

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年3月15日 (2018.3.15)

【公表番号】特表2017-506675(P2017-506675A)

【公表日】平成29年3月9日 (2017.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-010

【出願番号】特願2016-572363(P2016-572363)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 4 H

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 5/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 25/28

C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 K 31/519
 C 0 7 D 519/00 3 0 1
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 519/00 3 1 1
 A 6 1 K 31/553

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月30日(2018.1.30)

【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

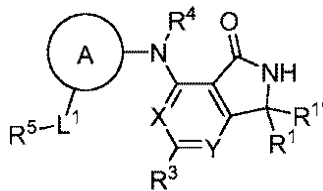
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 2 9 8】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I において：

X および Y の各々は独立して、 $=C(R^6)-$ または $=N-$ であり、ただし、X と Y とが同時には $=C(R^6)-$ にならず；

環 A は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環；または 4 員～6 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環であり；ここで環 A は、m 個の例の R^7 で置換されており；

R^1 および $R^{1'}$ の各々は独立して、水素、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であるか；あるいは

R^1 および $R^{1'}$ は、これらの間にある原子と一緒に、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～7 員のスピロ縮合環を形成し；

各 R^2 は独立して、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基で

あり；

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択される基であり；ここで R^3 は、 n 個の例の R^8 で置換されており；

R^4 は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R^5 は、水素、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択される基であり；ここで R^5 は、 p 個の例の R^9 で置換されており；

ただし、 R^3 がフェニル以外である場合、 L^1 が共有結合であるとき、 R^5 は、水素でも非置換アルキルでもなく；

R^6 、 R^7 、および R^8 の各例は独立して、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^9 の各例は独立して、オキソ、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシ脂肪族、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

L^1 は、共有結合、または $C_1 \sim 6$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ によって、必要に応じて独立して置き換えられており；

m は、0～4であり；

n は、0～4であり；

p は、0～6であり；そして

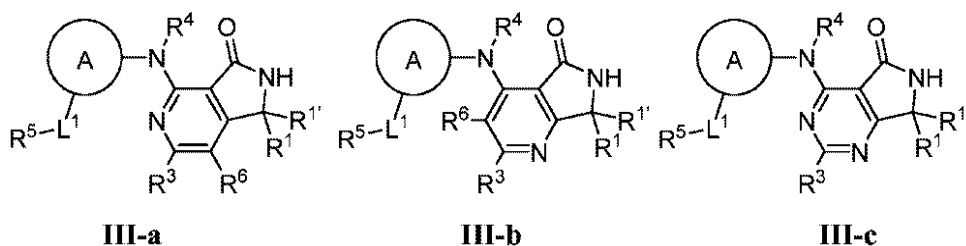
各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは；

同じ窒素上の2個の R 基は、これらの間にある原子と一緒にあって、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の、飽和、部分不飽和、またはヘテロアリールの環を形成する、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

式III-a、III-b、もしくはIII-c；

【化 2 9 9】



のうちの 1 つの、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

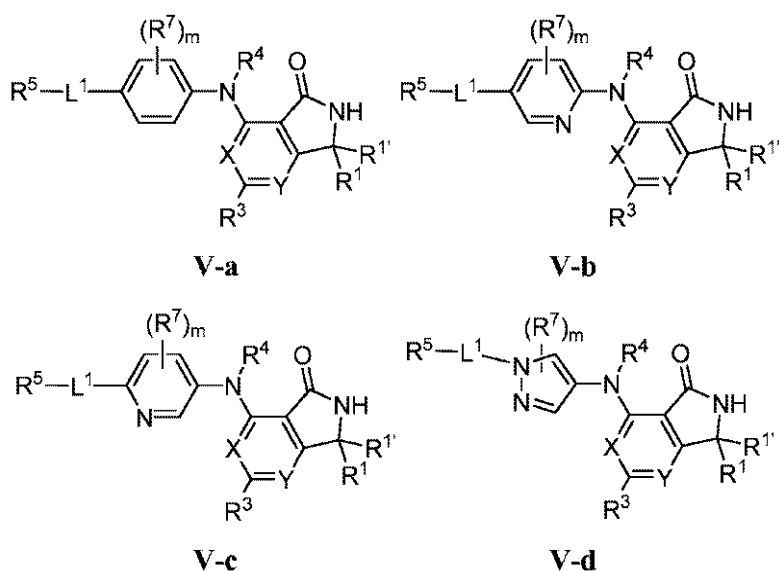
【請求項 3】

環 A は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、またはピラゾール - 4 - イルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

式 V - a、V - b、V - c、もしくは V - d :

【化 3 0 0】



のうちの 1 つの、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

L¹ は、-CH₂C(O)-、-C(O)-、または共有結合である、請求項 1 ~ 4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

L¹ は、-CH₂C(O)-または-C(O)-である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

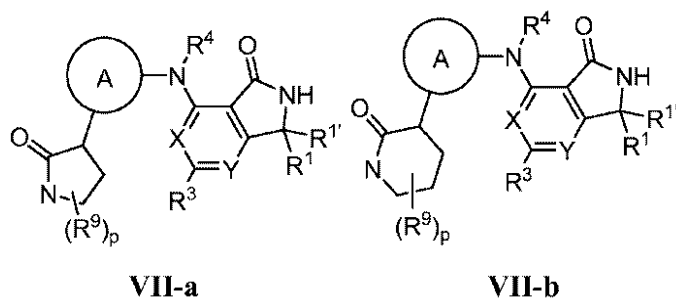
【請求項 7】

L¹ は共有結合である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

R⁵ はピロリジニルであり、そして R⁹ の 1 つの例はオキソであり、これによって、式 **VII - a** もしくは **VII - b** :

【化 3 0 1】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成し、ここで p は 0 ~ 2 である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

R³ は、フェニル、ピロリジニル、またはピペリジニルである、請求項 1 ~ 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

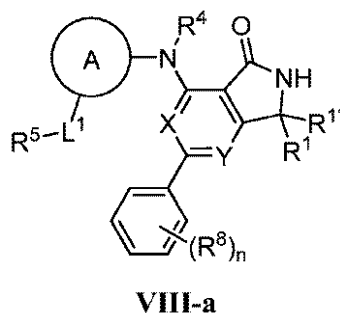
【請求項 10】

R³ はフェニルである、請求項 1 ~ 9 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 11】

式 VIIII - a :

【化 3 0 2】



の、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

n は 1 ~ 3 である、請求項 1 ~ 11 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 13】

少なくとも 1 個の R⁸ は、ハロゲンまたは CF₃ である、請求項 1 ~ 12 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

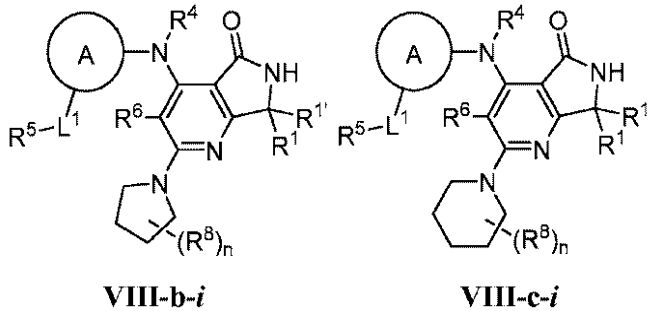
【請求項 14】

R³ は、ピロリジニルまたはピペリジニルである、請求項 1 ~ 13 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 15】

式 VIIII - b - i もしくは VIIII - c - i :

【化 3 0 3】



のうちの1つの、請求項14に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項16】

少なくとも1個の R^8 は $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項1～12、14、または15のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項17】

R^1 と $R^{1'}$ との両方が水素である、請求項1～16のうちのいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項18】

前記化合物は、本明細書の表1に記載される化合物から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

【請求項20】

TYK2を生物学的サンプルにおいて阻害する方法であって、該サンプルを、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項21】

TYK2媒介性の障害、疾患、または状態を、患者において処置するための、請求項19に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害から選択される、請求項21に記載の薬学的組成物。

【請求項23】

前記障害は自己免疫障害である、請求項22に記載の薬学的組成物。

【請求項24】

前記自己免疫障害は、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、請求項23に記載の薬学的組成物。

【請求項25】

前記障害は炎症性障害である、請求項22に記載の薬学的組成物。

【請求項26】

前記炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項27】

前記障害は増殖性障害である、請求項22に記載の薬学的組成物。

【請求項28】

前記増殖性障害は血液学的がんである、請求項27に記載の薬学的組成物。

【請求項29】

前記増殖性障害は白血病である、請求項 27 に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

前記白血病は T 細胞白血病である、請求項 29 に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

前記 T 細胞白血病は T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L) である、請求項 30 に記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

前記増殖性障害は、T Y K 2 における 1 つまたはより多くの活性化突然変異に関連する、請求項 27 に記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

前記障害は移植に関連する、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

前記障害は、移植拒絶または対宿主性移植片病である、請求項 33 に記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

前記障害は内分泌性障害である、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

前記内分泌性障害は、多嚢胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または 1 型糖尿病である、請求項 35 に記載の薬学的組成物。

【請求項 37】

前記障害は神経学的障害である、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 38】

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、請求項 37 に記載の薬学的組成物。

【請求項 39】

前記障害は、I 型インターフェロン、I L - 10、I L - 12、または I L - 23 のシグナル伝達に関連する、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、T Y K 2 キナーゼが関与するシグナル伝達経路の調節に関連する、種々の疾患、障害または状態を処置するために有用である。このような疾患、障害、または状態としては、本明細書中に記載されるものが挙げられる。

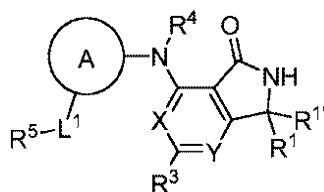
発明により提供される化合物はまた、生物学および病理学的現象における T Y K 2 酵素の研究；身体組織において起こる細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新たな T Y K 2 阻害剤またはキナーゼ、シグナル伝達経路、およびサイトカインレベルの他のレギュレーターの、インビトロまたはインビボでの比較評価のために有用である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I :

【化 2 9 8】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I において：

X および Y の各々は独立して、 $=C(R^6)-$ または $=N-$ であり、ただし、X と Y とが同時には $=C(R^6)-$ にならず；

環 A は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環；または 4 員～6 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環であり；ここで環 A は、m 個の例の R^7 で置換されており；

R^1 および $R^{1'}$ の各々は独立して、水素、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であるか；あるいは

R^1 および $R^{1'}$ は、これらの間にある原子と一緒に、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～7 員のスピロ縮合環を形成し；

各 R^2 は独立して、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、フェニル、3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択される基であり；ここで R^3 は、n 個の例の R^8 で置換されており；

R^4 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

R^5 は、水素、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択される基であり；ここで R^5 は、p 個の例の R^9 で置換されており；

ただし、 R^3 がフェニル以外である場合、 L^1 が共有結合であるとき、 R^5 は、水素でも非置換アルキルでもなく；

R^6 、 R^7 、および R^8 の各例は独立して、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$

、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^9 の各例は独立して、オキソ、 C_{1-6} ヒドロキシ脂肪族、 $-R^2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

L^1 は、共有結合、または C_{1-6} の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ によって、必要に応じて独立して置き換えられており；

m は、0～4であり；

n は、0～4であり；

p は、0～6であり；そして

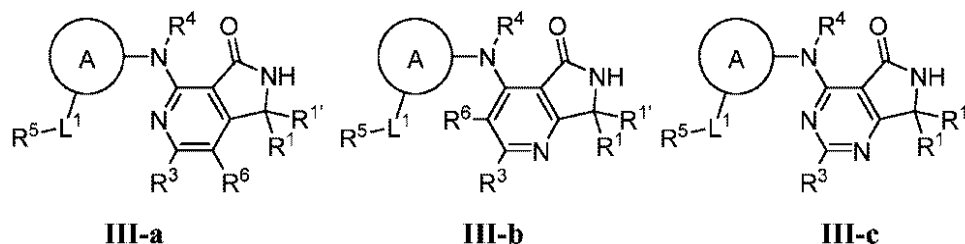
各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは；

同じ窒素上の2個の R 基は、これらの間にある原子と一緒にあって、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の、飽和、部分不飽和、またはヘテロアリールの環を形成する、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

式III-a、III-b、もしくはIII-c：

【化299】



のうちの1つの、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

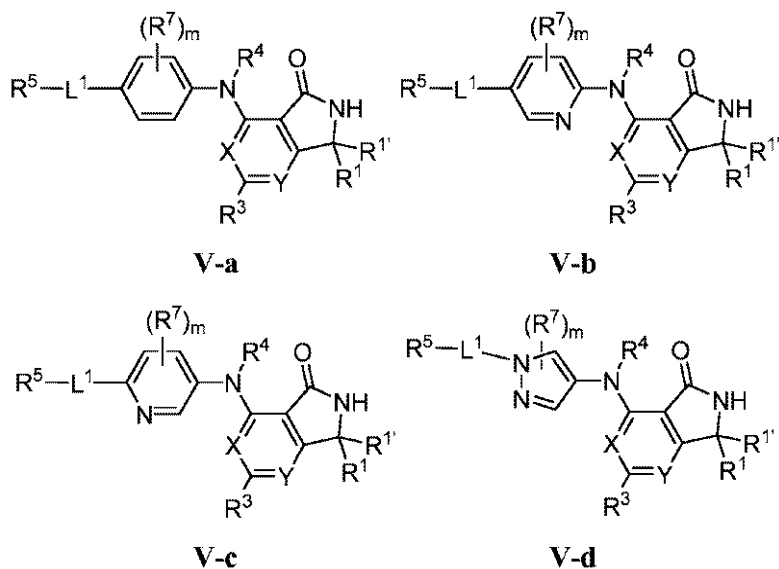
(項目3)

環Aは、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、またはピラゾール-4-イルである、前出の項目のうちのいずれか1項に記載の化合物。

(項目4)

式V-a、V-b、V-c、もしくはV-d：

【化 3 0 0】



のうちの 1 つの、項目 3 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 5)

L^1 は、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、または共有結合である、前出の項目のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

L^1 は、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(O)-$ である、項目 5 に記載の化合物。

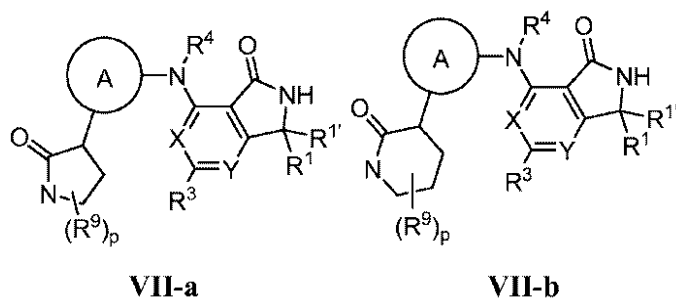
(項目 7)

L^1 は共有結合である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 8)

R^5 はピロリジニルであり、そして R^9 の 1 つの例はオキシであり、これによって、式 **VII-a** もしくは **VII-b** :

【化 3 0 1】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成し、ここで p は 0 ~ 2 である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 9)

R^3 は、フェニル、ピロリジニル、またはピペリジニルである、前出の項目のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

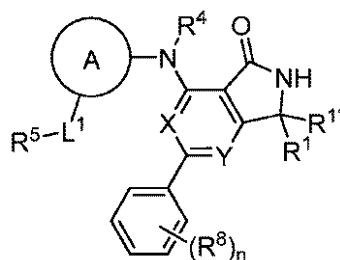
(項目 10)

R^3 はフェニルである、前出の項目のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)

式 **VII-a** :

【化 3 0 2】



VIII-a

の、項目 1 0 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 2)

n は 1 ~ 3 である、前出の項目のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3)

少なくとも 1 個の R⁸ は、ハロゲンまたは C F₃ である、前出の項目のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

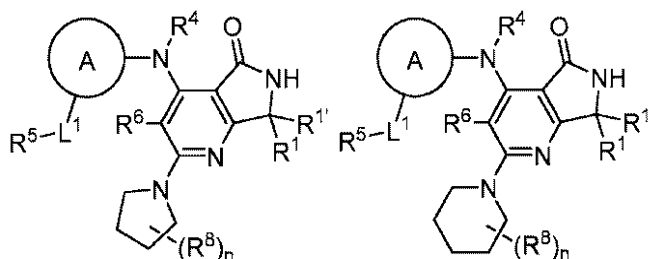
(項目 1 4)

R³ は、ピロリジニルまたはピペリジニルである、前出の項目のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

式 V I I I - b - i もしくは V I I I - c - i :

【化 3 0 3】



VIII-b-i

VIII-c-i

のうちの 1 つの、項目 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 6)

少なくとも 1 個の R⁸ は C₁ ~ 6 アルキルである、項目 1 ~ 1 2、1 4、または 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

R¹ と R^{1'} との両方が水素である、前出の項目のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 8)

前記化合物は、本明細書の表 1 に記載される化合物から選択される、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 9)

前出の項目のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

(項目 2 0)

T Y K 2 を生物学的サンプルにおいて阻害する方法であって、該サンプルを、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩と接触させる工程。

を包含する、方法。

(項目 2 1)

T Y K 2 媒介性の障害、疾患、または状態を、患者において処置する方法であって、該患者に、項目 1 9 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 2 2)

前記障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害から選択される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記障害は自己免疫障害である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記自己免疫障害は、1 型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記障害は炎症性障害である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記障害は増殖性障害である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記増殖性障害は血液学的がんである、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記増殖性障害は白血病である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記白血病は T 細胞白血病である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記 T 細胞白血病は T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L) である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記増殖性障害は、T Y K 2 における 1 つまたはより多くの活性化突然変異に関連する、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記障害は移植に関連する、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記障害は、移植拒絶または対宿主性移植片病である、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記障害は内分泌性障害である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記内分泌性障害は、多嚢胞性卵巢症候群、クルゾン症候群、または 1 型糖尿病である、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記障害は神経学的障害である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記障害は、I 型インターフェロン、I L - 1 0、I L - 1 2、または I L - 2 3 のシグナル伝達に関連する、項目 2 1 に記載の方法。