

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-525368
(P2024-525368A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)		C 0 7 D 417/14		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/506(2006.01)		A 6 1 K 31/506			
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04			
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全233頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-578050(P2023-578050)	(71)出願人	518384238		
(86)(22)出願日	令和4年7月1日(2022.7.1)		エアリー ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年2月9日(2024.2.9)		Aerie Pharmaceuticals, Inc.		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/073385		アメリカ合衆国 0 7 9 2 1 ニュージャージー州 ベッドミンスター, 3階,		
(87)国際公開番号	WO2023/279105		ヒルズドライブ 5 5 0		
(87)国際公開日	令和5年1月5日(2023.1.5)	(74)代理人	100078282		
(31)優先権主張番号	63/217,607		弁理士 山本 秀策		
(32)優先日	令和3年7月1日(2021.7.1)	(74)代理人	100113413		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	100181674		
			弁理士 飯田 貴敏		
		(74)代理人	100181641		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 アゼチジニルピリミジンおよびその使用

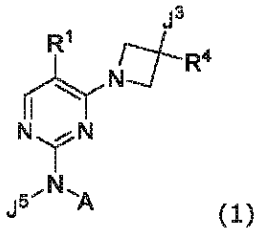
(57)【要約】
アゼチジニルピリミジン化合物が本明細書に提供される。特に、細胞内のキナーゼの機能に影響を及ぼし、治療剤として、または治療剤と共に有用である化合物が本明細書に提供される。本明細書に提供される化合物は、炎症性眼疾患、例えばブドウ膜炎、心臓血管疾患、炎症性疾患、およびがんのような異常成長により特徴付けられる疾患を含む、様々な疾患および状態の処置で有用である。アゼチジニルピリミジン化合物を含む組成物も本明細書に提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 5 3】



10

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

J⁵ は、H または S (O)₂ - (C₁~6 アルキル) であり；

R¹ は、H、CN、ハロゲン、C₁~6 アルキル、O - (C₁~6 アルキル) または C₃~7 シクロアルキルであり；

A は、C₆~16 アリールまたは C₂~15 ヘテロシクリルであり、その各々は、OH、ハロゲン、C₁~6 アルキル、(C₁~6 アルキレン) - OH、O - (C₁~6 アルキル)、(C₁~6 アルキレン) - O - (C₁~6 アルキル)、S (O)₂ - (C₁~6 アルキル)、C₃~7 シクロアルキル、(C₁~16 アルキレン) - C (O) OH、(C₁~16 アルキレン) - C (O) N (H) - (C₁~6 アルキル)、(C₁~16 アルキレン) - C (O) N (H) - OH または (C₁~6 アルキレン) - N (C₁~6 アルキル) - (C₁~6 アルキル) から独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく；

20

J³ は、CN、OH、NH₂、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキニル、C₃~7 シクロアルキル、(C₁~3 アルキレン) - CN、(C₁~3 アルキレン) - NH₂、(C₁~3 アルキレン) - N (H) C (O) - (C₃~7 シクロアルキル)、(C₁~3 アルキレン) - N (H) C (O) - (C₂~8 ヘテロシクロアルキル)、O - (C₃~7 シクロアルキル)、O - (C₁~3 アルキレン) - CN、N (H) C (O) - (C₃~7 シクロアルキル)、N (H) C (O) - (C₂~8 ヘテロシクロアルキル)、N (H) C (O) - (C₂~5 ヘテロアリール)、N (H) C (O) - (C₁~3 アルキレン) - (C₂~5 ヘテロアリール)、N (H) C (O) - (C₆~10 アリール)、N (H) C (O) - (C₁~3 アルキレン) - (C₆~10 アリール)、N (H) C (O) NH₂、N (H) (C₁~6 アルキル)、N (H) (C₃~7 シクロアルキル)、N (C₁~6 アルキル) (C₃~7 シクロアルキル)、N (H) (C₁~3 アルキレン) - (C₂~8 ヘテロシクロアルキル)、N (H) (C₁~3 アルキレン) - (C₂~5 ヘテロアリール)、N (H) (C₁~3 アルキレン) - (C₆~10 アリール)、または C₂~15 ヘテロシクリルであり、その各々は、ハロゲン、O、OH、O - (C₁~6 アルキル)、S (O)₂ - (C₁~6 アルキル)、S (O)₂ - (C₁~6 ハロアルキル)、C (NH₂) (NH)、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、(C₁~6 アルキレン) - OH、(C₁~6 アルキレン) - O - (C₁~6 アルキル)、(C₁~6 アルキレン) - O - (C₁~6 ハロアルキル)、(C₁~6 アルキレン) - S (O)₂ - (C₁~6 アルキル)、(C₁~6 アルキレン) - NH₂、(C₁~6 アルキレン) - N (H) (C₁~6 アルキル)、(C₁~6 アルキレン) - N (C₁~6 アルキル) (C₁~6 アルキル)、(C₁~6 アルキレン) - (C₃~7 シクロアルキル)、(C₁~6 アルキレン) - (C₃~7 ハロシクロアルキル)、(C₁~6 アルキレン) - (C₂~5 ヘテロアリール)、(C₁~6 アルキレン) - (C₆~10 ハロアリール)、NH₂、N (H) (C₁~6 アルキル)、N (C₁~6 アルキル) (C₁~6 アルキル)、N (H) - (C₁~3 アルキレン) - (C₃~7 シクロアルキル)、N (C₁~6 アルキル) - (C₁~3 アルキレン) - (C₃~7 シクロアルキル)、N (H) C (O) O - (C₁~6 アルキル)、N (H) S (O)₂ - (C₁~6 アルキル)、C (O) - (C₁~6 アルキル)、C (O) - (C₁~6 アルキレン) - CN、C (O) - (C₁~6 アル

30

40

50

キレン) - NH₂、C (O) - (C₁~6アルキレン) - N (H) (C₁~6アルキル)、
 C (O) - (C₁~6アルキレン) - N (C₁~6アルキル) (C₁~6アルキル)、C
 (O) - (C₁~6アルキレン) - N (H) [S (O)₂ - C₁~6アルキル]、C (O)
) - (C₁~6アルキレン) - N (C₁~6アルキル) [S (O)₂ - C₁~6アルキル]
 、またはC (O) O - (C₁~6アルキル) から独立して選択される1、2、3または4
 個の基で置換されていてもよく；

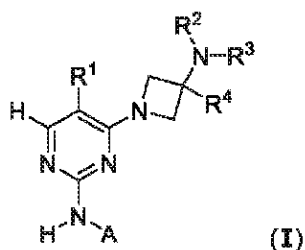
R⁴は、H、OH、C₁~6アルキル、(C₁~6アルキレン) - OH、C₁~6ハロアル
 キル、C₃~7シクロアルキル、C₃~7ハロシクロアルキル、(C₁~3アルキレン)
 - (C₃~7シクロアルキル)、(C₁~6アルキレン) CN、(C₁~6アルキレン) -
 C (O) O - (C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン) - OC (O) - (C₁~6アル
 キル) もしくはC₂~8ヘテロシクロアルキルである；

または、J³およびR⁴は、それらが結合している原子と組み合わせあって、C₃~7シ
 クロアルキル、C₂~8ヘテロシクロアルキル、CC (H) - (C₀~6アルキレン) C
 N、ハロゲンもしくは(C₁~6アルキレン) CNから独立して選択される1もしくは2
 個の基で置換されたC₃~7シクロアルキル、もしくはハロゲンまたは(C₁~6アルキ
 レン) CNから独立して選択される1もしくは2個の基で置換されたC₂~8ヘテロシク
 ロアルキルを形成する]。

【請求項2】

式：

【化54】



を有する、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【式中、

R¹は、H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、OH、OCF₃、OCH₂CF₃、
 C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキルまたはC₁~6ハロアルキルであり、

R²およびR³は、C₁~6アルキル、C₁~6ヘテロアルキルもしくはC₁~6ハロアル
 キルであるか、または、R²およびR³は組み合わせあって、少なくとも4個の構成原子
 であって多くとも12個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

R⁴は、C₁~6アルキル、C₁~6ヘテロアルキルまたはC₁~6ハロアルキル、-C
 H₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、アルキレンシクロアルキル
 、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり、ならびに

Aは、フェニルまたは1~3個のヘテロ原子を有する単環式C₃~5ヘテロアリアルで
 あり、各ヘテロ原子は、独立して、N、OまたはSである]。

【請求項3】

Aが、1~3個のヘテロ原子を有する単環式C₃~5ヘテロアリアルであり、各ヘテロ
 原子が、独立して、N、OまたはSである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記化合物が、式：

10

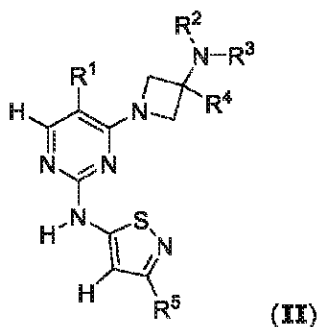
20

30

40

50

【化 5 5】



10

の化合物である、請求項 2 もしくは 3 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【式中、

R^2 および R^3 は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルもしくは $C_{1\sim 6}$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 10 個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

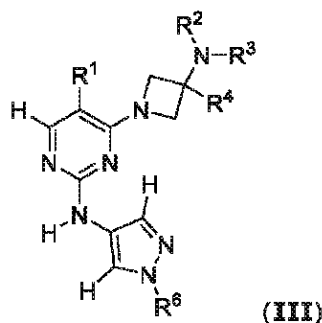
R^5 は、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $C_{1\sim 12}$ ヘテロアルキルもしくは $C_{1\sim 12}$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである】。

20

【請求項 5】

前記化合物が、式：

【化 5 6】



30

の化合物である、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【式中、

R^2 および R^3 は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルもしくは $C_{1\sim 6}$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

R^6 は、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $C_{1\sim 12}$ ヘテロアルキルまたは $C_{1\sim 12}$ ハロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n-COOR^{10}$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシであり、

40

n は、1～10 の間の整数であり、

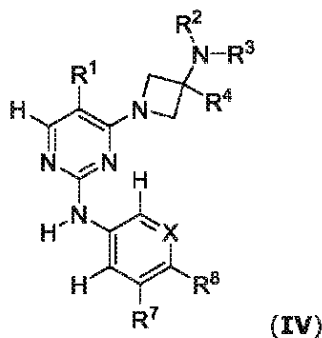
R^{10} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキルである】。

【請求項 6】

前記化合物が、式：

50

【化 5 7】



10

の化合物である、請求項 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

X は、 CH または N であり、

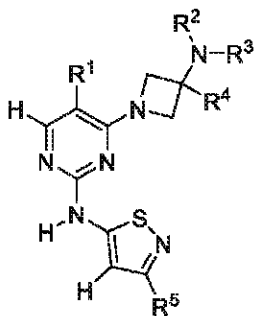
R^7 および R^8 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルもしくはメトキシであるか、または、 R^7 および R^8 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成する〕。

20

【請求項 7】

前記化合物が、式：

【化 5 8】



30

の化合物である、請求項 4 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^1 は、 H 、 Cl 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

40

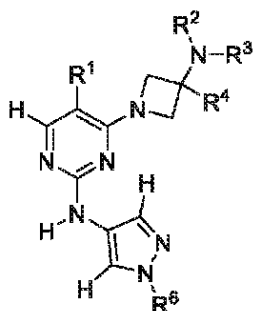
R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである〕。

【請求項 8】

前記化合物が、式：

50

【化 5 9】



10

の化合物である、請求項 5 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^1 は、H、F、Cl、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

R^6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n-COOR^{10}$ 、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシであり、

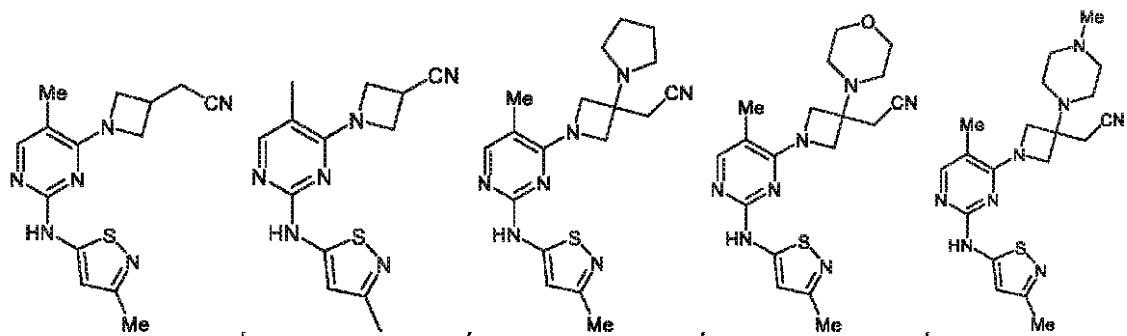
20

n は、1～10 の間の整数であり、

R^{10} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキルである〕。

【請求項 9】

【化 6 0】

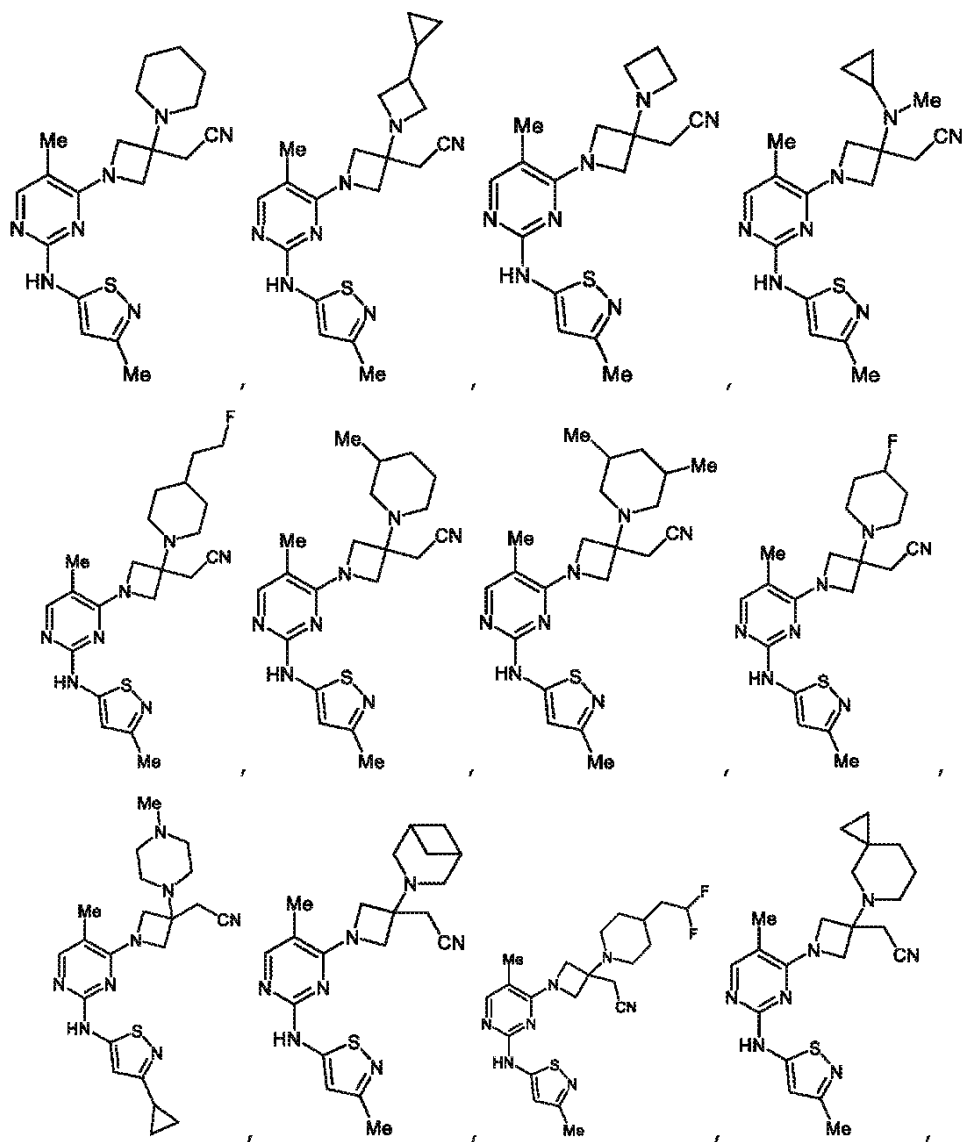


30

40

50

【化 6 1】



10

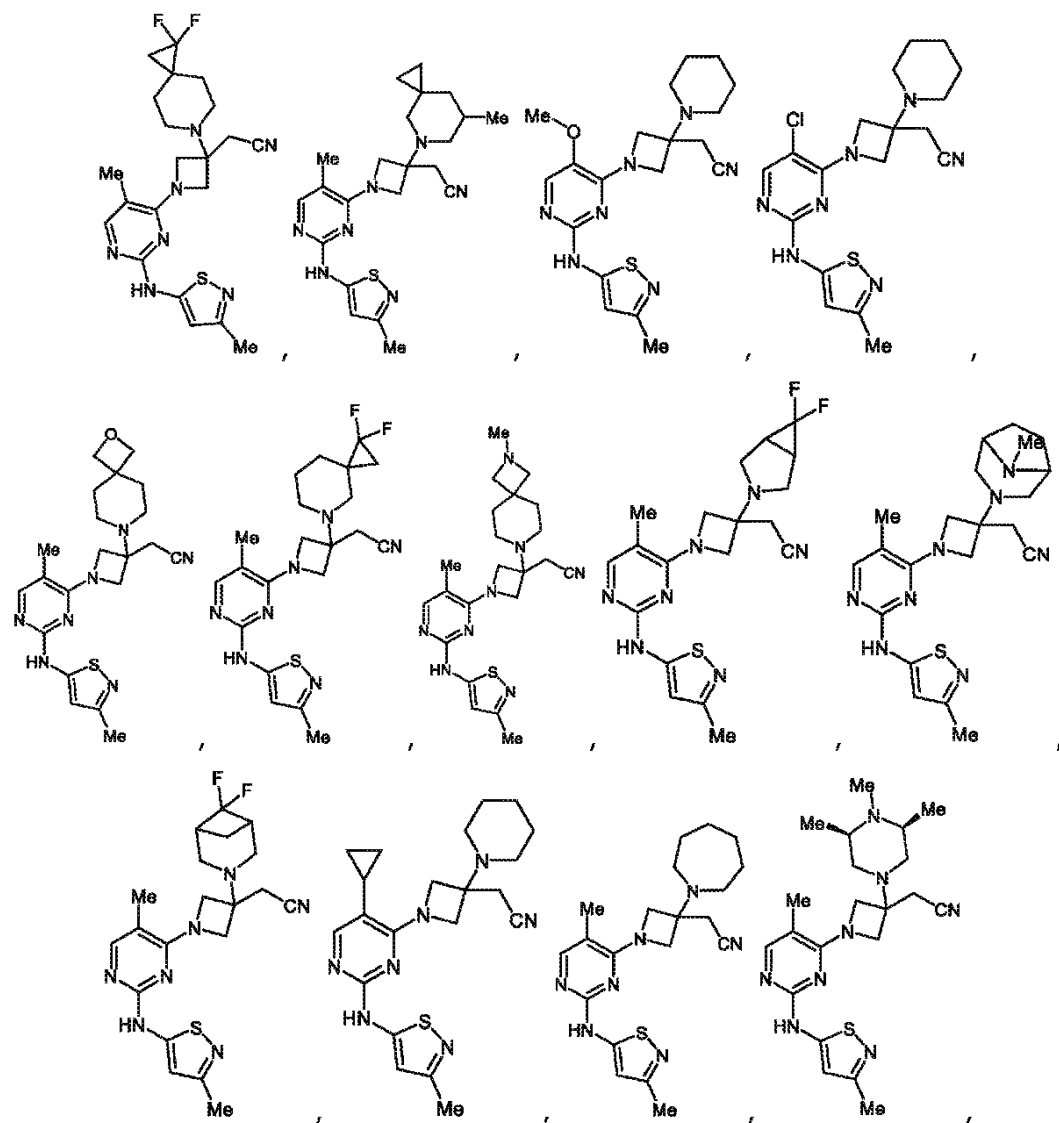
20

30

40

50

【化 6 2】



10

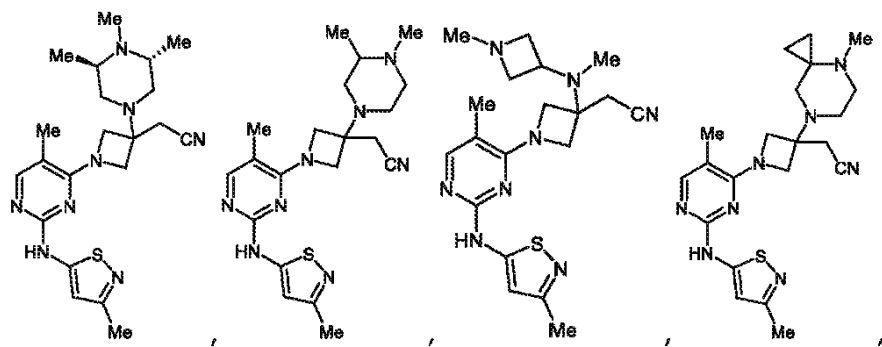
20

30

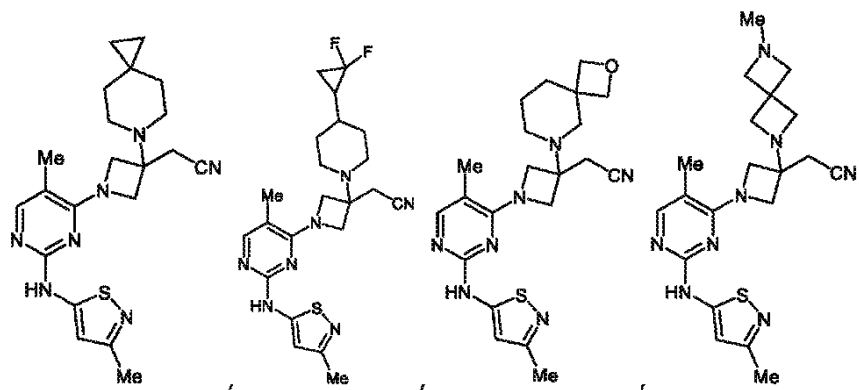
40

50

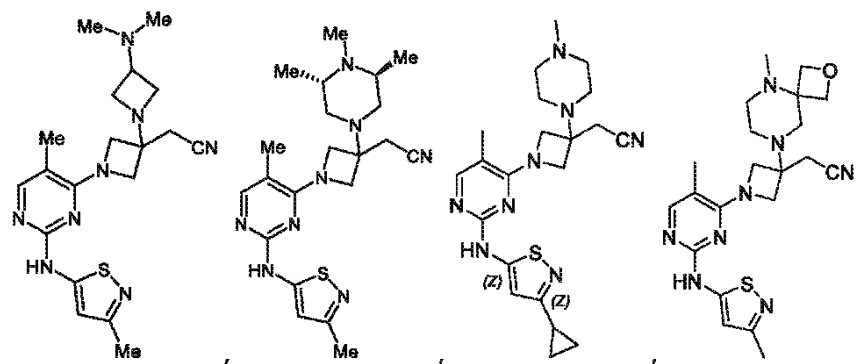
【化 6 3】



10



20

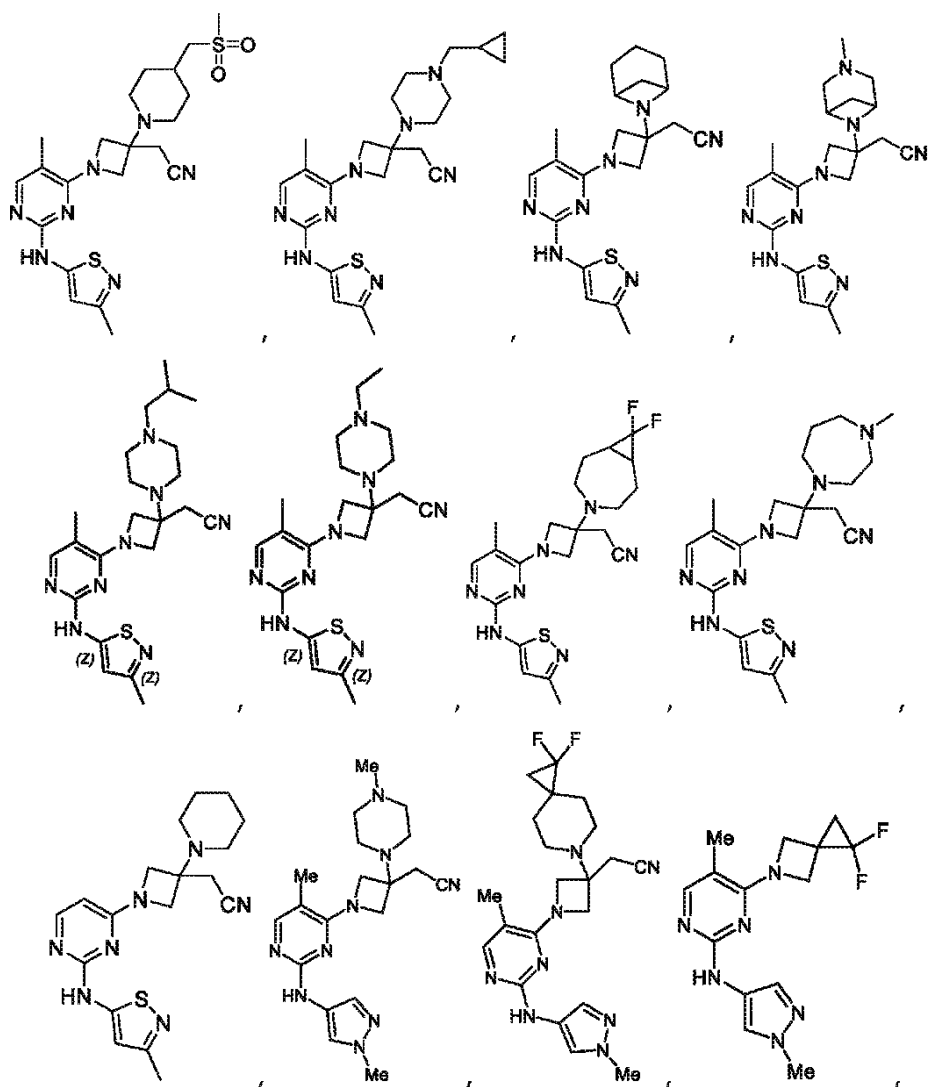


30

40

50

【化 6 4】



10

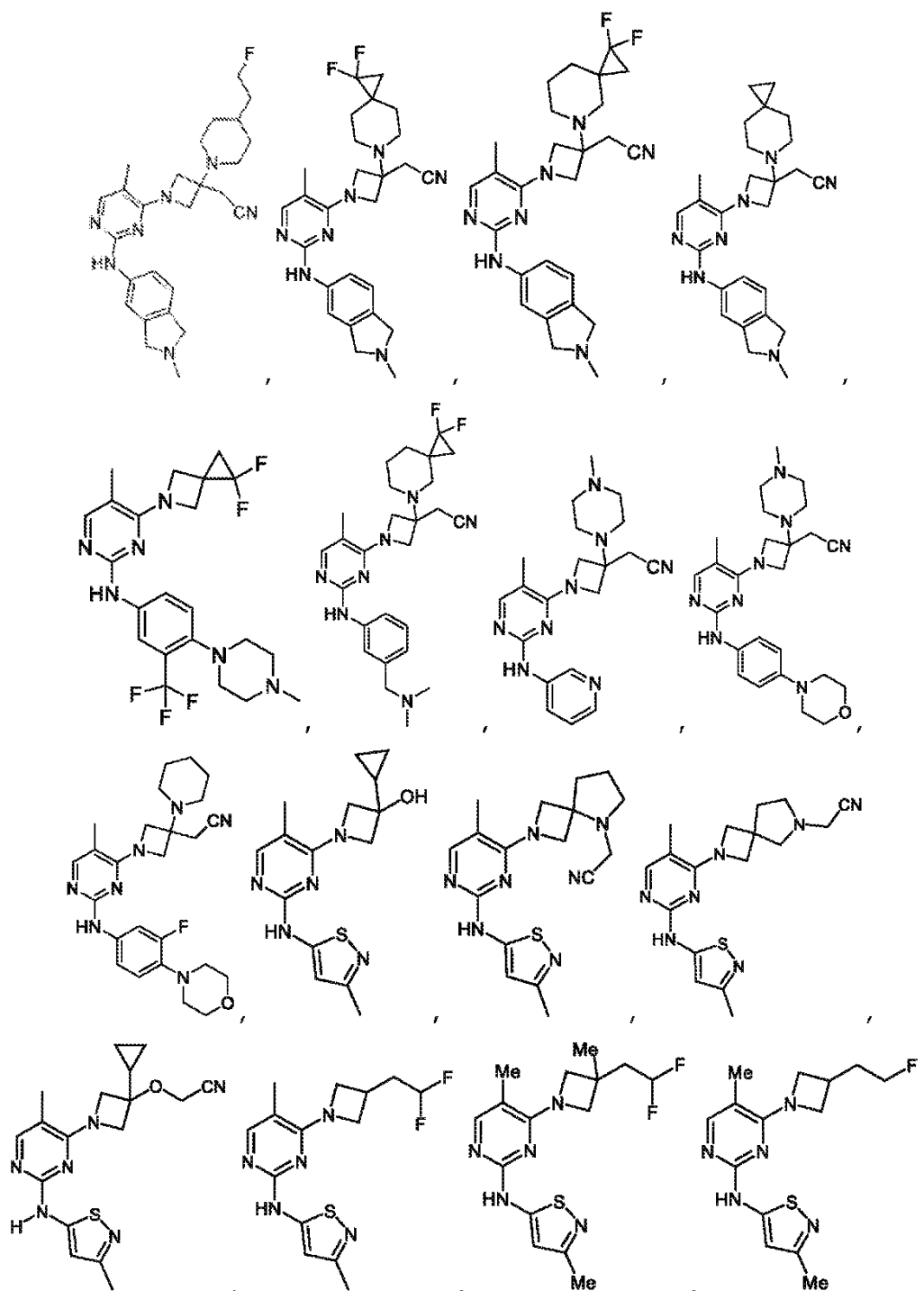
20

30

40

50

【化 6 5】



10

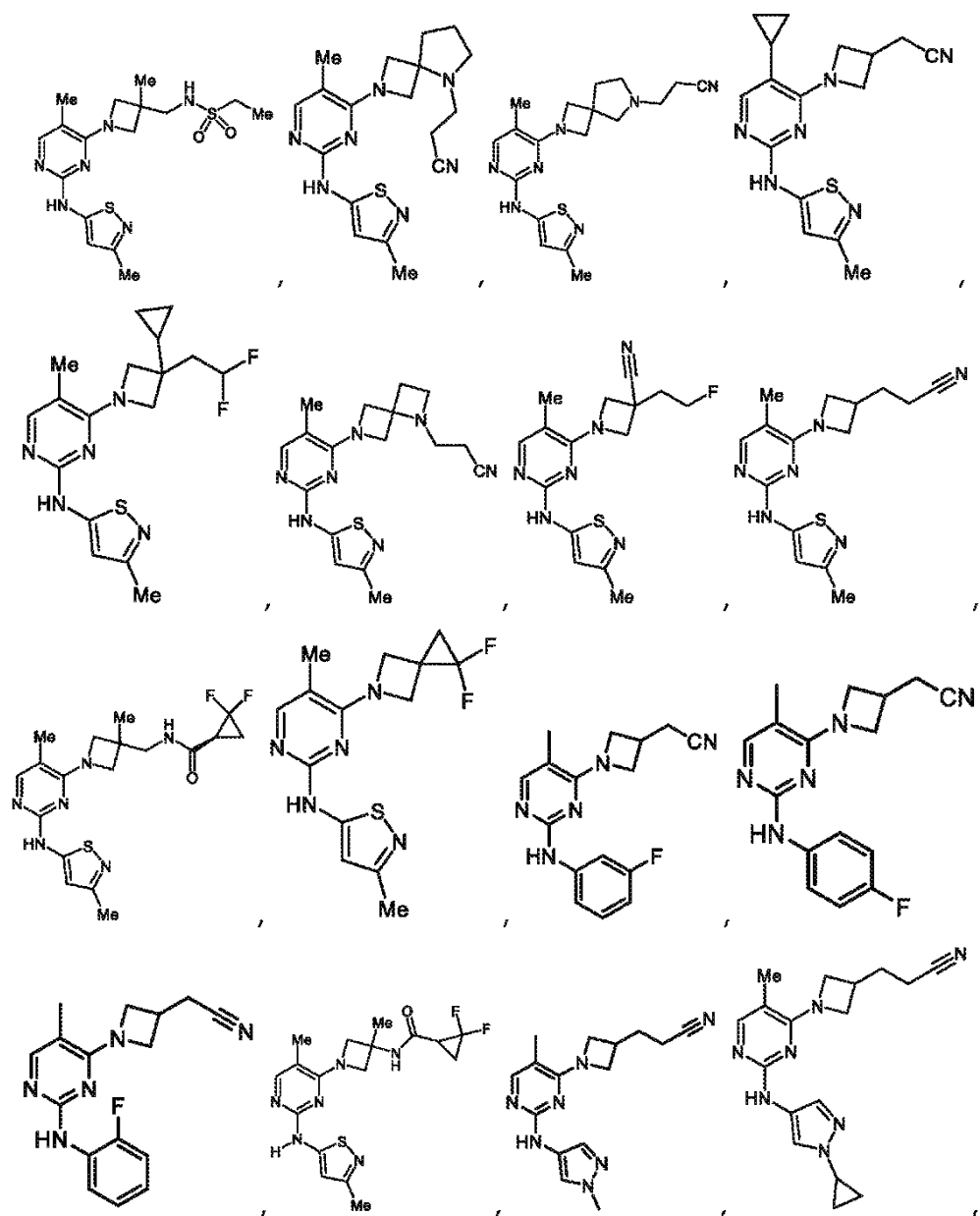
20

30

40

50

【化 6 6】



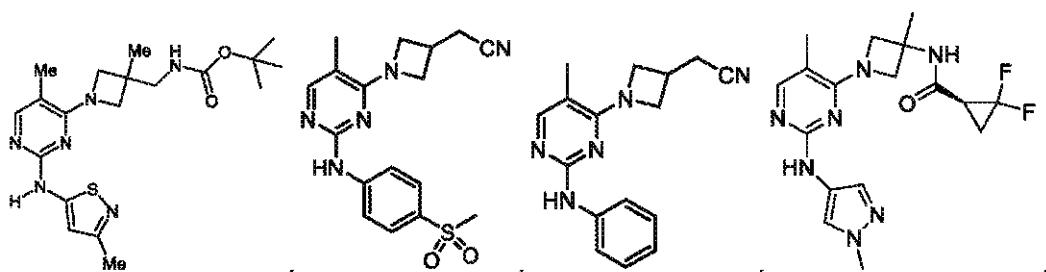
10

20

30

40

【化 6 7】



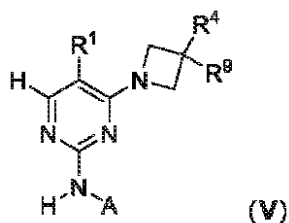
50

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

式：

【化 68】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【式中、

R^1 は、H、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、OCH₂CF₃、C₁~3 アルキル、C₃~6 シクロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキルであり、

R^4 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキル、CH₂CN、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂CH₂CN、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり、

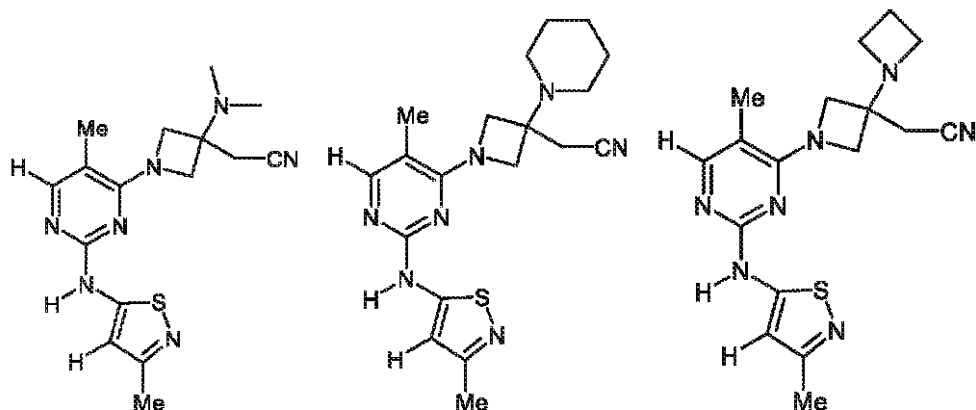
R^9 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルもしくは C₁~6 ハロアルキルであるか、または、 R^4 および R^9 は組み合わせさせて、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子の炭素環式、多環式もしくはヘテロアルキル環を形成し、

20

A は、フェニルまたは 1~3 個のヘテロ原子を有する単環式 C₃~5 ヘテロアリールであり、各ヘテロ原子は、独立して、N、O または S である】。

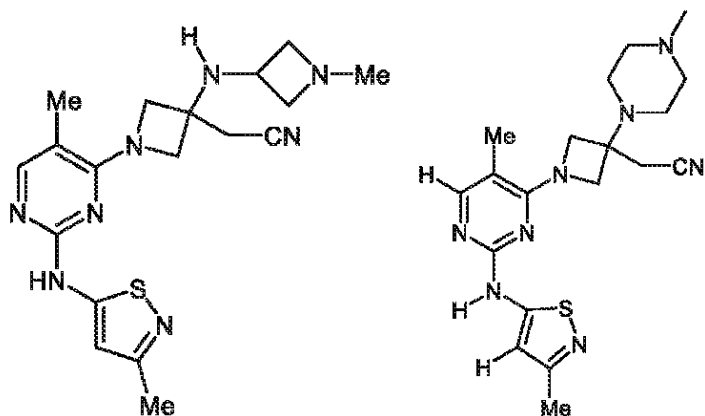
【請求項 11】

【化 69】



30

【化 70】



40

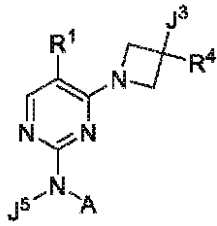
50

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

式：

【化 7 1】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

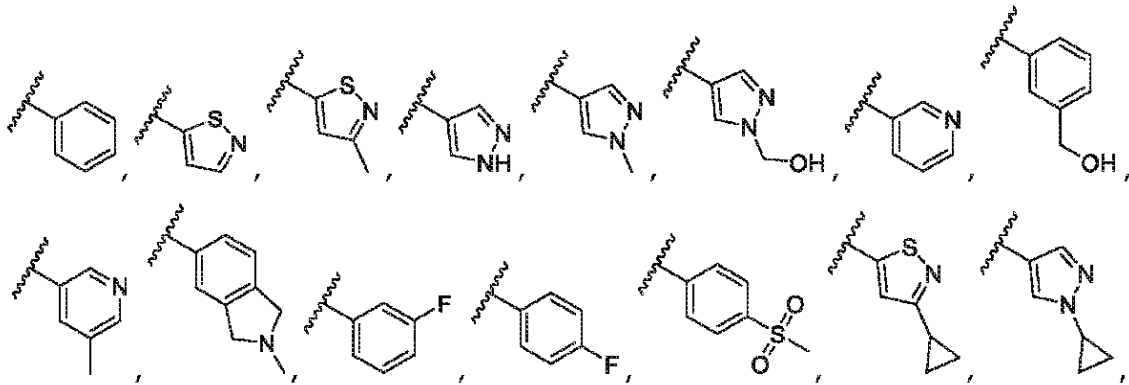
【式中、

J⁵ は、H、S(O)₂CH₃ または S(O)₂CH₂CH₃ であり；

R¹ は、H、CH₃、CH₂CH₃、シクロプロピル、OCH₃、F、Cl または CN であり；

A は、

【化 7 2】



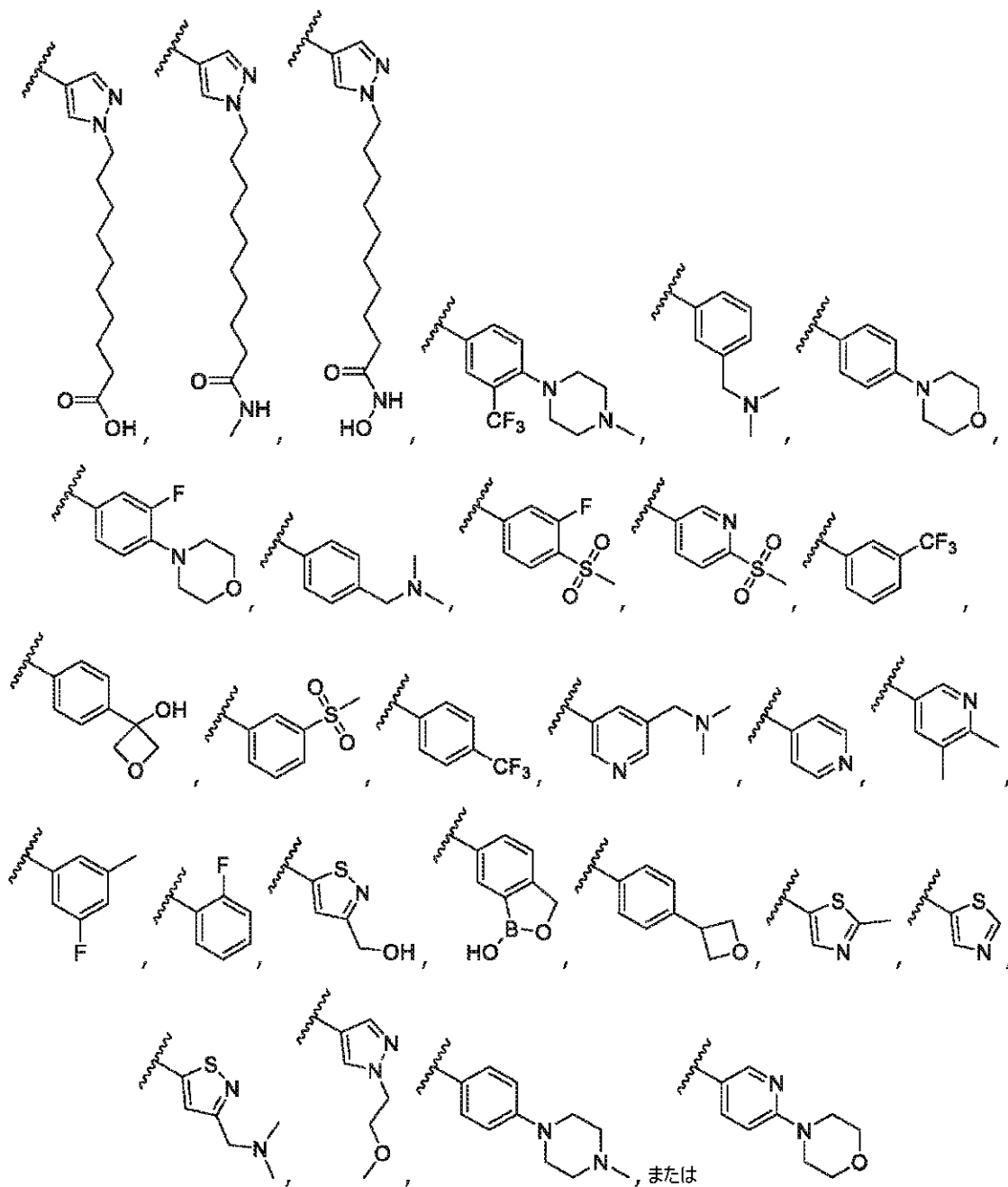
20

30

40

50

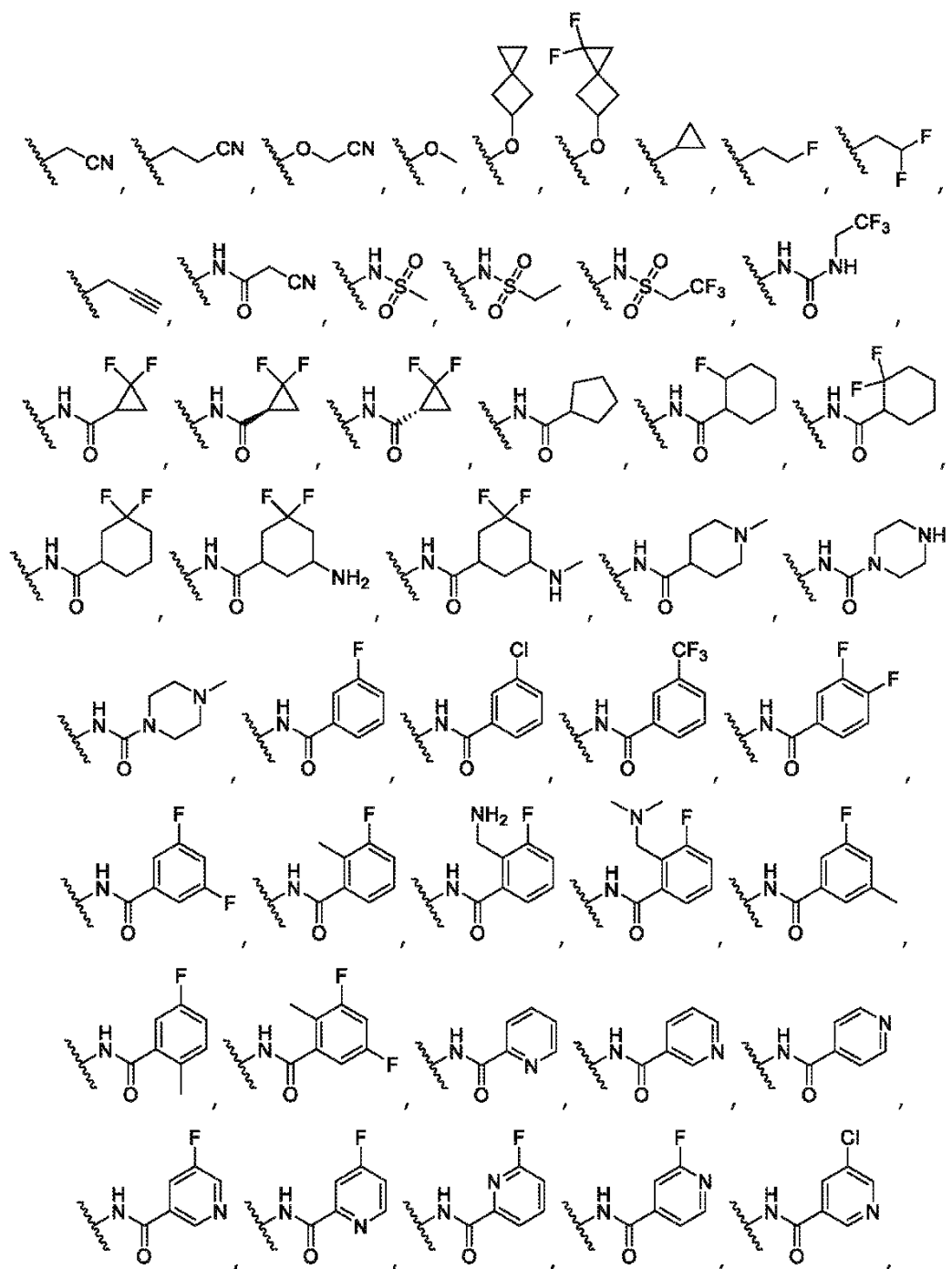
【化 7 3】



であり；

J³は、CN、OH、NH₂、

【化 7 4】



10

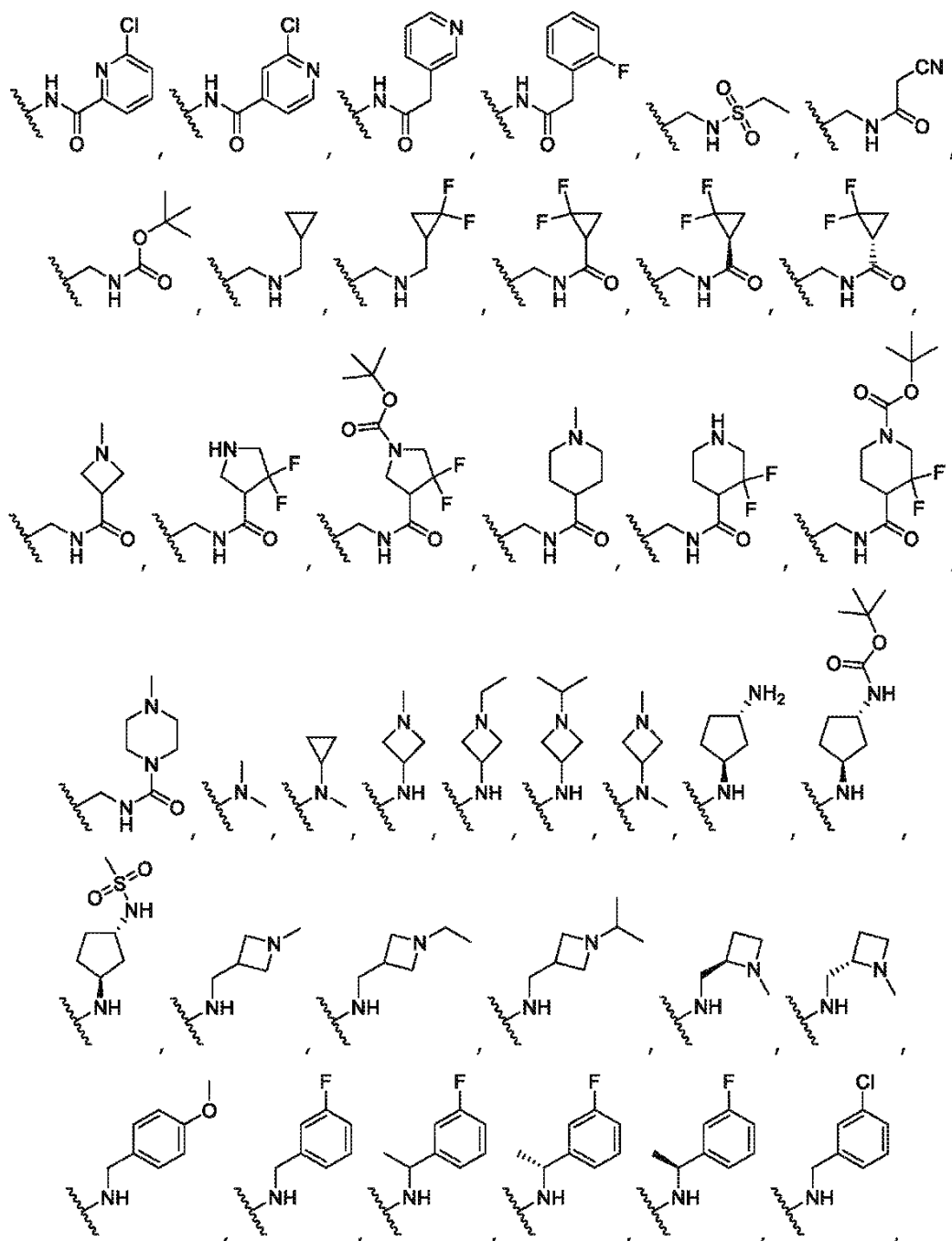
20

30

40

50

【化 7 5】



10

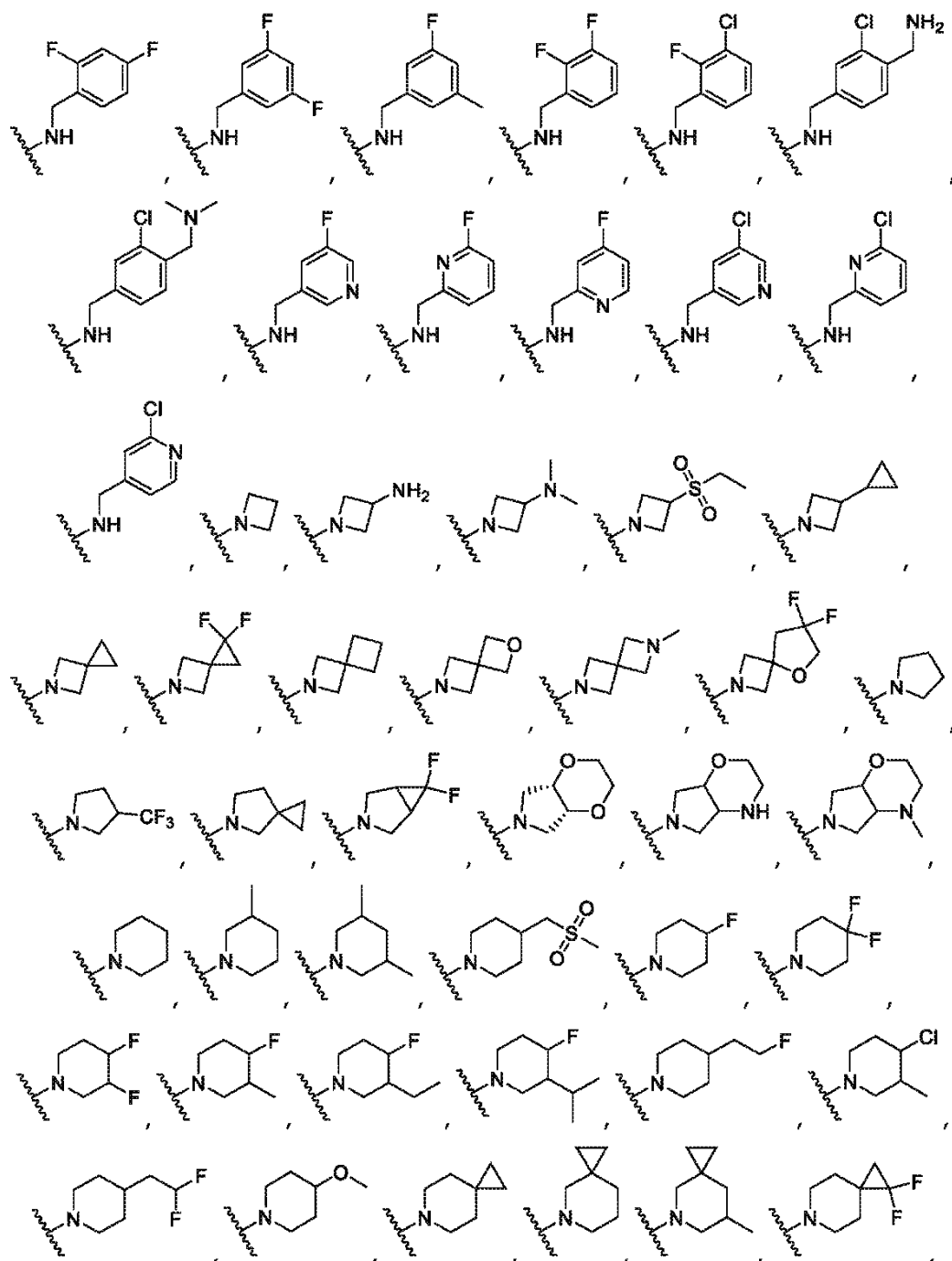
20

30

40

50

【化 7 6】



10

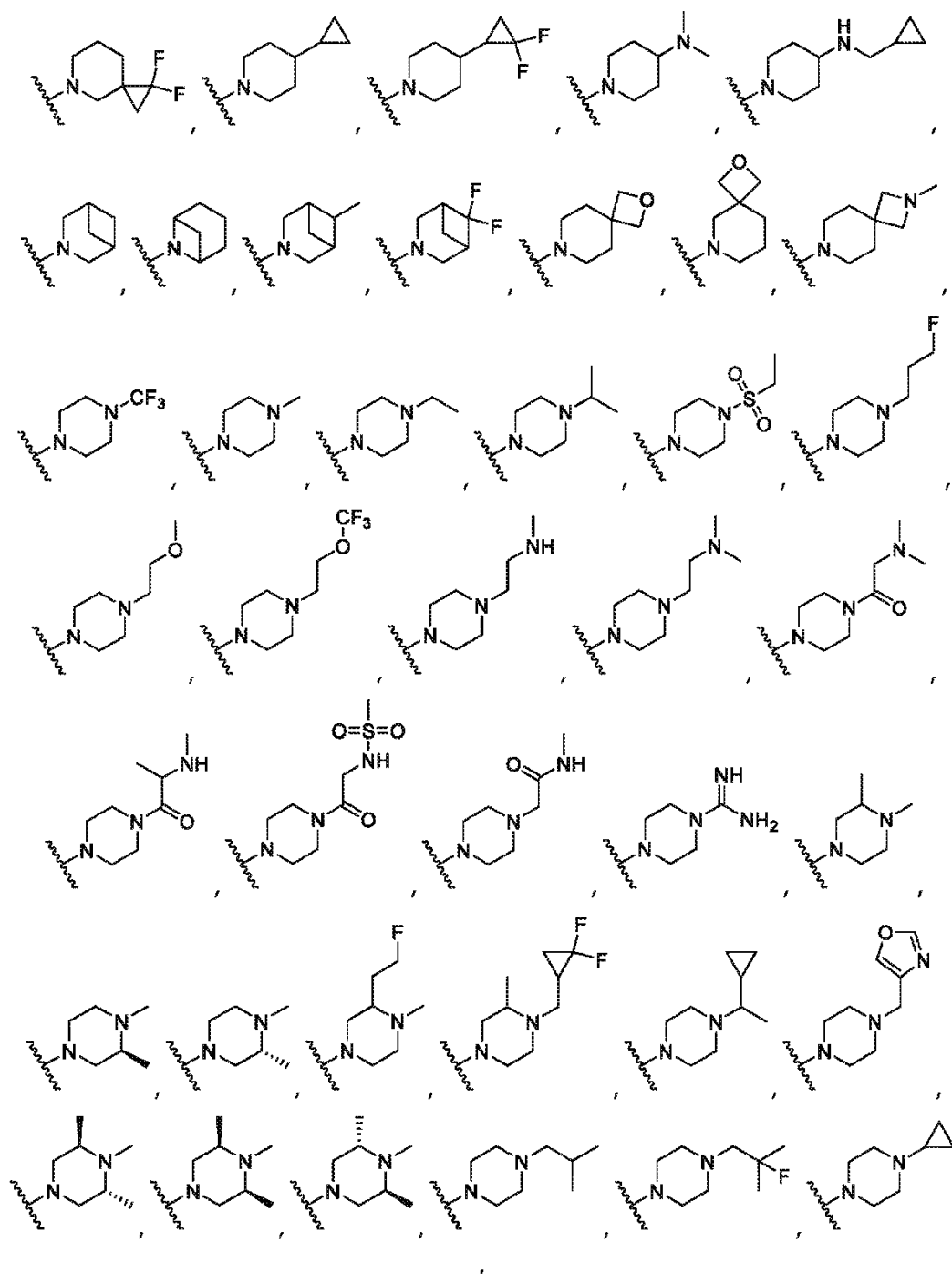
20

30

40

50

【化 7 7】



10

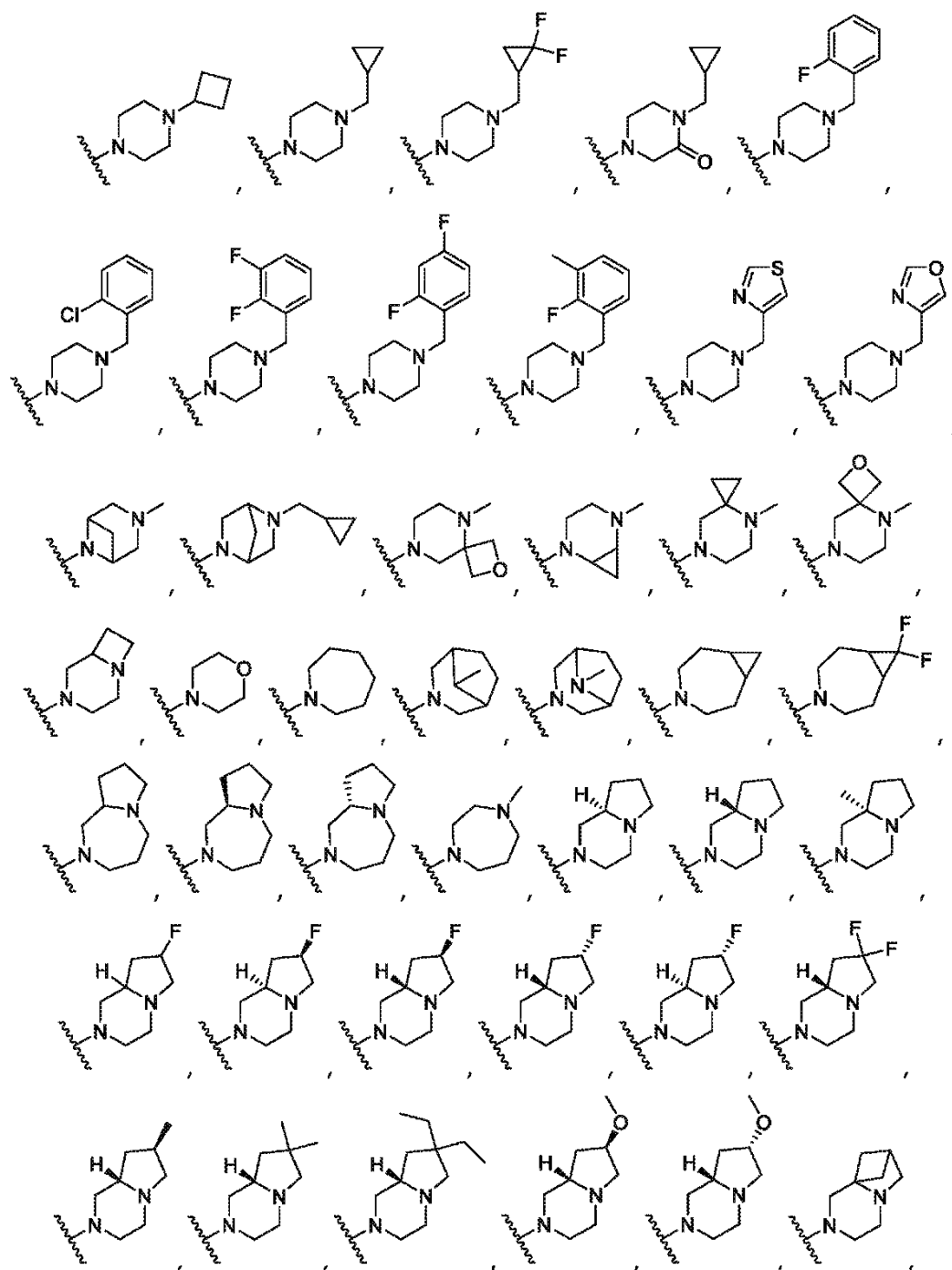
20

30

40

50

【化 7 8】



10

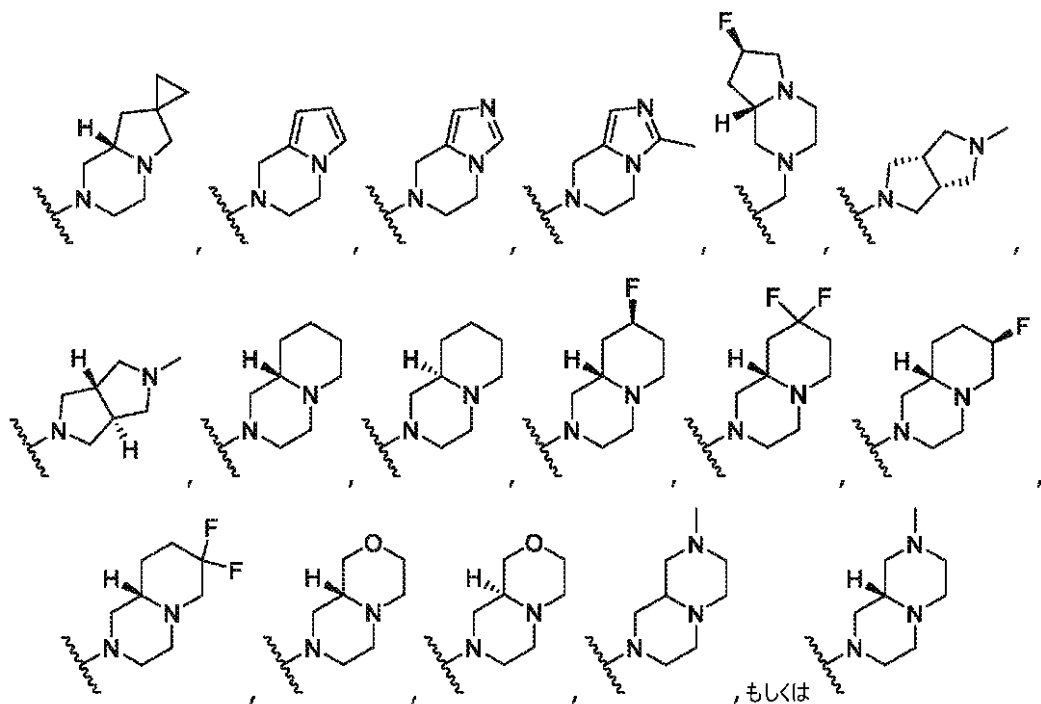
20

30

40

50

【化 7 9】



10

20

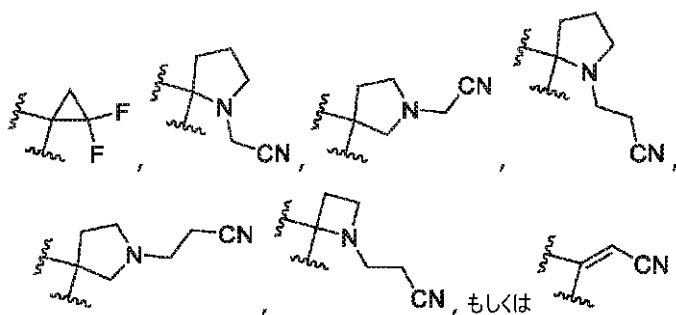
であり；

R^4 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 OH 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、3-フルオロシクロブター-1-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、 $CH_2C(O)OCH_3$ もしくは $CH_2OC(O)CH_3$ である；

または、 J^3 および R^4 は、それらが結合している原子と組み合わせあって、

【化 8 0】

30



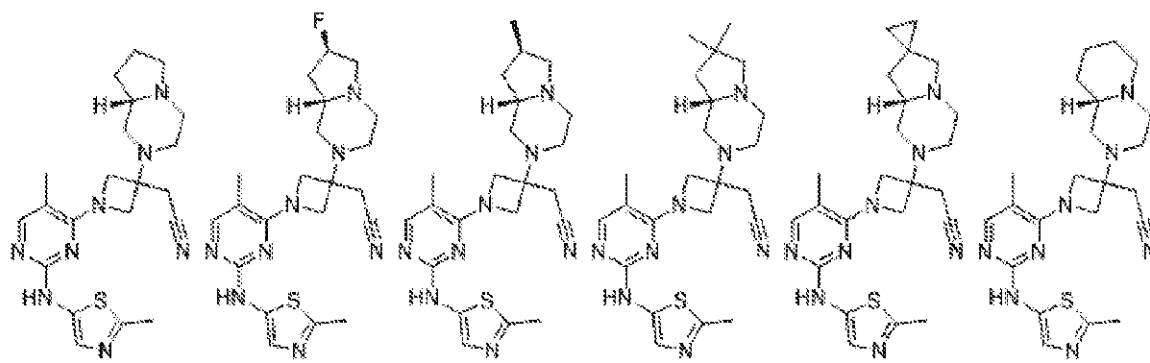
40

を形成する】。

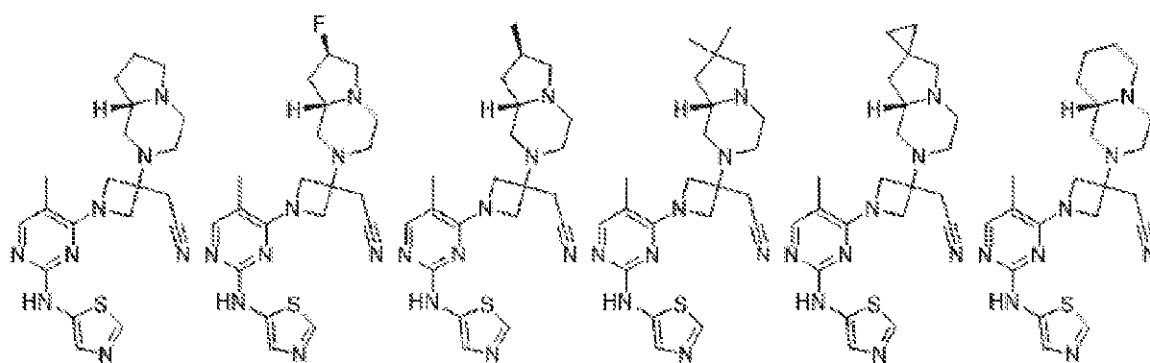
【請求項 1 3】

50

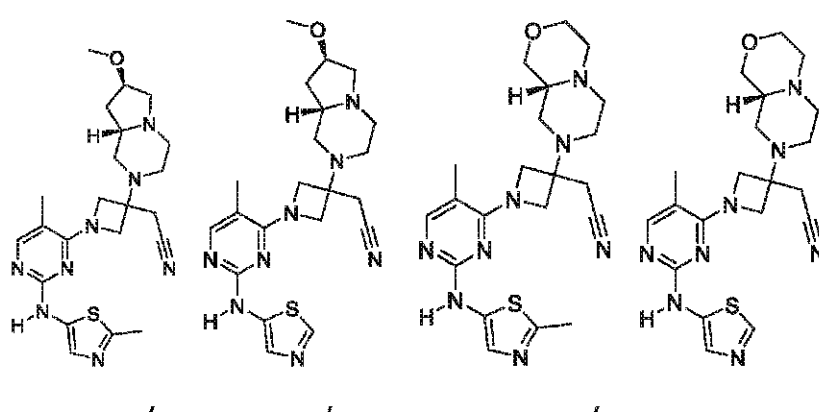
【化 8 1】



10



20

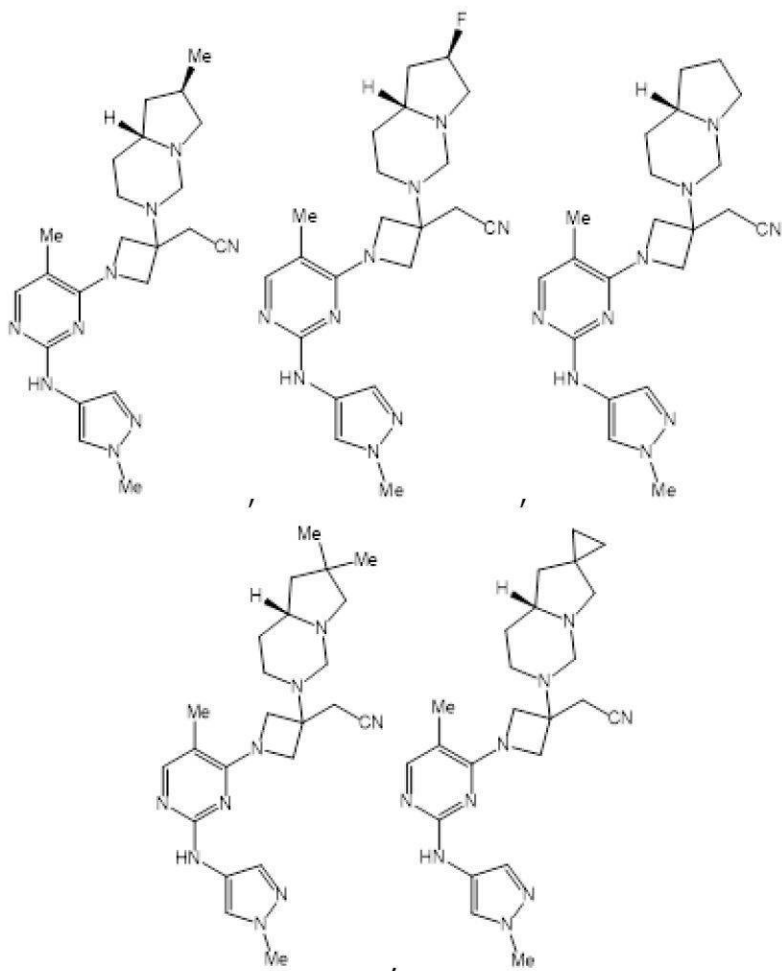


30

40

50

【化 8 2】



10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物が医薬組成物である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

眼の疾患または状態を処置することを必要とする対象において眼の疾患または状態を処置する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

40

【請求項 1 8】

前記眼の疾患または状態が、非感染性ブドウ膜炎、脈絡網膜炎、虹彩炎、無菌性結膜炎、角膜炎、上強膜炎、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、アレルギー性結膜炎、傷害関連眼炎症もしくは眼乾燥症候群、原発性シェーグレン症候群、続発性シェーグレン症候群、発赤、眼瞼炎、乾性角結膜炎、眼充血、タイゲソン表層性点状角膜炎またはその組合せである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記眼の疾患または状態が、ウェット型黄斑変性、ドライ型黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、後部ブドウ膜炎、網膜炎、遺伝子治療用ベクター（例えばウイルスベクター）による炎症、移植片対宿主疾患、眼瞼炎またはその組合せである、請求項 1 7 に記載の方法。

50

【請求項 20】

眼炎症を軽減することを必要とする対象において眼炎症を軽減する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 21】

自己免疫疾患または状態を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患または状態を処置する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 22】

前記自己免疫疾患または状態が、円形脱毛症、全身性脱毛症、真性多血症、白斑、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I 型糖尿病、狼蒼、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺状態、慢性閉塞性肺疾患、臓器移植またはその組合せである、請求項 21 に記載の方法。

10

【請求項 23】

キナーゼ活性に関連する疾患もしくは状態、またはキナーゼにより影響される疾患もしくは状態を処置する方法であって、対象に有効量の請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 24】

前記疾患または状態が、神経変性疾患もしくは状態、眼の疾患もしくは状態、心臓血管疾患もしくは状態、がん、血液がん、骨髄増殖状態、急性骨髄性白血病、リンパ腫またはその組合せである、請求項 23 に記載の方法。

20

【請求項 25】

前記投与は、前記対象の眼に局所的であるか、または前記対象の眼瞼に局所的である、請求項 17 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記投与は、前記対象の眼への硝子体内注射によるものである、請求項 17 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物または組成物、および使用説明書を含むキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2021 年 7 月 1 日に提出された米国仮特許出願第 63 / 217, 607 号の優先権を主張し、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

配列表

【0002】

本出願は、3,320 バイトのサイズで、2022 年 6 月 29 日に作成された、ファイル名 1959002-00345_ST26.xml を有する配列表を含む。この配列表の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0003】

分野

本開示は、細胞内のキナーゼおよび他のタンパク質の機能に影響を及ぼし、治療剤として、または治療剤と共に有用であるアゼチジニルピリミジン化合物に関する。特に、これらの化合物は、心臓血管疾患、自己免疫関連の疾患の処置、およびがんのような異常成長により特徴付けられる疾患の抗炎症剤として、眼疾患、例えば非感染性ブドウ膜炎または脈絡網膜炎、虹彩炎、無菌性結膜炎、角膜炎、上強膜炎、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、アレルギー性結膜炎、緑内障、および網膜疾患の処置に有用である。

50

【背景技術】

【0004】

背景

様々なホルモン、神経伝達物質および生物学的に活性な物質は、細胞膜に位置する特異的な受容体を介して生体の機能を制御、調節または調整する。これらの受容体の多くは、受容体が共役しているグアニンヌクレオチド結合タンパク質（Gタンパク質）を活性化することにより細胞内シグナルの伝達を媒介する。このような受容体は、一般に、Gタンパク質共役受容体（GPCR）と呼ばれ、とりわけ、 α -アドレナリン作動性受容体、 β -アドレナリン作動性受容体、インターロイキン受容体、オピオイド受容体、カンナビノイド受容体およびプロスタグランジン受容体を含む。これらの受容体を活性化または阻害する生物学的な効果は、直接的ではなく、細胞内タンパク質の宿主により媒介される。これらの二次タンパク質の重要性は認識されており、このクラスのモジュレートは、現在、疾患状態での介入点として調査されている。これらの下流のエフェクターの最も重要なクラスの1つは、「キナーゼ」クラスである。

10

【0005】

様々なキナーゼは、様々な生理学的機能の調節に重要な役割を担う。例えば、キナーゼは、心臓病の徴候、例えば狭心症、本態性高血圧症、心筋梗塞、上室性および心室性不整脈、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、腎不全、糖尿病、呼吸器の徴候、例えば喘息、慢性気管支炎、気管支痙攣、肺気腫、気道閉塞、上気道の徴候、例えば鼻炎、季節性アレルギー、炎症性疾患、自己免疫疾患、傷害に応答する炎症、関節リウマチを含むが、限定されない、いくつかの疾患状態に関連している。特に関節リウマチに対する新しい薬物として p38 MAPK 阻害剤の重要性は、ここ数年にわたって開発されている多数の化合物により反映されている（J. Westra and P.C. Limburg Mini-Reviews in Medicinal Chemistry Volume 6, Number 8, August 2006）。他の状態として、慢性炎症性腸疾患、緑内障、網膜の地図状萎縮、加齢性黄斑変性、高ガストリン血症、胃腸の徴候、例えば酸/ペプチドの状態、びらん性食道炎、胃腸管分泌過多、肥満細胞症、胃腸管逆流、消化性潰瘍、ゾリンジャーエリソン症候群、疼痛、肥満、神経性過食症、うつ病、強迫性状態、臓器の奇形（例えば、心臓の奇形）、神経変性疾患、例えばパーキンソン病およびアルツハイマー病、多発性硬化症、エプスタインバーウイルス感染およびがんが挙げられる（Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1: 493-502）。他の疾患の状態では、キナーゼの役割は、ほんの最近明らかになりつつある。

20

30

【0006】

網膜は、多数の相互連結している細胞層からなる複雑な組織であり、光および色を脳により知覚される電気シグナルに変換することに高度に特殊化されている。主要な光感知細胞である光受容器の損傷または死滅により、視覚において破壊的な効果が生じる。遺伝性網膜変性を引き起こす多くの突然変異の同定にもかかわらず、光受容器アポトーシスへの主要な突然変異に起因する細胞および分子の機構は、よく理解されていないが、wnt 経路を含む可能性がある（AS Hackam "The Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration" IUBMB Life Volume 57, Number 6 / June 2005）。

40

【0007】

ヤーマスキナーゼ（または JAK）は、細胞質タンパク質チロシンキナーゼのファミリーである。JAKファミリーは、増殖のサイトカイン依存性の調節および免疫応答に関与する細胞の機能において役割を担う。現在、4つの JAKファミリーメンバー：JAK1、JAK2、JAK3 および TYK2 が公知である。JAK は、通常、ホモダイマーまたはヘテロダイマーのいずれかとして対になってサイトカイン受容体と会合する。特定のサイトカインは、特定の JAK 対と会合している。JAKファミリーの4つのメンバーの各々は、炎症に関連するサイトカインの少なくとも1つのシグナル伝達経路に関連する。JAK 依存性サイトカイン受容体へのサイトカインの結合は、JAK キナーゼでチロシン残基のリン酸化をもたらし JAK 活性を生じる受容体二量体化を誘導する。リン酸化 JAK

50

は、次に、二量体化する様々な S T A T タンパク質に結合し、それらをリン酸化し、細胞核に移行し、遺伝子転写を直接モジュレートし、他にも効果はあるが中でもとりわけ、炎症および／または自己免疫疾患に関連する下流の効果をもたらす。キナーゼ R O C K 1 および R O C K 2 がまた、S T A T 酵素との類似する相互作用にも関与し、I L - 2 1 および I L - 1 7 の分泌の下方制御をもたらし得るという最近の証拠が存在する。ゆえに、R O C K キナーゼの阻害は、抗炎症効果および J A K 阻害の周知の効果を有することが認められている。

キナーゼが多くの疾患状態で担う役割の観点から、キナーゼの活性を阻害またはモジュレートする小分子リガンドに対する必要性が緊急で、かつ継続して存在する。理論に束縛されることを望まないが、本開示の化合物による、キナーゼ、特に R O C K、J A K または R O C K および J A K キナーゼの組合せの活性のモジュレートが、その有益な効果に少なくとも一部関与すると考えられている。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】J. Westra and P.C. Limburg Mini-Reviews in Medical Chemistry Volume 6, Number 8, August 2006

【非特許文献2】Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1: 493-502

【非特許文献3】AS Hackam "The Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration" IUBMB Life Volume 57, Number 6 / June 2005

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

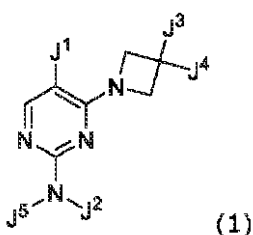
概要

本明細書に記載される化合物が、J A K タンパク質を含むキナーゼの阻害剤として有用であることを見出した。

【0010】

ゆえに、一態様では、式：

【化1】



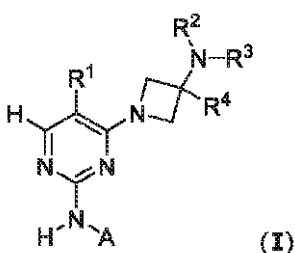
30

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書で提供される。

【0011】

一態様では、式：

【化2】



40

の化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書で提供される。

【0012】

50

別の態様では、本開示は、本開示による化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0013】

別の態様では、本明細書に記載される医薬組成物は、可視光に対して不透明、半透明または透明である包装または容器に収容することができる。必要に応じて、このような包装または容器は、UV光を含む電磁スペクトルの特定の部分からの光が容器または包装の内部に侵入することを防ぐように形成することができる。さらに、このような包装または容器は、1つもしくは複数のポリオレフィン樹脂、1つもしくは複数のポリエステル樹脂、または任意のその組合せから形成することができ、外部効果、例えば光、特に紫外線、少なくとも約25%、少なくとも約40%および少なくとも約65%の上昇した湿度、少なくとも約2℃～約8℃、少なくとも約25℃、少なくとも約30℃および少なくとも約40℃の上昇した温度、または任意のその組合せに、1、2もしくは3か月またはそれよりも長く曝露する場合、組成物の安定性の低減を遅延させるまたはゆっくりにする。結果として、外部効果に曝露した後の残存率、すなわち、このような組成物に含有する活性物の量は、外部効果へのこのような曝露の前の組成物中の活性物の量と比較して、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%もしくは少なくとも98%、またはそれよりも多いことがある。

10

【0014】

上記の材料に加えて、本開示の医薬組成物用の包装または容器は、ガラスまたは金属から形成することができる。本開示の医薬組成物は、主要な包装材料に収容することができ、それ自体、二次的な包装材料に収容することができる。二次的な包装材料は、紙、例えば厚紙製であり得る。

20

【0015】

別の態様では、本開示は、処置を必要とする対象において眼の疾患または状態を処置する方法であって、対象に本開示による化合物または組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0016】

別の態様では、本開示は、炎症を軽減することを必要とする対象において炎症を軽減する方法であって、対象の眼に本開示による化合物または組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0017】

別の態様では、本開示は、本開示による化合物または組成物および使用説明書を含むキットを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、本明細書に記載されるアゼチジニルピリミジン化合物の合成に対する一般スキームを示す。

【0019】

【図2】図2は、本明細書に記載される化合物を調製するのに使用することができる例示的な合成スキーム（スキーム1）を示す。

40

【0020】

【図3】図3は、本明細書に記載される化合物を調製するのに使用することができる別の例示的な合成スキーム（スキーム1'）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

詳細な説明

刊行物および特許が、本開示を通して参照されている。本明細書で引用される全ての米国特許および出願公開は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で引用される全てのパーセンテージ、比および割合は、別段特定されない限り、重量パーセントで表される。

50

【0022】

アゼチジニルピリミジン化合物が、本明細書で提供される。

【0023】

ある特定の用語は、単独でまたは成句もしくは別の用語の一部として使用するか否かにかかわらず、下記に定義される。

【0024】

冠詞「a」および「an」とは、冠詞の文法的な対象の1つまたは1つより多くを指す。

【0025】

測定値に関する数値は、その精度に限度を設ける測定誤差が起こりやすい。このため、本明細書に示される全ての数値は、別段示されない限り、用語「約」により修飾されると理解すべきである。したがって、本明細書に提供される数値の最後の小数位は、精度のその程度を示す。他の誤差許容範囲が与えられない場合、最大許容範囲は、最後の小数位または小数が所与の数値に存在しない場合は最後の有効数字への四捨五入変換を適用することにより確認される。

10

【0026】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」または「アルキレン」とは、直鎖および分岐鎖の基を含む飽和脂肪族炭化水素を指す。「アルキル」は、メチル、エチル、*n*-ブロピル、イソブロピル、*n*-ブチルなどの基により例示され得る。「 $C_{1\sim6}$ アルキル」とは、1~6個の炭素原子を含有するアルキル基を指す。アルキル基は、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、アミノ、アミド、カルボキシル、カルボキサミジル、カルボキシヒドロキサミジル (carboxyhydroxamidy l)、シクロアルキル、ハロ、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ポリシクリル、アリール、ヘテロアリール、ニトリル、ポロニルまたはシアノ基による独立した置換を含めて、置換されていても、または置換されていなくてもよい。置換基はそれ自体置換されていてもよい。

20

【0027】

用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む不飽和炭化水素を指す。

【0028】

用語「改善」とは、状態または疾患の少なくとも1つの指標の重症度の軽減、例えば状態または疾患の1つまたは複数の指標の進行の遅延またはゆっくりにすることを意味する。指標の重症度は、当業者に公知である主観的または客観的な測定により決定することができる。

30

【0029】

用語「アリール」とは、1つ、2つ、3つまたはそれよりも多くの環を含む炭素環式芳香族系を指す。

【0030】

用語「 $C_{n\sim m}$ 」とは、 $n\sim m$ 個の炭素原子を含む部分を指し、 n および m は整数である。

【0031】

用語「組成物」および「医薬組成物」とは、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の薬学的に許容される担体との混合物を指す。医薬組成物は、患者または対象への化合物の投与を容易にする。化合物を投与する複数の技術が存在し、限定されないが、静脈内、経口、エアゾール、非経口、眼、鼻、肺内および局所投与を含む。

40

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「細胞を接触させること」は、*in vitro*で、または*in vivo*で、すなわち対象、例えばヒト、非ヒト霊長類、ウサギ、ネコおよびイヌを含む哺乳動物内で、細胞を接触させることを意味するように使用される。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「疾患または状態を制御すること」は、疾患または状

50

態に影響を及ぼすために1つまたは複数のキナーゼの活性を変化させることを意味するように使用される。

【0034】

用語「シクロアルキル」とは、1つ、2つ、3つまたはそれよりも多くの環を含む環式アルキル部分を指す。

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「キナーゼ活性に関連する疾患または状態」は、1つまたは複数のキナーゼの阻害により、全体または部分的に処置可能な疾患または状態を意味するように使用される。

【0036】

用語「有効量」および「治療有効量」とは、単回用量または一連の用量の一部のいずれかとして対象に投与される治療化合物、例えば本明細書に記載される化合物の、所望の治療効果を生じるのに効果的である量を指す。一般に、治療有効量は、細胞培養アッセイ、または哺乳動物モデル、例えば非ヒト霊長類、マウス、ウサギ、イヌもしくはブタのいずれかにおいて、最初に推定することができる。動物モデルはまた、適切な濃度範囲および投与経路を決定するのに使用することができる。次いで、このような情報は、非ヒト対象およびヒト対象での投与の有用な用量および経路を決定するのに使用することができる。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「賦形剤」は、医薬組成物の調製に有用な生理学的に適合可能な添加剤を含む。薬学的に許容される担体および賦形剤の非限定的な数の例は、例えば、Remington Pharmaceutical Science, 16th Edで見出すことができる。

【0038】

本明細書で使用される場合、成句「眼の疾患または状態」として、眼炎症性状態、例えば非感染性ブドウ膜炎、脈絡網膜炎、虹彩炎、無菌性結膜炎、角膜炎、上強膜炎、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、アレルギー性結膜炎、MGD、傷害関連眼炎症もしくは眼乾燥症候群、原発性および続発性シェーグレン症候群、発赤、眼瞼炎、乾性角結膜炎、眼充血、黄斑変性（ウェットおよびドライ）、糖尿病性網膜症、DME、RVO、加齢性黄斑変性、地図状萎縮、後部ブドウ膜炎、網膜炎症、遺伝子治療用ベクター（例えばウイルスベクター）による炎症、移植片対宿主疾患、眼瞼炎、タイゲソン表層性点状角膜炎（TSPK）、またはその組合せが挙げられるが、限定されない。

【0039】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、F、Br、ClまたはIから独立して選択される1つまたは複数の原子を指す。一部の実施形態では、ハロゲンは、フルオロ、クロロまたはブロモである。一部の実施形態では、ハロゲンは、フルオロである。

【0040】

用語「ハロアルキル」とは、1つまたは複数のハロゲンで置換されたアルキル部分を指す。

【0041】

用語「ハロアリール」とは、1つまたは複数のハロゲンで置換されたアリール部分を指す。

【0042】

用語「ハロシクロアルキル」とは、1つまたは複数のハロゲンで置換されたシクロアルキル部分を指す。

【0043】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキル」とは、炭素環式環内に1つまたは複数のヘテロ原子を有する非芳香族炭素環式ラジカルを指す。

【0044】

用語「ヘテロアリール」とは、O、SまたはNから選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含むアリール部分を指し、各環は、O、SまたはNから独立して選択される1つ

10

20

30

40

50

、2つ、3つ、または4つの環ヘテロ原子を独立して含むことができる。

【0045】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、O、SまたはNから選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含むシクロアルキル部分を指し、各環は、O、SまたはNから独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの環ヘテロ原子を独立して含むことができる。

【0046】

用語「ヘテロシクリル」とは、O、SまたはNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子、1つまたは複数の環を含む環系を指し、各環は、O、SまたはNから独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの環ヘテロ原子を独立して含むことができる。

【0047】

用語「薬学的に許容される担体」とは、化合物が意図したその機能を行うことができるように患者内にまたは患者に少なくとも1つの本明細書に記載される化合物を移送または輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物もしくは担体、例えば液体充填剤、固体充填剤、安定剤、分散化剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘化剤、溶媒、または封入材料を意味する。所与の担体は、本明細書に記載される化合物を含む特定の製剤の他の成分に適合性があり、患者に有害ではない点において「許容され」なければならない。本明細書に記載される医薬組成物に含まれる他の成分の非限定例は、当該技術分野に公知であり、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences" (Genaro (Ed.), Mack Publishing Co., 1985)に記載されており、その全体の内容は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「多環式」とは、構造において2つまたはそれよりも多くの環を有する非芳香族ラジカルを意味する。多環式環としては、三環式および二環式環、ならびにスピロ環状である環が挙げられる。多環式環は、ヘテロ原子を含有し得るか、または完全に炭素環式であり得る。多環式環は、アルキル置換基、非環ヘテロ原子およびハロゲンを含む、置換基を有することができる。

【0049】

本明細書で使用される場合、上付き文字が付いた「R」および下付き文字が付いた「R」は、同じ部分を指し、ゆえに R_1 および R^1 とは同じ基を指し、 R_2 および R^2 なども同様である。一部の描写では、上付きが使用され得、他の描写では、下付きが使用される。

【0050】

用語「難治性疾患」とは、本明細書に提供される化合物以外の医薬成分での処置の間に進行し続けるか、他の処置に部分的に応答するか、または他の処置に一時的に応答する疾患を指す。用語は、本明細書に言及した疾患の各々に適用することができる。

【0051】

用語「処置」または「処置すること」とは、疾患の改善のために使用される1つまたは複数の特定の手順の適用を指す。「予防的」処置とは、処置される疾患もしくは状態の進行の速度を低減するか、その疾患もしくは状態の発症を遅延するか、またはその発症の重症度を軽減することを指す。

【0052】

本明細書の値の範囲の記載は、その範囲内にある各別個の値を個別に言及する略記法として機能することのみを意図している。別段本明細書に示されない限り、各個別の値は、本明細書に個別に記載されているかのように、本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、別段本明細書に示されない限り、または別段文脈により明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で行うことができる。本明細書に提供されるあらゆる実施例、または例示的な言語（例えば「～のような」）の使用は、記載した主題をより明らかにすることのみを意図し、他に請求されない限り、主題の範囲を限定するものではない。本明細書の言語は、記載した主題を実施するのに必須ないずれかの請求されない要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【0053】

本開示の代替的な要素または実施形態のグループ分けは、限定的として解釈されるべきではない。各群のメンバーは、個別に、または群の他のメンバーもしくは本明細書で見られる他の要素との任意の組み合わせで、言及され、請求され得る。さらに、群の記載したメンバーは、便宜または特許可能性の理由により、別の記載した群に含まれ得るか、またはそれから除外され得る。任意のこのような包含または除外が起こる場合、本明細書は、添付の特許請求の範囲で使用される全てのマーカッシュ群の記載を満たすように修飾された群を含有するとみなされる。

【0054】

本開示の実施形態が例示であることは理解すべきである。したがって、本開示は、厳密に示され記載されたものに限定されない。

化合物

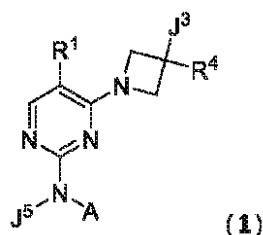
【0055】

本明細書に記載される化合物が、JAKタンパク質を含むキナーゼの阻害剤として有用であることを驚くべきことに、予期せずに見出した。

【0056】

ゆえに、一態様では、式：

【化3】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

J⁵は、HまたはS(O)₂-(C₁~6アルキル)であり；

R¹は、H、CN、ハロゲン、C₁~6アルキル、O-(C₁~6アルキル)またはC₃~7シクロアルキルであり；

Aは、C₆~16アリールまたはC₂~15ヘテロシクリルであり、その各々は、OH、ハロゲン、C₁~6アルキル、(C₁~6アルキレン)-OH、O-(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-O-(C₁~6アルキル)、S(O)₂-(C₁~6アルキル)、C₃~7シクロアルキル、(C₁~16アルキレン)-C(O)OH、(C₁~16アルキレン)-C(O)N(H)-(C₁~6アルキル)、(C₁~16アルキレン)-C(O)N(H)-OHまたは(C₁~6アルキレン)-N(C₁~6アルキル)-(C₁~6アルキル)から独立して選択される1または2個の基で置換されていてもよく；

J³は、CN、OH、NH₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、(C₁~3アルキレン)-CN、(C₁~3アルキレン)-NH₂、(C₁~3アルキレン)-N(H)C(O)-(C₃~7シクロアルキル)、(C₁~3アルキレン)-N(H)C(O)-(C₂~8ヘテロシクロアルキル)、O-(C₃~7シクロアルキル)、O-(C₁~3アルキレン)-CN、N(H)C(O)-(C₃~7シクロアルキル)、N(H)C(O)-(C₂~8ヘテロシクロアルキル)、N(H)C(O)-(C₂~5ヘテロアリール)、N(H)C(O)-(C₁~3アルキレン)-(C₂~5ヘテロアリール)、N(H)C(O)-(C₆~10アリール)、N(H)C(O)-(C₁~3アルキレン)-(C₆~10アリール)、N(H)C(O)NH₂、N(H)(C₁~6アルキル)、N(H)(C₃~7シクロアルキル)、N(C₁~6アルキル)(C₃~7シクロアルキル)、N(H)(C₁~3アルキレン)-(C₂~8ヘテロシクロアルキル)、N(H)(C₁~3アルキレン)-(C₂~5ヘテロアリール)、N(H)(C₁~3アルキレン)-(C₆~10アリール)、またはC₂~15ヘテロシクリルであり、その各

10

20

30

40

50

々は、ハロゲン、O、OH、O-(C₁~6アルキル)、S(O)₂-(C₁~6アルキル)、S(O)₂-(C₁~6ハロアルキル)、C(NH₂)(NH)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、(C₁~6アルキレン)-OH、(C₁~6アルキレン)-O-(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-O-(C₁~6ハロアルキル)、(C₁~6アルキレン)-S(O)₂-(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-NH₂、(C₁~6アルキレン)-N(H)(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-(C₃~7シクロアルキル)、(C₁~6アルキレン)-(C₃~7ハロシクロアルキル)、(C₁~6アルキレン)-(C₂~5ヘテロアリール)、(C₁~6アルキレン)-(C₆~10ハロアリール)、NH₂、N(H)(C₁~6アルキル)、N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、N(H)-(C₁~3アルキレン)-(C₃~7シクロアルキル)、N(C₁~6アルキル)-(C₁~3アルキレン)-(C₃~7シクロアルキル)、N(H)C(O)O-(C₁~6アルキル)、N(H)S(O)₂-(C₁~6アルキル)、C(O)-(C₁~6アルキル)、C(O)-(C₁~6アルキレン)-CN、C(O)-(C₁~6アルキレン)-NH₂、C(O)-(C₁~6アルキレン)-N(H)(C₁~6アルキル)、C(O)-(C₁~6アルキレン)-N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、C(O)-(C₁~6アルキレン)-N(H)[S(O)₂-C₁~6アルキル]、C(O)-(C₁~6アルキレン)-N(C₁~6アルキル)[S(O)₂-C₁~6アルキル]、またはC(O)O-(C₁~6アルキル)から独立して選択される1、2、3または4個の基で置換されていてもよく；

R⁴は、H、OH、C₁~6アルキル、(C₁~6アルキレン)-OH、C₁~6ハロアルキル、C₃~7シクロアルキル、C₃~7ハロシクロアルキル、(C₁~3アルキレン)-(C₃~7シクロアルキル)、(C₁~6アルキレン)CN、(C₁~6アルキレン)-C(O)O-(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-OC(O)-(C₁~6アルキル)もしくはC₂~8ヘテロシクロアルキルである；

または、J³およびR⁴は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃~7シクロアルキル、C₂~8ヘテロシクロアルキル、CC(H)-(C₀~6アルキレン)CN、ハロゲンもしくは(C₁~6アルキレン)CNから独立して選択される1もしくは2個の基で置換されたC₃~7シクロアルキル、もしくはハロゲンまたは(C₁~6アルキレン)CNから独立して選択される1もしくは2個の基で置換されたC₂~8ヘテロシクロアルキルを形成する]が本明細書で提供される。

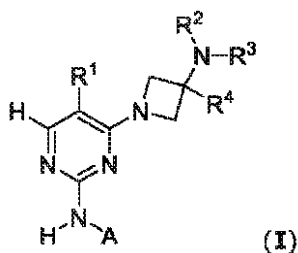
【0057】

一部の実施形態では、J⁵はHである。

【0058】

一態様では、式：

【化4】



の化合物または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R¹は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NH₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂CF₃、C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキルまたはC₁~6ハロアルキルであり；

R²およびR³は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ヘテロアルキルもしくは

C₁～₆ハロアルキルであるか、または、R²およびR³は組み合わせさせて、少なくとも4個の構成原子であって多くとも8個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し；

R⁴は、C₁～₆アルキル、C₁～₆ヘテロアルキルまたはC₁～₆ハロアルキル、CH₂CN、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂CH₂CN、C₃～₇シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり；

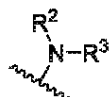
Aは、フェニルまたは1～3個のヘテロ原子を有する単環式C₃～₅ヘテロアリアルであり、各ヘテロ原子は、独立して、N、OまたはSである]が本明細書で提供される。

【0059】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、J³は、

10

【化5】



であり、R²およびR³は、本明細書に定義される通りである。

【0060】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、J⁵はHである。

【0061】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、Aは、フェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリニル、イソインドリニル、インドリル、フェニルモルホリニル、フェニルオキセタニル、フェニルピペラジニル、ジヒドロベンゾボロリルまたはベンゾボロリルであり、その各々は、OH、F、Cl、Br、C₁～₃アルキル、(C₁～₃アルキル)－OH、C₁～₆ハロアルキル、O－(C₁～₃アルキル)、(C₁～₃アルキレン)－O－(C₁～₃アルキル)、S(O)₂－(C₁～₃アルキル)、C₃～₅シクロアルキル、(C₆～₁₆アルキレン)－C(O)OH、(C₆～₁₆アルキレン)－C(O)N(H)－(C₁～₆アルキル)、(C₆～₁₆アルキレン)－C(O)N(H)－OHまたは(C₁～₃アルキレン)－N(C₁～₃アルキル)－(C₁～₃アルキル)から独立して選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

20

【0062】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、J³は、CN、OH、NH₂、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、(C₁～₃アルキレン)－CNまたは(C₁～₃アルキレン)－NH₂である。

【0063】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、J³は、OH、NH₂、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルキニル、C₃～₇シクロアルキルまたは(C₁～₃アルキレン)－NH₂であり、その各々は、F、Cl、O、OH、O－(C₁～₃アルキル)、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、(C₁～₃アルキレン)－OH、(C₁～₃アルキレン)－O－(C₁～₃アルキル)、(C₁～₃アルキレン)－NH₂、NH₂、N(H)(C₁～₃アルキル)またはN(C₁～₃アルキル)(C₁～₃アルキル)から独立して選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。

30

【0064】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、J³は、(C₁～₃アルキレン)－N(H)C(O)－(C₃～₇シクロアルキル)、(C₁～₃アルキレン)－N(H)C(O)－(C₂～₈ヘテロシクロアルキル)、O－(C₃～₇シクロアルキル)またはO－(C₁～₃アルキレン)－CNであり、その各々は、F、Cl、O、OH、O－(C₁～₃アルキル)、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、(C₁～₃アルキレン)－OH、(C₁～₃アルキレン)－O－(C₁～₃アルキル)、(C₁～₃アルキレン)－NH₂、NH₂、N(H)(C₁～₃アルキル)またはN(C₁～₃アルキル)(C₁～₃アルキ

40

50

ル) から独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい。

【0065】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 J^3 は、 $N(H)C(O)-(C_3\sim 7$ シクロアルキル)、 $N(H)C(O)-(C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル)、 $N(H)C(O)-(C_2\sim 5$ ヘテロアリール)、 $N(H)C(O)-(C_1\sim 3$ アルキレン) - $(C_2\sim 5$ ヘテロアリール)、 $N(H)C(O)-(C_6\sim 10$ アリール)、 $N(H)C(O)-(C_1\sim 3$ アルキレン) - $(C_6\sim 10$ アリール)、 $N(H)C(O)NH_2$ 、 $N(H)(C_1\sim 6$ アルキル)、 $N(H)(C_3\sim 7$ シクロアルキル)、 $N(C_1\sim 6$ アルキル) $(C_3\sim 7$ シクロアルキル)、 $N(H)(C_1\sim 3$ アルキレン) - $(C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル)、 $N(H)(C_1\sim 3$ アルキレン) - $(C_2\sim 5$ ヘテロアリール) または $N(H)(C_1\sim 3$ アルキレン) - $(C_6\sim 10$ アリール) であり、その各々は、F、Cl、O、OH、 $O-(C_1\sim 3$ アルキル)、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $(C_1\sim 3$ アルキレン) - OH、 $(C_1\sim 3$ アルキレン) - $O-(C_1\sim 3$ アルキル)、 $(C_1\sim 3$ アルキレン) - NH_2 、 NH_2 、 $N(H)(C_1\sim 3$ アルキル) または $N(C_1\sim 3$ アルキル) $(C_1\sim 3$ アルキル) から独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい。

10

【0066】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 J^3 は、 $C_2\sim 15$ ヘテロシクリルであり、それは、F、Cl、O、OH、 $O-(C_1\sim 3$ アルキル)、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $(C_1\sim 3$ アルキレン) - OH、 $(C_1\sim 3$ アルキレン) - $O-(C_1\sim 3$ アルキル)、 $(C_1\sim 3$ アルキレン) - NH_2 、 NH_2 、 $N(H)(C_1\sim 3$ アルキル) または $N(C_1\sim 3$ アルキル) $(C_1\sim 3$ アルキル) から独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい。

20

【0067】

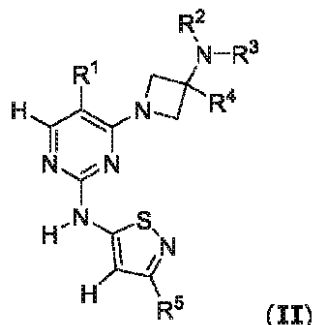
本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 J^3 および R^4 は、それらが結合している原子と組み合わせ、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $CC(H)-(C_0\sim 3$ アルキレン) CN、ハロゲンもしくは $(C_1\sim 3$ アルキレン) CN から独立して選択される 1 もしくは 2 個の基で置換された $C_3\sim 7$ シクロアルキル、またはハロゲンもしくは $(C_1\sim 3$ アルキレン) CN から独立して選択される 1 もしくは 2 個の基で置換された $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

30

【0068】

一態様では、式：

【化 6】



40

の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【式中、

R^1 は、H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、OH、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；

R^2 および R^3 は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1\sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせ、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形

50

成し；

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり；

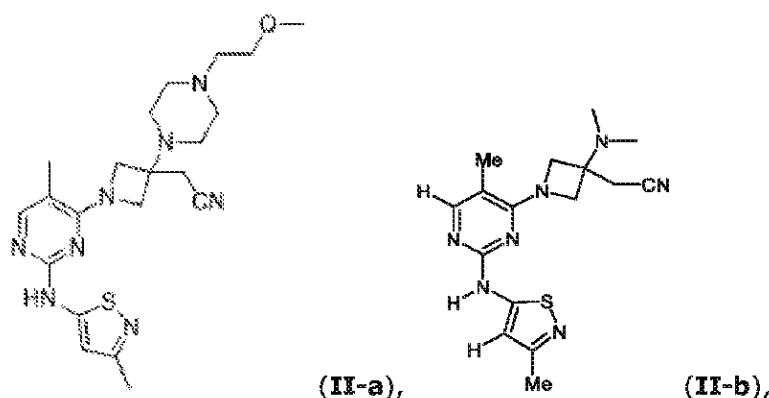
R^5 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである] が本明細書で提供される。

【0069】

10

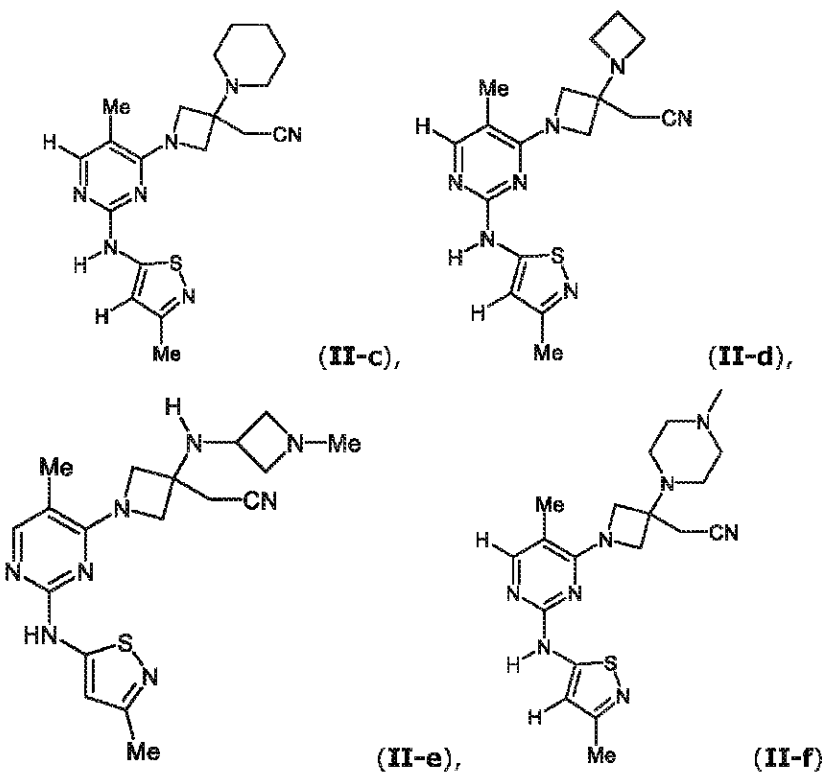
本明細書で提供される式の一部の実施形態では、化合物は、

【化7】



20

【化8】



30

40

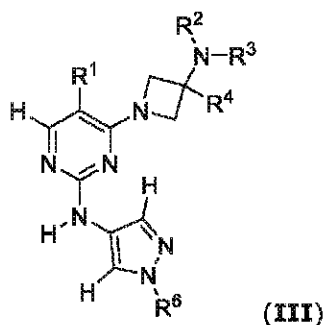
から選択される式の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0070】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、化合物は、式：

50

【化 9】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である：

〔式中、

R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NH_2 、 OH 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^2 および R^3 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 10 個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し；

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり；

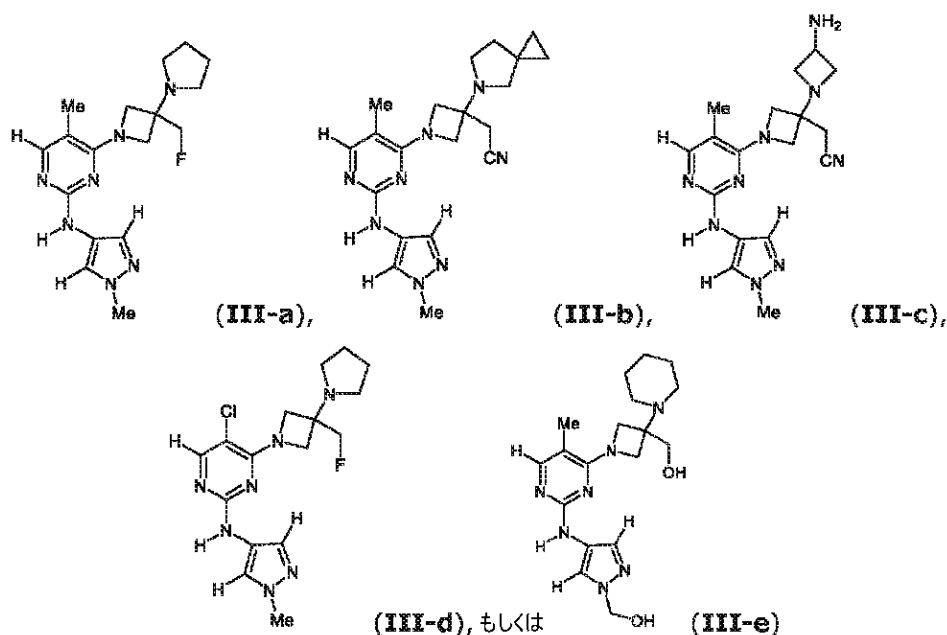
R^6 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである〕。

20

【0071】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、化合物は、

【化 10】



30

40

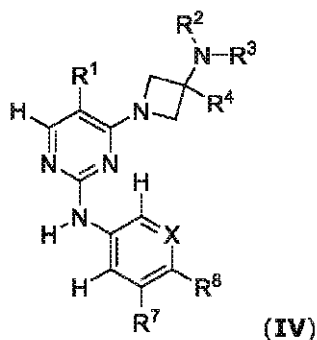
から選択される式の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0072】

一部の実施形態では、化合物は、式：

50

【化 1 1】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である：

〔式中、

R^1 は、H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、OH、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^2 および R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 10 個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し；

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり；

20

X は、CH または N または CR^7 であり、

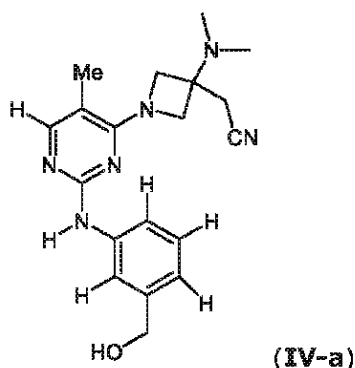
R^7 および R^8 は、独立して、H、アミノ、アミノアルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、ハロ、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルもしくはメトキシ、スルホニル、スルホンアミルであるか、または、 R^7 および R^8 は組み合わさって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成する〕。

【0073】

一部の実施形態では、化合物は、式：

30

【化 1 2】



40

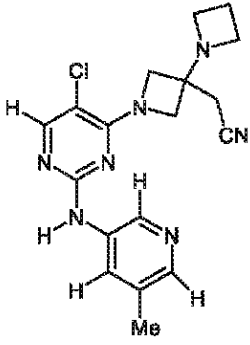
の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0074】

一部の実施形態では、化合物は、式：

50

【化 1 3】



(IV-b)

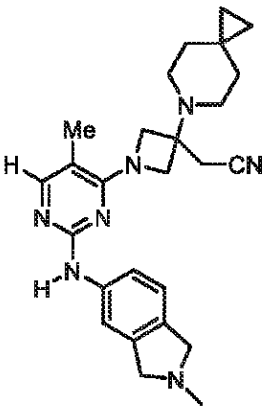
10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0075】

一部の実施形態では、化合物は、式：

【化 1 4】



(IV-c)

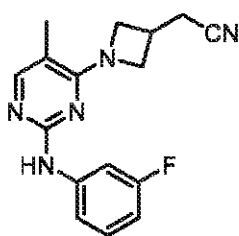
20

の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

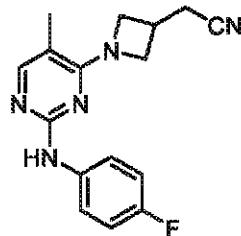
【0076】

一部の実施形態では、化合物は、

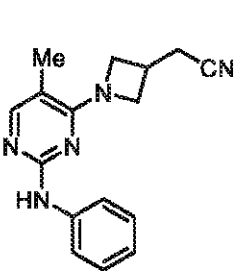
【化 1 5】



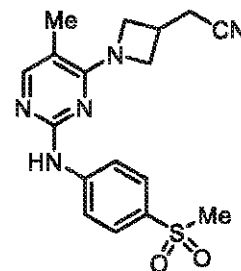
(I-2),



(I-3),



(I-4),



(I-5),

40

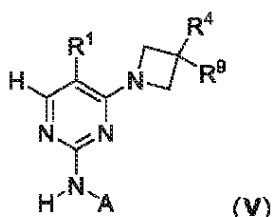
または薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0077】

50

一部の実施形態では、化合物は、式：

【化 1 6】



の化合物または薬学的に許容されるその塩である：

10

〔式中、

R^1 は、H、F、Cl、Br、I、CN、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルもしくはヒドロキシルであり；

R^9 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^4 および R^9 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 10 個の構成原子の炭素環式、多環式もしくはヘテロアルキル環を形成し；

A は、フェニルまたは 1～3 個のヘテロ原子を有する単環式 $C_3 \sim 5$ ヘテロアリールであり、各ヘテロ原子は、独立して、N、O または S である〕。

20

【0078】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、

R^1 は、H、F、Cl、Me、CN、シクロプロピルもしくは $C_1 \sim 3$ アルキルである；

R^2 は、H もしくは $C_1 \sim 3$ アルキルである；または

R^7 は、H、F もしくは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0079】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、6 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成する。

30

【0080】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^4 は $-CH_2CN$ である。

【0081】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^4 は $-CH_2-CH_2CN$ である。

【0082】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^4 は $-OH$ である。

【0083】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^6 は、置換または非置換の $C_1 \sim 14$ アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレンアリール、アルキレンシクロアルキルである。

40

【0084】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、A はピリジルである。

【0085】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、A はフェニルではない。

【0086】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^7 はアルキレンアミノである。

【0087】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^1 は H である。

【0088】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^8 はアルキレンアミノである。

50

【 0 0 8 9 】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^8 はシクロプロピルである。

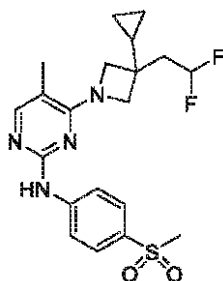
【 0 0 9 0 】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^8 は、1 ～ 3 個の窒素原子を有する単環式 $C_3 \sim 5$ ヘテロアリアルである。

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態では、化合物は、

【 化 1 7 】



10

または薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 9 2 】

一部の実施形態では、化合物は、

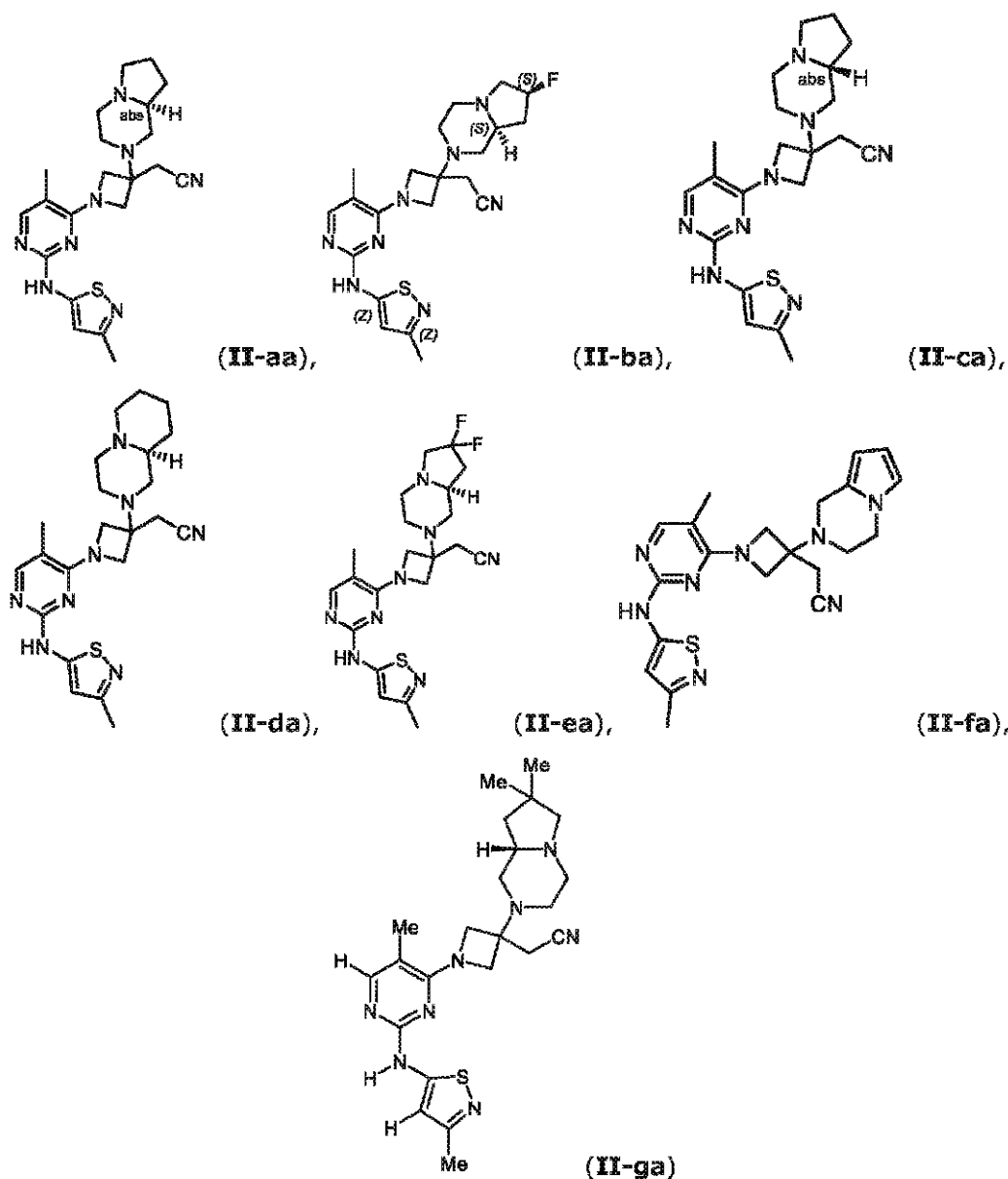
20

30

40

50

【化 1 8】

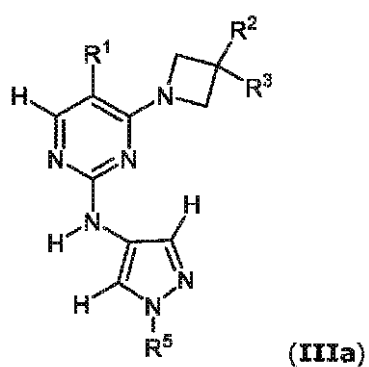


から選択される式の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0093】

一部の実施形態では、化合物は、式：

【化 1 9】



の化合物または薬学的に許容されるその塩である：

[式中、

R^1 は、H、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^2 は、H、アミノ、アミジル、アミノスルホニル、ヒドロキシル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールであるか、または R^3 に連結して環を形成することができ；

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 CH_2CH 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $CH_2CO_2R^4$ 、 CH_2CO_2H 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 であるか、または R^3 に連結して環を形成することができ；

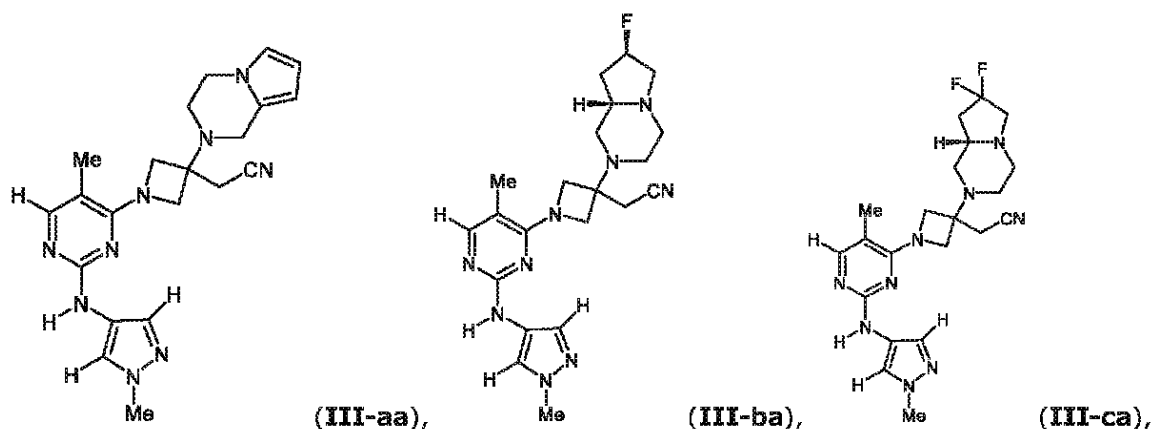
R^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり；および

R^5 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである]。

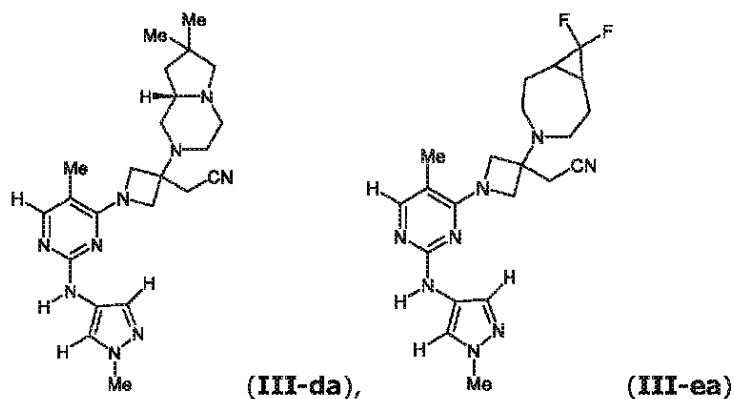
[0094]

一部の実施形態では、化合物は、

[化20]



[化21]



から選択される式の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

[0095]

一部の実施形態では、化合物は、式：

10

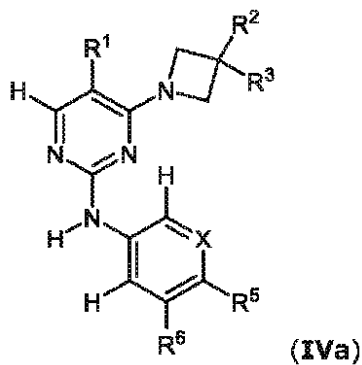
20

30

40

50

【化 2 2】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である：

〔式中、

R^1 は、H、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^2 は、H、アミノ、アミジル、アミノスルホニル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールであるか、または R^3 に連結して環を形成することができ；

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 CH_2CCH 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $CH_2CO_2R^4$ 、 CH_2CO_2H 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 であるか、または R^3 に連結して環を形成することができ；

20

R^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^5 および R^6 は、各々独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピル、メトキシであるか、または R^5 および R^6 は組み合わせあって、5～7 個の構成原子の環を形成することができ；

X は、CH または N である〕。

30

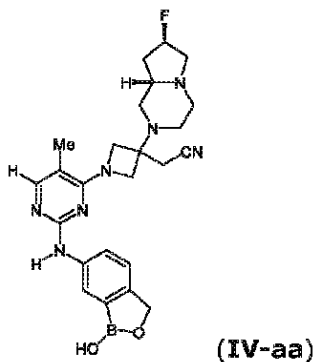
【0096】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は各々、H である。

【0097】

一部の実施形態では、化合物は、式：

【化 2 3】



40

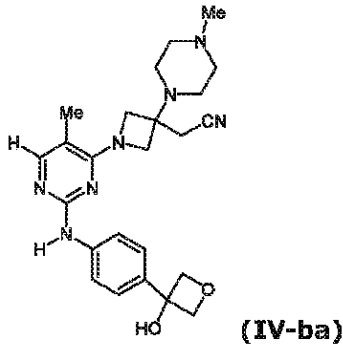
の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0098】

一部の実施形態では、化合物は、式：

50

【化 2 4】



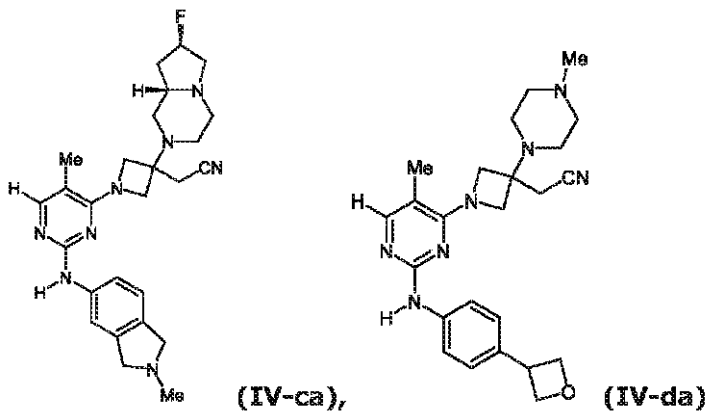
10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0099】

一部の実施形態では、化合物は、式：

【化 2 5】



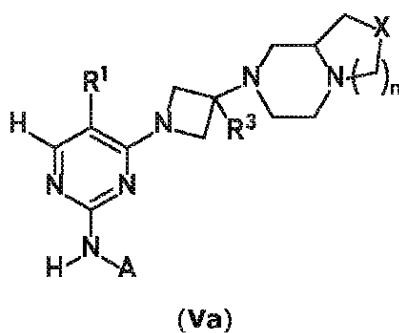
20

の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0100】

一態様では、式：

【化 2 6】



40

の化合物または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^1 は、H、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 CH_2CCH 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $CH_2CO_2R^4$ 、 CH_2CO_2H 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 であり；

R^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

50

n は、 $0 \sim 4$ の間の整数であり；

X は、 $n = 0$ および $n = 1$ については CR^5R^6 であり、 $n > 1$ の場合、 X は、 CR^5R^6 もしくは O のいずれか、または NR^4 であり得；

R^5 および R^6 は、各々独立して、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 OCH_3 、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルであるか、または R^5 および R^6 は連結して、 $3 \sim 5$ 個の構成原子の環を形成することができ；

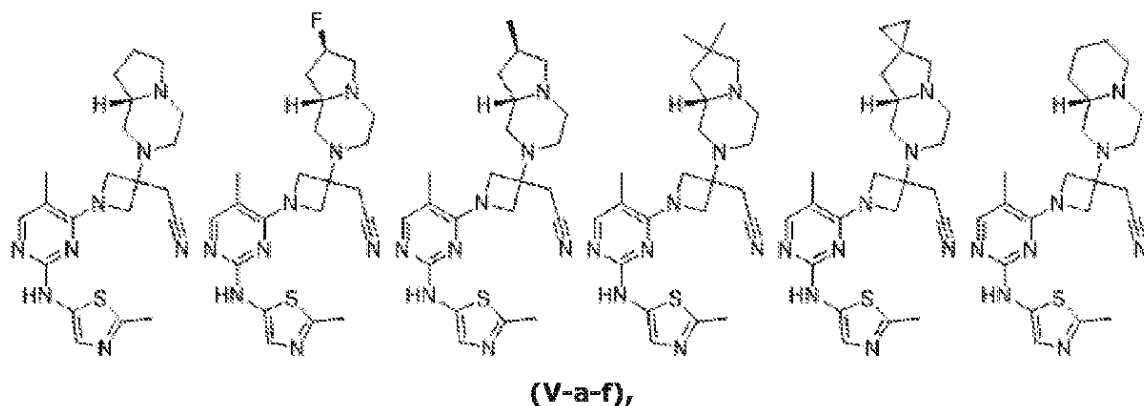
A は、ヘテロアリールである」が本明細書で提供される。

【0101】

一部の実施形態では、化合物は、式：

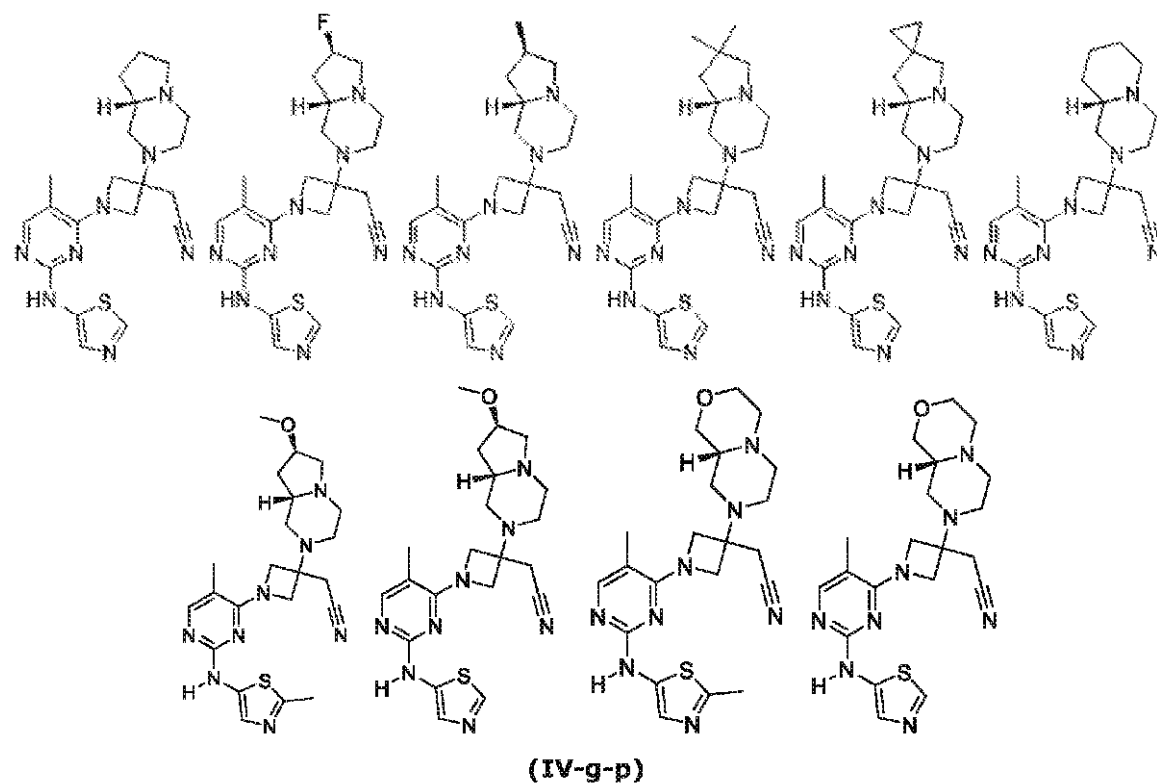
10

【化27】



20

【化28】



30

40

のうちの1つの化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0102】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、

R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 Me 、 CN 、シクロプロピルもしくは $C_1 \sim 3$ アルキルである；

50

R^2 は、置換ピペリジルである；または

R^5 は、ヒドロキシメチルもしくは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0103】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^1 はメチルである。

【0104】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^3 は $-CH_2CN$ である。

【0105】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^3 は $-CH_2CH_2CN$ である。

【0106】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^3 は $-CH_2CH_2F$ である。

10

【0107】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^5 は SO_2Me である。

【0108】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 X は窒素原子である。

【0109】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^2 は、アルキレンアミノ、例えば ($C_1 \sim 3$ アルキレン) -アミノである。

【0110】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^1 は H である。

【0111】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^3 は、アルキレンアミノ、例えば ($C_1 \sim 3$ アルキレン) -アミノである。

20

【0112】

本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^3 はシクロプロピルである。

【0113】

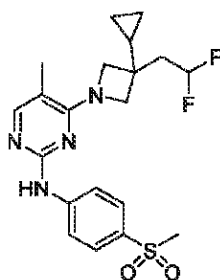
本明細書で提供される式の一部の実施形態では、 R^2 は、1～3個の窒素原子を有する単環式 $C_3 \sim 5$ ヘテロアリアルである。

【0114】

一部の実施形態では、化合物は、

【化29】

30



である。

合成

40

【0115】

本明細書に記載される化合物を合成する方法は、当業者に自明であろう。化合物の合成に有用である合成化学の変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は、当該技術分野で公知であり、例えば、R. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)ならびにその後の版に記載されるようなものを含む。

50

【0116】

一般に、本明細書で提供される化合物は、図1に示す一般スキームにしたがって調製することができる。例えば、一部の実施形態では、化合物は、ピリミジンの4位でピリミジンにアゼチジンをまずカップリングさせ、次いでヘテロアリールまたはアリールアミンを付加させることにより合成する。図2は、この経路を使用する典型的な合成を示す。

【0117】

tert-ブチル3-(シアノメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(E2)の調製: tert-ブチル3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(E1、200mg、1.030mmol)のMeOH(1.3mL)中の溶液に、1-メチルピペラジン(172μL、1.545mmol)を添加した。TLC(5%MeOH/DCM、ヨード染色)により判断して出発材料が消費されるまで、反応物を室温で攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。化合物E2をカラムクロマトグラフ(0~5%MeOH:DCM)で精製して、白色固体(E2、96%)を得た。

10

【0118】

2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル=トリフルオロアセテート(E3)の調製: tert-ブチル3-(シアノメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(E2、110mg、0.374mmol)のジクロロメタン(3.7mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.4mL)を添加した。TLC(5%MeOH/DCM、KMnO₄で染色)に基づいて出発材料が消費されるまで、反応物を室温で攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、透明な無色の粗製油状物(E3)を次のステップに供した。

20

【0119】

2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E4)の調製: 2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(73mg、0.449mmol)のメタノール(2mL)中の溶液に、トリエチルアミン(0.5mL、3.74mmol)を添加した。E3を溶液にゆっくり添加し、そのバイアルをメタノール(0.5mL×3)ですすいだ。終夜、またはLC/MSにより判断してE3が消費されるまで、反応物を室温で攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。化合物E4をカラムクロマトグラフ(0~5%MeOH:DCM)で精製して、白色固体(2ステップにわたって69%)を得た。

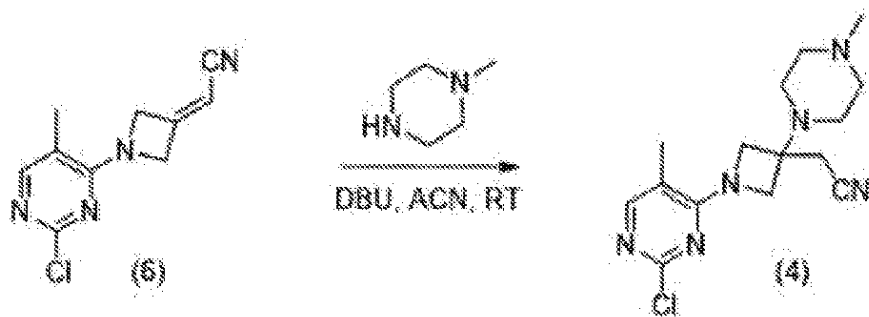
30

【0120】

2-(1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E5)の調製: マイクロ波バイアルに、E4(100mg、0.312mmol)、3-メチルイソチアゾール-5-アミン(39mg、0.343mmol)、Pd₂(dba)₃(14mg、5mol%)、キサントホス(27mg、15mol%)、K₂CO₃(172mg、1.25mmol)およびジオキサン(3.1mL)を添加した。反応物を、Anton Paar Monowaveにおいて150℃まで20分間加熱した。反応混合物を、セライトを通して分液漏斗内の1M HCl水溶液に濾過した。セライトを酢酸エチルで洗浄した。水層を酢酸エチルで洗浄して、著しい黄色を除去した。次いで、飽和NaHCO₃を塩基性になるまで水層に添加すると、沈殿物が形成された。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。化合物E5をカラムクロマトグラフ(0~5%MeOH:DCM)で精製して、白色固体(37%)を得た。

40

【化 3 0】



10

【 0 1 2 1 】

2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E4)の代替的調製:乾燥バイアルに、乾燥ACN(0.6mL)中の中間体(6)(100mg;0.45mmol;1.0当量)およびDBU(671μL;2.25mmol;10.0当量)を充填した。この溶液に、1-メチルピペラジン(76μL;0.68mmol;1.5当量)を添加した。溶液は赤色に変化した。30分後、反応は、TLCおよびLCによれば完了していた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩化ナトリウムに注ぎ入れ、DCM:IPA(3:1)で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いでエバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM:EtOH)により精製して、70%の収率で中間体(E4)を得た。

20

【 0 1 2 2 】

上述するスキームを使用して、保護基などに必要に応じて調整し、表 1 の E 5 ~ E 5 2 の化合物を合成した。

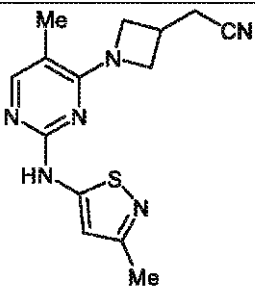
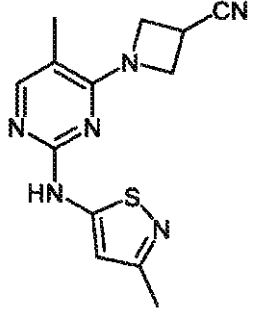
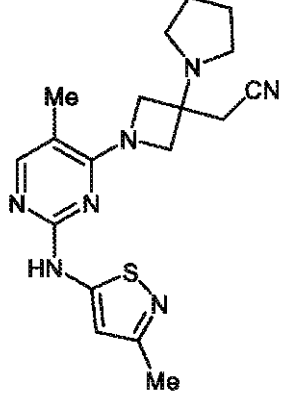
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

化合物番号	構造	IC ₅₀
E6		<10 nM TYK2
E7		< 50 nM JAK2
E8		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

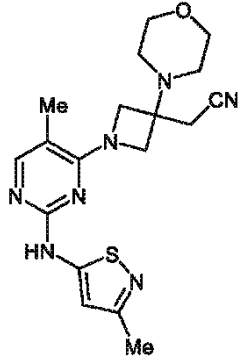
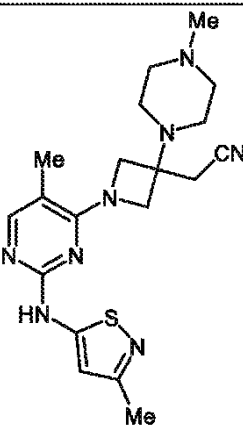
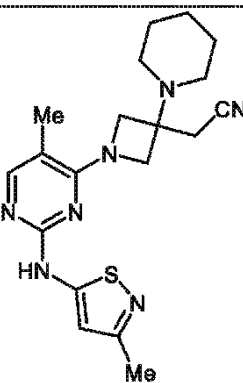
20

30

40

50

【表 1 - 2】

E9		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E5		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E10		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

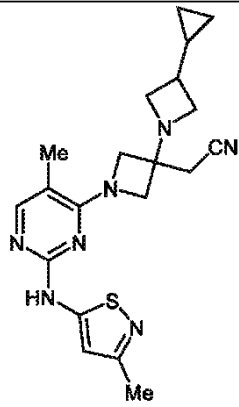
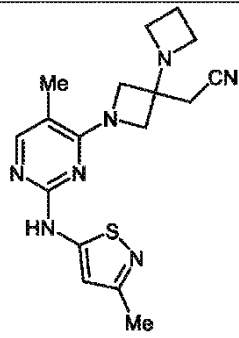
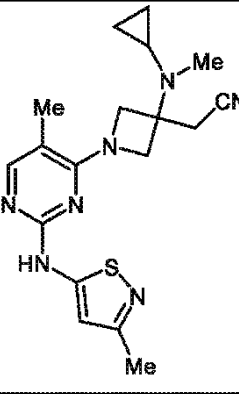
20

30

40

50

【表 1 - 3】

E11		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E12		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E13		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

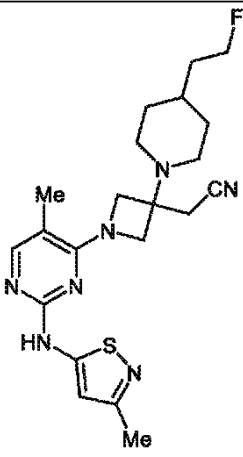
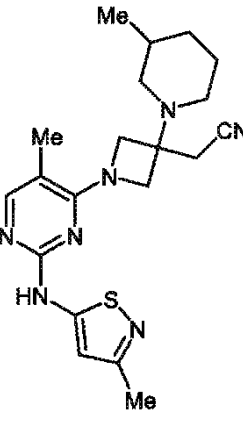
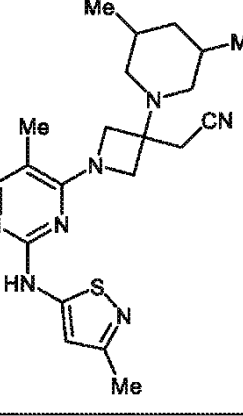
20

30

40

50

【表 1 - 4】

E14		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E15		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E16		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1

10

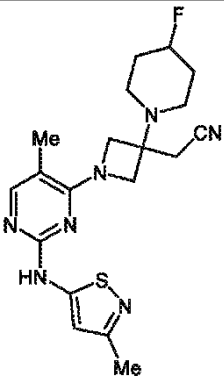
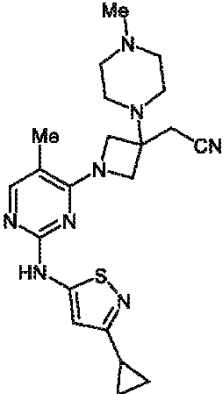
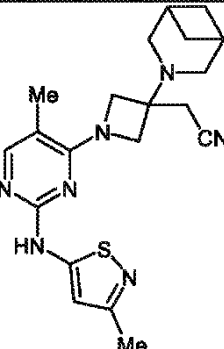
20

30

40

50

【表 1 - 5】

E17		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E18		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1
E19		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

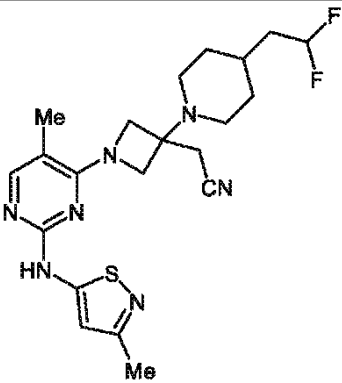
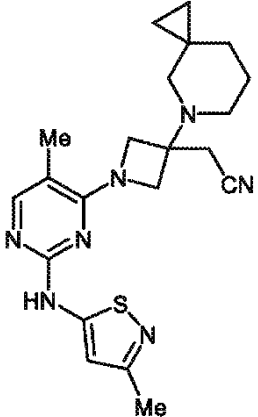
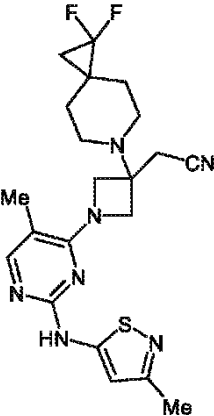
20

30

40

50

【表 1 - 6】

E20		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E21		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E22		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

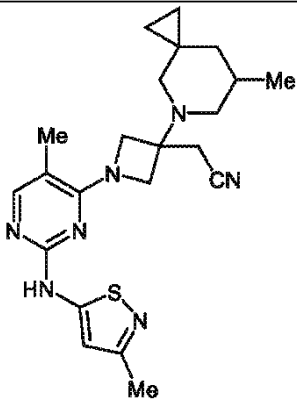
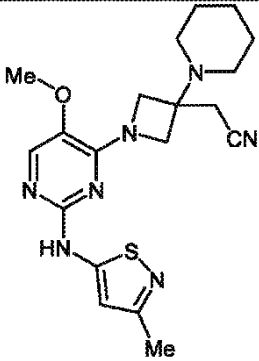
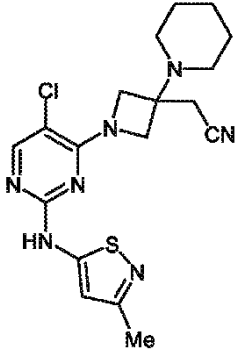
20

30

40

50

【表 1 - 7】

E23		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E24		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E25		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

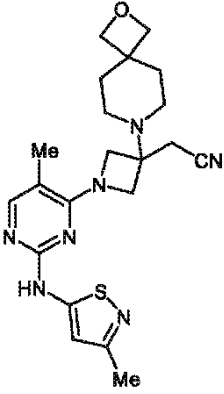
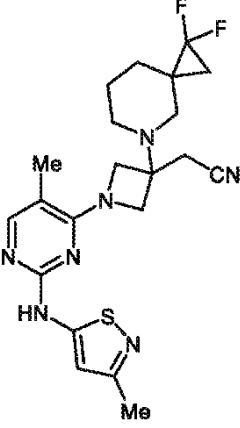
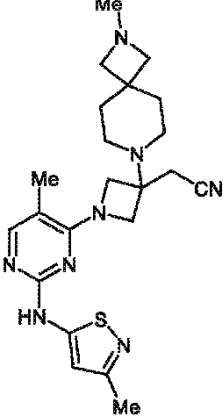
20

30

40

50

【表 1 - 8】

E26		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E27		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E28		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

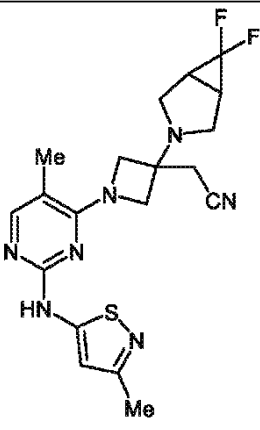
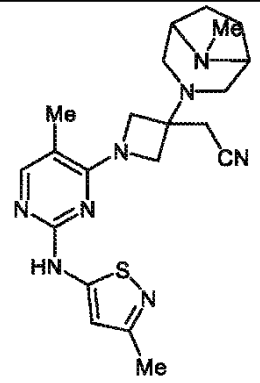
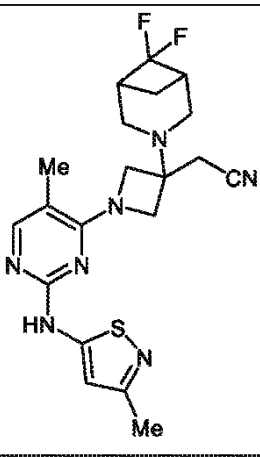
20

30

40

50

【表 1 - 9】

E29		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E30		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E31		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

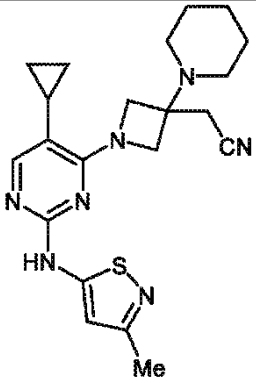
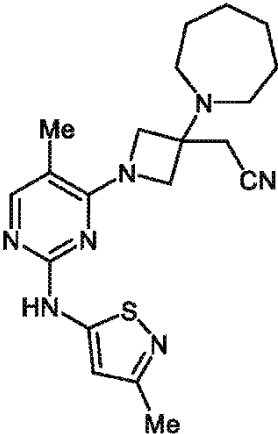
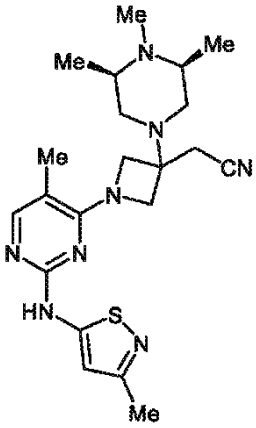
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

E32		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E33		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E34		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

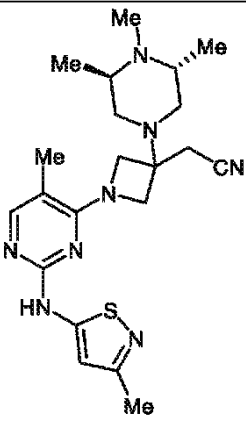
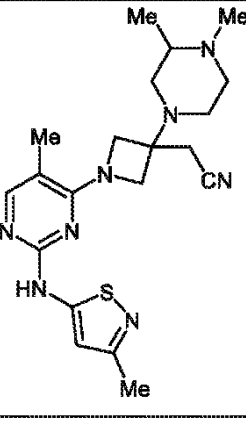
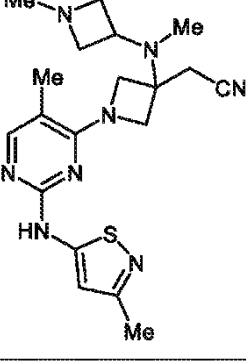
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

E35		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E36		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E37		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

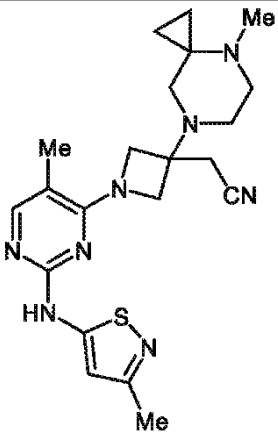
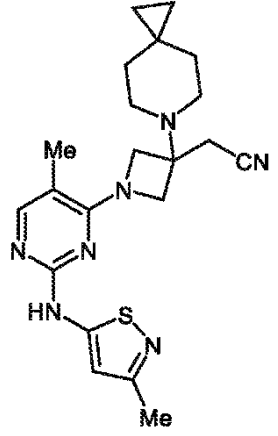
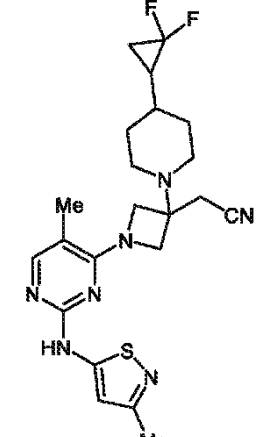
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

E38		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E39		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E40		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

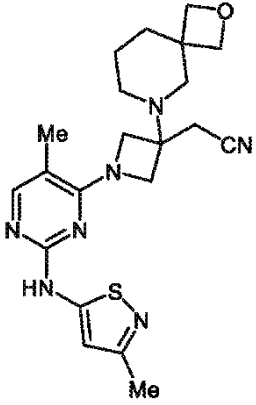
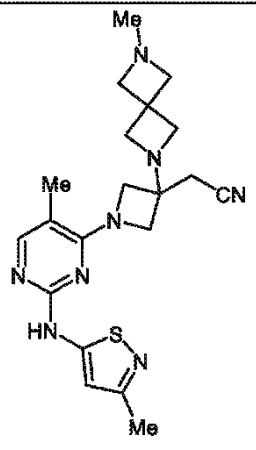
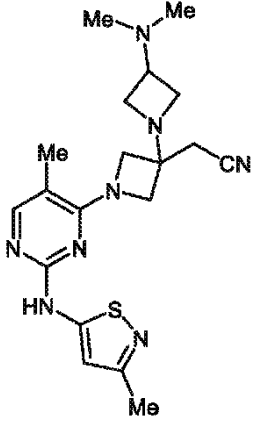
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

E41		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E42		<1 μM TYK2 <1 μM JAK1
E43		<100 nM TYK2 <150 nM JAK1

10

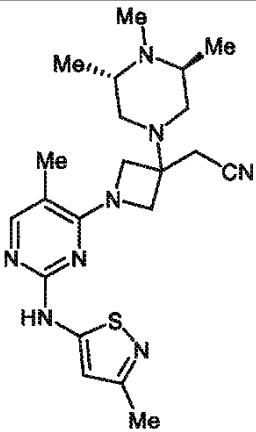
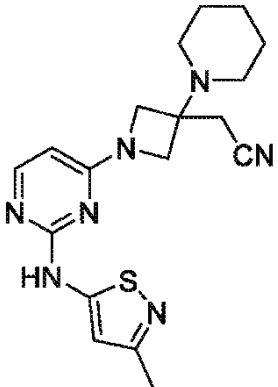
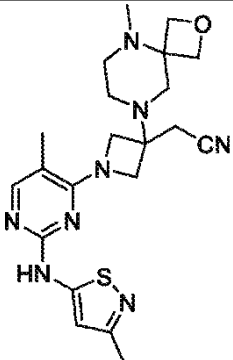
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

E44		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1
E45		<20 nM TYK2 <200 nM JAK1
E46		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1

10

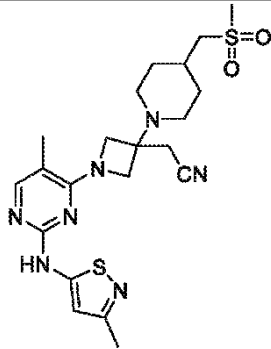
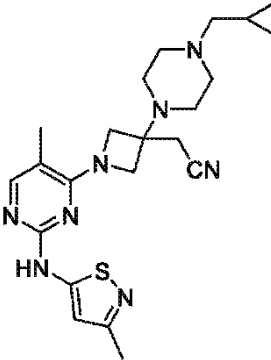
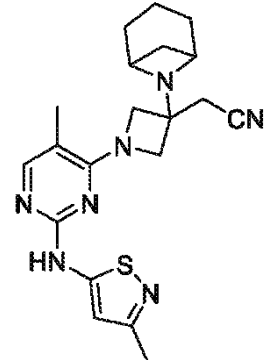
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

E47		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E48		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E49		<20 nM TYK2 <30 nM JAK1

10

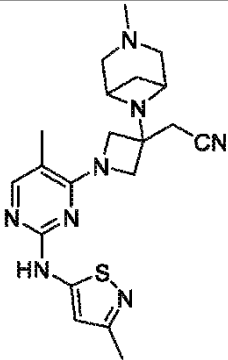
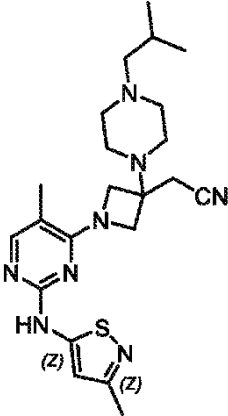
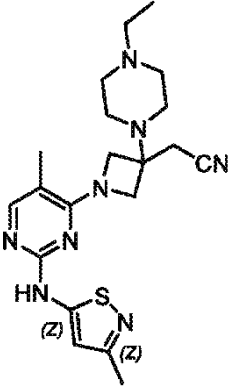
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

E50		<400 nM TYK2 <250 nM JAK1
E51		<20 nM TYK2 <15 nM JAK1
E52		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

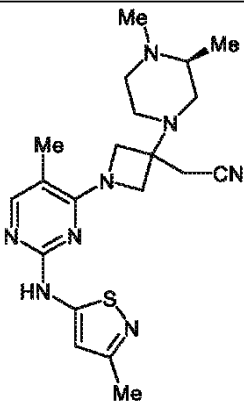
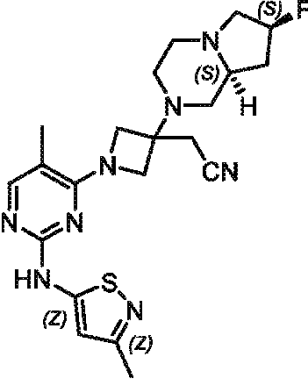
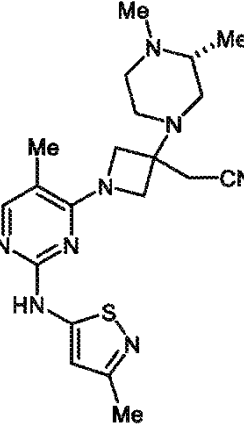
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

E52A		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1
E52B		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E52C		<10 nM TYK2 <20 nM JAK2

10

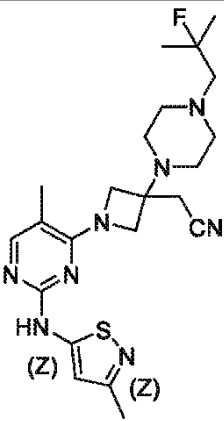
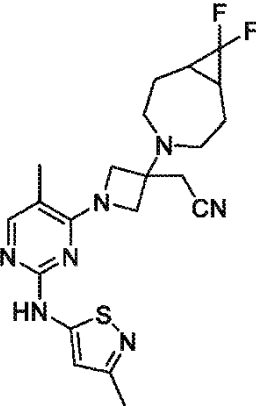
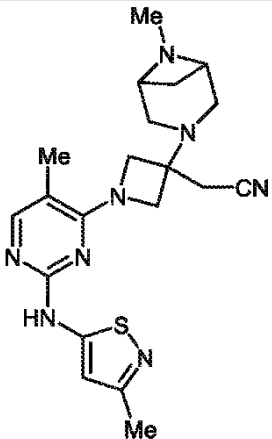
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

E52D		<20 nM TYK2 <10 nM JAK1
E52E		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E52F		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1

10

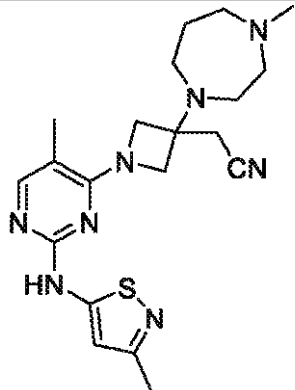
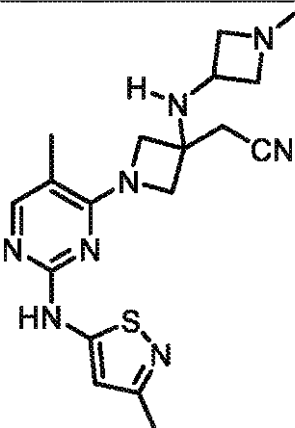
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

E52G		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E52H		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1

10

20

【 0 1 2 3】

上述と実質的に同じ手順を使用して、適切な修飾を伴って、化合物 E 5 3 ~ E 7 9 (表 2 ~ 5) を調製することができる。

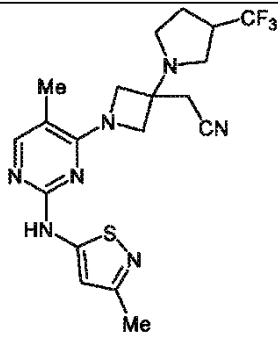
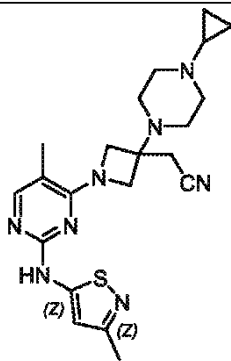
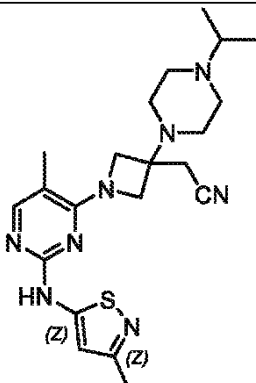
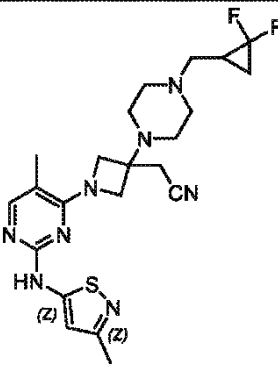
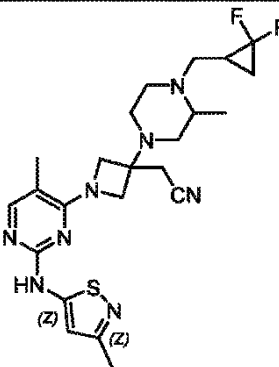
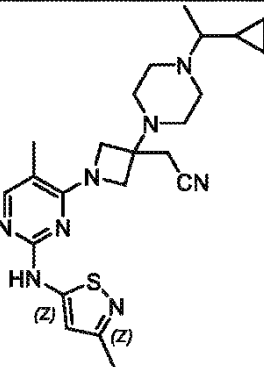
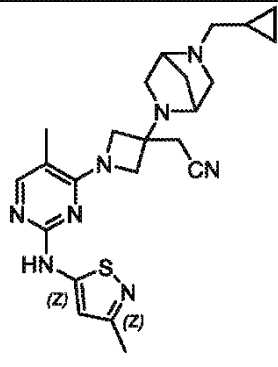
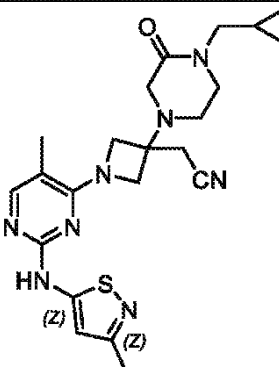
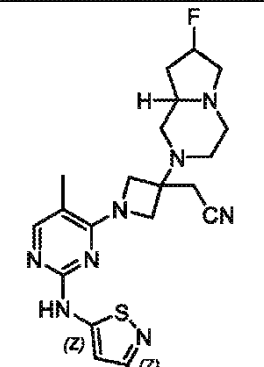
30

40

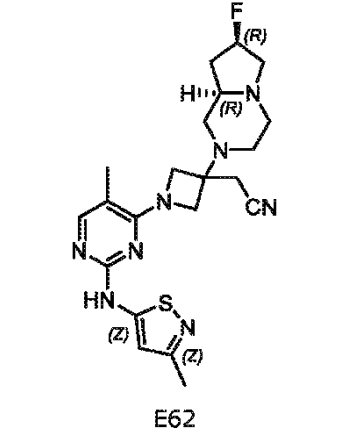
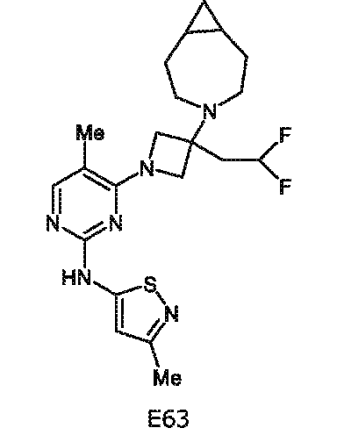
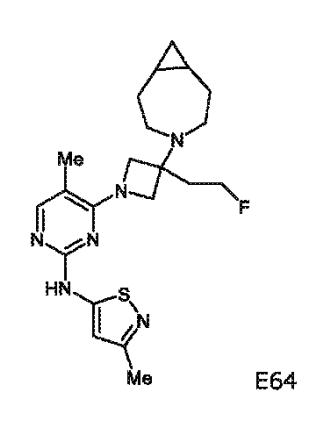
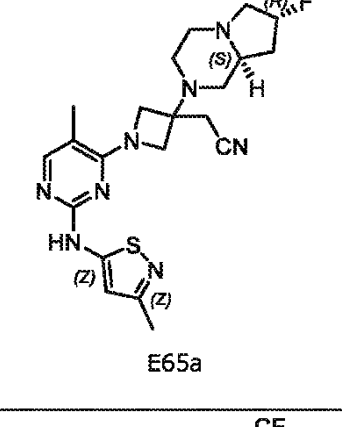
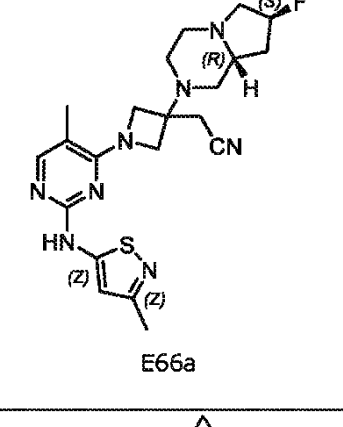
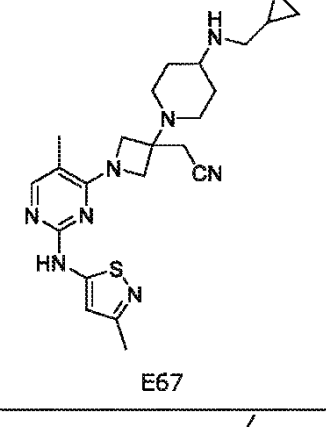
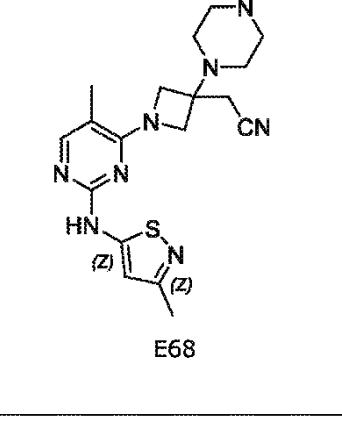
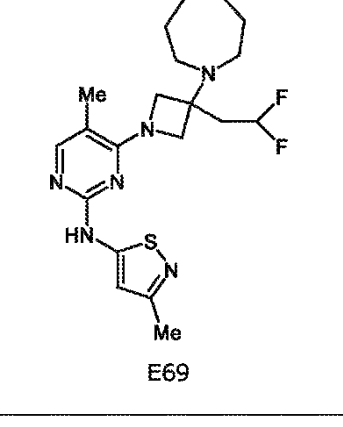
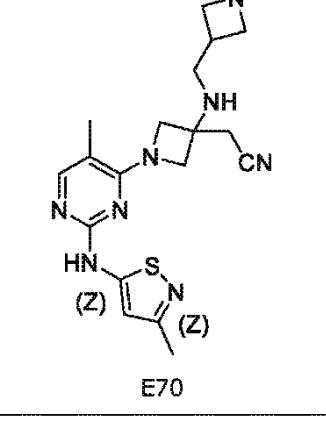
50

【表 2 - 1】

表 2.

 E53	 E54 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E55 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1
 E56	 E57	 E58
 E59	 E60	 E61

【表 2 - 2】

 E62	 E63	 E64
 E65a	 E66a	 E67
 E68	 E69	 E70

10

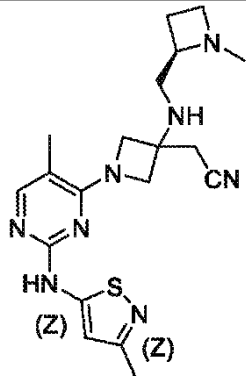
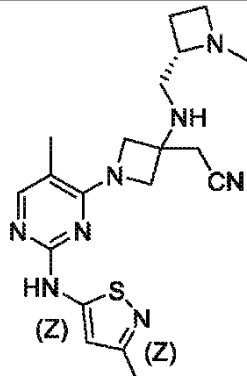
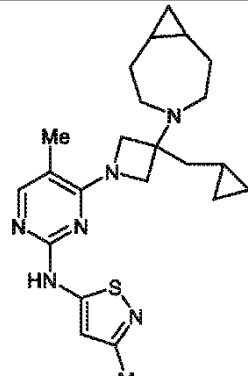
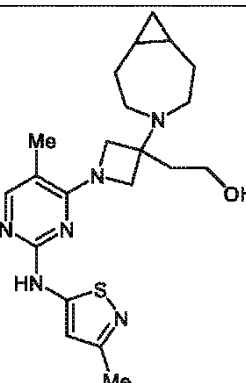
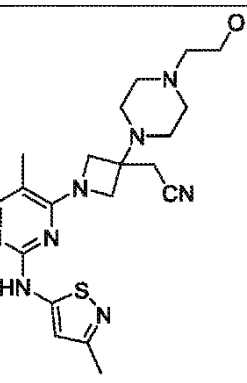
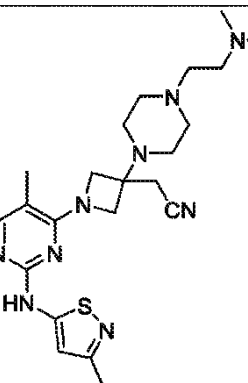
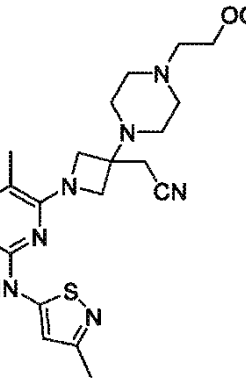
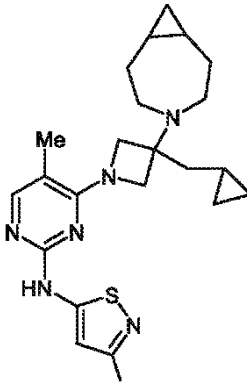
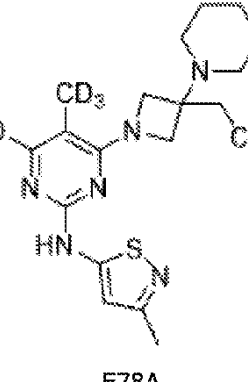
20

30

40

50

【表 2 - 3】

 E71	 E72	 E73
 E74	 E75 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E76
 E77	 E78	 E78A

10

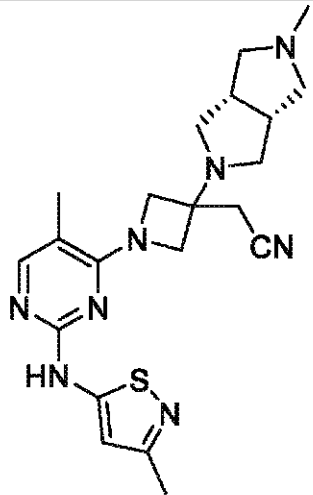
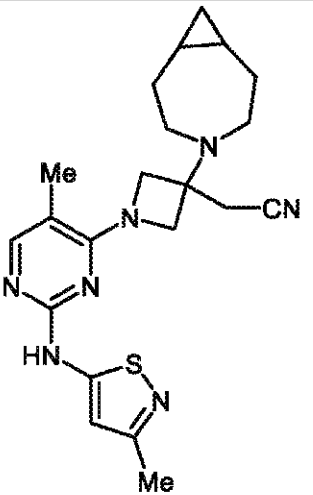
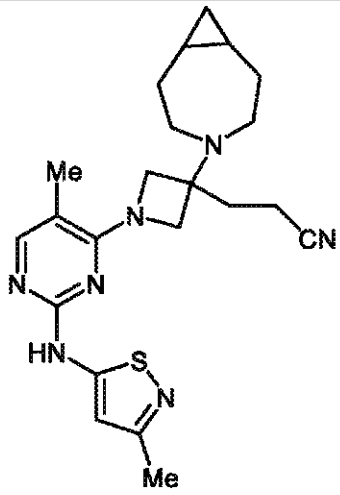
20

30

40

50

【表 2 - 4】

 E79	 E79A	 E79B
--	---	--

10

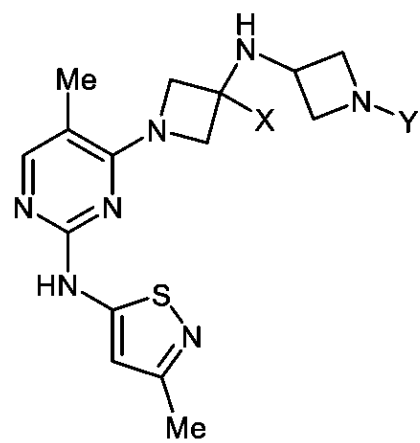
20

30

40

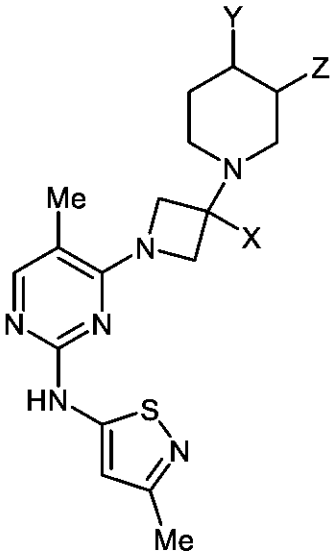
50

【表 3】
表 3.



番号	X	Y
S1-3-1	メチル	メチル
S1-3-2	エチル	メチル
S1-3-3	シクロブチル	メチル
S1-3-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	メチル
S1-3-5	シクロペンチル	メチル
S1-3-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	メチル
S1-3-7	イソプロピル	メチル
S1-3-8	シクロヘキシル	メチル
S1-3-9	シクロヘプチル	メチル
S1-3-10	メチレンシクロプロピル	メチル
S1-3-11	2-フルオロエチル	メチル
S1-3-12	2,2-ジフルオロエチル	メチル
S1-3-13	2-フルオロエチル	エチル
S1-3-14	-CH ₂ CN	イソプロピル

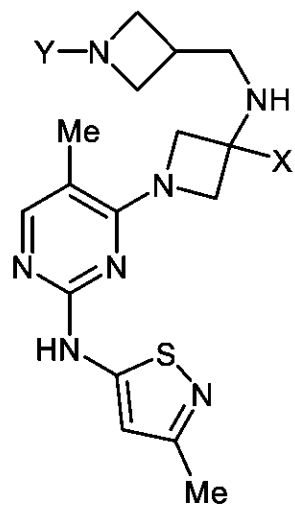
【表 4】
表 4.



番号	X	Y	Z
S1-4-1	-CH ₂ CN	フルオロ	メチル
S1-4-2	-CH ₂ CH ₂ CN	フルオロ	メチル
S1-4-3	2-フルオロエチル	フルオロ	メチル
S1-4-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	フルオロ	メチル
S1-4-5	シクロペンチル	フルオロ	メチル
S1-4-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	フルオロ	メチル
S1-4-7	イソプロピル	フルオロ	メチル
S1-4-8	シクロヘキシル	フルオロ	メチル
S1-4-9	シクロヘプチル	フルオロ	メチル
S1-4-10	メチレンシクロプロピル	フルオロ	メチル
S1-4-11	2-フルオロエチル	フルオロ	フルオロ
S1-4-12	2,2-ジフルオロエチル	フルオロ	メチル
S1-4-13	2-フルオロエチル	フルオロ	エチル
S1-4-14	-CH ₂ CN	フルオロ	イソプロピル

【表 5】

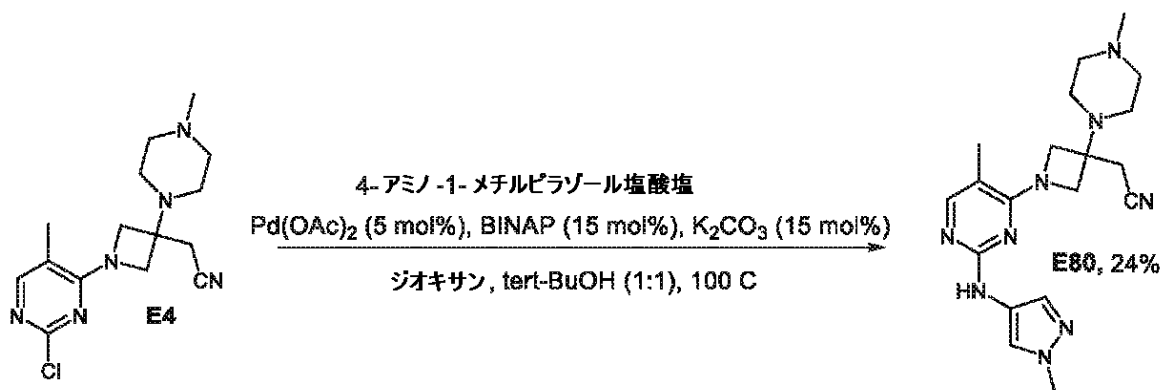
表 5.



番号	X	Y
S1-5-1	メチル	メチル
S1-5-2	エチル	メチル
S1-5-3	シクロブチル	メチル
S1-5-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	メチル
S1-5-5	シクロペンチル	メチル
S1-5-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	メチル
S1-5-7	イソプロピル	メチル
S1-5-8	シクロヘキシル	メチル
S1-5-9	シクロヘプチル	メチル
S1-5-10	メチレンシクロプロピル	メチル
S1-5-11	2-フルオロエチル	メチル
S1-5-12	2,2-ジフルオロエチル	メチル
S1-5-13	2-フルオロエチル	エチル
S1-5-14	-CH ₂ CN	イソプロピル
S1-5-15	-CH ₂ CN	メチル

スキーム 2 .

【化 3 1】



10

【0124】

2-(1-(5-メチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E80)の調製：窒素下の2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E4、74 mg、0.23 mmol、1.0当量)に、4-アミノ-1-メチルピラゾール塩酸塩(41 mg、0.24 mmol、1.05当量)、酢酸パラジウム(II)(2 mg、0.01 mmol、5 mol%)、BINAP(19 mg、0.03 mmol、15 mol%)および炭酸カリウム(127 mg、0.92 mmol、4.0当量)を、続いてジオキサンおよび*tert*-ブチルアルコール(2 mL、1:1)を投入した。反応混合物を100 °Cで終夜加熱した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルに注ぎ入れた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM:EtOH)で精製して、2-(1-(5-メチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E80)を24%の収率(21 mg、0.06 mmol)で得た。

20

【0125】

スキーム2に関して上記に示すものに類似する手順を使用し、適切な出発材料を代わりに用いて、化合物E80~82(表6)を作製した。表7~10の化合物E83~109を合成することができる。

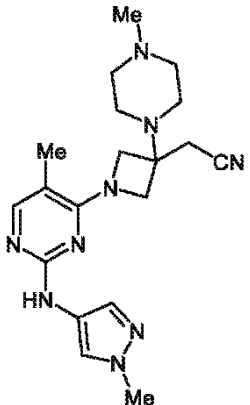
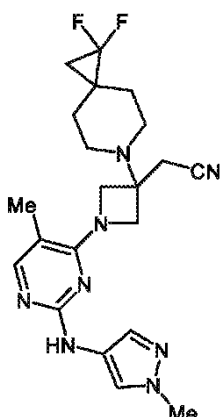
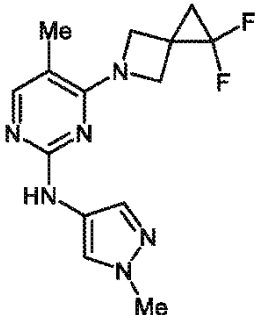
30

40

50

【表 6】

表 6.

E80		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E81		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E82		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1

10

20

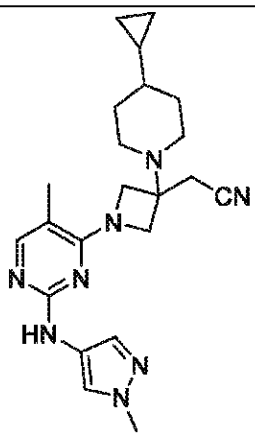
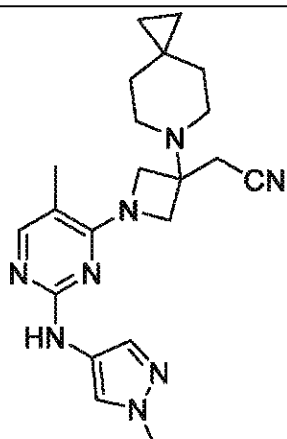
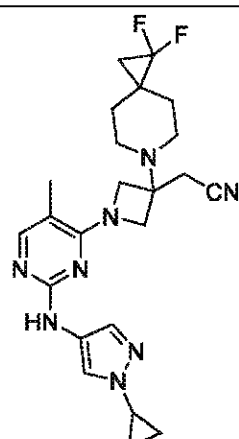
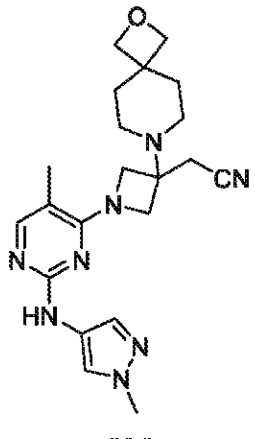
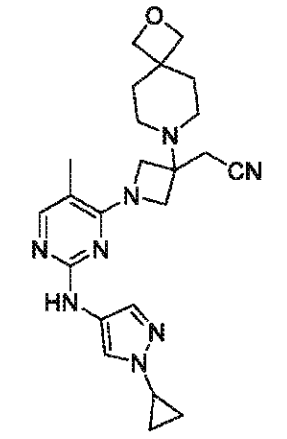
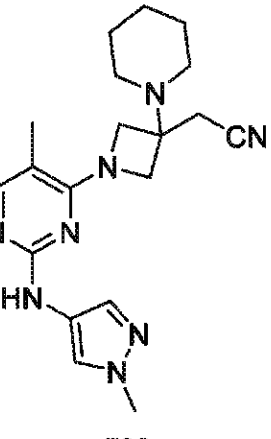
30

40

50

【表 7 - 1】

表 7.

 E83	 E84	 E85
 E86	 E87	 E88

10

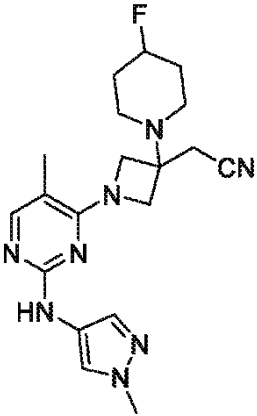
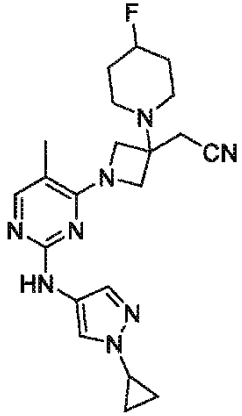
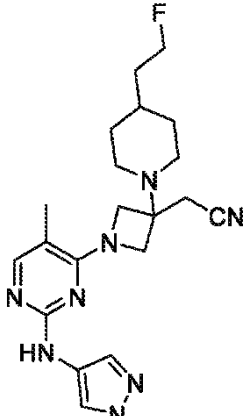
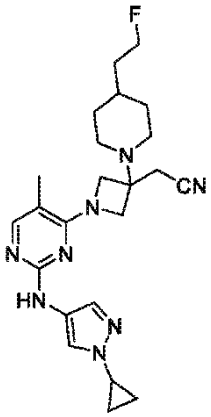
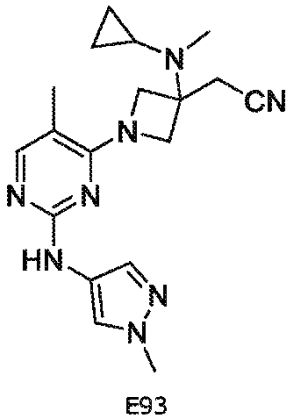
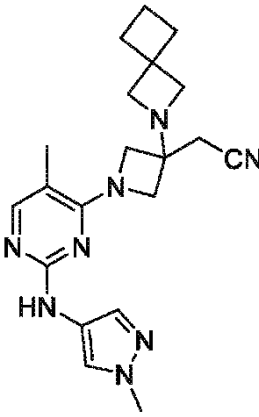
20

30

40

50

【表 7 - 2】

 E89	 E90	 E91
 E92	 E93	 E94

10

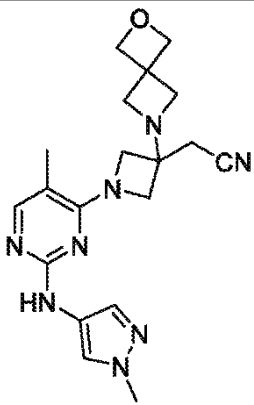
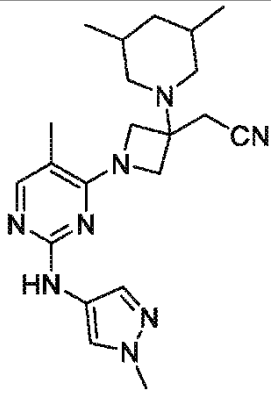
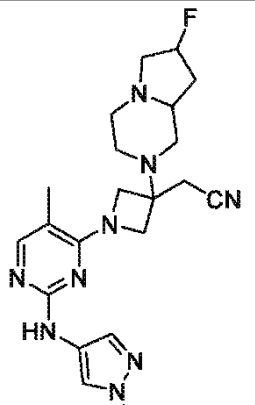
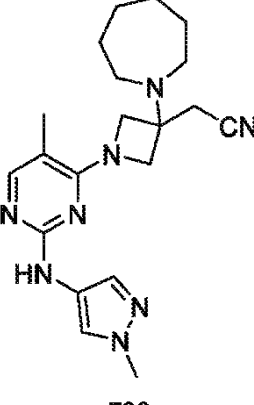
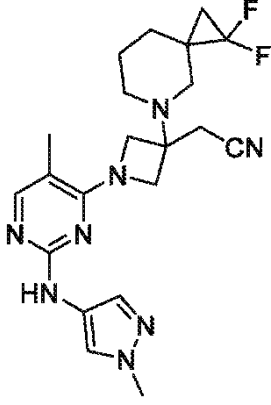
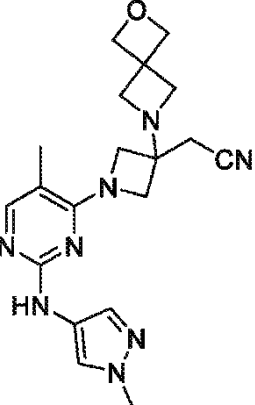
20

30

40

50

【表 7 - 3】

 E95	 E96	 E97
 E98	 E99	 E100

10

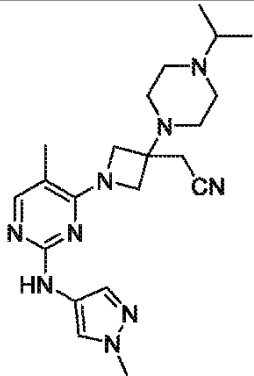
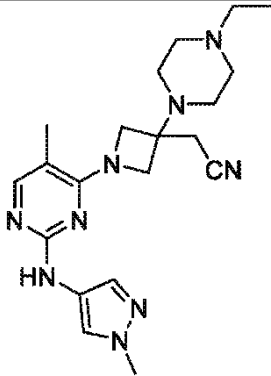
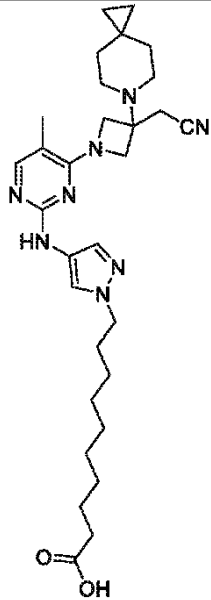
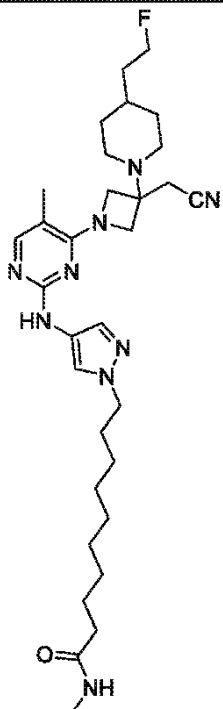
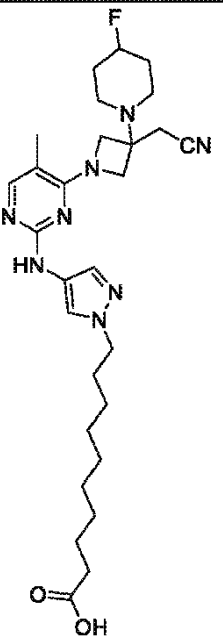
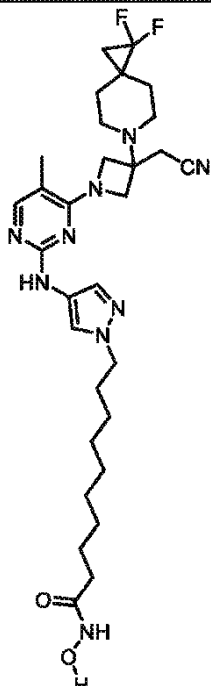
20

30

40

50

【表 7 - 4】

 E101	 E102	 E103
 E104	 E105	 E106

10

20

30

40

50

10

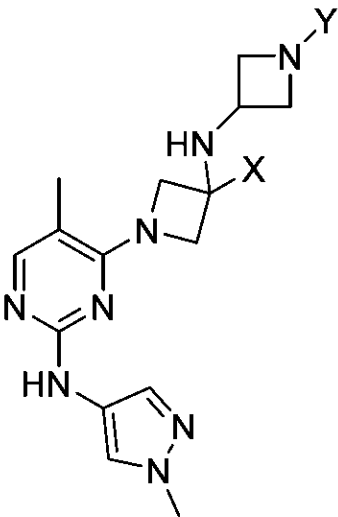


30

40

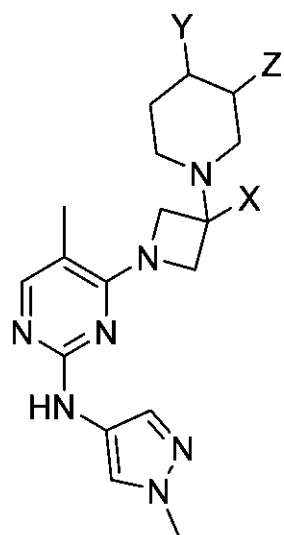
50

【表 8】
表 8.



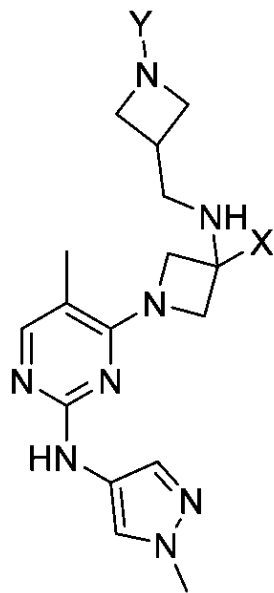
番号	X	Y
S2-3-1	メチル	メチル
S2-3-2	エチル	メチル
S2-3-3	シクロブチル	メチル
S2-3-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	メチル
S2-3-5	シクロペンチル	メチル
S2-3-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	メチル
S2-3-7	イソプロピル	メチル
S2-3-8	シクロヘキシル	メチル
S2-3-9	シクロヘプチル	メチル
S2-3-10	メチレンシクロプロピル	メチル
S2-3-11	2-フルオロエチル	メチル
S2-3-12	2,2-ジフルオロエチル	メチル
S2-3-13	2-フルオロエチル	エチル
S2-3-14	-CH ₂ CN	イソプロピル

【表 9】
表 9.



番号	X	Y	Z
S2-4-1	-CH ₂ CN	フルオロ	メチル
S2-4-2	-CH ₂ CH ₂ CN	フルオロ	メチル
S2-4-3	2-フルオロエチル	フルオロ	メチル
S2-4-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	フルオロ	メチル
S2-4-5	シクロペンチル	フルオロ	メチル
S2-4-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	フルオロ	メチル
S2-4-7	イソプロピル	フルオロ	メチル
S2-4-8	シクロヘキシル	フルオロ	メチル
S2-4-9	シクロヘプチル	フルオロ	メチル
S2-4-10	メチレンシクロプロピル	フルオロ	メチル
S2-4-11	2-フルオロエチル	フルオロ	フルオロ
S2-4-12	2,2-ジフルオロエチル	フルオロ	メチル
S2-4-13	2-フルオロエチル	フルオロ	エチル
S2-4-14	-CH ₂ CN	フルオロ	イソプロピル

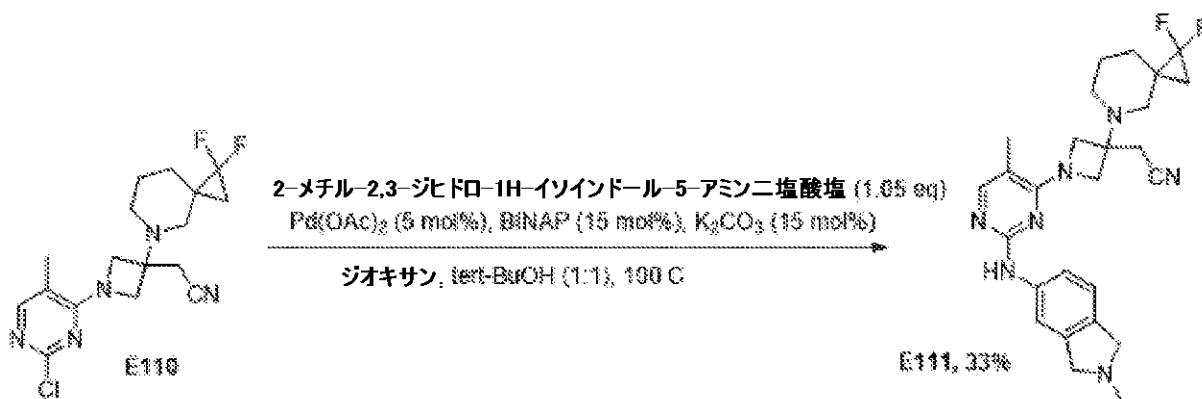
【表 10】
表 10.



番号	X	Y
S2-5-1	メチル	メチル
S2-5-2	エチル	メチル
S2-5-3	シクロブチル	メチル
S2-5-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	メチル
S2-5-5	シクロペンチル	メチル
S2-5-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	メチル
S2-5-7	イソプロピル	メチル
S2-5-8	シクロヘキシル	メチル
S2-5-9	シクロヘプチル	メチル
S2-5-10	メチレンシクロプロピル	メチル
S2-5-11	2-フルオロエチル	メチル
S2-5-12	2,2-ジフルオロエチル	メチル
S2-5-13	2-フルオロエチル	エチル
S2-5-14	-CH ₂ CN	イソプロピル

スキーム 3 .

【化 3 2】



10

【 0 1 2 6 】

2-(3-(1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-1-(5-メチル-2-((2-メチルイソインドリン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E111)の調製：窒素下の2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-(1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E110、58mg、0.16mmol、1.0当量)に、2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-アミン二塩酸塩(37mg、0.17mmol、1.05当量)、酢酸パラジウム(II)(2.2mg、0.01mmol、5mol%)、BINAP(15mg、0.02mmol、15mol%)および炭酸カリウム(231mg、0.63mmol、4.0当量)を、続いてジオキサンおよびtert-ブチルアルコール(1.6mL、1:1)を投入した。反応混合物を100℃で終夜加熱した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルに注ぎ入れた。有機層を分離し、水層を3:1のDCM/IPAで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、次いでDCM:EtOH)で精製して、2-(3-(1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-1-(5-メチル-2-((2-メチルイソインドリン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリルを33%の収率(E111、25mg、0.05mmol)で得た。

20

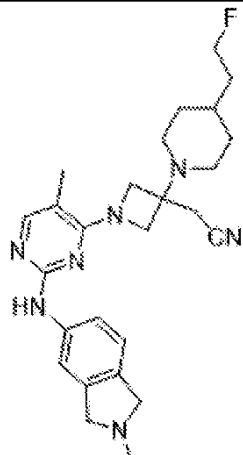
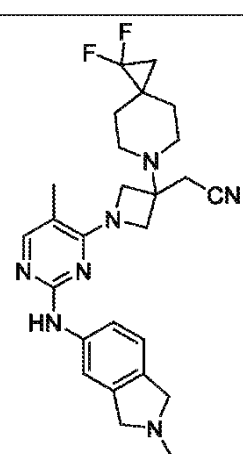
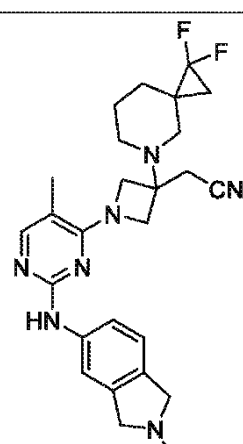
30

【 0 1 2 7 】

スキーム 1～3 に対して上記に示すものに関する手順を使用し、適切な出発材料を代わりに用いて、化合物 E 1 1 1～1 1 9（表 1 1）を作製した。化合物 E 1 2 0～1 4 4 および表 1 2～1 5 の化合物を合成することができる。

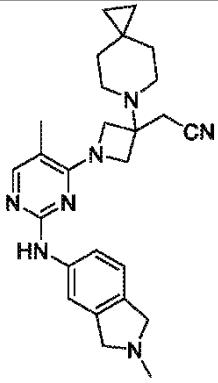
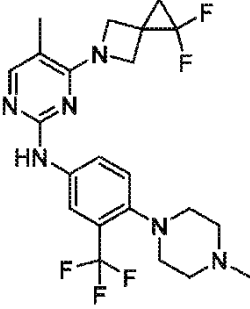
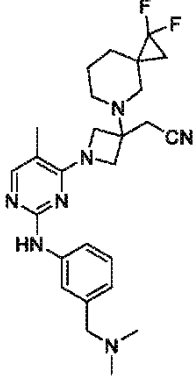
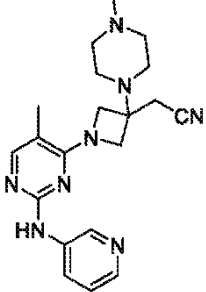
40

表 11.

E112		<50 nM JAK2 < 50 nM JAK1
E113		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E111		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

40

【表 1 1 - 2】

E114		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E115		<100 nM TYK2 <250 nM JAK1
E116		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E117		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

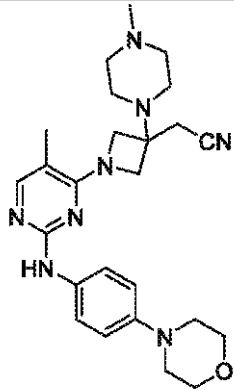
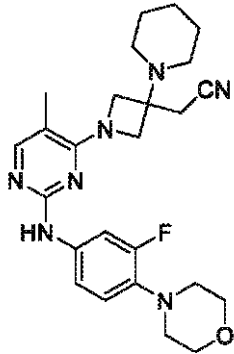
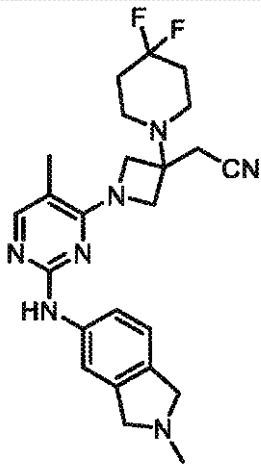
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

E118		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E119		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1
E119-A		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

20

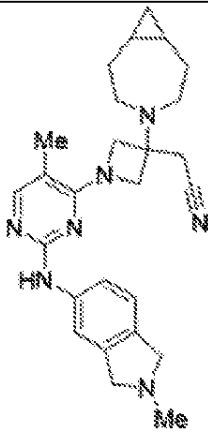
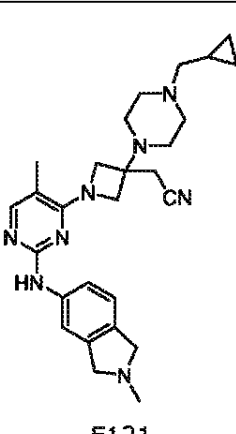
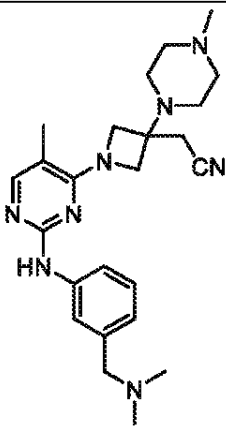
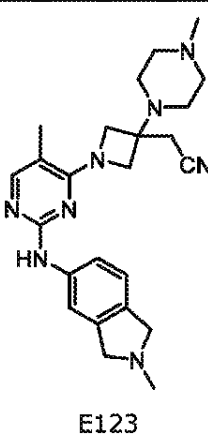
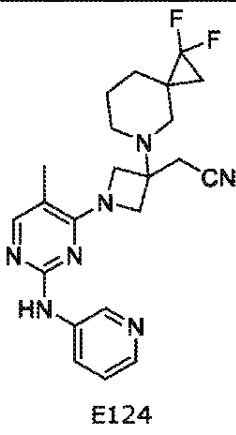
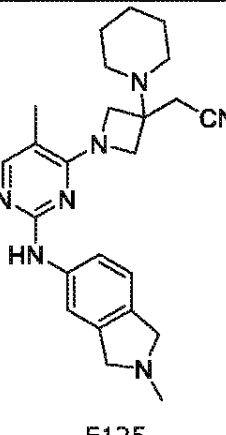
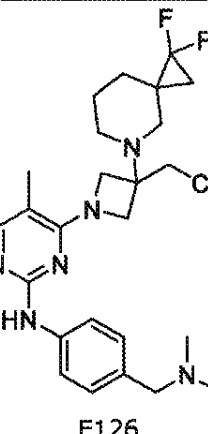
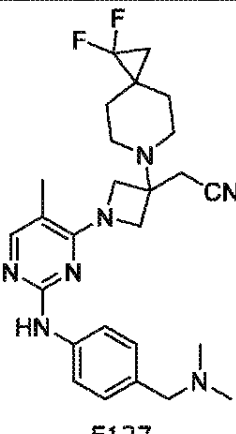
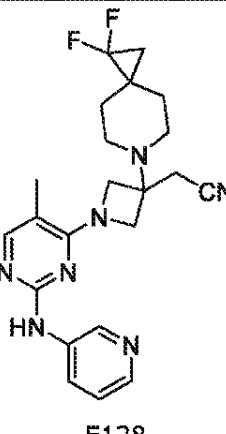
30

40

50

【表 12 - 1】

表 12.

 E120	 E121	 E122
 E123	 E124	 E125
 E126	 E127	 E128

10

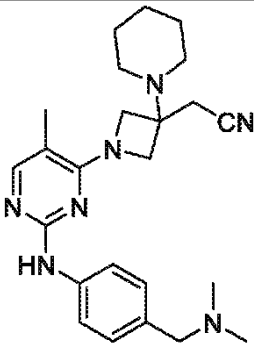
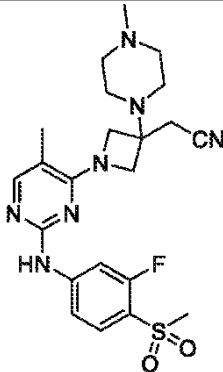
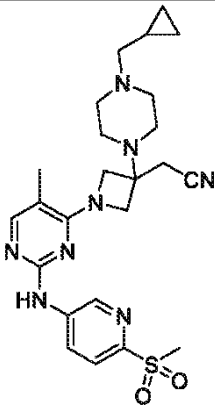
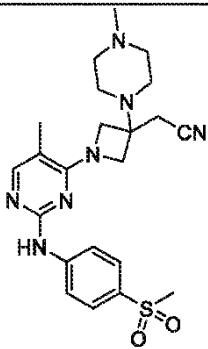
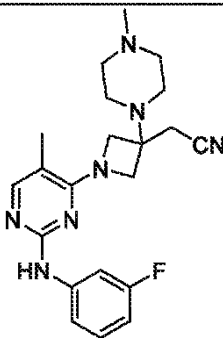
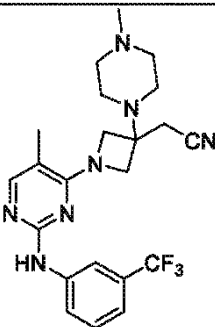
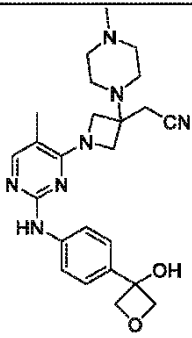
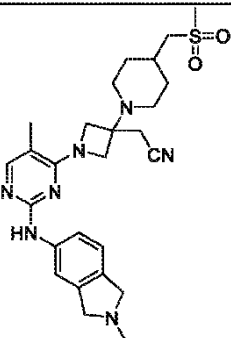
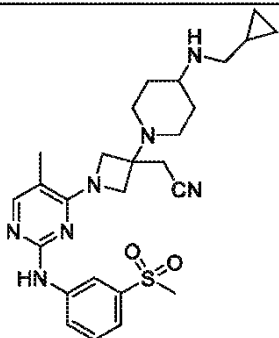
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

 E129	 E130	 E131
 E132	 E133	 E134
 E135	 E136	 E137

10

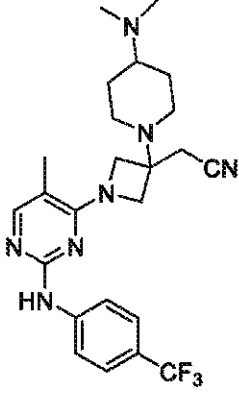
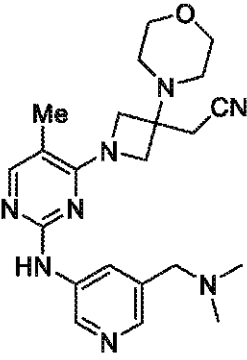
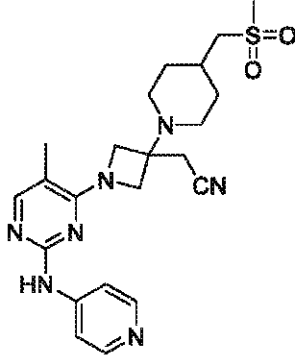
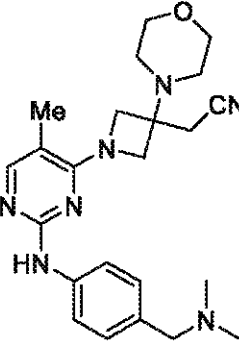
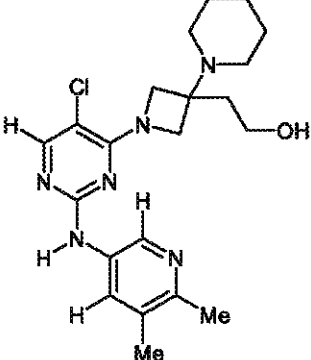
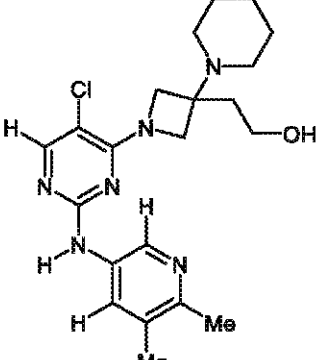
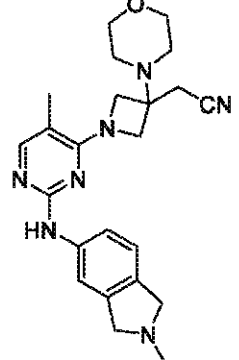
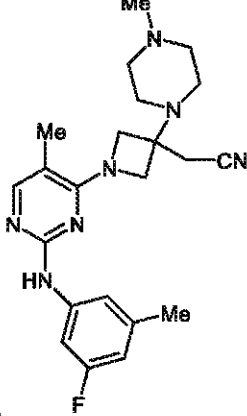
20

30

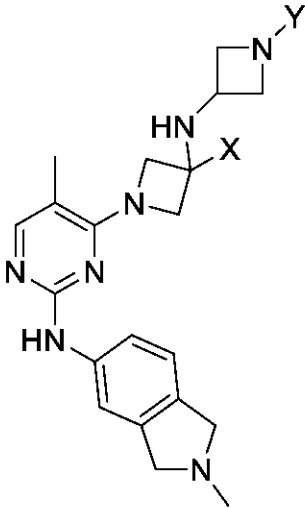
40

50

【表 1 2 - 3】

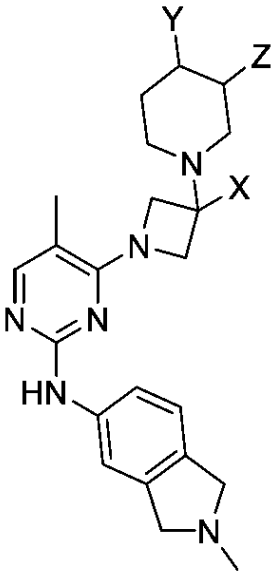
 E138	 E139	 E140
 E141	 E142	 E143
 E144	 E144A	

【表 1 3】
表 13.



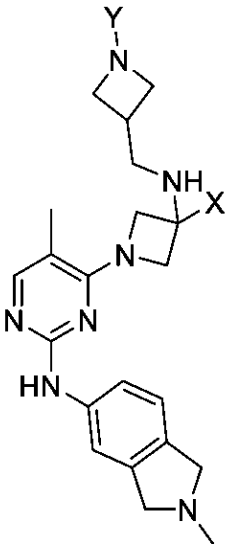
番号	X	Y
S3-3-1	メチル	メチル
S3-3-2	エチル	メチル
S3-3-3	シクロブチル	メチル
S3-3-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	メチル
S3-3-5	シクロペンチル	メチル
S3-3-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	メチル
S3-3-7	イソプロピル	メチル
S3-3-8	シクロヘキシル	メチル
S3-3-9	シクロヘプチル	メチル
S3-3-10	メチレンシクロプロピル	メチル
S3-3-11	2-フルオロエチル	メチル
S3-3-12	2,2-ジフルオロエチル	メチル
S3-3-13	2-フルオロエチル	エチル
S3-3-14	-CH ₂ CN	イソプロピル

【表 1 4】
表 14.



番号	X	Y	Z
S3-4-1	-CH ₂ CN	フルオロ	メチル
S3-4-2	-CH ₂ CH ₂ CN	フルオロ	メチル
S3-4-3	2-フルオロエチル	フルオロ	メチル
S3-4-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	フルオロ	メチル
S3-4-5	シクロペンチル	フルオロ	メチル
S3-4-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	フルオロ	メチル
S3-4-7	イソプロピル	フルオロ	メチル
S3-4-8	シクロヘキシル	フルオロ	メチル
S3-4-9	シクロヘプチル	フルオロ	メチル
S3-4-10	メチレンシクロプロピル	フルオロ	メチル
S3-4-11	2-フルオロエチル	フルオロ	フルオロ
S3-4-12	2,2-ジフルオロエチル	フルオロ	メチル
S3-4-13	2-フルオロエチル	フルオロ	エチル
S3-4-14	-CH ₂ CN	フルオロ	イソプロピル
S3-4-15	-CH ₂ CN	クロロ	メチル

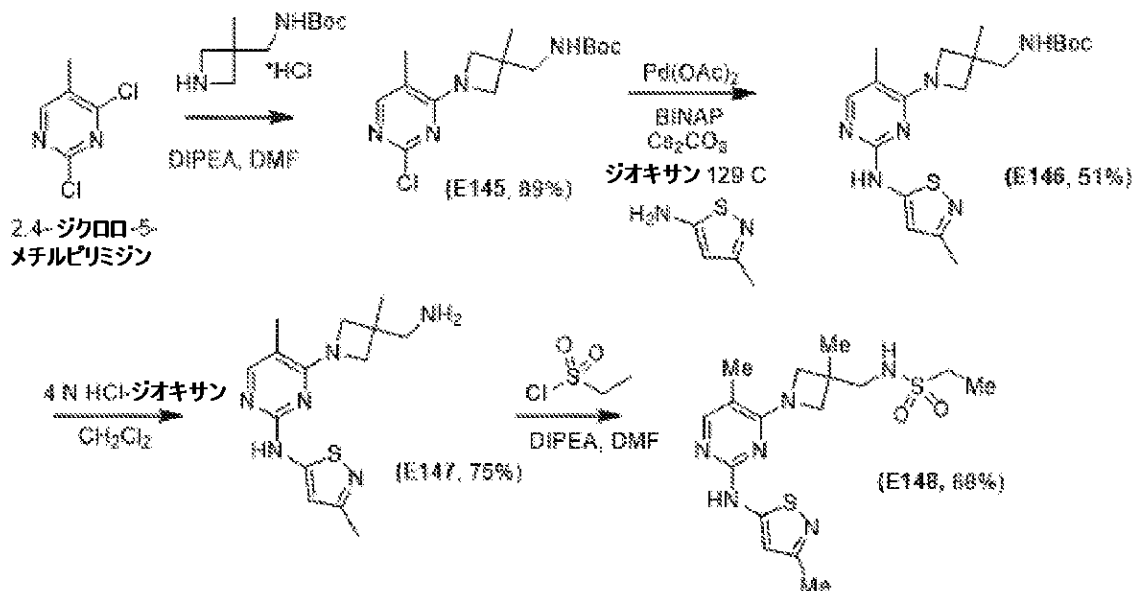
【表 1 5】
表 15.



番号	X	Y
S3-5-1	メチル	メチル
S3-5-2	エチル	メチル
S3-5-3	シクロブチル	メチル
S3-5-4	3-フルオロシクロブタ-1-イル	メチル
S3-5-5	シクロペンチル	メチル
S3-5-6	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	メチル
S3-5-7	イソプロピル	メチル
S3-5-8	シクロヘキシル	メチル
S3-5-9	シクロヘプチル	メチル
S3-5-10	メチレンシクロプロピル	メチル
S3-5-11	2-フルオロエチル	メチル
S3-5-12	2,2-ジフルオロエチル	メチル
S3-5-13	2-フルオロエチル	エチル
S3-5-14	-CH ₂ CN	イソプロピル
S3-5-15	-CH ₂ CN	メチル

スキーム 4 .

【化 3 3】



10

【0128】

tert-ブチル ((1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E145) の調製。

20

【0129】

DMF (3.9 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (196 mg、1.2 mmol) に、tert-ブチル ((3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート塩酸塩 (1.05 当量) および DIPEA (2 当量) を添加し、溶液を 50℃ まで加熱した。2 時間後、溶液を冷却し、EtOAc および NaHCO₃ で抽出した。有機物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc-ヘキサン) により、tert-ブチル ((1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E145、89%) を得た。

30

【0130】

tert-ブチル ((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E146) の調製。

【0131】

耐圧管内で、ジオキサン (6.9 mL) 中の tert-ブチル ((1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E145、104 mg、0.32 mmol) に、3-メチルイソチアゾール-5-アミン (37.5 mg、0.33 mmol)、BINAP (39.8 mg、0.06 mmol)、Cs₂CO₃ (156 mg、0.48 mmol) および Pd(OAc)₂ (7.1 mg、0.03 mmol) を添加し、混合物に N₂ を 1 分間吹き込んだ。耐圧管に栓をし、129℃ まで 1.5~2 時間加熱し、冷却し、混合物を EtOAc および NaHCO₃ (飽和) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH-CH₂Cl₂) により、tert-ブチル ((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E146、51%) を得た。

40

【0132】

N-(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン (E147) の調製。

50

【0133】

CH₂Cl₂ (0.9 mL) 中の *tert*-ブチル ((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E146、67 mg、0.17 mmol) に、HCl (ジオキサン中の 4 N、0.33 mL、1.33 mmol) を添加し、溶液を 3 時間攪拌し、エバポレートした。化合物を水および 2-メチル-THF に入れた。NaHCO₃ (飽和) および K₂CO₃ を、pH 10 (pH 紙) になるまで添加し、水溶液を 2-メチル-THF で抽出した。NaCl を添加し、混合物を 2-メチル-THF でさらに抽出した。カラムクロマトグラフィー (0~90% (EtOH/10% 2N NH₃-MeOH)-CH₂Cl₂) により、N-(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン (E147、39 mg、75%) を得た。

10

【0134】

N-((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド (E148) の調製。

【0135】

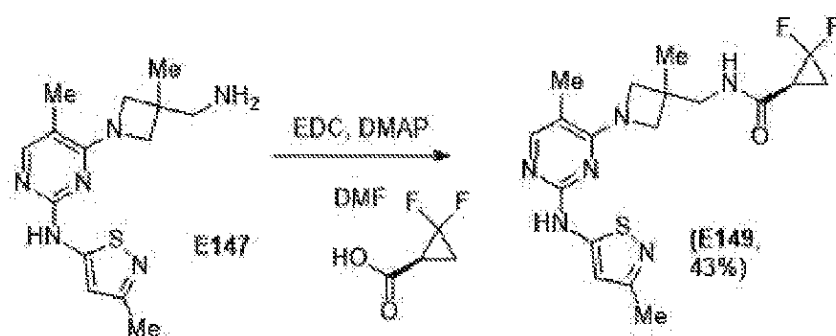
CH₂Cl₂ (4 mL) および DMF (0.2 mL) 中の N-(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン (E147、17 mg、0.06 mmol) に、DIPEA (9.7 μL、0.06 mmol) を添加し、反応物を 0℃ まで冷却した。塩化エタンスルホニルを添加し、反応物を室温まで加温した。反応物を EtOAc で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH-CH₂Cl₂) により、N-((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド (E148、15.1 mg、68%) を得た。

20

スキーム 5.

【化34】

30



【0136】

40

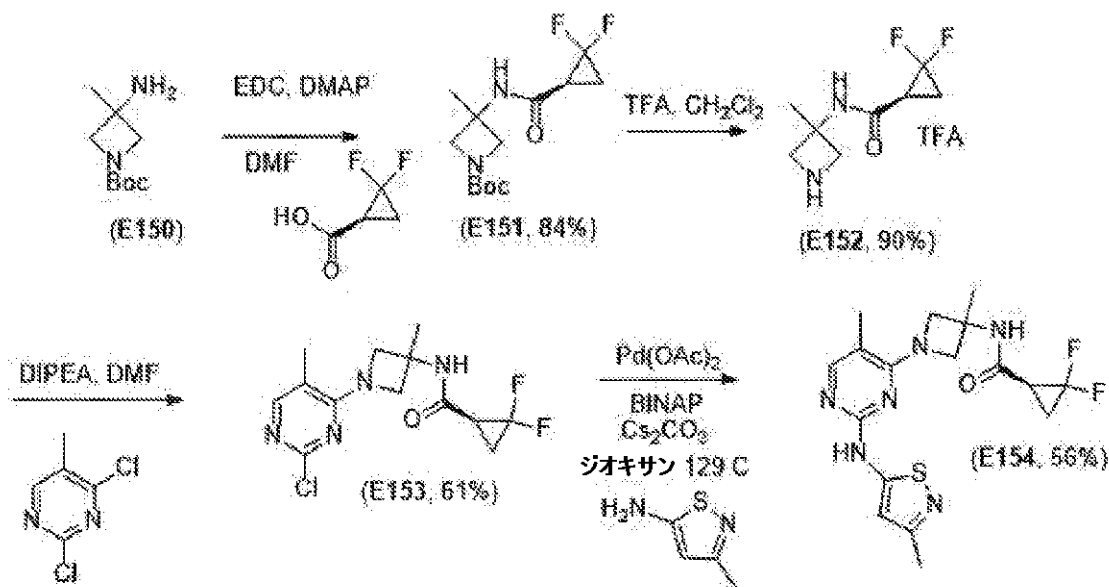
(S)-2,2-ジフルオロ-N-((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (E149) の調製: DMF (0.35 mL) 中の N-(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン (E147、20.4 mg、0.07 mmol) に、(S)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (9.8 mg、0.08 mmol)、EDC (22 mg、0.11 mmol)、DMAP (1.6 mg、0.01 mmol) を添加し、溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を EtOAc/NaHCO₃ (飽和) に注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0~

50

10% MeOH-CH₂Cl₂) により、純粋な (S)-2,2-ジフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (E149、11.5mg、43%) を得た。

スキーム6.

【化35】



10

20

【0137】

tert-ブチル (S)-3-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (E151) の調製: DMF (7 mL) 中の tert-ブチル 3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (E150、400mg、2.1mmol) に、(S)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (313mg、2.6mmol)、EDC (659mg、3.4mmol) および DMAP (52mg、0.4mmol) を添加し、溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、EtOAc および HCl (1N) に注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過した。カラムクロマトグラフィー (0~50% EtOAc-ヘキサン) により、純粋な tert-ブチル (S)-3-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (E151、519mg、84%) を得た。

30

【0138】

(S)-2,2-ジフルオロ-N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド=トリフルオロアセテート (E152) の調製: CH₂Cl₂ (13mL) 中の tert-ブチル (S)-3-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (E151、519mg、1.79mmol) に、TFA (2mL) を添加し、溶液を終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をトルエンと共に共沸して、(S)-2,2-ジフルオロ-N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド=トリフルオロアセテート (E152、492mg、90%) を得た。

40

【0139】

N-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド (E153) の調製: DMF (5.2mL) 中の (S)-2,2-ジフルオロ-N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド=トリフルオロアセテート (E152、492mg、1.6mmol) に、DIPEA (0.57mL、3.2mmol)

50

および 2, 4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (264 mg、1.6 mmol) を添加し、溶液を 30℃まで終夜加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc および NaHCO₃ (飽和) に注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。自動カラム (0~80% EtOAc-ヘキサン) により、純粋な N-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)-2, 2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド (E153、315 mg、61%) を得た。

【0140】

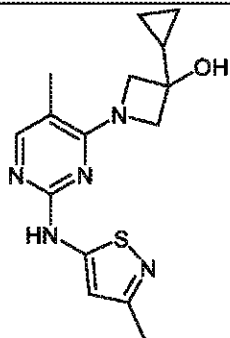
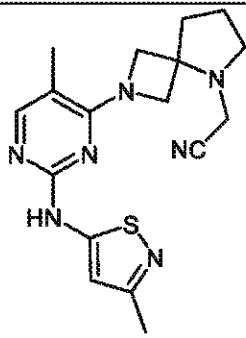
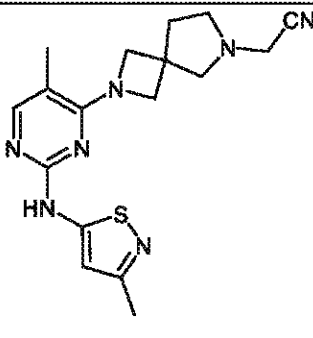
2, 2-ジフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (E154) の調製：耐圧管内で、ジオキサン (4.9 mL) 中の 2, 2-ジフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (E153、73 mg、0.23 mmol) に、3-メチルイソチアゾール-5-アミン (27.4 mg、0.24 mmol)、BINAP (28.4 mg、0.05 mmol)、Cs₂CO₃ (111 mg、0.34 mmol) および Pd(OAc)₂ (5.1 mg、0.02 mmol) を添加し、混合物に N₂ を 1 分間吹き込んだ。耐圧管に栓をし、129℃まで 1.5~2 時間加熱し、冷却し、混合物を EtOAc および NaHCO₃ (飽和) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH-CH₂Cl₂) により、2, 2-ジフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (E154、50 mg、56%) を得た。

【0141】

上記のスキーム S1~S6 を使用して、好適な修飾を伴って、以下の化合物 E155~E182 (表 16) を合成した。化合物 E183~E207 (表 17) を合成することができる。

【表 16-1】

表 16.

 E155 <5 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E156 <5 nM TYK2 <5 nM JAK1	 E157 <5 nM TYK2 <10 nM JAK1
---	--	--

10

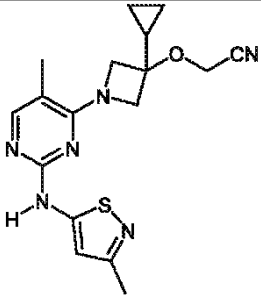
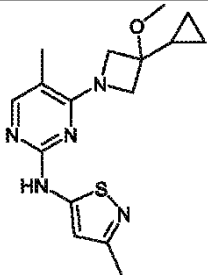
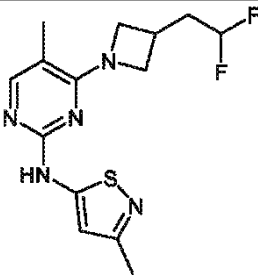
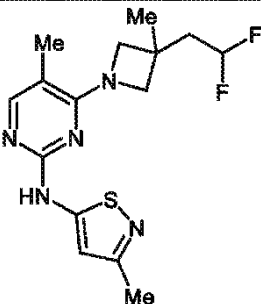
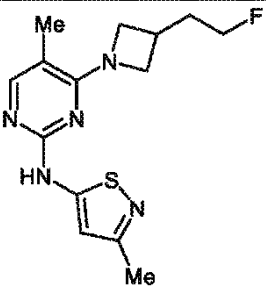
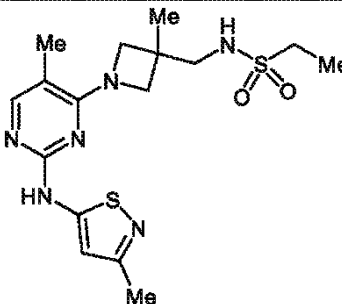
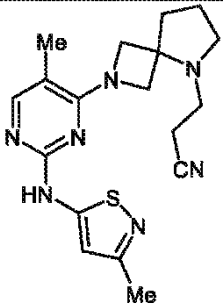
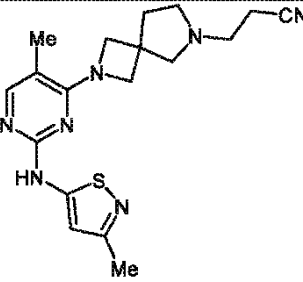
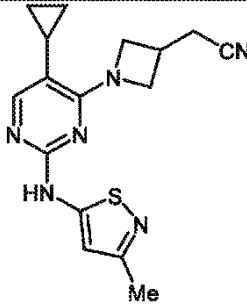
20

30

40

50

【表 16 - 2】

 E158 <300 nM TYK2 <350 nM JAK1	 E159 <1500 nM TYK2 <1500 nM JAK1	 E160 <50 nM TYK2 <10 nM JAK1
 E161 < 10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E162 <5 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E163 < 10 nM TYK2 <10 nM JAK1
 E164 < 50 nM TYK2 <50 nM JAK1	 E165 < 5 nM TYK2 <5 nM JAK1	 E166 <150 nM TYK2 <150 nM JAK1

10

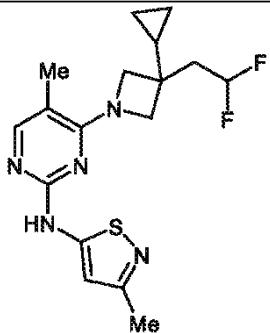
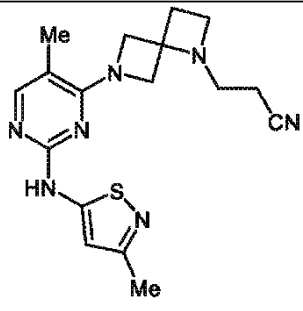
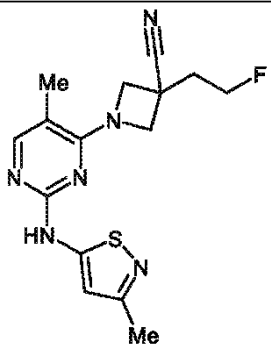
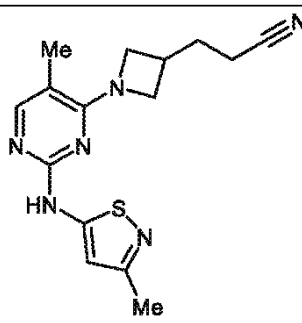
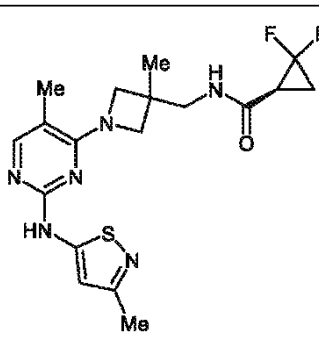
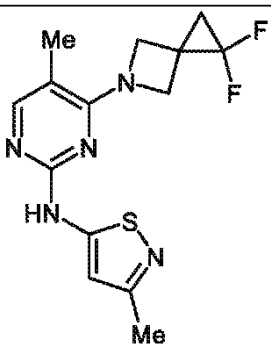
20

30

40

50

【表 1 6 - 3】

 E167 < 5 nM TYK2 < 5 nM JAK1	 E168 < 50 nM TYK2 < 100 nM JAK1	 E169 < 5 nM TYK2 < 10 nM JAK1
 E170 < 10 nM TYK2 < 20 nM JAK1	 E171 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1	 E172 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1

10

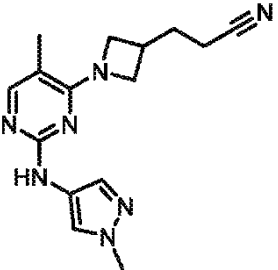
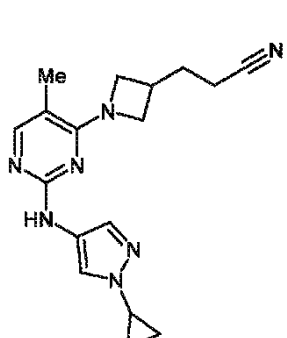
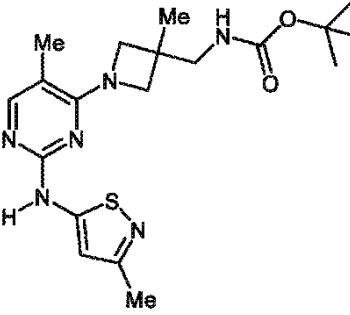
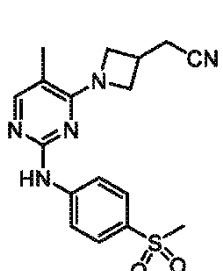
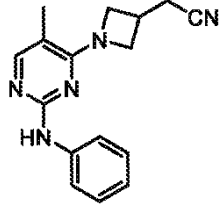
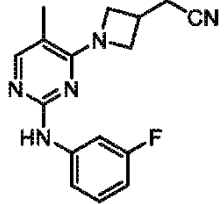
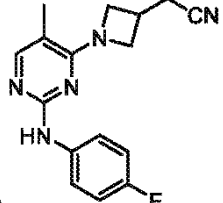
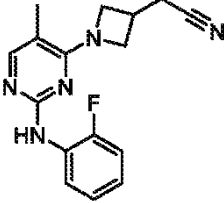
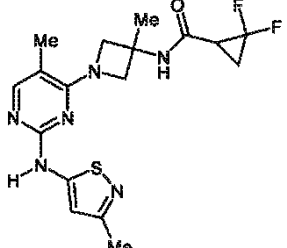
20

30

40

50

【表 16 - 4】

 E173 < 100 nM TYK2 <50 nM JAK1	 E174 < 50 nM TYK2 < 20 nM JAK1	 E175 < 50 nM TYK2 <50 nM JAK1
 E176 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1	 E177 <150 nM TYK2 <120 nM JAK1	 E178 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1
 E179 <100 nM TYK2 <20 nM JAK1	 E180 <2500 nM TYK2 <6000 nM JAK1	 E181

10

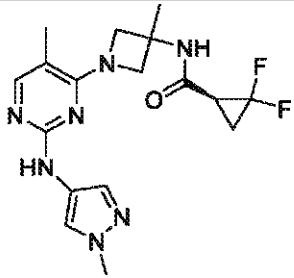
20

30

40

50

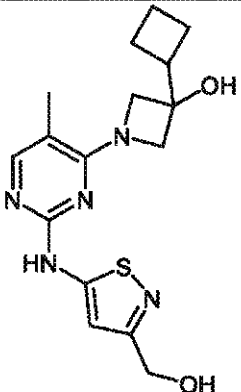
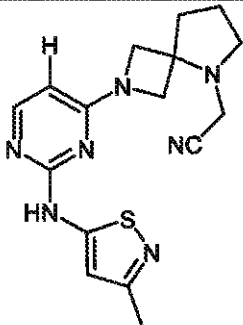
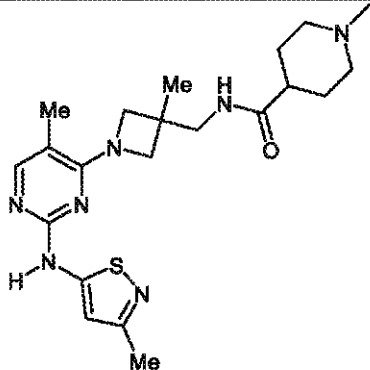
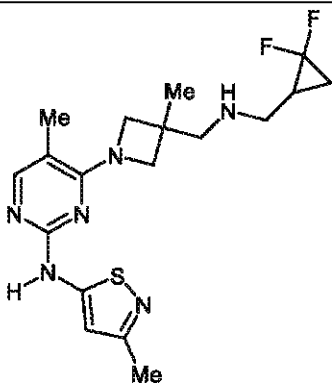
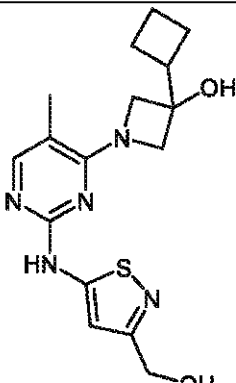
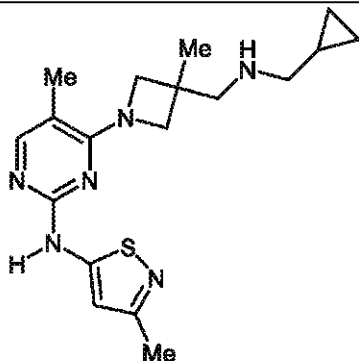
【表 16 - 5】

 E182 <5 nM TYK2 <5 nM JAK1		
--	--	--

10

【表 17 - 1】

表 17.

 E183	 E184	 E185
 E186	 E187	 E188

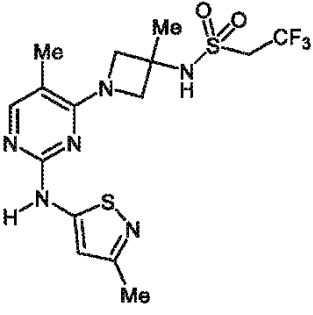
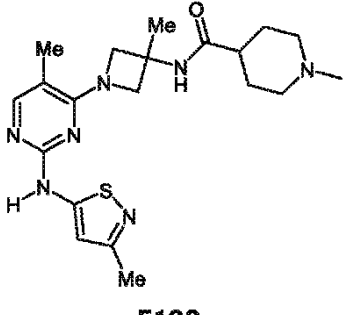
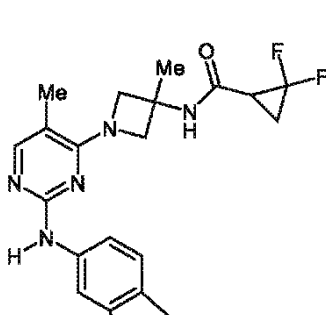
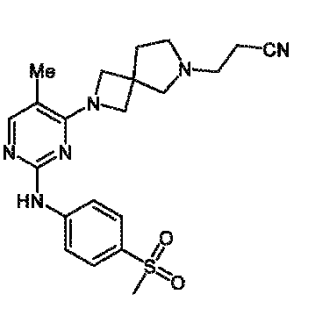
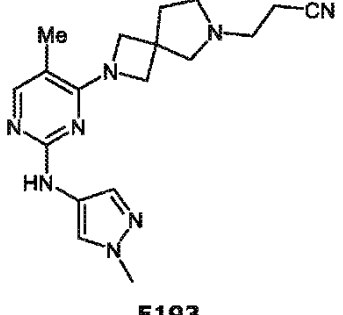
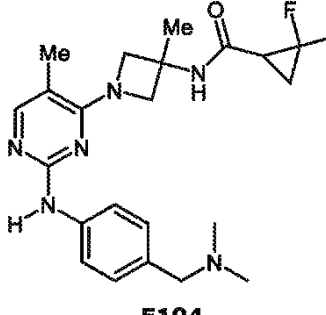
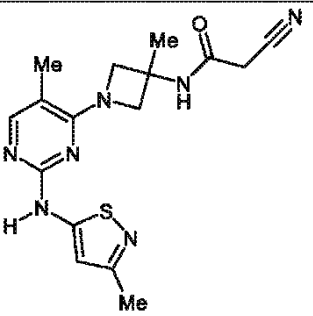
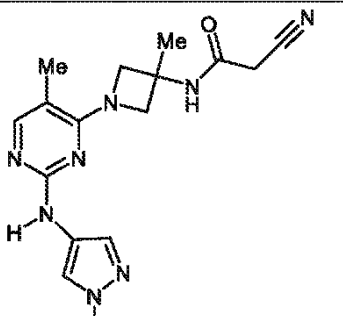
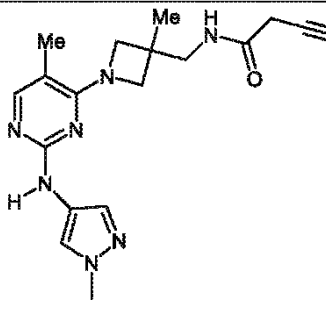
20

30

40

50

【表 17 - 2】

 E189	 E190	 E191
 E192	 E193	 E194
 E195	 E196	 E197

10

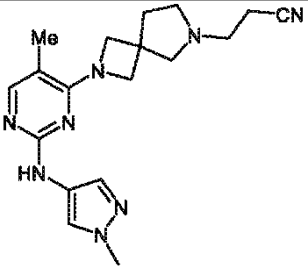
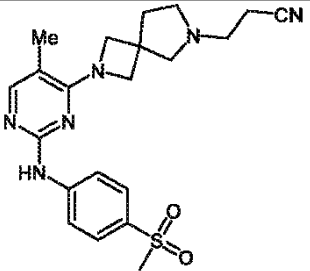
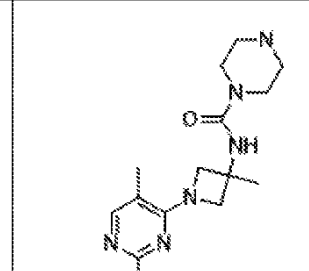
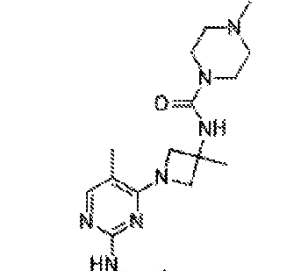
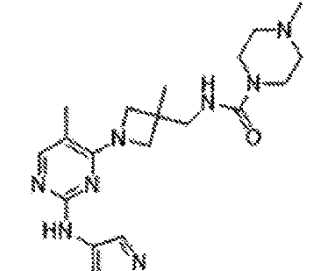
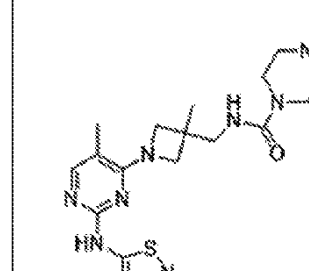
20

30

40

50

【表 17 - 3】

 E198	 E199	 E200
 E201	 E202	 E203 <1000 nM TYK2 <1500 nM JAK1

10

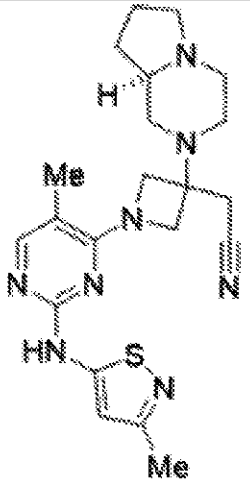
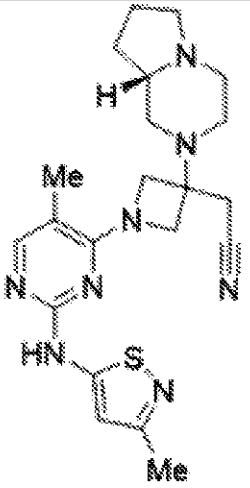
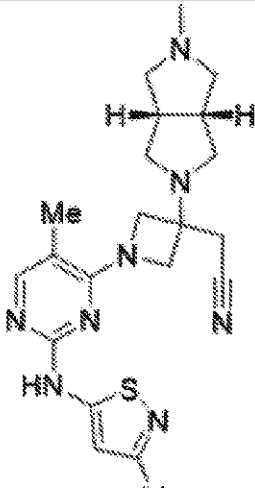
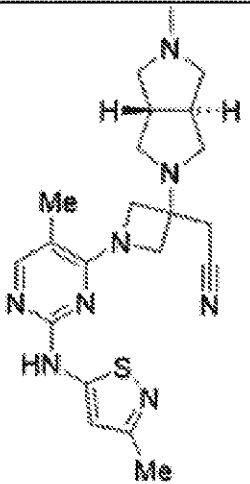
20

30

40

50

【表 17-4】

 E204	 E205	 E206
 E207		

10

20

30

40

50

【0142】

tert-ブチル 3-(シアノメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (E2) の調製: tert-ブチル 3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (E1、200 mg、1.030 mmol) の MeOH (1.3 mL) 中の溶液に、1-メチルピペラジン (172 μ L、1.545 mmol) を添加した。TLC (5% MeOH / CH₂Cl₂、ヨード染色) により判断して出発材料が消費されるまで、反応混合物を室温で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。化合物 E2 をカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH : CH₂Cl₂) で精製して、白色固体 (E2、94%) を得た。

【0143】

2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル=トリフルオロアセレート (E3) の調製: tert-ブチル 3-(シアノメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (E2、285 mg、0.97 mmol) のジクロロメタン (9.7 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.97 mL) を添加した。TLC (5% MeOH / CH₂Cl₂、KMnO₄ で染色) に基づいて出発材料が消費されるまで、反応物を室温で攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、透明な無色の粗製油状物 (E3) を次のステップに供した。

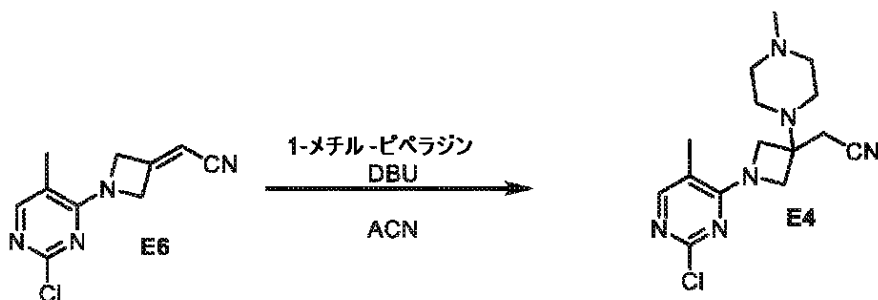
【0144】

2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E4)の調製: DMF(3 mL)中のE3(188 mg、0.97 mmol)の溶液に、0℃で、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(150 mg、0.92 mmol)を添加した。反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。化合物E4をカラムクロマトグラフィー(0~5% MeOH: CH₂Cl₂)で精製して、定量的収率で白色固体を得た。

【0145】

2-(1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E5)の調製: マイクロ波バイアルに、E4(100 mg、0.312 mmol)、3-メチルイソチアゾール-5-アミン(39 mg、0.328 mmol)、Pd(OAc)₂(3.5 mg、5 mol%)、BINAP(29 mg、15 mol%)、K₂CO₃(173 mg、1.25 mmol)およびジオキサン: tert-ブチルアルコール(1:1、3.1 mL)を添加した。反応混合物を110℃で終夜加熱した。反応混合物を、セライトを通して分液漏斗内の1M HCl水溶液に濾過した。セライトを酢酸エチルで洗浄した。水層を酢酸エチルで洗浄して、著しい黄色を除去した。次いで、飽和NaHCO₃水溶液を塩基性になるまで水層に添加すると、沈殿物が形成された。次いで、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。化合物E5をカラムクロマトグラフィー(0~5% MeOH: CH₂Cl₂)で精製して、白色固体(37%)を得た。

【化36】



【0146】

2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E4)の代替的調製: 乾燥バイアルに、乾燥ACN(0.6 mL)中の中間体(100 mg; 0.45 mmol; 1.0当量)およびDBU(671 μL; 2.25 mmol; 10.0当量)を投入した。この溶液に、1-メチルピペラジン(76 μL; 0.68 mmol; 1.5当量)を添加した。溶液は赤色に変化した。30分後、反応は、TLCおよびLCによれば完了していた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩化ナトリウムに注ぎ入れ、CH₂Cl₂: IPA(3:1)で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いでエバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂: EtOH)で精製して、70%の収率で中間体(E4)を得た。

【化37】



10

20

30

40

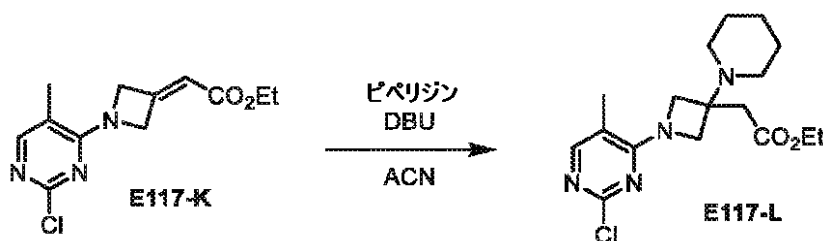
50

【0147】

7 mLの乾燥DMF中の2, 4-ジクロロ-5-メチル-ピリミジン (58 mL、1.75 mmol、1.0当量) およびE117-J (300 mg、1.83 mmol、1.05当量) に、窒素下、DIPEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン、すなわちヒューニツヒ塩基) (367 mL、2.10 mmol、1.2当量) を投入した。反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いでエバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc) で精製して、67%の収率 (299 mg、1.18 mmol) でE117-Kを得た。

【化38】

10

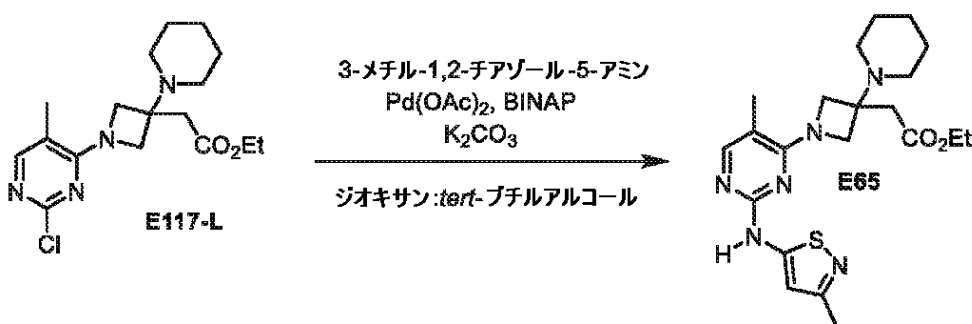


【0148】

窒素下のE117-K (100 mg、0.39 mmol、1.0当量) に、1 mLの乾燥アセトニトリルおよびDBU (58 mL、0.39 mmol、1当量) を投入した。この溶液に、ピペリジン (41 mL、0.41 mmol、1.05当量) を添加した。反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いでエバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc) で精製して、62%の収率 (82 mg、0.24 mmol) でE117-Lを得た。

【化39】

20



30

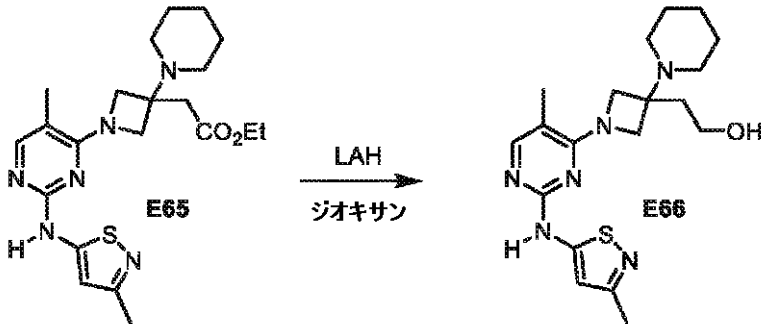
【0149】

窒素下のE117-L (82 mg、0.24 mmol、1.0当量) に、2-メチルイソインドリン-5-アミン塩酸塩 (29 mg、0.25 mmol、1.05当量)、酢酸パラジウム (II) (2.2 mg、0.01 mmol、5 mol%)、BINAP (22 mg、0.04 mmol、15 mol%) および炭酸カリウム (133 mg、0.96 mmol、4.0当量) を、続いてジオキサンおよびtert-ブチルアルコール (4 mL、1:1) を投入した。反応混合物を120℃で終夜加熱した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム/飽和塩化ナトリウムおよびCH₂Cl₂に注ぎ入れた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc、次いでCH₂Cl₂ : MeOH) で精製して、80%の収率 (80 mg、0.19 mmol) でE65を得た。

40

50

【化 4 0】

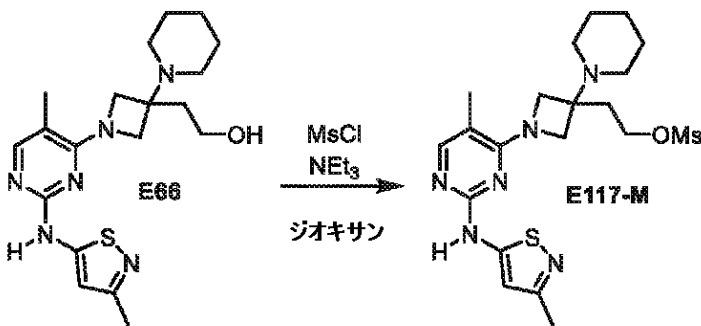


10

【0150】

2 mL の乾燥ジオキサン中の E 6 5 (70 mg、0.17 mmol、1.0 当量) に、0℃で、水素化アルミニウムリチウム (THF 中に 1 M、0.21 mL) を滴下投入した。反応混合物を、0℃で 0.5 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、1:1 の EtOAc:H₂O を滴下することによりクエンチし、次いでセライトを通して濾過した。濾液をエバポレートし、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH) で精製して、78% の収率 (51.5 mg、0.13 mmol) で E 6 6 を得た。

【化 4 1】

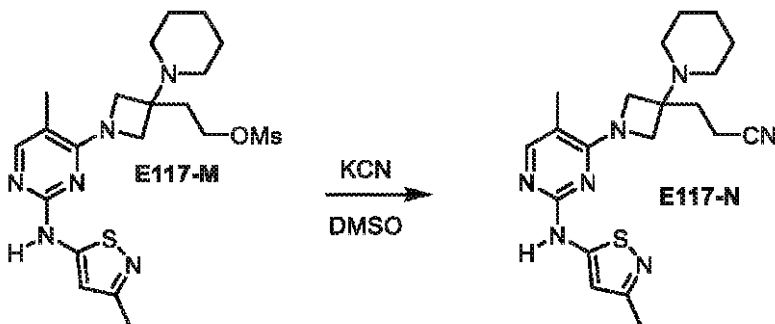


20

【0151】

E 6 6 (50 mg、0.13 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (30 mL、0.39 mmol、3 当量) の 4 mL の乾燥ジオキサン中の溶液に、塩化メタンスルホニル (30 mL、0.19 mmol、1.5 当量) を滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をエバポレートし、粗 E 1 1 7 - M を、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【化 4 2】



40

【0152】

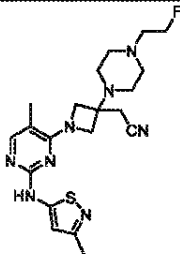
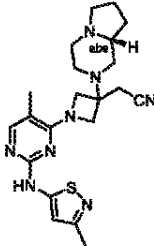
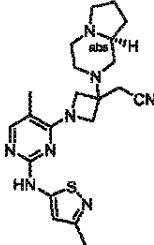
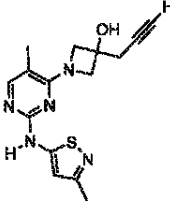
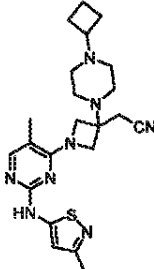
E 1 1 7 - M (35 mg、75 μmol、1.0 当量) の 1 mL の乾燥 DMSO 中の溶液に、KCN (15 mg、0.23 mmol、3.0 当量) を投入した。反応混合物を 80℃まで加熱し、終夜攪拌させた。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。

50

合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いでエバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂：MeOH）を介して精製して、25%の収率でE117-N（7mg、18mmol）を得た。

【表18-1】

表 18.

化合物番号	構造	IC ₅₀
E55a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E61a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E62a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E63a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E64a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

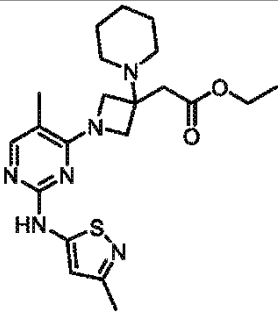
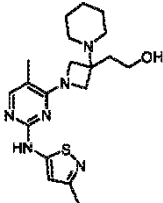
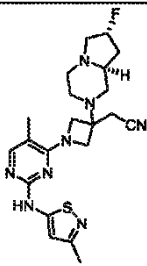
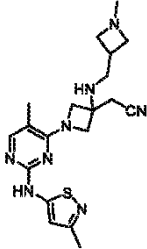
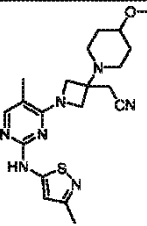
20

30

40

50

【表 18 - 2】

E65a		<50 nM TYK2 <1 μM JAK1
E66a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E67a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E68a		<500 nM TYK2 <500 nM JAK1
E69a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

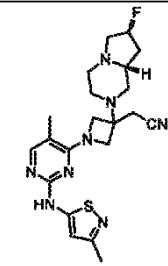
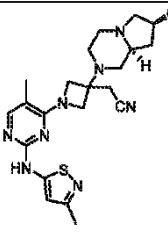
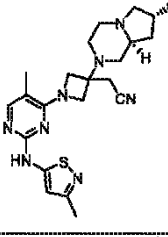
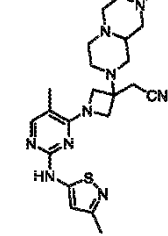
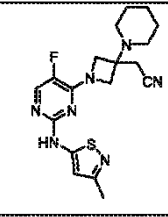
20

30

40

50

【表 1 8 - 3】

E70a		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1
E71a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E72a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E73a		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1
E74a		<20 nM TYK2 <500 nM JAK1

10

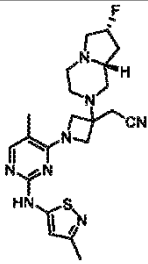
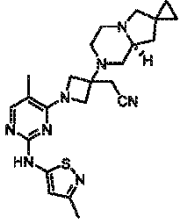
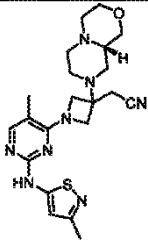
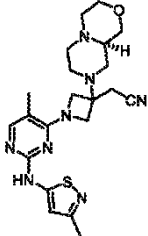
20

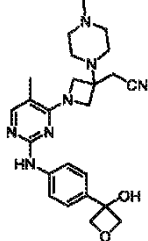
30

40

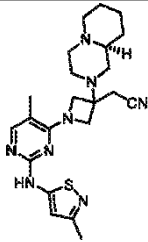
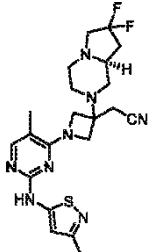
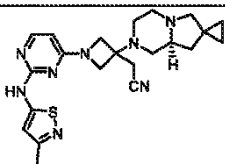
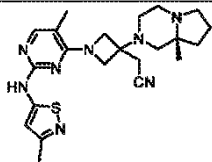
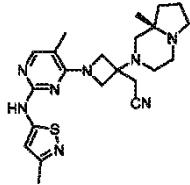
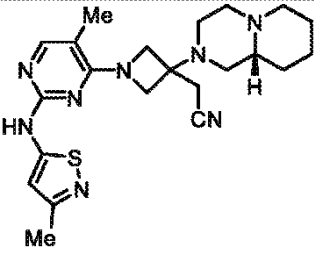
50

【表 18 - 4】

E75a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E76a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E77a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E78a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

E79a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
------	---	----------------------------

【表 18 - 5】

E80a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E81a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E82a		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1
E83a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E84a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E85a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

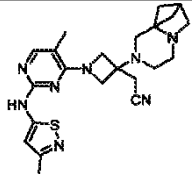
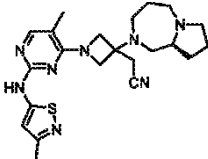
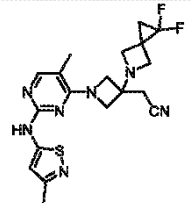
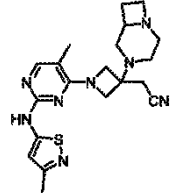
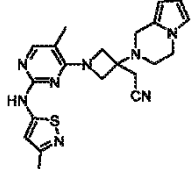
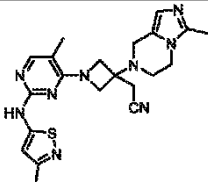
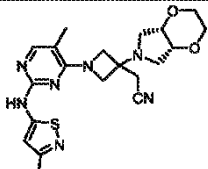
20

30

40

50

【表 18 - 6】

E86a		<20 nM TYK2 <100 nM JAK1
E87a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E88a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E89a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E90a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E91a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E92a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

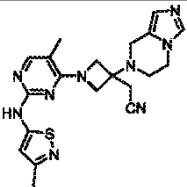
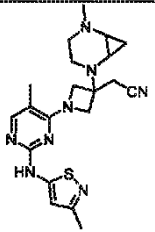
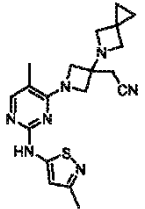
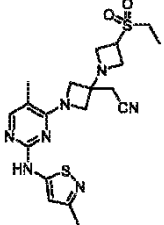
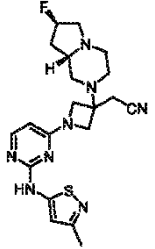
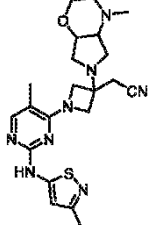
20

30

40

50

【表 18 - 7】

E93a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E94a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E95a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E96a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E97a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E98a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

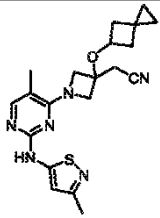
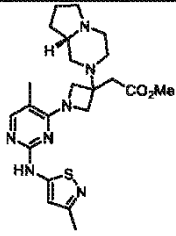
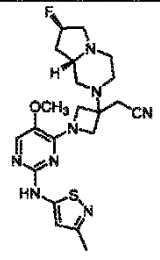
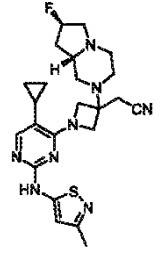
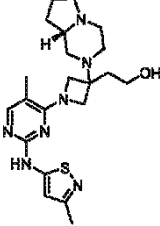
20

30

40

50

【表 18 - 8】

E99a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E100a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E101a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E102a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E103a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

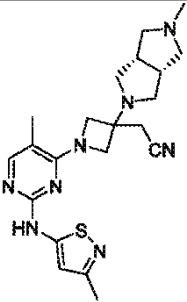
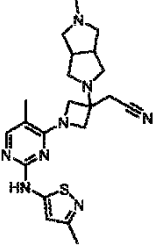
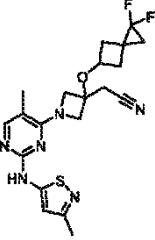
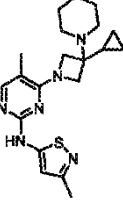
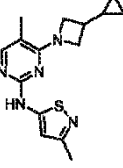
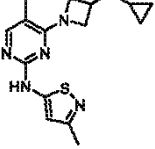
20

30

40

50

【表 18-9】

E104a		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1
E105a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E106a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E107a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E108a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E109a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

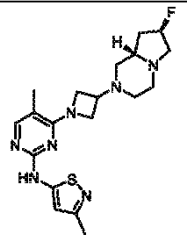
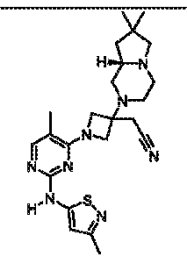
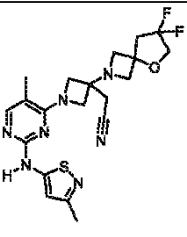
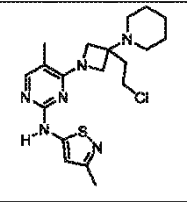
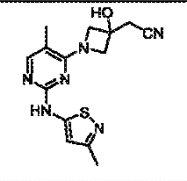
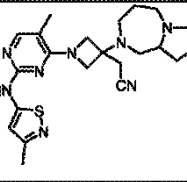
20

30

40

50

【表 18 - 10】

E110a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E111a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E112a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E113a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E114a		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1
E115a		<50 nM TYK2 <200 nM JAK1

10

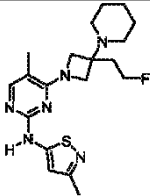
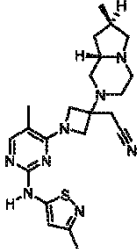
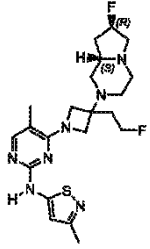
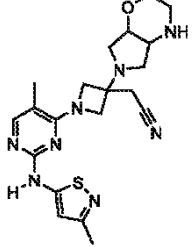
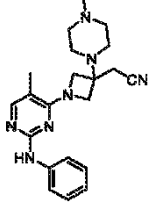
20

30

40

50

【表 18 - 11】

E116a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117-A		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117-B		<100 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117-C		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1

10

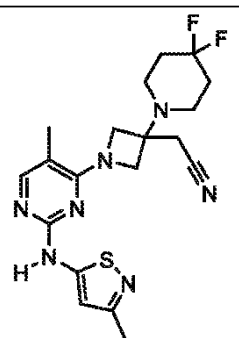
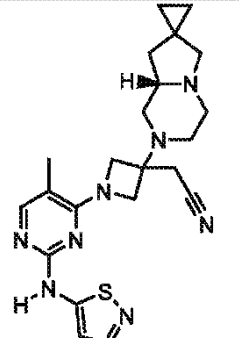
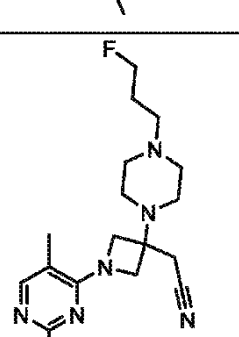
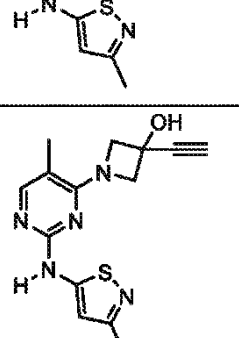
20

30

40

50

【表 18 - 12】

E117-E		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1
E117-G		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1
E117-J		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1
E117-N		<5 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

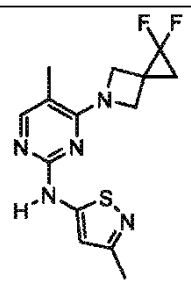
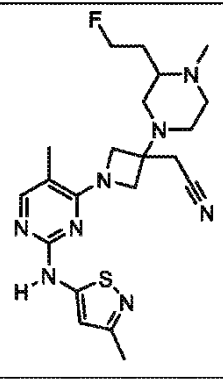
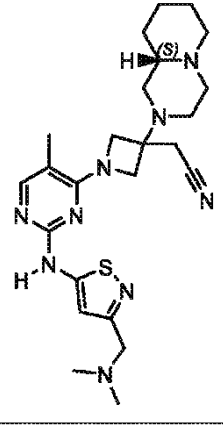
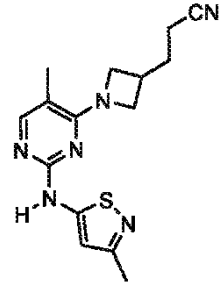
20

30

40

50

【表 18 - 13】

E117-P		<5 nM TYK2 <10 nM JAK1
E117-R		<5 nM TYK2 <10 nM JAK1
E117-S		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1
E117-T		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1

10

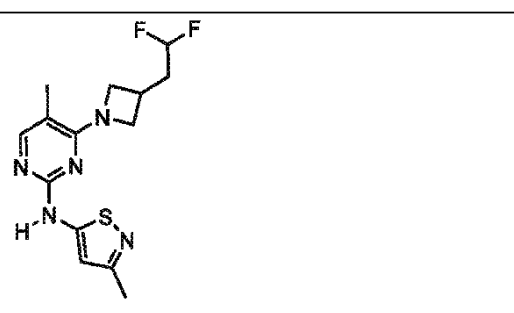
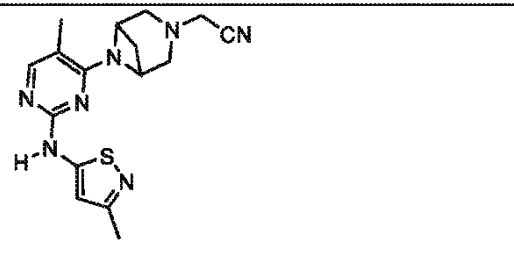
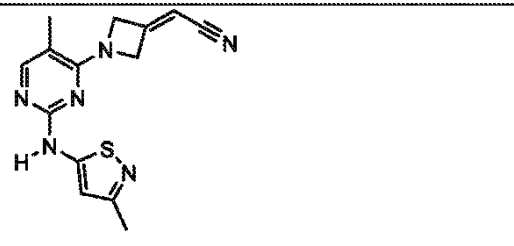
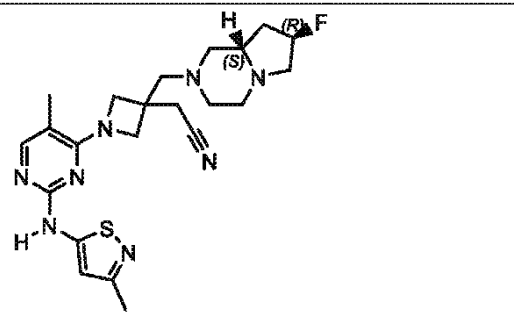
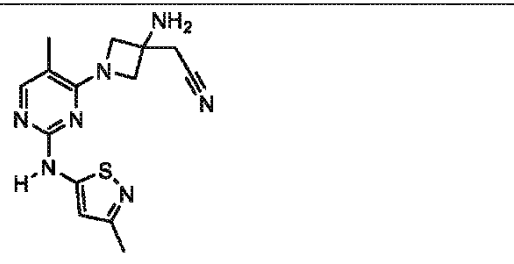
20

30

40

50

【表 18 - 14】

E117-U		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1
E117-V		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117-X		<75 nM TYK2 <75 nM JAK1
E117-Y		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E117-AA		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1

10

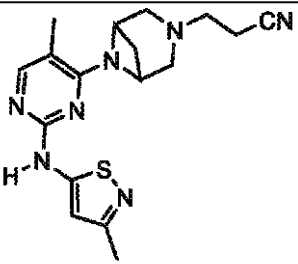
20

30

40

50

【表 18 - 15】

E117-AD		<1 μ M TYK2 <1 μ M JAK1
---------	---	------------------------------------

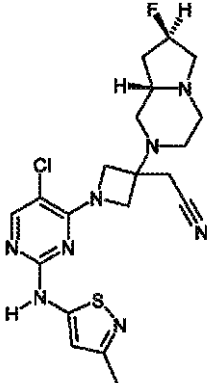
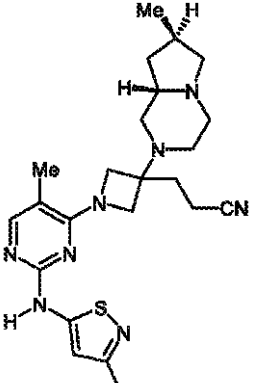
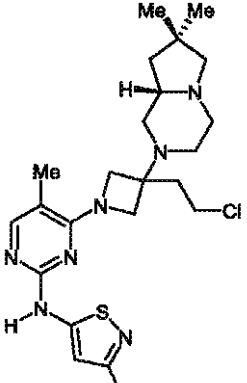
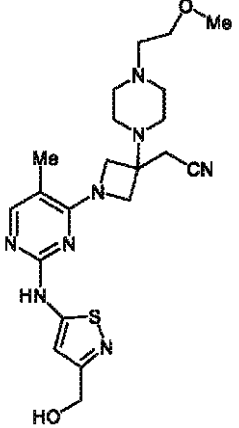
10

【0153】

上述と実質的に同じ手順を使用して、適切な修飾を伴って、化合物 E 1 1 8 a ~ E 1 5 0 a を調製することができる。

【表 19 - 1】

表 19.

 E118a	 E119a	 E120a
	 E140a	

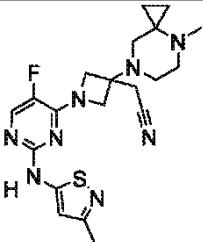
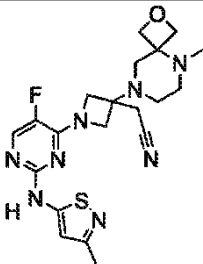
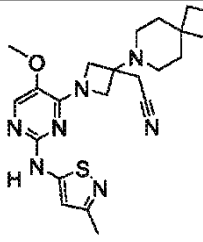
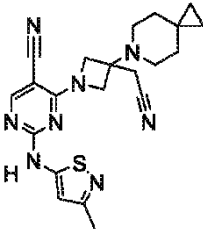
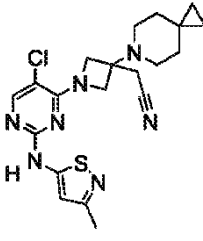
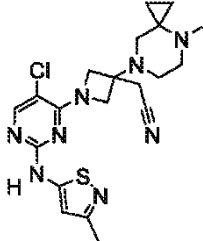
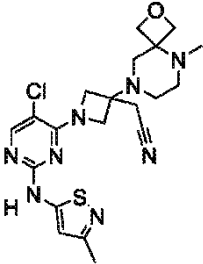
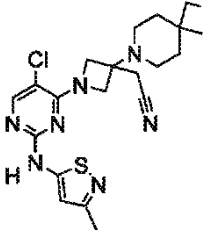
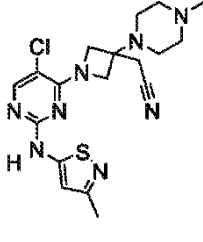
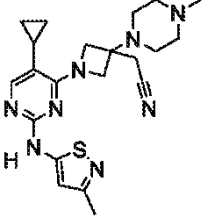
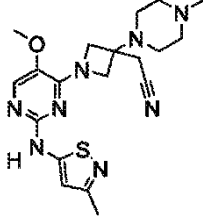
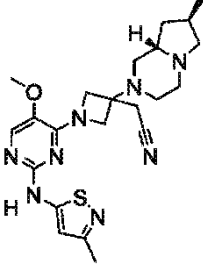
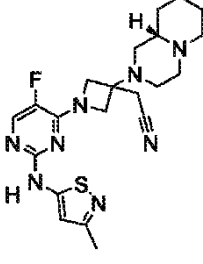
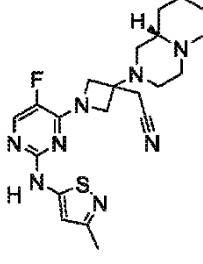
20

30

40

50

【表 19 - 2】

 E145a	 E146a	 E147a
 E148a	 E149a	 E150a
 E150A	 E150B	 E150C
 E150D		 E150G
 E150H	 E150J	 E150K

10

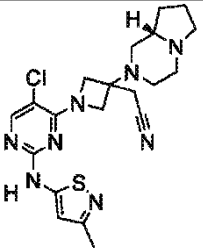
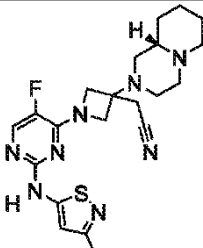
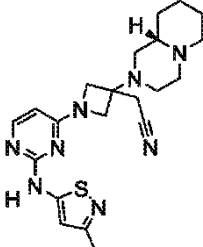
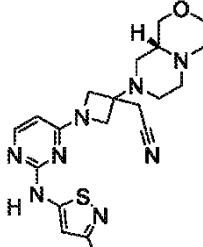
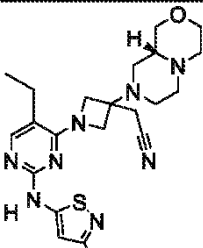
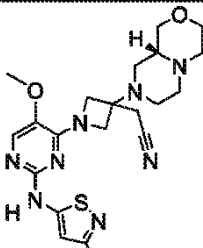
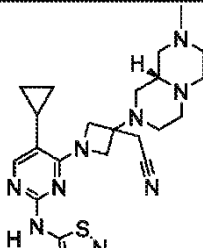
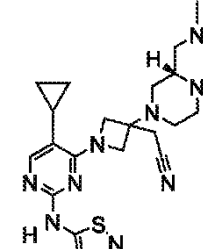
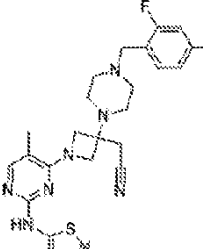
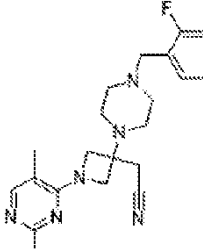
20

30

40

50

【表 19 - 3】

 E150L	 E150M	
	 E150Q	 E150R
 E150S	 E150T	 E150U
 E150V	 E150W	 E150X

10

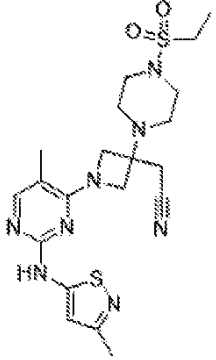
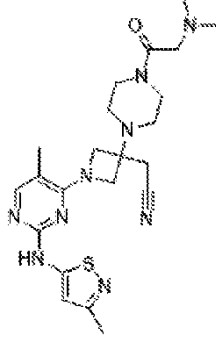
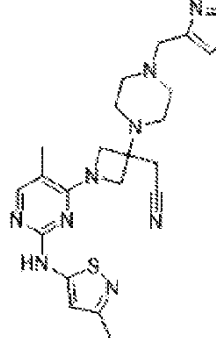
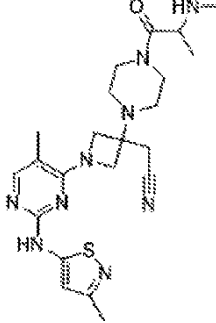
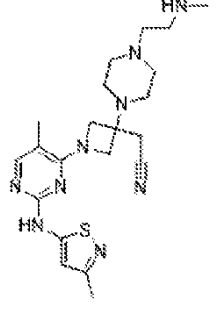
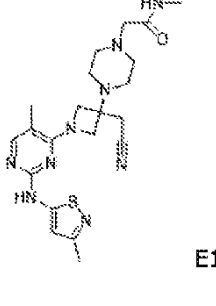
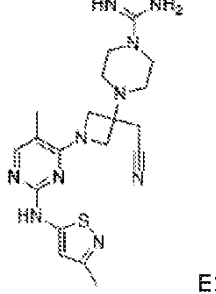
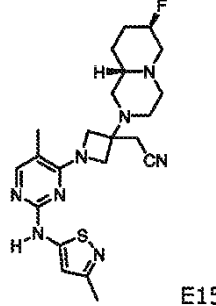
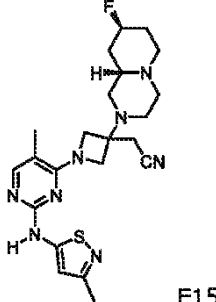
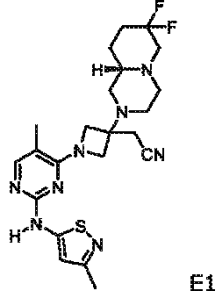
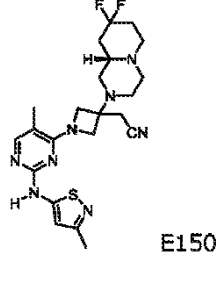
20

30

40

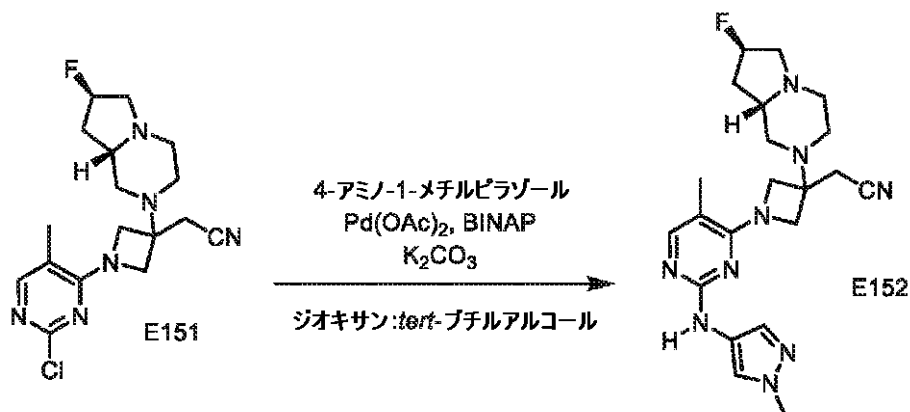
50

【表 19 - 4】

 E150Y	 E150Z	 E150AA
 E150AB		 E150AD
 E150AE	 E150AF	 E150AG
 E150AH	 E150AJ	 E150AK

スキーム 7 .

【化 4 3】



10

【0154】

2-((3-((7R, 8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1-(5-メチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E152) の調製：窒素下の2-((1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-((7R, 8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (160mg、0.44mmol、1.0当量) に、4-アミノ-1-メチルピラゾール塩酸塩 (79mg、0.46mmol、1.05当量)、酢酸パラジウム (II) (4.9mg、0.012mmol、5mol%)、BINAP (41mg、0.07mmol、15mol%) および炭酸カリウム (243mg、1.76mmol、4.0当量) を、続いてジオキサンおよびtert-ブチルアルコール (4mL、1:1) を投入した。反応混合物を120℃で終夜加熱した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム/飽和塩化ナトリウムおよびCH₂Cl₂に注ぎ入れた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc、次いでCH₂Cl₂: MeOH) で精製して、メチル2-((1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピペリジン-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセテートを33%の収率 (61mg、0.14mmol) で得た。

20

30

【0155】

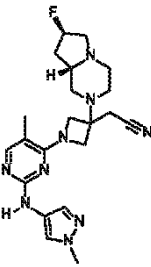
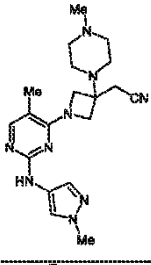
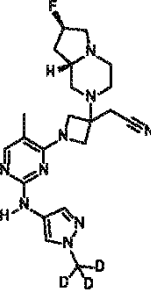
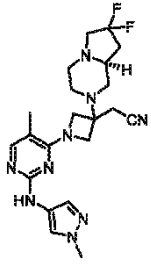
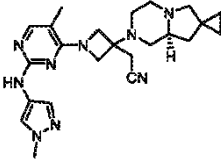
同じ一般技術を使用して、表20の以下の化合物を合成した。

40

50

【表 20 - 1】

表 20. ピラゾール

E152a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E153a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E156a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E157a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E158a		<20 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

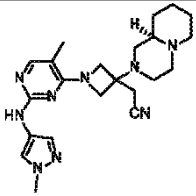
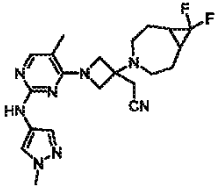
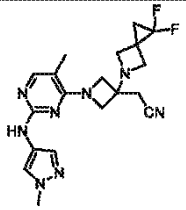
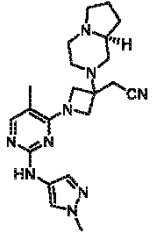
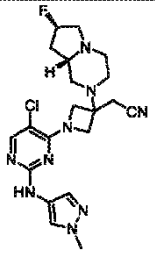
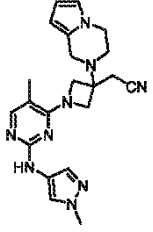
20

30

40

50

【表 20 - 2】

E159a		<100 nM TYK2 <120 nM JAK1
E160a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E161a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E162a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E163a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E164a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

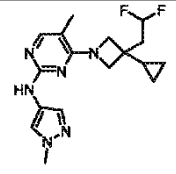
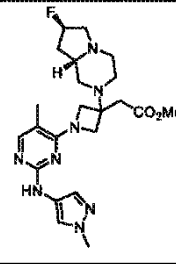
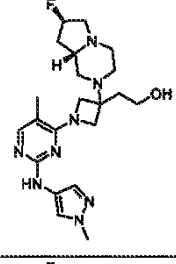
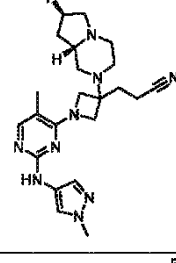
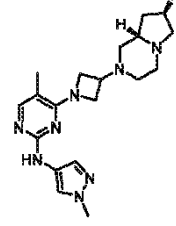
20

30

40

50

【表 20-3】

E165a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E166a		<200 nM TYK2 <1 μM JAK1
E167a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E168a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E169a		<120 nM TYK2 <250 nM JAK1

10

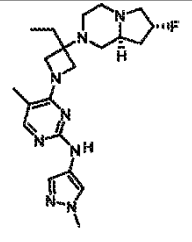
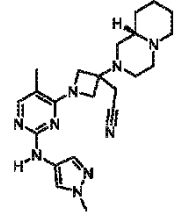
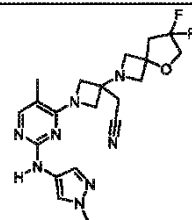
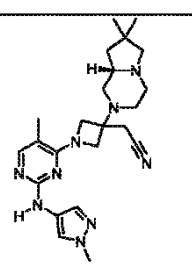
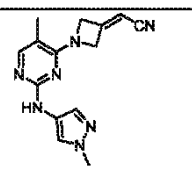
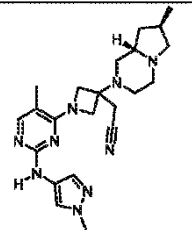
20

30

40

50

【表 2 0 - 4】

E170a		<100 nM TYK2 <50 nM JAK1
E171a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E172a		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1
E173a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E174a		<200 nM TYK2 <100 nM JAK1
E175a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

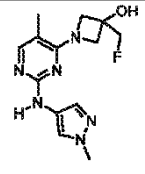
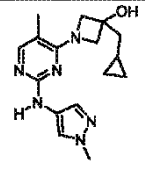
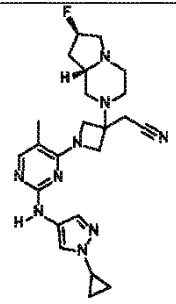
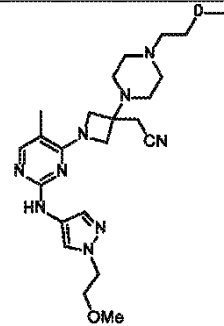
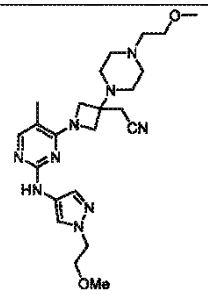
20

30

40

50

【表 20 - 5】

E175-A		<120 nM TYK2 <100 nM JAK1
E175-B		<200 nM TYK2 <200 nM JAK1
E175-C		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E175-D		<120 nM TYK2 <120 nM JAK1
E175-E		<200 nM TYK2 <200 nM JAK1

10

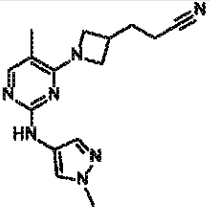
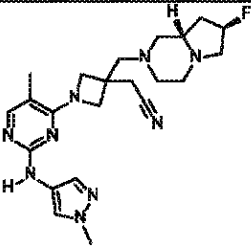
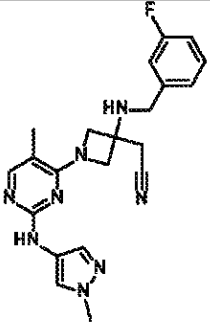
20

30

40

50

【表 20 - 6】

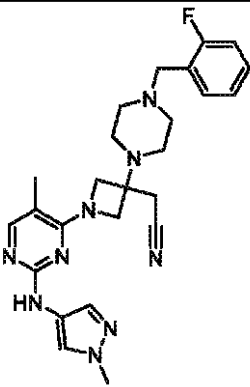
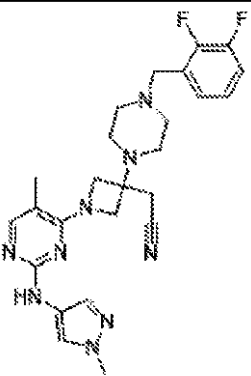
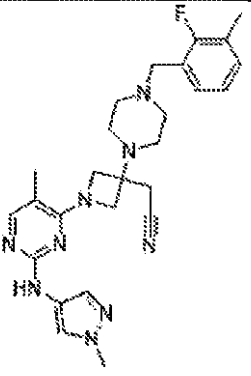
E175-H		<100 nM TYK2 <50 nM JAK1
E175-I		
E175-J		

10

20

【表 21 - 1】

表 21.

		
---	---	---

30

40

50

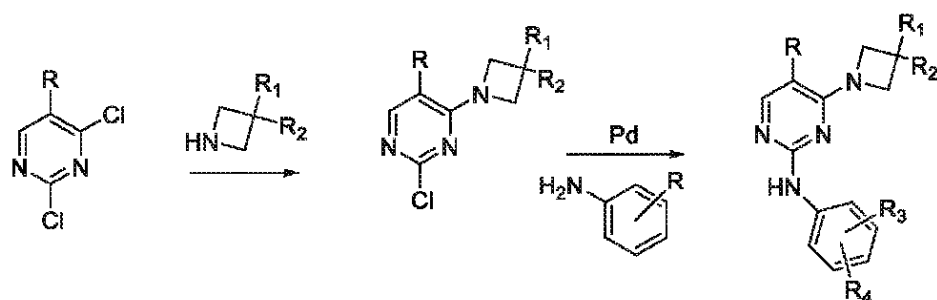
【表 2 1 - 2】

10

20

30

一般スキーム 2 アリールおよびヘテロアリール化合物の調製
【化 4 4】

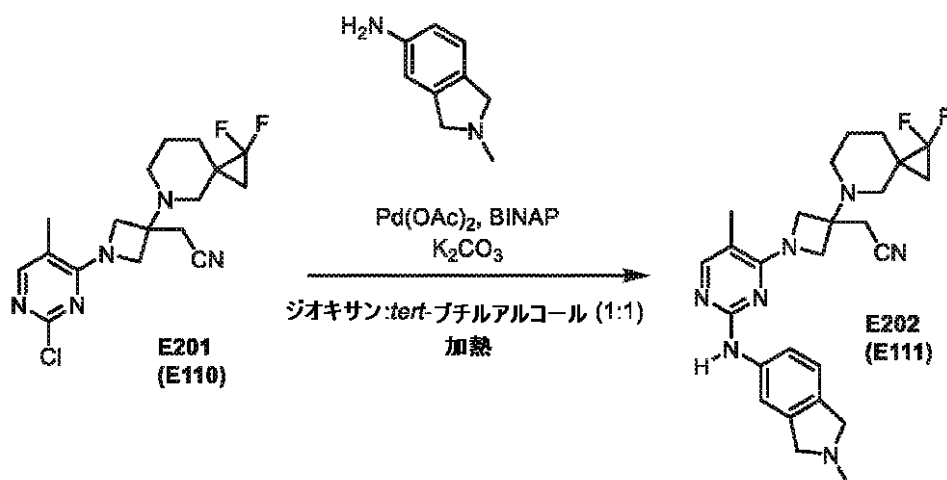


40

スキーム 8 .

50

【化 4 5】



10

【0156】

2-(3-(1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-1-(5-メチル-2-((2-メチルイソインドリン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E202)の調製。窒素下の2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-(1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E201)、58mg、0.16mmol、1.0当量)に、2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-アミン二塩酸塩(37mg、0.17mmol、1.05当量)、酢酸パラジウム(II)(2.2mg、0.01mmol、5mol%)、BINAP(15mg、0.02mmol、15mol%)および炭酸カリウム(231mg、0.63mmol、4.0当量)を、続いてジオキサンおよびtert-ブチルアルコール(1.6mL、1:1)を投入した。反応混合物を100℃で終夜加熱した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルに注ぎ入れた。有機層を分離し、水層を3:1のCH₂Cl₂/イソプロピルアルコール(IPA)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、次いでCH₂Cl₂:EtOH)で精製して、2-(3-(1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-1-(5-メチル-2-((2-メチルイソインドリン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリルを33%の収率(E202、25mg、0.05mmol)で得た。

20

30

【0157】

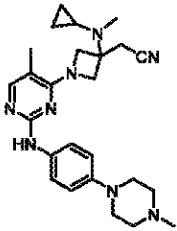
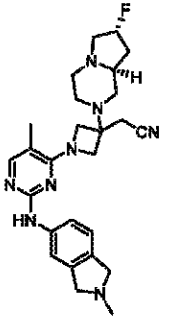
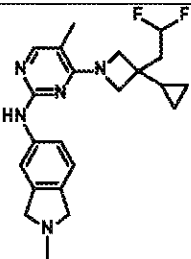
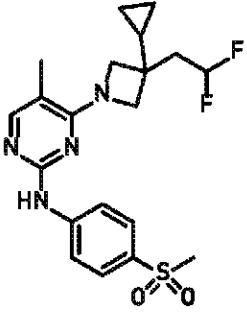
スキーム1~3に関して上記に示すものに対する手順を使用し、適切な出発材料を代わりに用いて、化合物E203~E218(表22)を合成した。E219~E268(表23)を合成することができる。

40

50

【表 2 2 - 1】

表 22.

E213		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E216		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-A		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-B		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

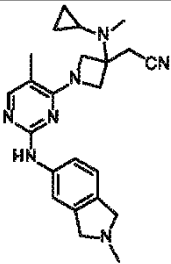
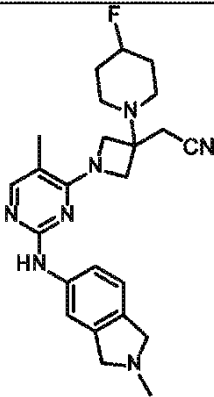
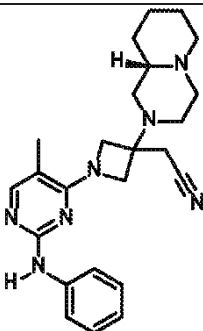
20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

E216-C		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-E		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-F		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1

10

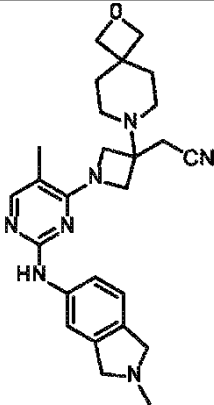
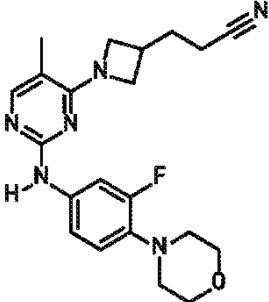
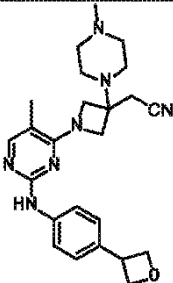
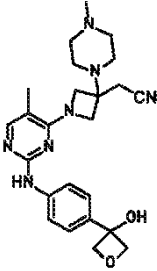
20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

E216-G		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-K		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E216-L		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1
E135		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

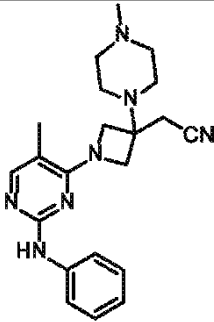
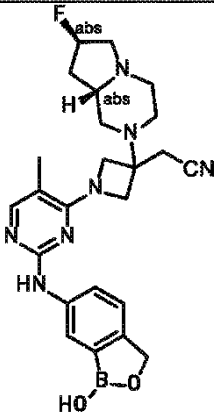
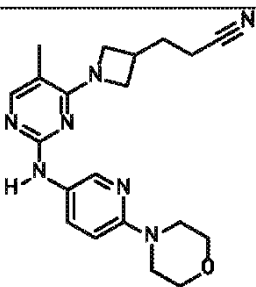
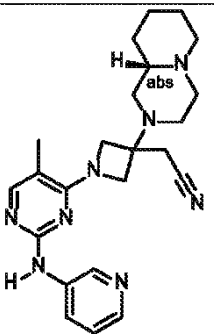
20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

E216-N		<30 nM TYK2 <70 nM JAK1
E216-O		<30 nM TYK2 <120 nM JAK1
E216-S		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1
E216-T		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1

10

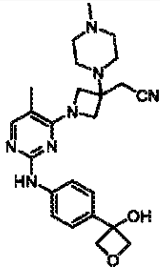
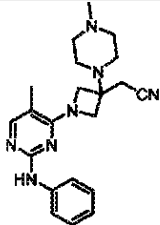
20

30

40

50

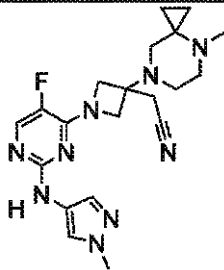
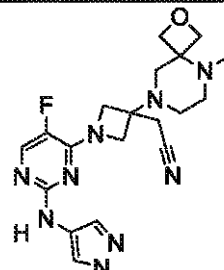
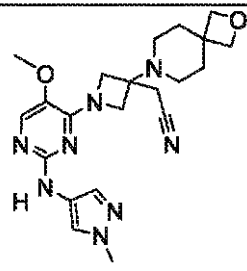
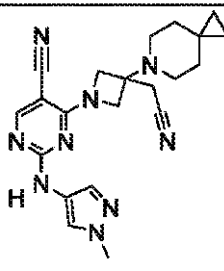
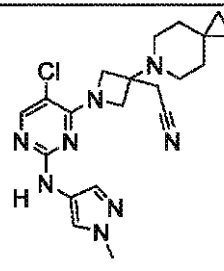
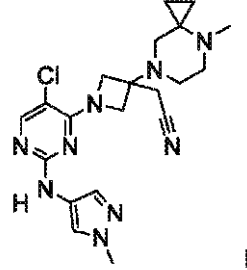
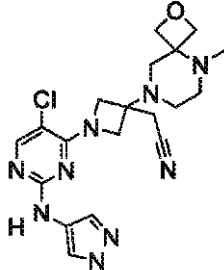
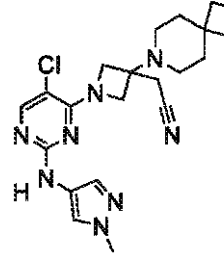
【表 2 2 - 5】

E135		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E216-V		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1

10

【表 2 3 - 1】

表 23.

	E231		E232
	E233		E234
	E235		E236
	E237		E238

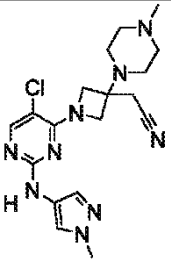
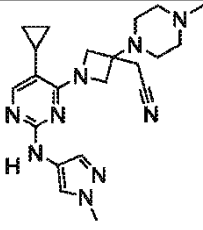
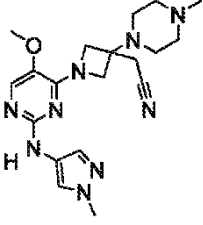
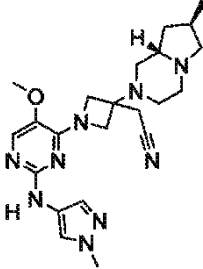
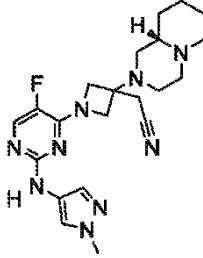
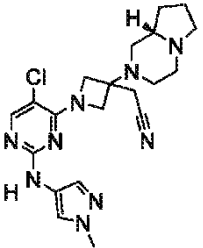
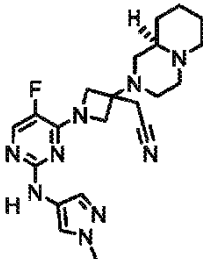
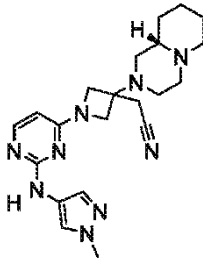
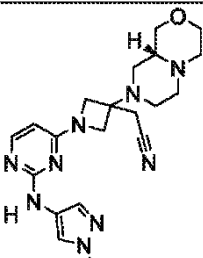
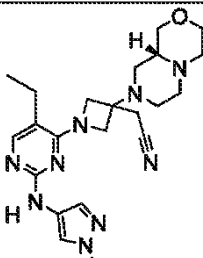
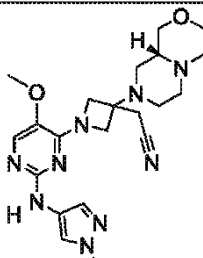
20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

 E239	 E240	
 E242	 E243	 E244
 E246	 E247	 E250
 E251	 E252	 E253

10

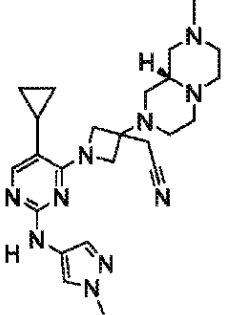
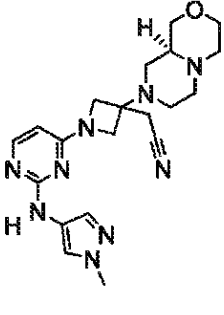
20

30

40

50

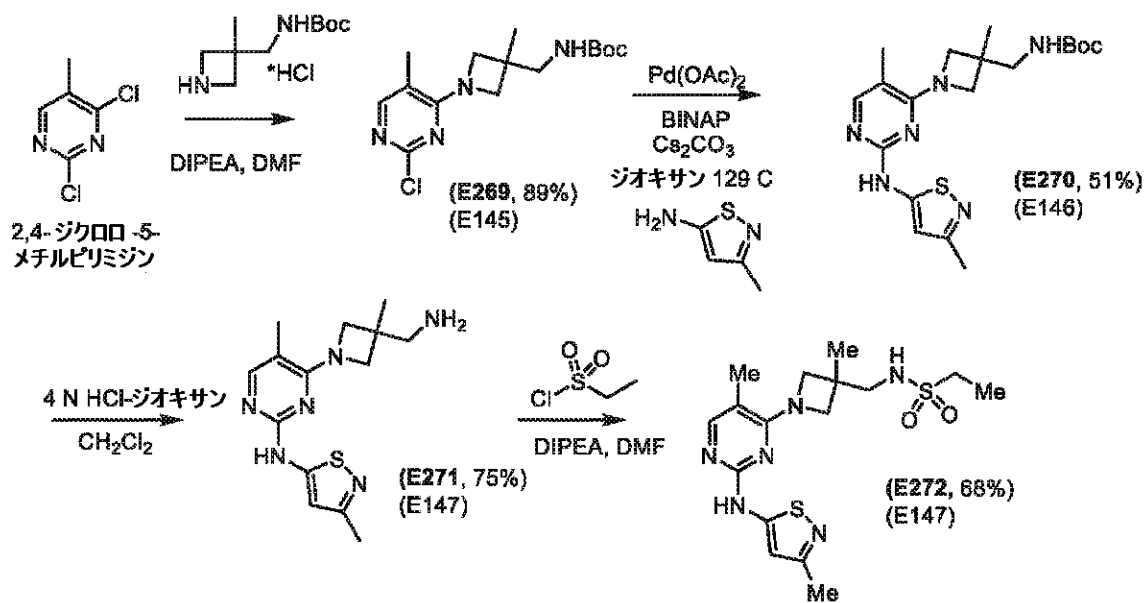
【表 2 3 - 3】

 E254	 E255	
---	---	--

10

スキーム 9 .

【化 4 6】



20

30

【0158】

tert-ブチル ((1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E269) の調製。DMF (3.9 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (196 mg、1.2 mmol) に、tert-ブチル ((3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート塩酸塩 (1.05 当量) および DIPEA (2 当量) を添加し、溶液を 50℃ まで加熱した。2 時間後、溶液を冷却し、EtOAc および NaHCO₃ で抽出した。有機物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc-ヘキサン) により、純粋な tert-ブチル ((1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E269, 89%) を得た。

40

【0159】

tert-ブチル ((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E270) の調製。耐圧管内で、ジオキサン (6.9 mL) 中の tert-ブチル ((1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (E269, 104 mg、0.32 mmol) に、3-メチルイソチアゾール-5-アミン (37.5 mg、0.33 mmol)、BINAP (39.8 mg、0.06 mmol)、Cs₂CO₃ (156 mg、0.48 mmol)

50

および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.1 mg、0.03 mmol) を添加し、混合物に N_2 を1分間吹き込んだ。耐圧管に栓をし、129℃まで1.5～2時間加熱し、冷却し、混合物を EtOAc および NaHCO_3 (飽和) で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0～5% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により、純粋な *tert*-ブチル ((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) メチル) カルバメート (E270、51%) を得た。

【0160】

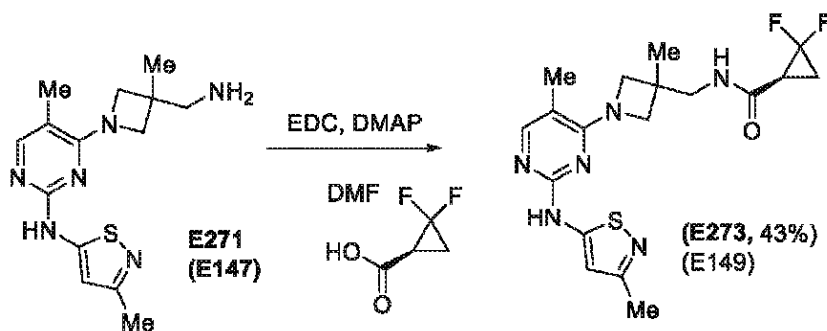
N -(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン (E271) の調製。 CH_2Cl_2 (0.9 mL) 中の *tert*-ブチル ((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) メチル) カルバメート (270、67 mg、0.17 mmol) に、 HCl (ジオキサン中の4N、0.33 mL、1.33 mmol) を添加し、溶液を3時間攪拌し、エバポレートした。化合物を水および2-メチル-THFに入れた。 NaHCO_3 (飽和) および K_2CO_3 を、pH 10 (pH紙) になるまで添加し、水溶液を2-メチルTHFで抽出した。 NaCl を添加し、混合物を2-メチルTHFでさらに抽出した。カラムクロマトグラフィー (0～90% ($\text{EtOH}/10\% \text{ 2N NH}_3-\text{MeOH}$)- CH_2Cl_2) により、純粋な N -(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン (E271、39 mg、75%) を得た。

【0161】

N -((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) メチル) エタンスルホンアミド (E272) の調製。 CH_2Cl_2 (4 mL) および DMF (0.2 mL) 中の N -(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-3-メチルイソチアゾール-5-アミン (E271、17 mg、0.06 mmol) に、 DIPEA (9.7 μL 、0.06 mmol) を添加し、反応物を0℃まで冷却した。塩化エタンスルホニルを添加し、反応物を室温まで加温した。反応物を EtOAc で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (0～10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により、純粋な N -((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) メチル) エタンスルホンアミド (E272、15.1 mg、68%) を得た。

スキーム10.

【化47】

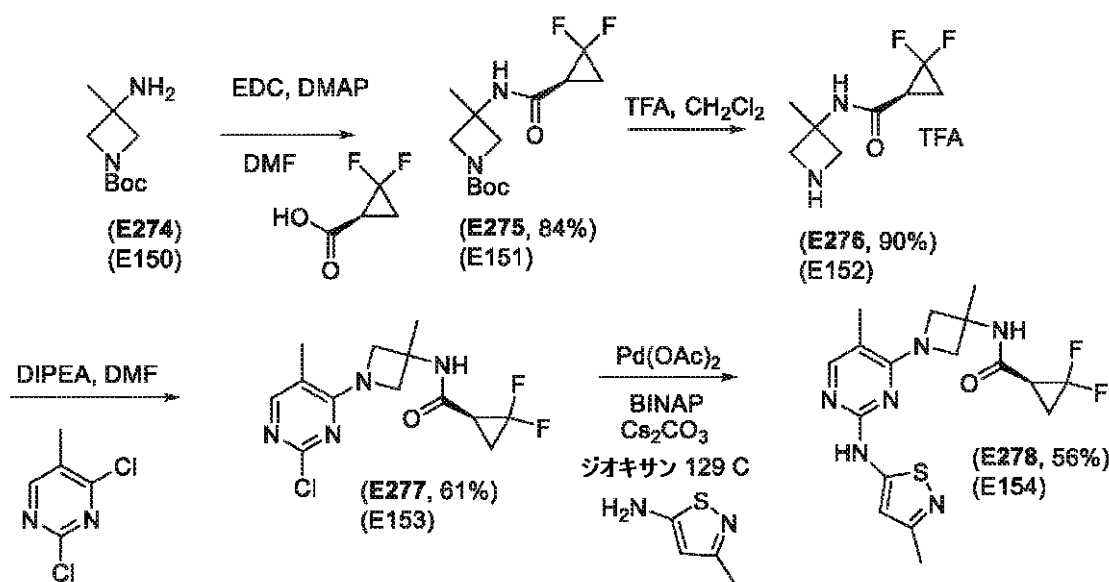


(S)-2,2-ジフルオロ-N-((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) メチル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (E273) の調製。 DMF (0.35 mL) 中の N -(4-(3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-

5-メチルピリミジン-2-イル)-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミン(E271、20.4mg、0.07mmol)に、(S)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸(9.8mg、0.08mmol)、EDC(22mg、0.11mmol)、DMAP(1.6mg、0.01mmol)を添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物をEtOAc/NaHCO₃(飽和)に注ぎ入れ、EtOAcで抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー(0~10%MeOH-CH₂Cl₂)により、純粋な(S)-2,2-ジフルオロ-N-((3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(E273、11.5mg、43%)を得た。

スキーム11.

【化48】



【0162】

tert-ブチル(S)-3-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(E275)の調製。DMF(7mL)中のtert-ブチル3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(E274、400mg、2.1mmol)に、(S)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸(313mg、2.6mmol)、EDC(659mg、3.4mmol)およびDMAP(52mg、0.4mmol)を添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を、EtOAcおよびHCL(1N)に注ぎ入れ、EtOAcで抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過した。カラムクロマトグラフィー(0~50%EtOAc-ヘキサン)により、純粋なtert-ブチル(S)-3-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(E275、519mg、84%)を得た。

【0163】

(S)-2,2-ジフルオロ-N-((3-メチルアゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)トリフルオロアセテート(E276)の調製。CH₂Cl₂(13mL)中のtert-ブチル(S)-3-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(E275、519mg、1.79mmol)に、TFA(2mL)を添加し、溶液を終夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をトルエンと共に共沸して、(S)-2,2-ジフルオロ-N-((3-メチルアゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)トリフルオロアセテート(E276、492mg、90%)を得た。

【0164】

N-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド(E277)の調製。DMF(5.2mL)中の(S)-2,2-ジフルオロ-N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド=トリフルオロアセテート(E276、492mg、1.6mmol)に、DIPEA(0.57mL、3.2mmol)および2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(264mg、1.6mmol)を添加し、溶液を30℃まで終夜加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよびNaHCO₃(飽和)に注ぎ入れ、EtOAcで抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、エバポレートした。自動カラム(0~80%EtOAc-ヘキサン)により、純粋なN-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド(E277、315mg、61%)を得た。

10

【0165】

2,2-ジフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(E278)の調製。耐圧管内で、ジオキサン(4.9mL)中の2,2-ジフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(E277、73mg、0.23mmol)に、3-メチルイソチアゾール-5-アミン(27.4mg、0.24mmol)、BINAP(28.4mg、0.05mmol)、Cs₂CO₃(111mg、0.34mmol)およびPd(OAc)₂(5.1mg、0.02mmol)を添加し、混合物にN₂を1分間吹き込んだ。耐圧管に栓をし、129℃まで1.5~2時間加熱し、冷却し、混合物をEtOAcおよびNaHCO₃(飽和)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー(0~5%MeOH-CH₂Cl₂)により、純粋な2,2-ジフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(E278、50mg、56%)を得た。

20

【0166】

上記のスキームS1~S4を使用して、好適な修飾を伴って、以下の化合物を合成した。

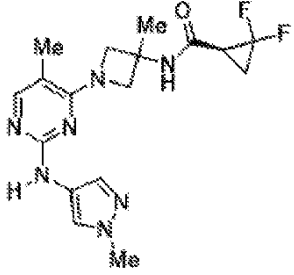
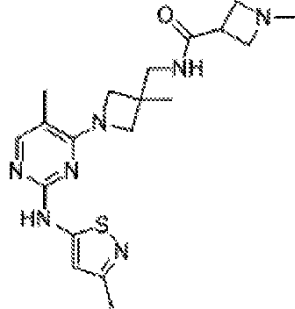
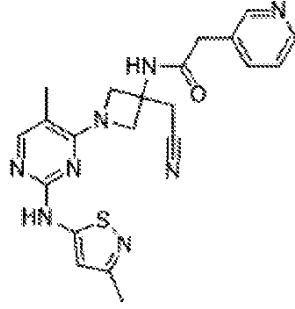
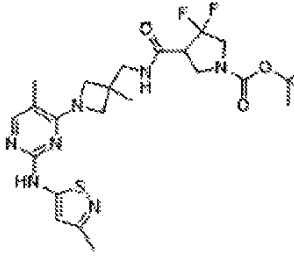
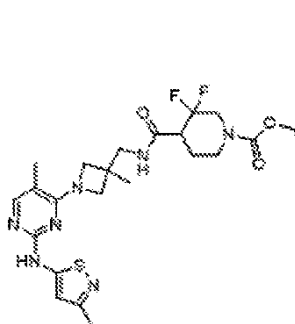
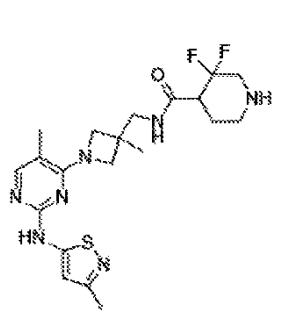
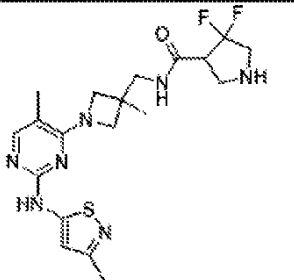
30

40

50

【表 2 4】

表 24.

 <10 nM TYK2 <5 nM JAK1 E279	 <400 nM TYK2 <400 nM JAK1 E280	 <50 nM TYK2 <100 nM JAK1 E281
 <100 nM TYK2 <100 nM JAK1 E283	 <200 nM TYK2 <100 nM JAK1 E284	 <150 nM TYK2 <100 nM JAK1 E285
 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1 E286		

スキーム 12 .

10

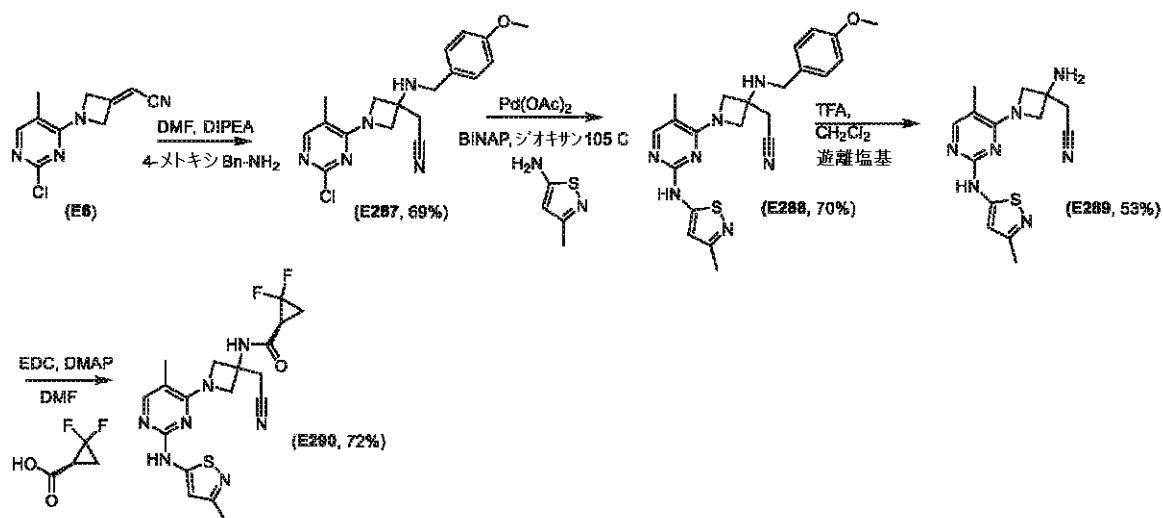
20

30

40

50

【化 4 9】



10

【0167】

2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E287) の調製。DMF (3.7 mL) 中の 2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E6、250 mg、1.1 mmol) に、4-メトキシベンジルアミン (163 μ L、1.25 mmol) および DIPEA (177 μ L、1.0 mmol) を添加し、溶液を室温で終夜攪拌した。さらなる 4-メトキシベンジルアミン (146 μ L、1.1 mmol) および DIPEA (78 μ L、0.46 mmol) を 2 回に分けて添加し、30 時間続けて攪拌した。反応物を EtOAc および NaHCO₃ (飽和) で抽出し、次いで NaCl (飽和) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (Teledyne、12 g の金のカートリッジ、0~5% MeOH-CH₂Cl₂) により、純粋な 2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E287、69%) を得た。

20

30

【0168】

2-(3-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E288) の調製。耐圧管内で、2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E287、279 mg、0.78)、3-メチルイソチアゾール-5-アミン (120 mg、1.1 mmol)、Cs₂CO₃ (381 mg、1.17 mmol)、BINAP (97 mg、0.16 mmol) および Pd(OAc)₂ (17.5 mg、0.08 mmol) に、1,4-ジオキサン (10.4 mL) を添加し、密閉した管を 105°C まで 4 時間加熱した。反応物を冷却し、EtOAc および水で抽出した。次いで、有機物を NaCl (飽和) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (Teledyne、12 g の金のカートリッジ、0~8% MeOH-CH₂Cl₂) により、純粋な 2-(3-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E288、239 mg、70%) を得た。

40

【0169】

2-(3-アミノ-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E289) の調製。CH₂Cl₂ (3.4 mL) 中の 2-(3-((4-メトキシベンジル)アミノ

50

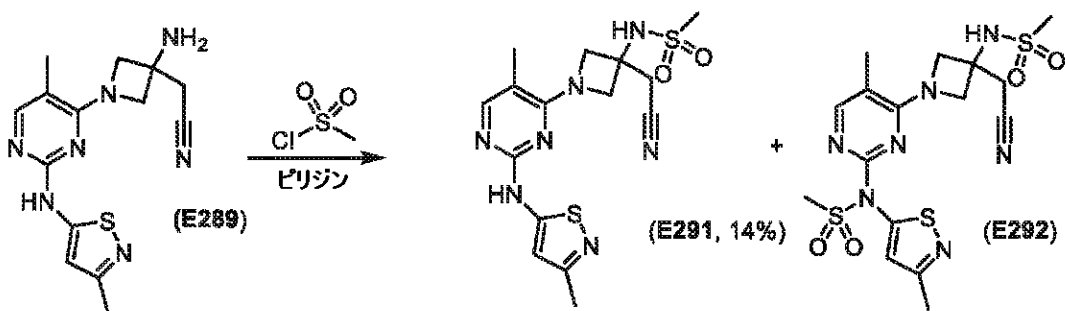
)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E288、239mg、0.56mmol)に、TFA(2.7mL)を添加し、溶液を50℃で終夜加熱した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共に共沸した。残留物を、2-メチルTHFおよびNaHCO₃(飽和)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー(Teledyne、4gのカートリッジ、0~20%MeOH-CH₂Cl₂)により、純粋な2-(3-アミノ-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E289、92mg、53%)を得た。

【0170】

(S)-N-(3-(シアノメチル)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド(E290)の調製。DMF(0.35mL)中の2-(3-アミノ-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E289、26mg、0.08mmol)に、EDC*HCl(26mg、0.13mmol)、DMAP(2mg、0.016mmol)および(S)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸(12mg、0.099mmol)を添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を、NaHCO₃(飽和)およびEtOAcで抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー(Teledyne、4gのカートリッジ、0~10%MeOH-CH₂Cl₂)により、純粋な(S)-N-(3-(シアノメチル)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド(E290、25.1mg、72%)を得た。

スキーム13.

【化50】



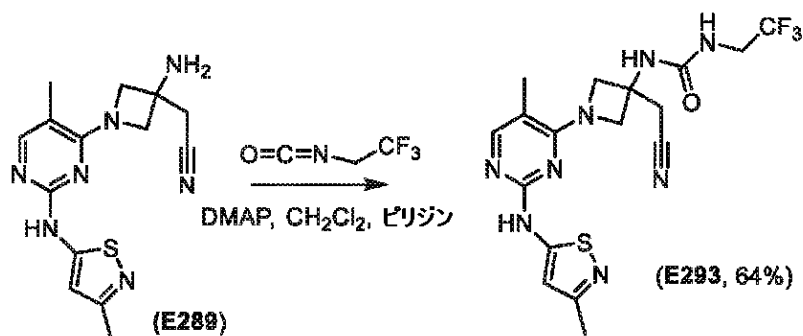
【0171】

N-(3-(シアノメチル)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタンスルホンアミド(E291)の調製。ピリジン(0.5mL)中の2-(3-アミノ-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(E289、27mg、0.08mmol)に、塩化メタンスルホニル(7.1μL、0.092mmol)を添加し、溶液を室温で撹拌した。さらなる塩化メタンスルホニルを添加し(6.5μL)、反応混合物を室温で撹拌した。反応物を、EtOAcおよびNaHCO₃(飽和)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー(Teledyne、4gの金のカートリッジ、0~10%MeOH-CH₂Cl₂)で、純粋なN-(3-(シアノメチル)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタンスルホンアミド(E291、

4. 6 mg、14%) および副産物 E 2 9 2 を得た。

スキーム 1 4 .

【化 5 1】



10

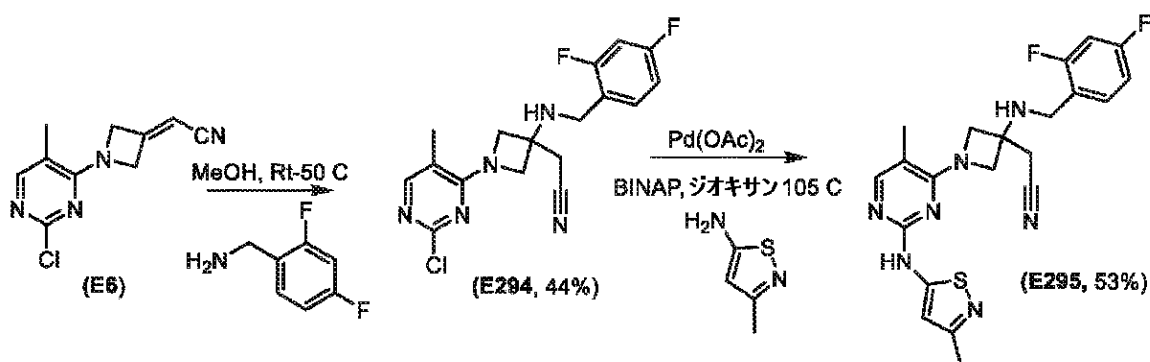
【0 1 7 2】

1-(3-(シアノメチル)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)尿素 (E 2 9 3) の調製。CH₂Cl₂ (0.3 mL) およびピリジン (0.2 mL) 中の 2-(3-アミノ-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E 2 8 9、25 mg、0.08 mmol) に、DMAP (1~2 mg、0.006 mmol) および 1,1,1-トリフルオロ-2-イソシアナトエタン (11.9 mg、0.095 mmol) を添加し、反応物を室温で攪拌した。2.5 時間後、さらなる 1,1,1-トリフルオロ-2-イソシアナトエタン (30.6 mg、少しずつ) を添加し、溶液を室温で攪拌した。反応物を、EtOAc および NaHCO₃ (飽和) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (Teledyne、4 g、0~10% MeOH-CH₂Cl₂) で、1-(3-(シアノメチル)-1-(5-メチル-2-((3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)尿素 (E 2 9 3、22.4 mg、64%) を得た。

20

スキーム 1 5 .

【化 5 2】



40

【0 1 7 3】

2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-3-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E 2 9 4) の調製。MeOH (1.8 mL) および DMF (0.5 mL) 中の 2-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (E 6、131 mg、0.59 mmol) に、(2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミン (180 mg、1.25 mmol) および DIPEA (113 μL、0.65 mmol) を添加し、溶液を 50°C で終夜攪拌した。反応物を室温まで冷却し、EtOAc および NaHCO₃

50

3 (飽和) で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (Teledyne、12 g の金のカートリッジ、0 ~ 5 % $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で、2 - (1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) アミノ) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (E 294、94.3 mg、44 %) を得た。

【0174】

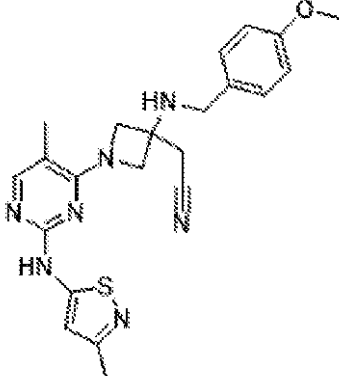
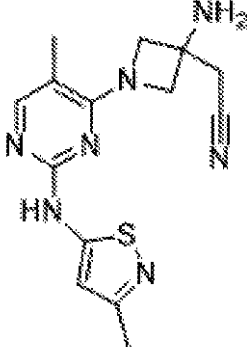
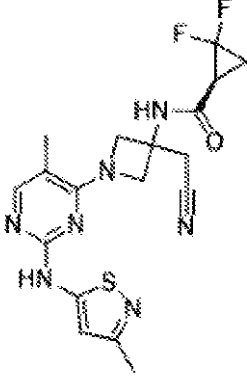
2 - (3 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (E 295) の調製。耐圧管内で、2 - (1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) アミノ) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (E 294、68 mg、0.19 mmol)、3 - メチルイソチアゾール - 5 - アミン (32 mg、0.28 mmol)、 Cs_2CO_3 (91 mg、0.28 mmol)、BINAP (23 mg、0.04 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.2 mg、0.02 mmol) に、1, 4 ジオキサン (2.5 mL) を添加し、溶液に N_2 を (1 分間) 吹き込み、次いで密閉し、105 °C まで 4 時間加熱した。反応物を冷却し、EtOAc および水で抽出した。次いで、有機物を NaCl (飽和) で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー (Teledyne、12 g の金のカートリッジ、0 ~ 100 % EtOAc - ヘキサン) で、純粋な 2 - (3 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (E 295、44 mg、53 %) を得た。

【0175】

上記のスキームに概説される技術を使用して、好適な修飾を伴って、表 25 および表 26 の化合物を作製した。または作製することができる。

【表 25 - 1】

表 25.

 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1 E288	 <100 nM TYK2 <150 nM JAK1 E289	 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1 E290
--	--	---

10

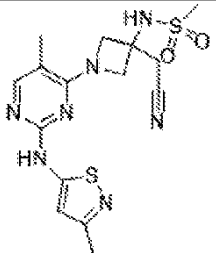
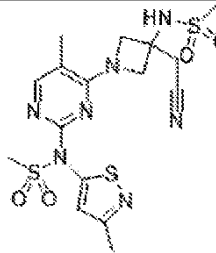
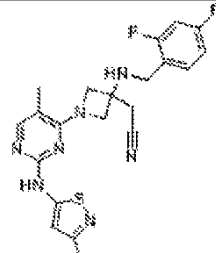
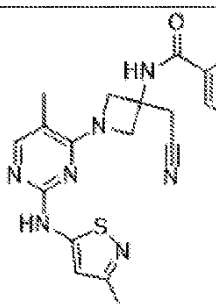
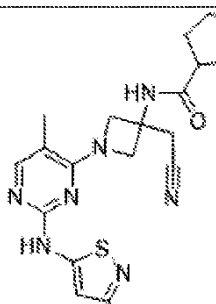
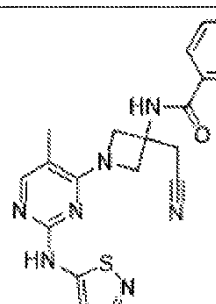
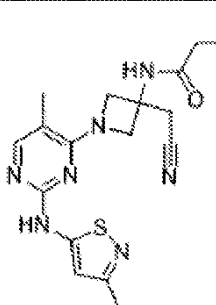
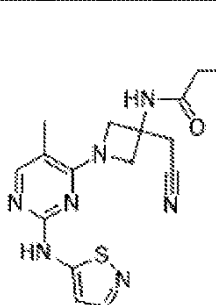
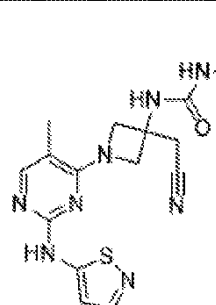
20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

 <10 nM TYK2 <20 nM JAK1 E291	 <1000 nM TYK2 <5000 nM JAK1 E292	 <10 nM TYK2 <20 nM JAK1 E295
 <20 nM TYK2 <20 nM JAK1 E296	 <20 nM TYK2 <50 nM JAK1 E297	 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1 E298
 <50 nM TYK2 <100 nM JAK1 E299	 <20 nM TYK2 <20 nM JAK1 E300	 <20 nM TYK2 <20 nM JAK1 E293

10

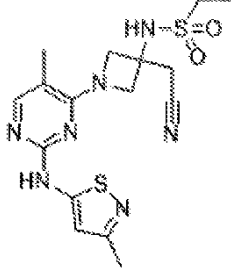
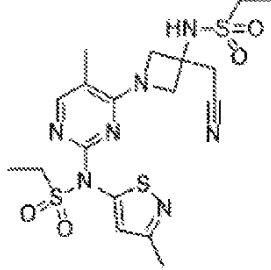
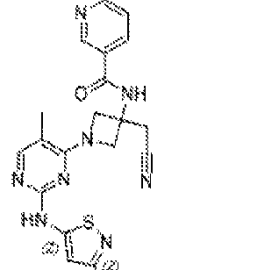
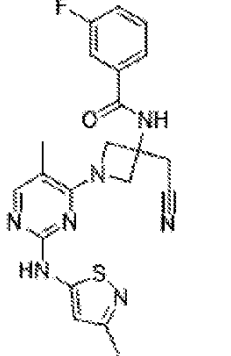
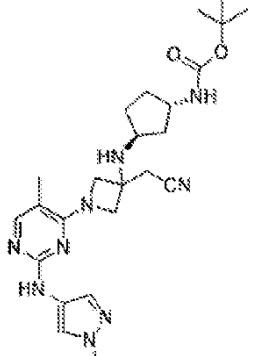
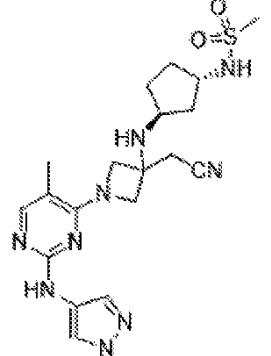
20

30

40

50

【表 25-3】

 <20 nM TYK2 <50 nM JAK1 E301	 <1000 nM TYK2 <5000 nM JAK1 E302	 <30 nM TYK2 <20 nM JAK1 E303
 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1 E304	 >2000 nM TYK2 >1500 nM JAK1 E305	 <60 nM TYK2 < 120 nM JAK1 E306

10

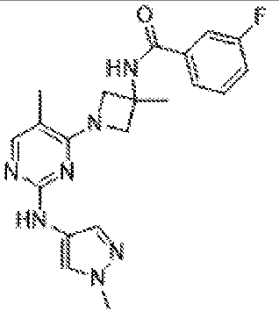
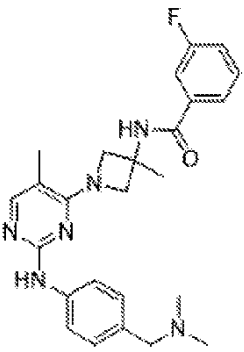
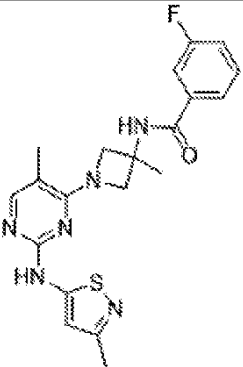
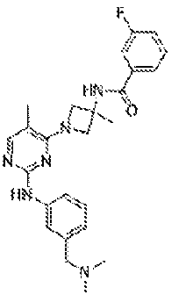
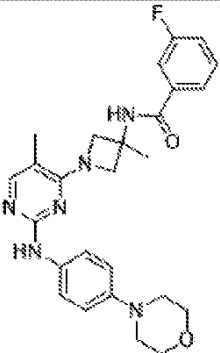
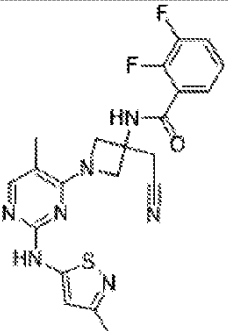
20

30

40

50

【表 2 5 - 4】

 < 100 nM TYK2 < 20 nM JAK1 E307	 < 50 nM TYK2 < 100 nM JAK1 E308	 < 20 nM TYK2 < 10 nM JAK1 E309
 < 50 nM TYK2 < 20 nM JAK1 E310	 < 50 nM TYK2 < 50 nM JAK1 E311	 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 E312

10

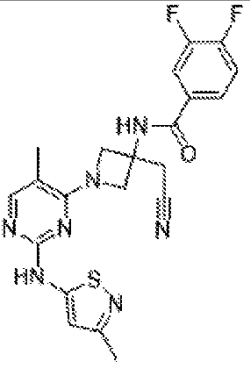
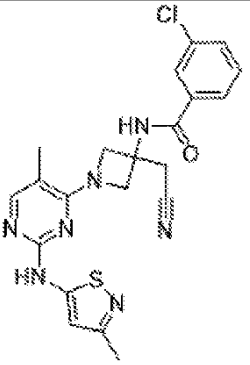
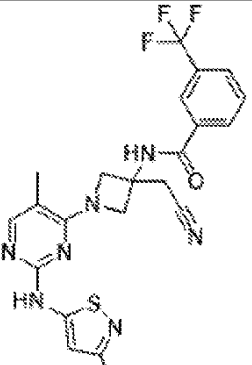
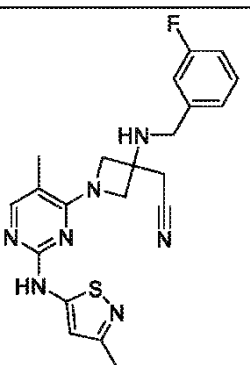
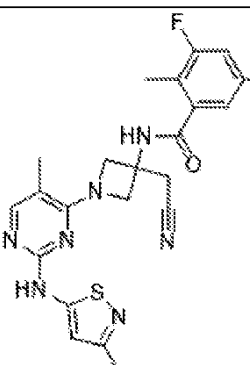
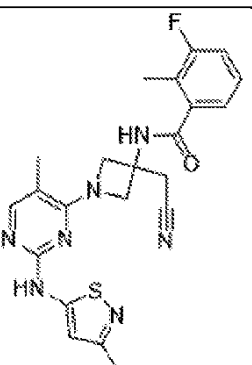
20

30

40

50

【表 2 5 - 5】

 < 50 nM TYK2 < 20 nM JAK1 E313	 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 E314	 < 20 nM TYK2 < 10 nM JAK1 E315
 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 E316	 < 20 nM TYK2 < 30 nM JAK1 E317	 < 30 nM TYK2 < 50 nM JAK1 E318

10

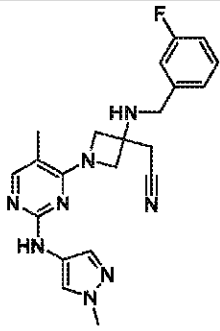
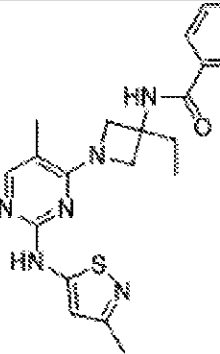
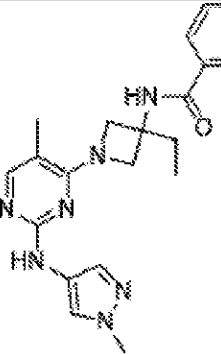
20

30

40

50

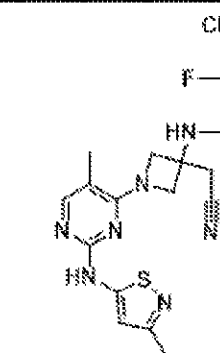
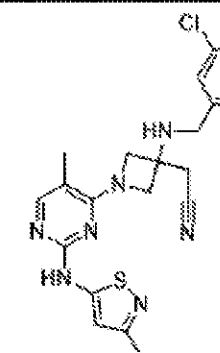
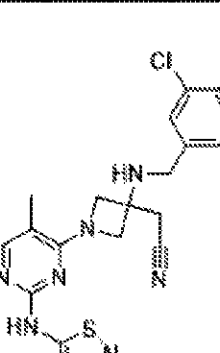
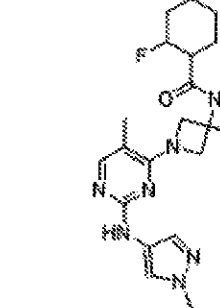
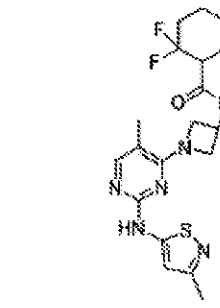
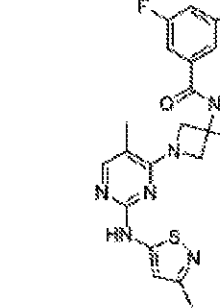
【表 2 5 - 6】

 < 30 nM TYK2 < 20 nM JAK1 E318A	 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 E318B	 < 50 nM TYK2 < 10 nM JAK1 E318C
--	--	---

10

【表 2 6 - 1】

表 26.

 E319	 E320	 E321
 E322	 E323	 E324

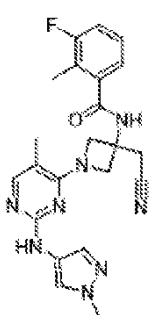
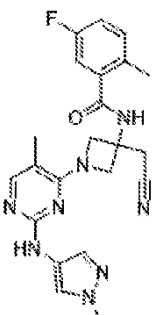
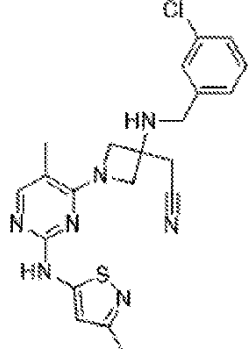
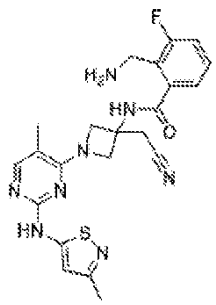
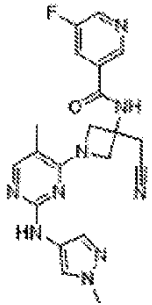
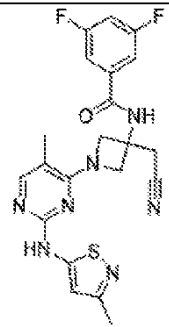
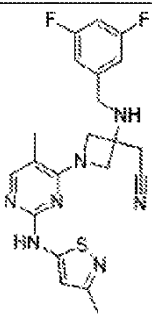
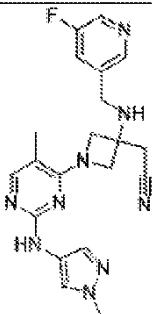
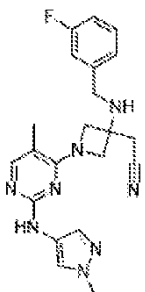
20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

 E325	 E326	 E327
 E328	 E329	 E330
 E331	 E332	 E333

10

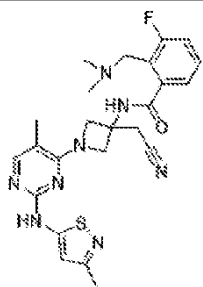
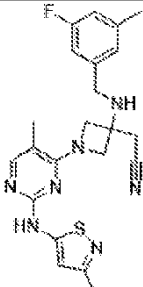
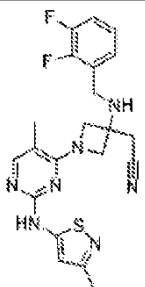
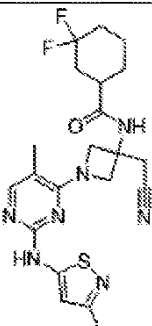
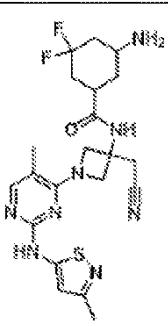
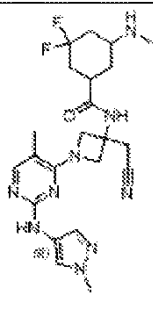
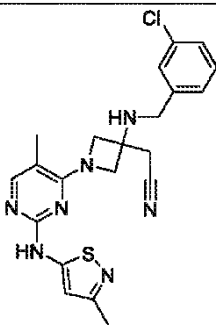
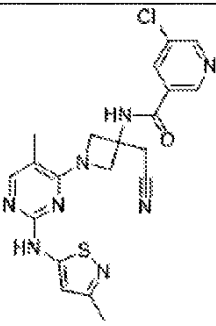
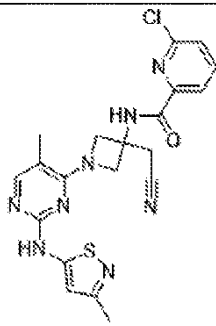
20

30

40

50

【表 2 6 - 3】

 E334	 E335	 E336
 E337	 E338	 E339
 E340	 E341	 E342

10

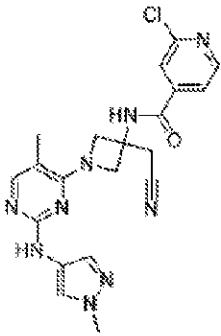
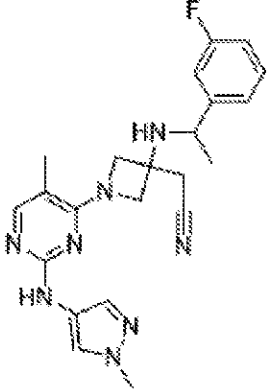
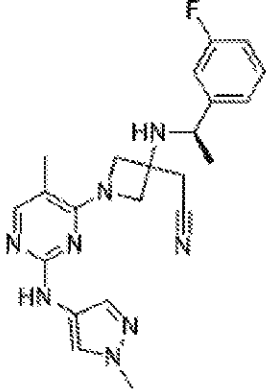
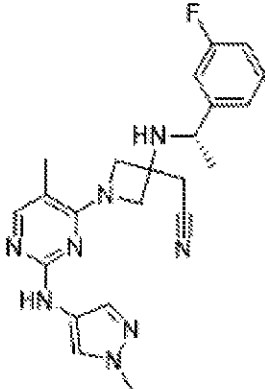
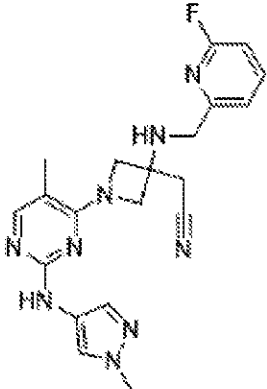
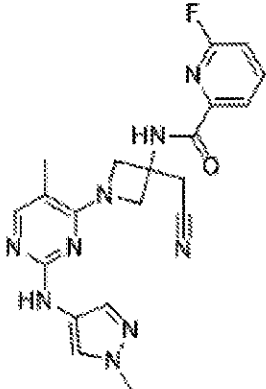
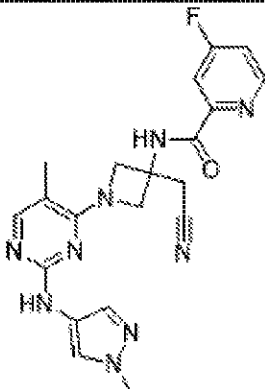
20

30

40

50

【表 2 6 - 4】

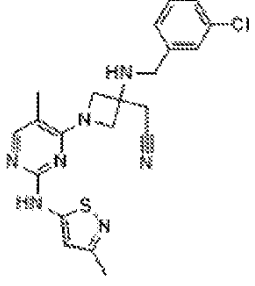
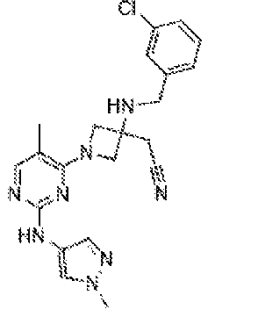
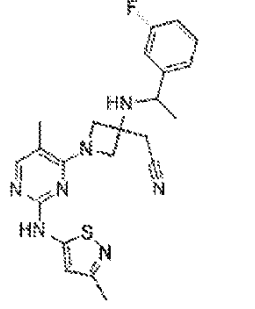
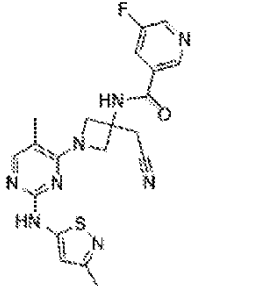
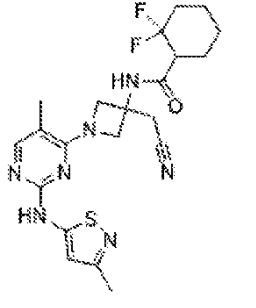
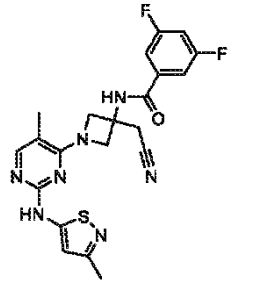
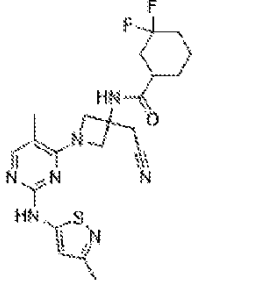
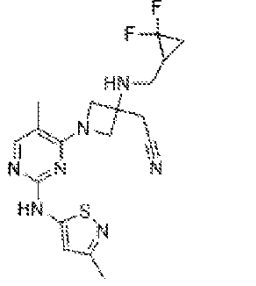
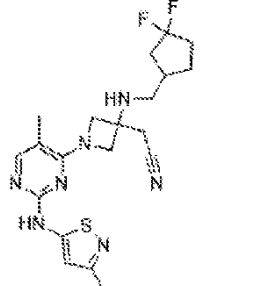
 E343	 E344	 E345
 E346	 E347	 E348
 E349		

【0176】

本明細書に記載される手順にしたがって調製した追加の化合物は、表 2 7 の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【表 27-1】

表 27.

 E350 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E351 <50 nM TYK2 <20 nM JAK1	 E352 <50 nM TYK2 <100 nM JAK1
 E353 <50 nM TYK2 <20 nM JAK1	 E354 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1	 E355 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1
 E356 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E357 <10 nM TYK2 <20 nM JAK1	 E358 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1

10

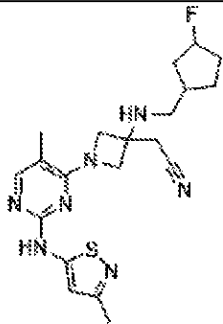
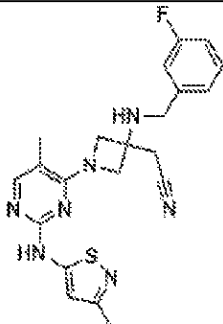
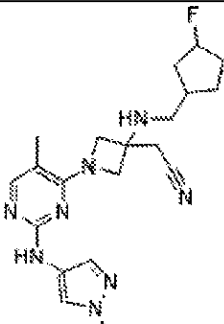
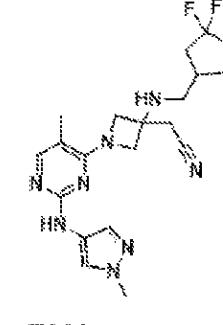
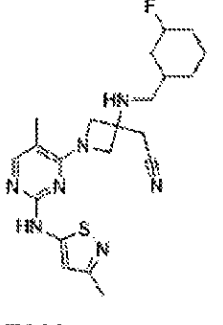
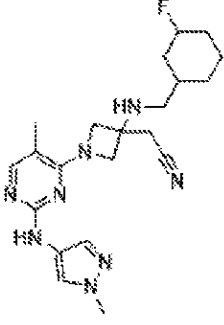
20

30

40

50

【表 27-2】

 E359 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E360	 E361
 E362	 E363	 E364

10

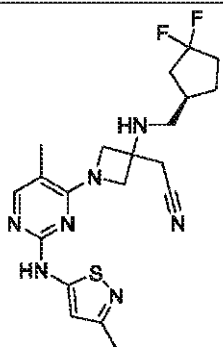
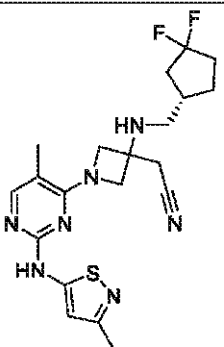
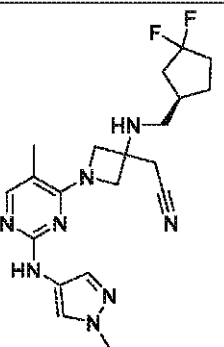
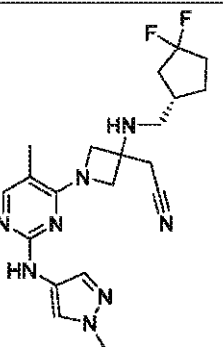
20

【0177】

本明細書に記載される手順にしたがって調製され得る追加の化合物は、表 28 の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【表 28-1】

表 28.

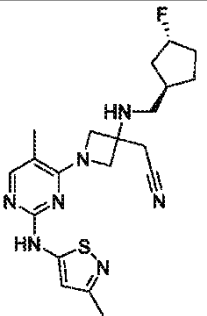
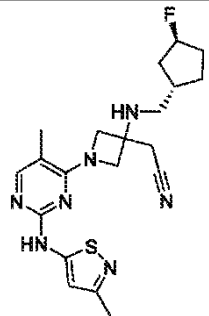
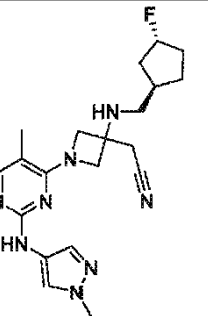
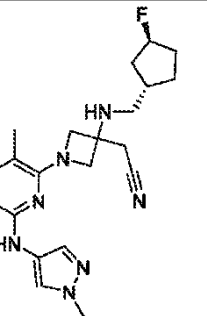
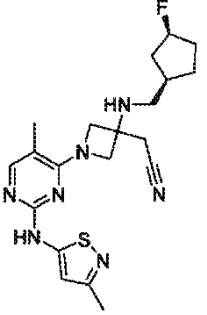
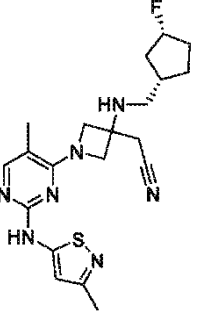
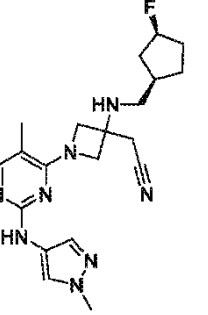
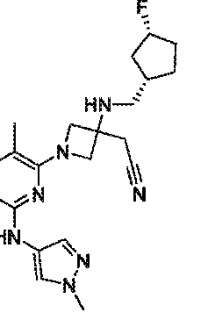
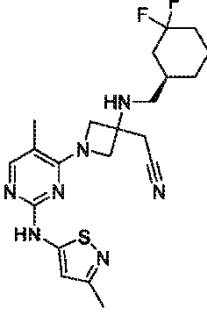
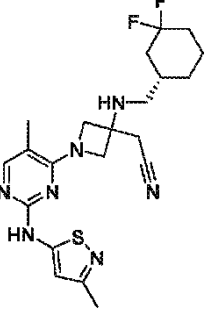
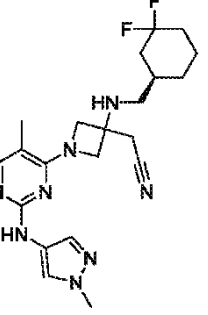
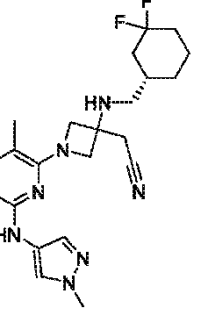
 E365	 E366	 E367	 E368
--	--	--	--

30

40

50

【表 28-2】

 E369	 E370	 E371	 E372
 E373	 E374	 E375	 E376
 E377	 E378	 E379	 E380

10

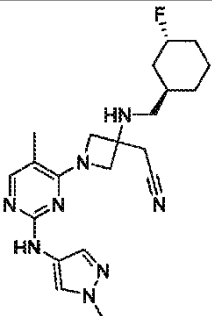
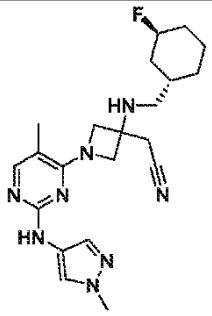
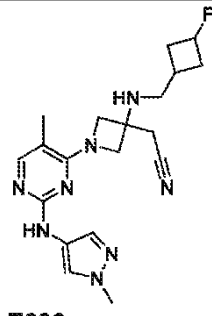
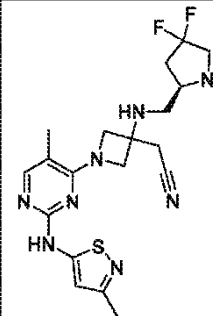
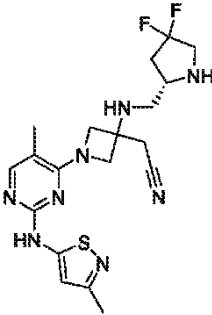
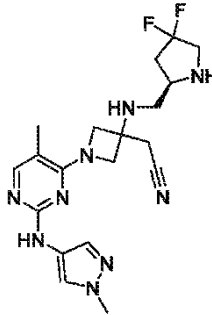
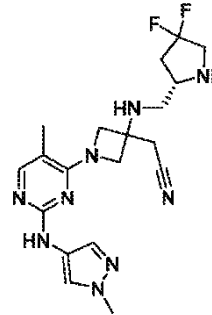
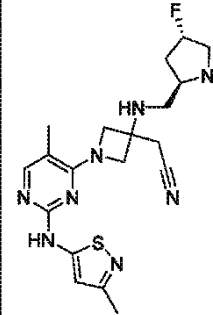
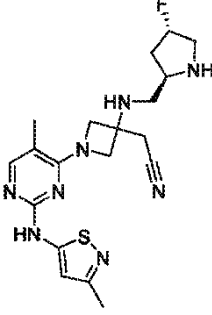
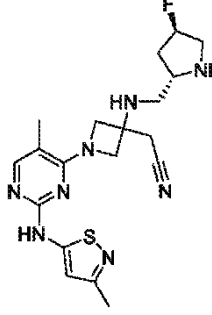
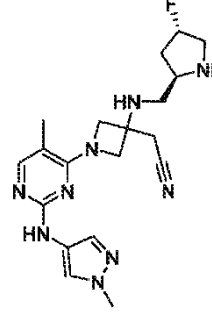
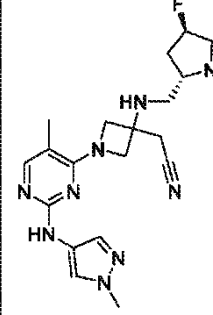
20

30

40

50

【表 28-3】

 E381	 E382	 E383	 E384
 E385	 E386	 E387	 E388
 E389	 E390	 E391	 E392

10

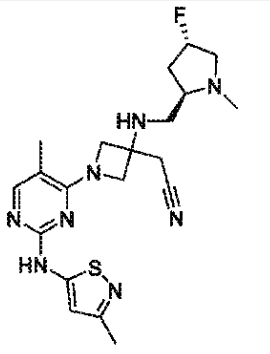
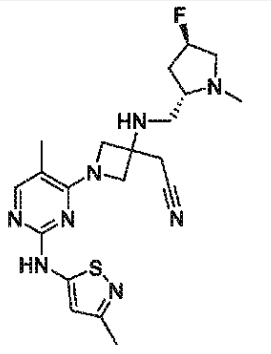
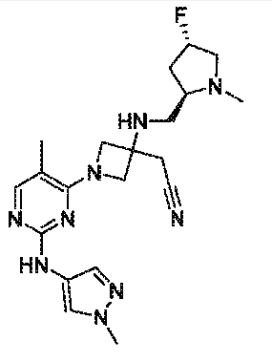
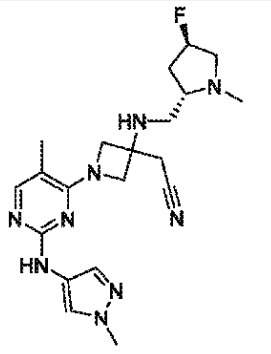
20

30

40

50

【表 28 - 4】

 E393	 E394	 E395	 E396
---	---	--	---

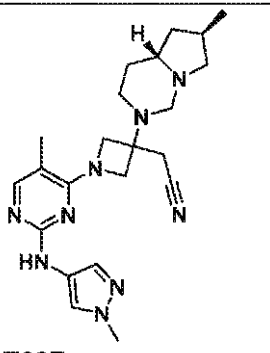
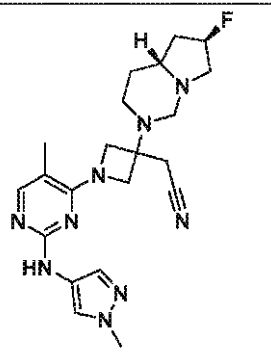
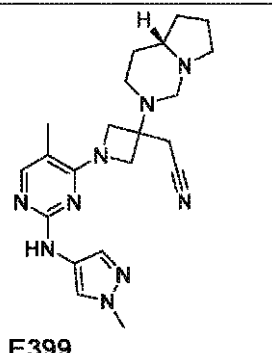
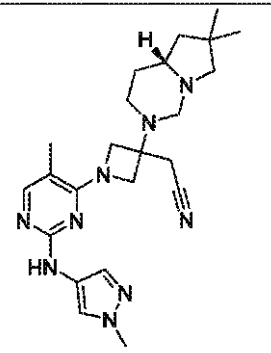
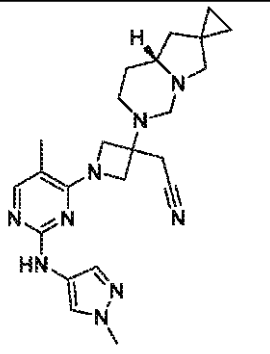
10

【0178】

本明細書に記載される手順にしたがって調製され得る追加の化合物は、表 29 の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。

【表 29】

表 29.

 E397	 E398	 E399	 E400
 E401			

20

30

40

異性体

【0179】

本明細書に記載される化合物は、シスおよびトランス形；EおよびZ形；c、tおよびr形；エンドおよびエキソ形；R、Sおよびメソ形；DおよびL形；dおよびl形；（+）および（-）形；ケト、エノルおよびエノレート形；シンおよびアンチ形；シンクリナルおよびアンチクリナル形；αおよびβ形；アキシアルおよびエクアトリアル形；舟、椅子、ねじれ、エンベロープおよび半椅子形；ならびにその組合せを含むが、限定されない、1つまたは複数の特定の幾何、光学、鏡像異性体、ジアステレオマー、エピマー、アト

50

ロブ、立体異性体、互変異性体、配座異性体またはアノマー形で存在し得、以後、「異性体」（または「異性体形態」）と総称される。

【0180】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される立体異性体の鏡像異性体が富化された異性体であり得る。例えば、化合物は、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%の鏡像異性体過剰率を有し得る。鏡像異性体とは、本明細書で使用される場合、その分子構造が互いに対する鏡像関係を有する化学化合物の対のいずれかを指す。

【0181】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物の調製物は、選択された立体中心に対応する、選択された立体化学、例えばRまたはSを有する化合物の異性体が富化されている。例えば、化合物は、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%の選択された立体中心の選択された立体化学を有する化合物に対応する純度を有する。

【0182】

一実施形態では、本明細書に記載される組成物は、選択された立体中心で、選択された立体化学、例えばRまたはSを有する1つまたは複数の構造が富化されている本明細書に開示される化合物の調製物を含む。例示的なR/S立体配置は、本明細書に記載される実施例で提供されるものであり得る。

【0183】

「富化した調製物」は、本明細書で使用される場合、対象化合物内の1つ、2つ、3つまたはそれよりも多くの選択された立体中心の選択された立体配置が富化されている。例示的な選択された立体中心および例示的なその立体配置は、本明細書に提供されるもの、例えば本明細書に記載される実施例から選択され得る。富化されているとは、例えば調製物中の化合物の分子の少なくとも60%が選択された立体中心の選択された立体化学を有することを意味する。一実施形態では、少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%である。富化されているとは、対象分子のレベル（複数可）を指すものであり、特定されない限り、プロセスによる限定を暗示していない。

【0184】

化合物は、ラセミ体において、または立体特異的な合成もしくは分割のいずれかにより個々の鏡像異性体もしくはジアステレオマーとして、調製することができる。化合物は、例えば、標準的な技術、例えば光学的に活性な塩基との塩形成による立体異性体の対の形成と、続く分別結晶および遊離酸の再生により、それらの構成要素の鏡像異性体もしくはジアステレオマーに分割され得る。化合物はまた、立体異性体のエステルまたはアミドの形成と、続くクロマトグラフィー分離およびキラル助剤の除去により分割され得る。あるいは、化合物は、キラルクロマトグラフィーカラムを使用して分割され得る。鏡像異性体はまた、リパーゼ酵素を使用して対応するエステルのラセミ化合物の速度論的分割から得ることもできる。

【0185】

互変異性体形態に対して以下で説明することを除いて、本明細書で使用される場合、構造（structuralまたはconstitutional）異性体（すなわち、原子の空間的位置のみが異なっているのではなく、むしろ原子間の結合状態が異なっている異性体）は、用語「異性体」から具体的に除外される。例えば、メトキシ基、 $-\text{OCH}_3$ への言及は、その構造異性体、ヒドロキシメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ への言及として解釈されるべきではない。同様に、オルトクロロフェニルへの言及は、その構造異性体、メタクロロフェニルへの言及として解釈されるべきではない。しかし、あるクラスの構造への言及は、そのクラス内にある構造的な異性体形態を良好に含み得る（例えば、 C_3 -アルキルまたはプロピルはn-プロピルおよびイソ-プロピルを含み； C_4 -アルキルまた

10

20

30

40

50

はブチルは *n* -、イソー、*sec* - および *tert* - ブチルを含み；メトキシフェニルはオルト-、メタ- およびパラ-メトキシフェニルを含む）。

【0186】

上記の除外は、例えば、以下の互変異性体対：ケト／エノール、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、*N* - ニトロソ／ヒドロキシアゾおよびニトロ／アシーニトロのような、例えばケト、エノールおよびエノレート形という互変異性体形態に関連していない。

【0187】

用語「異性体」に具体的に含まれるものは、1つまたは複数の同位体置換を含む化合物であることに留意されたい。例えば、*H* は、 ^1H 、 ^2H (*D*) および ^3H (*T*) を含む任意の同位体形であり得；*C* は、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C を含む任意の同位体形であり得；*O* は、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形であり得るなどである。

【0188】

ゆえに、本明細書に記載される化合物はまた、1つまたは複数の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が、天然で主に見られる原子質量または質量数と異なる原子で置き換えられている、同位体標識された化合物を含む。本明細書に記載される化合物に含有するのに好適な同位体の例として、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P および ^{35}S が挙げられ、これらに限定されない。一部の実施形態では、同位体標識された化合物は、薬物または基質の組織の分布研究に有用である。別の実施形態では、重水素のようなより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性（例えば、*in vivo* での半減期の増加または必要投与量の低下）を与える。さらに別の実施形態では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N のような陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を実験するための陽電子放出断層撮影（PET）研究で有用である。同位体標識された化合物は、任意の好適な方法により、または適切な同位体標識試薬を、別のプロセスでは同位体標識されていない試薬の代わりに使用するプロセスにより調製される。

【0189】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、発色団または蛍光部分、生物発光標識または化学発光標識の使用を含むが、限定されない他の手段により標識される。

塩

【0190】

本明細書に記載される化合物は、塩、例えば、薬学的に許容される塩の形態であり得る。用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載される化合物で見られる特定の置換基に依存して、比較的無毒性の酸または塩基と調製される活性化合物の塩を含む。化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の手法で親化合物を単離することにより再生することができる。化合物の親形態は、ある特定の物理的特性、例えば極性溶媒での溶解度が、様々な塩形態とは異なるが、その他の点では、塩は、本開示の目的で化合物の親形態と同等である。薬学的に許容される塩の例は、Berge et al, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19 に議論されている。一実施形態では、化合物は、単塩の形態で存在する。実施形態では、化合物は、二塩の形態で存在する。

【0191】

例えば、化合物がアニオン性であるか、またはアニオン性になり得る官能基を有する（例えば、 $-\text{COOH}$ が $-\text{COO}^-$ になり得る）場合、塩は好適なカチオンと形成され得る。好適な無機カチオンの例として、アルカリ金属イオン、例えば Na^+ および K^+ 、アルカリ土類カチオン、例えば Ca^{2+} および Mg^{2+} 、ならびに他のカチオンが挙げられるが、限定されない。好適な有機カチオンの例として、アンモニウムイオン（すなわち、 NH_4^+ ）および置換されたアンモニウムイオン（例えば、 NH_3R_1^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）が挙げられるが、限定されない。いくつかの好適な置換したアンモニウムイオンの例は、以下：エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ブチル

アミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミン、ならびに二塩基性アミノ酸、例えばリシンおよびアルギニンに由来するものである。

【0192】

化合物がカチオン性であるか、またはカチオン性になり得る官能基を有する（例えば、 $-NH_2$ が $-NH_3^+$ になり得る）場合、塩は好適なアニオンと形成され得る。好適な無機アニオンの例として、以下の無機酸：ホウ酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸および亜リン酸に由来するものが挙げられるが、限定されない。

【0193】

好適な有機アニオンの例として、以下の有機酸：2-アセトキシ安息香酸 (2-acetyoxybenzoic)、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、p-ートルエンスルホン酸および吉草酸に由来するものが挙げられるが、限定されない。好適な高分子有機アニオンの例として、以下の高分子酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロースに由来するものが挙げられるが、限定されない。

【0194】

別段特定されない限り、特定の化合物への言及はまた、その塩形態も含む。

化学的に保護された形態

【0195】

化学的に保護された形態において活性化合物を調製する、精製する、および／または取り扱うことが便利であるか、または望ましい場合がある。用語「化学的に保護された形態」は、本明細書で、従来の化学的な意味で使用され、1つまたは複数の反応性官能基が特定される条件下（例えば、pH、温度、放射線、溶媒など）、望ましくない化学反応から保護される化合物に関する。実際に、周知の化学的方法を利用して、特定される条件下、保護されなければ反応性となる官能基を可逆的に不活性化する。化学的に保護された形態では、1つまたは複数の反応性官能基は、保護された基または保護基（マスキングされた基もしくはマスキング基またはブロックされた基もしくはブロック基としても公知である）の形態である。反応性官能基を保護することにより、他の非保護の反応性官能基を含む反応は、保護された基に影響を及ぼすことなく実行することができ、保護基は、分子の残りに実質的に影響を及ぼすことなく、通常その後のステップで除去することができる。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)を参照のこと。別段特定されない限り、特定の化合物への言及はまた、その化学的に保護された形態も含む。

【0196】

多種多様なこのような「保護する」、「ブロックする」または「マスキングする」方法は広く使用され、有機合成において周知である。例えば、2つの非等価の反応性官能基を有する化合物は、その両方が特定される条件下で反応的であるが、特定される条件下で、誘導体化して、官能基の1つを「保護される」ようにし、したがって不活性化する。このように保護されると、化合物は、実際上はたった1つの反応性官能基を有する反応物として使用することができる。所望の反応（他の官能基が関与する）が完了した後、保護された基は、「脱保護されて」、その本来の官能性に戻り得る。

【0197】

ヒドロキシル基は、エーテル ($-OR$) またはエステル ($-OC(O)R$) として、例えば、 α -ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）もしくはト

10

20

30

40

50

リチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリメチルシリルもしくはｔ-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル（ $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OAc}$ ）として保護され得る。

【0198】

アルデヒドまたはケトン基は、それぞれアセタール（ $\text{RCH}(\text{OR})_2$ ）またはケタール（ $\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$ ）として保護され得、ここでカルボニル基（ $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$ ）は、例えば第一級アルコールと反応することにより、ジエーテル（ $\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$ ）に変換する。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在において大過剰な水を使用する加水分解により容易に再生される。

【0199】

アミン基は、例えば、アミド（ $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ ）またはウレタン（ $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ ）として、例えば、メチルアミド（ $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ）；ベンジルオキシアミド（ $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Cbz}$ ）として；*tert*-ブトキシアミド（ $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{Boc}$ ）として；2-ビフェニル-2-プロポキシアミド（ $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Bpoc}$ ）、9-フルオレニルメトキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Fmoc}$ ）として、6-ニトロベラトリルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Nvoc}$ ）として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Troc}$ ）として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Troc}$ ）として、アリルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Alloc}$ ）として、2-（ α -フェニルスルホニル）エチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Psec}$ ）として；または、好適な場合（例えば、環式アミン）では、ニトロキシドラジカル（ $>\text{N}-\text{O}<$ ）として保護され得る。

【0200】

カルボン酸基は、エステルとして、例えば、アルキルエステル（例えば、メチルエステル；*t*-ブチルエステル）；ハロアルキルエステル（例えば、ハロアルキルエステル）；トリアルキルシリルアルキルエステル；もしくはアリールアルキルエステル（例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル）として；またはアミドとして、例えば、メチルアミドとして保護され得る。

【0201】

チオール基は、チオエーテル（ $-\text{SR}$ ）、例えばベンジルチオエーテルとして；アセトアミドメチルエーテル（ $-\text{S}-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ）として保護され得る。

プロドラッグおよび他の修飾

【0202】

塩形態に加えて、本開示はまた、プロドラッグ形態である化合物も提供し得る。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に受けて本明細書に記載される化合物を提供する化合物である。プロドラッグは、*ex vivo* 環境での化学的または生化学的方法により本開示の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学的試薬のありまたはなしで、経皮パッチリザーバーに入れた場合、本開示の化合物にゆっくりと変換することができる。

【0203】

本明細書に記載される化合物はまた、適切な官能性を付与することにより修飾して、選択的な生物学的特性を向上させることもできる。このような修飾は、当該技術分野で公知であり、所与の生物系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増大させ、経口での利用可能性を増大させ、注射による投与を可能にする溶解度を増大させ、代謝を改変し、および／または、排出の速度を改変するものを含む。これらの修飾の例として、ポリエチレングリコールでのエステル化、ピバレート（pivolate）または脂肪酸置換基での誘導体化、カルバメートへの変換、芳香環のヒドロキシル化、および芳香環でのヘテロ原子の置換が挙げられるが、限定されない。

使用方法および活性

【0204】

本明細書に開示される化合物およびそれらを含む組成物は、キナーゼ阻害活性を有し、

10

20

30

40

50

ゆえに、キナーゼの作用をモジュレートすること、ならびにキナーゼにより影響される疾患または状態の処置および／または予防に有用である。上記の化合物および組成物は、*in vitro*での細胞または*in vivo*での生体の細胞のいずれかでキナーゼの作用をモジュレートする（例えば影響を及ぼすまたは阻害する）のに使用され得る。具体的に、一実施形態では、本明細書に開示されるような有効な阻害量の化合物を、アッセイ培地のような培地に適用すること、または*in vitro*での細胞もしくは*in vivo*での生体内の細胞のいずれかの細胞と接触させることを含む、キナーゼの作用をモジュレートする方法が提供される。別の実施形態では、本明細書に開示されるような有効な阻害量の化合物を、アッセイ培地のような培地に適用すること、または*in vitro*での細胞もしくは*in vivo*での生体内の細胞のいずれかの細胞と接触させることを含む、キナーゼの作用を阻害する方法が提供される。一実施形態では、阻害されるキナーゼは、JAK（例えば、JAK2）キナーゼである。

10

【0205】

JAK阻害剤は、様々なJAK関連の疾患または状態を処置するのに有用である。JAK関連の疾患の例として、例えば臓器移植拒絶反応（例えば、同種移植片拒絶反応および移植片対宿主疾患）を含む、免疫系を含む疾患および状態が挙げられる。JAK関連の疾患または状態のさらなる例として、自己免疫疾患、例えば円形脱毛症、全身性脱毛症、真性多血症、白斑、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I型糖尿病、狼瘡、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺状態、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などが挙げられる。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、関節炎である。

20

【0206】

JAK関連の疾患または状態のさらなる例として、アレルギー状態、例えば喘息、食物アレルギー、湿疹性皮膚炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）および鼻炎が挙げられる。JAK関連の疾患または状態のさらなる例として、ウイルス性の疾患、例えばエプスタインバーウイルス（EBV）、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV-1、水痘-帯状疱疹ウイルス（VZV）およびヒトパピローマウイルス（HPV）が挙げられる。

【0207】

JAK関連の疾患または状態のさらなる例として、固形腫瘍（例えば、前立腺がん、腎がん、肝がん、膵がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽腫、カポジ肉腫、キャスルマン病、子宮平滑筋腫、メラノーマなど）により特徴付けられるもの、血液がん（例えば、リンパ腫、白血病、例えば急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）または多発性骨髄腫）、ならびに皮膚がん、例えば皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）および皮膚B細胞リンパ腫が挙げられる。例示的なCTCLとして、セザリー症候群および菌状息肉症が挙げられる。JAK関連の疾患または状態の他の例として、肺動脈性肺高血圧症が挙げられる。

30

【0208】

JAK関連の疾患または状態の他の例として、炎症関連のがんが挙げられる。一部の実施形態では、がんは炎症性腸疾患に関連する。一部の実施形態では、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎である。一部の実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病である。一部の実施形態では、炎症関連のがんは大腸炎関連のがんである。一部の実施形態では、炎症関連のがんは結腸がんまたは結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、胃がん、胃腸カルチノイド腫瘍、胃腸間質腫瘍（GIST）、腺癌、小腸がん、血液がんまたは直腸がんである。

40

【0209】

本開示の化合物は、細胞、組織、またはヒトのような対象においてキナーゼを阻害する方法であって、キナーゼの活性をモジュレートする、特に阻害するのに有効な量の本開示の化合物の1つまたは複数と細胞を接触させることを含む、方法における用途を有する。一実施形態では、化合物は、薬学的に許容される組成物において、例えば薬学的に許容さ

50

れる担体中で、または薬学的に許容される担体と共に投与される。

【0210】

別の実施形態では、本開示の化合物は、細胞においてキナーゼの作用をモジュレートするための方法であって、細胞においてキナーゼの作用をモジュレートするのに有効な量の本開示の1つまたは複数の化合物と細胞を接触させることを含む、方法で使用される。一実施形態では、本開示の化合物は、薬学的に許容される組成物において、例えば薬学的に許容される担体中で、または薬学的に許容される担体と共に投与される。

【0211】

本開示の化合物が有用であり得る眼の疾患または状態の処置または予防は、キナーゼ活性に関連する疾患もしくは状態、またはキナーゼにより影響される疾患もしくは状態のいずれかを含む。これらの種類の疾患または状態の例として、炎症性疾患、自己免疫疾患、眼炎症性状態、例えば非感染性ブドウ膜炎、脈絡網膜炎、虹彩炎、無菌性結膜炎、角膜炎、上強膜炎、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、アレルギー性結膜炎、MGD、傷害関連眼炎症または眼乾燥症候群、原発性および続発性シェーグレン症候群、発赤、眼瞼炎、乾性角結膜炎、眼充血、黄斑変性（ウェットおよびドライ）、糖尿病性網膜症、DME、RVV、後部ブドウ膜炎、網膜炎、遺伝子治療用ベクター（例えばウイルスベクター）による炎症、移植片対宿主疾患、タイゲソン表層性点状角膜炎（TSPK）またはその組合せ、神経変性疾患または状態、例えばアルツハイマー病；眼の疾患、例えば糖尿病性眼疾患、ウェット型加齢性黄斑変性またはドライ型加齢性黄斑変性、炎症性眼疾患、網膜退化および緑内障；心臓血管疾患；ならびにがんが挙げられる。追加の例として、骨の状態、肥満、肝疾患、腎疾患、肺炎、胃障害、高血圧症、受胎制御、毛髪成長の状態、鼻閉、神経因性の膀胱の状態、胃腸の状態、皮膚の状態および呼吸器の徴候が挙げられる。

【0212】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、1つまたは複数の追加の治療剤と一緒に投与される。好適なクラスの追加の治療剤として、コルチコステロイド、他のJAK阻害剤、IKK阻害剤、ROCK阻害剤、ベータ遮断薬、アルファアゴニスト、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、プロスタグランジン様化合物、縮瞳剤もしくはコリン作動剤、エピネフリン化合物、または神経保護もしくは他の抗炎症性化合物が挙げられるが、限定されない。1つもしくは複数の追加の治療剤と一緒に本開示の化合物の投与は、単一の医薬組成物での混合物として同時投与することができるか、または本開示の化合物および1つもしくは複数の追加の治療剤は、生理学的な条件への曝露時に2つの治療剤のコンジュゲートが切断されるように、互いに直接もしくはリンカーを通して化学的にコンジュゲートを作ることができる。

【0213】

ベータ遮断薬。これらの化合物は、房水の生成を低減することにより眼内圧（IOP）を低下させると考えられる。例として、レボブノロール（BETAGAN（商標））、チモロール（BETIMOL（商標））、TIMOPTIC（商標）、ベタキソロール（BETOPTIC（商標））およびメチプラノロール（OPTIPRANOLOL（商標））が挙げられる。

【0214】

アルファアゴニスト。これらの化合物は、房水の生成を低減し、排出を増大することによりIOPを低下させると考えられる。例として、アプラクロニジン（IOPIDINE（商標））およびプリモニジン（ALPHAGAN（商標））が挙げられる。

【0215】

カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤。これらの化合物は、房水の生成を低減することによりIOPを低下させると考えられる。例として、ドルゾラミド（TRUSOPT（商標））およびプリンゾラミド（AZOPT（商標））が挙げられる。

【0216】

プロスタグランジン様化合物。これらの化合物は、主にブドウ膜強膜経路による房水の流出を増大することによりIOPを低下させると考えられる。例として、AR-102、

10

20

30

40

50

ラタノプロスト（XALATAN（商標））、ピマトプロスト（LUMIGAN（商標））、タフルプロスト（ZIOPTAN（商標））およびトラボプロスト（TRAVATAN（商標））が挙げられる。

【0217】

縮瞳剤またはコリン作動剤。これらの薬剤は、瞳孔の収縮を引き起こすことにより機能すると考えられる。例として、ピロカルピン（ISOPTO CARPINE（商標）、PILOPINE（商標））およびカルバコール（ISOPTO CARBACHOL（商標））が挙げられる。

【0218】

エピネフリンおよびノルエピネフリン化合物。これらの化合物、例えばジピペフリン（PROPINE（商標））は、房水の流出を低減し、液体排出を増大することの両方により機能すると考えられる。

【0219】

神経保護または抗炎症性化合物。これらの化合物、例えばアフリベルセプト（EYLEA（商標））は、黄斑変性のような網膜の状態に対する処置であり、抗VEGF処置として設計されるか、または類似の種類の抗成長もしくは抗炎症性活性を有する。

【0220】

コルチコステロイド。これらの化合物、例えばデキサメタゾン、核転写を介して炎症性メディエーターを低減することにより機能すると考えられる。

【0221】

ゆえに、眼の状態を処置することを必要とする対象において眼の状態を処置する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される化合物、組成物または医薬組成物を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0222】

眼炎症を軽減することを必要とする対象において眼炎症を軽減する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される化合物、組成物または医薬組成物を投与することを含む、方法も本明細書で提供される。

【0223】

一態様では、眼の状態を処置することを必要とする対象において眼の状態を処置する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0224】

一部の実施形態では、眼の疾患または状態は眼乾燥である。

【0225】

一部の実施形態では、眼の疾患または状態はマイボーム腺機能不全（MGD）である。

【0226】

一部の実施形態では、眼の疾患または状態はブドウ膜炎である。

【0227】

一部の実施形態では、眼の疾患または状態は眼瞼炎である。

【0228】

別の態様では、炎症を軽減することを必要とする対象において炎症を軽減する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0229】

これらの態様の一部の実施形態では、化合物または医薬組成物は、対象の眼に局所的に投与される。

【0230】

一部の実施形態では、眼の疾患または状態を処置することを必要とする対象において眼の疾患または状態を処置する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される式の1つの化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書

10

20

30

40

50

で提供される。

【0231】

一部の実施形態では、眼の疾患または状態を処置することを必要とする対象において眼の疾患または状態を処置する方法であって、対象に治療有効量の本明細書の表のいずれか1つに提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0232】

一部の実施形態では、眼乾燥症（DED）またはマイボーム腺機能不全（MGD）の徴候または症状を軽減することを必要とする対象においてDEDまたはMGDの徴候または症状を軽減する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される式の1つの化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

10

【0233】

一部の実施形態では、眼内圧を低減することを必要とする対象において眼内圧を低減する方法であって、対象に治療有効量の様々な表に示す化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0234】

本開示の方法の一部の実施形態は、治療有効量の1つまたは複数の追加の治療剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、1つまたは複数の追加の治療剤は、ベータ遮断薬、アルファアゴニスト、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、プロスタグランジンまたはプロスタグランジン様化合物、縮瞳剤もしくはコリン作動剤、エピネフリン化合物、または神経保護もしくは抗炎症性化合物である。一部の実施形態では、1つまたは複数の追加の治療剤は、プロスタグランジンまたはプロスタグランジン様化合物である。一部の実施形態では、プロスタグランジン様化合物は、AR-102、ラタノプロスト、ピマトプロスト、タフルプロストまたはトラボプロストである。別の実施形態では、追加の治療剤は、他のJAK阻害剤またはコルチコステロイドである。上記で説明する通り、本開示の化合物の投与は、単一の医薬組成物中の混合物として同時的であり得るか、または互いに直接もしくはリンカーを通して化学的にコンジュゲートさせられ得る。

20

【0235】

自己免疫疾患または状態を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患または状態を処置する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される化合物、組成物または医薬組成物を投与することを含む、方法も本明細書で提供される。

30

【0236】

一部の実施形態では、自己免疫疾患または状態を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患または状態を処置する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で提供される式の1つの化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0237】

一部の実施形態では、自己免疫疾患または状態を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患または状態を処置する方法であって、対象に治療有効量の本明細書の表のいずれか1つに提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

40

【0238】

一部の実施形態では、自己免疫疾患または状態は、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I型糖尿病、狼蒼、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺状態または慢性閉塞性肺疾患である。

組成物および投与

【0239】

追加の治療剤（複数可）は、本開示の化合物と同時投与または逐次投与することができ

50

る。逐次投与は、本開示の化合物の前後の投与を含む。一部の実施形態では、追加の治療剤（複数可）は、本開示の化合物と同じ組成物中で投与することができる。他の実施形態では、追加の治療剤および本開示の化合物の投与間の時間の間隔が存在し得る。

【0240】

一部の実施形態では、追加の治療剤の本開示の化合物との投与は、より低用量の他の治療剤をより長期間投与することを可能にする。

【0241】

本明細書に提供される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む組成物も本明細書に提供される。一実施形態では、本明細書に提供される組成物は、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

10

【0242】

本開示による使用のための医薬組成物は、1つまたは複数の生理学的に許容される担体または賦形剤を使用して、従来の手法で製剤化することができる。ゆえに、化合物ならびにそれらの生理学的に許容される塩および溶媒和物は、例えば、固体投薬、点薬、局所用油性製剤、注射（全身もしくは眼の特定の組織のいずれかへの薬物溶出デバイスの注射を含む）、吸入（口もしくは鼻のいずれかを通して）、インプラントによる投与、または経口、バツカル、非経口もしくは直腸の投与用に製剤化することができる。技術および製剤は、一般に、「Remington's Pharmaceutical Sciences」（Meade Publishing Co.、Easton、PA）で見出すことができる。

20

【0243】

本開示の化合物（構成要素A）を投与する経路および組成物の形態は、使用される担体（構成要素B）の種類を定める。組成物は、溶液、懸濁液、ナノ懸濁液、眼リポソーム送達系、またはイオン導入を使用する、例えば、全身投与（例えば、経口、直腸、経鼻、舌下、バツカル、インプラントもしくは非経口）、または眼房の1つへの眼内注射、例えば結膜下、網膜下、眼球後部、硝子体内注射、眼房内注射もしくは房水への注射、または局所投与、例えば、眼瞼を含む皮膚もしくは眼への局所適用による投与に好適である、様々な形態であり得る。

【0244】

全身投与用の担体は、a) 希釈剤、b) 滑沢剤、c) 結合剤、d) 崩壊剤、e) 着色剤、f) 香料、g) 甘味料、h) 抗酸化剤、j) 保存剤、k) 流動促進剤、m) 溶媒、n) 懸濁化剤、o) 湿潤化剤、p) 界面活性剤、その組合せなどの少なくとも1つを典型的に含む。全ての担体は、全身用組成物に必要な応じて存在している。

30

【0245】

成分a)は希釈剤である。固体剤形用の好適な希釈剤として、糖類、例えばグルコース、ラクトース、デキストロースおよびスクロース；ジオール類、例えばプロピレングリコール；炭酸カルシウム；炭酸ナトリウム；糖アルコール類、例えばグリセリン；マンニトール；ならびにソルビトールが挙げられる。全身または局所用組成物中の成分a)の量は、典型的に約50～約90%である。

【0246】

成分b)は滑沢剤である。固体剤形用の好適な滑沢剤は、シリカ、タルク、ステアリン酸ならびにそのマグネシウム塩およびカルシウム塩、硫酸カルシウムを含む、固体滑沢剤；ならびに液体滑沢剤、例えばポリエチレングリコールならびに植物油、例えばピーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびTheobromaの油により例示される。全身または局所用組成物中の成分b)の量は、典型的に約5～約10%である。

40

【0247】

成分c)は結合剤である。固体剤形用の好適な結合剤として、ポリビニルピロリドン；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；デンプン類、例えばトウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；ゼラチン；トラガカント；ならびにセルロースおよびその誘導体、例え

50

ばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。全身用組成物中の成分 c) の量は、典型的に約 5 ～約 50 % であり、眼の固体投薬形態では、最大で 99 % である。

【0248】

成分 d) は崩壊剤である。固体剤形に好適な崩壊剤として、寒天、アルギン酸およびそのナトリウム塩、発泡性混合物、クロスカルメロース、クロスポビドン、デンプンカルボキシメチルナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、粘土ならびにイオン交換樹脂が挙げられる。全身または局所用組成物中の成分 d) の量は、典型的に約 0.1 ～約 10 % である。

10

【0249】

固体剤形用の成分 e) は、FD & C 色素のような着色剤である。使用される場合、全身または局所用組成物中の成分 e) の量は、典型的に約 0.005 ～約 0.1 % である。

【0250】

固体剤形用の成分 f) は、メントール、ペパーミントおよびフルーツ香料のような香料である。全身または局所用組成物中の成分 f) の量は、使用される場合、典型的に約 0.1 ～約 1.0 % である。

【0251】

固体剤形用の成分 g) は、アスパルテームおよびサッカリンのような甘味料である。全身または局所用組成物中の成分 g) の量は、典型的に約 0.001 ～約 1 % である。

20

【0252】

成分 h) は、ブチル化ヒドロキシアニソール（「BHA」）、ブチル化ヒドロキシトルエン（「BHT」）およびビタミン E のような抗酸化剤である。全身または局所用組成物中の成分 h) の量は、典型的に約 0.1 ～約 5 % である。

【0253】

成分 j) は、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムのような保存剤である。全身または局所用組成物中の成分 j) の量は、典型的に約 0.01 ～約 5 % である。

【0254】

固体剤形用の成分 k) は、二酸化ケイ素のような流動促進剤である。全身または局所用組成物中の成分 k) の量は、典型的に約 1 ～約 5 % である。

30

【0255】

成分 m) は、溶媒、例えば水、等張性生理食塩水、オレイン酸エチル、グリセリン、ヒドロキシ化ヒマシ油、エタノールのようなアルコール、およびリン酸緩衝溶液である。全身または局所用組成物中の成分 m) の量は、典型的に約 0 ～約 100 % である。

【0256】

成分 n) は懸濁化剤である。好適な懸濁化剤として、Avicel（登録商標）RC-591（Philadelphia、PAのFMC Corporation製）およびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。全身または局所用組成物中の成分 n) の量は、典型的に約 1 ～約 8 % である。

40

【0257】

成分 o) は、界面活性剤または浸透増強剤、例えばレシチン、ポリソルベート 80 およびラウリル硫酸ナトリウム、ならびにWilmington、DelawareのAtlas Powder Company製のTWEEN（登録商標）である。好適な界面活性剤として、C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; およびMcCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239に開示されるものが挙げられる。全身または局所用組成物中の成分 o) の量は、典型的に約 0.1 % ～約 5 % である。

【0258】

50

全身用組成物中の構成要素 A および B の量は、調製される全身用組成物、構成要素 A に対して選択される具体的な誘導体、および構成要素 B の成分の種類に依存して様々であるが、一般に、全身用組成物は、0.01%～50%の構成要素 A および 50～99.99%の構成要素 B を含む。

【0259】

非経口投与用の組成物は、A) 0.1～10%の本開示の化合物ならびに a) 希釈剤および m) 溶媒を含む B) 90～99.9%の担体を典型的に含む。一実施形態では、構成要素 a) は、プロピレングリコールを含み、m) は、エタノールまたはオレイン酸エチルを含む。

【0260】

経口投与用の組成物は、様々な剤形を有し得る。例えば、固体形態として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、およびバルク散剤が挙げられる。これらの経口剤形は、安全で有効な量、通常少なくとも約5%、より具体的には約25%～約50%の構成要素 A) を含む。経口投与組成物は、約50～約95%の構成要素 B)、より具体的には、約50～約75%をさらに含む。

【0261】

錠剤は、圧縮され得る、湿製錠剤であり得るか、腸溶性であり得るか、糖衣され得るか、フィルムコーティングされ得るか、または複数圧縮され得る。錠剤は、構成要素 A、ならびに a) 希釈剤、b) 滑沢剤、c) 結合剤、d) 崩壊剤、e) 着色剤、f) 香料、g) 甘味料、k) 流動促進剤およびその組合せからなる群から選択される成分を含む担体である構成要素 B を典型的に含む。具体的な希釈剤として、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトースおよびセルロースが挙げられる。具体的な結合剤として、デンプン、ゼラチンおよびスクロースが挙げられる。具体的な崩壊剤として、アルギン酸およびクロスカルメロースが挙げられる。具体的な滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクが挙げられる。具体的な着色剤は F D & C 色素であり、外観のために添加することができる。チュアブル錠は、好ましくは、g) 甘味料、例えばアスパルテームおよびサッカリンもしくは f) 香料、例えばメントール、ペパーミント、フルーツ香料、またはその組合せを含有する。

【0262】

カプセル剤（インプラント、時間放出および持続放出製剤を含む）は、ゼラチンを含むカプセル剤に、構成要素 A、および上記に開示される1つまたは複数の a) 希釈剤を含む担体を典型的に含む。顆粒剤は、構成要素 A を典型的に含み、好ましくは、流動特性を改善する k) 流動促進剤、例えば二酸化ケイ素をさらに含む。インプラントは、生分解性または非生分解性の種類であり得る。インプラントは、任意の公知の生体適合性製剤を使用して調製することができる。

【0263】

経口組成物用の担体における成分の選択は、本開示の目的にとって重要ではない、風味、コスト、および貯蔵安定性のような二次的な考察に依存する。当業者は、過度の実験をせずに適切な成分をどのように選択するかを知っている。

【0264】

固体組成物はまた、構成要素 A が、所望の適用の近傍で、または所望の作用を延長する様々な点および時間で消化管に放出されるように、典型的には pH または時間依存的コーティングでの従来の方法によりコーティングすることもできる。コーティングは、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、EUDRAGIT（登録商標）コーティング（Darmsstadt, Germany の Rohm & Haas G. M. B. H. から入手可能）、ワックスおよびシェラックからなる群から選択される1つまたは複数の構成要素を典型的に含む。

【0265】

経口投与用の組成物はまた、液体形態を有し得る。例えば、好適な液体形態として、水

10

20

30

40

50

溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒剤から再構成した溶液、非発泡性顆粒剤から再構成した懸濁液、発泡性顆粒剤から再構成した発泡性調製物、エリキシル剤、チンキ剤、シロップ剤などが挙げられる。経口投与される液体組成物は、構成要素Aならびに構成要素B、すなわち、a) 希釈剤、e) 着色剤、f) 香料、g) 甘味料、j) 保存剤、m) 溶媒、n) 懸濁化剤およびo) 界面活性剤からなる群から選択される成分を含む担体を典型的に含む。経口液体組成物は、好ましくは、e) 着色剤、f) 香料およびg) 甘味料からなる群から選択される1つまたは複数の成分を含む。

【0266】

対象化合物の全身送達を得るのに有用な他の組成物として、注射、舌下、バツカルおよび経鼻剤形が挙げられる。このような組成物は、可溶性充填剤物質、例えばa) スクロース、ソルビトールおよびマンニトールを含む希釈剤；ならびにc) 結合剤、例えばアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのうちの1つまたは複数の典型的に含む。このような組成物は、b) 滑沢剤、e) 着色剤、f) 香料、g) 甘味料、h) 抗酸化剤およびk) 流動促進剤をさらに含む得る。

10

【0267】

本開示の一実施形態では、本開示の化合物は局所投与される。眼に局所的に塗布することができる局所用組成物は、当該技術分野に公知である任意の形態であり得、その非限定例として、点眼薬に可溶化、懸濁液もしくはナノ懸濁液、エマルジョンもしくはナノエマルジョン、固体として投薬、ゲル化可能な液滴、スプレー、軟膏、または眼の結膜円蓋 (conjunctival cul-du-sac) もしくは別の適切な位置に配置される持続もしくは非持続放出単位が挙げられる。

20

【0268】

皮膚に局所的に塗布することができる局所用組成物は、固体、溶液、油、クリーム、軟膏、ゲル、ローション、シャンプー、リーブオンリンスアウトヘアコンディショナー、ミルク、クレンザー、モイスチャライザー、スプレー、皮膚パッチなどを含む任意の形態であり得る。局所用組成物は、上述した化合物である構成要素A、および担体である構成要素Bを含む。局所用組成物の担体は、好ましくは、眼への化合物の浸透を助ける。構成要素Bは、1つまたは複数の必要に応じた構成要素をさらに含む得る。

【0269】

本開示による化合物の有効量は、処置される特定の状態、処置される患者の年齢および身体的状態、状態の重症度、処置の期間、併用される療法の性質、投与経路、利用される特定の薬学的に許容される担体、ならびに主治医の知識および専門知識内などの要因に応じて変化する。例えば、全身投与用の本開示の化合物の有効量は、1日当たり約0.01~約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、好ましくは約0.1~約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、最も好ましくは約1~約50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重である。経皮投与量は、薬物動態および経皮製剤の分野の当業者に公知の技術に基づいて、類似の血清または血漿レベルを得るように設計される。全身投与用の血漿レベルは、0.01~100 ng/mL 、より好ましくは0.05~50 ng/mL 、最も好ましくは0.1~10 ng/mL の範囲であることが期待される。これらの投与量が1日の投与の割合に基づく一方、本開示の化合物はまた、他の間隔、例えば1日2回、1週間に2回、1週間に1回、または1か月に1回で投与され得る。当業者は、他の投与間隔に好適な有効量を計算することができる。

30

40

【0270】

本開示の化合物は、眼炎症を軽減または低減する方法に有用である。本開示の化合物は、処置を必要とする対象に刺激または炎症を軽減するのに有効な量で投与され得る。ゆえに、これらの化合物は、マイボーム腺機能不全 (MGD) の処置に有用である。炎症を処置するための好ましい投与経路は局所的である。

【0271】

局所用組成物の各構成要素の正確な量は様々な因子に依存する。局所用組成物に添加される構成要素Aの量は、構成要素AのIC₅₀に依存し、ナノモル濃度 (nM) の単位で

50

典型的に表現される。例えば、医薬の IC_{50} が 1 nM である場合、構成要素 A の量は、約 $0.001 \sim 0.3\%$ である。医薬の IC_{50} が 10 nM である場合、構成要素 A) の量は、約 $0.01 \sim 1\%$ である。医薬の IC_{50} が 100 nM である場合、構成要素 A の量は、約 $0.1 \sim 10\%$ である。構成要素 A の量が上記に特定した範囲外である (すなわち、低い) 場合、処置の有効性は低下し得る。当業者は、 IC_{50} をどのように計算し、理解するかを理解している。組成物の残りは、最大 100% で構成要素 B である。

【0272】

構成要素 A と一緒に利用される担体の量は、医薬の単位用量当たりの投与用の組成物の実用的な量を提供するのに十分である。本開示の方法に有用な剤形を作製するための技術および組成物は、以下の引用文献: Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); ならびに Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976) に記載される。

【0273】

構成要素 B は、単一の成分または 2 つもしくはそれよりも多くの成分の組合せを含み得る。局所用組成物では、構成要素 B は局所用担体を含む。好適な局所用担体として、リン酸緩衝食塩水、等張水、脱イオン水、単官能性アルコール、対称アルコール、a l o e v e r a のゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミン A および E 油、鉱油、プロピレングリコール、プロピオン酸 P P G - 2 ミリスチル、ジメチルイソソルビド、ヒマシ油、その組合せなどからなる群から選択される 1 つまたは複数の成分が挙げられる。より具体的には、皮膚適用の担体として、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビドおよび水が挙げられ、さらにより具体的には、リン酸緩衝食塩水、等張水、脱イオン水、単官能性アルコールおよび対称アルコールが挙げられる。

【0274】

局所用組成物の担体は、q) 緩和剤、r) 噴霧剤、s) 溶媒、t) 保水剤、u) 増粘剤、v) 粉末、w) 芳香剤、x) 顔料および y) 保存剤からなる群から選択される 1 つまたは複数の成分をさらに含み得る。

【0275】

成分 q) は緩和剤である。皮膚系局所用組成物での成分 q) の量は、典型的に約 $5 \sim 95\%$ である。好適な緩和剤として、ステアリルアルコール、グリセリルモノリシノレート、モノステアリン酸グリセリル、プロパン-1, 2-ジオール、ブタン-1, 3-ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸、パルミチン酸イソブチル、ステアリン酸イソセチル、オレイルアルコール、ラウリン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オクタデカン-2-オール、イソセチルアルコール、パルミチン酸セチル、セバシン酸ジ-n-ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ヤシ油、ラッカセイ油、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、石油、鉱油、ミリスチン酸ブチル、イソステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸イソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、およびその組合せが挙げられる。皮膚のための具体的な緩和剤として、ステアリルアルコールおよびポリジメチルシロキサンが挙げられる。

【0276】

成分 r) は噴霧剤である。局所用組成物での成分 r) の量は、典型的に約 $0 \sim 95\%$ である。好適な噴霧剤として、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素、亜酸化窒素およびその組合せが挙げられる。

【0277】

成分 s) は溶媒である。局所用組成物での成分 s) の量は、典型的に約 $0 \sim 95\%$ である。好適な溶媒として、水、エチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエー

テル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランおよびその組合せが挙げられる。特異的な溶媒として、エチルアルコールおよびホモトピックアルコール (homotopic alcohol) が挙げられる。

【0278】

成分 t) は保水剤である。局所用組成物での成分 t) の量は、典型的に 0 ~ 95 % である。好適な保水剤として、グリセリン、ソルビトール、ナトリウム 2-ピロリドン-5-カルボキシレート、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、ゼラチンおよびその組合せが挙げられる。具体的な保水剤としてはグリセリンが挙げられる。

【0279】

成分 u) は増粘剤である。局所用組成物での成分 u) の量は、典型的に約 0 ~ 約 95 % である。

【0280】

成分 v) は粉末である。局所用組成物での成分 v) の量は、典型的に 0 ~ 95 % である。好適な粉末として、ベータ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、チョーク、タルク、フラー土、カオリン、デンプン、ガム、コロイド状二酸化ケイ素、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアルキルアールアンモニウムスメクタイト、化学修飾されたケイ酸アルミニウムマグネシウム、有機修飾されたモンモリロナイト粘土、水和ケイ酸アルミニウム、ヒュームドシリカ、カルボキシビニルポリマー、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸エチレングリコールおよびその組合せが挙げられる。眼への適用のために、具体的な粉末として、ベータ-シクロデキストリン、例えばベータデクススルホブチルエーテルナトリウム、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、例えば (2-ヒドロキシプロピル)-ベータ-シクロデキストリン、およびポリアクリル酸ナトリウムが挙げられる。眼用製剤をゲル投薬するために、ポリアクリル酸ナトリウムが使用され得る。粉末は、浸透増強剤または可溶化剤もしくは安定化剤として機能し得る。

【0281】

成分 w) は芳香剤である。局所用組成物での成分 w) の量は、典型的に約 0 ~ 約 1.5 %、特に約 0.001 ~ 約 0.1 % である。眼への適用のために、芳香剤は典型的に使用しない。

【0282】

成分 x) は顔料である。皮膚適用に好適な顔料として、無機顔料、有機レーキ顔料、真珠光沢顔料およびその混合物が挙げられる。本開示に有用な無機顔料として、参照 C I 77, 891 での色指数でコードされるルチルまたはアナターゼ二酸化チタン；参照 C I 77, 499、77, 492 および 77, 491 でコードされる黒色、黄色、赤色および褐色の酸化鉄；マンガンバイオレット (C I 77, 742)；ウルトラマリンブルー (C I 77, 007)；酸化クロム (C I 77, 288)；クロム水和物 (C I 77, 289)；およびフェリックブルー (C I 77, 510)、ならびにその混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

【0283】

本開示に有用な有機顔料およびレーキとして、D & C Red No. 19 (C I 45, 170)、D & C Red No. 9 (C I 15, 585)、D & C Red No. 21 (C I 45, 380)、D & C Orange No. 4 (C I 15, 510)、D & C Orange No. 5 (C I 45, 370)、D & C Red No. 27 (C I 45, 410)、D & C Red No. 13 (C I 15, 630)、D & C Red No. 7 (C I 15, 850)、D & C Red No. 6 (C I 15, 850)、D & C Yellow No. 5 (C I 19, 140)、D & C Red No. 36 (C I 12, 085)、D & C Orange No. 10 (C I 45, 425)、D & C Yellow No. 6 (C I 15, 985)、D & C Red No. 30 (C I 73, 360)、D & C Red No. 3 (C I 45, 4

10

20

30

40

50

30)、コチニールカルミン (C I 75, 570) に基づく色素またはレーキ、およびその混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

【0284】

本開示に有用な真珠光沢顔料として、白色の真珠光沢顔料、例えば酸化チタンで被覆したマイカ、オキシ塩化ビスマス、着色した真珠光沢顔料、例えば酸化鉄を含むチタンマイカ、フェリックブルーを含むチタンマイカ、酸化クロムなど、上述した種類の有機顔料を含むチタンマイカ、およびオキシ塩化ビスマスに基づくものならびにその混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。局所用組成物での顔料の量は、典型的に約0～約10%である。眼への適用のために、顔料は典型的に使用しない。

【0285】

本開示の特に好ましい実施形態では、構成要素AおよびB (担体)、例えば精製水、ならびにy) 糖類または糖アルコール類、例えばデキストラン、特にマンニトールおよびデキストラン70、z) セルロースまたはその誘導体、aa) 塩、bb) ニナトリウムEDTA (エデト酸ニナトリウム) ならびにcc) pH調整添加剤からなる群から選択される1つまたは複数の成分を典型的に含む、眼への投与用の局所用医薬組成物を調製する。

【0286】

眼への投与用の局所用医薬組成物での使用に好適なz) セルロース誘導体の例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。

【0287】

眼への投与用の局所用医薬組成物での使用に好適なaa) 塩の例として、ホウ酸塩、リン酸ナトリウム、リン酸ニナトリウムおよびリン酸三ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ならびにその組合せが挙げられる。

【0288】

cc) pH調整添加剤の例として、眼への投与用の局所用医薬組成物のpHを4.5～7.5のpH単位の範囲に調整するのに十分な量でHClまたはNaOHが挙げられる。

【0289】

構成要素Aは、本明細書に記載される化合物、上述した全身もしくは局所用組成物、またはその両方；ならびに、キットの使用が哺乳動物 (特にヒト) において、化粧に関する、および医学的な状態のための処置をもたらす情報、使用説明書、またはその両方を含むキットに含まれ得る。情報および使用説明書は、単語、図面、またはその両方の形態などであり得る。加えて、または代わりに、キットは、好ましくは哺乳動物 (例えばヒト) において、化粧に関するか、または医学的な状態を処置または予防する利点を伴う、医薬、組成物、またはその両方；および、医薬または組成物の適用の方法についての情報、使用説明書、またはその両方を含み得る。

【0290】

本開示は、非限定的とみなされる以下の例示の実施例によりさらに説明される。

【実施例】

【0291】

(実施例1)

ROCKおよびJAKアッセイ。

ROCKキナーゼ阻害アッセイ。

全ての化合物を、無水ジメチルスルホキシド (DMSO) において10mMのストックとして最初に調製した。10mMの溶液の20μLのアリコートを、96ウェルのポリプロピレンマイクロタイタープレート (Corning #3363) のカラム1において各ウェルに移し、DMSOで希釈して、4mMの最終化合物濃度を得た。次いで、試験化合物を、11点の濃度応答に対してDMSOにおいて1:5で連続希釈し、アッセイ緩衝液でさらに希釈し、全ての化合物濃度を2.5%のDMSOにおいて100μM～10pMの最終範囲にした。アッセイを、20mMのHEPES (pH7.5)、10mMのM

10

20

30

40

50

g C l₂ · 6 H₂O、100 μMのオルトバナジン酸ナトリウム、0.05%のCHAPSおよび0.1%のウシ血清アルブミンからなるアッセイ緩衝液中で、白色の96ウェル、平底、ハーフエリア、非結合アッセイプレート（Corning #3642）で行った。中間体希釈プレートの各ウェルからの化合物の10 μLのアリコートおよび受容体基質（800 nMのRSK2ペプチドKRRRLSSLRA（配列番号1））、ROCK2酵素（10 nM）またはROCK1酵素、および1,4-ジチオスレイトール（DTT、2 μM）を含有する20 μLの2×基質／酵素溶液を、全てのウェルに添加した。反応を、10 μLの4×原液ATP（2 μM）を添加することにより開始した。反応物を手動で完全に混合し、被覆し、室温で75分間インキュベートした。タンパク質キナーゼ活性を、製造者の指示にしたがってPromegaのKINASE-GLO（商標）ルミネセンスキナーゼアッセイキットを使用して定量化した。酵素反応の終結後に試験ウェルに残るATP濃度を、阻害剤を含有しない同等量のDMSOを含有する対照ウェル（CTRL）に対して比較した。試験ウェルおよびCTRLウェルの両方でのATP濃度を、調査中にタンパク質キナーゼを完全に阻害した阻害剤の濃度（すなわち、インキュベートの経路にわたってATPの任意の消費を防いだ濃度を含有するウェル内のバックグラウンド（BK G）ATP濃度に対して正規化した）。対照のパーセント（POC）値を、試験した化合物の各濃度に対して、等式にしたがって決定した：

$$POC = ((\text{試験ウェル値} - BK G) / (CTRL - BK G)) \times 100$$

IC₅₀値を、以下の4パラメータロジスティック曲線適合アルゴリズムを使用して計算した：

$$f(x) = (A + ((B - A) / (1 + ((x / C) ^ D))))$$

IC₅₀値を、以下のCheng-Prusoff式を使用してK_i値に変換した：

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([ATP] / K_m \text{ ATP}))$$

JAKキナーゼアッセイ。

【0292】

化合物を、基質および酵素を除いて、ROCKキナーゼアッセイに記載されるのと正確に同じ手法で調製した。JAK 2×基質／酵素溶液は、受容体基質（800 nMのAb lペプチドEAIYAAPFAKKK（配列番号2））、JAK1、TYK2、JAK2またはJAK3酵素（10 nM）およびDTT（2 μM）からなった。全ての他のステップおよび溶液は、上記のROCKキナーゼアッセイに同一のままである。結果を、表を通じて上記に示す。

（実施例2）

PTM-HTMアッセイ

【0293】

ブタ線維柱帯細胞（PTM）を、新たに得られた摘出したブタの眼から単離した。不死化ヒト線維柱帯細胞（TM-1）を、ウィスコンシン大学のDepartment of Ophthalmology and Visual SciencesのDonna Peters氏から親切なギフトとして得た。細胞を、フィブロネクチンでコーティングしたガラス底の96ウェルプレートにプレーティングし、終夜結合させた。媒体を除去し、1%のウシ胎児血清を含む培地中の試験化合物と置き換え、様々な時間でインキュベートした。インキュベートした後、細胞をホルムアルデヒド固定し、トリトンで可溶化し、染色した。PTM細胞を、Alexa Fluor（登録商標）488ファロイジン（F-アクチン）およびHoechst 33342（核）で染色した。TM-1細胞を、抗パキシリンと、続くAlexa Fluor（登録商標）488ヤギー抗マウスIgG（接着斑）およびHoechst 33342（核）で染色した。全ての染色試薬は、Invitrogenから得た。画像を、20倍の対物レンズを用いてINCell 2200撮像機で収集した。アクチン繊維長および接着斑の総面積を、INCell Developer Tool box、v1.9.3が開発したカスタムアルゴリズムを使用して分析した。収集したデータは、対照のパーセント（未処置細胞）に変換した。曲線は、S字曲線の用量-応答を使用し、それぞれ100%および0%に上限および下限を拘束して

、GraphPad Prismでデータに適合させた。

(実施例3)

【0294】

炎症を処置するための局所用の眼用医薬組成物を、従来の方法により調製し、表29に示すように製剤化する。

【表29-1】

表 29.

成分	量(wt %)
アゼチジン	0.50
デキストラン 70	0.1
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.3
塩化ナトリウム	0.77
塩化カリウム	0.12
二ナトリウム EDTA	0.05
塩化ベンザルコニウム	0.01
HCl および/または NaOH	pH 4.5~6.5
精製水	100%になる適量

10

20

【0295】

本明細書に提供される化合物を、アゼチジンとして使用する。組成物を1日1回眼に局所適用する場合、上記の組成物は、MGDまたはDEDに罹患している対象の眼炎症を軽減する。

(実施例4)

参考例1. 緑内障アッセイ用の薬理的活性。

【0296】

緑内障に対する薬理的活性もまた、眼内圧を低下させる対象化合物の能力を試験するように設計されたアッセイを使用して示すことができる。このようなアッセイの例は、以下の引用文献：C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Stjernschantz, and U. Hacksell, "Derivatives of 17-phenyl-18, 19, 20-trinorprostaglandin F_{2α} Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents", Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38 (2): 289-304に記載され、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0297】

本開示を詳細にその具体的な実施形態を参照して記載したが、様々な変更および修正が本開示の趣旨および範囲から逸脱せずに行うことができることは当業者に明らかであろう。

40

【0298】

本明細書に開示される代替的な要素または実施形態のグループ分けは、個別に、または群の他のメンバーもしくは本明細書で見られる他の要素との任意の組み合わせで、言及され、請求され得る。

【0299】

本出願を通して引用される全ての引用文献（参考文献、発行された特許、公開された特許出願および同時係属中の特許出願を含む）の内容は、その全体がこれにより参照により本明細書に明白に組み込まれる。別段定義されない限り、本明細書で利用される全ての技術的および科学的用語は、当業者に一般的に公知である意味に一致する。

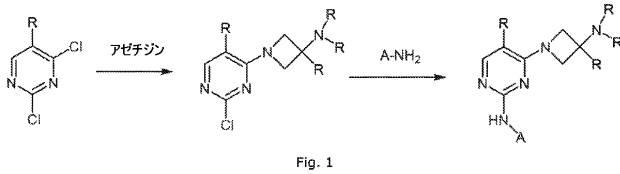
50

【0300】

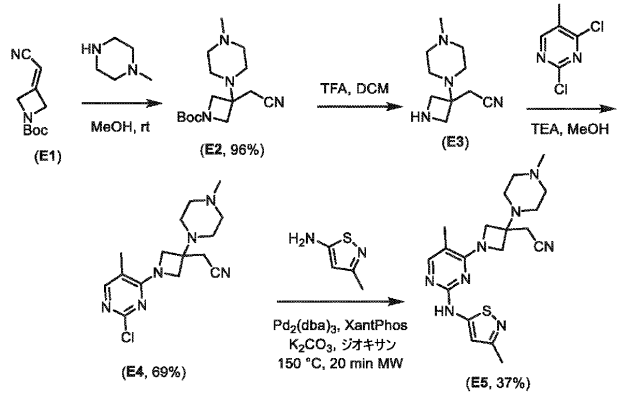
当業者は、慣用的な実験のみを使用して、本明細書に記載される主題の具体的な実施形態の多くの均等物を認識するか、または確認することができる。このような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【図面】

【図1】



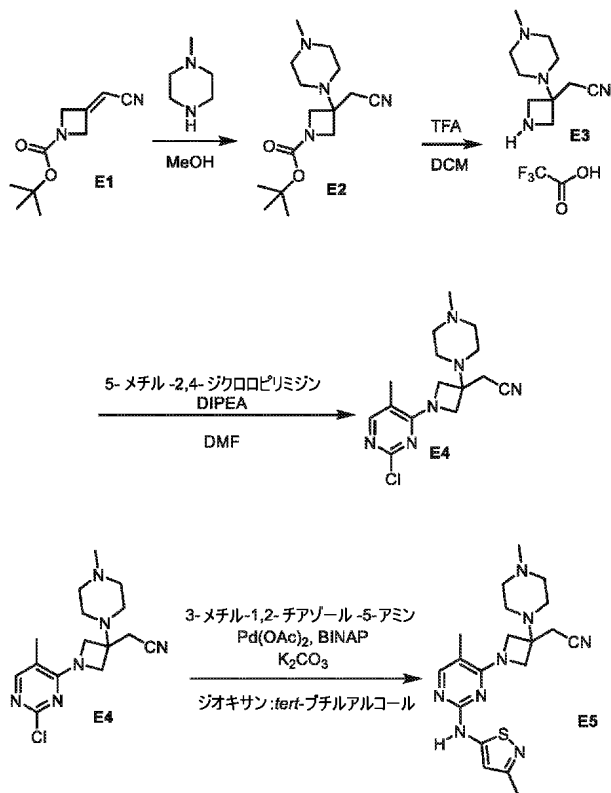
【図2】



10

20

【図3】



30

40

【配列表】

202452536800001.xml

50

【手続補正書】

【提出日】 令和6年2月20日(2024.2.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

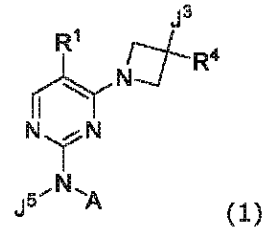
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化53】



を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【式中、

J⁵は、HまたはS(O)₂-(C₁~6アルキル)であり；

R¹は、H、CN、ハロゲン、C₁~6アルキル、O-(C₁~6アルキル)またはC₃~7シクロアルキルであり；

Aは、C₆~16アリールまたはC₂~15ヘテロシクリルであり、その各々は、OH、ハロゲン、C₁~6アルキル、(C₁~6アルキレン)-OH、O-(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-O-(C₁~6アルキル)、S(O)₂-(C₁~6アルキル)、C₃~7シクロアルキル、(C₁~16アルキレン)-C(O)OH、(C₁~16アルキレン)-C(O)N(H)-(C₁~6アルキル)、(C₁~16アルキレン)-C(O)N(H)-OHまたは(C₁~6アルキレン)-N(C₁~6アルキル)-(C₁~6アルキル)から独立して選択される1または2個の基で置換されていてもよく；

J³は、CN、OH、NH₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、(C₁~3アルキレン)-CN、(C₁~3アルキレン)-NH₂、(C₁~3アルキレン)-N(H)C(O)-(C₃~7シクロアルキル)、(C₁~3アルキレン)-N(H)C(O)-(C₂~8ヘテロシクロアルキル)、O-(C₃~7シクロアルキル)、O-(C₁~3アルキレン)-CN、N(H)C(O)-(C₃~7シクロアルキル)、N(H)C(O)-(C₂~8ヘテロシクロアルキル)、N(H)C(O)-(C₂~5ヘテロアリール)、N(H)C(O)-(C₁~3アルキレン)-(C₂~5ヘテロアリール)、N(H)C(O)-(C₆~10アリール)、N(H)C(O)-(C₁~3アルキレン)-(C₆~10アリール)、N(H)C(O)NH₂、N(H)(C₁~6アルキル)、N(H)(C₃~7シクロアルキル)、N(C₁~6アルキル)(C₃~7シクロアルキル)、N(H)(C₁~3アルキレン)-(C₂~8ヘテロシクロアルキル)、N(H)(C₁~3アルキレン)-(C₂~5ヘテロアリール)、N(H)(C₁~3アルキレン)-(C₆~10アリール)、またはC₂~15ヘテロシクリルであり、その各々は、ハロゲン、O、OH、O-(C₁~6アルキル)、S(O)₂-(C₁~6アルキル)、S(O)₂-(C₁~6ハロアルキル)、C(NH₂)(NH)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、(C₁~6アルキレン)-OH、(C₁~6アルキレン)-O-(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-O-(C₁~6ハロアルキル)、(C₁~6アルキレン)-S(O)₂-(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-NH₂、(C₁~6アルキレン)-N(H)(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン)-(C₃~7シクロ

アルキル)、(C₁~6アルキレン) - (C₃~7ハロシクロアルキル)、(C₁~6アルキレン) - (C₂~5ヘテロアリール)、(C₁~6アルキレン) - (C₆~10ハロアリール)、NH₂、N(H)(C₁~6アルキル)、N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、N(H) - (C₁~3アルキレン) - (C₃~7シクロアルキル)、N(C₁~6アルキル) - (C₁~3アルキレン) - (C₃~7シクロアルキル)、N(H)C(O)O - (C₁~6アルキル)、N(H)S(O)₂ - (C₁~6アルキル)、C(O) - (C₁~6アルキル)、C(O) - (C₁~6アルキレン) - CN、C(O) - (C₁~6アルキレン) - NH₂、C(O) - (C₁~6アルキレン) - N(H)(C₁~6アルキル)、C(O) - (C₁~6アルキレン) - N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、C(O) - (C₁~6アルキレン) - N(H)[S(O)₂ - C₁~6アルキル]、C(O) - (C₁~6アルキレン) - N(C₁~6アルキル)[S(O)₂ - C₁~6アルキル]、またはC(O)O - (C₁~6アルキル)から独立して選択される1、2、3または4個の基で置換されていてもよく;

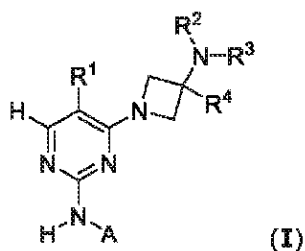
R⁴は、H、OH、C₁~6アルキル、(C₁~6アルキレン) - OH、C₁~6ハロアルキル、C₃~7シクロアルキル、C₃~7ハロシクロアルキル、(C₁~3アルキレン) - (C₃~7シクロアルキル)、(C₁~6アルキレン)CN、(C₁~6アルキレン) - C(O)O - (C₁~6アルキル)、(C₁~6アルキレン) - OC(O) - (C₁~6アルキル)もしくはC₂~8ヘテロシクロアルキルである;

または、J³およびR⁴は、それらが結合している原子と組み合わせあって、C₃~7シクロアルキル、C₂~8ヘテロシクロアルキル、CC(H) - (C₀~6アルキレン)CN、ハロゲンもしくは(C₁~6アルキレン)CNから独立して選択される1もしくは2個の基で置換されたC₃~7シクロアルキル、もしくはハロゲンまたは(C₁~6アルキレン)CNから独立して選択される1もしくは2個の基で置換されたC₂~8ヘテロシクロアルキルを形成する]。

【請求項2】

式:

【化54】



を有する、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩:

【式中、

R¹は、H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、OH、OCF₃、OCH₂CF₃、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキルまたはC₁~6ハロアルキルであり、

R²およびR³は、C₁~6アルキル、C₁~6ヘテロアルキルもしくはC₁~6ハロアルキルであるか、または、R²およびR³は組み合わせあって、少なくとも4個の構成原子であって多くとも12個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

R⁴は、C₁~6アルキル、C₁~6ヘテロアルキルまたはC₁~6ハロアルキル、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり、ならびに

Aは、フェニルまたは1~3個のヘテロ原子を有する単環式C₃~5ヘテロアリールであり、各ヘテロ原子は、独立して、N、OまたはSである]。

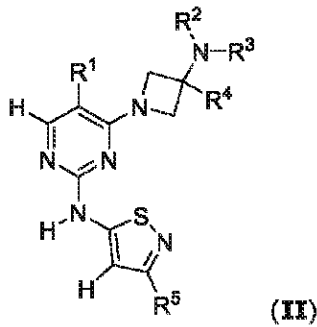
【請求項3】

Aが、1~3個のヘテロ原子を有する単環式C₃~5ヘテロアリールであり、各ヘテロ原子が、独立して、N、OまたはSである、請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式：

【化 5 5】



10

の化合物である、請求項 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 10 個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

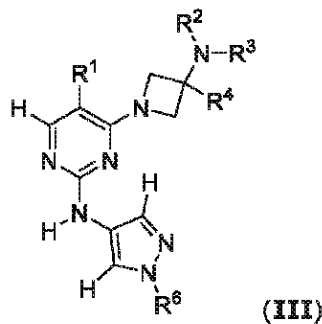
R^5 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである]。

20

【請求項 5】

前記化合物が、式：

【化 5 6】



30

の化合物である、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

R^6 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n-COOR^{10}$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシであり、

40

n は、1 ~ 10 の間の整数であり、

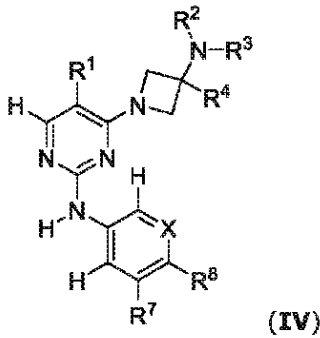
R^{10} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキルである]。

【請求項 6】

前記化合物が、式：

50

【化 5 7】



10

の化合物である、請求項 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

X は、 CH または N であり、

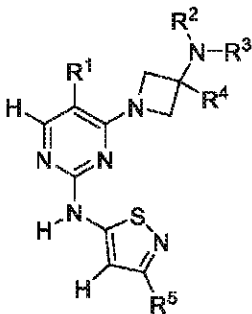
R^7 および R^8 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルもしくはメトキシであるか、または、 R^7 および R^8 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成する〕。

20

【請求項 7】

前記化合物が、式：

【化 5 8】



30

の化合物である、請求項 4 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^1 は、 H 、 Cl 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

40

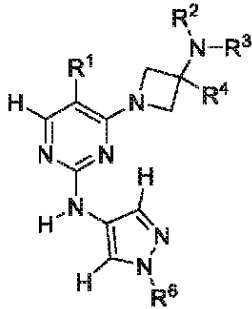
R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである〕。

【請求項 8】

前記化合物が、式：

50

【化 5 9】



10

の化合物である、請求項 5 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^1 は、H、F、Cl、OCF₃、OCH₂CF₃、C₁~6 アルキル、C₃~6 シクロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキルであり、

R^2 および R^3 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルもしくは C₁~6 ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

R^6 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキル、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-(CH₂)_n-COOR¹⁰、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシであり、

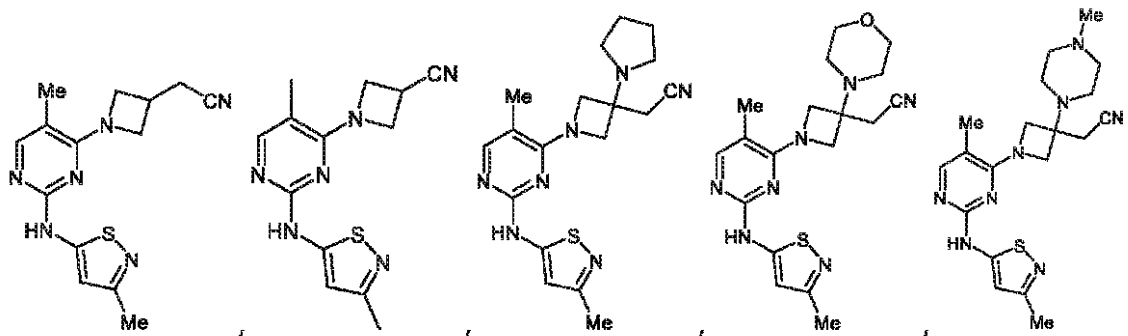
20

n は、1~10 の間の整数であり、

R^{10} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキルである〕。

【請求項 9】

【化 6 0】

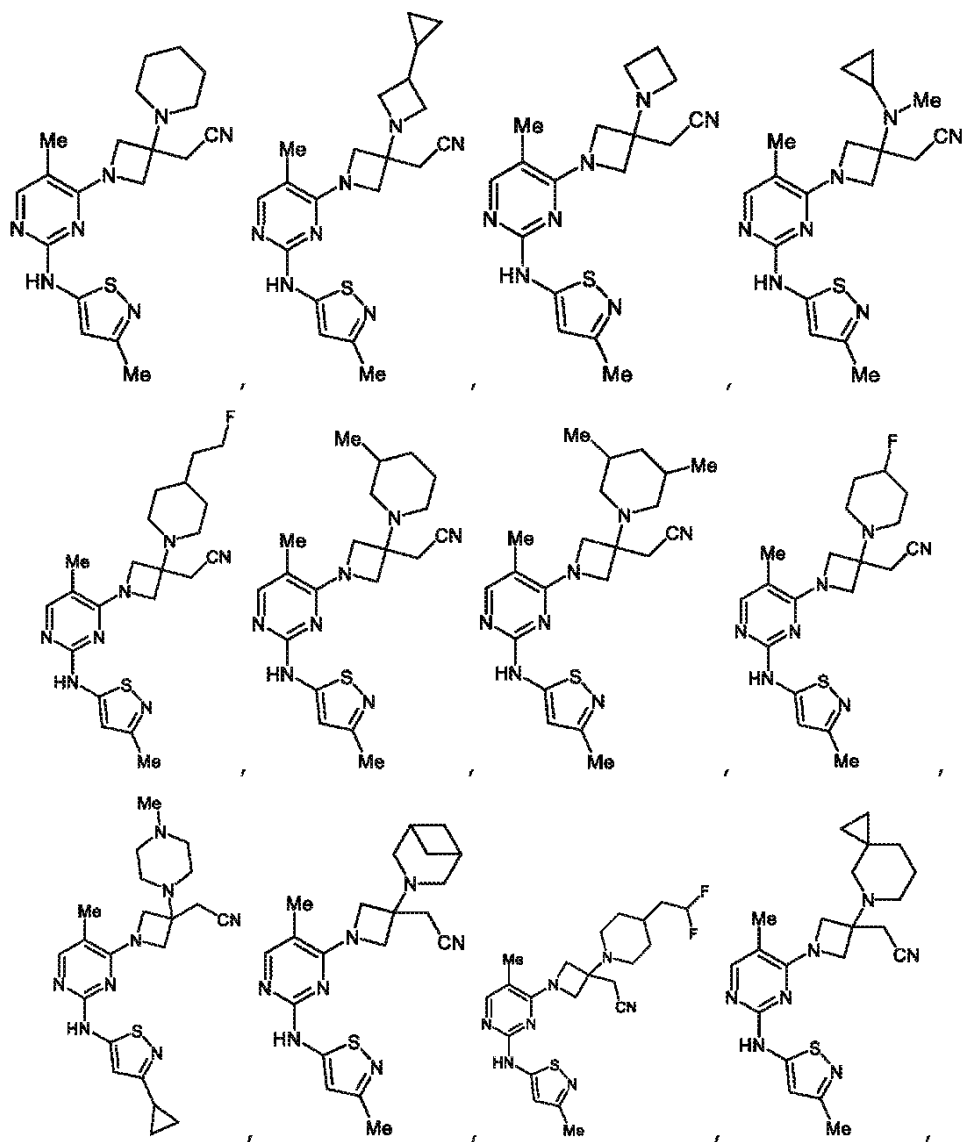


30

40

50

【化 6 1】



10

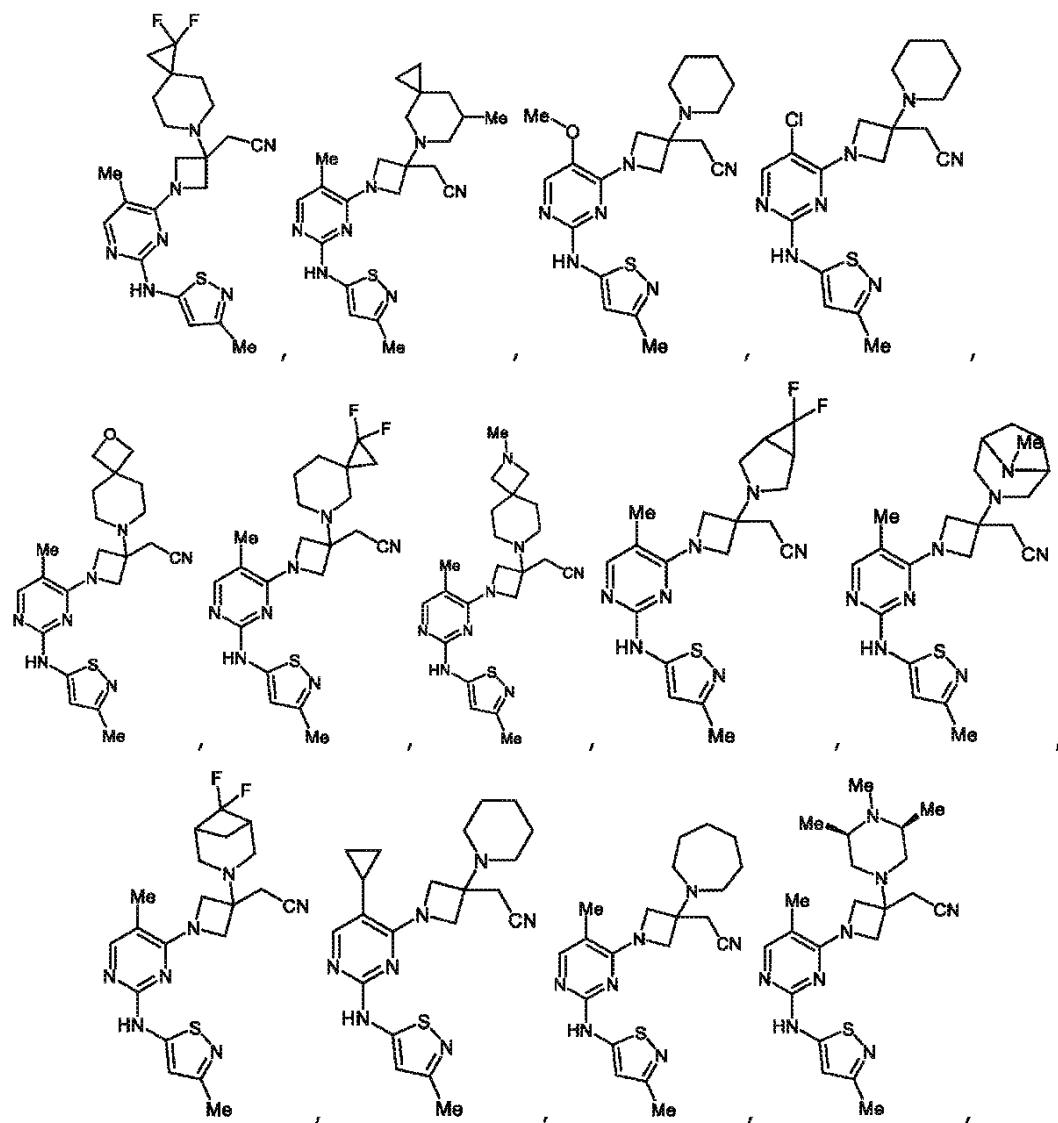
20

30

40

50

【化 6 2】



10

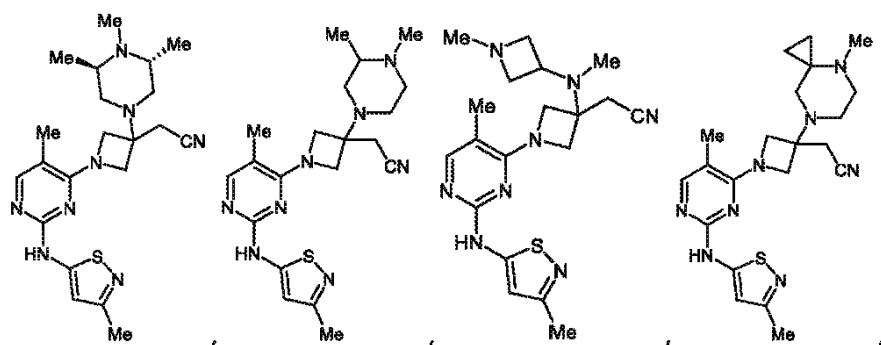
20

30

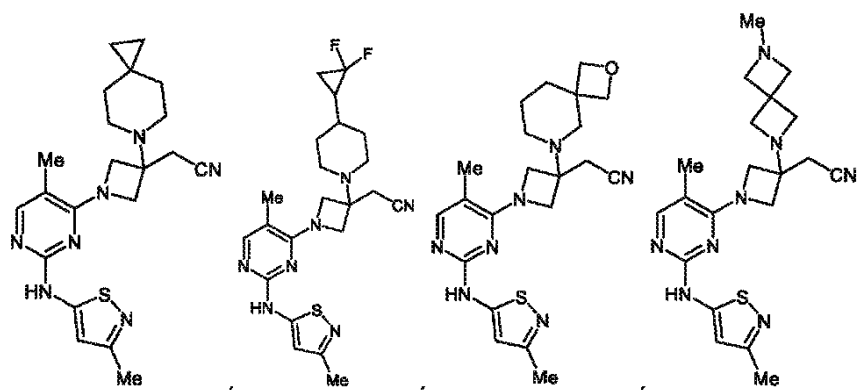
40

50

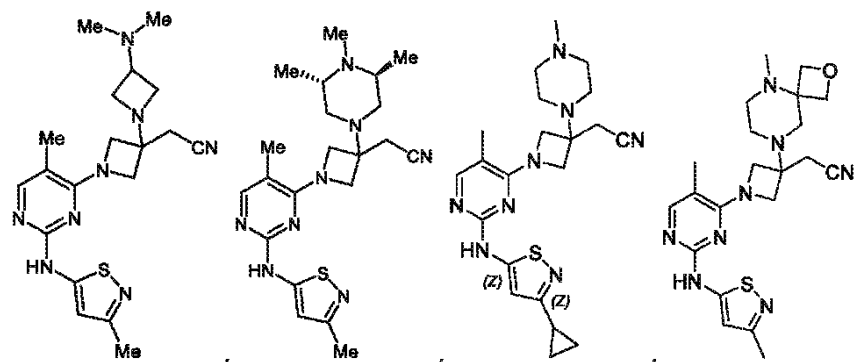
【化 6 3】



10



20

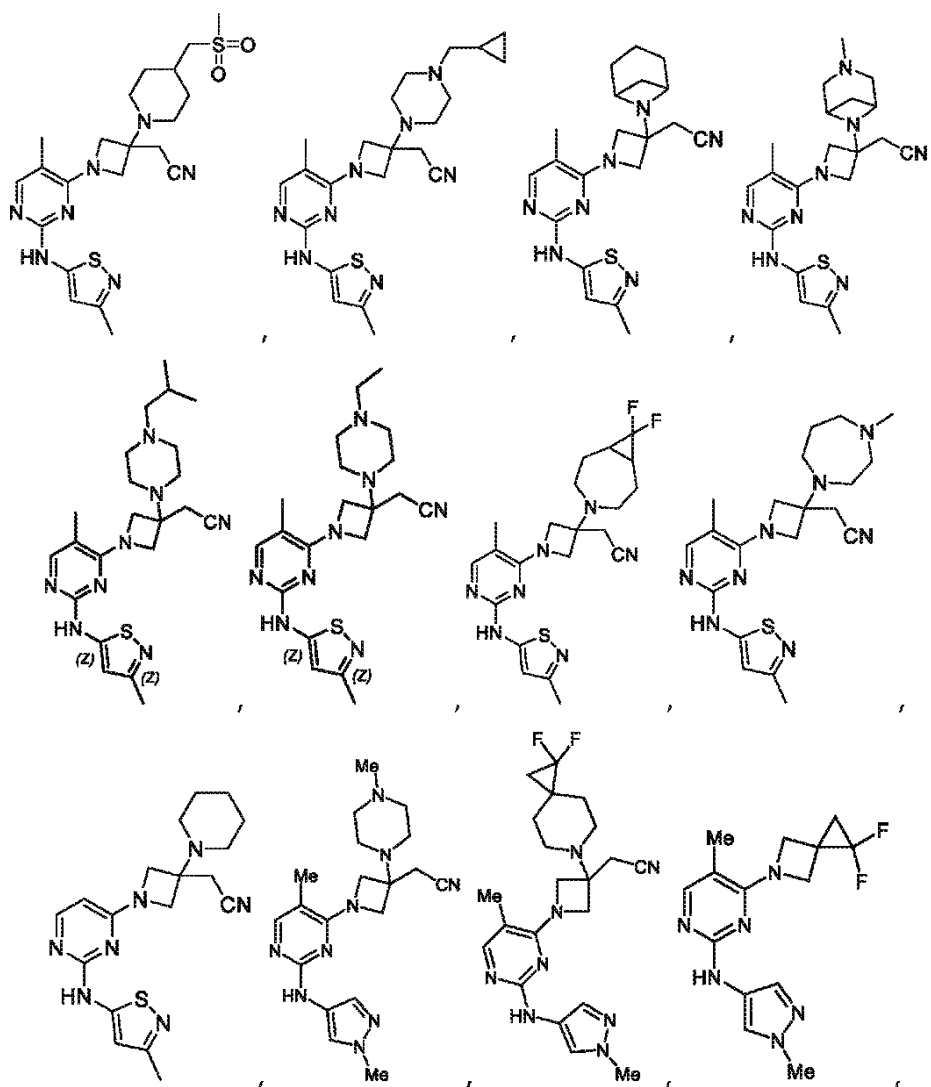


30

40

50

【化 6 4】



10

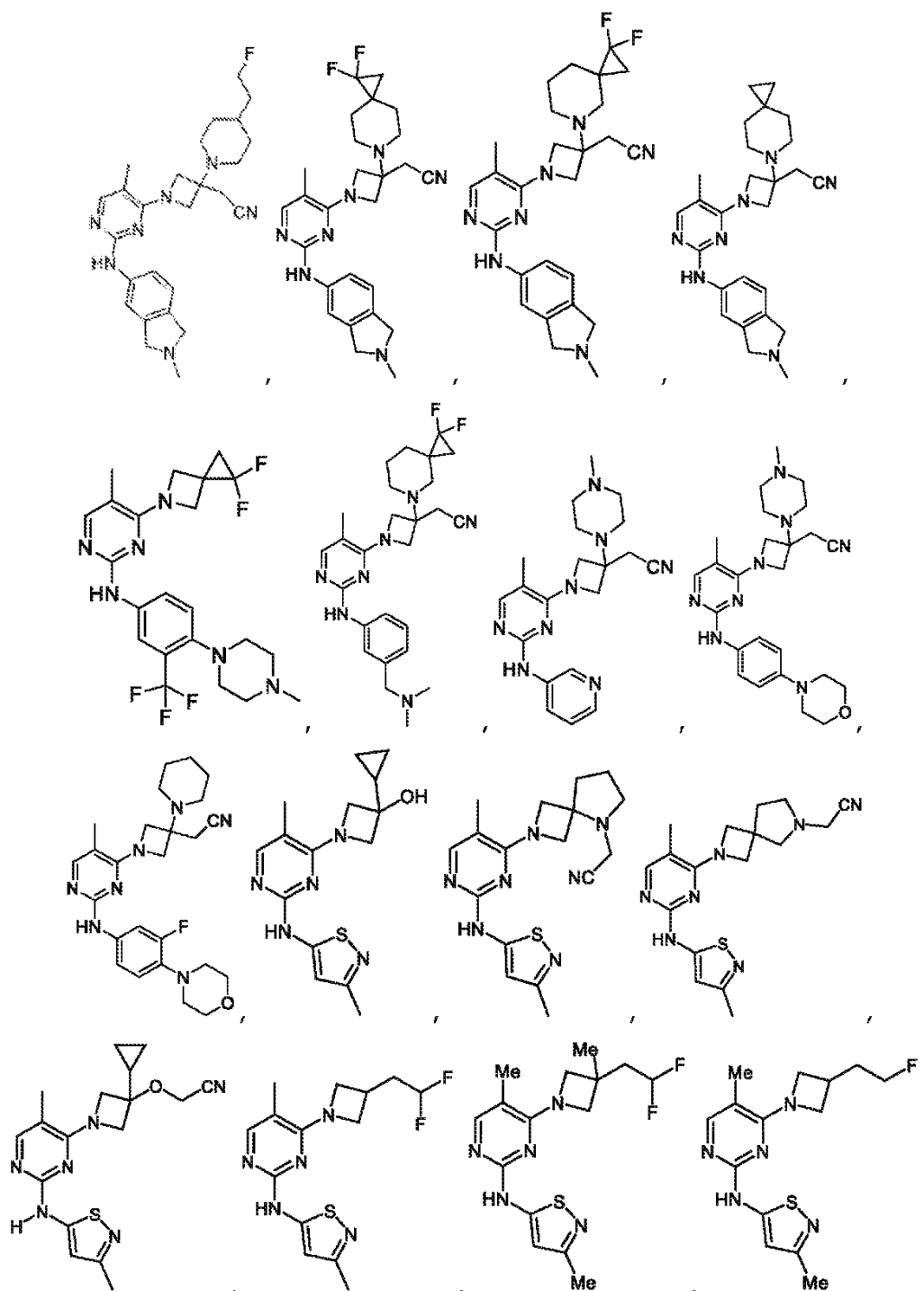
20

30

40

50

【化 6 5】



10

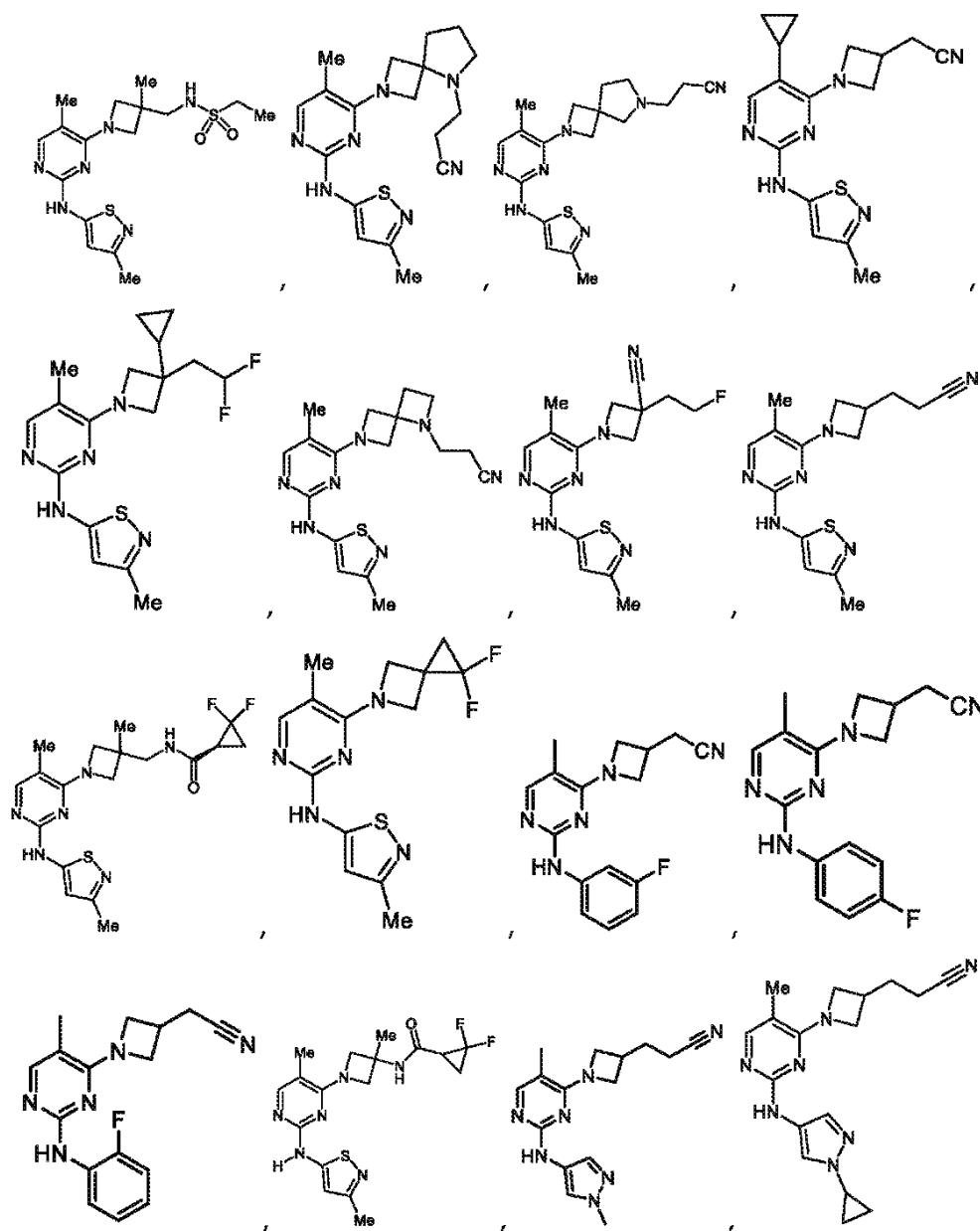
20

30

40

50

【化 6 6】



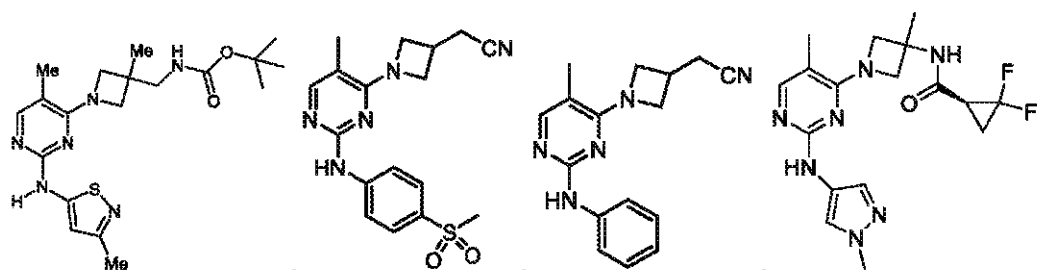
10

20

30

40

【化 6 7】



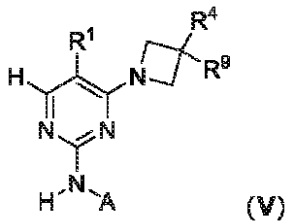
50

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

式：

【化 68】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

【式中、

R^1 は、H、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、OCH₂CF₃、C₁~3 アルキル、C₃~6 シクロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキルであり、

R^4 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキル、CH₂CN、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂CH₂CN、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり、

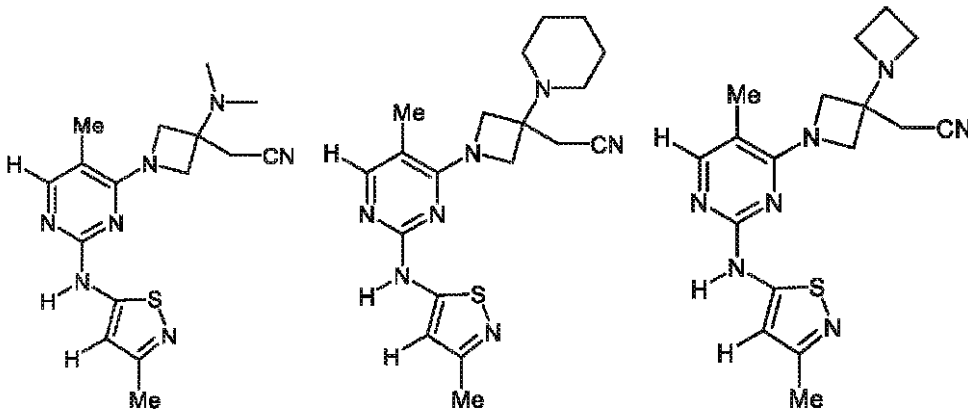
R^9 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルもしくは C₁~6 ハロアルキルであるか、または、 R^4 および R^9 は組み合わせさせて、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子の炭素環式、多環式もしくはヘテロアルキル環を形成し、

A は、フェニルまたは 1~3 個のヘテロ原子を有する単環式 C₃~5 ヘテロアリールであり、各ヘテロ原子は、独立して、N、O または S である】。

20

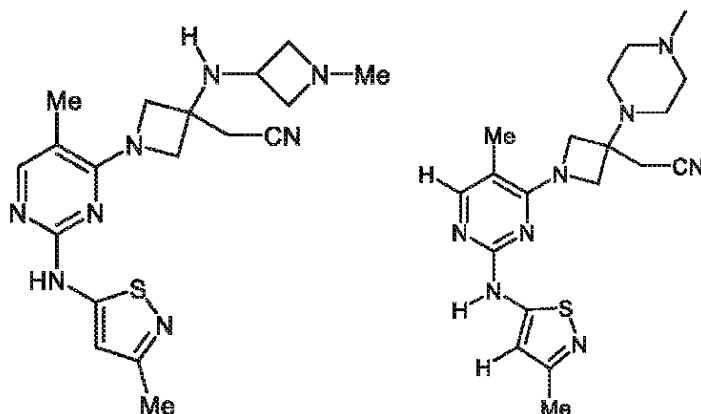
【請求項 11】

【化 69】



30

【化 70】



40

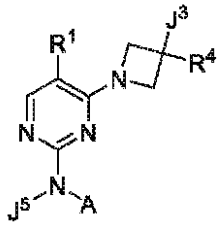
50

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

式：

【化 7 1】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

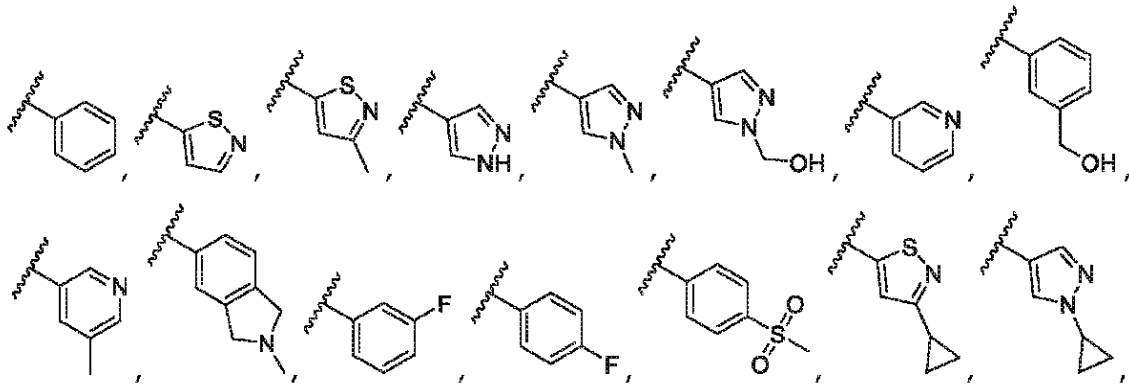
【式中、

J⁵ は、H、S(O)₂CH₃ または S(O)₂CH₂CH₃ であり；

R¹ は、H、CH₃、CH₂CH₃、シクロプロピル、OCH₃、F、Cl または CN であり；

A は、

【化 7 2】



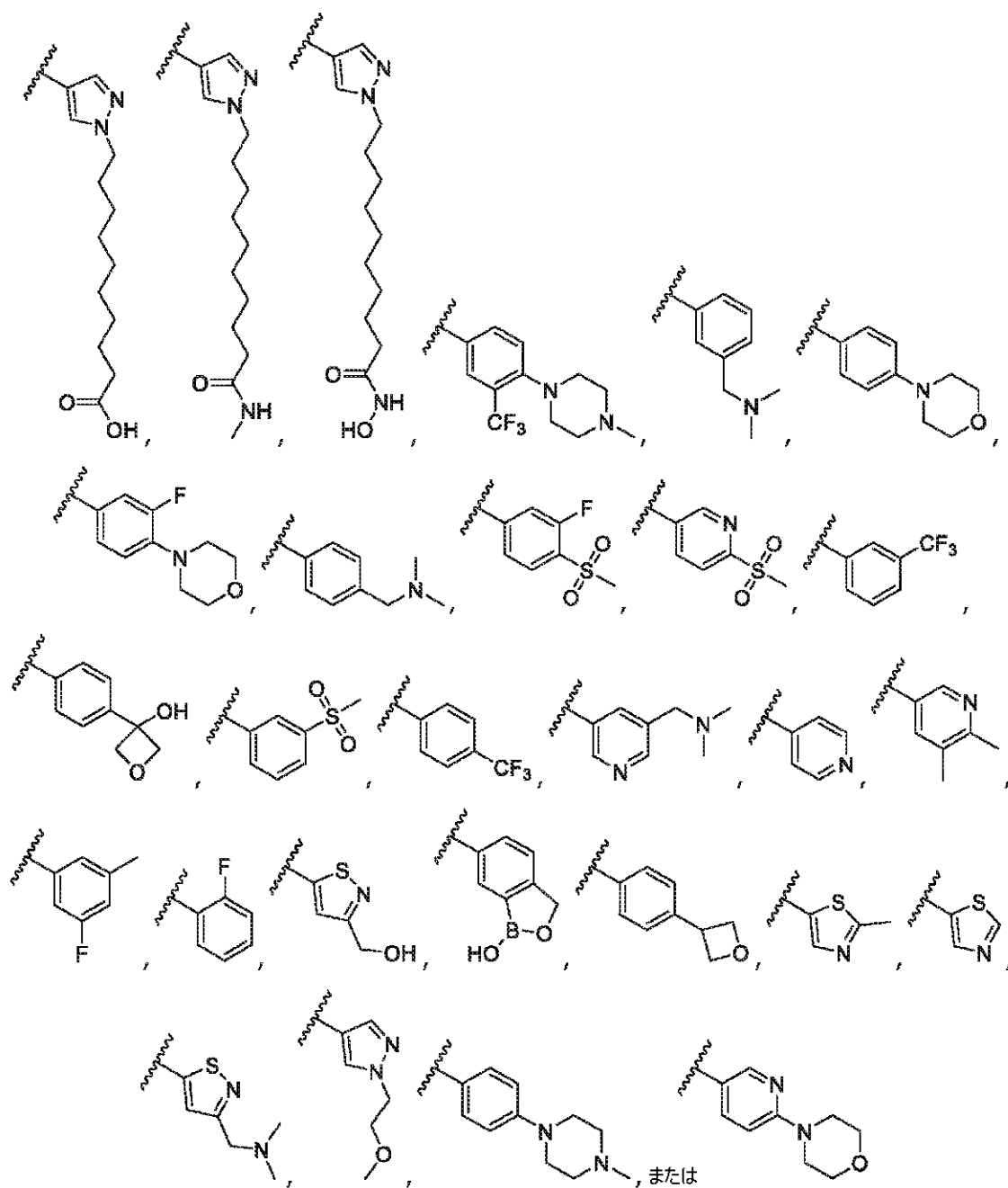
20

30

40

50

【化 7 3】



であり；

J^3 は、 CN 、 OH 、 NH_2 、

10

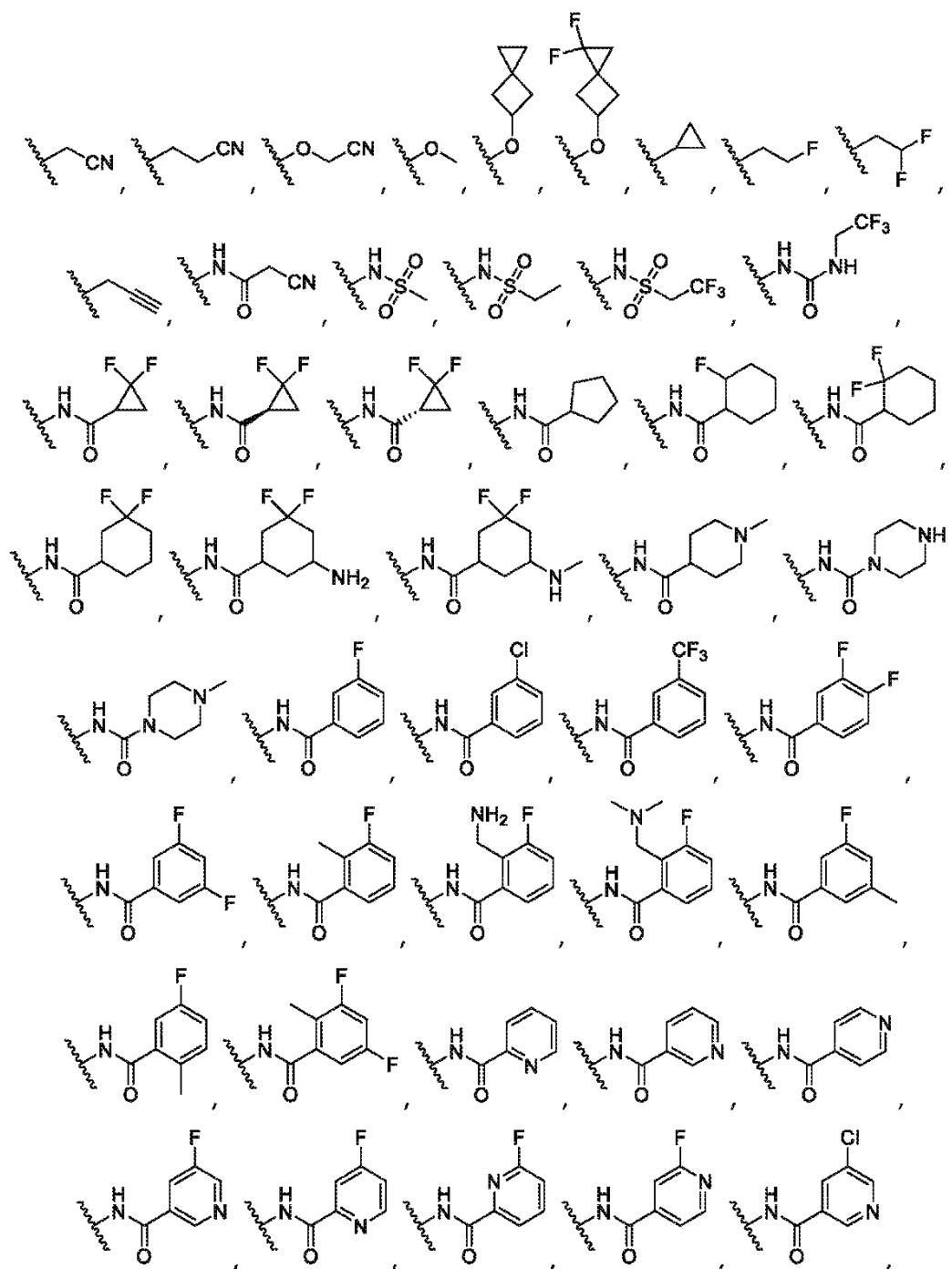
20

30

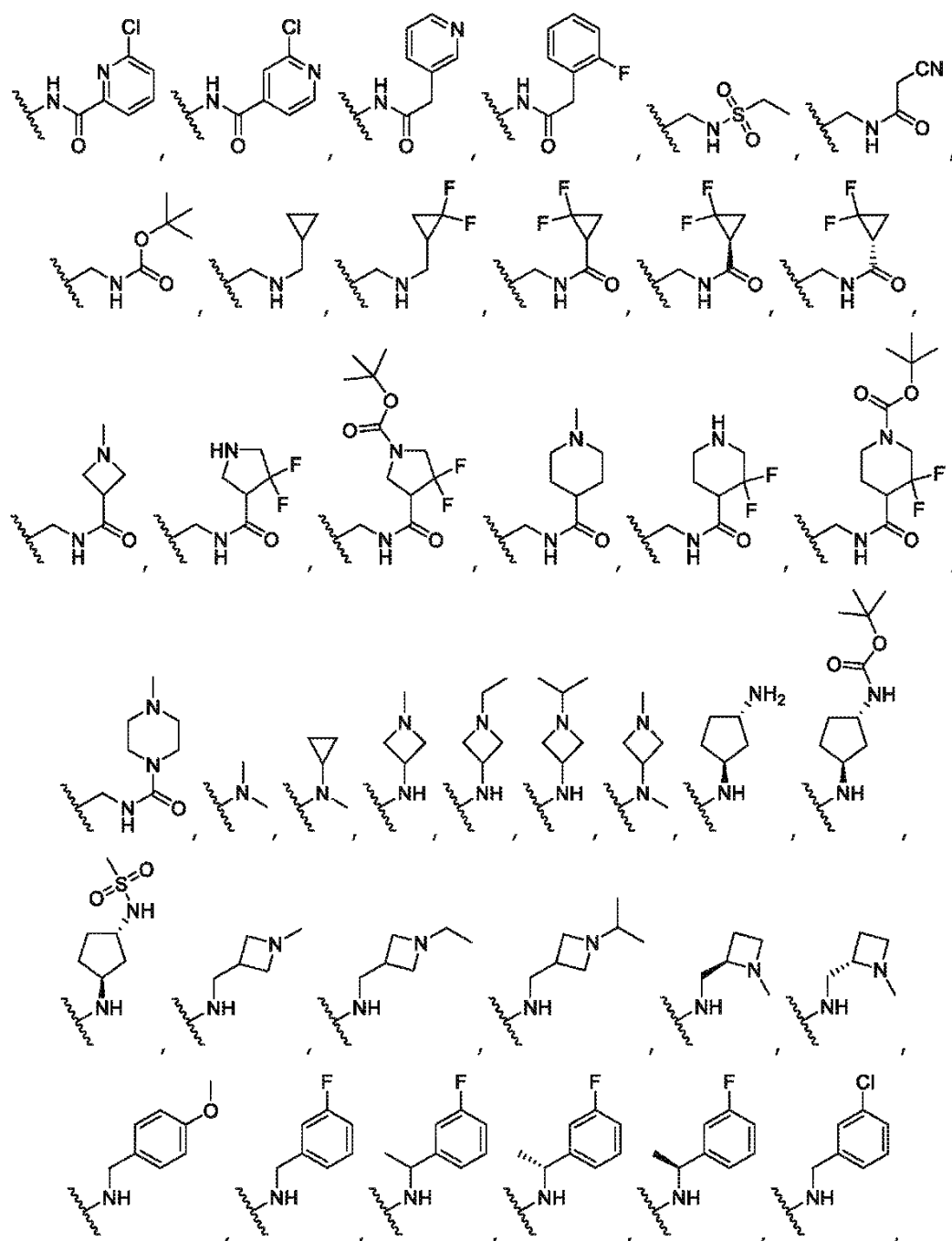
40

50

【化 7 4】



【化 7 5】



10

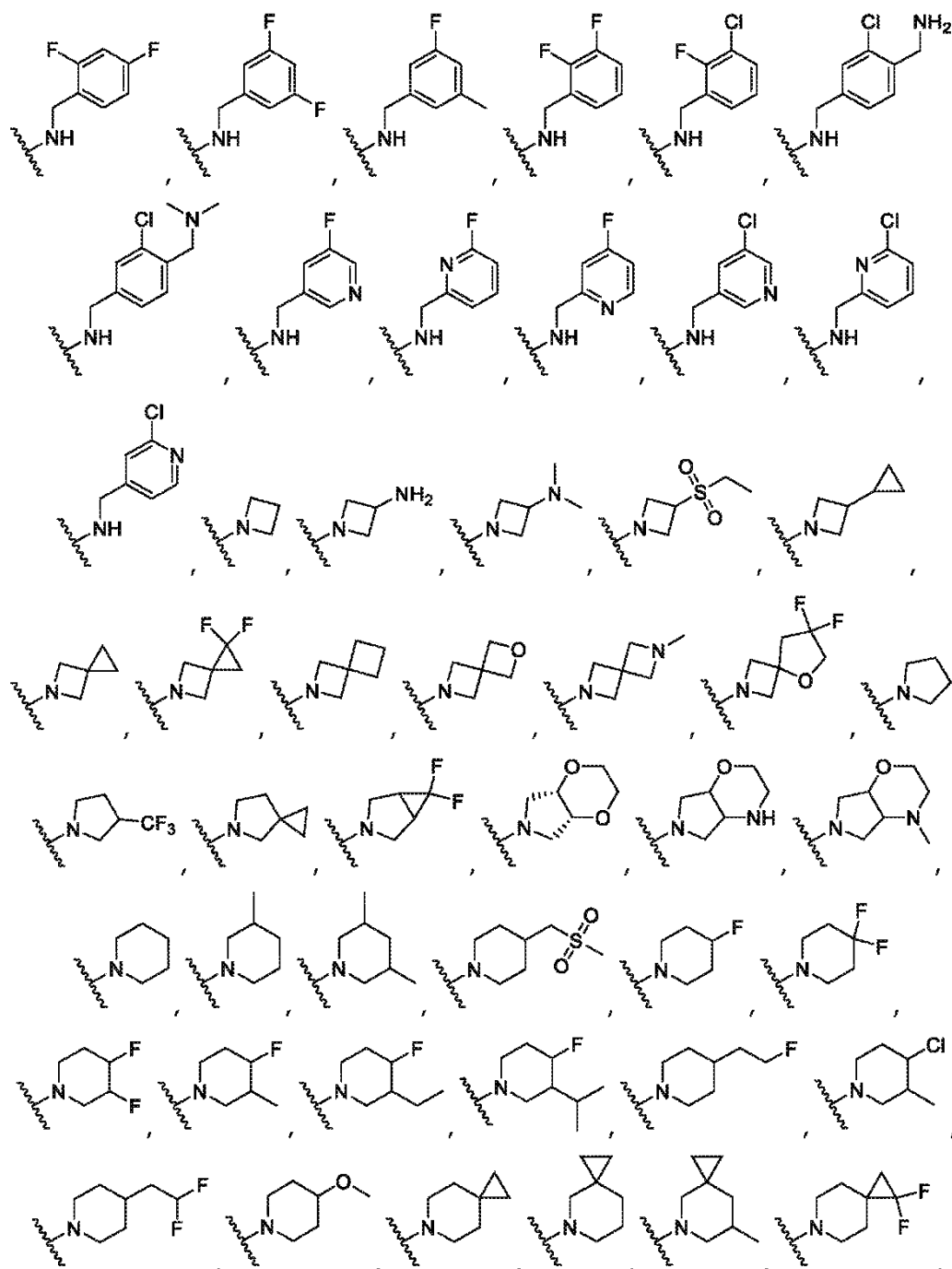
20

30

40

50

【化 7 6】



10

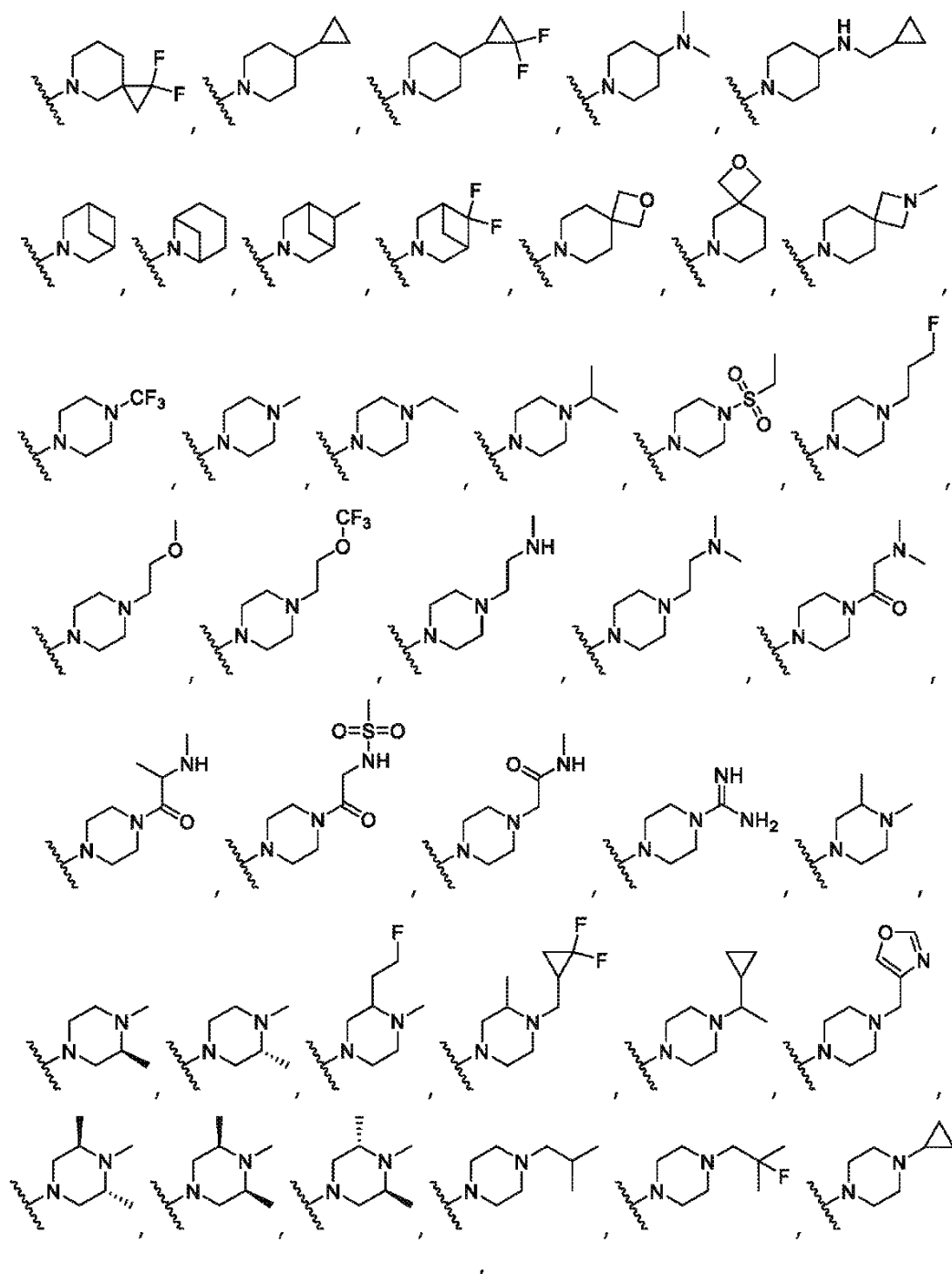
20

30

40

50

【化 7 7】



10

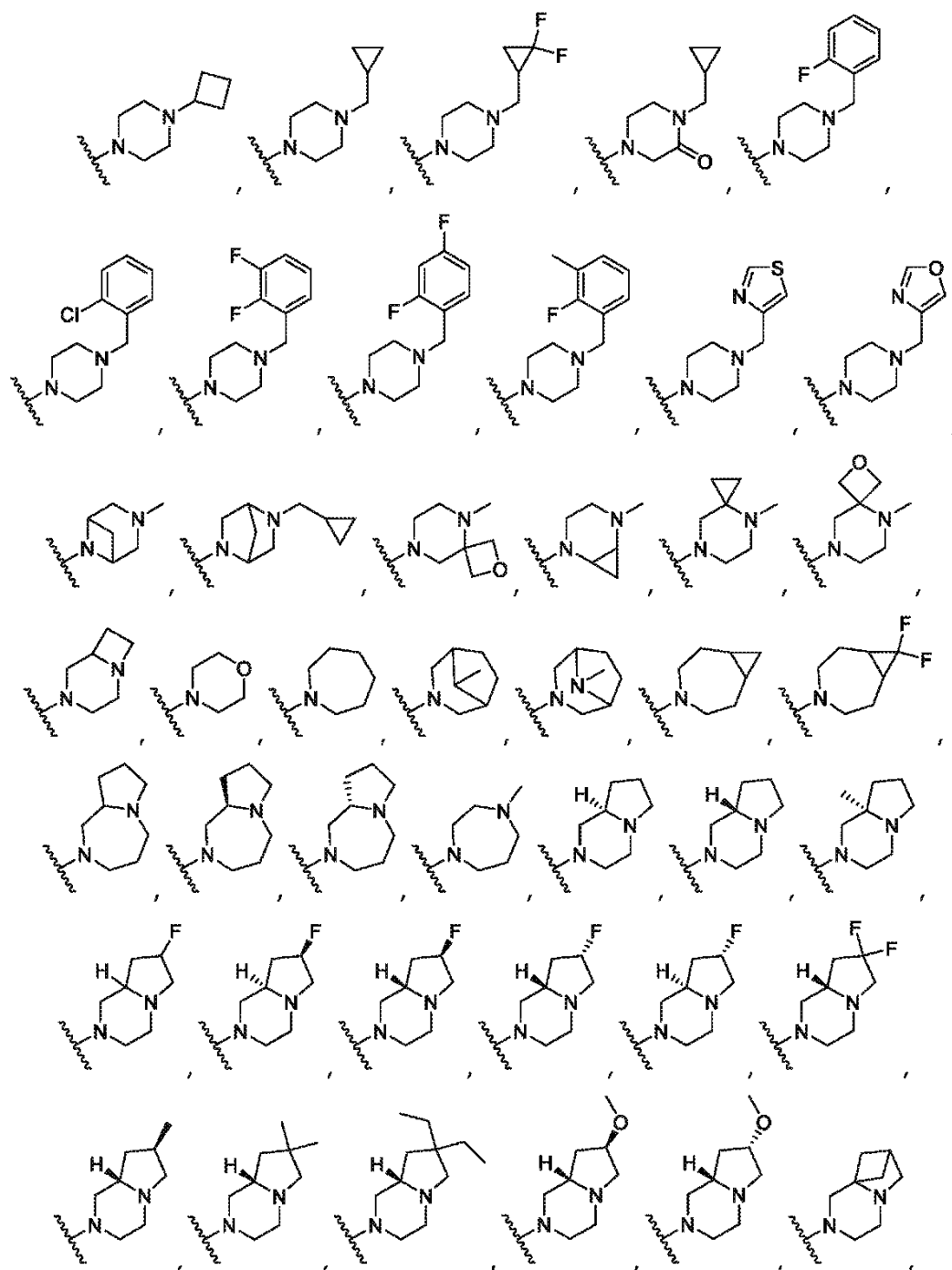
20

30

40

50

【化 7 8】



10

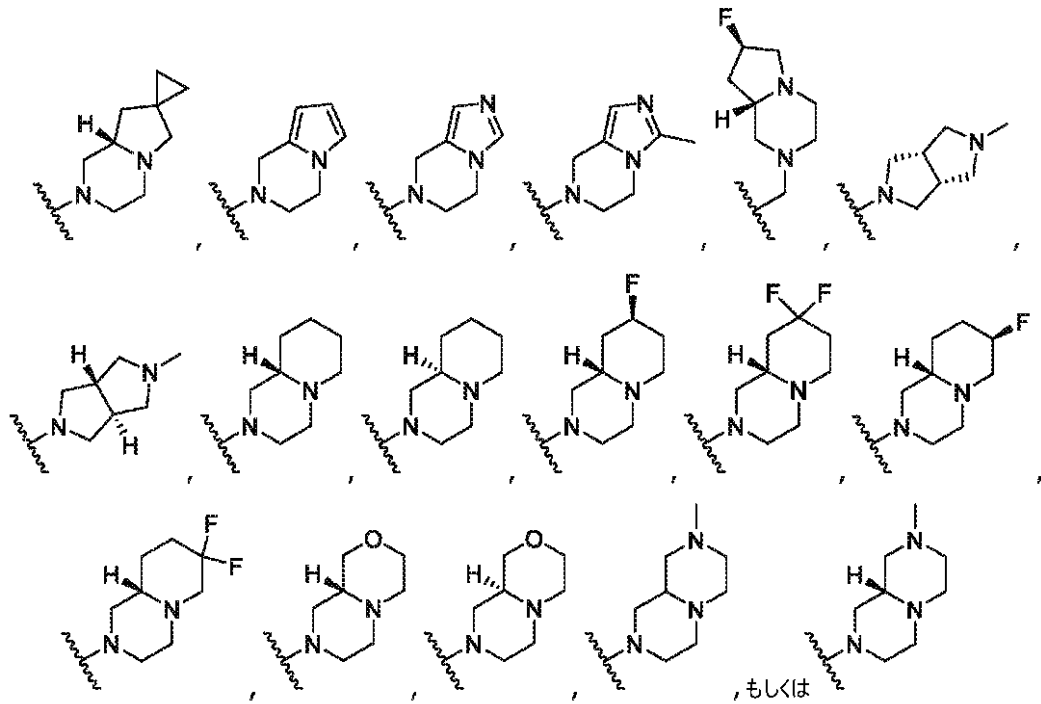
20

30

40

50

【化 7 9】



10

20

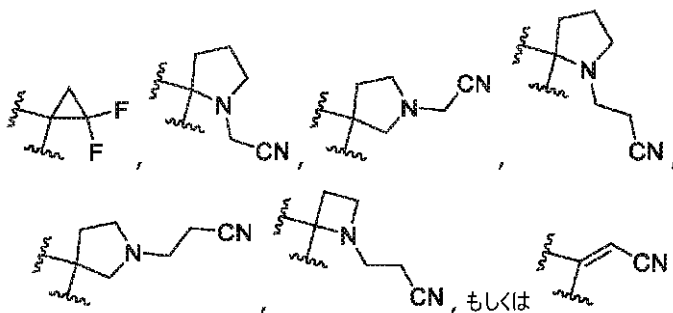
であり；

R^4 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 OH 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、3-フルオロシクロブター-1-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、 $CH_2C(O)OCH_3$ もしくは $CH_2OC(O)CH_3$ である；

または、 J^3 および R^4 は、それらが結合している原子と組み合わせ、

【化 8 0】

30



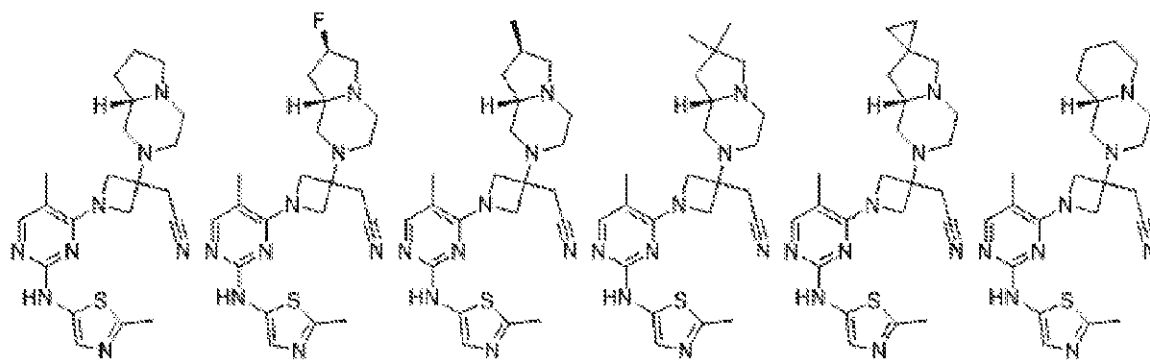
40

を形成する】。

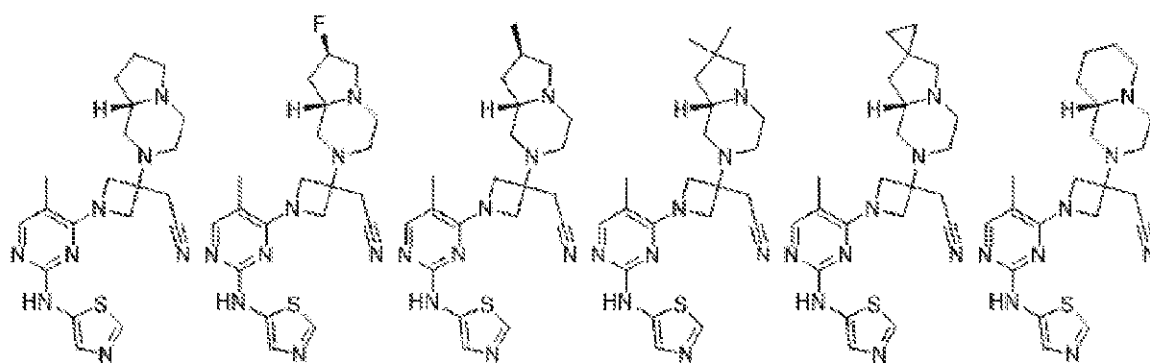
【請求項 1 3】

50

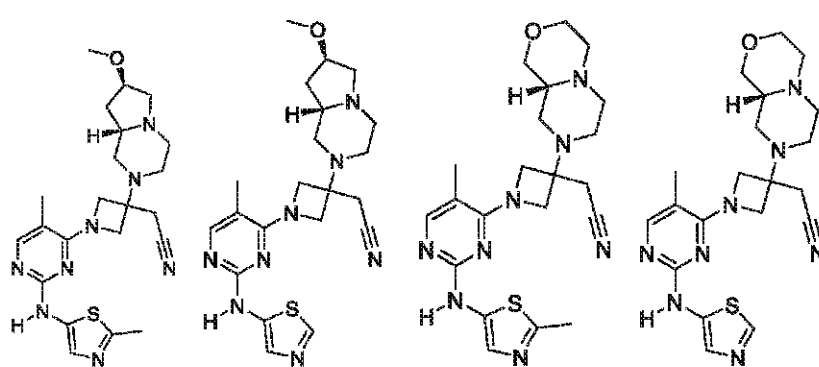
【化 8 1】



10



20

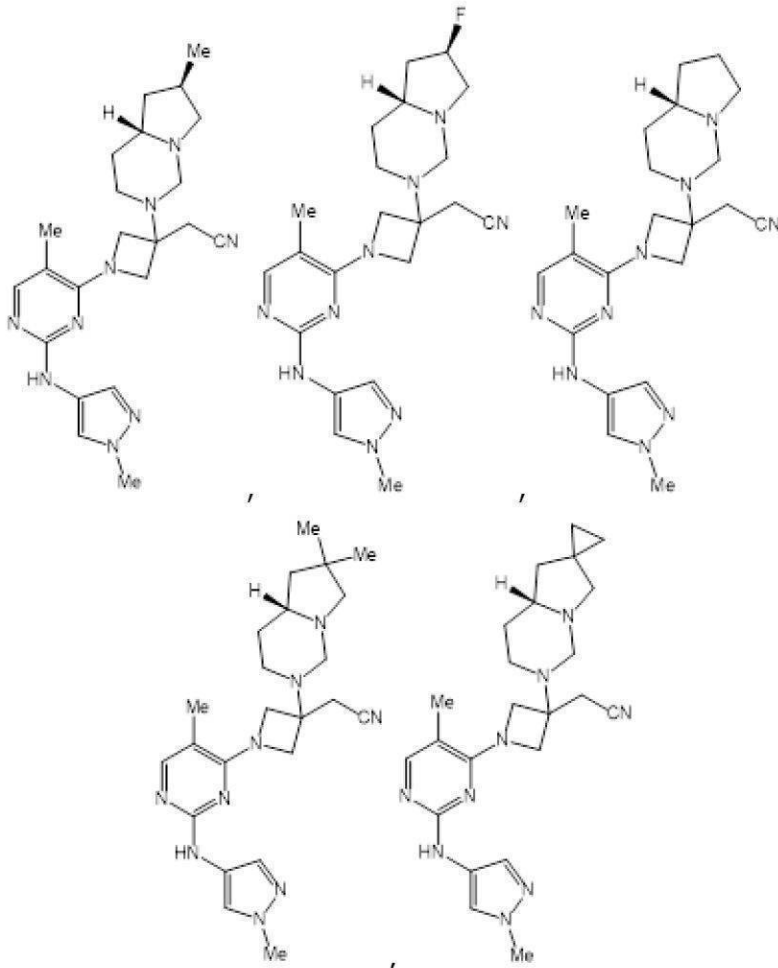


30

40

50

【化 8 2】



10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物が医薬組成物である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

眼の疾患または状態を処置することを必要とする対象において眼の疾患または状態を処置するための組成物であって、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

40

【請求項 1 8】

前記眼の疾患または状態が、非感染性ブドウ膜炎、脈絡網膜炎、虹彩炎、無菌性結膜炎、角膜炎、上強膜炎、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、アレルギー性結膜炎、傷害関連眼炎症もしくは眼乾燥症候群、原発性シェーグレン症候群、続発性シェーグレン症候群、発赤、眼瞼炎、乾性角結膜炎、眼充血、タイゲソン表層性点状角膜炎またはその組合せである、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記眼の疾患または状態が、ウェット型黄斑変性、ドライ型黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、後部ブドウ膜炎、網膜炎、遺伝子治療用ベクター（例えばウイルスベクター）による炎症、移植片対宿主疾患、眼瞼炎またはその組合せである、請求項 1 7 に記載の組成物。

50

【請求項 20】

眼炎症を軽減することを必要とする対象において眼炎症を軽減するための組成物であって、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 21】

自己免疫疾患または状態を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患または状態を処置するための組成物であって、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 22】

前記自己免疫疾患または状態が、円形脱毛症、全身性脱毛症、真性多血症、白斑、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I 型糖尿病、狼蒼、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺状態、慢性閉塞性肺疾患、臓器移植またはその組合せである、請求項 21 に記載の組成物。

10

【請求項 23】

キナーゼ活性に関連する疾患もしくは状態、またはキナーゼにより影響される疾患もしくは状態を処置するための組成物であって、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 24】

前記疾患または状態が、神経変性疾患もしくは状態、眼の疾患もしくは状態、心臓血管疾患もしくは状態、がん、血液がん、骨髄増殖状態、急性骨髄性白血病、リンパ腫またはその組合せである、請求項 23 に記載の組成物。

20

【請求項 25】

前記組成物が、前記対象の眼に局所的に、または前記対象の眼瞼に局所的に投与される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物が、前記対象の眼へ硝子体内注射によって投与される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 27】

請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物および使用説明書を含むキット。

30

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0300

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0300】

当業者は、慣用的な実験のみを使用して、本明細書に記載される主題の具体的な実施形態の多くの均等物を認識するか、または確認することができる。このような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

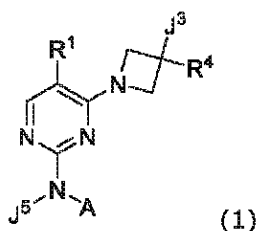
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

40

式：

【化 53】



を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩：

50

「式中、

J^5 は、H または $S(O)_2 - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ であり；

R^1 は、H、CN、ハロゲン、 $C_{1\sim6} \text{アルキル}$ 、 $O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ または $C_{3\sim7} \text{シクロアルキル}$ であり；

A は、 $C_{6\sim16} \text{アリール}$ または $C_{2\sim15} \text{ヘテロシクリル}$ であり、その各々は、OH、ハロゲン、 $C_{1\sim6} \text{アルキル}$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - OH$ 、 $O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $S(O)_2 - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $C_{3\sim7} \text{シクロアルキル}$ 、 $(C_{1\sim16} \text{アルキレン}) - C(O)OH$ 、 $(C_{1\sim16} \text{アルキレン}) - C(O)N(H) - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $(C_{1\sim16} \text{アルキレン}) - C(O)N(H) - OH$ または $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - N(C_{1\sim6} \text{アルキル}) - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ から独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく；

10

J^3 は、CN、OH、 NH_2 、 $C_{1\sim6} \text{アルキル}$ 、 $C_{1\sim6} \text{アルキニル}$ 、 $C_{3\sim7} \text{シクロアルキル}$ 、 $(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - CN$ 、 $(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - NH_2$ 、 $(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - N(H)C(O) - (C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - N(H)C(O) - (C_{2\sim8} \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $O - (C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $O - (C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - CN$ 、 $N(H)C(O) - (C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $N(H)C(O) - (C_{2\sim8} \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $N(H)C(O) - (C_{2\sim5} \text{ヘテロアリール})$ 、 $N(H)C(O) - (C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{2\sim5} \text{ヘテロアリール})$ 、 $N(H)C(O) - (C_{6\sim10} \text{アリール})$ 、 $N(H)C(O) - (C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{6\sim10} \text{アリール})$ 、 $N(H)C(O)NH_2$ 、 $N(H)(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $N(H)(C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $N(C_{1\sim6} \text{アルキル})(C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $N(H)(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{2\sim8} \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $N(H)(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{2\sim5} \text{ヘテロアリール})$ 、 $N(H)(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{6\sim10} \text{アリール})$ 、または $C_{2\sim15} \text{ヘテロシクリル}$ であり、その各々は、ハロゲン、O、OH、 $O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $S(O)_2 - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $S(O)_2 - (C_{1\sim6} \text{ハロアルキル})$ 、 $C(NH_2)(NH)$ 、 $C_{1\sim6} \text{アルキル}$ 、 $C_{1\sim6} \text{ハロアルキル}$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - OH$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - O - (C_{1\sim6} \text{ハロアルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - S(O)_2 - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - NH_2$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - N(H)(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - N(C_{1\sim6} \text{アルキル})(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - (C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - (C_{3\sim7} \text{ハロシクロアルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - (C_{2\sim5} \text{ヘテロアリール})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - (C_{6\sim10} \text{ハロアリール})$ 、 NH_2 、 $N(H)(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $N(C_{1\sim6} \text{アルキル})(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $N(H) - (C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $N(C_{1\sim6} \text{アルキル}) - (C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $N(H)C(O)O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $N(H)S(O)_2 - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $C(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $C(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - CN$ 、 $C(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - NH_2$ 、 $C(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - N(H)(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $C(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - N(C_{1\sim6} \text{アルキル})(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $C(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - N(H)[S(O)_2 - C_{1\sim6} \text{アルキル}]$ 、 $C(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - N(C_{1\sim6} \text{アルキル})[S(O)_2 - C_{1\sim6} \text{アルキル}]$ 、または $C(O)O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく；

20

30

40

R^4 は、H、OH、 $C_{1\sim6} \text{アルキル}$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - OH$ 、 $C_{1\sim6} \text{ハロアルキル}$ 、 $C_{3\sim7} \text{シクロアルキル}$ 、 $C_{3\sim7} \text{ハロシクロアルキル}$ 、 $(C_{1\sim3} \text{アルキレン}) - (C_{3\sim7} \text{シクロアルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン})CN$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - C(O)O - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $(C_{1\sim6} \text{アルキレン}) - OC(O) - (C_{1\sim6} \text{アルキル})$ もしくは $C_{2\sim8} \text{ヘテロシクロアルキル}$ である；

または、 J^3 および R^4 は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_{3\sim7} \text{シ}$

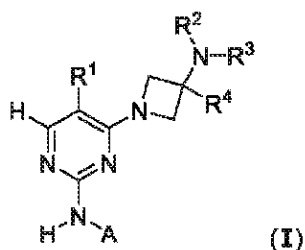
50

クロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $CC(H)-(C_0 \sim 6アルキレン)CN$ 、ハロゲンもしくは $(C_1 \sim 6アルキレン)CN$ から独立して選択される1もしくは2個の基で置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、もしくはハロゲンまたは $(C_1 \sim 6アルキレン)CN$ から独立して選択される1もしくは2個の基で置換された $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する]。

(項目2)

式：

【化54】



10

を有する、項目1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NH_2 、 OH 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

20

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも4個の構成原子であって多くとも12個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり、ならびに

A は、フェニルまたは1～3個のヘテロ原子を有する単環式 $C_3 \sim 5$ ヘテロアリアルであり、各ヘテロ原子は、独立して、 N 、 O または S である]。

(項目3)

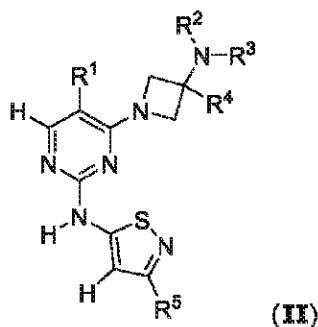
A が、1～3個のヘテロ原子を有する単環式 $C_3 \sim 5$ ヘテロアリアルであり、各ヘテロ原子が、独立して、 N 、 O または S である、項目2に記載の化合物。

30

(項目4)

前記化合物が、式：

【化55】



40

の化合物である、項目2もしくは3に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも4個の構成原子であって多くとも10個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

R^5 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキ

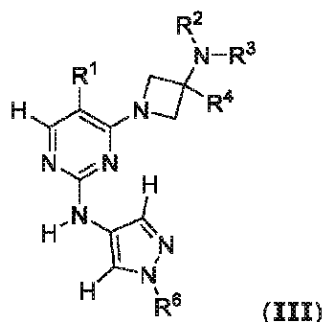
50

ル、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである]。

(項目5)

前記化合物が、式：

【化56】



10

の化合物である、項目3に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも4個の構成原子であって多くとも8個の構成原子のヘテロアルキルもしくは多環式環を形成し、

20

R^6 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^{10}$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシであり、

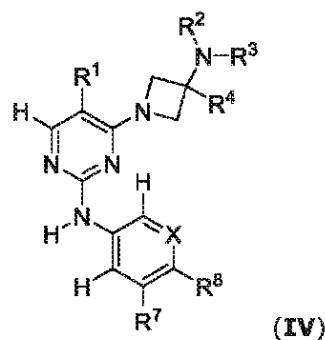
n は、1～10の間の整数であり、

R^{10} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキルである]。

(項目6)

前記化合物が、式：

【化57】



30

の化合物である、項目2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わさって、少なくとも4個の構成原子であって多くとも8個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

40

X は、 CH または N であり、

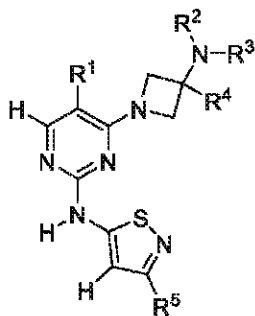
R^7 および R^8 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルもしくはメトキシであるか、または、 R^7 および R^8 は組み合わさって、少なくとも4個の構成原子であって多くとも8個の構成原子のヘテロアルキル環を形成する]。

50

(項目 7)

前記化合物が、式：

【化 5 8】



10

の化合物である、項目 4 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^1 は、H、Cl、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

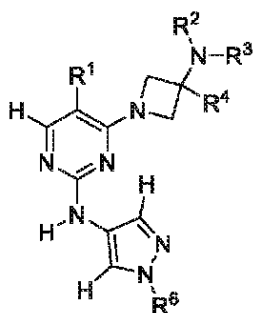
20

R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシである〕。

(項目 8)

前記化合物が、式：

【化 5 9】



30

の化合物である、項目 5 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

〔式中、

R^1 は、H、F、Cl、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^2 および R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルもしくは $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 は組み合わせあって、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子のヘテロアルキル環を形成し、

40

R^6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキルまたは $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n-COOR^{10}$ 、アルキレンシクロプロピルまたはメトキシであり、

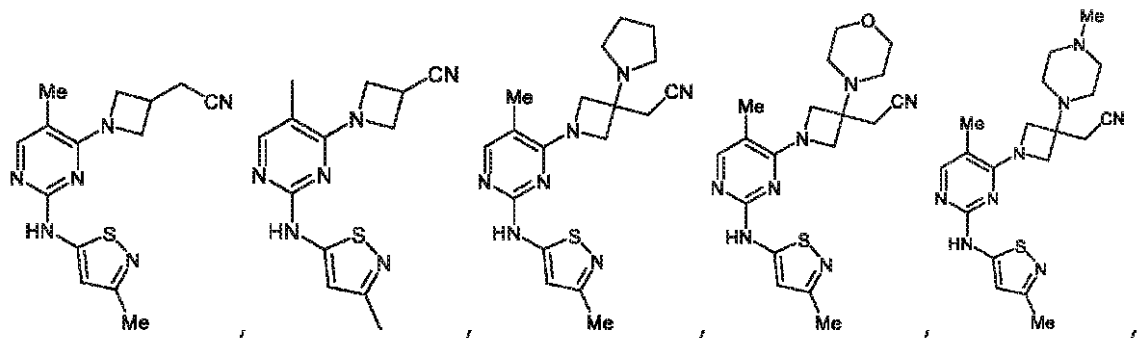
n は、1～10 の間の整数であり、

R^{10} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキルである〕。

(項目 9)

50

【化 6 0】



10

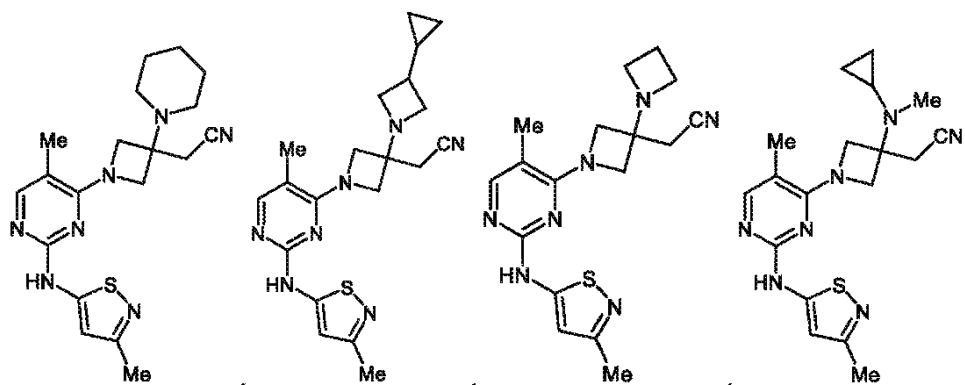
20

30

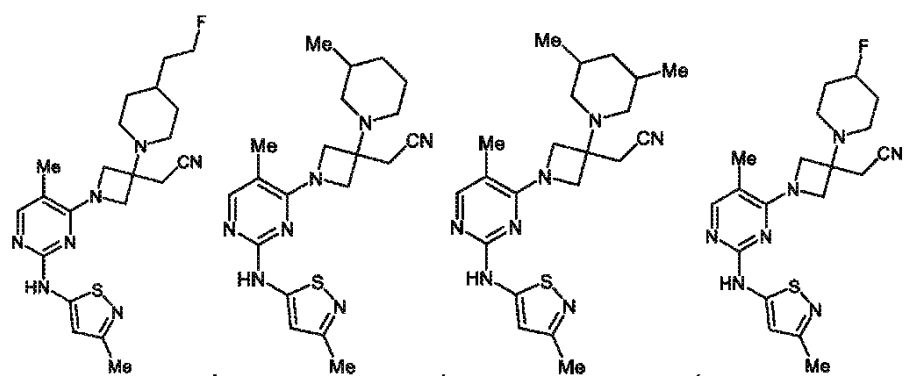
40

50

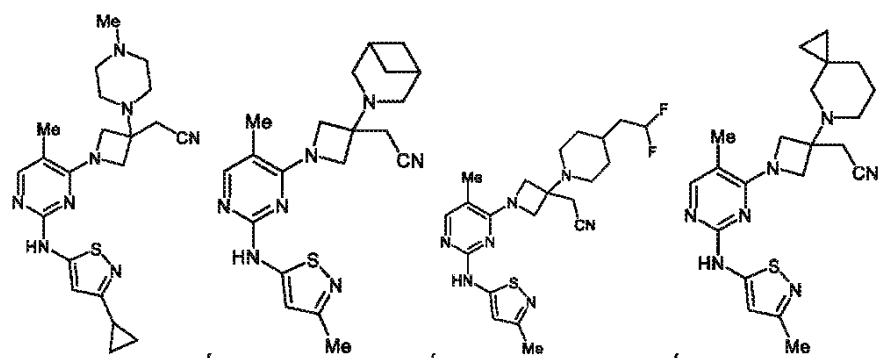
【化 6 1】



10



20

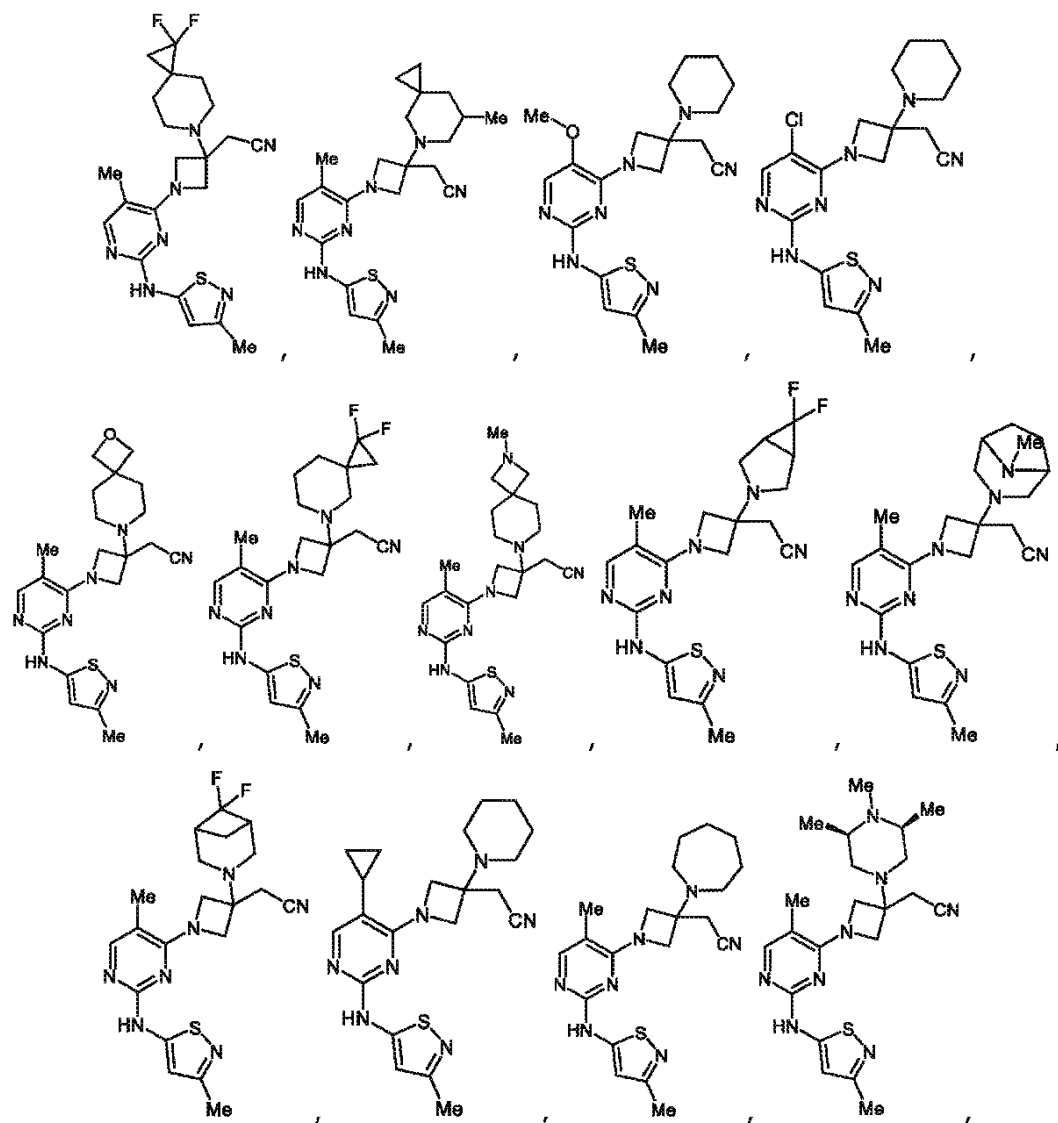


30

40

50

【化 6 2】



10

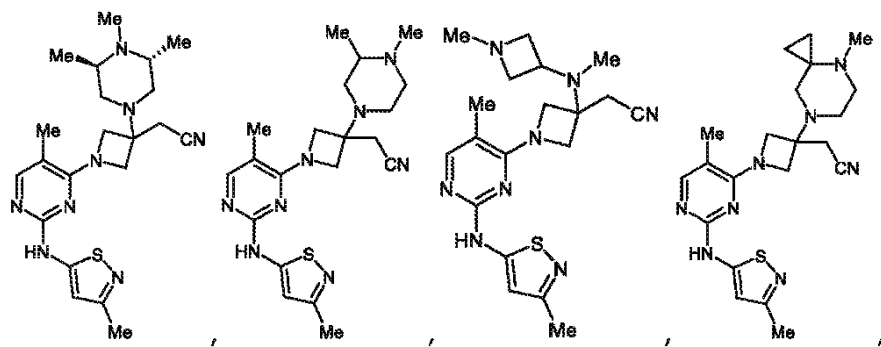
20

30

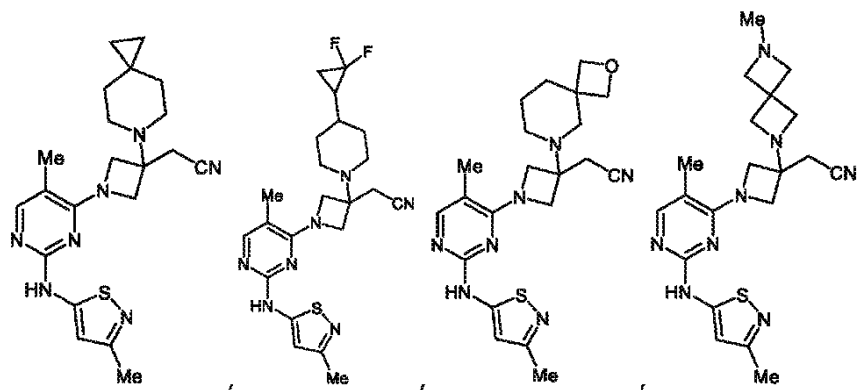
40

50

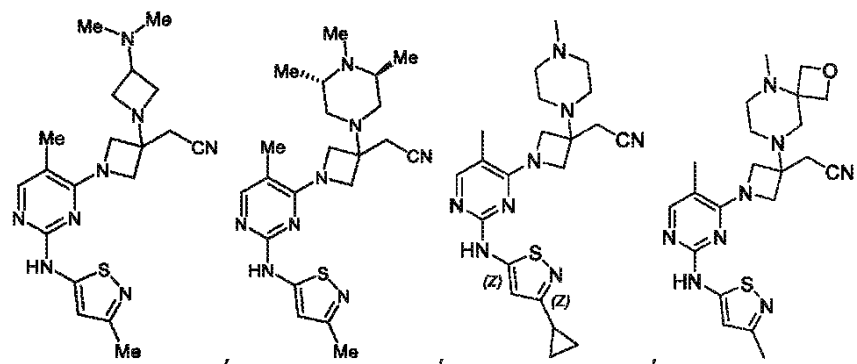
【化 6 3】



10



20

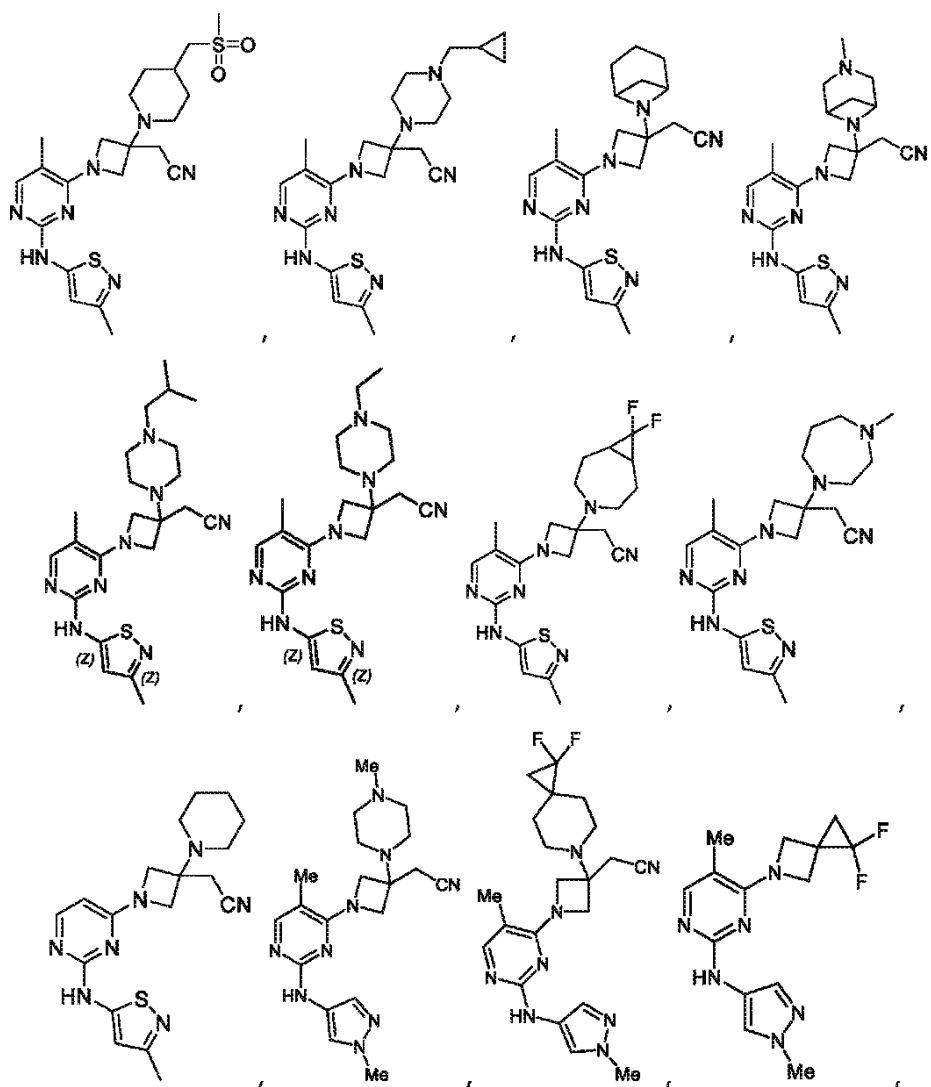


30

40

50

【化 6 4】



10

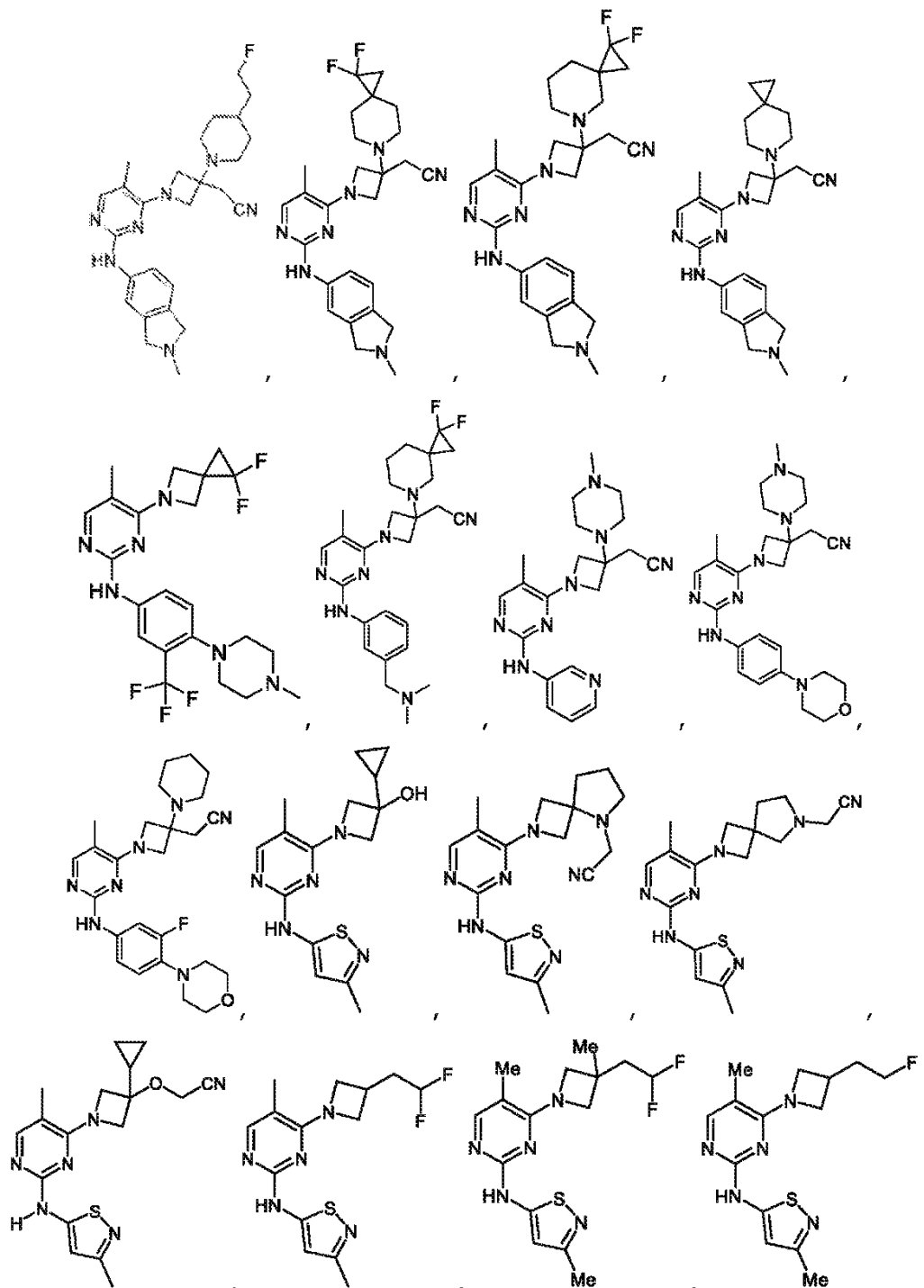
20

30

40

50

【化 6 5】



10

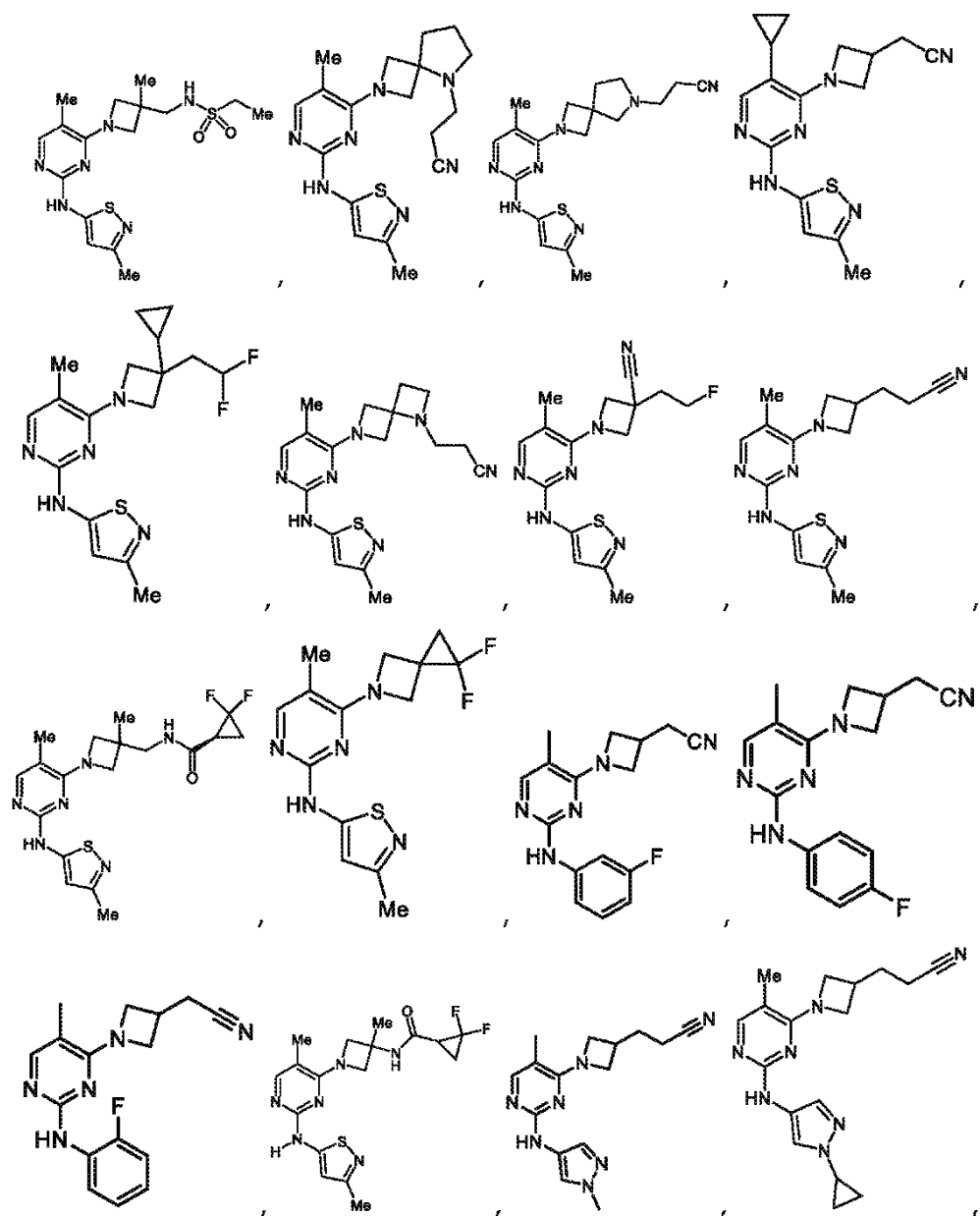
20

30

40

50

【化 6 6】



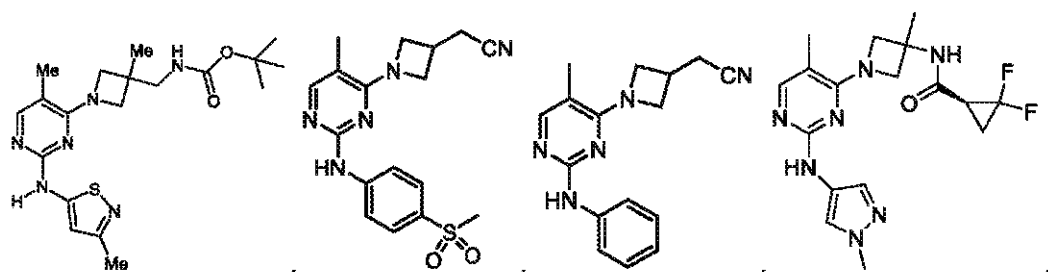
10

20

30

40

【化 6 7】



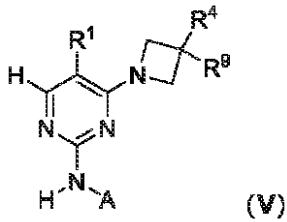
50

から選択される、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 0)

式：

【化 6 8】



10

を有する、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[式中、

R^1 は、H、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、OCH₂CF₃、C₁~3 アルキル、C₃~6 シクロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキルであり、

R^4 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルまたは C₁~6 ハロアルキル、CH₂CN、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂CH₂CN、アルキレンシクロアルキル、アルキレンシクロプロピルまたはヒドロキシルであり、

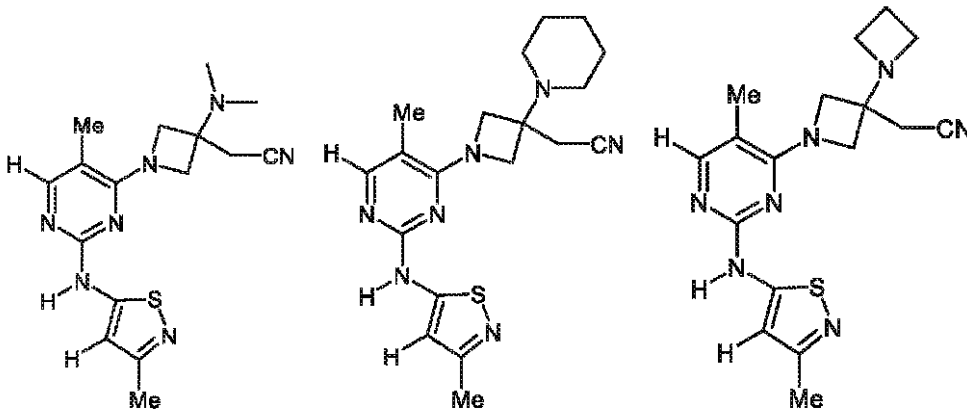
R^9 は、C₁~6 アルキル、C₁~6 ヘテロアルキルもしくは C₁~6 ハロアルキルであるか、または、 R^4 および R^9 は組み合わせさせて、少なくとも 4 個の構成原子であって多くとも 8 個の構成原子の炭素環式、多環式もしくはヘテロアルキル環を形成し、

A は、フェニルまたは 1~3 個のヘテロ原子を有する単環式 C₃~5 ヘテロアリールであり、各ヘテロ原子は、独立して、N、O または S である]。

20

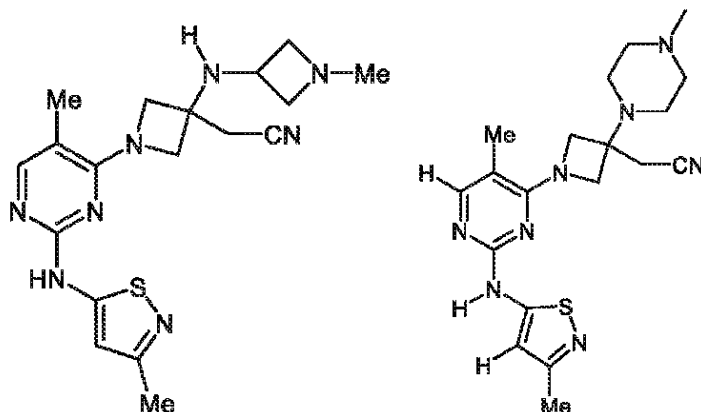
(項目 1 1)

【化 6 9】



30

【化 7 0】



40

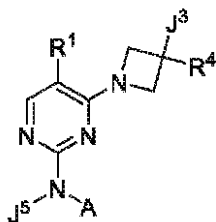
50

から選択される、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 2)

式：

【化 7 1】



10

を有する、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

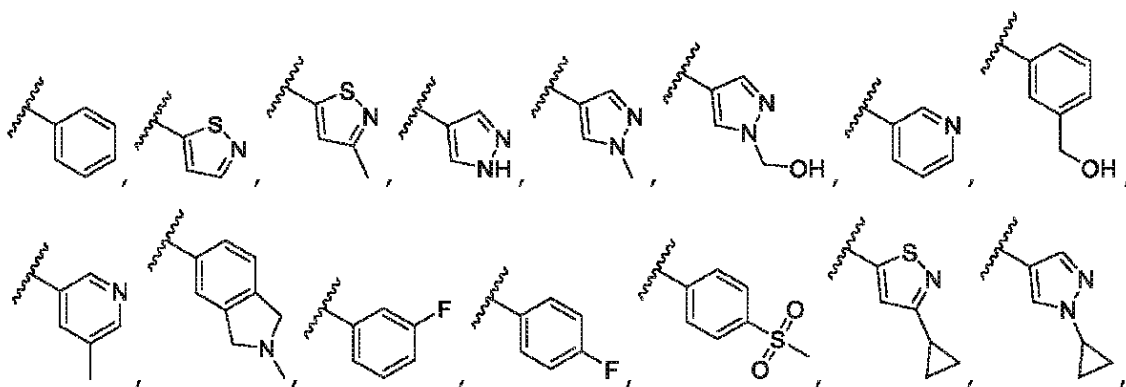
〔式中、

J⁵ は、H、S(O)₂CH₃ または S(O)₂CH₂CH₃ であり；

R¹ は、H、CH₃、CH₂CH₃、シクロプロピル、OCH₃、F、Cl または CN であり；

A は、

【化 7 2】



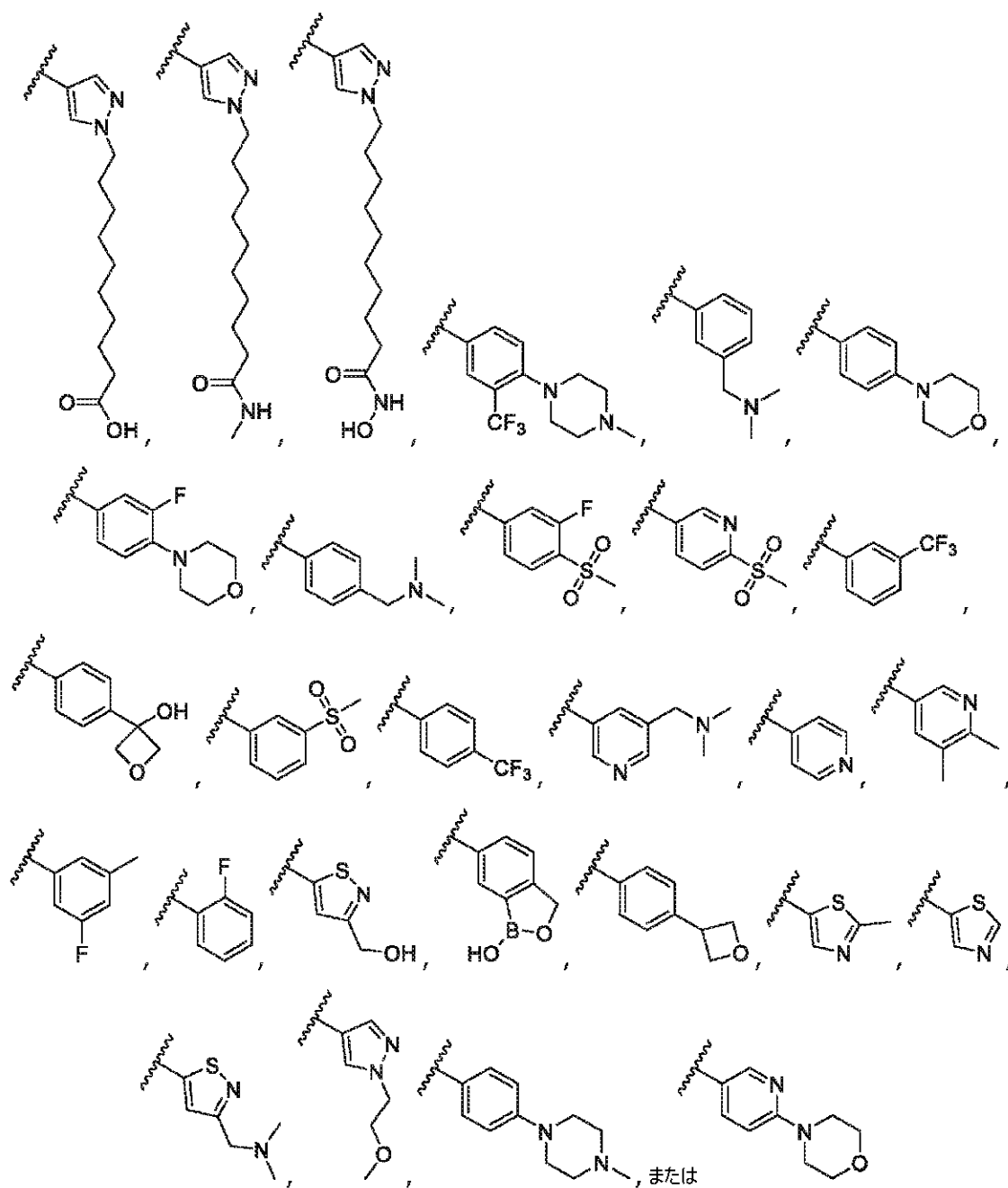
20

30

40

50

【化 7 3】



であり；

J³は、CN、OH、NH₂、

Chemical structures of various amide compounds, including aliphatic, aromatic, and heterocyclic derivatives, are shown. The structures are arranged in a grid, with some featuring substituents like fluorine (F), chlorine (Cl), and trifluoromethyl (CF₃).

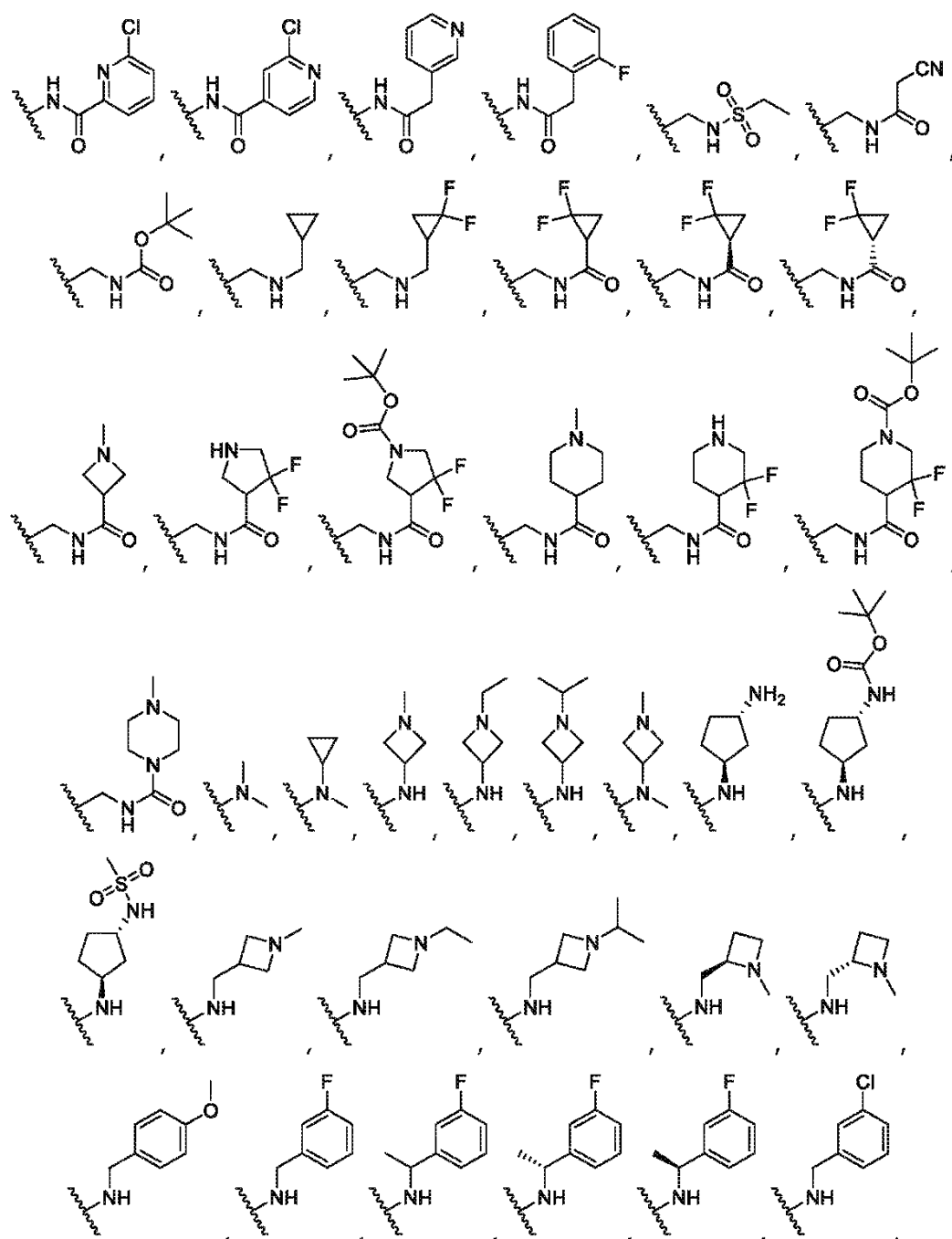
20

30

40

50

【化 7 5】



10

20

30

40

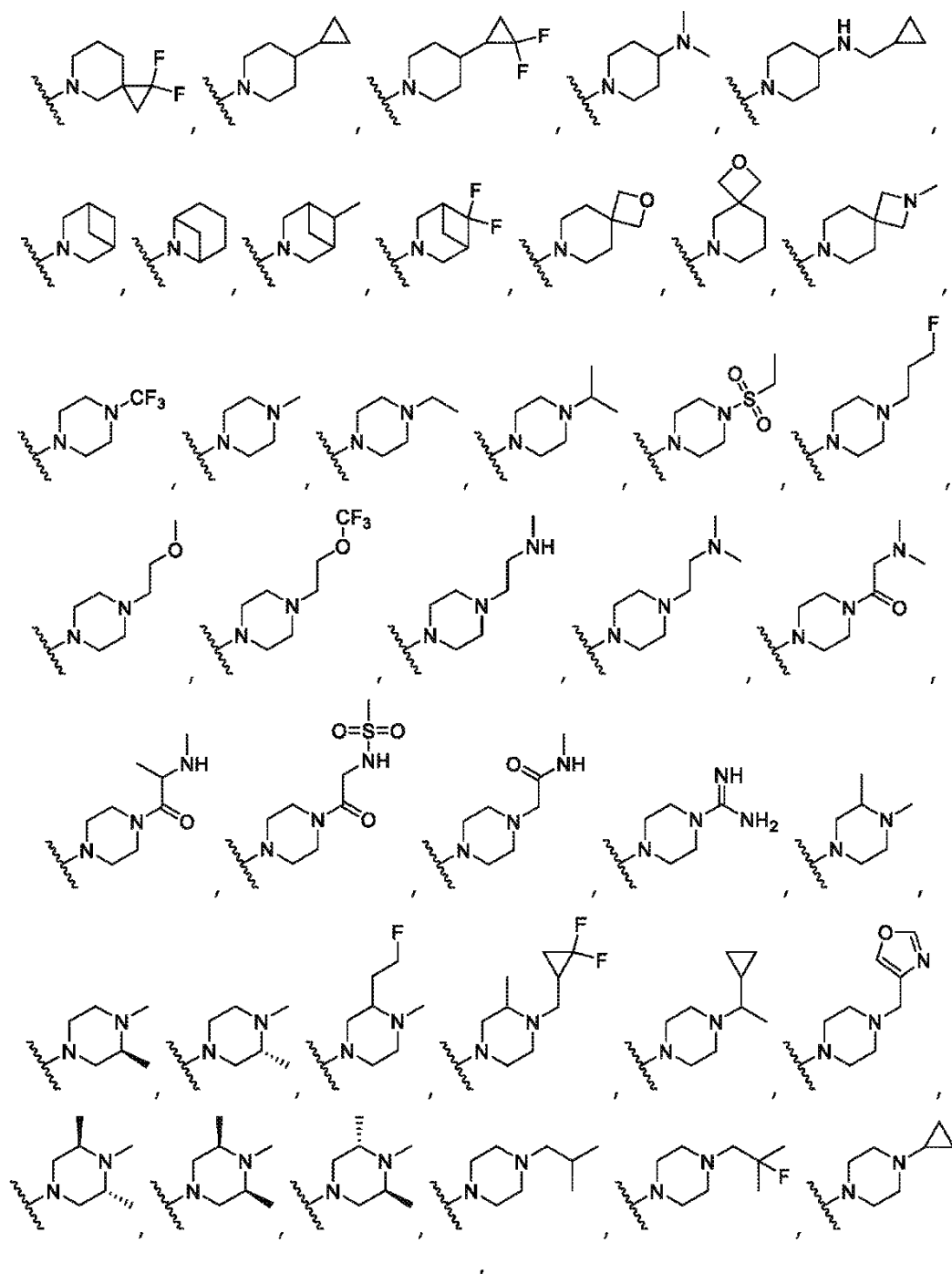
50

The image displays 120 chemical structures of substituted piperazine derivatives, organized into 10 rows of 12 structures each. Each structure features a piperazine ring with a wavy line indicating the attachment point. The substituents are as follows:

- Row 1: 2,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 2: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 3: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 4: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 5: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 6: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 7: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 8: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 9: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.
- Row 10: 2-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-chlorophenyl-2-ylmethylamine.

50

【化 7 7】



10

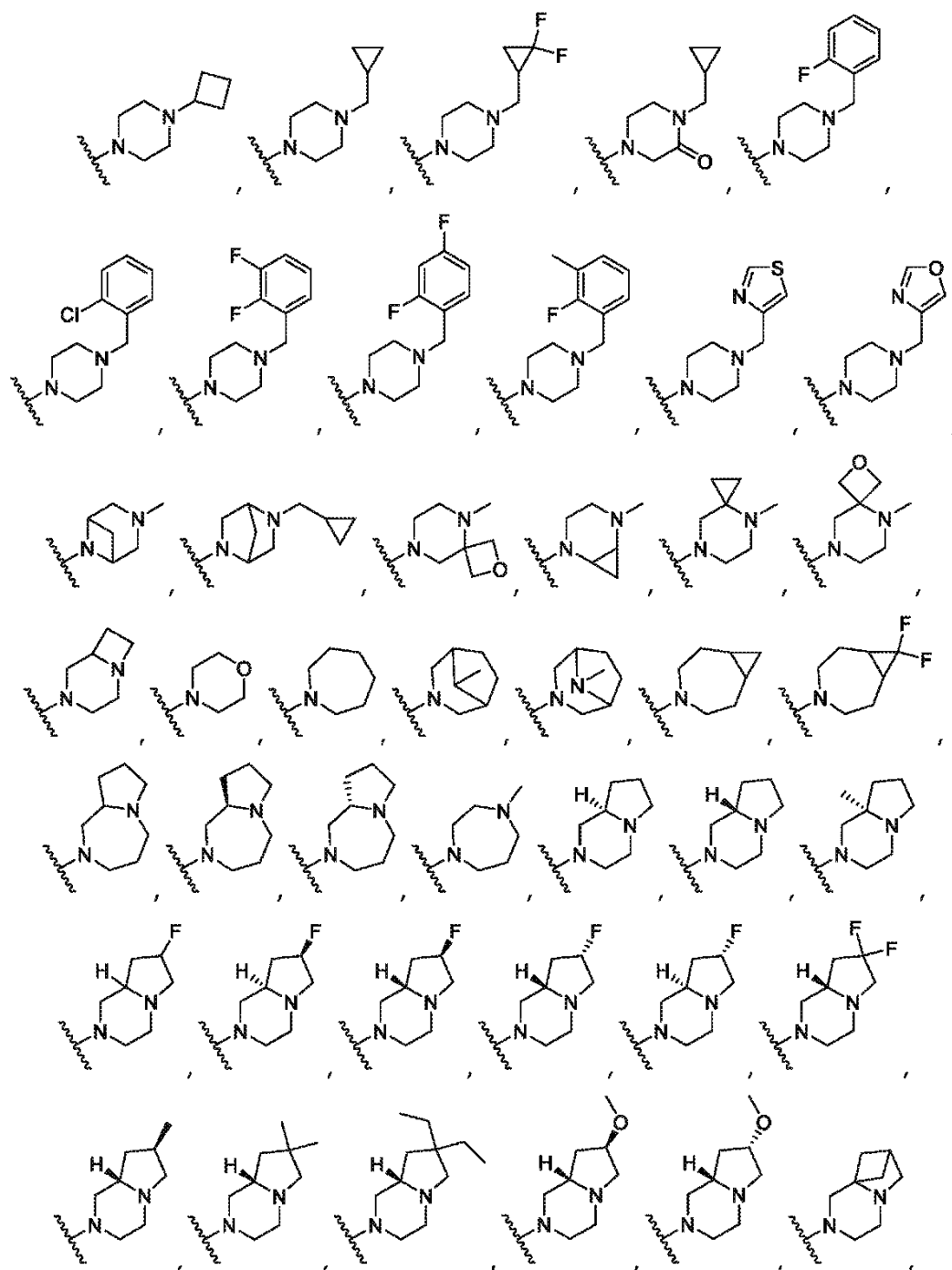
20

30

40

50

【化 7 8】



10

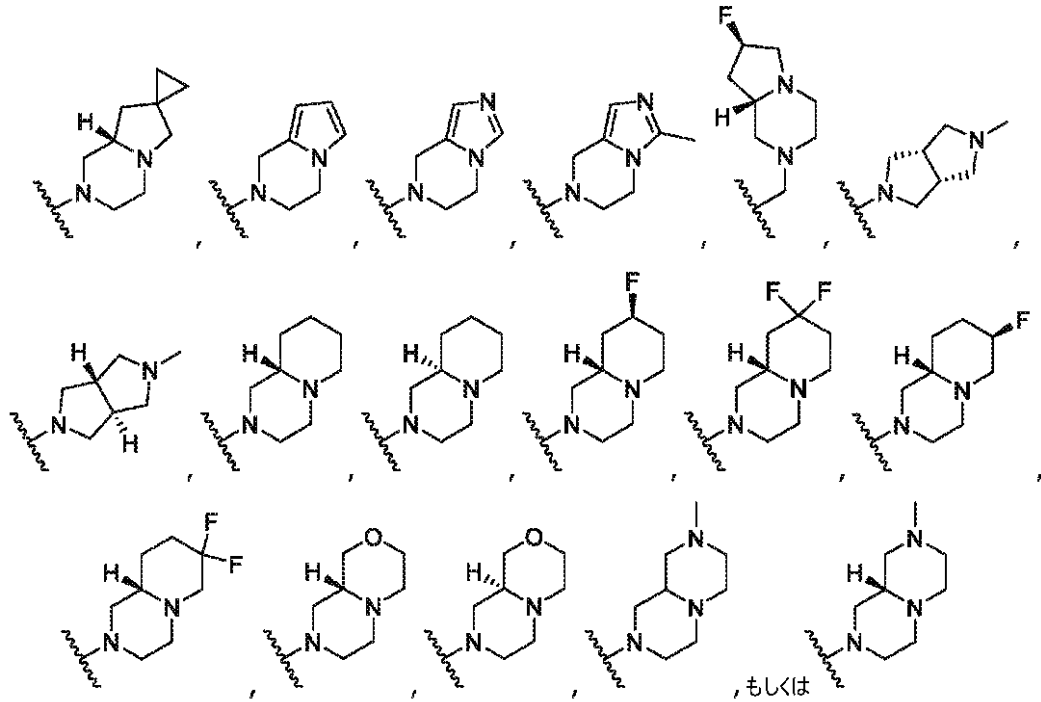
20

30

40

50

【化 7 9】



10

20

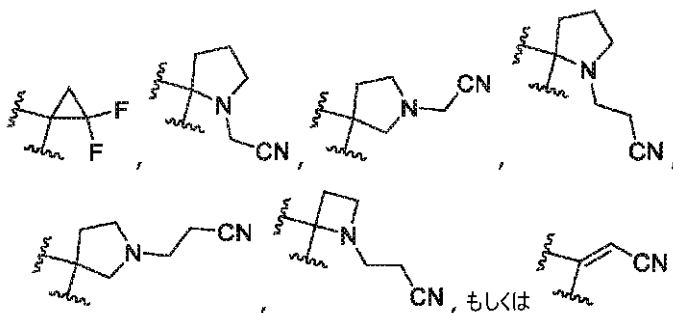
であり；

R^4 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 OH 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、3-フルオロシクロブター-1-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、 $CH_2C(O)OCH_3$ もしくは $CH_2OC(O)CH_3$ である；

または、 J^3 および R^4 は、それらが結合している原子と組み合わせ、

【化 8 0】

30



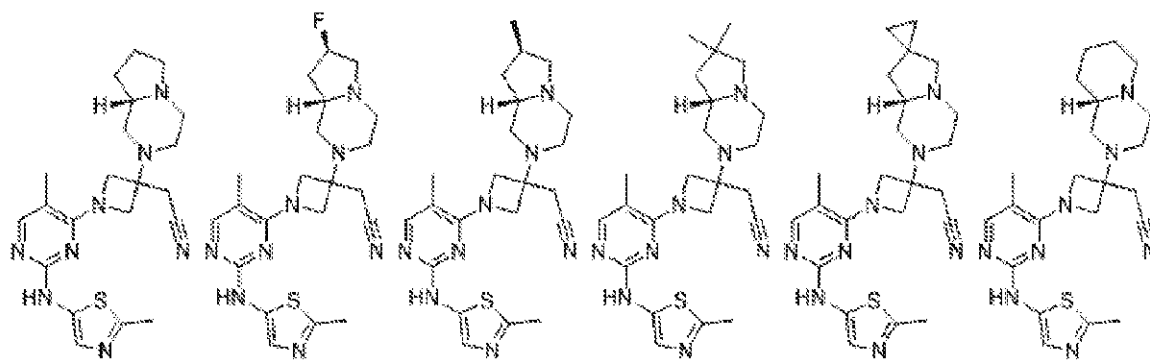
40

を形成する]。

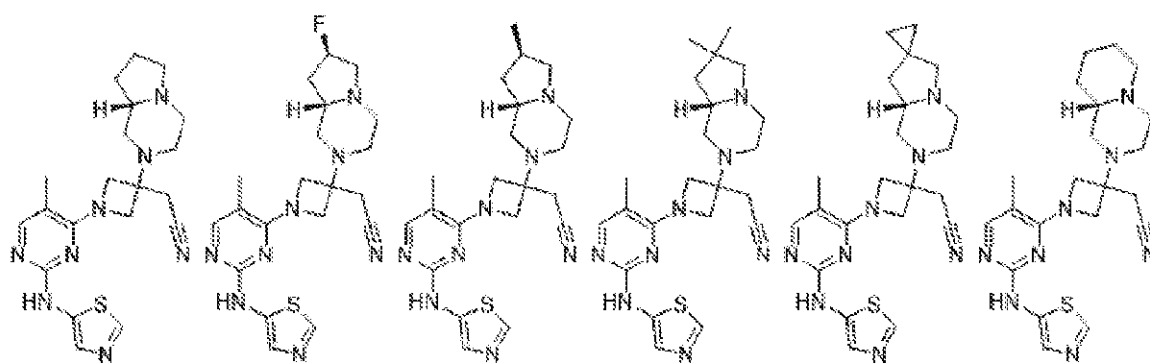
(項目 1 3)

50

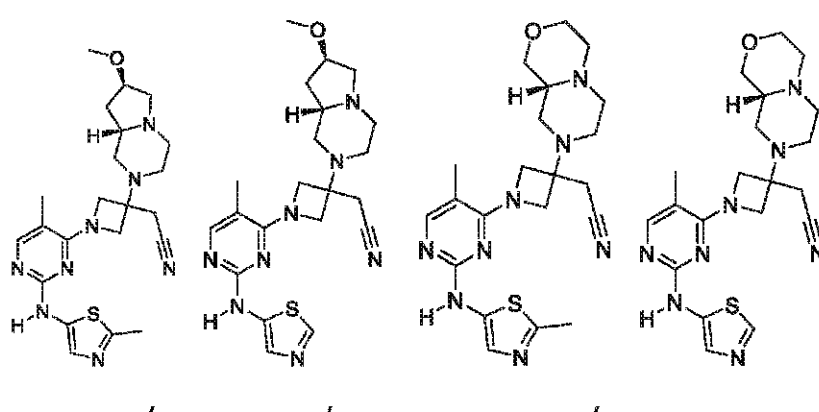
【化 8 1】



10



20

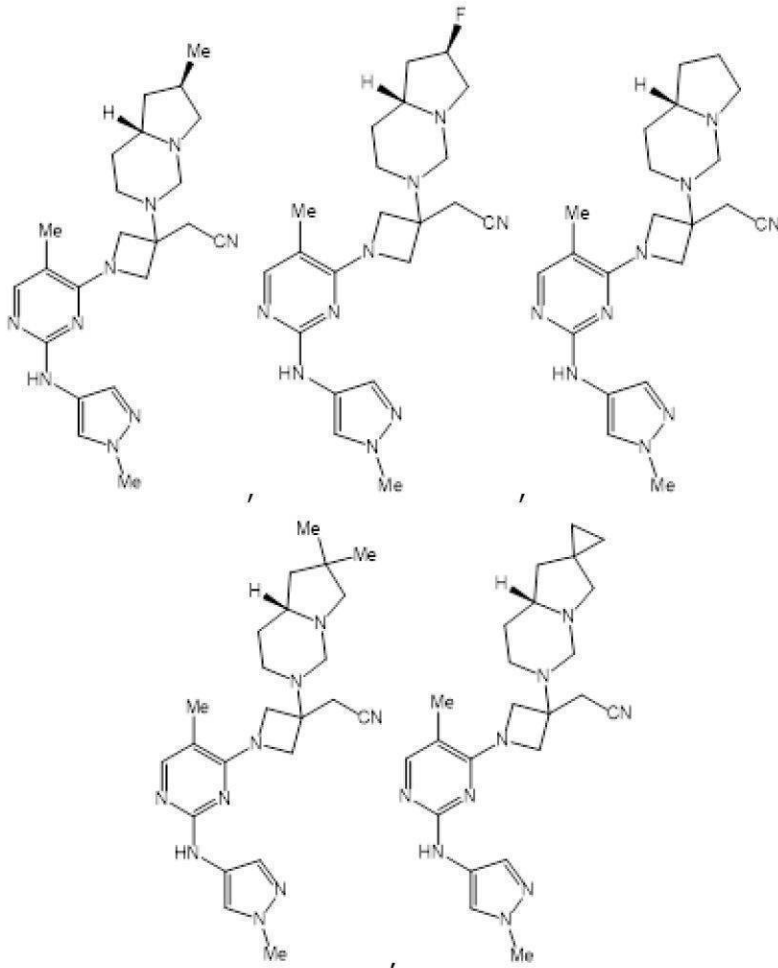


30

40

50

【化 8 2】



10

20

から選択される、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

(項目 1 4)

項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

(項目 1 5)

前記組成物が医薬組成物である、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 1 6)

前記組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む、項目 1 5 に記載の組成物。

(項目 1 7)

眼の疾患または状態を処置することを必要とする対象において眼の疾患または状態を処置する方法であって、前記対象に治療有効量の項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

40

(項目 1 8)

前記眼の疾患または状態が、非感染性ブドウ膜炎、脈絡網膜炎、虹彩炎、無菌性結膜炎、角膜炎、上強膜炎、眼乾燥症、マイボーム腺機能不全、アレルギー性結膜炎、傷害関連眼炎症もしくは眼乾燥症候群、原発性シェーグレン症候群、続発性シェーグレン症候群、発赤、眼瞼炎、乾性角結膜炎、眼充血、タイゲソン表層性点状角膜炎またはその組合せである、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記眼の疾患または状態が、ウェット型黄斑変性、ドライ型黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、後部ブドウ膜炎、網膜炎、遺伝子治療用ベクター（例えばウイルスベクター）による炎症、移植片対宿主疾患、眼瞼炎またはその組合せである、項目 1 7 に記載の方法。

50

(項目 2 0)

眼炎症を軽減することを必要とする対象において眼炎症を軽減する方法であって、前記対象に治療有効量の項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

(項目 2 1)

自己免疫疾患または状態を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患または状態を処置する方法であって、前記対象に治療有効量の項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

(項目 2 2)

前記自己免疫疾患または状態が、円形脱毛症、全身性脱毛症、真性多血症、白斑、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I 型糖尿病、狼蒼、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺状態、慢性閉塞性肺疾患、臓器移植またはその組合せである、項目 2 1 に記載の方法。

10

(項目 2 3)

キナーゼ活性に関連する疾患もしくは状態、またはキナーゼにより影響される疾患もしくは状態を処置する方法であって、対象に有効量の項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

(項目 2 4)

前記疾患または状態が、神経変性疾患もしくは状態、眼の疾患もしくは状態、心臓血管疾患もしくは状態、がん、血液がん、骨髄増殖状態、急性骨髄性白血病、リンパ腫またはその組合せである、項目 2 3 に記載の方法。

20

(項目 2 5)

前記投与は、前記対象の眼に局所的であるか、または前記対象の眼瞼に局所的である、項目 1 7 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記投与は、前記対象の眼への硝子体内注射によるものである、項目 1 7 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物または組成物、および使用説明書を含むキット。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2022/073385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61P27/02** **A61P29/00** **A61P35/00** **A61P37/00** **C07D401/14**
C07D413/14 **C07D417/14** **C07D487/04** **C07D491/06** **C07D498/04**
A61K31/506 **A61K31/5377**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/152325 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; CAI HUI [US] ET AL.) 17 December 2009 (2009-12-17) page 87; claim 33; example 108 -----	1-27
X	WO 2021/000884 A1 (UNIV SHENYANG PHARMACEUTICAL [CN]) 7 January 2021 (2021-01-07) compound 31 & EP 3 998 254 A1 (UNIV SHENYANG PHARMACEUTICAL [CN]) 18 May 2022 (2022-05-18) compound 31 ----- -/-	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 2022

Date of mailing of the international search report

31/10/2022

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

Authorized officer

Panday, Narendra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2022/073385

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/132502 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB] ET AL.) 6 November 2008 (2008-11-06) Last parargaph on page 36, R2 = 3- methoxyazetidin-1-yl examples 14, 19 -----	1-27
X	WO 2020/108516 A1 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD [CN] ET AL.) 4 June 2020 (2020-06-04) page 111; compounds 22, 23, 24 -----	1-27
X,P	WO 2022/078305 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 21 April 2022 (2022-04-21) page 79; compound 21 page 117; compounds 57, 58 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/073385
Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☐ forming part of the international application as filed. b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)). ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.	
2.	☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.	
3.	Additional comments:	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009152325 A1	17-12-2009	AU 2009257434 A1	17-12-2009
		BR PI0915720 A2	04-08-2015
		CA 2727684 A1	17-12-2009
		CN 102118969 A	06-07-2011
		CO 6321192 A2	20-09-2011
		CR 20110029 A	06-07-2011
		EA 201170005 A1	30-08-2011
		EC SP10010675 A	31-01-2011
		EP 2315521 A1	04-05-2011
		HK 1157569 A1	06-07-2012
		IL 209593 A	26-02-2015
		JP 5658662 B2	28-01-2015
		JP 2011524363 A	01-09-2011
		KR 20110017441 A	21-02-2011
		MY 158927 A	30-11-2016
		NI 201000214 A	01-08-2011
		NZ 589532 A	24-02-2012
		PE 20110061 A1	31-01-2011
		US 2011092474 A1	21-04-2011
		US 2014357614 A1	04-12-2014
WO 2021000884 A1	07-01-2021	CN 110317176 A	11-10-2019
		CN 111423384 A	17-07-2020
		CN 113891881 A	04-01-2022
		EP 3998254 A1	18-05-2022
		JP 2022538493 A	02-09-2022
		US 2022259196 A1	18-08-2022
		WO 2021000884 A1	07-01-2021
WO 2008132502 A1	06-11-2008	AR 066147 A1	29-07-2009
		PE 20090210 A1	01-04-2009
		TW 200846344 A	01-12-2008
		UY 31048 A1	28-11-2008
		WO 2008132502 A1	06-11-2008
WO 2020108516 A1	04-06-2020	CN 111601804 A	28-08-2020
		TW 202024069 A	01-07-2020
		WO 2020108516 A1	04-06-2020
WO 2022078305 A1	21-04-2022	TW 202227418 A	16-07-2022
		WO 2022078305 A1	21-04-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	491/107	(2006.01)	C 0 7 D	491/107	
C 0 7 D	471/10	(2006.01)	C 0 7 D	471/10	
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	C 0 7 D	487/08	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	471/08	(2006.01)	C 0 7 D	471/08	
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 エリス, デイビッド アーチャー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 1, ベドミンスター, ヒルズ ドライブ 5 5 0,
サード フロア

(72)発明者 ゴーダン, ヘーレン エム.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 7 0 3, ダーラム, アドバンスメント アベニュー 8
0 8, アール 2 0 5

(72)発明者 リコロウィック, シンシア エル.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 7 1 3, ダーラム, オデッセイ ドライブ 9 1 2

(72)発明者 スターディバント, ジル エム.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 6, チャペル ヒル, クローフォード デアリー ロ
ード 3 9 3 0

(72)発明者 デロング, ミッチェル エー.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 4, チャペル ヒル, ヒルクレスト サークル 2 1 2

(72)発明者 コプチンスキ, ケイシー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 6, チャペル ヒル, グレンヘブン ドライブ 1 0 6

(72)発明者 ホホワイト, ジェフリー シー.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 7, チャペル ヒル, シマービル ロード 2 0 2

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC79 CB02 CB05 CB22 GA07 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 MA58 MA66 NA14 ZA01 ZA36 ZA51 ZA59 ZA66
ZA67 ZA68 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13
ZB15 ZB26 ZB27 ZC20 ZC35