

【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

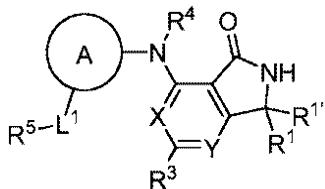
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化298】



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(R⁶) - または=N- であり、ただし、X と Y とが同時には=C(R⁶) - 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 R⁷ で置換されており；

R¹ および R^{1'} の各々は独立して、水素、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、または-N(R)S(O)₂R であるか；あるいは

R¹ および R^{1'} は、これらの間にある原子と一緒にになって、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 R² は独立して、C₁～₆ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、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

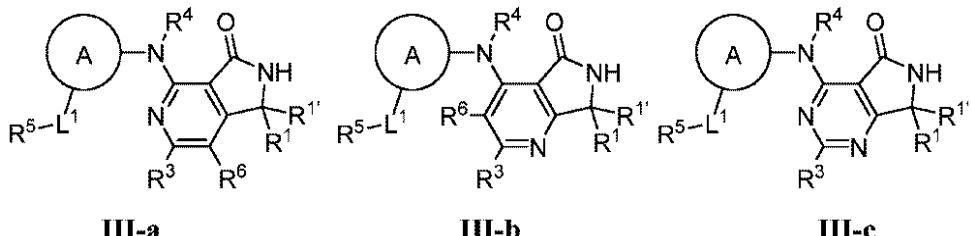
各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

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になって、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 I I I - a、I I I - b、もしくはI I I - 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。

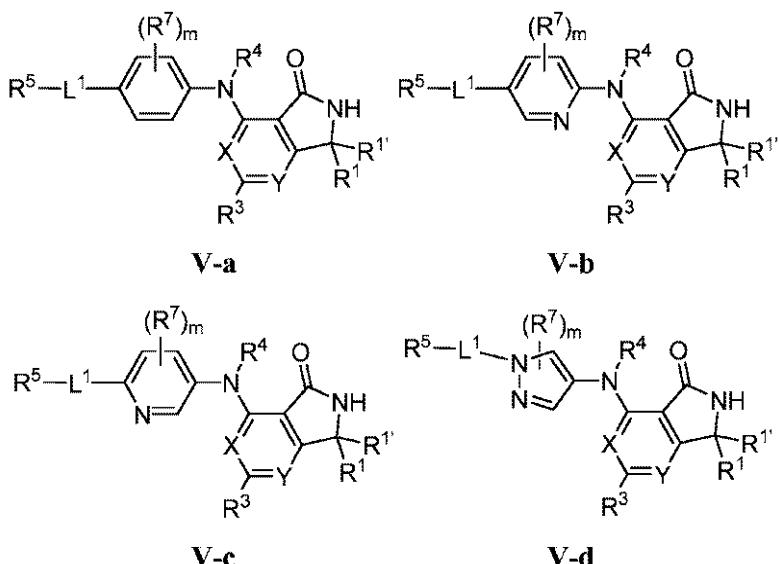
【請求項 3】

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】

L^1 は、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、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】

L^1 は、 $-CH_2C(O)-$ 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。

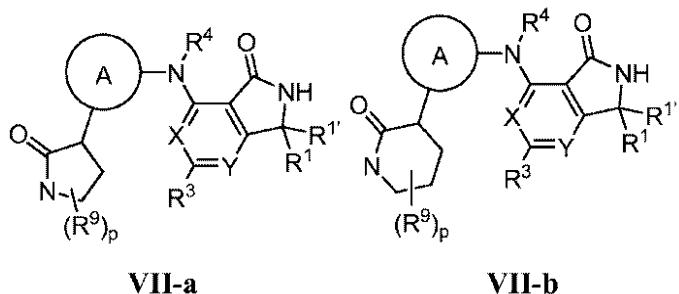
【請求項 7】

L^1 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】

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

【化301】



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。

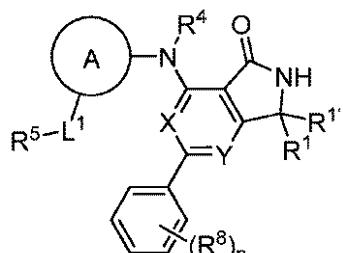
【請求項10】

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VII-*a*：

【化302】



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。

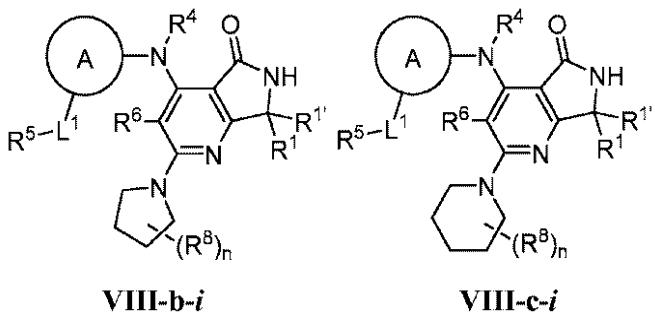
【請求項14】

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VII-*b*-*i*もしくはVII-*c*-*i*：

【化303】



のうちの 1 つ、請求項 1 4 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 1 6】

少なくとも 1 個の R⁸ は C_{1 ~ 6} アルキルである、請求項 1 ~ 1 2、1 4、または 1 5 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 1 7】

R¹ と R^{1'} との両方が水素である、請求項 1 ~ 1 6 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 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、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 1 9】

請求項 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、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 2 0】

TYK 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、請求項 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。

【請求項 2 1】

TYK 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ための、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 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、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記障害は自己免疫障害である、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 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、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記障害は炎症性障害である、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 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、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記障害は増殖性障害である、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記増殖性障害は血液学的がんである、請求項 2 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記増殖性障害は白血病である、請求項 2 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

前記白血病は T 細胞白血病である、請求項 2 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 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、請求項 3 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 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、請求項 2 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記障害は移植に関連する、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 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、請求項 3 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

前記障害は内分泌性障害である、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6】

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 3 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 7】

前記障害は神経学的障害である、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 8】

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、請求項 3 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 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、請求項 2 1 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】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

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。

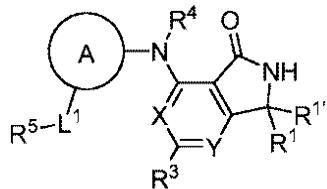
発明により提供される化合物はまた、生物学的および病理学的現象における T Y K 2 酵素の研究；身体組織において起こる細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新たな T Y K 2 阻害剤またはキナーゼ、シグナル伝達経路、およびサイトカインレベルの他のレギュレーターの、インピトロまたはインピボでの比較評価のために有用である。

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298】



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(R⁶) - または=N-であり、ただし、XとYとが同時には=C(R⁶) - 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R⁷で置換されており；

R¹およびR^{1'}の各々は独立して、水素、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)₂OR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、または-N(R)S(O)₂Rであるか；あるいは

R¹およびR^{1'}は、これらの間にある原子と一緒にになって、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R²は独立して、C₁～₆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；

R³は、C₁～₆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R³は、n個の例のR⁸で置換されており；

R⁴は、水素または必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族であり；

R⁵は、水素、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)₂OR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-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R⁵は、p個の例のR⁹で置換されており；

ただし、R³がフェニル以外である場合、L¹が共有結合であるとき、R⁵は、水素でも非置換アルキルでもなく；

R⁶、R⁷、およびR⁸の各例は独立して、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)₂OR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R

、 - O C (O) N R₂、 - N (R) C (O) O R、 - N (R) C (O) R、 - N (R) C (O) N R₂、 または - N (R) S (O)₂ R であり；

R⁹ の各例は独立して、オキソ、C₁ ~ 6 ヒドロキシ脂肪族、- R²、ハロゲン、- C N、- N O₂、- O R、- S R、- N R₂、- S (O)₂ R、- S (O)₂ N R₂、- S (O) R、- C (O) R、- C (O) O R、- C (O) N R₂、- C (O) N (R) O R、- O C (O) R、- O C (O) N R₂、- N (R) C (O) O R、- N (R) C (O) R、- N (R) C (O) N R₂、 または - N (R) S (O)₂ R であり；

L¹ は、共有結合、またはC₁ ~ 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)₂ N (R) -、- O -、- C (O) -、- O C (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

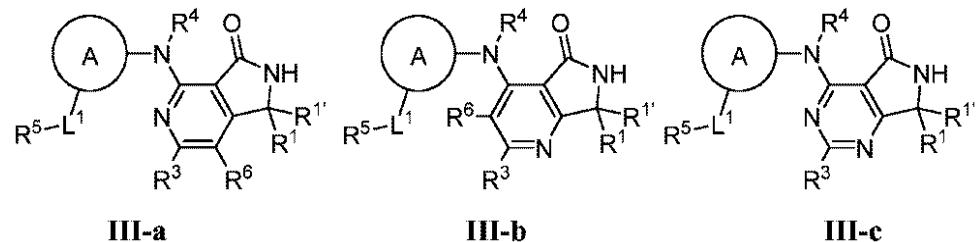
各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C₁ ~ 6 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個 ~ 2個のヘテロ原子を有する4員 ~ 7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、な
らびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個 ~ 4個のヘテロ原子を有する
5員 ~ 6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

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になって、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-I - a、III-I - b、もしくはIII-I - 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。

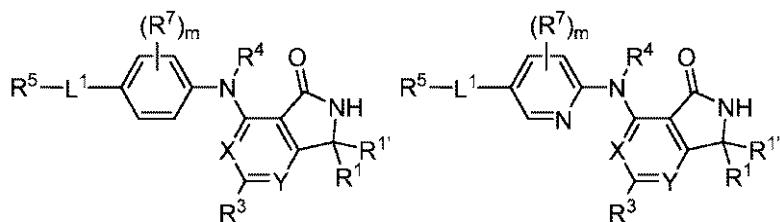
(項目3)

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)

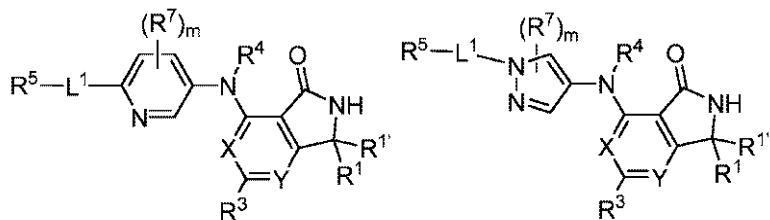
式V - a、V - b、V - c、もしくはV - d：

【化300】



V-a

V-b



V-c

V-d

のうちの 1 つ、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)

L¹ は、-CH₂C(=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)

L¹ は、-CH₂C(=O)- または -C(=O)- である、項目 5 に記載の化合物。

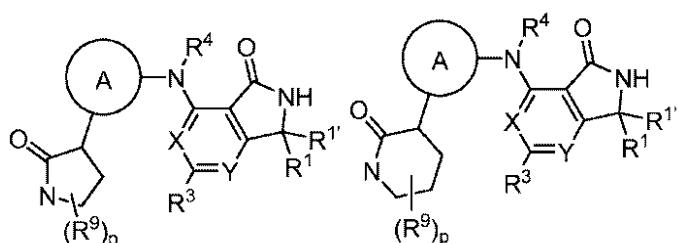
(項目 7)

L¹ は共有結合である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 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301】



VII-a

VII-b

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)

R³ 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。

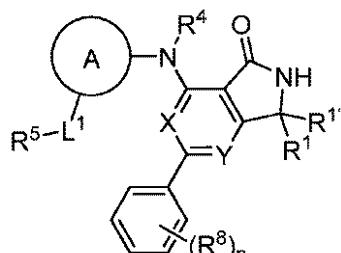
(項目 10)

R³ 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302】



VIII-a

の、項目10に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目12)

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13)

少なくとも1個のR⁸は、ハロゲンまたはCF₃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。

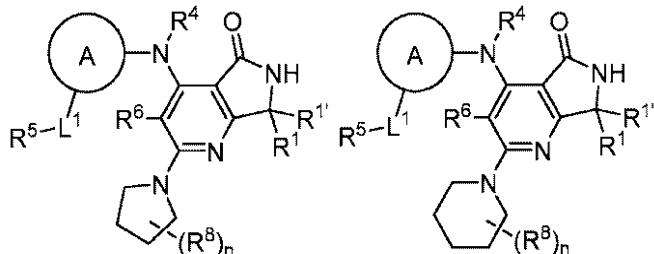
(項目14)

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15)

式VIIII-b-iもしくはVIIII-c-i:

【化303】



VIII-b-i

VIII-c-i

のうちの1つの、項目14に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目16)

少なくとも1個のR⁸はC_{1～6}アルキルである、項目1～12、14、または15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

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、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19)

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、項目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。

(項目21)

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19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、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記障害は自己免疫障害である、項目22に記載の方法。

(項目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、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記障害は炎症性障害である、項目22に記載の方法。

(項目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、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記障害は増殖性障害である、項目22に記載の方法。

(項目28)

前記増殖性障害は血液学的がんである、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記増殖性障害は白血病である、項目27に記載の方法。

(項目30)

前記白血病はT細胞白血病である、項目29に記載の方法。

(項目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-ALL)である、項目30に記載の方法。

(項目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、項目27に記載の方法。

(項目33)

前記障害は移植に関連する、項目22に記載の方法。

(項目34)

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33に記載の方法。

(項目35)

前記障害は内分泌性障害である、項目22に記載の方法。

(項目36)

前記内分泌性障害は、多囊胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または1型糖尿病である、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記障害は神経学的障害である、項目22に記載の方法。

(項目38)

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記障害は、I型インターフェロン、IL-10、IL-12、またはIL-23のシグナル伝達に関連する、項目21に記載の方法。