(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-532765
(P2024-532765A)
(43)公表日　令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*17/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/14		
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		

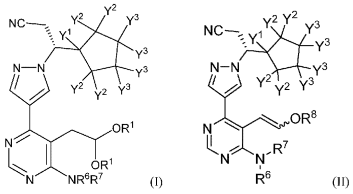
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全49頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-508389(P2024-508389)
(86)(22)出願日　令和4年8月12日(2022.8.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月5日(2024.4.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/040190
(87)国際公開番号　WO2023/018954
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　63/232,538
(32)優先日　令和3年8月12日(2021.8.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/233,059
(32)優先日　令和3年8月13日(2021.8.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　321010601
サン ファーマシューティカル インダストリーズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８５４０ プリンストン，インディペンデンス ウェイ ２
(74)代理人　100114188
弁理士　小野 誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山 賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉 道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森 一輝
(74)代理人　100137213
最終頁に続く

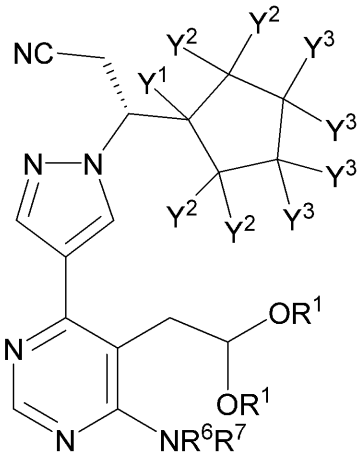
(54)【発明の名称】　ＪＡＫ阻害剤のプロドラッグを用いたＪＡＫ阻害応答性障害の治療

(57)【要約】
ＪＡＫ阻害応答状態の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に記載の構造式（Ｉ）もしくは（ＩＩ）によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を対象に投与することを含む、方法。
【化１】

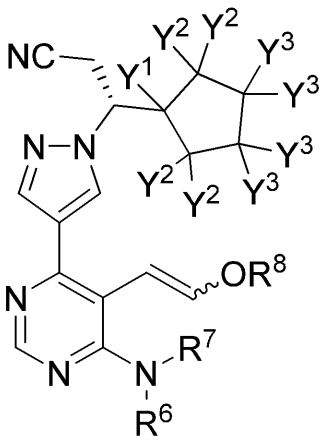


【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＪＡＫ阻害応答状態の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、
構造式（Ｉ）または（ＩＩ）：
【化１】



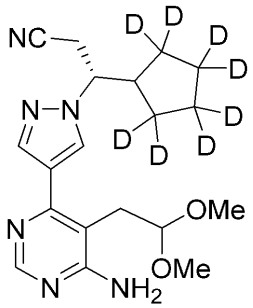
（Ｉ）、



（ＩＩ）、

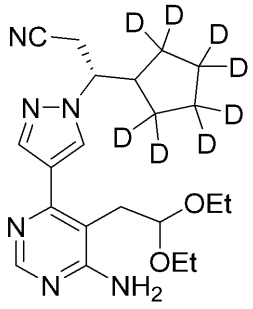
によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を前記対象に投与することを含み、式中、各出現について独立して、
Y^1は、水素または重水素であり、
Y^2は、同じく水素または重水素であり、
Y^3は、同じく水素または重水素であり、
R^8は、C_1－C_6アルキルであり、
各R^1は独立して、C_1－C_6アルキルであるか、または二つのR^1は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、５員または６員の複素環を形成し、R^6およびR^7は、各出現について独立して、Ｈおよび窒素保護基から選択される、方法。
【請求項２】
Y^1が水素であり、Y^2およびY^3の各々が重水素である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
Y^1、Y^2、およびY^3の各々が水素である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
R^1およびR^8が各々独立して、メチルまたはエチルである、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
各R^1がメチルである、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
各R^1がエチルである、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７】
Ｒ^{8}がメチルである、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
Ｒ^{8}がエチルである、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
Ｒ^{6}が、各出現について独立して、Ｈである、請求項１～８のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
各出現について、Ｒ^{6}が、Ｈであり、Ｒ^{7}が、窒素保護基である、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
前記窒素保護基が、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、トリフリル（Ｔｆ、SO_2-CF_3）、トリフルオロアセチル（F_3-Ac）、およびトリチル（Ｔｒ、CPh_3）から選択される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記保護基がｔ－ブトキシカルボニル基である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
式（Ｉ）の前記化合物が、化合物（Ｉ－１ｄ）：
【化２】



（Ｉ－１ｄ）、

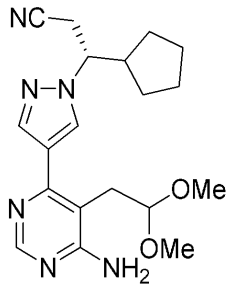
またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
式（Ｉ）の前記化合物が、化合物（Ｉ－２ｄ）：
【化３】



（Ｉ－２ｄ）、

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
式（Ｉ）の前記化合物が、化合物（Ｉ－１）：

【化４】



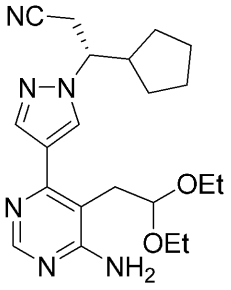
（Ｉ－１）、

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１６】

式（Ｉ）の前記化合物が、化合物（Ｉ－２）：

【化５】



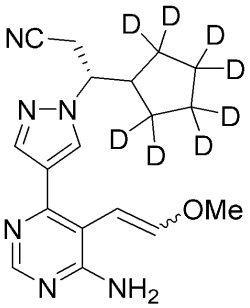
（Ｉ－２）、

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

式（ＩＩ）の前記化合物が、化合物（ＩＩ－１ｄ）：

【化６】



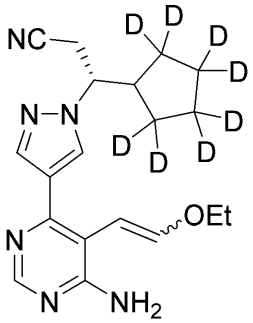
（ＩＩ－１ｄ）、

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

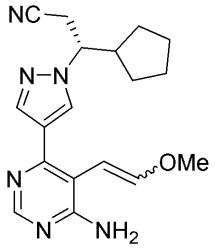
式（ＩＩ）の前記化合物が、化合物（ＩＩ－２ｄ）：

【化７】



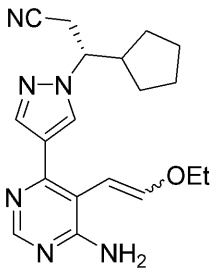
（ＩＩ－２ｄ）、

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
式（ＩＩ）の前記化合物が、化合物（ＩＩ－１）：
【化８】



（ＩＩ－１）、

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
式（ＩＩ）の前記化合物が、化合物（ＩＩ－２）：
【化９】



（ＩＩ－２）、

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記ＪＡＫ阻害応答状態が、脱毛障害、臓器移植拒絶反応、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、Ｉ型糖尿病、ループス、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、自己免疫性甲状腺障害、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、鼻炎、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＴＬＶ１、水痘・帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、皮膚発疹、皮膚炎、皮膚感作、白斑、化膿性汗腺炎、前立腺がん、腎がん、肝がん、膵がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽腫、カポジ肉腫、カッスルマン病、黒色腫、リンパ腫、白血病、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）および皮膚Ｂ細胞リンパ腫、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板血症（ＥＴ）、骨髄線維症を伴う骨髄異形成症（ＭＭＭ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、好酸球増多症候群（ＨＥＳ）、全身性肥満細胞疾患（ＳＭＣＤ）、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、心筋炎、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、敗血症性ショック、虚血再灌流損傷、脳卒中、心停止、食欲不振、悪液質、疲労、再狭窄、強皮症、線維症、糖尿病性網膜症、神経変性、痛風、良性前立腺肥大および良性前立腺過形成から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記状態が、脱毛障害、真性赤血球増加症（ＰＶ）、骨髄線維症（ＭＦ）、または急性移植片対宿主病（ａＧＶＨＤ）である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記脱毛障害が円形脱毛症である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記化合物が、経口投与される、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】

前記化合物が、錠剤である医薬製剤で投与される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２６】

前記化合物が、一日一回投与される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２７】

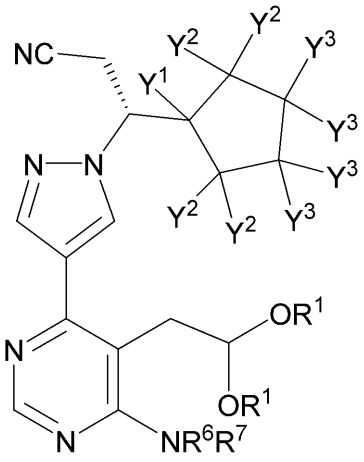
前記化合物が、一日二回投与される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

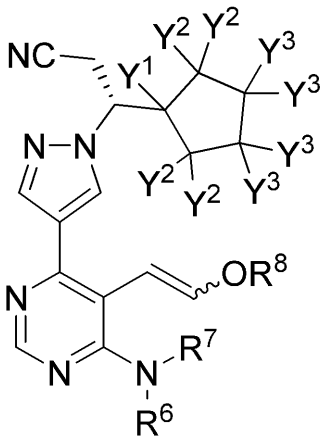
ＪＡＫ阻害応答状態の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、構造式（Ｉ）もしくは（ＩＩ）：

【化１０】



（Ｉ）、



（ＩＩ）、

によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、を含む医薬組成物の有効量を前記対象に投与することを含み、式中、各出現について独立して、

Y^1は、水素または重水素であり、

Y^2は、同じく水素または重水素であり、

Y^3は、同じく水素または重水素であり、

R^8は、C_1－C_6アルキルであり、

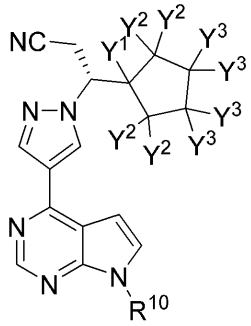
各R^1は独立して、C_1－C_6アルキルであるか、または二つのR^1は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、５員または６員の複素環を形成し、R^6およびR^7は、各出現について独立して、Ｈおよび窒素保護基から選択される、方法。

【請求項２９】

ＪＡＫ阻害応答状態の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

構造式（ＩＶ）：

【化１１】

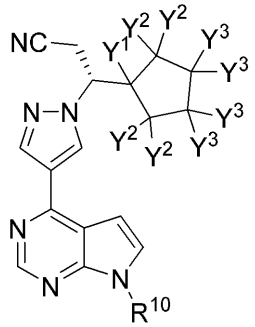


(IV)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を前記対象に投与することを含み、式中、各出現について独立して、
Ｙ^{1}は、水素または重水素であり、
Ｙ^{2}は、同じく水素または重水素であり、
Ｙ^{3}は、同じく水素または重水素であり、
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{10}は、窒素保護基である、方法。

【請求項３０】
ＪＡＫ阻害応答状態の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、
薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、構造式（ＩＶ）：

【化１２】



(IV)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、を含む医薬組成物の有効量を前記対象に投与することを含み、式中、各出現について独立して、
Ｙ^{1}は、水素または重水素であり、
Ｙ^{2}は、同じく水素または重水素であり、
Ｙ^{3}は、同じく水素または重水素であり、
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{10}は、窒素保護基である、方法。

【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年８月１２日に出願された米国仮特許出願第６３／２３２，５３８号、および２０２１年８月１３日に出願された米国仮特許出願第６３／２３３，０５９号の利益を主張するものである。上記出願の教示全体は、参照により本明細書に組み込まれ

る。

【０００２】

ルキソリチニブリン酸塩は、ヘテロアリール置換ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンであり、３（Ｒ）－シクロペンチル－３－［４－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンニトリルリン酸塩としても知られ、（Ｒ）－３－（４－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－シクロペンチルプロパンニトリルリン酸塩としても知られ、ヤヌス関連キナーゼ（ＪＡＫ）ＪＡＫ１およびＪＡＫ２を阻害する。これらのキナーゼは、造血および免疫機能に重要な多数のサイトカインおよび成長因子のシグナル伝達を媒介する。ＪＡＫシグナル伝達は、サイトカイン受容体へのＳＴＡＴ（シグナル伝達物質および転写活性化因子）の動員、活性化、およびその後のＳＴＡＴの核への局在化を伴い、遺伝子発現の調節につながる。

【０００３】

ルキソリチニブリン酸塩は、骨髄線維症の治療および真性赤血球増加症の治療のために、米国および欧州で承認されている。ルキソリチニブは現在、移植片対宿主病および他の状態の治療のための臨床試験中である。

【０００４】

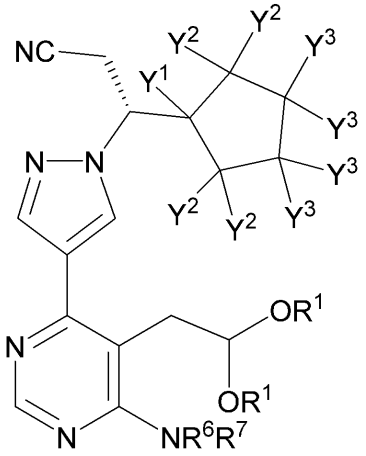
ルキソリチニブの重水素化類似体、（Ｒ）－３－（４－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈピラゾール－１－イル）－３－（シクロペンチル－２，２，３，３，４，４，５，５－$ｄ_8$）プロパンニトリル（本明細書ではＣＴＰ－５４３と称される）は、ヤヌスキナーゼＪＡＫ１およびＪＡＫ２の強力な選択的阻害剤である。本化合物は、国際特許出願ＷＯ２０１３／１８８７８３Ａ１号、ＷＯ２０１７／１９２９０５Ａ１号、およびＷＯ２０２０／１６３６５３Ａ１号に開示されている。ＣＴＰ－５４３は現在、ヒト臨床試験で研究されており、特定の用量で円形脱毛症に罹患している患者の発毛を促進することが示されている。ルキソリチニブおよびＣＴＰ－５４３の有益な活性にもかかわらず、ＪＡＫ１およびＪＡＫ２を阻害し、前述の疾患および状態を治療するために使用することができる新しい化合物が引き続き必要とされている。

【発明の概要】

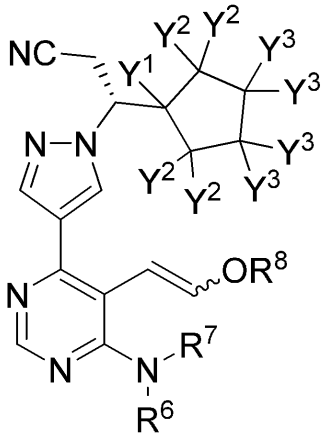
【０００５】

一例示的な実施形態では、本発明は、それを必要とする対象においてＪＡＫ阻害応答状態の治療をする方法である。本方法は、構造式（Ｉ）または（ＩＩ）：

【化１】



（Ｉ）、



（ＩＩ）、

によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を対象に投与することを含み、式中、各出現について独立して、

Ｙ^{1}は、水素または重水素であり、

Ｙ^{2}は、同じく水素または重水素であり、

Ｙ^{3}は、同じく水素または重水素であり、

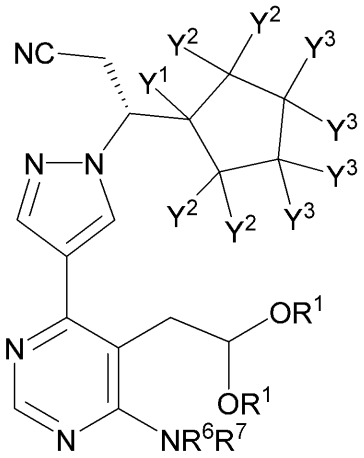
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

各Ｒ^{1}は独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであるか、または二つのＲ^{1}は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、５員または６員の複素環を形成し、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、各出現について独立して、Ｈおよび窒素保護基から選択される。

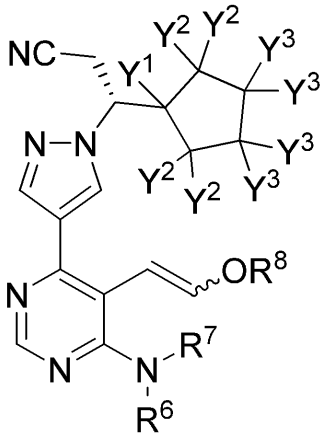
【０００６】

別の例示的な実施形態では、本発明は、それを必要とする対象においてＪＡＫ阻害応答状態の治療をする方法である。本方法は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、構造式（Ｉ）または（ＩＩ）：

【化２】



（Ｉ）、



（ＩＩ）、

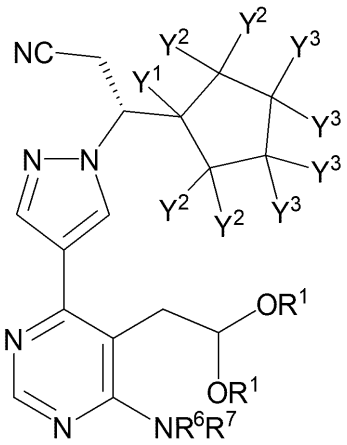
によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、を含む医薬組成物の有効量を対象に投与することを含み、式中、各出現について独立して、Y^1は、水素または重水素であり、Y^2は、同じく水素または重水素であり、Y^3は、同じく水素または重水素であり、R^8は、C_1-C_6アルキルであり、各R^1は、独立して、C_1-C_6アルキルであるか、または二つのR^1は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、５員もしくは６員複素環を形成し、R^6およびR^7は、各出現について独立して、Ｈおよび窒素保護基から選択される。

【発明を実施するための形態】

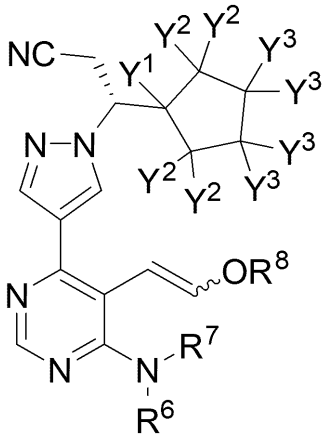
【０００７】

本明細書に記載されるように、式（Ｉ）または式（ＩＩ）：

【化３】



（Ｉ）、



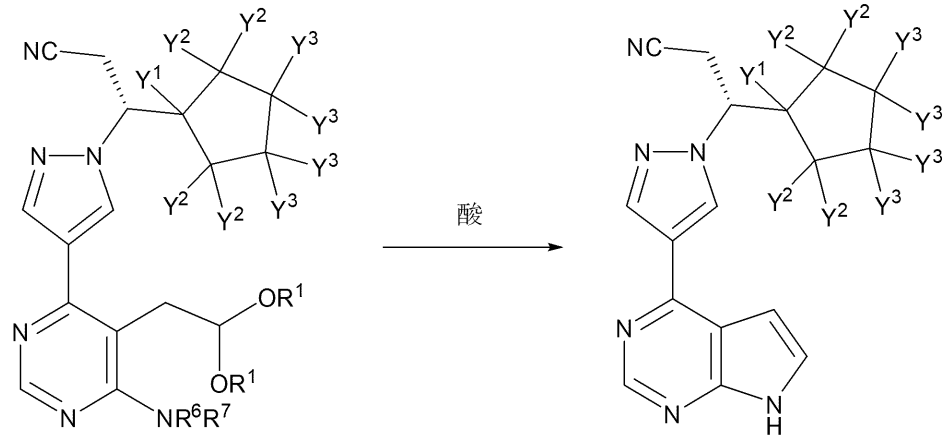
（ＩＩ）、

のいずれかによって表されるルキソリチニブの特定のプロドラッグ化合物、およびルキソリチニブの重水素化類似体、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳類対象への経口投与時に、対象の体内（例えば、胃内、酸性条件下で）で、ルキソリチニブおよびその重水素化類似体（例えば、ＣＴＰ－５４３）などの以下の式（ＩＩＩ）によって表される活性代謝物に代謝され得る。式（Ｉ）および式（ＩＩ）における変数の値および例示的な値を以下に定義する。

【０００８】

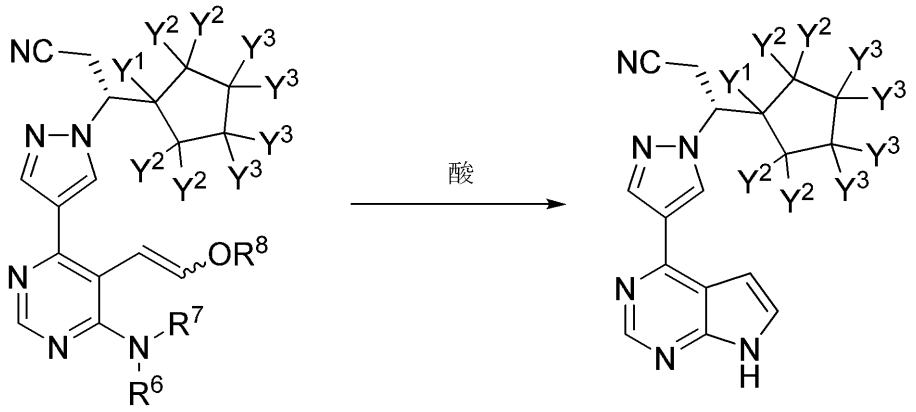
したがって、式（Ｉ）の化合物は、哺乳類対象に経口投与された場合、以下の形質転換を受けることができる：

【化４】



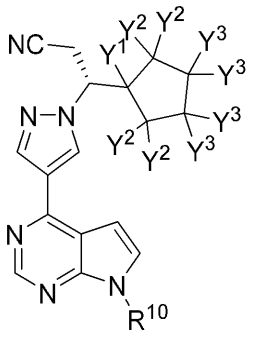
(I) (III)

【０００９】
式（ＩＩ）の化合物は、哺乳類対象に経口投与された場合、以下の形質転換を受けることができる：
【化５】

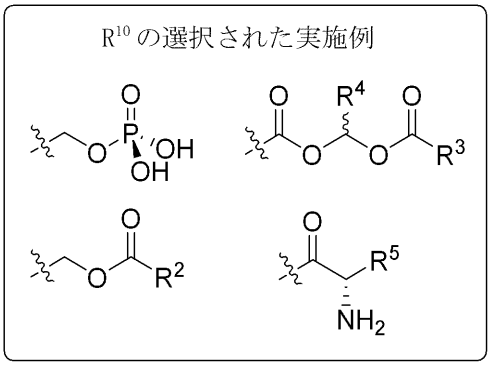


(II) (III)

【００１０】
一例示的な実施形態では、ルキソリチニブのプロドラッグ化合物およびルキソリチニブの重水素化類似体は、式（ＩＶ）によって表される。
【化６】

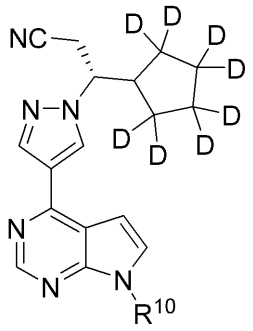


(IV)



【００１１】
式（ＩＶ）では、R^{10}は任意の窒素保護基であってもよく、特定の実施形態では、インビボで切断され得る基である。
【００１２】
式（ＩＶ）において、Y^1、Y^2、Y^3の値は、式（Ｉ）および式（ＩＩ）に関して上述したとおりであり、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１８アリール、（Ｃ６－Ｃ１８）アリール－（Ｃ１－Ｃ３）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、５～７員ヘテロシクリル、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｎ－（モノまたはジ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、または－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１８）アリールであり、その各々は、任意に置換され得、ならびにR^4およびR^5は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１８アリール、（Ｃ６－Ｃ１８）アリール－（Ｃ１－Ｃ３）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、または５～７員ヘテロシクリルであり、その各々は、任意に置換され得る。
【００１３】
式（ＩＶ）の化合物の一例示的な実施形態は、構造式（ＩＶ　Ａ）によって表される化合物である。

【化７】



(IV A)

【００１４】
Ｒ^{10}は任意の窒素保護基であってもよく、特定の実施形態では、インビボで切断され得る基である。Ｒ^{10}の許可値には、式（ＩＶ）に関して上記に列挙したもの、ならびにピバロイルオキシメチル（ＰＯＭ）、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、２，４－ジメトキシベンジル、ベンゼンスルホニル、トシル（Ｔｓ）、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、メトキシカルボニル（ＭＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢｚ）、１－ナフタレンスルホネート（１－ナプシル）、４－ニトロベンゼンスルホニル（ｐ－ノシル）、および２，４，６－トリメチルフェニルスルホニルから選択される保護基が含まれるが、これらに限定されない。
【００１５】
定義
本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、インビボでの生理学的条件（例えば、４未満のｐＨを有する生理学的条件などの酸条件）下で、本明細書では「活性代謝物」とも呼ばれる活性医薬成分に代謝する化合物を指す。例えば、式（Ｉ）および式（ＩＩ）の化合物が経口投与される場合、それらは、哺乳類の体内（例えば、胃内）で、式（ＩＩＩ）によって表される活性代謝物に代謝され得る。式（ＩＩＩ）によって表される活性代謝物の例としては、ルキソリチニブおよびＣＴＰ－５４３が挙げられる。
【００１６】
用語「治療する」は、疾患（例えば、本明細書に詳述される疾患または障害）の発症または進行を減少、抑制、減弱、減少、停止、または安定化、疾患の重症度の低減、または疾患に関連する症状の改善を意味する。例えば、脱毛障害の治療は、毛髪の再成長、さらなる脱毛の防止、または脱毛率の減少を含む。
【００１７】
「脱毛障害」とは、身体の一つまたは複数の領域の毛髪の喪失をもたらす任意の状態または障害を意味する。脱毛障害には、アンドロゲン性脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛、円形脱毛症、全頭脱毛症、および汎発性脱毛症が含まれるが、これらに限定されない。
【００１８】
本明細書で使用される場合、「哺乳類」という用語は、ヒト、ならびにネコ、イヌ、ヒツジ、ウシ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類（サルおよび類人類を含む）などの非ヒト哺乳類を含む。
【００１９】
本明細書で使用される場合、本明細書に記載の構造式（Ｉ）および式（ＩＩ）によって定義されるプロドラッグの「有効量」は、経口投与時にその対応する活性代謝物の治療有効量を産生するのに十分な量である。
【００２０】
本明細書で使用される場合、「治療有効量」は、標的状態または障害を治療するのに十分な量である。

【００２１】
「アルキル」という用語は、一価の飽和炭化水素基を指す。C_1－C_6アルキルは、１～６個の炭素原子を有するアルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、直鎖状または分岐状であってもよい。いくつかの実施形態では、アルキルは、一級、二級、または三級であってもよい。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびイソプロピルを含むプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、およびｔ－ブチルを含むブチル、例えばｎ－ペンチル、イソペンチル、およびネオペンチルを含むペンチル、ならびに例えばｎ－ヘキシルおよび２－メチルペンチルを含むヘキシルが挙げられる。一級アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、およびｎ－ヘキシルが挙げられる。二級アルキル基の非限定的な例としては、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、および２－メチルペンチルが挙げられる。三級アルキル基の非限定的な例としては、ｔ－ブチルが挙げられる。
【００２２】
アミン保護基とも呼ばれる窒素保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれるＰｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されるものを含む。例えば、アミド基などの窒素保護基としては、以下に限定されないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニン誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏニトロフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルラミナ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏニトロシンアミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミドおよびｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドが挙げられる。
【００２３】
カルバメート基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}）などの窒素保護基としては、以下に限定されないが、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルファ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－および４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、カルバミン酸ｔ－ブチル（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、１－カルバミン酸アドマンチル（Ａｄｏｃ）、カルバミン酸ビニル（Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、カルバミン酸ベンジル（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトロベンジルカルバメート、ｐ－ブロ

モベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アンスリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、ｐデシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、カルバミン酸イソボルニル（ｉｓｏｂｏｒｙｎｌ）、カルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、カルバミン酸フェニル、ｐ（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、および２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートが挙げられる。

【００２４】

スルホンアミド基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}）などの窒素保護基としては、以下に限定されないが、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【００２５】

他の窒素保護基としては、以下に限定されないが、フェノチアジニル－（１０）アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンインイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴ

ＡＢＡＳＥ）、５－置換　１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン（ｐｙｒｏｏｌｉｎ）－３－イル）アミン、第四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｅｒｎ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル（ｐｙｒｉｄ１）ｍｅｓｉｔｙ１）］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ［フェニル（ペンタアシルクロミウム－またはタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホラミデート、ジベンジルホスホラミデート、ジフェニルホスホラミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられる。特定の実施形態では、窒素保護基は、ベンジル（Ｂｎ）、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ）、カルボベンジルオキシ（Ｃｂｚ）、９－フルレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、２，２，２－トリクロロエチルオキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、トシル（Ｔｓ）、ブロシル（Ｂｓ）、ノシル（Ｎｓ）、メシル（Ｍｓ）、トリフリル（Ｔｆ）、またはダンシル（Ｄｓ）である。

【００２６】

特定の実施形態では、窒素保護基は酸不安定性である。例えば、Ｎ保護基は、胃内で脱保護される基である。酸不安定基の例は、水性媒体中でｐＨ２．０で３０分間で＞８０％脱保護される基である。そのような基としては、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、トリフリル（Ｔｆ、SO_2-CF_3）、トリフルオロアセチル（F_3-Ac）、およびトリチル（Ｔｒ、CPh_3）が挙げられる。一例示的な実施形態では、窒素保護基はｔ－Ｂｏｃである。

【００２７】

「複素環式基」という用語は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１４員非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される（「３～１４員ヘテロシクリル」）。一つまたは複数の窒素原子を含有するヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または多環式（例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）または三環式系（「三環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋、またはスピロ環系）のいずれかであってもよく、飽和であってもよく、または一つまたは複数の炭素－炭素二重結合もしくは三重結合を含有してもよい。ヘテロ

シクリル多環式環系は、一方または両方の環に一つまたは複数のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義したように、ヘテロシクリル環が一つまたは複数のカルボシクリル基と縮合され、結合点がカルボシクリル環またはヘテロシクリル環のいずれかにある環系、または上記で定義したように、ヘテロシクリル環が、一つまたは複数のアリール基またはヘテロアリール基と縮合され、結合点がヘテロシクリル環にある環系を含み、このような場合、環員数は、ヘテロシクリル環系の環員数を示し続ける。別段の指定がない限り、ヘテロシクリルの各例は独立して、一つまたは複数の置換基で非置換（「非置換ヘテロシクリル」）または置換（「置換ヘテロシクリル」）される。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換３～１４員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換３～１４員ヘテロシクリルである。

【００２８】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される（「５～１０員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される（「５～８員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される（「５～６員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。

【００２９】

合成に使用される化学物質の起源に応じて、合成された化合物に、天然の同位体存在量のいくらかの変動が生じることが認識される。したがって、ルキソリチニブの調製物は、本質的に、少量の重水素化された同位体置換体を含有する。天然に豊富で安定な水素および炭素同位体の濃度は、この変動にもかかわらず、本発明の重水素化化合物の安定した同位体置換の程度と比較して小さく、非物質的である。例えば、Ｗａｄａ，Ｅら、Ｓｅｉｋａｇａｋｕ、１９９４、６６：１５；Ｇａｎｎｅｓ，ＬＺら、Ｃｏｍｐ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｍｏｌ Ｉｎｔｅｇｒ Ｐｈｙｓｉｏｌ、１９９８、１１９：７２５を参照されたい。

【００３０】

本明細書に記載の任意の化合物では、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定した同位体を表すことを意味する。別段の記載がない限り、位置が明確に「Ｈ」または「水素」として指定される場合、その位置は、その天然存在量の同位体組成で水素を有すると理解される。しかしながら、記載される特定の実施形態では、位置が明確に「Ｈ」または「水素」として指定されるとき、その位置は少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の水素を有する。一部の実施形態では、詳細に記載される場合、ある位置が、「Ｈ」または「水素」として明確に指定される場合、その位置は、≦２０％の重水素、≦１０％の重水素、≦５％の重水素、≦４％の重水素、≦３％の重水素、≦２％の重水素、または≦１％の重水素を組み込んでいる。また、別段の記載がない限り、位置が明確に「Ｄ」または「重水素」と指定される場合、その位置は、重水素の天然存在量の少なくとも３３４０倍の大きさ、すなわち０．０１５％（すなわち、少なくとも５０．１％の重水素の組み込み）で重水素を有すると理解される。指定された位置での重水素の組み込みの量は、例えば、プロトンＮＭＲによって、当業者に公知の分析方法によって測定されてもよい。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「同位体濃縮係数」という用語は、指定された同位体の同位体存在量と自然存在量との間の比を意味する。

【００３２】

他の実施形態では、本発明の重水素化化合物は、少なくとも３５００（各指定された重水素原子で５２．５％の重水素組み込み）少なくとも４０００（６０％の重水素組み込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素組み込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素組み込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素組み込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素組み込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素組み込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素組み込み）、または少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素組み込み）の各指定された重水素原子に対し同位体濃縮係数を有する。

【００３３】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置（または原子）は、少なくとも５２．５％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも６０％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも６７．５％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも７５％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも８０％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも８５％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも９０％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも９５％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも９７％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも９８％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも９９％の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも９９．５％の重水素組み込みを有する。

【００３４】

用語「同位体置換体」は、化学構造がその同位体組成においてのみ、本明細に記載の任意の化合物と異なる種を指す。

【００３５】

本発明の重水素化化合物を指す場合の用語「化合物」は、分子の構成分子のなかで同位体変化があり得ることを除いて、同一の化学構造を有する分子の集まりを指す。したがって、示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物が、その構造中の指定された重水素位置のうちの一つまたは複数に水素原子を有する同位体置換体も含有することが当業者には明らかであろう。本発明の化合物中のこのような同位体置換体の相対量は、化合物を作製するために使用される重水素化試薬の同位体純度、および化合物を調製するために使用される様々な合成工程における重水素の組み込みの効率を含む、いくつかの係数に依存する。特定の実施形態では、全体としてこのような同位体置換体の相対量は、化合物の４９．９％未満である。他の実施形態では、全体としてこのような同位体置換体の相対量は、化合物の４７．５％未満、４０％未満、３２．５％未満、２５％未満、１７．５％未満、１０％未満、５％未満、３％未満、１％未満、または０．５％未満である。

【００３６】

本発明はまた、本明細書に記載される化合物のいずれかの塩を提供する。本発明の化合物の塩は、アミノ酸官能基などの化合物の酸基と塩基性基、またはカルボキシル官能基などの化合物の塩基と酸性基との間に形成される。別の実施形態によると、化合物は、リン

酸塩などの薬学的に許容可能な酸付加塩である。

【００３７】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などのないヒトおよび他の哺乳類の組織と接触しての使用に適し、合理的な利益／リスク比に見合った成分を指す。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントへの投与時に、本発明の化合物を直接的または間接的に提供することができる任意の非毒性塩を意味する。「薬学的に許容可能な対イオン」は、レシピエントへの投与時に塩から放出された時に毒性のない塩のイオン部分である。

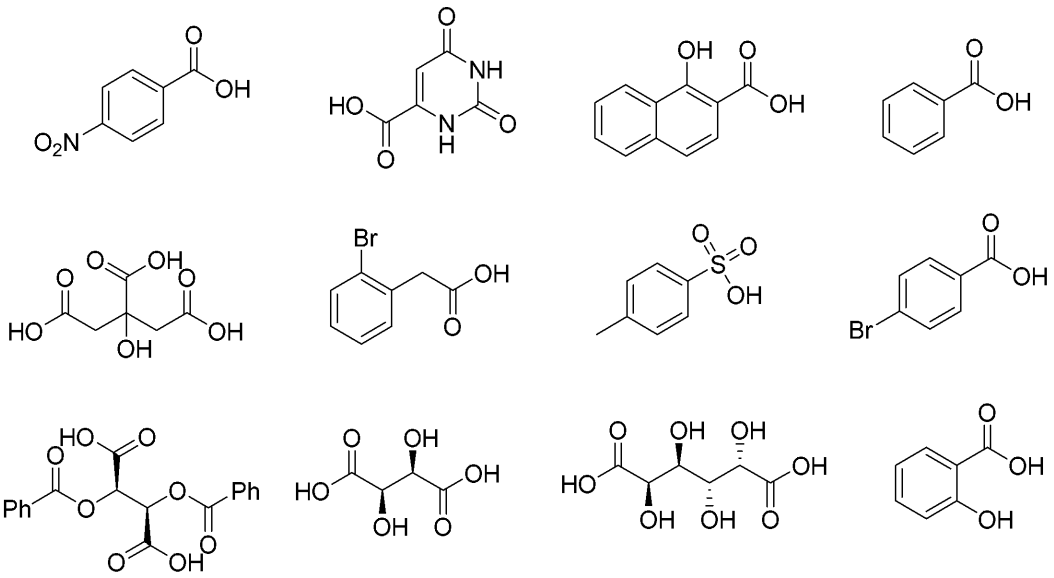
【００３８】

薬学的に許容可能な塩を形成するために一般的に用いられる酸には、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにパラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、ビタル酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸などの有機酸、ならびに関連する無機酸および有機酸を含む。したがって、このような薬学的に許容可能な塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、リン酸二水素、メタリン酸、ピロリン酸、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸、デカン酸、カプリル酸、アクリル酸、ギ酸、イソ酪酸、カプリン酸、ヘプタン酸、プロピオル酸、シュウ酸塩、マロン酸、コハク酸塩、スベリン酸、セバシン酸塩、フマル酸、マレイン酸塩、ブチン－１，４－ジオエート、ヘキシン－１，６－ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸、テレフタル酸，スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸、フェニルブチル酸塩、クエン酸塩、乳酸、β－ヒドロキシ酪酸、グリコール酸、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、マンデル酸および他の塩を含む。一実施形態では、薬学的に許容可能な酸付加塩は、塩酸および臭化水素酸などのミネラル酸で形成されるもの、特にマレイン酸などの有機酸で形成されるものを含む。

【００３９】

特定の実施形態では、構造式（Ｉ）および（ＩＩ）によって表される化合物の薬学的に許容可能な塩は、以下の酸で形成される付加塩である。

【化８】



【００４０】

本明細書で使用される場合、用語「安定化合物」は、その製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書に詳述する目的（例えば、治療用製品への製剤化、治療用化合物の製造に使用するための中間体、単離可能または保存可能な中間体化合物、治療剤に応答する疾患または状態の治療）に有用な十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【００４１】

「Ｄ」と「ｄ」は両方とも重水素を指す。「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。「Ｔｅｒｔ」および「ｔ‐」はそれぞれ、三級を指す。「ＵＳ」とは、アメリカ合衆国を意味する。

【００４２】

「重水素で置換される」とは、一つまたは複数の水素原子を対応する数の重水素原子で置換されることを指す。

【００４３】

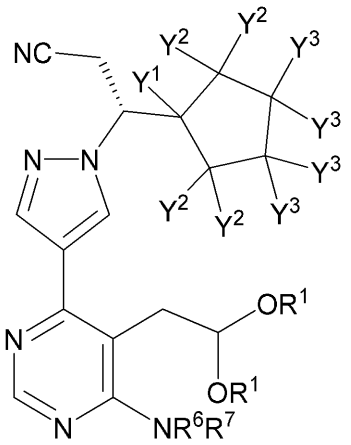
化合物

一態様では、本発明は、化合物およびその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【００４４】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物、

【化９】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

式中、各出現について独立して、

Y^1は、水素または重水素であり、各Y^2は、同じく水素または重水素であり、各Y^3は、同じく水素または重水素であり、各R^1は、独立して、C_1－C_6アルキルであるか、または二つのR^1は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、５員もしくは６員複素環を形成し、R^6およびR^7は、各出現について独立して、Ｈおよび窒素保護基から独立して選択される。特定の実施形態では、窒素保護基は、酸不安定保護基である。特定の実施形態では、窒素保護基は、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、トリフリル（Ｔｆ、SO_2－CF_3）、トリフルオロアセチル（F_3－Ａｃ）、またはトリチル（Ｔｒ、CPh_3）ではない。特定の実施形態では、Y^2およびY^3のうちの少なくとも一つは重水素である。特定の実施形態では、Y^2およびY^3の両方が重水素である。特定の実施形態では、Y^1は水素であり、Y^2およびY^3の両方が重水素である。

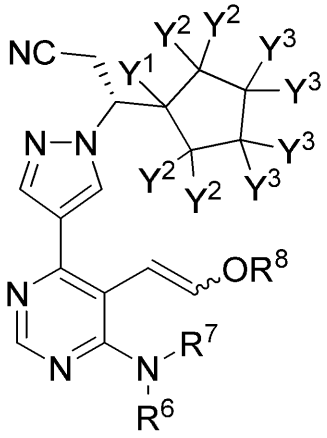
【００４５】

特定の実施形態では、各R^1は、同じである。特定の実施形態では、少なくとも一つのR^1は、メチルではない。特定の実施形態では、少なくとも一つのR^1は、エチルではない。

【００４６】

別の実施形態では、本発明は、式（ＩＩ）の化合物、

【化１０】



（ＩＩ）、

またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

式中、各出現について独立して、

Ｙ^{1}は、水素または重水素であり、Ｙ^{2}は、同じく水素または重水素であり、Ｙ^{3}は、同じく水素または重水素であり、Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、各出現について独立して、Ｈおよび窒素保護基から独立して選択される。

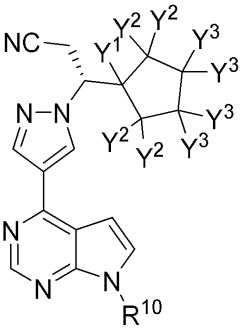
【００４７】

特定の実施形態では、Ｒ^{8}は、メチルではない。特定の実施形態では、Ｒ^{8}は、エチルではない。

【００４８】

別の実施形態では、本発明は、式（ＩＶ）の化合物を提供し、

【化１１】

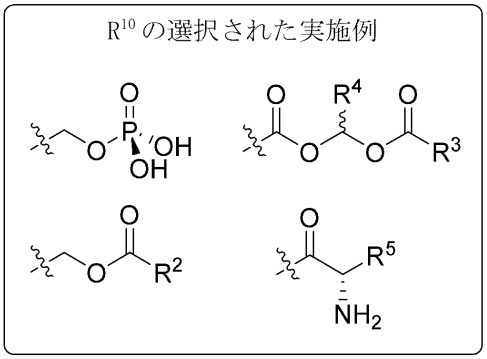


(IV)

Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、およびＹ^{3}の値が、式（Ｉ）および式（ＩＩ）に関して上述したとおりであり、

Ｒ^{10}は、任意の窒素保護基である。特定の実施形態では、Ｒ^{10}は、インビボで切断され得る基である。特定の実施形態では、Ｒ^{10}は、以下の群から選択される：

【化１２】



Ｒ２およびＲ３は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１８アリール、（Ｃ６－Ｃ１８）アリール－（Ｃ１－Ｃ３）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、５～７員ヘテロシクリル、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｎ－（モノまたはジ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、または－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１８）アリールであり、その各々は、任意に置換され得、ならびにＲ４およびＲ５は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１８アリール、（Ｃ６－Ｃ１８）アリール－（Ｃ１－Ｃ３）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、または５～７員ヘテロシクリルであり、その各々は、任意に置換され得る。

【００４９】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＶ）のうちのいずれかの化合物の医薬組成物を提供する。

【００５０】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む。

【００５１】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む。

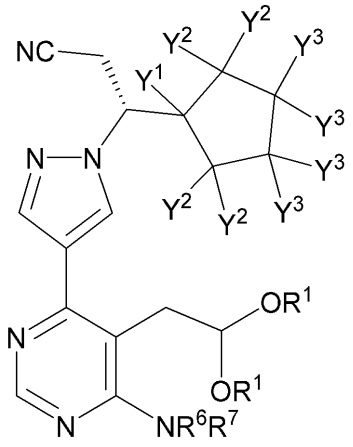
一実施形態では、本発明は、式（ＩＶ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式（ＩＶ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む。

【００５２】

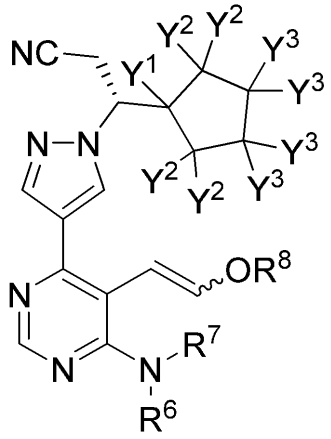
治療方法

一態様では、本発明は、「ＪＡＫ阻害応答状態」（例えば、ＪＡＫ（ＪＡＫ１および／またはＪＡＫ２）の活性を阻害する化合物によって治療され得る疾患または障害）を治療するための方法を提供し、本方法は、有効量の式（Ｉ）の化合物または式（ＩＩ）の化合物、

【化１３】



（Ｉ）、



（ＩＩ）、

またはその薬学的に許容可能な塩を哺乳類対象に投与することを含み、式中、各出現について独立して、

Y^1は、水素または重水素であり、Y^2は、同じく水素または重水素であり、Y^3は、同じく水素または重水素であり、R^8は、C_1-C_6アルキルであり、各R^1は、独立して、C_1-C_6アルキルであるか、または二つのR^1は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、５員もしくは６員複素環を形成し、R^6およびR^7は、各出現について独立して、Ｈおよび窒素保護基から独立して選択される。

【００５３】

特定の実施形態では、治療方法は、その必要のある対象に、上記で定義された、有効量の式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

【００５４】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の特定の実施形態では、Y^1は、水素であり、Y^2およびY^3の各々は、重水素である。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の特定の実施形態では、Y^1は、重水素であり、Y^2およびY^3の各々は、重水素である。式（Ｉ）または（ＩＩ）の特定の実施形態では、Y^1、Y^2、およびY^3の各々は、水素である。式（Ｉ）の特定の実施形態では、各R^1は、メチルまたはエチルである。式（Ｉ）の特定の実施形態では、両方のR^1はメチルである。式（Ｉ）の特定の実施形態では、両方のR^1はエチルである。式（Ｉ）の特定の実施形態では、各R^6は、Ｈである。式（Ｉ）の特定の実施形態では、一つのR^6は、Ｈであり、一つのR^6は、窒素保護基（ＮＰＧ）である。式（Ｉ）の特定の実施形態では、各R^6は、窒素保護基である。式（ＩＩ）の特定の実施形態では、R^8は、メチルまたはエチルである。式（ＩＩ）の特定の実施形態では、R^6およびR^7の両方が、Ｈである。式（ＩＩ）の特定の実施形態では、R^6およびR^7のうちの一方が、Ｈであり、他方が、窒素保護基である。

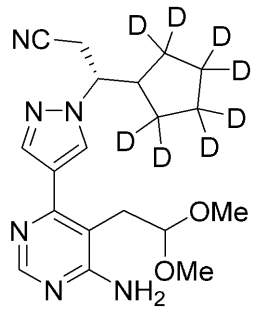
【００５５】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の保護基は、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、トリフリル（Ｔｆ、SO_2-CF_3）、トリフルオロアセチル（F_3-Ac）、およびトリチル（Ｔｒ、CPh_3）から選択される。特定の実施形態では、保護基は、ｔ－ブトキシカルボニル基である。特定の実施形態では、重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００５６】

特定の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物（Ｉ－１ｄ）：

【化１４】



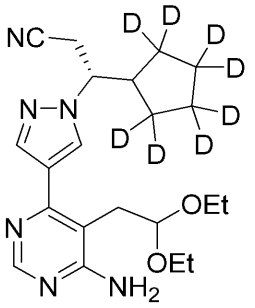
（化合物（Ｉ－１ｄ））、

またはその薬学的に許容可能な塩である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（Ｉ－１ｄ）、またはその薬学的に許容可能な塩、および任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（Ｉ－１ｄ）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００５７】

特定の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物（Ｉ－２ｄ）：

【化１５】



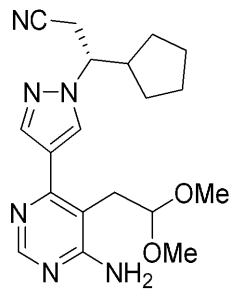
（化合物（Ｉ－２ｄ））、

またはその薬学的に許容可能な塩である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（Ｉ－２ｄ）、またはその薬学的に許容可能な塩、任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（Ｉ－２ｄ）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００５８】

特定の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物（Ｉ－１）：

【化１６】



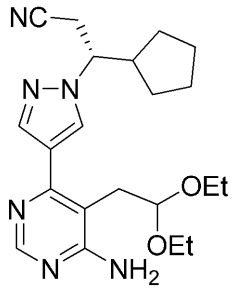
（化合物（Ｉ－１））、

またはその薬学的に許容可能な塩である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（Ｉ－１）、またはその薬学的に許容可能な塩、任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（Ｉ－１）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００５９】

特定の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物（Ｉ－２）：

【化１７】



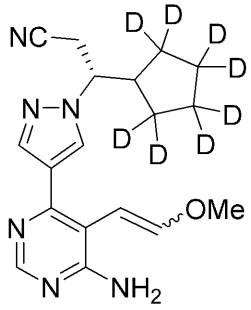
（化合物（Ｉ－２））、

またはその薬学的に許容可能な塩である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（Ｉ－２）、またはその薬学的に許容可能な塩、任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（Ｉ－２）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００６０】

特定の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は化合物（ＩＩ－１ｄ）：

【化１８】



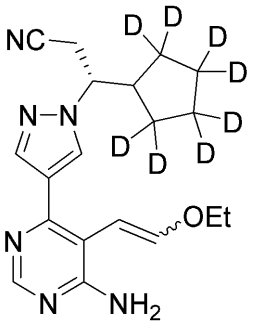
（化合物（ＩＩ－１ｄ））、

またはその薬学的に許容可能な塩である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（ＩＩ－１ｄ）、またはその薬学的に許容可能な塩、任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（ＩＩ－１ｄ）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００６１】

特定の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は化合物（ＩＩ－２ｄ）：

【化１９】



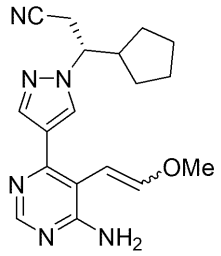
（化合物（ＩＩ－２ｄ））、

またはその薬学的に許容可能な塩である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（ＩＩ－２ｄ）、またはその薬学的に許容可能な塩、任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（ＩＩ－２ｄ）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００６２】

特定の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物（ＩＩ－１）：

【化２０】



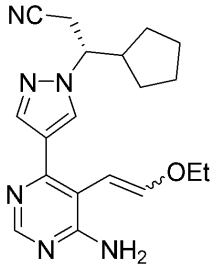
（化合物（ＩＩ－１））、

もしくはその薬学的に許容可能な塩、または化合物（ＩＩ－１）、もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（ＩＩ－１）、またはその薬学的に許容可能な塩、任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（ＩＩ－１）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００６３】

特定の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は化合物（ＩＩ－２）：

【化２１】



（化合物（ＩＩ－２））、

またはその薬学的に許容可能な塩である。本明細書に記載されるように、本発明の別の実施形態は、化合物（ＩＩ－２）、またはその薬学的に許容可能な塩、任意選択的に薬学的に許容可能な担体を含む組成物である。特定の実施形態では、化合物（ＩＩ－２）中の重水素として指定される各位置での重水素組み込みは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％である。

【００６４】
特定の実施形態では、「ＪＡＫ阻害応答状態」は、以下に限定されないが、例えば、臓器移植拒絶反応（例えば、同種移植片拒絶反応および移植片対宿主疾患）；脱毛症（円形脱毛症（ＡＡ）、全頭脱毛症、汎発性脱毛症）などの脱毛障害；多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、Ｉ型糖尿病、ループス、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、自己免疫性甲状腺障害などの自己免疫疾患；喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎および鼻炎などのアレルギー状態；エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＴＬＶ１、水痘・帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）およびヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）などのウイルス性疾患；白斑、乾癬（例えば、尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、皮膚発疹、皮膚炎、皮膚感作（例えば、接触性皮膚炎またはアレルギー性接触性皮膚炎）などの皮膚障害；固形腫瘍（例えば、前立腺がん、腎がん、肝がん、膵がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽腫、カポジ肉腫、カッスルマン病、黒色腫）を特徴とするがん、血液がん（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病などの白血病、または多発性骨髄腫）、ならびに皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）および皮膚Ｂ細胞リンパ腫（その例には、セザリー症候群および菌状息肉腫が含まれる）などの皮膚がん；真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板血症（ＥＴ）、骨髄線維症を伴う骨髄異形成症（ＭＭＭ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、好酸球増多症候群（ＨＥＳ）、全身性肥満細胞疾患（ＳＭＣＤ）などの骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）；眼の炎症性疾患（例えば、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、または関連する疾患）、呼吸気管の炎症性疾患（例えば、鼻炎もしくは副鼻腔炎などの鼻および副鼻腔を含む上気道、または気管支炎を含む下気道、慢性閉塞性肺疾患、およびこれに類するもの）、心筋炎などの炎症性ミオパチーなどの炎症と炎症性疾患；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）および敗血症性ショック；虚血再灌流損傷、または脳卒中もしくは心停止などの炎症性虚血事象に関連する疾患もしくは状態；食欲不振；悪液質；がんから生じるか、またはがんに関連する疲労；再狭窄；強皮症；線維症；糖尿病性網膜症、がんまたは神経変性などの低酸素症またはアストログリオーシスに関連する状態；痛風；良性前立腺肥大または良性前立腺過形成による前立腺サイズの増加；およびアンドロゲン性脱毛症および休止期脱毛などのその他の脱毛障害を含む、免疫系に関与する疾患が挙げられる。

【００６５】
特定の実施形態では、状態は、脱毛障害、真性赤血球増加症（ＰＶ）、骨髄線維症（ＭＦ）、または急性移植片対宿主病（ａＧＶＨＤ）から選択される。

【００６６】
脱毛障害として、アンドロゲン性脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛、全頭脱毛症、および汎発性脱毛症が含まれるが、これらに限定されない。

【００６７】
円形脱毛症は、常に最大６５０，０００人のアメリカ人が罹患している可能性のある、頭皮および身体上の毛髪の部分的または完全な喪失を引き起こす自己免疫疾患である。頭皮が最もよく見られる罹患領域であるが、任意の有毛部位が単独でまたは頭皮と一緒に罹患すること可能性がある。疾患の発症は生涯にわたって起こり得、女性と男性の両方に影響を及ぼす。円形脱毛症は、不安およびうつ病を含む重篤な心理的結果と関連し得る。現在、円形脱毛症の治療のために米国食品医薬品局（ＦＤＡ）が承認した薬剤はない。

【００６８】
特定の実施形態では、状態は、それを必要とする哺乳類（例えば、ヒト）患者などの対象における円形脱毛症である。特定の実施形態では、円形脱毛症は、中等度から重度の円形脱毛症（例えば、頭皮の少なくとも３０％を超える脱毛、頭皮の少なくとも４０％を超える脱毛、または頭皮の少なくとも５０％を超える脱毛）である。

【００６９】
好ましい実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、６歳以上のヒトである。

【００７０】
特定の実施形態では、本発明は、ＪＡＫ（ＪＡＫ１および／またはＪＡＫ２）の活性を調整（例えば、阻害）する化合物によって治療され得る疾患または障害（例えば、円形脱毛症などの脱毛障害）を治療するための方法を提供し、本明細書に記載される有効量の任意の化合物（例えば、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩を、一日一回または二回哺乳類対象に投与することを含み、投与される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約４ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日、例えば、約５ｍｇ／日、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、約４０ｍｇ／日、または約５０ｍｇ／日の範囲内で、式（ＩＩＩ）で表される活性代謝物、例えばルキソリチニブまたはＣＴＰ－５４３が対象（例えば、ヒト対象）に投与するのに十分な量である。特定の実施形態では、活性代謝物はルキソリチニブである。特定の実施形態では、活性代謝物はＣＴＰ－５４３である。特定の実施形態では、例えば、活性代謝物がＣＴＰ－５４３である場合、投与された化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約４ｍｇ／日、８ｍｇ／日、１６ｍｇ／日、３２ｍｇ／日、または４８ｍｇ／日である活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、例えば、活性代謝物がＣＴＰ－５４３である場合、投与された化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、８ｍｇ／日、１６ｍｇ／日、２４ｍｇ／日、または３２ｍｇ／日である活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、例えば、活性代謝物がＣＴＰ－５４３である場合、投与された化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、例えば、一日二回の用量として投与される活性代謝物のリン酸塩の１０．６ｍｇ／日に相当する活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、例えば、活性代謝物がＣＴＰ－５４３である場合、投与された化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、例えば、一日二回の用量として投与される活性代謝物のリン酸塩の２１．１ｍｇ／日に相当する活性代謝物の量をもたらすのに十分である。

【００７１】
特定の実施形態では、例えば、活性代謝物がＣＴＰ－５４３である場合、投与された化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、例えば、一日二回の用量として投与される活性代謝物のリン酸塩の３１．６ｍｇ／日に相当する活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、例えば、活性代謝物がＣＴＰ－５４３である場合、投与された化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、例えば、一日二回の用量として投与される活性代謝物のリン酸塩の４２．２ｍｇ／日に相当する活性代謝物の量をもたらすのに十分である。

【００７２】
好ましい実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、６歳以上のヒトである。好ましくは、投与された化合物、またはその薬学的に許容可能な塩（リン酸塩など）は、前述の用量のいずれかで経口投与される。好ましくは、投与された化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤であり得る医薬製剤で、前述の用量のいずれかで経口投与される。

【００７３】
一実施形態では、化合物は、一日一回経口投与される。他の実施形態では、化合物は、一日二回経口投与される。

【００７４】
有効用量はまた、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、対象の性別、年齢および全身健康状態、賦形剤の使用、他の薬剤の使用および治療担当医の判断などの他の治療的治療との共使用の可能性に応じて、当業者によって認識されているように変化する。

【００７５】
本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩（リン酸塩など）の投与は、例えば、一週間、二週間、一ヶ月、二ヶ月、三ヶ月、四ヶ月、六ヶ月、一年、二年、五年、十年、またはそれ以上の間、脱毛障害などの障害に必要な限り継続することができる。

【００７６】

円形脱毛症などの脱毛障害の治療の有効性は、様々な方法で測定することができ、その一部は当該技術分野で既知である。例えば、ＳＡＬＴとして知られる「ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｏｆ ａｌｏｐｅｃｉａ ｔｏｏｌ」は、脱毛の程度を評価するためにＮａｔｉｏｎａｌ Ａｌｏｐｅｃｉａ Ａｒｅａｔａ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎの作業委員会によって開発された、検証された評価スケールである。例えば、Ｏｌｓｅｎ ＥＡ、Ｈｏｒｄｉｎｓｋｙ ＭＫ、Ｐｒｉｃｅ ＶＨら、円形脱毛症治験評価ガイドライン－Ｐａｒｔ ＩＩ．Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ ２００４：５１：４４０－４４７（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。ＳＡＬＴスコアは、頭皮の４つの領域それぞれにおける脱毛の割合を測定し、集成値を達成するために合計を加えることによって、患者について計算される。毛髪の再成長は、ＳＡＬＴスコアの減少によって反映される。例えば、頭皮に全く毛髪がないことはＳＡＬＴスコア１００を有するが、完全な毛髪の再成長は、ＳＡＬＴスコア０である。特定の実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、治療後に少なくとも１０点のＳＡＬＴスコアの改善（例えば、治療前のＳＡＬＴスコア１００から、治療後のＳＡＬＴスコア９０になる）を提供することができる。さらなる実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、少なくとも２０点、３０点、４０点、５０点、６０点、７０点、８０点、９０点、または１００点のＳＡＬＴスコアの改善をもたらすことができる。特定の実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、治療後、患者のＳＡＬＴスコアのベースラインから少なくとも２０％の改善、または患者のＳＡＬＴスコアのベースラインから少なくとも３０％の改善、または患者のＳＡＬＴスコアのベースラインから少なくとも４０％の改善、または患者のＳＡＬＴスコアのベースラインから少なくとも５０％の改善、または患者のＳＡＬＴスコアのベースラインから少なくとも６０％の改善、または患者のＳＡＬＴスコアのベースラインから少なくとも７０％の改善を提供することができる。

【００７７】

特定の実施形態では、治療は、少なくとも四週間、少なくとも８週間、または少なくとも１２週間、または少なくとも１６週間、または少なくとも２０週間、または少なくとも２４週間、または少なくとも２８週間、または少なくとも３２週間、または少なくとも３６週間、または少なくとも４０週間、または少なくとも４４週間、または少なくとも４８週間、または少なくとも５２週間の期間、継続される。

【００７８】

併用療法

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、第二の治療剤と組み合わせて投与され得る。好ましくは、第二の治療剤は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２またはＪＡＫ３および／またはＳＴＡＴ１の阻害剤などの脱毛障害または自己免疫性状態などのＪＡＫ阻害応答障害の治療に有用な薬剤である。かかる阻害剤には、ルキソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブなどが含まれる。他の経口投与される第二の治療剤には、例えば、経口コルチコステロイドを含む、円形脱毛症の治療に使用される薬剤が含まれる。

【００７９】

第二の治療剤を含む医薬組成物については、第二の治療剤の有効量は、その薬剤のみを使用して単剤療法レジメンで通常使用される用量の約２０％～１００％である。好ましくは、有効量は、通常の単剤療法用量の約７０％～１００％である。これらの第二の治療剤の通常の単剤療法用量は、当該技術分野で周知である。例えば、Ｗｅｌｌｓら編、Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ Ｈａｎｄｂｏｏｋ、第２版、Ａｐｐｌｅｔｏｎ ａｎｄ Ｌａｎｇｅ、Ｓｔａｍｆｏｒｄ，Ｃｏｎｎ．（２０００）；ＰＤＲ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ、Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｏｃｋｅｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ ２０００、Ｄｅｌｕｘｅ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｔａｒａｓｃｏｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、Ｌｏｍａ Ｌｉｎｄａ、Ｃａｌｉｆ．（２０００）；ルキソリチニブおよびトファシチニブのＦＤＡ承認の標識情報；ならびにバリシチニブおよびフィルゴチニブの臨床試験情報を参照されたい；それら各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【００８０】
上述の第二の治療剤の一部は、本発明の化合物と相乗的に作用すると期待される。相乗的作用が起こると、第二の治療剤および／または本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効用量を、単剤療法で必要とされるものから減少させることができる。このことは、第二の治療剤もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩のいずれかの毒性副作用を最小化するという利点、有効性における相乗的改善、投与の容易さもしくは使用の改善、および／または化合物の調製もしくは製剤の全体的な費用の低減を有する。
【００８１】
第二の治療剤の選択は、円形脱毛症などの脱毛障害の治療に有用であることが知られている任意の第二の治療剤からなされてもよい。第二の治療剤の選択はまた、治療される特定の疾患または状態に依存する。本発明の方法に採用され得る第二の治療剤の例は、本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第二の治療剤を含む併用組成物における使用のために上述されるものである。追加の治療剤として、例えば、局所用ミノキシジル、注射コルチコステロイド、およびアンスラリンクリームまたは軟膏を含む、円形脱毛症の治療に使用される薬剤が含まれる。
【００８２】
本明細書で使用される場合、用語「併用された」は、第二の治療剤が、本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と共に、単一の剤形（本発明の化合物および上述の第二の治療剤を含む本発明の組成物など）の一部として、または別個の複数の剤形として投与され得ることを意味する。あるいは、追加の薬剤は、本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投与の前、連続して、または後に投与されてもよい。こうした併用療法治療では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、および第二の治療剤の両方が、従来の方法によって投与される。本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第二の治療剤の両方を含む本発明の組成物の対象への投与は、治療過程中の別の時点での対象への、その同じ治療剤、任意の他の第二の治療剤もしくは本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の別個の投与を妨げない。
【００８３】
これらの第二の治療剤の有効量は、当業者に周知であり、投与のためのガイダンスは、本明細書に参照される特許および公開特許出願、ならびにＷｅｌｌｓら、編、Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ、第２版、Ａｐｐｌｅｔｏｎ　ａｎｄ　Ｌａｎｇｅ、Ｓｔａｍｆｏｒｄ，Ｃｏｎｎ．（２０００）、ＰＤＲ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ、Ｔａｒａｓｃｏｎ　Ｐｏｃｋｅｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ　２０００、Ｄｅｌｕｘｅ　Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｔａｒａｓｃｏｎ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、Ｌｏｍａ　Ｌｉｎｄａ、Ｃａｌｉｆ．（２０００）、およびその他の医学文献に見つけることができる。しかしながら、第二の治療剤の最適な有効量範囲を決定することは、当業者の権限の範囲内に充分にある。
【００８４】
本発明の一実施形態では、第二の治療剤が対象に投与される場合、本明細書に記載の任意の化合物（例えば、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩）の有効量は、第二の治療剤が投与されない場合のその有効量よりも少なくなると思われる。別の実施形態では、第二の治療剤の有効量は、本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が投与されない場合のその有効量より少ない。このように、高用量のいずれかの薬剤に関連する望ましくない副作用を最小限にすることができる。その他の潜在的な利点（改善された投与レジメンおよび／または低減された薬剤費用を含むがこれらに限定されない）は、当業者に明らかであろう。
【００８５】
さらに別の態様では、本発明は、上述の疾患、障害または症状の対象における治療または予防のための、単一の組成物または別個の剤形として、単独で、または医薬品の製造に

おける上述の第二の治療剤の一つまたは複数と共に、本明細書に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。本発明の別の態様は、本明細書に詳述される疾患、障害、または症状の対象における治療または予防における使用のための本明細に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【００８６】

本発明の別の態様は、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能な担体、または希釈剤と共に含む医薬組成物である。医薬組成物中に存在する式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物の量は、約４ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日、例えば、約５ｍｇ／日、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、約４０ｍｇ／日、または約５０ｍｇ／日の範囲内の活性代謝物を提供するのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約４ｍｇ／日、８ｍｇ／日、１６ｍｇ／日、３２ｍｇ／日、または４８ｍｇ／日である活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、８ｍｇ／日、１６ｍｇ／日、２４ｍｇ／日、または３２ｍｇ／日である活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、活性代謝物はルキソリチニブである。特定の実施形態では、活性代謝物はＣＴＰ－５４３である。

【００８７】

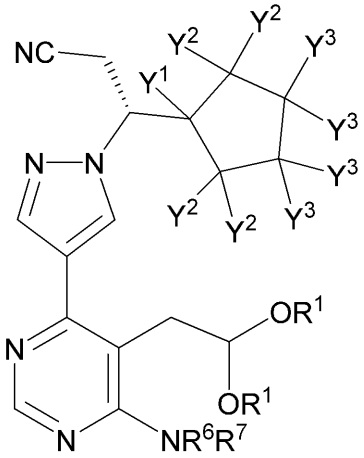
本発明の別の態様は、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能な担体、または希釈剤と共に含む単位剤形である。単位剤形中に存在する式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物の量は、約４ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日、例えば、約５ｍｇ／日、約１０ｍｇ／日、約２０ｍｇ／日、約３０ｍｇ／日、約４０ｍｇ／日、または約５０ｍｇ／日の範囲内の活性代謝物を提供するのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約４ｍｇ／日、８ｍｇ／日、１６ｍｇ／日、３２ｍｇ／日、または４８ｍｇ／日である活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、８ｍｇ／日、１６ｍｇ／日、２４ｍｇ／日、または３２ｍｇ／日である活性代謝物の量をもたらすのに十分である。特定の実施形態では、活性代謝物はルキソリチニブである。特定の実施形態では、活性代謝物はＣＴＰ－５４３である。特定の実施形態では、単位剤形は、錠剤である。

【００８８】

本明細書に記載される化合物の合成

Ｉ．式（Ｉ）によって表される化合物の合成

【化２２】



（Ｉ）

【００８９】

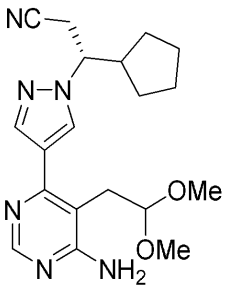
構造式（Ｉ）によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩（リン酸塩など）の合成は、ＷＯ２０２０／１６３６５３として公開された、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２０／０１７０９３号に記載される方法によって容易に達成されすることができ

、その教示は、適切な修正と共に参照により本明細書に組み込まれる。

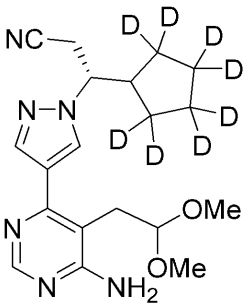
【００９０】

かかる合成手順は、化合物（Ｅ－６）および（Ｅ－６’）としてそれぞれＷＯ２０２０／１６３６５３に指定される化合物（Ｉ－１）および化合物（Ｉ－１ｄ）をもたらす合成スキームによって例示される。

【化２３】



（Ｉ－１またはＥ－６）および



（Ｉ－１ｄまたはＥ－６’）。

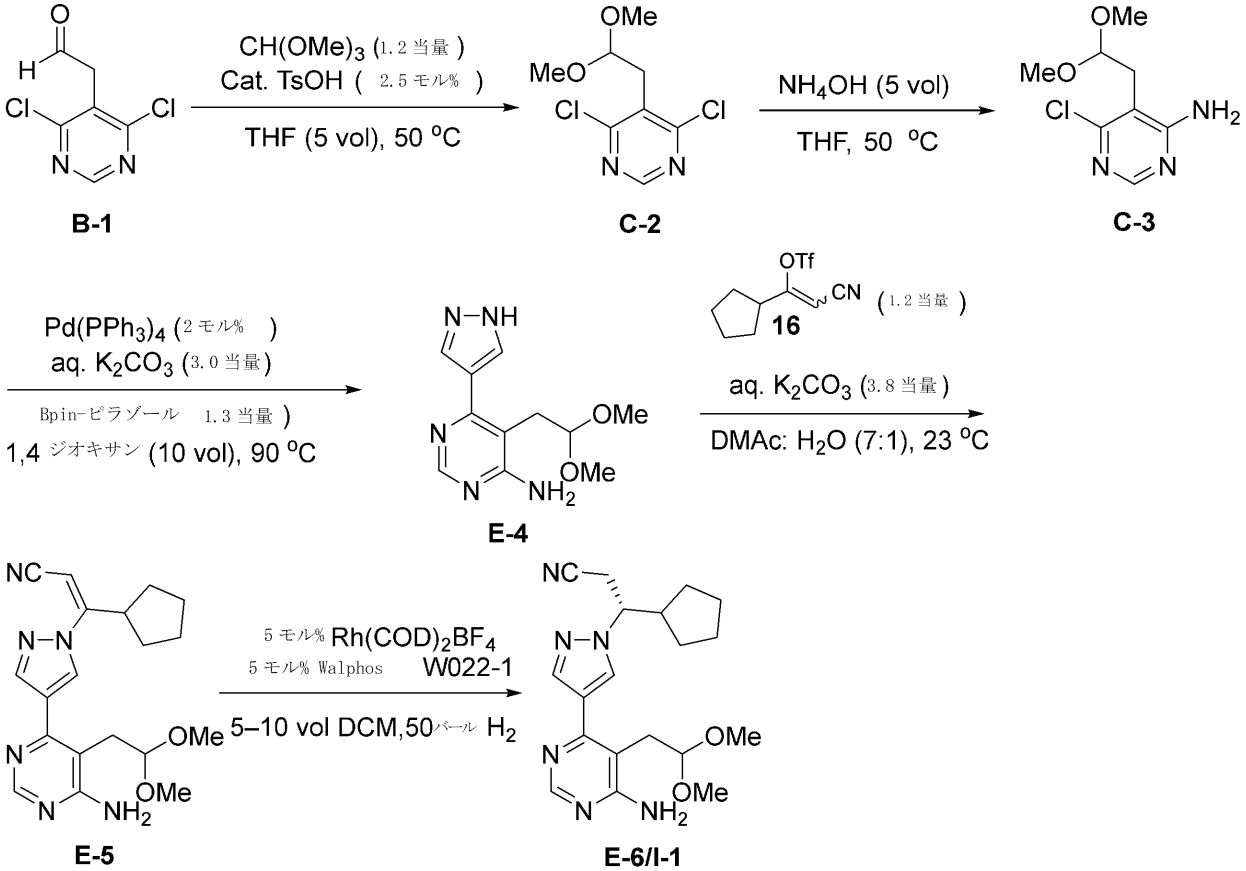
【００９１】

以下の合成スキームを使用して、化合物（Ｉ－１）を生成することができる。

【００９２】

スキーム１

【化２４】



【００９３】

中間体Ｅ－４の合成は、ＷＯ２０２２／００６１３６として公開された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０３９６５３号に記載される方法によって代替的に達成されてもよく、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

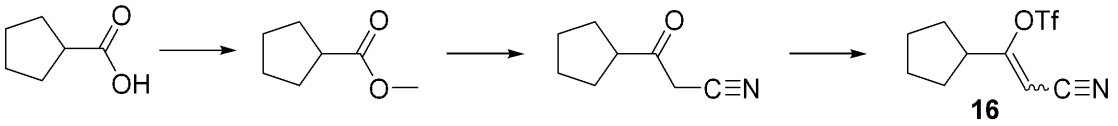
【００９４】

スキーム１の化合物１６は、以下の合成スキームに従って得ることができる。

【００９５】

スキーム２

【化２５】



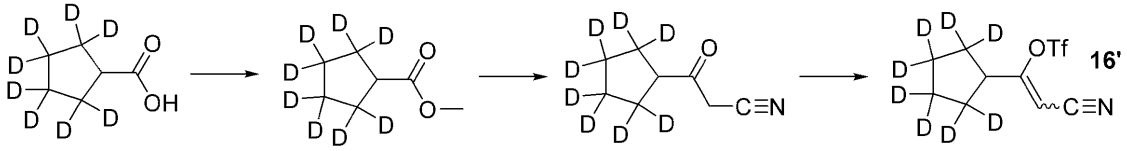
【００９６】

スキーム２（スキーム２’）の修飾は、スキーム３に従って、化合物（Ｉ－１ｄ）などの化合物（Ｉ－１）の重水素化類似体を生成するために使用することができる、化合物１６の重水素化類似体をもたらす。

【００９７】

スキーム２’

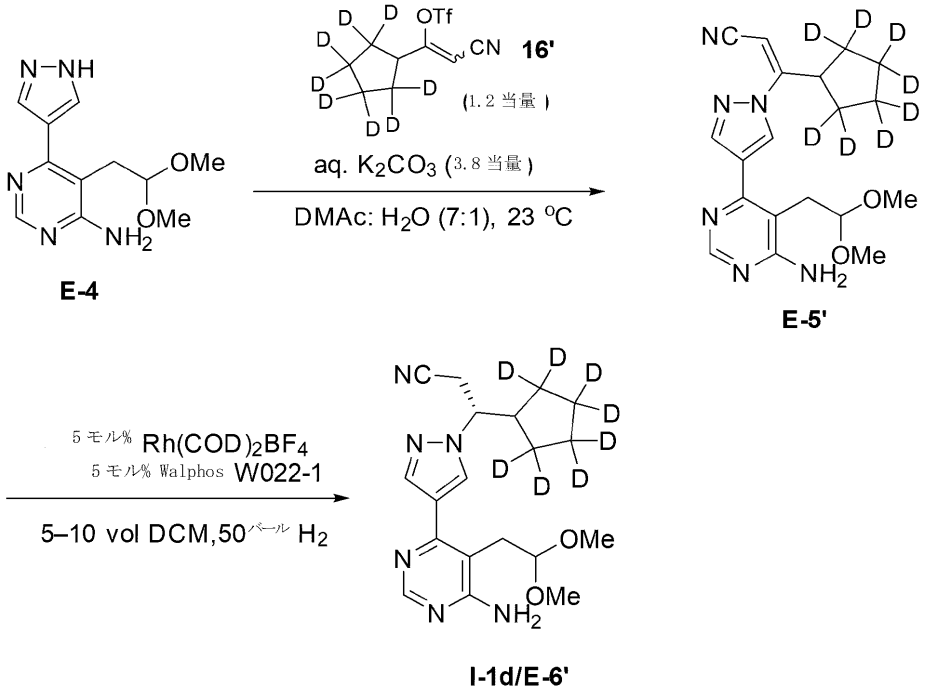
【化２６】



【００９８】

スキーム３

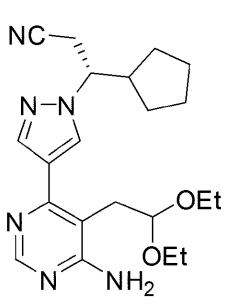
【化２７】



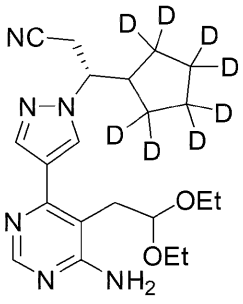
【００９９】

ＷＯ２０２０／１６３６５３に記載される類似の合成経路は、化合物（Ｉ－２）および（Ｉ－２ｄ）を生成することができる。

【化２８】



（Ｉ－２）、



（Ｉ－２ｄ）。

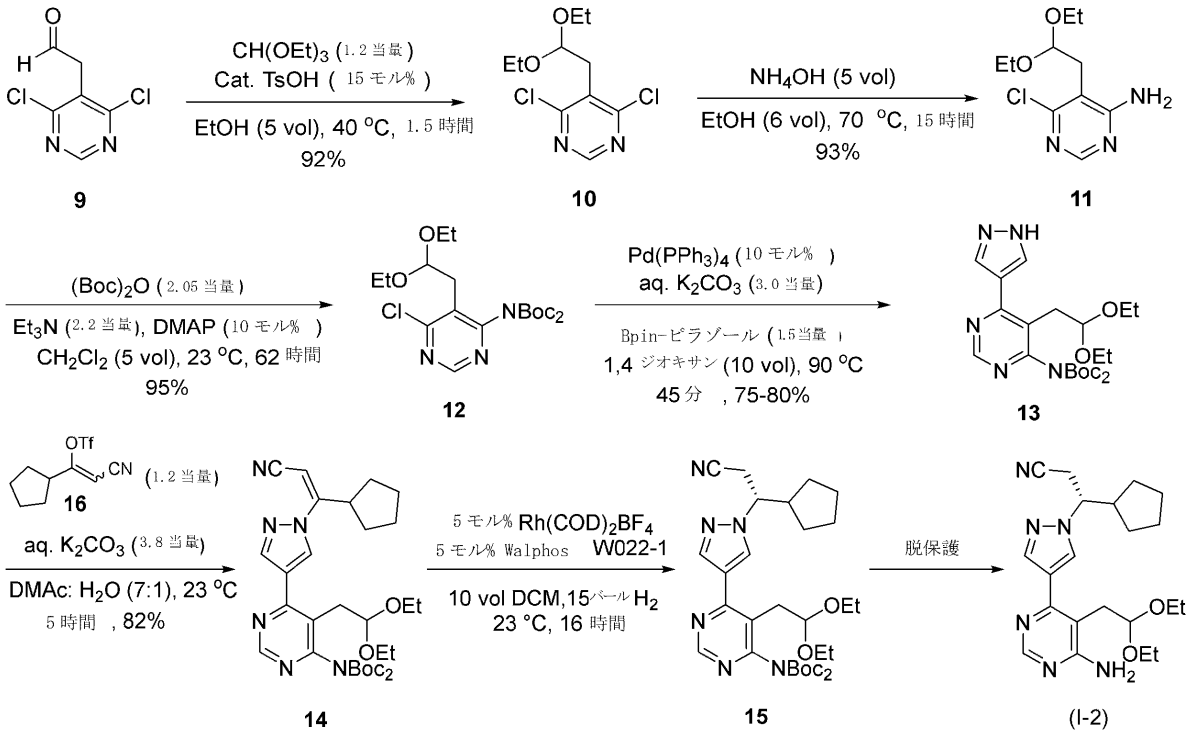
【０１００】

すなわち、以下のスキーム４を使用して、化合物（Ｉ－２）を生成することができる。

【０１０１】

スキーム４

【化２９】



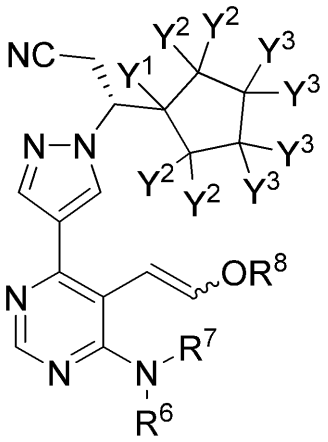
【０１０２】

スキーム４における化合物１６の化合物１６’による置換により、最終生成物が化合物（Ｉ－２ｄ）となる。

【０１０３】

ＩＩ．式（ＩＩ）の化合物の合成

【化３０】



（ＩＩ）

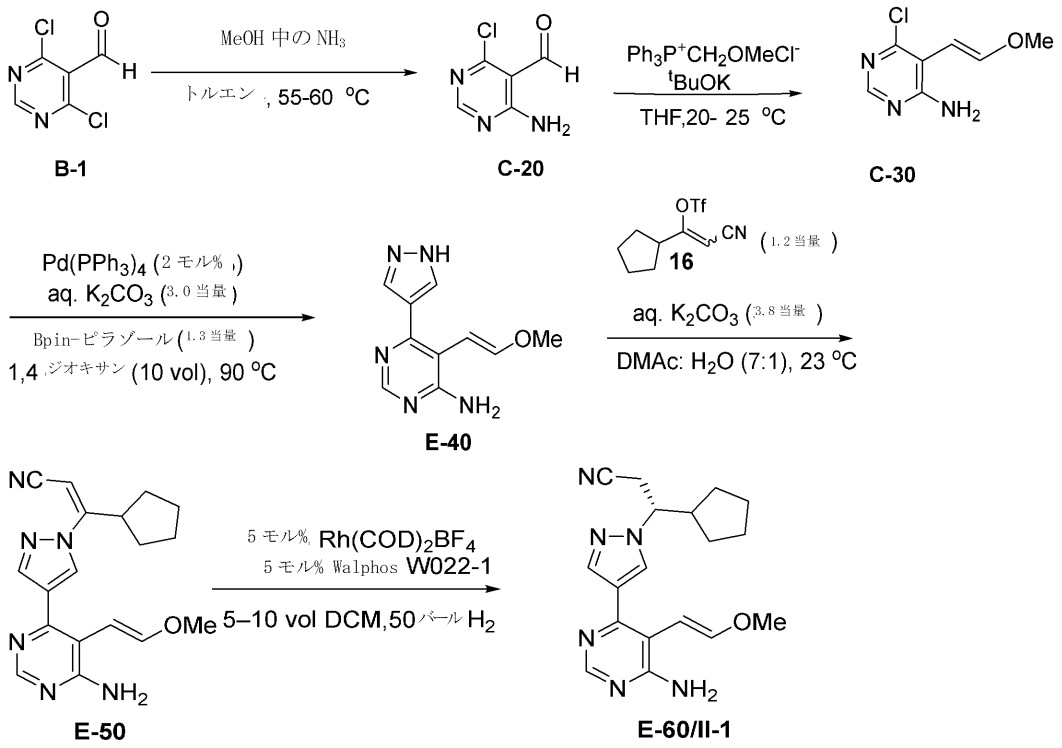
【０１０４】

構造式（ＩＩ）によって表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩（リン酸塩など）の合成は、スキーム５の以下に示される化合物（ＩＩ－１）の合成によって例示されるように、当業者に公知の方法によって容易に達成することができる。

【０１０５】

スキーム５

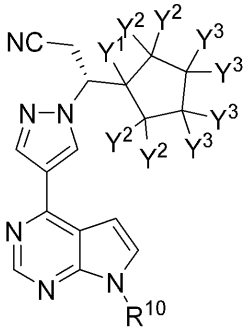
【化３１】



【０１０６】

式（ＩＶ）の化合物の合成

【化３２】



(IV)

【０１０７】

構造式（ＩＶ）によって表される化合物の合成は、当業者によって容易に達成され得る。特に、式（ＩＶ）の化合物に到達するのに適した合成経路は、刊行物ＣＮ１０７９１５７３８Ａに記載されており、その教示全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０８】

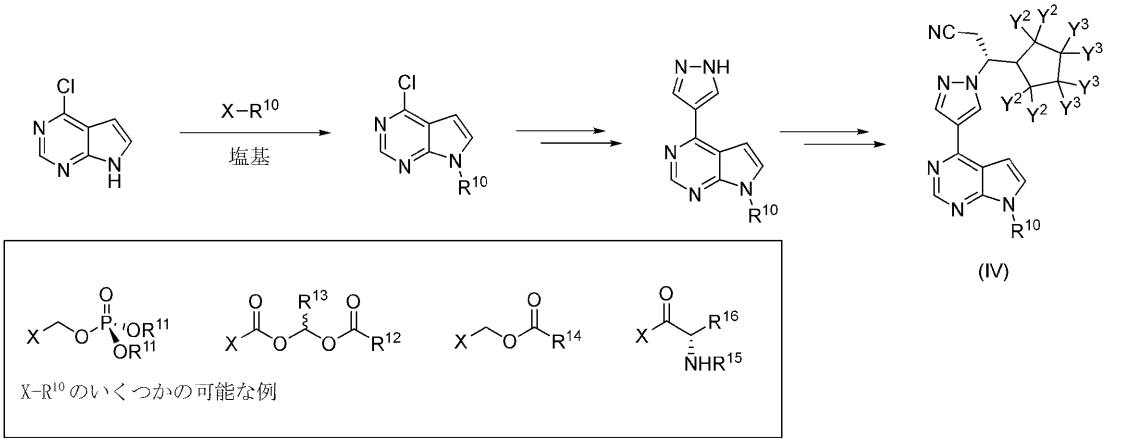
こうした方法は、対応する重水素化物、および任意で他の同位体含有試薬および／または中間体を利用して、本明細書に詳述される化合物を合成するか、または化学構造に同位体原子を導入するために当該技術分野で公知の標準合成プロトコルを呼び起こして実施することができる。

【０１０９】

例えば、スキーム６を使用することができる。

スキーム６

【化３３】



【０１１０】

スキーム６では、

【０１１１】

Ｒ１２およびＲ１４が、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１８アリール、（Ｃ６－Ｃ１８）アリール－（Ｃ１－Ｃ３）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、５～７員ヘテロシクリル、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｎ－（モノもしくはジ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、または－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１８）アリールであり、それらの各々が任意に置換され得、

【０１１２】

Ｒ１３およびＲ１６が、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１８アリール、（Ｃ６－Ｃ１８）アリール－（Ｃ１－Ｃ３）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、Ｃ３－

Ｃ$_6$シクロアルキル、または５～７員ヘテロシクリルであり、それらの各々が、任意に置換され得、

【０１１３】

Ｒ^{11}は、各出現について独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{18}$アリール、（Ｃ$_6$－Ｃ$_{18}$）アリール－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルであり、それらの各々は任意に置換され得、

【０１１４】

Ｒ^{15}は、上記に定義され、Ｒ^{10}に関して以下に例示されるような窒素保護基であり、

【０１１５】

Ｒ^{10}は任意の窒素保護基であり、特定の実施形態では、インビボで切断され得る基である。上記に列挙した保護基に加えて、Ｒ^{10}の許可値には、ピバロイルオキシメチル（ＰＯＭ）、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、２，４－ジメトキシベンジル、ベンゼンスルホニル、トシル（Ｔｓ）、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、メトキシカルボニル（ＭＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢｚ）、１－ナフタレンスルホネート（１－ナプシル）、４－ニトロベンゼンスルホニル（ｐ－ノシル）、および２，４，６－トリメチルフェニルスルホニルから選択される保護基が含まれる。

【０１１６】

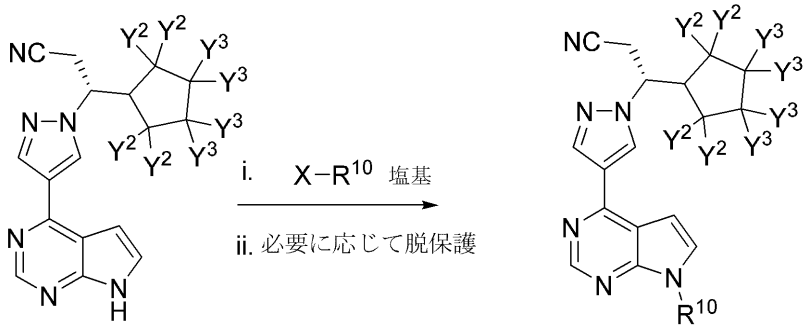
スキーム６では、Ｘは、ハロゲン化物（Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなど）、メシル酸塩、トリフラートなどの好適な脱離基である。当業者であれば、使用され得る保護基のタイプを簡単に決定することができる。例えば、Ｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，“Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄ．（２００６），ＰｒｉｎｔＩＳＢＮ：９７８０４７１６９７５４１を参照のこと。その関連教示は参照により本明細書に組み込まれる。スキーム６では、Ｘ－Ｒ^{10}の一部の実施例は、設置されるために、および／または合成の残りの工程全体を通して安定性を提供するために、保護基（例えば、位置Ｒ^{11}およびＲ^{15}で）を含み得る。それらの場合、保護基は、最終合成ステップとして除去されて、活性プロドラッグを得ることができる（式中、Ｒ^{11}および／またはＲ^{15}はＨである）。

【０１１７】

あるいは、スキーム７に示すように、このような化合物をＸ－Ｒ$_{10}$（必要に応じて保護基ありまたはなしで）と反応させることによって、式ＩＶの化合物を式（ＩＩＩ）の化合物から直接調製することが可能である。

スキーム７

【化３４】



(III) (IV)

，

【０１１８】

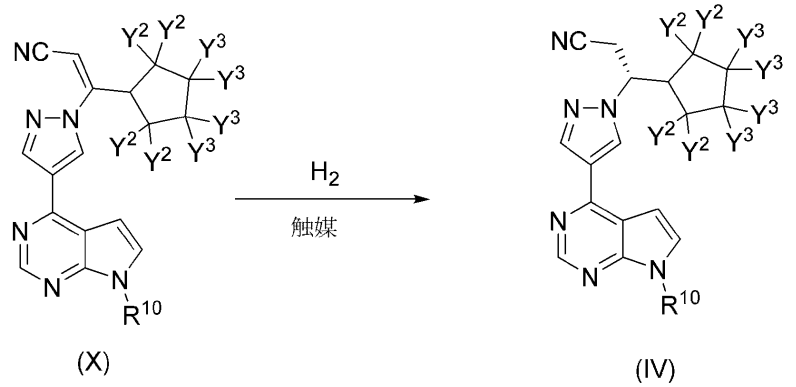
式中、Ｘは、スキーム６に関して上記に定義した。

【０１１９】

さらに別の代替形態では、式（ＩＶ）の化合物は、スキーム８に従って達成され得る。

スキーム８

【化３５】



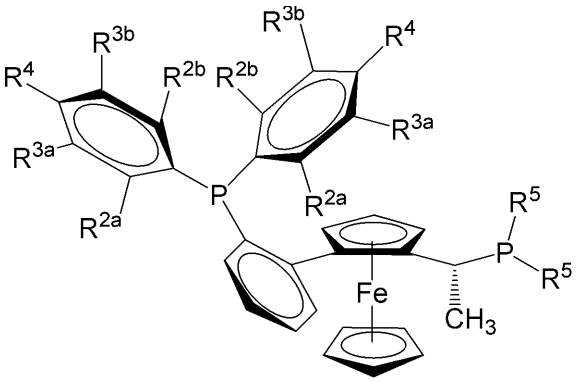
【０１２０】

式（Ｘ）の化合物の合成は、例えば米国特許第８，４１０，２６５号に開示されている合成スキームを参照することによって、当業者によって容易に達成することができ、その関連する教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２１】

式（Ｘ）では、基Ｒ^{10}は、ピバロイルオキシメチル（ＰＯＭ）、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、２，４－ジメトキシベンジル、ベンゼンスルホニル、トシル（Ｔｓ）、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、メトキシカルボニル（ＭＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢｚ）、１－ナフタレンスルホネート（１－ナプシル）、４－ニトロベンゼンスルホニル（ｐ－ノシル）、および２，４，６－トリメチルフェニルスルホニルから選択される保護基であり得る。水素化触媒は、ロジウムと、式（ＸＸ）によるキラルホスフィン配位子（Ｌ）とを含むことができ、

【化３６】



（ＸＸ）、

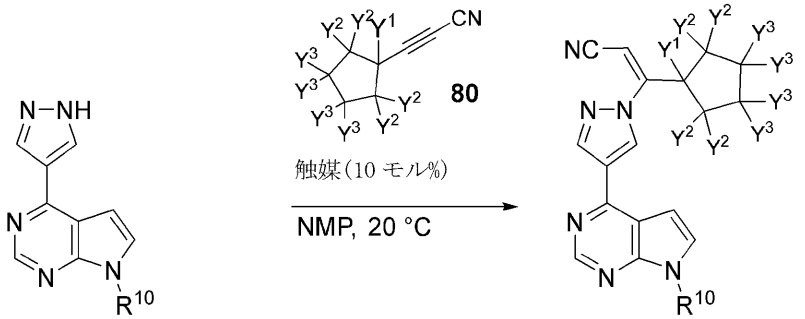
式中、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}、およびＲ^{4}は各々独立して、水素、メチル、メトキシ、およびトリフルオロメチルから選択され、Ｒ^{5}は、二級アルキル、三級アルキル、またはシクロアルキルである。

【０１２２】

式（Ｘ）の化合物は、スキーム９に従って、化合物８０を使用して化合物４０から調製することができる。

スキーム９

【化３７】



40 (X)

【０１２３】

化合物４０は、米国特許第９，２４９，１４９号および米国特許第８，４１０，２６５号に記載されているものと類似の方法で調製され得る。

【０１２４】

医薬組成物

本発明はまた、有効量の本明細書に記載される化合物のいずれか、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。担体は、製剤の他の成分と適合性があるという意味で、薬学的に許容可能な担体の場合、そのレシピエントに対して、薬剤に使用される量で有害ではないという意味で、「許容可能」である。特定の実施形態では、医薬組成物は単位剤形として提供される。

【０１２５】

本発明は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤、および本明細書に記載される化合物のいずれか、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【０１２６】

別の態様では、本発明は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＶ）のうちのいずれかの化合物の医薬組成物を提供する。

【０１２７】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む。

【０１２８】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む。

【０１２９】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＶ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式（ＩＶ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む。

【０１３０】

本発明の医薬組成物に使用され得る薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルには、限定されるものではないが、イオン交換器、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルベートカリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよびウール脂肪を含む。

【０１３１】

必要な場合、医薬組成物における本発明の化合物の溶解性および生物学的利用能は、当技術分野で周知の方法によって強化され得る。一つの方法は、製剤における脂質賦形剤の使用を含む。「Ｏｒａｌ Ｌｉｐｉｄ－Ｂａｓｅｄ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ：Ｅｎｈａｎｃｉｎｇ ｔｈｅ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ Ｐｏｏｒｌｙ Ｗａｔｅｒ－Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｄｒｕｇｓ （Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）」Ｄａｖｉｄ Ｊ．Ｈａｕｓｓ、編 Ｉｎｆｏｒｍａ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，２００７；および「Ｒｏｌｅ ｏｆ Ｌｉｐｉｄ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ ｉｎ Ｍｏｄｉｆｙｉｎｇ Ｏｒａｌ ａｎｄ Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ：Ｂａｓｉｃ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｅｘａｍｐｌｅｓ」、Ｋｉｓｈｏｒ Ｍ．Ｗａｓａｎ、編 Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、２００６を参照されたい。

【０１３２】

生物学的利用能を強化する別の公知の方法は、ＬＵＴＲＯＬ（商標）およびＰＬＵＲＯＮＩＣ（商標）（ＢＡＳＦ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ社）などのポロキサマーで任意に製剤化された本発明の化合物の非結晶性形態、またはエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロック共重合体の使用である。米国特許第７，０１４，８６６号、および米国特許公開２００６００９４７４４および２００６００７９５０２を参照されたい。

【０１３３】

本発明の医薬組成物は、経口投与に適したものを含む。他の製剤は、例えば、錠剤、徐放カプセル、顆粒、およびリポソームなどの単位剤形で好都合に提示されてもよく、また薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ、Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ、ＭＤ（第２０版、２０００）を参照されたい。

【０１３４】

こうした分取法は、一つまたは複数の副成分を構成する担体などの投与される成分に分子を会合させるステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を液体担体、リポソーム、または微細に分割された固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合することによって調製され、その後、必要に応じて、生成物を形成する。

【０１３５】

特定の実施形態では、化合物は経口投与される。経口投与に適した本発明の組成物は、カプセル、サシェ、または錠剤などの離散単位として提示され得、各々が所定量の活性成分、粉末もしくは顆粒、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液、水中油型液体乳濁液、油中水型液体乳濁液を、リポソームに充填された、またはボーラスとして含有する。ソフトゼラチンカプセルは、このような懸濁液を含有するのに有用であり得、これは化合物の吸収速度を有利に増加させることができる。特定の実施形態では、化合物は、錠剤として経口投与される。

【０１３６】

経口用錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的には添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁液が経口投与されるとき、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わされる。所望される場合、特定の甘味剤および／または香味剤および／または着色剤が添加されてもよい。別の実施形態では、組成物は錠剤の形態である。特定の実施形態では、錠剤用の例示的な製剤は、米国特許第８，７５４，２２４号に開示され、その教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３７】

特定の実施形態では、錠剤製剤は、本明細書に記載の任意の化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を含有し、その有効量は、約４ｍｇ～約５０ｍｇの活性代謝物、または等価量のその薬学的に許容可能な塩

（リン酸塩など）、および以下の不活性成分：コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、およびポビドンをもたらすのに十分である。湿式造粒法に続いて圧縮すると、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤が提供される。

【０１３８】

別の実施形態では、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物またはその塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む本発明の組成物は、第二の治療剤をさらに含む。第二の治療剤は、ルキソリチニブと同じ作用機序を有する化合物と共に投与された場合に、有利な特性を有することが知られている、または示す任意の化合物または治療剤から選択されてもよい。

【０１３９】

好ましくは、第二の治療剤は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２またはＪＡＫ３および／またはＳＴＡＴ１の阻害剤を含む、脱毛障害または自己免疫性状態の治療に有用な薬剤である。かかる阻害剤には、ルキソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブなどが含まれる。追加の治療剤として、例えば、局所用ミノキシジル、注射コルチコステロイド、経口コルチコステロイド、およびアンスラリンクリームまたは軟膏を含む、円形脱毛症などの脱毛障害の治療に使用される薬剤が含まれる。

【０１４０】

別の実施形態では、本発明は、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、ならびに上述の第二の治療剤のいずれか一つまたは複数の別々の剤形を提供し、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第二の治療剤は互いに関連している。本明細書で使用される場合、「互いに関連した」という用語は、別々の剤形が一緒に包装され、または別々の剤形が一緒に販売され、（互いに２４時間未満以内に、連続してまたは同時に）投与されることを意図していることが容易に分かるように、互いに付着していることを意味する。

【０１４１】

本発明の医薬組成物において、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、有効量で存在する。本明細書で使用される場合、構造式（Ｉ）および式（ＩＩ）によって定義されるプロドラッグの「有効量」は、経口投与時にその対応する活性代謝物の治療有効量を産生するのに十分な量である。

【０１４２】

動物およびヒトの用量の相互関係（体表面の一平方メートル当たりのミリグラムに基づく）は、Ｆｒｅｉｒｅｉｃｈら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｒｅｐ，１９６６，５０：２１９に記載されている。体表面積は、対象の身長および体重からおよそ決定することができる。例えば、Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｔａｂｌｅｓ、Ｇｅｉｇｙ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、Ａｒｄｓｌｅｙ、Ｎ．Ｙ．、１９７０、５３７を参照されたい。

【実施例】

【０１４３】

実施例１：式（Ｉ）の化合物の、式（ＩＩＩ）の化合物であるその活性代謝産物への変換のインビトロ試験

ヒト胃条件（０．１Ｎ塩酸、３７°Ｃ）と同様の生物学的に関連する条件に供された場合、化合物（Ｉ－１ｄ）（式（Ｉ）の化合物）のジベンゾイル－Ｄ－酒石酸（ＤＢＴＡ）塩のＣＴＰ－５４３（式（ＩＩＩ）の化合物）への変換を試験するために、インビトロ試験を実施した。

【０１４４】

試験条件：３７°Ｃで、２８．５ｍｇの化合物（Ｉ－１ｄ）・ＤＢＴＡ塩（１４．６ｍｇの化合物（Ｉ－１ｄ）と同等）を、撹拌しながら２５０ｍＬの０．１Ｎ　ＨＣｌに添加した。試料を、３０分、６０分、１２０分、および２４０分（ヒト胃滞留時間に関連する時間）でシリンジを介して除去し、次いでシリンジフィルターを通して濾過し、ＨＰＬＣによって分析した。ＨＰＬＣ分析の結果を以下の表に示す。

【表１】

３７℃での０．１Ｎ　ＨＣｌ中の化合物（Ｉ－１ｄ）のＣＴＰ－５４３への変換			
時間（分）	ＣＴＰ－５４３ ピーク面積	ＣＴＰ－５４３濃度 （ｍｇ／ｍＬ）	ＣＴＰ－５４３への変換％
３０	４３．９２７７９	０．００４	８
６０	５４．８１４２９	０．００５	１０
１２０	８５．１０７５１	０．００８	１６
２４０	１１３．９８５０２	０．０１１	２２

【０１４５】

結果：生物学的に関連する試験条件を使用して、化合物（Ｉ－１ｄ）のＣＴＰ－５４３への変換が観察された。

【０１４６】

さらなる記述なしに、当業者は、前述の説明および例示的な実施例を使用して、本発明の化合物を作製および利用し、請求される方法を実施することができると考えられる。前述の考察および実施例は、特定の好ましい実施形態の詳細な説明を単に示すに過ぎないことが理解されるべきである。本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な修正および等価物を作製することができることは、当業者に明らかであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/040190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 A61K31/519 A61P17/14
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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/217700 A1 (THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC [US]) 29 November 2018 (2018-11-29) p. 2, l. 24 to p. 3, l. 10; p.58 and 59, compound above; p. 64, compound below, p. 65, compound III-1, p. 70, compound middle, p. 71, compound III-4, p. 75, compound below, p. 76, compound III-7, p. 81, compound below, p. 82, compound III-10, p. 87, middle; p. 88, compound III-13, p. 91, compound above and compound III-16; p. 95, compound above; p. 96, compound above; p. 100, structure below Example 41 on p. 113; compound VII-1, p. 50; example 42, table 42-1 ----- -/--	1-28

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
23 January 2023	27/01/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Dahse, Thomas

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/040190

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/163653 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC [US]) 13 August 2020 (2020-08-13) compounds on p. 108-120, 127-129; [0077], [171]	1-28
A	CN 107 759 601 A (SUZHOU WANGSHANWANGSHUI BIOPHARMACEUTICAL CO LTD) 6 March 2018 (2018-03-06) [0027] on p. 7	1-28

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/040190

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.:
1-28

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/US2022/040190

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-28

directed to a method of treating a JAK-inhibition-responsive condition in a subject, the method comprises administration of a compound of formula (I) or (II)

---

2. claims: 29, 30

directed to a method of treating a JAK-inhibition-responsive condition in a subject, the method comprises administration of a compound of formula (IV).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/040190

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018217700 A1	29-11-2018	AU 2018273866 A1	19-12-2019
		BR 112019024509 A2	23-06-2020
		CA 3063963 A1	29-11-2018
		CN 110662747 A	07-01-2020
		EP 3609899 A1	19-02-2020
		IL 270693 A	30-01-2020
		JP 2020520955 A	16-07-2020
		KR 20200010440 A	30-01-2020
		NZ 759764 A	01-07-2022
		US 2018339990 A1	29-11-2018
		US 2021032250 A1	04-02-2021
		WO 2018217700 A1	29-11-2018
WO 2020163653 A1	13-08-2020	AU 2020219797 A1	02-09-2021
		CA 3129096 A1	13-08-2020
		CN 113906032 A	07-01-2022
		EP 3921318 A1	15-12-2021
		IL 285278 A	30-09-2021
		JP 2022520047 A	28-03-2022
		KR 20210124345 A	14-10-2021
		US 2022306636 A1	29-09-2022
		WO 2020163653 A1	13-08-2020
CN 107759601 A	06-03-2018	NONE	

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06		
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*5/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/14		
Ａ６１Ｐ	*11/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*11/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02		
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*31/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20		
Ａ６１Ｐ	*31/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		
Ａ６１Ｐ	*31/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*7/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*7/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04		
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*19/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/06		
Ａ６１Ｐ	*13/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08		
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20		
Ｃ０７Ｄ	*403/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	403/04		

,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　安藤 健司
(74)代理人　100183519
弁理士　櫻田 芳恵
(74)代理人　100196483
弁理士　川嵜 洋祐
(74)代理人　100160749
弁理士　飯野 陽一
(74)代理人　100160255
弁理士　市川 祐輔
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬 吉和
(74)代理人　100127812
弁理士　城山 康文
(72)発明者　モーガン，アダム・ジェイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０１７２１、アッシュランド、オーク・リッジ・レーン・１４

Ｆターム（参考） 4C076 AA36 BB01 CC01 CC07 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16 CC18 CC21 CC27 CC29 CC32 CC35 FF01
4C086 AA01 AA02 BC42 GA07 MA01 MA04 MA35 MA52 NA14 ZA01 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA53 ZA59 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC06 ZC20 ZC35