

(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2021-507889

(P2021-507889A)

(43) 公表日 令和3年2月25日(2021.2.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 5 0
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 7 2
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A61P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-533229 (P2020-533229)	(71) 出願人 504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日 平成30年12月19日 (2018.12.19)	スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(85) 翻訳文提出日 令和2年6月17日 (2020.6.17)	(74) 代理人 100092783 弁理士 小林 浩
(86) 国際出願番号 PCT/IB2018/060309	(74) 代理人 100095360 弁理士 片山 英二
(87) 国際公開番号 W02019/123294	(74) 代理人 100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 国際公開日 令和1年6月27日 (2019.6.27)	(74) 代理人 100217663 弁理士 末広 尚也
(31) 優先権主張番号 17210059.6	(74) 代理人 100104282 弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日 平成29年12月22日 (2017.12.22)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)	最終頁に続く
(31) 優先権主張番号 62/769,635	
(32) 優先日 平成30年11月20日 (2018.11.20)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	

(54) 【発明の名称】 ピラゾロピペリジン誘導体の新規な使用

(57) 【要約】

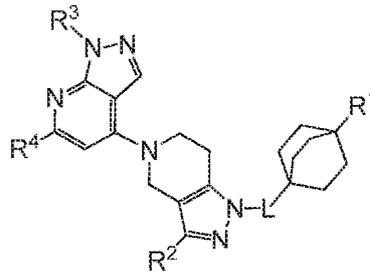
本発明は、t o l l 様受容体の相互作用に関連する疾患及び病態の処置における特定のピラゾロピペリジン誘導体の使用に関する。より具体的には、前記処置は、N P S L E の処置に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

NPSLE の処置及び / 又は予防に使用するための式 (II)

【化 1】



式 (II)

10

(式中、

L が、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ であり；

R^1 が、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_mNHR^5$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^7$ 、 $-NHC(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_nR^6$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_nN(R^8)_2$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_nNHR^8$ 、 $-NR^7C(=O)OR^1$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^5$ 、 $-NR^7C(=O)(CH_2)_nR^5$ 、 $-NR^7C(=O)OR^5$ 、 $-NHS(=O)_2R^5$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^7C(=O)R^5$ 又は $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^7S(=O)_2R^5$ であり；

20

R^2 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^3 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-CD_3$ であり；

R^4 が、H、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はハロであり；

各 R^5 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CD_3$ 及び $-(CH_2)_nOR^7$ から選択され；

30

R^6 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は N、NH、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) 及び O (非置換であるか若しくは 1 ~ 2 つの R^9 基で置換される) から独立して選択される 1 ~ 2 つの環員を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^7 が、独立して、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-(C(R^7)_2)_nOR^7$ 、及び 1 ~ 3 つの $-OH$ で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^9 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及び 1 ~ 3 つの $-OH$ で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

n が、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

m が、1、2、3、4、5 又は 6 である)

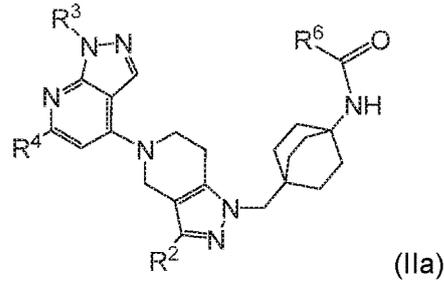
40

の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (IIa)：

【化2】



10

(式中、

R^2 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^3 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-CD_3$ であり；

R^4 が、H、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はハロであり；

R^6 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又はN、NH、N($C_1 \sim C_6$ アルキル)及びO (非置換であるか若しくは1~2つの R^9 基で置換される)から独立して選択される1~2つの環員を有する4~6員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^9 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及び1~3つの-OHで置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される)の化合物である、請求項1に記載の使用のための式(II)の化合物；又はその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項3】

R^2 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

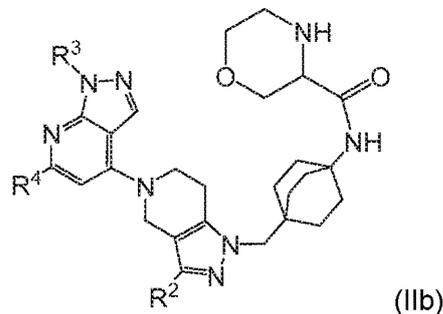
R^4 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はハロであり；

R^6 が、N、NH、N($C_1 \sim C_6$ アルキル)及びOから独立して選択される1~2つの環員を有する4~6員ヘテロシクロアルキルである、請求項1又は2に記載の使用のための式(IIa)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

前記化合物が、式(IIb)：

【化3】



30

40

(式中、

R^2 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

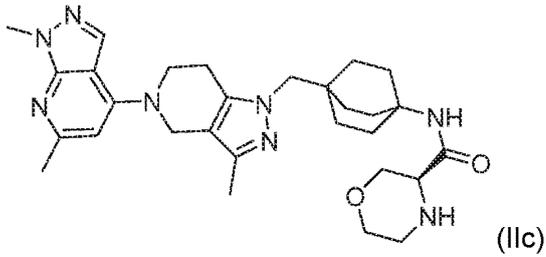
R^3 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 が $C_1 \sim C_4$ アルキルである)の化合物である、請求項1~3のいずれか一項に記載の使用のための式(IIa)の化合物；又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項5】

前記化合物が、式(IIc)：

【化 4】



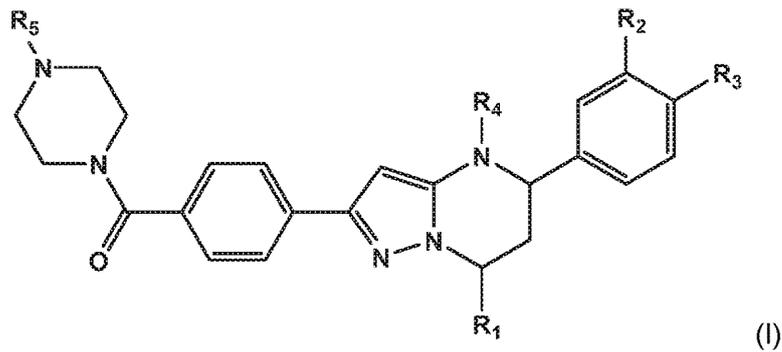
10

のものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I I) の化合物 ;
又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

N P S L E の処置及び / 又は予防に使用するための式 (I)

【化 5】



20

(式中、

R_1 が、水素、又はハロゲンで 1 回以上任意選択的に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり ;

R_2 及び R_3 が、互いに独立して、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり ;

30

R_4 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

R_5 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) の化合物 ; 又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

R_1 が、トリフルオロメチル又はジフルオロメチルであり ;

R_2 及び R_3 が両方ともメトキシであり ;

R_4 が水素であり ;

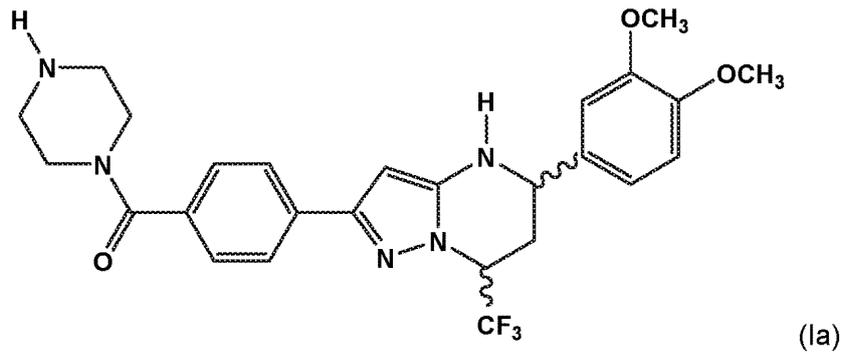
R_5 が、水素又はメチルである、請求項 6 に記載の使用のための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

前記化合物が、式 (I a)

40

【化 6】



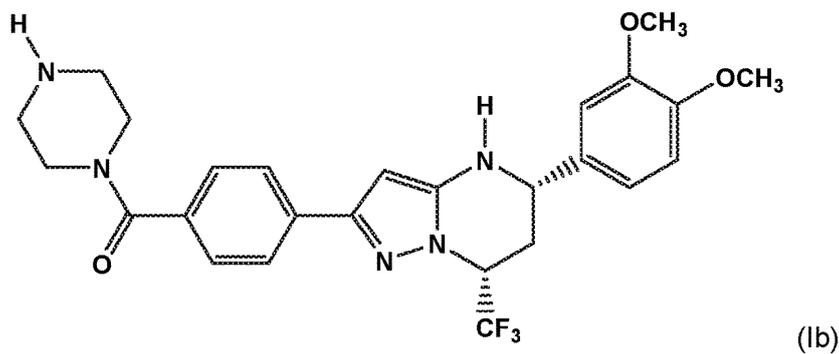
10

の化合物である、請求項 6 に記載の使用のための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

前記化合物が、式 (I b)

【化 7】



20

の化合物である、請求項 6 に記載の使用のための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

30

【請求項 10】

NPSLE が、全身性エリテマトーデス (SLE) に罹患している患者の様々な神経学的及び / 又は行動的臨床症状を指す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための式 (II) の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

NPSLE が、全身性エリテマトーデス (SLE) に罹患している患者の様々な神経学的及び / 又は行動的臨床症状を指す、請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のための式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 12】

NPSLE の処置及び / 又は予防に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 (II) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体と一緒に含む医薬組成物。

40

【請求項 13】

NPSLE の処置及び / 又は予防に使用するための、請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 14】

NPSLE を処置するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 (II) で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項 15】

50

NPSLEを処置するための薬剤の製造における、請求項6～9のいずれか一項に記載の式(I)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Toll様受容体の相互作用に関連する可能性のある疾患及び病態の処置における特定のピラゾール誘導体の使用に関する。より具体的には、前記処置は、中枢神経系(CNS)ループスを含む、神経精神全身性エリテマトーデス(NPSLE)の処置に関する。

【背景技術】

【0002】

米国特許第9,126,999 B2号明細書及び国際公開第2018/047081号パンフレットには、特定のピラゾロ-ピペリジン誘導体の合成及びいくつかの利用が記載されている。前記化合物は、Toll様受容体7及び8(TLR7、TLR8)に拮抗することが知られており、SLE及びループス腎炎の処置に有用であるとされている。しかしながら、米国特許第9,126,999 B2号明細書及び国際公開第2018/047081号パンフレットには、NPSLEの処置に関して記載されていない。

【0003】

CNSループスを含むNPSLEの根本的な病態生理学的機構は、依然としてほとんど不明である。

【0004】

しかしながら、I型インターフェロン依存性経路を含むいくつかの病原性経路が特定されている(Bialas et al. Nature. 2017, Jun 22: 546(7659): 539-543を参照)。現在、CNSループスを含むNPSLEの処置に利用可能な治療法は存在しないものと考えられるため、それぞれの処置に対する高い医学的必要性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、このような処置を必要とする対象のNPSLEを処置及び/又は予防するための新規な方法であって、有効量の、式(I)の化合物若しくは式(II)の化合物；又はその薬学的に許容できる塩などのTLR7/TLR8アンタゴニストを、NPSLEに罹患している患者に投与することを含む方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】NZBW/F1モデルにおける全身性疾患パラメータに対する式(Ib)の化合物の有効性。

【図2】NZBW/F1モデルにおける全身性及び神経病理学的疾患パラメータに対する式(IIc)の化合物の有効性。

【発明を実施するための形態】

【0007】

第1の実施形態において、本発明は、NPSLEの処置及び/又は予防に使用するための式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩は、以下の構造：

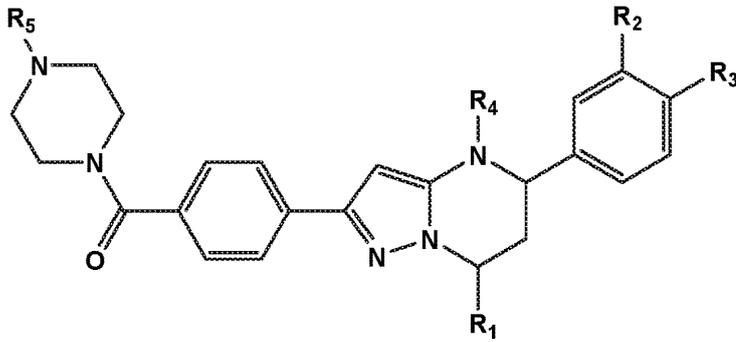
10

20

30

40

【化1】



10

(式中、

R_1 が、水素、又はハロゲンで1回以上任意選択的に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_2 及び R_3 が、互いに独立して、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

R_4 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_5 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである)

によって表される。

【0008】

20

第2の実施形態において、本発明は、第1の実施形態に記載の使用のための式(I)(式中、

R_1 が、ハロゲンで1回以上任意選択的に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_2 及び R_3 が、互いに独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

R_4 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_5 が、水素又はメチルである)

の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0009】

第3の実施形態において、本発明は、第1の実施形態に記載の使用のための式(I)(式中、

30

R_1 が、ハロゲンで1回以上置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_2 及び R_3 が、互いに独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

R_4 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_5 が水素である)

の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0010】

第4の実施形態において、本発明は、第1の実施形態に記載の使用のための式(I)(式中、

R_1 が、トリフルオロメチル又はジフルオロメチルであり；

R_2 及び R_3 が両方ともメトキシであり；

R_4 が水素であり；

R_5 が、水素又はメチルである)

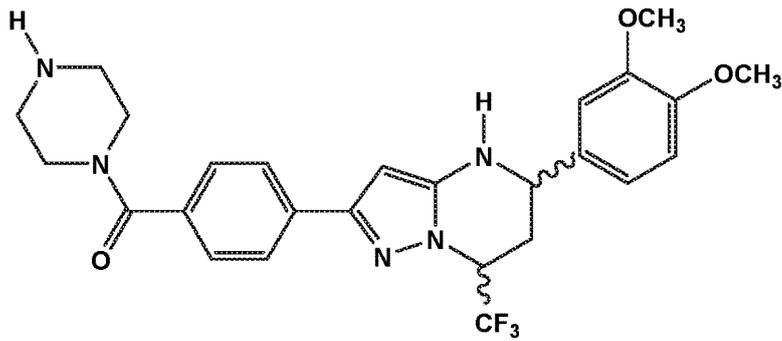
の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

40

【0011】

第5の実施形態において、本発明は、第1の実施形態に記載の使用のための式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、ここで、前記化合物は、式(Ia)

【化 2】



(la)

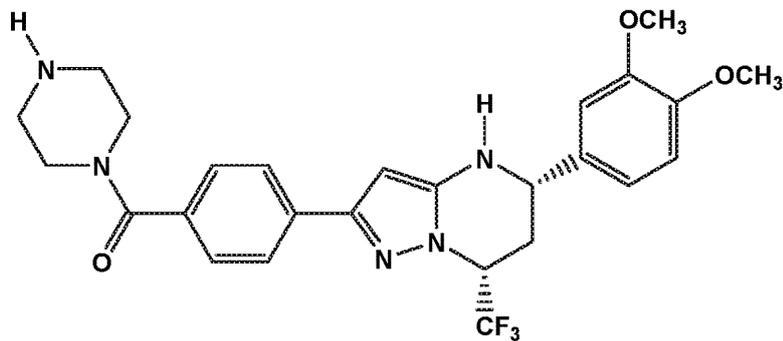
10

の化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

【0012】

第6の実施形態において、本発明は、第1の実施形態に記載の使用のための式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、ここで、前記化合物は、式(Ib)

【化 3】



(lb)

20

の化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

【0013】

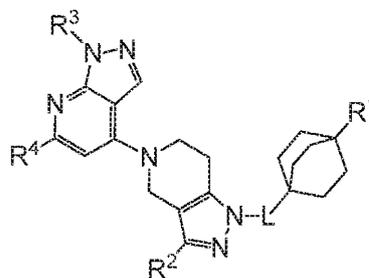
第7の実施形態において、本発明は、第1の実施形態に記載の使用のための式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、ここで、前記化合物は、(4 - ((5S, 7R) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)フェニル)(ピペラジン - 1 - イル)メタノンである。

30

【0014】

実施形態8において、本発明は、NPSLEの処置及び/又は予防に使用するための式(II)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。式(II)の化合物又はその薬学的に許容できる塩は、以下の構造：

【化 4】



式(II)

40

50

(式中、

L が、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ であり；

R^1 が、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_mNHR^5$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^7$ 、 $-NHC(=O)OR^7$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_nR^6$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_nN(R^8)_2$ 、 $-NHC(=O)(CHR^7)_nNHR^8$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^5$ 、 $-NR^7C(=O)(CH_2)_nR^5$ 、 $-NR^7C(=O)OR^5$ 、 $-NHS(=O)_2R^5$ 、 $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^7C(=O)R^5$ 又は $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^7S(=O)_2R^5$ であり；

R^2 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^3 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-CD_3$ であり；

R^4 が、H、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はハロであり；

各 R^5 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CD_3$ 及び $-(CH_2)_nOR^7$ から選択され；

R^6 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は N、NH、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) 及び O (非置換であるか若しくは 1 ~ 2 つの R^9 基で置換される) から独立して選択される 1 ~ 2 つの環員を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^7 が、独立して、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-(C(R^7)_2)_nOR^7$ 、及び 1 ~ 3 つの $-OH$ で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^9 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及び 1 ~ 3 つの $-OH$ で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

n が、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

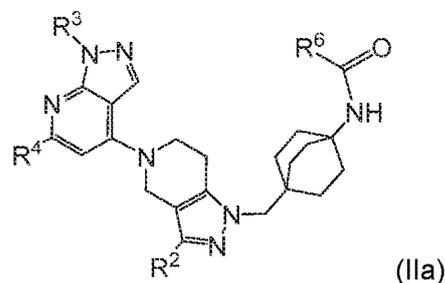
m が、1、2、3、4、5 又は 6 である)

によって表される。

【0015】

実施形態 9 において、本発明は、前記化合物が、式 (IIa)：

【化 5】



R^2 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^3 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-CD_3$ であり；

R^4 が、H、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はハロであり；

R^6 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は N、NH、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) 及び O (非置換であるか若しくは 1 ~ 2 つの R^9 基で置換される) から独立して選択される 1 ~ 2 つの環員を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^9 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及び 1 ~ 3 つの $-OH$ で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される)

の化合物である、実施形態 8 に記載の使用のための式 (II) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

10

20

30

40

50

【0016】

実施形態10において、本発明は、

R²が、C₁～C₄アルキルであり；

R³が、C₁～C₄アルキルであり；

R⁴が、C₁～C₄アルキル又はハロゲンであり；

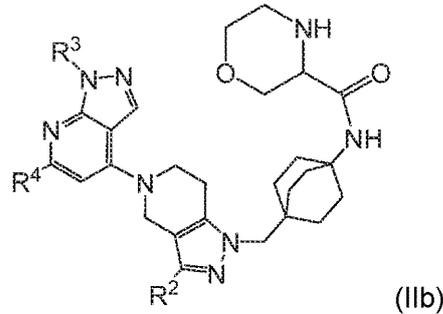
R⁶が、N、NH、N(C₁～C₆アルキル)及びOから独立して選択される1～2つの環員を有する4～6員ヘテロシクロアルキルである、実施形態9に記載の使用のための式(IIa)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0017】

実施形態11において、本発明は、前記化合物が、式(IIb)：

10

【化6】



20

(R²が、C₁～C₄アルキルであり；

R³が、C₁～C₄アルキルであり；

R⁴がC₁～C₄アルキルである)

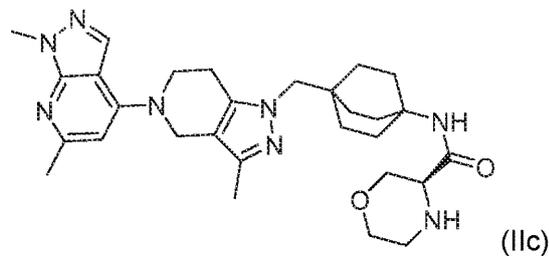
の化合物である、実施形態9又は10に記載の使用のための式(IIa)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0018】

実施形態12において、本発明は、実施形態8～11のいずれか1つの記載の使用のための式(II)、(IIa)若しくは(IIb)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供し、ここで、化合物は、(S)-N-(4-((5-(1,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)メチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)モルホリン-3-カルボキサミド；又はその薬学的に許容できる塩である。この化合物はまた、式(IIc)：

30

【化7】



40

によって表される。

【0019】

実施形態12aにおいて、本発明は、実施形態8～11のいずれか1つの記載の使用のための、遊離形態の式(IIc)の化合物を提供する。

【0020】

実施形態12bにおいて、本発明は、実施形態8～11のいずれか1つの記載の使用の

50

ための、水和物形態の式 (I I c) の化合物を提供する。

【 0 0 2 1 】

実施形態 1 2 c において、本発明は、実施形態 8 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の使用のための (S) - N - (4 - ((5 - (1 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) モルホリン - 3 - カルボキサミドの水和物の結晶形態を提供する。この実施形態のさらなる態様において、本発明は、実施形態 8 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の使用のための (S) - N - (4 - ((5 - (1 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) モルホリン - 3 - カルボキサミドの七水和物の結晶形態を提供する。このような結晶形態は、参照により本明細書に援用される、2018年5月18日に出願された特許出願 P C T / C N 2 0 1 8 / 0 8 7 4 4 8 号明細書 (代理人整理番号 : P A T 0 5 8 1 0 3 - W O - P C T) に記載されている。

10

【 0 0 2 2 】

本明細書において使用される際、神経精神全身性エリテマトーデス (N P S L E) は、中枢神経系 (C N S) 症状 (C N S ループス) 及び末梢神経系 (P N S) におけるニューロパチーを含む、全身性エリテマトーデス (S L E) に罹患している患者の様々な神経学的及び / 又は行動的臨床症状を指す。ループスの神経精神症状は、軽度から重度まで様々であり (K i v i t y e t a l . B M C M e d . 2 0 1 5 M a r 4 ; 1 3 : 4 3 を参照)、S L E の患者の最大で 7 5 % が発症している。疾患重症度、クオリティ・オブ・ライフ、及び予後に対する神経精神症状の影響は、S L E の患者の罹患率及び死亡率の主な原因の 1 つであると考えられる。

20

【 0 0 2 3 】

本発明は、典型的に T o l l 様受容体 (T L R) の阻害による N P S L E 患者の処置に関し、特に、T L R 7 の阻害を含み得る。重要なことに、本出願人は、機構的考察に拘束されることを望まないため、本発明は、N P S L E の処置及び / 又は予防に使用するための実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物若しくは式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩に関する。

30

【 0 0 2 4 】

さらなる実施形態において、本発明は、N P S L E の処置及び / 又は予防に使用するための、式 (I) の化合物若しくは式 (I I) の化合物又は実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物 ; 又はその薬学的に許容できる塩を、1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 5 】

さらに他の実施形態において、本発明は、それを必要とする患者の N P S L E を処置及び / 又は予防するための方法であって、有効量の、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載されるとおりの式 (I) の化合物 ; 又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、方法を提供する。

40

【 0 0 2 6 】

さらに他の実施形態において、本発明は、それを必要とする患者の N P S L E を処置及び / 又は予防するための方法であって、有効量の、実施形態 8 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載されるとおりの式 (I I) の化合物 ; 又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 2 7 】

さらに他の実施形態において、本発明は、それを必要とする患者の N P S L E を処置及び / 又は予防するための方法であって、有効量の、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物 ; 又はその薬学的に許容できる塩及び 1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

50

【0028】

さらに他の実施形態において、本発明は、それを必要とする患者のNPSEを処置及び/又は予防するための方法であって、有効量の、実施形態8~12のいずれか1つに記載の式(II)の化合物；又はその薬学的に許容できる塩及び1つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0029】

さらに他の実施形態において、本発明は、NPSEを処置及び/又は予防するための薬剤の製造における、実施形態1~7のいずれか1つに記載の式(I)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0030】

さらに他の実施形態において、本発明は、NPSEを処置及び/又は予防するための薬剤の製造における、実施形態7~12に記載の式(II)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0031】

本明細書を解釈するために、以下の定義が適用され、適切な場合はいつでも、単数形で使用される用語は、複数も含み、逆もまた同様である。

【0032】

本明細書において使用される際、「アルキル」という用語は、20個以下の炭素原子を有する完全に飽和した分枝鎖状又は非分枝鎖状炭化水素部分を指す。特に示されない限り、アルキルは、1~16個の炭素原子、1~10個の炭素原子、1~6個の炭素原子、又は1~4個の炭素原子を有する炭化水素部分を指す。アルキルの代表例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどが挙げられる。

【0033】

本明細書において使用される際、「アルコキシ」という用語は、アルキル-O-を指し、ここで、アルキルは、本明細書において上に定義される。アルコキシの代表例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。典型的に、アルコキシ基は、約1~6個、より好ましくは約1~4個の炭素を有する。

【0034】

本明細書において使用される際、ハロゲンという用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨード基又は残基を指す。ハロゲンは、好ましくは、フルオロであり得る。

【0035】

本明細書において使用される際、ハロゲンで1回以上任意選択的に置換されるアルキルという用語は、例えば、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル又はペンタフルオロエチルを指し得る。

【0036】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得る。

【0037】

薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機及び有機塩基とともに形成され得る。

【0038】

「薬学的に許容できる塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的効果及び特性を保持し、典型的に、生物学的に又は他の形で不都合でない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ及び/又はカルボキシル基又はそれと同様の基の存在によって、酸性及び/又は塩基性塩を形成することが可能である。

【0039】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得、例えば、酢酸

10

20

30

40

50

塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物/塩酸塩、クロルテオフィロネート(chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩である。

10

【0040】

塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

【0041】

塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機及び有機塩基とともに形成され得る。

20

【0042】

塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表の第I~XI族の金属が挙げられる。特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅から誘導され；特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

【0043】

塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート(cholineate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。

30

【0044】

本発明の薬学的に許容できる塩は、従来の化学的方法によって、塩基性又は酸性部分から合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論量の適切な塩基(Na、Ca、Mg、又はK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など)と反応させることによって、又はこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製され得る。このような反応は、典型的に、水若しくは有機溶媒中、又は両者の混合物中で行われる。一般に、実行可能である場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。さらなる好適な塩のリストは、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);及びStahl及びWermuthによる“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見られる。

40

【0045】

本明細書において使用される際、「遊離形態」という用語は、塩形成を伴わない化合物自体を指す。

【0046】

本明細書において使用される際、「薬学的に許容できる担体」という用語は、当業者に

50

公知であるように（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289 - 1329を参照）、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、酸化防止剤、保存料（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存料、薬剤、薬剤安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味料、着香剤、染料など及びそれらの組合せを含む。従来 of 担体が有効成分と適合しない場合を除いて、治療用組成物又は医薬組成物におけるその使用が想定される。

【0047】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的若しくは医学的応答、例えば、酵素若しくはタンパク質活性の低下若しくは阻害を引き起こし、又は症状を改善し、病態を軽減し、疾患の進行を遅くし若しくは遅らせ、又は疾患を予防する（例えば、NP S L Eに関連する症状を改善する；NP S L Eの病態を軽減する、NP S L Eの進行を遅くし若しくは遅らせる）本発明の化合物の量を指す。

10

【0048】

本明細書において使用される際、「対象」という用語は、動物を指す。典型的に、動物は、哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類などを指す。特定の実施形態において、対象は、霊長類である。さらに他の実施形態において、対象は、ヒトである。ある実施形態において、ヒト対象は、患者とも呼ばれる。

【0049】

本明細書において使用される際、「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」という用語は、所与の病態、症状、若しくは障害、若しくは疾患の軽減若しくは抑制、又は生物学的活性若しくは過程のベースライン活性の有意な減少を指す。

20

【0050】

本明細書において使用される際、任意の疾患又は障害を「処置する」、「処置すること」又は「処置」という用語は、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の少なくとも1つの発生を遅くするか又は停止させるか又は軽減すること）を指す。別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、患者によって認識できないものを含む少なくとも1つの物理的パラメータを軽減又は改善することを指す。さらに別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、物理的に、（例えば、認識できる症状の安定化）、生理学的に、（例えば、物理的パラメータの安定化）、又はその両方で、疾患又は障害を調節することを指す。一実施形態において、NP S L Eを処置することは、全身性エリテマトーデス（S L E）に罹患している患者の様々な神経学的及び/又は行動的臨床症状を処置することを指す。それらの神経学的及び/又は行動的臨床症状としては、米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）の定義（Arthritis Rheum 1999, 42(4): 599 - 608）によれば、19の症状が挙げられる：無菌性髄膜炎、脳血管障害、脱髄性症候群、頭痛、運動障害、脊髄症、発作性障害、急性錯乱状態、不安障害、認知機能障害、神経障害、気分障害及び精神病性障害並びに末梢性症候群ギラン・バレー症候群、自律神経障害、単ニューロパチー、重症筋無力症、脳神経のニューロパチー、神経叢障害及び多発ニューロパチー。

30

40

【0051】

本明細書において使用される際、「予防すること」という用語は、疾患又は障害の開始又は発生又は進行を遅らせること（すなわち、上に定義される神経学的及び/又は行動的臨床症状の開始又は発生又は進行を遅らせること）を指す。

【0052】

本明細書において使用される際、対象が生物学的に、医学的に又はクオリティ・オブ・ライフにおいて、処置から利益を得られる場合、このような対象は、このような処置「を必要とする」。

【0053】

50

本明細書において使用される際、本発明の文脈において（特に、特許請求の範囲の文脈において）使用される「a」、「an」、「the」という用語及び同様の用語は、本明細書において特に示されない限り、又は文脈上明らかに矛盾していない限り、単数及び複数の両方を包含するものと解釈されるべきである。

【0054】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に特に示されない限り、又は文脈上明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で行われ得る。あらゆる例の使用、又は本明細書に示される例示的な文言（例えば「など」）は、本発明をより明らかにすることが意図されるに過ぎず、別に権利請求される本発明の範囲に限定を課すものではない。

【0055】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体又は鏡像異性体に富んだ、例えば、(R)-、(S)-又は(R,S)-配置で存在し得る。特定の実施形態において、各不斉原子は、(R)-又は(S)-配置において、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。不飽和結合を有する原子における置換基は、可能な場合、シス-(Z)-又はトランス-(E)-形態で存在し得る。

【0056】

したがって、本明細書において使用される際、本発明の化合物の使用は、可能な異性体、例えば回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体又はそれらの混合物、例えば、実質的に純粋な幾何（シス又はトランス）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体又はそれらの混合物のうちの1つの形態であり得る。明確にするために、位置異性体は、上記によって包含されない。

【0057】

異性体の得られた混合物のいずれも、成分の物理化学的相違に基づいて、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶によって、純粋な又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0058】

最終生成物又は中間体の得られたラセミ体のいずれも、公知の方法によって、例えば、光学活性酸又は塩基を用いて得られた、そのジアステレオマー塩の分離、及び光学活性酸性又は塩基性化合物の遊離によって、光学対掌体に分割され得る。したがって、特に、塩基性部分が、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー-10-スルホン酸とともに形成された塩の分別結晶によって、本発明の化合物を、それらの光学対掌体に分割するのに用いられてもよい。ラセミ体生成物も、キラル吸着剤を用いて、キラルクロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）によって分割され得る。

【0059】

投与及び医薬組成物

本発明の化合物の治療的使用では、このような化合物は、単独で又は医薬組成物の一部として治療有効量で投与される。したがって、本発明は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び1つ又は複数の薬学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の趣旨では、特に示されない限り、溶媒和物及び水和物が、一般に、組成物と見なされる。好ましくは、薬学的に許容できる担体は、滅菌されている。

【0060】

本発明の医薬組成物は、約50~70kgの対象に対して約1~1000mgの活性成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物、又はそれらの組合せの治療的に有効な投与量は、対象の種、体重、年齢及び個々の病態、治療される障害若しくは疾患又はその

10

20

30

40

50

重症度に応じて決まる。通常の技術を有する医師、臨床医又は獣医は、障害若しくは疾患を予防し、処置し、又は障害若しくは疾患の進行を抑制するのに必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

【0061】

上記の投与量特性は、有利には、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は摘出臓器、組織及びそれらの標本を用いて、インビトロ又はインビボ試験で実証可能である。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、水溶液の形態で、及びインビボで、例えば、懸濁液として又は水溶液中で、経腸的に、非経口的に、有利には、静脈内に適用され得る。インビトロでの投与量は、約 10^{-3} モル濃度 ~ 10^{-9} モル濃度の範囲であり得る。インビボでの治療有効量は、投与経路に応じて、約 $0.1 \sim 500 \text{ mg/kg}$ の範囲であり得る。

10

【0062】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を、1つ又は複数の薬学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤と混合することを含む方法を用いて調製され得る。例として、本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤とともに、遊離形態、又は薬学的に許容できる塩の形態における本発明の化合物を用いた、混合、造粒及び/又はコーティング方法によって製造される。

【0063】

水が、特定の化合物の分解を促進し得るため、本発明は、活性成分としての本発明の化合物を含む無水医薬組成物及び剤形をさらに提供する。

20

【0064】

本発明の無水医薬組成物及び剤形は、無水若しくは低水分含有成分及び低水分若しくは低湿度条件を用いて調製され得る。無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように、調製及び貯蔵され得る。したがって、無水組成物は、それらが好適な処方キットに含まれるように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を用いて包装される。好適な包装の例としては、限定はされないが、密封箔、プラスチック、単位容量容器（例えば、バイアル）、プリスターパック、及びストリップ包装が挙げられる。

【0065】

本発明は、活性成分としての本発明の化合物が分解する速度を低下させる1つ又は複数の薬剤を含む医薬組成物及び剤形をさらに提供する。本明細書において「安定剤」と呼ばれるこのような薬剤としては、限定はされないが、アスコルビン酸などの酸化防止剤、pH緩衝液、又は塩緩衝液などが挙げられる。

30

【0066】

医薬組成物は、経口投与、直腸投与、経皮投与、非経口、静脈内投与、筋肉内投与、経肺投与、吸入投与、鼻腔内投与、眼内投与及び局所投与などの投与の特定の経路のために製剤化され得る。

【0067】

経口用投与剤形

本発明の医薬組成物は、個別の剤形として経口投与され得、このような剤形としては、限定はされないが、カプセル剤、ゼラチンカプセル剤、カプレット、錠剤、チュアブル錠、トローチ剤、分散性粉末剤、粒剤、シロップ、風味付けされたシロップ、水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液、食用フォーム又はホイップ、及び水中油型乳濁液又は油中水型乳濁液が挙げられる。

40

【0068】

したがって、経口投与については、有効量の本発明の化合物を含む、本発明の医薬組成物は、固体形態（限定はされないが、カプセル剤、ゼラチンカプセル剤、硬又は軟カプセル剤、錠剤、チュアブル錠、トローチ剤、カプレット、丸薬、粒剤又は分散性粉末剤を含む）、又は液体形態（限定はされないが、溶液、水性又は油性懸濁液、シロップ、エリキシル剤、フォーム、ホイップ又は乳剤を含む）で構成され得る。医薬組成物は、滅菌などの従来の製薬工程に供され得、及び/又は従来の不活性希釈剤、滑沢剤、又は緩衝剤、並

50

びに保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝液などの補助剤を含有し得る。

【0069】

経口使用向けの組成物は、医薬組成物の製造のための、当該技術分野において公知の任意の方法にしたがって調製され、このような組成物は、医薬品として見栄えが良く且つ口当たりの良い製剤を提供するために、甘味料、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ又は複数の薬剤を含有し得る。

【0070】

典型的に、医薬組成物は、

a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び/又はグリシン；

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩又はカルシウム塩及び/又はポリエチレングリコール；錠剤についてはさらに、

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、でんぷんペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドン；必要に応じて、

d) 崩壊剤、例えば、でんぷん、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、又は発泡剤混合物；並びに

e) 吸収剤、着色剤、香味料及び甘味料

のうちの1つ以上と一緒に、活性成分を含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である。

【0071】

錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容できる賦形剤との混合物中で活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシでんぷん、又はアルギン酸；結合剤、例えば、でんぷん、ゼラチン又はアカシア；及び滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は、当該技術分野において公知の方法にしたがって、フィルムコーティング又は腸溶コーティングされ得る。錠剤は、コーティングされていないか、又は消化管中での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって、より長い期間にわたって持続される作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。経口使用のための製剤は、硬ゼラチンカプセル剤（ここで、活性成分は、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合される）として、又は軟ゼラチンカプセル剤（ここで、活性成分は、水又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合される）として示され得る。

【0072】

非経口用剤形

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、限定はされないが、皮下、ボーラス注入を含む静脈内、筋肉内、及び動脈内を含む様々な経路によって、非経口投与され得る。

【0073】

特定の注射用組成物は、水性等張性溶液又は懸濁液であり、坐薬は、脂肪乳剤又は懸濁液から有利に調製される。前記組成物は、滅菌され得、及び/又は保存剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤（solution promoter）、浸透圧を調節するための塩及び/又は緩衝液などの補助剤を含有し得る。さらに、それらは、他の治療的に有用な物質も含有し得る。前記組成物は、従来混合、造粒又はコーティング方法のそれぞれにしたがって調製され、典型的には約0.1~75%、又は約1~50%の活性成分を含有する。

【0074】

局所用剤形

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、ローション、ゲル、軟膏、溶液、乳

剤、懸濁液又はクリーム形態の、本発明の化合物を含有する医薬組成物の局所適用によって投与され得る。

【0075】

例えば、皮膚及び眼への、局所適用に好適な組成物としては、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル又は例えば、エアゾールなどによる送達のためのスプレー用製剤が挙げられる。このような局所送達系は、例えば、皮膚癌の治療のため、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用のための、皮膚適用に特に適しているであろう。したがって、それらは、当該技術分野において周知の化粧品、製剤を含め、局所に使用するのに特に好適である。これは、可溶化剤、安定剤、強壯促進剤、緩衝液及び保存料を含有し得る。

10

【0076】

本明細書において使用される際、局所適用は、吸入又は鼻腔内適用にも関連し得る。それらは、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末の形態（単独でか、混合物、例えばラクトースとの乾燥ブレンド、又は例えばリン脂質との混合成分粒子としてのいずれか）又は好適な噴射剤の使用を伴うか又は伴わずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴射器又は噴霧器からのエアゾールスプレーの形態で、通常、送達され得る。

【0077】

直腸投与

特定の実施形態において、本発明の本発明の医薬組成物は、坐薬、かん腸剤、軟膏、クリーム、直腸フォーム又は直腸ゲルの形態で、直腸投与され得る。特定の実施形態において、このような坐薬は、脂肪乳剤又は懸濁液、カカオ脂又は他のグリセリドから調製される。

20

【0078】

デポ投与

特定の実施形態において、本発明の本発明の医薬組成物は、デポ製剤として製剤化され得る。このような製剤は、注入（例えば、皮下に又は筋肉内に）によって、又は筋肉内注射によって投与される。特定の実施形態において、このような製剤は、ポリマー又は疎水性材料（例えば、許容できる油中の乳剤として）又はイオン交換樹脂を、又は難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として含む。

【0079】

一実施形態において、実施形態1～12のいずれか1つに記載の式(I)又は(II)の化合物は、好ましくは、経口経路によって投与される。

30

【0080】

併用治療

本明細書において提供される本発明の化合物及び医薬組成物は、単独で、又は1つ又は複数のさらなる治療剤、例えば抗CD40抗体から選択される、例えば低分子量抗マラリア剤又はバイオ医薬品と組み合わせて投与され得る。

【0081】

本発明の組合せは、約50～70kgの対象に対して約1～1000mgの活性成分の単位投与量であり得る。組合せの治療的に有効な投与量は、対象の種、体重、年齢及び個々の病態、治療される障害若しくは疾患又はその重症度に応じて決まる。通常の技術を有する医師、臨床医又は獣医は、障害若しくは疾患を予防し、処置し、又は障害若しくは疾患の進行を抑制するのに必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

40

【0082】

上記の投与量特性は、有利には、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は摘出臓器、組織及びそれらの標本を用いて、インビトロ又はインビボ試験で実証可能である。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、水溶液の形態で、及びインビボで、例えば、懸濁液として又は水溶液中で、経腸的に、非経口的に、有利には、静脈内に適用され得る。インビトロでの投与量は、約 10^{-3} モル濃度～ 10^{-9} モル濃度の範囲で

50

あり得る。インビボでの治療有効量は、投与経路に応じて、約 0.1 ~ 500 mg / kg の範囲であり得る。

【0083】

本発明の化合物は、1つ又は複数の他の治療剤と同時に、又はその前若しくはその後投与され得る。本発明の化合物は、別々に、同じか又は異なる投与経路によって、又は他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に投与され得る。治療剤は、例えば、化学化合物、ペプチド、抗体、抗体フラグメント又は核酸であり、これは、治療活性があるか、又は本発明の化合物と組み合わせて患者に投与される場合、治療活性を促進する。

【0084】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるさらなる治療剤としては、限定はされないが、抗炎症薬、免疫調節剤、免疫抑制剤、サイトカイン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、抗マラリア化合物、抗リウマチ化合物、B細胞活性化因子 (BAFF) の阻害剤、Bリンパ球刺激因子 (BlyS) の阻害剤、及びステロイドホルモン、神経学的薬及び抗凝固剤が挙げられる。

10

【0085】

本発明の化合物と組み合わせて使用される非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) としては、限定はされないが、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリダク、エトドラク、メフェナム酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ナブメトン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン及びニメスリドが挙げられる。

20

【0086】

本発明の化合物と組み合わせて使用される抗リウマチ化合物としては、限定はされないが、メトトレキサートが挙げられる。

【0087】

本発明の化合物と組み合わせて使用される抗マラリア化合物としては、限定はされないが、クロロキン及びヒドロキシクロロキンが挙げられる。

30

【0088】

本発明の化合物と組み合わせて使用される、Bリンパ球刺激因子 (BlyS) の阻害剤としても知られている、B細胞活性化因子 (BAFF) の阻害剤としては、限定はされないが、ベリムマブ (Benlysta (登録商標))、プリシビモド及びBR3-Fcが挙げられる。

【0089】

本発明の化合物と組み合わせて使用される免疫抑制剤としては、限定はされないが、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、ミコフェノール酸、シクロホスファミド、アザチオプリン及びラキニモド (5 - クロロ - N - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド) が挙げられる。

40

【0090】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるステロイドホルモンとしては、限定はされないが、デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) が挙げられる。

【0091】

NPSLEの特定の神経精神症状に応じて、抗鬱薬、抗てんかん薬、抗精神病薬を含むがこれらに限定されない神経薬との組合せが想定され得る。血栓が、NPSLEの原因の1つとして疑われるため、抗血小板薬療法又は抗凝固剤との組合せが想定され得る。

【実施例】

【0092】

50

実験部分

本発明に使用するための化合物の調製：

式(I)及び式(II)の化合物の合成は、それぞれ米国特許第9,126,999号明細書及びPCT出願国際公開第2018/047081号パンフレットに記載されている。したがって、米国特許第9,126,999号明細書及び国際公開第2018/047081号パンフレットは両方とも、参照により援用される。

【0093】

従来技術及び重要性：

抗1型インターフェロン受容体(IFNAR)抗体が、最近、ループス患者のPh2b試験において有効性を示した(R. Furieらによって発表された、Arthritis and Rheumatology, 69, 376-386, 2017)。IFNARの阻害はまた、ループスの564 Igiマウスモデルにおいて自己免疫表現型を減少させた。このモデルにおいて、濾胞樹状細胞(FDC)が、主なIFN源として特定された：自己抗体及び核小体の免疫複合体が、エンドソーム受容体TLR7によってFDCからIFNを生じさせる(A. Dasらによって発表された、Immunity 46, 106-119, 2017)。564 Igiモデルにおける関連する試験では、抗IFNAR処置は、CNS病変(反応性ミクログリア、シナプス喪失、及び神経物質のミクログリア貪食)、及び行動的表現型に対する防護作用があった(Bialasらによって発表された、Nature 546, pp 539, 2017)。

10

【0094】

概念：

上記に基づいて、本発明者らは、TLR7アンタゴニスト、例えば本発明の化合物、例えば式(I)の化合物又は特に式(Ia)若しくは式(Ib)の化合物、又は式(II)の化合物、特に式(IIa)若しくは(IIb)若しくは(IIc)の化合物が、564 Igiマウスループスモデルにおいて、IFN産生をブロックし、B細胞寛容を回復させ、末梢性自己免疫の進行を停止させ、したがって、CNS病変を軽減するという科学的概念を生み出した。

20

【0095】

実験及び考察：

時間差の(staggered)2段階の手法を用いて、564 Igiマウスにおける式(Ib)の化合物及び式(IIc)の化合物の有効性を試験する。TLR8がげっ歯類において機能しないことが文献(Forsbach et al, J. Immunol., 2008, 180: 3729-3738を参照)から知られている。しかしながら、米国特許第9,126,999 B2号明細書から、式(Ib)の化合物を含むそれらの基礎となる化合物が、二重TLR7/8アンタゴニストであることが知られている。国際公開第2018/047081号パンフレットから、式(II)、(IIa)、(IIb)又は(IIc)の化合物が、二重TLR7/8アンタゴニストであることも知られている。この理由のため、上で回避されるように、TLR8がげっ歯類において機能しないため、本発明の化合物の結果は、TLR7及びTLR8受容体に対する化合物の有効性に依存するか又は依存しないことがある。その結果として、以下の動物実験において得られる本発明の化合物の効果は、必ずしも、TLR8に結び付けられるとは限らない。

30

40

【0096】

(1) IFN依存性自己免疫を低下させる式(Ib)の化合物又は式(IIc)の化合物の能力の試験：

564 Igiマウス(群当たりn=5)を、2週間の期間にわたって食物を介して式(Ib)の化合物又はピヒクルで処置する。式(Ib)の化合物は、強力なTLR7アンタゴニストであり、すなわちリポソームトランスフェクション試薬と複合された一本鎖RNA(ssRNA)による刺激の後のヒト末梢血単核細胞(PBMC)からのIFN分泌の抑制によって決定した際に、35 nMのIC₅₀を有する。この化合物は、同様のアッセイにおいて36 nMのIC₅₀でTNFを抑制するため、TLR8アンタゴニスト成

50

分も有する。式 (I I c) の化合物は、強力な T L R 7 アントゴニストであり、すなわち、2017年9月6日に出版された国際公開第2018/04081号パンフレットに開示される h u P B M C T L R 7 アントゴニスト I F N アッセイによって決定した際に、4 n M の I C ₅₀ を有する。この化合物は、同様のアッセイにおいて、166 n M の I C ₅₀ で T N F を抑制するため、T L R 8 アントゴニスト成分も有する。

【0097】

マウスを定期的に出血させ、血液細胞を、q P C R によってインターフェロン刺激遺伝子 (I S G) の発現についてアッセイする。C D 6 9 発現を、薬力学的マーカーとして、生体外 R 8 4 8 刺激の後に血液から測定し、血液中の化合物暴露を決定する。15日目に、マウスを殺処分し、脾臓及びリンパ節を、フローサイトメトリー分析及び免疫組織化学のために取る。この分析は、自己抗体特異的 (I d p o s) B 細胞、胚中心 B 細胞 (G C) 及び形質芽球の頻度並びに及び I F N の発現に焦点を合わせている。脾臓組織を、I S G 分析のために採取する。抗核小体抗体力価を、E L I S A によって血清から決定する。

10

【0098】

実験結果：I S G 及び生体外刺激 C D 6 9 が、ビヒクル群と対照的に、式 (I b) の化合物又は式 (I I c) の化合物で処置された 5 6 4 I g i マウスにおいて阻害され、これにより、5 6 4 I g i モデルが T L R 7 依存性であることが確認される。

【0099】

(2) N P S L E 症状を軽減する式 (I b) の化合物又は式 (I I c) の化合物の能力の試験：

20

5 6 4 I g i 及び N Z B / W F 1 マウス (群当たり n = 1 0) を、8週齢から開始して14週齢まで6週間の期間にわたって食物を介して式 (I b) の化合物又は式 (I I c) の化合物又はビヒクルで処置する。上記の実験1と同様に、マウスを定期的に出血させ、血液細胞を、q P C R によってインターフェロン刺激遺伝子 (I S G) の発現についてアッセイする。C D 6 9 発現を、薬力学的マーカーとして、生体外 R 8 4 8 刺激の後に血液から測定し、血液中の化合物暴露を決定する。12週齢から開始して、マウスに、高架式十字迷路、新奇な Y 字型迷路、三部屋式社会的相互作用アッセイ、及びプレパルス抑制試験などの行動試験を受けさせる。実験の最後に、以下の分析を行うために血清、脳脊髄液 (C S F) 、脾臓、及び脳組織を採取するために、マウスを殺処分した。：脾臓を、q P C R によって I S G 発現について、並びに免疫組織化学及びフローサイトメトリーによって自己抗体特異的 (I d p o s) B 細胞、胚中心 B 細胞 (G C) 及び形質芽球について分析する。抗核小体抗体力価を、E L I S A によって血清から決定する。脳を、I S G について q P C R によって分析し、ミクログリアを、免疫組織化学及びフローサイトメトリーによって試験する。さらに、C D 6 9 発現を、薬力学的マーカーとして、生体外 R 8 4 8 刺激の後に血液から測定し、血液中の化合物暴露を決定し、血清、脳及び C S F 中の代謝産物レベルを決定する。

30

【0100】

実験結果：ビヒクル群のマウスと対照的に、式 (I b) の化合物又は式 (I I c) の化合物で処置された 5 6 4 I g i 又は N Z B / W F 1 マウスは、N P S L E 症状の低下した進行を示し、すなわち、様々な行動試験における減少した異常な行動、インターフェロンシグナル伝達及び神経病理学的症状を示す C N S に対する組織学的及び分子変化の減少、及びより少ない量の神経毒性の可能性のある代謝産物を示す。これらの神経病理学的所見と並行して、抗核小体抗体及び末梢血中の神経成分に対する抗体のより低い力価並びに脾臓における I S G のより低い発現。総合して、式 (I b) の化合物又は式 (I I c) の化合物による処置の後の N P S L E の 5 6 4 I g i 又は N Z B / W F 1 動物モデルにおけるより弱い神経病理学的所見は、特に、N P S L E における T L R 7 の病因的役割を示し得る。

40

【0101】

3) N P S L E のマウスモデルにおける T L R 7 / 8 アントゴニストによって与えられる

50

神経防護作用

NPSLEの診断は、CNS障害を有するSLE患者のサブグループを定義する。ループスのNZBW/F1マウスモデルは、神経病理学的症状を示し(Bialas et al., Nature 2017 546 (7659): 539-543; Kier et al. J Comp Pathol 1990, 102 (2) 165-177)、式の化合物は、このモデル、例えば腎臓病変における全身的な読み取り(systemic readout)に関して保護を与える(図1)。

【0102】

図1: NZBW/F1モデルにおける全身性疾患パラメータに対する式(Ib)の化合物の有効性。NZBW/F1マウスを、28週齢から開始して、経口(p.o.)で100mg/kgの式(Ib)の化合物(黒丸)又はビヒクル(白丸)で1日1回(q.d.)処置した。NZB/W F1マウスのタンパク尿(Uristix, Bayer, Leverkusen, Germany)及び体重を、20週齢から開始して、実験全体を通して毎週記録した。2のタンパク尿スコア(スコア0:タンパク質が検出されない、1:微量、2:>30mg/dl、3:>100mg/dl、4:>300mg/dl、5:>2000mg/dl)の時点で、動物を、n=15の実験群に無作為に分けた。体重減少が20%に達するか又は動物が2回連続で5のタンパク尿スコアを有したら、個々の動物を実験から外し、その最後のタンパク尿スコアを、実験の残りのために記録した。いずれかの群の動物の50%が実験から外されたら直ぐに試験を停止した。A、生存、p=0.02、ログランク検定、B、タンパク尿、*、p<0.05、**、p<0.01、***、p<0.001、****、p<0.0001、対応のないt検定。点は平均±SEMを表す。

10

20

【0103】

式(IIc)の化合物は、このモデルにおいて脳病変の特異的マーカーを減少させることが分かった。式(IIc)の化合物は、全身的な読み取りをブロックし(図2a、b)、NMDAR自己抗体の発現を用量依存的に阻害し(図2c)、このNMDAR自己抗体の発現は、ヒトにおけるNPSLEに関連付けられ(Omdal et al., Eur J Neurol 2005 12 (5): 392-398; Robbins et al., Arthritis Rheum 1998 31 (5): 623-31)、神経機能を直接乱す(Faust et al., PNAS 2010, 107 (43): 18569-74)。さらに、式(IIc)の化合物は、循環中のNF-Lレベルをブロックし(図2d)、NF-Lは、CNSに対する炎症性傷害の広く使用されている臨床バイオマーカーである(例えば、Cai et al., Neuropsychiatr Dis Treat, 2018 14: 2241-2254)。式(IIc)の化合物が、抗NMDAR自己抗体及びNF-Lの血中濃度を阻害したため、式(IIc)の化合物が、NPSLEにおける神経防護の役割を有することが実証された。

30

【0104】

材料及び方法

雌12週齢NZB/W F1マウス(NZBNZW F1/OlaHsd)を、Envigo RMS Limited(Blackthorn, Bicester, UK)から入手した。6:00 a.m.~6:00 p.m.の時間規制された明期で、21±2及び55±10%の相対湿度で、マウスを飼育し(3~5匹のマウス/個別に換気されるケージ、IVC)、自由に給餌した。Envigoからの健康監視レポート(Health Monitoring Report)(Report Reference: 17-9212; 2017年1月4日から)において、以下の日和見感染細菌感染が報告された:大腸菌(Escherichia coli)、ラクトバチルス属(Lactobacillus spp)、スタフィロコッカス属(Staphylococcus spp)(黄色ブドウ球菌(S. aureus)を含む)、ストレプトコッカス属(Streptococcus spp)(溶血連鎖球菌を含む)。15週齢の時点で、マウスを一意に特定するために、無線周波数識別トランスポンダ(T-SL Slim Poly

40

50

mer Microchip, DataMars) を、イソフルラン麻酔下で、ランセットを用いてうなじに皮下注入した。全ての試験は、動物保護のためのスイスの法律を厳守して行われ、Veterinary Office Basel Stadt (Animal License No. BS-2868) によって承認された。

【0105】

体重及びタンパク尿の監視

到着から20週齢まで、体重を毎週記録した。20週齢から開始して、体重を週に2回記録し、タンパク尿を、実験の最後まで毎週測定した。マウスが23週齢になったときに、薬剤処置を開始した。

【0106】

毎週のタンパク尿測定では、腹部をさすることによってガラス毛管中に尿を採取し、直ぐに、氷冷した96ウェルプレートに移した。新鮮尿中のタンパク質レベルを、標準としてウシ血清アルブミン(BSA)(Sigma Aldrich, St. Louis, MO, A-8806)を用いて、定量的タンパク質アッセイ(Protein Assay)(Bio-Rad, Hercules, CA #5000006)を用いて測定した。大部分が約0.5mg/mlのタンパク尿レベルに達したとき、マウスを異なる処置群に割り当てた。

【0107】

体重減少が10日前と比較して20%に達するか又は動物が2回連続で10mg/ml以上のタンパク尿レベルを有したら(24~48時間置き)、個々のマウスを実験から外した。対照群(「ビヒクル」群とも呼ばれる、薬剤を含まない食物を与える)の動物の50%が、臨床的に関連するタンパク尿(5mg/ml)を発生したら直ぐに試験を停止した。

【0108】

化合物を充填した食物(式(IIc)の化合物)の調製

式(IIc)の化合物を、マウスの餌に以下のように混合した：式(IIc)の化合物を、乾燥粉末化した食物に加えた(実験の最後の2.5週間にわたってMaus/Ratte Haltung「GLP」NAFAG3890及びNAFAG3302、Provimi Kliba, Kaiseraugst, Switzerland)。水(50% w/w)を加えて、均質な生地を得て、それを、1.5~2.0cmの長さのペレットに押し出して切断した。ペレットを、脱水機(Excalibur EXC10EL, Sacramento, CA)において37°Cで24時間脱水した。薬剤を含まない対照ペレットを、並行して調製した。

【0109】

餌に混合した化合物を用いた雌NZB/W F1マウスにおけるパイロットPK/PD試験は、生体外血液PD読み取りに基づいて、完全に有効な最小用量として、食物中0.03%を示唆した。これに基づいて、0.01%及び0.1%の式(IIc)の化合物、すなわち、0.1又は1g/kgの食物が、この試験のために選択された。

【0110】

マウスに、2週間置きに新鮮な食物を与え、マウス当たりの一日の食物消費を、食物摂取を日数及びケージ当たりのマウス数で除算することによって計算した。食物消費は、与えられた食物からケージに残された食物を差し引いたものとして定義された。

【0111】

処置群

23週齢の時点で、マウスを、4つの処置群のうちの1つに割り当てた：

- (1) 食物中0.01%の式(IIc)の化合物(n=14)、開始時のタンパク尿0.5mg/ml、
- (2) 食物中0.1%の式(IIc)の化合物(n=14)、開始時のタンパク尿0.5mg/ml、
- (3) 対照食物(n=14)、化合物を加えない、開始時のタンパク尿0.5mg/ml

10

20

30

40

50

(すなわち「ビヒクル」群)

全てのマウスの処置を、同じ日に開始し、実験の最後、すなわち41週齢まで維持した。血液を、実験中の指示された時点における薬剤暴露(PK)、PD及びANA測定のために採取した。

【0112】

1. 血清中の自己抗体の測定

NZB/W F1マウスを、尾静脈(生存中)から又は心臓穿刺(終末期)によって出血させてマイクロチューブZ-ゲル(Sarstedt, Nuembrecht, Germany)中に入れた。血清を、遠心分離(10000g、10分、室温)によって単離し、-80℃に保持した。

10

【0113】

Nunc Maxisorpプレート(Huberlab, Aesch, Switzerland)を、抗N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)サブユニット2A(NR2A)抗体の検出のために、希釈された100µg/mlのサケ精子DNA(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)、10µg/mlの子ウシ胸腺ヒストン(Sigma-Aldrich, St. Louis, MI)、1ユニット/ウェルのリボソームP(Immunovision, Springdale, AK)、1ユニット/ウェルのSmith抗原(Immunovision)、又は20µg/mlのDWEYSペプチド(Ac-Asp-Trp-Glu-Tyr-Ser-Val-Trp-Leu-Ser-Asn-AEEAc-NHzトリフルオロアセテート, Bachem, Bubendorf, Switzerland)のいずれかで、一晚4℃で、PBS中で被覆した。プレートを、PBS/0.05%のTween-20(Bio-Rad)中で洗浄し、室温で1時間にわたってPBS/1%v/vのBSA(Merck, Darmstadt, Germany)とともにインキュベートし、PBS/0.05%のTween-20中で洗浄した。PBS/1%のBSA(100µl)中1:100又は1:300の血清希釈物を、室温で2時間にわたって加え、プレートを、PBS/0.05%のTween-20中で洗浄し、HRP共役アイソタイプ特異的検出抗体を、室温で2時間にわたって加えた(ポリクローナルヤギ抗マウスIgG1、ポリクローナルヤギ抗マウスIgG2a、ポリクローナルヤギ抗マウスIgG3及びポリクローナルヤギ抗マウスIgMについては1/5000、これらは全てSouthern Biotechnology(Birmingham, AL)製;ポリクローナルヤギ抗マウスIgGについては1/10000、Sigma Aldrich)。プレートを洗浄し、100µl/ウェルのTMB基質(BD Biosciences)を加えた。100µl/ウェルの1NのHClを加えることによって反応を停止させ、ODを450nmで測定した(Spectramax M5, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)。データをOD(450nm)/(x-バックグラウンド)として表した。

20

30

【0114】

SS-Aでプレコートされたプレート(Alpha diagnostic(San Antonio, TX)製のElisaキット)を、100µlのキャリブレーション又は1/100希釈された血清とともにインキュベートした。室温で1時間後、プレートを洗浄緩衝液で洗浄し、キットにおいて提供される1/100ヤギ抗マウスIgG-HRPを、室温で30分間加えた。プレートを洗浄し、100µl/ウェルのTMB基質を加えた。100µl/ウェルの停止液を加えることによって反応を停止させ、ODを450nm(Spectramax M5)で測定した。

40

【0115】

各化合物で処置された動物のための各自己抗体レベルをパーセントとして表すことによって、自己抗体レベルパーセントを計算し、100%を、ビヒクル処置群における対応する自己抗体の平均レベルとして定義した。抗Smith、抗リボソームP、及び抗NMDAR(IgG2a、IgG2、IgG)についてのパーセンテージを、複合スコアのため

50

に平均した。

【0116】

2. 血清中のニューロフィラメント軽鎖の測定

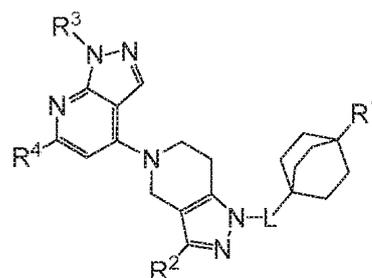
血清中のニューロフィラメント軽鎖 (NF-L) を、サンドイッチ ELISA を用いて測定した。Multi Array 96 プレート (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD) を、550 rpm で攪拌しながら、4 で一晚、0.05 M の炭酸塩 - 重炭酸塩緩衝液 (pH 9.6, Sigma Aldrich) 中の 50 μ l / ウェルの 1.25 μ g / ml の抗 NF-L マウスモノクローナル抗体 (47 : 3 (UD1), Uman Diagnostics, Umea, Sweden) で被覆した。翌日、プレートを、攪拌 (800 rpm) しながら室温で1時間にわたって、100 μ l / ウェルの TBS / 3% の BSA (両方とも Sigma Aldrich 製) を用いてブロックした。その間に、ウシ脊髄 (Uman Diagnostics) から精製された NF-L 標準を、300 μ g / ml の HeteroBlock (Omega Biologicals, Bozeman, MT) を含有するアッセイ希釈剤 (トリス - 緩衝生理食塩水 TBS / 0.1% の Tween-20 / 1% の BSA) 中で調製して、4000 pg / ml ~ 7.8125 pg / ml の範囲の連続2倍10点標準曲線を得た。プレートを、TBS / 0.1% の Tween-20 で洗浄し、標準ウェルのために 300 μ g / ml の HeteroBlock 又はサンプルウェルのための 600 μ g / ml の HeteroBlock を含有する 25 μ l / ウェルのアッセイ希釈剤を加えた。標準又は非希釈サンプル (25 μ l / ウェル) をプレートに加え、攪拌 (800 rpm) しながら室温で2時間インキュベートした。プレートを、TBS / 0.1% の Tween-20 で洗浄し、アッセイ希釈剤中の 25 μ l / ウェルの 0.1875 μ g / ml のビオチン化抗 NFL マウスモノクローナル抗体 (2 : 1 (UD3), Uman Diagnostics) を加えた。プレートを、攪拌 (800 rpm) しながら室温で1時間インキュベートし、TBS / 0.1% の Tween 20 で洗浄し、アッセイ希釈剤中の 25 μ l / ウェルのスルホ-TAG 標識ストレプトアビジン (0.25 μ g / ml, Meso Scale Diagnostics) を加えた。プレートを、攪拌 (800 rpm) しながら室温で1時間インキュベートし、TBS / 0.1% の Tween-20 で洗浄し、150 μ l / ウェルの Read Buffer T (Meso Scale Diagnostics) を加えた。電気化学発光を、Meso Sector S600 Reader (Meso Scale Diagnostics) を用いて定量化した。

【0117】

他の列挙される実施形態

実施形態 1 a . NPSLE を処置及び / 又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式 (II) :

【化 8】



式 (II)

(式中、

L が、-CH₂- 又は -CH₂CH₂- であり ;

R¹ が、-NHC(=O)R⁶、-NHC(=O)(CH₂)_nR⁶、-NHC(=O)

10

20

30

40

50

) (CH₂)_m NHR⁵、-NHC(=O)(CH₂)_m N(R⁵)₂、-NHC(=O)(CHR⁷)_m NHR⁵、-NHC(=O)(CH₂)_m NH₂、-NHC(=O)(CH₂)_n OR⁷、-NHC(=O)OR⁷、-NHC(=O)(CHR⁷)_n R⁶、-NHC(=O)(CHR⁷)_n N(R⁸)₂、-NHC(=O)(CHR⁷)_n NHR⁸、-NR⁷ C(=O)OR¹¹、-NHC(=O)(CH₂)_n N(CD₃)₂、-NR⁷ C(=O)R⁵、-NR⁷ C(=O)(CH₂)_n R⁵、-NR⁷ C(=O)OR⁵、-NHS(=O)₂ R⁵、-NHC(=O)(CH₂)_n NR⁷ C(=O)R⁵ 又は -NHC(=O)(CH₂)_n NR⁷ S(=O)₂ R⁵ であり；

R² が、H、C₁ ~ C₆ アルキル又は C₁ ~ C₆ ハロアルキルであり；

R³ が、H、C₁ ~ C₆ アルキル又は -CD₃ であり；

R⁴ が、H、NH₂、C₁ ~ C₆ アルキル又はハロであり；

各 R⁵ が、独立して、C₁ ~ C₆ アルキル、-CD₃ 及び -(CH₂)_n OR⁷ から選択され；

R⁶ が、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、又は N、NH、N(C₁ ~ C₆ アルキル) 及び O (非置換であるか若しくは 1 ~ 2 つの R⁹ 基で置換される) から独立して選択される 1 ~ 2 つの環員を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R⁷ が、独立して、H 及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

各 R⁸ が、独立して、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、-(C(R⁷))₂ OR⁷、及び 1 ~ 3 つの -OH で置換される C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

各 R⁹ が、独立して、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及び 1 ~ 3 つの -OH で置換される C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

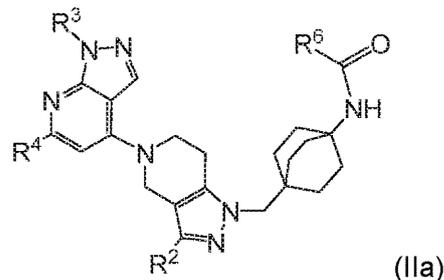
n が、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

m が、1、2、3、4、5 又は 6 である) の化合物；又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【0118】

実施形態 2 a . 前記化合物が、式 (II a) ；

【化 9】



(式中、

R² が、H、C₁ ~ C₆ アルキル又は C₁ ~ C₆ ハロアルキルであり；

R³ が、H、C₁ ~ C₆ アルキル又は -CD₃ であり；

R⁴ が、H、NH₂、C₁ ~ C₆ アルキル又はハロであり；

R⁶ が、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、又は N、NH、N(C₁ ~ C₆ アルキル) 及び O (非置換であるか若しくは 1 ~ 2 つの R⁹ 基で置換される) から独立して選択される 1 ~ 2 つの環員を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R⁹ が、独立して、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及び 1 ~ 3 つの -OH で置換される C₁ ~ C₆ アルキルから選択される) の化合物；又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態 1 a に記載の方法。

【0119】

実施形態 3 a . 化合物が、式 (II a) ；

(式中、

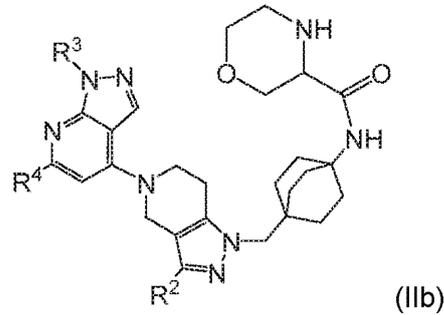
R² が、C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R³ が、C₁ ~ C₄ アルキルであり；
 R⁴ が、C₁ ~ C₄ アルキル又はハロゲンであり；
 R⁶ が、N、NH、N(C₁ ~ C₆ アルキル)及びOから独立して選択される1 ~ 2つの環員を有する4 ~ 6員ヘテロシクロアルキルである)の化合物；又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態2 aに記載の方法。

【0120】

実施形態4 a . 前記化合物が、式(IIb)：

【化10】



10

(式中、

R² が、C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R³ が、C₁ ~ C₄ アルキルであり；

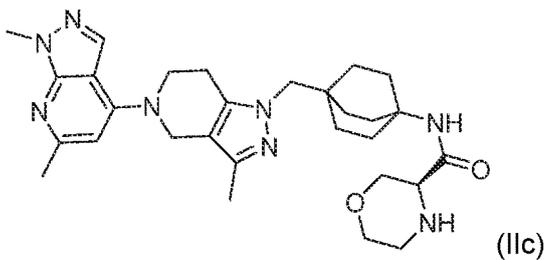
R⁴ がC₁ ~ C₄ アルキルである)の化合物；又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態1 a ~ 3 aのいずれか1つに記載の方法。

20

【0121】

実施形態5 a . 前記化合物が、式(IIc)：

【化11】



30

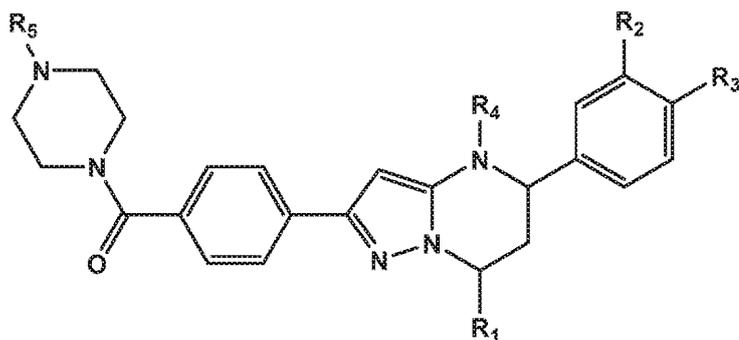
の化合物；又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態1 a ~ 4 aのいずれか1つに記載の方法。

【0122】

実施形態6 a . NPSLEを処置及び/又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式(I)：

40

【化 1 2】



(I)

10

(式中、

R_1 が、水素、又はハロゲンで 1 回以上任意選択的に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_2 及び R_3 が、互いに独立して、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

R_4 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_5 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) の化合物；又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

20

【0 1 2 3】

実施形態 7 a . 化合物が、式 (I)

(式中、

R_1 が、トリフルオロメチル又はジフルオロメチルであり；

R_2 及び R_3 が両方ともメトキシであり；

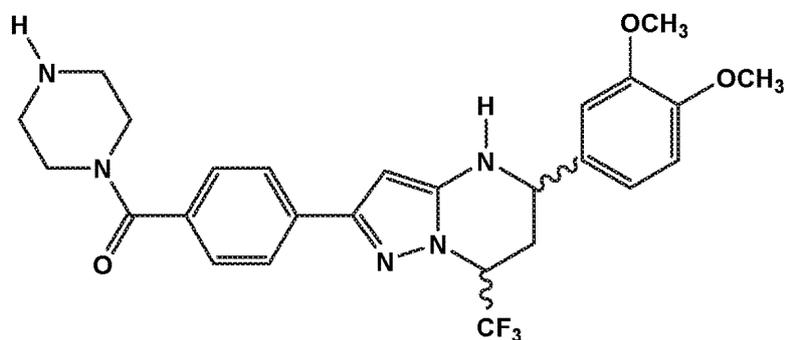
R_4 が水素であり；

R_5 が、水素又はメチルである) の化合物；又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態 6 a に記載の方法。

【0 1 2 4】

実施形態 8 a . 前記化合物が、式 (I a)

【化 1 3】



(Ia)

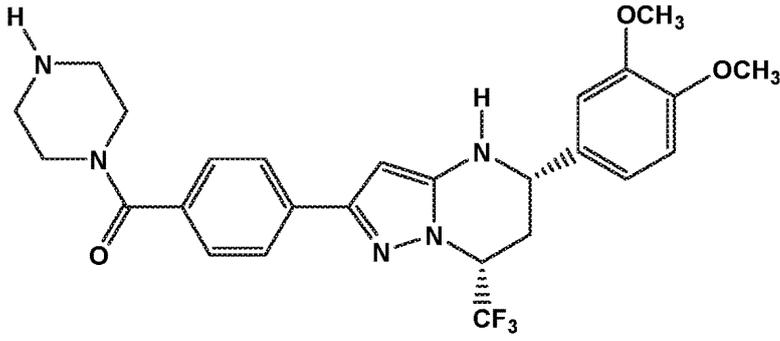
40

の化合物又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態 6 a 又は 7 a に記載の方法。

【0 1 2 5】

実施形態 9 a . 前記化合物が、式 (I b)

【化 1 4】



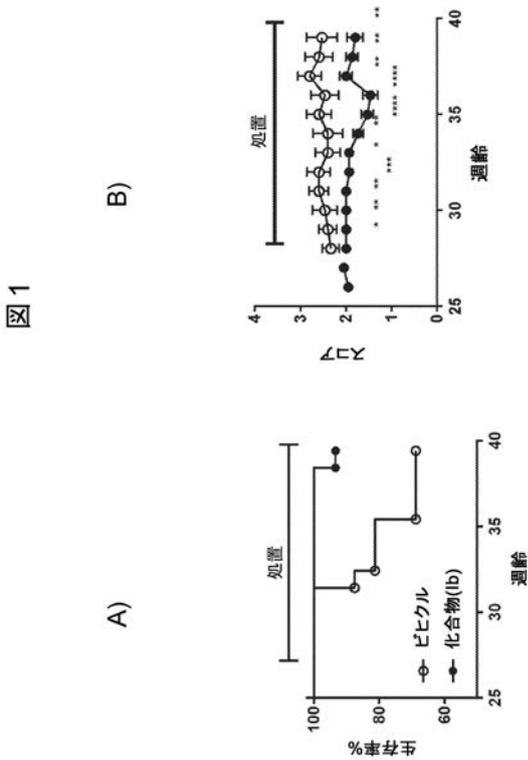
10

の化合物又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態 6 a、7 a 又は 8 a に記載の方法。

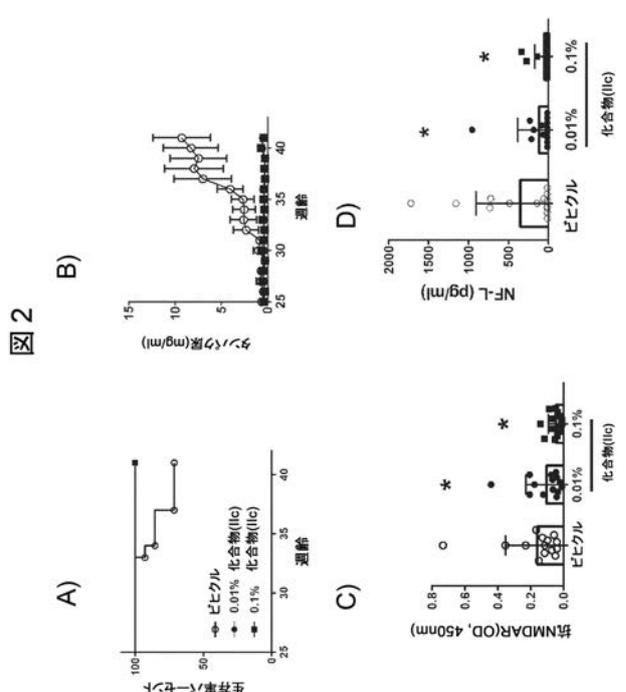
【 0 1 2 6】

実施形態 10 a . N P S L E が、全身性エリテマトーデス (S L E) に罹患している患者の様々な神経学的及び / 又は行動的臨床症状を指す、実施形態 1 a ~ 9 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 図 1】



【 図 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2018/060309
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/437 A61K31/519 A61K31/5377 A61K45/06 A61P25/00 A61P37/00		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/057655 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]; HAWKINS LYNN [US]) 23 April 2015 (2015-04-23)	1
Y	paragraphs [0002], [0011], [0036] - [0039], [0242], [0249], [0250], [0260] claims 1,6,7,13 ----- -/--	1-5,10, 12,14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 29 April 2019		Date of mailing of the international search report 04/07/2019
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 Bazzanini, Rita

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2018/060309

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WANG H P ET AL: "Cystamine attenuates the expressions of NOS- and TLR-associated molecules in the brain of NZB/W F1 mice", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 607, no. 1-3, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 102-106, XP026007773, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2009.02.039 [retrieved on 2009-03-04]</p>	1
Y	<p>abstract page 103, left-hand column, paragraph 2 page 105, left-hand column, paragraph 2 page 105, right-hand column, paragraph 4</p>	1-5,10, 12,14
X,P	<p>----- WO 2018/047081 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 15 March 2018 (2018-03-15) cited in the application</p>	1-5,10, 12,14
Y,P	<p>page 1, line 5 - page 3, line 5 page 6, lines 16-22 Formula (IIa) examples 8,9 compounds 9,141 page 150, line 35 - page 151, line 7 table 7 claims 4,23</p>	1-5,10, 12,14
A	<p>----- ALLISON R. BIALAS ET AL: "Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus", NATURE, 14 June 2017 (2017-06-14), XP055476303, GB ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature22821 cited in the application abstract page 539, left-hand column, paragraph 1 - right-hand column, paragraph 1 last four lines; page 540, right-hand column page 541, left-hand column, paragraph 1 - page 542, left-hand column, paragraph 1 page 543, left-hand column, paragraph 1</p> <p>----- -/--</p>	1-5,10, 12,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2018/060309

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CÉSAR MAGRO-CHECA ET AL: "Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives", DRUGS, vol. 76, no. 4, 26 January 2016 (2016-01-26), pages 459-483, XP055476422, NZ ISSN: 0012-6667, DOI: 10.1007/s40265-015-0534-3 abstract -----</p>	<p>1-5,10, 12,14</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2018/060309**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5, 10, 12, 14

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2018/ 060309

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-5, 10, 12, 14

A compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment and/or prevention of NPSLE.

2. claims: 6-9, 11, 13, 15

A compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment and/or prevention of NPSLE.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/060309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015057655 A1	23-04-2015	AU 2014334551 A1	25-02-2016
		CA 2920791 A1	23-04-2015
		CN 105636945 A	01-06-2016
		CN 107935988 A	20-04-2018
		EP 3057948 A1	24-08-2016
		ES 2670550 T3	30-05-2018
		JP 6483666 B2	13-03-2019
		JP 2016539079 A	15-12-2016
		KR 20160068775 A	15-06-2016
		RU 2016118624 A	17-11-2017
		US 2016176841 A1	23-06-2016
		WO 2015057655 A1	23-04-2015
		WO 2018047081 A1	15-03-2018
CA 3031585 A1	15-03-2018		
CL 2019000588 A1	10-05-2019		
CN 109641899 A	16-04-2019		
CO 2019003397 A2	19-06-2019		
DO P2019000055 A	31-05-2019		
EP 3510033 A1	17-07-2019		
KR 20190039809 A	15-04-2019		
SG 112019004825 A	28-03-2019		
WO 2018047081 A1	15-03-2018		

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 31/519 (2006.01)		A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D	487/04	1 4 2

(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

(72)発明者 ディーン, ジョナサン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス
 ドライブ 1 0 6 7 5, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ジェノ
 ミクス, インコーポレイテッド, ディービーイー ジェノミクス インスティテュート オブ ザ
 ノバルティス リサーチ ファウンデーション

(72)発明者 ジュント, トビアス
 スイス国 4 0 0 2 パーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー
 バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 レツェル, ピウス
 スイス国 4 0 0 2 パーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー
 バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ニュエスライン - ヒルデスハイム, バーバラ
 スイス国 4 0 0 2 パーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー
 バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ウェン, ベン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス
 ドライブ 1 0 6 7 5, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ジェノ
 ミクス, インコーポレイテッド, ディービーイー ジェノミクス インスティテュート オブ ザ
 ノバルティス リサーチ ファウンデーション

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF05 GG01 HH04
 4C072 MM01 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZB07
 ZC41