

Notice

This translation is machine-generated. It cannot be guaranteed that it is intelligible, accurate, complete, reliable or fit for specific purposes. Critical decisions, such as commercially relevant or financial decisions, should not be based on machine-translation output.

DESCRIPTION JP2023522444A

[0001]

¹³ FIELD OF THE INVENTION The present invention relates to diazine and triazine compounds having activity as interferon and interleukin inhibitors, in particular interferon-gamma, tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin 1 beta, 2, 4, 6, 8, 13 and 17 inhibitors, and compounds for use in the treatment of cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome.

¹⁹ 発明の分野 本発明は、インターフェロンおよびインターロイキン阻害剤、特にインターフェロン - ガンマ、腫瘍壊死因子 (TNF) およびインターロイキン 1、2、4、6、8、13 および 17 阻害剤としての活性を有するジアジンおよびトリアジン化合物、ならびにサイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群の治療における使用のための化合物に関する。

[0002]

²⁹ BACKGROUND OF THE INVENTION WO2009090431A discloses triazines of the formula: wherein the A ring can be a sulfur-containing heterocycle such as optionally substituted thienyl and benzothienyl.

³³ 発明の背景 WO 2 0 0 9 0 9 0 4 3 1 A は次式のトリアジンを開示しており、A 環は、任意に置換されたチエニルおよびベンゾチエニルのような含硫黄ヘテロ環であり得る。

[0003]

41 WO2009090431A further discloses triazines of the formula:

43 WO 2 0 0 9 0 9 0 4 3 1 A は、さらに次式のトリアジンを開示している。

[0004]

49 The compounds of WO2009090431A are stated to have activity as voltage-gated sodium channel blockers.

52 WO 2 0 0 9 0 9 0 4 3 1 A の化合物は、電位依存性ナトリウムチャンネルブロッカーとしての活性を有すると述べられている。

[0005]

59 Cytokine storm syndrome (CSS) was defined by Canna and Behrens in 2012 as "a constellation of disorders representing diverse inflammatory etiologies with the ultimate common outcome of overwhelming systemic inflammation, hemodynamic instability, multi-organ failure, and potential death."

64 サイトカインストーム症候群 (CSS) は、2012年にCannaおよびBehrensによって、「圧倒的な全身性炎症、血行動態の不安定性、多臓器不全、および潜在的な死という最終的な一般的結果を伴った、さまざまな炎症性病因を表す一群の障害」と定義された。

69 Please see the literature (Pediatr Clin North Am., April 2012, 59(2), 329-344).

71 文献 (Pediatr Clin North Am.、2012年4月59(2)、329~344頁) を参照されたい。

75 Cytokine storm syndrome can be caused by a variety of factors, including infectious diseases such as viruses or sepsis (Chaudhry et al., In Vivo. 2013 27(6):669-684), or treatment with certain drugs (Nebelsiek et al., Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2012 7:170-4).

79 サイトカインストーム症候群は、ウイルスなどの感染症や敗血症感染 (Chaudhryら、In Vivo.、2013年27(6)、669~684頁)、または特定の薬による治療

(Nebelsiekら、Recent Pat Cardiovasc Drug Discov、2012年7、170～4頁)などを含む、さまざまな要因によって引き起こされる可能性がある。

88 Cytokine release syndrome refers to an adverse systemic inflammatory response to treatment with monoclonal antibodies (Winkler et al., Blood, 1999, 94, 2217-24).

91 サイトカイン放出症候群とは、モノクローナル抗体による治療に対する有害な全身性炎症反応を指す (Winklerら、Blood、1999年、94、2217～24頁)。

95 Tisoncik et al. discuss the immune pathogenesis caused by cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV, influenza virus, and dengue virus infection (Microbiology and Molecular Biology Reviews, March 2012, Vol. 76, No. 1, pp. 16-32). Tisoncik et al. further discuss the pathogenesis of cytokine storm and state that interferon gamma, interleukin (IL) 1 beta, 6, 8, and 17 have all been implicated in cytokine storm, along with IL-6 and IL-17, identified as key cytokine storm mediators in studies of gene knockout mice. Russell et al. review clinical trials of interferon inhibitors and interleukin (IL) 1, 2, and 6 inhibitors (Ecancer 2020 14:1022). They report that increased expression of IL-2R and IL-6 in serum appears to predict the severity of 2019-nCoV pneumonia and patient prognosis, and that COVID-19 is observed to induce high levels of IL-6 for at least two weeks after onset of symptoms. The authors further conclude that IL-1 is elevated in patients infected with coronaviruses.

107 Tisoncikらは、SARS-CoV、インフルエンザウイルス、およびデングウイルス感染に誘発されるサイトカインストーム症候群によって引き起こされる免疫病因について議論している (Microbiology and Molecular Biology Reviews、2012年3月、76巻1号、16～32頁)。Tisoncikらは、サイトカインストームの病態についてさらに議論しており、インターフェロンガンマ、インターロイキン (IL) 1ベータ、6、8、および17は全て、IL-6およびIL-17とともにサイトカインストームに関連しており、遺伝子ノックアウトマウスの研究で重要なサイトカインストームメディエーターとして同定されると述べている。Russellらは、インターフェロン阻害剤と、インターロイキン (IL) 1、2、および6阻害剤の臨床試験を再考察している (ecancer、2020年14:1022)。彼らは、血清中のIL-2RおよびIL-6の発現増加が、2019-nCoV肺炎の重症度および患者の予後を予測すると思われること、および発症後少なくとも2週間は、COVID-19が高レベルのIL-6を誘発することが観察されると報告している。この著者らはさらに、コロナウイルスに感染した患者ではIL-1が上昇すると結論付けている。

[0006]

125 Rider et al. and Lin et al. discuss the compensatory mechanisms observed when specific cytokine activities or mechanisms are blocked.

129 RiderらおよびLinらは、特定のサイトカイン活性またはメカニズムがブロックされたときに観察される代償メカニズムについて議論している。

133 Rider et al. (International Journal of Cell Biology, Vol. 2016, Article ID 9259646, p. 11) state that "the shortcomings of cytokine therapy are due to fundamental properties of cytokines. (i) Cytokines are pleiotropic, meaning that they affect multiple processes in parallel. (ii) cytokines are also known to have redundancy, meaning that the effect achieved by blocking one particular cytokine activity may be complemented by the activity of other cytokines," whereas Lin et al. (Acta Biomaterialia, 10 (2014), pp. 3747-3755) discusses studies on mitigating wear particle-induced osteolysis and states that "while blocking individual cytokines has shown promising effects...human clinical studies have shown that blocking TNF- with neutralizing antibodies does not ameliorate osteolysis. This could be explained by compensatory upregulation of other proinflammatory factors" (emphasis added).

144 Riderら (International Journal of Cell Biology、2016 巻、論文ID9259646、11 ページ) は、「サイトカイン療法の欠点は、サイトカインの基本的な特性によるものである。(i) サイトカインは多面的であり、複数のプロセスに並行して影響を与えることを意味している。(ii) サイトカインには冗長性があることも知られており、1つの特定のサイトカイン活性をブロックすることによって達成される効果が他のサイトカイン活性で補われ得ることを意味する」と述べているのに対して、Linら (Acta Biomaterialia、10 (2014)、3747 ~ 3755 頁) は、摩耗粒子誘発性骨溶解の緩和に関する研究について議論しており、「個々のサイトカインをブロックすると有望な効果が示されたが...、ヒトでの臨床研究では、中和抗体によるTNF- のブロックは骨溶解を緩和しないことが示された。これは、他の炎症誘発因子の代償的アップレギュレーションによって説明できるであろう」と述べている (強調を付加した)。

[0007]

161 Overview The present invention relates to a compound of formula (I), or a salt, tautomer or solvate thereof, for use in the treatment of cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome.

165 概要 本発明は、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群の治療における使用のための、式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

167 wherein X is N and Y is C, or X is C and Y is N, or X and Y are both N, A is a substituted 3-10 membered heterocycle containing 1, 2 or 3 sulfur atoms, said heterocycle bearing two or more substituents selected from (i) halogen, (ii) C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl or C₁₋₆alkoxy, all of which are optionally substituted with one or more halogen, hydroxy and aryl, and (iii) amino, mono- or di-substituted amino, alkenyloxy, acyl, acyloxy, cyano, nitro, aryl and C₁₋₆alkylthio groups, or A is a group of the formula where * indicates the point of attachment, R1 is hydrogen or a substituent selected from C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, benzyl, piperidine-methyl, thienyl-methyl, furyl-methyl or C₃₋₁₀cycloalkyl, each of which is optionally substituted with hydroxy, halogen, carboxamido, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy, or Y is N and unsubstituted, R2 is amino, C₁₋₁₀alkyl or phenyl, R3 is phenyl, xanthyl or naphthyl, each of which is optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from halogen or C₁₋₆alkoxy groups, R4 is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, xanthyl or naphthyl, said phenyl or said naphthyl optionally being substituted with 2 to 5 substituents selected from halogen or C₁₋₆alkoxy groups, R5 is hydrogen, N^{*} is =NH when R1 is hydrogen or a substituent, or N^{*} is a group NRaRb, Ra and Rb being independently H or an alkyl group, or N^{*} is a piperazinyl ring optionally substituted with one or more halogen or C₁₋₆alkoxy groups.

192 (式中、XはNで、且つYはCであるか、またはXはCで、且つYはNであるか、またはXおよびYは両方ともNであり、Aは、1、2もしくは3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、前記ヘテロ環は(i)ハロゲン、(ii)全てが1つもしくは複数のハロゲン、ヒドロキシ、およびアリアルで任意に置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、もしくはC₁₋₆アルコキシ、ならびに(iii)アミノ、一置換もしくは二置換のアミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリアルおよびC₁₋₆アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有するか、またはAは次式の基(式中、・は結合点を示す)であり、R1は、水素、またはC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルもしくはC₃₋₁₀シクロアルキルから選択される置換基であり、これらは何れもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシで任意に置換されるか、または、YはNで且つ非置換であり、R2はアミノ、C₁₋₁₀アルキルまたはフェニルであり、R3はフェニル、キサントールまたはナフトールであり、それぞれハロゲンまたはC₁₋₆アルコキシ基から選択される1～5個の置換基で任意に

置換され、R 4 は、水素、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₈シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、前記フェニルまたは前記ナフチルは、ハロゲンまたはC₁ - C₆アルコキシ基から選択される2 ~ 5個の置換基で任意に置換されていてよく、R 5 は水素であり、N^{*}は、R 1 が水素もしくは置換基であるときには = NHであるか、または N^{*}は、基NR_aR_bであり、R_aおよびR_bは独立してHもしくはアルキル基であるか、または N^{*}は、1つもしくは複数のハロゲンもしくはC₁ - C₆アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である)を提供する。

[0008]

240 The present invention further provides a method for treating cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome, comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined above or a salt, tautomer or solvate thereof.

245 本発明はさらに、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群を治療するための方法であって、それを必要とする被検者に対して、治療的有効量の、上記で定義された通りの式 (I) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を投与する工程を含む方法を提供する。

[0009]

254 The present invention further provides the use of a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof as defined above in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome.

258 本発明はさらに、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群の治療に使用するための医薬品の製造における、上記で定義した式 (I) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物の使用を提供する。

[0010]

266 The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof as defined above and one or

more pharmaceutically acceptable excipients for use in the treatment of cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome.

273 本発明はさらに、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群の治療に使用するための、上記で定義した式 (I) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

[0011]

281 FIG. 1 shows the effect of Compound 1 on cytokine production from stimulated human peripheral blood mononuclear cells.

284 刺激されたヒト末梢血単核細胞からのサイトカイン産生に対する化合物1の効果を示す図。

287 FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 1 beta.

289 インターロイキン (I L) 1 ベータに対する化合物1の阻害効果を示す図。

292 FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 6.

294 インターロイキン (I L) 6 に対する化合物1の阻害効果を示す図。

297 FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 8.

299 インターロイキン (I L) 8 に対する化合物1の阻害効果を示す図。

302 FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 1 on tumor necrosis factor (TNF) . FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interferon gamma (IFN-). FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 17A. FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 2 on interleukin (IL) 17A. FIG. 1 shows the inhibitory effect of compound 2 on tumor necrosis factor (TNF) . FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 2 against interferon gamma (IFN-). FIG. 1 shows the inhibitory effect of Compound 2 on interleukin (IL) 8. 1 shows the inhibitory effect of Compound 2 on interleukin (IL) 6.

310 腫瘍壊死因子 (T N F) に対する化合物1の阻害効果を示す図。 インターフェロンガンマ (I F N -) に対する化合物1の阻害効果を示す図。 インターロイキン (I L) 1 7 A に

対する化合物 1 の阻害効果を示す図。 インターロイキン (I L) 1 7 A に対する化合物 2 の阻害効果を示す図。 腫瘍壊死因子 (T N F) に対する化合物 2 の阻害効果を示す図。 インターフェロンガンマ (I F N -) に対する化合物 2 の阻害効果を示す図。 インターロイキン (I L) 8 に対する化合物 2 の阻害効果を示す図。 インターロイキン (I L) 6 に対する化合物 2 の阻害効果を示す。

[0012]

324 DETAILED DESCRIPTION The compounds of formula (I) have been found to exhibit activity as inhibitors of interferon gamma, tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin 1 beta, 2, 4, 6, 8, 13 or 17 and are therefore useful in the treatment of cytokine storm syndrome and cytokine release syndrome.

329 詳細な説明 式 (I) の化合物は、インターフェロンガンマ、腫瘍壊死因子 (T N F) およびインターロイキン 1 ベータ、 2、 4、 6、 8、 13 または 17 の阻害剤としての活性を示すことが見出されており、したがって、サイトカインストーム症候群およびサイトカイン放出症候群の治療に有用である。

335 The activity via multiple mechanisms exhibited by compounds of formula (I) is believed to address the compensatory upregulation of other pro-inflammatory factors observed when one factor is inhibited.

339 式 (I) の化合物により示される複数のメカニズムを介した活性は、 1 つの因子が阻害されたときに観察される他の炎症誘発因子の代償的アップレギュレーションに対処すると考えられる。

[0013]

347 In one embodiment, the present invention provides a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof for use in the treatment of cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome.

351 実施形態 1 として、本発明は、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群の治療における使用のための、式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

356 wherein X is N and Y is C, or X is C and Y is N, or X and Y are both N, A is a substituted 3-10 membered heterocycle containing 1, 2 or 3 sulfur atoms, said heterocycle bearing two or more substituents selected from (i) halogen, (ii) C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, or C₁₋₆alkoxy, all of which are optionally substituted with one or more halogen, hydroxy, and aryl, and (iii) amino, mono- or di-substituted amino, alkenyloxy, acyl, acyloxy, cyano, nitro, aryl and C₁₋₆alkylthio groups, or A is a group of the formula where * indicates the point of attachment, R1 is hydrogen or a substituent selected from C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, benzyl, piperidine-methyl, thienyl-methyl, furyl-methyl or C₃₋₁₀cycloalkyl, any of which is optionally substituted with hydroxy, halogen, carboxamido, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy, or Y is N and unsubstituted, R2 is amino, C₁₋₁₀alkyl or phenyl, R3 is phenyl, xanthyl or naphthyl, each of which is optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from halogen or C₁₋₆alkoxy groups, R4 is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, xanthyl or naphthyl, said phenyl or said naphthyl optionally being substituted with 2 to 5 substituents selected from halogen or C₁₋₆alkoxy groups, R5 is hydrogen, N^{*} is =NH when R1 is hydrogen or a substituent, or N^{*} is a group NRaRb, Ra and Rb are independently H or an alkyl group, or N^{*} is a piperazinyl ring optionally substituted with one or more halogen or C₁₋₆alkoxy groups.

379 (式中、XはNで、且つYはCであるか、またはXはCで、且つYはNであるか、またはXおよびYは両方ともNであり、Aは、1、2もしくは3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、前記ヘテロ環は(i)ハロゲン、(ii)全てが1つもしくは複数のハロゲン、ヒドロキシ、およびアリアルで任意に置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、もしくはC₁₋₆アルコキシ、ならびに(iii)アミノ、一置換もしくは二置換のアミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリアルおよびC₁₋₆アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有するか、またはAは次式の基(式中、・は結合点を示す)であり、R1は、水素、またはC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルもしくはC₃₋₁₀シクロアルキルから選択される置換基であり、これらは何れもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシで任意に置換されるか、または、YはNで且つ非置換であり、R2はアミノ、C₁₋₁₀アルキルまたはフェニルであり、R3はフェニル、キサントールまたはナフトールであり、それぞれハロゲンまたはC₁₋₆アルコキシ基から選択される1～5個の置換基で任意に置換され、R4は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、フェニル、キサントールまたはナフトール

から選択され、前記フェニルまたは前記ナフチルは、ハロゲンまたは C₁ - C₆アルコキシ基から選択される 2 ~ 5 個の置換基で任意に置換されていてよく、R₅ は水素であり、N^{*}は、R₁ が水素もしくは置換基であるときには = NH であるか、または N^{*}は基 N R_a R_b であり、R_a および R_b は独立して H もしくはアルキル基であるか、または N^{*}は、1 つもしくは複数のハロゲンもしくは C₁ - C₆アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である) を提供する。

[0014]

429 In embodiment 2, the present invention provides a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof as defined in embodiment 1 for use in the treatment of infection-induced cytokine storm syndrome.

433 実施形態 2 として、本発明は、感染によって誘発されたサイトカインストーム症候群の治療における使用のための、実施形態 1 で定義した式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0015]

441 In embodiment 3, the present invention provides a compound of formula (I) as defined in embodiment 1, or a salt, tautomer or solvate thereof, for use in the treatment of cytokine storm syndrome induced by an infection selected from sepsis, influenza virus, coronavirus, and dengue virus.

446 実施形態 3 として、本発明は、敗血症、インフルエンザウイルス、コロナウイルス、およびデングウイルスから選択される感染によって誘発されたサイトカインストーム症候群の治療における使用のための、実施形態 1 で定義した式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0016]

455 In embodiment 4, the present invention provides a compound of formula (I) as defined in embodiment 1, or a salt, tautomer or solvate thereof, for use in the treatment of coronavirus induced cytokine storm syndrome.

459 実施形態 4 として、本発明は、コロナウイルスによって誘発されたサイトカインストーム症候群の治療における使用のための、実施形態 1 で定義した式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0017]

467 As an embodiment 5, the present invention provides a compound of formula (I) or a salt, tautomer, or solvate thereof, for use as defined in any of the preceding embodiments, wherein X and Y are both N.

471 実施形態 5 として、本発明は、X および Y が両方とも N である、先行する実施形態の何れかに定義した使用のための、式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0018]

479 As an embodiment 6, the present invention provides a compound of formula (I), or a salt, tautomer, or solvate thereof, for use as defined in any of the preceding embodiments, wherein R1 is hydrogen.

483 実施形態 6 として、本発明は、R 1 が水素である、先行する実施形態の何れかで定義した使用のための、式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0019]

490 As an embodiment 7, the present invention provides a compound of formula (I), or a salt, tautomer, or solvate thereof, for use as defined in any of the preceding embodiments, wherein R2 is amino.

494 実施形態 7 として、本発明は、R 2 がアミノである、先行する実施形態の何れかで定義した使用のための、式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0020]

501 In an embodiment 8, the invention provides a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof for use as defined in any of the preceding embodiments, wherein A is a substituted 3-10 membered heterocycle containing 1, 2 or 3 sulfur atoms, said heterocycle bearing two or more substituents selected from (i) halogen, (ii) C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl or C₁₋₆alkoxy, all of which are optionally substituted with one or more of halogen, hydroxy, and aryl, and (iii) amino, mono- or di-substituted amino, alkenyloxy, acyl, acyloxy, cyano, nitro, aryl and C₁₋₆alkylthio groups.

510 実施形態 8 として、本発明は、A が、1、2 または 3 個の硫黄原子を含む置換された 3 ~ 10 員のヘテロ環であり、前記ヘテロ環は、(i) ハロゲン、(i i) 全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの 1 つまたは複数で任意に置換された C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、または C₁₋₆アルコキシ、ならびに (i i i) アミノ、一置換または二置換のアミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよび C₁₋₆アルキルチオ基から選択される 2 つ以上の置換基を有する、先行する実施形態の何れかで定義した使用のための式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0021]

524 As an embodiment 9, the present invention provides a compound of formula (I), or a salt, tautomer, or solvate thereof, for use as defined in any of the preceding embodiments, wherein A is thienyl or benzothienyl.

528 実施形態 9 として、本発明は、A がチエニルまたはベンゾチエニルである、先行する実施形態の何れかで定義した使用のための、式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0022]

536 As an embodiment 10, the present invention provides a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof, for use as defined in embodiment 8 or 9, wherein A is substituted with one or more substituents selected from halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkyl and haloC₁₋₆alkoxy.

542 実施形態 10 として、本発明は、A が、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、

C₁₋₆アルコキシ、ハロゲンC₁₋₆アルキル、およびハロゲンC₁₋₆アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、実施形態8または9で定義した使用のための、式(I)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0023]

553 As an embodiment 11, the present invention provides a compound of formula (I) or a salt, tautomer, or solvate thereof, for use as defined in any one of embodiments 8 to 10, wherein A is substituted by 1, 2, or 3 chlorine or bromine atoms.

557 実施形態11として、本発明は、Aが1、2、または3個の塩素原子または臭素原子で置換された、実施形態8～10の何れか1つで定義した使用のための、式(I)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0024]

565 As an embodiment 12, the present invention relates to a compound, wherein the compound is 3,5-diamino-6-(2-thienyl)-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-(3-thienyl)-1,2,4-triazine; 5(3)-amino-6-(2-thienyl)-2,3(2,5)-dihydro-3(5)-imino-2-methyl-1,2,4-triazine methanesulfonate; 5(3)-amino-6-(2-thienyl)-2,3(2,5)-dihydro-3(5)-imino-2-ethyl-1,2,4-triazine methanesulfonate; 3,5-diamino-6-(2-thienyl)-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-(3-thienyl)-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[3-(2,5-dichlorothienyl)]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[2-(3,4,5-trichlorothienyl)]-1,2,4-triazine; 5(3)-amino-6-[3-(2,5-dichlorothienyl)]-2,3(2,5)-dihydro-3(5)-imino-2-methyl-1,2,4-triazine; 5(3)-amino-6-{2-(3,4,5-trichloro)thienyl}-2,3(2,5)-dihydro-3(5)-imino-2-methyl-1,2,4-triazine; 5(3)-amino-6-{2-(3,4,5-trichloro)thienyl}-2,3(2,5)-dihydro-3(5)-imino-2-ethyl-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[2-(4,5-dibromothienyl)]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[2-(5-bromothienyl)]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[2-(3-bromothienyl)]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[2-(5-chlorothienyl)]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[2-(benzo[b]thienyl)]-1,2,4-triazine; and or a salt, tautomer or solvate thereof, or the compound is selected from the group consisting of 2,6-diamino-3-(2-thienyl)-pyrazine; 2,4-diamino-5-(2-thienyl)-pyrimidine; 2,6-diamino-3-(3-thienyl)-pyrazine; 2,4-diamino-5-(3-thienyl)-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[3-(2,5dichlorothienyl)]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[3-(2,5dichlorothienyl)]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[2-(3,4,5trichlorothienyl)]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[2-(3,4,5 trichlorothienyl)]-pyrimidine; 2(6)-amino-3-(2-thienyl)-2,3(2,5)-dihydro-6(2)-imino-5-methyl-pyrazine; 4(2)-amino-5-(2-thienyl)-2,3(2,5)-dihydro-2(4)-imino-1-methyl-pyrimidine; 2(6)-amino-3-(2-thienyl)-2,3(2,5)-dihydro-6(2)-imino-5-ethyl-pyrazine; 4(2)-amino-5-(2-thienyl)-2,3(2,5)-dihydro-2(4)-imino-1-ethyl-pyrimidine; 2(6)-amino-3-[3-(2,5-dichlorothienyl)]-2,3(2,5)-

dihydro-6(2)-imino-5-methyl-pyrazine; 4(2)-amino-5-[3-(2,5-dichlorothieryl)]-2,3(2,5)-dihydro-2(4)-imino-2-methyl-pyrimidine; 2(6)-amino-3-{2-(3,4,5-trichloro)thienyl}-2,3(2,5)-dihydro-6(2)-imino-5-methyl-pyrazine; 4(2)-amino-5-{2-(3,4,5-trichloro)thienyl}-2,3(2,5)-dihydro-2(4)-imino-1-methyl-pyrimidine; 2(6)-amino-3-{2-(3,4,5-trichloro)thienyl}-2,3(2,5)-dihydro-6(2)-imino-5-ethyl-pyrazine; 4(2)-amino-5-{2-(3,4,5-trichloro)thienyl}-2,3(2,5)-dihydro-2(4)-imino-2-ethyl-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[2-(4,5-dibromothieryl)]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[2-(4,5-dibromothieryl)]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[2-(5-bromothieryl)]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[2-(5-bromothieryl)]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[2-(3-bromothieryl)]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[2-(3-bromothieryl)]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[2-(5-chlorothieryl)]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[2-(5-chlorothieryl)]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[2-(benzo[b]thienyl)]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[2-(benzo[b]thienyl)]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[2-(3-chlorobenzo[b]thienyl)]-pyrazine; and 2,4-diamino-5-[2-(3-chlorobenzo[b]thienyl)]-pyrimidine; or a salt, tautomer or solvate thereof, for use as defined in any one of embodiments 8 to 11.

621 実施形態 12 として、本発明は、化合物が、 3, 5 - ジアミノ - 6 - (2 - チエニル) - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - (3 - チエニル) - 1, 2, 4 - トリアジン ; 5 (3) - アミノ - 6 - (2 - チエニル) - 2, 3 (2, 5) - ジヒドロ - 3 (5) - イミノ - 2 - メチル - 1, 2, 4 - トリアジンメタンスルホネート ; 5 (3) - アミノ - 6 - (2 - チエニル) - 2, 3 (2, 5) - ジヒドロ - 3 (5) - イミノ - 2 - エチル - 1, 2, 4 - トリアジンメタンスルホネート ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - (2 - チエニル) - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - (3 - チエニル) - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [3 - (2, 5 ジクロロチエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [2 - (3, 4, 5 トリクロロチエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 5 (3) - アミノ - 6 - [3 - (2, 5 - ジクロロチエニル)] - 2, 3 (2, 5) - ジヒドロ - 3 (5) - イミノ - 2 - メチル - 1, 2, 4 - トリアジン ; 5 (3) - アミノ - 6 - { 2 - (3, 4, 5 - トリクロロ) チエニル } - 2, 3 (2, 5) - ジヒドロ - 3 (5) - イミノ - 2 - メチル - 1, 2, 4 - トリアジン ; 5 (3) - アミノ - 6 - { 2 - (3, 4, 5 - トリクロロ) チエニル } - 2, 3 (2, 5) - ジヒドロ - 3 (5) - イミノ - 2 - エチル - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [2 - (4, 5 - ジブプロモチエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [2 - (5 - プロモチエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [2 - (3 - プロモチエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [2 - (5 - クロロチエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [2 - (ベンゾ [b] チエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; および 3, 5 - ジアミノ - 6 - [2 - (3 - クロロベンゾ [b] チエニル)] - 1, 2, 4 - トリアジン ; もしくはそれらの塩、互変異性体もしくは溶媒和物からなる群から選択されるか、または化合物が 2, 6 - ジアミノ - 3 - (2 - チエニル) - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - (2 - チエニル) - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - (3 - チエニル) - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - (3 - チエニル) - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - [3 - (2, 5 ジクロロチエニル)] - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - [3 - (2, 5 ジクロロチエニル)] - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - [2 - (3, 4, 5 トリクロロチエニル)] - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ

- 5 - [2 - (3 , 4 , 5 トリクロロチエニル)] - ピリミジン ; 2 (6) - アミノ
- 3 - (2 - チエニル) - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ - 6 (2) - イミノ - 5 - メチル
- ピラジン ; 4 (2) - アミノ - 5 - (2 - チエニル) - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ
- 2 (4) - イミノ - 1 - メチル - ピリミジン ; 2 (6) - アミノ - 3 - (2 - チエニル)
) - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ - 6 (2) - イミノ - 5 - エチル - ピラジン ;
4 (2) - アミノ - 5 - (2 - チエニル) - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ - 2 (4) - イミ
ノ - 1 - エチル - ピリミジン ; 2 (6) - アミノ - 3 - [3 - (2 , 5 - ジクロロチエニル)]
) - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ - 6 (2) - イミノ - 5 - メチル - ピラジン ;
4 (2) - アミノ - 5 - [3 - (2 , 5 - ジクロロチエニル)] - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒ
ドロ - 2 (4) - イミノ - 2 - メチル - ピリミジン ; 2 (6) - アミノ
- 3 - { 2 - (3 , 4 , 5 - トリクロロ) チエニル } - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ
- 6 (2) - イミノ - 5 - メチル - ピラジン ; 4 (2) - アミノ
- 5 - { 2 - (3 , 4 , 5 - トリクロロ) チエニル } - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ
- 2 (4) - イミノ - 1 - メチル - ピリミジン ; 2 (6) - アミノ
- 3 - { 2 - (3 , 4 , 5 - トリクロロ) チエニル } - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ
- 6 (2) - イミノ - 5 - エチル - ピラジン ; 4 (2) - アミノ
- 5 - { 2 - (3 , 4 , 5 - トリクロロ) チエニル } - 2 , 3 (2 , 5) - ジヒドロ
- 2 (4) - イミノ - 2 - エチル - ピリミジン ; 2 , 6 - ジアミノ
- 3 - [2 - (4 , 5 - ジブromoチエニル)] - ピラジン ; 2 , 4 - ジアミノ
- 5 - [2 - (4 , 5 - ジブromoチエニル)] - ピリミジン ; 2 , 6 - ジアミノ
- 3 - [2 - (5 - ブromoチエニル)] - ピラジン ; 2 , 4 - ジアミノ
- 5 - [2 - (5 - ブromoチエニル)] - ピリミジン ; 2 , 6 - ジアミノ
- 3 - [2 - (3 - ブromoチエニル)] - ピラジン ; 2 , 4 - ジアミノ
- 5 - [2 - (3 - ブromoチエニル)] - ピリミジン ; 2 , 6 - ジアミノ
- 3 - [2 - (5 - クロロチエニル)] - ピラジン ; 2 , 4 - ジアミノ
- 5 - [2 - (5 - クロロチエニル)] - ピリミジン ; 2 , 6 - ジアミノ - 3 - [2 - (ベ
ンゾ [b] チエニル)] - ピラジン ; 2 , 4 - ジアミノ - 5 - [2 - (ベンゾ [b] チエニ
ル)] - ピリミジン ; 2 , 6 - ジアミノ - 3 - [2 - (3 - クロロベンゾ [b] チエニル)]
)] - ピラジン ; および 2 , 4 - ジアミノ - 5 - [2 - (3 - クロロベンゾ [b] チエニル)]
)] - ピリミジン ; もしくはそれらの塩、互変異性体または溶媒和物からなる群から選択さ
れる、実施形態 8 ~ 11 の何れか 1 つで定義した使用のための、式 (I) の化合物、または
その塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0025]

⁷¹⁴ In embodiment 13, the present invention relates to a compound in which A is a group of the formula

⁷¹⁷ 実施形態 13 として、本発明は、A が次式の基

720 wherein · indicates a point of attachment; R3 is phenyl, xanthyl or naphthyl, each of which is optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from one or more halogen or C₁-C₆alkoxy groups; R4 is selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, phenyl, xanthyl or naphthyl, said phenyl or said naphthyl being optionally substituted with 2 to 5 substituents selected from halogen or C₁-C₆alkoxy groups; and R5 is hydrogen.

729 (式中、・は結合点を示す)であり、R3が、フェニル、キサンチルまたはナフチルであり、各々が1つまたは複数のハロゲンもしくはC₁-C₆アルコキシ基から選択される1~5個の置換基で任意に置換され、R4が、水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、前記フェニルまたは前記ナフチルは、ハロゲンまたはC₁-C₆アルコキシ基から選択される2~5個の置換基で任意に置換されていてもよく、R5が水素である、実施形態1~7の何れか1つで定義した使用のための、式(I)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0026]

743 As an embodiment 14, the present invention provides a compound of formula 1 or a salt, tautomer or solvate thereof for use as defined in embodiment 13, wherein R3 is phenyl optionally substituted with 2 or 3 substituents selected from one or more halogen or C₁-C₆alkoxy groups, and R4 is selected from C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, phenyl, said phenyl optionally substituted with 2 to 3 substituents selected from halogen or C₁-C₆alkoxy groups.

751 実施形態14として、本発明は、R3が、1つまたは複数のハロゲンもしくはC₁-C₆アルコキシ基から選択される2または3個の置換基で任意に置換されるフェニルであり、R4が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニルから選択され、前記フェニルは、ハロゲンまたはC₁-C₆アルコキシ基から選択される2~3個の置換基で任意に置換されてもよい、実施形態13で定義した使用のための、式1の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0027]

762 As an embodiment 15, the present invention relates to a compound, wherein the compound is 3,5-diamino-6-[1,1-bis-(4-chlorophenyl)methyl]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[1,1-bis-(4-fluorophenyl)methyl]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-(diphenylmethyl)-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-(1-cyclopentyl-1-phenyl-methyl)-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[1-(6-methoxynaphthalene)methyl]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-[1-(6-methoxynaphthalene)ethyl]-1,2,4-triazine; 3,5-diamino-6-(1-isopropyl-1-phenylmethyl)-1,2,4-triazine. 3,5-diamino-6-(9-xanthyl)-1,2,4-triazine; and 3,5-diamino-6-{1-(4-chlorophenoxy)-1-methyl}ethyl-1,2,4-triazine; or a salt, tautomer or solvate thereof, or the compound is selected from the group consisting of 2,6-diamino-3-(diphenylmethyl)-pyrazine; 2,4-diamino-5-(diphenylmethyl)-pyrimidine; 2,6-diamino-3-(1-cyclopentyl-1-phenyl-methyl)-pyrazine; 2,4-diamino-5-(1-cyclopentyl-1-phenyl-methyl)-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[1-(6-methoxynaphthalene)methyl]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[1-(6-methoxynaphthalene)methyl]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[1-(6-methoxynaphthalene)ethyl]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[1-(6-methoxynaphthalene)ethyl]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-(1-isopropyl-1-phenylmethyl)-pyrazine; 2,4-diamino-5-(1-isopropyl-1-phenylmethyl)-pyrimidine; 2,6-diamino-3-(9-xanthyl)-pyrazine; 2,4-diamino-5-(9-xanthyl)-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[1,1-bis-(4-chlorophenyl)methyl]-pyrazine; 2,4-diamino-5-[1,1-bis-(4-chlorophenyl)methyl]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-[1,1-bis-(4-fluorophenyl)methyl]-pyrazine; 15. The compound of formula 1 or a salt, tautomer or solvate thereof for use as defined in embodiment 14 is provided, which is selected from the group consisting of: 2,4-diamino-5-[1,1-bis-(4-fluorophenyl)methyl]-pyrimidine; 2,6-diamino-3-{1-(4-chlorophenoxy)-1-methyl}ethyl-pyrazine; and 2,4-diamino-5-{1-(4-chlorophenoxy)-1-methyl}ethyl-pyrimidine; or a salt, tautomer or solvate thereof.

786 実施形態 15 として、本発明は、化合物が、 3,5 - ジアミノ - 6 - [1, 1 ビス
- (4 - クロロフェニル) メチル] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ
- 6 - [1, 1 - ビス - (4 - フルオロフェニル) メチル] - 1, 2, 4 - トリアジン ;
3, 5 - ジアミノ - 6 - (ジフェニルメチル) - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミ
ノ - 6 - (1 - シクロペンチル - 1 - フェニル - メチル) - 1, 2, 4 - トリアジン ;
3, 5 - ジアミノ - 6 - [1 - (6 - メトキシナフタレン) メチル] - 1, 2, 4 - トリア
ジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - [1 - (6 - メトキシナフタレン) エチル
] - 1, 2, 4 - トリアジン ; 3, 5 - ジアミノ - 6 - (1 - イソプロピル - 1 - フェニル
メチル) - 1, 2, 4 - トリアジン 3, 5 - ジアミノ - 6 - (9 - キサンチル
) - 1, 2, 4 - トリアジン ; および 3, 5 - ジアミノ - 6 - { 1 - (4 - クロロフェノキ
シ) - 1 - メチル } エチル - 1, 2, 4 - トリアジン ; もしくはそれらの塩、互変異性体も
しくは溶媒和物からなる群から選択されるか、または化合物が、 2, 6 - ジアミノ
- 3 - (ジフェニルメチル) - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - (ジフェニルメチル
) - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - (1 - シクロペンチル - 1 - フェニル - メチル
) - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロペンチル - 1 - フェニル - メチル
) - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - [1 - (6 - メトキシナフタレン) メチル] - ピ
ラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - [1 - (6 - メトキシナフタレン) メチル] - ピリミジン
 ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - [1 - (6 - メトキシナフタレン) エチル] - ピラジン ;

2, 4 - ジアミノ - 5 - [1 - (6 - メトキシナフタレン) エチル] - ピリミジン ;
2, 6 - ジアミノ - 3 - (1 - イソプロピル - 1 - フェニルメチル) - ピラジン ;
2, 4 - ジアミノ - 5 - (1 - イソプロピル - 1 - フェニルメチル) - ピリミジン ;
2, 6 - ジアミノ - 3 - (9 - キサンチル) - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - (9 - キ
サンチル) - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - [1, 1 ビス - (4 - クロロフェニル
) メチル] - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - [1, 1 ビス - (4 - クロロフェニル) メ
チル] - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - [1, 1 - ビス - (4 - フルオロフェニル
) メチル] - ピラジン ; 2, 4 - ジアミノ - 5 - [1, 1 - ビス - (4 - フルオロフェニル
) メチル] - ピリミジン ; 2, 6 - ジアミノ - 3 - { 1 - (4 - クロロフェノキシ
) - 1 - メチル } エチル - ピラジン ; および 2, 4 - ジアミノ - 5 - { 1 - (4 - クロロフ
エノキシ) - 1 - メチル } エチル - ピリミジン ; もしくはそれらの塩、互変異性体または溶
媒和物からなる群から選択される、実施形態 14 で定義した使用のための、式 1 の化合物ま
たはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

[0028]

840 In embodiment 16, the present invention provides a method for treating cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a salt, tautomer, or solvate thereof, wherein the compound of formula (I) is as defined in any of the preceding embodiments.

846 実施形態 16 として、本発明は、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群を治療するための方法であって、それを必要とする被検者に対して、治療的有効量の式 (I) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を投与する工程を含み、式 (I) の化合物は先行する実施形態の何れかで定義した通りである方法を提供する。

[0029]

855 As an embodiment 17, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof as defined above, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome, wherein the compound of formula (I) is as defined in any one of embodiments 1 to 15.

860 実施形態 17 として、本発明は、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群の治療に使用するための医薬品の製造における、上記で定義した式 (I) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物の使用であって、式 (I) の化合物は実施形態 1 ~ 15 の何れか 1 つにおいて定義した通りである、使用を提供する。

[0030]

869 As embodiment 18, the present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment of cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome, comprising a compound of formula (I) or a salt, tautomer or solvate thereof, and one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the compound of formula (I) is as defined in any one of embodiments 1 to 15.

875 実施形態 18 として、本発明はさらに、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群の治療に使用するための医薬組成物であって、式 (I) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物、および 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含有し、式 (I) の化合物は実施形態 1 ~ 15 の何れか 1 つで定義した通りである医薬組成物を提供する。

[0031]

885 The use of salts of compounds of formula (I) forms an aspect of the invention.

887 式 (I) の化合物の塩の使用は、本発明の一態様を形成する。

890 Preferred salts are pharmaceutically acceptable acid addition salts.

892 好ましい塩は、薬学的に許容される酸付加塩である。

895 Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts include those formed with both organic and inorganic acids, such as, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, citric acid, tartaric acid, phosphoric acid, lactic acid, pyruvic acid, acetic acid, malonic acid, succinic acid, oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, oxaloacetic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, glutamic acid, naphthoic acid, and isethionic acid.

901 適切な薬学的に許容される酸付加塩には、有機酸および無機酸の両方、例えば、塩酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、マロン酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンサルホン酸、p - トルエンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、グルタミン酸、ナフトエ酸、およびイセチオン酸からの有機酸および無機酸を用いて形成されたものが含まれる。

906 Also suitable are the ethanesulfonates, malates, mandalates, benzoates, and salicylates.

910 エタンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、マンダール酸塩、安息香酸塩、およびサリチル酸塩も適している。

914 Base addition salts also form an aspect of the invention.

916 塩基付加塩も本発明の一態様を形成する。

[0032]

922 In preparing a compound of formula (I), the compound or a salt thereof may be obtained as a solvate of the reaction solvent or crystallization solvent or a component thereof.

925 式 (I) の化合物の調製において、当該化合物またはその塩は、反応溶媒または結晶化溶媒またはそれらの成分の溶媒和物として得ることができる。

929 The use of such solvates forms a further aspect of the present invention.

931 このような溶媒和物の使用は本発明の別の側面を形成する。

934 Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.

936 適切な薬学的に許容される溶媒和物には水和物が含まれる。

[0033]

942 Certain compounds of structure (I) contain chiral centers and may occur as racemates, racemic mixtures, and as individual enantiomers or diastereomers.

945 構造 (I) の或る特定の化合物はキラル中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物として、および個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在し得る。

949 All such isomers are included in this invention.

952 このような異性体は全て本発明に含まれる。

955 All geometric isomers of the compounds of formula (I) are also included within the scope of the present invention, whether as individual isomers or mixtures thereof.

958 式 (I) の化合物の全ての幾何異性体もまた、個々の異性体であろうとその混合物であろうと、本発明の範囲内に含まれる。

962 Thus, compounds of structure (I) in the trans and cis configurations form further aspects of the invention.

965 したがって、トランス配置およびシス配置の構造 (I) の化合物は、本発明のさらなる態様を形成する。

969 Also, all other tautomeric forms of structure (I), including mixtures thereof.

971 また、それらの混合物を含む構造 (I) の他の全ての互変異性形態。

974 Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, all of which are included in the present invention.

977 さらに、構造 (I) の化合物の結晶形態の幾つかは多形体として存在する可能性があり、それらは全て本発明に含まれる。

[0034]

984 The diazine compounds of formula (I) can be prepared by procedures analogous to those described in EP-0372934A.

987 式 (I) のジアジン化合物は、EP - 0372934A に記載された手順と類似の手順によって調製することができる。

991 The reactants of formulae (II), (IV) and (V) disclosed in EP-0372934A can be replaced with the corresponding sulfur-containing heterocyclic analogues to prepare compounds useful in the present invention.

995 E P - 0 3 7 2 9 3 4 A に開示された式 (I I)、(I V) および (V) の反応物は、本発明において有用な化合物を調製するために、対応する硫黄含有ヘテロ環類似体で置き換えることができる。

[0035]

1003 Alternatively, compounds of formula (I) can be prepared according to the procedures described in WO2009090431A.

1006 あるいは、式 (I) の化合物は、W O 2 0 0 9 0 9 0 4 3 1 A に記載の手順に従って調製することができる。

[0036]

1013 The preparation of certain of the above compounds is described later in this specification.

1015 上記の特定の化合物の調製については本明細書で後述する。

1018 Related compounds within the scope of the present invention may be prepared by obvious or routine modification of the disclosed processes using appropriate starting materials to introduce the desired substituents and moieties of compounds within the scope of formula (I).

1023 本発明の範囲内の関連化合物は、適切な出発物質を使用して、式 (I) の範囲内の化合物の所望の置換基および部分を導入する、開示されたプロセスの明白なまたは日常的な変形によって調製され得る。

[0037]

1031 Salts of the compounds of formula (I) may be obtained due to the presence of residual acid in the preparation process.

1033 式 (I) の化合物の塩は、調製プロセスにおける残留酸の存在によって得ることができる。

1037 Alternatively, the salts can be prepared by mixing the compound of formula (I) as a free base with a pharmaceutically acceptable acid in a suitable solvent and removing the solvent to recover the salt or by crystallizing the salt from the solvent.

1041 あるいは、塩は適切な溶媒中で、遊離塩基としての式 (I) の化合物を薬学的に許容される酸と混合し、溶媒を除去して塩を回収するか、または溶媒から塩を結晶化することによって調製することができる。

[0038]

1049 In a further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or solvate thereof, in admixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients, for the treatment of disorders such as cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome.

1054 さらに態様において、本発明は、サイトカインストーム症候群またはサイトカイン放出症候群などの障害の治療のための医薬組成物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは溶媒和物を、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤との混合物として提供する。

[0039]

1063 The compound of formula (I) is present in the compositions of the invention in an effective unit dosage form, ie, in an amount sufficient to be effective against the disorder in vivo.

1066 式 (I) の化合物は、本発明の組成物中において有効な単位剤形で、すなわちインビボで障害に対して有効である十分な量で存在する。

[0040]

1073 The pharmaceutically acceptable carriers present in the compositions of the invention can be substances conventionally used for the purposes of administering drugs.

1075 本発明の組成物中に存在する薬学的に許容される担体は、薬剤を投与する目的で従来から使用されている物質であり得る。

1080 Otherwise, they may be any inert or medically acceptable liquid or solid material compatible with the active ingredient.

1083 さもなければ、これらは不活性または医学的に許容される、活性成分と適合する液体または固体材料であり得る。

[0041]

1090 These pharmaceutical compositions may be administered orally or parenterally, for example, as a suppository, ointment, cream, powder or transdermal patch.

1093 これらの医薬組成物は、経口または非経口で、例えば座薬、軟膏、クリーム、粉末または経皮パッチとして投与することができる。

1097 However, oral administration and intravenous injection of the compositions are preferred.

1099 しかしながら、当該組成物の経口投与および静脈内注射が好ましい。

[0042]

1105 For oral administration, the fine powder or granules may contain diluents, dispersing agents and/or surfactants and may be provided in a drench, in water or syrup, in a capsule or sachet in the dry state, or as a non-aqueous suspension which may contain a suspending agent, or as a suspension in water or syrup.

1110 経口投与の場合、微粉末または顆粒は、希釈剤、分散剤、および/または界面活性剤を含み、水薬、水もしくはシロップ、乾燥状態のカプセルもしくはサシェー、または懸濁剤を含んでもよい非水性懸濁液、または水もしくはシロップ中の懸濁液中に提供されてもよい。

1115 Where desirable or necessary, flavorings, preservatives, suspending agents, or thickening agents can be included.

1117 望ましいか、または必要な場合には、香料料、保存料、懸濁剤、または増粘剤を含めることができる。

1122 The dry powder or granules can be compressed to form a tablet or placed into a capsule.

1124 乾燥粉末または顆粒は、圧縮して錠剤を形成するか、カプセルに入れることができる。

[0043]

1130 For injection, the compounds may be present in a sterile aqueous injection solution which may contain antioxidants or buffers.

1133 注射について、当該化合物は、抗酸化剤または緩衝剤を含み得る滅菌水性注射溶液中に存在し得る。

[0044]

1140 The free base or a salt or solvate thereof may also be administered in pure form, uncombined with other excipients, in which case a capsule or sachet is the preferred carrier.

1143 遊離塩基またはその塩もしくは溶媒和物は、他の添加剤と結合していない純粋な形態で投与することもでき、その場合には、カプセルまたはサシェーが好ましい担体である。

[0045]

1150 Alternatively, the active compound may be presented in pure form, for example compressed as a tablet, as an effective unit dosage.

1153 あるいは、活性化合物は、有効な単位用量として純粋な形態で、例えば錠剤などとして圧縮して提示されてもよい。

[0046]

1159 Other compounds which may be included are, for example, medically inert ingredients, e.g., solid and liquid diluents such as lactose, starch, or calcium phosphate for tablets or capsules, olive oil or ethyl oleate for soft capsules, water or vegetable oil for suspensions or emulsions, lubricants such as talc or magnesium stearate, gelling agents such as colloidal clays, thickening agents such as gum tragacanth or sodium alginate, and other therapeutically acceptable auxiliary ingredients such as humectants, preservatives, buffers, and antioxidants which are useful as carriers in such formulations.

1168 含有され得る他の化合物は、例えば、医学的に不活性な成分、例えば、ラクトース、デンプン、または錠剤またはカプセル用のリン酸カルシウムなどの固体および液体希釈剤、軟質カプセル用のオリーブオイルまたはオレイン酸エチル、懸濁液またはエマルジョン用の水または植物油、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、コロイド粘土などのゲル化剤、トラガントガムまたはアルギン酸ナトリウムなどの増粘剤、ならびにそのような製剤において担体として有用な保湿剤、防腐剤、緩衝剤、および抗酸化剤などの他の治療上許容される補助成分である。

[0047]

1180 Tablets or other forms of presentation provided in discrete units may conveniently contain units containing an amount of a compound of formula I that is effective in such dosage, or a multiple thereof, e.g., from 5 mg to 500 mg, usually about 10 mg to 250 mg.

1184 別個の単位で提供される錠剤または他の形態の提示は、そのような用量で有効である量の式 I の化合物、またはその倍数、例えば、5 mg ~ 500 mg、通常約 10 mg ~ 250 mg を含む単位を好都合に含むことができる。

[0048]

1192 The pharmaceutical compositions of the present invention can be prepared by mixing a compound of formula (I) with a pharmaceutically acceptable carrier.

1195 本発明の医薬組成物は、式 (I) の化合物を薬学的に許容される担体と混合することによって調製することができる。

1199 If desired, conventional pharmaceutical excipients can be incorporated.

1201 必要に応じて、従来の医薬賦形剤を混合することができる。

1204 Examples of suitable formulations are described in US Pat. No. 4,649,139.

1206 適切な製剤の例は、米国特許第 4 , 6 4 9 , 1 3 9 号で述べられている。

[0049]

1212 As noted above, the compounds of formula (I) are useful in the treatment of such disorders, generally by oral administration or intravenous injection.

1215 上記のように、式 (I) の化合物は、一般に経口投与または静脈内注射による斯かる障害の治療に有用である。

[0050]

1222 The compounds of formula (I) are usually administered at a dose of 0.01 mg/kg to 20 mg/kg per day, preferably 0.1 to 5.0 mg/kg per day.

1225 式 (I) の化合物は、通常、1日当り 0 . 0 1 m g / k g ~ 2 0 m g / k g、好ましくは1日当り 0 . 1 ~ 5 . 0 m g / k g の用量で投与される。

[0051]

1232 WO 2016/198878 A1 discloses interferon gamma (IFN-) inhibitory activity for certain compounds useful in the present invention.

1235 WO 2 0 1 6 / 1 9 8 8 7 8 A 1 は、本発明において有用な特定の化合物についてのインターフェロンガンマ (I F N -) 阻害活性を開示している。

1239 As described in more detail below, the diazine and triazine compounds of the present invention have also been found to have activity as inhibitors of TNF- , and interleukins 1 , 2, 4, 6, 8, 13 and 17.

1243 以下に詳述するように、本発明のジアジンおよびトリアジン化合物は、TNF- α 、ならびにインターロイキン1 α 、2、4、6、8、13および17の阻害剤としての活性をも有することが見出された。

1248 This combination of therapeutic activity therefore makes the compounds useful in the treatment of cytokine storm syndrome and cytokine release syndrome.

1251 したがって、この治療活性の組み合わせにより、当該化合物類はサイトカインストーム症候群およびサイトカイン放出症候群の治療に有用である。

[0052]

1258 Experimental Compounds of formula (I) can be prepared according to the methods disclosed in WO2009/090431A1 using appropriate starting materials.

1261 実験式(I)の化合物は、WO2009/090431A1に開示された方法に従って、適切な出発物質を使用して調製することができる。

1265 Example 1: 2,4-Diamino-5-(diphenylmethyl)-pyrimidine

1267 実施例1：2,4-ジアミノ-5-(ジフェニルメチル)-ピリミジン

1270 Formula: C₁₇H₁₆N₄ Molecular weight: 276.34
LCMS: m/z=277.20, consistent with the protonated parent ion (M+H)⁺
NER80_H-NMR (DMSO-d6): NER81_H-NMR spectrum was found to be consistent with the above structure Purity: >99% by HPLC The compound of formula (I) may be tested for inhibition of the proinflammatory cytokines interleukin (IL) 1 α , 6, 8 and 17A, interferon (IFN) gamma and tumor necrosis factor (TNF) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) isolated from fresh human buffy coats by centrifugation on Lymphoprep™ (Stemcell Technologies).

1279 式：C₁₇H₁₆N₄ 分子量：276.34
LCMS：m/z=277.20、プロトン付加された親イオン (M+H)⁺と一致¹H-NMR (DMSO-d6)：
¹H-NMRスペクトルは上記の構造と一致することが分かった 純度：
HPLCにより、>99% 式(I)の化合物は、Lymphoprep (商標)
(Stemcell Technologies)での遠心分離により新鮮なヒトバフィ

ーコートから単離された末梢血単核細胞 (P B M C s) において、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン (I L) 1 、 6、 8 および 1 7 A、インターフェロン (I F N) ガンマおよび腫瘍壊死因子 (T N F) の阻害について調べることができる。

1296 All human cells are grown in cell culture medium RPMI-1640 supplemented with 1% penicillin/streptomycin and 5% heat-inactivated fetal bovine serum.

1299 全てのヒト細胞を、 1 % ペニシリン / ストレプトマイシンおよび 5 % 熱不活化ウシ胎児血清を添加した細胞培養培地 R P M I - 1 6 4 0 で増殖させる。

[0053]

1306 LPS (Salmonella enterica serovar Typhimurium) stimulated PBMCs containing the compound under study are incubated for 24 hours and reconstituted with dimethylsulfoxide (DMSO).

1309 研究中の化合物を含む、 L P S (サルモネラ・エンテリカ血清型チフィムリウム) で刺激した P B M C を、 2 4 時間インキュベートし、ジメチルスルホキシド (D M S O) で再構成する。

1314 Secreted interleukin-1 and interleukin-6 levels are measured in cell culture supernatants using cytometric bead arrays and cell viability is quantified using trypan blue.

1317 分泌されたインターロイキン 1 およびインターロイキン 6 のレベルを、細胞培養上清中でサイトメトリービーズアレイを使用して測定し、トリパンブルーを使用して細胞生存率を定量する。

[0054]

1325 PBMC stimulated with a mixture of TNF- and IL-17A are incubated with the compound under investigation for 24 hours and reconstituted in DMSO.

1328 T N F - と I L - 1 7 A の間の混合物で刺激された P B M C を、研究中の化合物を含めながら 2 4 時間インキュベートし、 D M S O で再構成する。

1332 Secreted interleukin-8 levels are measured in cell culture supernatants using cytometric bead

arrays and cell viability is quantified using trypan blue.

1336 分泌されたインターロイキン8のレベルを、サイトメトリービーズアレイを使用して細胞培養上清中で測定し、トリパンプルーを使用して細胞生存率を定量化する。

[0055]

1343 PMA/ionomycin stimulated PBMCs are incubated with the compound under study for 24 hours and reconstituted in DMSO.

1346 研究中の化合物を含む、PMA / イオノマイシンで刺激したPBMCを24時間インキュベートし、DMSOで再構成する。

1350 Secreted levels of interleukin-17A are measured in cell culture supernatants using cytometric bead arrays and cell viability is quantified using trypan blue.

1353 インターロイキン17Aの分泌レベルは、サイトメトリービーズアレイを使用して細胞培養上清中で測定し、細胞生存率はトリパンプルーを使用して定量化する。

[0056]

1360 PMA/ionomycin stimulated PBMCs are incubated with the compound under investigation for 24 hours and reconstituted in DMSO.

1363 調査中の化合物を含む、PMA / イオノマイシンで刺激したPBMCを24時間インキュベートし、DMSOで再構成する。

1367 Human Quantikine ELISA kits are used to measure secretion levels of interferon gamma and tumor necrosis factor alpha in cell culture supernatants, and trypan blue is used to quantify cell viability.

1371 ヒトQuantikineELISAキットを使用して、細胞培養上清中のインターフェロンガンマおよび腫瘍壊死因子の分泌レベルを測定し、トリパンプルーを使用して細胞生存率を定量化する。

[0057]

1379 Compounds can be tested for inhibition of pro-inflammatory cytokines interleukin-2, 4 and 13 in human CD4 positive T cells isolated from freshly isolated PBMCs using a CD4 positive T cell isolation kit.

1383 化合物は、CD4陽性T細胞単離キットを使用して新鮮な単離PBMCsから単離されたヒトCD4陽性T細胞において、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン-2、4および13の阻害について調べることができる。

[0058]

1391 CD4 positive T cells stimulated with beads coated with antibodies against CD2, CD3, and CD28 containing the compound under investigation are incubated for 48 hours and reconstituted with DMSO.

1395 研究中の化合物を含む、CD2、CD3、およびCD28に対する抗体でコーティングされたビーズで刺激したCD4陽性T細胞を48時間インキュベートし、DMSOで再構成する。

1400 Secretion levels of interleukins 2, 4, and 13 are measured in cell culture supernatants using cytometric bead arrays, and cell viability is measured using the MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay.

1404 インターロイキン2、4、および13の分泌レベルは、サイトメトリービーズアレイを使用して細胞培養上清中で測定し、細胞生存率を、MTT(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド)アッセイを使用して測定する。

[0059]

1413 Secreted IL-4 levels can be measured using electrochemiluminescence (MSD kit, Meso Scale Discovery), whereas secreted IL-2 levels can be measured using proximity homogeneous time-resolved fluorescence (HTRF) and the amount of viable cells can be measured by addition of resazurin (PrestoBlue®).

1418 分泌された I L - 4 レベルは電気化学発光 (M S D キット、 M e s o S c a l e D i s c o v e r y) を使用して測定できるのに対して、分泌された I L - 2 レベルは近接均一時間分解蛍光 (H T R F) を使用して測定でき、生細胞の量はレサズリン (P r e s t o B l u e (登録商標)) の添加により測定できる。

[0060]

1427 Compound 1, 3,5-diamino-6-[2-(3,4,5-trichlorothieryl)]-1,2,4-triazine, and compound 2, 3,5-diamino-6-(diphenylmethyl)-1,2,4-triazine, were studied using the above method.

1430 化合物 1、3、5 - ジアミノ - 6 - [2 - (3、4、5 - トリクロロチエニル)] - 1、2、4 - トリアジン、および化合物 2、3、5 - ジアミノ - 6 - (ジフェニルメチル) - 1、2、4 - トリアジンを、上記の方法を使用して研究した。

1435 Compound 1 was found to exhibit high inhibition of the proinflammatory cytokines IL-1 , IL-8, IL-6, IFN- , TNF- , and moderate inhibition of IL-17, as shown in Figures 1-7.

1438 化合物 1 は、図 1 ~ 7 に示すように、炎症誘発性サイトカイン I L - 1 、 I L - 8、I L - 6、I F N - 、 T N F - の高度な阻害、および I L - 1 7 の中程度の阻害を示すことが分かった。

1443 Compound 2 was found to exhibit high inhibition of IL-17A, IL-8, IFN- , and TNF- (at the highest concentration) and moderate inhibition of IL-1 and IL-6, as shown in Figures 8-12.

1447 化合物 2 は、図 8 ~ 1 2 に示すように、 I L - 1 7 A、I L - 8、I F N - 、 T N F - (最高濃度) の高い阻害と、 I L - 1 および I L - 6 の中程度の阻害を示すことが分かった。

[0061]

1455 Compound 1 has the following structure:

1457 化合物 1 は下記の構造を有する。

[0062]

1463 Compound 2 has the following structure:

1465 化合物 2 は下記の構造を有する。

[0063]

1471 Compounds 1 and 2 can be prepared by the process disclosed in WO2009/090431A1.

1473 化合物 1 および 2 は、WO 2 0 0 9 / 0 9 0 4 3 1 A 1 に開示されたプロセスによって調製することができる。

[0064]

1480 When tested in the IL-2 and IL-4 inhibition assays, 3,5-diamino-6-(diphenylmethyl)-1,2,4-triazine was found to exhibit relative EC50 values of 28.0 and 50.5 nM, respectively.

1483 I L - 2 および I L - 4 阻害アッセイで試験した場合、3 , 5 - ジアミノ - 6 - (ジフェニルメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアジンは、それぞれ 2 8 . 0 および 5 0 . 5 n M の相対 E C 5 0 を示すことが分かった。

[0066]

1491 These data demonstrate good levels of inhibition of both IL-2 and IL-4 by 3,5-diamino-6-(diphenylmethyl)-1,2,4-triazine without significant inhibition of T cell proliferation.

1494 これらのデータは、3 , 5 - ジアミノ - 6 - (ジフェニルメチル) - 1 , 2 , 4 - トリアジンによる、T細胞増殖の有意な阻害を伴わない、I L - 2 および I L - 4 の両方の良好なレベルの阻害を証明している。

[0067]

1502 3,5-Diamino-6-(diphenylmethyl)-1,2,4-triazine was also studied for IL-7A inhibition in a human PBMC model.

1505 3,5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1,2,4-トリアジンについては、ヒトPBMCモデルにおけるIL-7A阻害についても研究した。

[0069]

1512 Further data are presented in the figures.

1514 さらにデータを図に示す。

1517 FIG. 1 shows the effect of Compound 1 on cytokine production from stimulated human peripheral blood mononuclear cells, with bars representing the mean \pm SEM for n=9-12 subjects.

1521 図1は、刺激されたヒト末梢血単核細胞からのサイトカイン産生に対する化合物1の効果を示しており、バーはn=9~12人の被験者についての平均 \pm SEMを示している。

[0070]

1528 FIG. 2 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 1 beta, with bars representing the mean \pm SEM for n=9-10 subjects.

1531 図2は、インターロイキン(IL)1ベータに対する化合物1の阻害効果を示しており、バーは、n=9~10人の被験者についての平均 \pm SEMを示している。

[0071]

1538 FIG. 3 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 6, with bars representing the mean \pm SEM for n=9-10 subjects.

1541 図3は、インターロイキン(IL)6に対する化合物1の阻害効果を示しており、バーは、n=9~10人の被験者についての平均 \pm SEMを示している。

[0072]

1549 FIG. 4 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 8, with bars representing the mean \pm SEM for n=8-12 subjects.

1552 図4は、インターロイキン（IL）8に対する化合物1の阻害効果を示しており、バーは、n = 8 ~ 12人の被験者についての平均 \pm SEMを示している。

[0073]

1559 FIG. 5 shows the inhibitory effect of Compound 1 on tumor necrosis factor (TNF) , with bars representing the mean \pm SEM for n=8-12 subjects.

1562 図5は、腫瘍壊死因子（TNF）に対する化合物1の阻害効果を示しており、バーは、n = 8 ~ 12人の被験者についての平均 \pm SEMを示している。

[0074]

1569 FIG. 6 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interferon gamma (IFN-), with bars representing the mean \pm SEM for n=5-7 subjects.

1572 図6は、インターフェロンガンマ（IFN - ）に対する化合物1の阻害効果を示しており、バーは、n = 5 ~ 7人の被験者についての平均 \pm SEMを示している。

[0075]

1579 FIG. 7 shows the inhibitory effect of Compound 1 on interleukin (IL) 17A, with bars representing the mean \pm SEM for n=5-7 subjects.

1582 図7は、インターロイキン（IL）17Aに対する化合物1の阻害効果を示しており、バーは、n = 5 ~ 7人の被験者についての平均 \pm SEMを示している。

[0076]

1590 FIG. 8 shows the inhibitory effect of Compound 2 on interleukin (IL) 17A, with bars representing the mean \pm SEM for n=9-12 subjects.

1593 図 8 は、インターロイキン (I L) 1 7 A に対する化合物 2 の阻害効果を示しており、バーは、 n = 9 ~ 1 2 人の被験者についての平均 \pm S E M を示している。

[0077]

1600 FIG. 9 shows the inhibitory effect of Compound 2 on tumor necrosis factor (TNF) , with bars representing the mean \pm SEM for n=9-12 subjects.

1603 図 9 は、化合物 2 の腫瘍壊死因子 (T N F) に対する阻害効果を示しており、バーは n = 9 ~ 1 2 人の被験者についての平均 \pm S E M を示している。

[0078]

1610 FIG. 10 shows the inhibitory effect of Compound 2 on interferon gamma (IFN-), with bars representing the mean \pm SEM for n=5-8 subjects.

1613 図 1 0 は、化合物 2 のインターフェロンガンマ (I F N -) に対する阻害効果を示しており、バーは n = 5 ~ 8 人の被験者について平均 \pm S E M を示している。

[0079]

1620 FIG. 11 shows the inhibitory effect of Compound 2 on interleukin (IL) 8, with bars representing the mean \pm SEM for n=5-8 subjects.

1623 図 1 1 は、インターロイキン (I L) 8 に対する化合物 2 の阻害効果を示しており、バーは、 n = 5 ~ 8 人の被験者についての平均 \pm S E M を示している。

[0080]

1630 FIG. 12 shows the inhibitory effect of Compound 2 on interleukin (IL) 6, with bars representing the mean \pm SEM for n=9-10 subjects.

1633 図 1 2 は、インターロイキン (I L) 6 に対する化合物 2 の阻害効果を示しており、バーは、 n = 9 ~ 1 0 人の被験者についての平均 \pm S E M を示している。