

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7635228号  
(P7635228)

(45)発行日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(24)登録日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 487/04 (2006.01)	F I	C 0 7 D 487/04	1 4 2
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		C 0 7 D 487/04	C S P
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	

請求項の数 10 (全116頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-525957(P2022-525957)  
 (86)(22)出願日 令和2年11月5日(2020.11.5)  
 (65)公表番号 特表2022-553841(P2022-553841  
 A)  
 (43)公表日 令和4年12月26日(2022.12.26)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2020/059210  
 (87)国際公開番号 WO2021/092246  
 (87)国際公開日 令和3年5月14日(2021.5.14)  
 審査請求日 令和5年11月2日(2023.11.2)  
 (31)優先権主張番号 62/933,179  
 (32)優先日 令和1年11月8日(2019.11.8)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 63/046,514  
 (32)優先日 令和2年6月30日(2020.6.30)  
 最終頁に続く

(73)特許権者 521348122  
 ベンティックスバイオサイエンシーズ  
 , インク .  
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ  
 アル 1 2 7 9 0 スイート 2 0 0  
 1 2 7 9 0 E 1 Camino Rea  
 1 , Suite 2 0 0 San Die  
 go , CA 9 2 1 3 0 U S A  
 (74)復代理人 110003797  
 弁理士法人清原国際特許事務所  
 100082072  
 (74)代理人 弁理士 清原 義博  
 (72)発明者 モハン , ラジュ  
 アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォル  
 最終頁に続く

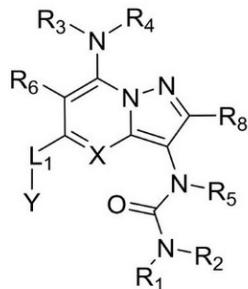
(54)【発明の名称】 T Y K 2 偽キナーゼリガンド

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I')の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、

## 【化1】



式(I')

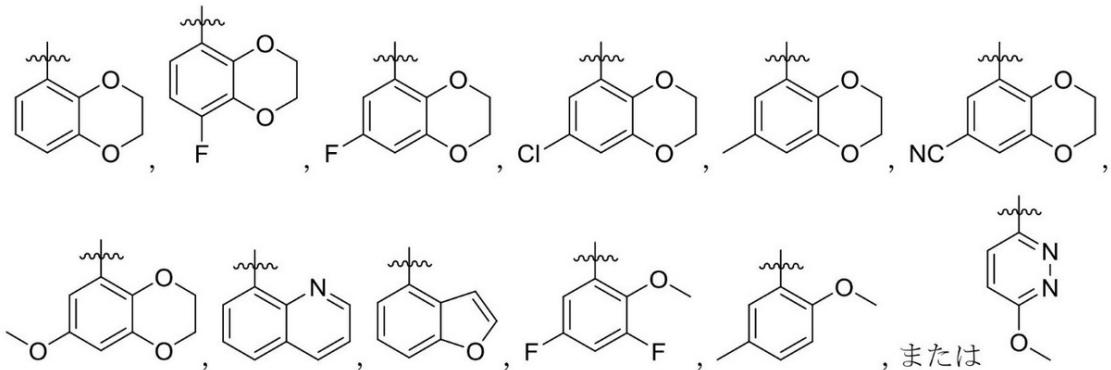
式中、

X は、 N であり、

Y は、

10

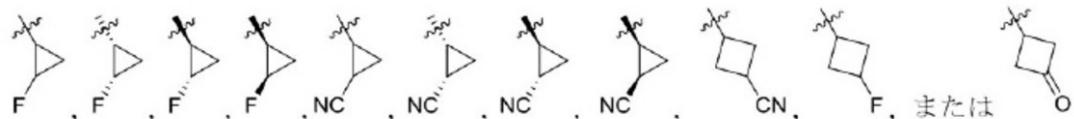
## 【化 2】



10

であり、L<sub>1</sub> は、—N(R<sub>9</sub>)—であり、R<sub>1</sub> は、

## 【化 3】



20

であり、R<sub>2</sub> は、水素であり、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub> は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルから選択され、R<sub>5</sub> は、水素であり、R<sub>6</sub> は、水素であり、R<sub>8</sub> は、水素であり、R<sub>9</sub> は、水素である、

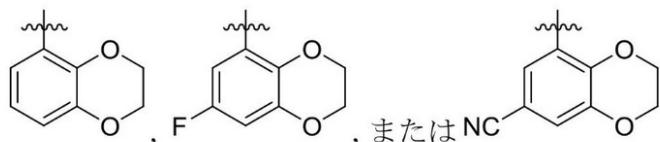
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

## 【請求項 2】

前記Yが、

## 【化 4】



40

である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 3】

前記R<sub>3</sub>と前記R<sub>4</sub>が、独立して水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4】

前記R<sub>3</sub>が水素であり、前記R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 5】

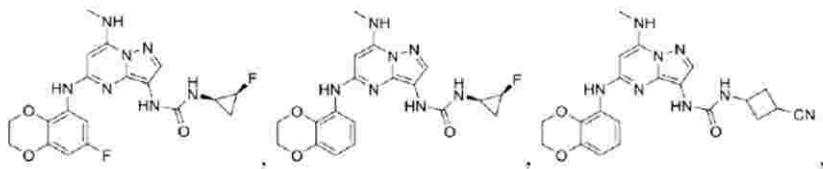
前記R<sub>3</sub>が水素であり、前記R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

50

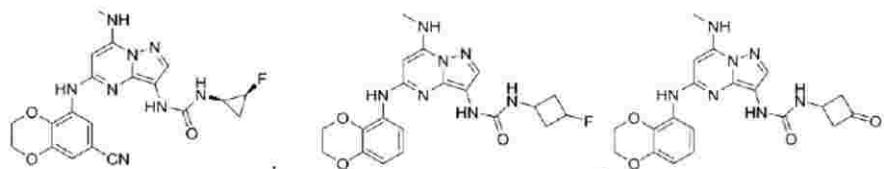
## 【請求項 6】

以下

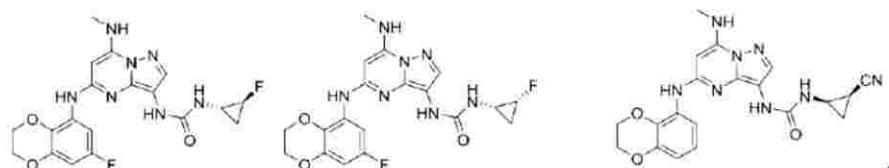
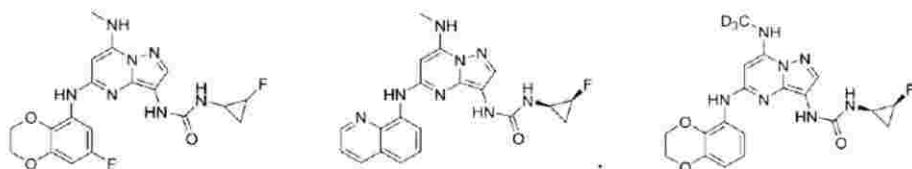
## 【化 5】



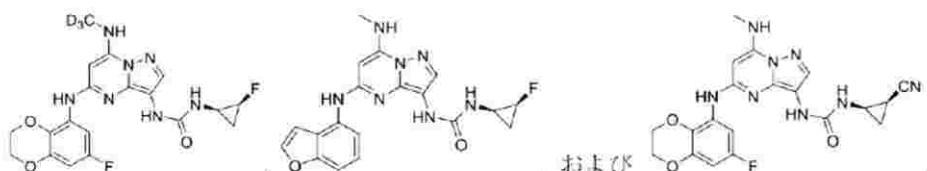
10



20



30



から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

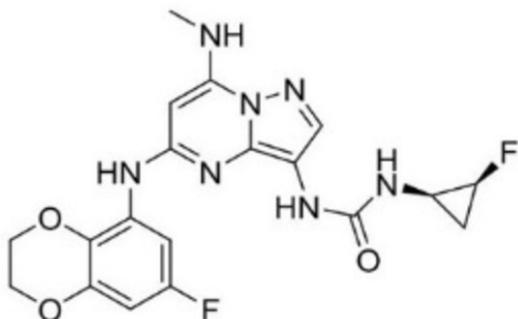
## 【請求項 7】

以下の式の構造

40

50

## 【化 6】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

炎症性疾患または自己免疫疾患の処置を必要とする患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置するための薬剤の製造における、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用。

20

## 【請求項 10】

前記炎症性疾患または自己免疫疾患が、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、白斑、およびアトピー性皮膚炎から選択される、請求項 9 に記載の使用。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 相互参照

本出願は、2019年11月8日出願の米国仮出願第62/933,179号および2020年6月30日出願の米国仮出願第63/046,514号に基づく利益を主張するものであり、これら仮出願は共に参考により本明細書で引用される。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

ヤヌスキナーゼ (JAK) は、JAK - STAT 経路を介してサイトカイン媒介型シグナルを伝達する細胞内非受容体チロシンキナーゼのファミリーである。4つのJAKファミリーメンバーとしてヤヌスキナーゼ1 (JAK1)、ヤヌスキナーゼ2 (JAK2)、ヤヌスキナーゼ3 (JAK3)、およびチロシンキナーゼ2 (TYK2) があり、これらはサイトカイン媒介型作用の重要な構成要素であると認められている。JAK1欠損マウスとは異なり、TYK2欠損マウスは生存可能であり、TYK2欠損は様々な自己免疫モデルにおいて保護的であると認められている。

40

## 【発明の概要】

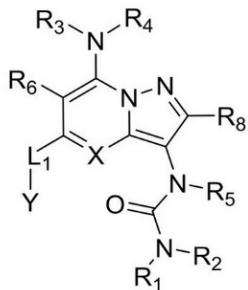
## 【0003】

一態様では、本明細書には式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、

## 【0004】

50

## 【化1】



式(I')

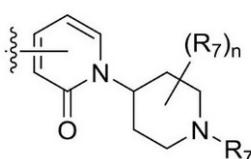
10

式中、

Xは、NまたはC(R<sub>6</sub>)であり、Yは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、または

【0005】

## 【化2】



20

であり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、L<sub>1</sub>は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N(R<sub>9</sub>)-であり、R<sub>1</sub>は、1、2、または3つのR<sub>13</sub>により置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキルから選択され、R<sub>5</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、各R<sub>6</sub>は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキルから選択され、各R<sub>7</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員

30

40

50

シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジューテロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、

各R<sub>13</sub>は、独立して、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、ならびに

nは0、1、2、3、または4である。

#### 【0006】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリールである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるフェニルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

#### 【0007】

10

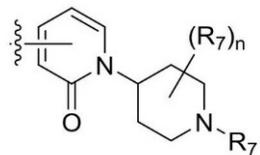
20

30

40

50

【化3】

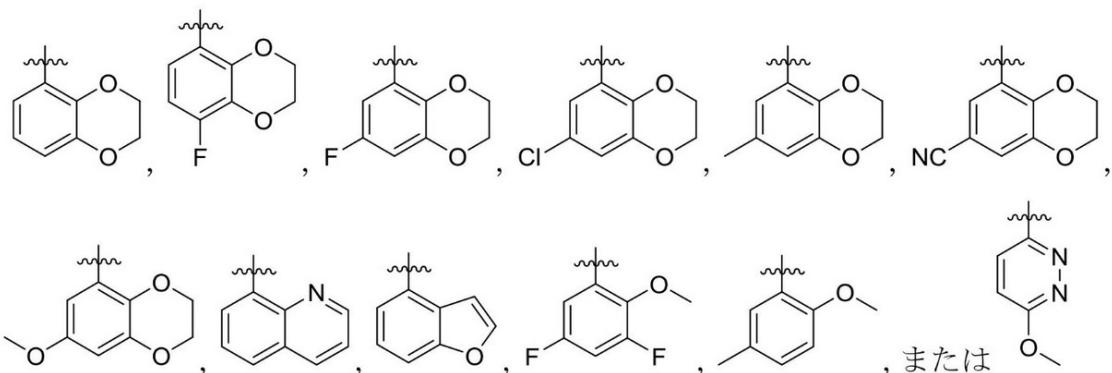


である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、nが0、1、または2である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>7</sub>が、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択される、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

10

[ 0 0 0 8 ]

【化 4】

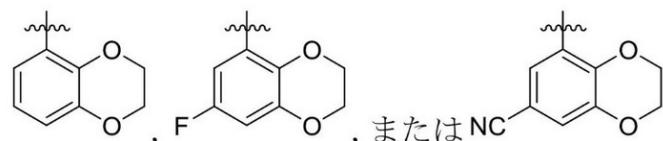


20

である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

[ 0 0 0 9 ]

【化 5】



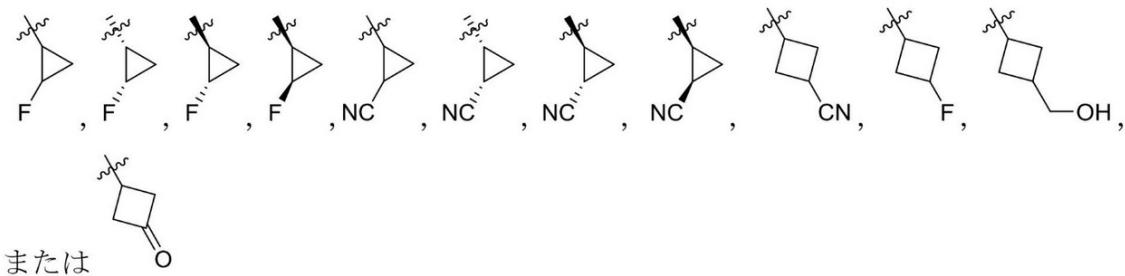
30

である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が、独立してハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、およびオキソから選択される、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が、独立してハロゲン、-OH、および-CNから選択される、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1つのR<sub>13</sub>により置換されたシクロプロピルである、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1または2つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたシクロブチルである、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

40

( 0 0 1 0 )

## 【化6】



10

である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が単結合である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)-である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が、独立して水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素であり、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素であり、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがNである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(R<sub>6</sub>)である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(H)である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

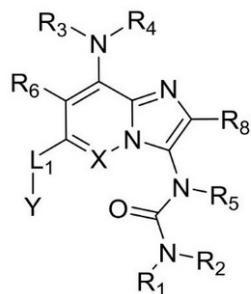
20

## 【0011】

他の態様では、本明細書には式(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もしくは溶媒和物が提供され、

## 【0012】

## 【化7】



30

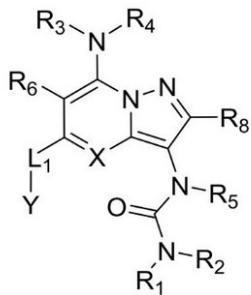
式(I)

40

## 【0013】

50

## 【化 8】



式 (II)

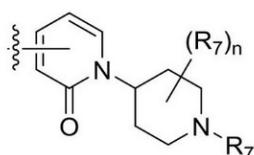
式中、

X は、N または C (R<sub>6</sub>) であり、Y は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリール、または

【0014】

## 【化 9】

20

であり、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、またはC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールは、1、2、3、または4つ の R<sub>7</sub> により任意選択で置換され、L<sub>1</sub> は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-C(H<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>))- であり、

30

R<sub>1</sub> は、水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、およびC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールから選択され、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールは、1、2、または3つの R<sub>7</sub> により任意選択で置換され、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub> は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルから選択され、R<sub>5</sub> は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、

40

各 R<sub>6</sub> は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルから選択され、各 R<sub>7</sub> は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub> から選択され、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>

50

- C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、- OR<sub>12</sub>、- N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、- C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジューテロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、- OR<sub>12</sub>、- N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、- C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、ならびに

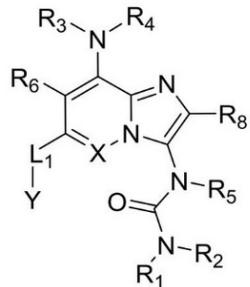
nは0、1、2、3、または4である。

#### 【0015】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0016】

#### 【化10】



式(I)

#### 【0017】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0018】

10

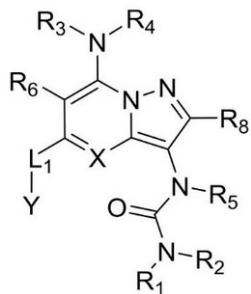
20

30

40

50

## 【化11】



式(II)

10

## 【0019】

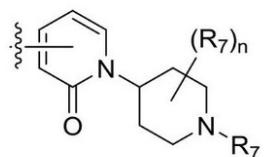
いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるフェニルである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

20

## 【0020】

30

## 【化12】



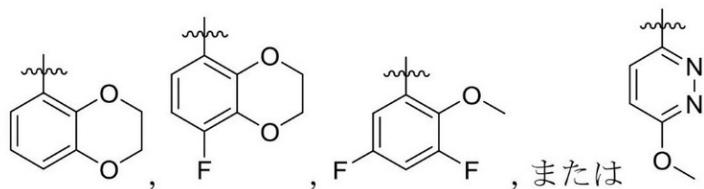
である、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、nが0、1、または2である、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>7</sub>が、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択される、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

40

## 【0021】

50

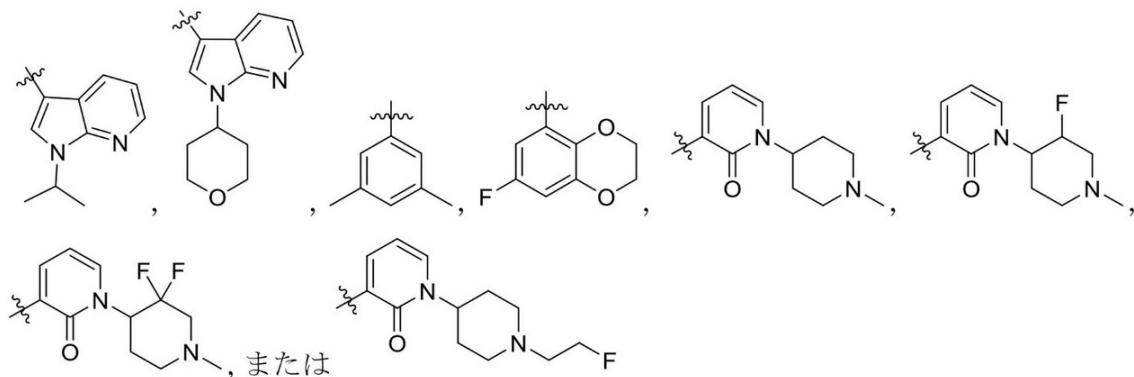
## 【化13】



である、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

## 【0022】

## 【化14】



である、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、およびC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が水素である、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が非置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が非置換C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

## 【0023】

10

20

30

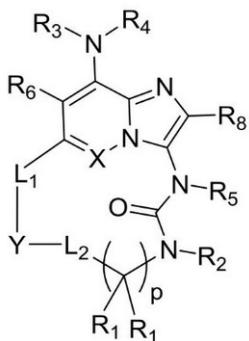
40

50

他の態様では、本明細書には式(III)もしくは式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、

【0024】

【化15】

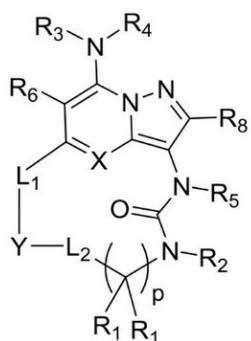


式(III)

10

【0025】

【化16】



式(IV)

20

式中、

Xは、NまたはC(R<sub>6</sub>)であり、

Yは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、

L<sub>1</sub>は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-であり、

L<sub>2</sub>は、単結合、-N(R<sub>9</sub>)-、-O-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各R<sub>1</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、または2つのR<sub>1</sub>は、組み合わさることで3員、4員、6員、もしくは6員シクロアルキル環または3員、4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

40

50

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、およびC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択され、

R<sub>5</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>6</sub>は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキルから選択され、

各R<sub>7</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、ならびに

pは、0、1、2、3、または4である。

#### 【0026】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0027】

10

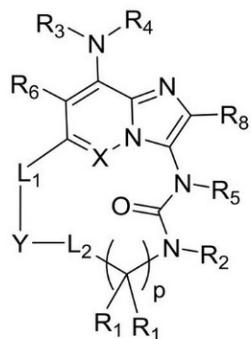
20

30

40

50

## 【化17】



式(III)

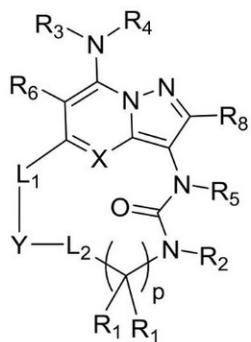
10

## 【0028】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

## 【0029】

## 【化18】



式(IV)

20

30

## 【0030】

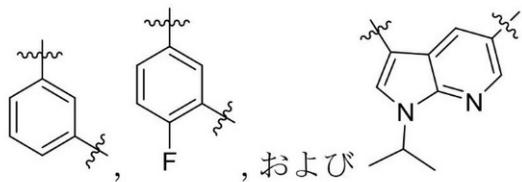
いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールである、式(III)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるフェニルである、式(III)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(III)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択される、式(III)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

## 【0031】

40

50

## 【化19】



から選択される、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>1</sub>が水素である、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、pが1である、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、pが2である、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、pが0である、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>2</sub>が単結合である、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>2</sub>が-O-である、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>2</sub>がC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(IIII)もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

10

## 【0032】

いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が単結合である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)-である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が、独立して水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素であり、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素であり、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキルである、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>が水素である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>が水素である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがNである、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(R<sub>6</sub>)である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(H)である、式(I)、(II)、(IIII)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

20

30

40

50

**【 0 0 3 3 】**

別の態様では、本明細書には、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が記載される。

**【 0 0 3 4 】**

別の態様では、本明細書には、必要とする患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含む方法が記載される。いくつかの実施形態では、必要とする患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患は、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、腸疾患、クローアン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、白斑、およびアトピー性皮膚炎から選択される、方法が記載される。

10

**【 0 0 3 5 】****参照による引用**

本明細書で言及される刊行物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の刊行物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により引用されるように具体的かつ個々に指示されるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に引用される。

**【 発明を実施するための形態 】**

20

**【 0 0 3 6 】****定義**

本開示の文脈では多数の用語が利用されるものとする。

**【 0 0 3 7 】**

別段の定めのない限り、本明細書で使用される技術用語と科学用語はすべて、発明特定事項が属するものであると一般に理解されるものと同じ意味を持つ。本明細書の用語に複数の定義がある場合、この章の定義が優先される。本明細書で引用される特許、特許出願、公報、ならびに公開されたスクレオチド配列およびアミノ酸配列（例えばGenBankなどのデータベースで入手可能な配列）はすべて、参照により引用される。URLあるいはその他識別子またはアドレスに対して言及を行う場合、このような識別子は変更され、かつインターネット上にある特定の情報は現れたり消えたりする場合があるが、同等の情報をインターネット検索により発見できることが理解される。これらに対する言及は、そのような情報の利用可能性と公共上の普及を裏付けるものである。

30

**【 0 0 3 8 】**

前述の一般的な説明と以下の詳細な説明は、典型的かつ例示的なものにすぎず、特許請求の範囲内の発明特定事項に限定されるものではないことを理解されたい。本出願では、単数形の使用は、特に明記されない限り複数形を含む。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用するとき、単数形「a」、「an」、および「the」は、前後関係から明らかでない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。本出願では、「または」の使用は、特に明記しない限り「および／または」を意味する。さらに、用語「含むこと（including）」の使用は、「含む（include）」、「含む（includes）」、「含まれる（included）」などの他の形態と同様、制限はない。

40

**【 0 0 3 9 】**

本明細書で使用される章の見出しあは、単に構成上の目的のために付したものであり、記載される発明特定事項を制限するものと解釈されるべきではない。

**【 0 0 4 0 】**

標準の化学用語の定義は、Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含むがこれに限定されない参考文献で見ることができる。別段の定めのない限り、従来の方法は、質量分光法、N

50

M R 、 H P L C 、 タンパク質化学、生化学、組換え D N A 技法、および薬理学である。

【 0 0 4 1 】

特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、ならびに医薬品化学および製薬化学に関連して採用された命名法と、これらを検査する手順および技法は、当該技術分野で認識されているものである。標準技法は、化学合成、化学分析、医薬調製、製剤、および送達、ならびに患者の処置に使用することができる。標準技法は、組換え D N A 、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織の培養および形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）に使用することができる。反応および精製の技法は、例えば製造業者の仕様書のキットを用いて、当該技術分野で共通して遂行されるように、または本明細書に記載されるように実施することができる。前述の技法および手順は一般的に、従来方法により、ならびに、本明細書全体にわたり引用され論じられる様々な一般的な文献、およびより特異的な文献に記載されるように実施することができる。

【 0 0 4 2 】

本明細書に記載の方法および組成物は、本明細書に記載の特定の方法、プロトコル、細胞株、構築物、および試薬には限定されず、そのため変動する可能性があることを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを記述することを目的としており、本明細書に記載される方法、化合物、組成物の範囲を制限することを意図していないことも理解されたい。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$  は、 $C_1 - C_2$  、 $C_1 - C_3 \dots C_1 - C_x$  を含む。 $C_1 - C_x$  は、それが指定する部分（任意選択の置換基を除く）を構成する炭素原子の数を指す。

【 0 0 4 4 】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は不飽和の単位を含んでも含まなくてもよい。アルキル部分は「飽和アルキル」基であってもよく、このことは、アルキル部分が不飽和（つまり炭素炭素二重結合または炭素炭素三重結合）の単位を含まないことを意味する。アルキル基はさらに「不飽和アルキル」部分であってもよく、このことは、アルキル基が少なくとも 1 つの不飽和の単位を含むことを意味する。アルキル部分は、飽和されていても飽和されていなくとも、分枝鎖または直鎖であり得る。

【 0 0 4 5 】

「アルキル」基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有してもよい（本明細書でアルキルが現われる場合は常に、「1 ~ 6」などの数の範囲は所与の範囲内の各整数を指す。例えば「1 ~ 6 個の炭素原子」とは、アルキル基が 1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、3 個の炭素原子など、最大で 6 個の炭素原子からなる場合があることを意味するが、数の範囲が指定されていない場合、本定義は用語「アルキル」の出現も包含する）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「 $C_1 - C_6$  アルキル」または同様の名称として指定することができる。ほんの一例として、「 $C_1 - C_6$  アルキル」は、アルキル鎖に 1 ~ 6 個の炭素原子があることを示すものであり、すなわちアルキル鎖は、メチル、エチル、n - プロピル、i - s o - プロピル、n - ブチル、i - s o - ブチル、s e c - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、i - s o - ペンチル、n e o - ペンチル、およびヘキシルからなる群から選択される。アルキル基は置換型または非置換型であってもよい。アルキル基は、構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アルキレン基）であってもよい。

【 0 0 4 6 】

「アルコキシ」は「-O-アルキル」基を指すものであり、ここでアルキルは本明細書で定義されるとおりである。

【 0 0 4 7 】

用語「アルケニル」は、アルキル基の最初の 2 つの原子が、芳香族基の一部でない二重結合を形成するアルキル基の一種を指す。すなわち、アルケニル基は原子 - C ( R ) = C R<sub>2</sub> から始まり、ここで R はアルケニル基の残りの部分を指し、この部分は同じまたは異

10

20

30

40

50

なる場合がある。アルケニル基の非限定的な例として、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ が挙げられる。アルケニル部分は、分枝鎖、直鎖、または環状であってもよい（どの場合も、「シクロアルケニル」基として把握される）。アルケニル基は2～6個の炭素を有してもよい。アルケニル基は置換型または非置換型であってもよい。アルケニル基は、構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アルケニレン基）であってもよい。

#### 【0048】

用語「アルキニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が三重結合を形成するアルキル基の一種を指す。すなわち、アルキニル基は原子 $-C=C R$ から始まり、ここでRはアルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の非限定的な例として、 $-C=C CH$ 、 $-C=C CH_3$ 、 $-C=C CH_2 CH_3$ 、 $-C=C CH_2 CH_2 CH_3$ が挙げられる。アルキニル部分の「R」部分は、分枝鎖、直鎖、または環状であってもよい。アルキニル基は2～6個の炭素を有してもよい。アルキニル基は置換型または非置換型であってもよい。アルキニル基は構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アルキニレン基）であってもよい。

10

#### 【0049】

「アミノ」は $-NH_2$ 基を指す。

#### 【0050】

「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」という用語は、 $-N(\text{アルキル})_x H_y$ 基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りであり、xとyは、群 $x = 1, y = 1$ 、および $x = 2, y = 0$ から選択される。 $x = 2$ であるとき、アルキル基はそれらが結合する窒素と一緒にとなって、環状の環系を任意選択で形成することができる。「ジアルキルアミノ」は $-N(\text{アルキル})_2$ 基を指し、アルキルは本明細書に定義されるとおりである。

20

#### 【0051】

「芳香族」という用語は、 $4n + 2$ 電子を含有する非局在化-電子系を有する平面環を指し、nは整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、またはそれより多くの原子から形成することができる。芳香族は任意選択で置換されてよい。「芳香族」という用語は、アリール基（例えばフェニル、ナフタレニル）とヘテロアリール基（例えばピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

#### 【0052】

本明細書で使用するとき、用語「アリール」は、環を形成する原子がそれぞれ炭素原子である芳香環を表す。アリール環は、5、6、7、8、9、またはそれより多くの炭素原子により形成することができる。アリール基は任意選択で置換されてよい。アリール基の例として、フェニル、ナフタレニルが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル（アリーレン基）であってもよい。

30

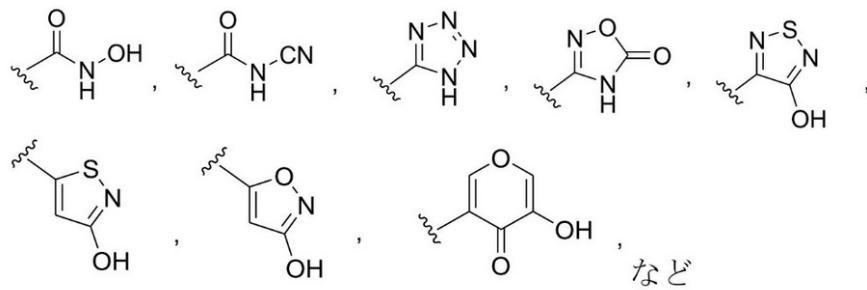
#### 【0053】

「カルボキシ」は $-CO_2H$ を指す。いくつかの実施形態では、カルボキシ部分は「カルボン酸バイオイソスター（bioisostere）」と置き換えられてもよく、これは、カルボン酸部分と同様の物理性質および/または化学性質を呈する官能基あるいは官能部分を指す。カルボン酸バイオイソスターは、カルボン酸基と同様の生物学的性質を有している。カルボン酸部分を伴う化合物は、カルボン酸バイオイソスターと交換されたカルボン酸部分を有する場合があり、かつ、カルボン酸含有化合物と比較して同様の物理性質および/または生物学的性質を有している。例えば一実施形態では、カルボン酸バイオイソスターは、生理学的pHでカルボン酸基とほぼ同じ程度にイオン化する。カルボン酸バイオイソスターの例として以下が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

#### 【0054】

## 【化 2 0】



10

## 【0 0 5 5】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指すものであり、環を形成する原子（骨格原子）はそれぞれ炭素原子である。シクロアルキルは飽和されているか、または部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキルは芳香族環に縮合されてもよい（その場合、シクロアルキルは非芳香族環炭素原子を介して結合する）。シクロアルキル基は3～10個の環原子を有する基を含む。

## 【0 0 5 6】

「ヘテロアリール」または代替的に「ヘテロ芳香族」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を表す。  
N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子のうち少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。

20

## 【0 0 5 7】

「ヘテロシクロアルキル」基または「ヘテロ脂環式」基は、シクロアルキル基を指すものであり、少なくとも1つの骨格環原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子である。ラジカルは、アリールまたはヘテロアリールに縮合されてもよい。「ヘテロ脂環式」という用語はさらに、单糖類、二糖類、オリゴ糖類を含むがこれらに限定されない炭水化物の環形すべてを含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは環に2～10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を指すとき、ヘテロシクロアルキルを構築する原子（ヘテロ原子を含む）（ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。

30

## 【0 0 5 8】

「ハロ」または代替的に「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

## 【0 0 5 9】

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲンで置換されるアルキル基を指す。このハロゲンは同じものでも異なるものでもよい。ハロアルキルの非限定的な例として、-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>などが挙げられる。

## 【0 0 6 0】

「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語は、それぞれ1個以上のフッ素原子で置換されるアルキル基およびアルコキシ基を含む。フルオロアルキルの非限定的な例として、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>などが挙げられる。フルオロアルコキシ基の非限定的な例として、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>などが挙げられる。

40

## 【0 0 6 1】

「ジューテロアルキル」という用語は、1つ以上の重水素で置換されるアルキル基を指す。

## 【0 0 6 2】

50

「ヘテロアルキル」という用語は、1個以上の骨格鎖原子が、炭素以外の原子、例えば酸素、窒素、硫黄、リン、シリコン、またはこれらの組合せから選択されるアルキルラジカルを指す。ヘテロ原子はヘテロアルキル基の任意の内部位置に配されてもよい。例として、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(H)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、および-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>が挙げられるが、これらに限定されるものではない。加えて、最大2個のヘテロ原子が、一例として-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>や-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>などのように連続する場合がある。ヘテロ原子の数を除き、「ヘテロアルキル」は1~6個の炭素原子を有する場合がある。

#### 【0063】

用語「単結合(bond)」または「单結合(single bond)」は、単結合により結合される原子がより大きな部分構造の一部であると考えられるとき、2個の原子間または2個の部分間の化学結合を指す。

#### 【0064】

「部分」という用語は、分子の特定の区域または官能基を指す。化学部分は、分子に埋め込まれるか分子に付加される化学実態として認識されることが多い。

#### 【0065】

本明細書で使用するとき、単独で出現するとともに数の指示がない置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合)、およびヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基を指す。

#### 【0066】

「任意選択の」または「任意選択で」とは、続けて記載した事象または状況が生じる場合もあれば生じない場合もあること、および、この記載が、その事象または状況が生じたときの例、および生じないときの例を含むことを意味する。

#### 【0067】

「任意選択で置換された」または「置換された」という用語は、言及された基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-OH、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および一置換と二置換のアミノ基(例えば、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>)を含むアミノ、ならびにそれらの保護誘導体から個々に独立して選択される1つ以上の追加の基で置換されてもよいことを意味する。一例として、任意選択の置換基はL<sub>s</sub>R<sub>s</sub>であってもよく、各L<sub>s</sub>は、独立して単結合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、または-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル)-から選択され、各R<sub>s</sub>は独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択される。上記置換基の保護誘導体を形成することができる保護基は、上記Greene and Wutsなどの情報源に見られる。

#### 【0068】

本明細書で使用するとき、「約」または「およそ」という用語は、所与の値または範囲の20%以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内を意味する。

#### 【0069】

本明細書で使用するとき、「治療上有効量」という用語は、必要とする哺乳動物に投与

されると皮膚老化に関連する疾病を少なくとも部分的に改善または少なくとも部分的に予防するのに有効である T Y K 2 偽キナーゼリガンドの量を指す。

#### 【 0 0 7 0 】

本明細書で使用するとき、「発現」という用語は、ポリヌクレオチドがm R N Aへ転写され、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質へと翻訳されるプロセスを含む。

#### 【 0 0 7 1 】

「調節する」という用語は、標的分子に応じて活性または発現の低下もしくは増加のいずれかを含む。

#### 【 0 0 7 2 】

「活性化因子」という用語は、本明細書において、種自体が受容体に結合するのか、またはこの種の代謝物が、種を局所投与した時に受容体に結合するのかに関わらず、示された受容体の活性化をもたらす分子種を表すために使用される。ゆえに、この活性化因子は、受容体のリガンドであるか、または受容体のリガンドへと代謝される活性化因子、すなわち組織中に形成されかつ実際のリガンドである代謝物であってよい。

10

#### 【 0 0 7 3 】

「患者」または「哺乳動物」という用語は、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、あるいは他の獣医学上または実験用の哺乳動物を指す。当業者は、哺乳動物の一種における病状の重要度を低下させる治療薬が、別の哺乳動物種に対するその治療薬の効果を予測することを認識している。

#### 【 0 0 7 4 】

「軟薬物 ( s o f t - d r u g ) 」という用語は、本明細書で使用するとき、所望の標的組織において生物学的に活性であるとともに、標的組織にその効果を及ぼした後に生物学的標的に対し不活性である化合物へと代謝される薬物および / または化学化合物を指す。いくつかの実施形態では、この軟薬物は体循環において標的生物学的活性がない。

20

#### 【 0 0 7 5 】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載の化合物のうちいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、薬学的に適切な塩形態すべてを包含するよう意図されている。本明細書に記載の化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

#### 【 0 0 7 6 】

30

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、この塩は、生物学的またはその他の点で不要なものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。さらに、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニルで置換したアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオール ( a l k a n e d i o i c ) 酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸、芳香族スルホン酸などの有機酸により形成され、かつ、例え酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む塩も、含まれる。ゆえに、例示的な塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 ( m o n o h y d r o g e n p h o s p h a t e s ) 、二水素リン酸塩 ( d i h y d r o g e n p h o s p h a t e s ) 、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カブリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 ( d i n i t r o b e n z o a t e s ) 、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。さらに、アルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトurons酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている（例えば、B e r g e S . M . e t a l . , " P h a r m a c e u t i c a

40

50

l Salts, "Journal of Pharmaceutical Science", 66: 1 - 19 (1997)). 塩基性化合物の酸付加塩は、塩を生成するのに十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。

#### 【0077】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、この塩は、生物学的またはその他の点で不要なものではない。これら塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属、または有機アミンなどの金属あるいはアミンにより形成される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。有機塩基に由来する塩としては、1級アミン、2級アミン、3級アミン、自然発生する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、および塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシリルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。上述のBerge et al. を参照されたい。10 20

#### 【0078】

本明細書で使用するとき、「処置」または「処置すること」、あるいは「緩和すること」または「改善すること」は、本明細書で互換的に使用される。こうした用語は、治療利益および/または予防利益を含むがこれに限定されない有益あるいは所望の結果を得るための手法を指す。「治療利益」は、処置対象である根底にある疾患の根絶または軽減を意味する。さらに治療利益は、根底にある疾患を患者が依然として患っているにもかかわらず、患者に改善が観察されるように根底にある疾患に関連する生理的症状のうち1つ以上の根絶または軽減により達成される。予防利益では、組成物は、特定の疾患が診断されていなかったとしても、その疾患を発症するリスクのある患者、または疾患の生理的症状のうち1つ以上を報告した患者に投与される。30

#### 【0079】

##### TYK2偽キナーゼリガンド

チロシンキナーゼのJAKファミリーの員として、TYK2は、炎症促進性サイトカイン類のシグナル伝達を媒介するものであり、そのため、様々な炎症性および自己免疫疾患の処置のための標的を表す。JAKファミリーの顕著な構造的特徴は、偽キナーゼ(JH2)ドメインが触媒ドメイン(JH1)のすぐN末端にあることである。JH2ドメインは典型的な触媒ドメインの全体(overall fold)を共有するが、個々の残基が一連になっていること、およびTYK2 JH1ドメインとJH2ドメインとの間に整合上の差異があることから、JH2ドメインの触媒活性の欠如が指摘される。JAKファミリーのJH2ドメインは、JH1ドメインの機能を調節すると示されている。エビデンス全体は、TYK2偽キナーゼドメインが自己抑制性であり、キナーゼドメインの不活性化状態を安定化させること、および小分子リガンドが、アロステリックな様式でこの自己抑制立体配座を安定させてタンパク質機能を防止することができることに一貫している。40

#### 【0080】

本明細書に記載の式(I')の化合物は、TYK2偽キナーゼリガンドである。本明細書に記載の式(I')の化合物、およびこれら化合物を含む組成物は、炎症性または自己免疫疾患の処置に有用である。

#### 【0081】

本明細書に記載の式(I')の尿素化合物は、対応するアミド化合物よりも代謝安定が優

10

20

30

40

50

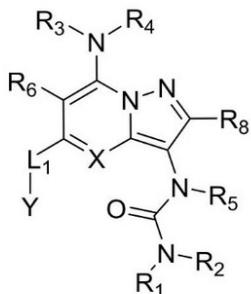
れており、したがって *in vivo* 曝露が優れている。単純なアミドと比較して尿素化合物の薬物動態特性が改善されているのは、尿素機能のタンパク質分解安定性に起因する。加えて、アミドと尿素との置換により、TYK2 の偽キナーゼドメインとの結合相互作用の性質が変化して、syn の抗尿素立体構造が強化され、これにより、タンパク質の後ポケットとの直接的で重大な相互作用のために N - H と C = O の両方が提示される。このような結合形態の変化は、TYK2 の活性および選択性の様々な SAR のほか、尿素化合物対アミド化合物の薬物動態および薬理学プロファイルの改善を生じさせる。

## 【0082】

いくつかの実施形態では、本明細書には、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、

## 【0083】

## 【化21】



式(I')

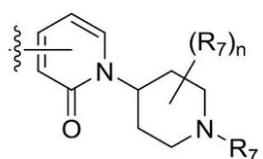
式中、

X は、N または C (R<sub>6</sub>) であり、

Y は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリール、または

## 【0084】

## 【化22】



であり、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、またはC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールは、1、2、3、または4つ の R<sub>7</sub> により任意選択で置換され、

L<sub>1</sub> は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-であり、

R<sub>1</sub> は、1、2、または3つの R<sub>13</sub> により置換された C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルであり、

、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルから選択され、

R<sub>5</sub> は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、

各 R<sub>6</sub> は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルから選択され、

各 R<sub>7</sub> は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C

10

20

30

40

50

6 - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、- OR<sub>10</sub>、- N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、- CN、- C(=O)R<sub>11</sub>、- C(=O)OR<sub>10</sub>、- C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、- NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、- NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、- S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および- S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、- OR<sub>12</sub>、- N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、- C(=O)OR<sub>12</sub>、および- C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジューテロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、- OR<sub>12</sub>、- N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、- C(=O)OR<sub>12</sub>、および- C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、

各R<sub>13</sub>は、独立して、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、- OR<sub>10</sub>、- N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、- CN、- C(=O)R<sub>11</sub>、- C(=O)OR<sub>10</sub>、- C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、- NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、- NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、- S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および- S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、- OR<sub>12</sub>、- N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、- C(=O)OR<sub>12</sub>、および- C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、ならびに

nは0、1、2、3、または4である。

### 【0085】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリールである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるフェニルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、

10

20

30

40

50

およびピリダジニルが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、および-CNから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>7</sub>が、組み合わさることで5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが置換されない、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。10

#### 【0086】

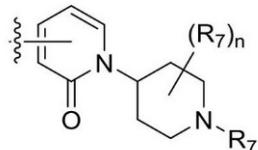
いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、3または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されるC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、およびオキソから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>7</sub>が、組み合わさることで5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。20

#### 【0087】

いくつかの実施形態では、Yが

#### 【0088】

#### 【化23】



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0089】

いくつかの実施形態では、Yが

#### 【0090】

40

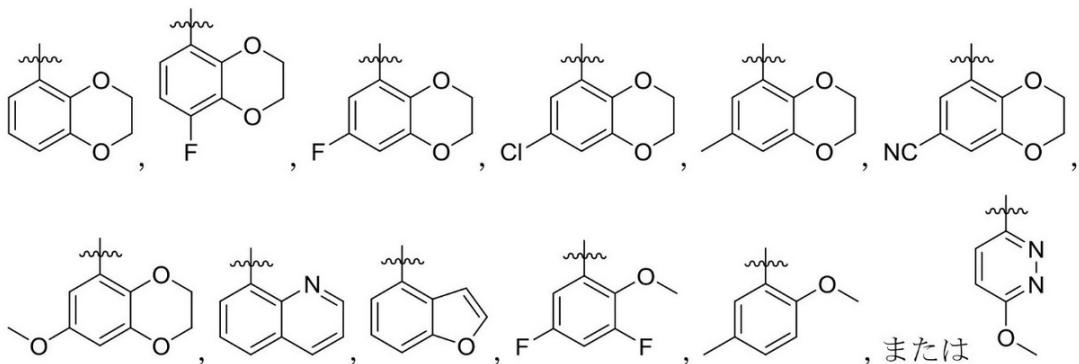
50

30

40

50

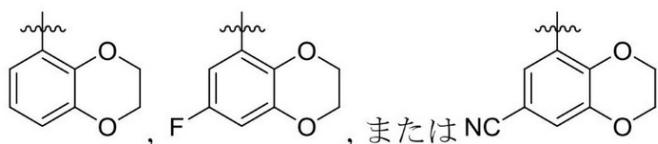
【化24】



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、Yが

【0091】

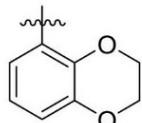
【化25】



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、Yが

【0092】

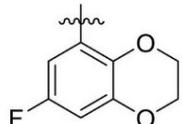
【化26】



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、Yが

【0093】

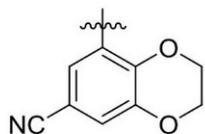
【化27】



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、Yが

【0094】

## 【化 2 8】

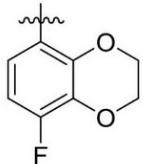


である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

## 【0095】

## 【化 2 9】

10

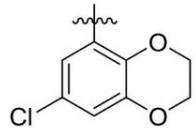


である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

## 【0096】

## 【化 3 0】

20

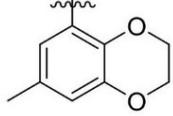


である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

## 【0097】

## 【化 3 1】

30

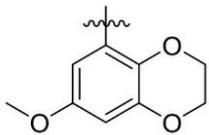


である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

## 【0098】

## 【化 3 2】

40

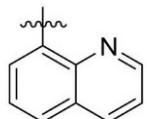


である、式(Ⅰ')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

## 【0099】

50

## 【化33】

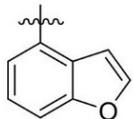


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

【0100】

## 【化34】

10

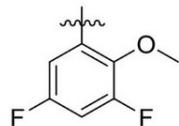


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

【0101】

## 【化35】

20

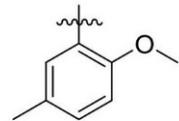


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

【0102】

## 【化36】

30

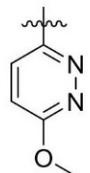


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが

【0103】

## 【化37】

40



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。【0104】

いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)-である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)-である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-である、式(I')の化合

50

物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-N(H)CH_2-$ である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-CH_2N(R_9)-$ である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-CH_2N(H)-$ である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が単結合である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-O-$ である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-C(O)-$ である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態では、XがNである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(R<sub>6</sub>)である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(H)である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

[ 0 1 0 6 ]

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

[ 0 1 0 7 ]

いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

[ 0 1 0 8 ]

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素であり、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

[ 0 1 0 9 ]

いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

[ 0 1 1 0 ]

いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(T')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

10

20

30

40

50

。

### 【0112】

いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>が水素である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

。

### 【0113】

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1または2つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたシクロプロピルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1または2つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたシクロプロピルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1つのR<sub>13</sub>により置換されたシクロプロピルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたシクロブチルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1または2つのR<sub>13</sub>により任意選択で置換されたシクロブチルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1つのR<sub>13</sub>により置換されたシクロブチルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>13</sub>により置換されたシクロペンチルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>13</sub>により置換されたシクロヘキシルである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が、独立してハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、およびオキソから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が、独立してハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、およびオキソから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が、独立してハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が、独立してハロゲン、-OH、および-CNから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が独立してハロゲンから選択される、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が-OHである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>13</sub>が-CNである、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

### 【0114】

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>13</sub>により置換されたシクロプロピルであり、各R<sub>13</sub>が、独立してハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、

10

20

30

40

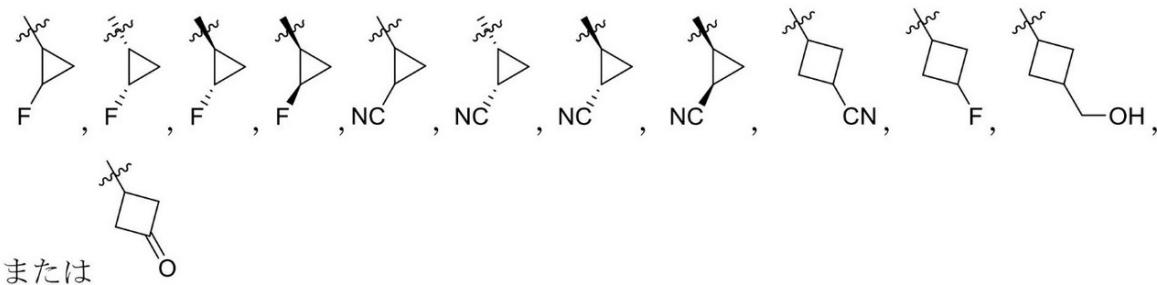
50

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態では、 $R_1$  が

【0116】

【化38】

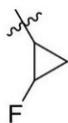


10

である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0117】

【化39】



20

である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0118】

【化40】



30

である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0119】

【化41】

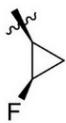


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

40

【0120】

【化42】

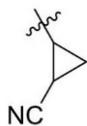


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。  
いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

50

【0 1 2 1】

【化4 3】

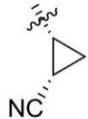


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0 1 2 2】

【化4 4】

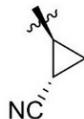


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0 1 2 3】

【化4 5】



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0 1 2 4】

【化4 6】

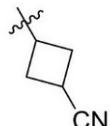


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0 1 2 5】

【化4 7】



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0 1 2 6】

10

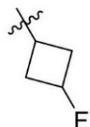
20

30

40

50

## 【化48】

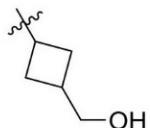


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0127】

【化49】

10

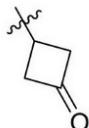


である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が

【0128】

【化50】

20



である、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【0129】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下から選択される化合物、またそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

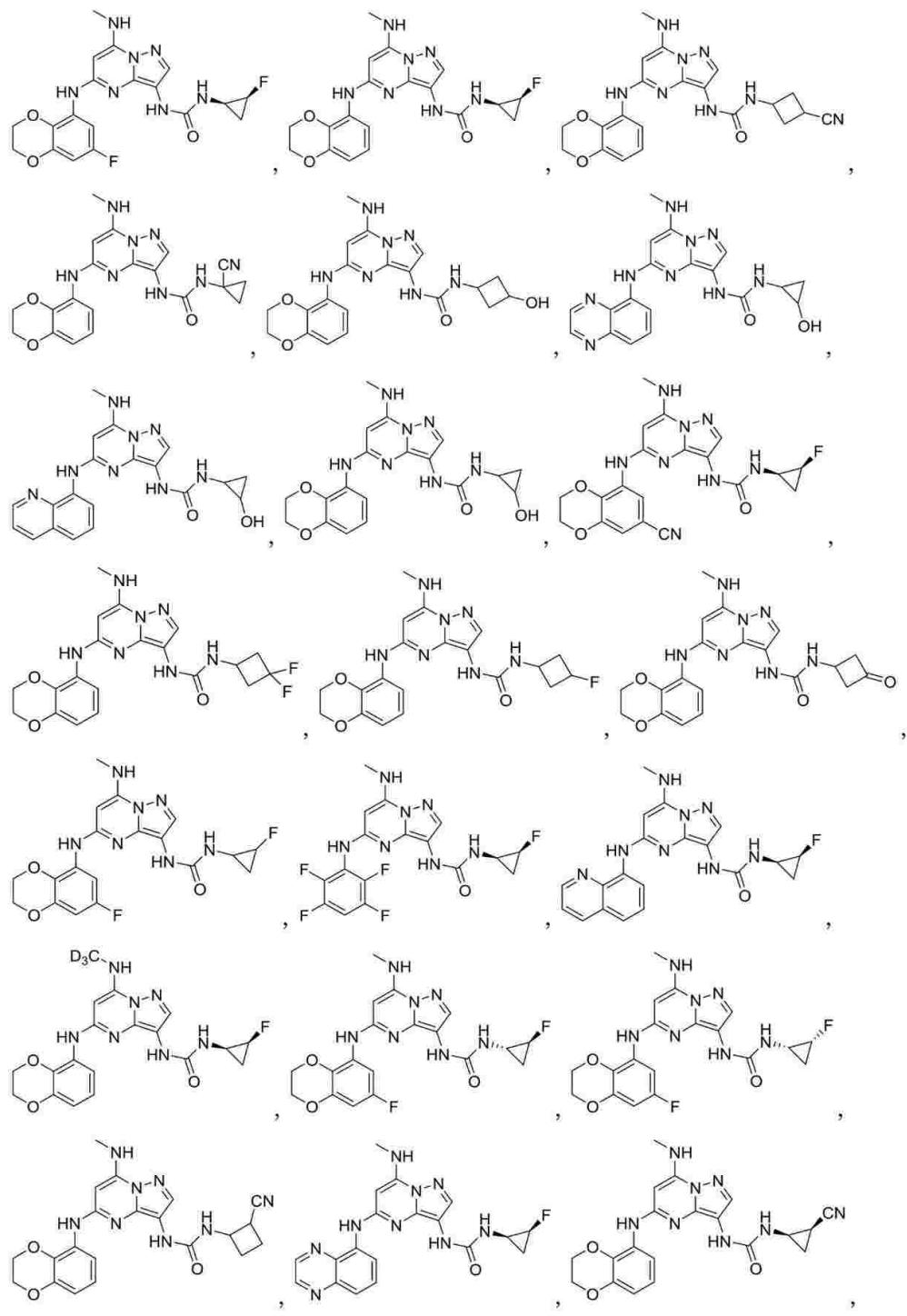
【0130】

30

40

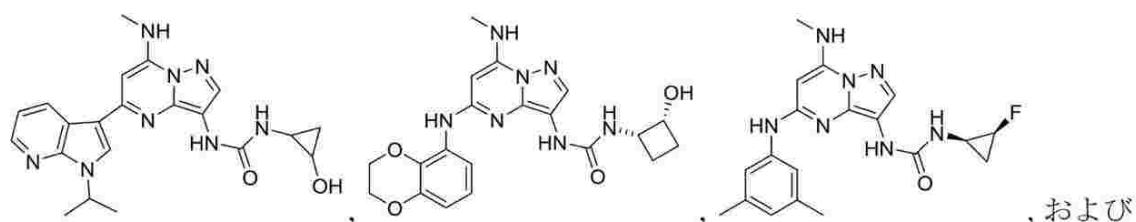
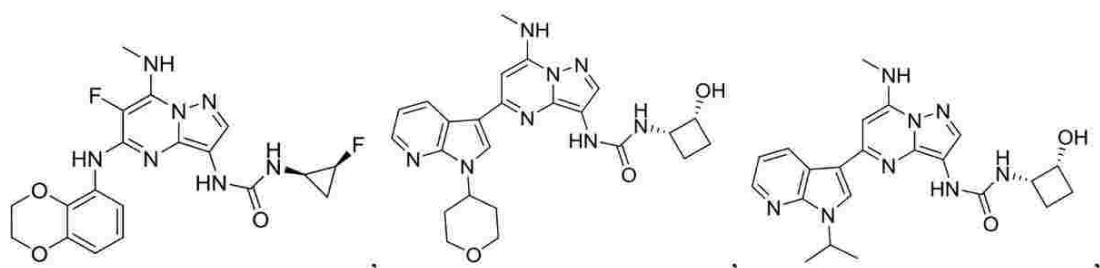
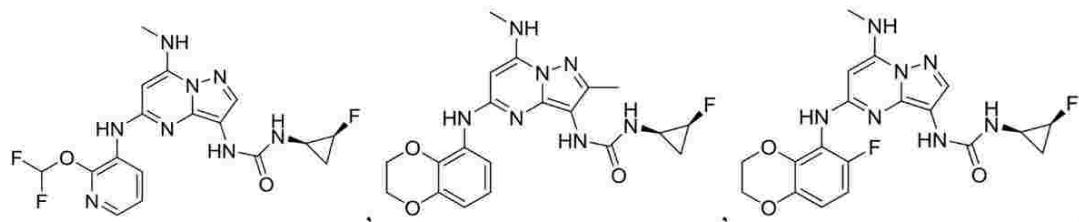
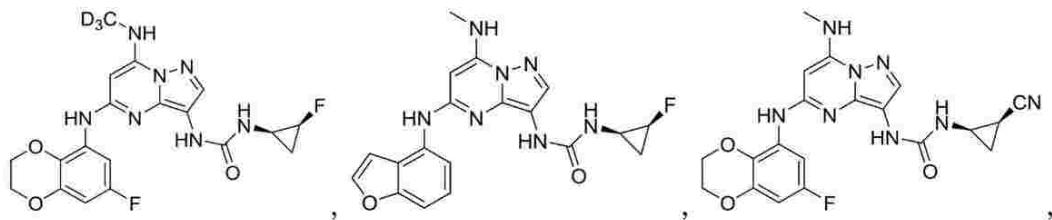
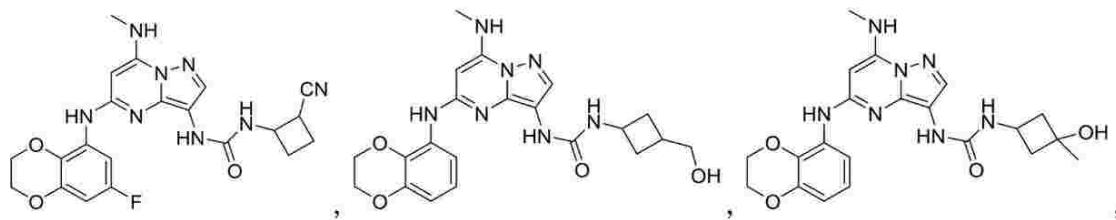
50

【化 5 1】



【0 1 3 1】

## 【化 5 2】



## 【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下から選択される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

## 【0133】

10

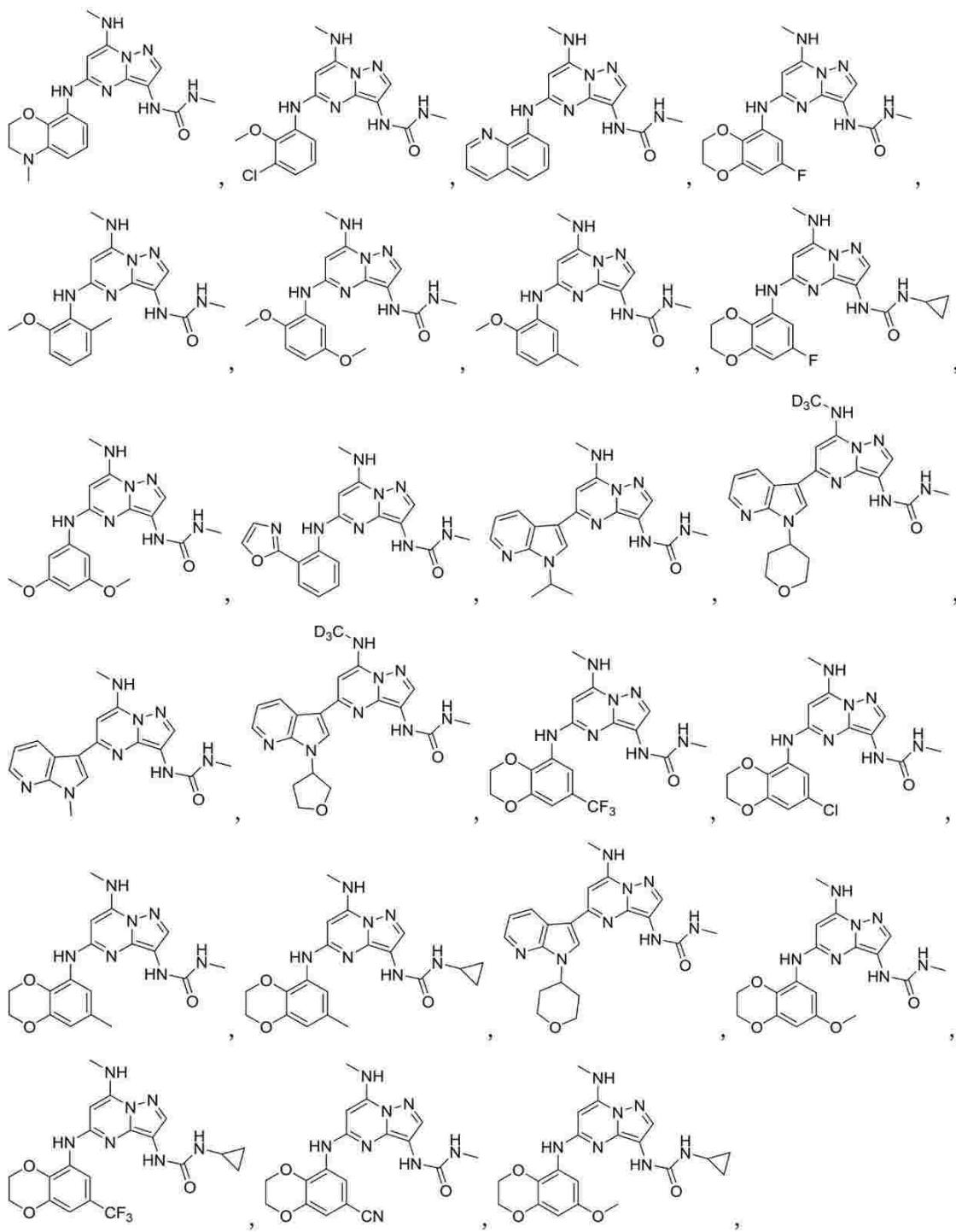
20

30

40

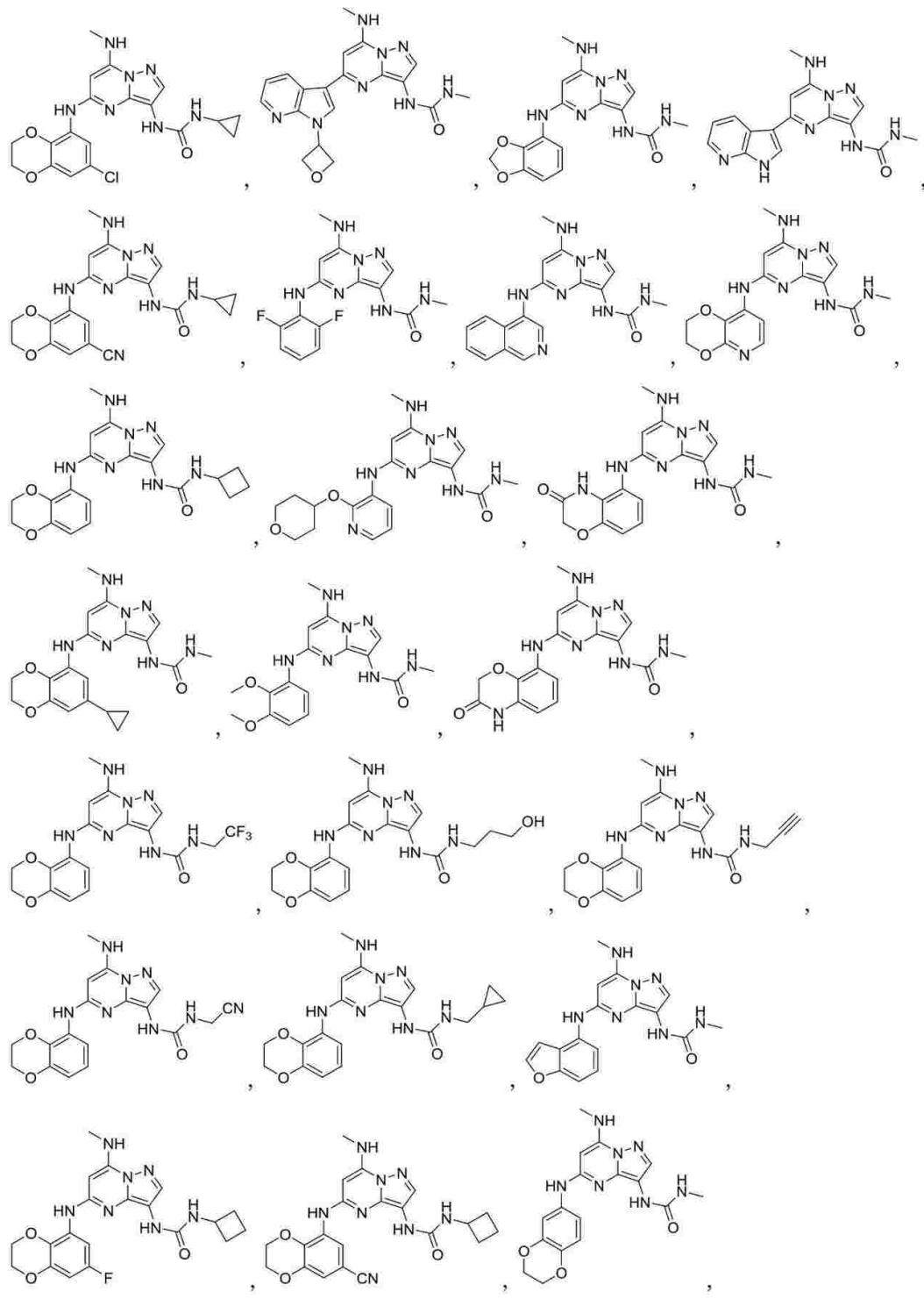
50

【化 5 3】



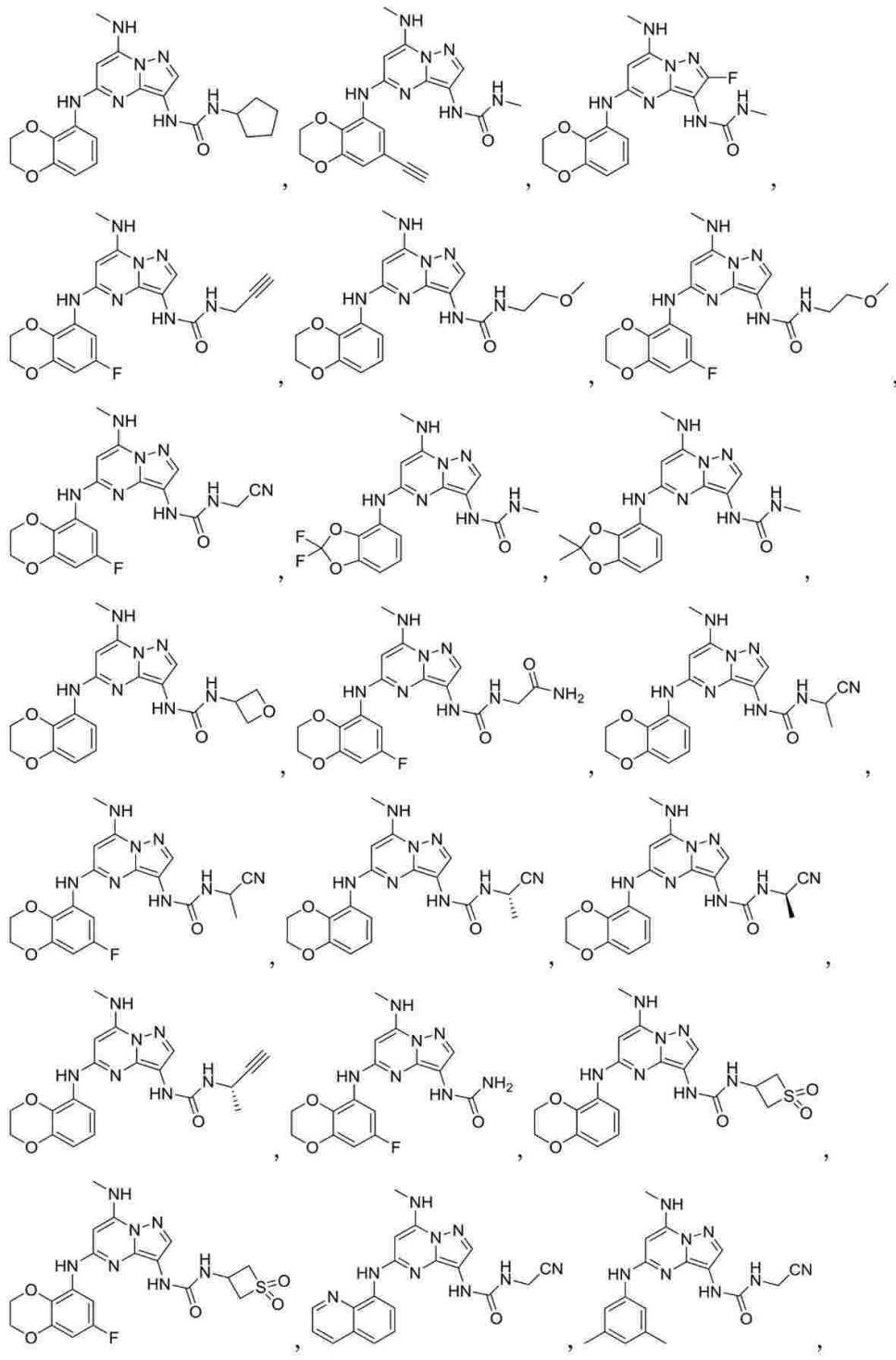
【0 1 3 4】

【化 5 4】



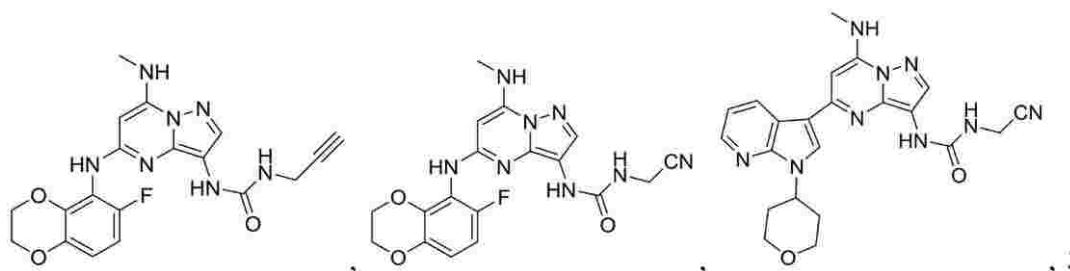
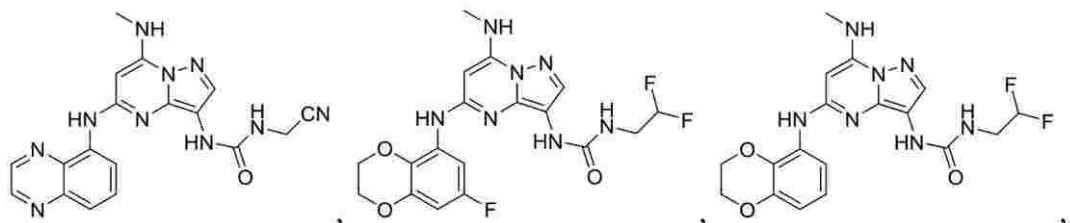
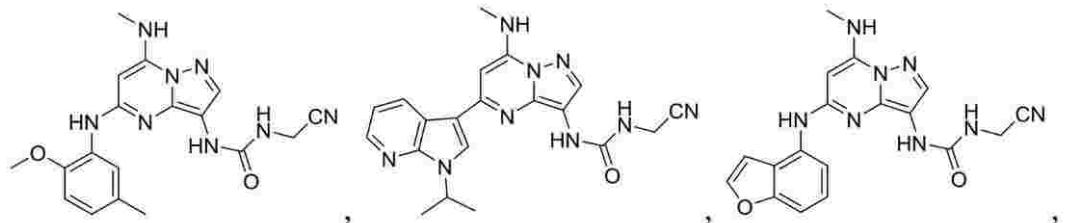
【0 1 3 5】

【化 5 5】



【0 1 3 6】

## 【化 5 6】



## 【0137】

様々な変形について上述される基のあらゆる組み合わせも、本明細書で企図されている。本明細書全体において、基およびその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者により選択される場合がある。

## 【0138】

いくつかの実施形態では、治療薬（例えば、式（I'）の化合物）は、薬学的に許容可能な塩として医薬組成物に存在する。いくつかの実施形態では、上述のあらゆる化合物が、本明細書に記載の方法または組成物に適している。

## 【0139】

本明細書に記載される式（I）、（II）、（III）、または（IV）の化合物は、TYK2偽キナーゼリガンドである。本明細書に記載される式（I）、（II）、（III）、または（IV）の化合物、およびこれら化合物を含む組成物は、炎症性または自己免疫疾患の処置に有用である。

## 【0140】

本明細書に記載の式（I）または（II）の尿素化合物は、対応するアミド化合物よりも代謝安定が優れており、したがって in vivo 曝露が優れている。単純なアミドと比較して尿素化合物の薬物動態特性が改善されているのは、尿素機能のタンパク質分解安定性に起因する。加えて、アミドと尿素との置換により、TYK2の偽キナーゼドメインとの結合相互作用の性質が変化して、syn の抗尿素立体構造が強化され、これにより、タンパク質の後ポケットとの直接的で重大な相互作用のために N - H と C = O の両方が提

10

20

30

40

50

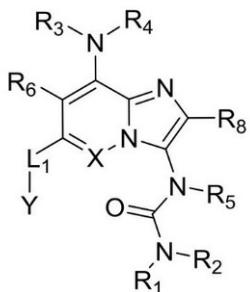
示される。このような結合形態の変化は、T Y K 2 の活性および選択性の様々な S A R のほか、尿素化合物対アミド化合物の薬物動態および薬理学プロファイルの改善を生じさせる。

**【0141】**

いくつかの実施形態では、本明細書には、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、

**【0142】**

**【化57】**



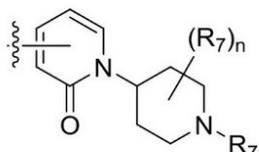
式(I)

式中、

X は、N または C (R<sub>6</sub>) であり、  
Y は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリール、または

**【0143】**

**【化58】**



であり、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、またはC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールは、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、

L<sub>1</sub> は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-であり、

R<sub>1</sub> は、水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、およびC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールから選択され、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールは、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub> は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルから選択され、

R<sub>5</sub> は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、

各R<sub>6</sub> は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキルから選択され、

各R<sub>7</sub> は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジューテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>

10

20

30

40

50

- C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、ならびに

nは0、1、2、3、または4である。

#### 【0144】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたフェニルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、および-CNから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>7</sub>が、組み合わさることで5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、

10

20

30

40

50

ジニル、およびピリダジニルから選択される C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが置換されない、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。

**【0145】**

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ヘテロシクロアルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、およびオキソから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>7</sub>が、組み合わさることで5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。

10

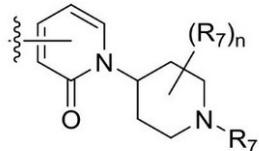
**【0146】**

いくつかの実施形態では、Yが

**【0147】**

**【化59】**

20



である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

**【0148】**

いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)CH<sub>2</sub>-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>N(H)-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が单結合である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-O-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-C(O)-である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

30

**【0149】**

いくつかの実施形態では、XがNである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(R<sub>6</sub>)である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(H)である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

40

**【0150】**

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される、式(I)

50

) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0151】

いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>が水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

10

#### 【0152】

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素であり、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0153】

いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

20

#### 【0154】

いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0155】

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

30

#### 【0156】

いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0157】

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が非置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が非置換C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

40

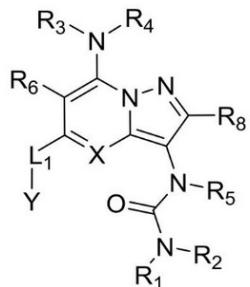
#### 【0158】

50

いくつかの実施形態では、本明細書には、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、

【0159】

【化60】



式(II)

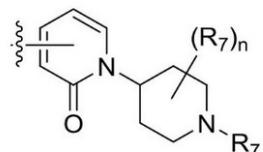
式中、

Xは、NまたはC(R<sub>6</sub>)であり、

Yは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、または

【0160】

【化61】



であり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、

L<sub>1</sub>は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-であり、

R<sub>1</sub>は、水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、およびC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールから選択され、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキルから選択され、

R<sub>5</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>6</sub>は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキルから選択され、

各R<sub>7</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジュー<sup>10</sup>テロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、ならびに

nは0、1、2、3、または4である。

#### 【0161】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリールである、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたフェニルである、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、および-CNから選択される、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシから選択される、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>7</sub>が、組み合わさることで5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが置換されない、式(I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。<sup>20</sup>

10

20

30

40

50

## 【0162】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、およびオキソから選択される、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>7</sub>が、組み合わさることで5員または6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩溶媒和物である。

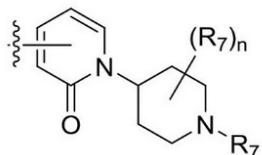
10

## 【0163】

いくつかの実施形態では、Yが

## 【0164】

## 【化62】



20

である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

## 【0165】

いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)CH<sub>2</sub>-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>N(H)-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が单結合である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-O-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-C(O)-である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

30

## 【0166】

いくつかの実施形態では、XがNである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(R<sub>6</sub>)である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、XがC(H)である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

40

## 【0167】

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

50

**【0168】**

いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

**【0169】**

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>が水素であり、R<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

10

**【0170】**

いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

**【0171】**

いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

20

**【0172】**

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

30

**【0173】**

いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

**【0174】**

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が水素である、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が非置換C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジユーテロアルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が非置換C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

40

**【0175】**

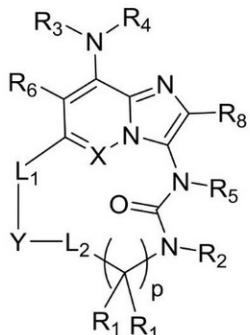
いくつかの実施形態では、本明細書には、式(III)の化合物、またはその薬学的に

50

許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、

【0176】

【化63】



式(III)

式中、

Xは、NまたはC(R<sub>6</sub>)であり、

Yは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、

L<sub>1</sub>は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-であり、

L<sub>2</sub>は、単結合、-N(R<sub>9</sub>)-、-O-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各R<sub>1</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、または2つのR<sub>1</sub>は、組み合わさることで3員、4員、6員、もしくは6員シクロアルキル環または3員、4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、およびC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択され、

R<sub>5</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>6</sub>は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキルから選択され、

各R<sub>7</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される

、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジューテロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、ならびに

pは、0、1、2、3、または4である。

#### 【0177】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールである、式(I II I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたフェニルである、式(I II I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが非置換フェニルである、式(I II I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(I II I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、および-CNから選択される、式(I II I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、以下から選択されるC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(I II I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0178】

10

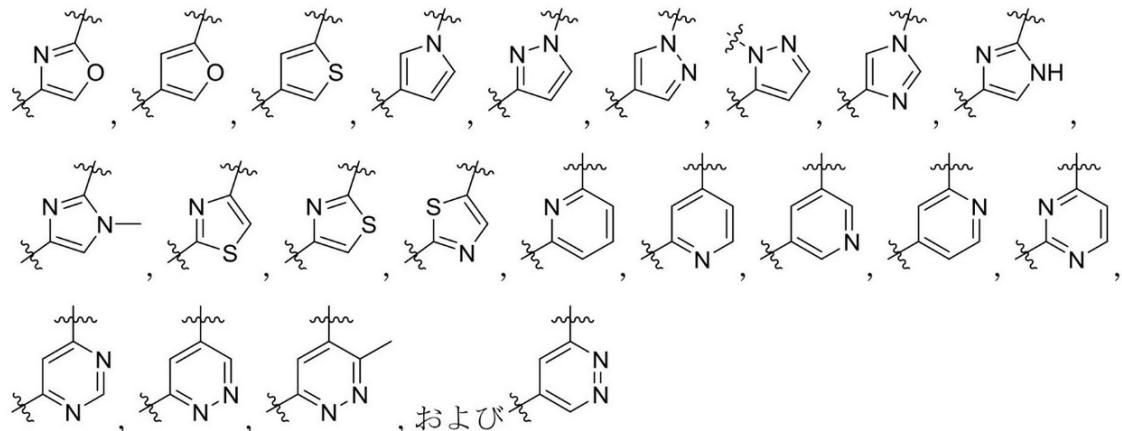
20

30

40

50

## 【化 4】

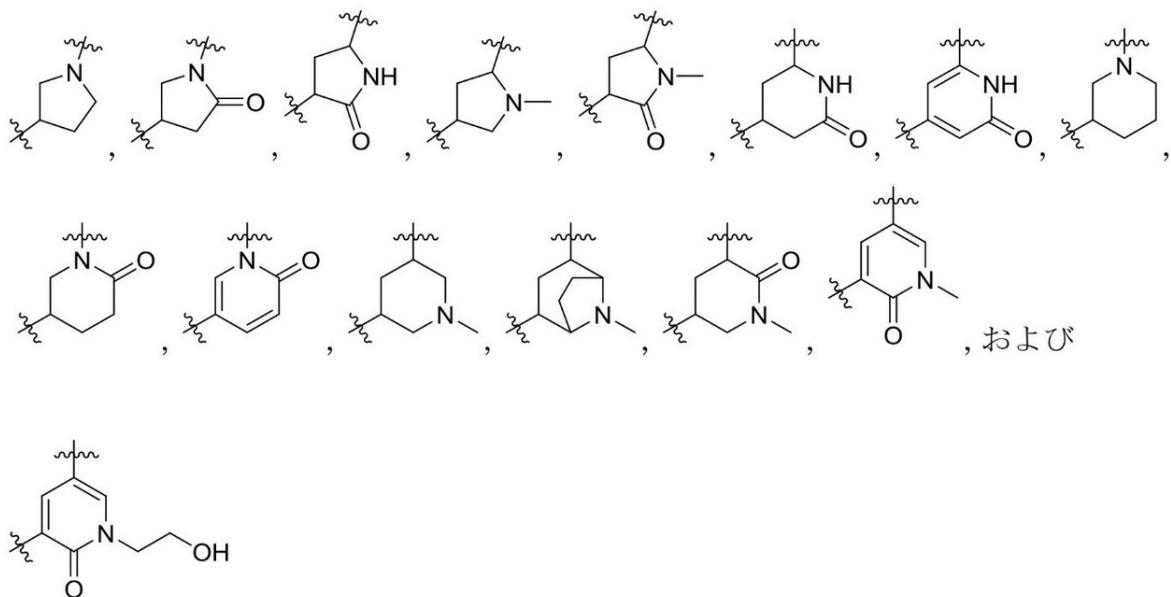


## 【0179】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルである、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、およびオキソから選択される、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、以下から選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルである、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

## 【0180】

## 【化 5】



## 【0181】

いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)-である、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)-である、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは

溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-N(R_9)CH_2-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-N(H)CH_2-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-CH_2N(R_9)-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-CH_2N(H)-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が单結合である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-O-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-C(O)-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0182】

いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $-N(R_9)-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $-N(H)-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が单結合である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $-O-$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキルである、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0183】

いくつかの実施形態では、 $X$ が $N$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $X$ が $C(R_6)$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $X$ が $C(H)$ である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0184】

いくつかの実施形態では、 $R_3$ が水素および $C_1-C_6$ アルキルから選択される、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ が水素である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0185】

いくつかの実施形態では、 $R_4$ が水素および $C_1-C_6$ アルキルから選択される、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_4$ が水素である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_4$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0186】

いくつかの実施形態では、 $R_3$ が水素であり、 $R_4$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ と $R_4$ が水素である、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ と $R_4$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0187】

いくつかの実施形態では、 $R_6$ が水素および $C_1-C_6$ アルキルから選択される、式(I

10

20

30

40

50

I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub> が水素である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub> がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【 0 1 8 8 】

いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub> が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される、式( I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub> が水素である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub> がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

10

#### 【 0 1 8 9 】

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub> が水素である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub> がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【 0 1 9 0 】

いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub> が水素である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub> がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

20

#### 【 0 1 9 1 】

いくつかの実施形態では、各R<sub>1</sub> が水素およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>1</sub> が水素である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>1</sub> が、組み合わさることで3、4、5、もしくは6員シクロアルキル環、または3、4、5、もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、p が0である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、p が1である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、p が2である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、p が3である、式( I I I ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

30

#### 【 0 1 9 2 】

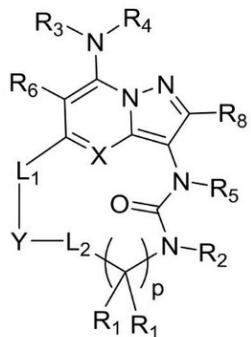
いくつかの実施形態では、本明細書には、式( I V ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供され、

#### 【 0 1 9 3 】

40

50

## 【化66】



式(IV)

式中、

Xは、NまたはC(R<sub>6</sub>)であり、Yは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換され、L<sub>1</sub>は、単結合、-O-、-C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)-、-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-であり、L<sub>2</sub>は、単結合、-N(R<sub>9</sub>)-、-O-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、各R<sub>1</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、または2つのR<sub>1</sub>は、組み合わさることで3員、4員、6員、もしくは6員シクロアルキル環または3員、4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は独立して、水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、およびC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択され、R<sub>5</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、各R<sub>6</sub>は、独立して水素、重水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキルから選択され、各R<sub>7</sub>は、独立して重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユーテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、オキソ、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>10</sub>、-C(=O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)R<sub>11</sub>、-NR<sub>10</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>から選択され、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、または2つのR<sub>7</sub>は、組み合わさることで5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環または4員、5員、もしくは6員

シクロアルキル環を形成し、

R<sub>8</sub>は、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジューテロアルキルであり、

R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、

各R<sub>10</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびフェニルから選択され、フェニルは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリール、-OR<sub>12</sub>、-N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>12</sub>、および-C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>から選択される1、2、または3つの基により任意選択で置換され、

各R<sub>11</sub>は、独立してC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択され、

各R<sub>12</sub>は、独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択され、ならびに

pは、0、1、2、3、または4である。

#### 【0194】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリールである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたフェニルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが非置換フェニルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールであり、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、および-CNから選択される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、以下から選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロアリールである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0195】

10

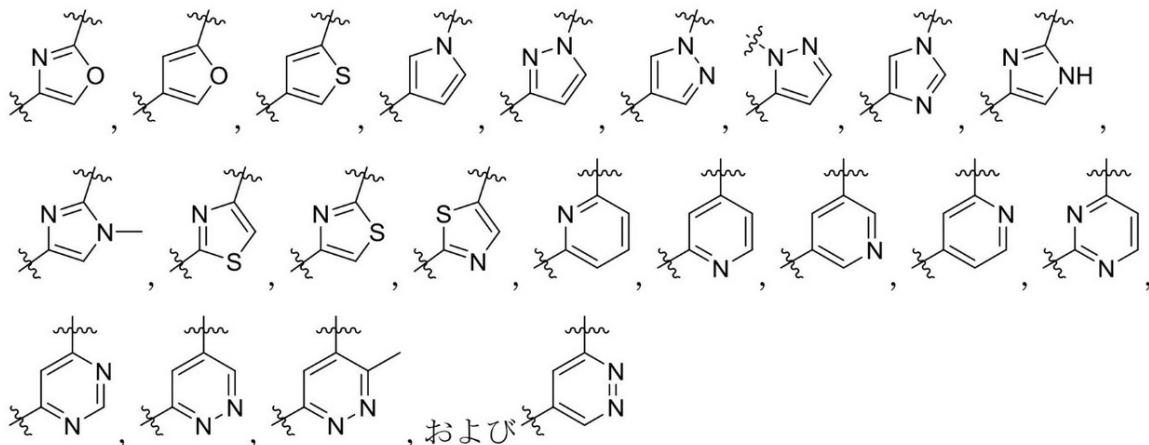
20

30

40

50

## 【化 6 7】



10

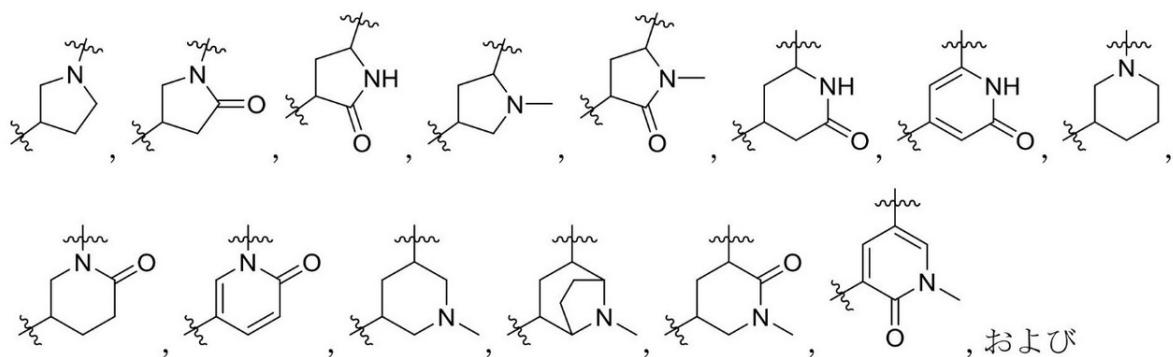
## 【0196】

いくつかの実施形態では、Yが、1、2、または3つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、1、2、3、または4つのR<sub>7</sub>により任意選択で置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、およびオキソから選択される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Yが、以下から選択されるC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

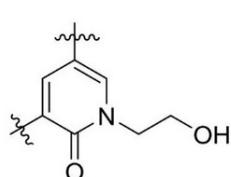
20

## 【0197】

## 【化 6 8】



30



40

## 【0198】

いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)-である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(H)-である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、L<sub>1</sub>が-N(R<sub>9</sub>)CH<sub>2</sub>-である、式(IV)の

50

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-N(H)CH_2-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-CH_2N(R_9)-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-CH_2N(H)-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が単結合である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-O-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_1$ が $-C(O)-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0199】

いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $-N(R_9)-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $-N(H)-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が単結合である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $-O-$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $L_2$ が非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0200】

いくつかの実施形態では、 $X$ が $N$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $X$ が $C(R_6)$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $X$ が $C(H)$ である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0201】

いくつかの実施形態では、 $R_3$ が水素および $C_1-C_6$ アルキルから選択される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、 $R_4$ が水素および $C_1-C_6$ アルキルから選択される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_4$ が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_4$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0203】

いくつかの実施形態では、 $R_3$ が水素であり、 $R_4$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ と $R_4$ が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、 $R_3$ と $R_4$ が $C_1-C_6$ アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0204】

いくつかの実施形態では、 $R_6$ が水素および $C_1-C_6$ アルキルから選択される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、R<sub>6</sub>が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0205】

いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>8</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0206】

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0207】

いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0208】

いくつかの実施形態では、各R<sub>1</sub>が水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、各R<sub>1</sub>が水素である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、2つのR<sub>1</sub>が、組み合わさることで3、4、5、もしくは6員シクロアルキル環、または3、4、5、もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成する、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、pが0である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、pが1である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、pが2である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、pが3である、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0209】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下から選択される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

#### 【0210】

10

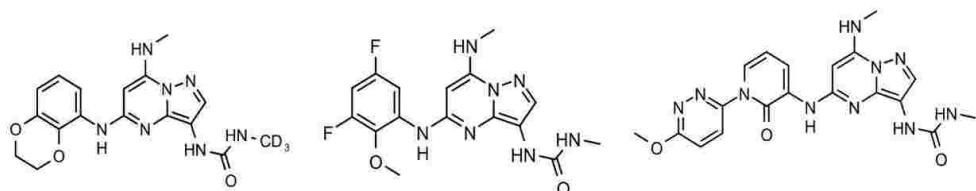
20

30

40

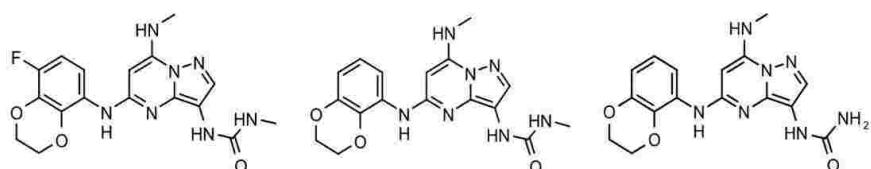
50

【化 6 9】



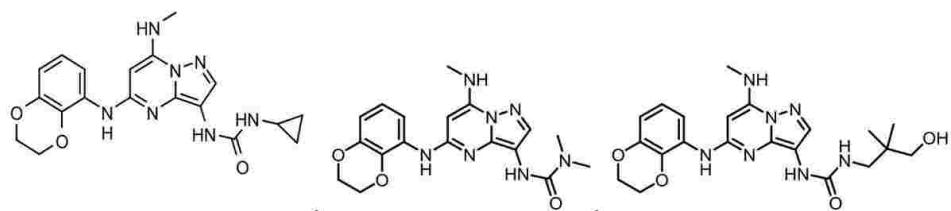
，，，，

10



，，，，

20

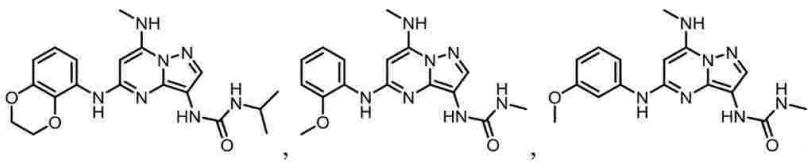


，，，，



，，，，

30



，，，，



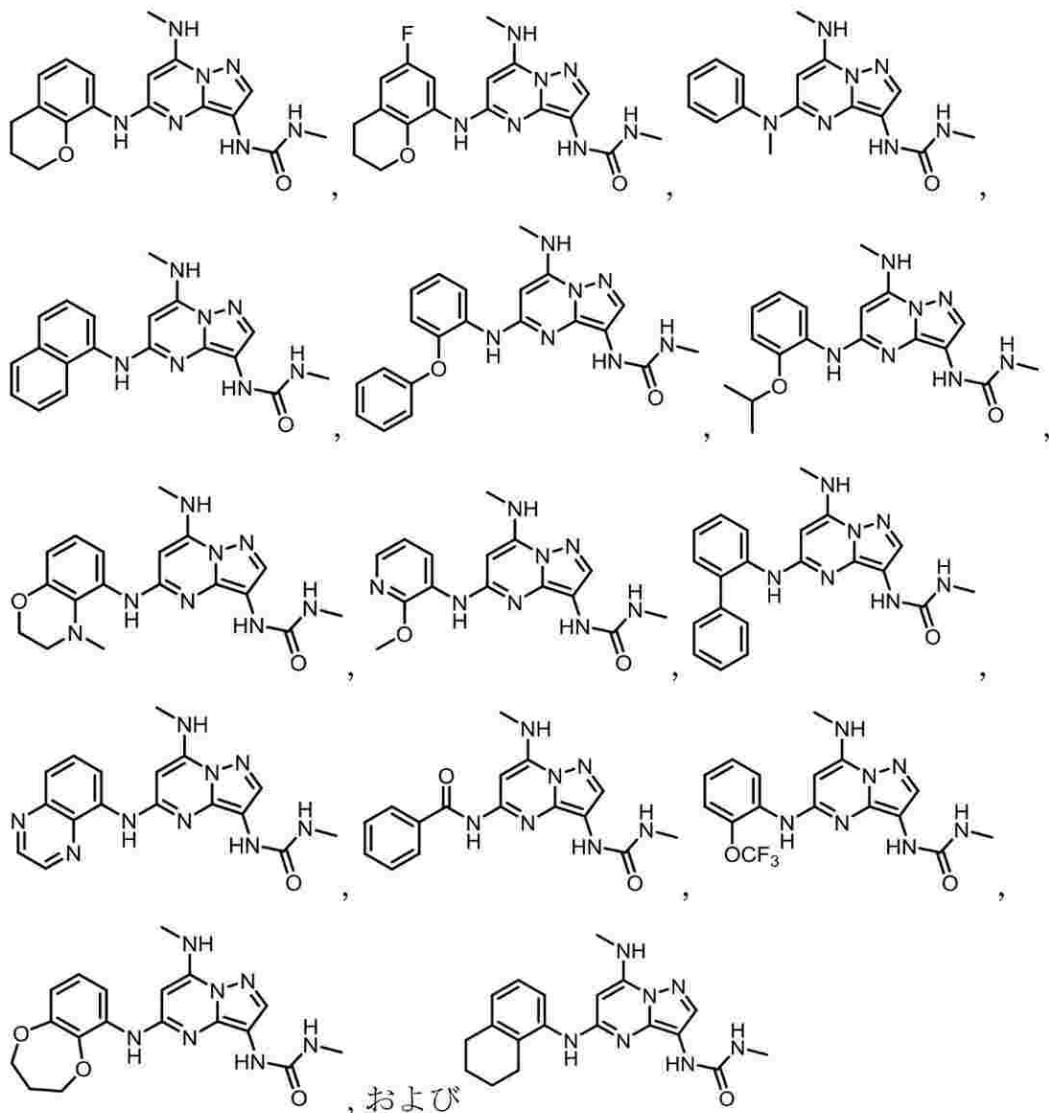
，，，，

40

【0 2 1 1】

50

## 【化70】

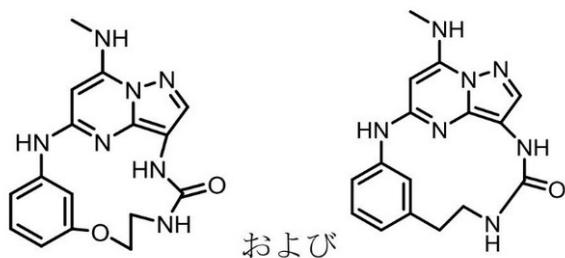


## 【0212】

いくつかの実施形態では、本明細書には以下から選択される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

## 【0213】

## 【化71】



## 【0214】

様々な変形について上述される基のあらゆる組み合わせも、本明細書で企図されている。本明細書全体において、基およびその置換基は、安定した部分と化合物を提供するため

10

20

30

40

50

に当業者により選択される場合がある。

#### 【0215】

いくつかの実施形態では、治療剤（例えば、式（I）、（II）、（III）、または（IV）の化合物）は、薬学的に許容可能な塩として医薬組成物に存在する。いくつかの実施形態では、上述のあらゆる化合物が、本明細書に記載の方法または組成物に適している。

#### 【0216】

本明細書に開示される化合物のさらなる形態

異性体

さらに、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つ以上の二重結合を有する。本明細書に示される化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（E）、およびツザメン（Z）の異性体のほか、それらの対応する混合物すべてを含む。状況によっては、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の式の中にすべての可能な互変異性体を含む。状況によっては、本明細書に記載の化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各中心はR配置またはS配置に存在する。本明細書に記載の化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態のほか、それらの対応する混合物すべてを含む。本明細書に提供される化合物および方法のさらなる実施形態では、単一の調製工程、組合せ、または相互変換から得られるエナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ラセミ混合物のキラルクロマトグラフィー分離により光学的に純粋なエナンチオマーとして調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、化合物の個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離性錯体が好ましい（例えば結晶性ジアステレオマー塩）。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、別個の物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これら相違点を利用することにより分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィー、または好ましくは、溶解度の相違に基づく分離／分解技法により分離される。いくつかの実施形態では、この光学的に純粋なエナンチオマーは後に、ラセミ化を生じないあらゆる実用的な手段により、分解剤とともに回収される。

#### 【0217】

標識化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、その同位体標識形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識化合物を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識化合物を医薬組成物として投与することにより疾患を処置する方法を含む。ゆえに、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は同位体標識化合物を含み、該同位体標識化合物は、1以上の原子が、通常自然に見出される原子質量もしくは質量数とは異なる原子質量または質量数を持つ原子と置き換えるという事実を除き、本明細書に列記されるものと同一である。本明細書に記載の化合物に組み込まれる同位体の例として、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>C<sub>1</sub>など、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩化物の同位体が挙げられる。前述の同位体および／もしくは他の原子の他の同位体を含有する本明細書に記載の化合物、ならびびその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物、または誘導体は、本発明の範囲内にある。ある同位体標識化合物、例えば<sup>3</sup>Hや<sup>14</sup>Cなどの放射性同位体が組み込まれる化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化された、すなわち<sup>3</sup>H、および、炭素<sup>14</sup>、すなわち<sup>14</sup>Cの同位体は、調製と検出が容易になることから特に好まし

10

20

30

40

50

い。さらに、重水素、すなわち<sup>2</sup>Hなどの重同位体での置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療上の利点をもたらし、例えば、インビボでの半減期が増加するか、または必要な用量が減少する。いくつかの実施形態では、同位体標識された化合物、その薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物、または誘導体は、任意の適切な方法により調製される。

#### 【0218】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、発色団または蛍光部分、生物発光標識、化学発光標識の使用を含むがこれらに限定されない、他の手段により標識される。

#### 【0219】

薬学的に許容可能な塩

10

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、その薬学的に許容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、このような薬学的に許容可能な塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、この薬学的に許容可能な塩を医薬組成物として投与することにより疾患を処置する方法を含む。

#### 【0220】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基または塩基性基を有しているため、多くの無機塩基または有機塩基、無機酸、有機酸のいずれかと反応し、薬学的に許容可能な塩を生じさせる。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に記載の化合物の最終的な分離・精製中に、または、遊離形態にある精製化合物を適切な酸または塩基と別々に反応させて、これにより生じた塩を分離することにより、in situで調製される。

20

#### 【0221】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は溶媒和物として存在する。いくつかの実施形態では、この溶媒和物の投与により疾患を処置する方法である。本明細書にはさらに、かかる溶媒和物を医薬組成物として投与することにより疾患を処置する方法が記載される。

#### 【0222】

溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的な量の溶媒を含有しており、いくつかの実施形態では、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成される。溶媒が水のときには水和物が形成され、または溶媒がアルコールのときにはアルコラートが形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に都合よく調製または形成される。ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、MeOHを含むがこれらに限定されない有機溶媒を使用して、水性／有機溶媒の混合物から再結晶化を行うことにより都合よく調製される。加えて、本明細書に提供される化合物は、溶媒和形態のほか、非溶媒和形態でも存在する。通常、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物および方法の目的のために非溶媒和形態と同等であると考慮される。

30

#### 【0223】

化合物の合成

40

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成は、化学文献に記載の手段を用いて、本明細書に記載の方法を用いて、またはこれらの組合せにより達成される。さらに、本明細書に提示される溶剤、温度、および他の反応条件は、変動する場合がある。

#### 【0224】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発材料と試薬は、合成されるか、または、Sigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals)やAcros Organicsなどを含むがこれらに限定されない商用供給源から得られる。

#### 【0225】

50

さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物、および様々な置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載の技法および材料のほか、例えば次の文献：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1 - 5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1 - 40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992)、Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、およびGreen and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)（これら文献はすべて、開示のために参照により引用される）に記載されるものなどの当該技術分野で認識される技法および材料を用いて合成される。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は、反応に由来するものであってもよく、この反応は、本明細書で提供される式に見られる様々な部分を導入するために適切な試薬と条件を用いて修飾することができる。指針として、以下の合成法を利用してもよい。

10

20

#### 【0226】

##### 保護基の使用

記載された反応では、最終生成物に望まれる場合に反応性官能基、例えばヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基、またはカルボキシ基が、不要な形で反応に関与するのを回避するために、これら反応性官能基を保護することが必要な場合もある。保護基は、反応部分の一部またはすべてを遮断し、保護基が除去されるまでこのような基が化学反応に関与するのを防ぐために使用される。各保護基は異なる手段により除去可能であることが好ましい。総体的に異なる反応条件下で切断される保護基は、差動的な除去の要件を満たす。

30

#### 【0227】

保護基は、酸、塩基、還元条件（例えば水素化分解など）、および／または酸化条件により除去することができる。トリチル、ジメトキシリトリチル、アセタール、*t*-ブチルジメチルシリルなどの基は、酸分解性であり、水素化分解により除去可能なCbz基、および塩基不安定性であるFmoc基で保護されたアミノ基の存在下でカルボキシとヒドロキシの各反応部分を保護するために使用されてもよい。カルボン酸とヒドロキシの反応部分は、*t*-ブチルカルバメートなどの酸不安定性の基により、または酸安定性かつ塩基安定性であるが加水分解で除去可能なカルバメートにより遮断されたアミンの存在下で、限定されないがメチル、エチル、アセチルなどの塩基不安定性の基により遮断されてもよい。

#### 【0228】

カルボン酸とヒドロキシの反応部分はさらに、ベンジル基などの加水分解的に除去可能な保護基により遮断されてもよく、一方で酸と水素結合可能なアミン基は、Fmocなどの塩基分解性の基により遮断されてもよい。カルボン酸反応部分は、アルキルエステルへの変換を含む、本明細書で例証されるような単純エステル化合物への変換により保護されるか、または2,4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に除去可能な保護基により遮断されてもよいが、共存するアミノ基は、フッ化物不安定性のシリルカルバメートにより遮断されてもよい。

40

#### 【0229】

アリル遮断基が酸保護基と塩基保護基の存在下で有用であるのは、酸保護基が安定し、かつ金属または*p*i-酸触媒により連続的に除去可能であるからである。例えば、アリルにより遮断されたカルボン酸は、酸不安定性*t*-ブチルカルバメートまたは塩基不安定性

50

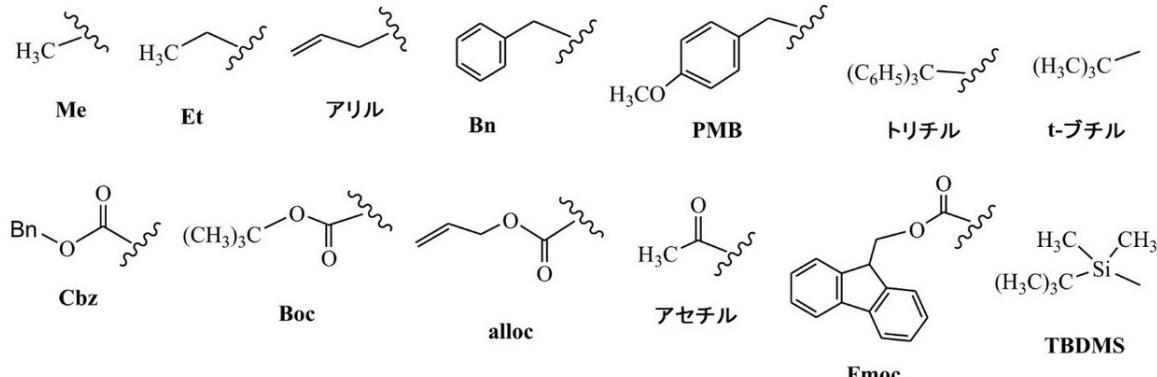
酢酸アミン保護基の存在下で、Pd<sup>0</sup>-触媒反応により脱保護することができる。保護基のまた別の形態は、化合物または中間体が結合する可能性のあるレジンである。残渣がレジンに結合する限り、その官能基は遮断され、反応することができない。レジンから放たれると、官能基は反応に利用可能となる。

#### 【0230】

一般的に、遮断基／保護基は以下から選択されてもよい。

#### 【0231】

#### 【化72】



10

20

#### 【0232】

他の保護基に加え、保護基の作製とその除去に適用可能な技法の詳細は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、およびKocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載されており、これらは開示のために参照により本明細書で引用される。

#### 【0233】

#### 処置と予防の方法

いくつかの実施形態では、必要とする患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(I')、(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含む方法である。いくつかの実施形態では、必要とする患者の炎症性疾患を処置する方法であって、式(I')、(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含む方法である。いくつかの実施形態では、必要とする患者の自己免疫疾患を処置する方法であって、式(I')、(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含む方法である。いくつかの実施形態では、必要とする患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(I')、(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、白斑、およびアトピー性皮膚炎から選択される、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(I')、(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、関節リウマチである、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(I')、(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工

30

40

50

程を含み、疾患、障害、または疾病は、多発性硬化症である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、乾癬である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、狼瘡である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、腸疾患である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、クローン病である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、潰瘍性大腸炎である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、強直性脊椎炎である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、白斑である、方法である。いくつかの実施形態では、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患を処置する方法であって、式(Ⅰ')、(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、もしくは(Ⅳ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を治療上有効量で患者に投与する工程を含み、疾患、障害、または疾病は、アトピー性皮膚炎である、方法である。

#### 【0234】

##### 医薬組成物と投与方法

本明細書に記載のTYK2偽キナーゼリガンドは、疾患、障害、もしくは疾病を処置または予防するために、局所投与に適切である生物学的に適合可能な形態で対象に投与される。本明細書に記載されるようなTYK2偽キナーゼリガンドの投与は、治療上有効量のTYK2偽キナーゼリガンドを単独で、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせて含んだ薬理学的形態にあってもよい。

#### 【0235】

ある実施形態では、本明細書に記載の化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、選択された投与経路と、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載される標準薬務に基づき選択される、薬学的に適切または許容可能な担体(本明細書では、薬学的に適切な(もしくは許容可能な)賦形剤、生理学的に適切な(もしくは許容可能な)賦形剤、または生理学的に適切な(もしくは許容可能な)担体とも呼ばれる)と組み合わされる。

#### 【0236】

したがって本明細書には、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物が提供さ

10

20

30

40

50

れる。担体（または賦形剤）は、組成物の他の成分と適合可能であるとともに組成物のレシピエント（対象）に有害でない場合に、許容可能または適切である。

#### 【0237】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I'）、（I）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む、医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（II）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（III）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（IV）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物がある。

10

#### 【0238】

別の実施形態は、薬学的に許容可能な担体と、式（I'）、（I）、（II）、（III）、（IV）、もしくは（V）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とから実質的になる医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I'）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とから実質的になる医薬組成物である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とから実質的になる医薬組成物である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（II）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とから実質的になる医薬組成物である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（III）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とから実質的になる医薬組成物である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な担体と、式（IV）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とから実質的になる医薬組成物である。

20

#### 【0239】

ある実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば合成方法の工程のうち1つ以上に生じる汚染中間体や副産物などの他の有機小分子を約5%未満、約1%未満、または約0.1%未満しか含有しないという点で、実質的に純粋である。

30

#### 【0240】

これら製剤は、経口、局所、頸側、非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）、またはエアロゾルの投与に適した製剤を含む。

#### 【0241】

典型的な医薬組成物は、医薬調製物の形態、例えば固体、半固体、または液体の形態で使用され、これらの形態は、体外、腸内、または非経口の用途に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤と混合させた有効成分として、開示された化合物の1つ以上を含んでいる。いくつかの実施形態では、この有効成分は、例えば錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した他の形態において、通常は無毒で薬学的に許容可能な担体とともに配合される。活性な対象化合物は、疾患の過程または状態に応じて所望の効果を発揮するのに十分な量で医薬組成物に含まれる。

40

#### 【0242】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のTYK2偽キナーゼリガンドは、皮膚の疾患、障害、もしくは疾病を処置または予防するために、局所投与に適切である生物学的に適合可能な形態で対象に投与される。「局所投与に適切である生物学的に適合可能な形態」は、投与されるTYK2偽キナーゼリガンドの形態のうち、あらゆる毒性作用が阻害剤の治療効果を上回るもの意味する。本明細書に記載されるようなTYK2偽キナーゼリガンドの投与は、治療上有効量のTYK2偽キナーゼリガンドを単独で、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせて含んだ薬理学的形態にあってもよい。

#### 【0243】

50

T Y K 2 偽キナーゼ阻害剤の局所投与は、エアロゾル、半固体医薬組成物、粉末、または溶液の形態で提供することができる。「半固体組成物」という用語は、軟膏、クリーム、膏薬、ゼリー、または皮膚への塗布に適した実質的に同様の不变性を持つ他の医薬組成物を意味する。半固体組成物の例は、LeaとFeibigerにより発行されたThe Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanigの第17章(1970)、およびMack Publishing Companyにより発行されたRemington's Pharmaceutical Sciences, 15th Editionの第67章(1975)に提供されている。

## 【0244】

10

皮膚(Dermal or skin)貼付剤は、本明細書に記載の治療用組成物または医薬組成物の経皮送達を行う別の方法である。貼付剤は、化合物の吸収を増大させるためにDMSOなどの吸収促進薬を提供することができる。貼付剤は、皮膚への薬物送達の速度を制御するものを含む場合がある。貼付剤は、それぞれリザーバシステムまたは単体システムを含む様々な投与システムを提供する場合がある。リザーバの設計には例えば、4つの層：皮膚に直接接触する接着層、薬物分子の拡散を制御する制御膜、薬物分子のリザーバ、および耐水性バッキング(backing)があつてもよい。このような設計は特定の期間にわたり均一量の薬物を送達するものであり、送達速度は様々な皮膚の種類の飽和限界未満でなければならない。単体設計は、例えば一般的に、3つの層：接着層、化合物を包含するポリマーマトリクス、および水を通さないバッキングしか有していない。この設計は、皮膚に飽和量の薬物をもたらす。それにより、送達は皮膚によって制御される。薬物量が貼付剤において飽和量より下に低下すると、送達速度が低下する。

## 【0245】

20

一実施形態では、局所用組成物は、例えばポリアクリル酸またはポリアクリルアミドをベースとしてヒドロゲルの形態を呈し、例えば標準的な軟膏DAB8(50%のPEG300、50%のPEG1500)のような担体としてのポリエチレングリコール(PEG)を含む軟膏の形態を呈し、またはエマルジョン、具体的には、任意選択でリポソームを添加した油中水型または水中油型をベースとするマイクロエマルジョンの形態を呈することができる。適切な浸透促進物質(同調剤(training agent))は、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはデシルメチルスルホキシド(デシル-MSO)などのスルホキシド誘導体、およびトランスクートール(ジエチレングリコールモノエチルエーテル)またはシクロデキストリンのほか、ピロリドン、例えば2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン-5-カルボン酸、または生物分解性のN-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン、およびそれらの脂肪酸エステル；ドデシル尿素、1,3-ジドデシル尿素、1,3-ジフェニル尿素などの尿素誘導体；テルペン、例えばD-リモネン、メントン、a-テルピノール、カルボール、リモネンオキシド、1,8-シネオールを含む。

## 【0246】

30

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルはさらに、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクなどの賦形剤、またはそれらの混合物を含む場合がある。粉末およびスプレーはさらに、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ポリアミド粉末などの賦形剤、またはこれら物質の混合物を含む場合がある。ナノ結晶性抗菌金属の溶液は、エアロゾル製剤を作るために慣例的に使用される既知の手段のいずれかにより、エアロゾルまたはスプレーへと変換することができる。通常、このような方法は、通常は不活性なキャリアガスを用いて溶液の容器を加圧する工程またはこの加圧のための手段を提供する工程、および加圧ガスを小さな開口部に通す工程を含む。加えてスプレーは、クロロフルオロ炭化水素(chlorofluorohydrocarbons)などの従来の噴射剤、およびブタンやプロパンなどの揮発性の非置換型炭化水素を含有する場合がある。

## 【0247】

40

50

担体はさらに、製剤の pH、浸透性、粘度、鮮明度、色、無菌性、安定性、溶解速度、もしくは臭いを修飾または維持するために他の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでよい。抗皮膚老化組成物はさらに、抗酸化剤、日焼け止め、天然レチノイド（例えばレチノール）、および皮膚処置用組成物によく見られる他の添加剤を含んでよい。

#### 【0248】

錠剤などの固体組成物を調製するためのいくつかの実施形態では、開示された化合物またはその無毒で薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含有する固体の予備処方組成物を形成するために、主要な有効成分は、医薬担体、例えば、コーンスター、ラクトース、スクロース、ソルビトール、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、ガムなどの従来の錠剤成分、および他の医薬希釈剤、例えば水と混合される。このような予備処方組成物を均質と言及するとき、組成物が錠剤、丸剤、カプセル剤などの等しく有効な単位剤形へと容易に細分されるように、有効成分が組成物全体にわたり均一に分散されることを意味する。

#### 【0249】

経口投与用の固体剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒など）では、対象組成物は、クエン酸ナトリウムやリン酸二カルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容可能な担体、および／または、（1）デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、シリサイド化微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／もしくはケイ酸などの充填剤または增量剤、（2）例えばカルボキシメチルセルロース、ヒプロメロース、アルギネット、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシアなどの結合剤、（3）グリセリンなどの希釈剤、（4）クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート、寒天（agar-agar）、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（5）パラフィンなどの溶液緩染剤、（6）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進物質、（7）例えばドクセートナトリウム、セチルアルコール、グリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、（8）カオリソやベントナイト粘土（bentonite clay）などの吸収性物質、（9）滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、それらの混合物などの滑沢剤、ならびに（10）着色料のうちいずれかと混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、いくつかの実施形態では、組成物は緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、同様のタイプの固体組成物が、ラクトースや乳糖などの賦形剤のほか、高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して軟または硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても利用される。

#### 【0250】

いくつかの実施形態では、錠剤は、任意選択で1つ以上の副成分とともに圧縮または成型することにより作製される。いくつかの実施形態では、圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコレート、架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、または分散剤を使用して調製される。いくつかの実施形態では、成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械の中で成型することにより作られる。いくつかの実施形態では、錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤などの他の固体剤形は、腸溶コーティングや他のコーティングなどのコーティングおよびシェルとともに入手（scored）または調製される。

#### 【0251】

吸入または吹送用の組成物として、薬学的に許容可能な水性溶剤または有機溶剤に含まれる溶液および懸濁液、あるいはそれらの混合物、ならびに粉末が挙げられる。経口投与用の液体剤形として、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシルが挙げられる。対象組成物に加えて、いくつかの実施形態では、液体剤形は、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブ

10

20

30

40

50

チレングリコール、油（具体的に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン、およびこれらの混合物など、水または他の溶媒、可溶化剤、乳化剤といった不活性希釈剤を含有する。

#### 【0252】

いくつかの実施形態では、懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシレート化（ethoxylated）イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトル、ソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ペントナイト、寒天、トラガント、およびそれらの混合物として懸濁化剤を含有する。

#### 【0253】

いくつかの実施形態では、粉末とスプレーは、対象組成物に加えて、ラクトース、滑石、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ポリアミド粉末などの賦形剤、またはこれら物質の混合物を含む。いくつかの実施形態では、スプレーはさらに、クロロフルオロ炭化水素、およびブタンやプロパンなどの揮発性の非置換型炭化水素といった従来の噴射剤を含有する。

#### 【0254】

本明細書に開示される組成物および化合物は代替的に、エアロゾルにより投与される。これは、化合物を含有するエアロゾル水溶液、リポソーム調製物、または固形粒子を調製することにより遂行される。いくつかの実施形態では、非水性（例えばフルオロカーボン噴射剤）懸濁液が使用される。いくつかの実施形態では、対象組成物に包含される化合物の分解をもたらす音波ネプライザーが使用される。理由として、薬剤が剪断（shear）されるのを最小限に抑えるためである。通常、エアロゾル水溶液は、従来の薬学的に許容可能な担体および安定化剤と一体的に対象組成物の水溶液または懸濁液を製剤化することにより作られる。担体と安定化剤は特定の対象組成物の必要条件に応じて変わるが、典型的には非イオン性界面活性剤（Tween、ブルロニック（登録商標）、ポリエチレングリコール）、血清アルブミンのような無害のタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝液、塩、糖、または糖アルコールを含む。エアロゾルは通常、等張液から調製される。

#### 【0255】

非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な滅菌等張水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、あるいは使用の直前に注射可能な滅菌溶液または分散液へと再構成される滅菌粉末剤と組み合わせて、対象組成物を含んでもよく、これらは、いくつかの実施形態では、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質、懸濁化剤、または増粘剤を含む。

#### 【0256】

医薬組成物に利用される適切な水性担体および非水性担体の例として、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびその適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルやシクロデキストリンなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動度は、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要な粒度を維持することにより、および界面活性剤の使用により維持される。

#### 【0257】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含む組成物の用量は、患者（例えばヒト）の状態、すなわち疾患の段階、通常の健康状態、年齢、およびその他の要因に応じて異なる。

#### 【0258】

医薬組成物は、処置（または予防）の対象である疾患に適切な形で投与される。適切な用量、ならびに適切な投与期間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子により決定されることになる。一般に、適切な用量および処置レジメンは、治療利益および／または予防利益（例えば、

10

20

30

40

50

より頻度の高い完全寛解または部分寛解、より長い無病生存および／または全生存率、あるいは症状の重症度低下などの臨床アウトカムの改善)をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。最適用量は、概して実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。いくつかの実施形態では、最適用量は、患者の体型、体重、または血液量に左右される。

**【0259】**

経口投与は、一般的に約1.0mg～約1000mgで1日1～4回行われる。

**【0260】**

投与は、投与製剤の薬物動態パラメータおよび使用される投与経路に応じて繰り返されてよい。

10

**【0261】**

投与を容易にして投与量を均一にするために、組成物を投与単位剤形に製剤化することは、特に都合が良い。本明細書で使用される投与単位剤形は、処置される哺乳動物対象に対する単位用量 (unitary dosages) として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体に関連する所望の治療効果をもたらすように、算出される所定量の活性化合物を含有している。投与単位剤形に関する仕様は、(a) TYK2偽キナーゼリガンド固有の特性および達成される特定の治療効果、ならびに (b) 個体の感度の処置のためにこのような活性化合物を配合する技術分野における固有の制限により、およびそれらに直接依存して指示される。特定の用量は、例えば患者のおよその体重もしくは体表面積、または占有される体空間の体積に従い、当業者により容易に算出される場合がある。用量は、選択される特定の投与経路に応じても算出される。処置に適切な用量を求めるのに必要な計算に対するさらなる改善は、当業者により慣例的に行われている。かかる計算は、標的細胞のアッセイ調製における本明細書に開示されたTYK2偽キナーゼリガンド活性を考慮して、不要な実験なしに当業者により行われる場合がある。正確な用法・用量は、標準の用量反応試験と連動して求められる。実際に投与される組成物の量は、処置対象である疾病、投与される組成物の選択、個々の患者の年齢、体重、および反応、患者の症状の重症度、ならびに選択した投与経路を含む関連する状況を考慮して、医療従事者により定められることが理解される。

20

**【0262】**

かかるTYK2偽キナーゼリガンドの毒性および治療有効性は、例えばLD<sub>50</sub>(集団の50%に致死的な用量)およびED<sub>50</sub>(集団の50%に治療上有効な用量)を求めるために、細胞培養物または実験動物を対象とする標準の薬学的手順により求めることができる。毒性と治療効果との用量比が治療指数であり、これはLD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>の比として表すことができる。大きな治療指数を示すTYK2偽キナーゼリガンドが好ましい。毒性副作用を示すTYK2偽キナーゼリガンドが使用されてもよいが、未感染細胞に起こり得る損傷を最小限にすることにより副作用を低減するために、かかる阻害剤を罹患組織の部位に対して標的とする送達システムを設計することに注意を払う必要がある。

30

**【0263】**

細胞培養アッセイおよび動物試験から得たデータは、ヒトを対象とする使用のために一連の投与量を製剤化するのに使用可能である。かかるTYK2偽キナーゼリガンドの投与量は、毒性がほとんどまたは全くないED<sub>50</sub>を含む血中濃度の範囲内にあるのが好ましい。この投与量は、利用される剤形と投与経路に応じてこの範囲内で変動する場合がある。本明細書に記載の方法に使用されるTYK2偽キナーゼリガンドでは、治療上有効量は、最初に細胞培養アッセイから予測することができる。細胞培養物を対象に求められるIC<sub>50</sub>を含む循環血漿中濃度範囲(症状の最大半量の阻害を達成するTYK2偽キナーゼリガンド濃度)を達成するための用量が、動物モデルを対象に製剤化される場合がある。このような情報は、ヒトに有用な用量をより正確に求めるために使用することができる。血漿中濃度は、例えば高速液体クロマトグラフィーにより測定することができる。

40

**【実施例】**

**【0264】**

50

以下の実施例は、例示目的のために提供されるものであり、本明細書に提供される特許請求の範囲を限定するように意図したものではない。これらの実施例および本明細書全体における引用文献はすべて、それにより提供されるすべての法的目的のために参照により本明細書に引用される。本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発材料および試薬は、合成されるか、またはSigma-Aldrich、Across Organics、Fluka、およびFischer Scientificなどであるがこれらに限定されない商用供給源から入手することができる。

**【0265】**

J. Org. Chem. 2007 72 (1) : 23A - 24A に定められるような標準の略語および頭字語を、本明細書で使用する。本明細書で使用される他の略語および頭字語は、次のとおりである。

**【0266】**

【表1】

AcOH	酢酸
DMF	ジメチルホルムアミド
DMP	デス・マーチン・ペルヨージナン
dppf	(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq	当量
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル-O-(1 <i>H</i> -ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析
MeOH	メタノール
TEA	トリエチルアミン
RT	室温

**【実施例1】**

**【0267】**

5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン(中間体1E)の合成

**【0268】**

10

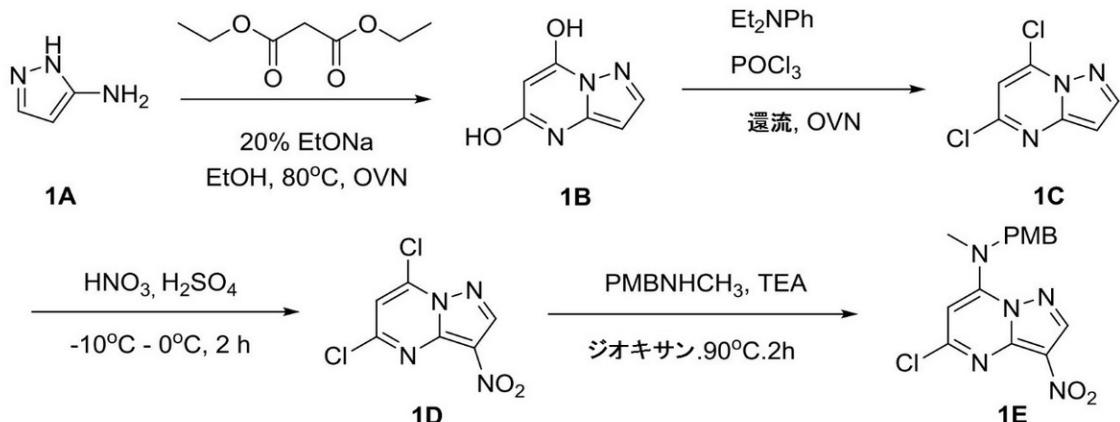
20

30

40

50

## 【化73】



## 【0269】

工程1：1A (100 g、1.17 mmol)とマロン酸ジエチル (214 g、1.34 mol)をEtOH (500 mL)に溶かした溶液に、EtONa (EtOH中で20% w/w、819 g、2.41 mol)を添加した。反応混合物をN<sub>2</sub>下、80で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を水 (2000 mL)で希釈し、1N HClで酸性化し pHを約2にした。沈殿物を生じさせ濾過により集めることで、1B (125 g、69%)を茶色固体として得た。

## 【0270】

工程2：1B (100 g、1.7 mmol)をPOCl<sub>3</sub> (500 mL)に溶かした溶液に、Et<sub>2</sub>NPh (167.8 g、1.12 mol、1.7当量)を30未満で添加した。混合物を90で5.0時間攪拌した。反応混合物を氷水 (3000 mL)に注ぎ、EtOAc (1000 mLで3回)で抽出した。組み合わせた有機質層を、飽和NaHCO<sub>3</sub>とブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製することで、119dC (90 g、73%)を白色固体として得た。

## 【0271】

工程3：-10の2000 mLフラスコ中の硫酸 (600 mL、濃縮)に、硝酸 (300 mL、70%)を30分かけて滴下した。固体物1C (100 g)を少量ずつ添加しながら、温度を0未満に維持した。混合物を0でさらに2.0時間攪拌した。混合物を氷水 (3.0 L)に注ぎ、DCM (1 Lで3回)で抽出した。組み合わせた有機質層を、飽和NaHCO<sub>3</sub>とブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル/EtOAc (300 mL、5/1、v/v)によりトリチュレートした。固体物を濾過により集め、真空下で乾燥することで、化合物1D (96 g、77%)を黄色固体として得た。

## 【0272】

工程4：化合物1D (100 g、430 mmol)をジオキサン (1500 mL)に溶かした溶液に、PMBNHCH<sub>3</sub> (65 g、430 mmol)とTEA (87.0 g、860 mol)を添加した。混合物を90で1.0時間攪拌した。混合物をDCM (3000 mL)で希釈し、ブラインにより洗浄した。有機質相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を石油エーテル/EtOAc (1500 mL、10/1、v/v)によりトリチュレートした。固体物を濾過により集め、真空下で乾燥することで、5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン (1E) (130 g、87%)を黄色固体として得た。LCM S: 248.0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【実施例2】

## 【0273】

10

20

30

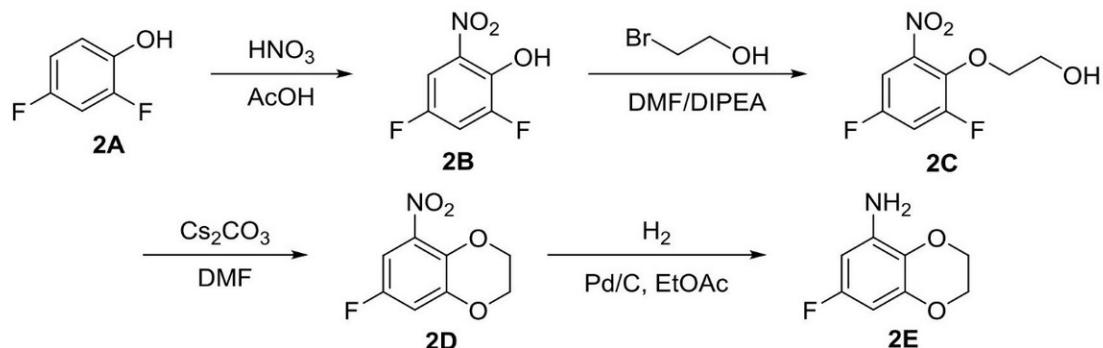
40

50

7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - アミン ( 中間体 2 E ) の合成

【 0 2 7 4 】

【 化 7 4 】



【 0 2 7 5 】

工程 1 : 2 A ( 1 0 0 . 0 g、0 . 7 6 9 m o l ) を A c O H ( 8 0 0 m L ) に溶かした溶液に、H N O 3 / A c O H ( 2 0 0 m L 、v / v = 1 / 1 ) を滴下した。混合物を 1 0 で 9 0 分間攪拌し、次いで氷水 ( 4 L ) に注いだ。固体物を濾過により集め、少量の水により洗浄することで 2 B ( 1 2 5 g、9 3 % ) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【 0 2 7 6 】

工程 2 : 2 B ( 1 2 5 . 0 g、0 . 7 1 4 m o l ) を D M F ( 8 0 0 m L ) に溶かした 25 の溶液に、2 - プロモエタノール ( 2 2 0 . 0 g、1 . 7 8 5 m o l ) と D I P E A ( 4 5 4 . 0 g、3 . 5 7 0 m o l ) を添加した。混合物を 1 2 0 で 2 時間攪拌した。反応溶液を水 ( 8 L ) で希釈し、E t O A c ( 4 L ) で抽出し、N a 2 S O 4 で乾燥した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、2 C ( 1 1 6 g、7 3 % ) を黄色オイルとして得た。

【 0 2 7 7 】

工程 3 : 2 C ( 1 1 6 g、0 . 5 3 0 m o l ) を D M F ( 6 0 0 m L ) に溶かした溶液に、C s 2 C O 3 ( 4 6 0 . 0 g、1 . 5 8 9 m o l ) を添加し、次いで混合物を 8 0 で 1 時間加温した。混合物を氷水 ( 5 L ) に注ぎ、E t O A c ( 3 L ) で抽出した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、2 D ( 8 5 g、8 5 % ) を淡黄色固体として得た。

【 0 2 7 8 】

工程 4 : 2 D ( 7 0 . 0 g、0 . 3 5 2 m o l ) を E t O A c ( 5 0 0 m L ) に溶かした 25 の溶液に、P d / C ( 7 . 0 g ) を添加した。得られた混合物を H 2 霧囲気下、室温で 1 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、E t O A c により洗浄した。有機質相を集め、溶媒を減圧下で除去することで、7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - アミン ( 2 E ) ( 4 5 g、7 5 % ) を茶色オイルとして得た。

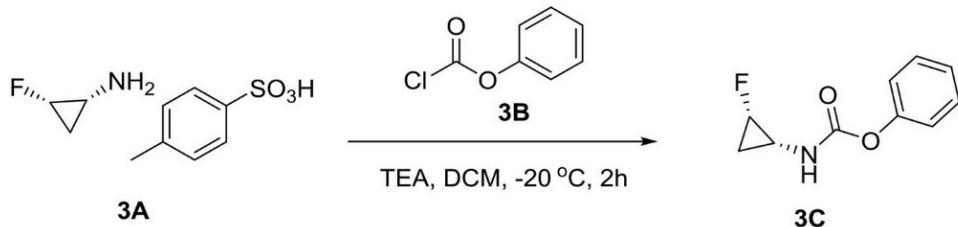
【 実施例 3 】

【 0 2 7 9 】

フェニル ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ) カルバメート ( 中間体 3 C ) の合成

【 0 2 8 0 】

【化 7 5 】



【 0 2 8 1 】

化合物 3 A ( 1 0 0 g、 4 0 5 mm o l ) を D C M ( 1 0 0 0 m L ) に溶かした - 2 0 の溶液に、 T E A ( 1 2 2 g、 1 . 2 2 m o l ) を添加した。この混合物に、 化合物 3 B ( 7 0 g、 4 4 5 の m m o l ) を - 2 0 度で 3 0 分かけて添加した。混合物を - 7 8 度で 2 . 0 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O 3 と ブラインにより洗浄し、 有機質相を N a 2 S O 4 で乾燥し、 真空下で濃縮することで、 フェニル ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロビル ) カルバメート ( 3 C ) ( 7 0 g、 9 1 % ) を茶色 固形物として得た。 L C M S : 1 9 6 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

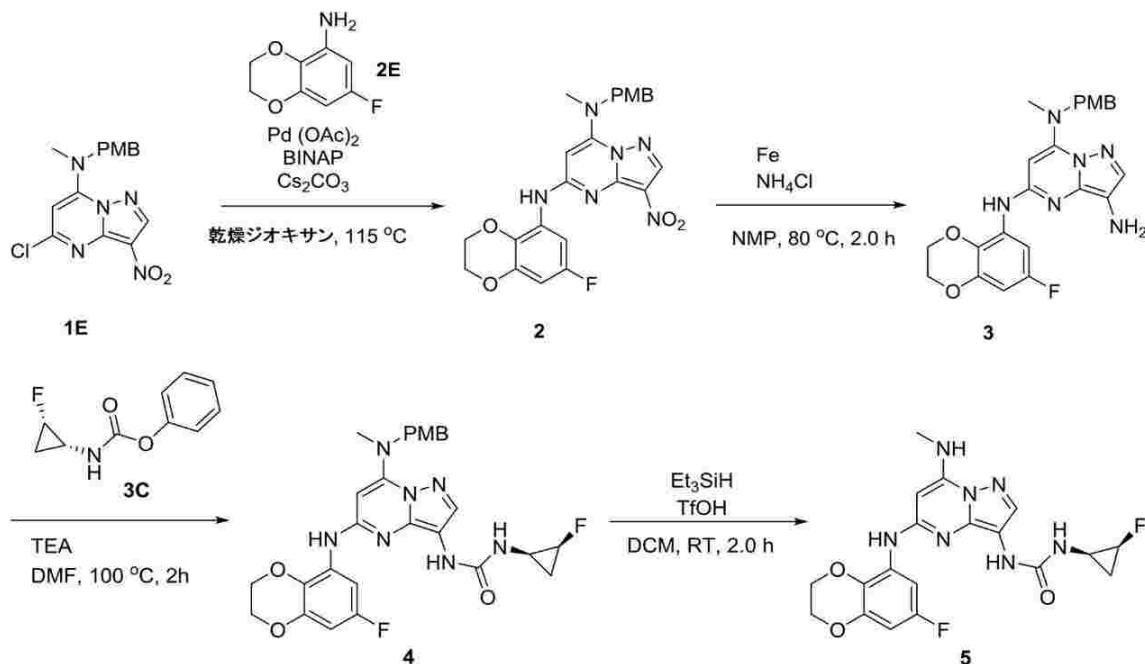
【实施例 4】

( 0 2 8 2 )

1 - ( 5 - ( ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) アミノ ) - 7 - ( メチルアミノ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ) ウレア ( 5 ) の合成

( 0 2 8 3 )

【化 7 6】



【 0 2 8 4 】

工程1：1E(100g、288mmol)と2E(57g、345mmol)を、N<sub>2</sub>下で乾燥1,4-ジオキサン(3000mL)に溶かした溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(141g、432mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(5.2g、23.3mmol)、およびBINAP(28.6g、46.6mmol)を添加した。115℃で一晩攪拌後、反応混合物を室温に冷まし、ヘキサン(3000mL)で希釈した。固形物を濾過により集め、1500mLで2回(DCM中の50%ヘキサン)洗浄した。固形物を水5000mLに懸

濁し、1時間攪拌した。固形物を濾過により集め、真空下で乾燥することで、化合物2(90g、65%)を茶色固形物として得た。

#### 【0285】

工程2：化合物2(70g、145mmol)をNMP(2000mL)に溶かした溶液に、飽和NH<sub>4</sub>Cl(aq.、1000mL)とFe(92.8g、1.45mol)を添加した。80で5.0時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷まして濾過した。濾液を水(20L)に注ぎ、固形物を濾過により集めた。固形物をDCM(約1500mL)に溶かし、ショートシリカゲルカラムを介してフラッシュ洗浄し(flashed)、カラムをさらに3000mLのDCM/MeOH=30/1で洗浄した。有機質相を真空下で濃縮した。残渣をEtOH/MeCN(2000mL、5/1、v/v)によりトリチュレートした。固形物を濾過により集め、真空下で乾燥することで、化合物3(46g、71%)を茶色固形物として得た。

#### 【0286】

工程3：化合物3(86g、0.19mol、1.0当量)をDMF(800mL)に溶かした溶液に、3C(44.7g、0.23mol、1.3eq.)とTEA(38.6g、0.38mol、2eq.)を添加した。80で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷まし、水(8000mL)に注いだ。濾過により固形物を集め、真空下で乾燥した。残渣をEtOH/MeCN(1200mL、5/1、v/v)によりトリチュレートした。固形物を濾過により集め、真空下で乾燥することで、化合物4(75g、71%)を茶色固形物として得た。

#### 【0287】

工程4：化合物4(118g、0.21mol、1.0eq.)をDCM(1200mL)に溶かした溶液に、トリエチルシラン(37.3g、0.32mol、1.5eq.)を添加した。10分間攪拌した後、TFA(240mL)を混合物に添加し、反応溶液を室温で0.5時間攪拌した。TfOH(60mL)を添加し、反応溶液を室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(30mL)に注いだ。濾過により固形物を集め、真空下で乾燥した。固形物をEtOH(500mL)でトリチュレートし、濾過により集めた。固形物をEtOAc(30mLで2回)でトリチュレートした。固形物を濾過により集め、真空下で乾燥することで、1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア(5)(80g、86%)を黄色固形物として得た。LCMS: 432.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【実施例5】

#### 【0288】

1-(5-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア(7)の合成

#### 【0289】

10

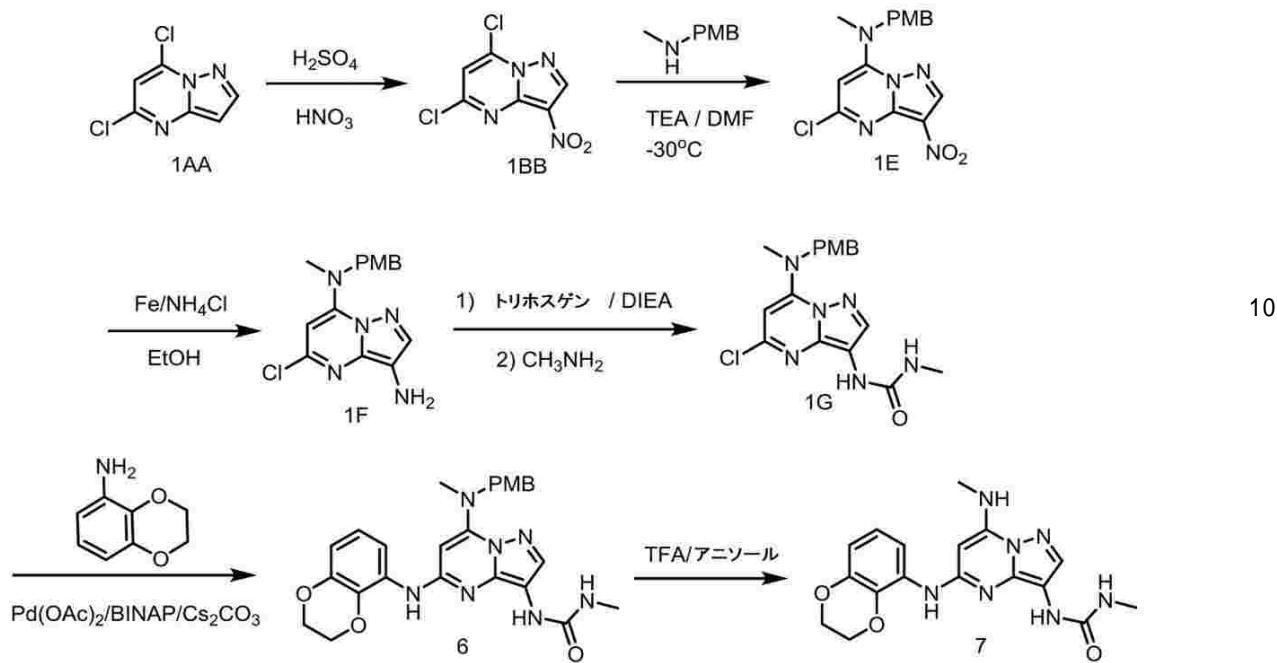
20

30

40

50

## 【化77】



## 【0290】

工程1：-10の100mLフラスコ中の硫酸(9mL、濃縮)に、硝酸(4.5mL、70%)を2分かけて滴下した。固体物5, 7-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(AA)(1.0g)を少量ずつ添加した。得られた混合物を0で6時間攪拌した。LC/MSにより、出発材料は残存していないことを認めた。反応物に氷水80mLを添加し、0で20分間攪拌した。混合物をDCM(60mLで3回)により抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>とブライインで洗浄した。溶媒を真空内で除去することで、5, 7-ジクロロ-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1BB)(1.15g)を黄色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。

## 【0291】

工程2：5, 7-ジクロロ-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1BB)(1.2g、1.0eq)とTEA(0.624g、1.2eq)を、DMF(12mL)に溶かした。溶液を-30(ヘキサン/ドライアイス)で冷やし、次いで、1-(4-メトキシフェニル)-N-メチルメタンアミン(0.682g、0.98eq)をDMF(2mL)に溶かした溶液を滴下した。得られた混合物-20で15分間攪拌した。反応混合物を氷水(200mL)に注ぎ、5分間攪拌した。沈殿物を濾過により集め、水(20mLで2回)で洗浄し、真空内で乾燥することで、5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン(1E)(1.68g、94%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。

## 【0292】

工程3：5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン(1E)(1.68g、1.0eq)を、EtOH(100mL)に懸濁させた。この溶液に鉄粉(4.0g、15eq)と飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)を添加した。得られた混合物を90で35分間加温した。過剰な鉄粉はセライトパッドを介した濾過により除去した。溶媒を真空内で濃縮した。残渣を酢酸エチル(70mL)に溶かし、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)とブライインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲル上で精製することで、黄色オイルとして5-クロロ-N7-(4-メトキシベンジル)-N7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3,7-ジアミン(1F)(1.4g、91%)を得て、これを一晩かけ凝固させた。

## 【0293】

10

20

30

40

50

工程4：5-クロロ-7-(4-メトキシベンジル)-N7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3,7-ジアミン(1F)(120mg、1.0eq)を乾燥THF(8mL)に溶かし、N<sub>2</sub>下、0°で冷やした。この溶液にトリホスゲン(37mg、0.33eq)とDIEA(54mg、1.1eq)を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を氷水槽で冷やし、CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>(THF中で2M、0.6mL、3.0eq)を0°で添加した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)とブラインで洗浄した。粗製生成物をISCOで精製することで、1-(5-クロロ-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア(1G)(114mg、80%)を得た。

## 【0294】

工程5：1-(5-クロロ-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア(1G)(100mg、1.0eq)、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-アミン(61mg、1.5eq)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(15mg、0.25eq)、BINAP(67mg、0.4eq)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(156mg、1.8eq)を、乾燥ジオキサン(8mL)中で組み合わせた。混合物をN<sub>2</sub>下、5分間泡立たせ、反応物を密封管の中、115°で8時間加温した。反応物をDCM(50mL)で希釈し、水とブラインで洗浄した。粗製物をISCOシリカゲルカラムで精製することで、1-(5-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア(6)(45mg)を得た。

## 【0295】

工程6：1-(5-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア(6)(45mg)をDCM(2mL)に溶かした溶液に、アニソール(0.1mL)とTFA(0.5mL)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣をDCM(50mL)に溶かし、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)とブラインで洗浄した。粗製混合物をISCOシリカゲルカラムで精製することで、1-(5-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア(7)(22mg、64%)をベージュ色固体として得た。LCMS: 370.4(M+H)<sup>+</sup>。

## 【実施例6】

## 【0296】

1-(5-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア(10)の合成

## 【0297】

10

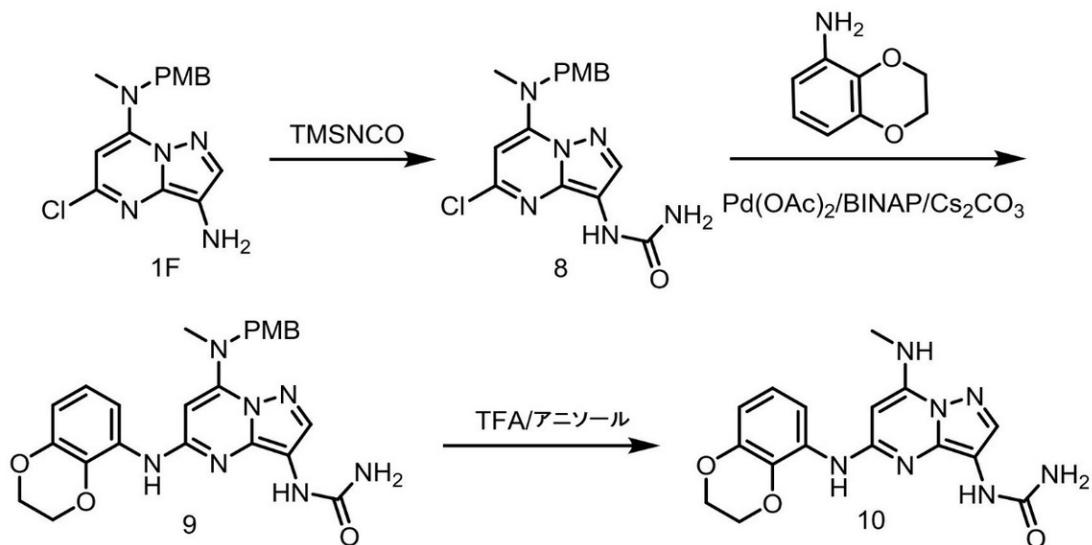
20

30

40

50

## 【化78】



10

## 【0298】

工程1：5 - クロロ - N7 - (4 - メトキシベンジル) - N7 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3,7 - ディアミン(1F)(150mg、1.0eq)を乾燥THF(2mL)に溶かした溶液に、TMSNCO(82mg、1.5eq)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間加温した。溶媒を真空中で除去した。残渣をMeOH(5mL)に懸濁させ、混合物を60℃で1時間加温した。室温に冷ました後、固体を凝結させて濾過により集めることで、1 - (5 - クロロ - 7 - ((4 - メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル)ウレア(8)(120mg、70%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

## 【0299】

工程2：1 - (5 - クロロ - 7 - ((4 - メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル)ウレア(120mg、1.0eq)、2,3 - デヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 5 - アミン(8)(76mg、1.5eq)、Pd(OAc)2(12mg、0.15eq)、BINAP(42mg、0.2eq)、およびCs2CO3(162mg、1.5eq)を、乾燥ジオキサン(8mL)中で組み合わせた。混合物をN2下、5分間泡立たせ、反応物を密封管の中、115℃で8時間加温した。反応物をDCM(50mL)で希釈し、水とブラインで洗浄した。粗製物をISCOシリカゲルカラムで精製することで、1 - ((2,3 - デヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 5 - イル)アミノ) - 7 - ((4 - メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル)ウレア(9)(39mg、25%)を得た。

30

## 【0300】

工程3：1 - ((2,3 - デヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 5 - イル)アミノ) - 7 - ((4 - メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル)ウレア(9)(39mg)をDCM(2mL)に溶かした溶液に、アソール(0.1mL)とTFA(0.5mL)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣をDCM(50mL)に溶かし、NaHCO3(飽和)とブラインで洗浄した。粗製混合物をISCOシリカゲルカラムで精製することで、1 - ((2,3 - デヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 5 - イル)アミノ) - 7 - (メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル)ウレア(10)(20mg、69%)をベージュ色固体として得た。LCMS: 356.5(M+H)+。

40

50

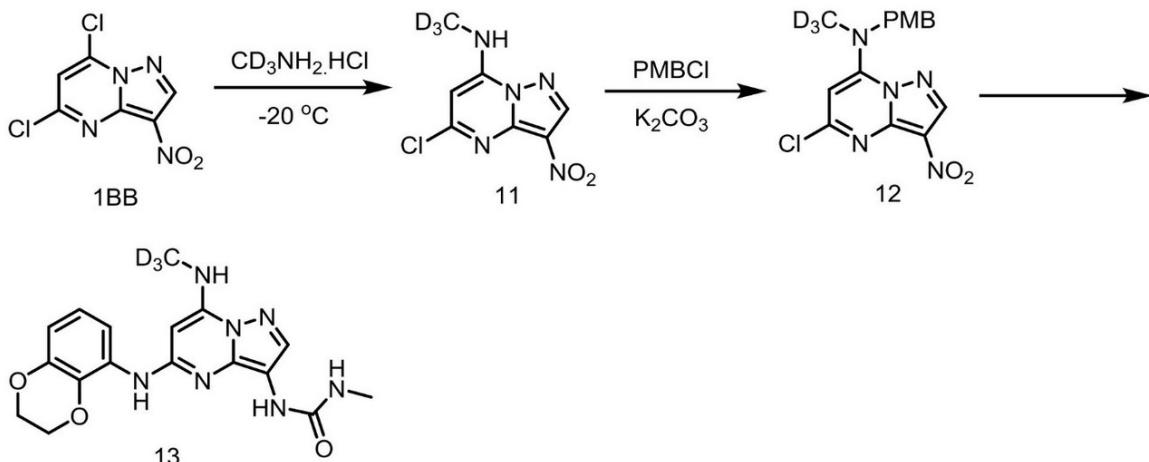
## 【実施例 7】

## 【0301】

1 - ( ( 5 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) アミノ ) - 7 - ( ( メチル - d 3 ) アミノ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルウレア ( 13 ) の合成

## 【0302】

## 【化79】



## 【0303】

工程 1 : 5 , 7 - ジクロロ - 3 - ニトロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン ( 1 BB ) ( 500 mg 、 1 . 0 e q ) と T E A ( 0 . 26 g 、 1 . 2 e q ) を、 D M F ( 8 mL ) に溶かした。溶液を - 20 ( ヘキサンドライアイス ) で冷やし、次いで C D 3 N H 2 · H C l ( 148 mg 、 0 . 98 e q ) を添加した。得られた混合物を - 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル ( 80 mL ) で希釈し、水 ( 50 mL で 3 回 ) で洗浄し、ブラインで洗浄した。有機質相を N a 2 S O 4 で乾燥し、真空中で濃縮することで、 5 - クロロ - N - ( メチル - d 3 ) - 3 - ニトロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ( 11 ) ( 400 mg ) を黄色固体として得て、これを精製することなく使用した。

## 【0304】

工程 2 : 5 - クロロ - N - ( メチル - d 3 ) - 3 - ニトロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ( 11 ) ( 400 mg 、 1 . 0 e q ) を D M F ( 15 mL ) に溶かした溶液に、 K 2 C O 3 ( 760 mg 、 3 . 0 e q ) と P M B C l ( 410 mg 、 1 . 5 e q ) を添加した。結果として生じた混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル ( 100 mL ) で希釈し、水 ( 60 mL で 3 回 ) で洗浄し、ブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラムで精製することで、 5 - クロロ - N - ( 4 - メトキシベンジル ) - N - ( メチル - d 3 ) - 3 - ニトロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ( 12 ) ( 410 mg 、 67 % ) を得た。

## 【0305】

1 - ( ( 5 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) アミノ ) - 7 - ( ( メチル - d 3 ) アミノ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルウレア ( 13 ) を、実施例 1 の工程 3 ~ 6 に概説した合成手順に従い、 5 - クロロ - N - ( 4 - メトキシベンジル ) - N - ( メチル - d 3 ) - 3 - ニトロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ( 12 ) から調製した。 L C M S : 373 . 5 ( M + H ) + 。

## 【実施例 8】

## 【0306】

1 - ( ( 5 - ( ( 1 - ( 6 - メトキシピリダジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ

10

20

30

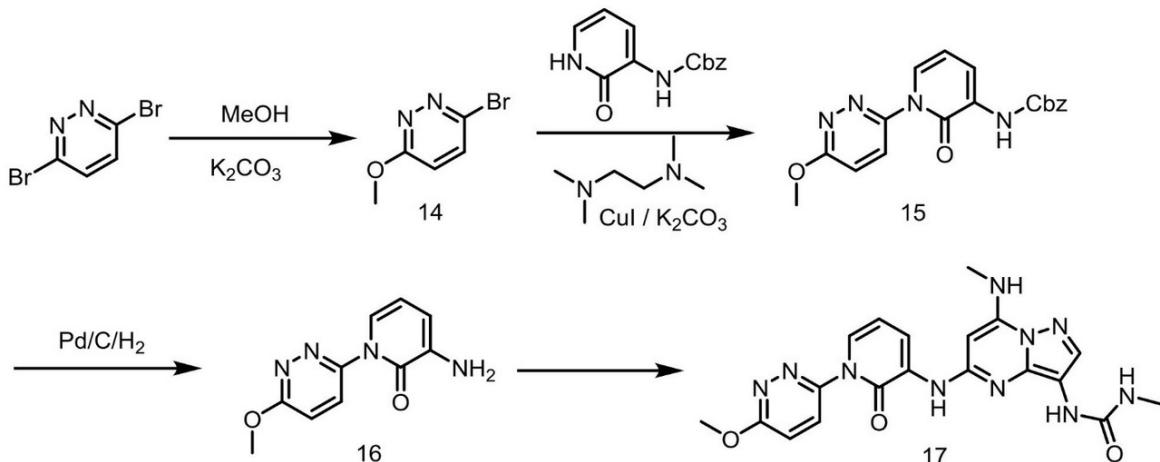
40

50

ドロピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (メチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - メチルウレア (17) の合成

## 【0307】

## 【化80】



## 【0308】

工程1：3, 6 - ジブロモピリダジン (1.0 g、1.0 eq) を MeOH (50 mL) に溶かした懸濁液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 g、2.0 eq) を添加した。得られた混合物を密封管の中、90 °C で 15 時間加温した。溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、水とブライインで洗浄することで、3 - ブロモ - 6 - メトキシピリダジン (14) (725 mg、92%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

## 【0309】

工程2：ベンジル (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) カルバメート (900 mg、1.0 eq)、3 - ブロモ - 6 - メトキシピリダジン (14) (700 mg、1.0 eq)、N1, N1, N2, N2 - テトラメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.13 g、0.3 eq)、CuI (71 mg、0.1 eq)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g、2.0 eq) を、乾燥ジオキサン (25 mL) 中で組み合わせた。混合物をN<sub>2</sub>ガスで5分間泡立たせた。得られた混合物を密封管の中、100 °C で 14 時間加温した。反応物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (50 mL で 2 回) で洗浄した。粗製物をシリカゲルカラムで精製することで、ベンジル (1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) カルバメート (15) (362 mg、27%) を得た。

## 【0310】

工程3：ベンジル (1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) カルバメート (15) (360 mg) を、MeOH (20 mL) と酢酸エチル (20 mL) に溶かした。この溶液にPd/C (10%、72 mg) を添加した。混合物をH<sub>2</sub> (50 psi) で 5 時間かけて水素化した。触媒を濾過により除去した。溶媒を真空中で除去することで、ベージュ色固体を得た。固体を酢酸エチル (5 mL) に懸濁させ、5分間加熱還流した。室温に冷やした後、白色固体を凝結させた。固体を濾過により集め、真空中で乾燥することで、3 - アミノ - 1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (16) (149 mg、67%) を得た。

## 【0311】

1 - (5 - ((1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (メチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - メチルウレア (17) を、実施例1の工程4 ~ 6 に概説された合成手順に従い、3 - アミノ - 1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) ピリジン -

10

20

30

40

50

2 ( 1 H ) - 1 ( 1 6 ) から調製した。 L C M S : 4 3 7 . 5 ( M + H )<sup>+</sup>。

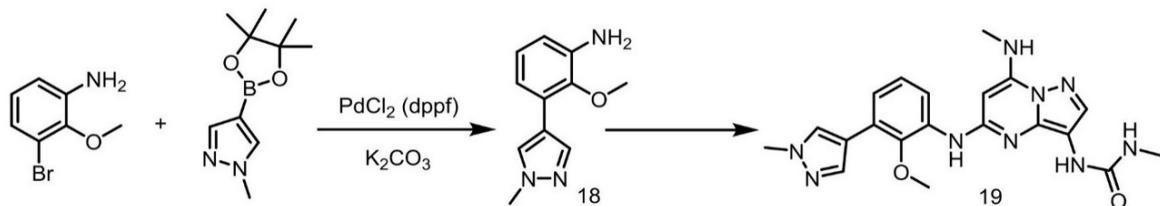
【实施例 9】

[ 0 3 1 2 ]

1 - ( 5 - ( ( 2 - メトキシ - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) - 7 - ( メチルアミノ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルウレア ( 19 ) の合成

[ 0 3 1 3 ]

【化 8 1】



10

【 0 3 1 4 】

工程1：3-プロモ-2-メトキシアニリン(1.0g、1.0eq)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.23g、1.2eq)、PdCl<sub>2</sub>(dpbf)(0.38g、0.1eq)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3g、2eq)を、ジオキサン(30mL)と水(10mL)の中で組み合わせた。混合物をN<sub>2</sub>ガスで5分間泡立たせることで脱気させた。得られた混合物をN<sub>2</sub>下、90℃で14時間加温した。混合物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、水(100mL)とブラインで洗浄した。粗製混合物をシリカゲルカラムで精製することで、2-メトキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(1.8)(0.64g、63%)を茶色固体として得た。

20

【 0 3 1 5 】

1 - ( 5 - ( ( 2 - メトキシ - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) - 7 - ( メチルアミノ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルウレア ( 19 ) を、実施例 1 の工程 4 ~ 6 に概説された合成手順に従い、2 - メトキシ - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アニリン ( 18 ) から調製した。 L C M S : 422.5 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

### 【寒施例 10】

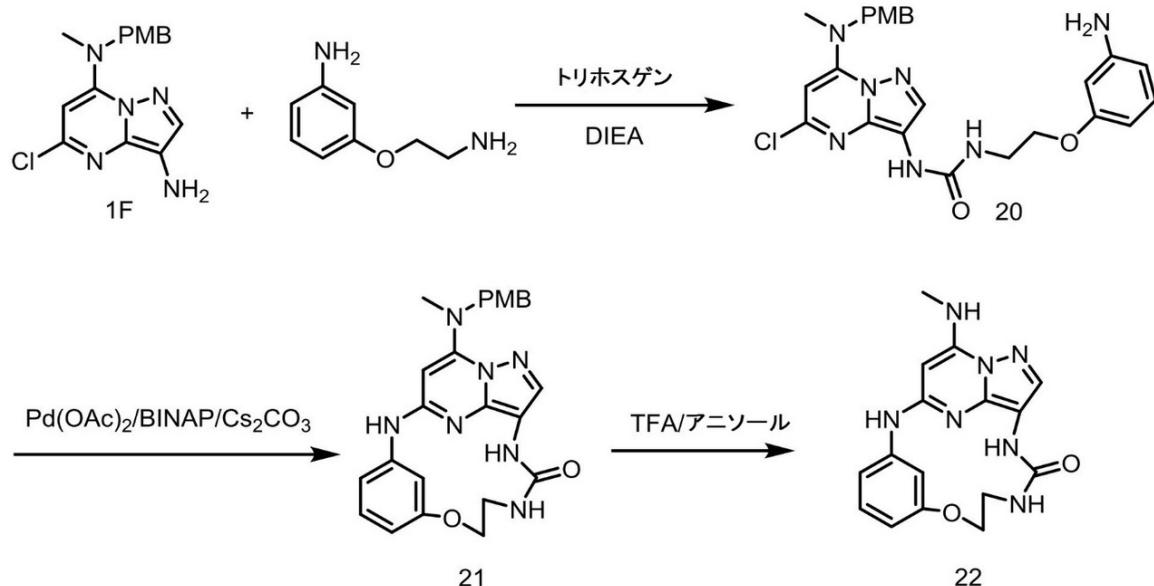
[ 0 3 1 6 ]

( 1<sup>3</sup> E , 1<sup>4</sup> E ) - 1<sup>7</sup> - ( メチルアミノ ) - 4 - オキサ - 2 , 7 , 9 - トリアザ - 1 ( 5 , 3 ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジナ ( p y r i m i d i n a ) - 3 ( 1 , 3 ) - ベンゼンアシクロノナファン ( b e n z e n a c y c l o n o n a p h a n ) - 8 - オン ( 22 ) の合成

〔 0 3 1 7 〕

40

【化 8 2】



[ 0 3 1 8 ]

5 - クロロ - N 7 - ( 4 - メトキシベンジル ) - N 7 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 , 7 - ジアミン ( 1 F ) ( 2 5 0 m g 、 1 . 0 e q ) を乾燥 T H F ( 1 5 m L ) に溶かし、 N 2 下、 0 °C で冷やした。この溶液にトリホスゲン ( 7 7 m g 、 0 . 3 3 e q ) と D I E A ( 1 1 2 m g 、 1 . 1 e q ) を添加した。混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、次いで氷水槽で冷やした。 3 - ( 2 - アミノエトキシ ) アニリン ( 1 3 2 m g 、 1 . 1 e q ) を反応混合物に 0 °C で添加した。得られた混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を D C M ( 6 0 m L ) で希釈し、 N a H C O 3 ( 飽和 ) とブラインで洗浄した。粗製物を I S C O で精製することで、 1 - ( 2 - ( 3 - アミノフェノキシ ) エチル ) - 3 - ( 5 - クロロ - 7 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) ( メチル ) アミノ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ウレア ( 2 0 ) ( 2 5 8 m g 、 6 6 % ) を得た。

[ 0 3 1 9 ]

1 - ( 2 - ( 3 - アミノフェノキシ ) エチル ) - 3 - ( 5 - クロロ - 7 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) ( メチル ) アミノ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ウレア ( 20 ) ( 200 mg, 1.0 eq )、Pd(OAc)<sub>2</sub> ( 20 mg, 0.2 eq )、BINAP ( 110 mg, 0.4 eq )、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 215 mg, 1.5 eq ) を、乾燥ジオキサン ( 25 mL ) 中で組み合わせた。混合物を N<sub>2</sub> ガスで 5 分間泡立たせた。得られた混合物を密封管の中、115°で 8 時間加温した。反応物を DCM ( 100 mL ) と酢酸エチル ( 100 mL ) で希釈した。不溶性固体物を濾過により除去した。濾液を真空中で濃縮することで、茶色固体を得た。固体物を DCM ( 20 mL ) に入れて懸濁させ、懸濁液を 10 分間加熱還流させた。室温に冷ました後、残る固体物を濾過により集め、DCM ( 5 mL で 2 回 ) で洗浄し、真空中で乾燥することで、( 1E, 1E ) - 1 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - オキサ - 2 , 7 , 9 - トリアザ - 1 ( 5 , 3 ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジナ - 3 ( 1 , 3 ) - ベンゼンアシクロノナファン - 8 - オン ( 21 ) ( 75 mg, 40 % ) を黄色固体として得た。

〔 0 3 2 0 〕

(1E, 1E) - 1 - ((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ) - 4 - オキサ-2, 7, 9-トリアザ-1(5, 3)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジナ-3(1, 3)-ベンゼンアシクロノナファン-8-オン(21)(75mg)を、DCM(4mL)に懸濁させ、アニソール(0.2mL)とTFA(1mL)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮することで茶色オイルを得た。茶色オイルをDCM(100mL)に溶かし、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)とブラインで洗浄した。有機質相を

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空中で濃縮することで固体を得て、これを DCM (5 mL) で洗浄することにより、(1<sup>3</sup>E, 1<sup>4</sup>E)-1<sup>7</sup>-（メチルアミノ）-4-オキサ-2, 7, 9-トリアザ-1(5, 3)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジナ-3(1, 3)-ベンゼンアシクロノナファン-8-オン (22) (38 mg, 69%) を得た。LCMS: 340.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【実施例 11】

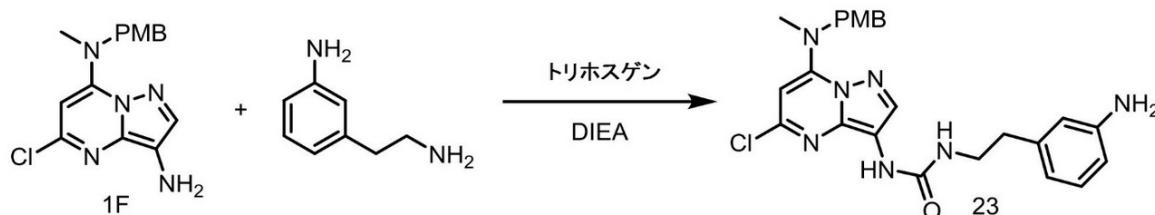
## 【0321】

(1<sup>3</sup>E, 1<sup>4</sup>E)-1<sup>7</sup>-（メチルアミノ）-2, 6, 8-トリアザ-1(5, 3)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジナ-3(1, 3)-ベンゼンアシクロオクタファン (benzenacyclooctaphane)-7-オン (25) の合成

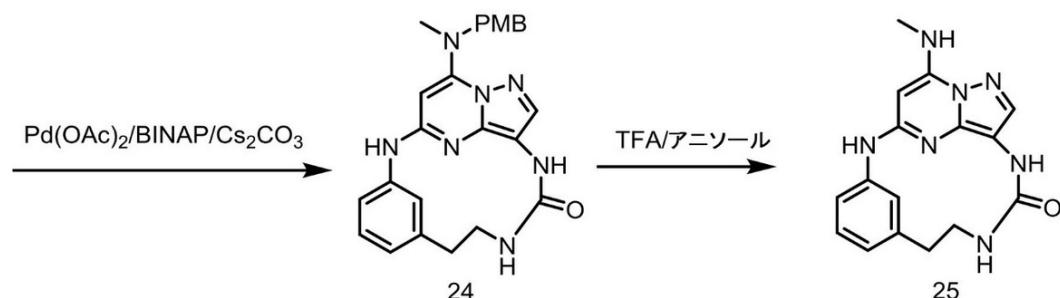
10

## 【0322】

## 【化83】



20



30

## 【0323】

5-クロロ-N<sup>7</sup>-(4-メトキシベンジル)-N<sup>7</sup>-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3, 7-ジアミン (1F) (180 mg, 1.0 eq) を乾燥 THF (12 mL) に溶かし、N<sub>2</sub>下、0°で冷やした。この溶液にトリホスゲン (55 mg, 0.33 eq) と DIEA (80 mg, 1.1 eq) を添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで氷水槽で再び冷やした。3-(2-アミノエチル)アニリン (85 mg, 1.1 eq) を反応混合物に 0°で添加した。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を DCM (40 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) とブラインで洗浄した。粗製物を ISCO で精製することで、1-(3-アミノフェネチル)-3-(5-クロロ-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア (23) (165 mg, 61%) を得た。

40

## 【0324】

1-(3-アミノフェネチル)-3-(5-クロロ-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア (23) (160 mg, 1.0 eq)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 mg, 0.2 eq)、BINAP (83 mg, 0.4 eq)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165 mg, 1.5 eq) を、乾燥ジオキサン (25 mL) 中で組み合わせた。混合物を N<sub>2</sub>ガスで 5 分間泡立たせた。得られた混合物を密封管の中、115°で 8 時間加温した。反応物を DCM (100 mL) と酢酸乙チル (100 mL) で希釈した。不溶性固体を濾過により除去した。濾液を真空中で濃縮することで、茶色固体を得た。固体を DCM (20 mL) に入れて懸濁させ、懸濁

50

液を10分間加熱還流させた。室温に冷ました後、残る固体物を濾過により集め、DCM(5mLで2回)で洗浄し、真空中で乾燥することで、(1E, 1E)-1-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2, 6, 8-トリアザ-1(5, 3)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジナ-3(1, 3)-ベンゼンアシクロオクタファン-7-オン(24)(56mg、38%)を黄色固体として得た。

## 【0325】

(1E, 1E)-1-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2, 6, 8-トリアザ-1(5, 3)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジナ-3(1, 3)-ベンゼンアシクロオクタファン-7-オン(24)(56mg)を、DCM(4mL)に懸濁させ、アニソール(0.2mL)とTFA(1mL)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮することで茶色オイルを得た。茶色オイルをDCM(100mL)に溶かし、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)とブラインで洗浄した。有機質相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮することで固体物を得て、これをDCM(5mLで2回)で洗浄することにより、(1<sup>3</sup>E, 1<sup>4</sup>E)-1<sup>7</sup>-(メチルアミノ)-2, 6, 8-トリアザ-1(5, 3)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジナ-3(1, 3)-ベンゼンアシクロオクタファン-7-オン(25)(30mg、73%)を得た。LCMS: 324.6(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0326】

化合物26～187は、上述の実施例に記載したものと同様の手順により調製した。

## 【0327】

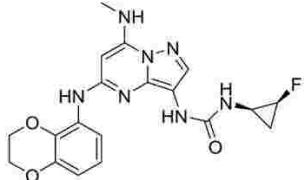
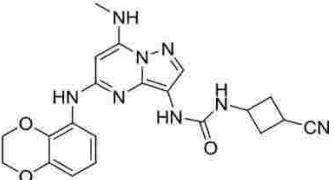
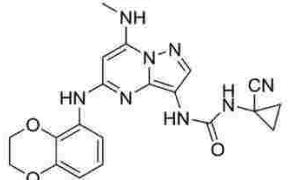
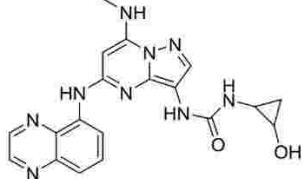
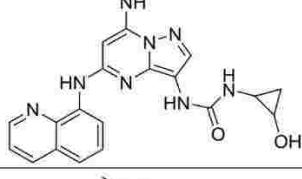
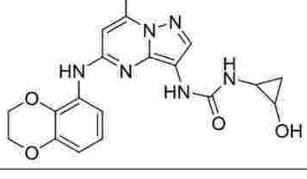
20

30

40

50

【表 2 - 1】

化合物	構造	名称	MS [M+H] <sup>+</sup>
26		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	414.2
27		1-(3-シアノシクロブチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	435.2
28		1-(1-シアノシクロブチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	421.1
29		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(3-ヒドロキシシクロブチル)ウレア	426.2
30		1-(2-ヒドロキシシクロプロピル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノキサリン-5-イルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	406.2
31		1-(2-ヒドロキシシクロプロピル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノリニン-8-イルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	405.2
32		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシシクロプロピル)ウレア	412.2

【0328】

【表 2 - 2】

33		1-(5-((7-シアノ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	439.5
34		1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	446.1
35		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(3-フルオロシクロブチル)ウレア	428.1
36		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(3-オキソシクロブチル)ウレア	424.2
37		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(2-フルオロシクロプロピル)ウレア	433.1
38		1-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-((2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	428.2
39		1-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノリン-8-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	407.1
40		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-((メチル-d3)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	417.3

【0329】

10

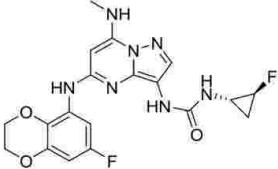
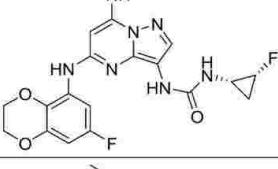
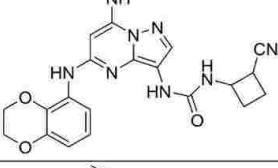
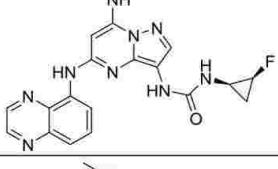
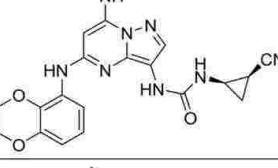
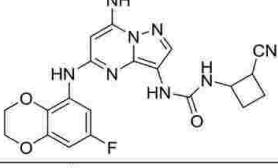
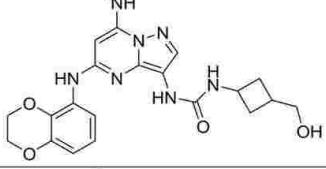
20

30

40

50

【表 2 - 3】

41		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)-3-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	432.3
42		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)-3-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	432.2
43		1-(2-シアノシクロブチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)ウレア	435.1
44		1-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノキサリン-5-イルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)ウレア	408.1
45		1-((1R,2S)-2-シアノシクロプロピル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)ウレア	421.1
46		1-(2-シアノシクロブチル)-3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)ウレア	453.1
47		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)ウレア	440.1
48		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ビラゾロ[1,5-a]ビリミジン-3-イル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)ウレア	440.2

10

20

30

40

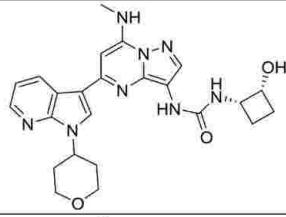
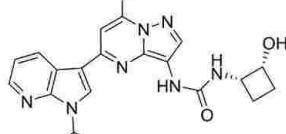
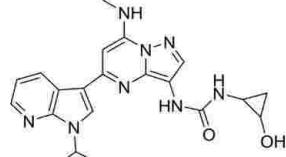
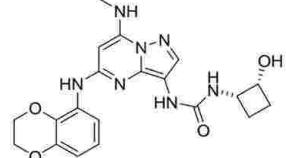
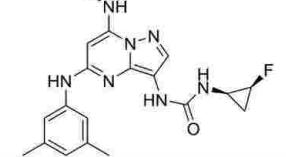
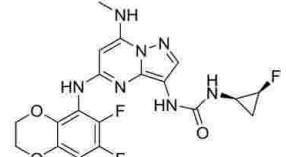
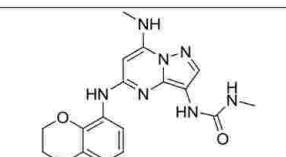
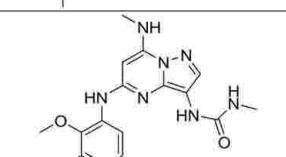
【0330】

【表 2 - 4】

49		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-((メチル-d3)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	435.3	10
50		1-(5-(ベンゾフラン-4-イルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	396.1	
51		1-((1R,2S)-2-シアノシクロプロピル)-3-((5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	439.0	
52		1-(5-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	423.1	20
53		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-2-メチル-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	428.1	
54		1-(5-((6-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	432.3	30
55		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-6-フルオロ-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	432.1	40

【0331】

【表 2 - 5】

56		1-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	477.3	
57		1-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)-3-(5-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	435.3	10
58		1-(2-ヒドロキシシクロブチル)-3-(5-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	421.3	
59		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)ウレア	426.4	20
60		1-(5-((3,5-ジメチルフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	384.3	
61		1-(5-((6,7-ジフルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	450.2	30
62		1-メチル-3-(5-((4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	383.5	
63		1-(5-((3-クロロ-2-メトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	376.5	40

【0332】

【表 2 - 6】

64		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノリン-8-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	363.6	10
65		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	388.5	20
66		1-(5-((2-メトキシ-6-メチルフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	356.5	20
67		1-(5-((2,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	372.4	30
68		1-(5-((2-メトキシ-5-メチルフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	356.5	30
69		1-シクロプロピル-3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	415.2	40
70		1-(5-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	372.3	
71		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	379.5	

【0333】

【表 2 - 7】

72		1-(5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	379.1	
73		1-メチル-3-(7-((メチル-d3)アミノ)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	424.4	10
74		1-メチル-3-(5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	351.2	
75		1-メチル-3-(7-((メチル-d3)アミノ)-5-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	410.2	20
76		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	439.5	
77		1-(5-((7-クロロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	404.6	30
78		1-メチル-3-(5-((7-メチル-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	384.4	
79		1-シクロプロピル-3-(5-((7-メチル-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	410.4	40

【0334】

【表 2 - 8】

80		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラゾン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	421.2	
81		1-(5-((7-メトキシ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	400.3	10
82		1-シクロプロピル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジフルオロベンzo[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	464.5	
83		1-(5-((7-シアノ-2,3-ジフルオロベンzo[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	395.2	20
84		1-シクロプロピル-3-(5-((7-メトキシ-2,3-ジフルオロベンzo[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	426.3	
85		1-(5-((7-クロロ-2,3-ジフルオロベンzo[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-シクロプロピルウレア	430.5	30
86		1-メチル-3-(7-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	393.1	
87		1-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-1-4-イルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	356.5	40

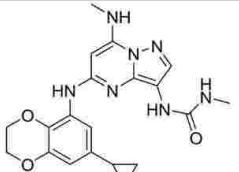
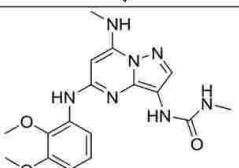
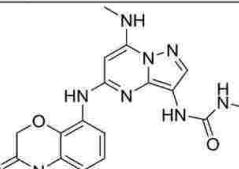
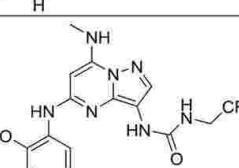
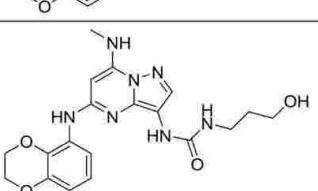
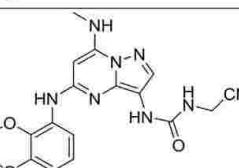
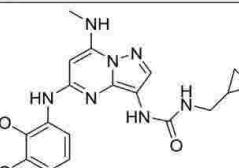
【0335】

【表 2 - 9】

88		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	337.2	
89		1-((5-((7-シアノ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-シクロプロピルウレア	412.4	10
90		1-((5-((2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	348.4	
91		1-((5-((イソキノリン-4-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	363.6	20
92		1-((5-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-8-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	371.4	
93		1-シクロブチル-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	410.2	30
94		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	413.1	
95		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-イル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	383.5	40

【0336】

【表 2 - 10】

96		1-(5-((7-シクロプロピル-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	410.4
97		1-(5-((2,3-ジメトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	372.3
98		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	383.5
99		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア	438.2
100		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア	414.2
101		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(プロパン-2-イン-1-イル)ウレア	394.1
102		1-(シアノメチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	395.2
103		1-(シクロプロピルメチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	410.2

【0337】

10

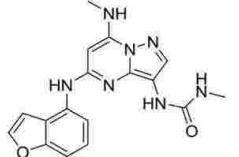
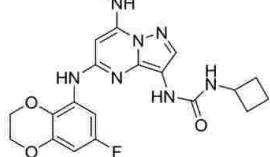
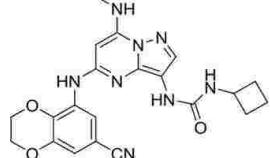
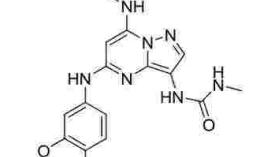
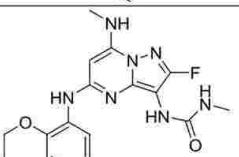
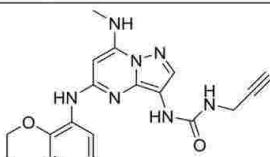
20

30

40

50

【表 2 - 11】

104		1-(5-(ベンゾフラン-4-イルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	352.1
105		1-シクロプロチル-3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	428.5
106		1-(5-((7-シアノ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-シクロプロチルウレア	435.5
107		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	370.3
108		1-シクロヘンチル-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	424.5
109		1-(5-((7-エチニル-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	394.4
110		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-2-フルオロ-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	388.2
111		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-2-フルオロ-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(プロパン-2-イン-1-イル)ウレア	412.3

10

20

30

40

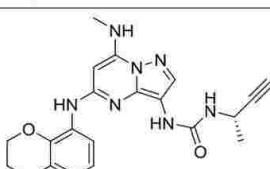
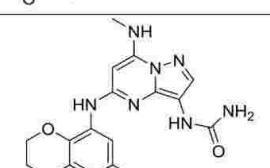
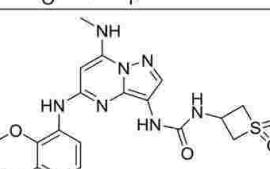
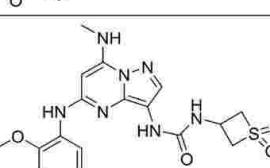
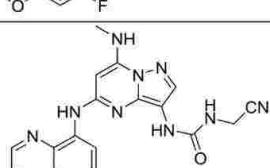
【0338】

【表 2 - 1 2】

112		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(2-メトキシエチル)ウレア	414.5	
113		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(2-メトキシエチル)ウレア	432.5	10
114		1-(シアノメチル)-3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	413.5	
115		1-(5-((2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソ-1-4-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	392.2	20
116		1-(5-((2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソ-1-4-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	384.2	
117		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(オキセタン-3-イル)ウレア	412.2	30
118		2-(3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレイド)アセトアミド	431.6	
119		1-(1-シアノエチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	409.5	40

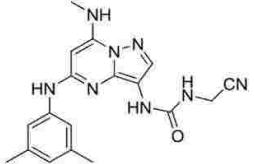
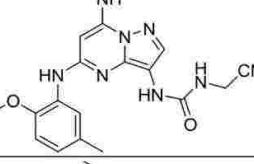
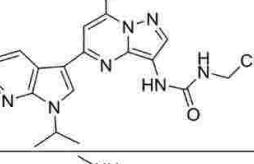
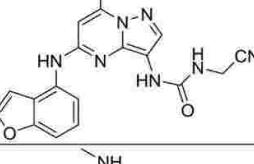
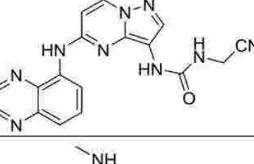
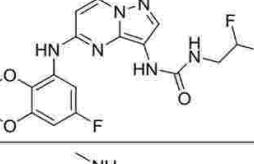
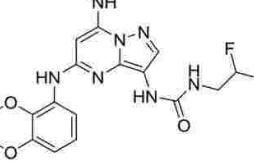
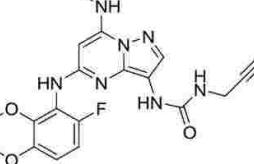
【0339】

【表 2 - 13】

120		1-(1-シアノエチル)-3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	427.4	
121		(S)-1-(1-シアノエチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	409.5	10
122		(R)-1-(1-シアノエチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	409.5	
123		(S)-1-(ブタ-3-イン-2-イル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	408.5	20
124		1-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	374.4	
125		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)ウレア	460.2	30
126		1-(1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	478.2	
127		1-(シアノメチル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノリン-8-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	388.1	40

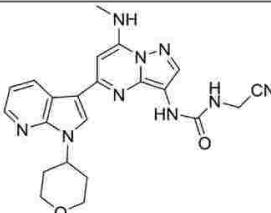
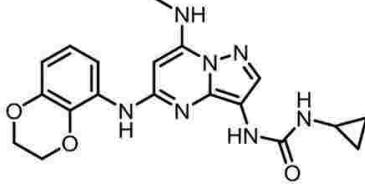
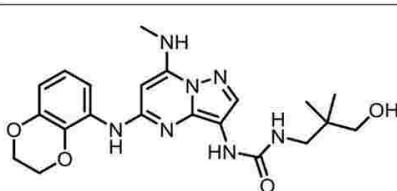
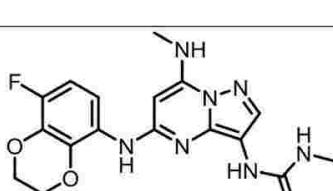
【0340】

【表 2 - 14】

128		1-(シアノメチル)-3-(5-((3,5-ジメチルフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	365.2	10
129		1-(シアノメチル)-3-(5-((2-メトキシ-5-メチルフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	381.3	
130		1-(シアノメチル)-3-(5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	404.1	
131		1-(5-(ベンゾフラン-4-イルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(シアノメチル)ウレア	377.1	20
132		1-(シアノメチル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノキサリン-5-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	389.1	
133		1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(5-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	438.2	30
134		1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(5-((2,3-ジフルオロベンzo[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	420.2	
135		1-(5-((6-フルオロ-2,3-ジフルオロベンzo[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(プロパ-2-イン-1-イル)ウレア	412.2	40

【0341】

【表 2 - 15】

136		1-(シアノメチル)-3-((6-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	413.2	
137		1-(シアノメチル)-3-((7-(メチルアミノ)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	446.2	10
138		1-((1-シアノシクロプロピル)メチル)-3-((5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	435.2	
139		1-シクロプロピル-3-((5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	396.3	20
140		3-((5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチルウレア	384.4	
141		1-((5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)ウレア	442.7	30
142		1-((5-((8-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	388.5	40

【0342】

【表 2 - 16】

143		1-(5-((3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	378.6	
144		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(メチル-d3)ウレア	373.5	10
145		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア	400.2	
146		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-(フェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	312.2	20
147		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-エチルウレア	384.4	
148		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-イソプロピルウレア	398.4	30
149		1-(5-((2-メトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	342.4	40

【0343】

【表 2 - 17】

150		1-(5-((3-メトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	342.4	10
151		1-(5-((4-メトキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	342.4	20
152		1-(5-((3,5-ジメチルフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	340.5	30
153		1-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ1-4-イルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	356.5	40
154		1-(5-(クロマン-5-イルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	368.4	
155		1-(5-(シクロヘンチルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	304.5	
156		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((2-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	390.5	

【0344】

【表 2 - 18】

157		1-(5-(クロマントリルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	368.4	
158		1-(5-((6-フルオロクロマントリル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	386.4	10
159		1-メチル-3-(5-(メチル(フェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	326.6	
160		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-(ナフタレン-1-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	362.2	20
161		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((2-フェノキシフェニル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	404.6	
162		1-(5-((2-イソプロポキシフェニル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	370.5	30
163		1-メチル-3-(5-((4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	383.5	40

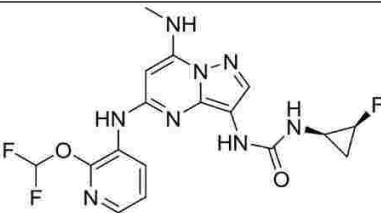
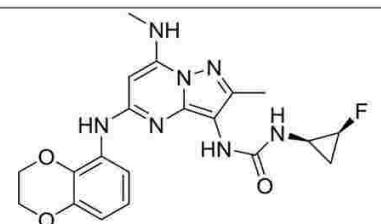
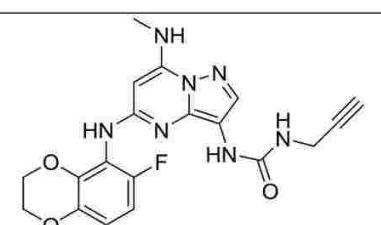
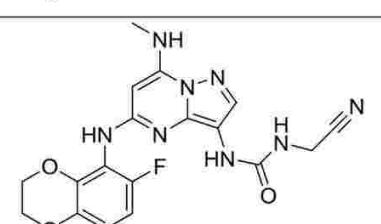
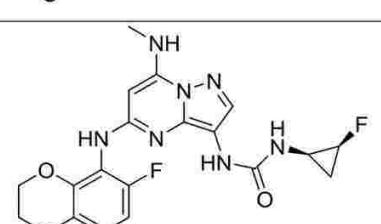
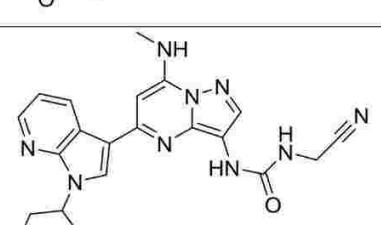
【0345】

【表 2 - 19】

164		1-(5-((2-メトキシビリジン-3-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	343.3	
165		1-(5-([1,1'-ビフェニル]-2-イルアミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	388.5	10
166		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-(キノキサリン-5-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	364.6	
167		N-(7-(メチルアミノ)-3-(3-メチルウレイド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド	340.4	20
168		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	396.4	
169		1-(5-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルウレア	384.3	30
170		1-メチル-3-(7-(メチルアミノ)-5-((5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	366.4	40

【0346】

【表 2 - 20】

171		1-(5-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	423.1	10
172		1-(5-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-2-メチル-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	428.1	20
173		1-(5-((6-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-(プロパン-2-イン-1-イル)ウレア	412.2	20
174		1-(シアノメチル)-3-((6-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	413.2	30
175		1-(5-((6-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	432.3	30
176		1-(シアノメチル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	446.2	40

【0347】

【表 2 - 21】

177		1-((1-シアノシクロプロピル)メチル)-3-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	435.2	10
178		1-(3,3-ジフルオロプロピル)-3-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	452.1	20
179		1-(3,3-ジフルオロプロピル)-3-((2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	434.3	30
180		1-((1-シアノシクロプロピル)メチル)-3-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア	453.3	40
181		1-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル-2,2,3,3-d4)アミノ)-7-((メチル-d3)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	439.6	
182		1-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル-2,2,3,3-d4)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア	436.4	

【0348】

【表 2 - 22】

183		1-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-3-(7-(メチルアミノ)-5-((4-オキソクロマン-8-イル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ウレア 426.1	10
184		1-((4,4-ジフルオロクロマン-8-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア 448.1	20
185		1-((S)-7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア 461.4	30
186		1-((R)-7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア 461.4	40
187		1-((7-フルオロ-2,3-ジフルオロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)アミノ)-7-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)ウレア 431.9	

## 【実施例 12】

## 【0349】

全溶血に対する共刺激アッセイ；JAK2 : GM-CSFで刺激したSTAT5リン酸化およびJAK1 / TYK2で刺激したSTAT1リン酸化のアッセイ

## 【0350】

a b c a m の RBC 溶解緩衝液を用いるヒト血液溶解

蒸留水中で RBC 溶解緩衝液を 1X に希釈する。血液 2 mL を 1X RBC 溶解緩衝液 3.8 mL に添加する。室温で 15 分間、暗所でインキュベーションを行う。300 g で 5 分間回転させ、ペレットを集め。必要に応じて再溶解を行う。5 mL の RPMI 中でペレットを再懸濁させる。

## 【0351】

40

50

### 化合物およびサイトカイン処理

溶解したヒト血液 $80\text{ }\mu\text{L}$ を等分し、 $96$ ディープウェルプレートのウェルに入れる。対照(刺激および染色なし)を除き、様々な濃度の( $10$ 倍濃縮)化合物 $10\text{ }\mu\text{L}$ を全ウェルに入れ、これを $100\text{ }\mu\text{L}$ マルチチャネルの補助により混合する。RPMI培地 $10\text{ }\mu\text{L}$ を対照に添加する。化合物の希釈と稀釈範囲については添付を参照されたい。水槽またはCO<sub>2</sub>インキュベーターの中、 $37^\circ\text{C}$ で1時間、インキュベーションを行う。刺激も染色も行わなかった対照を除き、( $10$ 倍濃縮)サイトカイン混合物(GM-CSFおよびIFN $\alpha$ )(GM-CSFの最終濃度 $10\text{ ng/mL}$ 、IFN $\alpha$ の最終濃度 $100\text{ ng/mL}$ ) $10\text{ }\mu\text{L}$ を各ウェルに入れ、水槽の中、 $37^\circ\text{C}$ で20分間、インキュベーションを行う。

10

### 【0352】

#### RBC溶解と固定

事前に加温した $1\times$ Fix/Lys<sub>e</sub>溶液(添付) $900\text{ }\mu\text{L}$ を添加し、これを適宜、 $1000\text{ }\mu\text{l}$ マルチチャネルを使用して混合し、水槽の中、さらに $37^\circ\text{C}$ で10分間(添加時間を含む)、インキュベーションを行う。 $800\times g$ 、 $40^\circ\text{C}$ で5分間、遠心分離にかけ、上清 $900\text{ }\mu\text{L}$ を除去し、 $900\text{ }\mu\text{L}$ の $1\times$ PBSを添加する。 $800\times g$ 、 $40^\circ\text{C}$ で5分間、遠心分離にかけ、上清 $900\text{ }\mu\text{L}$ を除去する。 $900\text{ }\mu\text{L}$ のPBSによりもう1回洗浄し(任意選択)、ペレットを $100\text{ }\mu\text{L}$ のPBS中で再懸濁する。

### 【0353】

#### 透過処理

ペレットを軽く叩いて壊し、 $1000\text{ }\mu\text{L}$ のBD Phosflow Perm Buff er III中に再懸濁させ、プレートを氷の上で30分間のインキュベーションにかける。プレートを $800\times g$ 、 $40^\circ\text{C}$ で5分間、遠心分離にかける。 $1000\text{ }\mu\text{L}$ のBD Pharmingen染色緩衝液でさらに2回洗浄する。

20

### 【0354】

#### 抗体処理

ペレットを軽く叩いて壊す。ペレットを染色緩衝液 $100\text{ }\mu\text{L}$ 中に再懸濁させ、未染色の対照を除き、 $5\text{ }\mu\text{L}$ のpSTAT5\_AF488 Abおよび $5\text{ }\mu\text{L}$ のpSTAT1\_P Eを全ウェルに入れ、適宜 $200\text{ }\mu\text{l}$ マルチチャネルを使用して混合し、 $40^\circ\text{C}$ で一晩かけてインキュベーションを行う。洗浄緩衝液 $900\text{ }\mu\text{L}$ を添加し、 $1800\text{ rpm}$ 、 $40^\circ\text{C}$ で3分間、遠心分離にかける。 $1000\text{ }\mu\text{L}$ のBD Pharmingen染色緩衝液でもう1回洗浄する。最後に $300\text{ }\mu\text{L}$ のBD Pharmingen染色緩衝液中にペレットを再懸濁させる。細胞を $96$ ウェルのv底プレートに移し、Beckman Coulter CytExpertの中で細胞を取得する。細胞をフローサイトメーターの中で取得し、閾値を $250$ に保つ。細胞濃度は $100\sim500$ 細胞/ $\mu\text{L}$ を超えてはならない。少なくとも $5,000\sim10,000$ 個の細胞を取得する。

30

### 【0355】

#### 添付

#### 試薬の調製

RPMI 1640完全培地: RPMI 1640培地 + 10% FBS。

40

### 【0356】

サイトカイン希釈: 1)  $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ のGM-CSFストック。ストック $2\text{ }\mu\text{L}$ を $198\text{ }\mu\text{L}$ のcRPMIに添加することにより、中間希釈液 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ を調製する。さらに中間ストック $100\text{ }\mu\text{L}$ を $900\text{ }\mu\text{L}$ のcRPMIに添加することにより、 $100\text{ ng/mL}$ に希釈する。2)  $200\text{ }\mu\text{g/mL}$ のIFN $\alpha$ ストック。上述のようにストック $5\text{ }\mu\text{L}$ を $100\text{ ng/mL}$  GM-CSFワーキングストック(working stock)  $1000\text{ }\mu\text{L}$ に添加することにより、IFN $\alpha$ ストックを $1:200$ に希釈し、 $100\text{ ng/mL}$ のIFN $\alpha$ と $100\text{ ng/mL}$  GM-CSF( $10\times$ )とを組み合わせたワーキングストックを得る。使用するまでこれを氷上で保管する。

### 【0357】

50

Lysine / Fix 缓冲液の調製：MQ水を使用して 5 X Lysine / Fix 缓冲液を 1 X に希釈し、使用するまで 37 度で保管する。

**【0358】**

B D Phosflow perm buffer III : 氷 / 冷蔵庫で保管する。

**【0359】**

**【表3】**

化合物の希釈

試料	最終濃度, nM	10倍濃度, nM	希釈
1	10,000	100,000	2 μL の 10 mM 化合物 + 198 μL of cRPMI 培地
2	3333.3	33,333	60 μL の A + 120 μL の cRPMI 培地
3	1111.1	11,111	60 μL の B + 120 μL の cRPMI 培地
4	370.4	3,704	60 μL の C + 120 μL の cRPMI 培地
5	123.5	1,235	60 μL の D + 120 μL の cRPMI 培地
6	41.2	412	60 μL の E + 120 μL の cRPMI 培地
7	13.7	137	60 μL の F + 120 μL の cRPMI 培地
8	4.6	46	60 μL の G + 120 μL の cRPMI 培地
9	0	0	2 μL の DMSO + 198 μL の cRPMI 培地

10

20

30

**【0360】**

I C<sub>50</sub> 値を以下の表に示す。

**【0361】**

40

50

【表 4 - 1】

化合物	IFN-a/Jak1Tyk2 IC50	化合物	IFN-a/Jak1Tyk2 IC50	化合物	IFN-a/Jak1Tyk2 IC50
5	A	75	A	132	A
7	A	76	A	133	B
10	A	77	A	134	B
13	A	78	A	135	B
17	B	79	B	136	B
19	B	80	A	137	A
22	B	81	A	138	A
25	A	82	B	139	A
26	A	83	A	140	C
27	A	84	B	141	B
28	C	85	A	142	A
29	B	86	B	143	A
30	C	87	A	144	A
31	C	88	B	145	B
32	C	89	A	146	B
33	A	90	B	147	A
34	B	91	B	148	A
35	A	92	B	149	A
36	A	93	A	150	A
37	A	94	B	151	B
38	B	95	B	152	A
39	A	96	A	153	A
40	A	97	B	154	A
41	A	98	B	155	B
42	A	99	A	156	C
43	B	100	B	157	A
44	A	101	A	158	A
45	A	102	A	159	C
46	B	103	B	160	A

10

20

30

40

【0 3 6 2】

【表4-2】

47	A	104	A	161	B
48	C	105	A	162	B
49	A	106	B	163	B
50	A	107	B	164	A
51	A	108	A	165	C
52	B	109	A	166	A
53	C	110	C	167	B
54	C	111	A	168	B
55	C	112	A	169	A
56	C	113	A	170	B
57	B	114	A	171	B
58	C	115	B	172	C
59	B	116	B	173	B
60	C	117	A	174	C
61	C	118	A	175	C
62	B	119	A	176	A
63	B	120	A	177	A
64	A	121	A	178	A
65	A	122	A	179	A
66	B	123	A	180	C
67	B	124	A	181	A
68	A	125	B	182	A
69	A	126	B	183	A
70	A	127	A	184	B
71	A	128	A	185	B
72	A	129	A	186	B
73	A	130	A	187	B
74	B	131	A		

A:  $IC_{50} < 1 \mu M$ ; B:  $IC_{50} \geq 1 \mu M$  および  $< 10 \mu M$ ; C:  $IC_{50} \geq 10 \mu M$ 

10

20

30

40

## 【実施例13】

## 【0363】

ヒト肝臓ミクロソーム安定性アッセイ

## 【0364】

ミクロソーム安定性アッセイは、96ウェル微量定量プレート中、37で行った。反応混合物(25 μL)は、最終濃度の1 μM被験化合物、0.5 mg/mLヒト肝臓ミクロソームタンパク質、ならびに1 mM NADPHおよび/または1 mM UDPGA(アラメチシンを含む)を、3 mM MgCl<sub>2</sub>を含むpH 7.4の100 mMリン酸カリウム緩衝液中に含有していた。各時点(例えば0、15、30、および60分)で、内部標

50

準を含むクエンチ溶液 150 μL (0.1% ギ酸を含む 100% アセトニトリル) を、各ウェルに移した。0分の対照に加えて、NADPHを除き同じ成分を含有する混合物も、陰性対照として調製した。ベラパミルを陽性対照とし、アッセイのパフォーマンスを検証した。プレートを密封してボルテックスし、4℃で15分間、4000 rpmで遠心分離した。上清を新たなプレートに移し、LC/MS/MS 解析を行った。本明細書に記載の尿素化合物と対応するアミド化合物のミクロソーム安定性に関するデータの比較を、表1に示す。尿素化合物は、予想外にもアミド化合物と比較してミクロソーム安定性が増加していた。

【0365】

【表5】

10

表1

	ウレア	対応するアミド	
ミクロソーム安定性、半減期	化合物 139 120 分超	19 分	20
ミクロソーム安定性、半減期	化合物 5 120 分超	60 分	30
ミクロソーム安定性、半減期	化合物 29 120 分超	18 分	40
ミクロソーム安定性、半減期	化合物 65 120 分超	50 分未満	

50

**【実施例 14】****【0366】****ラット薬物動態（PK）**

ラットPK実験を、IV群とPO群を対象に行なった。一群につきラット3匹を用いる。製剤は、IV群では溶液、経口群では溶液または懸濁液製剤であった。血漿試料は、IV群では0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、12、および24時間、PO群では0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、および24時間で抗凝固剤としてK2EDTAを用いて採取し、LC-MS/MS法の目的のために適合により解析した。Phoenix WinNonlin（登録商標）（8.0版）における非コンパートメント解析モジュールを使用し、薬物動態パラメータを評価した。最大濃度（Cmax）を観察値から得た。尿素化合物は、予想外にもアミド化合物と比較してCmaxが増加していた。

**【0367】**

10

20

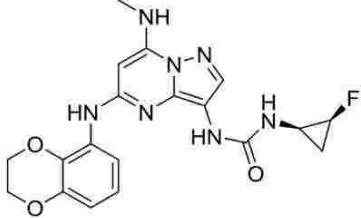
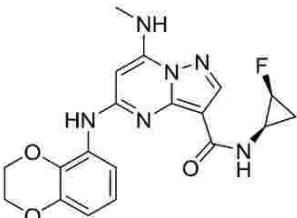
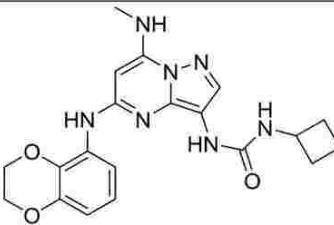
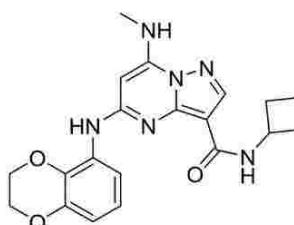
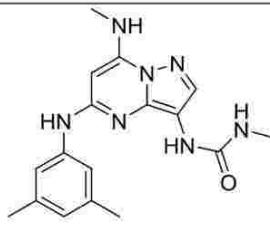
30

40

50

【表 6】

表 2

	ウレア	対応するアミド	
10			
Cmax	1,688 ng/mL	400 ng/mL	
20			
Cmax	5,000 ng/mL	1,900 ng/mL	
30			
Cmax	1,800 ng/mL	400 ng/mL	
40			
Cmax	915 ng/mL	200 ng/mL	

## 【実施例 15】

## 【0368】

## 肝細胞安定性

ヒト、ラット、マウスまたは他の動物肝細胞を使用して化合物の代謝の安定性を評価し、固有のクリアランスを予測することができる。ヒトLiverPool（商標）20-ドナーおよび動物の凍結保存肝細胞を、Bioreclamation IVTから入手した。

## 【0369】

凍結保存肝細胞を液体窒素タンクから取り出し、37 の水槽中で解凍した。細胞をバイアル壁から引き離してすぐ、48 mL の温かいHT培地へとデカントした。細胞を42

0 r p m ( 5 0 g ) で 4 分間遠心分離にかけた。上清を除去した後、ペレットを温かい D M E M 培地中に再懸濁させた。細胞密度を血球計により計数した。

#### 【 0 3 7 0 】

本アッセイは 9 6 ウェル微量滴定プレートにおいて行った。化合物 5 を 3 7 で 0 、 6 0 、 1 2 0 、および 1 8 0 分間、肝細胞でインキュベートした。反応混合物 ( 5 0  $\mu$  L ) は、最終濃度の 1  $\mu$  M 被験化合物、5 0 万個の細胞 / mL 肝細胞を D M E M 培地に含有していた。各時点（例えば 0 、 1 、 2 、および 3 時間）で、内部標準を含むクエンチ溶液 2 0 0  $\mu$  L ( 0 . 1 % ギ酸を含む 1 0 0 % アセトニトリル) を、各ウェルに移した。ミダゾラムを陽性対照とし、アッセイのパフォーマンスを検証した。プレートを密封してし、4 で 1 5 分間、4 0 0 0 r p m で遠心分離した。上清を新たなプレートに移し、L C / M S / M S 解析を行った。

#### 【 0 3 7 1 】

Shimadzu LC - 2 0 A D LC ポンプシステムに接続した A B S c i e x A P I 4 0 0 0 器機を使用して、全試料を L C / M S / M S で解析した。0 . 5 mL / 分の流速で Waters Atlantis T 3 d C 1 8 逆相 H P L C カラム ( 2 0 m m × 2 . 1 mm ) を使用して、解析試料を分離した。移動相は、水（溶媒 A ）中の 0 . 1 % ギ酸、および 1 0 0 % アセトニトリル（溶媒 B ）中の 0 . 1 % ギ酸からなる。

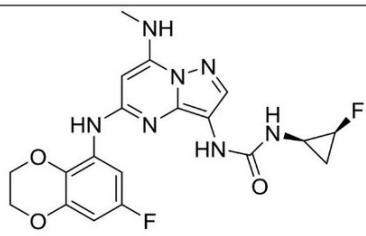
#### 【 0 3 7 2 】

代謝範囲は、被験化合物の消失として算出し、0 分対照の反応インキュベーションと比較した。化合物濃度に関する初期速度を算出し、これを用いて、 $t_{1/2}$  値、続いて固有クリアランス、 $C_{L i n t} = ( 0 . 6 9 3 ) ( 1 / t_{1/2} \text{ (分)} )$  ( mL インキュベーション / 1 0 0 万個の細胞 ) を求めた。表 3 に示すように、尿素化合物（化合物 5 ）は、予想外にも対応するアミド化合物と比較して代謝安定性が高かった。

#### 【 0 3 7 3 】

##### 【表 7】

表 3

ウレア	対応するアミド
 化合物 5	

ヒトミクロソーム安定性、半減期

360 分超

100 分未満

#### 【 0 3 7 4 】

本明細書に記載される実施例と実施形態は、例示目的のためのものにすぎず、いくつかの実施形態では、様々な修正や変更が、本開示の範囲、および添付の請求項の範囲に含まれることになる。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I			
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
		A 6 1 P	19/02
		A 6 1 P	29/00
			1 0 1

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ニア州 エンシニータス エンシニータス・ブルバード 662 スイート 250

## (72)発明者 ナス,ジョン

アメリカ合衆国 92024 カリフォルニア州 エンシニータス エンシニータス・ブルバード  
662 スイート 250

## (72)発明者 ハリス,ジェイソン

アメリカ合衆国 92024 カリフォルニア州 エンシニータス エンシニータス・ブルバード  
662 スイート 250

## (72)発明者 ユアン,シェンドン

アメリカ合衆国 92024 カリフォルニア州 エンシニータス エンシニータス・ブルバード  
662 スイート 250

審査官 宮田 透

## (56)参考文献 特表2009-511486 (JP, A)

特表2018-532760 (JP, A)

米国特許出願公開第2012/0114739 (US, A1)

特表2022-502515 (JP, A)

国際公開第2019/023468 (WO, A1)

特表2006-519226 (JP, A)

特表2022-519696 (JP, A)

特表2022-529311 (JP, A)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D、A61K、A61P

Caplus/REGISTRY(STN)