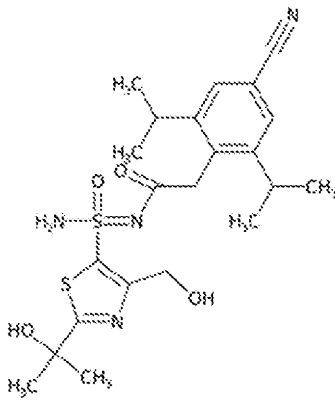
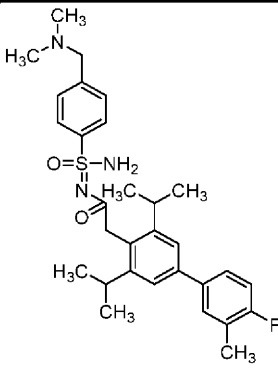
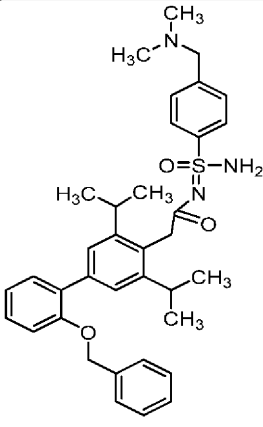
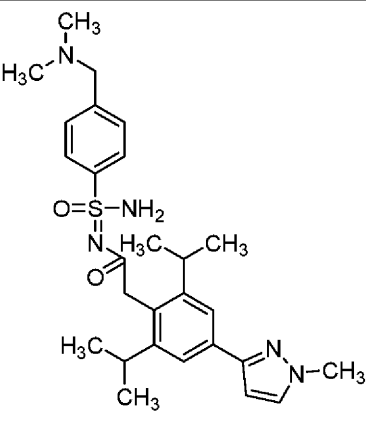
【 1 4 2 2 】

【表 1 2 7】

147		147a		10
147b		148		20
148a		148b		
149a		149b		30
150		150a		40

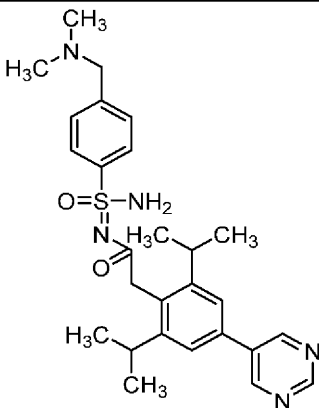
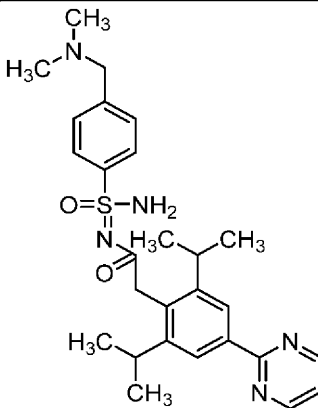
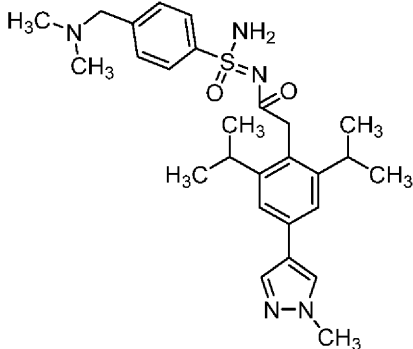
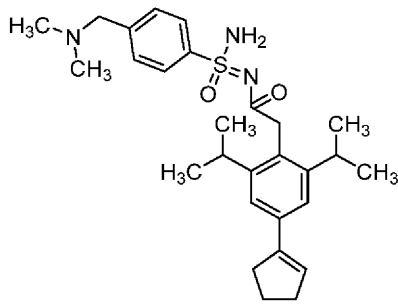
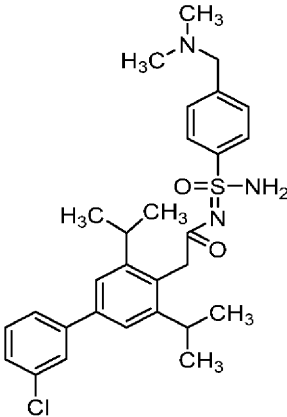
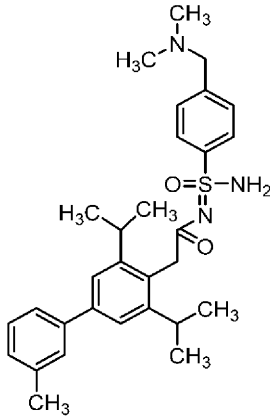
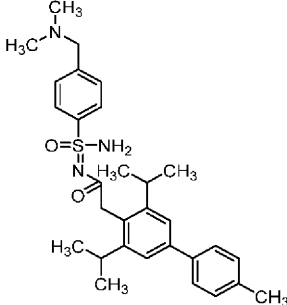
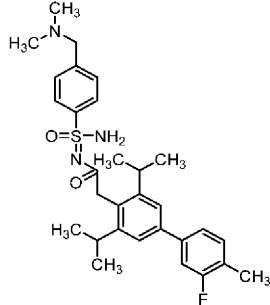
【 1 4 2 3 】

【表 1 2 8】

150b		151		10
152		152a		20
152b		153		30
154		155		40

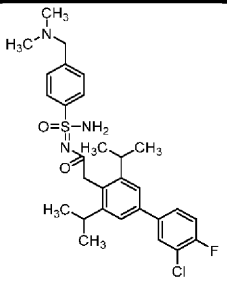
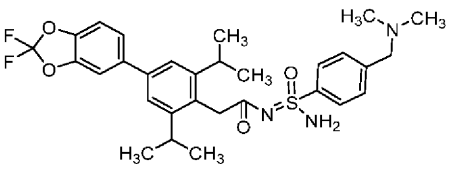
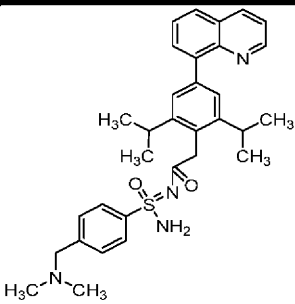
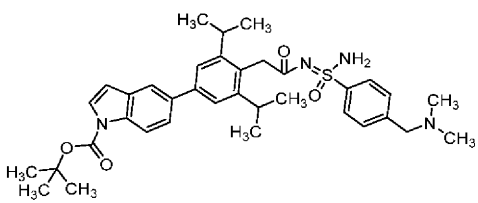
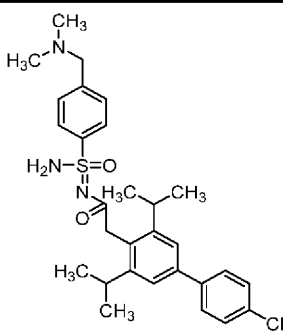
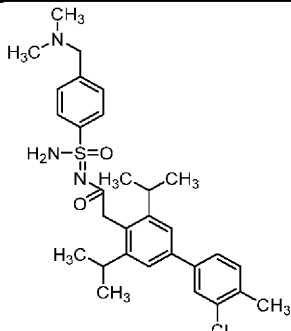
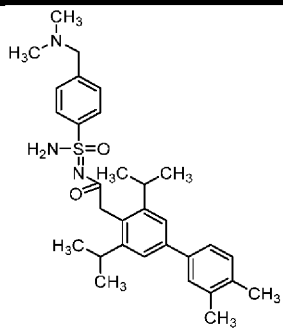
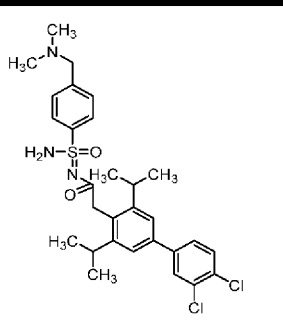
【 1 4 2 4 】

【表 1 2 9】

156		157		10
158		159		20
160		161		30
162		163		40

【 1 4 2 5 】

【表 130】

164		165	
166		167	
168		169	
170		171	

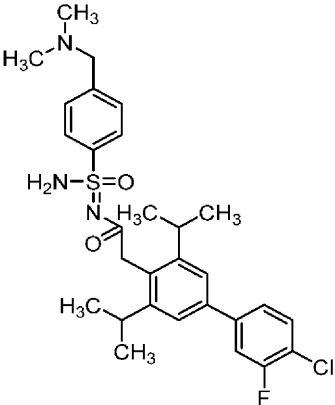
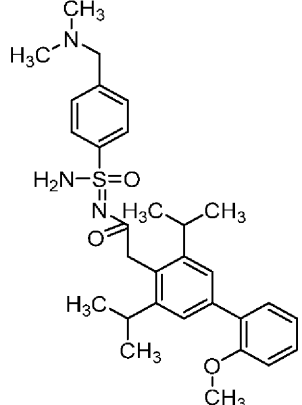
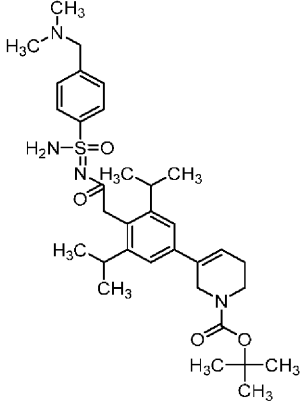
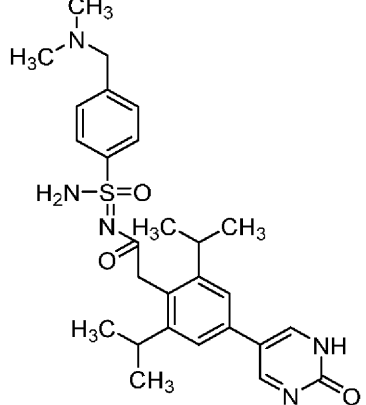
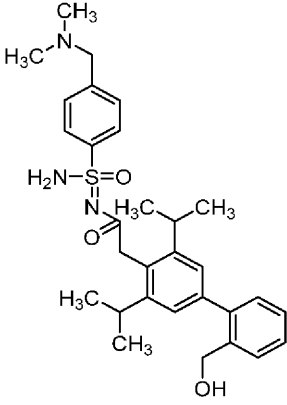
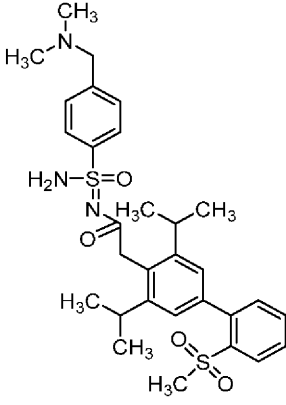
10

20

30

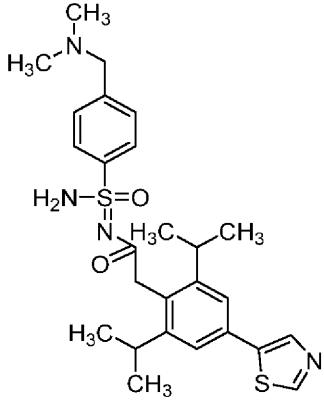
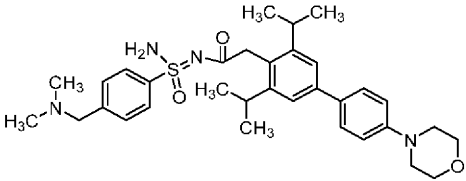
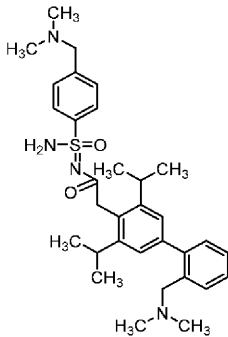
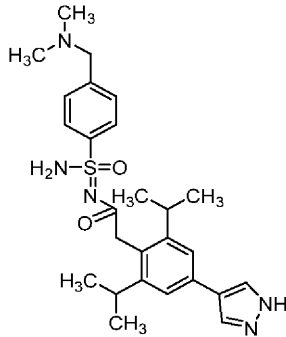
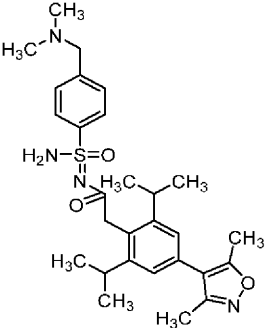
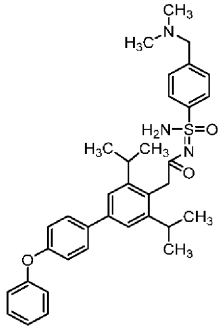
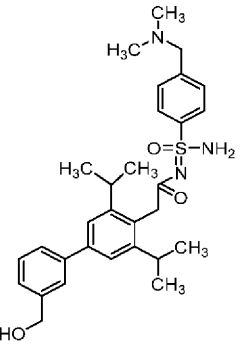
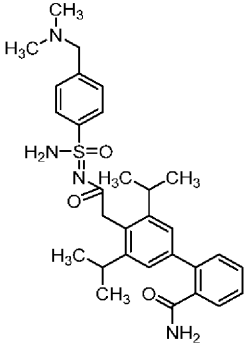
【 1426 】

【表 1 3 1】

172		173		10
174		175		20
176		177		30

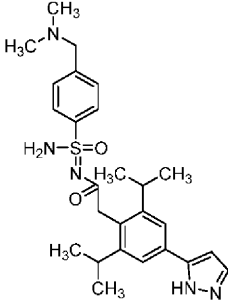
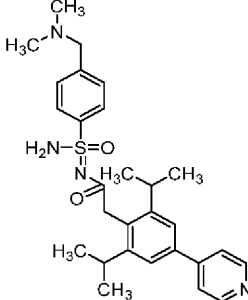
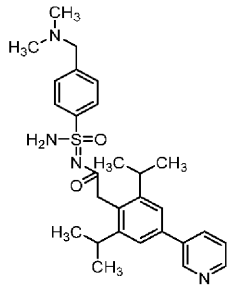
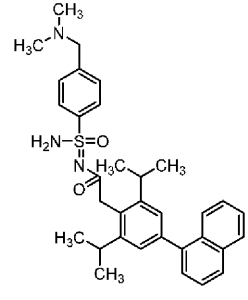
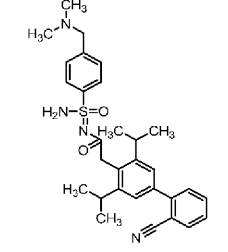
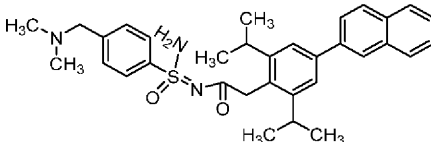
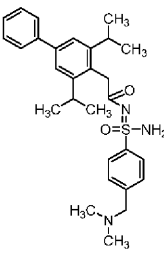
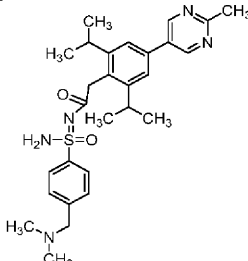
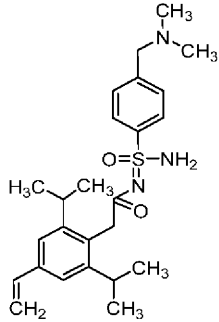
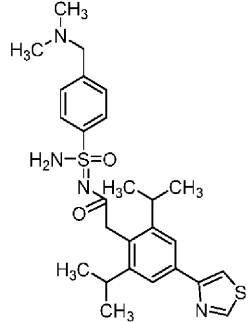
【 1 4 2 7 】

【表 1 3 2】

178		179		10
180		181		20
182		183		30
184		185		40

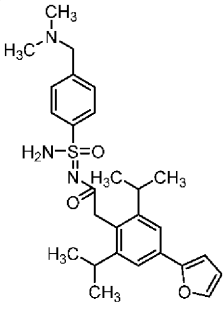
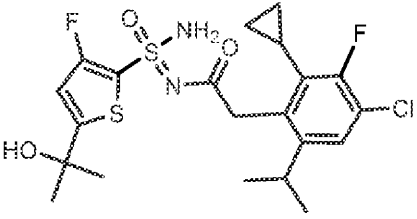
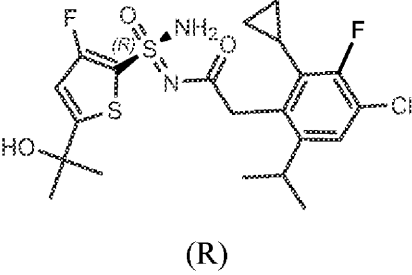
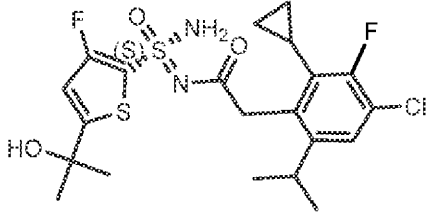
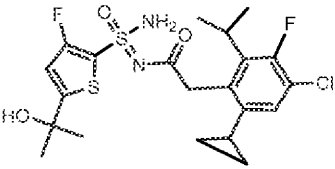
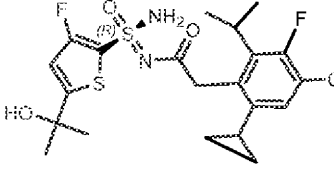
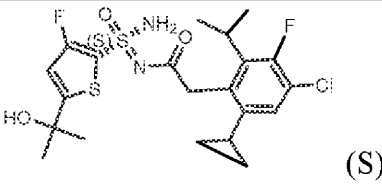
【 1 4 2 8 】

【表 1 3 3】

186		187	
188		189	
190		191	
192		193	
194		195	

【 1 4 2 9 】

【表 1 3 4】

196		197	
197a	 (R)	197b	 (S)
198		198a	 (R)
198b	 (S)		

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

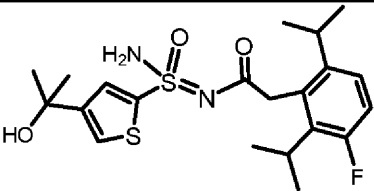
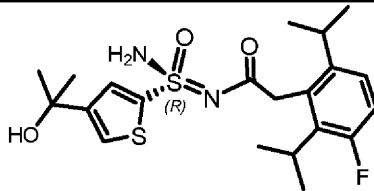
【1 4 3 0】

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表 1 6 における化合物：

【1 4 3 1】

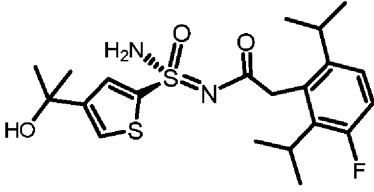
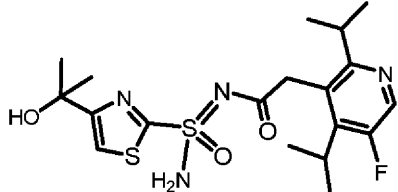
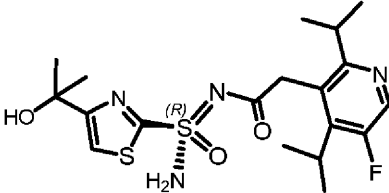
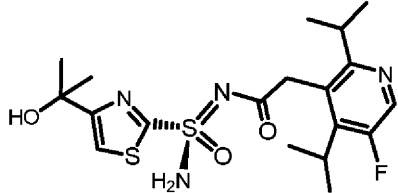
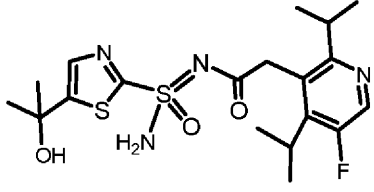
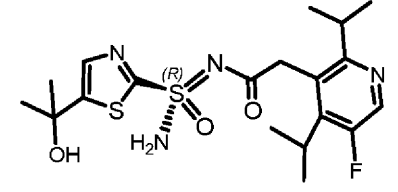
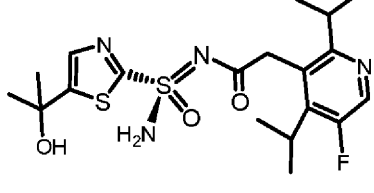
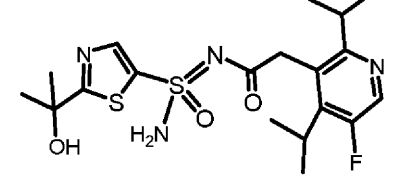
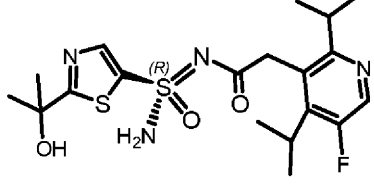
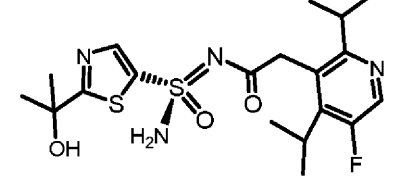
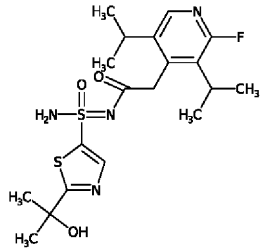
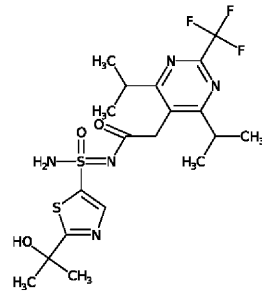
【表 1 3 5】

表16.

201		201b	 (R)
-----	---	------	---

【1 4 3 2】

【表 1 3 6】

201a		202	
202b		202a	
203		203b	
203a		204	
204b		204a	
205		206	

10

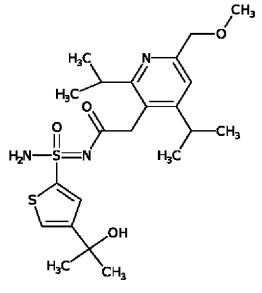
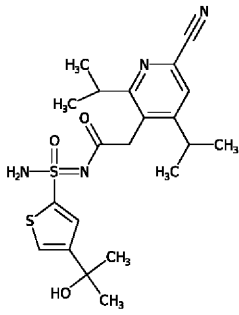
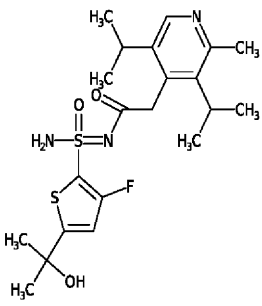
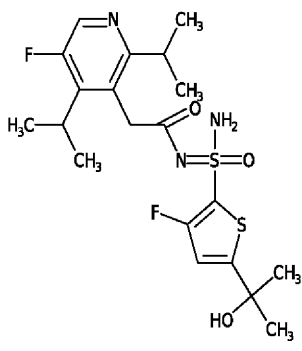
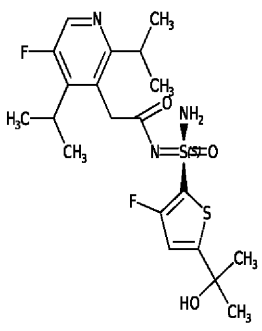
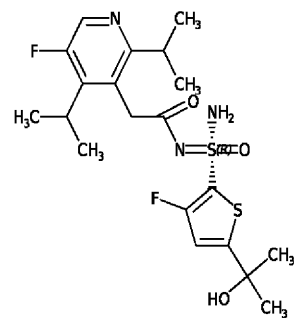
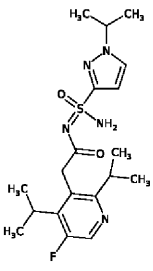
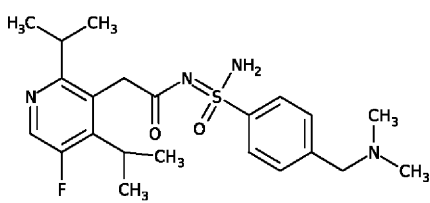
20

30

40

【 1 4 3 3 】

【表 1 3 7】

207		208		10
209		210		20
210a		210b		30
211		212		40

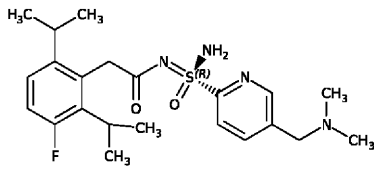
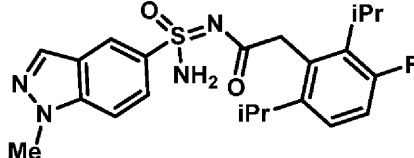
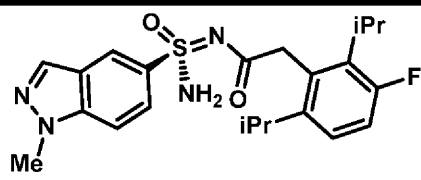
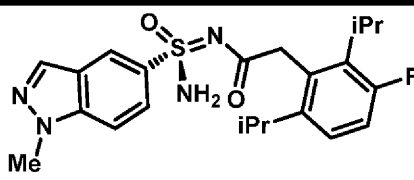
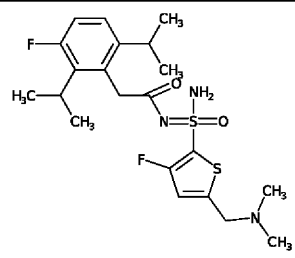
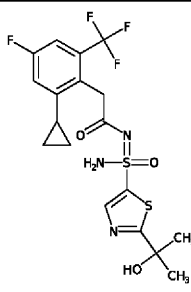
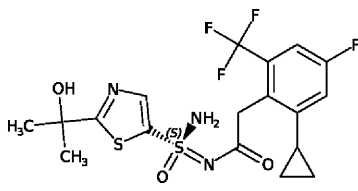
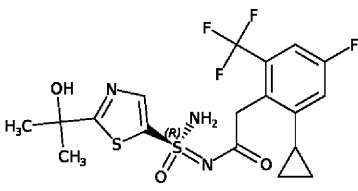
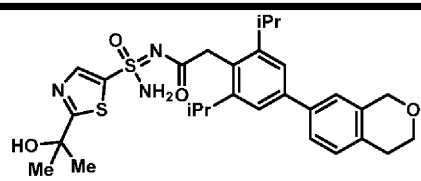
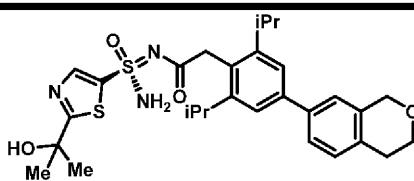
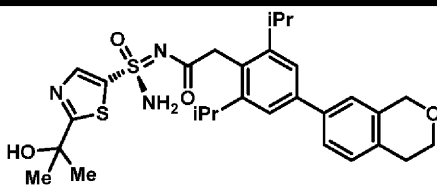
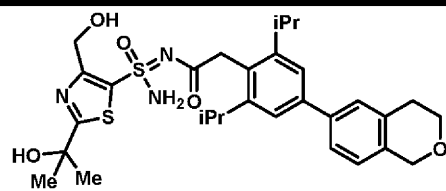
【 1 4 3 4 】

【表 138】

213		213a		10
213b		214		20
215		216		30
216a		216b		40
217		217a		

【 1435 】

【表 1 3 9】

217b		218	
218a		218b	
219		220	
220a		220b	
221		221a	
221b		222	

10

20

30

40

【 1 4 3 6 】

【表 1 4 0】

224		224b	
224ba		224aa	
225		225a	
225b		226	
226a		226b	
227		227a	

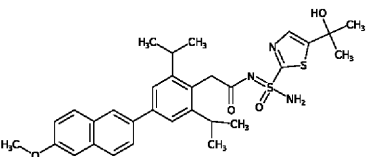
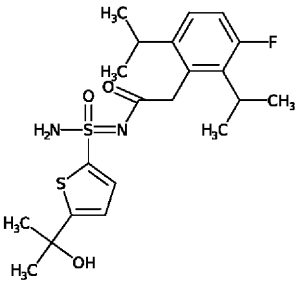
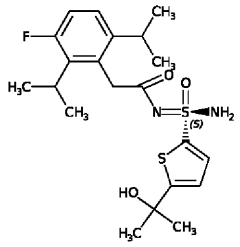
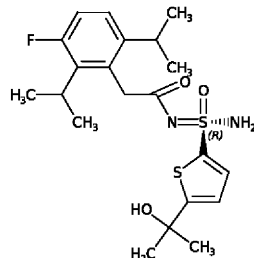
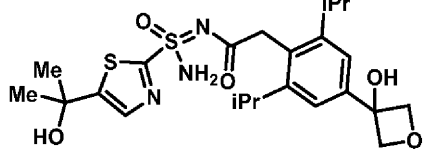
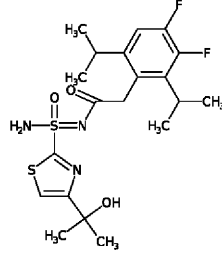
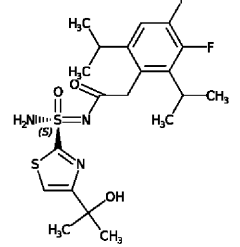
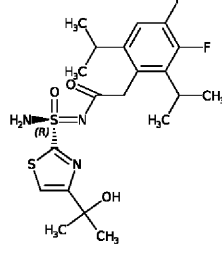
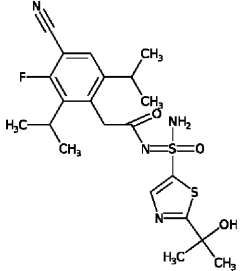
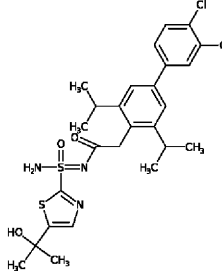
【 1 4 3 7 】

【表 1 4 1】

227b		228		
228a		228b		10
229		229a		20
229b		230		30
231		232		40

【 1 4 3 8 】

【表 1 4 2】

233		234		10
234a		234b		
235		236		20
236a		236b		
237		238		40

【 1 4 3 9 】

【表 1 4 3】

238a		238b	
239		239a	
239b		240	
241		242	
242a		242b	
243		243a	

10

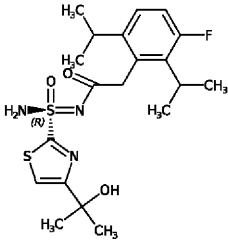
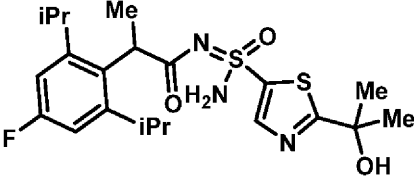
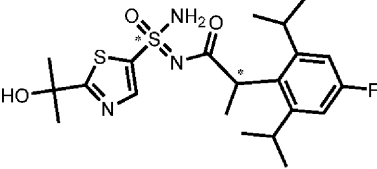
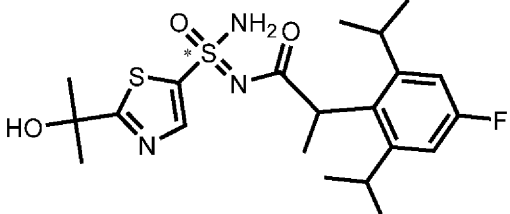
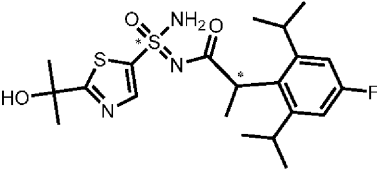
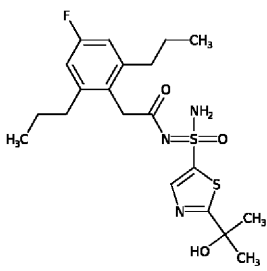
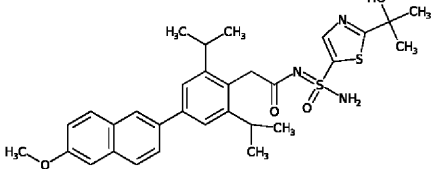
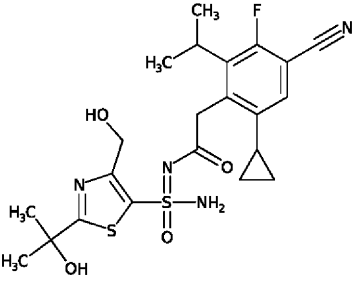
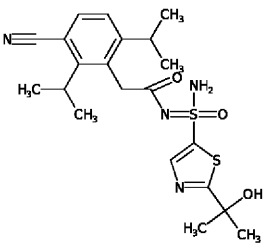
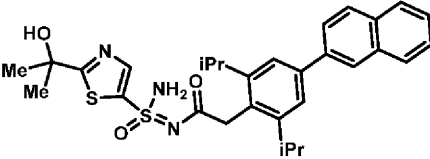
20

30

40

【 1 4 4 0】

【表 1 4 4】

243b		244	
244aa		244b	
244ba		245	
246		247	
248		249	

10

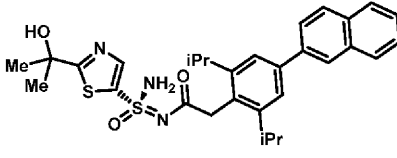
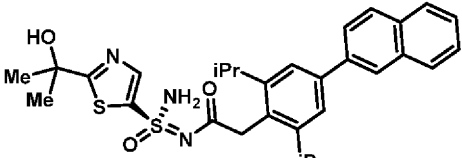
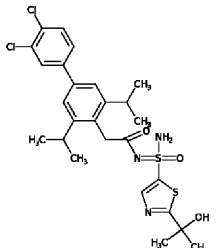
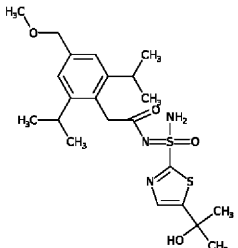
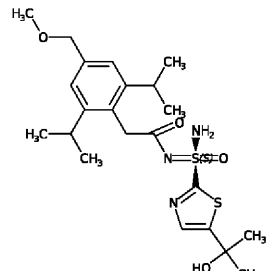
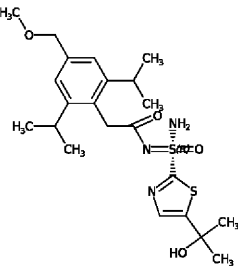
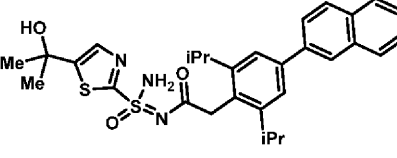
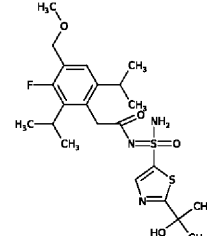
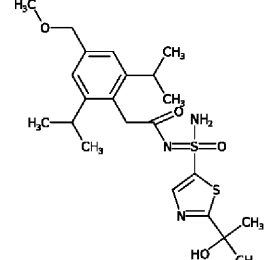
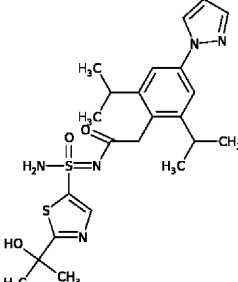
20

30

40

【 1 4 4 1】

【表 1 4 5】

249a		249b	
250		251	
251a		251b	
252		253	
254		255	

10

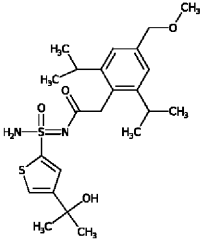
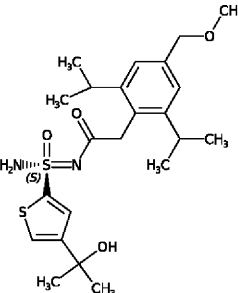
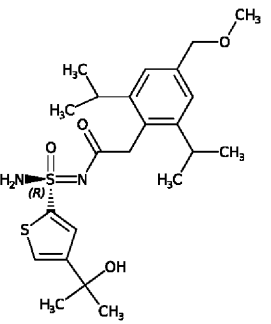
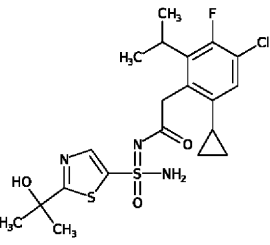
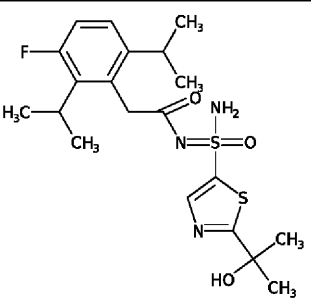
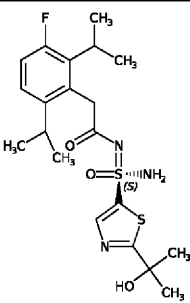
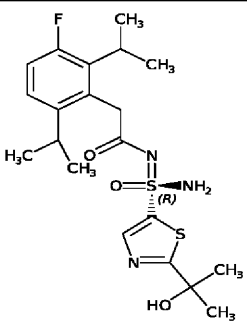
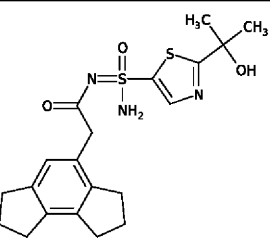
20

30

40

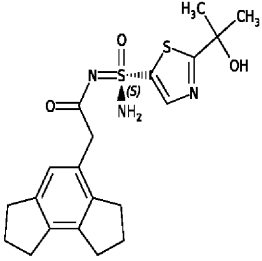
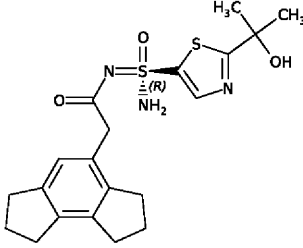
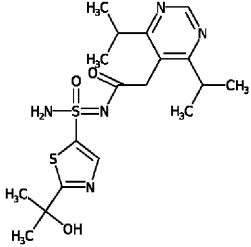
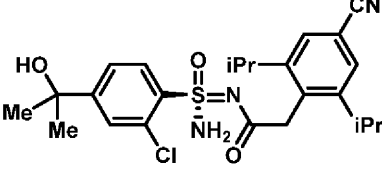
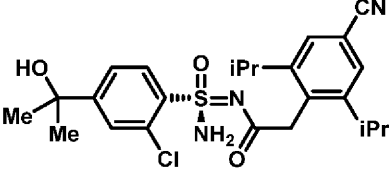
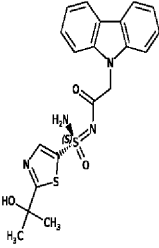
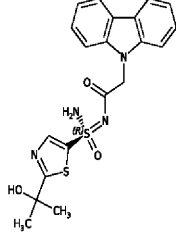
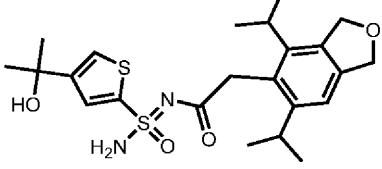
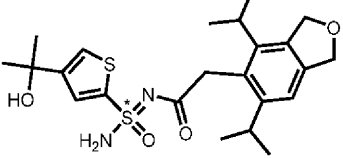
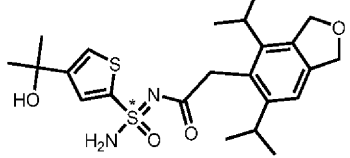
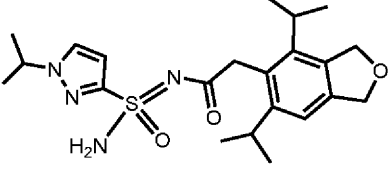
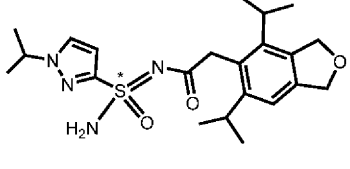
【 1 4 4 2】

【表 1 4 6】

256		256a		10
256b		257		20
258		258a		30
258b		259		40

【 1 4 4 3 】

【表 1 4 7】

259a		259b	
260		261a	
261b		262a	
262b		263	
263a		263b	
264		264a	

10

20

30

40

【 1 4 4 4 】

【表 1 4 8】

264b			
------	---	--	--

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 1 4 4 5 】

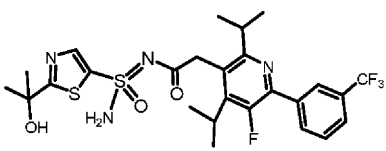
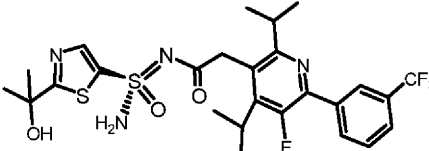
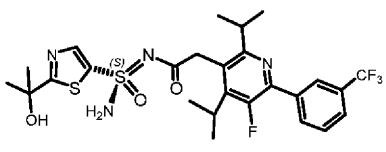
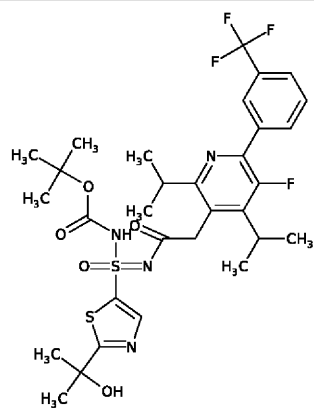
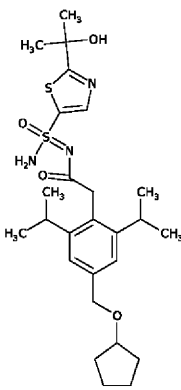
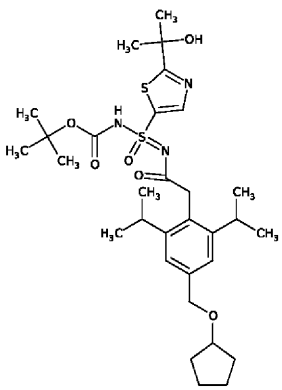
10

別の態様では、NLRP3 アンタゴニストは、下の表 1 7 における化合物：

【 1 4 4 6 】

【表 1 4 9】

表17.

301		302	
303		304	
305		306	

20

30

40

【 1 4 4 7 】

【表 150】

307		309	
309a		309b	
310			

10

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

20

【1448】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、部分S(=O)(NHR³)=N-における硫黄は、(S)立体化学を有する。

【1449】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、式VII、VIII、XIIの化合物及び上の表7、8、及び15～18に列挙される化合物は、抗TNF剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて投与される。

【1450】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、部分S(=O)(NHR³)=N-における硫黄は、(R)立体化学を有する。

30

【1451】

式XIIを有する化合物、及びそれを作製し且つ使用する方法はさらに、全体として参照により本明細書に組み込まれる2018年7月23日に出願された「Compounds And Compositions For Treating Conditions Associated With NLRP Activity」という表題のPCT出願PCT/US2018/043330において記載される。

【1452】

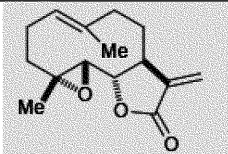
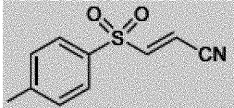
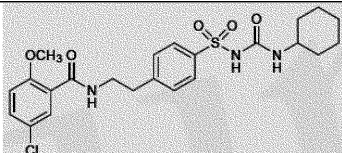
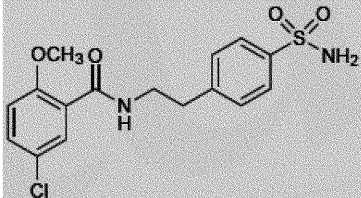
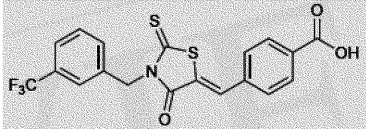
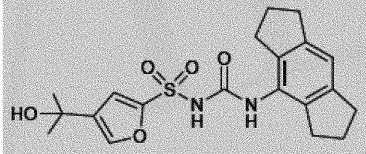
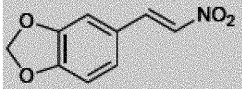
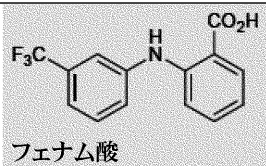
本明細書に記載される実施形態のいくつかにおいて、NLRP3アンタゴニストは、下の表18から選択される：

40

【1453】

【表 151】

表 18.

化合物名	構造	参考文献
パルテノライド		Juliana, C. et al. <i>J. Biol. Chem.</i> 285 , 9792-9802 (2010), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
BAY-11-7082		Juliana, C. et al. <i>J. Biol. Chem.</i> 285 , 9792-9802 (2010), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
グリブリド		Lamkanfi, M. et al. <i>J. Cell Biol.</i> 187 , 61-70 (2009), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
16673-34-0		Marchetti, C. et al. <i>J. Cardiovasc. Pharmacol.</i> 63 , 316-322 (2014), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
CY-09		Jiang, H. et al. <i>J. Exp. Med.</i> 214 , 3219-3238 (2017), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
CP-456,773		Coll, R. C. et al. <i>Nat. Med.</i> 21 , 248-255 (2015), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
3,4-メチレンジオキシ-β-ニトロスチレン (MNS)		He, Y. et al. <i>J. Biol. Chem.</i> 289 , 1142-1150 (2014), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
フェナム酸	 フェナム酸	Daniels, M. J. D. et al. <i>Nat. Commun.</i> 7 , 1-10 (2016), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
5-ニトロ-2-(3-フェニルプロピルアミノ)安息香酸 (NPPD)		Compan, V. et al. <i>Immunity</i> 37 , 487-500 (2012), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。

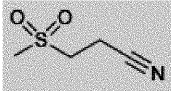
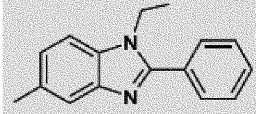
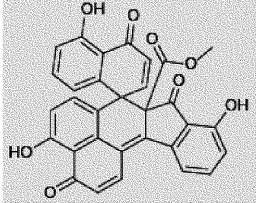
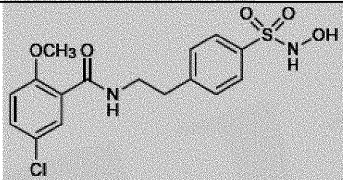
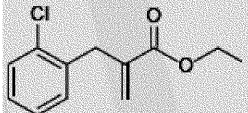
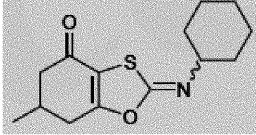
10

20

30

40

【表 1 5 2】

OLT1177		Marchetti, C. et al. <i>Proc. Natl Acad. Sci.</i> 115 , E1530-E1539 (2018), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
Fc11a-2		Liu, W. et al. <i>Biochem. Pharmacol.</i> 85 , 1504-1512 (2013), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
スピロダレソール		Zhang, A. H. et al. <i>Org. Lett.</i> 18 , 6496-6499 (2016), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
JC-171 (5-クロロ-N-[2-(4-ヒドロキシスルファモイル-フェニル)-エチル]-2-メトキシ-ベンズアミド))		Guo, C. et al. <i>ACS Chem. Neurosci.</i> 8 , 2194-2201 (2017), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
INF39		Cocco, M. et al. <i>J. Med. Chem.</i> 60 , 3656-3671 (2017), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
BOT-4-オン		Kim, B.-H. et al. <i>Exp. Mol. Med.</i> 43 , 313-321 (2011), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
β -ヒドロキシ酪酸塩		Youm, Y.-H. et al. <i>Nat. Med.</i> 21 , 263-269 (2015), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
ケルセチン		Ruiz-Miyazawa, K. W. et al. <i>Inflammopharmacology</i> https://doi.org/10.1007/s10787-017-0356-x (2017), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。

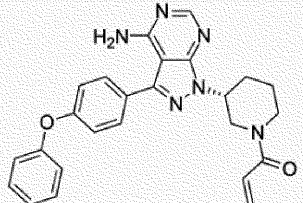
10

20

30

40

【表 153】

イブルチニブ		Ito, M. et al. <i>Nat. Commun.</i> 6 , 1-11 (2015), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。
2-アミノエトキシジフェニル ホウ酸塩 (2-APB)		Baldwin, A. G. et al. <i>Cell Chem. Biol.</i> 24 , 1321-1335.e5 (2017), 全体として参照により本明細書に組み込まれる。

10

【1456】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、全体として参照により本明細書に組み込まれる Perregaux, D. G. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **299**, 187-197 (2001) において列挙され且つ / 又は示される化合物から選択される。例えば、NLRP3アンタゴニストは、CP-446, 773である。

【1457】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、全体として参照により本明細書に組み込まれる Hill, J. R. et al. *ChemMedChem* **12**, 1449-1457 (2017) において列挙され且つ / 又は示される化合物から選択される。

20

【1458】

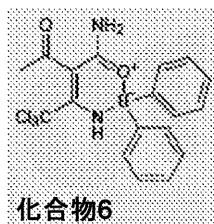
いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、両方が全体として参照により本明細書に組み込まれる Cocco, M. et al. *J. Med. Chem.* **57**, 10366-10382 (2014) 及び Cocco, M. et al. *ChemMedChem* **11**, 1790-1803 (2016) において列挙され且つ / 又は示される化合物から選択される。例えば、NLRP3アンタゴニストは、INF58又はINF39である。

30

【1459】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、全体として参照により本明細書に組み込まれる Baldwin, A. G. et al. *Cell Chem. Biol.* **24**, 1321-1335.e5 (2017) において列挙され且つ / 又は示される化合物から選択される。例えば、NLRP3アンタゴニストは、以下の構造：

【化581】



40

を有する化合物である。

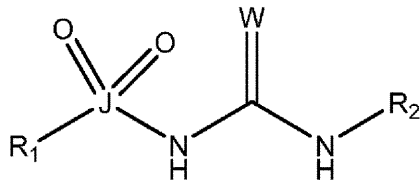
【1460】

別紙Aは、NLRP3アンタゴニストを開示し、本明細書に引用される参考文献におけるNLRP3アンタゴニストを参照し、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【1461】

50

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2016/131098 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (101A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、
【化 582】



式(101A)

10

(式中、
W は、O、S 及び S e から選択され；
J は、S 及び S e から選択され；
R₁ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの全ては、任意選択により置換されてもよく；
R₂ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から選択され、これらの全ては、任意選択により置換されてもよく；且つ
両方の R₁ は J に直接的に結合され、且つ R₂ は、炭素原子を介して隣接する窒素に直接的に結合される)
の化合物である。

20

【1462】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2016/131098 号パンフレットの 285 ~ 315 頁の表 2 における例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2016/131098 号パンフレットの請求項 36 の化合物を含む。

30

【1463】

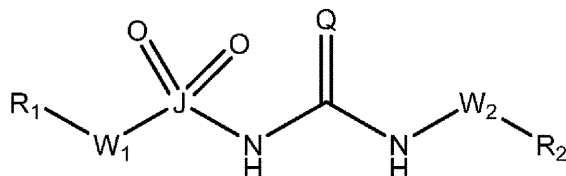
本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせる；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブベゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせる；より好ましくはアダリムマブと組み合わせる、国際公開第 2016/131098 号パンフレットにおいて具体的に定義される NLRP3 アンタゴニスト、例えば、285 ~ 315 頁の表 2 における化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせる国際公開第 2016/131098 号パンフレットの請求項 36 の化合物のいずれか 1 つの組合せ。

【1464】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2017/140778 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (102A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

40

【化 5 8 3】



式 (102A)

(式中、Qは、O、S及びSeから選択され；

10

Jは、S又はSeであり；

W₁及びW₂は、存在する場合、独立してN及びCから選択され；

R₁及び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、アリールアルキル及びアシルアミドからなる群から選択され、これらの全ては任意選択により置換されてもよく；且つ

W₁及びW₂の少なくとも1つが存在し、且つ窒素原子であり、且つR₁又はR₂が環状である場合、それぞれのW₁又はW₂は、環構造の一部を形成し得る)

の化合物である。

20

【1465】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2017/140778号パンフレットの22-26頁の段落[0097]、28-39頁の段落[00103]、41-45頁の段落[00107]、46-54頁の段落[00111]、55-56頁の段落[00115]、58-61頁の段落[00120]、62頁の段落[00121]、及び105-126頁の実施例1-43に記載される例示的な化合物を含む。

【1466】

本発明の実施形態は、抗TNF剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第2017/140778号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、22-26頁の段落[0097]、28-39頁の段落[00103]、41-45頁の段落[00107]、46-54頁の段落[00111]、55-56頁の段落[00115]、58-61頁の段落[00120]、62頁の段落[00121]、及び105-126頁の実施例1-43に記載される化合物を含む。

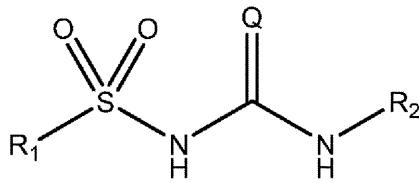
30

【1467】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第2018/215818号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項1において定義されるとおりの置換基を有する式(103A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

40

【化 5 8 4】



式(103A)

10

(式中、

Qは、O又はSであり；

R₁は、少なくとも1つの基Xで置換される環状基であり、R₁は任意選択によりさらに置換されてもよく；

Xは、カルボニル基を含む任意の基であり；且つ

R₂は、位で置換される環状基であり、R₂は任意選択によりさらに置換されてもよい

)の化合物。

【1468】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2018/215818号パンフレットの13頁、8行目から17頁、2行目；17頁、21行目から20頁、7行目；21頁、8行目から22頁、5行目；29頁、8行目から34頁、7行目、及び66～83頁の実施例1-31に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2018/215818号パンフレットの請求項13の化合物を含む。

20

【1469】

本発明の実施形態は、抗TNF剤と組み合わせる；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせる；より好ましくはアダリムマブと組み合わせる、国際公開第2018/215818号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、13頁、8行目から17頁、2行目；17頁、21行目から20頁、7行目；21頁、8行目から22頁、5行目；29頁、8行目から34頁、7行目；及び66～83頁の実施例1-31に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第2018/215818号パンフレットの請求項13の化合物のいずれか1つの組合せ。

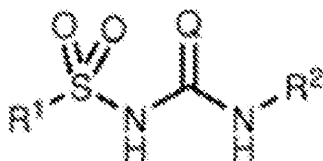
30

【1470】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第2019/008025号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項1において定義されるとおりの置換基を有する式(104A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

40

【化 5 8 5】



式(104A)

(式中、

Qは、O又はSから選択され；

50

R¹ は、少なくとも 1 つの環窒素原子を含む非芳香族ヘテロ環式基であり、R¹ は、環炭素原子によってスルホニルウレア基の硫黄原子に結合され、且つ R¹ は、任意選択により置換されてもよく；且つ

R² は、位で置換される環状基であり、R² は任意選択によりさらに置換されてもよい

の化合物。

【1471】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/008025 号パンフレットの 39 頁、4 行目から 77 頁、3 行目及び 221 ~ 320 頁の実施例 1 - 195 に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/008025 号パンフレットの請求項 16 の化合物を含む。

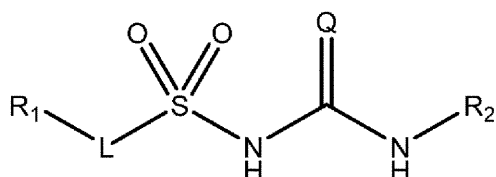
【1472】

本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第 2019/008025 号パンフレットにおいて具体的に定義される NLRP3 アンタゴニスト、例えば、39 頁、4 行目から 77 頁、3 行目及び 221 ~ 320 頁の実施例 1 - 195 に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第 2019/008025 号パンフレットの請求項 16 の化合物のいずれか 1 つの組合せ。

【1473】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2019/034696 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (105A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

【化 586】



式 (105A)

(式中、

Q は、O 又は S から選択され；

L は、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₁₂ ヒドロカルビレン基であり、ヒドロカルビレン基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビレン基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビレン基は、任意選択により、その炭素骨格中に 1 つ以上のヘテロ原子 N、O 又は S を含んでもよく；

R¹ は、-NR³R⁴、-OR⁵、-(C=NR⁶)R⁷、-(CO)R⁸、-CN、-N³、四級アンモニウム基又は任意選択により置換されるヘテロ環であり；

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は、それぞれ独立して、水素又は飽和若しくは不飽和 C₁ ~ C₁₀ ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に 1 つ以上のヘテロ原子 N、O 又は S を含んでもよく；

任意選択により、L 及び R³、又は L 及び R⁴、又は R³ 及び R⁴ は、それらが結合される窒素原子と合わせて、3 ~ 12 員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；

任意選択により、L 及び R 5 は、それらが結合される酸素原子と合わせて、S ~ 12 員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；
 任意選択により、L 及び R 6、又は L 及び R 7、又は R 6 及び R 7 は、それらが結合される - (C = N) - 基と合わせて、3 ~ 12 員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；
 任意選択により、L 及び R 8 は、それらが結合される - (C = O) - と合わせて、3 ~ 12 員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；
 R 2 は、a 位で置換される環状基であり、R 2 は任意選択によりさらに置換されてもよく；
 スルホニルウレア基の硫黄原子に結合される L の原子が炭素原子であり、且つヘテロ環又は芳香族基の環原子ではないことを条件とする）
 の化合物。

【1474】

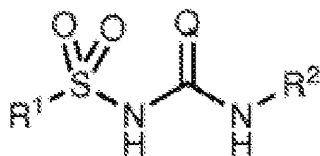
いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/034696 号パンフレットの 59 頁、12 行目から 101 頁、3 行目及び 186 ~ 241 頁の実施例 1 - 112 に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/034696 号パンフレットの請求項 15 の化合物を含む。

【1475】

本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第 2019/034696 号パンフレットにおいて具体的に定義される NLRP3 アンタゴニスト、例えば、59 頁、12 行目から 101 頁、3 行目及び 186 ~ 241 頁の実施例 1 - 112 に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第 2019/034696 号パンフレットの請求項 15 の化合物のいずれか 1 つの組合せ。

【1476】

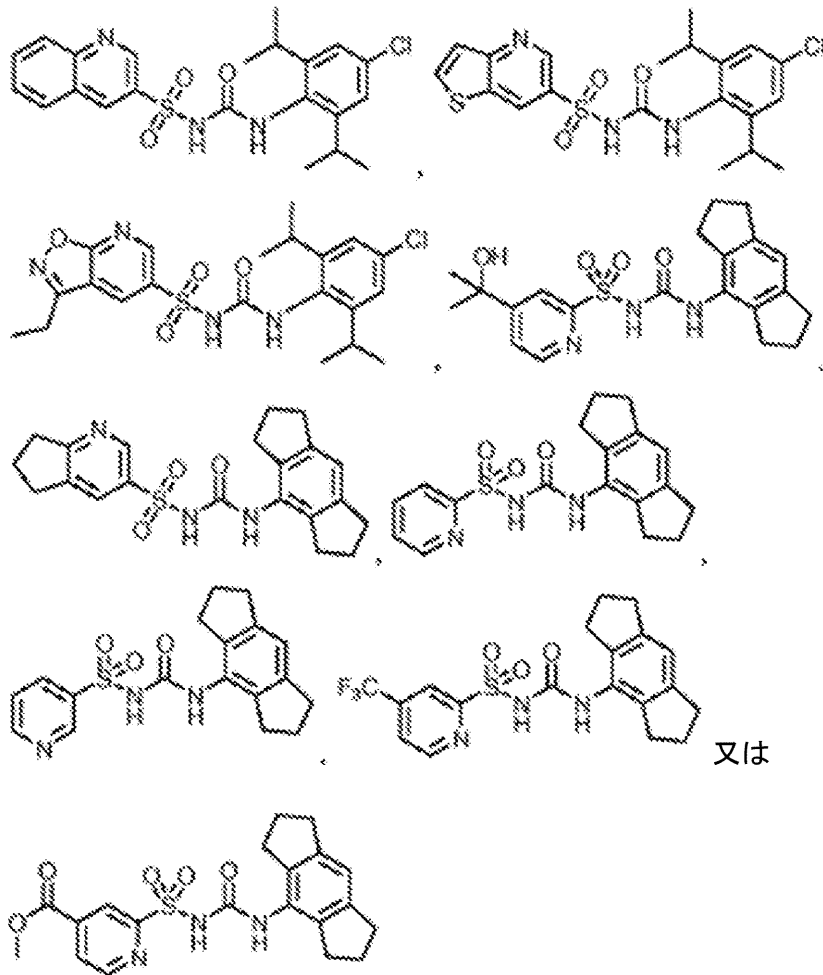
いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2019/008029 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (106A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、



式(106A)

(式中、
 Q は、O 又は S であり；
 R¹ は、6 員環構造における少なくとも 1 つの窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリール基であり、R¹ は任意選択により置換されてもよく；且つ R² は、a 位で置換される環状基であり、R² は任意選択によりさらに置換されてもよく；

【化 5 8 8】



10

20

又は

を含む)

の化合物。

30

【1477】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/008029号パンフレットの54頁、1行目から83頁、3行目及び145～176頁の実施例1-60に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/008029号パンフレットの請求項16の例示的な化合物を含む。

【1478】

本発明の実施形態は、抗TNF 剤と組み合わせる；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせる；より好ましくはアダリムマブと組み合わせる、国際公開第2019/008029号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、54頁、1行目から83頁、3行目及び145～176頁の実施例1-60に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第2019/008029号パンフレットの請求項16の化合物の組合せ。

40

【1479】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第2019/034693号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項1において定義されるとおりの置換基を有する式(107A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

50

OS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C=CC(=C2)N

10

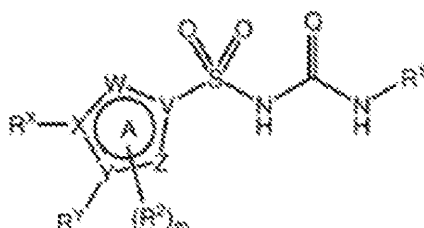
20

30

40

50

【化 5 9 0】



式 (108A)

(式中、
Q は、O 又は S から選択され；
V、X 及び Y は、それぞれ独立して、C 及び N から選択され、且つ W 及び Z は、それぞれ独立して、N、O、S、NH 及び CH から選択され、V、W、X、Y 及び Z の少なくとも

1つが、N、O、S又はNHであることを条件とし；

R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、任意の飽和又は不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に1つ以上のヘテロ原子N、O又はSを含んでもよく；

任意選択により、 R^x 及び R^y は、それらが結合される原子X及びYと合わせて、3～12員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；

R^1 は、a位で置換される環状基であり、 R^1 は任意選択によりさらに置換されてもよく；

m = 0、1又は2であり；

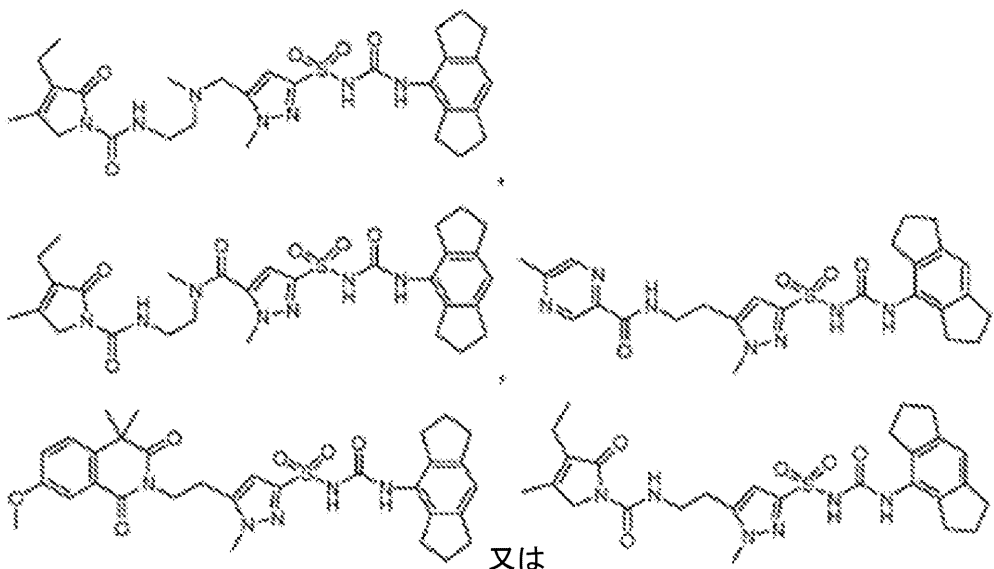
各 R^2 は、独立して、ハロ、-OH、-NO₂、-NH₂、-N₃、-SH、又は飽和若しくは不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に1つ以上のヘテロ原子N、O又はSを含んでもよく；

任意選択により、Wに結合された R^x 及び任意の R^2 は、それらが結合される原子W及びXと合わせて、3～12員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；且つ

任意選択により、Zに結合された R^y 及び任意の R^2 は、それらが結合される原子Y及びZと合わせて、3～12員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；

R^x 及び R^y の少なくとも1つが窒素原子を含むことを条件とし；

【化591】



を含む)
の化合物。

【1483】

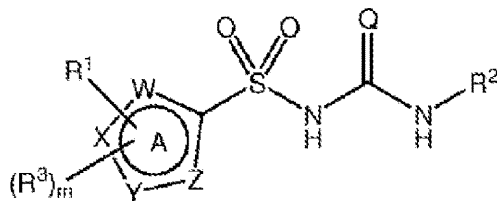
いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/034692号パンフレットの62頁、1行目から76頁、5行目及び230～336頁の実施例1-187に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/034692号パンフレットの請求項20の例示的な化合物を含む。

【 1 4 8 4 】

本発明の実施形態は、抗 T N F 剤と組み合わせる；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせる；より好ましくはアダリムマブと組み合わせる、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 9 2 号パンフレットにおいて具体的に定義される N L R P 3 アンタゴニスト、例えば、6 2 頁、1 行目から 7 6 頁、5 行目及び 2 3 0 ~ 3 3 6 頁の実施例 1 - 1 8 7 に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせる国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 9 2 号パンフレットの請求項 2 0 の化合物の組合せ。

【 1 4 8 5 】

いくつかの実施形態では、N L R P 3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 9 0 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (1 0 9 A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、



式 (109A)

(式 中、

Q は、O 又は S から選択され；

W、X、Y 及び Z は、それぞれ独立して、N、O、S、NH 又は CH であり、W、X、Y 及び Z の少なくとも 1 つは、N 又は NH であり；

R¹ は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む一価の基であり、- R¹ は、水素又はハロゲン以外の 1 ~ 7 個の原子を含有するか；又は

R¹ は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む二価の基であり、- R¹ - は、水素又はハロゲン以外の 1 ~ 7 個の原子を含有し；且つ - R¹ - は、任意の 2 つの隣接する W、X、Y 又は Z に直接的に結合され；

R² は、a 位で置換される環状基であり、R² は任意選択によりさらに置換されてもよく；

m は、0、1、2 又は 3 であり；

各 R³ は、独立して、ハロ、- OH、- NO₂、- NH₂、- N₃、- SH、又は飽和若しくは不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に 1 つ以上のヘテロ原子 N、O 又は S を含んでもよく；且つ

任意選択により、任意の R³、及び任意の 2 つの隣接する W、X、Y 又は Z を合わせて、環 A に縮合された 3 ~ 1 2 員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環 A に縮合された環状基は任意選択により置換されてもよい）

の化合物。

【 1 4 8 6 】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する N L R P 3 アンタゴニストは、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 9 0 号パンフレットの 5 9 頁、1 行目から 7 5 頁、5 行目及び 2 8 2 ~ 3 9 4 頁の実施例 1 - 2 1 0 に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する N L R P 3 アンタゴニストは、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 9 0 号パンフレットの請求項 2 1 の例示的な化合物を含む。

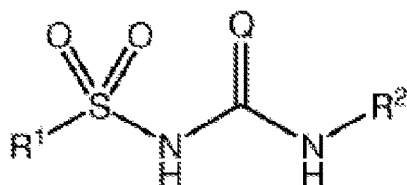
【 1 4 8 7 】

本発明の実施形態は、抗 T N F 剤と組み合わせる；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせる；より好ましくはアダリムマブと組み合わせる、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 9 0 号パンフレットにおいて具体的に定義される N L R P 3 アンタゴニスト、例えば、5 9 頁、1 行目から 7 5 頁、5 行目及び 2 8 2 ~ 3 9 4 頁の実施例 1 - 2 1 0 に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせる国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 9 0 号パンフレットの請求項 2 1 の化合物。

【 1 4 8 8 】

いくつかの実施形態では、N L R P 3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 8 8 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (1 1 0 A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

10



20

式 (110A)

(式 中、

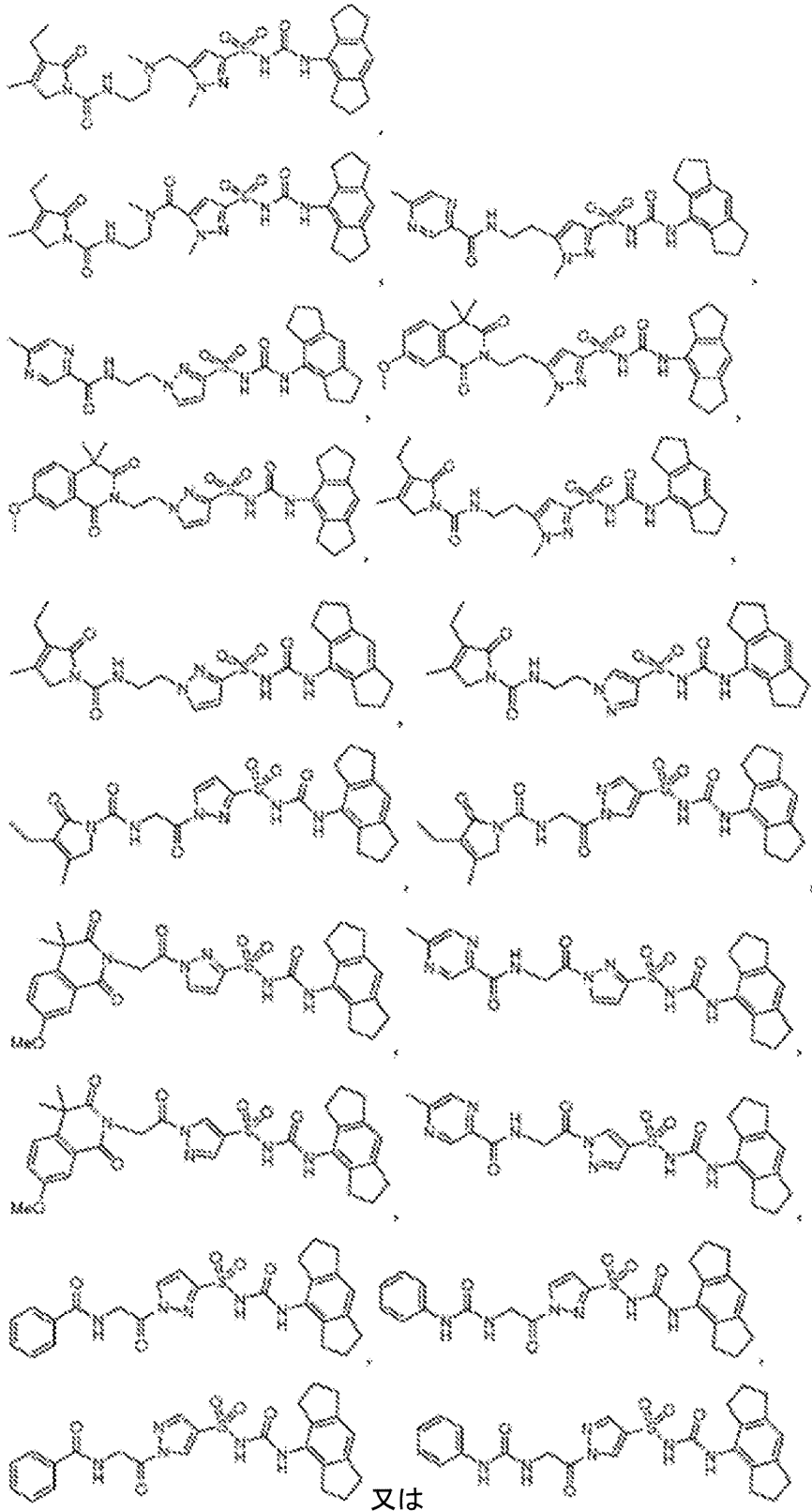
Q は、O 又は S から選択され；

R ¹ は、少なくとも 1 つの基 R ^x で置換された 5 員ヘテロアリール基であり、R ^x は、アミド基を含む任意の基であり、5 員ヘテロアリール基は任意選択により置換されてもよく；且つ

R ² は、a 位で置換される環状基であり、R ² は任意選択によりさらに置換されてもよく；

30

【化 5 9 4】



10

20

30

40

を含む)
の化合物。

【 1 4 8 9 】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/034688 号パンフレットの 61 頁、1 行目から 69 頁、3 行目及び 149 ~ 198 頁の実施例 1 - 84 に記載される例示的な化合物を含む。

50

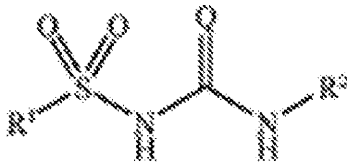
【 1 4 9 0 】

本発明の実施形態は、抗 T N F 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 8 8 号パンフレットにおいて具体的に定義される N L R P 3 アンタゴニスト、例えば、6 1 頁、1 行目から 6 9 頁、3 行目及び 1 4 9 ~ 1 9 8 頁の実施例 1 - 8 4 に記載される化合物を含む。

【 1 4 9 1 】

いくつかの実施形態では、N L R P 3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 8 6 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (1 1 1 A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

10



式(111A)

20

(式中、

Q は、O 又は S から選択され；

R¹ は、飽和又は不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に 1 つ以上のヘテロ原子 N、O 又は S を含んでもよく；且つ

R² は、a 位にて一価のヘテロ環式基又は一価の芳香族基で置換された環状基であり、ヘテロ環式又は芳香族基の環原子は、環状基の環原子に直接的に結合され、ヘテロ環式又は芳香族基は任意選択により置換されてもよく、且つ環状基は任意選択によりさらに置換されてもよい)

30

の化合物。

【 1 4 9 2 】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する N L R P 3 アンタゴニストは、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 8 6 号パンフレットの 4 0 頁、7 行目から 6 7 頁、5 行目及び 1 4 9 ~ 3 5 4 頁の実施例 1 - 3 2 3 に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する N L R P 3 アンタゴニストは、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 8 6 号パンフレットの請求項 1 0 の例示的な化合物を含む。

【 1 4 9 3 】

本発明の実施形態は、抗 T N F 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 8 6 号パンフレットにおいて具体的に定義される N L R P 3 アンタゴニスト、例えば、4 0 頁、7 行目から 6 7 頁、5 行目及び 1 4 9 ~ 3 5 4 頁の実施例 1 - 3 2 3 に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 4 6 8 6 号パンフレットの請求項 1 0 の化合物。

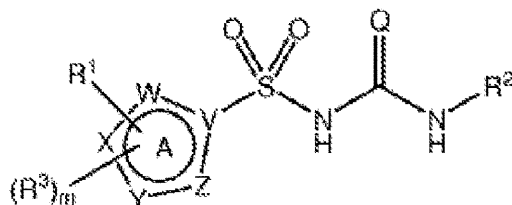
40

【 1 4 9 4 】

いくつかの実施形態では、N L R P 3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2 0 1 9 / 0 9 2 1 7 2 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (1 1 2 A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

50

【化 5 9 6】



式 (112A)

10

(式中、

Q は、O 又は S から選択され；

V は、独立して、C 及び N から選択され、且つ W、X、Y 及び Z は、それぞれ独立して、N、O、S、NH 及び CH から選択され、V、W、X、Y 及び Z の少なくとも 1 つが、N 又は NH であることを条件とし；

R¹ は、非芳香族環状基を含む一価の基であり；

R² は、2 位及び 4 位で置換された 6 員環状基であり、6 員環状基は任意選択によりさらに置換されてもよく；

m は、0、1、2 又は 3 であり；

20

各 R³ は、独立して、ハロ、-OH、-NO₂、-NH₂、-N₃、-SH、-SO₂H、-SO₂NH₂、又は飽和若しくは不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に 1 つ以上のヘテロ原子 N、O 又は S を含んでもよく；且つ任意選択により、任意の R³、及び任意の 2 つの隣接する W、X、Y 又は Z を合わせて、環 A に縮合された 4 ~ 12 員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環 A に縮合された環状基は任意選択により置換されてもよい）

の化合物。

【1495】

30

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/092172 号パンフレットの 52 頁、19 行目から 57 頁、3 行目及び 116 ~ 125 頁の実施例 1 - 21 に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/092172 号パンフレットの請求項 17 の例示的な化合物を含む。

【1496】

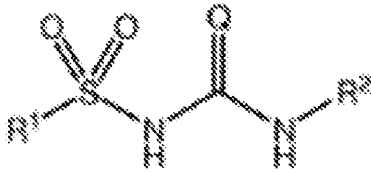
本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第 2019/092172 号パンフレットにおいて具体的に定義される NLRP3 アンタゴニスト、例えば、52 頁、19 行目から 57 頁、3 行目及び 116 ~ 125 頁の実施例 1 - 21 に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第 2019/092172 号パンフレットの化合物請求項 17。

40

【1497】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2019/092171 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (113A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

【化 5 9 7】



式(113A)

(式中、

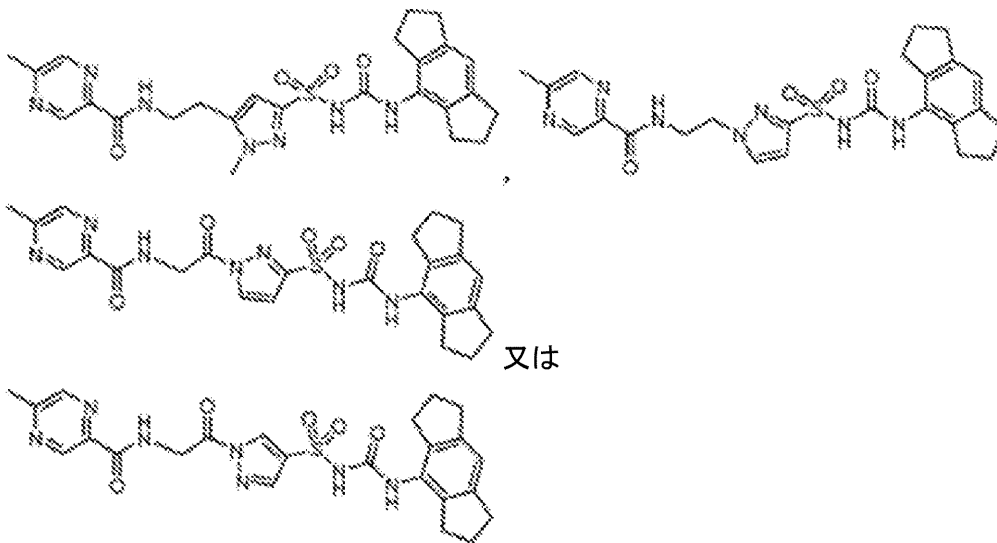
10

Qは、O又はSから選択され；

R¹は、少なくとも1つの基R^xで置換された5員ヘテロアリール基であり、R^xは、ヘテロアリール基を含む任意の一価の基であり、且つR¹の5員ヘテロアリール基は任意選択により置換されてもよく；且つ

R²は、a位で置換される環状基であり、R²は任意選択によりさらに置換されてもよく；

【化 5 9 8】



20

30

を含む)

の化合物。

【1 4 9 8】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/092171号パンフレットの48頁、1～5行目及び94～100頁の実施例1-10に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/092171号パンフレットの請求項18の例示的な化合物を含む。

40

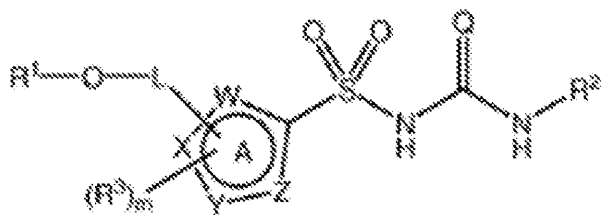
【1 4 9 9】

本発明の実施形態は、抗TNF剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第2019/092171号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、48頁、1～5行目及び94～100頁の実施例1-10に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第2019/092171号パンフレットの化合物請求項18。

【1 5 0 0】

50

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第2019/092170号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項1において定義されるとおりの置換基を有する式(114A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、【化599】



10

式(114A)

(式中、

Qは、O又はSから選択され；

W、X、Y及びZは、それぞれ独立して、N、O、S、NH又はCHであり、W、X、Y及びZの少なくとも1つは、N又はNHであり；

Lは、飽和又は不飽和ヒドロカルビレン基であり、ヒドロカルビレン基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビレン基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビレン基は、任意選択により、その炭素骨格中に1つ以上のヘテロ原子N、O又はSを含んでもよく；

R¹は、水素又は飽和若しくは不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に1つ以上のヘテロ原子N、O又はSを含んでもよく；

任意選択により、L及びR¹は、それらが結合される酸素原子と合わせて、3～12員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環状基は任意選択により置換されてもよく；

任意選択により、R¹-O-L-、及び任意の2つの隣接するW、X、Y又はZを合わせて、環Aに縮合された3～12員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環Aに縮合された環状基は任意選択により置換されてもよく；

R²は、位で置換される環状基であり、R²は任意選択によりさらに置換されてもよく；

各R³は、独立して、ハロ、-OH、-NO₂、-NH₂、-N₃、-SH、又は飽和若しくは不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に1つ以上のヘテロ原子N、O又はSを含んでもよく；

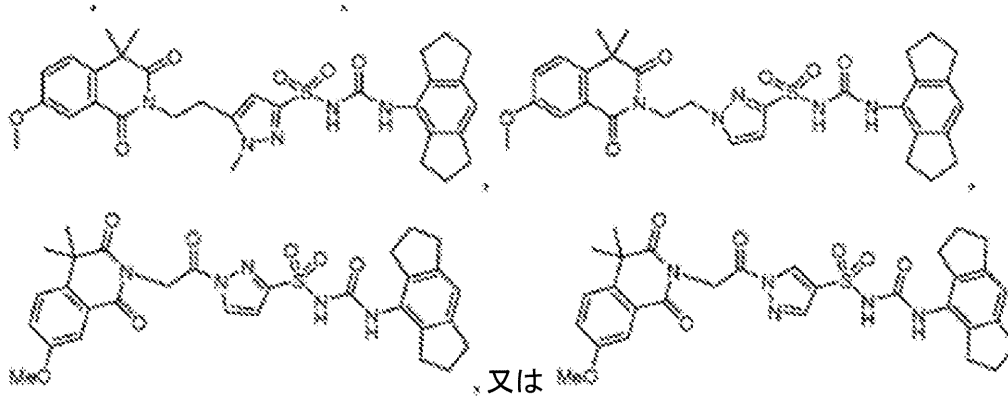
mは、0、1、2又は3であり；且つ

任意選択により、任意のR³、及び任意の2つの隣接するW、X、Y又はZを合わせて、環Aに縮合された3～12員飽和又は不飽和環状基を形成してもよく、環Aに縮合された環状基は任意選択により置換されてもよく；

W、X、Y又はZに直接的に結合されるL又はR¹の任意の原子が、R¹-O-L-の酸素原子に直接的に結合されるL又はR¹の同じ原子ではないことを条件とし；

40

【化 6 0 0】



10

を含む)
の化合物。

【1501】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/092170号パンフレットの58頁、1行目から67頁、3行目及び189～246頁の実施例1-107に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/092170号パンフレットの請求項18の例示的な化合物を含む。

20

【1502】

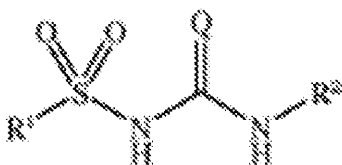
本発明の実施形態は、抗TNF剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第2019/092170号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、58頁、1行目から67頁、3行目及び189～246頁の実施例1-107に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第2019/092170号パンフレットの化合物請求項18。

30

【1503】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第2019/034697号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項1において定義されるとおりの置換基を有する式(115A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

【化 6 0 1】



40

式(115A)

(式中、
Qは、O又はSから選択され；
R¹は、飽和又は不飽和C₁～C₁₅ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つスルホニルウレア基の硫黄原子に結合されるR¹の原子は、環状基の環原子ではなく；且つ

50

R^2 は、a 位で置換される環状基であり、 R^2 は任意選択によりさらに置換されてもよい）
の化合物。

【1504】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/034697 号パンフレットの 50 頁、7 行目から 53 頁、3 行目及び 99 ~ 119 頁の実施例 1 - 40 に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/034697 号パンフレットの請求項 13 の例示的な化合物を含む。

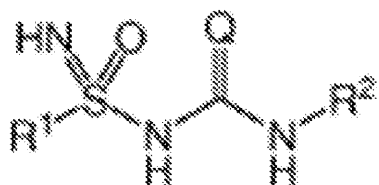
【1505】

本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせる；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせる；より好ましくはアダリムマブと組み合わせる、国際公開第 2019/034697 号パンフレットにおいて具体的に定義される NLRP3 アンタゴニスト、例えば、50 頁、7 行目から 53 頁、3 行目及び 99 ~ 119 頁の実施例 1 - 40 に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第 2019/034697 号パンフレットの化合物請求項 13。

【1506】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2019/068772 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (116A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、すなわち、

【化 602】



式(116A)

(式中、

Q は、O 又は S から選択され；

R^1 は、飽和又は不飽和ヒドロカルビル基であり、ヒドロカルビル基は、直鎖状又は分岐状であってもよいし、環状基であってもよく又は含んでもよく、ヒドロカルビル基は、任意選択により置換されてもよく、且つヒドロカルビル基は、任意選択により、その炭素骨格中に 1 つ以上のヘテロ原子 N、O 又は S を含んでもよく；且つ

R^2 は、a 位で置換される環状基であり、 R^2 は任意選択によりさらに置換されてもよい）

の化合物。

【1507】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/068772 号パンフレットの 44 頁、11 行目から 52 頁、10 行目及び 117 ~ 158 頁の実施例 1 - 28 に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 2019/068772 号パンフレットの請求項 13 の例示的な化合物を含む。

【1508】

本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせる；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせる；よ

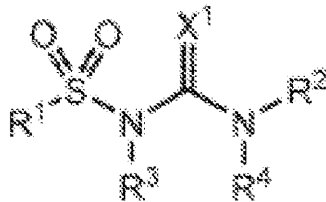
り好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第2019/068772号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、44頁、11行目から52頁、10行目及び117～158頁の実施例1-28に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第2019/068772号パンフレットの化合物請求項13。

【1509】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第18136890号パンフレットに記載される化合物である。例えば、国際公開第18136890号パンフレットの請求項1において定義されるとおりの式

10

【化603】



の化合物。

【1510】

20

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第18136890号パンフレットの段落[00461]～[00464]、及び実施例1～88に記載される例示的な化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第18136890号パンフレットの請求項65～68の例示的な化合物を含む。

【1511】

本発明の実施形態は、抗TNF 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第2019/068772号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、44頁、11行目から52頁、10行目及び117～158頁の実施例1-28に記載される化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第18136890号パンフレットの化合物請求項65～68。

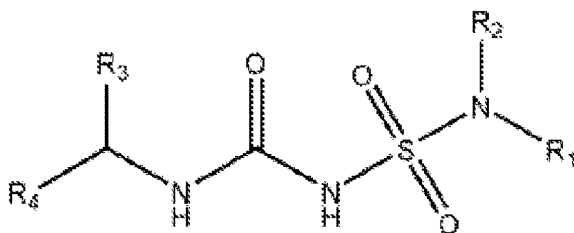
30

【1512】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第18015445号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項1において定義されるとおりの式の化合物、すなわち、式(117A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ：

【化604】

40



式(117A)

50

(式中、

R 1 及び R 2 は、それらが結合される窒素原子と合わせて、5員単環式ヘテロアリール環系を形成し、R 1 及び R 2 が結合される窒素原子に加えて、単環式ヘテロアリール環系は、任意選択により、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2又は3つのさらなるヘテロ原子を含むか；又は

R 1 及び R 2 は、それらが結合される窒素原子と合わせて、8、9又は10員二環式ヘテロアリール環系を形成し、R 1 及び R 2 が結合される窒素原子に加えて、二環式ヘテロアリール環系は、任意選択により、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2又は3つのさらなるヘテロ原子を含み；

前記単環式ヘテロアリール環系又は前記二環式ヘテロアリール環系は、任意選択により、
(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニレン、(C₂ ~ C₆)アルキニレン、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、CF₃、オキソ、OR₅、N(R₆)(R₇)、NR₅C(O)R₆、NR₆S(O)₂R₈、N(R₅)C(O)N(R₆)(R₇)、S(O)₂R₈、S(O)R₈、S(O)(NR₅)(R₈)、S(O)₂N(R₆)(R₇)、C(O)OR₅、C(O)N(R₆)(R₇)、C(O)R₈、C(NOR₅)(R₈)、OC(O)N(R₆)(R₇)、OC(O)R₈、フェニル、
酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2又は3つのヘテロ原子を含む5又は6員単環式ヘテロアリール環系、並びに酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1又は2つのヘテロ原子を含む3、4、5、又は6員単環式ヘテロシクリル環系から独立して選択される1、2、又は3つの置換基により置換され、前記(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニレン、(C₂ ~ C₆)アルキニレン、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル、フェニル、5若しくは6員単環式ヘテロアリール環系又は3、4、5、若しくは6員単環式ヘテロシクリル環系は、任意選択により、ハロ、シアノ、オキソ、CF₃、OR₅、N(R₆)(R₇)、NR₅C(O)R₅、SR₅、C(O)N(R₆)(R₇)、S(O)₂R₈、SOR₈、S(O)₂N(R₅)(R₆)及びNR₅S(O)₂R₆から独立して選択される1、2、3又は4つの置換基により置換され；

R 3 及び R 4 は、それらが結合される炭素原子と合わせて、12、13、14、15若しくは16員三環式部分不飽和ヘテロ環系又は炭素環系を形成し、前記三環式環系は、任意選択により、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルキレン、(C₂ ~ C₆)アルキニレン、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、(C₁ ~ C₃)アルキルアミノ、ジ-[(C₁ ~ C₃)アルキル]-アミノ、CF₃、OCF₃、S(O)₂CH₃、S(O)CH₃、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHCH₃、S(O)₂N(CH₃)₂、NHS(O)₂CH₃及びN(CH₃)S(O)₂CH₃から独立して選択される1、2、3又は4つの置換基により置換され；

R 5、R 6 及び R 7 は、それぞれ独立して、H、(C₁ ~ C₆)アルキル、CF₃、フェニル、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3つのヘテロ原子を含む5又は6員単環式ヘテロアリール環系、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1若しくは2つのヘテロ原子を含む3、4、5又は6員単環式ヘテロシクリル環系並びに3、4、5若しくは6員飽和又は部分不飽和炭素環系から選択され、前記(C₁ ~ C₆)アルキル、フェニル、単環式ヘテロアリール環、単環式ヘテロシクリル環又は炭素環系は、任意選択により、ハロ、アミノ、メチルアミノ、ジ(メチル)アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メトキシ、オキソ、シアノ、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃、C(O)N(CH₃)(CH₃)、CF₃、OCF₃、S(O)₂CH₃、S(O)CH₃、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHCH₃、S(O)₂N(CH₃)₂、NHS(O)₂CH₃及びN(CH₃)S(O)₂CH₃から独立して選択される1又は2つの置換基で置換され；
各 R 8 は、独立して、(C₁ ~ C₆)アルキル、CF₃、フェニル、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3つのヘテロ原子を含む5又は6員単環式ヘテロアリール環系、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1若しくは2つのヘテロ原子を含む3、4、5又は6員単環式ヘテロシクリル環系並びに3、4、5若しくは6員飽和

10

20

30

40

50

又は部分不飽和炭素環系から選択され、前記(C₁～C₆)アルキル、フェニル、単環式ヘテロアリール環、単環式ヘテロシクリル環又は炭素環系は、任意選択により、ハロ、アミノ、メチルアミノ、ジ(メチル)アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メトキシ、オキシ、シアノ、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃、C(O)N(CH₃)(CH₃)、CF₃、OCF₃、S(O)₂CH₃、S(O)CH₃、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHCH₃、S(O)₂N(CH₃)₂、NHS(O)₂CH₃及びN(CH₃)S(O)₂CH₃から独立して選択される1又は2つの置換基で置換される)；又はその薬学的に許容される塩。

【1513】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第18015445号パンフレットの79頁の表1に列挙される例を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第18015445号パンフレットの請求項14の例示的な化合物を含む。

10

【1514】

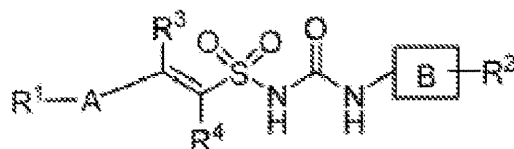
本発明の実施形態は、抗TNF剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第2019/068772号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、請求項14に記載される化合物を含む。

20

【1515】

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第19043610号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項1において定義されるとおりの式の化合物、すなわち、式(118A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ；

【化605】



30

式(118A)

(式中、

「A」は、非置換又は置換(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₃～C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、4～7員ヘテロ環系、7～14員二環式ヘテロ環系、任意選択により1つ又は2つ以上のヘテロ原子を有する架橋二環式ヘテロ環系又はスピロ環系から選択され；

各存在における「A」上での1つ以上の置換基を表すR₁は、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ベンジル、チオール、メルカプトアルキル(S、S O₂のような硫黄及びその酸化形態)、(C₁～C₆)チオ-アルコキシ基から選択される任意選択により置換される基を表し；

40

「A」が環を表す実施形態において、各存在におけるR₁は、水素、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₇)シクロアルキル、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキル、N(C₃～C₇)シクロアルキルから選択される任意選択により置換される基；N(C₁～C₆アルキル)₂、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ベンジル、チオール、メルカプトアルキル、硫黄及びその酸化形態、(C₁～C₆

50

）チオ - アルコキシ、任意選択により 1 つ又は 2 つ以上のヘテロ原子を有する架橋又はスピロ環系から選択される 1 つ以上の置換基を表してもよく；

「B」は、任意選択により置換される（C 3 ~ C 7）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル基から選択され；

各存在における R 2 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、（C 1 ~ C 6）アルキル、（C 2 ~ C 6）アルケニル、（C 1 ~ C 6）アルコキシ、（C 3 ~ C 7）シクロアルキル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、チオール、チオアルキル、硫黄及びその酸化形態、チオ - アルコキシ、任意選択により 1 つ又は 2 つ以上のヘテロ原子を有する架橋又はスピロ環系から選択される任意選択により置換される基を表し；

各存在における R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アミド、スルホンアミド、アシル、ヒドロキシル、（C 1 ~ C 6）アルキル、（C 1 ~ C 6）ハロアルキル、（C 3 ~ C 7）シクロアルキル、（C 1 ~ C 6）アルコキシ、チオール、メルカプトアルキル、硫黄及びその酸化形態、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルから選択される任意選択により置換される基から選択され；或いは、R 3 及び R 4 は結合を形成してもよく；或いは、R 3 及び「A」は、それらが結合される原子と合わせて、任意選択により 1 つ又は 2 つ以上のヘテロ原子を有する任意選択により置換される 5 ~ 7 員ヘテロ環系を形成してもよく；或いは、R 5 及び R 6、R 7 及び R 8 又は R 8 及び R 9 の各々は、可能な限り、N、O、及び S（O）p（p = 1 ~ 2）からなる群から選択される 0 ~ 2 つの追加のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員飽和又は部分飽和環をと共に形成してもよい）。

10

20

【1516】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 18015445 号パンフレットの実施例 1 ~ 78 を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 19043610 号パンフレットの請求項 12 の例示的な化合物を含む。

【1517】

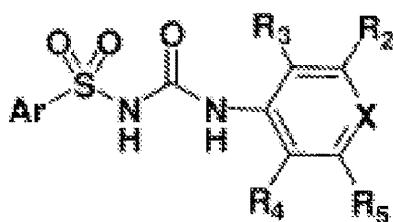
本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第 19043610 号パンフレットにおいて具体的に定義される NLRP3 アンタゴニスト、例えば、請求項 12 に記載される化合物を含む。

30

【1518】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 17129897 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの式（119A）の化合物、すなわち、式（119A）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ；

【化606】



40

式(119A)

（式中、

X は、基 C ~ R 1 又は窒素原子を表し；

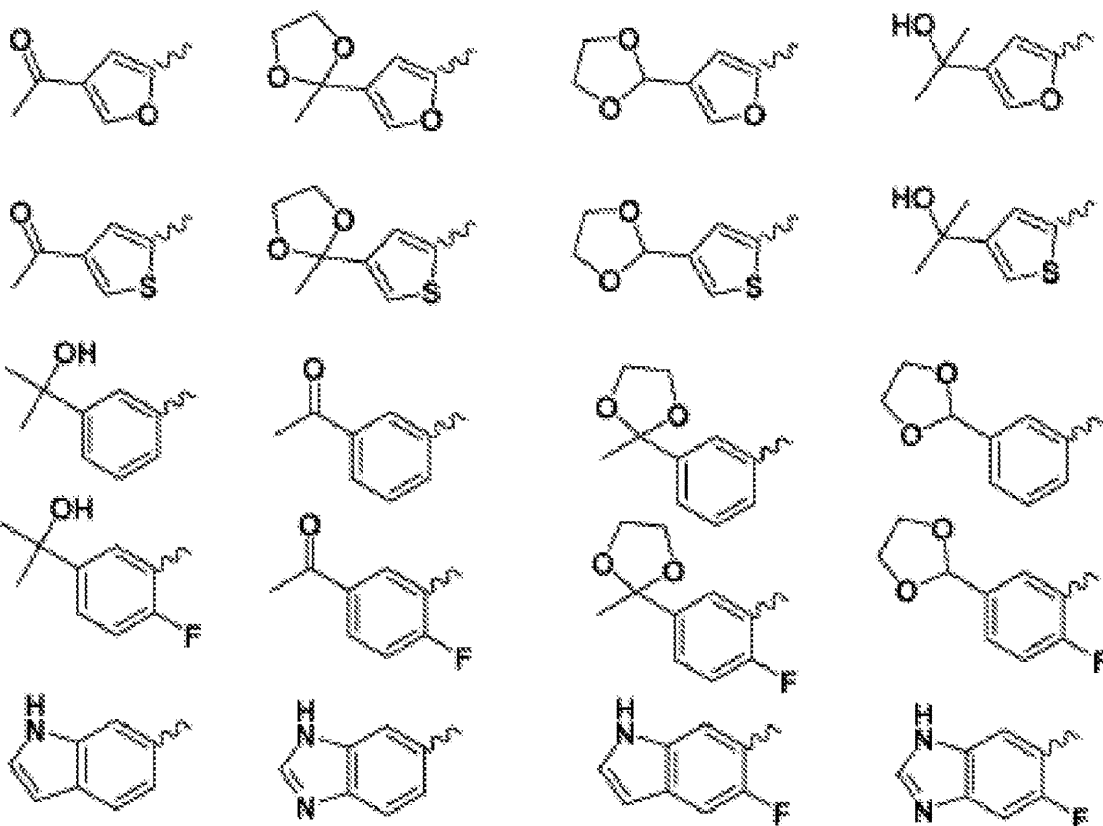
50

R 1 は、水素原子又はハロゲンを表し；

R 2、R 3、R 4 及び R 5 は、独立して、水素原子又は C 1 ~ C 6 アルキルを表し、R 2 及び R 3 を合わせて、場合により、それらが結合されるフェニルの炭素原子とともにシクロペンチルを形成し、且つ R 4 及び R 5 を合わせて、場合により、それらが結合されるフェニルの炭素原子とともにシクロペンチルを形成し；且つ

Ar は、

【化 6 0 7】



10

20

30

から選択される基を表す)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物。

【1519】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 17129897 号パンフレットの実施例 1 ~ 20 を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成する NLRP3 アンタゴニストは、国際公開第 17129897 号パンフレットの請求項 5 又は 6 の例示的な化合物を含む。

【1520】

本発明の実施形態は、抗 TNF 剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第 17129897 号パンフレットにおいて具体的に定義される NLRP3 アンタゴニスト、例えば、実施例 1 ~ 20 の化合物を含む。好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第 18136890 号パンフレットの化合物請求項 5。より好ましくは、アダリムマブと組み合わせた国際公開第 18136890 号パンフレットの化合物請求項 6。

40

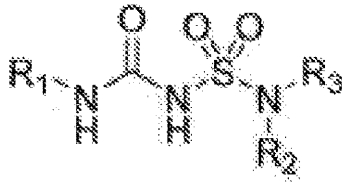
【1521】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる国際出願公開国際公開第 2019/121691 号パンフレットに記載される化合物である。例えば、請求項 1 において定義されるとおりの置換基を有する式 (120A) の化合物、すなわち、式 (120A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和

50

物若しくはプロドラッグ：

【化 6 0 8】



10

式(120A)

(式中、

R₁は、C₃～C₁₆シクロアルキル、又はC₅～C₁₀アリールであり、C₃～C₈単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、又はC₅～C₆アリールは、1つ以上のR_iにより任意選択により置換され；各R_iは、独立して、C₁～C₆アルキル、C_i～C₆ハロアルキル、C_i～C₆アルコキシ、C_i～C₆ハロアルコキシ、又はハロであり；

R₂は、-(C_{X2}X₂)_n-R_{2s}であり、nは、0、1、又は2であり、且つ各X₂は、独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、又はC₂～C₆アルキニルであり、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、又はC₂～C₆アルキニルは、1つ以上のハロ、-CN、-OH、-O(C_i～C₆アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、又はオキソで任意選択により置換され；

R_{2s}は、1つ以上のC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C_i～C₆ハロアルキル、ハロ、-CN、-OH、-O(C_i～C₆アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、又はオキソで任意選択により置換された4～8員ヘテロシクロアルキルであり；且つ

R₃は、1つ以上のR_jで任意選択により置換された7～12員ヘテロシクロアルキル又は5若しくは6員ヘテロアリールであり、各R₃は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、ハロ、又はC₃～C₈ヘテロシクロアルキルであり、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、又はC₃～C₈ヘテロシクロアルキルは、-O(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、ハロ、又は-CNで任意選択により置換される)。

【1522】

いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/121691号パンフレットの実施例1～20を含む。いくつかの実施形態では、本発明の一部を構成するNLRP3アンタゴニストは、国際公開第2019/121691号パンフレットの実施例1～116の化合物を含む。

【1523】

本発明の実施形態は、抗TNF剤と組み合わせて；好ましくはインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブベゴル、ゴリムマブ又はアダリムマブと組み合わせて；より好ましくはアダリムマブと組み合わせて、国際公開第17129897号パンフレットにおいて具体的に定義されるNLRP3アンタゴニスト、例えば、実施例1～116の化合物を含む。

【1524】

NLRP3阻害性核酸

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニストは、阻害性核酸である。いくつかの実施形態では、阻害性核酸は、短い干渉RNA

50

、アンチセンス核酸、又はリボザイムである。

【1525】

これらの異なるオリゴヌクレオチドの態様の例は、下に記載される。NLRP3 アンタゴニストである阻害性核酸の例のいずれかは、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞）におけるNLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又はS100A9 mRNAの発現を減少させることができる。本明細書に記載される阻害性核酸のいずれかは、インビトロで合成され得る。

【1526】

哺乳動物細胞におけるNLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又はS100A9 mRNA発現の発現を減少させることができる阻害性核酸は、アンチセンス核酸分子、すなわち、ヌクレオチド配列が、NLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又はS100A9 mRNAの全て又は一部に相補的（例えば、配列番号38～57のいずれか1つの全て又は一部に相補的）である核酸分子を含む。

10

【1527】

配列番号73～92によって特徴付けられるヌクレオチドは、下に列挙され、別個の機械で読み取り可能なファイルにおいて提出されている。

ヒトNLRP3 CDS転写物バリエーション1（配列番号73）、ヒトNLRP3 CDS転写物バリエーション2（配列番号74）、ヒトNLRP3 CDS転写物バリエーション3（配列番号75）、ヒトNLRP3 CDS転写物バリエーション4（配列番号76）、ヒトNLRP3 CDS転写物バリエーション5（配列番号77）、ヒトNLRP3 CDS転写物バリエーション6（配列番号78）、ヒトASC CDS転写物バリエーション1（配列番号79）、ヒトASC CDS転写物バリエーション2（配列番号80）、ヒトCAP1 CDS転写物バリエーション1（配列番号81）、ヒトCAP1 CDS転写物バリエーション2（配列番号82）、ヒトIL-18 CDS転写物バリエーション1（配列番号83）、ヒトIL-18 CDS転写物バリエーション2（配列番号84）、ヒトIL-1 CDS転写物（配列番号85）、ヒトリボカリン-2（LCN2）CDS転写物（配列番号86）、ヒトS100A8 CDS転写物バリエーション1（配列番号87）、ヒトS100A8 CDS転写物バリエーション2（配列番号88）、ヒトS100A8 CDS転写物バリエーション3（配列番号89）、ヒトS100A8 CDS転写物バリエーション4（配列番号90）、ヒトS100A8 CDS転写物バリエーション5（配列番号91）、及びヒトS100A9 CDS転写物（配列番号92）。

20

30

【1528】

アンチセンス核酸分子は、NLRP3、ASC、CAP1、IL-18、IL-1、LCN-2、S100A8、又はS100A9タンパク質をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の非コード領域の全て又は一部に相補的であり得る。非コード領域（5'及び3'非翻訳領域）は遺伝子のコード領域に隣接する5'及び3'配列であり、アミノ酸に翻訳されない。

【1529】

本明細書に開示される配列に基づいて、当業者は、本明細書に記載されるNLRP3、ASC、CAP1、IL-18、IL-1、LCN-2、S100A8、又はS100A9タンパク質をコードする核酸を標的化するいくつかの適切なアンチセンス核酸のいずれかを容易に選択し、且つ合成できる。NLRP3、ASC、CAP1、IL-18、IL-1、LCN-2、S100A8、又はS100A9タンパク質をコードする核酸を標的化するアンチセンス核酸は、Integrated DNA Technologiesのウェブサイト入手可能なソフトウェアを使用して設計され得る。

40

【1530】

アンチセンス核酸を生成するために使用できる修飾ヌクレオチドの例としては、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2,2-ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデ

50

ニン、ウラシル - 5 - オキシ酢酸 (v)、ワイプトキソシン、プソイドウラシル、ケウオシン、2 - チオシトシン、5 - フルオロウラシル、5 - プロモウラシル、5 - クロロウラシル、5 - ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4 - アセチルシトシン、5 - (カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ - D - ガラクトシルケウオシン、イノシン、N6 - イソペンテニルアデニン、5 - メチルシトシン、N6 - アデニン、7 - メチルグアニン、5 - メチルアミノメチルウラシル、5 - メトキシアミノメチル - 2 - チオウラシル、ベータ - D - マンノシルケウオシン、5' - メトキシカルボキシメチルウラシル、5 - メトキシウラシル、5 - メチル - 2 - チオウラシル、2 - チオウラシル、4 - チオウラシル、5 - メチルウラシル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸 (v)、5 - メチル - 2 - チオウラシル、3 - (3 - アミノ - 3 - N - 2 - カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)w、及び2, 6 - ジアミノプリンが挙げられる。代わりに、アンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス配向でサブクロニングされている発現ベクターを使用して生物学的に生成し得る(すなわち挿入された核酸から転写されたRNAは、目的の標的核酸に対してアンチセンス配向である)。

10

【1531】

本明細書に記載のアンチセンス核酸分子はインビトロで調製し、対象(例えば、ヒト対象)に投与することができる。代わりに、それらは、NLRP3、ASC、又はCAP1タンパク質をコードする細胞mRNA及び/又はゲノムDNAとハイブリダイズするか又は結合して、それにより、例えば、転写及び/又は翻訳を阻害することによって、発現を阻害するようにインサイチューで生成され得る。ハイブリダイゼーションは、安定な二重鎖を形成するための従来のヌクレオチド相補性によるか、又は例えばDNA二重鎖に結合するアンチセンス核酸分子の場合、二重らせんの主溝における特異的な相互作用によってであり得る。アンチセンス核酸分子は、ベクター(例えば、アデノウイルスベクター、レンチウイルス又はレトロウイルス)を使用して哺乳動物細胞に送達することができる。

20

【1532】

アンチセンス核酸は、 α -アノマー核酸分子であり得る。 α -アノマー核酸分子は、相補的RNAと特異的二本鎖ハイブリッドを形成し、それは通常の β -単位とは対照的に、鎖は互いに平行に走る(Gaultier et al., Nucleic Acids Res. 15: 6625 - 6641, 1987)。アンチセンス核酸は、キメラRNA-DNAアナログ(Inoue et al., FEBS Lett. 215: 327 - 330, 1987)又は2'-O-メチルリボヌクレオチド(Inoue et al., Nucleic Acids Res. 15: 6131 - 6148, 1987)も含み得る。

30

【1533】

阻害性核酸の別の例は、NLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又はS100A9 mRNAをコードする核酸に対する特異性、例えば、配列番号38~57のいずれか1つに対する特異性を有するリボザイムである。リボザイムは、リボザイムに相補的領域を有するmRNAなどの一本鎖核酸を切断することができるリボヌクレアーゼ活性を有する触媒RNA分子である。したがって、リボザイム(例えば、ハンマーヘッド型リボザイム(Haselhoff and Gerlach, Nature 334: 585 - 591, 1988に記載される))を使用して、mRNA転写物を触媒的に切断し、それによってmRNAによってコードされるタンパク質の翻訳を阻害することができる。NLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又はS100A9 mRNAを使用して、RNA分子のプールから特異的なリボヌクレアーゼ活性を有する触媒RNAを選択することができる。例えば、Bartel et al., Science 261: 1411 - 1418, 1993を参照されたい。

40

【1534】

50

或いは、本明細書に開示される NLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又は S100A9 mRNA 配列に対して特異性を有するリボザイム。例えば、テトラヒメナ (Tetrahymena) L-19 IVS RNA の誘導体は、活性部位のヌクレオチド配列が、NLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又は S100A9 mRNA において切断されるヌクレオチド配列に相補的であるように構築され得る (例えば、米国特許第 4,987,071 号明細書及び同第 5,116,742 号明細書を参照)。

【1535】

阻害性核酸は、三重らせん構造を形成する核酸分子でもあり得る。例えば、NLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又は S100A9 ポリペプチドの発現は、NLRP3、ASC、CAP1、LCN-2、IL-18、IL-1、S100A8、又は S100A9 ポリペプチドをコードする遺伝子の調節領域 (例えば、プロモーター及び / 又はエンハンサー、例えば、転写開始開始状態の少なくとも 1 kb、2 kb、3 kb、4 kb、又は 5 kb 上流である配列) に相補的なヌクレオチド配列を標的化して、標的細胞中の遺伝子の転写を妨げる三重らせん構造を形成することによって阻害され得る。一般に Maher, Bioassays 14 (12): 807-15, 1992、Helene, Anticancer Drug Des. 6 (6): 569-84, 1991 及び Helene, Ann. N.Y. Acad. Sci. 660: 27-36, 1992 を参照されたい。

【1536】

種々の実施形態では、例えば、分子の溶解度、安定性又はハイブリダイゼーションを改善するために、阻害性核酸の糖部分、塩基部分又はリン酸骨格を修飾することができる。例えば、核酸のデオキシリボースリン酸骨格を修飾して、ペプチド核酸を生成することができる (例えば、Hyrup et al., Bioorganic Medicinal Chem. 4 (1): 5-23, 1996 を参照)。ペプチド核酸 (PNA) は、デオキシリボースリン酸骨格が擬ペプチド格によって置換され、4 つの天然核酸塩基のみが保持される核酸模倣体、例えば DNA 模倣体である。PNA の中性骨格は、低いイオン強度条件下での RNA 及び DNA への特異的ハイブリダイゼーションを可能にする。PNA オリゴマーは標準的な固相ペプチド合成プロトコルを使用して合成することができる (例えば、Perry-O'Keefe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93: 14670-675, 1996 を参照)。PNA は、例えば、転写若しくは翻訳停止を誘導するか、又は複製を阻害することによる、遺伝子発現の配列特異的調節のためのアンチセンス剤又はアンチジーン剤として使用することができる。

【1537】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニスト (例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる NLRP3 アンタゴニストのいずれか) は、本明細書に記載されるとおりの化学物質並びに 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤、及び任意選択により 1 つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物として投与される。

【1538】

いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニスト及び / 又は抗 TNF 剤は、本明細書に記載されるとおりの NLRP3 アンタゴニスト及び / 又は抗 TNF 剤並びに 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤、及び任意選択により 1 つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物として投与される。好ましくは、医薬組成物は、NLRP3 アンタゴニスト及び抗 TNF 剤を含む。いくつかの実施形態では、NLRP3 アンタゴニストは、1 つ以上の従来の医薬賦形剤と組み合わせて投与され得る。薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸などの自己乳化型薬物送達システム (SEDDS)、Tween、ポロキサマー又は他の類似のポリマー送達マトリックスなどの医薬剤形において使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸

10

20

30

40

50

塩、トリスなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウムなどの塩又は電解質、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

-、-及び-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン又は2-及び3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、又は他の可溶化誘導体も、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニストの送達を高めるために使用され得る。本明細書に記載されるとおりのNLRP3アンタゴニスト及び/又は抗TNF剤を0.005%~100%の範囲で含有し、残りが毒性のない賦形剤から構成される剤形又は組成物が調製され得る。企図される組成物は、NLRP3アンタゴニスト及び/又は抗TNF剤を0.001%~100%、一実施形態では、0.1%~95%、別の実施形態では、75~85%、さらなる実施形態では、20~80%含有し得る。このような剤形を調製する実際の方法は当業者に知られているか又は明らかであり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)を参照されたい。

10

【1539】

投与経路及び組成成分

20

いくつかの実施形態では、NLRP3アンタゴニスト及び/又は抗TNF剤（例えば、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において知られる例示的なNLRP3アンタゴニスト又は抗TNF剤のいずれか）又はその医薬組成物は、それを必要とする対象に任意の許容される投与経路によって投与され得る。許容される投与経路としては、口腔、皮膚、頸管内、洞内、気管内、腸内、硬膜外、間質、腹腔内、動脈内、気管支内、包内、脳内、嚢内、冠動脈内、皮内、腺管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ管内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、洞内、髄腔内、滑液嚢内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻、経口、非経口、経皮、硬膜外、直腸呼吸（吸入）、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道及び膣が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、好ましい投与経路は非経口（例えば、腫瘍内）である。

30

【1540】

組成物は非経口投与用に製剤化することができ、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、又は腹腔内経路による注射用に製剤化することができる。一般的には、このような組成物は液体溶液又は懸濁液として注射剤として調製することができ、また、注射の前に液体を添加して溶液又は懸濁液を調製するために使用するのに適した固体形態を調製することもでき、これらの調製物を乳化することもできる。このような製剤の調製は、本開示を踏まえれば、当業者にはわかるであろう。

【1541】

注射剤での使用に好適な医薬形態としては、滅菌水溶液又は分散液、ゴマ油、ピーナツ油又は水性プロピレングリコールを含む製剤及び滅菌注射用溶液又は分散液を即時調製するための滅菌粉末が挙げられる。全ての場合において、この形態は、無菌でなければならず、そして容易に注射し得る程度に流動性がなければならない。調製物は、製造及び貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されていなければならない。

40

【1542】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散媒でもあり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散体の場合に必要とされる粒径の維持及び界面活性剤の使用によっ

50

て維持することができる。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたすことができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖又は塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延する作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物で使用するによってもたすことができる。

【1543】

無菌の注射溶液は、必要に応じて、上で列記した種々の他の成分とともに、必要量の活性化合物（すなわち、NLRP3アンタゴニスト及び/又は抗TNF 剤）を適当な溶媒に加えた後、濾過滅菌することによって調製される。一般的に、分散液は、基本の分散媒体と上で列挙した成分からの所望の他の成分とを含有する無菌のビヒクルに、滅菌された様々な活性成分を加えることによって調製される。無菌の注射溶液を調製するための無菌粉末の実施形態では、好ましい調製方法は、予め滅菌濾過したその溶液から活性成分と任意の追加の所望の成分の粉末とを生じさせる真空乾燥及び凍結乾燥の手法である。

10

【1544】

腫瘍内注射は、例えば、Lammers et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPM A Copolymer-Based Drug Delivery Systems" Neoplasia. 2006, 10, 788 - 795で論じられている。

20

【1545】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化学物質（すなわち、NLRP3アンタゴニスト及び/又は抗TNF 剤）又はその医薬組成物は、局所的な消化管又はGI管への局所投与、例えば、直腸投与に好適である。直腸組成物としては、浣腸剤、直腸ゲル剤、直腸フォーム、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー座剤、及び浣腸剤（例えば、停留浣腸剤）が挙げられるが、これらに限定されない。

【1546】

ゲル、クリーム、注腸剤又は肛門坐剤として直腸組成物中で使用可能な薬理的に許容される賦形剤としては、限定はされないが、ココアバターグリセリド、ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー、PEG（PEG軟膏など）、グリセリン、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、ポロキサマー、種々の分子量のポリエチレングリコールとポリエチレングリコールワセリンの脂肪酸エステルとの混合物、脱水ラノリン、サメ肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、スイートアーモンド油、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシドSBN、バニラ精油、エアロゾル、フェノキシエタノール中のパラベン、p - オキシ安息香酸メチルナトリウム塩、p - オキシ安息香酸プロピルナトリウム塩、ジエチルアミン、カルボマー、カーボポール、メチルオキシベンゾエート、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカブラート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、流動パラフィン、キサンタンガム、カルボキシメタ重亜硫酸塩、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子抽出物、メチルスルホニルメタン（MSM）、乳酸、グリシン、ビタミンA及びビタミンEなどのビタミン類及び酢酸カリウムが挙げられる。

30

40

【1547】

特定の実施形態では、坐剤は、化学物質（すなわち、NLRP3アンタゴニスト及び/又は抗TNF 剤）を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸で溶融し、活性化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製することができる。他の実施形態では、直腸投与用の組成物は、浣腸剤の形態である。

【1548】

他の実施形態では、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニスト及び/若しくは抗TNF 剤又はその医薬組成物は、経口投与（例えば、固体又は液体の剤形）による消化管又はGI管への局所送達に好適である。

50

【 1 5 4 9 】

経口投与のための固体の剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、及び顆粒剤が挙げられる。そのような固体の剤形において、NLRP3 アンタゴニスト及び/又は抗TNF 剤は、クエン酸ナトリウム若しくは第二リン酸カルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容される賦形剤並びに/又は：a) デンブン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸などの充填剤若しくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンブン、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイトクレーなどの吸収剤、並びにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。ラクトース又は乳糖のような賦形剤や高分子量のポリエチレングリコールなどを使用した軟及び硬充填ゼラチンカプセルでは、充填剤として、類似したタイプの固体組成物も利用され得る。

10

【 1 5 5 0 】

一実施形態では、組成物は丸剤又は錠剤などの単位剤形をとり、したがって、組成物は、本明細書で提供されるNLRP3 アンタゴニスト及び/又は抗TNF 剤とともに、ラクトース、スクロース、第二リン酸ジカルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；及びデンブン、アカシア・ガム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含有し得る。別の固体剤形では、粉末、マルメ (marume)、溶液又は懸濁液 (例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124又はトリグリセリド中) は、カプセル (ゼラチン又はセルロース系カプセル) 中にカプセル化される。1種以上の化学物質 (すなわち、NLRP3 アンタゴニスト及び/又は抗TNF 剤) 又は追加の活性剤が物理的に分離されている単位剤形、例えば、各薬剤の顆粒を含むカプセル (又はカプセル中の錠剤)；2層錠剤；2区画ゲルキャップなども意図される。また、腸溶性又は遅延放出性の経口剤形も意図される。

20

【 1 5 5 1 】

他の生理学的に許容される化合物としては、湿潤剤、乳化剤、分散剤又は微生物の増殖又は作用を防止するのに特に有用な防腐剤が挙げられる。種々の防腐剤がよく知られており、例えばフェノール及びアスコルビン酸が挙げられる。

30

【 1 5 5 2 】

特定の実施形態では、賦形剤は無菌であり、一般に望ましくない物質を含まない。これらの組成物は、従来がよく知られた滅菌手法によって滅菌することができる。錠剤及びカプセル剤などの種々の経口剤形の賦形剤では、無菌性は要求されない。通常、USP/NF規格で十分である。

【 1 5 5 3 】

特定の実施形態では、固体経口剤形は、NLRP3 アンタゴニスト及び/又は抗TNF 剤が胃又は下部GI (例えば、上行結腸及び/又は横行結腸及び/又は遠位結腸及び/又は小腸) に送達されるように組成物を化学的及び/又は構造的に予め処理する1つ以上の成分をさらに含み得る。例示的な製剤化技術は、例えば、全体として参照により本明細書に組み込まれるFilipski, K. J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802に記載される。

40

【 1 5 5 4 】

例としては、上部GIターゲティング技術、例えば、Accordion Pill (Intec Pharma)、フローティングカプセル、及び粘膜壁に接着し得る材料が挙げられる。

50

【1555】

他の例としては、下部GIターゲティング技術が挙げられる。腸管の様々な領域を標的とするために、いくつかの腸溶性/pH応答性コーティング及び賦形剤が利用可能である。これらの材料は、通常、所望の薬物放出のGI領域に基づいて選択される特定のpH範囲で溶解又は浸食されるように設計されたポリマーである。これらの材料は、酸に不安定な薬物を胃液から保護するか、又は活性成分が上部GIを刺激するおそれがある場合に曝露を制限するようにも機能する（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートシリーズ、Coaterric（ポリビニルアセテートフタレート）、セルロースアセテートフタレート、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Eudragitシリーズ（メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー）及びMarcoat）。他の手法としては、GI管内の局所微生物叢に応答する剤形、腸内圧崩壊型大腸デリバリーカプセル及びPulsincapが挙げられる。

10

【1556】

眼用組成物としては、限定はされないが、以下のいずれかの1つ以上が挙げられる：ビスコゲン（viscogen）（例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール）；安定剤（例えば、Pluronic（トリブロックコポリマー）、シクロデキストリン）；防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、ETDA、Softzia（ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール及び塩化亜鉛；Alcon Laboratories, Inc.）、Purite（安定化オキシクロロ錯体；Allergan, Inc.））。

20

【1557】

局所組成物としては、軟膏及びクリームを挙げることができる。軟膏は、一般的には、ワセリン又は他の石油派生物に基づく半固体製剤である。選択された活性剤（すなわち、NLRP3アンタゴニスト及び/又は抗TNF剤）を含有するクリームは、一般的には、粘稠な液体又は半固体エマルジョンであり、多くの場合、水中油型又は油中水型である。クリーム基剤は一般的には水洗可能であり、油相、乳化剤及び水相を含有する。「内部」相とも呼ばれることもある油相は一般に、ワセリン及び脂肪アルコール（例えば、セチル又はステアリルアルコール）から構成され、水相は、通常、必ずではないが、体積が油相を超え、一般に湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性又は両性界面活性剤である。他の担体又はビヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性及び非感作性であるべきである。

30

【1558】

前述の実施形態のいずれかにおいて、本明細書に記載の医薬組成物は、以下の1つ以上の1つ以上を含むことができる：脂質、二分子膜間架橋多重膜ベシクル、生分解性ポリ（D, L-乳酸-コ-グリコール酸）[PLGA]系又はポリ無水物系ナノ粒子又は微粒子及びナノ多孔質粒子支持脂質二重層。

【1559】

好ましくは、上記の医薬組成物実施形態は、NLRP3アンタゴニストを含む。

【1560】

より好ましくは、上記の医薬組成物実施形態は、NLRP3アンタゴニスト及び抗TNF剤を含む。

40

【1561】

浣腸製剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗TNF剤及び/又はNLRP3アンタゴニストのいずれかを含有する浣腸製剤は、「使用準備済の」形態において提供される。

【1562】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化学物質を含有する浣腸製剤は、1つ以上のキット又はパックにおいて提供される。特定の実施形態では、キット又はパックは、2つ以上の別々に含有された/パッケージ化された成分、例えば、合わせて混合される

50

ときに所望の製剤（例えば、懸濁液として）をもたらす2つの成分を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、2つの成分系は、第1の成分及び第2の成分を含み、（i）第1の成分（例えば、小さい袋の中に含有される）は、NLPR3アンタゴニスト及び/又は抗TNF剤（本明細書において記載されるとおり）並びに任意選択により1つ以上の薬学的に許容される賦形剤（例えば、固体調製物として合わせて製剤化される、例えば、湿った顆粒化固体調製物として合わせて製剤化される）を含み；且つ（ii）第2の成分（例えば、バイアル又はボトルの中に含有される）は、液体担体とともに形成する1つ以上の液体及び任意選択により1つ以上の他の薬学的に許容される賦形剤を含む。使用の前に（例えば、使用の直前に）、（i）及び（ii）の内容物を合わせて、例えば、懸濁液としての所望の浣腸製剤を形成する。他の実施形態では、成分（i）及び（ii）の各々は、独自の別々のキット又はパックにおいて提供される。

10

【1563】

いくつかの実施形態では、1つ以上の液体の各々は、水、若しくは生理学的に許容される溶媒、又は水及び1つ以上の生理学的に許容される溶媒の混合物である。典型的なそのような溶媒としては、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、1つ以上の液体の各々は、水である。他の実施形態では、1つ以上の液体の各々は、油、例えば、医薬調製物において一般的に使用される天然及び/又は合成油である。

20

【1564】

本明細書に記載される医薬製品において使用され得るさらなる医薬賦形剤及び担体は、各種ハンドブックにおいて列挙される（例えば、D. E. Bugay及びW. P. Findlay (Eds) *Pharmaceutical excipients* (Marcel Dekker, New York, 1999)、E. M. Hoepfner, A. Reng及びP. C. Schmidt (Eds) *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas* (Edition Cantor, Munich, 2002)並びにH. P. Fielder (Ed) *Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* (Edition Cantor Aulendorf, 1989)）。

30

【1565】

いくつかの実施形態では、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤の各々は、独立して、増粘剤、粘度増強剤、充填剤、粘膜付着剤、浸透増強剤、緩衝剤、防腐剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、滑沢剤、崩壊剤、注入剤、可溶化剤、pH調節剤、防腐剤、安定剤、抗酸化剤、湿潤剤又は乳化剤、懸濁剤、色素、着色剤、等張剤、キレート剤、乳化剤、及び診断剤から選択され得る。

【1566】

特定の実施形態では、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤の各々は、独立して、増粘剤、粘度増強剤、粘膜付着剤、緩衝剤、防腐剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、滑沢剤、崩壊剤、及び注入剤から選択され得る。

40

【1567】

特定の実施形態では、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤の各々は、独立して、増粘剤、粘度増強剤、充填剤、粘膜付着剤、緩衝剤、防腐剤、及び注入剤から選択され得る。

【1568】

特定の実施形態では、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤の各々は、独立して、希釈剤、結合剤、潤滑剤、滑沢剤、及び崩壊剤から選択され得る。

【1569】

増粘剤、粘度増強剤、及び粘膜付着剤の例としては、ガム、例えば、キサンタンガム、グアーガム、ローカストビーンガム、トラガントガム、カラヤガム、ガッチガム、ウチワ

50

サボテンガム、サイリウムシードガム及びアラビアガム；強力な水素結合基を有するポリ（アクリル、マレイン、イタコン、シトラコン、ヒドロキシエチルメタクリル又はメタクリル）酸などのポリ（カルボン酸含有）系ポリマー、又は塩及びエステルなどのその誘導体；メチルセルロース、エチルセルロース、メチルエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体又はそのセルロースエステル若しくはエーテル若しくは誘導体若しくは塩；モンモリロナイトクレイ、例えば、V e e g u n、アタパルジャイトクレイなどの粘土；デキストラン、ペクチン、アミロペクチン、寒天、マンナン又はポリガラクトン酸などの多糖又はヒドロキシプロピルデンブン若しくはカルボキシメチルデンブンのデンブン；カゼイン、グルテン、ゼラチン、フィブリン糊などのポリペプチド；キトサン、例えば、乳酸塩又はグルタミン酸塩又はカルボキシメチルキチン；ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカン；アルギン酸ナトリウム又はアルギン酸マグネシウムなどのアルギン酸の金属又は水可溶性塩；スクレログルカン；酸化ビスマス又は酸化アルミニウムを含有する粘着剤；アテロコラーゲン；カルボキシビニルポリマーなどのポリビニルポリマー；ポリビニルピロリドン（ポビドン）；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル、ポリビニルメチルエーテル、塩化ポリビニル、ポリビニリデンなど；上記のとおりポリアクリル酸などのポリカルボキシル化されたビニルポリマー；ポリシロキサン；ポリエーテル；酸化ポリエチレン及びグリコール；ポリアルコキシ及びポリアクリルアミド並びにその誘導体及び塩が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、メチルエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はそのセルロースエステル若しくはエーテル若しくは誘導体若しくは塩（例えば、メチルセルロース）；及びポリビニルピロリドン（ポビドン）などのポリビニルポリマーを含み得る。

【 1 5 7 0 】

防腐剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾキソニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セパゾニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ドミフェン（B r a d o s o l（登録商標））、チオメルサル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、クロロヘキシジン、ポリヘキサメチレンピグアナイド、過ホウ酸ナトリウム、イミダゾリジニルウレア、ソルビン酸、P u r i t e（登録商標）、P o l y q u a r t（登録商標）、及び過ホウ酸ナトリウム三水和物などが挙げられるが、これらに限定されない。

【 1 5 7 1 】

特定の実施形態では、防腐剤は、パラベン、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、パラベンは、アルキル置換 4 - ヒドロキシ安息香酸、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。特定の実施形態では、アルキルは、C 1 ~ C 4 アルキルである。特定の実施形態では、防腐剤は、4 - ヒドロキシ安息香酸メチル（メチルパラベン）、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、4 - ヒドロキシ安息香酸プロピル（プロピルパラベン）、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、又はこれらの組合せである。

【 1 5 7 2 】

緩衝剤の例としては、リン酸緩衝剤系（リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸二ナトリウム十二水和物、リン酸水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム）、二炭酸緩衝剤系、及び重硫酸緩衝剤系が挙げられるが、これらに限定されない。

【 1 5 7 3 】

崩壊剤の例としては、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L - H P C）、カルメロース、クロスカルメロースナトリウム、部分的にアルファ化

されたデンプン、乾燥デンプン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、クロスボビドン、ポリソルベート 80（オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースアルファ化デンプン、粘土、セルロース、アルギニン、ガム又は架橋 PVP（GAF Chemical Corp からの Polyplasdone CL）などの架橋ポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、崩壊剤は、クロスボビドンである。

【1574】

滑沢剤及び潤滑剤（凝集阻害剤）の例としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイド状シリカ、ステアリン酸、水性二酸化シリコン、合成ケイ酸マグネシウム、微細顆粒化酸化シリコン、デンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ酸、酸化マグネシウム、ワックス、水素化油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ステアリン酸グリコールベヘン酸塩、ポリエチレングリコール、及び鉱物油が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、滑沢剤／潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、タルク、及び／又はコロイド状シリカ；例えば、ステアリン酸マグネシウム及び／又はタルクである。

10

【1575】

「注入剤」又は「充填剤」とも称される希釈剤の例としては、第二リン酸カルシウム二水和物、硫酸カルシウム、ラクトース（例えば、ラクトースー水和物）、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、結晶セルロース、カオリン、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、加水分解されたデンプン、アルファ化デンプン、二酸化ケイ素、酸化チタン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム及び粉末の糖が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、希釈剤は、ラクトース（例えば、ラクトースー水和物）である。

20

【1576】

結合剤の例としては、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロース（dextrose）、ラクトース及びソルビトールを含む）、ポリエチレングリコール、ワックス、アカシアトラガントなどの天然及び合成ガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、及びveegumを含むアルギン酸ナトリウムセルロース、並びにアクリル酸及びメタクリル酸コポリマーなどの合成ポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリアクリル酸／ポリメタクリル酸及びポリビニルピロリドン（ポビドン）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、結合剤は、ポリビニルピロリドン（ポビドン）である。

30

【1577】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化学物質を含有する浣腸製剤は、水並びに次の賦形剤のうちの1つ以上（例えば、全て）を含む：

1つ以上（例えば、1、2、又は3つ）の増粘剤、粘土増強剤、結合剤、及び／又は粘膜付着剤（例えば、セルロース又はそのセルロースエステル若しくはエーテル又は誘導体若しくは塩）（例えば、メチルセルロース）；及びポリビニルピロリドン（ポビドン）などのポリビニルポリマー；

40

1つ以上（例えば、1つ又は2つ；例えば、2つ）の防腐剤、例えば、パラベン、例えば、4 - ヒドロキシ安息香酸メチル（メチルパラベン）、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、4 - ヒドロキシ安息香酸プロピル（プロピルパラベン）、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、又はこれらの組合せ；

1つ以上（例えば、1つ又は2つ；例えば、2つ）の緩衝剤、例えば、リン酸緩衝剤系（例えば、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸二ナトリウム十二水和物）；

1つ以上（例えば、1つ又は2つ、例えば、2つ）の滑沢剤及び／又は潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び／又はタルク；

1つ以上（例えば、1つ又は2つ；例えば、1つ）の崩壊剤、例えば、クロスボビドン；並びに

50

1つ以上（例えば、1つ又は2つ；例えば、1つ）の希釈剤、例えば、ラクトース（例えば、ラクトースー水和物）。

【1578】

これらの実施形態のいくつかにおいて、NLRP3アンタゴニストは、式I～XIIのいずれか1つの化合物若しくは表1～18のいずれか1つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは水和物及び／若しくは共結晶である。

【1579】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニスト及び／又は抗TNF剤を含有する浣腸製剤としては、水、メチルセルロース、ポビドン、メチルパラベン、プロピルパラベン、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸二ナトリウム十二水和物、クロスポビドン、ラクトースー水和物、ステアリン酸マグネシウム、及びタルクが挙げられる。これらの実施形態のいくつかにおいて、NLRP3アンタゴニストは、式I～XIIのいずれか1つの化合物若しくは表1～18のいずれか1つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは水和物及び／若しくは共結晶である。

【1580】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニスト及び／又は抗TNF剤を含有する浣腸製剤は、1つ以上のキット又はパックにおいて提供される。特定の実施形態では、キット又はパックは、合わせて混合されるときに所望の製剤（例えば、懸濁液として）をもたらす2つの別々に含有された／パッケージ化された成分を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、2つの成分系は、第1の成分及び第2の成分を含み、（i）第1の成分（例えば、小さい袋の中に含有される）は、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニスト及び／又は抗TNF剤（本明細書において記載されるとおり）並びに1つ以上の薬学的に許容される賦形剤（例えば、固体調製物として合わせて製剤化される、例えば、湿った顆粒化固体調製物として合わせて製剤化される）を含み；且つ（ii）第2の成分（例えば、バイアル又はボトルの中に含有される）は、液体担体とともに形成する1つ以上の液体及び1つ以上の1つ以上の他の薬学的に許容される賦形剤を含む。他の実施形態では、成分（i）及び（ii）の各々は、独自の別々のキット又はパックにおいて提供される。

【1581】

これらの実施形態のいくつかにおいて、成分（i）は、本明細書に記載されるNLRP3アンタゴニスト及び／又は抗TNF剤（例えば、式I～XIIのいずれか1つの化合物若しくは表1～18のいずれか1つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは水和物及び／若しくは共結晶）並びに次の賦形剤のうちの1つ以上（例えば、全て）を含む：

（a）1つ以上（例えば、1つ）の結合剤（例えば、ポリビニルポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン（ポビドン））；

（b）1つ以上（例えば、1つ又は2つ、例えば、2つ）の滑沢剤及び／又は潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び／又はタルク；

（c）1つ以上（例えば、1つ又は2つ；例えば、1つ）の崩壊剤、例えば、クロスポビドン；並びに

（d）1つ以上（例えば、1つ又は2つ；例えば、1つ）の希釈剤、例えば、ラクトース（例えば、ラクトースー水和物）。

【1582】

特定の実施形態では、成分（i）は、約40重量パーセント～約80重量パーセント（例えば、約50重量パーセント～約70重量パーセント、約55重量パーセント～約70重量パーセント；約60重量パーセント～約65重量パーセント；例えば、約62.1重量パーセント）のNLRP4アンタゴニスト（例えば、式I～XIIのいずれか1つの化合物若しくは表1～18のいずれか1つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは水和物及び／若しくは共結晶）及び／又は抗TNF剤を含む。

【1583】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、成分 (i) は、約 0 . 5 重量パーセント～約 5 重量パーセント (例えば、約 1 . 5 重量パーセント～約 4 . 5 重量パーセント、約 2 重量パーセント～約 3 . 5 重量パーセント；例えば、約 2 . 7 6 重量パーセント) の結合剤 (例えば、ポビドン) を含む。

【 1 5 8 4 】

特定の実施形態では、成分 (i) は、約 0 . 5 重量パーセント～約 5 重量パーセント (例えば、約 0 . 5 重量パーセント～約 3 重量パーセント、約 1 重量パーセント～約 3 重量パーセント；約 2 重量パーセント、例えば、約 1 . 9 重量パーセント) の崩壊剤 (例えば、クロスポビドン) を含む。

【 1 5 8 5 】

特定の実施形態では、成分 (i) は、約 1 0 重量パーセント～約 5 0 重量パーセント (例えば、約 2 0 重量パーセント～約 4 0 重量パーセント、約 2 5 重量パーセント～約 3 5 重量パーセント；例えば、約 3 1 . 0 3 重量パーセント) の希釈剤 (例えば、ラクトース、例えば、ラクトースー水和) を含む。

【 1 5 8 6 】

特定の実施形態では、成分 (i) は、約 0 . 0 5 重量パーセント～約 5 重量パーセント (例えば、約 0 . 0 5 重量パーセント～約 3 重量パーセント) の滑沢剤及び / 又は潤滑剤を含む。

【 1 5 8 7 】

特定の実施形態では (例えば、成分 (i) が 1 つ以上の潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムを含むとき)、成分 (i) は、約 0 . 0 5 重量パーセント～約 1 重量パーセント (例えば、約 0 . 0 5 重量パーセント～約 1 重量パーセント；約 0 . 1 重量パーセント～約 1 重量パーセント；約 0 . 1 重量パーセント～約 0 . 5 重量パーセント；例えば、約 0 . 2 7 重量パーセント) の潤滑剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム) を含む。

【 1 5 8 8 】

特定の実施形態では (成分 (i) が 1 つ以上の潤滑剤、例えば、タルクを含むとき)、成分 (i) は、約 0 . 5 重量パーセント～約 5 重量パーセント (例えば、約 0 . 5 重量パーセント～約 3 重量パーセント、約 1 重量パーセント～約 3 重量パーセント；約 1 . 5 重量パーセント～約 2 . 5 重量パーセント；約 1 . 8 重量パーセント～約 2 . 2 重量パーセント；約 1 . 9 3 重量パーセント) の潤滑剤 (例えば、タルク) を含む。

【 1 5 8 9 】

これらの実施形態のいくつかにおいて、上記の (a)、(b)、(c)、及び (d) の各々が存在する。

【 1 5 9 0 】

好ましくは、上記の浣腸製剤実施形態は、NLRP3 アンタゴニストを含む。

【 1 5 9 1 】

より好ましくは、上記の浣腸製剤実施形態は、NLRP3 アンタゴニスト及び抗 TNF 剤を含む。

【 1 5 9 2 】

特定の実施形態では、成分 (i) は、表 A に示されるとおりの成分及び量を含む。

【 1 5 9 3 】

10

20

30

40

【表 1 5 4】

表 A

成分	重量パーセント
式 I-XII のうちのいずれか1つの化合物又は表 1-18 のいずれか1つに示される化合物	40 重量パーセント～約 80 重量パーセント(例えば、約 50 重量パーセント～約 70 重量パーセント、約 55 重量パーセント～約 70 重量パーセント;約 60 重量パーセント～約 65 重量パーセント;例えば、約 62.1 重量パーセント)
クロスポビドン (Kollidon CL)	0.5 重量パーセント～約 5 重量パーセント(例えば、約 0.5 重量パーセント～約 3 重量パーセント、約 1 重量パーセント～約 3 重量パーセント;約 1.93 重量パーセント)

10

【 1 5 9 4 】

【表 1 5 5】

ラクトース一水和物 (Pharmatose 200M)	約 10 重量パーセント～約 50 重量パーセント(例えば、約 20 重量パーセント～約 40 重量パーセント、約 25 重量パーセント～約 35 重量パーセント;例えば、約 31.03 重量パーセント)
ポビドン (Kollidon K30)	約 0.5 重量パーセント～約 5 重量パーセント(例えば、約 1.5 重量パーセント～約 4.5 重量パーセント、約 2 重量パーセント～約 3.5 重量パーセント;例えば、約 2.76 重量パーセント)
タルク	0.5 重量パーセント～約 5 重量パーセント(例えば、約 0.5 重量パーセント～約 3 重量パーセント、約 1 重量パーセント～約 3 重量パーセント;約 1.5 重量パーセント～約 2.5 重量パーセント;約 1.8 重量パーセント～約 2.2 重量パーセント;例えば、約 1.93 重量パーセント)
ステアリン酸マグネシウム	約 0.05 重量パーセント～約 1 重量パーセント(例えば、約 0.05 重量パーセント～約 1 重量パーセント;約 0.1 重量パーセント～約 1 重量パーセント;約 0.1 重量パーセント～約 0.5 重量パーセント;例えば、約 0.27 重量パーセント)

20

30

40

【 1 5 9 5 】

特定の実施形態では、成分 (i) は、表 B に示されるとおりの成分及び量を含む。

【 1 5 9 6 】

50

【表 1 5 6】

表 B

成分	重量パーセント
式 I-XII のうちのいずれか1つの化合物又は 表 1-18 のいずれか1つに示される化合物	約 62.1 重量パーセント)
クロスポビドン (Kollidon CL)	約 1.93 重量パーセント
ラクトースー水和物 (Pharmatose 200M)	約 31.03 重量パーセント
ポビドン (Kollidon K30)	約 2.76 重量パーセント
タルク	約 1.93 重量パーセント
ステアリン酸マグネシウム	約 0.27 重量パーセント

10

【 1 5 9 7 】

特定の実施形態では、成分 (i) は、湿った顆粒化固体調製物として製剤化される。これらの実施形態のいくつかにおいて、成分 (N L R P 3 アンタゴニスト、崩壊剤、及び希釈剤) の内相は、高せん断造粒機において合わせられ、混合される。結合剤 (例えば、ポビドン) は、水中で溶解されて、顆粒化溶液を形成する。この溶液を、内相混合物に加えて、顆粒の発生をもたらす。理論に束縛されるものではないが、顆粒発生は、ポリマー結合剤と内相の材料の相互作用によって促進されると考えられる。顆粒が形成され、乾燥されてから、外相 (例えば、1つ以上の潤滑剤 - 乾燥顆粒の内在的な成分ではない) を、乾燥顆粒に加える。顆粒の潤滑は、顆粒の流動性、特に、パッケージ化のために重要であると考えられる。

20

【 1 5 9 8 】

前述の実施形態のいくつかにおいて、成分 (i i) は、水並びに次の賦形剤のうちの 1 つ以上 (例えば、全て) を含む：

30

(a ') 1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ；例えば、2 つ) の増粘剤、粘土増強剤、結合剤、及び / 又は粘膜付着剤 (例えば、セルロース又はそのセルロースエステル若しくはエーテル又は誘導体若しくは塩) (例えば、メチルセルロース)；及びポリビニルピロリドン (ポビドン) などのポリビニルポリマー；

(b ') 1 つ以上 (例えば、1 つ又は 2 つ；例えば、2 つ) の防腐剤、例えば、パラベン、例えば、4 - ヒドロキシ安息香酸メチル (メチルパラベン)、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、4 - ヒドロキシ安息香酸プロピル (プロピルパラベン)、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、又はこれらの組合せ；及び

(c ') 1 つ以上 (例えば、1 つ又は 2 つ；例えば、2 つ) の緩衝剤、例えば、リン酸緩衝剤系 (例えば、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸二ナトリウム十二水和物)。

40

【 1 5 9 9 】

前述の実施形態のいくつかにおいて、成分 (i i) は、水並びに次の賦形剤のうちの 1 つ以上 (例えば、全て) を含む：

(a ' ') 第 1 の増粘剤、粘土増強剤、結合剤、及び / 又は粘膜付着剤 (例えば、セルロース又はそのセルロースエステル若しくはエーテル若しくは誘導体若しくは塩 (例えば、メチルセルロース))；

(a ' ' ') 第 2 の増粘剤、粘土増強剤、結合剤、及び / 又は粘膜付着剤 (例えば、ポリビニルピロリドン (ポビドン) などのポリビニルポリマー)；

(b ' ') 第 1 の防腐剤、例えば、パラベン、例えば、4 - ヒドロキシ安息香酸プロピル (プロピルパラベン)、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル；

50

(b'') 第2の防腐剤、例えば、パラベン、例えば、4-ヒドロキシ安息香酸メチル(メチルパラベン)、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、

(c'') 第1の緩衝剤、例えば、リン酸緩衝剤系(例えば、リン酸二ナトリウム十二水和物)；

(c''') 第2の緩衝剤、例えば、リン酸緩衝剤系(例えば、リン酸二水素ナトリウム二水和物)。

【1600】

特定の実施形態では、成分(ii)は、約0.05重量パーセント～約5重量パーセント(例えば、約0.05重量パーセント～約3重量パーセント、約0.1重量パーセント～約3重量パーセント；例えば、約1.4重量パーセント)の(a'')を含む。

10

【1601】

特定の実施形態では、成分(ii)は、約0.05重量パーセント～約5重量パーセント(例えば、約0.05重量パーセント～約3重量パーセント、約0.1重量パーセント～約2重量パーセント；例えば、約1.0重量パーセント)の(a''')を含む。

【1602】

特定の実施形態では、成分(ii)は、約0.005重量パーセント～約0.1重量パーセント(例えば、約0.005重量パーセント～約0.05重量パーセント；例えば、約0.02重量パーセント)の(b'')を含む。

【1603】

特定の実施形態では、成分(ii)は、約0.05重量パーセント～約1重量パーセント(例えば、約0.05重量パーセント～約0.5重量パーセント；例えば、約0.20重量パーセント)の(b''')を含む。

20

【1604】

特定の実施形態では、成分(ii)は、約0.05重量パーセント～約1重量パーセント(例えば、約0.05重量パーセント～約0.5重量パーセント；例えば、約0.15重量パーセント)の(c'')を含む。

【1605】

特定の実施形態では、成分(ii)は、約0.005重量パーセント～約0.5重量パーセント(例えば、約0.005重量パーセント～約0.3重量パーセント；例えば、約0.15重量パーセント)の(c''')を含む。

30

【1606】

これらの実施形態のいくつかにおいて、(a'')～(c''')の各々が存在する。

【1607】

特定の実施形態では、成分(ii)は、水(最大100%)並びに表Cに示されるとおりの成分及び量を含む。

【1608】

【表 1 5 7】

表 C

成分	重量パーセント
メチルセルロース (Methocel A15C premium)	0.05 重量パーセント～約 5 重量パーセント(例えば、約 0.05 重量パーセント～約 3 重量パーセント、約 0.1 重量パーセント～約 3 重量パーセント;例えば、約 1.4 重量パーセント
ポビドン (Kollidon K30)	0.05 重量パーセント～約 5 重量パーセント(例えば、約 0.05 重量パーセント～約 3 重量パーセント、約 0.1 重量パーセント～約 2 重量パーセント;例えば、約 1.0 重量パーセント
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	約 0.005 重量パーセント～約 0.1 重量パーセント(例えば、約 0.005 重量パーセント～約 0.05 重量パーセント;例えば、約 0.02 重量パーセント)
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	約 0.05 重量パーセント～約 1 重量パーセント(例えば、約 0.05 重量パーセント～約 0.5 重量パーセント;例えば、約 0.20 重量パーセント)
リン酸二ナトリウム十二水和物	約 0.05 重量パーセント～約 1 重量パーセント(例えば、約 0.05 重量パーセント～約 0.5 重量パーセント;例えば、約 0.15 重量パーセント)
リン酸二水素ナトリウム二水和物	約 0.005 重量パーセント～約 0.5 重量パーセント(例えば、約 0.005 重量パーセント～約 0.3 重量パーセント;例えば、約 0.15 重量パーセント)

10

20

30

【 1 6 0 9 】

特定の実施形態では、成分 (i i) は、水 (最大 1 0 0 %) 並びに表 D に示されるとおりの成分及び量を含む。

【 1 6 1 0 】

【表 1 5 8】

表 D

成分	重量パーセント
メチルセルロース (Methocel A15C premium)	約 1.4 重量パーセント
ポビドン (Kollidon K30)	約 1.0 重量パーセント
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	約 0.02 重量パーセント
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	約 0.20 重量パーセント
リン酸二ナトリウム十二水和物	約 0.15 重量パーセント
リン酸二水素ナトリウム二水和物	約 0.15 重量パーセント

10

【 1 6 1 1 】

「使用準備済の」浣腸剤は一般に、プラスチック又はガラスの「頓用」密封使い捨て容器において提供される。ポリマー材料で形成されたそれらは、好ましくは、援助のない患者による使用の容易さのために十分な汎用性を有する。典型的なプラスチック容器は、ポリエチレンからなり得る。これらの容器は、直腸への直接的な導入のための先端部分を含み得る。そのような容器はまた、容器と先端部分の間に管を含み得る。先端部分は、好ましくは、使用前に除去される保護シールドとともに提供される。任意選択により、先端部分は、患者コンプライアンスを改善する潤滑剤を有する。

20

【 1 6 1 2 】

いくつかの実施形態では、浣腸剤（例えば、懸濁液）は、それが別々の容器中で調製された後に送達のためのボトルに注がれる。特定の実施形態では、ボトルは、プラスチックボトル（例えば、柔軟であり、ボトルを圧搾することによって送達を可能にする）であり、これはポリエチレンボトル（例えば、白色）であり得る。いくつかの実施形態では、ボトルは、単一チャンバーボトルであり、懸濁液又は溶液を含有する。他の実施形態では、ボトルは、多チャンバーボトルであり、各チャンバーは、別々の混合物又は溶液を含有する。さらに他の実施形態では、ボトルはさらに、直腸への直接的な導入のための先端部分又は直腸カニューレを含み得る。いくつかの実施形態では、浣腸剤は、プラスチックボトル、壊すことのできるカプセル、並びに直腸カニューレ及び単一の供給バックを含むデバイスにおいて送達され得る。

30

【 1 6 1 3 】

投与量

投与量は、患者の所要量、治療される病態の重症度、及び使用される特定の化合物に応じて変わり得る。特定の状況における適切な投与量は、医療分野の当業者によって決定され得る。総 1 日投与量を分割し、1 日を通して数回に分けて、又は連続送達を実行する手段によって投与することができる。

40

【 1 6 1 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される NLRP3 アンタゴニストは、約 0.001 mg / Kg ~ 約 500 mg / Kg（例えば、約 0.001 mg / Kg ~ 約 200 mg / Kg、約 0.01 mg / Kg ~ 約 200 mg / Kg、約 0.01 mg / Kg ~ 約 150 mg / Kg、約 0.01 mg / Kg ~ 約 100 mg / Kg、約 0.01 mg / Kg ~ 約 50 mg / Kg；約 0.01 mg / Kg ~ 約 10 mg / Kg、約 0.01 mg / Kg ~ 約 5 mg / Kg、約 0.01 mg / Kg ~ 約 1 mg / Kg、約 0.01 mg / Kg ~ 約 0.5 mg / Kg；約 0.01 mg / Kg ~ 約 0.1 mg / Kg；約 0.1 mg / Kg ~ 約 200 mg / Kg；約 0.1 mg / Kg ~ 約 150 mg / Kg；約 0.1 mg / Kg ~ 約 1

50

0 0 m g / K g ; 約 0 . 1 m g / K g ~ 約 5 0 m g / K g ; 約 0 . 1 m g / K g ~ 約 1 0 m g / K g ; 約 0 . 1 m g / K g ~ 約 5 m g / K g ; 約 0 . 1 m g / K g ~ 約 1 m g / K g ; 約 0 . 1 m g / K g ~ 約 0 . 5 m g / K g) の投与量で投与される。

【 1 6 1 5 】

いくつかの実施形態では、浣腸製剤は、約 1 m L ~ 約 3 0 0 0 m L (例えば、約 1 m L ~ 約 2 0 0 0 m L、約 1 m L ~ 約 1 0 0 0 m L、約 1 m L ~ 約 5 0 0 m L、約 1 m L ~ 約 2 5 0 m L、約 1 m L ~ 約 1 0 0 m L、約 1 0 m L ~ 約 1 0 0 0 m L、約 1 0 m L ~ 約 5 0 0 m L、約 1 0 m L ~ 約 2 5 0 m L、約 1 0 m L ~ 約 1 0 0 m L、約 3 0 m L ~ 約 9 0 m L、約 4 0 m L ~ 約 8 0 m L ; 約 5 0 m L ~ 約 7 0 m L ; 例えば、約 1 m L、約 5 m L、約 1 0 m L、約 1 5 m L、約 2 0 m L、約 2 5 m L、約 3 0 m L、約 3 5 m L、約 4 0 m L、約 4 5 m L、約 5 0 m L、約 5 5 m L、約 6 0 m L、約 6 5 m L、約 7 0 m L、約 7 5 m L、約 1 0 0 m L、約 2 5 0 m L、又は約 5 0 0 m L、又は約 1 0 0 0 m L、又は約 2 0 0 0 m L、又は約 3 0 0 0 m L ; 例えば、6 0 m L) の液体担体中の約 0 . 5 m g ~ 約 2 5 0 0 m g (例えば、約 0 . 5 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、約 0 . 5 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、約 0 . 5 m g ~ 約 7 5 0 m g、約 0 . 5 m g ~ 約 6 0 0 m g、約 0 . 5 m g ~ 約 5 0 0 m g、約 0 . 5 m g ~ 約 4 0 0 m g、約 0 . 5 m g ~ 約 3 0 0 m g、約 0 . 5 m g ~ 約 2 0 0 m g ; 例えば、約 5 m g ~ 約 2 5 0 0 m g、約 5 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、約 5 m g ~ 約 1 0 0 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 7 5 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 6 0 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 5 0 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 4 0 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 3 0 0 m g ; 約 5 m g ~ 約 2 0 0 m g ; 例えば、約 5 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 7 5 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g ; 例えば、約 1 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 7 5 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 7 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 4 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g、約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 m g ; 例えば、約 1 5 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 7 5 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 7 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g、約 1 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g ; 例えば、約 1 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g ; 例えば、約 3 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g、約 3 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、約 3 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、約 3 0 0 m g ~ 約 7 5 0 m g、約 3 0 0 m g ~ 約 7 0 0 m g、約 3 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g ; 例えば、約 4 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g、約 4 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、約 4 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、約 4 0 0 m g ~ 約 7 5 0 m g、約 4 0 0 m g ~ 約 7 0 0 m g、約 4 0 0 m g ~ 約 6 0 0 m g、約 4 0 0 m g ~ 約 5 0 0 m g ; 例えば、1 5 0 m g 又は 4 5 0 m g) の化学物質を含む。

【 1 6 1 6 】

特定の実施形態では、浣腸製剤は、約 1 0 m L ~ 約 1 0 0 m L (例えば、約 2 0 m L ~ 約 1 0 0 m L、約 3 0 m L ~ 約 9 0 m L、約 4 0 m L ~ 約 8 0 m L ; 約 5 0 m L ~ 約 7 0 m L) の液体担体中の約 5 0 m g ~ 約 2 5 0 m g (例えば、約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 ; 例えば、約 1 5 0 m g) の N L R P 3 アンタゴニスト及び / 又は抗 T N F 剤を含む。特定の実施形態では、浣腸製剤は、約 6 0 m L の液体担体中の約 1 5 0 m g の N L R P 3 アンタゴニスト及び / 又は抗 T N F 剤を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、N L R P 3 アンタゴニストは、式 I ~ X I I のいずれか 1 つの化合物若しくは表 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩及び / 若しくは水和物及び / 若しくは共結晶である。例えば、浣腸製剤は、約 6 0 m L の液体担体中の約 1 5 0 m g の式 I ~ X I I のいずれか 1 つの化合物又は表 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに示される化合物を含み得る。

【 1 6 1 7 】

特定の実施形態では、浣腸製剤は、約 1 0 m L ~ 約 1 0 0 m L (例えば、約 2 0 m L ~

10

20

30

40

50

約 100 mL、約 30 mL ~ 約 90 mL、約 40 mL ~ 約 80 mL；約 50 mL ~ 約 70 mL) の液体担体中の約 350 mg ~ 約 550 mg (例えば、約 400 mg ~ 約 500；例えば、約 450 mg) の及び / 又は抗 TNF 剤を含む。特定の実施形態では、浣腸製剤は、約 60 mL の液体担体中の約 450 mg の NLRP3 アンタゴニスト及び / 又は抗 TNF 剤を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、NLRP3 アンタゴニスト及び / 又は抗 TNF 剤は、式 I ~ XII のいずれか 1 つの化合物若しくは表 1 ~ 18 のいずれか 1 つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩及び / 若しくは水和物及び / 若しくは共結晶である。例えば、浣腸製剤は、約 60 mL の液体担体中の約 450 mg の式 I ~ XII のいずれか 1 つの化合物又は表 1 ~ 18 のいずれか 1 つに示される化合物を含み得る。

10

【1618】

いくつかの実施形態では、浣腸製剤は、液体担体中の約 0.01 mg / mL ~ 約 50 mg / mL (例えば、約 0.01 mg / mL ~ 約 25 mg / mL；約 0.01 mg / mL ~ 約 10 mg / mL；約 0.01 mg / mL ~ 約 5 mg / mL；約 0.1 mg / mL ~ 約 50 mg / mL；約 0.01 mg / mL ~ 約 25 mg / mL；約 0.1 mg / mL ~ 約 10 mg / mL；約 0.1 mg / mL ~ 約 5 mg / mL；約 1 mg / mL ~ 約 10 mg / mL；約 1 mg / mL ~ 約 5 mg / mL；約 5 mg / mL ~ 約 10 mg / mL；例えば、約 2.5 mg / mL 又は約 7.5 mg / mL) の NLRP3 アンタゴニストを含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、NLRP3 アンタゴニスト及び / 又は抗 TNF 剤は、式 I ~ XII のいずれか 1 つの化合物若しくは表 1 ~ 18 のいずれか 1 つに示される化合物、又はその薬学的に許容される塩及び / 若しくは水和物及び / 若しくは共結晶である。例えば、浣腸製剤は、液体担体中の約 2.5 mg / mL 又は約 7.5 mg / mL の式 I ~ XII のいずれか 1 つの化合物又は表 1 ~ 18 のいずれか 1 つに示される化合物を含み得る。

20

【1619】

レジメン

キット

また、本明細書では、本明細書に記載される医薬組成物のいずれかのうちの 1 つ以上 (例えば、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、15、16、18、又は 20) を含有するキットが提供される。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載される方法のいずれかを実施するための指示書を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載される組成物 (例えば、医薬組成物) のいずれかの少なくとも 1 つの用量を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを投与するためのシリンジを提供し得る。本明細書に記載されるキットは、そのように限定されず；他の変形形態は、当業者に明らかであろう。

30

【実施例】

【1620】

実施例 1 . 試験

CARD8 遺伝子は、第 19 染色体上の炎症性腸疾患 (IBD) 6 連鎖領域内に位置する。CARD8 は、NLRP3、及びアポトーシス関連スベック様タンパク質と相互作用して、NLRP3 インフラマソームと呼ばれる複合体を活性化するカスパーゼ - 1 を形成する。NLRP3 インフラマソームは、プロ IL - 1 を成熟分泌 IL - 1 にプロセシングすることによって、インターロイキン - 1 の産生及び分泌を媒介する。インフラマソームにおけるその役割に加えて、CARD8 はまた、核因子 NF - B の強力な阻害剤である。NF - B 活性化は、プロ IL - 1 の産生に必須である。IL - 1 の過剰産生及び NF - B の調節不全 (dysregulation) は、クローン病の特徴であるため、CARD8 は、炎症性腸疾患に関するリスク遺伝子であると本明細書でみなされる。CARD8 とクローン病の著しい関連は、rs2043211 での C アレルの非同義塩基多型 (SNP) のマイナーアレルに関してリスク作用を伴って英国での 2 つの試験に

40

50

において検出された。このSNPは、中途での停止コドンを導入し、著しくトランケートされたタンパク質の発現を引き起こす。このバリエーションCARD8タンパク質は、NF- κ B活性を抑制できず、NLRP3インフラマソームのための基質であるプロIL-1の構成的な産生をもたらす。CARD8遺伝子（例えば、rs2043211でのCアレル）における機能喪失変異と組み合わせたNLRP3遺伝子における機能獲得変異（例えば、本明細書に記載される機能獲得変異のいずれか、例えば、本明細書に記載されるNLRP3遺伝子における機能獲得変異のいずれか）は、NLRP3インフラマソーム発現及び/又は活性の増加と関連する疾患の発症をもたらす。例えば、NLRP3遺伝子における機能獲得変異及び/又はCARD8遺伝子における機能喪失変異を有する患者は、NLRP3アンタゴニストによる治療に対する治療応答の向上を示すと予測される。

10

【1621】

試験は、NLRP3アンタゴニストが、クローン病又は潰瘍性大腸炎を有する患者に由来する細胞及び生検標本におけるインフラマソーム機能及び炎症活性を阻害するかどうか；並びに特定の遺伝子バリエーションが、NLRP3アンタゴニストによる治療に最も応答しやすいクローン病又は潰瘍性大腸炎を有する患者を同定するかどうかを決定するために設計される。

【1622】

この試験の副次的目的は、NLRP3アンタゴニストが、クローン病及び潰瘍性の生検試料におけるインフラマソーム活性を低減するかどうかを決定すること（クローン病及び潰瘍性大腸炎の結果と対照患者の結果を比較すること）；NLRP3アンタゴニストが、クローン病及び潰瘍性大腸炎試料における炎症性サイトカインRNA及びタンパク質発現を低減したかどうかを決定すること；NLRP3、ASC、及びIL-1のベースライン（エクスピボ処理がない）RNAレベルが、抗TNF剤抵抗性状態を有する患者に由来する生検試料においてより高いかどうかを決定すること；並びにATG16L1、NLRP3、及びCARD8をコードする遺伝子における特定の遺伝的変異（例えば、本明細書に記載されるATG16L1遺伝子、NLRP3遺伝子、及びCARD8遺伝子における変異のいずれか）の存在に応じて結果を層別化することである。

20

【1623】

方法

NLRP3 RNAのベースライン発現の評価並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎を有する患者に由来する疾患組織の生検におけるNLRP3アンタゴニストによるインフラマソーム活性の阻害を定量化する。

30

NLRP3アンタゴニスト治療が、Nanostringで測定された炎症性遺伝子RNAの発現の減少に基づいてクローン病を有する患者に由来する疾患の生検における炎症反応を低減するかどうかを決定する。

ATG16L1遺伝子、NLRP3遺伝子、及びCARD8遺伝子における特定の遺伝的変異（例えば、本明細書に記載されるこれらの遺伝子における例示的な変異のいずれか）を検出するために患者DNAを配列決定し、続いてこれらの遺伝的変異の存在に応じて機能アッセイの結果を層別化する。

40

【1624】

実験デザイン

ヒト対象及び組織：

抗TNF未治療又は抗TNF治療に対して抵抗性であるクローン病及び潰瘍性大腸炎を有する患者における疾患の領域に由来する内視鏡的又は外科的生検；対照患者に由来するさらなる生検（結腸直腸癌を有する患者に由来するサーベイランス大腸内視鏡検査又は無炎症領域）が試験される。

エクスピボ治療モデル：

適切と判断された臓器又はLPMCの培養

測定される評価項目：

エクスピボ治療の前 - - NLRP3 RNAレベル

50

エキスピボ治療の後 - インフラマソーム活性（プロセシングされた I L - 1 、プロセシングされたカスパーゼ - 1、又は分泌された I L - 1 ）；炎症性サイトカインに関する R N A（N a n o s t r i n g）；生存可能な T 細胞数及び / 又は T 細胞アポトーシス。

データ分析計画：

N L R P 3 アンタゴニスト治療が、プロセシングされた I L - 1 、プロセシングされたカスパーゼ - 1 又は分泌された I L - 1 、及び炎症性サイトカイン R N A レベルを低減するかどうかを決定する。

生検での治療状況並びに N L R P 3 遺伝子、C A R D 8 遺伝子、及び A T G 1 6 L 1 遺伝子における遺伝的変異（例えば、本明細書に記載されるこれらの遺伝子の例示的な遺伝的変異のいずれか）の存在に応じた反応データを層別化する。

【 1 6 2 5 】

実施例 2 . N L R P 3 アンタゴニストを有する抗 T N F 抵抗性患者の治療

P L o S O n e 2 0 0 9 N o v 2 4 ; 4 (1 1) : e 7 9 8 4 は、粘膜生検が、初回のインフリキシマブ（抗 T N F 剤）の注入前及び 4 ~ 6 週間後のコルチコステロイド及び / 又は免疫抑制に抵抗性の潰瘍性大腸炎を有する患者に由来する活発に炎症を起こした粘膜において、並びに対照患者に由来する正常粘膜において内視鏡検査で得られたことを記載している。この試験における患者は、最初のインフリキシマブ治療の 4 ~ 6 週間後の内視鏡及び組織学的所見に基づいてインフリキシマブに対する応答についてレスポonder又は非レスポonderとして分類された。これらの生検のトランスクリプトームの R N A 発現レベルは、公的に利用可能な遺伝子発現オムニバス（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/?acc=GSE16879>）の G S E 1 6 8 7 9 から本明細書で開示される本発明の発明者らによって評価された。N L R P 3 及び I L - 1 をコードする R N A の発現レベルは、それぞれプローブセット 2 0 7 0 7 5 _ a t 及び 2 0 5 0 6 7 _ a t に基づいて、G E O 2 R（同じウェブサイト上で利用可能なツール）を使用して決定された。驚くべきことに、インフリキシマブ（抗 T N F 剤）に非応答であるクローン病患者において、応答性の患者より高い N L R P 3 及び I L - 1 R N A の発現を有することが見出された（図 1 及び 2）。インフリキシマブ（抗 T N F a 剤）に非応答性の患者と比較して、インフリキシマブ（抗 T N F a 剤）に対して非応答性である U C 患者における N L R P 3 及び I L - 1 R N A のより高い発現の同様の驚くべき結果（図 3 及び 4）が見出された。

【 1 6 2 6 】

抗 T N F 剤非レスポonderにおける N L R P 3 及び I L 1 R N A 発現レベルの前記のより高いレベルは、抗 T N F 剤に対する前記抵抗性をもたらす I L - 2 3 産生を誘導する I L - 1 の放出をもたらす N L R P 3 活性化をもたらすと本明細書で仮定される。したがって、N L R P 3 アンタゴニストによるクローン病及び U C の抗 T N F 非レスポonderの治療は、このカスケードを妨げることになり、したがって、抗 T N F 剤に対する非応答性の発症を妨げることになる。実際、抗 T N F 剤に対する抵抗性は、他の炎症性又は自己免疫疾患において一般的である。したがって、炎症性又は自己免疫疾患の治療のための N L R P 3 アンタゴニストの使用は、抗 T N F 剤に対する非応答性を引き起こす機構を遮断することになる。結果的に、N L R P 3 アンタゴニストの使用は、抗 T N F 剤に対する炎症性又は自己免疫疾患を有する患者の感受性を増大させることになり、これらの疾患の治療のための抗 T N F 剤の用量の減少をもたらす。したがって、N L R P 3 アンタゴニスト及び抗 T N F 剤の組合せを、炎症性又は自己免疫疾患などの T N F が過剰発現される疾患の治療において使用して、抗 T N F 剤に対する患者のそのような非応答性の発症を回避できる。好ましくは、この併用治療は、I B D、例えば、クローン病及び U C の治療において使用され得る。

【 1 6 2 7 】

さらに、N L R P 3 アンタゴニストの使用は、T N F が過剰発現される疾患の治療のための抗 T N F 剤に対する代替物を提供する。したがって、N L R P 3 アンタゴニストは、I B D（例えば、クローン病及び U C）などの抗 T N F 剤炎症性又は自己免疫疾患

10

20

30

40

50

に対する代替物を提供する。

【1628】

全身性の抗TNF 剤は、感染症のリスクを増大させることが知られる。しかしながら、腸に制限されたNLRP3アンタゴニストは、そのような感染症を妨げる腸標的化治療（すなわち、非全身性治療）を提供する。したがって、腸に制限されたNLRP3アンタゴニストによるIBD（すなわち、クローン病及びUC）などのTNF 腸疾患の治療は、抗TNF 剤と比較して、感染症のリスクを低減するさらなる利点を有する。

【1629】

提案される実験：

非活動性疾患を有する患者、活動性疾患を有する患者、コルチコステロイドに対して抵抗性の活動性疾患を有する患者、TNF遮断剤に対して抵抗性の活動性疾患を有する患者におけるLPMC及び上皮細胞中のNLRP3並びにカスパーゼ-1の発現を決定する。LPMC及び上皮細胞中のNLRP3並びにカスパーゼ-1の発現は、RNAScope技術によって分析されることになる。活動性NLRP3シグネチャー遺伝子の発現は、Nanostring技術によって分析されることになる。実現可能性を決定するための試験的分析は、対照に由来する5つの試料、活動性CD病変に由来する5つの試料、及び活動性UC病変に由来する5つの試料で実施されることになる。

【1630】

実施例4．試験

NLRP3アンタゴニストは、疾患が、抗TNF療法に対して抵抗性又は非応答性であると臨床的にみなされるIBD患者に由来する生検試料において抗TNF誘導性T細胞枯渇/アポトーシスに対する抵抗性を元に戻すことが示される。

【1631】

試験は、NLRP3アンタゴニストが、クローン病又は潰瘍性大腸炎を有する患者に由来する細胞及び生検標本においてインフラマソーム機能及び炎症活性を阻害するかどうか；並びにNLRP3アンタゴニストが、クローン病又は潰瘍性大腸炎を有する患者において抗TNF療法と協同することになるかどうかを決定するために設計される。

【1632】

この試験の副次的目的は、NLRP3アンタゴニストが、クローン病及び潰瘍性の生検試料におけるインフラマソーム活性を低減するかどうかを決定すること（クローン病及び潰瘍性大腸炎の結果と対照患者の結果を比較すること）；NLRP3アンタゴニストが、クローン病及び潰瘍性大腸炎試料における炎症性サイトカインRNA及びタンパク質発現を低減したかどうかを決定すること；抗TNF抗体との同時治療がない場合のNLRP3アンタゴニストが、クローン病及び潰瘍性大腸炎生検試料においてT細胞枯渇を誘導するかどうかを決定すること；並びにNLRP3、ASC、及びIL-1のベースライン（エキスピボ処理がない）RNAレベルが、抗TNF剤抵抗性状態を有する患者に由来する生検試料においてより高いかどうかを決定することである。

【1633】

方法

NLRP3 RNAのベースライン発現の評価並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎を有する患者に由来する疾患組織の生検におけるNLRP3アンタゴニストによるインフラマソーム活性の阻害を定量化する。

クローン病及び潰瘍性大腸炎を有する患者からの疾患の生検におけるT細胞枯渇/アポトーシスに対する影響に関してNLRP3アンタゴニストと抗TNF抗体の間に相乗作用があるかを決定する。

NLRP3アンタゴニスト治療が、Nanostringで測定された炎症性遺伝子RNAの発現の減少に基づいてクローン病を有する患者に由来する疾患の生検における炎症反応を低減するかどうかを決定する。

【1634】

実験デザイン

10

20

30

40

50

ヒト対象及び組織：

抗TNF 未治療又は抗TNF 治療に対して抵抗性であるクローン病及び潰瘍性大腸炎を有する患者における疾患の領域に由来する内視鏡的又は外科的生検；対照患者に由来するさらなる生検（結腸直腸癌を有する患者に由来するサーベイランス大腸内視鏡検査又は無炎症領域）が試験される。

エクスピボ治療モデル：

適切と判断された臓器又はLPMCの培養

エクスピボ治療：

抗TNF抵抗性及び抗TNF感受性のクローン病患者に由来する生検の間のT細胞アポトーシス性の相違を識別するのに適切な濃度での抗TNF抗体の存在下又は非存在下のそれぞれにおけるNLRP3アンタゴニスト（2つの濃度）、陰性対照（ビヒクル）、陽性対照（カスパーゼ-1阻害剤）。各治療条件は、二つ組の試料における最小値で評価される。

10

測定される評価項目：

エクスピボ治療の前 - NLRP3 RNAレベル

エクスピボ治療の後 - インフラマソーム活性（プロセシングされたIL-1、プロセシングされたカスパーゼ-1、又は分泌されたIL-1）；炎症性サイトカインに関するRNA（Nanosttring）；生存可能なT細胞数及び/又はT細胞アポトーシス。

データ分析計画：

NLRP3アンタゴニスト同時治療が、抗TNFに应答してT細胞アポトーシス/欠失を増加させるかどうかを決定する。

20

NLRP3 RNA発現のレベルが、抗TNF未治療試料と比較して、TNF抵抗性クローン病及び潰瘍性大腸炎試料においてより高いかどうかを決定する。

NLRP3アンタゴニスト治療が、プロセシングされたIL-1、プロセシングされたカスパーゼ-1又は分泌されたIL-1、及び炎症性サイトカインRNAレベルを減少させるかどうかを決定する。

【1635】

生物学的アッセイ - THP-1細胞におけるナイジェリシン刺激IL-1 β 分泌アッセイ
単球THP-1細胞（ATCC：TIB-202）は、RPMI培地（RPMI/He pes + 10%ウシ胎仔血清 + ピルビン酸ナトリウム + 0.05mM ベータ-メルカプトエタノール（1000x原液） + Pen-Strep）において提供者の指示書に従って維持された。細胞は、0.5 μ M ホルボール 12-ミリスチン酸塩 13-酢酸塩（PMA；Sigma # P8139）を有するバルク中で3時間分化され、培地が交換され、細胞は、384ウェル平底細胞培養プレート（Greiner、#781986）においてウェル当たり50,000細胞で蒔かれて、一晚分化させられた。DMSO中の1:3.16段階希釈系列の化合物が、細胞に1:100で加えられ、1時間インキュベートされた。NLRP3インフラマソームは、15 μ M（最終濃度）ナイジェリシン（Enzo Life Sciences、#BML-CA421-0005）の添加により活性化され、細胞は3時間インキュベートされた。10 μ Lの上清が除去され、IL-1 β レベルが、製造業者の指示書に従ってHTRFアッセイ（CisBio、#62 IL1PEC）を使用してモニターされた。生存率及びピロトーシスは、細胞培養プレートへのPrestoBlue細胞生存率試薬（Life Technologies、#A13261）の添加によりモニターされた。

30

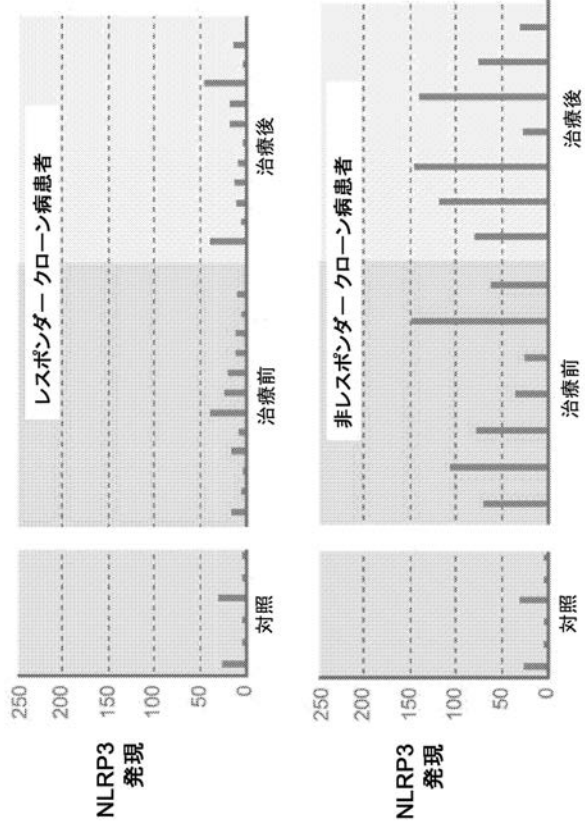
40

【1636】

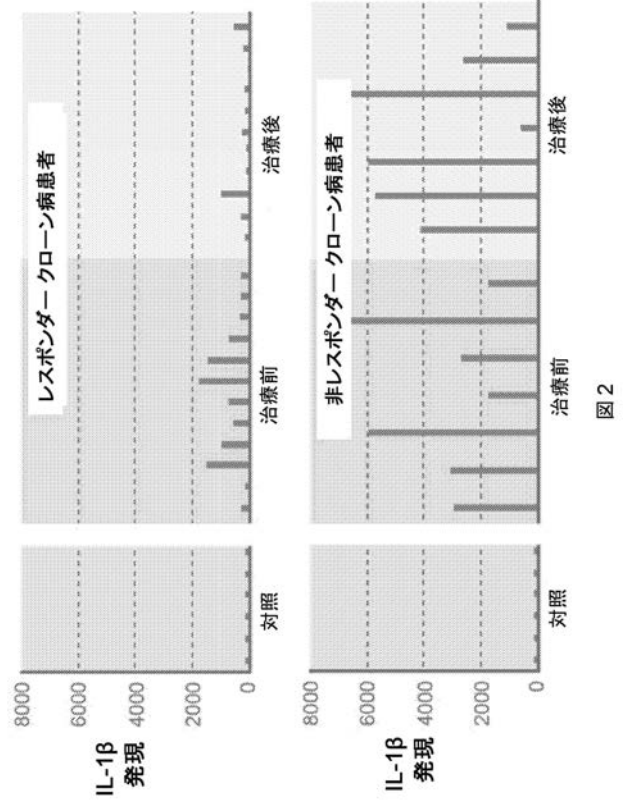
他の実施形態

本発明は、その詳細な説明と関連して記載されているが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を例示することを意図しており、限定するものではないことが理解されるべきである。他の態様、利点、及び変更形態は、以下の特許請求の範囲内にある。

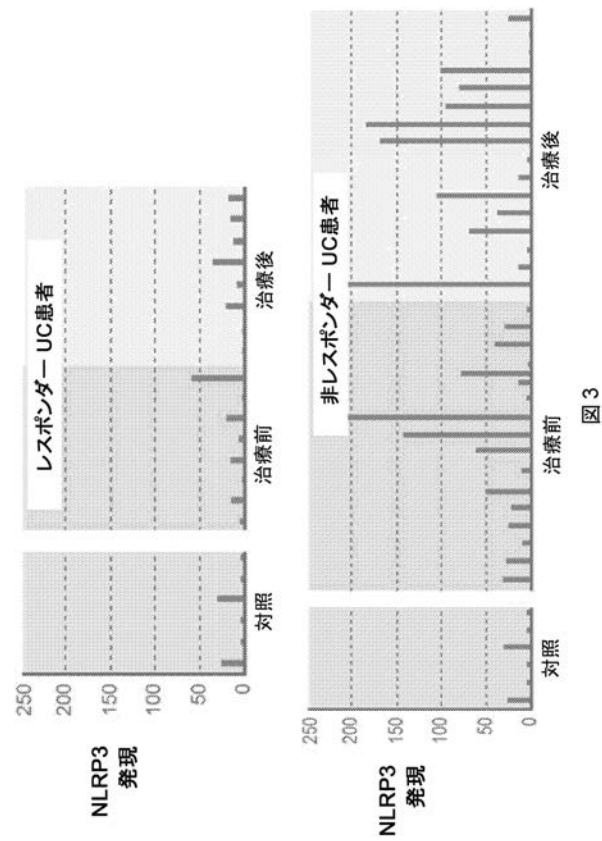
【図 1】



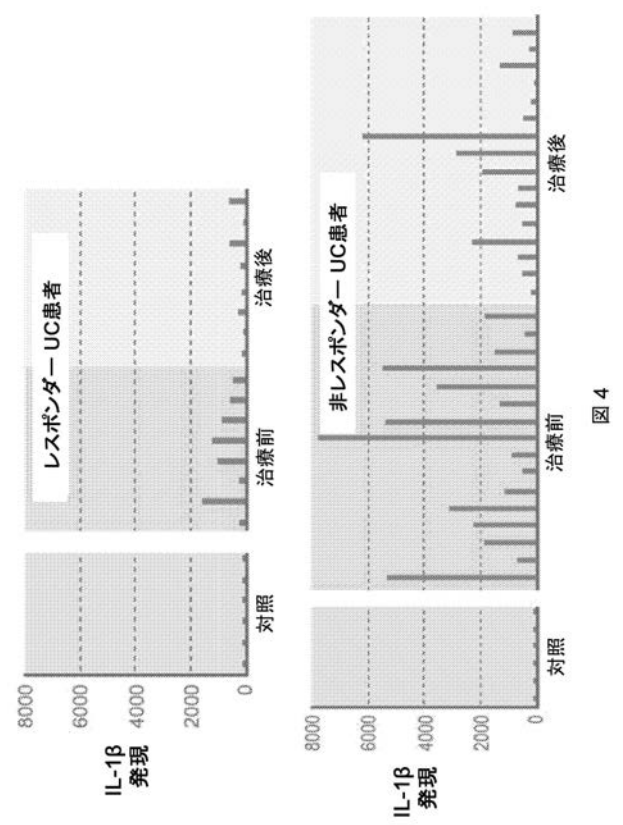
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【配列表】

2021529780000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/040357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/175 A61K31/18 A61K31/34 A61K31/381 A61K31/415
A61K31/42 A61K31/426 A61K31/44 A61K31/513 A61K31/5375
A61K31/64 A61K31/196 A61K31/277 A61K31/352 A61K31/365

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P C07K

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/123672 A1 (CHAN LAWRENCE [US]) 20 July 2017 (2017-07-20)	1-30, 35-38
Y	claims 1-11; example 1 "inflammatory diseases"; page 5 - page 6	8,9, 19-40
X	WO 03/045400 A1 (PFIZER PROD INC [US]; GABEL CHRISTOPHER ALLEN [US] ET AL.) 5 June 2003 (2003-06-05)	1-30, 33-38
Y	claims 1-10 first named compound in claim 5; page 1 - page 4; compound MCC950	8,9, 19-40
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2019

Date of mailing of the international search report

15/10/2019

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

Renard, Delphine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/040357

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2017/184624 A1 (IFM THERAPEUTICS INC [US]) 26 October 2017 (2017-10-26) cited in the application	1-7, 10-18, 35-38
Y	specific compounds disclosed in a table in claim 49; claims 1-82	8,9, 19-40
X	W0 2017/129897 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 3 August 2017 (2017-08-03)	1-7, 10-18, 35-38
Y	claims 1-10; compounds MCC-950 examples 1-2 disclosure of sulfonylurea; page 12 - page 15	8,9, 19-40
X	W0 2016/131098 A1 (UNIV QUEENSLAND [AU] ET AL.) 25 August 2016 (2016-08-25)	1-7, 10-18, 35-38
Y	page 317; tables 5-8; compounds MCC950, MCC7840 tables 9-10 claims 1-57	8,9, 19-40
X	W0 2005/023761 A2 (KEMIA INC [US]; BOMAN ERIK [US] ET AL.) 17 March 2005 (2005-03-17)	1-30, 35-38
Y	cas number: 848145-22-2 paragraph [0186]	31-34, 39,40
X	EP 0 552 553 A1 (LILLY CO ELI [US]) 28 July 1993 (1993-07-28)	1,2,7, 10-18, 35-40
Y	the whole document examples 1-65	8,9, 19-34, 39,40
X	W0 2017/079352 A2 (IDERA PHARMACEUTICALS INC [US]) 11 May 2017 (2017-05-11)	1-7, 10-18, 35-38
Y	NLRP934 5'-TCCCAGTGCCCAGTCCAAC-3' paragraphs [0122] - [0123] claims 1-28	8,9, 19-32
X,P	W0 2019/023145 A1 (IFM TRE INC [US]) 31 January 2019 (2019-01-31)	1-30, 33-38
Y,P	the whole document	31,32, 39,40
X,P	W0 2019/023147 A1 (IFM TRE INC [US]) 31 January 2019 (2019-01-31)	1-30, 33-40
Y,P	the whole document	31,32, 39,40
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/040357

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	W0 2019/166624 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 6 September 2019 (2019-09-06) the whole document	1-40
X,P	W0 2019/008025 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 10 January 2019 (2019-01-10) the whole document	1-30, 33-38
Y,P		31,32, 39,40
A	GANESH CHANDRA NANDI ET AL: "Direct Synthesis of N -Acyl Sulfonimidamides and N -Sulfonimidoyl Amidines from Sulfonimidoyl Azides", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 360, no. 13, 15 May 2018 (2018-05-15) , pages 2465-2469, XP055506752, DE ISSN: 1615-4150, DOI: 10.1002/adsc.201800215 the whole document	1-40
A	MALIK HASSAN MEHMOOD ET AL: "Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of Matricaria chamomilla are mediated predominantly through K ⁺ -channels activation", BMC COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE, BIOMED CENTRAL LTD., LONDON, GB, vol. 15, no. 1, 24 March 2015 (2015-03-24) , page 75, XP021217422, ISSN: 1472-6882, DOI: 10.1186/S12906-015-0595-6 abstract in vivo assays - antidiarrhoeal activity; page 2 - page 3	1-40
A	W0 2006/133286 A2 (TEL HASHOMER MEDICAL RES INFRASTRUCTURE & SERVICES LTD [IL] ET AL.) 14 December 2006 (2006-12-14) the whole document	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/040357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017123672 A1	20-07-2017	US 2018311199 A1 WO 2017123672 A1	01-11-2018 20-07-2017
WO 03045400 A1	05-06-2003	AU 2002341321 A1 BR 0214810 A CA 2468706 A1 EP 1487457 A1 JP 2005510542 A MX PA04002565 A TW 200302107 A TW 200412991 A US 2003143230 A1 WO 03045400 A1	10-06-2003 03-11-2004 05-06-2003 22-12-2004 21-04-2005 31-05-2004 01-08-2003 01-08-2004 31-07-2003 05-06-2003
WO 2017184624 A1	26-10-2017	AU 2017254522 A1 AU 2017254523 A1 EP 3445756 A1 EP 3445757 A1 JP 2019515952 A JP 2019518071 A US 2019119203 A1 US 2019119224 A1 WO 2017184623 A1 WO 2017184624 A1	01-11-2018 01-11-2018 27-02-2019 27-02-2019 13-06-2019 27-06-2019 25-04-2019 25-04-2019 26-10-2017 26-10-2017
WO 2017129897 A1	03-08-2017	EP 3407877 A1 FR 3046933 A1 US 2019192478 A1 WO 2017129897 A1	05-12-2018 28-07-2017 27-06-2019 03-08-2017
WO 2016131098 A1	25-08-2016	AU 2016222278 A1 BR 112017017610 A2 CA 2975192 A1 CL 2017002097 A1 CL 2019000060 A1 CN 107428696 A EP 3259253 A1 JP 2018510207 A KR 20170109678 A PE 01602018 A1 RU 2017128287 A SG 11201706664Q A US 2018044287 A1 WO 2016131098 A1	10-08-2017 08-05-2018 25-08-2016 27-04-2018 03-05-2019 01-12-2017 27-12-2017 12-04-2018 29-09-2017 18-01-2018 18-03-2019 28-09-2017 15-02-2018 25-08-2016
WO 2005023761 A2	17-03-2005	AU 2004270733 A1 BR PI0414313 A CA 2538820 A1 CN 102060806 A EP 1670787 A2 HK 1091210 A1 JP 4895811 B2 JP 2007505127 A MX PA06002853 A SG 146624 A1 US 2005107399 A1 US 2010093734 A1 US 2010093735 A1	17-03-2005 07-11-2006 17-03-2005 18-05-2011 21-06-2006 12-10-2012 14-03-2012 08-03-2007 14-06-2006 30-10-2008 19-05-2005 15-04-2010 15-04-2010

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/040357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2010273797 A1	28-10-2010
		WO 2005023761 A2	17-03-2005
EP 0552553	A1	28-07-1993	
		AU 654069 B2	20-10-1994
		BR 9205020 A	22-06-1993
		CA 2085297 A1	21-06-1993
		DE 69221114 D1	28-08-1997
		DE 69221114 T2	11-12-1997
		EP 0552553 A1	28-07-1993
		ES 2104857 T3	16-10-1997
		FI 925693 A	21-06-1993
		JP 3202373 B2	27-08-2001
		JP H05345756 A	27-12-1993
		NZ 245458 A	27-04-1995
		TW 221049 B	11-02-1994
		YU 107692 A	04-12-1995
		ZA 9209699 B	14-06-1994
WO 2017079352	A2	11-05-2017	
		CN 109196118 A	11-01-2019
		EP 3371328 A2	12-09-2018
		JP 2018537528 A	20-12-2018
		US 2017145412 A1	25-05-2017
		WO 2017079352 A2	11-05-2017
WO 2019023145	A1	31-01-2019	NONE
WO 2019023147	A1	31-01-2019	NONE
WO 2019166624	A1	06-09-2019	NONE
WO 2019008025	A1	10-01-2019	
		TW 201906815 A	16-02-2019
		UY 37795 A	31-01-2019
		WO 2019008025 A1	10-01-2019
WO 2006133286	A2	14-12-2006	NONE

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 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/17	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
	A 6 1 K 31/472	
	A 6 1 K 31/416	

(31) 優先権主張番号 62/702,621

(32) 優先日 平成30年7月24日(2018.7.24)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31) 優先権主張番号 62/702,602

(32) 優先日 平成30年7月24日(2018.7.24)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2. PLURONIC

- (72)発明者 フランチ, ルイージ
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 ゴーシュ, ショミール
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 グリック, ギャリー
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 カッツ, ジェーソン
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 オピバリ, アンソニー, ウィリアム, ジュニア
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 ローシュ, ウィリアム
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 ザイデル, ハンス, マーティン
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 シェン, ドンミン
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 ヴェンカトラマン, シャンカー
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド
- (72)発明者 ヴィンクラー, デイビッド, グウェンザー
アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州, ボストン, ボイルストン ストリート 85
5, スイート 1103, アイエフエム マネージメント インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA20 MA02 MA17 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43
MA52 MA55 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA681 ZA682 ZB211
ZB212 ZC411 ZC412 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB11 CC23 EE03
4C086 AA01 AA02 BA03 BA12 BB02 BC02 BC07 BC13 BC16 BC17
BC27 BC28 BC30 BC36 BC37 BC42 BC67 BC69 BC73 BC82
CB05 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01 MA02 MA04 MA17
MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA60 MA63
MA66 NA05 NA14 ZA68 ZB21 ZC02 ZC75
4C206 AA01 AA02 JA17 JA19 KA01 MA01 MA02 MA04 MA37 MA48
MA51 MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 MA75 MA80 MA83 MA86
NA05 NA14 ZA68 ZB21 ZC02 ZC75