

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-543198

(P2024-543198A)

(43)公表日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全58頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-532463(P2024-532463)	(71)出願人	522168707
(86)(22)出願日	令和4年8月22日(2022.8.22)		ハンチョウ ハイライトゥル ファーマシ
(85)翻訳文提出日	令和6年5月30日(2024.5.30)		ユーティカル カンパニー リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/113807		中華人民共和国, 3 1 0 0 1 8 チョー
(87)国際公開番号	WO2023/035913		チアン, ハンチョウ, チェンタン ディ
(87)国際公開日	令和5年3月16日(2023.3.16)		ストリクト, ヘシアン サイエンス アン
(31)優先権主張番号	202111069990.0		ド テクノロジー センター, ビルディン
(32)優先日	令和3年9月13日(2021.9.13)		グ 4, ルーム 3 0 1 / 3 0 2
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100145403
			弁理士 山尾 憲人
(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,A T,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	100156144
			弁理士 落合 康
		(72)発明者	リアン, ツォンシン
			中華人民共和国 3 1 0 0 1 2 ジェジアン
			、ハンジョウ、シーファー・ディストリク
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 中枢神経障害を治療する方法

(57)【要約】

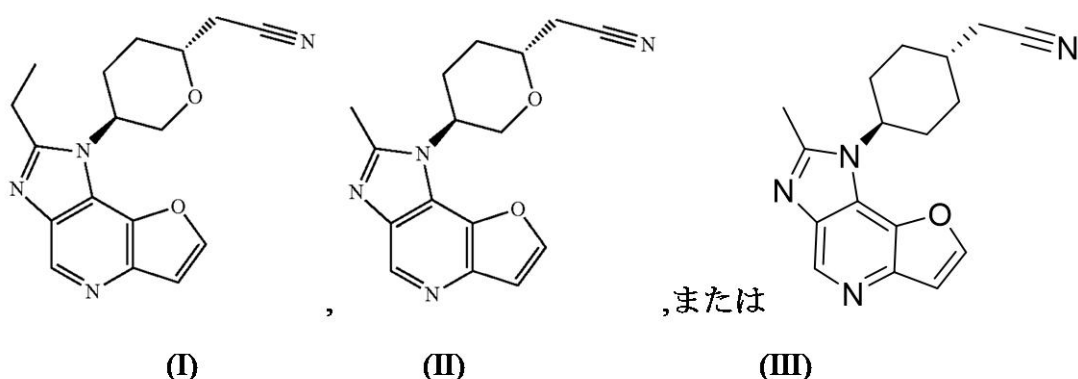
本発明は、式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを用いて中枢神経系(CNS)障害を治療する方法に関する。このような化合物を含む組成物を用いてCNS障害を治療する方法も、本明細書で提供される。本開示はまた、式(A)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中枢神経系(CNS)障害を治療する方法であって、それを必要とする被験体に有効量の式(I)~(III)の化合物を投与することを含む方法:

【化 1】



10

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【請求項 2】

化合物がデュアルTYK2/JAK1キナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 3】

CNS障害が、神経毒性および/または神経外傷、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、てんかん、精神障害、睡眠状態、運動障害、吐き気および/または嘔吐、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、または薬物中毒である、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

神経毒性および/または神経外傷が、外傷性脳損傷(TBI)、脳卒中、てんかん、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、またはアルツハイマー病である、請求項3に記載の方法。

30

【請求項 5】

精神障害が、うつ病、不安または不安に関連する状態、学習障害、または統合失調症である、請求項3に記載の方法。

【請求項 6】

睡眠状態が、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群(RLS)、睡眠相遅延症候群(DSPS)、周期性四肢運動障害(PLMD)、低呼吸症候群、急速眼球運動行動障害(RBD)、交代勤務睡眠状態(SWSD)、または悪夢などの睡眠問題(例えば、悪夢、夜驚症、寝言、頭突き、いびき、顎の食いしばりや歯ぎしり(ブラキシズム)などの睡眠障害(睡眠時随伴症など)がある。

【請求項 7】

運動障害が、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、遅発性ジスキネジア、またはジストニアである、請求項3に記載の方法。

40

【請求項 8】

CNS障害がTYK2およびJAK1によって調節される、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

CNS障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、認知症、前頭側頭型認知症、軽度認知障害(MCI)、または神経炎症である、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

CNS障害がアルツハイマー病である、請求項1に記載の方法。

50

【請求項 1 1】

CNS障害がパーキンソン病である、請求項1に記載の方法。

【請求項 1 2】

CNS障害が筋萎縮性側索硬化症である、請求項1に記載の方法。

【請求項 1 3】

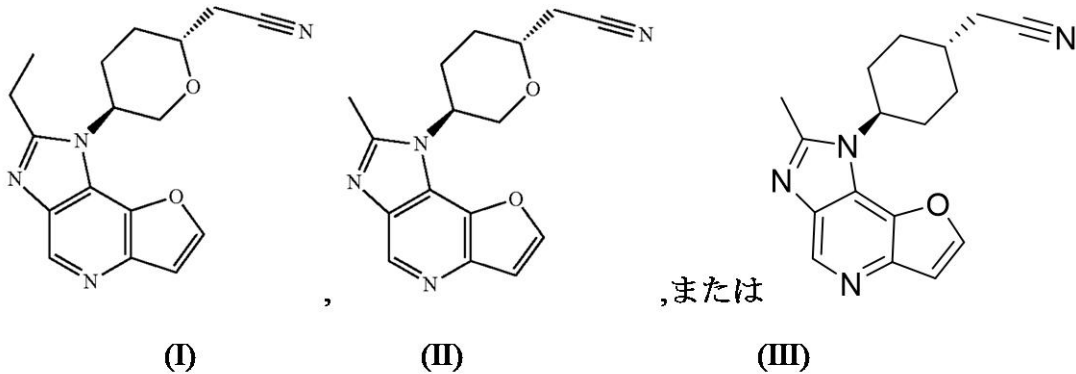
被験者に追加の医薬剤を投与することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 1 4】

中枢神経系(CNS)障害を治療する方法であって、式(I)~(III)の化合物を含む組成物の有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法：

【化 2】

10



20

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される賦形剤である。

【請求項 1 5】

化合物がデュアルTYK2/JAK1キナーゼ阻害剤である、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 6】

CNS障害が、神経毒性および/または神経外傷、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、てんかん、精神障害、睡眠状態、運動障害、吐き気および/または嘔吐、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、および薬物中毒である、請求項14に記載の方法。

30

【請求項 1 7】

神経毒性および/または神経外傷が、外傷性脳損傷(TBI)、脳卒中、てんかん、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、またはアルツハイマー病である、請求項16に記載の方法。

【請求項 1 8】

請求項16に記載の方法であって、精神障害が、うつ病、不安または不安に関連する状態、学習障害、または統合失調症であることを特徴とする方法。

【請求項 1 9】

睡眠状態が、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群(RLS)、睡眠相遅延症候群(DSPS)、周期性四肢運動障害(PLMD)、低呼吸症候群、急速眼球運動行動障害(RBD)、交代勤務睡眠状態(SWSD)、または悪夢などの睡眠問題(例えば、悪夢、夜驚症、寝言、頭突き、いびき、顎の食いしばりや歯ぎしり(ブラキシズム)などの睡眠障害(睡眠時随伴症など)がある。

40

【請求項 2 0】

運動障害が、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、遅発性ジスキネジア、またはジストニアである、請求項16に記載の方法。

【請求項 2 1】

CNS障害がTYK2およびJAK1によって調節される、請求項14に記載の方法。

【請求項 2 2】

50

CNS障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、認知症、前頭側頭型認知症、軽度認知障害(MCI)、または神経炎症である、請求項14に記載の方法。

【請求項23】

CNS障害がアルツハイマー病である、請求項14に記載の方法。

【請求項24】

CNS障害がパーキンソン病である、請求項14に記載の方法。

【請求項25】

CNS障害が筋萎縮性側索硬化症である、請求項14に記載の方法。

【請求項26】

請求項14記載の方法であって、組成物がさらに医薬剤を含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

[中枢神経系(CNS)には脳と脊髄が含まれる。CNSは、外傷、感染症、変性、構造的欠陥および/または損傷、腫瘍、血流障害、自己免疫疾患など、さまざまな要因によって引き起こされるさまざまな障害に対して脆弱である。CNS障害の症状は、関与する神経系の領域と障害の原因によって異なる。

【0002】

[中枢神経系疾患は複雑であり、血液脳関門を通して治療薬を送達する効率的な技術がないため、中枢神経系疾患に対する有効な治療法の開発は、他の治療分野に比べて遅れている。そのため、中枢神経系疾患に対する新たな治療法を開発することは大きな関心事である。

20

【0003】

プロテインキナーゼは、多種多様な細胞プロセスの制御と細胞機能の維持に中心的な役割を果たすタンパク質の大ファミリーを代表する。ヤヌスキナーゼファミリー(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)などの非受容体型チロシンキナーゼ;血小板由来成長因子受容体キナーゼ(PDGFR)などの受容体型チロシンキナーゼ;b-RAFなどのセリン/スレオニンキナーゼなどである。キナーゼ活性の異常は、神経系の不適切な活性化に起因する疾患において観察されている。本開示の化合物は、他の関連キナーゼよりも1つ以上のタンパク質キナーゼの活性を選択的に阻害し、したがって、関連キナーゼの阻害に伴う望ましくない副作用を回避しながら、選択的に阻害されたキナーゼによって媒介される障害の治療に有用であると期待される。

30

【0004】

特に、ヤヌスキナーゼファミリーは、4つの既知のファミリーメンバーから構成されている:JAK 1、2、3、およびチロシンキナーゼ2(TYK2)である。これらの細胞質チロシンキナーゼは、一般的なガンマ鎖レセプターや糖タンパク質130(gp130)膜貫通タンパク質などの膜サイトカインレセプターと関連している(Murray, J. Immunol. 178(5):2623-2629, 2007)。ほぼ40のサイトカイン受容体が、これら4つのJAKファミリーメンバーとその下流の7つの基質、すなわち転写のシグナル伝達活性化因子(STAT)ファミリーメンバーの組み合わせを介してシグナル伝達を行う(Ghoreschi et al., Immunol Rev. 228(1):273-287, 2009)。サイトカインが受容体に結合すると、トランスリン酸化と自己リン酸化を介してJAKの活性化が始まる。JAKファミリーキナーゼはサイトカイン受容体残基をリン酸化し、STAT因子や他の調節因子などの肉腫相同性2(SH2)を含むタンパク質との結合部位を作り、その後JAKのリン酸化によって活性化される。活性化されたSTATは核内に入り、生存因子、サイトカイン、ケモカイン、白血球の細胞輸送を促進する分子の発現を開始する(Schindler et al., J. Biol. Chem. 282(28):20059-20063, 2007)。JAKの活性化はまた、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)とプロテインキナーゼBを介する経路を介して細胞増殖をもたらす。

40

【0005】

JAK3とJAK1は、共通のガンマ鎖サイトカイン受容体複合体の構成要素であり、どち

50

らかを遮断すると、炎症性サイトカイン:インターロイキン(IL)-2、4、7、9、15、21によるシグナル伝達が阻害される(Ghoreschi et al., Immunol. Rev. 228(1):273-287, 2009)。対照的に、IL-6のような病態に関連する他のサイトカインは、JAK1に特異的に依存している。それゆえ、JAK1遮断は多くの炎症性サイトカインのシグナル伝達を阻害する(Guschin et al., EMBO J. 14(7):1421-1429, 1995)。

【0006】

JAK1とJAK2が欠損しているヒトは報告されていない。JAK1欠損マウスは周産期に死亡する(Schindler et al., J. Biol Chem. 282(28):20059-20063, 2007)。マウスにおけるJAK2欠損症も致死的で、JAK2-/-胚は赤血球造血の欠損のため、受精後12日目から13日目の間に死亡する(Neubauer et al., Cell 93(3):397-409, 1998)。JAK3欠損症はヒトでも報告されており、生後数カ月で重症複合免疫不全を呈し、発育不全、重症で再発性の感染症、驚口瘡、下痢などの症状を示す。JAK3欠損症の乳児は、循環T細胞やNK細胞がなく、B細胞の機能に異常がある。TYK2欠損症は、ヒトでも報告されており、抗菌反応の障害、血清IgEの上昇、アトピー性皮膚炎を示す(Minegishi et al, Immunity 25(5):745-755, 2006)。

10

【0007】

JAK1とJAK2との間の高度な構造的類似性(Williams et al., J. Mol. Biol. 387(1):219-232, 2009)、文献によれば、JAK1阻害剤の大部分はJAK2も阻害する(Incyte Corp. press release, 10 Nov. 2010; Changelian et al., Science 302(5646):875-878, 2003)。最近、ウバダシチニブとアプロシチニブという2つのJAK1選

20

【0008】

アルツハイマー病(AD)は、神経変性疾患の中で最も一般的なものであり、全世界の痴呆症例の60~70%を占めると推定されている。一般的なアミロイドカスケード仮説によれば、アミロイド(A β)の脳内沈着がADの初期症状であるが、この仮説はAD発症の多くの側面を説明するには不十分であるという証拠が蓄積されつつある。AD患者における炎症マーカーのレベル上昇の発見や、自然免疫機能に関連するADリスク遺伝子の同定は、神経炎症がADの病因において重要な役割を担っていることを示唆している(Leng and Edison, Nat Rev Neurol. 2021 Mar;17(3):157-172)。炎症マーカーの多く、例

30

【0009】

最近、JAK1阻害剤は神経細胞死を減少または予防することが示されており、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型痴呆(FTD)、およびアルツハイマー病(AD)の治療に応用できる可能性がある(Rodriguez, S. et al. Nat Commun. 2021 Feb 15;12(1):1033; Rodriguez, S. et al. Sci. Transl. Med. 2021, 13, eaaz4699)。TYK2およびJAK1活性の亢進は、ADの病態生理に関与している(Wan et al., J. Neurosci. 2010, 30, 6873-81; Nevado-Holgado et al., Cells 2019, 8, 425)。

40

【0010】

以前、新規1H-フロ[3,2-b]イミダゾ[4,5-d]ピリジン誘導体が、関節リウマチおよび乾癬などの全身性炎症性疾患に対する選択的デュアルTYK2/JAK1阻害剤として記載された(WO 2018/067422 A1、WO 2020/244348 A1、WO 2020/244349 A1)。

【発明の概要】

【0011】

最近、中枢神経系疾患における神経炎症一般、特にTYK2/JAK1の重要な役割が報告されていることから、本発明は、非常に優れた脳浸透性および抗神経炎症活性を有する選択された化合物を開示する。したがって、これらの化合物、および本開示の化合物を含む

50

組成物は、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭型認知症(ALS/FTD)を含むCNS障害などの、TYK2およびJAK1活性に関連する障害の治療に有用である。

【0012】

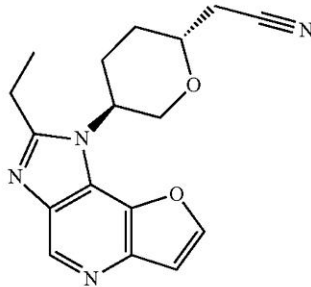
本開示は、血液脳関門を通過する良好な能力を有する選択的デュアルTYK2/JAK1キナーゼ阻害剤として、および中枢神経系(CNS)障害への対処における使用に適したそのような有利な特性として、1H-フロ[3,2-b]イミダゾ[4,5-d]ピリジン化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを提供する。本開示はまた、本開示の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグを含む組成物を提供する。本開示はさらに、そのような化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、またはそのような組成物の使用方法を提供する、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭型認知症(ALS/FTD)などの中枢神経系(CNS)障害を含む、TYK2およびJAK1に関連する障害を治療するための。

10

【0013】

1つの局面において、式(I)の化合物が提供される:)

【化1】



(I)

20

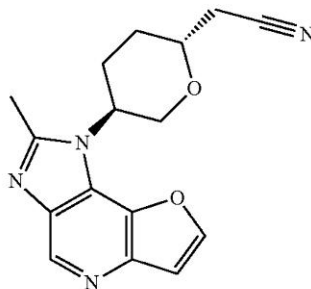
30

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0014】

別の態様では、式(II)の化合物が提供される:)

【化2】



(II)

40

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識

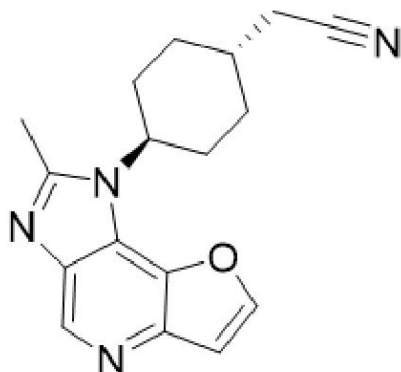
50

誘導体、またはプロドラッグである。

【0015】

別の態様では、式(III)の化合物が提供される。)

【化3】



(III)

10

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

20

【0016】

本発明の化合物およびそれらを含む組成物は、TYK2およびJAK1調節疾患、障害、またはそれらの症状の治療または重症度の軽減に有用である。

【0017】

従って、本開示の1つの局面は、CNS障害を処置するための方法に関し、該方法は、本明細書中の式(I)~(III)の化合物、または組成物に製剤化され得るその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグの有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの例では、組成物は医薬組成物であってもよく、医薬的に許容される担体をさらに含んでもよい。

30

【0018】

いくつかの実施形態において、CNS障害は、神経毒性および/または神経外傷、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、てんかん、精神障害、睡眠状態、運動障害、吐き気および/または嘔吐、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病および薬物中毒である。

【0019】

いくつかの実施形態において、CNS障害は、TYK2およびJAK1によって調節されるもののいずれかであり得る。特定の実施形態において、CNS障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、認知症、前頭側頭型認知症、軽度認知障害(MCI)、または神経炎症である。

【0020】

また、本開示の範囲内である:(i)本明細書に記載の標的CNS障害の治療に使用するための医薬組成物であって、式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物;および(ii)式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの、標的CNS障害のいずれかの治療に使用する医薬の製造のための使用。

40

【0021】

本明細書における変数の定義における化学基のリストの記載は、その変数の任意の単一基またはリストされた基の組み合わせとしての定義を含む。本明細書における変数に関する

50

る実施形態の記載は、その実施形態を、単一の実施形態として、または他の実施形態もしくはその一部と組み合わせて含む。本明細書における実施形態の記載は、任意の単一の実施形態としての、または任意の他の実施形態もしくはその一部との組み合わせとしての、その実施形態を含む。

【0022】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細は、以下の説明に記載されている。本発明の他の特徴または利点は、以下の図面およびいくつかの実施形態の詳細な説明、ならびに添付の特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、式(II)の化合物が、BV2ミクログリアのLPS活性化によって誘導されるHT22神経細胞死を減少させたが(図1A)、LPS存在下であるがBV2ミクログリアが存在しないHT22細胞の生存能には影響を与えなかった(図1B)ことを示す。)

【0024】

【図2】図2は、式(II)の化合物が、LPS刺激BV2細胞におけるIL-6、TNFおよびMCP-1の産生を阻害したことを示す。

【0025】

【図3】図3は、各治療群における疾患活動性指数の経時的変化を示している。

【0026】

【図4】図4A-4Bは、ピヒクル投与(図4A)または式(II)の化合物を30mg/kg BID投与(図4B)したマウスの疾患活動性指数の変化を示す。定義

【0027】

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。以下の文献は、本発明で使用される多くの用語の一般的な定義を当業者に提供する: Singletonら、Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(第2版、1994年); The Cambridge Dictionary of Science and Technology(ウォーカー版、1988年); The Glossary of Genetics(第5版、R. Riegerら編)。シュプリンガー・フェアラク社(1991年); およびヘル&マーハム著『ハーパーコリンズ生物学辞典』(1991年)がある。本明細書で使用される以下の用語は、別段の定めがない限り、それらに付された意味を有する。

【0028】

特定の化学用語の定義は、以下に詳述する。化学元素は元素周期表、CAS版、化学と物理のハンドブック、第75版、中表紙に従って同定され、特定の官能基は一般的にそこに記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の官能性部位および反応性は、トーマス・ソレル「有機化学」、ユニバーシティ・サイエンス・ブックス、サウサリート、1999年、マイケル・B・スミス「マーチの高度有機化学」第7版、ジョン・ワイリー&サンズ社、ニューヨーク、2013年、リチャード・C・ラロック「包括的有機変換」、ジョン・ワイリー&サンズ社、ニューヨーク、2018年、およびカラザーズ「有機合成のいくつかの現代的な方法」第3版、ケンブリッジ大学出版局、ケンブリッジ、1987年に記載されている。

【0029】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、従って、種々の立体異性体の形態、例えば、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物および1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)やキラル塩の形成および結晶化など、当業者に公知の方法によって混合物から単離できる;あるいは、好ましい異性体は不斉合成によって調製できる。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Inter

10

20

30

40

50

science, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、およびその代わりに、様々な異性体の混合物としての化合物を包含する。

【0030】

本明細書の化合物はまた、結合の回転がその特定の結合について制限される結合(例えば、炭素-炭素結合)を含むことができ、例えば、環または二重結合の存在に起因する制限である。したがって、すべてのシス/トランスおよびE/Z異性体の本開示に明示的に含まれる。本明細書の化合物はまた、複数の互変異性体で表されることもある。そのような場合、単一の互変異性体のみが表されることがあっても、本開示は、本明細書に記載の化合物のすべての互変異性体を明示的に含む。本明細書において、このような化合物の異性体はすべて、本開示に明示的に含まれる。異性体」という用語は、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、位置異性体、構造異性体、回転異性体、互変異性体などを含むことを意図している。1つ以上の立体異性中心を含む化合物、例えばキラル化合物の場合、本開示の方法は、エナンチオマー濃縮化合物、ラセミ体、またはジアステレオマーの混合物を用いて実施できる。本明細書で定義した化合物の異性体はすべて、本開示に明示的に含まれる。

10

【0031】

式中、結合：

【化4】

~~~~

は単結合であり、破線：

【化5】

---

は単結合または存在せず、結合：

【化6】

===

または

【化7】

===

は単結合または二重結合である。

【0032】

特に断りのない限り、本明細書に描かれている式や構造には、同位体濃縮原子を含まない化合物も含まれ、同位体濃縮原子を含む化合物も含まれる。例えば、水素を重水素または三重水素で置換すること、 $^{19}\text{F}$ を $^{18}\text{F}$ で置換すること、または炭素を $^{13}\text{C}$ -または $^{14}\text{C}$ -濃縮炭素で置換することを除いた本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。このような化合物は、例えば分析ツールや生物学的アッセイにおけるプローブとして有用である。

40

【0033】

「同位体」という用語は、ある元素のすべての同位体が、その元素の各原子において同じ数の陽子を共有する一方で、それらの同位体は中性子の数が異なるような、特定の化学元素の変種を指す。

【0034】

値の範囲(「範囲」)が記載されている場合、その範囲内の各値および小範囲を包含する

50

。範囲は、特に規定がない限り、範囲の両端の値を含む。例えば、「C1-6アルキル」は、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C1-6、C1-5、C1-4、C1-3、C1-2、C2-6、C2-5、C2-4、C2-3、C3-6、C3-5、C3-4、C4-6、C4-5、およびC5-6アルキルを包含する。

【0035】

「脂肪族」という用語は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および炭素環式基を指す。同様に、「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、複素環基を指す。

【0036】

「アルキル」という用語は、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝飽和炭化水素基(「C1~20アルキル」)のラジカルを指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~12個の炭素原子(「C1-12アルキル」)を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は1~10個の炭素原子を有する(「C1-10アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~9個の炭素原子(「C1~9アルキル」)を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は1~8個の炭素原子を有する(「C1-8アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~7個の炭素原子を有する(「C1-7アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~6個の炭素原子(「C1~6アルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~5個の炭素原子を有する(「C1~5アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~4個の炭素原子を有する(「C1-4アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~3個の炭素原子を有する(「C1-3アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~2個の炭素原子を有する(「C1-2アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1個の炭素原子を有する(「C1アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は2~6個の炭素原子を有する(「C2-6アルキル」)。C1-6アルキル基の例としては、メチル(C1)、エチル(C2)、プロピル(C3)(例:n-プロピル、イソプロピル)、ブチル(C4)(例えば、n-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチルなどである)、ペンチル(C5)(例えば、n-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、tert-アミルなどである)、およびヘキシル(C6)(例えば、N-ヘキシル)が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、n-ヘプチル(C7)、n-オクチル(C8)、n-ドデシル(C12)などが挙げられる。特に断らない限り、アルキル基の各例は独立して、非置換(「非置換アルキル」)または1つ以上の置換基(例えば、Fなどのハロゲン)で置換(「置換アルキル」)されている。特定の实施形態において、アルキル基は、非置換C1~12アルキル(例えば、非置換C1~6アルキル、例えば、-CH<sub>3</sub>(Me)、非置換エチル(Et)、非置換プロピル(Pr、例えば、非置換n-プロピル(n-Pr)、非置換イソプロピル(i-Pr))、非置換ブチル(Bu、例えば非置換n-ブチル(n-Bu)、非置換tert-ブチル(tert-Buまたはt-Bu)、非置換sec-ブチル(sec-Buまたはs-Bu)、非置換イソブチル(i-Bu))などが挙げられる。特定の实施形態において、アルキル基は、置換C1-12アルキル(置換C1-6アルキル、例えば、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、またはベンジル(Bn)など)である。

【0037】

用語「ハロアルキル」は置換アルキル基であり、ここで水素原子の1つ以上が独立してハロゲン、例えばフルオロ、プロモ、クロロまたはヨードで置換されている。「パーハロアルキル」はハロアルキルのサブセットであり、水素原子のすべてが独立してハロゲン、例えばフルオロ、プロモ、クロロ、ヨードで置換されたアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~20個の炭素原子(「C1-20ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~10個の炭素原子(「C1-10ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~9個の炭素原子(「C1~9ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~8個の炭素原子(「C1-8ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~7個の炭素原子(「C1-7ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~6個の炭素原子(「C1-6ハロアル

キル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~5個の炭素原子(「C1~5ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~4個の炭素原子(「C1-4ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~3個の炭素原子(「C1-3ハロアルキル」)を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル部分は1~2個の炭素原子を有する(「C1-2ハロアルキル」)。いくつかの実施形態では、すべてのハロアルキル水素原子が独立してフルオロで置換され、「パーフルオロアルキル」基を提供する。いくつかの実施形態では、すべてのハロアルキル水素原子が独立してクロロで置換され、「パークロロアルキル」基を提供する。ハロアルキル基の例としては、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CFCl<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>Cl等が挙げられる。

10

## 【0038】

用語「ヘテロアルキル」は、(の隣接する炭素原子間に挿入される)内に酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子(例:1、2、3、4個のヘテロ原子)をさらに含み、および/または親鎖の1つ以上の末端位置に配置されるアルキル基を指す。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基とは、1~20個の炭素原子と、親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基を指す(「ヘテロC1-20アルキル」)。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基とは、1~12個の炭素原子と、親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基を指す(「ヘテロC1-12アルキル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~11個の炭素原子および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-11アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~10個の炭素原子および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-10アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~9個の炭素原子および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-9アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~8個の炭素原子および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-8アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~7個の炭素原子および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC1-7アルキル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~6個の炭素原子および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-6アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~5個の炭素原子および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-5アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~4個の炭素原子および親鎖内に1または2個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC1-4アルキル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~3個の炭素原子および親鎖内に1個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-3アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~2個の炭素原子および親鎖内に1個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1-2アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子と1個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC1アルキル」)である。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、2~6個の炭素原子および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC2-6アルキル」)である。特に断らない限り、ヘテロアルキル基の各例は独立して、非置換("非置換ヘテロアルキル"である)または1つ以上の置換基で置換(置換ヘテロアルキル)されている。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は非置換ヘテロC1-12アルキルである。特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は置換ヘテロC1-12アルキルである。

20

30

40

## 【0039】

「アルケニル」という用語は、2~20個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素二重結合(例えば、1、2、3、または4個の二重結合)を有する直鎖または分枝炭化水素基のラジカルを指す。)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2~20個の炭素原子を有する(「C2-20アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2~12個の炭素原子を有する(「C2-12アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニ

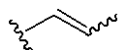
50

ル基は、2～11個の炭素原子(「C2-11アルケニル」)を有する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2～10個の炭素原子を有する(「C2-10アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2～9個の炭素原子を有する(「C2-9アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～8個の炭素原子を有する(「C2-8アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2～7個の炭素原子を有する(「C2-7アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2～6個の炭素原子を有する(「C2-6アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2～5個の炭素原子を有する(「C2-5アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2～4個の炭素原子を有する(「C2-4アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2～3個の炭素原子を有する(「C2-3アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2個の炭素原子を有する(「C2アルケニル」)。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部(2-ブテニルなど)または末端(1-ブテニルなど)であり得る。C2-4アルケニル基の例としては、エテニル(C2)、1-プロペニル(C3)、2-プロペニル(C3)、1-ブテニル(C4)、2-ブテニル(C4)、ブタジエニル(C4)等が挙げられる。C2-6アルケニル基の例としては、前述のC2-4アルケニル基のほか、ペンテニル(C5)、ペンタジエニル(C5)、ヘキセニル(C6)などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル(C7)、オクテニル(C8)、オクタトリエニル(C8)などが挙げられる。特に断らない限り、アルケニル基の各例は独立して、非置換(「非置換アルケニル」)または1つ以上の置換基で置換(「置換アルケニル」)されている。特定の実施形態において、アルケニル基は非置換C2-20アルケニルである。特定の実施形態では、アルケニル基は置換C2-20アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が特定されていないC=C二重結合(例えば、-CH=CHCH<sub>3</sub>または

10

20

## 【化8】



)は、(E)-または(Z)-配位であってもよい。

## 【0040】

用語「ヘテロアルケニル」は、(の隣接する炭素原子間に挿入される)内に酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子(例:1、2、3、4個のヘテロ原子)をさらに含み、および/または親鎖の1つ以上の末端位置に配置されるアルケニル基を指す。特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基とは、2～20個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロC2-20アルケニル」)。特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基とは、2～12個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する基(「ヘテロC2-12アルケニル」)を指す。特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基とは、2～11個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する基(「ヘテロC2-11アルケニル」)を指す。特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基とは、2～10個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する基(「ヘテロC2-10アルケニル」)を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-9アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-8アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-7アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-6アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-5アルケニル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～4個

30

40

50

の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-4アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2~3個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-3アルケニル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2アルケニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、2~6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-6アルケニル」)。特に断らない限り、ヘテロアルケニル基の各例は独立して、非置換(「非置換ヘテロアルケニル」である)または1つ以上の置換基で置換(置換ヘテロアルケニル)されている。特定の实施形態において、ヘテロアルケニル基は非置換のヘテロC2-20アルケニルである。特定の实施形態において、ヘテロアルケニル基は置換ヘテロC2-20アルケニルである。

10

## 【0041】

用語「アルキニル」は、2~20個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素三重結合(例えば、1、2、3、または4個の三重結合)を有する直鎖または分枝炭化水素基のラジカルを指す(「C1-20アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~10個の炭素原子を有する(「C2-10アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~9個の炭素原子を有する(「C2-9アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~8個の炭素原子を有する(「C2-8アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~7個の炭素原子を有する(「C2-7アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~6個の炭素原子を有する(「C2-6アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~5個の炭素原子を有する(「C2-5アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~4個の炭素原子を有する(「C2-4アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2~3個の炭素原子を有する(「C2-3アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2個の炭素原子を有する(「C2アルキニル」)。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部結合(2-ブチニルなど)でも末端結合(1-ブチニルなど)でもよい。C2-4アルキニル基の例としては、特に限定されないが、エチニル(C2)、1-プロピニル(C3)、2-プロピニル(C3)、1-ブチニル(C4)、2-ブチニル(C4)などが挙げられる。C2-6アルケニル基の例としては、前述のC2-4アルキニル基のほか、ペンチニル(C5)、ヘキシニル(C6)などが挙げられる。アルキニルの追加的な例としては、ヘプチニル(C7)、オクチニル(C8)などが挙げられる。特に断らない限り、アルキニル基の各例は独立して、1つ以上の置換基で非置換(「非置換アルキニル」)または置換(「置換アルキニル」)されている。特定の实施形態において、アルキニル基は非置換C2-20アルキニルである。特定の实施形態において、アルキニル基は置換C2-20アルキニルである。

20

30

## 【0042】

用語「ヘテロアルキニル」は、(の隣接する炭素原子間に挿入される)内に酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子(例:1、2、3、4個のヘテロ原子)をさらに含み、および/または親鎖の1つ以上の末端位置に配置されるアルキニル基を指す。特定の实施形態において、ヘテロアルキニル基とは、2~20個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロC2-20アルキニル」)。特定の实施形態において、ヘテロアルキニル基とは、2~10個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロC2-10アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2~9個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-9アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2~8個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-8アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2~7個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-7アルキニル」)。いくつかの実施形態におい

40

50

て、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-6アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-5アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-4アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-3アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2アルキニル」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロC2-6アルキニル」)。特に断らない限り、ヘテロアルキニル基の各例は独立して、非置換("非置換ヘテロアルキニル"である)または1つ以上の置換基で置換(置換ヘテロアルキニル"である)されている。特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、非置換のヘテロC2-20アルキニルである。特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は置換されたヘテロC2-20アルキニルである。

10

#### 【0043】

用語「カルボシクリル」または「カルボシクリル」は、3～14個の環炭素原子(「C3-14カルボシクリル」)を有し、非芳香族環系においてヘテロ原子がゼロである非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～14個の環炭素原子を有する(「C3-14カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～13個の環炭素原子(「C3-13カルボシクリル」)を有する。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～12個の環炭素原子を有する(「C3-12カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～11個の環炭素原子(「C3-11カルボシクリル」)を有する。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～10個の環炭素原子を有する(「C3-10カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する(「C3-8カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～7個の環炭素原子を有する(「C3-7カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する(「C3-6カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、4～6個の環炭素原子を有する(「C4-6カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5～6個の環炭素原子を有する(「C5-6カルボシクリル」)。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「C5-10カルボシクリル」)。例示的なC3-6カルボシクリル基としては、シクロプロピル(C3)、シクロプロペニル(C3)、シクロブチル(C4)、シクロブテニル(C4)、シクロペンチル(C5)、シクロペンテニル(C5)、シクロヘキシル(C6)、シクロヘキセニル(C6)、シクロヘキサジエニル(C6)等が挙げられる。例示的なC3-8カルボシクリル基としては、前述のC3-6カルボシクリル基のほか、シクロヘプチル(C7)、シクロヘプテニル(C7)、シクロヘプタジエニル(C7)、シクロヘプタトリエニル(C7)、シクロオクチル(C8)、シクロオクテニル(C8)、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル(C7)、ビスクロ[2.2.2]オクタニル(C8)等が挙げられる。例示的なC3-10カルボシクリル基としては、前述のC3-8カルボシクリル基のほか、シクロノニル(C9)、シクロノネニル(C9)、シクロデシル(C10)、シクロデセニル(C10)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C9)、デカヒドロナフタレニル(C10)、スピロ[4.5]デカニル(C10)などが挙げられる。例示的なC3-8カルボシクリル基としては、前述のC3-10カルボシクリル基のほか、シクロウンデシル(C11)、スピロ[5.5]ウンデカニル(C11)、シクロドデシル(C12)、シクロドデセニル(C12)、シクロトリデカン(C13)、シクロテトラデカン(C14)などが挙げられる。前述の例が示すように、特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)または多環式(例えば、二環式(「二環式カルボシクリル」)または三

20

30

40

50

環式(「三環式カルボシクリル」)のような縮合、架橋またはスピロ環系を含む)のいずれかであり、飽和であり得るか、または1つ以上の炭素-炭素二重結合または三重結合を含み得る。「カルボシクリル」には、上記で定義したカルボシクリル環が、結合点がカルボシクリル環上にある1つ以上のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合した環系も含まれ、そのような場合、炭素数は引き続きカルボシクリル環系の炭素数を示す。特に断らない限り、カルボシクリル基の各例は独立して、非置換(「非置換カルボシクリル」である)または1つ以上の置換基で置換(置換カルボシクリルである)されている。特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換C3-14カルボシクリルである。特定の実施形態において、カルボシクリル基は置換C3-14カルボシクリルである。

#### 【0044】

いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3~14個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基(「C3-14シクロアルキル」)である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は3~10個の環炭素原子を有する(「C3-10シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は3~8個の環炭素原子を有する(「C3-8シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は3~6個の環炭素原子を有する(「C3-6シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は4~6個の環炭素原子を有する(「C4-6シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は5~6個の環炭素原子を有する(「C5-6シクロアルキル」)。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は5~10個の環炭素原子を有する(「C5-10シクロアルキル」)。C5-6シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル(C5)およびシクロヘキシル(C6)が挙げられる。C3-6シクロアルキル基の例としては、前述のC5-6シクロアルキル基のほか、シクロプロピル(C3)およびシクロブチル(C4)が挙げられる。C3-8シクロアルキル基の例としては、前述のC3-6シクロアルキル基のほか、シクロヘプチル(C7)およびシクロオクチル(C8)が挙げられる。特に断らない限り、シクロアルキル基の各例は独立して、非置換(非置換シクロアルキル)である)または1つ以上の置換基で置換(置換シクロアルキル)されている。特定の実施形態において、シクロアルキル基は非置換C3-14シクロアルキルである。特定の実施形態において、シクロアルキル基は置換C3-14シクロアルキルである。特定の実施形態において、カルボシクリルは、原子価が許す限り、炭素環式環系中に0、1、または2個のC=C二重結合を含む。

#### 【0045】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する3~14員非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される(「3~14員ヘテロシクリル」)。つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子を結合点とできる。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式複素環」)または多環式(例えば、二環式系(「二環式ヘテロシクリル」)または三環式系(「三環式ヘテロシクリル」)のような縮合、架橋またはスピロ環系)であることができ、飽和であるか、または1つ以上の炭素-炭素二重結合または三重結合を含むことができる。ヘテロシクリル多環式環系は、一方または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロシクリル」には、上記で定義したヘテロシクリル環が1つ以上のカルボシクリル基と縮合した環系(結合点はカルボシクリル環またはヘテロシクリル環上のいずれか)、または上記で定義したヘテロシクリル環が1つ以上のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合した環系(結合点はヘテロシクリル環上のいずれか)も含まれる、このような場合、環員数はヘテロシクリル環系の環員数を示し続ける。特に断らない限り、ヘテロシクリルの各例は独立して、非置換(「非置換のヘテロシクリル」である)または1つ以上の置換基で置換(置換ヘテロシクリルである)されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換の3~14員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は置換された3~14員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、置換または非置換の、3員~7員の、単環式ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロ環系の1、2または3個の原子は、原子価が許す限り、独立して、酸素、窒素または硫黄である。

10

20

30

40

50

## 【0046】

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

10

## 【0047】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基には、アジルチニル、オキシラニル、およびチイラニルが含まれる。ヘテロ原子を1個含む例示的な4員ヘテロシクリル基には、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニルなどがある。ヘテロ原子を1個含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンが挙げられる。ヘテロ原子を2個含む例示的な5員ヘテロシクリル基には、ジオキサニル、オキサチオラニル、ジチオラニルが含まれる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基には、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルが含まれる。ヘテロ原子を1個含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、チアニルが挙げられる。ヘテロ原子を2個含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルなどが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基には、トリアジニルが含まれる。ヘテロ原子を1個含む例示的な7員ヘテロシクリル基には、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルが含まれる。ヘテロ原子を1個含む例示的な8員ヘテロシクリル基には、アゾカニル、オキセカニル、チオカニルが含まれる。

20

30

## 【0048】

用語「アリール」は、単環式または多環式(例:二環式、三環式) $4n+2$ 芳香族環系(例えば、6~14個の環炭素原子を有する6、10、または14個の(環状配列で共有される電子)を有し、芳香族環系に提供されるヘテロ原子がゼロである(「C<sub>6</sub>~14アリール」))のラジカルを指す。いくつかの実施形態において、アリール基は6個の環炭素原子を有する(「C<sub>6</sub>アリール」;例えば、フェニル)。いくつかの実施形態において、アリール基は10個の環炭素原子を有する(「C<sub>10</sub>アリール」;例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの実施形態において、アリール基は14個の環炭素原子を有する(「C<sub>14</sub>アリール」;例えば、アントラシル)。「アリール」には、上記で定義したアリール環が1つ以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系も含まれ、その場合、ラジカルまたは結合点はアリール環上にあり、そのような場合、炭素原子の数はアリール環系中の炭素原子の数を示し続ける。特に断りのない限り、アリール基の各例は独立して、非置換(「非置換アリール」)または1つ以上の置換基で置換(「置換アリール」)されている。特定の実施形態において、アリール基は非置換C<sub>6</sub>-14アリールである。特定の実施形態では、アリール基は置換C<sub>6</sub>-14アリールである。

40

## 【0049】

「アルキル」は「アルキル」のサブセットであり、アリール基で置換されたアルキル基を指し、結合点はアルキル部分上にある。

## 【0050】

50

用語「ヘテロアリール」は、5～14員の単環式または多環式(例:二環式、三環式) $4n+2$ 芳香族環系(例えば、環炭素原子を有する6、10、または14個の(環状配列で共有される電子)、および芳香族環系に設けられた1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄(「5～14員のヘテロアリール」)から選択される)のラジカルを指す。1つ以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子を結合点とできる。ヘテロアリール多環式環系は、一方または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」には、上記で定義したヘテロアリール環が、結合点がヘテロアリール環上にある1つ以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系が含まれ、そのような場合、環員数は引き続きヘテロアリール環系の環員数を示す。「ヘテロアリール」には、上記で定義したヘテロアリール環が1つ以上のアリール基と縮合した環系も含まれ、その場合、結合点はアリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかであり、そのような場合、環員数は縮合多環式(アリール/ヘテロアリール)環系における環員数を示す。一方の環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基(例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど)は、例えば、ヘテロ原子を有する環(例えば、2-インドリル)またはヘテロ原子を含まない環(例えば、5-インドリル)のいずれか一方の環に結合点を有できる。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、置換または非置換の、5員または6員の、単環式ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリール環系中の1、2、3、または4個の原子は、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、置換または非置換の、9員または10員の、二環式ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリール環系中の1、2、3または4個の原子は、独立して、酸素、窒素または硫黄である。

10

20

**【0051】**

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環系に設けられた1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される(「5～10員ヘテロアリール」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環系に設けられた1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5～8員ヘテロアリール」)。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環系に設けられた1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5～6員ヘテロアリール」)。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。特に断らない限り、ヘテロアリール基の各例は独立して、非置換(「非置換ヘテロアリール」である)または1つ以上の置換基で置換(置換ヘテロアリール)されている。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換の5～14員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は置換された5～14員ヘテロアリールである。

30

40

**【0052】**

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基には、ピロリル、フラニル、およびチオフエニルが含まれる。ヘテロ原子を2個含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが挙げられる。ヘテロ原子を3個含む例示的な5員ヘテロアリール基には、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルなどがある。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基には、テトラゾリルが含まれる。ヘテロ原子を1個含む例示的な6員ヘテロアリール基には、ピリジニルが含まれる。ヘテロ原子を2個含む例示的な6員ヘテロアリール基には、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルが含まれる。3または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基には、それぞれトリアジ

50

ニルおよびテトラジニルが含まれる。ヘテロ原子を1個含む例示的な7員ヘテロアリール基には、アゼピニル、オキセピニル、チエピニルなどがある。ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルである。例示的な6,6-二環式ヘテロアリール基には、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルが含まれる。例示的な三環式ヘテロアリール基には、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、およびフェナジニルが含まれる。

【0053】

「ヘテロアルキル」は「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指し、その結合点はアルキル部分上にある。

【0054】

「不飽和結合」という用語は、二重結合または三重結合を指す。

【0055】

「不飽和」または「部分不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む部分を指す。

【0056】

「飽和」または「完全飽和」という用語は、二重結合または三重結合を含まない部分、例えば、単結合のみを含む部分を指す。

【0057】

基に接尾辞「-ene」を付けることは、その基が2価の部分であることを示す、アルキレンはアルキルの2価の部分であり、アルケニレンはアルケニルの2価の部分であり、アルキニレンはアルキニルの2価の部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの2価の部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの2価の部分である、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの2価の部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの2価の部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの2価の部分であり、アリーレンはアリールの2価の部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの2価の部分である。

【0058】

基は、明示的に別段の定めがない限り、任意に置換されている。任意に置換された」という用語は、置換または非置換であることを意味する。特定の実施形態において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基は任意に置換されている。任意に置換された」とは、置換または非置換の基を指す(例:「置換」または「非置換」アルキル、「置換」または「非置換」アルキニル、「置換」または「非置換」アルケニル)、「置換」または「未置換」のアルキル、「置換」または「未置換」のアルケニル、「置換」または「未置換」のアルキニル、「置換」または「未置換」のヘテロアルキル、「置換」または「未置換」のヘテロアルケニル「置換」もしくは「未置換」のヘテロアルキニル基、「置換」もしくは「未置換」のカルボシクリル基、「置換」もしくは「未置換」のヘテロシクリル基、「置換」もしくは「未置換」のアリール基、または「置換」もしくは「未置換」のヘテロアリール基)。一般に、「置換されている」という用語は、基上に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば、置換により安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応によるような変換を自発的に受けない化合物になる置換基で置換されていることを意味する。特に断らない限り、「置換」基は、基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の構造中の2つ以上の位置が置換されている場合、置換基は各位置で同じか異なるかのいずれかである。置換された」という用語は、有機化合物の許容されるすべての置換基による置換を含むことが意図されており、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれかを含む。本発明は、安定な化合物を得るために、このようなあらゆる組み合わせを想定している。本発明の目的上、窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部位の形成をも

10

20

30

40

50

たらず、本明細書に記載の任意の適切な置換基を有していてもよい。本発明は、本明細書に記載された例示的な置換基によっていかなる形でも限定されるものではない。

【0059】

例示的な炭素原子置換基には、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sub>aa</sub>、-ON(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>bb</sub>)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-N(OR<sub>cc</sub>)R<sub>bb</sub>、-SH、-SR<sub>aa</sub>、-SSR<sub>cc</sub>が含まれる、-C(=O)R<sub>aa</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-C(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-OC(=O)R<sub>aa</sub>、-OCO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-C(=O)N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>bb</sub>C(=O)R<sub>aa</sub>、-NR<sub>bb</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-NR<sub>bb</sub>C(=O)N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sub>bb</sub>)R<sub>aa</sub>、-C(=NR<sub>bb</sub>)OR<sub>aa</sub>、-C(=NR<sub>bb</sub>)R<sub>aa</sub>、-OC(=NR<sub>bb</sub>)OR<sub>aa</sub>、-C(=NR<sub>bb</sub>)N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sub>bb</sub>)N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>bb</sub>C(=NR<sub>bb</sub>)N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>bb</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-NR<sub>bb</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-SO<sub>2</sub>OR<sub>aa</sub>、-OSO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-S(=O)R<sub>aa</sub>、-OS(=O)R<sub>aa</sub>、-Si(R<sub>aa</sub>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sub>aa</sub>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sub>aa</sub>、-C(=S)SR<sub>aa</sub>、-SC(=S)SR<sub>aa</sub>、-SC(=O)SR<sub>aa</sub>、-OC(=O)SR<sub>aa</sub>、-SC(=O)OR<sub>aa</sub>、-SC(=O)R<sub>aa</sub>、-P(=O)(R<sub>aa</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sub>aa</sub>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>bb</sub>P(=O)(R<sub>aa</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>bb</sub>P(=O)(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>bb</sub>P(=O)(N(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-P(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-P(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-P(R<sub>cc</sub>)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-P(OR<sub>cc</sub>)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-P(R<sub>cc</sub>)<sub>4</sub>、-P(OR<sub>cc</sub>)<sub>4</sub>、-OP(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-OP(R<sub>cc</sub>)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-OP(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-OP(OR<sub>cc</sub>)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-OP(R<sub>cc</sub>)<sub>4</sub>、-OP(OR<sub>cc</sub>)<sub>4</sub>、-B(R<sub>aa</sub>)<sub>2</sub>、-B(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-BR<sub>aa</sub>(OR<sub>cc</sub>)、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>1</sub>-20パーハロアルキル、C<sub>1</sub>~20アルキル、C<sub>1</sub>~20アルケニル、C<sub>1</sub>~20アルキニル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルケニル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキニル、C<sub>3</sub>~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~14アリール、および5~14員ヘテロアリールである、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR<sub>dd</sub>基で置換されている；ここで、X<sup>-</sup>は対イオンである；

または炭素原子上の2つのジェミナル水素が基=O、=S、=NN(R<sub>bb</sub>)<sub>2</sub>、=NNR<sub>bb</sub>C(=O)R<sub>aa</sub>、=NNR<sub>bb</sub>C(=O)OR<sub>aa</sub>、=NNR<sub>bb</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、=NR<sub>bb</sub>、または=NOR<sub>cc</sub>で置換されている；

ここでだ：

R<sub>aa</sub>の各例は、独立して、C<sub>1</sub>~20アルキル、C<sub>1</sub>~20パーハロアルキル、C<sub>1</sub>~20アルケニル、C<sub>1</sub>~20アルキニル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルケニル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキニル、C<sub>3</sub>~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~14アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択される、または2つのR<sub>aa</sub>基が結合して、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR<sub>dd</sub>基で置換されている；

R<sub>bb</sub>の各例は、独立して、水素、-OH、-OR<sub>aa</sub>、-N(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>aa</sub>、-C(=O)N(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>aa</sub>、-C(=NR<sub>cc</sub>)OR<sub>aa</sub>、-C(=NR<sub>cc</sub>)N(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>cc</sub>から選択される、-SO<sub>2</sub>OR<sub>cc</sub>、-SOR<sub>aa</sub>、-C(=S)N(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sub>cc</sub>、-C(=S)SR<sub>cc</sub>、-P(=O)(R<sub>aa</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(N(R<sub>cc</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>1</sub>-20パーハロアルキル、C<sub>1</sub>-20アルケニル、C<sub>1</sub>-20アルキニル、ヘテロC<sub>1</sub>-20アルキル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルケニル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキニル、C<sub>3</sub>~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~14アリール、および5~14員ヘテロアリール、または2つのR<sub>bb</sub>基が結合して3~14員ヘテロシクリル環もしくは5~14員ヘテロアリール環を形成するここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR<sub>dd</sub>基で置換されている；

R<sub>cc</sub>の各例は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~20アルキル、C<sub>1</sub>~20パーハロアルキル、C<sub>1</sub>~2

0アルケニル、C1~20アルキニル、ヘテロC1~20アルキル、ヘテロC1~20アルケニル、ヘテロC1~20アルキニル、C3~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C6~14アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択される、または2つのRcc基が結合して、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のRdd基で置換されている；

Rddの各例は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sub>ee</sub>、-ON(Rff)<sub>2</sub>、-N(Rff)<sub>2</sub>から選択される、-N(Rff)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-N(OR<sub>ee</sub>)Rff、-SH、-SR<sub>ee</sub>、-SSR<sub>ee</sub>、-C(=O)R<sub>ee</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>ee</sub>、-OC(=O)R<sub>ee</sub>、-OCO<sub>2</sub>R<sub>ee</sub>、-C(=O)N(Rff)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(Rff)<sub>2</sub>、-NRffC(=O)R<sub>ee</sub>、-NRffCO<sub>2</sub>R<sub>ee</sub>、-NRffC(=O)N(Rff)<sub>2</sub>、-C(=NRff)OR<sub>ee</sub>、-OC(=NRff)R<sub>ee</sub>、-OC(=NRff)OR<sub>ee</sub>、-C(=NRff)N(Rff)<sub>2</sub>、-OC(=NRff)N(Rff)<sub>2</sub>、-NRffC(=NRff)N(Rff)<sub>2</sub>、-NRffSO<sub>2</sub>R<sub>ee</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Rff)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>ee</sub>、-SO<sub>2</sub>OR<sub>ee</sub>、-OSO<sub>2</sub>R<sub>ee</sub>、-S(=O)R<sub>ee</sub>、-Si(R<sub>ee</sub>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sub>ee</sub>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(Rff)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sub>ee</sub>、-C(=S)SR<sub>ee</sub>、-SC(=S)SR<sub>ee</sub>、-P(=O)(OR<sub>ee</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(R<sub>ee</sub>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sub>ee</sub>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sub>ee</sub>)<sub>2</sub>、C1-10アルキル、C1-10パーハロアルキル、C1-10アルキル、C1-10アルケニル、C1-10アルキニル、ヘテロC1-10アルキル、ヘテロC1-10アルケニル、ヘテロC1-10アルキニル、C3-10カルボシクリル、3-10員ヘテロシクリル、C6-10アリール、および5-10員ヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5個のRgg基で置換されているか、または2つの属Rdd置換基が結合して=Oもしくは=Sを形成している；ここで、X<sup>-</sup>は対イオンである；

R<sub>ee</sub>の各例は、独立して、C1~10アルキル、C1~10パーハロアルキル、C1~10アルケニル、C1~10アルキニル、ヘテロC1~10アルキル、ヘテロC1~10アルケニル、ヘテロC1~10アルキニル、C3~10カルボシクリル、C6~10アリールから選択される、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のRgg基で置換されている；

Rffの各例は、独立して、水素、C1~10アルキル、C1~10パーハロアルキル、C1~10アルケニル、C1~10アルキニル、ヘテロC1~10アルキル、ヘテロC1~10アルケニル、ヘテロC1~10アルキニル、C3~10カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C6~10アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される、または2つのRff基が結合して、3~10員ヘテロシクリルまたは5~10員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のRgg基で置換されている；

Rggの各例は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC1-6アルキル、-ON(C1-6アルキル)<sub>2</sub>、-N(C1-6アルキル)<sub>2</sub>、-N(C1-6アルキル)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-NH(C1-6アルキル)<sub>2</sub>+X<sup>-</sup>である、-NH<sub>2</sub>(C1-6アルキル)+X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-N(OC1-6アルキル)(C1-6アルキル)、-N(OH)(C1-6アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC1-6アルキル、-SS(C1-6アルキル)、-C(=O)(C1-6アルキル)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C1-6アルキル)、-OC(=O)(C1-6アルキル)、-OCO<sub>2</sub>(C1-6アルキル)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C1-6アルキル)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C1-6アルキル)、-NHC(=O)(C1-6アルキル)、-N(C1-6アルキル)C(=O)(C1-6アルキル)、-NHCO<sub>2</sub>(C1-6アルキル)、-NHC(=O)N(C1-6アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C1-6アルキル)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C1-6アルキル)、-OC(=NH)OC1-6アルキル、-C(=NH)N(C1-6アルキル)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C1-6アルキル)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C1-6アルキル)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C1-6アルキル)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(=NH)N(C1-6アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C1-

10

20

30

40

50

6アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}1-6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}1-6\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}1-6\text{アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}1-6\text{アルキル}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}1-6\text{アルキル}$ 、 $-\text{SOC}1-6\text{アルキル}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}1-6\text{アルキル})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}1-6\text{アルキル})_3-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}1-6\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}1-6\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}1-6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}1-6\text{アルキル}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}1-6\text{アルキル}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}1-6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}1-6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}1-6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}1-6\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}1-10\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-10\text{パーハロアルキル}$ 、 $\text{C}1-10\text{アルケニル}$ 、 $\text{C}1-10\text{アルキニル}$ 、ヘテロ $\text{C}1-10\text{アルキル}$ 、ヘテロ $\text{C}1-10\text{アルケニル}$ 、ヘテロ $\text{C}1-10\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}3-10\text{カルボシクリル}$ 、 $\text{C}6-10\text{アリール}$ 、 $3-10\text{員ヘテロシクリル}$ 、または $5-10\text{員ヘテロアリール}$ ;または2つの宝石状 $\text{R}_{\text{gg}}$ 置換基が結合して、 $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を形成できる;そして  
は対イオンである。

10

## 【0060】

特定の実施形態において、各炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている、つ以上のハロゲンで置換されている)または非置換の $\text{C}1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-\text{OR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{SR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}_{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}_{\text{aa}}$ 、または $-\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ である。特定の実施形態において、各炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)または非置換 $\text{C}1-10\text{アルキル}$ 、 $-\text{OR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{SR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ である、 $-\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}_{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}_{\text{aa}}$ 、または $-\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ であり、ここで $\text{R}_{\text{aa}}$ は水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)または非置換 $\text{C}1-10\text{アルキル}$ 、酸素原子に結合している場合は酸素保護基(例えば、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルである)、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基(例えば、アセトアミドメチル、*t*-Bu、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジンスルフェニル、またはトリフェニルメチルである)である;であり、各 $\text{R}_{\text{bb}}$ は、独立して、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換 $\text{C}1\sim 10\text{アルキル}$ 、または窒素保護基(例えば、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはTsである)である。特定の実施形態において、各炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換)または非置換 $\text{C}1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-\text{OR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{SR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、または $-\text{NO}_2$ である。特定の実施形態において、各炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換(例えば、1つ以上のハロゲン部分で置換されている)もしくは非置換 $\text{C}1\sim 10\text{アルキル}$ 、 $-\text{OR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{SR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、または $-\text{NO}_2$ であり、ここで、 $\text{R}_{\text{aa}}$ は、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換 $\text{C}1\sim 10\text{アルキル}$ 、酸素原子に結合している場合の酸素保護基(例えば、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルである)、または硫黄原子に結合している場合の硫黄保護基(例えば、アセトアミドメチル、*t*-Bu、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジンスルフェニル、またはトリフェニルメチルである)である;であり、各 $\text{R}_{\text{bb}}$ は、独立して、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換 $\text{C}1\sim 10\text{アルキル}$ 、または窒素保護基(例えば、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはTsである)である。

20

30

40

## 【0061】

特定の実施形態において、炭素原子置換基の分子量は、 $250\text{g/mol}$ 未満、 $200\text{g/mol}$ 未満、 $150\text{g/mol}$ 未満、 $100\text{g/mol}$ 未満、または $50\text{g/mol}$ 未満である。特定の実施形態において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、窒素、および/またはケイ素原子からなる。特定の実施形態において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、および/または窒素原子か

50

らなる。特定の実施形態において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素原子からなる。特定の実施形態において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、および/または塩素原子からなる。

【0062】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)、またはヨウ素(ヨード、-I)を指す。)

【0063】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシル」は、ひいては、親分子に直接結合した酸素原子が水素以外の基で置換されたヒドロキシル基を指し、-ORaa、-ON(Rbb)<sub>2</sub>、-OC(=O)SRaa、  
-OC(=O)Raaから選択される基を含む、-OCO<sub>2</sub>Raa、-OC(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、-OC(=NRbb)  
(Raa)、-OC(=NRbb)ORaa、-OC(=NRbb)N(Rbb)<sub>2</sub>、-OS(=O)Raa、-OSO<sub>2</sub>Raa、-O  
Si(Raa)<sub>3</sub>、-OP(Rcc)<sub>2</sub>、-OP(Rcc)<sub>3</sub>+X-から選択される基が挙げられる、-OP(ORcc)  
2、-OP(ORcc)<sub>3</sub>+X-、-OP(=O)(Raa)<sub>2</sub>、-OP(=O)(ORcc)<sub>2</sub>、および-OP(=O)(N(Rbb)  
)<sub>2</sub>であり、ここで、X-、Raa、Rbb、およびRccは、本明細書において定義される通り  
である。

10

【0064】

用語「アミノ」は、基-NH<sub>2</sub>を指す。置換アミノ」という用語は、その延長として、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。特定の実施形態において、「置換アミノ」は、一置換アミノ基または二置換アミノ基である。

20

【0065】

用語「一置換アミノ」は、親分子に直接結合している窒素原子が1個の水素および1個の水素以外の基で置換されているアミノ基を指し、-NH(Rbb)から選択される基を含む、  
)-NHC(=O)Raa、-NHCO<sub>2</sub>Raa、-NHC(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、-NHC(=NRbb)N(Rbb)<sub>2</sub>、-N  
HSO<sub>2</sub>Raa、-NHP(=O)(ORcc)<sub>2</sub>、および-NHP(=O)(N(Rbb)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>から選択される基を  
含み、ここで、Raa、RbbおよびRccは本明細書において定義される通りであり、基-NH  
(Rbb)のRbbは水素ではない。

【0066】

用語「二置換アミノ」は、親分子に直接結合している窒素原子が水素以外の2つの基で置換されているアミノ基を指し、-N(Rbb)<sub>2</sub>、-NRbbC(=O)Raa、-NRbbCO<sub>2</sub>Raaから  
選択される基を含む、-NRbbC(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、-NRbbC(=NRbb)N(Rbb)<sub>2</sub>、-NRbbSO  
2Raa、-NRbbP(=O)(ORcc)<sub>2</sub>、および-NRbbP(=O)(N(Rbb)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>から選択される基を  
含み、ここで、Raa、Rbb、およびRccは、本明細書において定義されるとおりであり、  
ただし、親分子に直接結合している窒素原子は水素で置換されていない。

30

【0067】

用語「三置換アミノ」は、親分子に直接結合した窒素原子が3つの基で置換されているアミノ基を指し、-N(Rbb)<sub>3</sub>および-N(Rbb)<sub>3</sub>+X-から選択される基を含み、ここでRbb  
およびX-は本明細書で定義される通りである。

【0068】

例示的なアシル基には、アルデヒド(-CHO)、カルボン酸(-CO<sub>2</sub>H)、ケトン、アシルハ  
ライド、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメート、尿素などがある。ア  
シル置換基には、本明細書に記載されている置換基のうち、安定な部分(例えば、脂肪族  
、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロア  
リール、アシル、オキシ、イミノ、チオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニ  
トロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルア  
ミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリー  
ル、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロア  
ルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族  
チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリ  
ールチオキシ、アシルオキシなどが挙げられ、これらはそれぞれさらに置換されていて

40

50

置換されていなくてもよい)。

【0069】

「カルボニル」という用語は、親分子に直接結合した炭素がsp<sup>2</sup>混成しており、酸素、窒素または硫黄原子で置換されている基を指し、例えば、ケトン(-C(=O)Raa)、カルボン酸(-CO<sub>2</sub>H)、アルデヒドから選択される基である(CHO)、エステル(-CO<sub>2</sub>Raa、-C(=O)SRaa、-C(=S)SRaa)、アミド(-C(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、-C(=O)NRbbSO<sub>2</sub>Raa、-C(=S)N(Rbb)<sub>2</sub>)、イミン(-C(=NRbb)Raa、-C(=NRbb)ORaa)などがある、-C(=NRbb)N(Rbb)<sub>2</sub>)、ここでRaaおよびRbbは本明細書で定義した通りである。

10

【0070】

用語「オキソ」は基=Oを指し、用語「チオキソ」は基=Sを指す。

【0071】

窒素原子は、原子価が許す限り置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級、および第四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基としては、水素、-OH、-ORaa、-N(Rcc)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)Raa、-C(=O)N(Rcc)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>Raa、-SO<sub>2</sub>Raa、-C(=NRbb)Raa、-C(=NRcc)ORaa、-C(=NRcc)N(Rcc)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Rcc)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>Rcc、-SO<sub>2</sub>ORcc、-SORaaが挙げられる、-C(=S)N(Rcc)<sub>2</sub>、-C(=O)SRcc、-C(=S)SRcc、-P(=O)(ORcc)<sub>2</sub>、-P(=O)(Raa)<sub>2</sub>、-P(=O)(N(Rcc)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>1</sub>-20パーハロアルキル、C<sub>1</sub>-20アルケニル、C<sub>1</sub>-20アルキニル、ヘテロC<sub>1</sub>-20アルキル、ヘテロC<sub>1</sub>-20アルケニル、ヘテロC<sub>1</sub>-20アルキニル、C<sub>3</sub>~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~14アリール、および5~14員ヘテロアリール、またはN原子に結合した2つのRcc基が結合して3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキルアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のRdd基で置換されており、Raa、Rbb、Rcc、およびRddは、上記で定義したとおりである。

20

【0072】

特定の実施形態において、各窒素原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換)または非置換のC<sub>1</sub>~6アルキル、-C(=O)Raa、-CO<sub>2</sub>Raa、-C(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、または窒素保護基である。特定の実施形態において、各窒素原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C<sub>1</sub>~10アルキル、-C(=O)Raa、-CO<sub>2</sub>Raa、-C(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、または窒素保護基であり、ここで、Raaは、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C<sub>1</sub>~10アルキル、または酸素原子に結合した場合の酸素保護基であり;そして各Rbbは、独立して、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C<sub>1</sub>~10アルキル、または窒素保護基である。特定の実施形態において、各窒素原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換)もしくは非置換のC<sub>1</sub>-6アルキル、または窒素保護基である。

30

【0073】

特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基(本明細書において「アミノ保護基」とも称される)である。窒素保護基としては、-OH、-ORaa、-N(Rcc)<sub>2</sub>、-C(=O)Raa、-C(=O)N(Rcc)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>Raa、-SO<sub>2</sub>Raa、-C(=NRcc)Raa、-C(=NRcc)ORaaが挙げられる、-C(=NRcc)N(Rcc)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Rcc)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>Rcc、-SO<sub>2</sub>ORcc、-SORaa、-C(=S)N(Rcc)<sub>2</sub>、-C(=O)SRcc、-C(=S)SRcc、C<sub>1</sub>-10アルキル(例.g.,アラルキル、ヘテロアラルキル)、C<sub>1</sub>~20アルケニル、C<sub>1</sub>~20アルキニル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルケニル、ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキニル、C<sub>3</sub>~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~14アリール、および5~14員ヘテロアリール基であり、ここで、各アルキルアルケニル基、アルキニル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アラ

40

50

ルキル基、アリール基、およびヘテロアリール基は、独立して、0、1、2、3、4、または5個のRdd基で置換されており、Raa、Rbb、Rcc、およびRddは、本明細書で定義されるとおりである。窒素保護基は、当該技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

#### 【0074】

例えば、特定の実施形態において、少なくとも1つの窒素保護基は、アミド基(例えば、窒素保護基(例えば、 $-C(=O)Raa$ )が直接結合している窒素原子を含む部分)である。) 10  
。特定のそのような実施形態において、各窒素保護基は、窒素保護基が結合している窒素原子とともに、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミドからなる群より独立して選択される、o-ニトフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、o-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドなどである。 20

#### 【0075】

特定の実施形態において、少なくとも1つの窒素保護基は、カルバメート基(例えば、窒素保護基(例えば、 $-C(=O)ORaa$ )が直接結合している窒素原子を含む部分)である。特定のそのような実施形態において、各窒素保護基は、窒素保護基が結合している窒素原子とともに、カルバミン酸メチルからなる群より独立して選択される、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジプロモ)フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジプロモエチルカルバメート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバメート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート(t-Bumeoc)、2-(2(-および4(-ピリジル))エチルカルバメート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t-ブチルカルバメート(BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバメート(Adoc)、ビニルカルバメート(Voc)、アリルカルバメート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート(Ipaoc)、シンナミルカルバメート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート(Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバメート(Moz)、p-ニトベンジルカルバメート、p-プロモベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、2,4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート(Msz)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバメート(Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバメート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフェニルカルバメート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシ 30 40 50

ベンジルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンズイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート(Tcroc)、m-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシベンジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカーバメート、p-シアノベンジルカーバメート、シクロブチルカーバメート、シクロヘキシルカーバメート、シクロペンチルカーバメート、シクロプロピルメチルカーバメート、p-デシルオキシベンジルカーバメート、2,2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1,1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリンカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、カルバミン酸1-メチルシクロヘキシル、カルバミン酸1-メチル-1-シクロプロピルメチル、カルバミン酸1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチル、カルバミン酸1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチル、カルバミン酸1-メチル-1-フェニルエチル、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカーバメート、フェニルカーバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカーバメート、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルカーバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカーバメート、2,4,6-トリメチルベンジルカーバメート。

10

20

## 【0076】

特定の実施形態において、少なくとも1つの窒素保護基は、スルホンアミド基(例えば、窒素保護基(例えば、-S(=O)<sub>2</sub>Raa)が直接結合している窒素原子を含む部分)である。)特定のような実施形態において、各窒素保護基は、窒素保護基が結合している窒素原子とともに、p-トルエンスルホンアミド(Ts)からなる群から独立して選択される、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)からなる群から独立して選択される、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(8-(ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DN MBS)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、フェナシルスルホンアミド。

30

40

## 【0077】

特定の実施形態において、各窒素保護基は、窒素保護基が結合している窒素原子とともに、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体からなる群から独立して選択される、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロールからなる群から独立して選択される、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物(STABASE)、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-pyroolin-3-イル)アミン、第4級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2,7-ジク

50

ロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチルリデンアミン、N-5-クロロサリチルリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロムまたはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、3-ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)などがある。いくつかの実施形態において、窒素保護基の2つの例は、窒素保護基が結合している窒素原子と共に、N,N'-イソプロピリデンジアミンである。

10

## 【0078】

特定の実施形態において、少なくとも1つの窒素保護基は、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはTsである。

20

## 【0079】

特定の実施形態において、各酸素原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換)もしくは非置換のC1~10アルキル、-C(=O)Raa、-CO<sub>2</sub>Raa、-C(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、または酸素保護基である。特定の実施形態において、各酸素原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C1~6アルキル、-C(=O)Raa、-CO<sub>2</sub>Raa、-C(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、または酸素保護基であり、ここで、Raaは、酸素原子に結合している場合、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C1~10アルキル、または酸素保護基であり;そして各Rbbは、独立して、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C1~10アルキル、または窒素保護基である。特定の実施形態において、各酸素原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換)もしくは非置換のC1-6アルキル、または酸素保護基である。

30

## 【0080】

特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基(本明細書において「ヒドロキシル保護基」とも称される)である。酸素保護基としては、-Raa、-N(Rbb)<sub>2</sub>、-C(=O)SRaa、-C(=O)Raa、-CO<sub>2</sub>Raa、-C(=O)N(Rbb)<sub>2</sub>、-C(=NRbb)Raa、-C(=NRbb)ORaa、-C(=NRbb)N(Rbb)<sub>2</sub>、-S(=O)Raa、-SO<sub>2</sub>Raaが挙げられる、-Si(Raa)<sub>3</sub>、-P(Rcc)<sub>2</sub>、-P(Rcc)<sub>3</sub>+X-、-P(ORcc)<sub>2</sub>、-P(ORcc)<sub>3</sub>+X-、-P(=O)(Raa)<sub>2</sub>、-P(=O)(ORcc)<sub>2</sub>、および-P(=O)(N(Rbb)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>であり、ここで、X-、Raa、Rbb、およびRccは、本明細書において定義される通りである。酸素保護基は、当該技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

40

## 【0081】

特定の実施形態において、各酸素保護基は、酸素保護基が結合している酸素原子とともに、メチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、t-ブチルチオメチルからなる群より選択される、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(p-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2

50

-トリクロロエトキシメチルからなる群より選択される、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、テトラヒドロピラニル(THP)、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル(MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS,S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、t-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4"-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4"-トリス(レプリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4"-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、4.4'-ジメトキシ-3"-[N-(イミダゾリルメチル)]トリチルエーテル(IDTr-OR)、4,4'-ジメトキシ-3"-[N-(イミダゾリルエチル)カルバモイル]トリチルエーテル(IETr-OR)、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イルベンズイソチアゾリルS,S-ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、t-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)、ギ酸塩、ベンゾイルギ酸塩、酢酸塩、クロロ酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸塩、トリフェニルメトキシ酢酸塩、フェノキシ酢酸塩、p-クロロフェノキシ酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、4-オキソペンタン酸塩(レプリン酸塩)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタン酸塩(レプリノイルジチオアセタール)、ピバロ酸塩、アダマント酸塩、クロトン酸塩、4-メトキシクロトン酸塩、安息香酸塩、p-フェニル安息香酸塩、2,4,6-トリメチル安息香酸塩(メシト酸塩)、メチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、エチルカーボネート、2,2,2-トリクロロエチルカーボネート(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルカーボネート(TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボネート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート(Peoc)、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、t-ブチルカーボネート(BOCまたはBoc)、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3,4-ジメトキシベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-(ジプロモメチル)ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-(メチルチオメトキシ)エチルカーボネート(MTMEC-OR)、4-(メチルチオメトキシ)ブチレート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、o-(メトキシアシル)ベンゾエート

10

20

30

40

50

、-ナフトエート、ニトレート、アルキルN,N,N',N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィンチオイル、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシレート)、ベンジルスルホネート、トシレート(Ts)。

【0082】

特定の実施形態において、少なくとも1つの酸素保護基は、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルである。

【0083】

特定の実施形態において、各硫黄原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換)もしくは非置換のC1~10アルキル、-C(=O)Raa、-CO2Raa、-C(=O)N(Rbb)2、または硫黄保護基である。特定の実施形態において、各硫黄原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C1~10アルキル、-C(=O)Raa、-CO2Raa、-C(=O)N(Rbb)2、または硫黄保護基であり、ここで、Raaは、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C1~10アルキル、または酸素原子に結合した場合の酸素保護基であり;そして各Rbbは、独立して、水素、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換されている)もしくは非置換C1~10アルキル、または窒素保護基である。特定の実施形態において、各硫黄原子置換基は、独立して、置換(例えば、1つ以上のハロゲンで置換)もしくは非置換のC1-6アルキル、または硫黄保護基である。

【0084】

特定の実施形態において、置換基の分子量は、250より低い、200より低い、150より低い、100より低い、または50g/molより低い。特定の実施形態において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、窒素、および/またはケイ素原子からなる。特定の実施形態において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、および/または窒素原子からなる。特定の実施形態において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素原子からなる。特定の実施形態において、置換基は、炭素、水素、フッ素、および/または塩素原子からなる。特定の実施形態において、置換基は、0、1、2、または3個の水素結合ドナーを含む。特定の実施形態において、置換基は、0、1、2、または3個の水素結合アクセプターを含んでなる。

【0085】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」とは、電子的中性を維持するために、正電荷を持つ基と結合した負電荷を持つ基のことである。アニオン性対イオンは、1価(例えば、1つの正式な負電荷を含む)であってもよい。アニオン性対イオンはまた、2価または3価などの多価(例えば、2つ以上の形式的負電荷を含む)であってもよい。例示的な対イオンには、ハロゲン化物イオン(例.F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>)、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、スルホネートイオン(例えば、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、10-カンファースルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸塩、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸塩などである)、カルボキシレートイオン(例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、グリセリン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩などである)が挙げられる、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、B[3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>、Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、およびカルボランアニオン(例.g.,CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub>-または(HCB<sub>11</sub>Me<sub>5</sub>Br<sub>6</sub>)-)が挙げられる。多価であり得る例示的な対イオンとしては、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>、B<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>、カルボン酸アニオン(例えば、以下が挙げられる、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、ピメリン酸塩、スベリン酸塩、アゼライン酸塩、セバシン酸塩、サリチル酸塩、フタル酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など)、カルボランなどが

挙げられる。

【0086】

「少なくとも1つのインスタンス」という語句の使用は、1、2、3、4、またはそれ以上のインスタンスを指すが、例えば、1から4まで、1から3まで、1から2まで、2から4まで、2から3まで、または3から4までのインスタンスなどの範囲も包含する。

【0087】

「非水素基」とは、特定の変数に対して定義される、水素ではない基を指す。

【0088】

これらおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例、および特許請求の範囲においてより詳細に記載される。本発明は、上記の例示的な置換基の列挙によっていかなる形でも限定されるものではない。 10

【0089】

本明細書で使用される場合、用語「塩」は、あらゆる塩を指し、薬学的に許容される塩を包含する。塩には、酸と塩基の中和反応によって生じるイオン性化合物が含まれる。塩は1つ以上の陽イオン(正電荷を帯びたイオン)と1つ以上の陰イオン(負電荷を帯びたイオン)から構成され、電気的に中性(正味の電荷を持たない)である。本発明の化合物の塩には、無機および有機の酸および塩基に由来するものが含まれる。酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロン酸のような有機酸、またはイオン交換のような当該技術分野で知られている他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩である。その他の塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩が挙げられる、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンズルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフタレンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクレート、ピバレート、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンズルホン酸塩、ウンデカン酸塩、バレレート、ヒプリン酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、 $N^+(C_{1-4}アルキル)_4$ 塩などがある。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる塩としては、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成されるアンモニウム塩、第4級アンモニウム塩、アミンカチオンが挙げられる。 20 30

【0090】

「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な利益/リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容される塩は当該技術分野でよく知られている。例えば、Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に薬学的に許容される塩を詳細に記載しており、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される無毒性の酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸などの無機酸や、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロン酸などの有機酸や、イオン交換などの当該技術分野で知られている他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩が挙げられる。その他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸 40 50

塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファール酸塩、カンファールスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩が挙げられる、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトピオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、パレレート塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、N+(C1-4アルキル)4塩などがある。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成される非毒性のアンモニウム塩、第4級アンモニウム塩、アミンカチオンが挙げられる。

10

## 【0091】

「溶媒和物」という用語は、通常、溶媒和反応によって溶媒と結合した化合物またはその塩の形態を指す。この物理的結合には水素結合も含まれる。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物は、例えば結晶の形で調製でき、溶媒和することもできる。適切な溶媒和物には、薬学的に許容される溶媒和物が含まれ、さらに化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。例えば、結晶性固体の結晶格子に1つ以上の溶媒分子が取り込まれている場合などである。「溶媒和物」には、溶液相と分離可能な溶媒和物の両方が含まれる。代表的な溶媒和物には、水和物、エタノール酸塩、メタノール酸塩がある。

20

## 【0092】

「水和物」という用語は、水と結びついている化合物を指す。通常、化合物の水和物に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して一定の比率を持つ。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式 $R(x H_2O)$ で表すことができ、式中、Rは化合物であり、xは0より大きい数である。所定の化合物は、例えば、一水和物(xは1)、低水和物(xは0より大きく1より小さい数、例えば、半水和物( $R(0.5 H_2O)$ ))、および多水和物(xは1より大きい数、例えば、二水和物( $R(2 H_2O)$ )および六水和物( $R(6 H_2O)$ ))を含む複数のタイプの水和物を形成できる。

30

## 【0093】

「互変異性体」または「互変異性体」という用語は、水素原子の少なくとも1つの形式的移動、および原子価の少なくとも1つの変化(例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、またはその逆)から生じる2つ以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、pHなどいくつかの要因に依存する。互変異性化(すなわち、互変異性対を提供する反応)は、酸または塩基によって触媒される。例示的な互変異性化には、ケト-エノール、アミド-イミド、ラクタム-ラクチム、エナミン-イミン、およびエナミン-(異なるエナミン)互変異性化が含まれる。

40

## 【0094】

また、分子式は同じだが、原子の結合の性質や順序、あるいは空間における原子の配置が異なる化合物は「異性体」と呼ばれることも理解されたい。空間における原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。

## 【0095】

互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに非重畳可能な

50

鏡像異性体は「エナンチオマー」と呼ばれる。ある化合物が不斉中心を持つ場合、例えば4つの異なる基と結合している場合、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けられ、CahnとPrelogのR-およびS-配列規則によって記述されるか、または分子が偏光の平面を回転させる方法によって記述され、デキストロタトリーまたはレボロタトリー(すなわち、それぞれ(+))または(-)-異性体)として指定される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとしても、それらの混合物としても存在しうる。エナンチオマーを等しい割合で含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

**【0096】**

「多形体」という用語は、化合物(またはその塩、水和物、溶媒和物)の結晶形を指す。すべての多形体は同じ元素組成を持つ。結晶形が異なれば、X線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的・電気的特性、安定性、溶解性が異なるのが普通である。再結晶溶媒、結晶化速度、保存温度、その他の要因によって、1つの結晶形が優勢になることがある。異なる条件下での結晶化によって、化合物のさまざまな多形を調製できる。

10

**【0097】**

「共結晶」という用語は、少なくとも2つの異なる成分(例えば、化合物と酸)からなる結晶構造を指し、成分の各々は独立して原子、イオン、または分子である。特定の実施形態では、いずれの成分も溶媒ではない。特定の実施形態では、成分の少なくとも1つは溶媒である。化合物と酸の共結晶は、化合物と酸から形成される塩とは異なる。この塩では、酸から化合物へのプロトン移動(例えば、完全なプロトン移動)が室温で容易に起こるように、化合物が酸と錯形成されている。しかし、共結晶では、化合物が酸と錯形成しているため、室温では酸から本明細書へのプロトン移動が起こりにくい。特定の実施形態では、共結晶において、酸から化合物へのプロトン移動は実質的でない。特定の実施形態では、共結晶において、酸から化合物への部分的なプロトン移動がある。共結晶は、化合物の特性(例えば、溶解性、安定性、製剤化の容易さ)を改善するのに有用である。

20

**【0098】**

「プロドラッグ」という用語は、切断可能な基を有し、溶媒分解によって、または生理学的条件下で、本明細書に記載の化合物となり、インビボで薬学的に活性な化合物を指す。このような例としては、コリンエステル誘導體等、N-アルキルモルホリンエステル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書に記載された化合物の他の誘導體は、その酸および酸誘導體の両方の形態で活性を有するが、酸に感受性の形態では、しばしば哺乳類生物における溶解性、組織適合性、または遅延放出の利点を提供する(Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp.7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985参照)。プロドラッグには、例えば、親酸と適当なアルコールとの反応によって調製されるエステル、親酸化合物と置換または非置換アミンとの反応によって調製されるアミド、酸無水物、混合無水物など、当業者によく知られた酸誘導體が含まれる。本明細書に記載された化合物にペンダントされた酸性基から誘導される単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミド、無水物は、特にプロドラッグである。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステルや((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどのダブルエステル型プロドラッグを調製することが望ましい。本明細書に記載の化合物のC1-C8アルキル、C2-C8アルケニル、C2-C8アルキニル、アリール、C7-C12置換アリール、およびC7-C12アリールアルキルエステルが好ましい場合がある。

30

40

**【0099】**

「組成物」および「製剤」という用語は、互換的に使用される。

**【0100】**

投与が企図される「被験体」とは、ヒト(すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児被験体(例:幼児、児童、思春期)または成人被験体(例:ヤングアダルト、ミドルアダルト、シニアアダルト)または非ヒト動物を指す。特定の実施形態において、非ヒト動物は哺乳動物(例えば、霊長類(例:カニクイザル、アカゲザル)、商業的に関連する

50

哺乳動物(例:ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、イヌ)、または鳥類(例:鶏、アヒル、ガチョウ、七面鳥など、商業的に関連性のある鳥類)である。特定の実施形態では、非ヒト動物は魚類、爬虫類、両生類である。非ヒト動物は、発育段階を問わず、オスであってもメスであってもよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物または遺伝子操作動物であってもよい。患者」とは、障害や疾患の治療を必要とするヒト被験者を指す。

【0101】

「投与する」、「投与する」または「投与」という用語は、本明細書に記載の化合物またはその組成物を、被験体内または被験体上に移植、吸収、摂取、注射、吸入、またはその他の方法で導入することを指す。

【0102】

「治療」、「処置」、および「処置する」という用語は、本明細書に記載される障害または疾患を逆転させること、緩和すること、発症を遅延させること、または進行を抑制することを指す。いくつかの実施形態において、治療は、疾患の1つ以上の徴候または症状が発現した後、または観察された後に投与され得る。他の実施形態では、障害の徴候や症状がない場合にも治療を行うことができる。例えば、症状発現前に(例えば、症状の既往歴に照らして、および/または病原体への曝露に照らして)、感受性の高い被験者に治療を行うことができる。また、症状が治まった後も、再発を遅らせたり予防したりするために、治療を継続することもある。

【0103】

「状態」、「疾患」、「障害」という用語は、互換的に使用される。本明細書に記載の化合物の「有効量」とは、所望の生物学的反応を惹起するのに十分な量を指す。本明細書に記載される化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、副作用の重症度、疾患、または障害、特定の化合物の同一性、薬物動態学、および薬力学、治療される状態、投与の様式、経路、および所望または要求される頻度、被験体の種、年齢、および健康状態または一般状態などの因子によって変化し得る。特定の実施形態において、有効量は治療上有効な量である。特定の実施形態では、有効量は予防的治療である。特定の実施形態において、有効量は、本明細書に記載の化合物の単回投与量である。特定の実施形態において、有効量とは、本明細書に記載される化合物の複数の投与量を合わせた量である。特定の実施形態において、所望の投与量は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日おき、1週間ごと、2週間ごと、3週間ごと、または4週間ごとに送達される。特定の実施形態において、所望の投与量は、複数回の投与(例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、またはそれ以上の投与)を用いて送達される。

【0104】

本明細書に記載の化合物の「治療上有効な量」とは、病態の治療において治療上の利益を提供するのに十分な量、または病態に関連する1つ以上の症状を遅延または最小化するのに十分な量である。治療上有効な量の化合物とは、単独でまたは他の療法と組み合わせ、病態の治療に治療効果をもたらす量の治療剤を意味する。治療上有効な量」という用語は、治療全体を改善し、症状の症状、徴候、または原因を軽減または回避し、および/または別の治療剤の治療効力を増強する量を包含し得る。特定の実施形態において、治療上有効な量は、二重TYK2/JAK1キナーゼ阻害に十分な量である。特定の実施形態において、治療上有効な量は、CNS障害を治療するのに十分な量である。特定の実施形態において、治療上有効な量は、二重TYK2/JAK1キナーゼ阻害およびCNS障害の治療に十分な量である。

【0105】

「予防」、「防止」、または「予防」という用語は、障害を有しておらず、また有していたわけでもないが、障害を発症する危険性がある対象、または障害を有していたが、障害を有しておらず、障害の退行の危険性がある対象に対する予防的治療を指す。特定の実施形態において、対象は、集団の平均的な健常者よりも、障害を発症するリスクが高いか、または障害が退行するリスクが高い。

10

20

30

40

50

## 【0106】

本明細書で使用する場合、酵素の文脈、例えばヤヌス・ファミリー・キナーゼの文脈における「阻害」または「阻害」という用語は、酵素の活性の低下を意味する。いくつかの実施形態では、この用語は、酵素活性、例えばヤヌス・ファミリー・キナーゼ活性のレベルが、例えば酵素活性のベースラインレベルであってもよい初期レベルよりも統計的に有意に低いレベルまで低下することを指す。いくつかの実施形態では、この用語は、酵素活性のレベルの減少を指す、75%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、または0.0001%未満の初期レベルであり、例えば酵素活性のベースラインレベルである。

10

## 【0107】

本明細書で使用する場合、酵素の文脈における「二重TYK2/JAK1阻害」または「二重TYK2/JAK1キナーゼ阻害」という用語は、TYK2キナーゼ活性およびJAK1キナーゼ活性の低下を指す。いくつかの実施形態では、この用語は、酵素活性、例えばTYK2キナーゼ活性およびJAK1キナーゼ活性のレベルが、TYK2キナーゼ活性の初期レベルおよびJAK1キナーゼ活性の初期レベルよりも統計的に有意に低いレベルまで低下することを指し、これは例えば酵素活性のベースラインレベルであってもよい。いくつかの実施形態では、この用語は、酵素活性、例えば、TYK2キナーゼ活性およびJAK1キナーゼ活性のレベルの低下を指す、TYK2キナーゼ活性およびJAK1キナーゼ活性を、75%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、または0.0001%未満であり、TYK2キナーゼ活性の初期レベルおよびJAK1キナーゼ活性の初期レベルは、例えば、酵素活性のベースラインレベルであってもよい。

20

## 【0108】

本明細書で使用する場合、酵素の文脈における用語「デュアルTYK2/JAK1インヒビター」または「デュアルTYK2/JAK1キナーゼインヒビター」は、TYK2キナーゼ活性およびJAK1キナーゼ活性を低下させることができる化合物を指す。いくつかの実施形態において、この用語は、酵素活性、例えばTYK2キナーゼ活性およびJAK1キナーゼ活性のレベルを、例えば酵素活性のベースラインレベルであってもよいTYK2キナーゼ活性の初期レベルおよびJAK1キナーゼ活性の初期レベルよりも統計学的に有意に低いレベルまで低下させることができる化合物を指す。いくつかの実施形態では、この用語は、酵素活性、例えばTYK2キナーゼ活性およびJAK1キナーゼ活性を、75%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、または0.0001%未満であり、TYK2キナーゼ活性の初期レベルおよびJAK1キナーゼ活性の初期レベルは、例えば、酵素活性のベースラインレベルであってもよい。

30

## 【0109】

特定の実施形態において、有効量は、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約98%、タンパク質キナーゼの活性を阻害するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、ヤヌス・ファミリー・キナーゼの活性を10%以下、20%以下、30%以下、40%以下、50%以下、60%以下、70%以下、80%以下、90%以下、95%以下、または98%以下阻害するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、この段落に記載される割合とこの段落に記載される別の割合との間の範囲(これを含む)でヤヌス・ファミリー・キナーゼの活性を阻害するのに有効な量である。

40

## 【0110】

「キナーゼ」とは、リン酸化と呼ばれる、ATPなどの高エネルギー供与体分子から特

50

定の基質にリン酸基を転移する酵素の一種である。キナーゼはリン酸化酵素という大きなファミリーの一部である。キナーゼの最大のグループのひとつはプロテインキナーゼで、特定のタンパク質に作用し、その活性を変化させる。キナーゼは細胞内のシグナル伝達や複雑なプロセスの制御に広く使われている。他にも様々なキナーゼが、脂質、炭水化物、アミノ酸、ヌクレオチドなどの小分子に作用し、シグナル伝達を行ったり、代謝経路を促進したりする。キナーゼはしばしばその基質にちなんで命名される。ヒトでは500種類以上のプロテインキナーゼが同定されている。これらの例示的なヒトプロテインキナーゼには、

AAK1、ABL、ACK、ACTR2、ACTR2B、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1、ALK2、ALK4、ALK7、AMPKa1、AMPKa2、ANKRD3、ANPa、ANPb、ARAF、ARAFps、ARG、AurA、AurAps1、AurAps2、AurB、AurBps1、AurC、AXL、BARK1、BARK2、BIKE、BLK、BMPR1A、BMPR1Aps1、BMPR1Aps2、BMPR1B、BMPR2、BMX、BRAF、BRAFps、BRK、BRSK1、BRSK2、BTK、BUB1、BUBR1、CaMK1a、CaMK1b、CaMK1d、CaMK1g、CaMK2a、CaMK2b、CaMK2d、CaMK2g、CaMK4、CaMKK1、CaMKK2、caMLCK、CASK、CCK4、CCRK、CDC2、CDC7、CDK10、CDK11、CDK2、CDK3、CDK4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK7ps、CDK8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、CDKL5、CGDps、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1aps2、CK1aps3、CK1d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、CK2a1-rs、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、COT、CRIK、CRK7、CSK、CTK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、dapk3、dcamk11、dcamk12、dcamk13、ddr1、ddr2、dik、dmpk1、dmpk2、drak1、drak2、dyrk1a、dyrk1b、dyrk2、dyrk3、dyrk4、EGFR、EphA1、EphA10、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Erk3ps2、Erk3ps3、Erk3ps4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、FYN、GAK、GCK、GCN2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、GPRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、Haspin、HCK、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4、HH498、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HR1ps、HSER、HUNK、ICK、IGF1R、IKKa、IKKb、IKKe、ILK、INSR、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS2、KIS、KIT、KSGCps、KSR1、KSR2、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、LIMK2、LIMK2ps、LKB1、LMR1、LMR2、LMR3、LOK、LRRK1、LRRK2、LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K1、MAP2K1ps、MAP2K2、MAP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K6、MAP2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MAP3K6、MAP3K7、MAP3K8、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MAPKAPKps1、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4、MARKps01、MARKps02、MARKps03、MARKps04、MARKps05、MARKps07、MARKps08、MARKps09、MARKps10、MARKps11、MARKps12、MARKps13、MARKps15、MARKps16、MARKps17、MARKps18、MARKps19、MARKps20、MARKps21、MARKps22、MARKps23、MARKps24、MARKps25、MARKps26、MARKps27、MARKps28、MARKps29、MARKps30、MAST1、MAST2、MAST3、MAST4、MASTL、MELK、MER、MET、MISR2、MLK1、MLK2、MLK3、MLK4、MLKL、MNK1、MNK1ps、MNK2、MOK、MOS、MPSK1、MPSK1ps、MRCKa、MRCKb、MRCKps、MSK1、MSK12、MSK2、MSK22、MSSK1、MST1、MST2、MST3、MST3ps、MST4、MUSK、MYO3A、MYO3B、MYT1、NDR1、NDR2、NEK1、NEK10、NEK11、NEK2、NEK2ps1、NEK2ps2、NEK2ps3、NEK3、NEK4、NEK4ps、NEK5、NEK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIK、NIM1、NLK、NRBP1、NRBP2、NuaK1、NuaK2、Obscn、Obscn2、OSR1、p38a、p38b、p38d、p38g、p70S6K、p70S6Kb、p70S6Kps1、p70S6Kps2、PAK1、PAK2、PAK2p

10

20

30

40

50

s、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PASK、PBK、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、PDGFRa、PDGFRb、PDK1、PEK、PFTAIRE1、PFTAIRE2、PHKg1、PHKg1ps1、PHKg1ps2、PHKg1ps3、PHKg2、PIK3R4、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PITSLRE、PKACa、PKACb、PKACg、PKCa、PKCb、PKCd、PKCe、PKCg、PKCh、PKCi、PKCips、PKCt、PKCz、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1、PKG2、PKN1、PKN2、PKN3、PKR、PLK1、PLK1ps1、PLK1ps2、PLK2、PLK3、PLK4、PRKX、PRKXps、PRKY、PRP4、PRP4ps、PRPK、PSKH1、PSKH1ps、PSKH2、PYK2、QIK、QSK、RAF1、RAF1ps、RET、RHOK、RIPK1、RIPK2、RIPK3、RNaseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR1、ROR2、ROS、RSK1、RSK12、RSK2、RSK22、RSK3、RSK32、RSK4、RSK42、RSKL1、RSKL2、RYK、RYKps、SAKps、SBK、SCYL1、SCYL2、SCYL2ps、SCYL3、SGK、SgK050ps、SgK069、SgK071、SgK085、SgK110、SgK196、SGK2、SgK223、SgK269、SgK288、SGK3、SgK307、SgK384ps、SgK396、SgK424、SgK493、SgK494、SgK495、SgK496、SIK(e.g., SIK1、SIK2)、skMLCK、SLK、Slob、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STLK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6ps1、STLK6-rs、SuRTK106、SYK、TAK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBCK、TBK1、TEC、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、TIE1、TIE2、TLK1、TLK1ps、TLK2、TLK2ps1、TLK2ps2、TNK1、Trad、Trb1、Trb2、Trb3、Trio、TRKA、TRKB、TRKC、TSSK1、TSSK2、TSSK3、TSSK4、TSSKps1、TSSKps2、TTBK1、TTBK2、TTK、TTN、TXK、TYK2、TYK22、TYRO3、TYRO3ps、ULK1、ULK2、ULK3、ULK4、VACAMKL、VRK1、VRK2、VRK3、VRK3ps、Wee1、Wee1B、Wee1Bps、Wee1ps1、Wee1ps2、Wnk1、Wnk2、Wnk3、Wnk4、YANK1、YANK2、YANK3、YES、YESps、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC1/HGK、ZC2/TNIK、ZC3/MINK、ZC4/NRK。

【0111】

発明の詳細な説明

本開示は、式(I)~(III)の化合物が、血液脳関門を通過する良好な能力を有する選択的デュアルTYK2/JAK1キナーゼ阻害剤であるという予期せぬ結果に少なくとも部分的に基づいている。

【0112】

1つの局面において、式(I)の化合物が提供される:

10

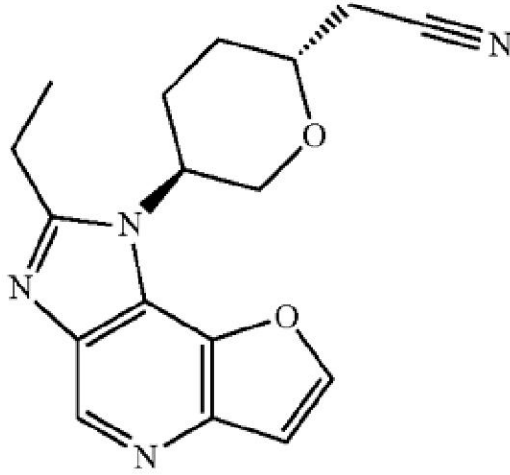
20

30

40

50

【化 9】



10

(I)

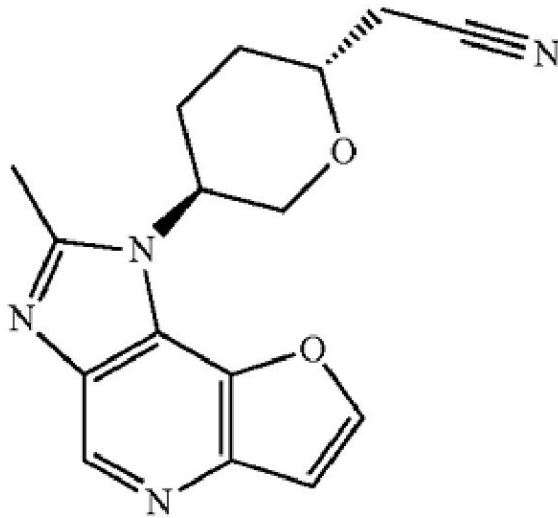
20

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0113】

別の態様において、式(II)の化合物が提供される：

【化10】



30

(II)

40

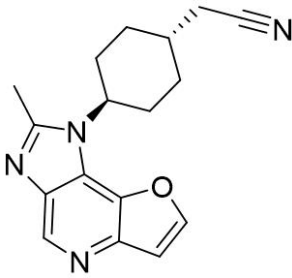
またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0114】

別の態様では、式(III)の化合物が提供される：

50

## 【化11】



(III)

10

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0115】

従って、本明細書には、式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体の有効量を用いて、本明細書に記載するようなCNS障害を治療する方法が記載される、の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、または式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグを含む組成物である。

20

## 【0116】

組成物

本開示は、式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、および任意選択で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。特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される賦形剤を含む。

## 【0117】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物中に有効量で提供される。特定の実施形態では、有効量は治療上有効な量である。特定の実施形態では、有効量は予防的に有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、それを必要とする被験体においてCNS障害を処置するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、それを必要とする被験体においてCNS障害を予防するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、それを必要とする被験体においてCNS障害を発症するリスクを低減するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、被験体または細胞におけるプロテインキナーゼの活性(例えば、活性の増加などの異常活性)を阻害するのに有効な量である。

30

## 【0118】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬学の技術分野で公知の任意の方法によって調製できる。一般に、このような調製方法には、本明細書に記載の化合物(すなわち、「有効成分」)を担体または賦形剤、および/または1つ以上の他の付属成分と会合させ、次いで、必要な場合、および/または望ましい場合には、製品を成形し、および/または所望の単回投与単位または複数回投与単位に包装することが含まれる。

40

## 【0119】

医薬組成物は、バルクで、単一単位用量として、および/または複数の単一単位用量として調製、包装、および/または販売できる。単位用量」とは、所定量の有効成分を含む医薬組成物の離散的な量のことである。有効成分の量は、一般に、被験者に投与されるであろう有効成分の投与量および/またはそのような投与量の2分の1もしくは3分の1などの便利な分数に等しい。

## 【0120】

50

本明細書に記載される医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、および/または任意の追加成分の相対量は、処置される対象の同一性、大きさ、および/または状態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて変化する。組成物は、0.1%~100%(w/w)の活性成分を含むことができる。

【0121】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤には、不活性希釈剤、分散剤および/または造粒剤、界面活性剤および/または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤、および/または油が含まれる。ココアバターや坐剤ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香料、香味剤も組成物中に存在しうる。

【0122】

経口および非経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤、およびエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(例えば、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビン酸脂肪酸エステルのような乳化剤のような、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含むことができる、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油など)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物である。不活性希釈剤の他に、経口組成物には、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、香料などのアジュバントを含めることができる。非経口投与のための特定の実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、Cremophor(登録商標)、アルコール、油、修飾油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびそれらの混合物などの可溶化剤と混合される。

【0123】

注射用製剤、例えば無菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、公知技術に従って製剤化できる。無菌注射製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のように、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液、懸濁液、または乳剤とできる。使用可能なビヒクルや溶媒としては、水、リンゲル液、U.S.P.、等張塩化ナトリウム溶液などがある。さらに、無菌の固定油が溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のためには、合成モノグリセリドや合成ジグリセリドを含む、あらゆるブランドの固定油を使用できる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は注射剤の調製に使われる。

【0124】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することにより、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射可能な媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌できる。

【0125】

薬物の効果を長持ちさせるためには、皮下注射や筋肉注射による薬物の吸収を遅らせることが望ましい場合が多い。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質の液体懸濁液を使用することで達成できる。薬物の吸収速度は溶解速度に依存し、溶解速度は結晶サイズと結晶形態に依存する。あるいは、非経口投与された薬物の遅延吸収は、薬物を油剤に溶解または懸濁させることによって達成される。

【0126】

経口投与用の固形剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、顆粒が含まれる。このような固形剤形では、有効成分は、クエン酸ナトリウムやリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性で薬学的に許容される賦形剤または担体、および/または(a)デンプン、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトールなどの充填剤または増量剤、(b)カルボキシメチル

10

20

30

40

50

セルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、アカシアなどの結合剤と混合される、およびケイ酸、(b)例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、(c)グリセロールなどの保湿剤、(d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプンなどの崩壊剤、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e)パラフィンなどの溶液遅延剤、(f)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(g)各種グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)などの放出制御ポリマー、(h)例えばセチルアルコールやグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、(i)カオリンやベントナイトクレイなどの吸着剤、(j)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの滑沢剤。カプセル、錠剤、丸薬の場合、剤形は緩衝剤を含むことができる。

#### 【0127】

同様のタイプの固体組成物は、高分子量ポリエチレングリコールなどと同様に、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤を使用して、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセルの充填剤として採用できる。錠剤、ドラジェ、カプセル、丸薬、顆粒などの固形剤形は、腸溶性コーティングや薬理学の技術分野でよく知られている他のコーティングなどのコーティングやシェルで調製できる。これらは任意に不透明化剤を含み、腸管の特定の部分においてのみ、または優先的に、任意に遅延して有効成分を放出するような組成とできる。使用できるカプセル化組成物の例としては、高分子物質やワックスなどがある。同様のタイプの固形組成物は、乳糖や乳糖、高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセルの充填剤として採用できる。

#### 【0128】

活性成分は、上述のように、1つ以上の賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態とできる。錠剤、ドラジェ、カプセル剤、丸薬、顆粒剤などの固形剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、医薬製剤技術でよく知られた他のコーティングなどのコーティングやシェルで調製できる。このような固形剤形では、有効成分をスクロース、ラクトース、デンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混和できる。このような剤形は、通常行われているように、不活性希釈剤以外の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムや微結晶セルロースなどの打錠用滑沢剤やその他の打錠補助剤を含んでいてもよい。カプセル、錠剤、丸薬の場合、剤形は緩衝剤を含んでいてもよい。これらは任意に不透明化剤を含み、腸管の特定の部分においてのみ、または優先的に、任意に遅延して有効成分を放出するような組成とできる。使用できるカプセル化剤の例としては、ポリマー物質やワックスなどがある。

#### 【0129】

本明細書で提供される医薬組成物の記載は、主にヒトへの投与に適した医薬組成物に向けられたものであるが、当業者には、このような組成物は一般にあらゆる種類の動物への投与に適していることが理解されよう。ヒトへの投与に適した医薬組成物を様々な動物への投与に適するように改変することはよく理解されており、通常の実験によりそのような改変を設計および/または実施できる。

#### 【0130】

本明細書で提供される化合物は、一般に、投与が容易で投与量が均一であるように、投与単位の形態で製剤化される。しかしながら、本明細書に記載の組成物の1日当たりの総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で医師が決定することが理解されよう。任意の特定の対象または生物に対する特定の治療上有効な用量レベルは、治療される障害および障害の重症度、採用される特定の活性成分の活性、採用される特定の組成物、対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、および食事、採用される特定の活性成分の投与時間、投与経路、および排泄速度、治療の期間、採用される特定の活性成分と併用または同時に使用される薬物、および医療技術において周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。

#### 【0131】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の化合物または組成物は、1つまたは複数の追加の医薬剤(例えば、治療的および/または予防的に活性な薬剤)と組み合わせて投与できる。化合物または組成物は、その活性(例えば、それを必要とする被験体における障害の治療、それを必要とする被験体における障害の予防、それを必要とする被験体における障害の発症リスクの低減、および/または被験体もしくは細胞におけるプロテインキナーゼの活性の阻害における活性(例えば、効力および/または有効性))、バイオアベイラビリティの改善、安全性の改善、薬剤耐性の低減、代謝の低減および/または改変、排泄の阻害、および/または被験体もしくは細胞における分布の改変を改善する追加の医薬剤と組み合わせて投与できる。また、採用される療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成する場合もあれば、異なる効果を達成する場合もあることが理解されよう。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物および追加の医薬剤を含む本明細書に記載の医薬組成物は、本化合物および追加の医薬剤の一方を含む医薬組成物にはないが、両方を含まない医薬組成物にはない相乗効果を示す。いくつかの実施形態では、追加の医薬剤は、同じ障害に対して所望の効果を達成する。いくつかの実施形態では、追加の医薬剤は異なる効果を達成する。

10

### 【0132】

化合物または組成物は、例えば併用療法として有用な1つまたは複数の追加の医薬剤と同時に、その前、またはその後に投与できる。医薬品には治療活性物質が含まれる。医薬品には予防活性剤も含まれる。医薬品には、薬物化合物(例えば、米国でヒト用または動物用として承認された化合物)のような有機低分子が含まれる、医薬品には、薬物化合物(例えば、米国連邦規則集(CFR)に規定され連邦規則集(CFR)に規定されている米国食品医薬品局(Food and Drug Administration))、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖類、オリゴ糖類、多糖類、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合した低分子、糖タンパク質、動物用医薬品、または動物用医薬品が含まれる、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合した低分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、細胞。特定の実施形態において、追加の医薬剤は、CNS障害の治療および/または予防に有用な医薬剤である。各追加的な医薬剤は、その医薬剤に対して決められた用量および/または時間スケジュールで投与できる。追加の医薬剤はまた、単一の用量または組成物において、互いに、および/または本明細書に記載の化合物または組成物とともに投与することもできるし、異なる用量または組成物において別々に投与することもできる。レジメンに採用する特定の組み合わせは、本明細書に記載の化合物と追加の医薬剤との適合性、および/または達成されるべき所望の治療効果および/または予防効果を考慮する。一般に、併用する追加的な薬剤は、個々に使用されるレベルを超えないレベルで使用されることが期待される。いくつかの実施形態では、併用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低くなる。

20

30

### 【0133】

追加の医薬剤としては、抗増殖剤、抗癌剤、抗血管新生剤、ステロイド系または非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制剤、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心臓血管剤、コレステロール低下剤、抗アレルギー剤、避妊剤、鎮痛剤、ステロイド剤、ステロイド系抗凝血剤、酵素阻害剤、ステロイド剤、ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制剤、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心臓血管剤、コレステロール低下剤、抗糖尿病剤が挙げられるが、これらに限定されない、抗糖尿病剤、抗アレルギー剤、避妊剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗凝固剤、酵素阻害剤、ステロイド剤、ステロイドまたは抗ヒスタミン剤、抗原、ワクチン、抗体、鬱血除去剤、鎮静剤、オピオイド、鎮痛剤、抗鎮痛剤、ホルモン、プロスタグランジン。特定の実施形態では、追加の医薬剤は抗増殖剤である。特定の実施形態では、追加の医薬剤は抗癌剤である。特定の実施形態では、追加の医薬剤は抗ウイルス剤である。特定の実施形態において、追加の医薬剤は、タンパク質キナーゼの結合剤または阻害剤である。特定の実施形態において、追加の薬学的薬剤は、エピジェネティックまたは転写調節剤(例えば、以下からなる群より選択される、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵

40

50

素阻害剤(HDAC阻害剤)、リジン・メチルトランスフェラーゼ阻害剤)、抗有糸分裂薬(例えば、タキサン系薬剤やピンカルカロイドなどである)、ホルモン受容体調節剤(例えば、エストロゲン受容体モジュレーターやアンドロゲン受容体モジュレーターなどである)、細胞シグナル伝達経路阻害剤(例えば、チロシン・プロテイン・キナーゼ阻害剤などである)、タンパク質安定性調節剤(例:プロテアソーム阻害剤)、Hsp90阻害剤、グルココルチコイド、オールトランス型レチノイン酸、および分化を促進する他の薬剤からなる群から選択される。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、手術、放射線療法、移植(例えば、幹細胞移植、骨髄移植)、免疫療法、および化学療法を含むがこれらに限定されない抗癌療法と組み合わせて投与できる。追加の医薬剤としては、薬物化合物(例えば、連邦規則集(CFR)に規定されている米国食品医薬品局によって承認された化合物)のような有機小分子が挙げられる、連邦規則集(CFR)に規定されているように米国食品医薬品局によって承認された化合物)、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖類、オリゴ糖類、多糖類、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合した低分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、細胞。

10

#### 【0134】

また、本開示に含まれるものとして、キット(例えば、医薬品パック)がある。提供されるキットは、本明細書に記載される医薬組成物または化合物と、容器(例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、および/またはディスペンサーパッケージ、または他の適切な容器)から構成され得る。いくつかの実施形態において、提供されるキットは、本明細書に記載される医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための医薬賦形剤を含む第2の容器を任意にさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、第1の容器および第2の容器に提供される本明細書に記載の医薬組成物または化合物は、組み合わせられて1つの単位剤形を形成する。

20

#### 【0135】

したがって、1つの態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を含む第1の容器を含むキットが提供される。特定の実施形態において、本キットは、それを必要とする被験体におけるCNS障害の治療に有用である。特定の実施形態において、本キットは、それを必要とする被験体におけるCNS障害の予防に有用である。特定の実施形態において、本キットは、それを必要とする被験体においてCNS障害を発症するリスクを低減するために有用である。特定の実施形態において、本キットは、被験体または細胞におけるプロテインキナーゼの活性(例えば、活性上昇などの異常活性)を阻害するのに有用である。

30

#### 【0136】

特定の実施形態において、本明細書に記載されるキットは、キットを使用するための説明書をさらに含む。本明細書に記載されるキットは、米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局が要求する情報を含むこともある。特定の実施形態では、キットに含まれる情報は処方情報である。特定の実施形態において、キットおよび説明書は、それを必要とする被験体においてCNS障害を治療するために提供される。特定の実施形態において、キットおよび説明書は、それを必要とする被験体においてCNS障害を予防するために提供される。特定の実施形態において、キットおよび説明書は、それを必要とする被験体においてCNS障害を発症するリスクを低減するために提供される。特定の実施形態において、キットおよび説明書は、被験体または細胞におけるプロテインキナーゼの活性(例えば、活性の増加などの異常活性)を阻害することを提供する。本明細書に記載のキットは、別個の組成物として、本明細書に記載の1つ以上の追加の医薬剤を含むことができる。

40

#### 【0137】

##### 治療方法

[00137]本明細書において一般的に記載されるように、本開示は、本開示の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体の有効量を

50

投与することを含む、中枢神経系障害(またはその症状)を処置する方法を提供する、本開示の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの有効量を含む組成物、または本開示の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグの有効量を含む組成物を、それを必要とする被験体に投与することからなる。このような方法は、in vivo(すなわち、被験者に投与することによってである)またはin vitro(例えば、組織や細胞培養に接触した場合などである)で実施できる。本明細書で用いる「治療」には、治療的治療が含まれる。特定の実施形態において、対象者はその必要性が確認される。特定の実施形態において、本方法はさらに、被験体が治療されること、すなわち、疾患、障害、またはその症状が改善されることを含む。 10

【0138】

特定の実施形態において、有効量は治療上有効な量である。例えば、特定の実施形態では、本方法は被験体におけるCNS障害の進行を遅らせる。特定の実施形態において、本方法は、CNS障害を患っている被験体の状態を改善する。特定の実施形態では、対象者はCNS障害が疑われるか、または確認されている。

【0139】

特定の実施形態において、有効量は予防的に有効な量である。例えば、特定の実施形態において、本方法は、CNS障害の可能性を予防または低減し、例えば、特定の実施形態において、本方法は、CNS障害の可能性を予防または低減するのに十分な量の本開示の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む。特定の実施形態では、対象者はCNS障害を発症する危険性がある。 20

【0140】

例示的なCNS障害としては、神経毒性および/または神経外傷、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、てんかん、精神障害、睡眠状態、運動障害、吐き気および/または嘔吐、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病および薬物中毒が挙げられるが、これらに限定されない。

【0141】

特定の実施形態において、CNS障害は、神経毒性および/または神経外傷であり、例えば、急性神経細胞損傷(例えば、外傷性脳損傷(TBI)、脳卒中、てんかん)または慢性神経変性障害(例えば、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病などである)の結果である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、例えば、急性の神経細胞傷害または慢性の神経変性障害に対して、神経保護効果を提供する。 30

【0142】

特定の実施形態において、CNS障害は脳卒中(例えば、虚血性脳卒中)である。

【0143】

特定の実施形態において、CNS障害は多発性硬化症である。

【0144】

特定の実施形態では、CNS障害は脊髄損傷である。 40

【0145】

特定の実施形態において、CNS障害はてんかんである。

【0146】

特定の実施形態では、CNS障害は精神障害、例えば、うつ病、不安または不安に関連する状態、学習障害または統合失調症である。

【0147】

特定の実施形態において、CNS障害はうつ病である。「うつ病」には、例えば、大うつ病性障害(例:単極性うつ病)、ディスチミア性障害(例:慢性軽症うつ病)、双極性障害(例えば、躁うつ病)、季節性情動障害、および/または薬物中毒(例えば、離脱症状)に伴ううつ病などのうつ病性障害または状態が含まれるが、これらに限定されない。うつ病には 50

臨床的うつ病と不顕性うつ病がある。うつ病は月経前症候群や月経前不快気分障害を伴うことがある。

【0148】

特定の実施形態において、CNS障害は不安である。「不安」には、不安および不安に関連する状態、例えば、臨床的不安、パニック障害、広場恐怖、全般性不安障害、特異的恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、不安の特徴を有する適応障害、うつ病に関連する不安障害、一般的な医学的状态による不安障害、および物質誘発性不安障害、薬物中毒に関連する不安(例えば、離脱、依存、再発)、吐き気および/または嘔吐に伴う不安である。この処置は、被験者(例えば、不安を抱える被験者)の睡眠を誘発または促進するものでもある。

10

【0149】

特定の実施形態において、CNS障害は学習障害(例えば、注意欠陥多動性障害(ADHD))である。

【0150】

特定の実施形態において、CNS障害は統合失調症である。

【0151】

特定の実施形態において、CNS障害は睡眠状態である。「睡眠状態」には、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群(RLS)、睡眠相遅延症候群(DSPS)、周期性四肢運動障害(PLMD)、低呼吸症候群、急速眼球運動行動障害(RBD)、交代勤務睡眠状態(SWSD)、および悪夢などの睡眠問題(例えば、睡眠時随伴症)が含まれるが、これらに限定されない、悪夢、夜驚症、寝言、頭突き、いびき、顎の食いしばりや歯ぎしり(ブラキシズム)などの睡眠障害(睡眠時随伴症など)がある。

20

【0152】

特定の実施形態において、CNS障害は運動障害、例えば、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、遅発性ジスキネジアおよびジストニアなどの大脳基底核障害である。

【0153】

特定の実施形態において、CNS障害はアルツハイマー病である。

【0154】

特定の実施形態において、CNS障害は筋萎縮性側索硬化症(ALS)である。

30

【0155】

特定の実施形態において、CNS障害は前頭側頭型痴呆(FTD)である。

【0156】

特定の実施形態において、CNS障害はパーキンソン病である。

【0157】

特定の実施形態において、CNS障害は、吐き気および/または嘔吐である。

【0158】

特定の実施形態において、CNS障害は薬物中毒(例えば、アヘン、ニコチン、コカイン、精神刺激薬またはアルコールに対する中毒)である。

【0159】

特定の実施形態において、CNS障害はJAK-STAT経路によって調節される。特定の実施形態では、CNS障害はJAK1によって調節される。特定の実施形態において、CNS障害はTYK2によって調節される。特定の実施形態では、CNS障害はTYK2およびJAK1によって調節される。

40

【0160】

特定の実施形態において、CNS障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、痴呆、前頭側頭型痴呆、軽度認知障害(MCI)、または神経炎症である。

【0161】

特定の実施形態において、CNS障害は、筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭型認知症(ALS/FTD)である。

50

## 【 0 1 6 2 】

特定の実施形態では、対象は動物である。性別は問わないし、発育段階も問わない。特定の実施形態において、本明細書に記載される対象はヒトである。特定の実施形態では、被験体はヒト以外の動物である。特定の実施形態では、対象は哺乳動物である。特定の実施形態では、被験体は非ヒト哺乳動物である。特定の実施形態では、対象は、犬、猫、牛、豚、馬、羊、ヤギなどの家畜である。特定の実施形態では、対象は犬や猫などのコンパニオンアニマルである。特定の実施形態では、対象は、牛、豚、馬、羊、ヤギなどの畜産動物である。特定の実施形態では、対象は動物園の動物である。別の実施形態では、対象は、げっ歯類(マウス、ラットなど)、イヌ、ブタ、非ヒト霊長類などの研究動物である。特定の実施形態では、動物は遺伝子操作された動物である。特定の実施形態において、動物はトランスジェニック動物(例えば、トランスジェニックマウスおよびトランスジェニックブタ)である。特定の実施形態では、対象は魚類または爬虫類である。

## 【 0 1 6 3 】

本明細書に記載の方法のいずれかは、被験体に、抗CNS障害であり得る追加の医薬剤を投与することをさらに含み得る 例としては、ブチロフェノン、フェノチアジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオリダジン、トリフルオペラジン、メソリダジン、プロマジン、トリフルプロマジン、レボメプロマジン、プロメタジンから選択される抗精神病薬が挙げられる、チオキサテン、クロルプロチキセン、フルペンチキソール、チオチキセン、ズクロベンチキソール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ジブラシドン、アミスルプリド、アセナピン、パリペリドン、アリピプラゾール、ドパミン部分作動薬、ラモトリギン、メマンチン、テトラベナジン、カンナビジオール、LY2140023、ドロペリドール、ピモジド、ブタペラジン、カルフェナジン、レモキシプリド、ピペラセタジン、スルピリド、アカンプロサート、テトラベナジン;フルオキセチン、パロキセチン、エスシタロプラム、シタロプラム、セリラリン、フルボキサミン、ベンラファキシン、ミルナシプラム、デュロキセチン、ミルタザピン、ミアンセリン、レボキセチン、ブプロピオン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、デシプラミン、トリミプラミン、アモキサピン、ブプロピオン、ブプロピオン、s-シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イソカルボキサジド、ベラファキシン、トラニルシプロミン、トラゾドン、ネファゾドン、フェネジン、ラマトロギン、リチウムトピラマート、ガバペンチン、カルバマゼピン、オキサカルバゼピン、バルボレート、マプロチリン、ミルタザピン、プロファロミン、ゲピロン、モクロベミド、イソニアジド、イプロニアジド;または、アリセプト、ドネペジル、タクリン、リバスチグミン、メマンチン、フィソスチグミン、ニコチン、アレコリン、ヒュベルジン、セレギリン、リルゾール、ビタミンC、ビタミンE、カロテノイド、イチョウ葉から選択される認知機能の改善および/または神経変性の抑制のための薬物。当該技術分野で公知の任意の抗CNS障害剤を、式(I)~(III)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグと共用して、意図する治療効果を達成できる。

## 【 0 1 6 4 】

本明細書で提供される化合物および組成物は、経腸(例えば、経口)、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮間、直腸、膈内、腹腔内、局所(粉末、軟膏、クリーム、および/または滴下による)、粘膜、鼻腔、噴門、舌下、気管内、気管支内、および/または吸入;気管内注入、気管支内注入、および/または吸入を含む、任意の経路によって投与され得る;気管内注入、気管支注入、および/または吸入により;ならびに/または経口スプレー、鼻腔スプレー、および/またはエアロゾルとして。具体的に考えられる経路は、経口投与、静脈内投与(例えば、全身静脈注射)、血液および/またはリンパ液供給による局所投与、および/または患部への直接投与である。一般に、最も適切な投与経路は、薬剤の性質(例えば、消化管の環境における安定性など)および/または被験者の状態(例えば、被験者が経口投与に耐えられるかどうかなど)を含む様々な要因に依存する。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物または

医薬組成物は、被験体の眼への局所投与に適している。

【0165】

有効量を達成するために必要な化合物の正確な量は、例えば、被験体の種、年齢、一般状態、副作用または障害の重篤度、特定の化合物の同一性、投与様式などによって、被験体ごとに異なる。有効量は、単回投与(例えば、単回経口投与)または複数回投与(例えば、複数回経口投与)に含めることができる。特定の実施形態において、複数の用量が被験体に投与されるか、または組織もしくは細胞に適用される場合、複数の用量のうちの任意の2つの用量は、本明細書に記載される化合物の異なる量または実質的に同じ量を含む。特定の実施形態において、複数回投与が被験体に投与されるか、または組織もしくは細胞に適用される場合、複数回投与が被験体に投与されるか、または複数回投与が組織もしくは細胞に適用される頻度は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おきに1回、3日おきに1回、1週間おきに1回、2週間おきに1回、3週間おきに1回、または4週間おきに1回である。特定の実施形態では、被験体に複数回投与する頻度、または組織もしくは細胞に複数回投与する頻度は、1日1回である。特定の実施形態では、被験体に複数回投与する頻度、または組織もしくは細胞に複数回投与する頻度は、1日あたり2回である。特定の実施形態では、被験体に複数回投与する頻度、または組織もしくは細胞に複数回投与する頻度は、1日あたり3回である。特定の実施形態において、複数回投与が被験体に投与される場合、または組織もしくは細胞に適用される場合、複数回投与の最初の投与と最後の投与との間の期間は、1日、2日、4日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年、または被験体、組織もしくは細胞の寿命である。特定の実施形態では、複数回投与の最初の投与から最後の投与までの期間は、3ヵ月、6ヵ月、または1年である。特定の実施形態では、複数回投与の最初の投与と最後の投与との間の期間は、被験体、組織、または細胞の寿命である。特定の実施形態において、本明細書に記載される用量(例えば、本明細書に記載される単回用量、または複数回用量の任意の用量)には、本明細書に記載される化合物の、0.1 µg ~ 1 µg、0.001 mg ~ 0.01 mg、0.01 mg ~ 0.1 mg、0.1 mg ~ 1 mg、1 mg ~ 3 mg、3 mg ~ 10 mg、10 mg ~ 30 mg、30 mg ~ 100 mg、100 mg ~ 300 mg、300 mg ~ 1,000 mg、または1 g ~ 10 gが、それぞれ独立して含まれる。特定の実施形態において、本明細書に記載される用量は、本明細書に記載される化合物を独立して1 mg ~ 3 mg含む。特定の実施形態において、本明細書に記載される用量は、本明細書に記載される化合物の3 mg ~ 10 mgを独立して含む。特定の実施形態において、本明細書に記載される用量は、本明細書に記載される化合物の10 mg ~ 30 mgを独立して含む。特定の実施形態において、本明細書に記載される用量は、本明細書に記載される化合物を独立して30 mg ~ 100 mg含む。

【0166】

特定の実施形態において、70 kgの成人ヒトに1日1回以上投与するための化合物の有効量は、約0.0001 mg ~ 約3000 mg、約0.0001 mg ~ 約2000 mg、約0.0001 mg ~ 約1000 mg、約0.001 mg ~ 約1000 mg、約0.01 mg ~ 約1000 mg、約0.1 mg ~ 約1000 mg、約1 mg ~ 約1000 mg、約1 mg ~ 約100 mg、約10 mg ~ 約1000 mg、または約100 mg ~ 約1000 mgの化合物を、単位剤形あたり投与する。

【0167】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、約0.001 mg/kg ~ 約100 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約50 mg/kg、好ましくは約0.1 mg/kg ~ 約40 mg/kg、より好ましくは約0.5 mg/kg ~ 約30 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約0.1 mg/kg ~ 約10 mg/kg、より好ましくは約1 mg/kg ~ 約25 mg/kgの範囲で、1日当たり、被験体体重に対して、1回または複数回、所望の治療効果を得る。

【0168】

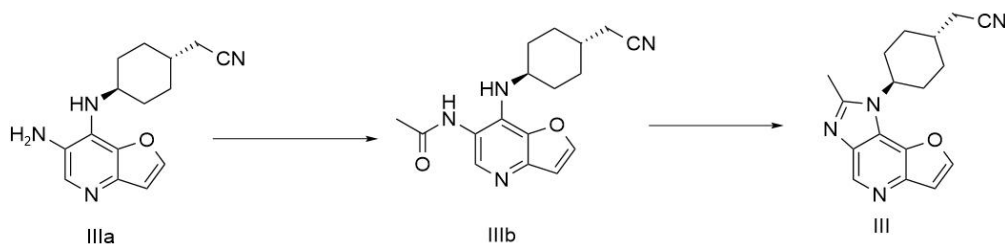
本明細書に記載される用量範囲は、提供される医薬組成物の成人への投与のためのガイドランスを提供することが理解されよう。例えば、小児や思春期に投与する量は、開業医や当業者が決定でき、成人に投与する量より少なくすることも、同じにすることもできる。

## 【実施例】

## 【0169】

実施例1:式(III)の化合物の調製

## 【化12】



10

ステップ1:250mLの3つ口フラスコに、IIIa(3.4g, 0.0126mol, 1.0 eq)、DCM(100mL)、EDCI(4.9g, 0.0254mol, 2.0 eq)、HOBT(3.4g, 0.0254mol, 2.0 eq)、および酢酸(1.2g 0.02mol, 1.59 eq)を加えた。得られた混合物を3分間攪拌し、TEA(2.56g, 0.0254mol, 2.0 eq)を加えた。反応を一晩中、室温で攪拌した。TLCは反応が完了したことを示していた。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、EAで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、IIIb(2.9g)を淡褐色粉末として得た。収率:73.7%。MS-ESI:[M+H]<sup>+</sup>:313.3。

## 【0170】

20

ステップ2:100mLフラスコに、IIIb(2.9g, 9.3mmol, 1.0 eq)、p-トルエンスルホン酸(0.2g)、およびジフェニルエーテル(30mL)を加えた。反応を190℃で1時間加熱した。TLCは反応が完了したことを示していた。反応物をrtまで冷却し、sat.NaHCO<sub>3</sub>(50mL)を加えた。得られた混合物をEAで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮、乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製した。精製残渣をMTBEでトリチュレートし、化合物III(1.1g)を白色固体として得た。収率:40.2%。MS-ESI:[M+H]<sup>+</sup>:295.2。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):8.94(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.14(d, 1H), 4.25-4.33(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.42-2.54(m, 4H), 1.99-2.17(m, 5H), 1.43-1.52(m, 2H)。

## 【0171】

30

実施例2:TYK2、JAK1、JAK2、JAK3の生化学的検査

試験は、Reaction Biology Corp, Malvern, PA (Anastassiadis et al. Nat Biotechnol. 2011; 29(11):1039-45)。塩基性反応バッファーを用いて、このステップを簡単に説明すると以下ようになる:20mM HEPES(pH 7.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTA、0.02% Brij35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、2mM DTT、1% DMSO。各キナーゼ反応にはそれぞれ必要な補酵素を加えた。各反応は以下の反応ステップに従って行った:1)新たに調製した塩基性反応バッファー中に所定の基質を調製する;2)必要な補酵素を上記マトリックス溶液に移す;3)基質溶液に所定のキナーゼを移し、わずかによく混合する;4)DMSO中の式(I)の化合物を音響法(Echo550; nanoliter range)でキナーゼ反応混合物に移し、室温で20分間培養する;5)33P-ATP(比活性:反応混合物に33P-ATP(比活性:10μCi/μl)を導入して反応を誘発する;6)室温で培養し、2時間キナーゼ反応を行う;7)P81イオン交換紙に反応をプロットする;8)フィルター結合アッセイでキナーゼ活性をテストする。表1に示す結果から、式(I)~(III)の化合物は強力かつ選択的なTYK2/JAK1阻害剤であることが示された。

40

50

## 【表1】

表1. TYK2、JAK1、JAK2、JAK3に対する阻害作用(IC50、単位:nM)。

| キナーゼ   | TYK2 | JAK1 | JAK2 | JAK3 |
|--------|------|------|------|------|
| 式(I)   | <100 | <10  | >200 | NT   |
| 式(II)  | <10  | <10  | >100 | >100 |
| 式(III) | <10  | <10  | >20  | >100 |

## 【0172】

10

## 実施例3. NK92細胞を用いたTYK2細胞ELISAアッセイ

この試験は、NK92細胞におけるIL-12およびIL-18刺激IFN 排泄アッセイを用いて、細胞性TYK2活性を試験するために実施された。試験は以下の手順で行った:1) IL-2を含むNK92細胞培地を、IL-2を含まない培地と交換し、一晚維持する。2) NK92細胞を、~150,000細胞/ウェルの密度で96ウェルプレートにプレートする;4) IL-12(最終濃度:2ng/ml)とIL-18(最終濃度5ng/ml)を添加し、上記のインキュベーターで24時間刺激する。5) 24時間後、2000rpmで5分間遠心し、上清を取り、ELISAキットの指示に従って分析する。このアッセイでは、式(II)と(III)の化合物はIC50 100nMであった。

## 【0173】

20

## 実施例4. PBMC細胞を用いたJAK1細胞ELISAアッセイ

この試験は、PBMC細胞におけるIL-6刺激STAT3リン酸化アッセイを用いて、細胞のJAK1活性を試験するために実施された。試験は以下の手順で行った:1) PBMC細胞を~300,000細胞/ウェルの密度で96ウェルプレートにプレートする;2)異なる濃度の被験物質をウェルに添加し、37℃、5% CO2のインキュベーターで1時間維持する;3) IL-6(最終濃度:100ng/ml)を添加し、上記インキュベーターで25分間刺激する;4)刺激後、懸濁液を1.5mLチューブに移し、200gで5分間遠心して細胞を回収し、100μLの1X溶解液を加え、氷上で1時間溶解する。このアッセイでは、式(II)と(III)の化合物はIC50 300nMであった。

## 【0174】

30

## 実施例5: LPS誘発神経細胞死と炎症性サイトカイン産生の抑制

この試験は、LPS活性化BV2細胞によって誘導されたHT22細胞の傷害を緩和する化合物の能力を試験するために行われた。試験は以下の手順で行った:1)ミクログリアBV2細胞をHT22海馬ニューロンとトランスウェルインサート上で共培養した。BV2細胞をLPS(200ng/ml)で96時間刺激した後、式(II)の化合物を1.7μMで処理した。2) HT22細胞を1.7μMの式(II)の化合物で30分間前処理し、その後LPS(200ng/ml)で96時間刺激した。3) BV2細胞をLPSで処理した。IL-6、TNF、MCP-1の産生量は、CBAアッセイを用いて細胞上清で測定した。

## 【0175】

40

ミクログリアの活性化に誘導された神経細胞死に対する式(II)の化合物の保護効果を、BV2ミクログリア/HT22ニューロン共培養で評価した。BV2ミクログリアをLPS(200ng/ml)で刺激すると、共培養したHT22細胞の生存率が著しく低下した。1.7μMの式(II)の化合物でBV2ミクログリアを前処理すると、LPSでBV2ミクログリアを刺激した結果、HT22細胞に対する毒性が有意に減少した(図1A)。式(II)の化合物による処理は、LPSの存在下でも非存在下でもHT22細胞の生存率に影響を与えなかった(図1B)。

## 【0176】

LPSで処理したBV2細胞では、非刺激細胞と比較して、IL-6、TNF、MCP-1の産生が顕著に増加した。式(II)の化合物による前処理は、これらのサイトカイン産生を用量依存的に減少させた。1.7μM、5μM、15μMの式(II)の化合物は、IL-6産生をそれぞれ49.1%、72.4%、83.6%阻害した。3つの用量でのTNF産生抑制率は39.9%、81.2%、1

50

18.5%であり、MCP-1産生抑制率は56.9%、83.3%、110.6%であった(図2)。

【0177】

実施例6:ラットの脳への侵入

この試験は、ラットの血液脳関門を通過する化合物の能力を試験するために行われた。試験は以下の手順で行った:1)各化合物について、体重217~228gの雄ラット3匹を採取し、0.5%HPMC/水懸濁液を用いて化合物を1mg/mlの濃度で製剤化する;2)一晩絶食させた後、化合物を10mg/kgで経口投与する;3)投与後1、2、4、8時間に血漿サンプルを採取する;4)投与後8時間に脳組織および脳脊髄液(CSF)も採取する;5)LC-MS/MS法を用いて血漿、脳組織およびCSF中の化合物濃度を分析する。表2は、式(II)と(III)の化合物がラットの血液脳関門を通過することを示している。

【表2】

表2.ラット脳および髄液中の式(II)および(III)の化合物の割合。

| パラメーター | 脳(ng/ml)/血漿(ng/ml) | CSF(ng/ml)/血漿(ng/ml) |
|--------|--------------------|----------------------|
| 式(II)  | >40%               | >15%                 |
| 式(III) | >40%               | >15%                 |

【0178】

実施例7:マウスの脳への侵入

この試験は、化合物がマウスにおいて血液脳関門を通過する能力を試験するために行われた。試験は以下の手順で行った:1)各化合物について、体重17~18gの雄性C57BL/6マウス3匹を用い、0.5%HPMC/水懸濁液を3mg/mlの濃度で調製する;2)一晩絶食させた後、30mg/kgの化合物を経口投与する;3)投与1、2、4時間後に血漿を採取する;4)投与4時間後に脳組織と脳脊髄液(CSF)も採取する;5)LC-MS/MS法で血漿、脳組織、CSF液中の化合物濃度を分析する。表3は、式(II)および(III)の化合物がマウスの血液脳関門を通過することを示している。

【表3】

表3.マウス脳および髄液中の式(II)および(III)の化合物の割合。

| パラメーター | 脳(ng/ml)/血漿(ng/ml) | CSF(ng/ml)/血漿(ng/ml) |
|--------|--------------------|----------------------|
| 式(II)  | >30%               | >15%                 |
| 式(III) | >30%               | >15%                 |

【0179】

実施例8:雌性C57BL/6マウスのミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG35-55)誘発実験的自己免疫性脳脊髄炎(MOG35-55-EAE)モデルにおけるインビボでの有効性評価

[MOG-EAEは、多発性硬化症の最も一般的で広く用いられている動物モデルの一つであり、軸索の脱髄と変性を特徴とする中枢神経系の慢性炎症性疾患である。このモデルマウスでは、まず完全フロイントアジュバント(CFA)中のミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)ペプチドで免疫し、百日咳毒素でブーストした。免疫を受けたマウスは、中枢神経系で慢性炎症を起こし、軸索の機能障害を引き起こし、それに伴う運動障害や麻痺を発症した。発症は通常10日目から始まり、20~30日間続く。このモデルによって、神経炎症シグナル伝達経路を特異的に調べ、新規抗炎症療法の有効性を評価できる。

【0180】

体重19~22gの雌性C57BL/6マウスに、100μgのMOG-EAE35-55を含む200μlのMOG35-55/CFAエマルジョンを皮下注射した(各脚脇腹に100μl)。その2時間後、マウスに百日咳毒素(200ng/マウス)100μlを腹腔内注射した。2日目に、2回目の百日咳毒素100μl(200ng/マウス)を注射した。MOG誘導後、動物は罹患率と死亡率につい

10

20

30

40

50

て毎日チェックされた。定期的なモニタリングの間、動物はMOG35-55-EAEの病気や治療が、運動能力、餌や水の消費、体重の増減、目や毛のつや消し、その他の異常などの行動に影響を及ぼしていないかチェックされた。死亡率と観察された臨床症状は、個々の動物について詳細に記録された。体重と疾患活動性指数(DAI)は、発病導入後1週間に2回測定され、その後10日目から試験終了まで1日おきに測定された。DAIは採点基準に従って採点された:0=正常、1=尾の張りの消失、2=尾の張りの消失と後肢の脱力、3=両肢の重度の脱力/片肢の麻痺、4=2肢以上の麻痺、5=死亡。疾患スコアと体重測定は層流キャビネット内で行われた。体重と疾患スコアは、StudyDirector™ソフトウェア(バージョン3.1.399.19)を用いて測定した。

#### 【0181】

試験品は、濃度3mg/mlの0.5%HPMC/水懸濁液として製剤化し、経口経口投与による処置は、発病が始まった10日目に開始した。ビヒクル対照群と比較して、式(II)の化合物を30mg/kgで1日2回(BID)投与したマウスは、10~26日目に疾患活動性の低下を示した(図3)。図を見てみよう。4A-4Bは、式(II)の化合物で処置したマウスの数が、ビヒクルで処置したマウスよりもDAIが低いことを示している。式(II)の化合物を投与すると、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスの体重減少が有意に抑制された。

#### 【0182】

##### 参照による組み込み

本出願は、様々な発行済み特許、公開特許出願、科学雑誌の記事、およびその他の刊行物を参照し、これらのすべては参照により本明細書に組み込まれる。本発明の1つ以上の実施形態の詳細は、本明細書に記載されている。本発明の他の特徴、目的、および利点は、詳細な説明、図、実施例、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

#### 【0183】

##### 等価物および範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」、「the」などの冠詞は、反対の指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、1つまたは複数を意味することがある。グループの1つ以上のメンバーの間に"または"が含まれるクレームまたは記述は、反対の指示がない限り、または文脈から明らかな場合を除き、グループのメンバーの1つ、2つ以上、またはすべてが、所定の製品またはプロセスに存在する、採用されている、またはその他の形で関連している場合、満たされているとみなされる。本開示には、群のまさに1つのメンバーが、所与の製品またはプロセスに存在する、採用される、またはその他の形で関連する実施形態が含まれる。本開示には、1つ以上の、またはすべてのグループメンバーが、所定の製品またはプロセスに存在する、採用される、またはその他の形で関連する実施形態が含まれる。

#### 【0184】

さらに、本開示は、列挙された請求項の1つまたは複数からの1つまたは複数の限定、要素、節、および記述用語が別の請求項に導入されるすべての変形、組合せ、および順序を包含する。例えば、他の請求項に従属する請求項は、同じ基本請求項に従属する他の請求項に見られる1つ以上の限定を含むように修正できる。要素がリストとして、例えばMarkushグループ形式で示される場合、要素の各サブグループも開示され、任意の要素をグループから削除できる。一般に、本開示または本開示の様子が特定の要素および/または特徴から構成される/構成されると言及される場合、本開示または本開示の様子の特定の実施形態は、そのような要素および/または特徴から構成される、または本質的にそのような要素および/または特徴から構成されることを理解されたい。簡略化のため、これらの実施形態は、本明細書では特に明記しない。また、「comprising」および「containing」という用語は、オープンであることを意図しており、追加の要素やステップを含めることを許可していることに留意されたい。範囲が与えられている場合は、終点が含まれている。さらに、特に指示しない限り、または文脈および当業者の理解から明らかな場合を除き、範囲として表される値は、文脈が明確に指示しない限り、本開示の異なる実施形態において、範囲の下限の単位の10分の1まで、記載された範囲内の任意の特定の

10

20

30

40

50

値または小範囲を想定できる。

【0185】

本出願は、様々な発行済み特許、公開特許出願、雑誌記事、およびその他の刊行物を参照するものであり、これらはすべて参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれた参考文献と本明細書の間には矛盾がある場合は、本明細書が優先される。さらに、従来技術に該当する本開示の特定の実施形態は、請求項のいずれか1つ以上から明示的に除外できる。このような実施形態は、当業者にとって既知であるとみなされるため、本明細書において明示的に除外を定めていない場合であっても、除外できる。本開示のいかなる特定の実施形態も、先行技術の存在に関連するかどうかを問わず、いかなる理由によっても、いかなる請求項からも除外できる。

10

【0186】

当業者であれば、本明細書に記載された具体的な実施形態に相当する多くの等価物を、日常的な実験以上のことを行わずに認識するか、または確認できるであろう。本明細書に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されることを意図するものではなく、むしろ添付の特許請求の範囲に規定されるとおりである。当業者であれば、以下の特許請求の範囲に定義される本開示の精神または範囲から逸脱することなく、本明細書に対する様々な変更および修正がなされ得ることを理解するであろう。

エンボジメンツ

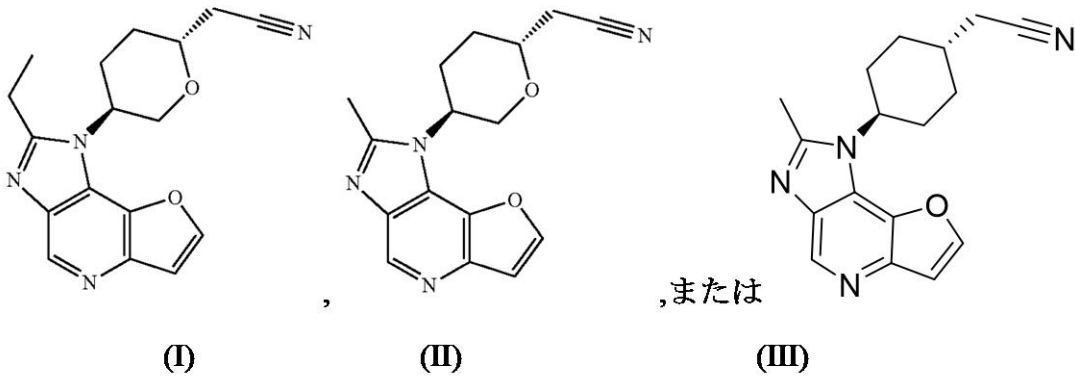
【0187】

本開示の実施形態には以下が含まれる：

20

実施形態1。中枢神経系(CNS)障害を治療する方法であって、それを必要とする被験体に有効量の式(I)~(III)の化合物を投与することを含む方法：

【化13】



30

またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

実施形態2。化合物がデュアルTYK2/JAK1キナーゼ阻害剤である、実施形態1に記載の方法。

実施形態3。CNS障害が、神経毒性および/または神経外傷、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、てんかん、精神障害、睡眠状態、運動障害、吐き気および/または嘔吐、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、または薬物中毒である、実施形態1に記載の方法。

40

実施形態4。神経毒性および/または神経外傷が、外傷性脳損傷(TBI)、脳卒中、てんかん、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、またはアルツハイマー病である、実施形態3に記載の方法。

実施形態5。実施形態3に記載の方法であって、精神障害は、うつ病、不安または不安に関連する状態、学習障害、または統合失調症である。

実施形態6。実施形態3に記載の方法であって、睡眠状態が、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群(RLS)、睡眠相遅延症候群(DSPS)、周

50

期性四肢運動障害(PLMD)、低呼吸症候群、急速眼球運動行動障害(RBD)、交代勤務睡眠状態(SWSD)、または悪夢などの睡眠問題(例えば、悪夢、夜驚症、寝言、頭突き、いびき、顎の食いしばりや歯ぎしり(ブラキシズム)などの睡眠障害(睡眠時随伴症など)がある。

実施形態7。運動障害が、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、遅発性ジスキネジア、またはジストニアである、実施形態3に記載の方法。

実施形態8。CNS障害がTYK2およびJAK1によって調節される、実施形態1に記載の方法。

実施形態9。CNS障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、認知症、前頭側頭型認知症、軽度認知障害(MCI)、または神経炎症である、実施形態1に記載の方法。

実施形態10。CNS障害がアルツハイマー病である、実施形態1に記載の方法。

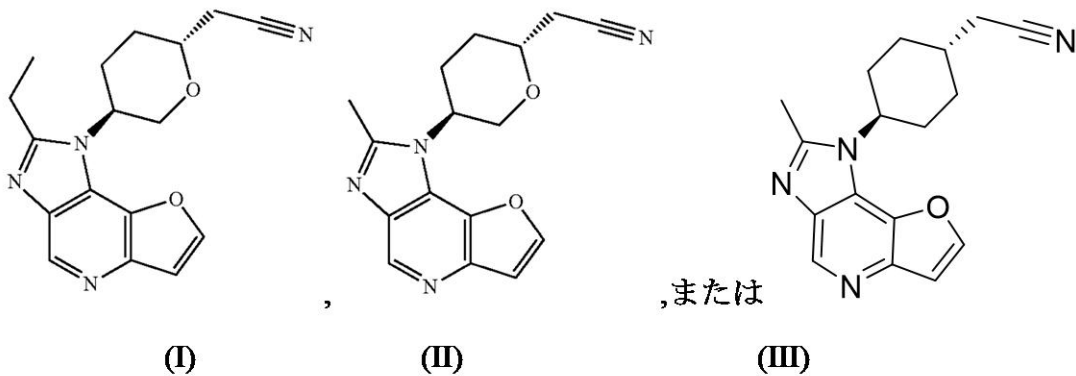
実施形態11。CNS障害がパーキンソン病である、実施形態1に記載の方法。

実施形態12。CNS障害が筋萎縮性側索硬化症である、実施形態1に記載の方法。

実施形態13。被験体に追加の医薬剤を投与することをさらに含む、実施形態1に記載の方法。

実施形態14。中枢神経系(CNS)障害を治療する方法であって、式(I)~(III)の化合物を含む組成物の有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法:

【化14】



またはその塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、もしくはプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される賦形剤である。

実施形態15。化合物がデュアルTYK2/JAK1キナーゼ阻害剤である、実施形態14に記載の方法。

実施形態16。CNS障害が、神経毒性および/または神経外傷、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、てんかん、精神障害、睡眠状態、運動障害、吐き気および/または嘔吐、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、および薬物中毒である、実施形態14に記載の方法。

実施形態17。神経毒性および/または神経外傷が、外傷性脳損傷(TBI)、脳卒中、てんかん、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、またはアルツハイマー病である、実施形態16に記載の方法。

実施形態18。実施形態16に記載の方法であって、精神障害は、うつ病、不安または不安に関連する状態、学習障害、または統合失調症である。

実施形態19。睡眠状態が、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群(RLS)、睡眠相遅延症候群(DSPS)、周期性四肢運動障害(PLMD)、低呼吸症候群、急速眼球運動行動障害(RBD)、交代勤務睡眠状態(SWSD)、または悪夢などの睡眠問題(例えば、悪夢、夜驚症、寝言、頭突き、いびき、顎の食いしばりや歯ぎしり(ブラキシズム)などの睡眠障害(睡眠時随伴症など)がある。

実施形態20。運動障害が、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、遅発性ジスキネジア、またはジストニアである、実施形態16に記載の方法。

実施形態21。CNS障害がTYK2およびJAK1によって調節される、実施形態14に記載の方法。

実施形態22。CNS障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、認知症、前頭側頭型認知症、軽度認知障害(MCI)、または神経炎症である、実施形態14に記載の方法。

実施形態23。CNS障害がアルツハイマー病である、実施形態14に記載の方法。

実施形態24。CNS障害がパーキンソン病である、実施形態14に記載の方法。

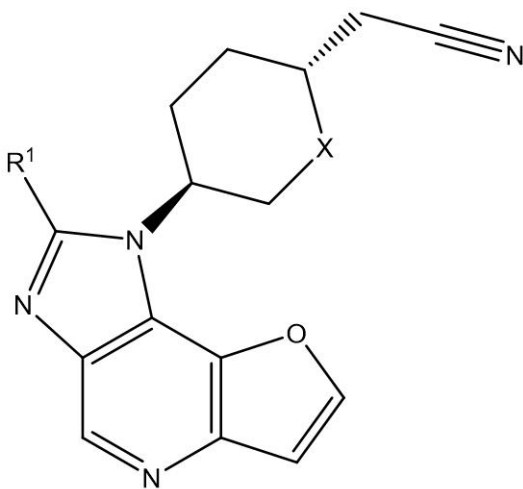
10

実施形態25。CNS障害が筋萎縮性側索硬化症である、実施形態14に記載の方法。

実施形態26。組成物が追加の医薬剤をさらに含む、実施形態14に記載の方法。

実施形態27。式(A)の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、またはプロドラッグ：

【化15】



20

Formula (A)

30

ここで、

R1はC1-C6アルキルであり；そして

XはCH2またはOである。

実施形態28。実施形態27に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、もしくはプロドラッグであって、R1が非置換C1~C6アルキルである、化合物。

実施形態29。実施形態27に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、もしくはプロドラッグであって、R1がメチルまたはエチルであり、XがCH2である、化合物。

実施形態30。実施形態27に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、もしくはプロドラッグであって、R1がメチルまたはエチルであり、XがOである、化合物。

40

実施形態31。実施形態27に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、もしくはプロドラッグであって、R1がメチルであり、XがCH2である、化合物。

50

【 図 面 】

【 図 1 A 】

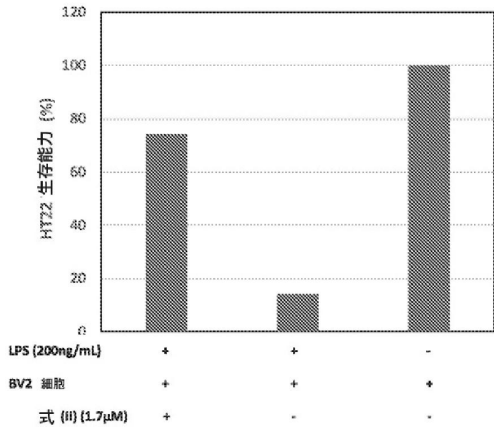


FIG. 1A

【 図 1 B 】

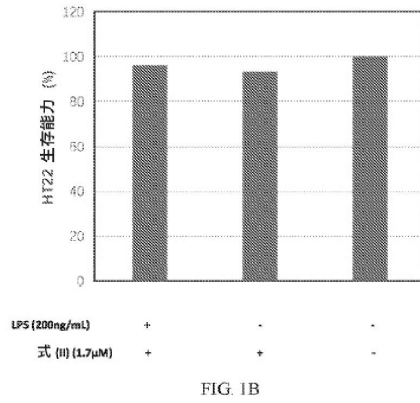


FIG. 1B

10

【 図 2 】

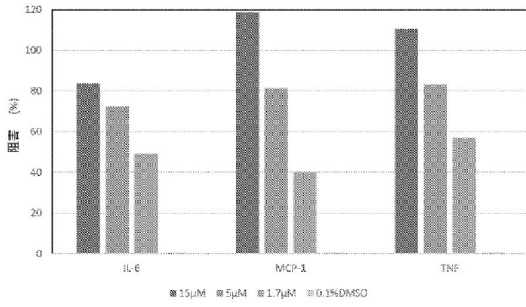


FIG. 2

【 図 3 】

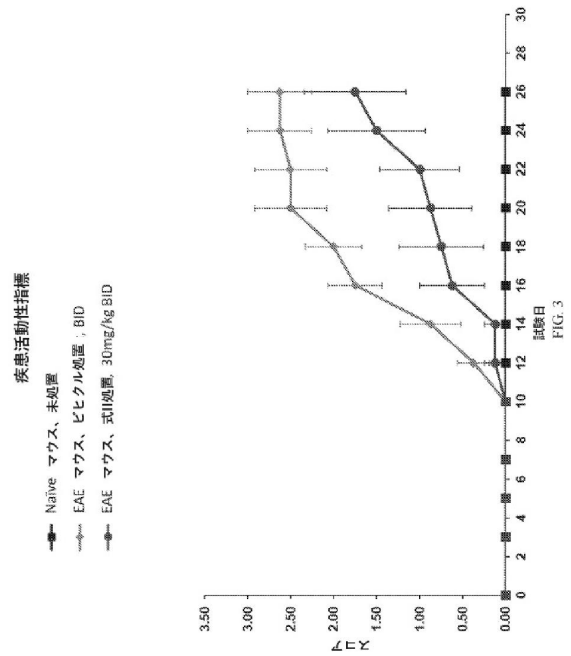


FIG. 3

20

30

40

50

【 図 4 A 】

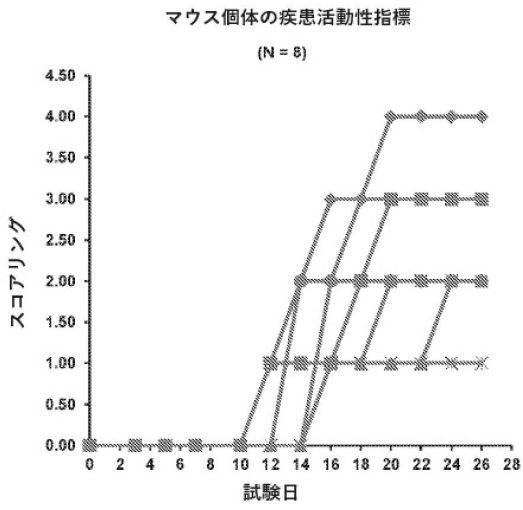


FIG. 4A

【 図 4 B 】

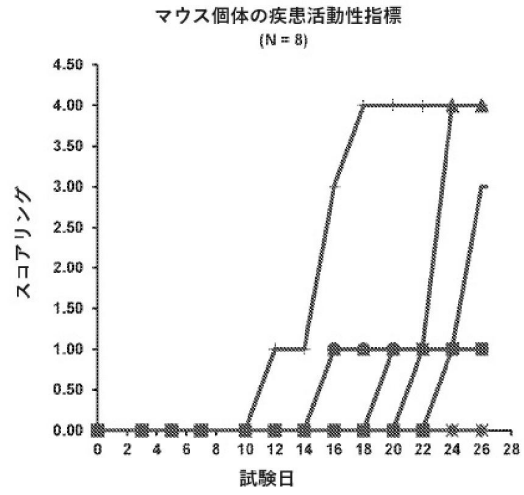


FIG. 4B

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                         | International application No.<br><b>PCT/CN2022/113807</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>A61K 31/4155(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K; A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CNTXT,CAPLUS,DWPI,ENTXTC,CNABS,CJFD,CNKI,BAIDU,EMBASE,MEDLINE: central nervous system,CNS,jak,tyk2,alzheimer,parkinson,amyotrophic lateral sclerosis,2222137-84-8,2222137-86-0                                |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                      | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CN 108366994 A (LIANG Congxin) 03 August 2018 (2018-08-03)<br>description, paragraphs [0101], [0102], [0126], [0159], [0310]                                                                                                            | 1-26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2020244349 A1 (GUANGZHOU GAOLING PHARMACEUTICALS LTD.) 10 December 2020 (2020-12-10)<br>description, page 2, paragraphs 1-4                                                                                                          | 1-26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2020244348 A1 (GUANGZHOU GAOLING PHARMACEUTICALS LTD.) 10 December 2020 (2020-12-10)<br>description, page 2, paragraphs 1-4                                                                                                          | 1-26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NICOLAS C.S.et al. "The role of JAK-STAT signaling within the CNS"<br>《 <i>JAK-STAT</i> 》, Vol. 2, No. 1, 31 March 2013 (2013-03-31),<br>ISSN: 2162-3988,<br>pages 1-10                                                                 | 1-26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ALBANI P.D.et al. "Role of the JAK/STAT signal transduction pathway in the regulation of gene expression in CNS"<br>《 <i>Neurochemical Research</i> 》, Vol. 28, No. 1, 31 January 2003 (2003-01-31),<br>ISSN: 0364-3190,<br>pages 53-64 | 1-26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>28 September 2022</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                         | Date of mailing of the international search report<br><b>22 November 2022</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br><b>National Intellectual Property Administration, PRC<br/>6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing<br/>100088, China</b><br>Facsimile No. (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                         | Authorized officer<br><b>BIAN,Zhijia</b><br>Telephone No. (86-10)-53961895                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/CN2022/113807**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.: **1-26**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  - [1] The subject matter of claims 1-26 is attributed to a method of treating a central nervous system (CNS) disorder and does not meet the criteria set out in Rules 39.1(iv) PCT.
  - [2] The search report is made on the basis of the following subject matter for claims 1-26: Use of
  - [3] a compound of Formulae (I) - (III) for the manufacturing of a medicament for treatment of a central nervous system (CNS) disorder.
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/113807**

| Patent document cited in search report |             |    | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|-------------|----|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----|-----------------------------------|
| CN                                     | 108366994   | A  | 03 August 2018                    | CA                      | 3039178      | A1 | 12 April 2018                     |
|                                        |             |    |                                   | HU                      | E058120      | T2 | 28 July 2022                      |
|                                        |             |    |                                   | ES                      | 2901216      | T3 | 21 March 2022                     |
|                                        |             |    |                                   | IL                      | 291265       | A  | 01 May 2022                       |
|                                        |             |    |                                   | PT                      | 3509591      | T  | 27 December 2021                  |
|                                        |             |    |                                   | US                      | 2019256523   | A1 | 22 August 2019                    |
|                                        |             |    |                                   | BR                      | 112019005969 | A2 | 18 June 2019                      |
|                                        |             |    |                                   | WO                      | 2018067422   | A1 | 12 April 2018                     |
|                                        |             |    |                                   | RS                      | 62695        | B1 | 31 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | IL                      | 265358       | A  | 30 May 2019                       |
|                                        |             |    |                                   | AU                      | 2022201058   | A1 | 10 March 2022                     |
|                                        |             |    |                                   | DK                      | 3509591      | T3 | 20 December 2021                  |
|                                        |             |    |                                   | PL                      | 3509591      | T3 | 31 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | JP                      | 2019537559   | A  | 26 December 2019                  |
|                                        |             |    |                                   | HR                      | P20211965    | T1 | 18 March 2022                     |
|                                        |             |    |                                   | CN                      | 113214278    | A  | 06 August 2021                    |
|                                        |             |    |                                   | HK                      | 1253040      | A1 | 06 June 2019                      |
|                                        |             |    |                                   | MX                      | 2019003649   | A  | 14 August 2019                    |
|                                        |             |    |                                   | EP                      | 3509591      | A1 | 17 July 2019                      |
|                                        |             |    |                                   | EA                      | 201990523    | A1 | 31 October 2019                   |
| AU                                     | 2017339417  | A1 | 28 March 2019                     |                         |              |    |                                   |
| KR                                     | 20190057069 | A  | 27 May 2019                       |                         |              |    |                                   |
| AU                                     | 2022201061  | A1 | 10 March 2022                     |                         |              |    |                                   |
| IL                                     | 291267      | A  | 01 May 2022                       |                         |              |    |                                   |
| WO                                     | 2020244349  | A1 | 10 December 2020                  | EA                      | 202192871    | A1 | 22 March 2022                     |
|                                        |             |    |                                   | AU                      | 2020287139   | A1 | 06 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | EP                      | 3981398      | A1 | 13 April 2022                     |
|                                        |             |    |                                   | US                      | 2022242873   | A1 | 04 August 2022                    |
|                                        |             |    |                                   | JP                      | 2022537919   | A  | 31 August 2022                    |
|                                        |             |    |                                   | KR                      | 20220017990  | A  | 14 February 2022                  |
|                                        |             |    |                                   | BR                      | 112021024530 | A2 | 18 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | CA                      | 3142629      | A1 | 10 December 2020                  |
|                                        |             |    |                                   | CN                      | 114007606    | A  | 01 February 2022                  |
|                                        |             |    |                                   | IL                      | 288349       | A  | 01 January 2022                   |
| WO                                     | 2020244348  | A1 | 10 December 2020                  | EP                      | 3981771      | A1 | 13 April 2022                     |
|                                        |             |    |                                   | BR                      | 112021024533 | A2 | 18 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | US                      | 2022227777   | A1 | 21 July 2022                      |
|                                        |             |    |                                   | AU                      | 2020289149   | A1 | 06 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | IL                      | 288348       | A  | 01 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | CA                      | 3142625      | A1 | 10 December 2020                  |
|                                        |             |    |                                   | CN                      | 113906035    | A  | 07 January 2022                   |
|                                        |             |    |                                   | KR                      | 20220016955  | A  | 10 February 2022                  |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

## 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 | 25/00 (2006.01) | A 6 1 P | 9/00  |
| A 6 1 P | 25/08 (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 |
| A 6 1 P | 25/18 (2006.01) | A 6 1 P | 25/08 |
| A 6 1 P | 25/20 (2006.01) | A 6 1 P | 25/18 |
| A 6 1 P | 25/02 (2006.01) | A 6 1 P | 25/20 |
| A 6 1 P | 1/08 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/02 |
| A 6 1 P | 21/02 (2006.01) | A 6 1 P | 1/08  |
| A 6 1 P | 25/16 (2006.01) | A 6 1 P | 21/02 |
| A 6 1 P | 25/14 (2006.01) | A 6 1 P | 25/16 |
| A 6 1 P | 25/22 (2006.01) | A 6 1 P | 25/14 |
| A 6 1 P | 25/24 (2006.01) | A 6 1 P | 25/22 |
|         |                 | A 6 1 P | 25/24 |

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,  
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J  
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY  
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T  
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1 . B R I J

ト、ジーシア・ストリート188、ユニット1002、ビルディング25、シーシー・ディエユエ  
ン

## (72)発明者 タン, ウェイ

中華人民共和国310020ジェジアン、ハンジョウ、シャンチョン・ディストリクト、シュイシ  
ャン・ロード、ユニット2-2603、ビルディング9、ワンクァ・チャンタンフー

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 CB22 GA13 GA15 GA16 MA01 MA04 NA14 NA15  
ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA23 ZA36  
ZA71 ZA89 ZC20 ZC41