(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-537171
(P2024-537171A)
(43)公表日　令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/04 (2006.01)		C07D	401/04		4C086
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		4H050
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61P 37/00 (2006.01)		A61P	37/00		
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全198頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-520866(P2024-520866)
(86)(22)出願日　令和4年10月6日(2022.10.6)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月16日(2024.5.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/077707
(87)国際公開番号　WO2023/060202
(87)国際公開日　令和5年4月13日(2023.4.13)
(31)優先権主張番号　63/253,026
(32)優先日　令和3年10月6日(2021.10.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518384238
エアリー ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
Ａｅｒｉｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国 ０７９２１ ニュージャージー州 ベッドミンスター， ３階，ヒルズドライブ５５０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
最終頁に続く

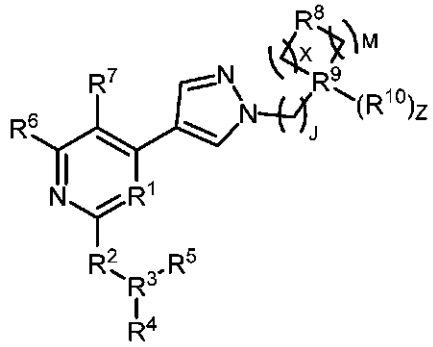
(54)【発明の名称】　ヤーヌスキナーゼを阻害するピラゾール化合物およびその使用

(57)【要約】
ピラゾール化合物が本明細書に提供される。特に、細胞内のキナーゼの機能に影響を及ぼし、治療剤として、または治療剤と共に有用である化合物が本明細書に提供される。本明細書に提供される化合物は、心臓血管疾患、ＪＡＫ関連疾患、例えばがんのような異常成長により特徴付けられる疾患、および炎症性疾患、または緑内障のような眼の疾患を含む、様々な疾患および状態の処置で有用である。ピラゾール化合物を含む組成物も本明細書に提供される。

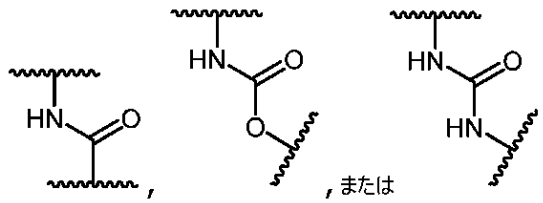
10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化４８】



の化合物、または薬学的に許容されるその塩
［式中、
R^1は、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ、ＣＣｌ、またはＣＢｒであり；
R^2は、ＮＨ、
【化４９】



であり；
R^3は、$C_{6\sim10}$アリールまたは$C_{2\sim10}$ヘテロアリールであり；
R^4は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｏ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、CH_2NH_2、CH_2N（$C_{1\sim4}$アルキル）（$C_{1\sim4}$アルキル）、Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）（$C_{1\sim4}$アルキル）、CH_2N（Ｈ）Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル、CH_2－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）、（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－CH_3、CH_2－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－CH_3、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（O_2）（$C_{1\sim4}$アルキル）、Ｃ（Ｏ）NH_2、$C_{1\sim6}$ヘテロアルキル、CH_2OC（Ｏ）－（$C_{6\sim10}$アリール）、（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－Ｂｏｃ、（$C_{1\sim6}$ヘテロアルキル）－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－（$C_{1\sim4}$アルキル）、CH_2OC（Ｏ）（$C_{1\sim6}$ヘテロアルキル）、CH_2OC（Ｏ）CH_2CH_2－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）（$C_{1\sim4}$アルキル）、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（CH_3）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（CH_3）NH_2、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、CH_2N（Ｈ）Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）CH_2N（CH_3）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）$CH_2CH_2CH_2$－グアニジニル（Ｂｏｃ）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（NH_2）$CH_2CH_2CH_2$－グアニジニル、（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）（$C_{1\sim4}$アルキル）、もしくは$C_{5\sim10}$スピロヘテロシクロアルキルであり；
R^5は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$Ｏ－アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、＝Ｏ、もしくはＣ（Ｏ）Ｏ（$C_{1\sim4}$アルキル）であるか；
または、R^4およびR^5は一緒になって、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－、－Ｃ（H_2）－Ｎ（

Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｈ$_2$）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｈ$_2$）－、または＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｈ）＝Ｎ－を形成し；
Ｒ^{6}はＨであり、Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$Ｏ－アルキル、もしくはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであるか；
または、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は一緒になって、Ｃ$_{2～5}$アルキレンもしくはＣ$_{2～5}$ヘテロアルキレンを形成し；
Ｒ^{8}は、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｎ（Ｂｏｃ）、Ｎ（ＣＨ$_2$Ｆ）、Ｎ（ＣＨＦ$_2$）、Ｎ（ＣＦ$_3$）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＮ）、またはＮ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ）であり；
Ｒ^{9}はＮであり、Ｚは０であるか；
または、Ｒ^{9}はＣであり、Ｚは１であり；
Ｒ^{10}は、Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$Ｃｌ、ＣＨＣｌ$_2$、ＣＣｌ$_3$、ＣＨ$_2$Ｂｒ、ＣＨ$_2$Ｉ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ$_{1～4}$Ｏ－アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルキレン－ＯＨ、ＣＮ、ＣＨ$_2$ＣＮ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、ＯＨ、ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、またはＮ（Ｂｏｃ）ＣＨ$_3$であり；
Ｊは、０、１、または２であり；
Ｘは、０、１、または２であり；
Ｍは、１または２であり；
各水素は、独立して、重水素と置き換えられていてもよい］。

【請求項２】
Ｒ^{1}が、Ｎ、ＣＨ、またはＣＦである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
Ｒ^{6}がＨであり、Ｒ^{7}が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、またはシクロプロピルである、請求項１に記載の化合物。

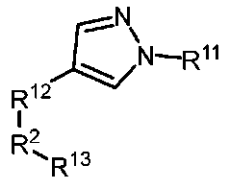
【請求項４】
Ｒ^{8}が、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｎ（ＣＨ$_2$Ｆ）、またはＮ（ＣＨ$_2$ＣＮ）である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】
Ｒ^{9}がＣであり、Ｚが１である、請求項１に記載の化合物。

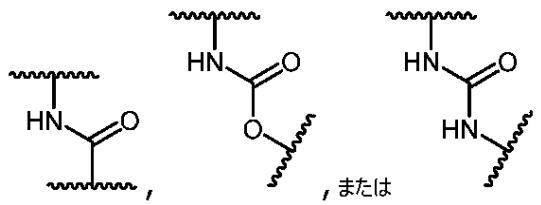
【請求項６】
Ｒ^{10}が、Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、Ｆ、Ｃｌ、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＮ、ＣＨ$_2$ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、またはＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】
Ｒ^{4}が、Ｈ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、ピペラジニル－ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ$_2$）ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃｌ、ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－フェニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ピペラジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－グアニジニル（Ｂｏｃ）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－グアニジニル、ＣＦ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、アゼチジニル－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】
R^4が、Ｈ、CH_3、CH_2NH_2、$CH_2N(CH_3)_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_3、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）OCH_3、ピペラジニル－CH_3、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（O_2）CH_3、Ｃ（Ｏ）NH_2、モルホリニル、CH_2OH、Ｃｌ、OCH_3、CH_2－モルホリニル、CH_2OCH_3、CH_2－ピペラジニル－CH_3、$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、CH_2OC（Ｏ）－フェニル、CH_2N（Ｈ）CH_3、$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、CH_2OC（Ｏ）CH_2CH_2－ピペラジニル－CH_3、CH_2OC（Ｏ）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、CH_2OC（Ｏ）CH_2CH_2－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（CH_3）NH_2、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、CH_2N（Ｈ）Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）$CH_2N(CH_3)_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（NH_2）$CH_2CH_2CH_2$－グアニジニル、CF_3、$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_3$、アゼチジニル－Ｎ（CH_3）$_2$、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
R^8が、結合、ＮＨ、Ｏ、CH_2、またはＮ（CH_2F）であり；
Ｘが１であり；
Ｍが１である、
請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
R^3が、フェニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾリル、またはイソオキサゾリルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
R^5が、Ｈ、Ｆ、CH_3、＝Ｏ、Ｃ（Ｏ）OCH_3、またはCH_2OHである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２】
前記化合物が、式：
【化５０】

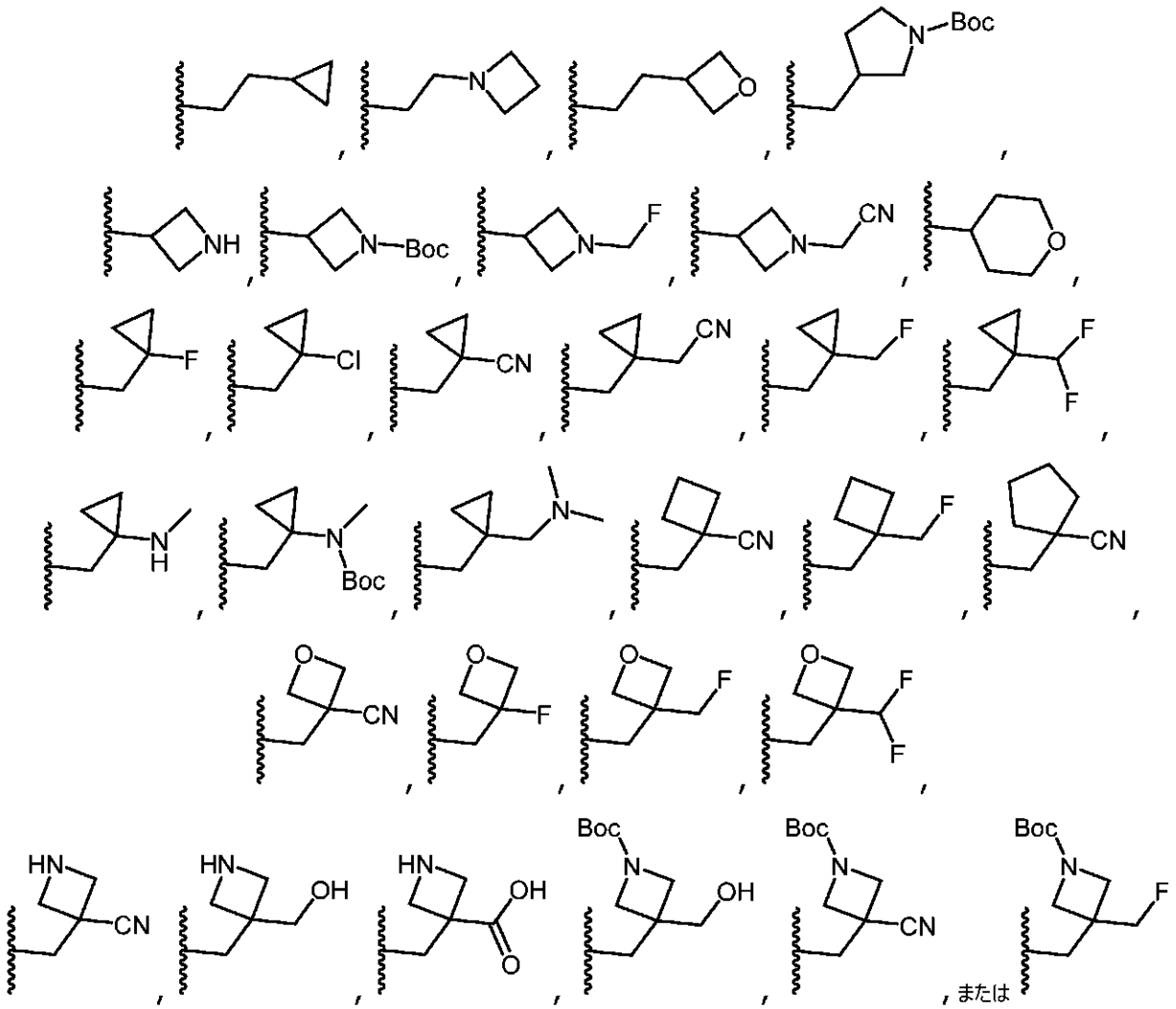


の化合物である、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩
［式中、
R^2は、ＮＨ、
【化５１】



であり；
R^{11}は、

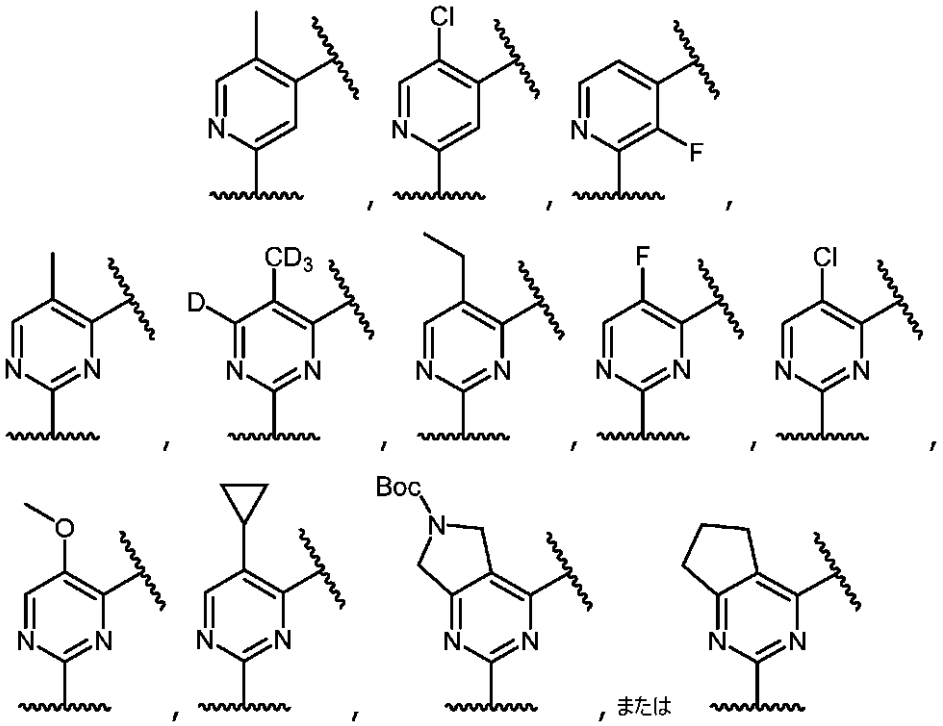
【化５２】



であり；

R^{12}は、

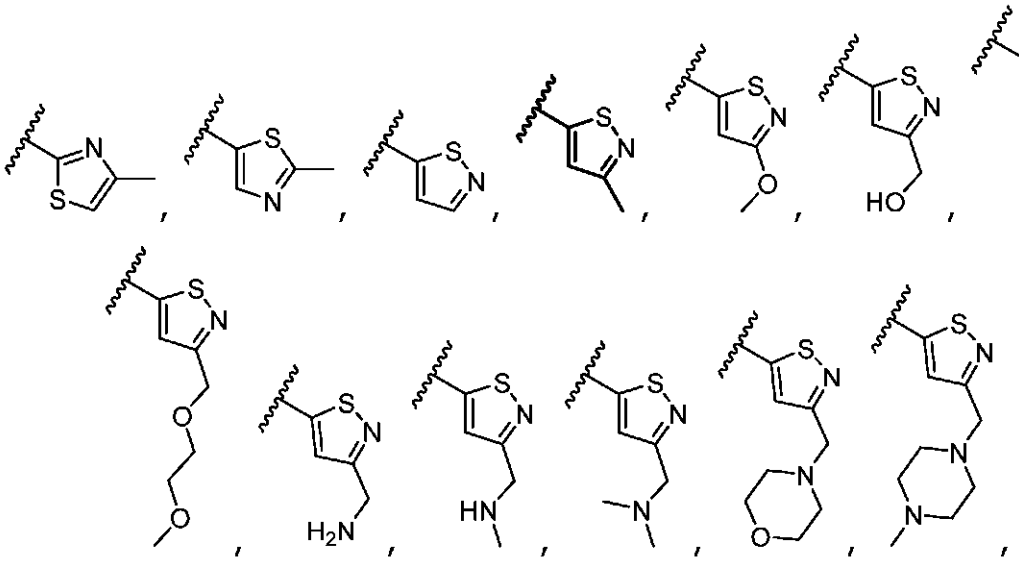
【化５３】



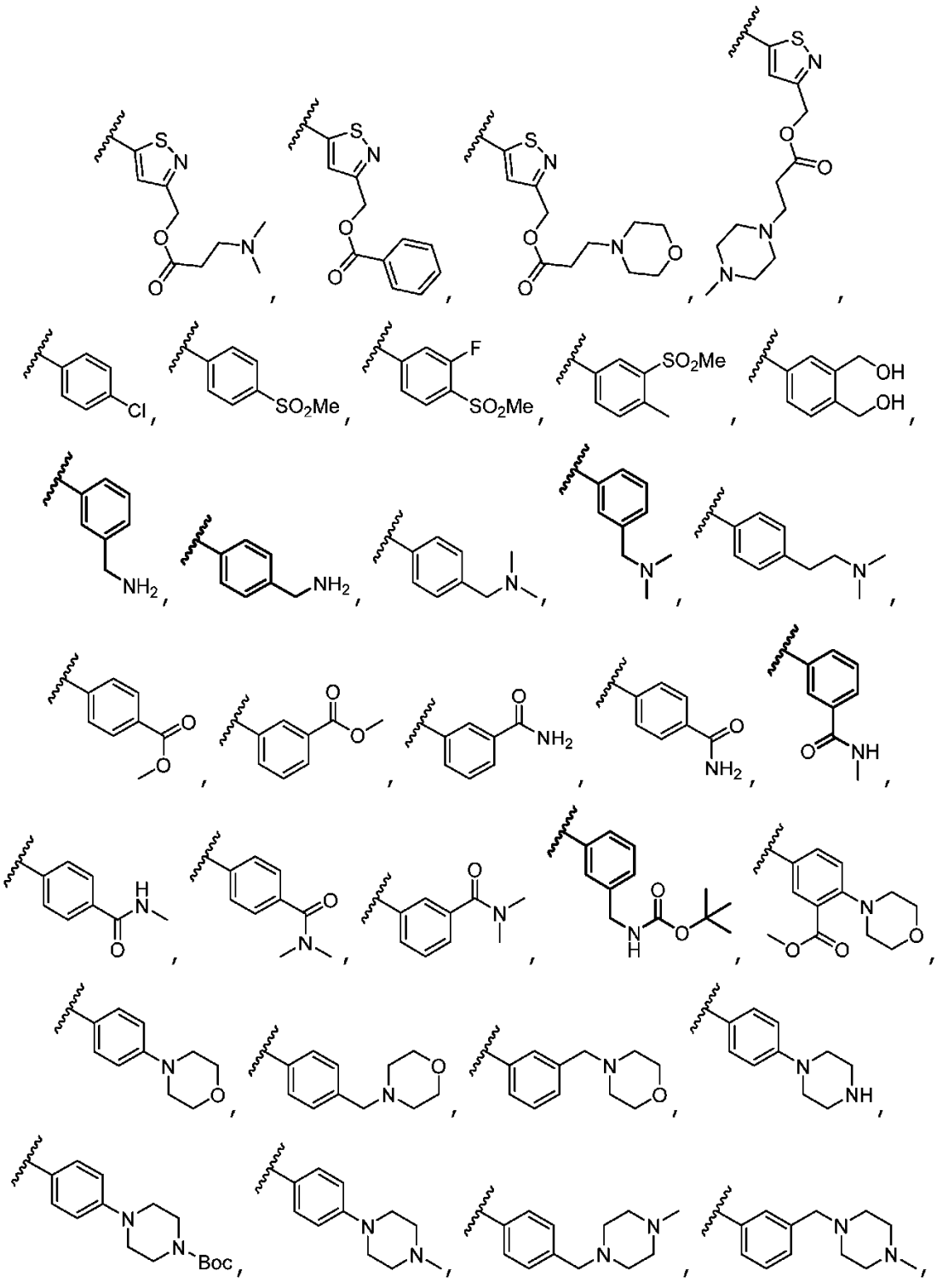
であり；

R^{13}は、

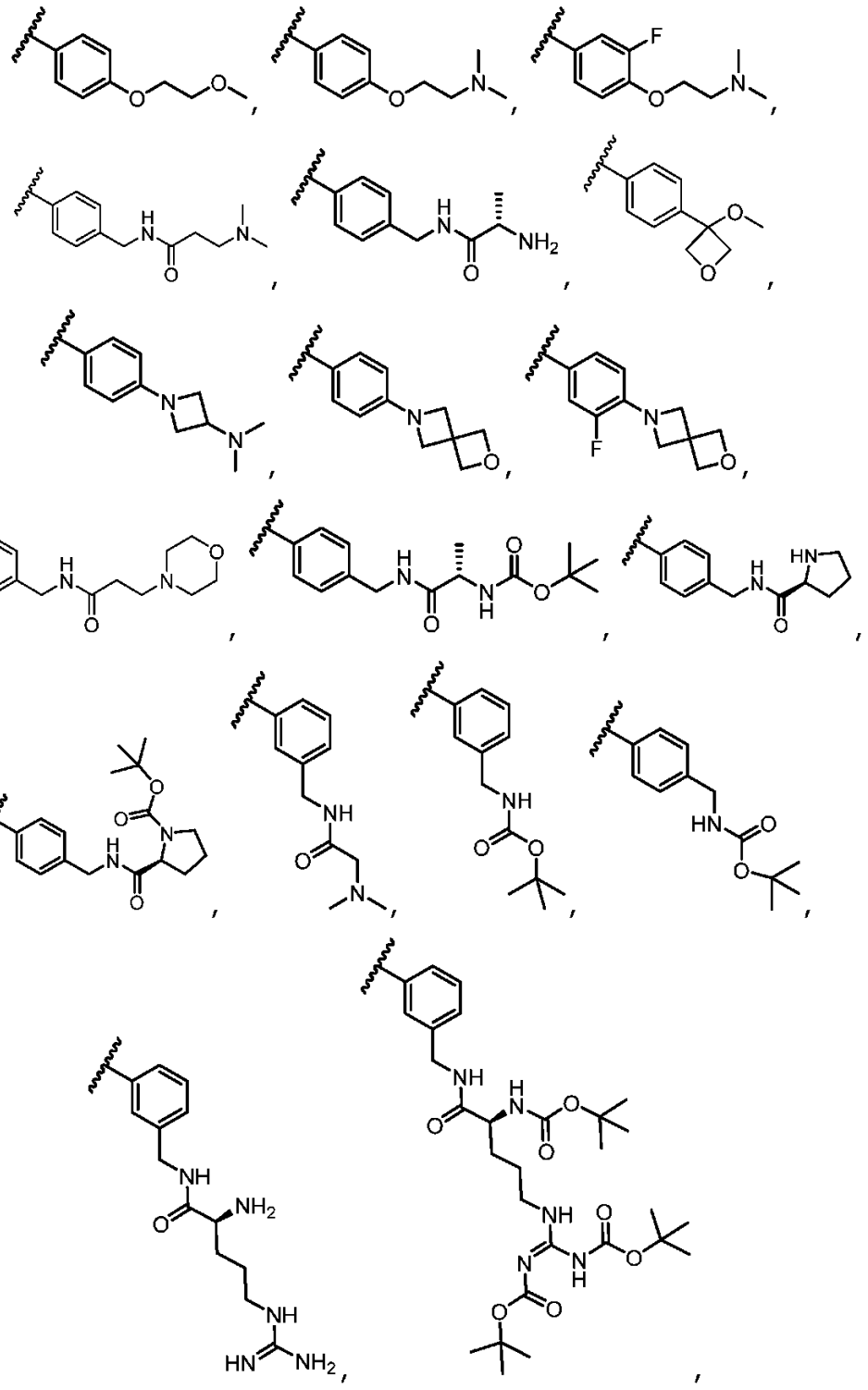
【化５４】



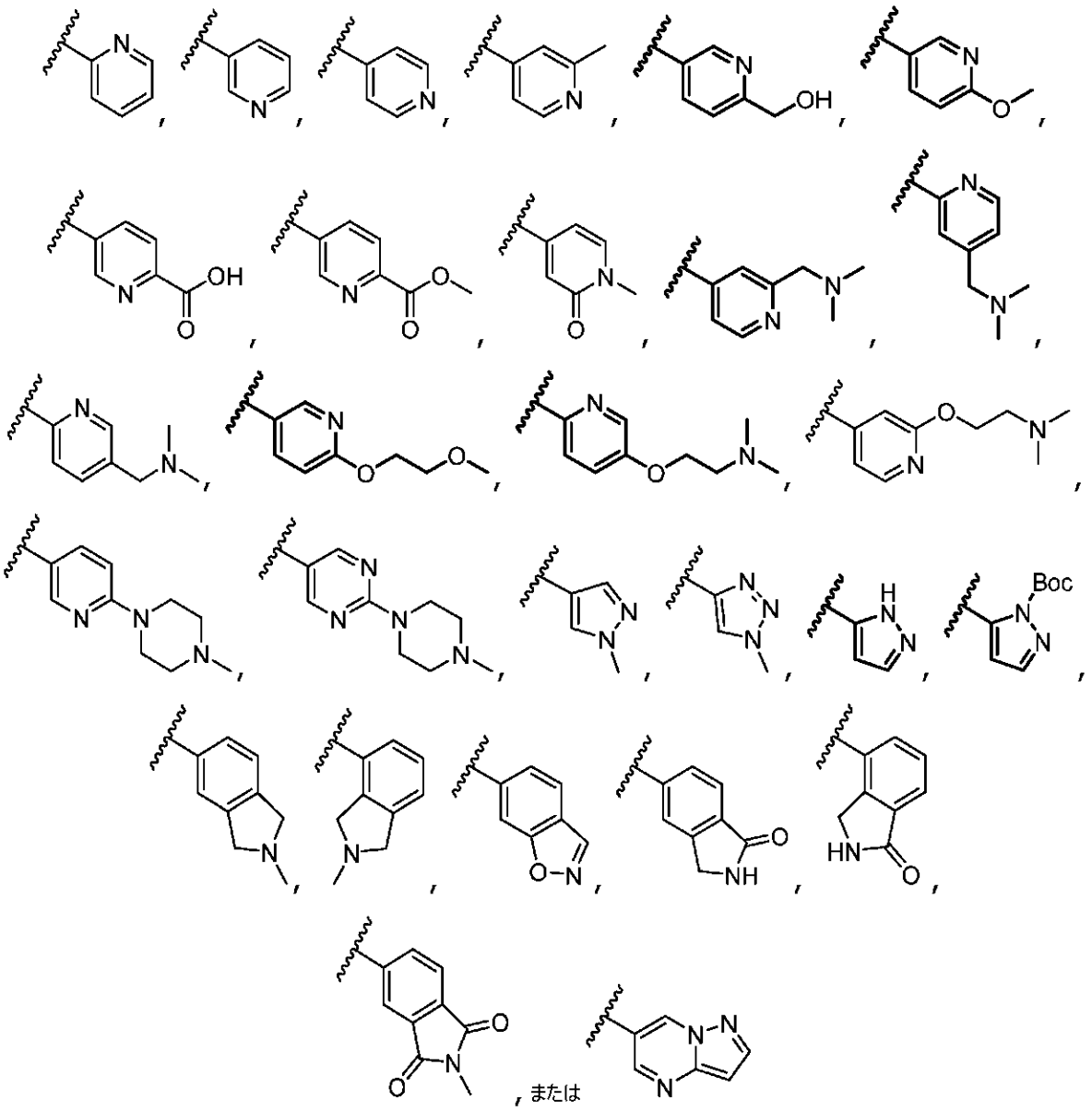
【化５５】



【化５６】



【化５７】



である］。

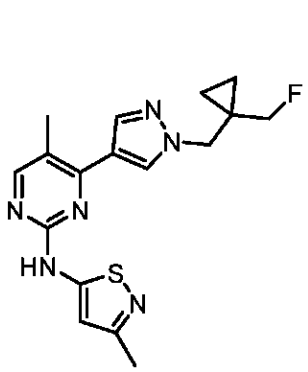
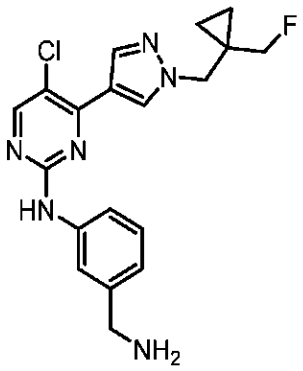
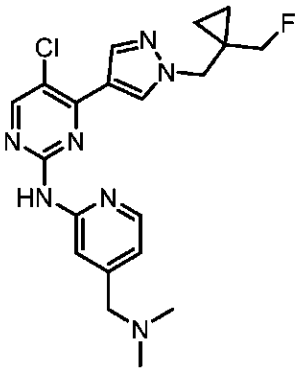
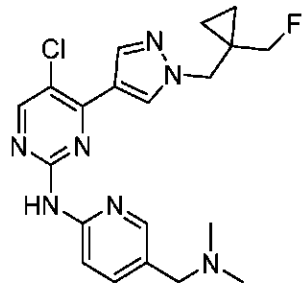
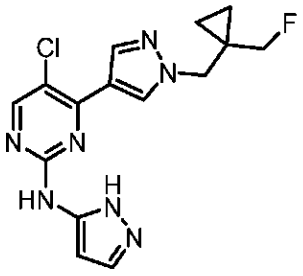
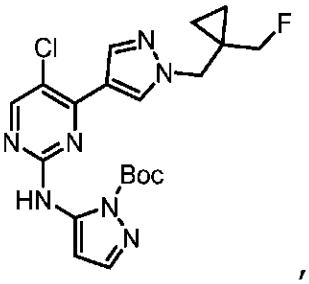
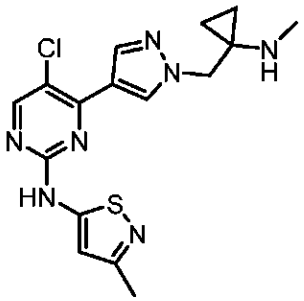
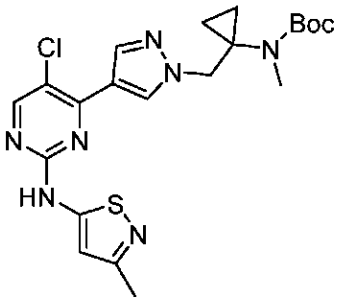
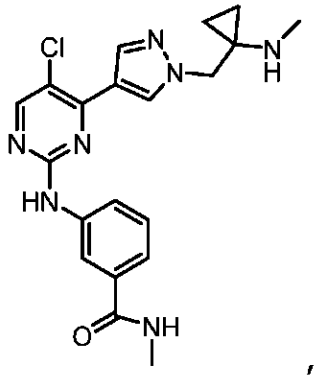
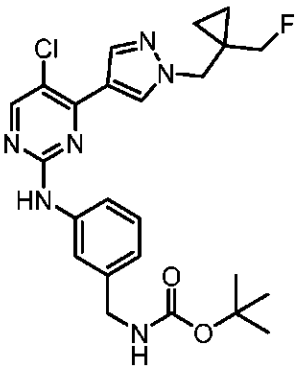
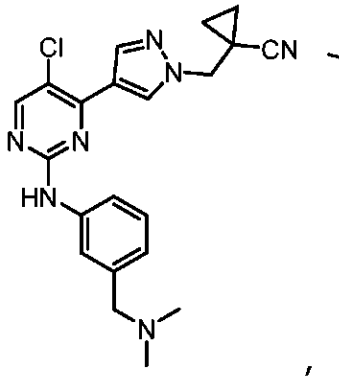
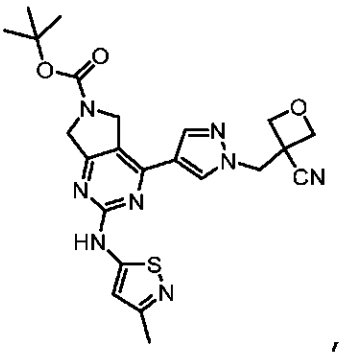
【請求項１３】

Ｒ^{2}がＮＨである、請求項１から１２のうちの一項に記載の化合物。

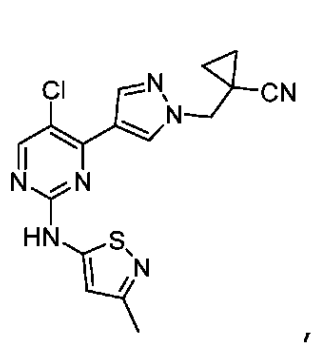
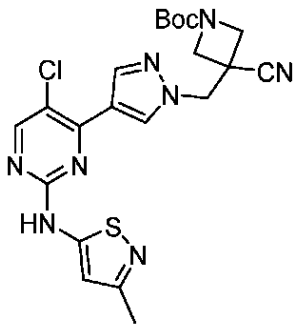
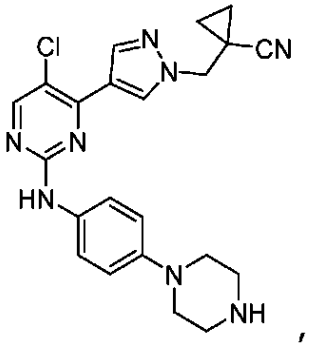
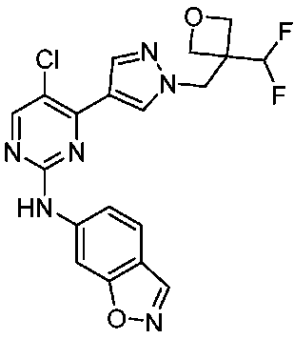
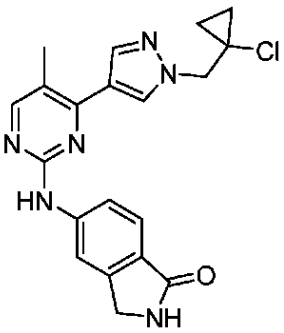
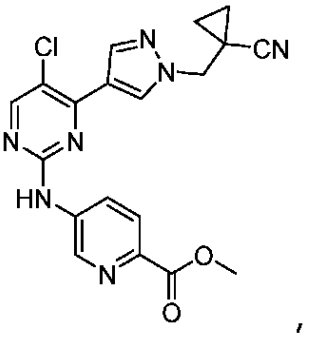
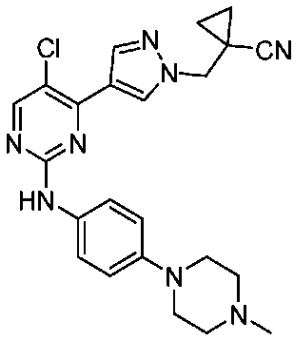
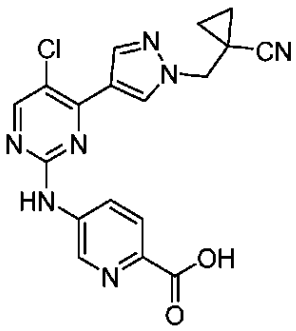
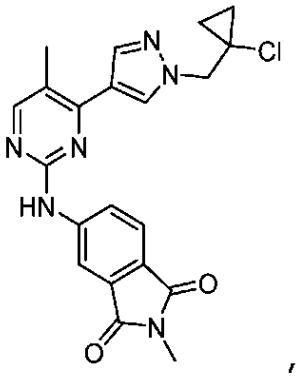
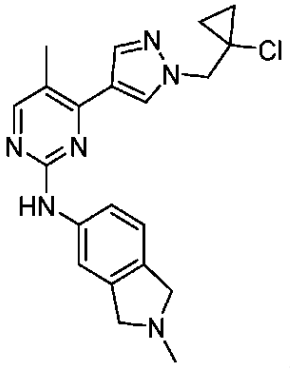
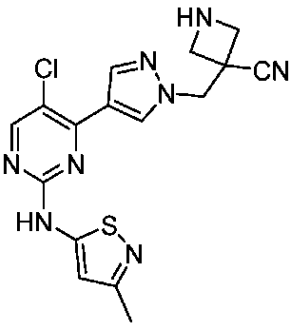
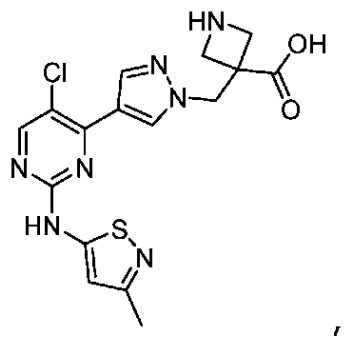
【請求項１４】

前記化合物が、

【化５８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化５９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

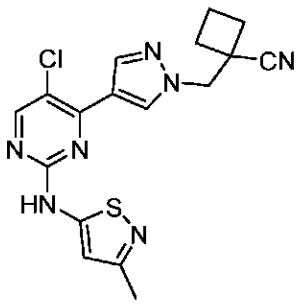
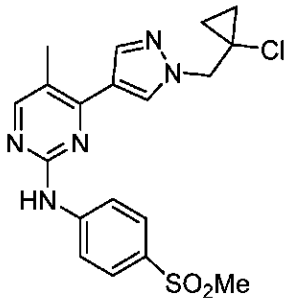
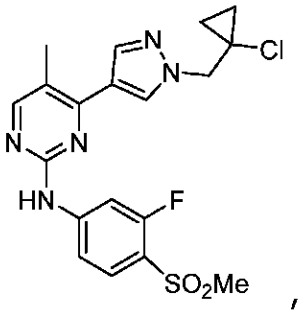
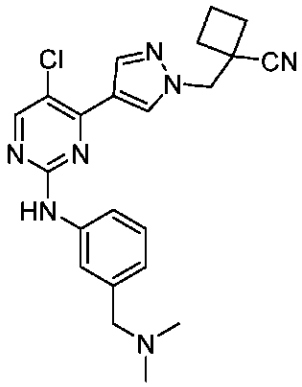
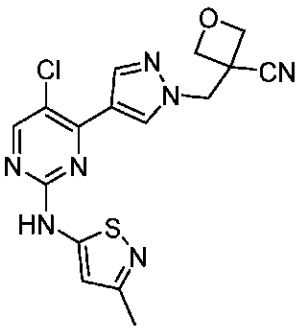
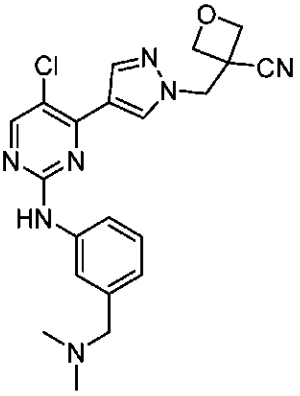
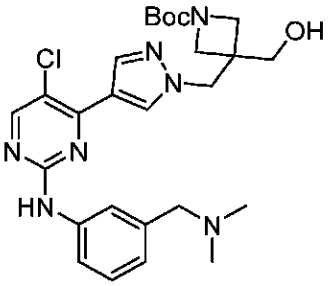
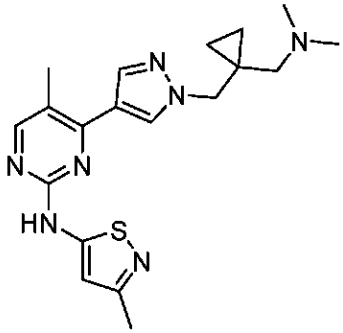
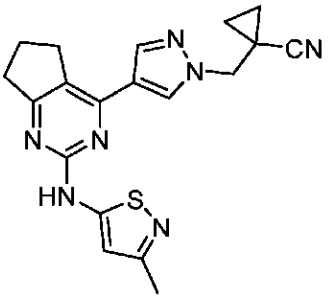
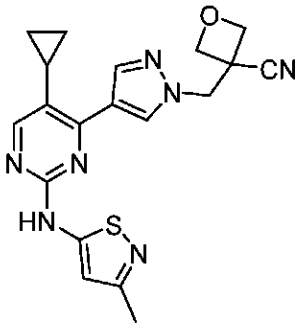
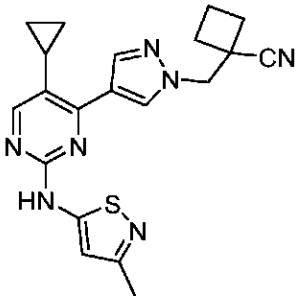
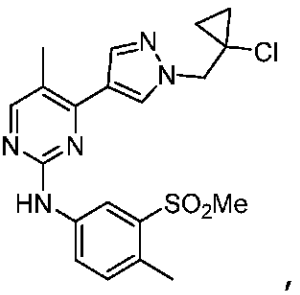
20

30

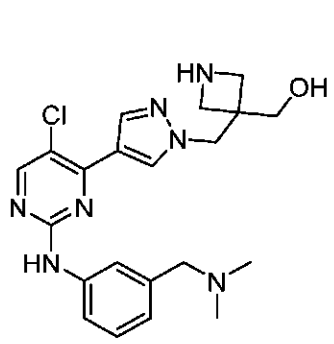
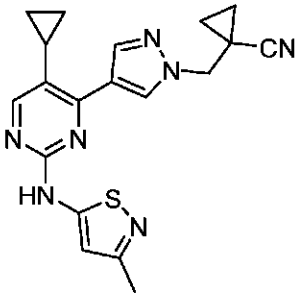
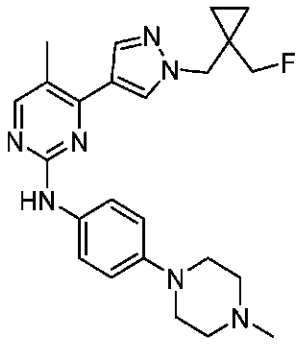
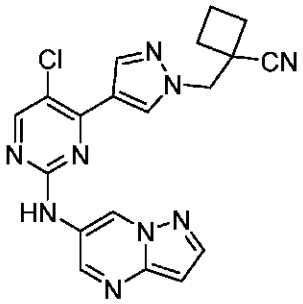
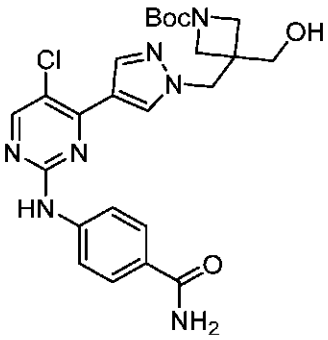
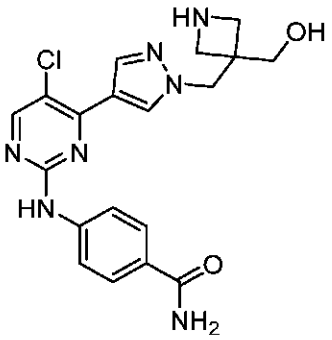
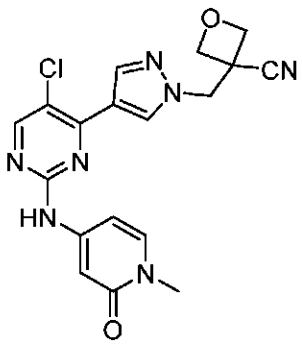
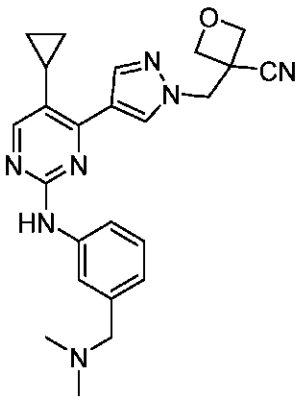
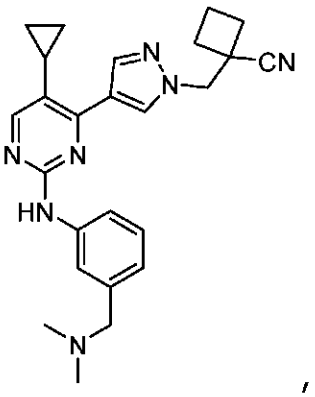
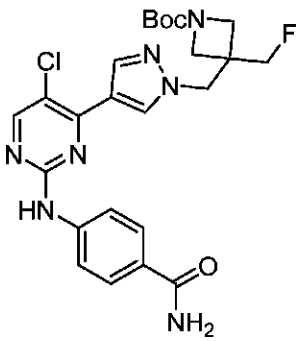
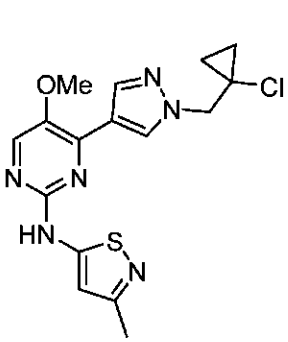
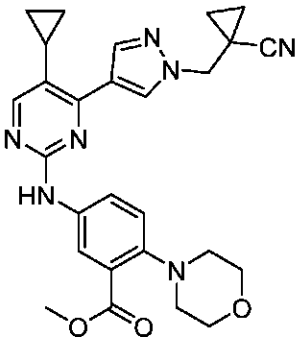
40

50

【化６０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

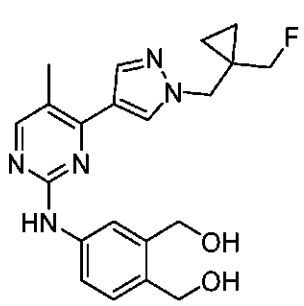
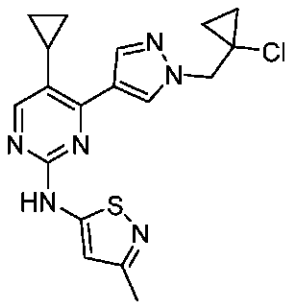
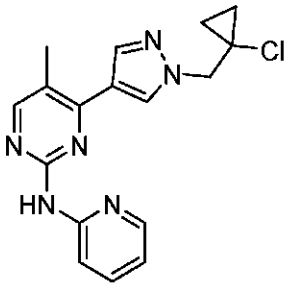
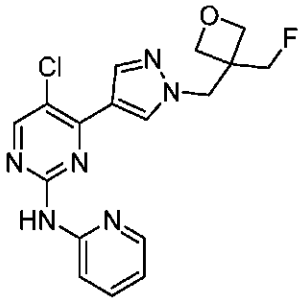
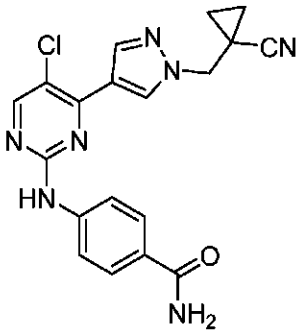
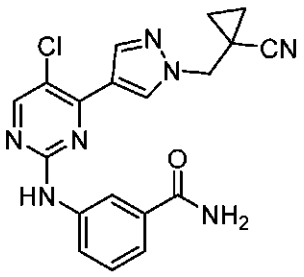
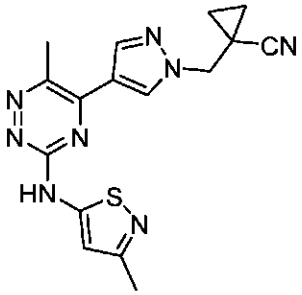
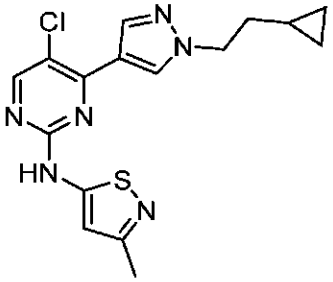
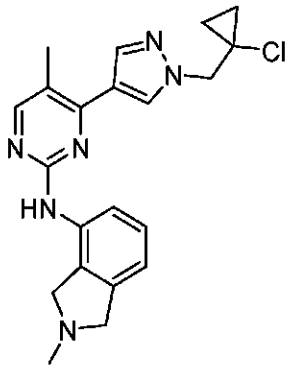
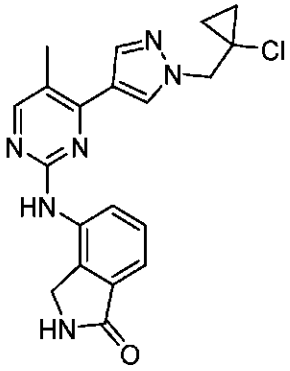
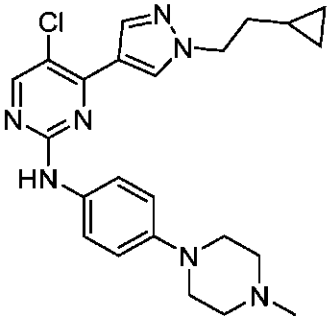
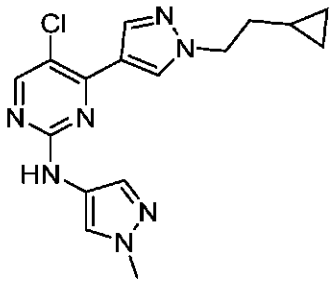
20

30

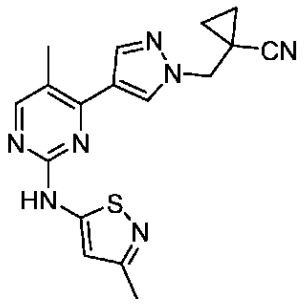
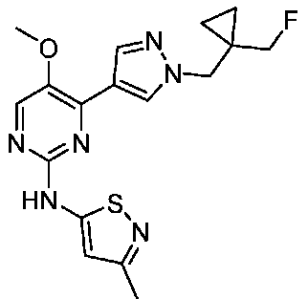
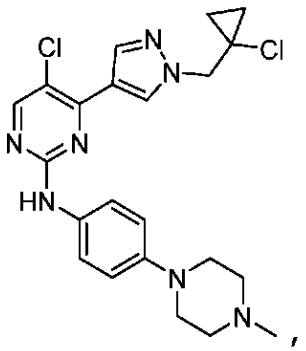
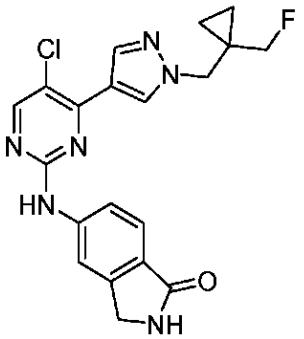
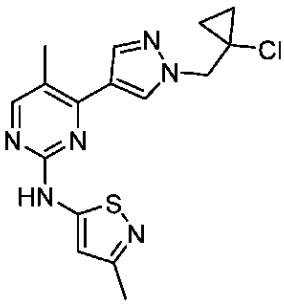
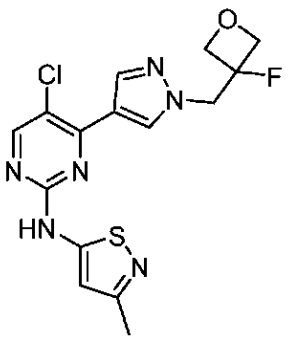
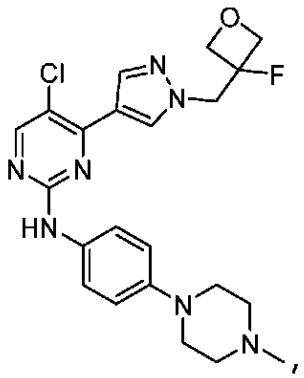
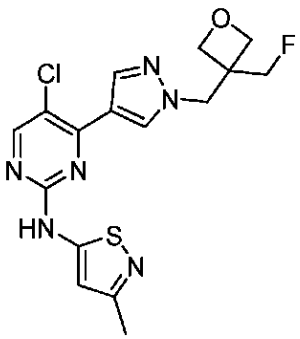
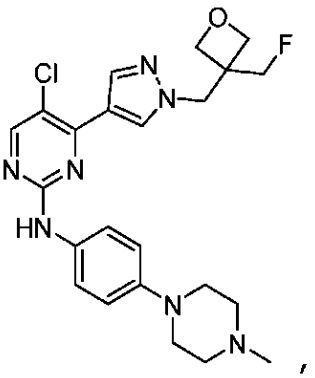
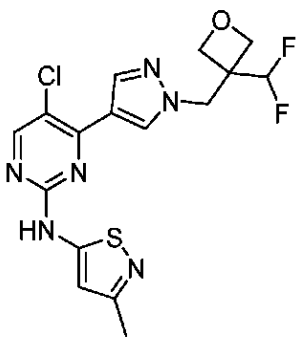
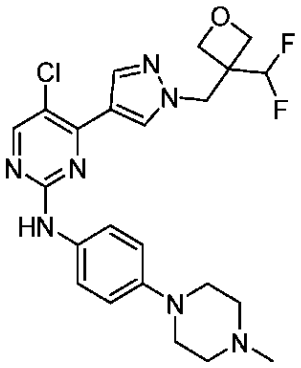
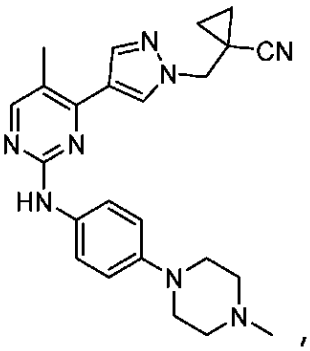
40

50

【化６２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

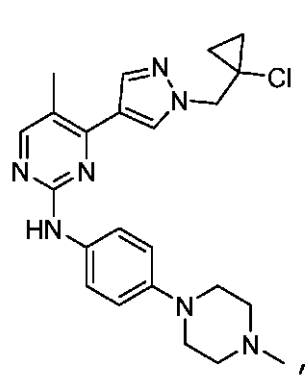
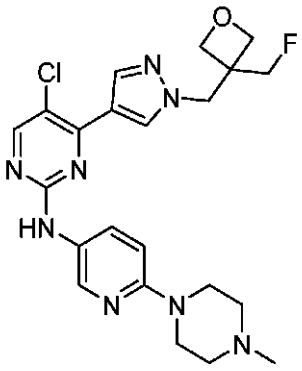
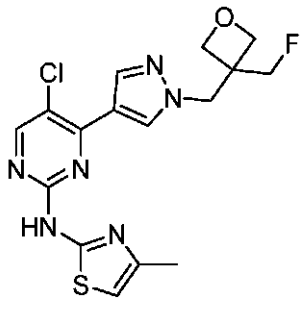
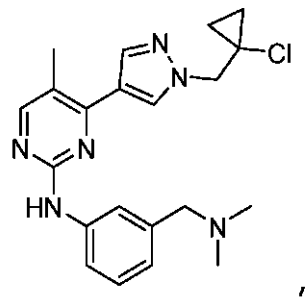
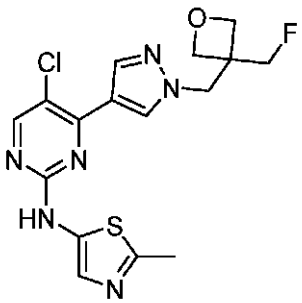
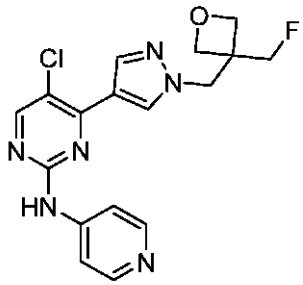
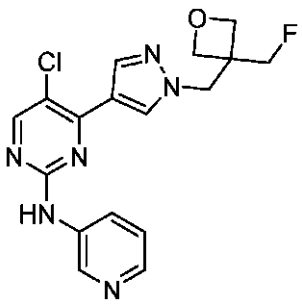
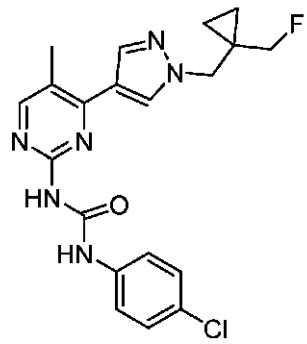
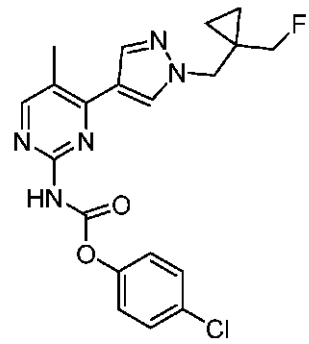
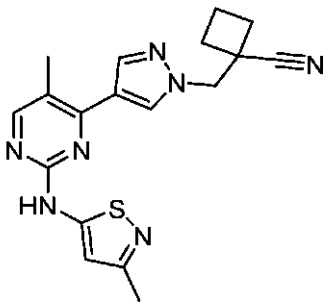
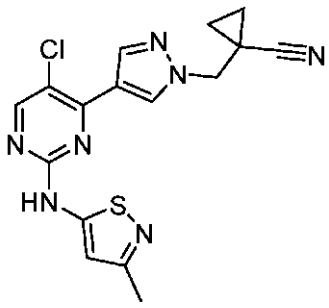
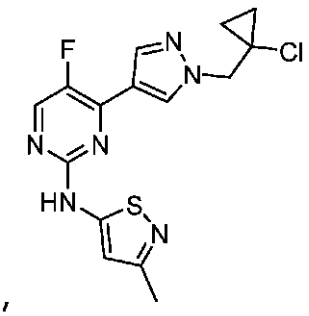
20

30

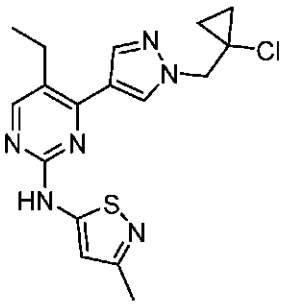
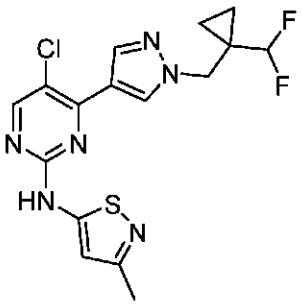
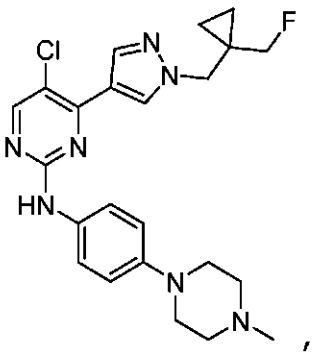
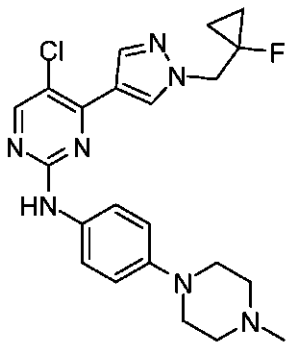
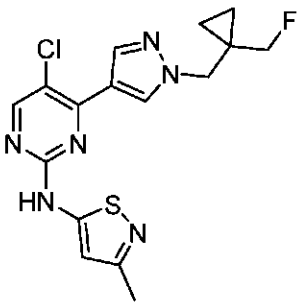
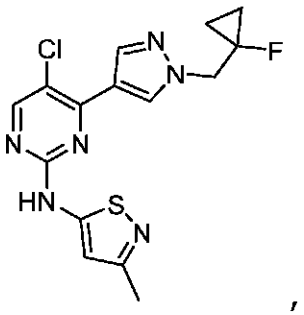
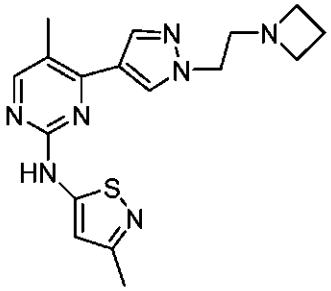
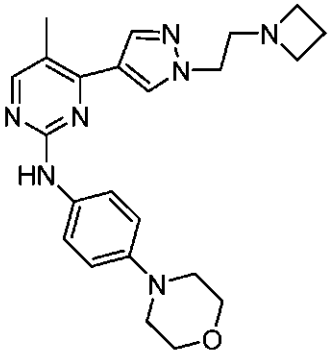
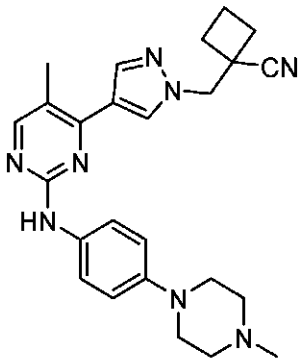
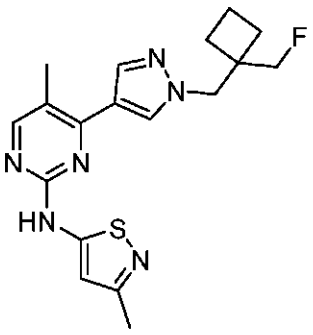
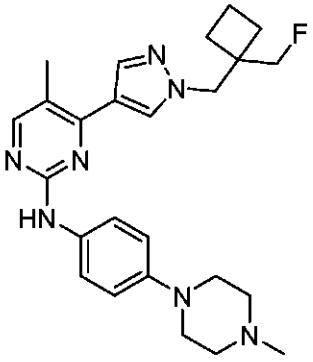
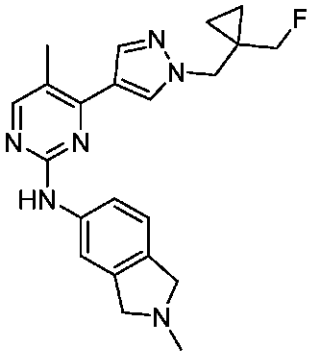
40

50

【化６４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

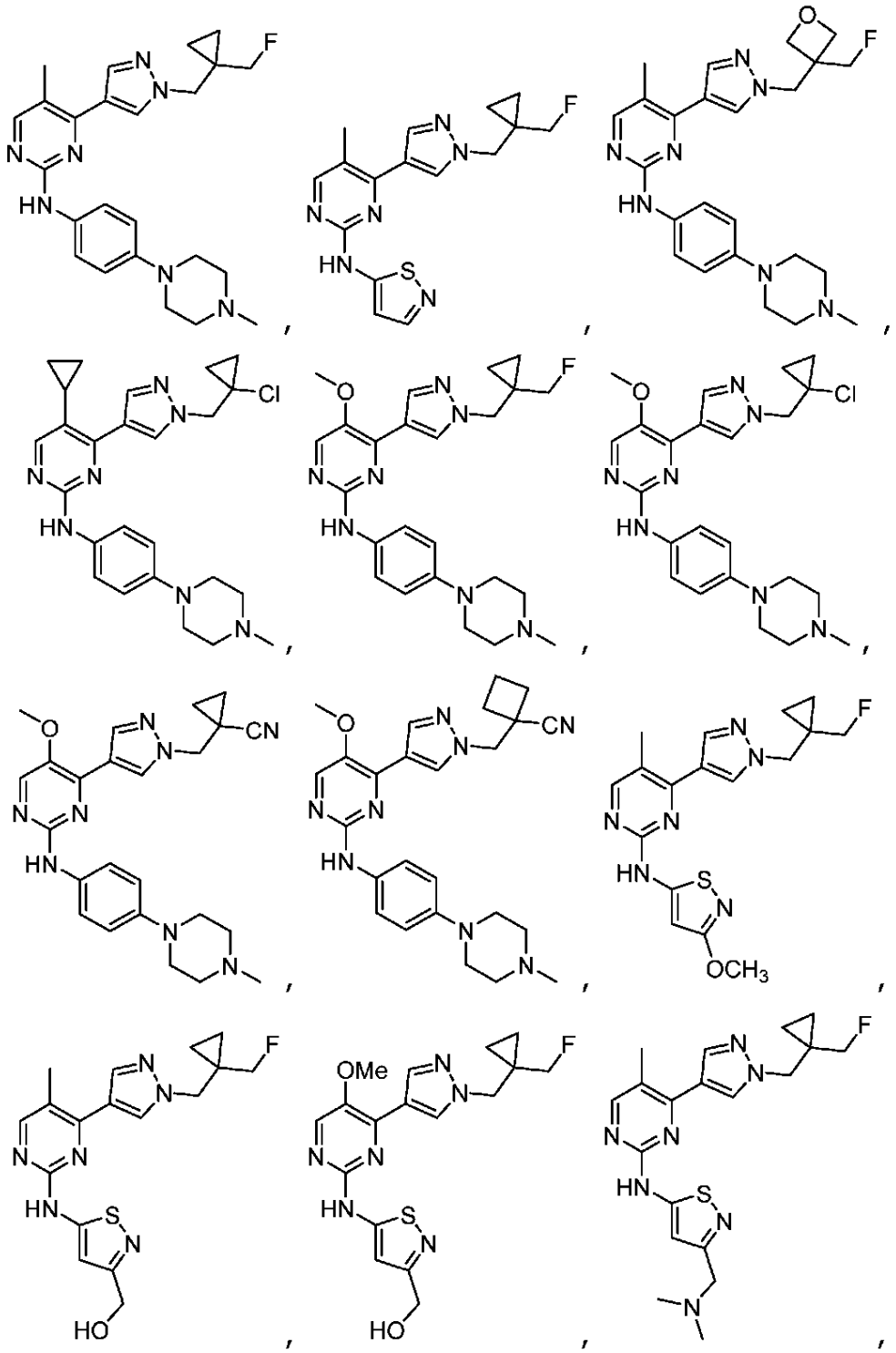
20

30

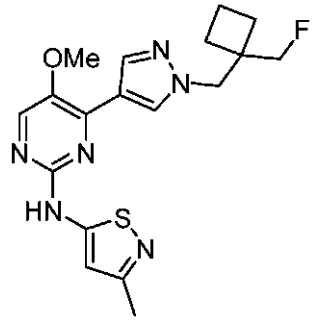
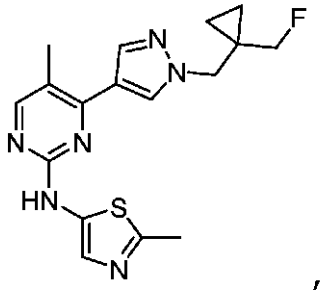
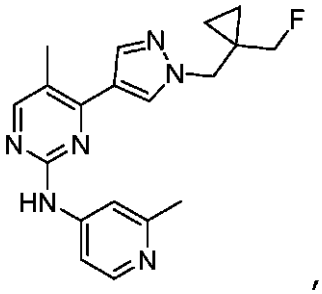
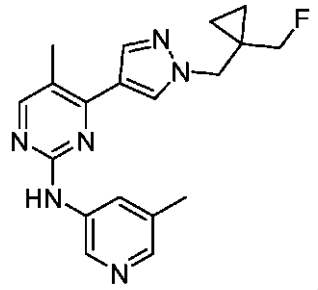
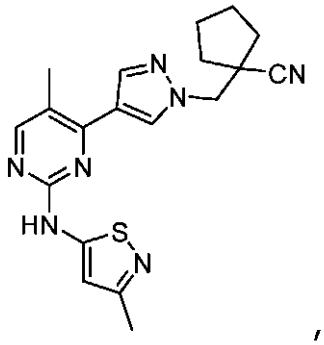
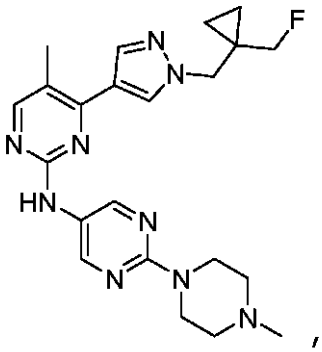
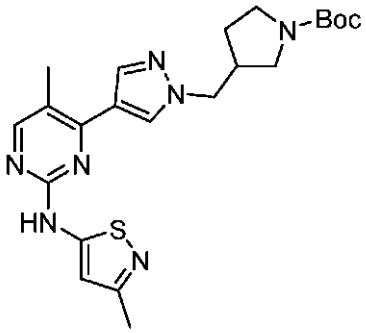
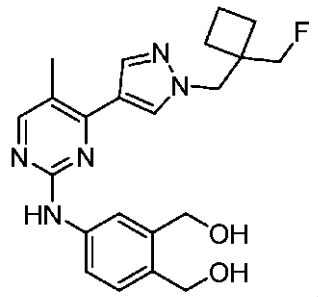
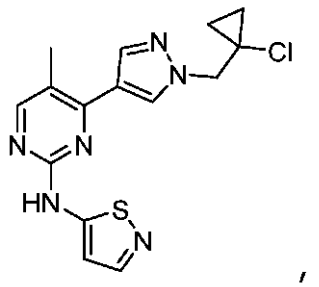
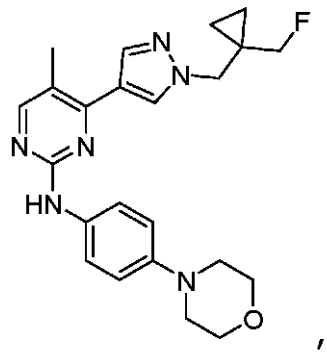
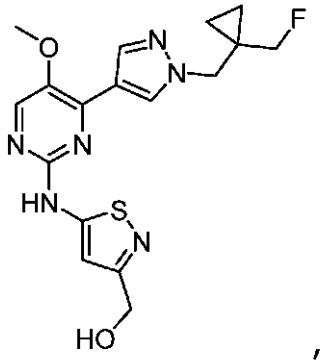
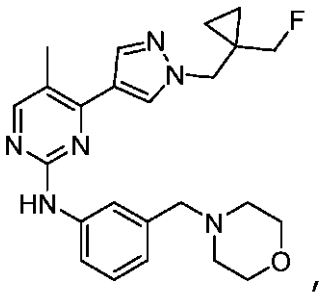
40

50

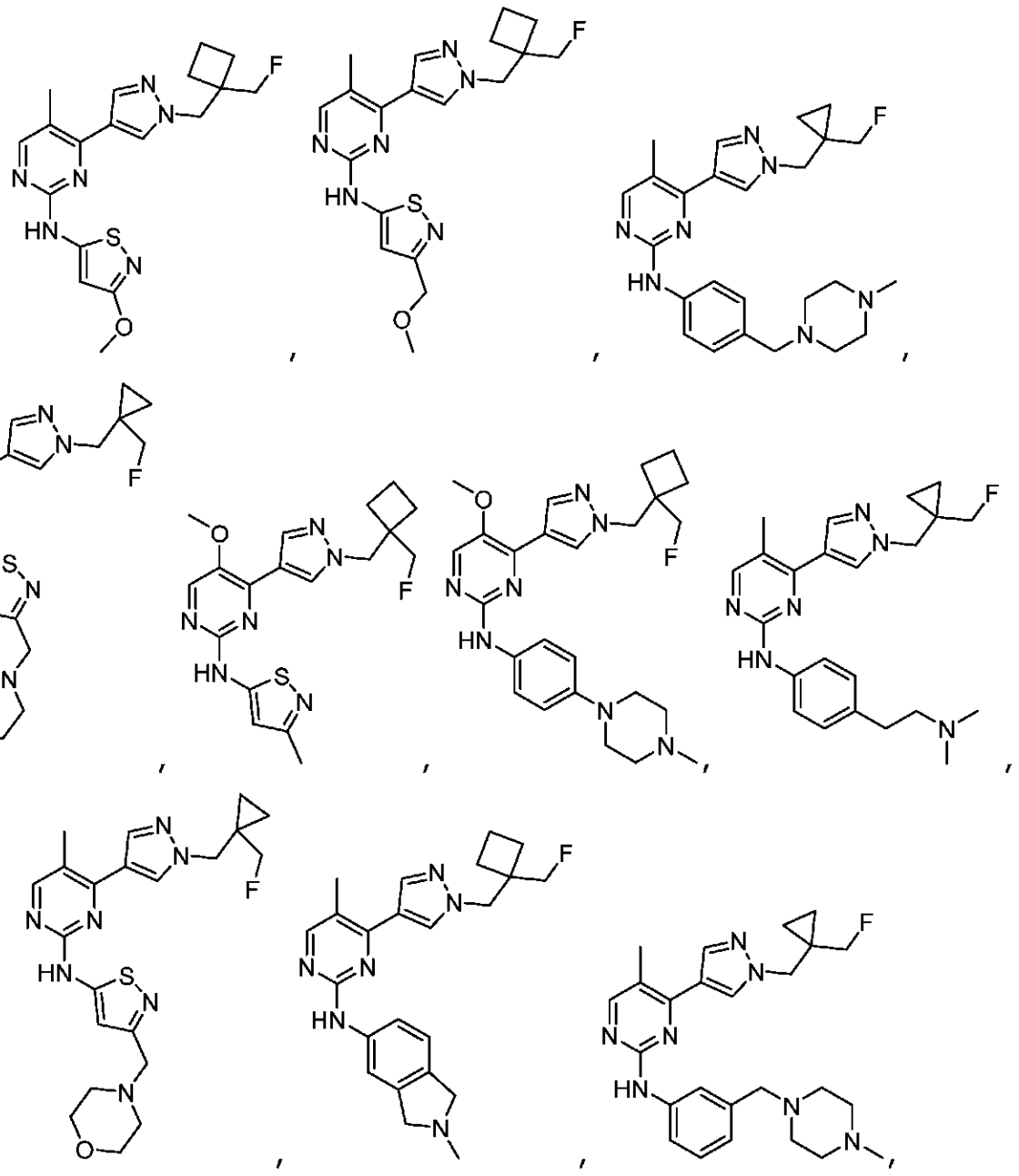
【化６６】



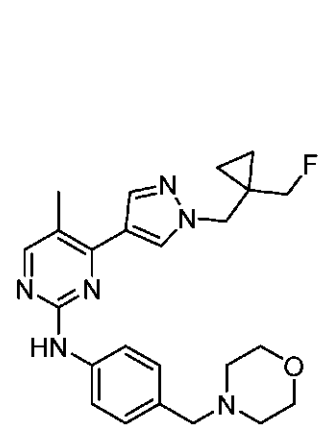
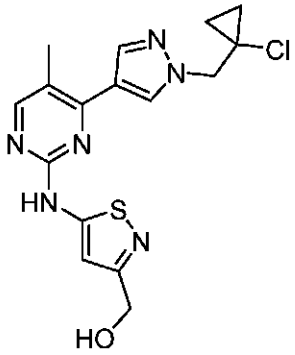
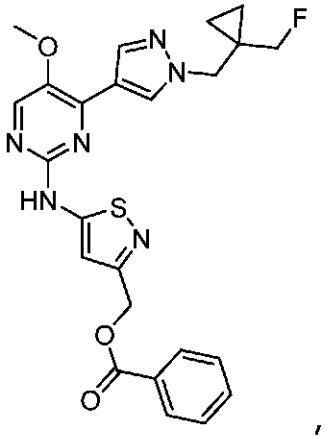
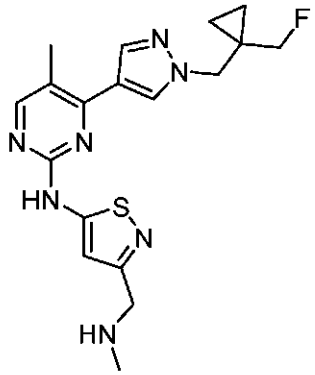
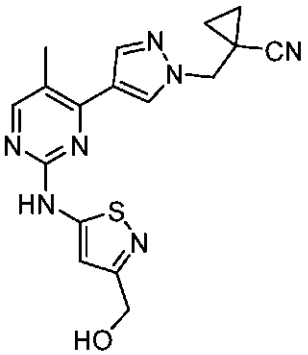
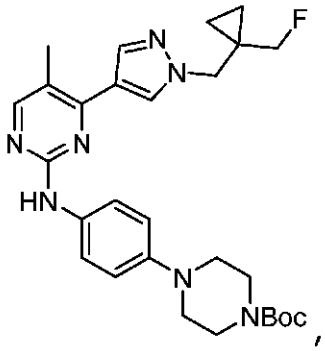
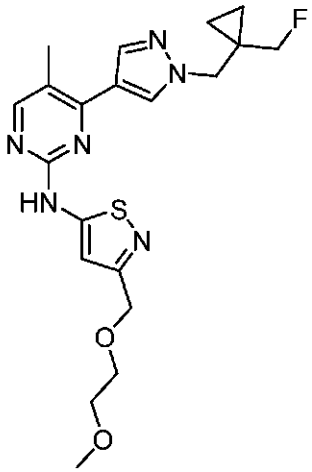
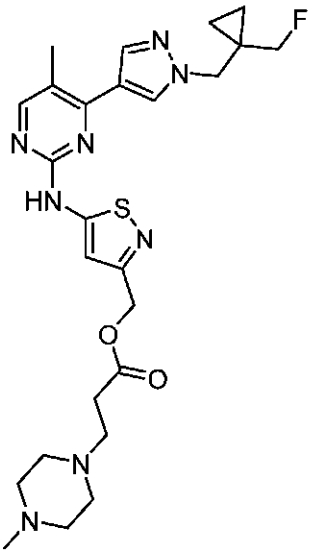
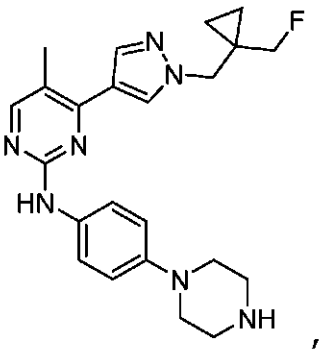
【化６７】

【化６８】



【化６９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

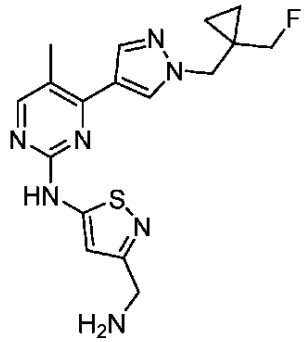
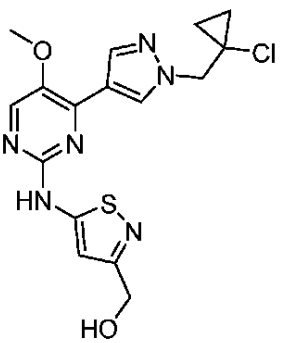
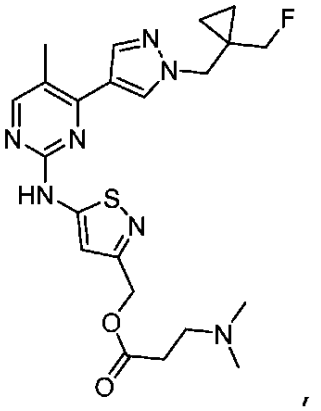
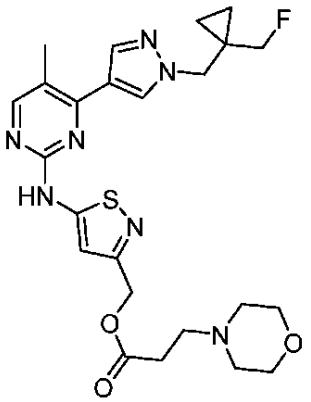
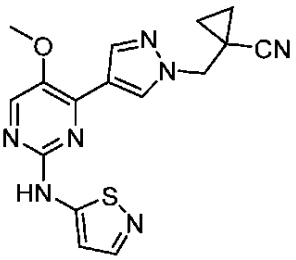
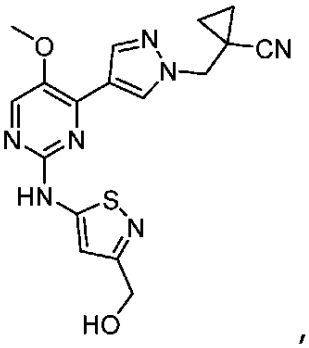
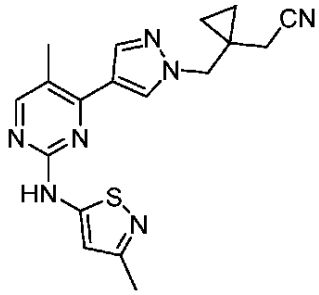
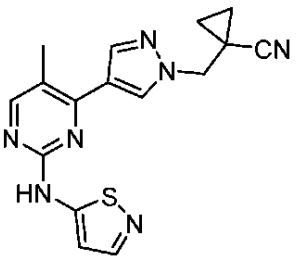
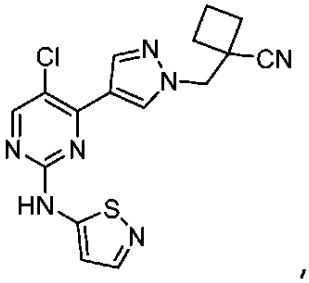
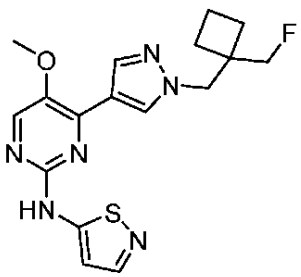
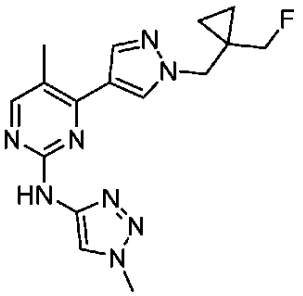
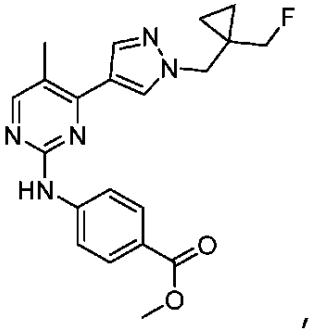
20

30

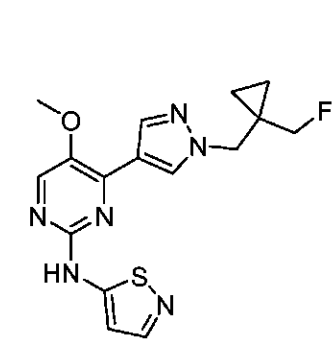
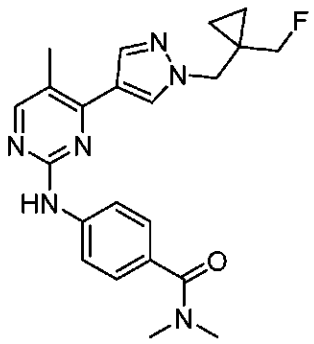
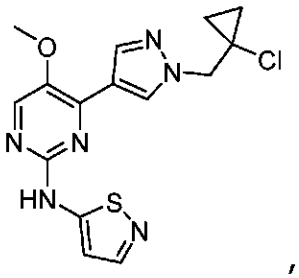
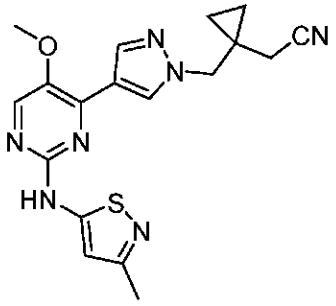
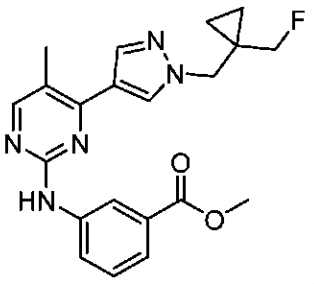
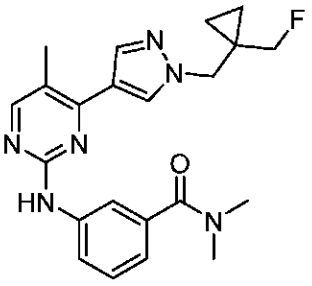
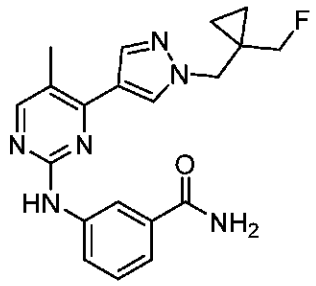
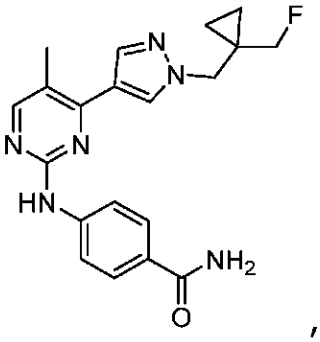
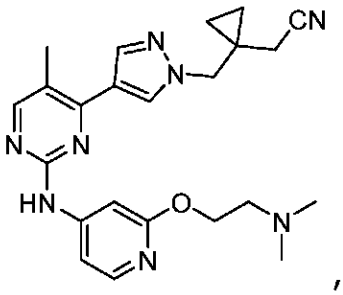
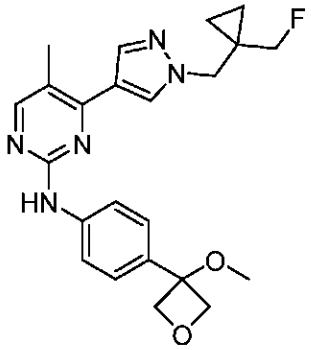
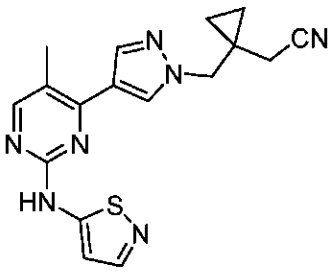
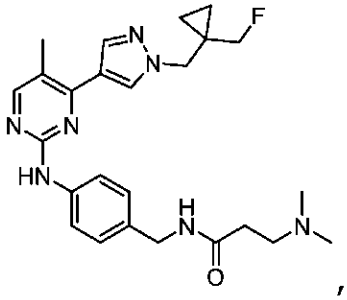
40

50

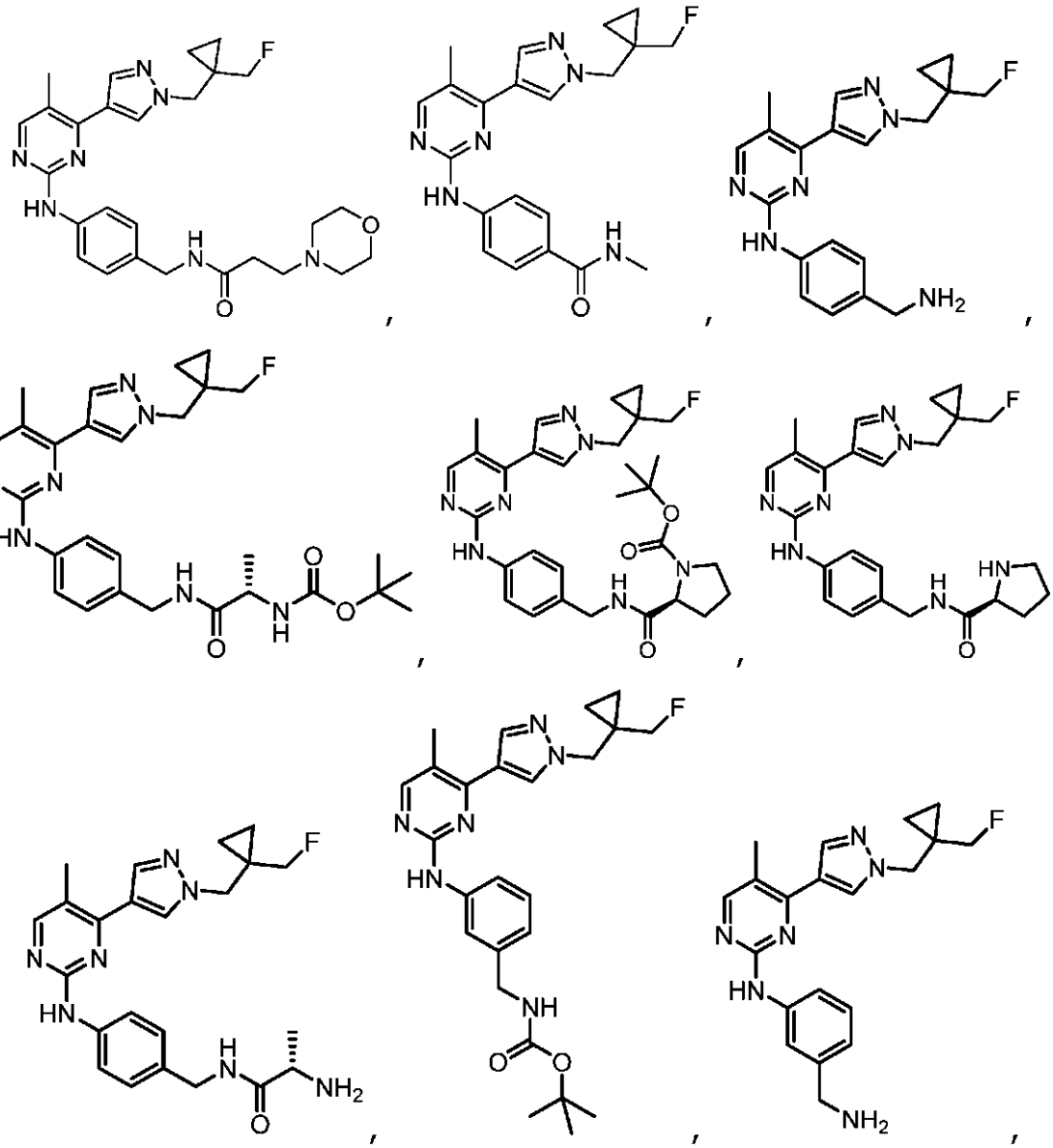
【化７０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

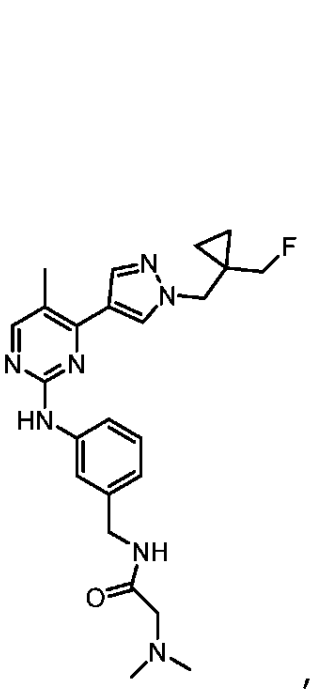
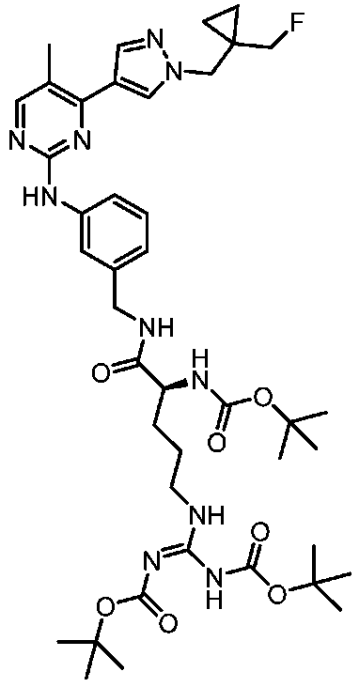
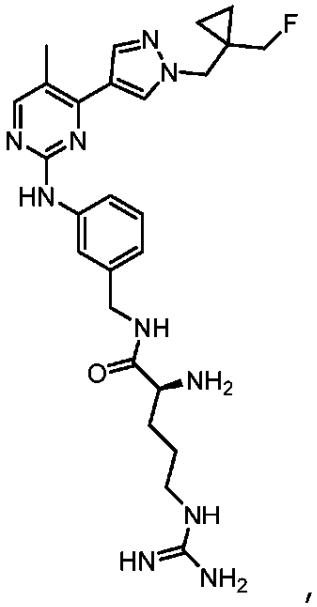
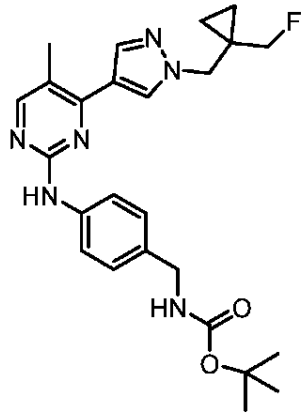
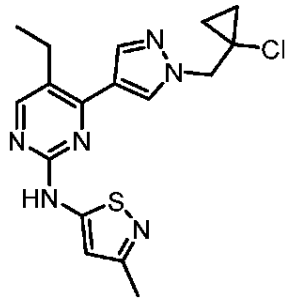
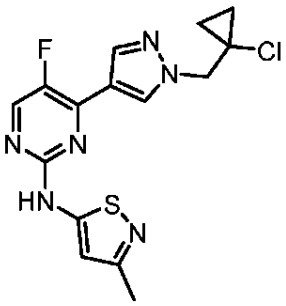
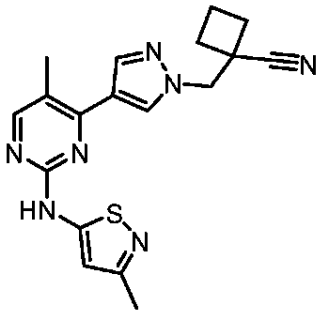
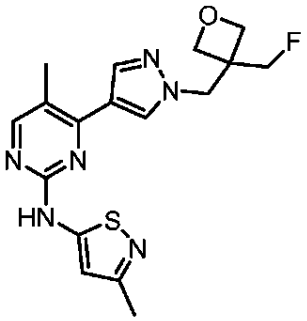
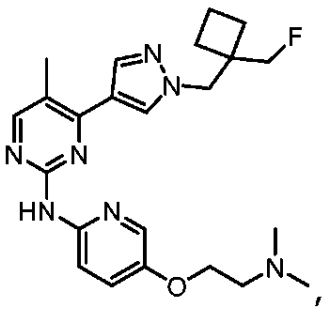
【化７１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

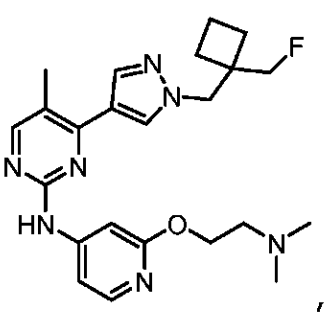
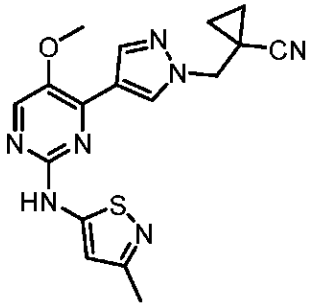
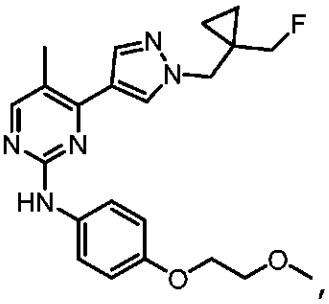
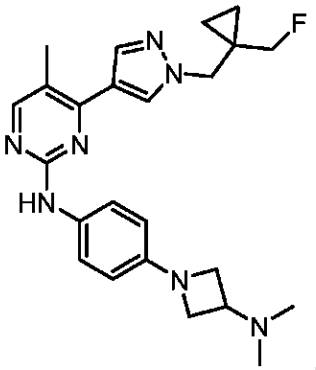
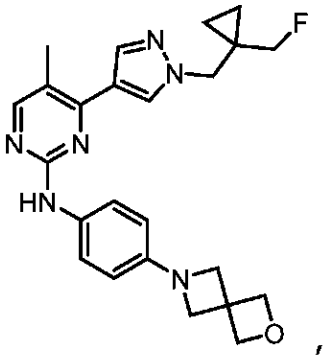
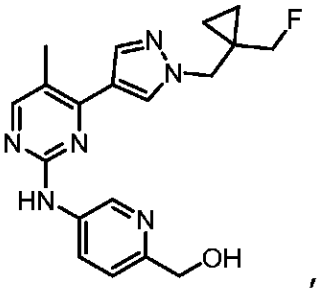
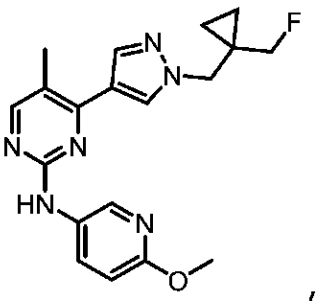
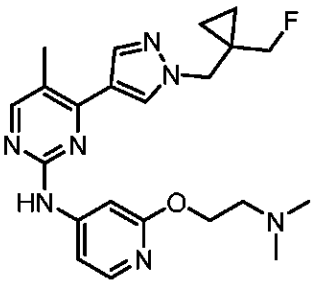
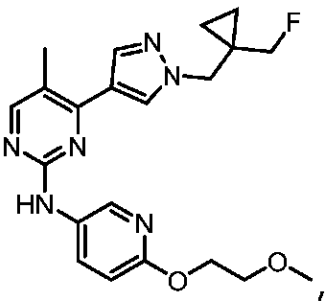
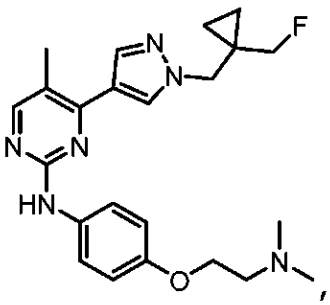
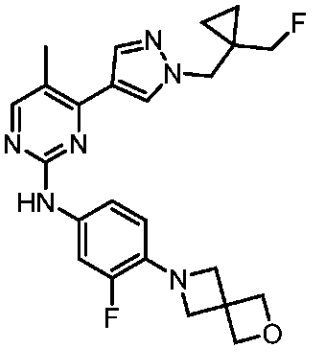
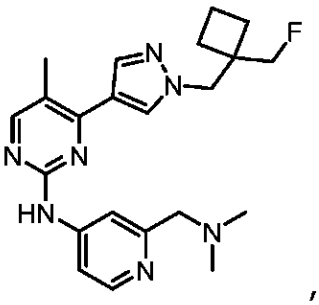
【化７２】



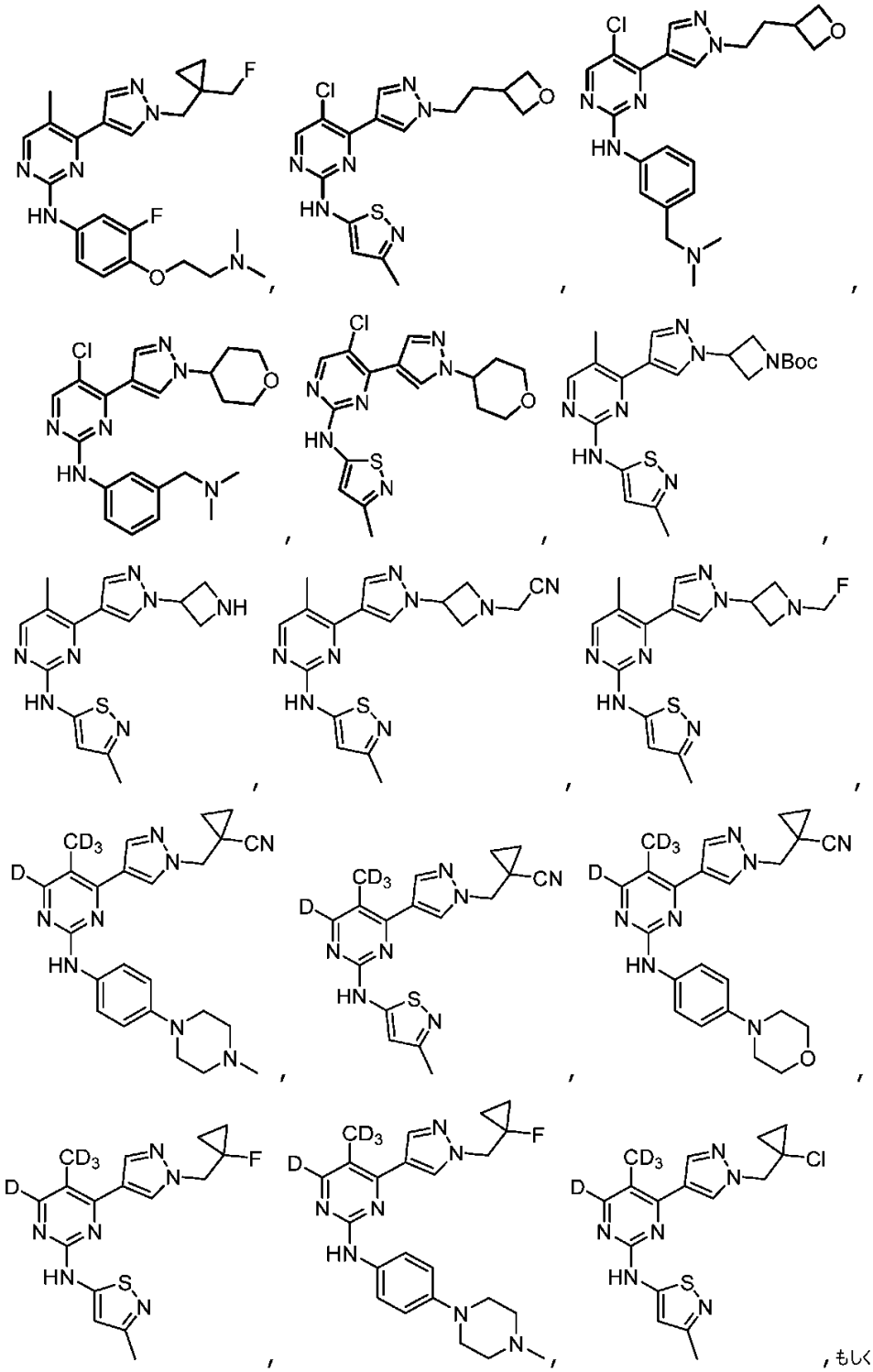
【化７３】


,

,

,

,

,

,

,

,

.

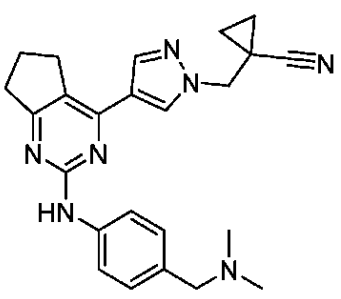
【化７４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

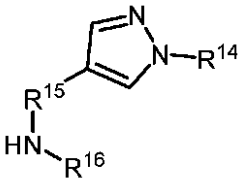
【化７５】



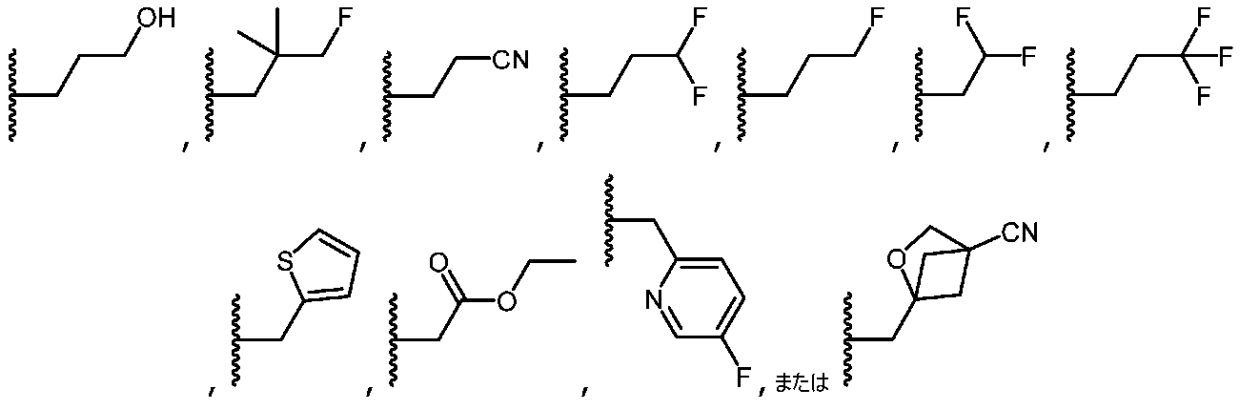
【化７６】



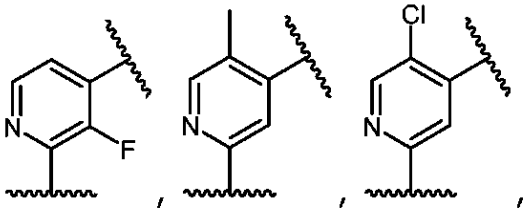
である、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１５】
式：
【化７７】



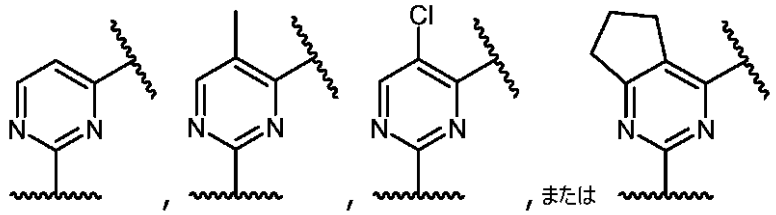
の化合物、または薬学的に許容されるその塩
[式中、
R^{14}は、
【化７８】



であり；
R^{15}は、
【化７９】

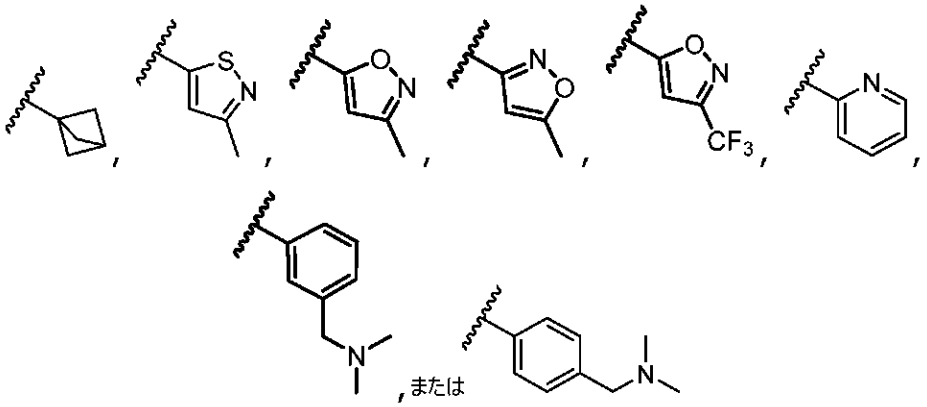


【化８０】



であり；
R^{16}は、

【化８１】



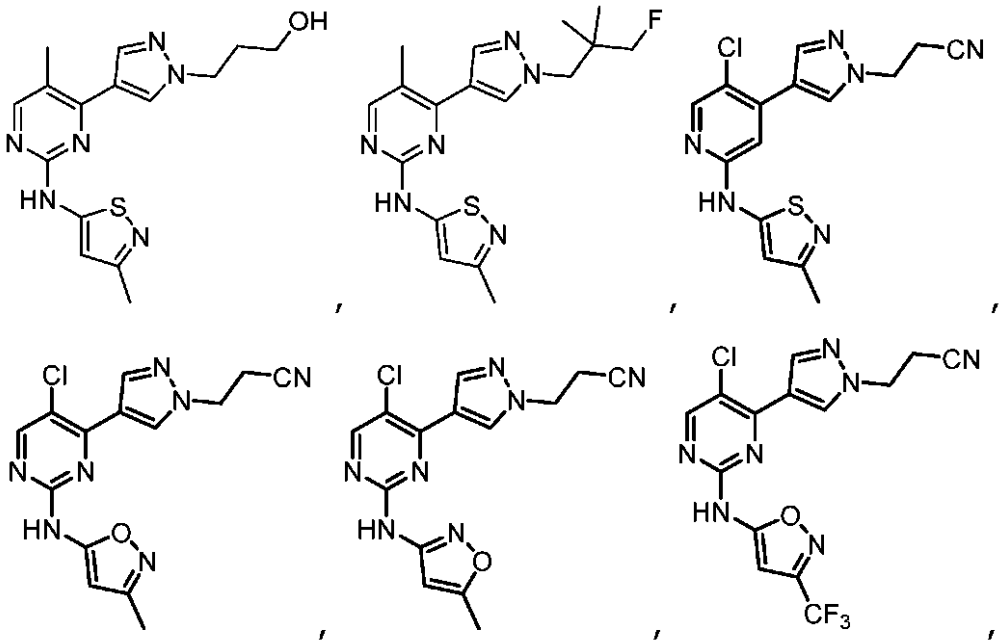
,または

である］。

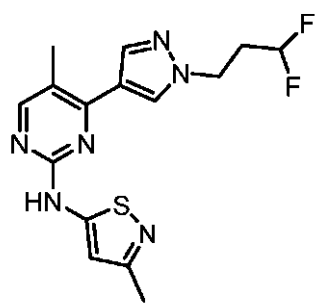
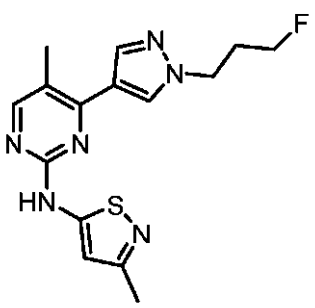
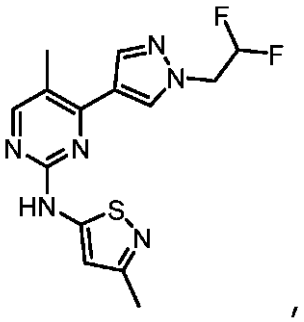
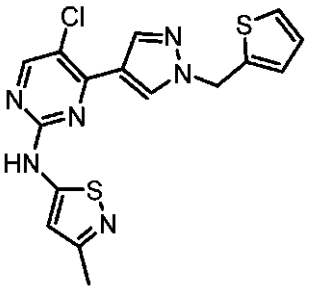
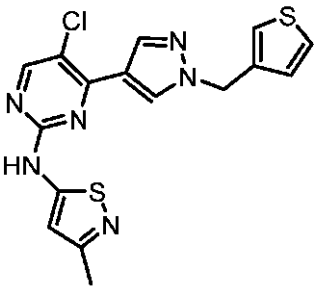
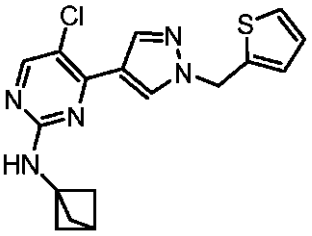
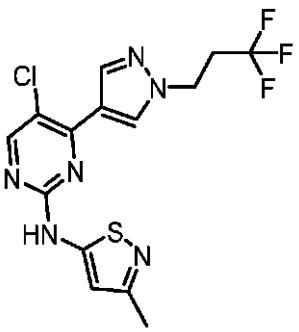
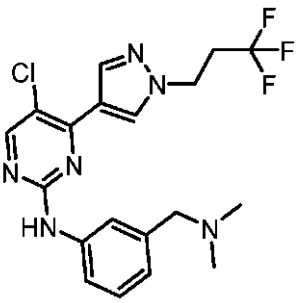
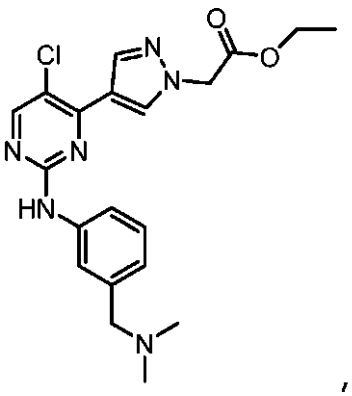
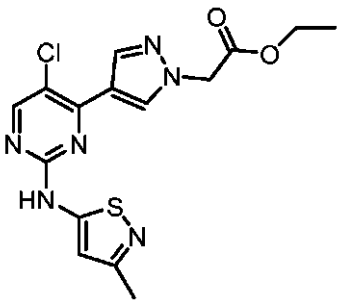
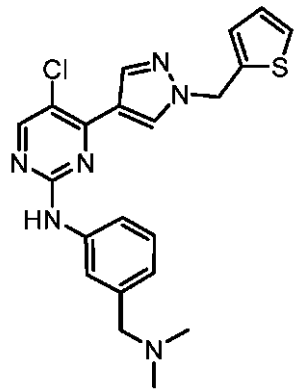
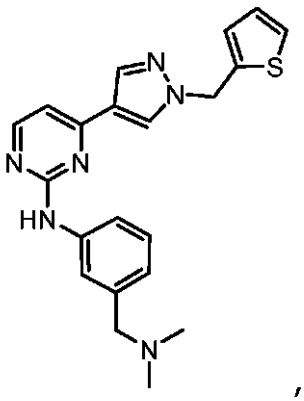
【請求項１６】

前記化合物が、

【化８２】



【化８３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

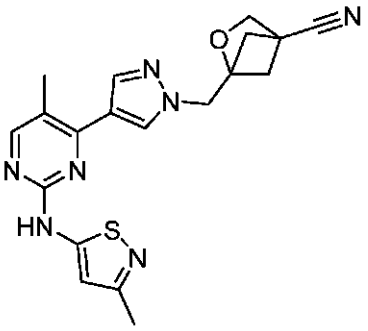
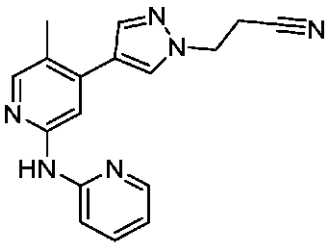
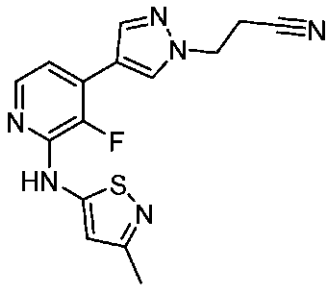
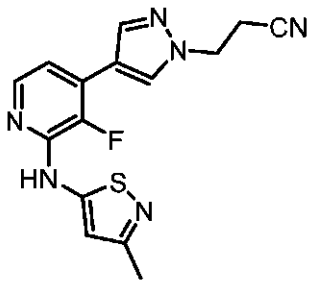
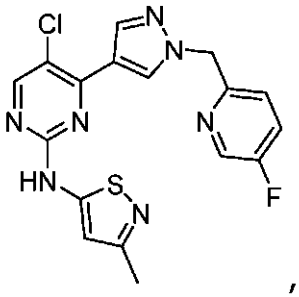
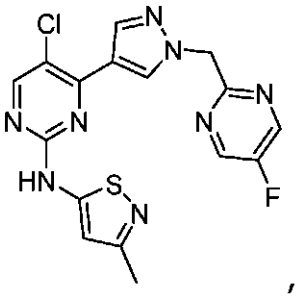
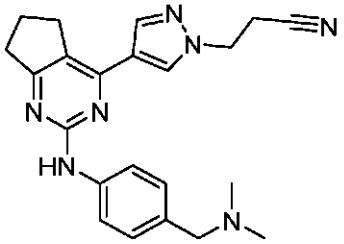
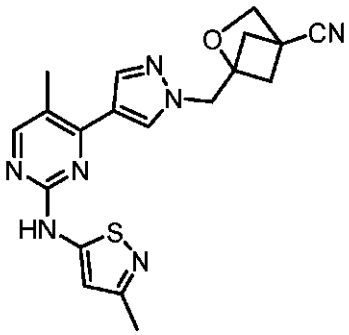
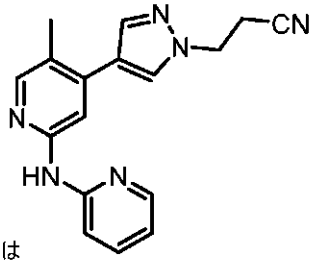
20

30

40

50

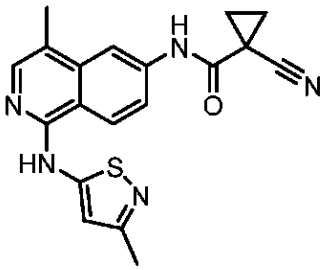
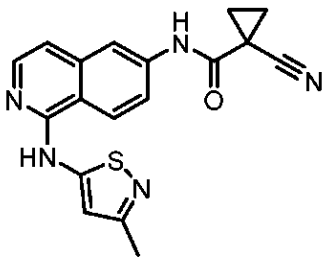
【化８４】


,

,

,

,

,

,

,

,もしくは


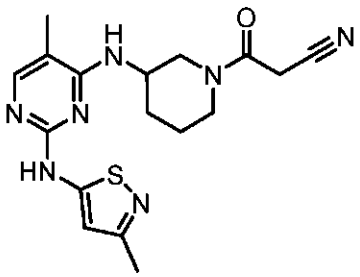
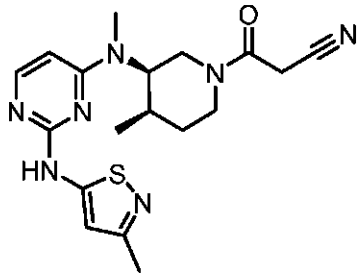
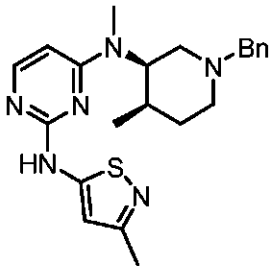
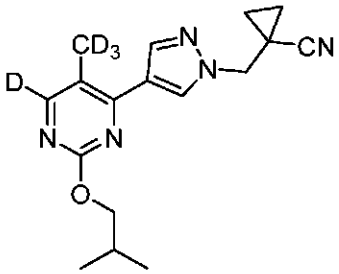
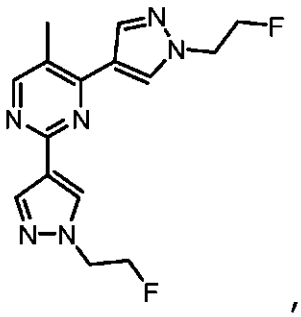
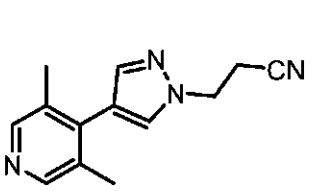
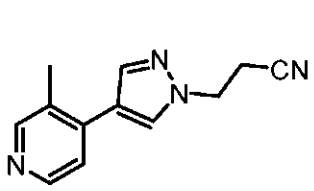
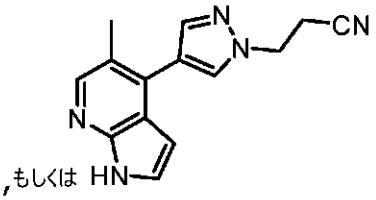
である、請求項１５に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項１７】

【化８５】


,

,

【化８６】

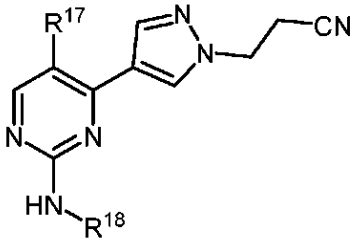

,

,

,

,

,

,

,もしくは


から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項１８】

式：

【化８７】



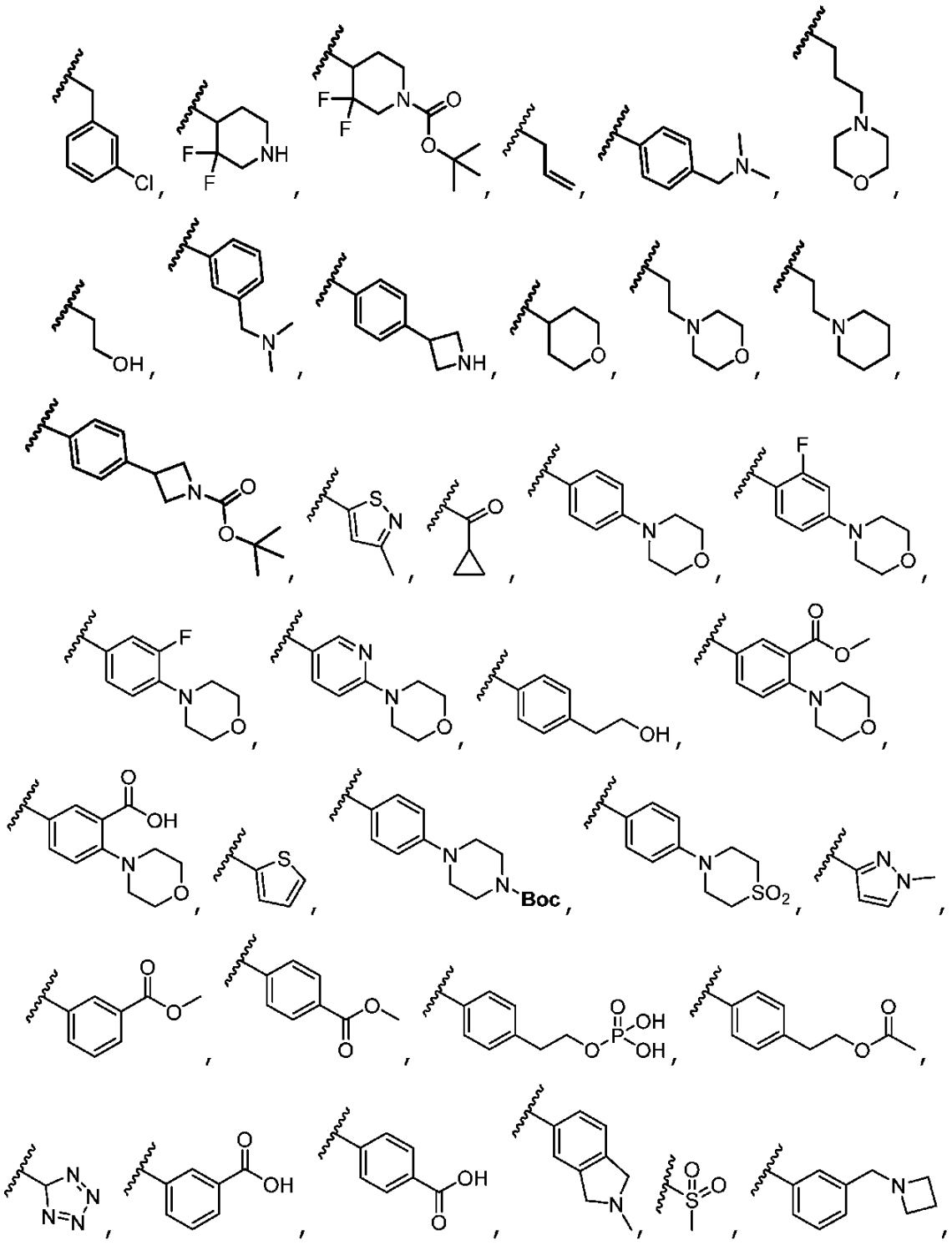
の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

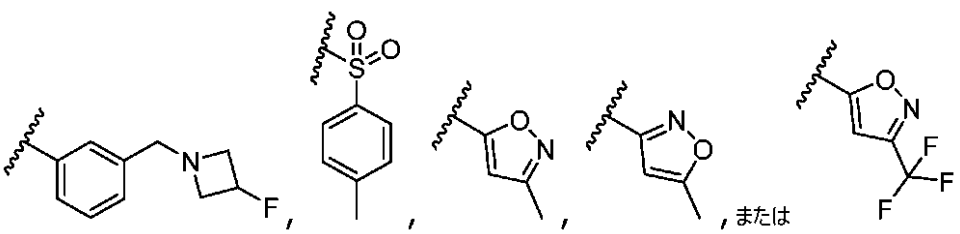
R^{17}は、Ｈ、Ｃｌ、またはCH_3であり；

R^{18}は、

【化８８】

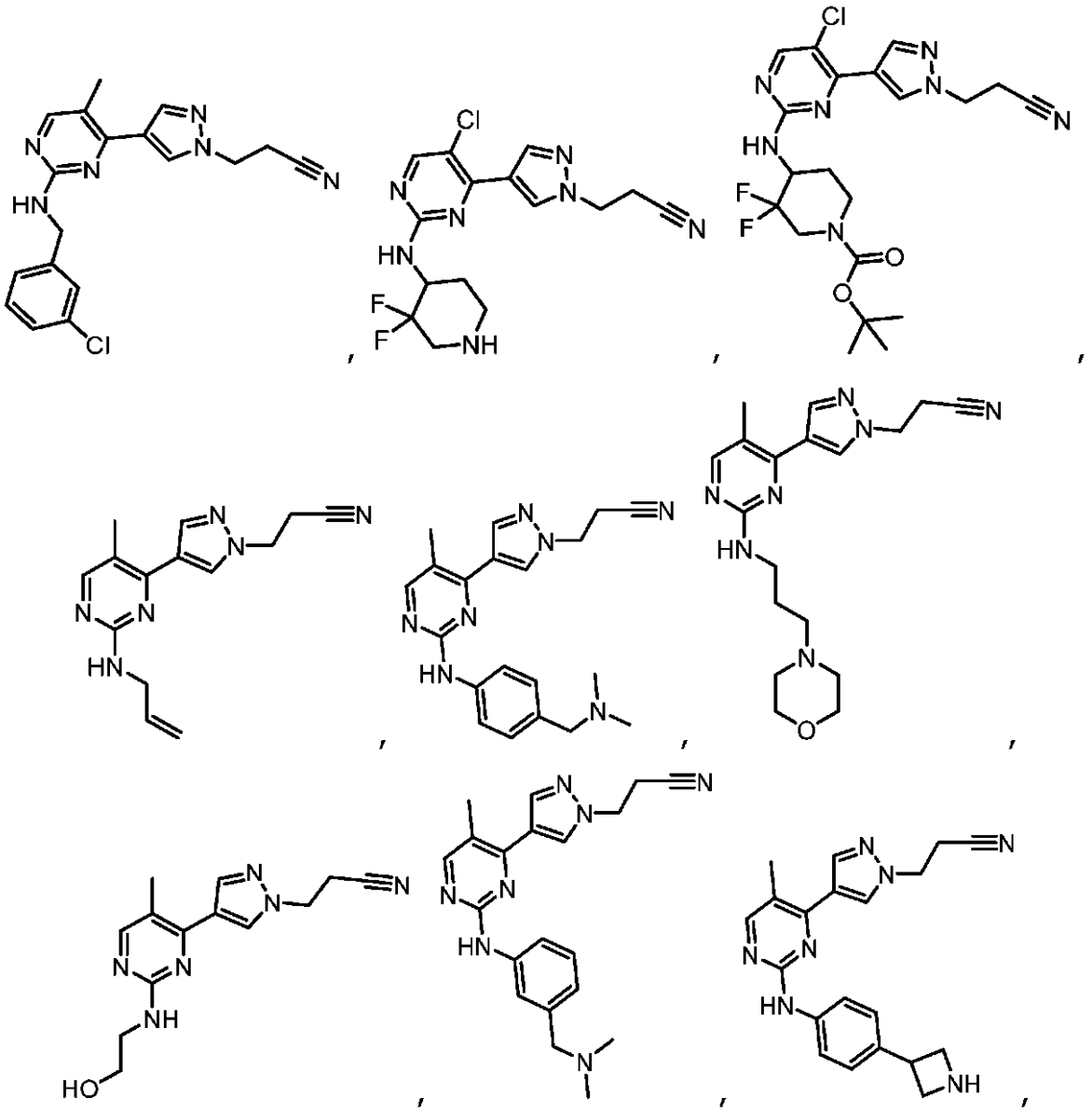


【化８９】

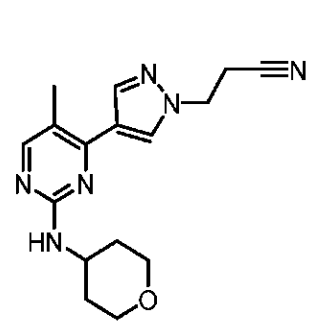
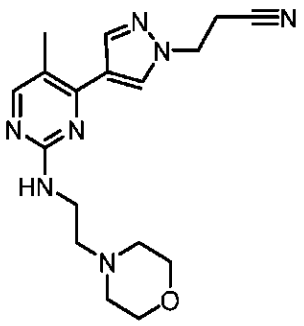
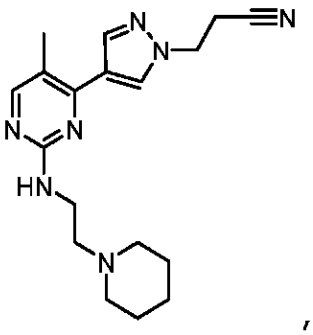
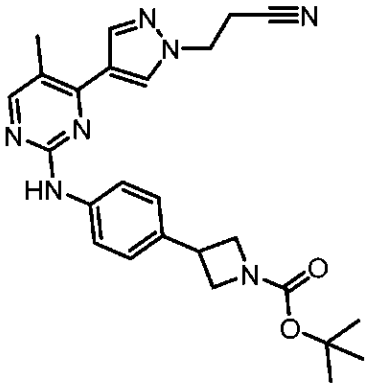
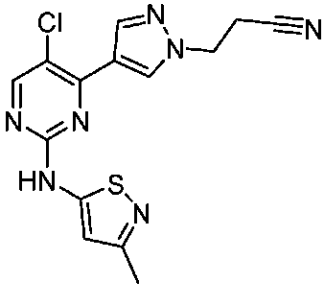
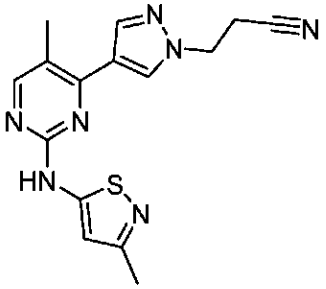
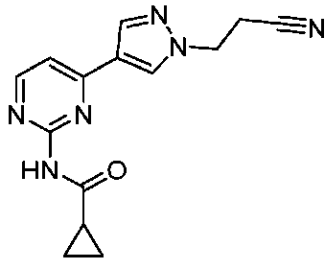
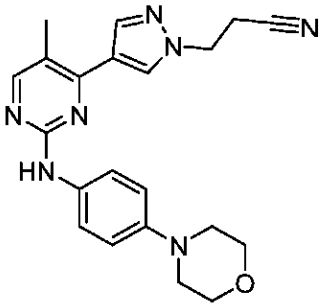
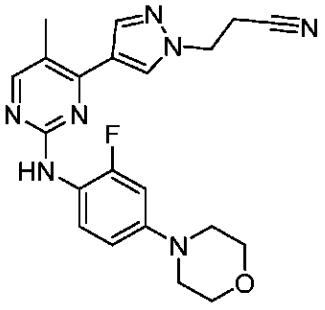
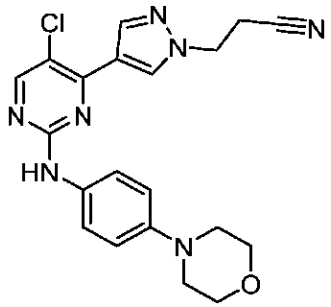
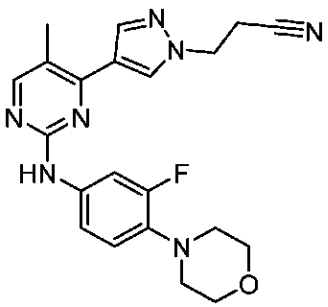
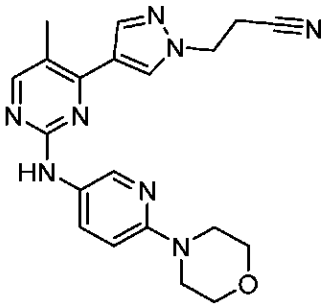


である］。

【請求項１９】
前記化合物が、
【化９０】



【化９１】

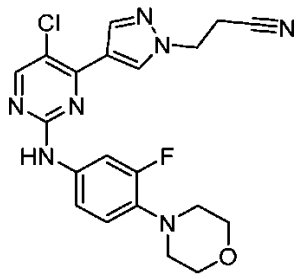
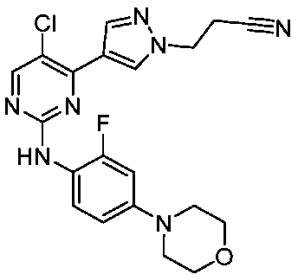
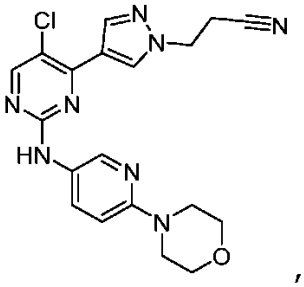
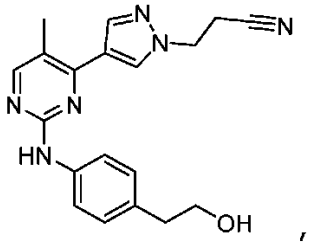
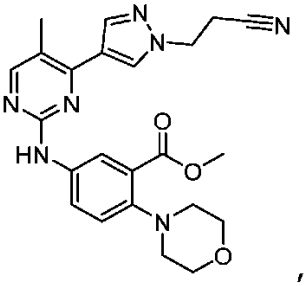
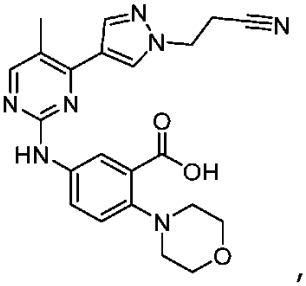
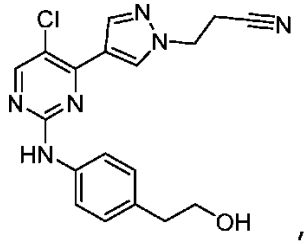
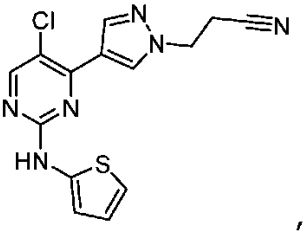
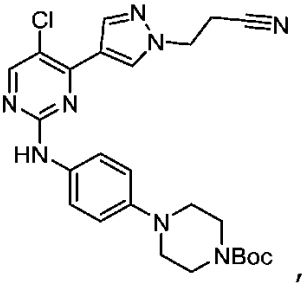
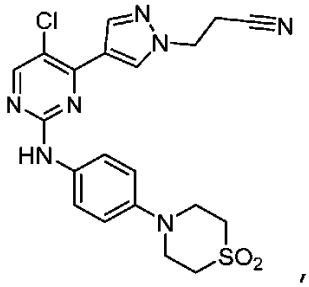
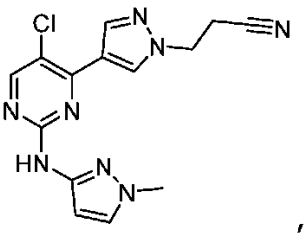
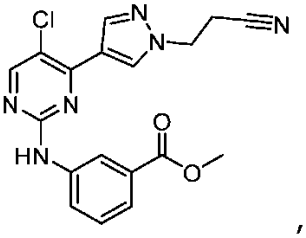
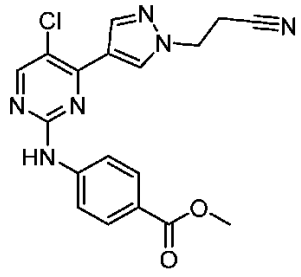
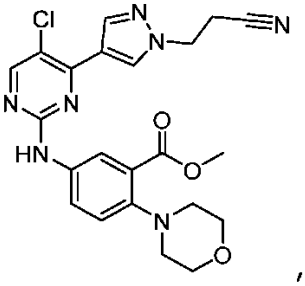
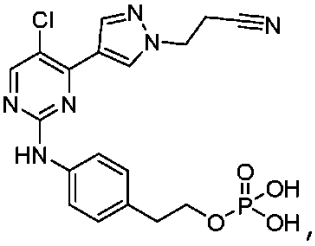

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

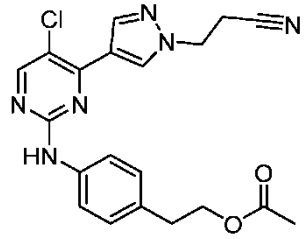
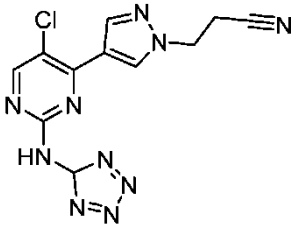
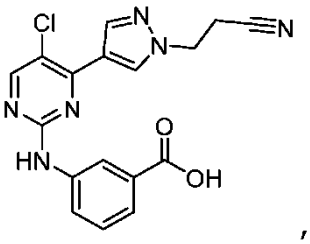
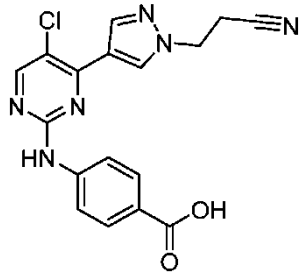
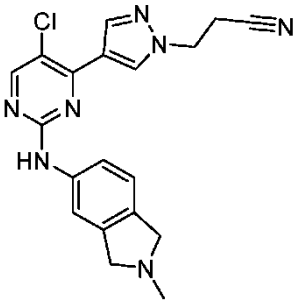
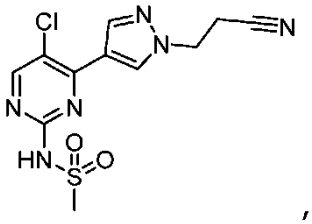
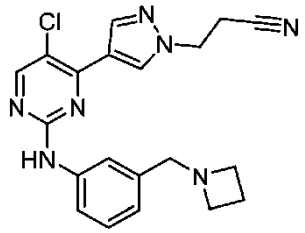
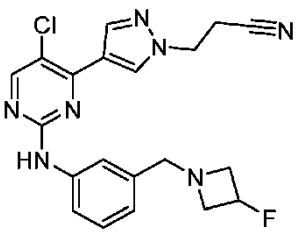
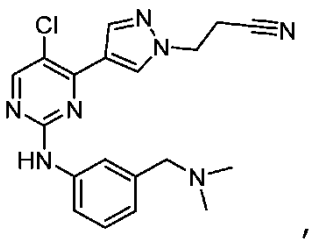
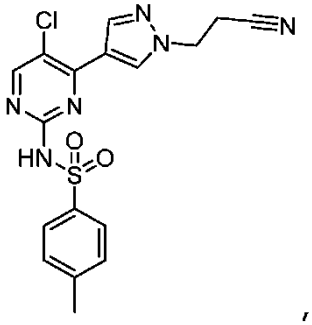
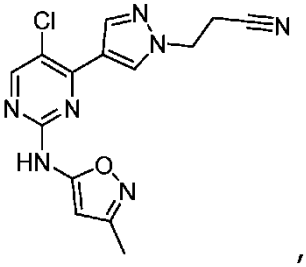
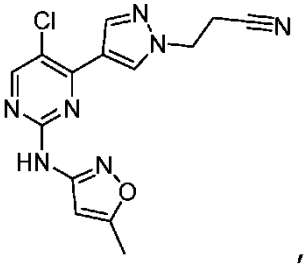
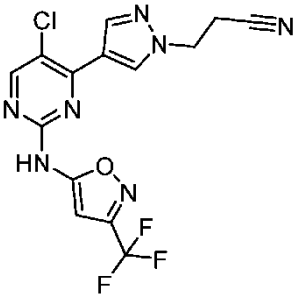
,

,

【化９２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

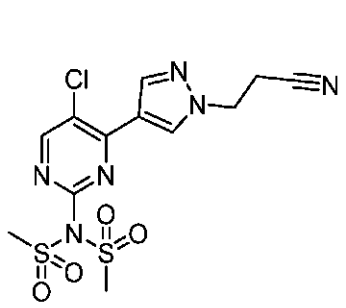
【化９３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,もしくは


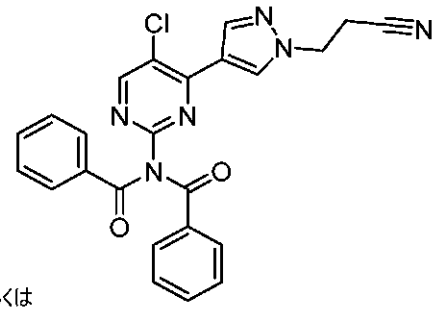
である、請求項１８に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２０】

【化９４】



，もしくは



から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２１】

請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項２２】

前記組成物が、医薬組成物であり、薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２３】

疾患を処置することを必要とする対象において疾患を処置する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項１から２０のうちの一項に記載の化合物または請求項２１から２２のうちの一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項２４】

前記疾患が、キナーゼ活性のモジュレートに関連する、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

前記組成物が、容器内に収容されている、請求項１から２０のうちの一項に記載の化合物または請求項２１から２２のうちの一項に記載の組成物。

【請求項２６】

対象に請求項１から２０のうちの一項に記載の化合物または請求項２１から２２のうちの一項に記載の組成物を投与することを含む方法。

【請求項２７】

ヤーヌスキナーゼを請求項１から２０のうちの一項に記載の化合物または請求項２１から２２のうちの一項に記載の組成物と接触させることを含む方法であって、必要に応じて前記ヤーヌスキナーゼが対象内にある、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０２１年１０月６日に出願された米国仮特許出願第６３／２５３，０２６号の優先権を主張し、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

背景

本開示は、タンパク質キナーゼのようなホスホトランスフェラーゼの機能に影響を及ぼし、治療剤として、または治療剤と共に有用である、ピラゾール化合物に関する。

【０００３】

タンパク質キナーゼは、適応免疫、接着および遊走、血管形成、アポトーシス、骨発達、骨成長、骨リモデリング、がん、細胞周期、細胞増殖、分化、免疫、代謝、ならびに転写を含む生物学的経路で役割を担う。キナーゼは、これらの標的によりセリン／トレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼに分類することができる。チロシンキナーゼは、受容体および非受容体チロシンキナーゼを含む。ヤーヌスキナーゼ（ＪＡＫ）は、非受容体チ

ロシンキナーゼであり、４つのメンバーＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、およびＴＹＫ２を含む。

【０００４】

ヤーヌスキナーゼ（ＪＡＫ）、活性化のシグナルトランスデューサー（ＳＴＡＴ）経路は、サイトカイン、インターフェロン、増殖因子、および関連分子で使用されるシグナル伝達経路である。ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路は、細胞外因子が、遺伝子発現を制御し、それにより細胞成長および分化を調節する機構を提供する。ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路の構成要素の突然変異および多形、ならびにＪＡＫ／ＳＴＡＴを利用するサイトカインのレベルの増減は、がんおよび免疫に関連する状態のような様々なヒト疾患に関連する。例えば、１型およびＩＩ型のサイトカイン受容体、ＪＡＫキナーゼ、ＳＴＡＴタンパク質、ならびにＪＡＫ／ＳＴＡＴ調節タンパク質、例えばホスホチロシンホスファターゼ、ＳＯＣＳタンパク質、ＰＩＡＳタンパク質での突然変異または多形は、様々な疾患で報告されている。調節異常である場合、ＪＡＫが媒介する応答は、細胞にポジティブまたはネガティブな影響を与えて、それぞれ、過剰な活性化および悪性化、または免疫および造血の異常をもたらし、ＪＡＫキナーゼの阻害剤の使用の有用性を示唆する。ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達経路は、細胞周期進行、アポトーシス、血管形成、浸潤、転移、および免疫系の回避を含む様々な過剰増殖性およびがん関連のプロセスに関与する。加えて、ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達経路は、造血細胞の発生および分化ならびに炎症促進性および抗炎症性の両方の調節、ならびに免疫応答に重要である。

【０００５】

ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路が疾患状態で担う役割の観点から、ＪＡＫの活性を阻害またはモジュレートするリガンドに対する必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

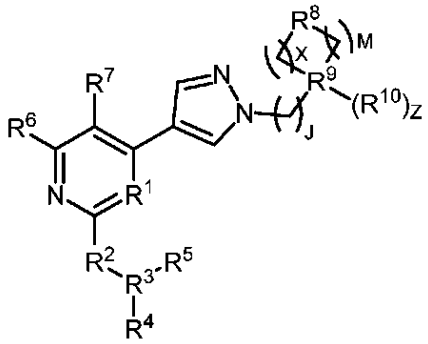
【課題を解決するための手段】

【０００６】

概要

式１：

【化１】

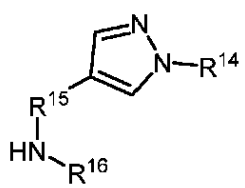


の化合物、または薬学的に許容されるその塩が本明細書で提供される。

【０００７】

式２：

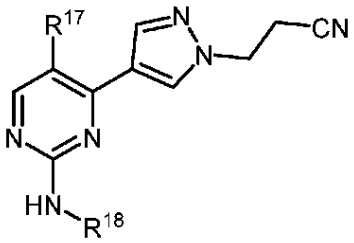
【化２】



の化合物、または薬学的に許容されるその塩も本明細書で提供される。

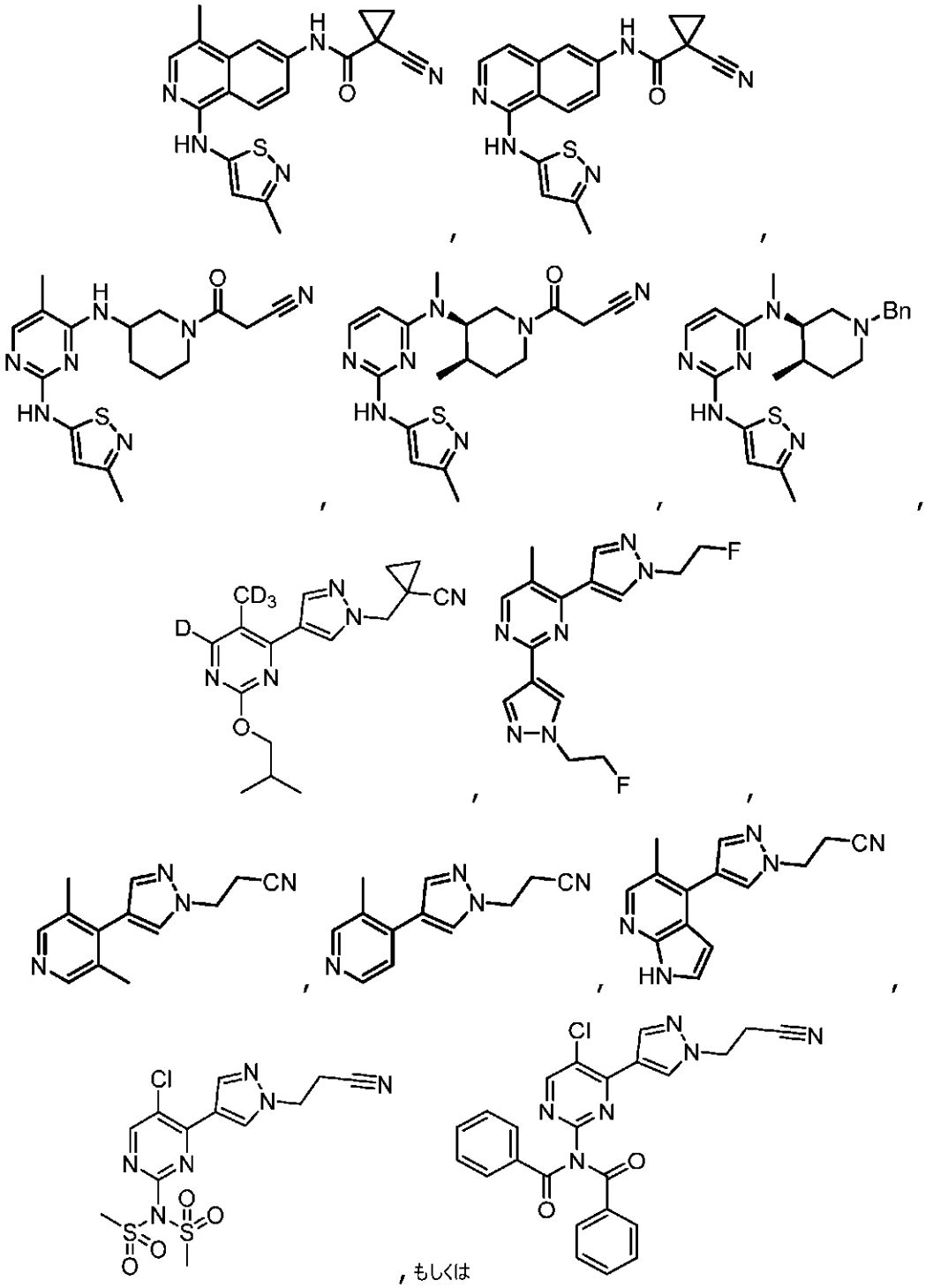
【０００８】

式３：
【化３】



の化合物、または薬学的に許容されるその塩も本明細書で提供される。
【０００９】
以下の化合物：

【化４】



または薬学的に許容されるその塩も本明細書で提供される。

【００１０】

例えば疾患の処置のための、本明細書で提供される化合物および組成物の使用も本明細書で提供される。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】図１は、本明細書で提供される化合物の調製に対する第１の一般スキームを示す。

【００１２】

【図２】図２は、本明細書で提供される化合物の調製に対する第２の一般スキームを示す

。
【００１３】
【図３】図３は、本明細書で提供される化合物の調製に対する第２の一般スキームを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
詳細な説明
定義
用語「ａ」および「ａｎ」および「ｔｈｅ」ならびに本開示を記載する文脈（とりわけ以下の特許請求の範囲の文脈）で使用される類似の指示対象は、別段本明細書に示されない限り、または文脈により明らかに矛盾しない限り、単数および複数の両方を網羅すると解釈されるべきである。本明細書の値の範囲の記載は、その範囲内にある各別個の値を個別に言及する略記法として機能することのみを意図している。別段本明細書に示されない限り、各個別の値は、本明細書に個別に記載されているかのように、本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、別段本明細書に示されない限り、または別段文脈により明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で行うことができる。本明細書に提供されるあらゆる実施例、または例示的な言語（例えば「～のような」）の使用は、本開示をより明らかにすることのみを意図し、他に請求されない限り、本開示の範囲を限定するものではない。本明細書の言語は、本開示の実施のために必須ないずれかの請求されない要素を示すものとして解釈されるべきではない。
【００１５】
用語「約」とは、量、持続時間などのような測定可能な値を引用する場合、±２０％の変動を指し、このような変動は開示される方法を行うのに適切である。一部の実施形態では、約とは、具体的な値からの±１０％、±５％、±１％、または±０．１％の変動を指す。
【００１６】
用語「アルキル」とは、直鎖または分岐鎖の基を含む飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。「アルキル」は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチルなどの基により例示され得る。
【００１７】
用語「アリール」とは、単環式、または縮合もしくは非縮合環を有する多環式であり得る芳香族炭素環ラジカルを指す。一部の実施形態では、アリールは、フェニル、ビフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、またはインデニルである。
【００１８】
用語「$C_{n\sim m}$」とは、整数「ｎ」および「ｍ」で示される範囲の数の炭素原子を含有する基を指す。
【００１９】
用語「シクロアルキル」とは、単環式、または縮合もしくは非縮合環を有する多環式である飽和炭素環式環化合物のラジカルを指す。$C_{3\sim8}$シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびシクロオクチルが挙げられるが、限定されない。
【００２０】
用語「ハロアルキル」とは、炭化水素中に１つまたは複数のハロゲン（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれよりも多い）を有する直鎖または分岐鎖の基を含む飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。
【００２１】
用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード部分を指す。一部の実施形態では、ハロゲンは、フルオロ、クロロ、またはブロモである。一部の実施形態では、ハロゲンは、フルオロまたはクロロである。
【００２２】

用語「ヘテロアルキル」とは、炭化水素中に１つまたは複数のヘテロ原子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれよりも多い）を有する直鎖または分岐鎖の基を含む飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。

【００２３】

用語「ヘテロアリール」とは、炭素環式環中に１つまたは複数のヘテロ原子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれよりも多い）を有する芳香族炭素環ラジカルを指す。

【００２４】

用語「ヘテロ原子」または「ヘテロ」とは、出現ごとに独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、またはＳｉを指す。一部の実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される。

【００２５】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、炭素環式環中に１つまたは複数のヘテロ原子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれよりも多い）を有する単環式または多環式飽和炭素環式環化合物のラジカルを指す。

【００２６】

成句「ＪＡＫ関連の疾患」とは、過剰発現もしくは異常な活性レベルを含むＪＡＫの発現もしくは活性に直接もしくは間接的に結び付けられる任意の疾患、障害、もしくは状態、またはＪＡＫ活性をモジュレートすることにより防ぐか、改善されるか、従来の手段により検出されなくなるか、中和されるか、もしくは回避することができる疾患、障害、もしくは状態を指す。

【００２７】

請求項での用語「または」の使用は、代替物のみを指すことが明確に示されていない限り、または代替物が相互排除的でない限り、「および／または」を意味するように使用されるが、本開示は、代替物のみおよび「および／または」を指す定義を支持する。

【００２８】

成句「薬学的に許容される担体」とは、組成物の他の成分に一般的に適合性があり；レシピエントに対して有害ではなく；生物学的にも他の点でも望ましくないものではない、医薬組成物の調製に有用である担体を指す。「薬学的に許容される担体」は、１つの担体および１つより多くの担体の両方を含む。一部の実施形態は、局所、眼、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、舌下、鼻、または経口投与用の担体を含む。「薬学的に許容される担体」はまた、水性分散体の調製用の薬剤および注射または分散体用の滅菌粉末を含む。

【００２９】

成句「薬学的に許容される塩」とは、対イオンと合わさって中性複合体を形成しているイオン化可能な治療剤を指す。本明細書で提供される化合物で見られる特定の置換基に依存して、比較的無毒性の酸または塩基と調製される化合物の塩が含まれる。化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の手法で親化合物を単離することにより再生することができる。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418、およびBerge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci., 66, pp. 1-19に見出され、その各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００３０】

処置される疾患もしくは状態の進行の速度を低減すること、その疾患もしくは状態の発症を遅延すること、またはその発症の重症度を軽減することを対象とすることができる「予防」処置も含まれる。「処置」または「予防」は、疾患もしくは状態、または関連するその症状の完全な根絶、治癒、または予防を必ずしも示す必要はない。

【００３１】

用語「治療有効量」とは、キナーゼの活性に影響を及ぼすか、軽減するか、もしくは阻害するか、またはキナーゼの活性化を防ぐのに効果的な化合物または組成物の投与量を指

す。この用語はまた、対象、好ましくはヒトに所望のｉｎ　ｖｉｖｏ効果をもたらすのに効果的な量を指す。

【００３２】

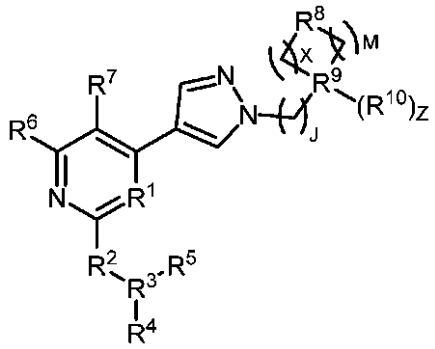
「処置」とは、個体または細胞の疾患または病状の自然の経過を改変する手段として提供される、対象または細胞への任意の種類の介入を指す。処置は、１つもしくは複数の本明細書で提供される化合物またはその医薬組成物の投与を含むが、限定されず、予防的かまたは病理的事象の開始もしくは病因物質との接触に続くかのいずれかで行うことができる。処置は、本明細書で提供されるものの中でも、炎症に関連する疾患または状態の症状または病状での任意の望ましい効果を含む。

化合物

【００３３】

治療剤として、または治療剤と共に有用であるピラゾール化合物が本明細書で提供される。一部の実施形態では、式：

【化５】



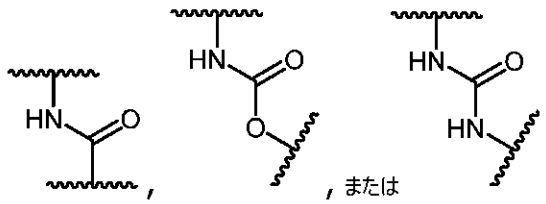
の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

Ｒ^{1}は、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ、ＣＣｌ、またはＣＢｒであり；

Ｒ^{2}は、ＮＨ、

【化６】



であり；

Ｒ^{3}は、Ｃ$_{6}$～$_{10}$アリールまたはＣ$_{2}$～$_{10}$ヘテロアリールであり；

Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｏ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル－ＯＨ、ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）、Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）、ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）、Ｃ$_{2}$～$_{8}$ヘテロシクロアルキル、ＣＨ$_{2}$－（Ｃ$_{2}$～$_{8}$ヘテロシクロアルキル）、（Ｃ$_{2}$～$_{8}$ヘテロシクロアルキル）－ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$－（Ｃ$_{2}$～$_{8}$ヘテロシクロアルキル）－ＣＨ$_{3}$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～$_{6}$ヘテロアルキル、ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）－（Ｃ$_{6}$～$_{10}$アリール）、（Ｃ$_{2}$～$_{8}$ヘテロシクロアルキル）－Ｂｏｃ、（Ｃ$_{1}$～$_{6}$ヘテロアルキル）－（Ｃ$_{2}$～$_{8}$ヘテロシクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）、ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～$_{6}$ヘテロアルキル）、ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－（Ｃ$_{2}$～$_{8}$ヘテロシクロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）、ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｈ）

Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ３）ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－グアニジニル（Ｂｏｃ）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－グアニジニル、（Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル）－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）、もしくはＣ５～１０スピロヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ５は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４Ｏ－アルキル、Ｃ１～４アルキル－ＯＨ、＝Ｏ、もしくはＣ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１～４アルキル）であるか；

または、Ｒ４およびＲ５は一緒になって、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｈ２）－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｈ２）－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（Ｈ２）－、または＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｈ）＝Ｎ－を形成し；

Ｒ６はＨであり、Ｒ７は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４Ｏ－アルキル、もしくはＣ３～６シクロアルキルであるか；

または、Ｒ６およびＲ７は一緒になって、Ｃ２～５アルキレンもしくはＣ２～５ヘテロアルキレンを形成し；

Ｒ８は、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ２、Ｎ（Ｂｏｃ）、Ｎ（ＣＨ２Ｆ）、Ｎ（ＣＨＦ２）、Ｎ（ＣＦ３）、Ｎ（ＣＨ２ＣＨ２Ｆ）、Ｎ（ＣＨ２ＣＨＦ２）、Ｎ（ＣＨ２ＣＦ３）、Ｎ（ＣＨ２ＣＮ）、またはＮ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＮ）であり；

Ｒ９はＮであり、Ｚは０であるか；

または、Ｒ９はＣであり、Ｚは１であり；

Ｒ１０は、Ｈ、ＣＨ２Ｆ、ＣＨＦ２、ＣＦ３、ＣＨ２Ｃｌ、ＣＨＣｌ２、ＣＣｌ３、ＣＨ２Ｂｒ、ＣＨ２Ｉ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ１～４Ｏ－アルキル、Ｃ１～３アルキレン－ＯＨ、ＣＮ、ＣＨ２ＣＮ、ＣＨ２ＣＨ２ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、またはＮ（Ｂｏｃ）ＣＨ３であり；

Ｊは、０、１、または２であり；

Ｘは、０、１、または２であり；

Ｍは、１または２であり；

各水素は、独立して、重水素と置き換えられていてもよい］が本明細書で提供される。

【００３４】

一部の実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個の水素は、独立して、重水素と置き換えられている。

【００３５】

一部の実施形態では、Ｊは、１または２である。一部の実施形態では：Ｊは、１または２であり；Ｒ９はＣであり；Ｚは１である。

【００３６】

一部の実施形態では、Ｘは０である。一部の実施形態では、Ｘは、１または２である。一部の実施形態では：Ｘは１であり；Ｍは１であり；Ｒ８は、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ２、Ｎ（Ｂｏｃ）、Ｎ（ＣＨ２Ｆ）、Ｎ（ＣＨＦ２）、Ｎ（ＣＦ３）、Ｎ（ＣＨ２ＣＨ２Ｆ）、Ｎ（ＣＨ２ＣＨＦ２）、Ｎ（ＣＨ２ＣＦ３）、Ｎ（ＣＨ２ＣＮ）、またはＮ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＮ）である。一部の実施形態では：Ｘは１であり；Ｍは１であり；Ｒ８は結合であり；Ｒ９はＣであり；Ｚは１である。

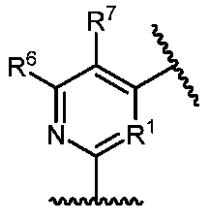
【００３７】

一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｎ、ＣＨ、またはＣＦである。一部の実施形態では、Ｒ１はＮである。一部の実施形態では、Ｒ１は、ＣＨまたはＣＦである。

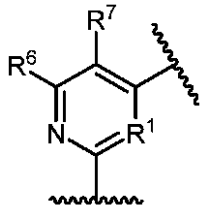
【００３８】

一部の実施形態では、Ｒ６はＨであり、Ｒ７は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＯＣＨ３、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、Ｒ６はＨであり、Ｒ７は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、またはＣＨ３である。

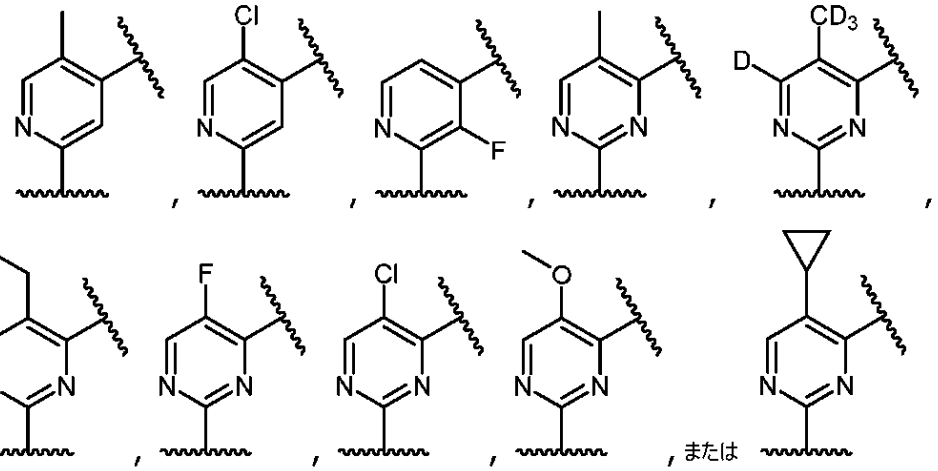
【００３９】
一部の実施形態では、
【化７】



は、下記に定義されるＲ１２である。
【００４０】
一部の実施形態では、
【化８】

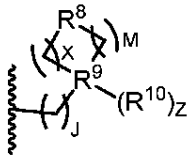


は、
【化９】



である。
【００４１】
一部の実施形態では、Ｒ８は、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ２、Ｎ（ＣＨ２Ｆ）、またはＮ（ＣＨ２ＣＮ）である。一部の実施形態では、Ｒ８は結合である。一部の実施形態では、Ｒ８は、ＮＨ、Ｏ、Ｎ（ＣＨ２Ｆ）、またはＮ（ＣＨ２ＣＮ）である。
【００４２】
一部の実施形態では、Ｒ９はＣであり、Ｚは１である。一部の実施形態では、Ｒ９はＮであり、Ｚは０である。
【００４３】
一部の実施形態では、Ｒ１０は、Ｈ、ＣＨ２Ｆ、ＣＨＦ２、Ｆ、Ｃｌ、ＣＨ２ＯＨ、ＣＮ、ＣＨ２ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、またはＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２である。
【００４４】
一部の実施形態では、

【化１０】

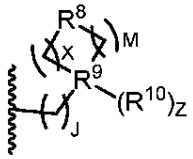


は、下記に定義されるＲ１１である。

【００４５】

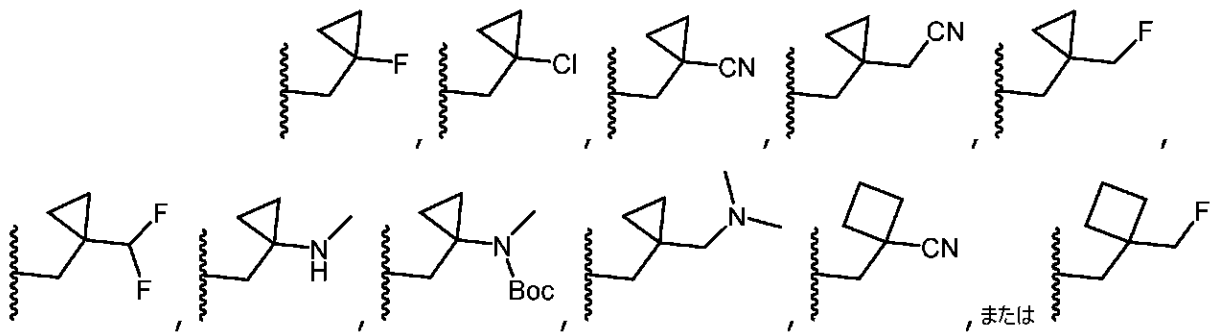
一部の実施形態では、

【化１１】



は、

【化１２】

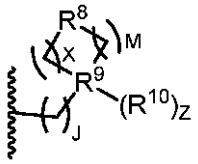


である。

【００４６】

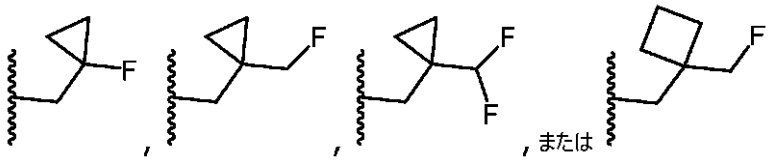
一部の実施形態では、

【化１３】



は、

【化１４】



である。

【００４７】

一部の実施形態では、Ｒ４は、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、Ｂ

ｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ３、ピペラジニル－ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ２）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、モルホリニル、ＣＨ２ＯＨ、Ｃｌ、ＯＣＨ３、ＣＨ２－モルホリニル、ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２－ピペラジニル－ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）－フェニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、ピペラジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－ピペラジニル－ＣＨ３、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ３）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ３）ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－グアニジル（Ｂｏｃ）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－グアニジル、ＣＦ３、ＯＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、アゼチジニル－Ｎ（ＣＨ３）２、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである。

【００４８】

一部の実施形態では、Ｒ４は、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ３、ピペラジニル－ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ２）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、モルホリニル、ＣＨ２ＯＨ、Ｃｌ、ＯＣＨ３、ＣＨ２－モルホリニル、ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２－ピペラジニル－ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）－フェニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－ピペラジニル－ＣＨ３、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ３）ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－グアニジル、ＣＦ３、ＯＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、アゼチジニル－Ｎ（ＣＨ３）２、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである。

【００４９】

一部の実施形態では、Ｒ４は、ＣＨ３、ＣＨ２ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ３、ピペラジニル－ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ２）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、モルホリニル、ＣＨ２ＯＨ、Ｃｌ、ＯＣＨ３、ＣＨ２－モルホリニル、ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２－ピペラジニル－ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）－フェニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）ＣＨ３、ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－ピペラジニル－ＣＨ３、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ３）ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ２）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－グアニジル、ＣＦ３、ＯＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、アゼチジニル－Ｎ（ＣＨ３）２、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである。

【００５０】

一部の実施形態では：Ｒ８は、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ２、またはＮ（ＣＨ２Ｆ）であり；Ｘは１であり；Ｍは１である。

【００５１】

一部の実施形態では、Ｒ３は、フェニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾリル、またはイソオキサゾリルである。一部の実施形態では、Ｒ３は、フェニルまたはイソチアゾリルである。

【００５２】

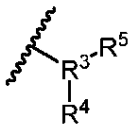
一部の実施形態では、Ｒ５は、Ｈ、Ｆ、ＣＨ３、＝Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ３、またはＣＨ２ＯＨである。一部の実施形態では、Ｒ５は、Ｈ、Ｆ、またはＣＨ３である。一部の実施

形態では、R^5は、＝Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、またはＣＨ$_2$ＯＨである。一部の実施形態では、R^5はＨである。

【００５３】

一部の実施形態では、

【化１５】

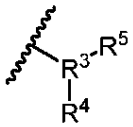


は、下記に定義されるＲ^{13}である。

【００５４】

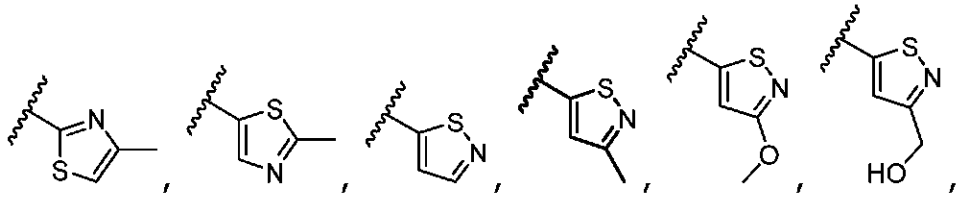
一部の実施形態では、

【化１６】

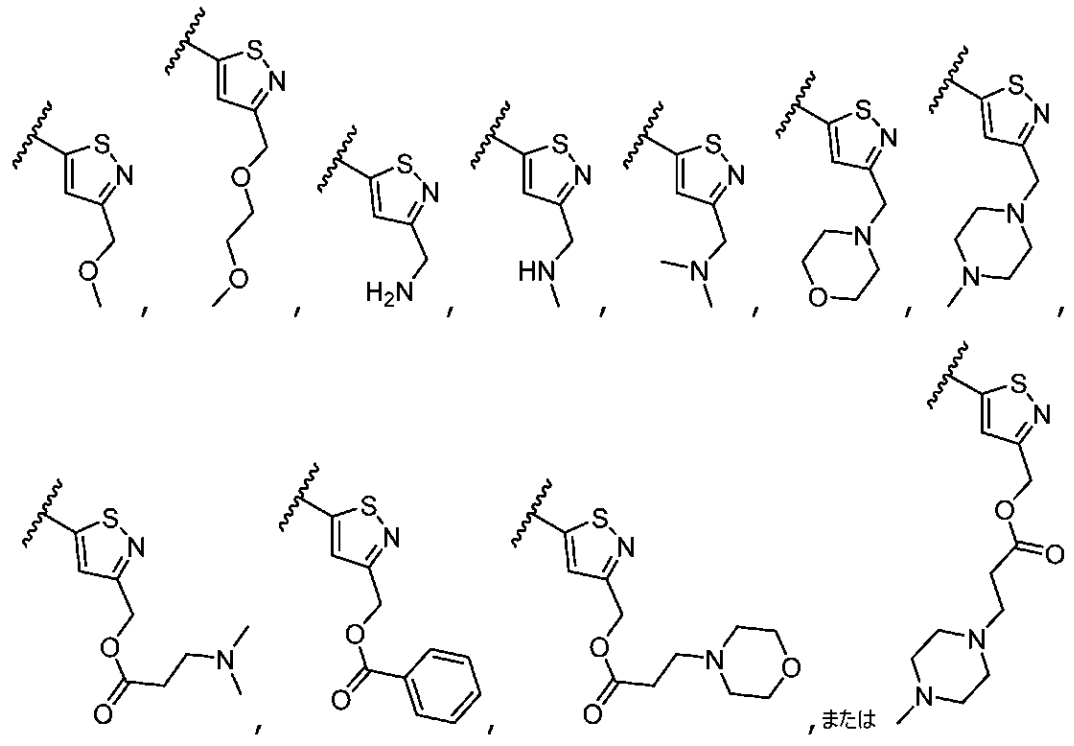


は、

【化１７】

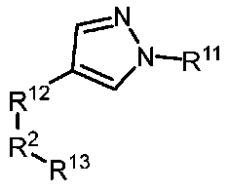


【化１８】

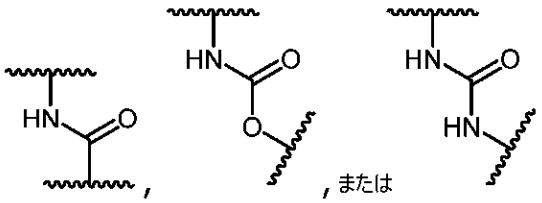


である。

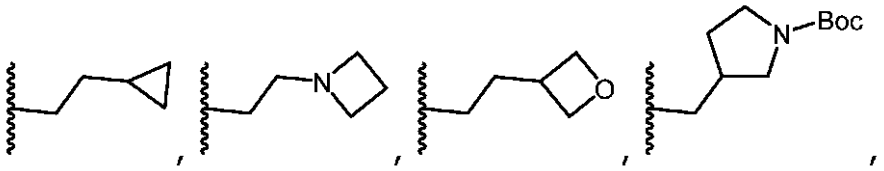
【００５５】
一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式：
【化１９】



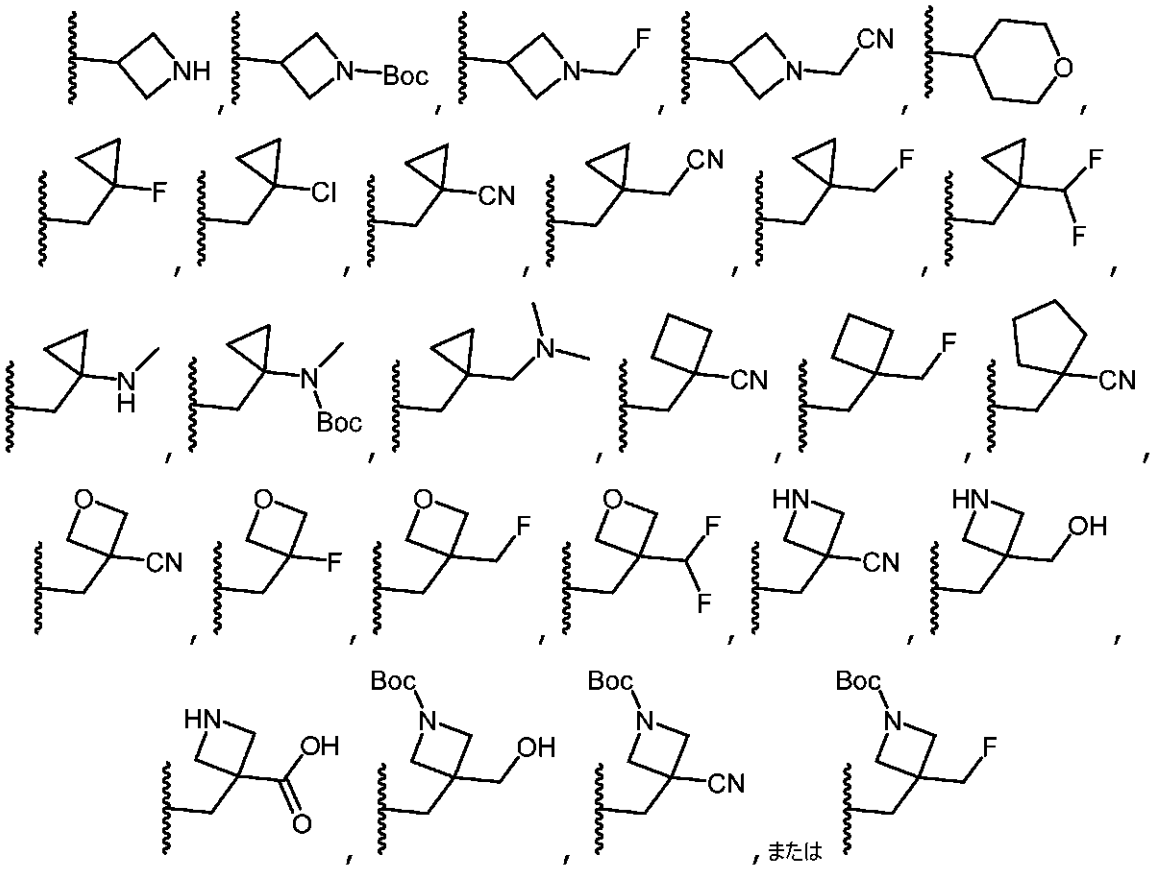
の化合物、または薬学的に許容されるその塩
［式中、
R^2は、ＮＨ、
【化２０】



であり；
R^{11}は、
【化２１】



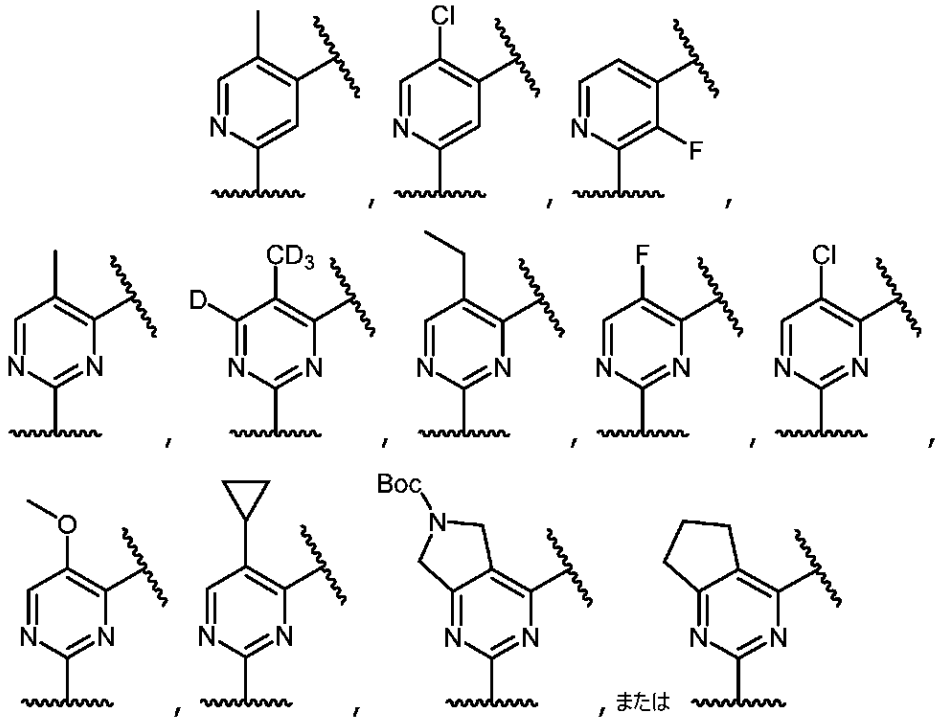
【化２２】



であり；

R^{12}は、

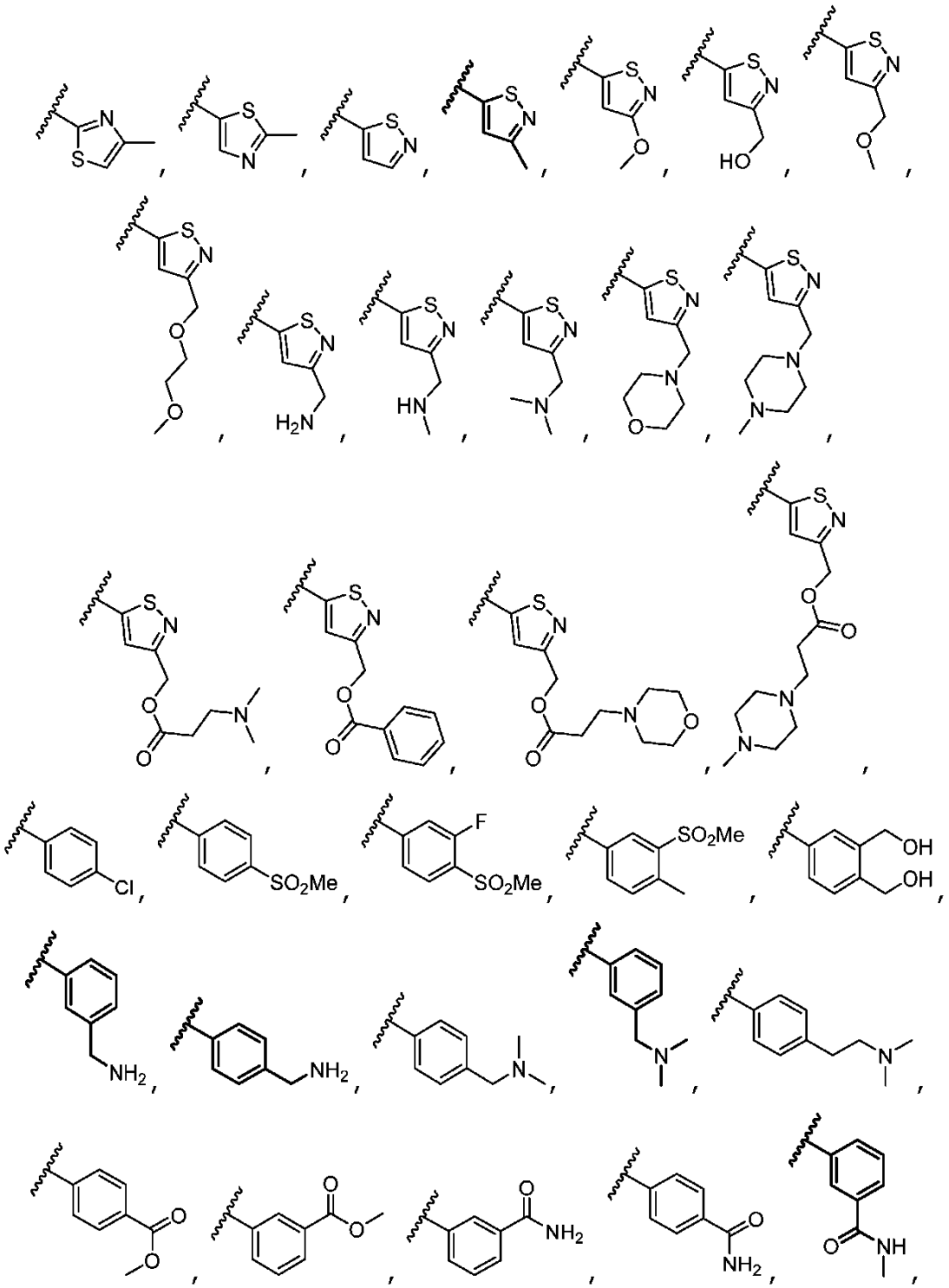
【化２３】



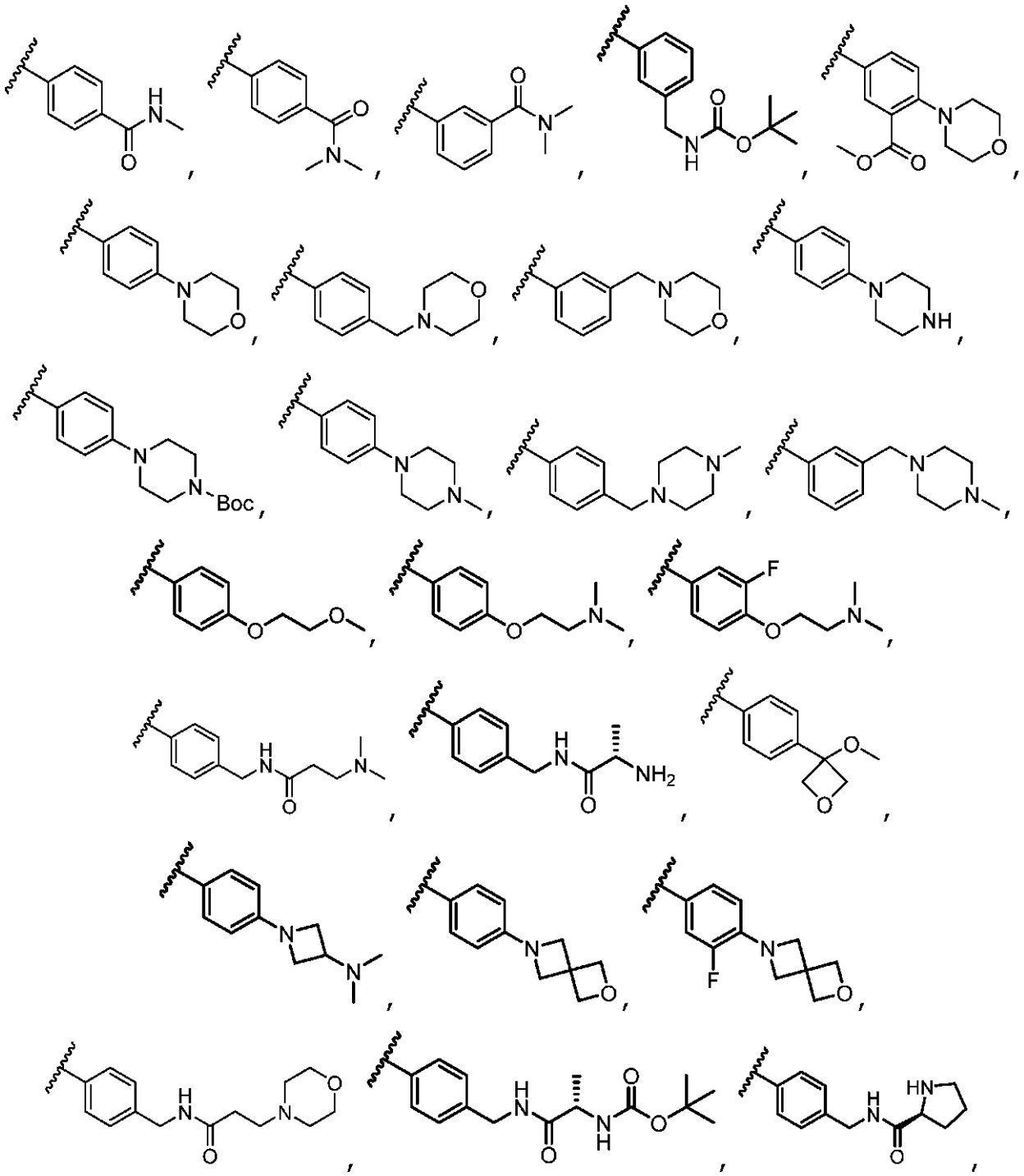
であり；

R^{13}は、

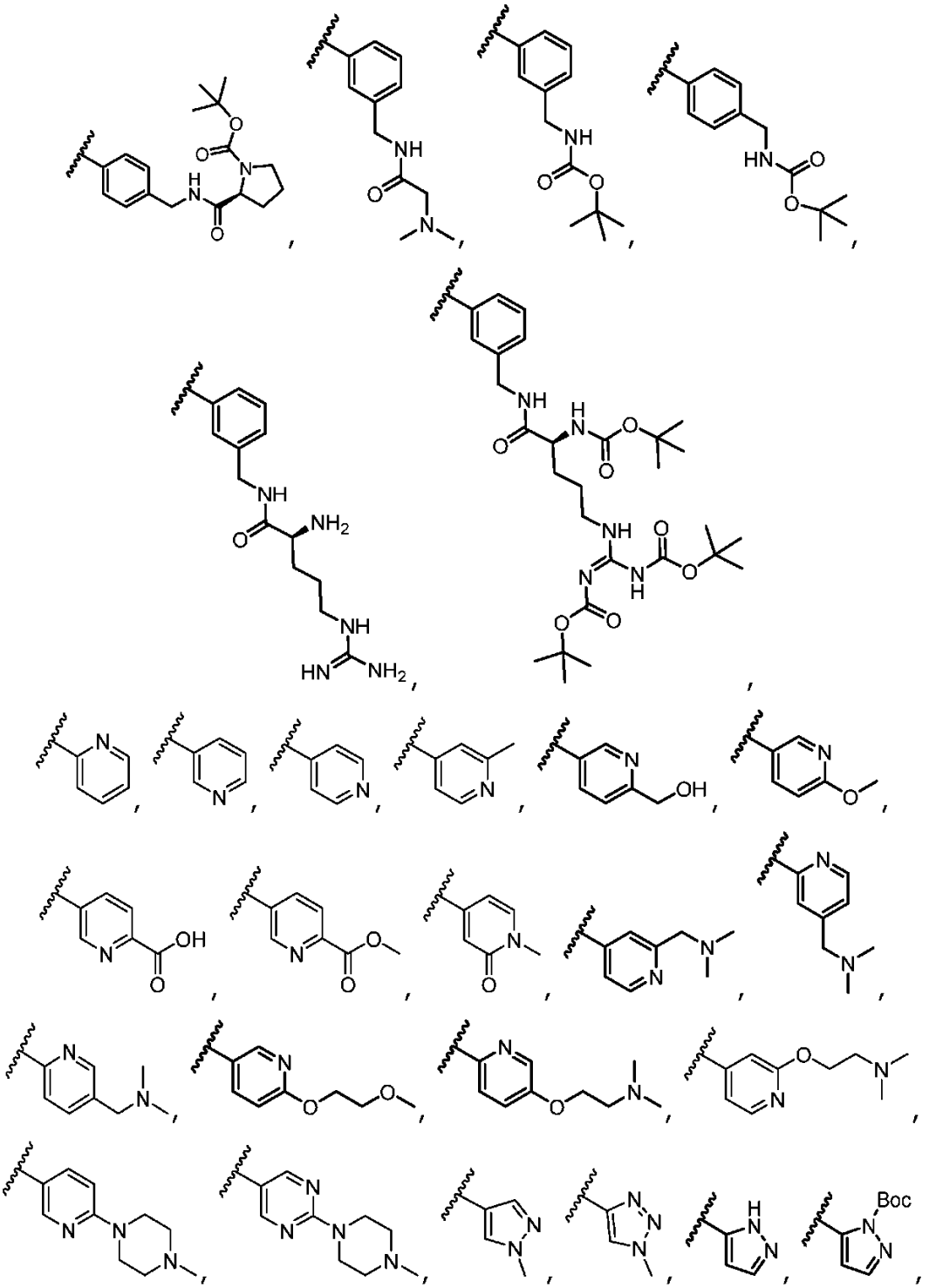
【化２４】



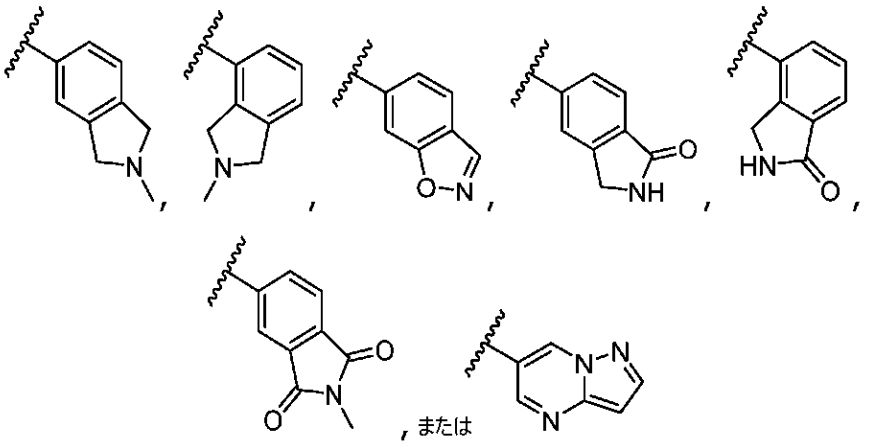
【化２５】



【化２６】



【化２７】

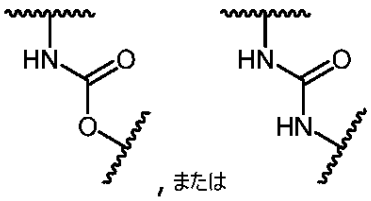


である］である。

【００５６】

一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、ＮＨ、

【化２８】



である。

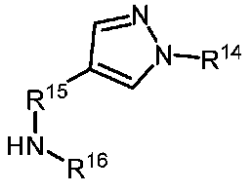
【００５７】

一部の実施形態では、Ｒ^{2}はＮＨである。

【００５８】

一部の実施形態では、式：

【化２９】

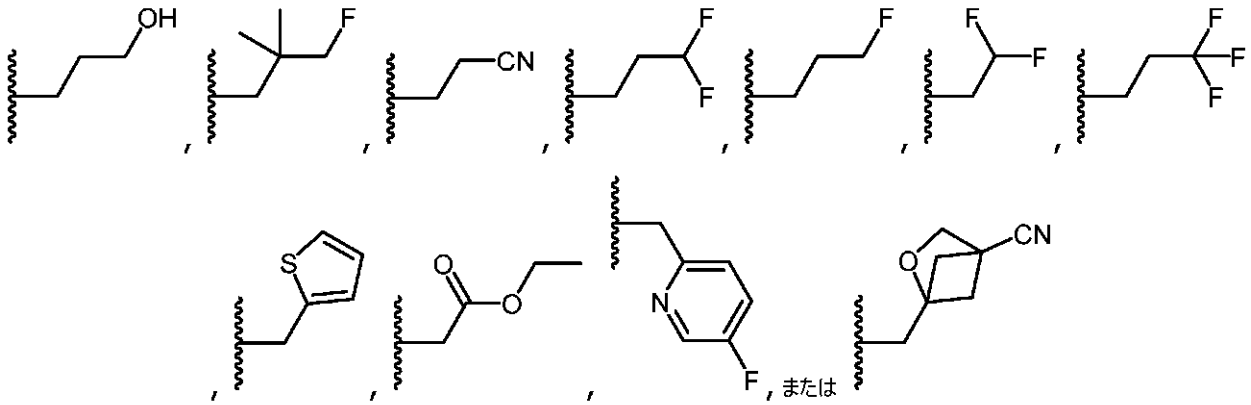


の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

Ｒ^{14}は、

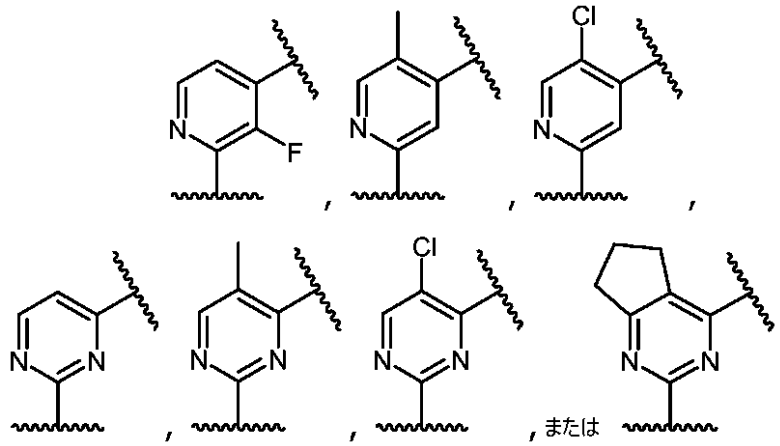
【化３０】



であり；

Ｒ１５は、

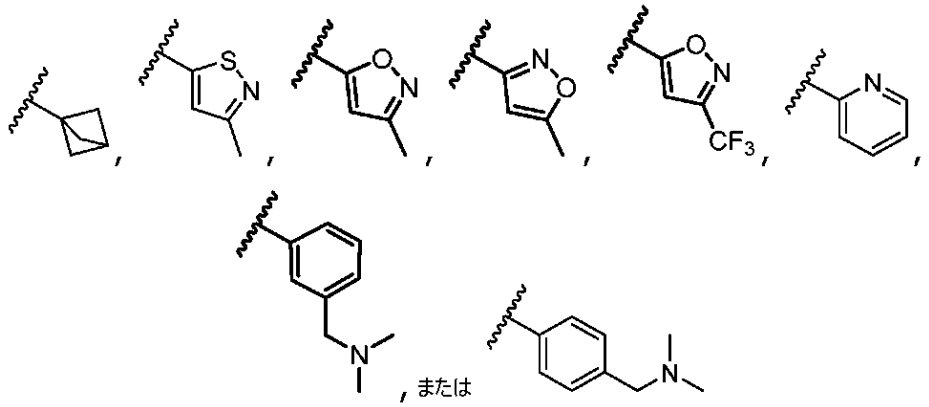
【化３１】



であり；

Ｒ１６は、

【化３２】

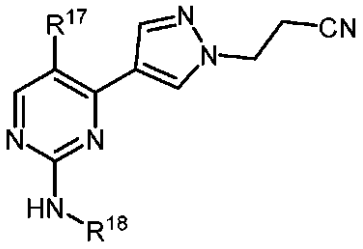


である］が本明細書で提供される。

【００５９】

一部の実施形態では、式：

【化３３】



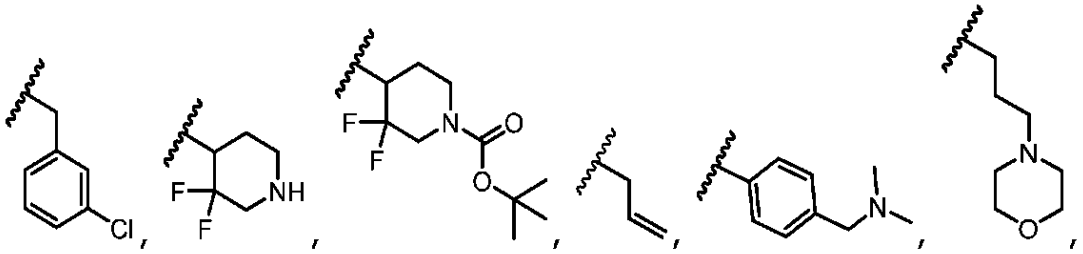
の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

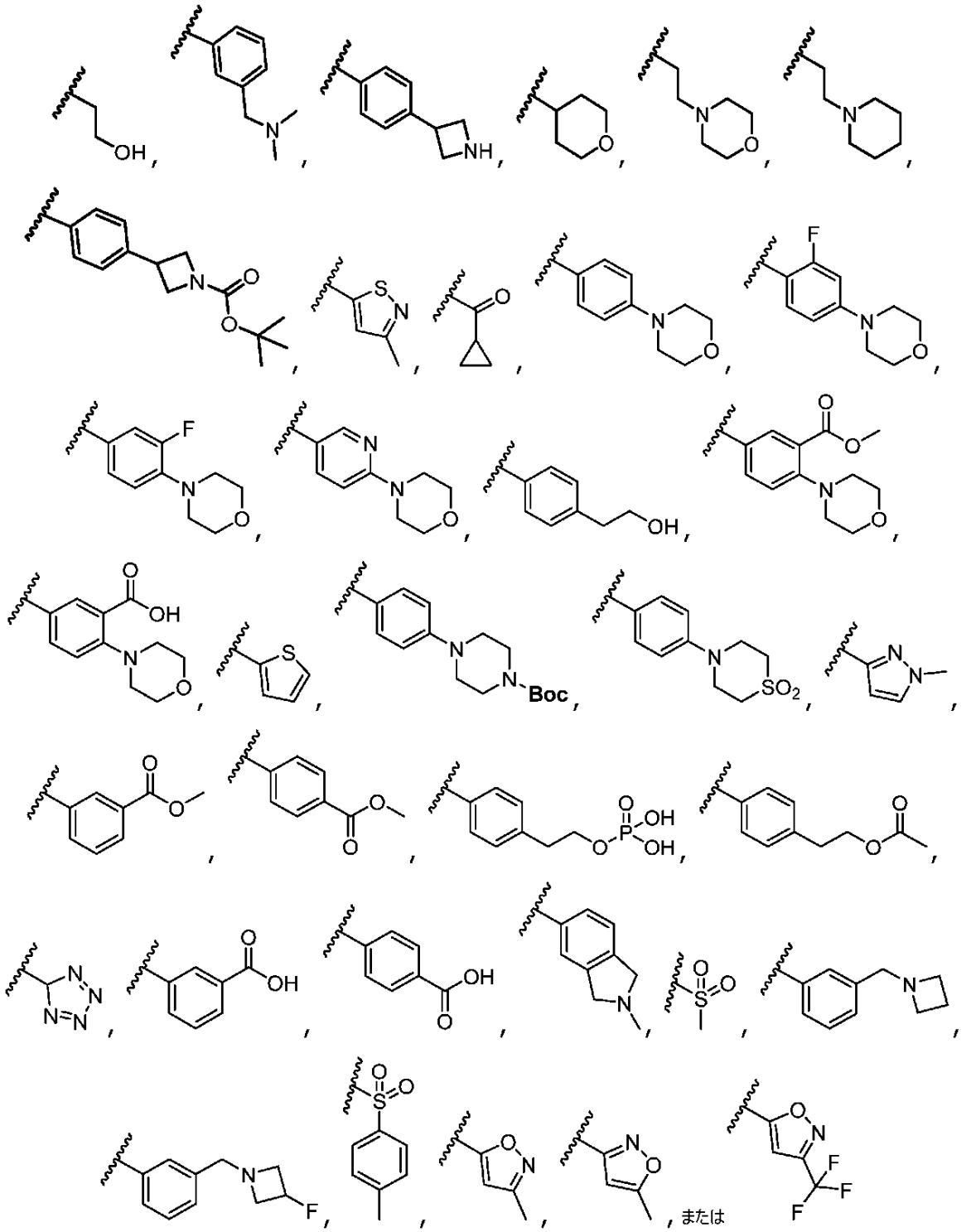
Ｒ１７は、Ｈ、Ｃｌ、またはＣＨ３であり；

Ｒ１８は、

【化３４】



【化３５】

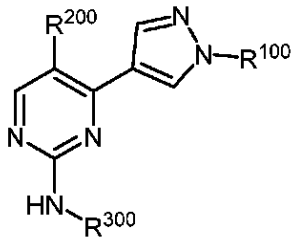


である］が本明細書で提供される。

【００６０】

一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式：

【化３６】

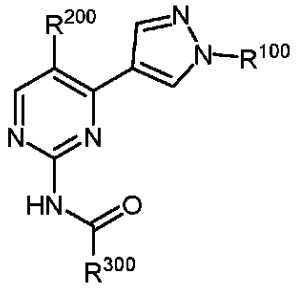


の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【００６１】

一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式：

【化３７】

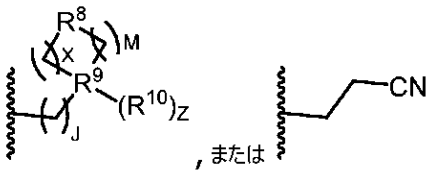


の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【００６２】

一部の実施形態では、R^{100}は、本明細書で提供される化合物または式の対応する部分である。一部の実施形態では、R^{100}は、R^{14}、

【化３８】



である。

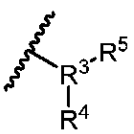
【００６３】

一部の実施形態では、R^{200}は、本明細書で提供される化合物または式の対応する部分である。一部の実施形態では、R^{200}は、R^{7}またはR^{17}である。

【００６４】

一部の実施形態では、R^{300}は、本明細書で提供される化合物または式の対応する部分である。一部の実施形態では、R^{300}は、R^{16}、R^{18}、または

【化３９】



である。

【表１－１】

表 1. 選択された本明細書に記載される化合物、および対応する JAK IC_{50} (nM)。

単純化分子入力ラインエントリー文字列 (SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=CC=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<1k	<10	<1k	<10

【表１－２】

単純化分子入力ラインエントリー文字列 (SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
O=C(NC1=NC(=CC=N1)C2=C[N](CCC#N)N=C2)C3CC3	<100k	<100k	>50000	<100k
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NCC=C)N=C1)C2=C[N](CCC#N)N=C2	<100k	<100k	<100k	<100k
CC1=C(N=C(N=C1)N2CCCCC2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	>50000	>50000	>50000	>50000
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C3CN(C3)C(=O)OC(C)(C)C)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<100	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2F)N3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<1k	<100	<1k	<100
CC1=C(N=C(NCCN2CCCCC2)N=C1)C3=C[N](CCC#N)N=C3	>50000	>50000	>50000	>50000
CC1=C(N=C(NCCN2CCOCC2)N=C1)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100k	<100k	>50000	<100k
CC1=C(N=C(NC2CCOCC2)N=C1)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100k	<100k	>50000	>50000

【表１－３】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
ClC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(N3CCOCC3)C(=C2)F)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(N=C2)N3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<100	<10
FC1=CC(=CC=C1N2CCOCC2)NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C3CNC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<100	<10
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
FC1=CC(=CC=C1NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)N4CCOCC4	<1k	<10	<100	<100
CN(C)CC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<10
ClC1=C(N=C(NC2=CC=C(N=C2)N3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CCO)C=C2)N=C1)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
COC(=O)C1=C(C=CC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)N4CCOCC4	<10	<10	<10	<10

【表１－４】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(N3CCOCC3)C(=C2)C(O)=O)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<1k	<10	<1k	<100
OCCC1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<10
ClC1=C(N=C(NC2=CSC=C2)N=C1)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100k	<100k	<100k	<100k
CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CCC#N)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NCCCN2CCOCC2)N=C1)C3=C[N](CCC#N)N=C3	>50000	<100k	>50000	<100k
CC1=C(N=C(NCCO)N=C1)C2=C[N](CCC#N)N=C2	<100k	<100k	<100k	<100k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
ClC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CC[S](=O)(=O)CC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<10	<10
C[N]1C=CC(=N1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<1k	<10	<1k	<1k
COC(=O)C1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100	<10	<10	<100
COC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<10
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<100	<10	<10	<100

【表１－５】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
COC(=O)C1=CC(=CC=C1N2CCOCC2)NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<10	<10	<10	<10
O[P](O)(=O)OCCC1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<10
CC(=O)OCCC1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<10
ClC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C3=NN=N[NH]3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)C#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
ClC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCNCC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4	<100k	<100k	<100k	<100k
OC(=O)C1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<1k	<10	<1k	<1k
OC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)C=C1	<10	<10	<100	<10
COC(=O)C1=NC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3)C=C1	<1k	<10	<100	<100
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4)C=C2	<10	<10	<10	<10

【表１－６】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CN1CCN(CC1)C2=NC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4)C=C2	<100k	<1k	<100k	<100k
OC(=O)C1=NC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3)C=C1	<100	<10	<1k	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CNC4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CNC4)C(O)=O)N=C3	<1k	<100	<100	<1k
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4=CC=CS4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=CC=N2)C3=C[N](CC4=CC=CS4)N=C3	<100k	<100	<1k	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CCC4)C#N)N=C3	<100	<10	<10	<10
CN1CC2=C(C1)C=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CCC#N)N=C4)C=C2	<10	<10	<10	<10
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CCC4)C#N)N=C3	<100	<10	<10	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(COC4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10

【表１－７】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(COC4)C#N)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C3CCCC3=N2)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4	<1k	<100	<1k	<1k
ClC1=C(N=C(NC23CC(C2)C3)N=C1)C4=C[N](CC5=CC=CS5)N=C4	>50000	>50000	<100k	>50000
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C3CCCC3=N2)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100k	<1k	<100k	<100k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C3CN(CC3=N2)C(=O)OC(C)(C)C)C4=C[N](CC5(COC5)C#N)N=C4	>50000	>50000	>50000	>50000
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4=CC=CS4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(COC5)C#N)N=C4	<100	<10	<100	<100
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C3CCCC3=N2)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4	<100k	<100	<100k	<100k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(CCC5)C#N)N=C4	<100	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4	<100	<10	<100	<10

【表１－８】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
ClC1=C(N=C(NC2=C[N]3N=CC=C3N=C2)N=C1)C4=C[N](CC5(CCC5)C#N)N=C4	<100k	<100	<1k	<1k
CN1/C=C\C(=C/C1=O)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(COC4)C#N)N=C3	<1k	<10	<1k	<1k
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(COC5)C#N)N=C4	<1k	<10	<1k	<1k
COC(=O)C1=CC(=CC=C1N2CCOCC2)NC3=NC(=C(C=N3)C4CC4)C5=C[N](CC6(CC6)C#N)N=C5	<100	<10	<10	<100
C[S](=O)(=O)N(C1=NC(=C(Cl)C=N1)C2=C[N](CCC#N)N=C2)[S](C)(=O)=O	>50000	<100k	>50000	>50000
C[S](=O)(=O)NC1=NC(=C(Cl)C=N1)C2=C[N](CCC#N)N=C2	<100k	<100k	<100k	<100k
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC4COC4)N=C3	<1k	<10	<100	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC4COC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
FC1CN(C1)CC2=CC=CC(=C2)NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<10	<10
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(CCC5)C#N)N=C4	<1k	<10	<1k	<1k

【表１－９】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(F)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4=CSC=C4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C([2H])([2H])[2H])C(=N3)[2H])C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10
CC(C)(C)OC(=O)N1CCC(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3)C(F)(F)C1	>50000	>50000	>50000	>50000
NC(=O)CC[N]1C=C(C=N1)C2=C(Cl)C=NC(=N2)NC3CCNCC3(F)F	>50000	<100k	>50000	>50000
FC1(F)CNCCC1NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	>50000	<100k	>50000	>50000
ClC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)CN3CCC3)N=C1)C4=C[N](CCC#N)N=C4	<100	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NCC2=CC=CC(=C2)Cl)N=C1)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100k	<100k	50000	<100k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
NC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3)C=C1	<10	<10	<10	<10
NC(=O)C1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<100	<10	<10	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C([2H])([2H])[2H])C(=N2)[2H])C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10

【表１－１０】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
C(C1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCOCC3)N=C1[2H])C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4)([2H])([2H])[2H]	<100	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](N=C3)C4CCOCC4	<1k	<10	<100	<100
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](N=C3)C4CCOCC4	<1k	<10	<100	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC(F)(F)F)N=C3	<100	<10	<100	<10
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC(F)(F)F)N=C3	<100	<10	<100	<100
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(F)CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC4CC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CCC5CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<100
CC1=CC=C(C=C1)[S](=O)(=O)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	50000	<100k	50000	<100k
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10

【表１－１１】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4=NC=C(F)C=N4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
C[N]1C=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC4CC4)N=C3)C=N1	<100	<10	<10	<100
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4)C=C2	<10	<10	<10	<10
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CCOC(=O)C[N]1C=C(C=N1)C2=C(Cl)C=NC(=N2)NC3=CC(=CC=C3)CN(C)C	<1k	<10	<100	<1k
CCOC(=O)C[N]1C=C(C=N1)C2=C(Cl)C=NC(=N2)NC3=CC(=NS3)C	<100	<10	<100	<100
ClC1=C(N=C(N=C1)N(C(=O)C2=CC=CC=C2)C(=O)C3=CC=CC=C3)C4=C[N](CCC#N)N=C4	50000	<100k	50000	50000
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C([2H])([2H])[2H])C(=N2)[2H])C3=C[N](CC4(F)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C([2H])([2H])[2H])C(=N3)[2H])C4=C[N](CC5(F)CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10

【表１－１２】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4=NC=C(F)C=C4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)C(F)F)N=C3	<10	<10	<10	<10
FCC1(CC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC5=C(C=C4)C(=O)NC5	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC(C)(C)OC(=O)NCC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	156.6	<100	<10	<100
NCC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(F)COC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(F)COC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)COC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)COC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(COC5)C(F)F)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10

【表１－１３】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(COC4)C(F)F)N=C3	<10	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4)C=C2	<100	<10	<100	<100
CN(C)CC1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)N=C1	<100k	<100	<1k	<100k
CN(C)CC1=CC=NC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<1k	<100	<1k	<100k
CC(C)(C)OC(=O)[N]1C=CC(=N1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100k	<100	<1k	<100k
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4)C=C2	<10	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=NC=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)COC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<100	<100
CC1=CSC(=N1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)COC4)N=C3	<1k	<100	<1k	<1k
CN(C)CC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
FCC1(CC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=N[NH]C=C4	<1k	<10	<100	<1k

【表１－１４】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CN1CC2=C(C1)C=C(NC3=NC(=C(Cl)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCCO)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C([2H])([2H])[2H])C(=N2)[2H])C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=NC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)COC4)N=C3)S1	<100	<10	<100	<100
CN(C(=O)OC(C)(C)C)C1(CC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC(=NS4)C	<1k	<100	<100	<1k
CNC1(CC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC(=NS4)C	<100	<10	<10	<100
FCC1(COC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC=NC=C4	<1k	<100	<1k	<1k
FCC1(COC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CN=CC=C4	<1k	<10	<100	<1k
FC(F)C1(COC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC5=C(C=C4)C=NO5	<1k	<10	<100	<1k
CC1=NOC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<100	<10	<1k	<100
CC1=CC(=NO1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	<1k	<100	<1k	<100
FC(F)(F)C1=NOC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CCC#N)N=C3	>50000	<1k	>50000	>50000

【表１－１５】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=C(N=C(NC2=CC3=C(C=C2)C(=O)NC3)N=C1)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4	<10	<10	<10	<10
CN1C(=O)C2=C(C=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4)C=C2)C1=O	<1k	<10	<100	<100
CN1CC2=C(C1)C=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)[S](C)(=O)=O)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C(=C2)F)[S](C)(=O)=O)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CO)CN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)N=C3	<1k	<100	<100	<1k
CNC(=O)C1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)NC)N=C3	<1k	<10	<100	<1k
CN(C)CC1(CC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(C)C=NC(=N3)NC4=CC(=NS4)C	<100	<10	<100	<100
CC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3)C=C1[S](C)(=O)=O	<100	<100	<100	<100
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CO)CNC4)N=C3	<1k	<100	<100	<1k

【表１－１６】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC(C)(C)OC(=O)N1CC(CO)(C1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC=C(C=C4)C(N)=O	<1k	<100	<100	<1k
NC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CO)CNC4)N=C3)C=C1	<100	<100	<100	<1k
CC(C)(C)OC(=O)N1CC(CF)(C1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC=C(C=C4)C(N)=O	<100	<100	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)C)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CO)C(=C2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)C#N)N=C3	<100	<10	<100	<100
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)N=C3	<1k	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)N=C3	<100	<10	<100	<100
CCC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)C)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<100

【表１－１７】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=C(N=C(NC2=CC=CC=N2)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<100k	<1k	<100k	<100k
FCC1(COC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC=CC=N4	<100k	<1k	<100k	<100k
NC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CNC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<10	<100
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CNC4)N=C3	<1k	<10	<10	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CO)CN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)N=C3	<1k	<100	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CNC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CO)CNC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CC[S](=O)(=O)N1CC(CF)(C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC(=NS4)C)C1	<100	<10	<100	<100
CN(C)CC1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CNC4)C#N)N=C3	<100	<10	<10	<100
CN1CC2=CC=CC(=C2C1)NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4	<100k	<1k	<100k	50000
CC1=C(N=C(NC2=C3CNC(=O)C3=CC=C2)N=C1)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4	<100k	<100	<1k	<100k

【表１－１８】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)C)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](N=C3)C4CN(C4)C(=O)OC(C)(C)C	<1k	<100	<100k	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(F)C=N2)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](N=C3)C4CNC4	<1k	<1k	<1k	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](N=C3)C4CN(CC#N)C4	<10	<10	<100	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](N=C3)C4CN(CF)C4	<100	<100	<1k	<100
CC1=C(N=C(NC(=O)NC2=CC=C(Cl)C=C2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	>50000	>50000	>50000	>50000
CC(C)(C)OC(=O)N1CC(C1)(C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC=C(C=C4)C(N)=O)C#N	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC(=O)OC2=CC=C(Cl)C=C2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100k	<1k	<100k	<100k
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10
NC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CNC4)C#N)N=C3)C=C1	<10	<10	<10	<10

【表１－１９】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC45CC(CO4)(C5)C#N)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CCC4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CN(CC#N)C4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC[S](=O)(=O)N1CC(C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC(=NS4)C)(C1)C#N	<10	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)COC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC[S](=O)(=O)N1CC(CO)(C[N]2C=C(C=N2)C3=C(Cl)C=NC(=N3)NC4=CC(=NS4)C)C1	<1k	<1k	<100k	<100k
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC=C(C)C(=N3)C4=C[N](CC5(CCC5)C#N)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC=C(C)C(=N2)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC=C(C)C(=N3)C4=C[N](CC5(CF)CCC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10

【表１－２０】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CN1CC2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2C1	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCN4CCC4)N=C3	<100	<100	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CCN5CCC5)N=C4	<1k	<100	<100	<1k
CC1=CN=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCOCC3)N=C1C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)C(O)=O)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CCCO)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)COC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)COC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=C(CO)C=C2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCC(F)F)N=C3	<10	<10	<10	<10

【表１－２１】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CCCF)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)N=C3	<1k	<100	<1k	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC(F)F)N=C3	<10	<10	<100	<10
CN(C)CCOC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3)N=C1	<100k	<1k	<1k	<100k
CC1=NC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3)S1	<100	<10	<100	<100
CC1=CN=CC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CN(C)CCOC1=CC(=CC=N1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CN=C(N=C2)N3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<1k	<10	<100	<1k
COC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCN(C)CC3)N=C1)C4=C[N](CC5(Cl)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CNC(=O)OC(C)(C)C)C=C2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=NC=CC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<1k	<10	<100	<100

【表１－２２】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CCCC4)C#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CN)C=C2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
C[C@H](NC(=O)OC(C)(C)C)C(=O)NCC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<100
CN1CCN(CC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C=N3)C4CC4)C5=C[N](CC6(Cl)CC6)N=C5)C=C2	<1k	<10	<100	<100
CN(C)CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CNC(=O)[C@@H]3CCCN3C(=O)OC(C)(C)C)C=C2)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCN(C)CC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CN3CCOCC3)C=C2)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCN(C)CC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4	<100	<10	<100	<100

【表１－２３】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
C[C@H](N)C(=O)NCC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CNC(=O)[C@@H]3CCCN3)C=C2)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
COC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
COCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<1k	<100	<1k	<1k
CN1CCN(CC1)CC2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2	<1k	<10	<100	<100
CN1CCN(CC1)CC2=NSC(=C2)NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<1k	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)C)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCN(C)CC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CCC5)N=C4	<1k	<10	<100	<1k
CN(C)CCC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<1k	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CN3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<10

【表１－２４】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)CNC(=O)OC(C)(C)C)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CN1CC2=C(C1)C=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CCC5)N=C4)C=C2	<1k	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)CN)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CN1CCN(CC1)CC2=CC=CC(=C2)NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<1k	<10	<100	<1k
CC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)CN3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)C)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
COCCOC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)COC(=O)C3=CC=CC=C3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<100
CNCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<10	<10	<100	<10

【表１－２５】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCN(CC3)C(=O)OC(C)(C)C)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<1k	<10	<100	<100
COCCOCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<1k	<1k	<1k	<1k
CN1CCN(CC1)CCC(=O)OCC2=NSC(=C2)NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<10
CN(C)CC(=O)NCC1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CN(C)C1CN(C1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CC4(COC4)C3)N=C1)C5=C[N](CC6(CF)CC6)N=C5	<100	<10	<10	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CO)N=C2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
COC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=N1	<1k	<10	<100	<100
CN(C)CCOC1=CC(=CC=N1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CN)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100

【表１－２６】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CN(C)CCC(=O)OCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)COC(=O)CCN3CCOCC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)CNC(=O)[C@H](CCCN\C(NC(=O)OC(C)(C)C)=N\C(=O)OC(C)(C)C)NC(=O)OC(C)(C)C)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100k	<100	<1k	<10k
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCNCC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<10
COC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)CNC(=O)[C@@H](N)CCCNC(N)=N)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<1k	<10	<100	<100
COCCOC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=N1	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<10	<10	<100	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)C#N)N=C3	<10	<10	<100	<10

【表１－２７】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
ClC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CCC4)C#N)N=C3	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<1k	<10	<100	<1k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC(C)(C)CF)N=C3	<100	<10	<10	<10
CN(C)CCOC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=C(C=C2)N3CC4(COC4)C3)F)N=C1)C5=C[N](CC6(CF)CC6)N=C5	<100	<10	<10	<10
C[N]1C=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)N=N1	<1k	<100	<1k	<1k
CN(C)CC1=CC(=CC=N1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CCC4)N=C3	<1k	<10	<100	<100
COC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CN(C)C(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(Cl)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)C)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<100	<10	<100	<100

【表１－２８】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
COC(=O)C1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<10	<100
CN(C)C(=O)C1=CC(=CC=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=CC(=C2)C(N)=O)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C(N)=O)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
CN(C)CCOC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1F	<1k	<10	<100	<100
CN(C)CCOC1=CC(=CC=N1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<100	<10	<100	<100
COC1(COC1)C2=CC=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2	1879.697	<100	<1k	<1k
CC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<10	<10	<10	<10
CN(C)CCC(=O)NCC1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(CNC(=O)CCN3CCOCC3)C=C2)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<100

【表１－２９】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CNC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<10	<10	<10	<10
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=CC=N2)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
CN1CCOC2=CC(=CC=C12)NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C3(O)COC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<10
OCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(CC5)C#N)N=C4	<100	<10	<100	<100
OCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)C(O)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CN(C)CCNC(=O)C1=CC=C(NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3)C=C1	<100	<10	<100	<10
OCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=CC=N2)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
COC1=C(N=C(NC2=CC=NS2)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<100	<10	<100	<100
N#CCC1(CC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=C(C=NC(=N3)NC4=CC=NS4)C5CC5	<100	<10	<100	<100

【表１－３０】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(CC5)CC#N)N=C4	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC(=NS2)CO)N=C1)C3=C[N](CC4(CC4)CC#N)N=C3	<1k	<100	<1k	<1k
OCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C=N2)C3CC3)C4=C[N](CC5(CC5)CC#N)N=C4	<100	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C3(N)COC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100k	<1k	<100k	<100k
CC1=NSC(=C1)NC2=NC(=CC=N2)C3=C[N](CC4(COC4)CC#N)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C(O)=O)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<100	<10	<100	<10
CC1=C(N=C(NC2=CC=CC(=C2)C(O)=O)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<1k	<10	<100	<1k
CC1=C(N=C(NC2=CC=CC(=C2)C3(O)COC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<1k	<10	<100	<1k
CC1=C(N=C(NC2=CC(=CC=C2)CCO)N=C1)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
COC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)N3CCN(C)CC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CC5)CC#N)N=C4	<1k	<10	<100	<1k

【表１－３１】

単純化分子入力ラインエントリー文字列(SMILES)*	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
CN1CCN(CC1)C2=C(C)C=C(NC3=NC(=C(C)C=N3)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4)C=C2	<100	<10	<10	<10
CN(C)CCC(=O)NCC1=NSC(=C1)NC2=NC(=C(C)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10
N#CCC1(CC1)C[N]2C=C(C=N2)C3=CC=NC(=N3)NC4=CC=NS4	<100	<10	<100	<100
COC1=C(N=C(NC2=CC=C(C=C2)C3(O)COC3)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<1k	<10	<100	<100
CC1=C(N=C(NC2=CC(=C(C=C2)N3CCOCC3)C)N=C1)C4=C[N](CC5(CF)CC5)N=C4	<100	<10	<10	<10
OCC(O)C1=CC=CC(=C1)NC2=NC(=C(Cl)C=N2)C3=C[N](CC4(CF)CC4)N=C3	<10	<10	<10	<10

* Anderson, E., G.D. Veith, and D. Weininger. 1987. SMILES: A line notation and computerized interpreter for chemical structures. Report No. EPA/600/M-87/021. U.S. Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory-Duluth, Duluth, MN 55804.

【００６５】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、表１の化合物、または薬学的に許容されるその塩から選択される。

【００６６】

本明細書で提供される化合物は、１つまたは複数の立体中心を有し得、各立体中心は、ＲまたはＳのいずれかの立体配置で独立して存在し得る。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、光学的に活性な形態またはラセミ体で存在する。本明細書で提供される化合物が、本明細書で提供される治療的に有用な特性を有するラセミ体、光学的に活性な形態、位置異性体の形態、および立体異性体の形態、またはその組合せを包含することは理解すべきである。

【００６７】

光学的に活性な形態の調製は、非限定例として、再結晶技術でのラセミ体の分割、光学的に活性な出発材料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離を含む、任意の好適な手法で達成することができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の異性体の混合物を、本明細書で提供される治療化合物として利用することができる。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、１つまたは複数のキ

ラル中心を含む。本明細書で提供される化合物は、立体選択的合成、エナンチオ選択的合成または鏡像異性体もしくはジアステレオマーの混合物の分離を含む、任意の手段により調製することができる。化合物およびその異性体の分割は、非限定例として、化学的プロセス、酵素プロセス、分別結晶、蒸留、またはクロマトグラフィーを含む、任意の手段により達成することができる。

【００６８】

一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、互変異性体として存在する。全ての互変異性体は、本明細書で提示される化合物の範囲内に含まれ得る。

【００６９】

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

【００７０】

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

【００７１】

本明細書で提供される化合物、および異なる置換基を有する他の関連の化合物は、本明細書で提供される技術および材料を使用して、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)；Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)；March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992)；Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)；およびGreen and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)（これら全ては、このような開示に関して参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように合成される。本明細書で提供される化合物の調製の一般的な方法は、本明細書で提供される式で見られる様々な部分の導入のために、適切な試薬および条件を使用することにより改変される。

【００７２】

本明細書で提供される化合物は、市販の供給源から入手可能である化合物から開始して任意の好適な手順を使用して合成されるか、または本明細書で提供される手順を使用して調製される。

【００７３】

一部の実施形態では、反応性官能基、例えばヒドロキシル、アミノ、イミノ、チオ、またはカルボキシ基は、反応における望まない関与を避けるために保護される。保護基を使用して、反応性部分の一部または全てを遮断し、このような基が保護基を除去するまで化学反応に関与することを防ぐ。一部の実施形態では、各保護基は、異なる手段で除去が可能である。全く異なる反応条件下で開裂する保護基は、分別除去の要件を満たす。

【００７４】
一部の実施形態では、保護基は、酸、塩基、還元条件（例えば、水素化分解）、または酸化条件により除去される。例えば、トリチル、ジメトキシトリチル、アセタールおよびｔ－ブチルジメチルシリルのような基は、酸に不安定であり、水素化分解で除去が可能であるＣｂｚ基および塩基で不安定になるＦｍｏｃ基で保護されるアミノ基の存在下、カルボキシおよびヒドロキシ反応性部分を保護するのに使用される。カルボン酸およびヒドロキシ反応性部分は、ｔ－ブチルカルバメートのような酸で不安定になる基、または酸および塩基の両方で安定であるが、加水分解で除去可能であるカルバメートで遮断されるアミンの存在下、限定されないが、メチル、エチル、およびアセチルのような、塩基で不安定になる基で遮断される。

方法

【００７５】
本明細書に開示される化合物およびそれらを含む組成物は、キナーゼ阻害活性を有し、ゆえに、キナーゼの作用をモジュレートすること、ならびにキナーゼにより影響される疾患または状態の処置および／または予防に有用である。本明細書で提供される化合物および組成物は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの細胞またはｉｎ　ｖｉｖｏでの生体の細胞のいずれかでキナーゼの作用をモジュレートするのに使用され得る。一部の実施形態では、本明細書で提供される治療有効阻害量の化合物または組成物を、アッセイ培地のような培地に適用すること、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの細胞もしくはｉｎ　ｖｉｖｏでの生体内の細胞のいずれかの細胞と接触させることを含む、キナーゼの作用を阻害する方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、阻害されるキナーゼは、ＪＡＫキナーゼ、例えばＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２、またはその組合せである。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物および組成物は、ＪＡＫ阻害剤として有用である。したがって、一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物および組成物は、ＪＡＫ関連の疾患または障害を処置するのに有用である。

【００７６】
ＪＡＫ関連の疾患の例として、例えば臓器移植拒絶反応（例えば、同種移植片拒絶反応および移植片対宿主疾患）を含む、免疫系を含む疾患が挙げられる。ＪＡＫ関連の疾患のさらなる例として、自己免疫疾患、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、Ｉ型糖尿病、狼瘡、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺障害、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）などが挙げられる。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、関節炎である。

【００７７】
ＪＡＫ関連の疾患のさらなる例として、アレルギー状態、例えば喘息、食物アレルギー、湿疹性皮膚炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）および鼻炎が挙げられる。ＪＡＫ関連の疾患のさらなる例として、ウイルス性の疾患、例えばエプスタインバールウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＴＬＶ　１、水痘－帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）およびヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）が挙げられる。

【００７８】
ＪＡＫ関連の疾患または状態のさらなる例として、固形腫瘍（例えば、前立腺がん、腎がん、肝がん、膵がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽腫、カポジ肉腫、キャッスルマン病、子宮平滑筋腫、メラノーマなど）により特徴付けられるもの、血液がん（例えば、リンパ腫、白血病、例えば急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）または多発性骨髄腫）、ならびに皮膚がん、例えば皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）および皮膚Ｂ細胞リンパ腫が挙げられる。例示的なＣＴＣＬとして、セザリー症候群および菌状息肉症が挙げられる。ＪＡＫ関連の疾患または状態の他の例として、肺動脈性肺高血圧症が挙げられる。

【００７９】
ＪＡＫ関連の疾患または状態の他の例として、炎症関連のがんが挙げられる。一部の実施形態では、がんは炎症性腸疾患に関連する。一部の実施形態では、炎症性腸疾患は潰瘍

性大腸炎である。一部の実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病である。一部の実施形態では、炎症関連のがんは大腸炎関連のがんである。一部の実施形態では、炎症関連のがんは結腸がんまたは結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、胃がん、胃腸カルチノイド腫瘍、胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、腺癌、小腸がん、または直腸がんである。

【００８０】

ゆえに、一実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患を処置することを必要とする対象においてＪＡＫ関連の疾患を処置する方法であって、治療有効量または用量の本明細書で提供される化合物または組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【００８１】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患を処置することを必要とする対象においてＪＡＫ関連の疾患を処置する方法であって、対象に表１で提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患を処置することを必要とする対象においてＪＡＫ関連の疾患を処置する方法であって、対象に表１で提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物のような組成物を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【００８２】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、免疫系を含む疾患を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、臓器移植拒絶反応、例えば同種移植片拒絶反応および移植片対宿主疾患を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、自己免疫疾患、例えば多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、Ｉ型糖尿病、狼瘡、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、および自己免疫性甲状腺状態を含む。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、自己免疫性水疱性皮膚状態、例えば尋常性天疱瘡（ＰＶ）または水疱性類天疱瘡（ＢＰ）である。

【００８３】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患はアレルギー状態を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、および鼻炎を含む。

【００８４】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患はウイルス性の疾患を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、エプスタインバールウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＴＬＶ　１、水痘－帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスを含む。

【００８５】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は皮膚状態を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、乾癬（例えば、尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚感作、例えば接触性皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎を含む。一部の医薬品を含むある特定の物質は、局所塗布する場合、皮膚感作を引き起こす場合がある。一部の実施形態では、少なくとも１つの本明細書で提供される化合物または組成物の望まない感作を引き起こす薬剤との同時投与または逐次投与は、このような望まない感作または皮膚炎を処置する助けとなり得る。一部の実施形態では、皮膚障害は、少なくとも１つの本明細書で提供される化合物または組成物の局所投与により処置される。

【００８６】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患はがんを含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、固形腫瘍、例えば前立腺がん、腎がん、肝がん、膵がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、神経膠芽腫、カポジ肉腫、キャッスルマン病、および黒色腫を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、血液がん、例えばリンパ腫、白血病、例えば急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、または多発性骨髄腫を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、骨髄増殖疾患または状態、例えば本態性血小板血症、真性多血症、骨髄線維症、本態性血小板血症後、真性多血症後、全身性肥満細胞症、好酸球増加症候群（ＨＥＳ）、赤血球増加症（ｅｒｙｔｈｒｏｃｙｔｏｓｉｓ）、白血球増加症、血小板増加症、赤血球

増加症（ｐｏｌｙｃｙｔｈｅｍｉａ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、骨髄異形成症候群、骨髄線維症を合併する骨髄様化症（ＭＭＭ）、および急性骨髄性白血病を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、皮膚がん、例えば皮膚Ｔ細胞性リンパ腫（ＣＴＣＬ）および皮膚Ｂ細胞リンパ腫を含む。皮膚Ｔ細胞性リンパ腫の例として、セザリー症候群および菌状息肉症が挙げられる。

【００８７】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、突然変異ＪＡＫ２の発現により特徴付けられるものを含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、偽キナーゼドメインで少なくとも１つの突然変異を有するＪＡＫに関連するもの、例えばＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆを含む。

【００８８】

一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、炎症および炎症性疾患を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、眼の炎症性疾患、例えば虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、および関連の疾患を含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、気道の炎症性疾患、例えば鼻炎もしくは副鼻腔炎のような鼻および洞を含む上気道のもの、または気管支炎および慢性閉塞性肺疾患を含む下気道のものを含む。一部の実施形態では、ＪＡＫ関連の疾患は、炎症性ミオパチー、例えば心筋炎、および他の炎症性疾患を含む。本明細書で提供される化合物または組成物で処置可能な他の炎症性疾患は、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）または敗血症性ショックを含む。

【００８９】

本開示の化合物は、細胞、組織、またはヒトのような対象においてキナーゼを阻害する方法であって、キナーゼを阻害するために治療的に有効な量の本開示の化合物の１つまたは複数と細胞を接触させることを含む、方法において使用される。一実施形態では、化合物は、薬学的に許容される組成物において、例えば薬学的に許容される担体中で、または薬学的に許容される担体と共に投与される。

【００９０】

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

【００９１】

本開示の化合物が有用であり得る疾患または状態の処置または予防は、キナーゼ活性に関連する疾患もしくは状態、またはキナーゼにより影響される疾患もしくは状態のいずれかを含む。これらの種類の疾患または状態の例として、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病；眼の疾患、例えば糖尿病性眼疾患、ウェット型加齢性黄斑変性またはドライ型加齢性黄斑変性、炎症性眼疾患、網膜退化および緑内障；心臓血管疾患；ならびにがんが挙げられる。追加の例として、骨の障害、肥満、肝疾患、腎疾患、膵炎、胃障害、高血圧症、受胎制御、毛髪成長の障害、鼻閉、神経因性の膀胱の障害、胃腸の障害、皮膚の障害および呼吸器の徴候が挙げられる。

【００９２】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、１つまたは複数の追加の治療剤と一緒に投与される。好適なクラスの追加の治療剤として、ベータ遮断薬、アルファアゴニスト、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、プロスタグランジン様化合物、縮瞳剤もしくはコリン作動剤、エピネフリン化合物、または神経保護もしくは抗炎症性化合物が挙げられるが、限定されない。

【００９３】

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

ＥＴＯＰＴＩＣ（商標））およびメチプラノロール（ＯＰＴＩＰＲＡＮＯＬＯＬ（商標））が挙げられる。

【００９４】

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

【００９５】

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

【００９６】

プロスタグランジン様化合物。これらの化合物は、ブドウ膜強膜経路による房水の流出を増大することによりＩＯＰを低下させると考えられる。例として、ＡＲ－１０２、ラタノプロスト（ＸＡＬＡＴＡＮ（商標））、ビマトプロスト（ＬＵＭＩＧＡＮ（商標））、タフルプロスト（ＺＩＯＰＴＡＮ（商標））およびトラボプロスト（ＴＲＡＶＡＴＡＮ（商標））が挙げられる。

【００９７】

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

【００９８】

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

【００９９】

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

【０１００】

眼の状態を処置することを必要とする対象において眼の状態を処置する方法であって、対象に本明細書で提供される化合物、組成物または医薬組成物を投与することを含む、方法もまた本明細書で提供される。

【０１０１】

眼内圧を低下させることを必要とする対象において眼内圧を低下させる方法であって、対象に本明細書で提供される化合物、組成物または医薬組成物を投与することを含む、方法も本明細書で提供される。

【０１０２】

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

【０１０３】

一部の実施形態では、眼の障害は緑内障である。

【０１０４】

一部の実施形態では、眼内圧を低下させることを必要とする対象において眼内圧を低下させる方法であって、対象に本明細書で提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【０１０５】

一部の実施形態では、化合物は、対象、例えば対象の粘膜、対象の皮膚、または対象の眼に局所投与される。

【０１０６】
一部の実施形態では、眼の障害を処置することを必要とする対象において眼の障害を処置する方法であって、対象に本明細書で提供される式の１つの化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
【０１０７】
一部の実施形態では、眼の障害を処置することを必要とする対象において眼の障害を処置する方法であって、対象に表１に提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
【０１０８】
一部の実施形態では、眼内圧を低下させることを必要とする対象において眼内圧を低下させる方法であって、対象に本明細書で提供される式の１つの化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
【０１０９】
一部の実施形態では、眼内圧を低減することを必要とする対象において眼内圧を低下させる方法であって、対象に表１に提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
【０１１０】
これらの方法の一部の実施形態では、この方法は、１つまたは複数の追加の治療剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の追加の治療剤は、ベータ遮断薬、アルファアゴニスト、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、プロスタグランジンまたはプロスタグランジン様化合物、縮瞳剤もしくはコリン作動剤、エピネフリン化合物、または神経保護もしくは抗炎症性化合物である。一部の実施形態では、１つまたは複数の追加の治療剤は、プロスタグランジンまたはプロスタグランジン様化合物である。一部の実施形態では、プロスタグランジン様化合物は、ＡＲ－１０２、ラタノプロスト、ビマトプロスト、タフルプロストまたはトラボプロストである。
【０１１１】
自己免疫疾患を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患を処置する方法であって、対象に本明細書で提供される化合物、組成物または医薬組成物を投与することを含む、方法も本明細書で提供される。
【０１１２】
一部の実施形態では、自己免疫疾患を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患を処置する方法であって、対象に本明細書で提供される式の１つの化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
【０１１３】
一部の実施形態では、自己免疫疾患を処置することを必要とする対象において自己免疫疾患を処置する方法であって、対象に表１に提供される化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。
【０１１４】
一部の実施形態では、自己免疫疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、Ｉ型糖尿病、狼蒼、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺障害または慢性閉塞性肺疾患である。
組成物および投与
【０１１５】
追加の治療剤（複数可）は、本開示の化合物と同時投与または逐次投与することができる。逐次投与は、本開示の化合物の前後の投与を含む。一部の実施形態では、追加の治療剤（複数可）は、本開示の化合物と同じ組成物中で投与することができる。他の実施形態では、追加の治療剤および本開示の化合物の投与間の時間の間隔が存在し得る。
【０１１６】
一部の実施形態では、追加の治療剤の本開示の化合物との投与は、より低用量の他の治

療剤をより長期間投与することを可能にする。

【０１１７】

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

【０１１８】

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

【０１１９】

本開示の化合物（構成要素Ａ）を投与する経路および組成物の形態は、使用される担体（構成要素Ｂ）の種類を定める。組成物は、例えば、全身投与（例えば、経口、直腸、経鼻、舌下、バッカル、インプラントもしくは非経口、または眼房の１つへの眼内注射、例えば硝子体内注射、眼房内注射もしくは房水への注射）、または局所投与（例えば、眼リポソーム送達系、またはイオン導入を使用する皮膚への局所適用）に好適である、様々な形態であり得る。

【０１２０】

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

【０１２１】

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

【０１２２】

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

【０１２３】

成分ｃ）は結合剤である。固体剤形用の好適な結合剤として、ポリビニルピロリドン；ケイ酸アルミウニムマグネシウム；デンプン類、例えばトウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；ゼラチン；トラガカント；ならびにセルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。全身用組成物中の成分ｃ）の量は、典型的に約５～約５０％であり、眼の固体投薬形態では、最大で９９％である。

【０１２４】

成分ｄ）は崩壊剤である。固体剤形に好適な崩壊剤として、寒天、アルギン酸およびそ

のナトリウム塩、発泡性混合物、クロスカルメロース、クロスポビドン、デンプンカルボキシメチルナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、粘土ならびにイオン交換樹脂が挙げられる。全身または局所用組成物中の成分ｄ）の量は、典型的に約０．１～約１０％である。

【０１２５】

固体剤形用の成分ｅ）は、ＦＤ＆Ｃ色素のような着色剤である。使用される場合、全身または局所用組成物中の成分ｅ）の量は、典型的に約０．００５～約０．１％である。

【０１２６】

固体剤形用の成分ｆ）は、メントール、ペパーミントおよびフルーツ香料のような香料である。全身または局所用組成物中の成分ｆ）の量は、使用される場合、典型的に約０．１～約１．０％である。

【０１２７】

固体剤形用の成分ｇ）は、アスパルテームおよびサッカリンのような甘味料である。全身または局所用組成物中の成分ｇ）の量は、典型的に約０．００１～約１％である。

【０１２８】

成分ｈ）は、ブチル化ヒドロキシアニソール（「ＢＨＡ」）、ブチル化ヒドロキシトルエン（「ＢＨＴ」）およびビタミンＥのような抗酸化剤である。全身または局所用組成物中の成分ｈ）の量は、典型的に約０．１～約５％である。

【０１２９】

成分ｊ）は、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムのような保存剤である。全身または局所用組成物中の成分ｊ）の量は、典型的に約０．０１～約５％である。

【０１３０】

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

【０１３１】

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

【０１３２】

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

【０１３３】

成分ｏ）は、界面活性剤、例えばレシチン、ポリソルベート８０およびラウリル硫酸ナトリウム、ならびにＷｉｌｍｉｎｇｔｏｎ、ＤｅｌａｗａｒｅのＡｔｌａｓ　Ｐｏｗｄｅｒ　Ｃｏｍｐａｎｙ製のＴＷＥＥＮ（登録商標）である。好適な界面活性剤として、C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592；Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337；およびMcCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239に開示されるものが挙げられる。全身または局所用組成物中の成分ｏ）の量は、典型的に約０．１％～約５％である。

【０１３４】

全身用組成物中の構成要素ＡおよびＢの量は、調製される全身用組成物、構成要素Ａに対して選択される具体的な誘導体、および構成要素Ｂの成分の種類に依存して様々であるが、一般に、全身用組成物は、０．０１％～５０％の構成要素Ａおよび５０～９９．９９％の構成要素Ｂを含む。

【０１３５】

非経口投与用の組成物は、Ａ）０．１～１０％の本開示の化合物ならびにａ）希釈剤お

よびｍ）溶媒を含むＢ）９０～９９．９％の担体を典型的に含む。一実施形態では、構成要素ａ）は、プロピレングリコールを含み、ｍ）は、エタノールまたはオレイン酸エチルを含む。

【０１３６】

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

【０１３７】

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

【０１３８】

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

【０１３９】

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

【０１４０】

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

【０１４１】

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

らなる群から選択される１つまたは複数の成分を含む。

【０１４２】

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

【０１４３】

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

【０１４４】

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

【０１４５】

本開示による化合物の治療有効量は、処置される特定の状態、処置される患者の年齢および身体的状態、状態の重症度、処置の期間、併用される療法の性質、投与経路、利用される特定の薬学的に許容される担体、ならびに主治医の知識および専門知識内などの要因に応じて変化する。例えば、全身投与用の本開示の化合物の治療有効量は、１日当たり約０．０１～約１０００μｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．１～約１００μｇ／ｋｇ体重、最も好ましくは約１～約５０μｇ／ｋｇ体重である。経皮投与量は、薬物動態および経皮製剤の分野の当業者に公知の技術に基づいて、類似の血清または血漿レベルを得るように設計される。全身投与用の血漿レベルは、０．０１～１００ｎｇ／ｍＬ、より好ましくは０．０５～５０ｎｇ／ｍＬ、最も好ましくは０．１～１０ｎｇ／ｍＬの範囲であることが期待される。これらの投与量が１日の投与の割合に基づく一方、本開示の化合物はまた、他の間隔、例えば１日２回、１週間に２回、１週間に１回、または１か月に１回で投与され得る。当業者は、他の投与間隔に好適な治療有効量を計算することができる。

【０１４６】

本開示の化合物は、眼内圧を軽減または低減する方法に有用である。本開示の化合物は、処置を必要とする対象に眼内圧を軽減するための治療有効量で投与され得る。ゆえに、これらの化合物は、緑内障の処置に有用である。緑内障を処置するための好ましい投与経路は局所的である。

【０１４７】

局所用組成物の各構成要素の正確な量は様々な因子に依存する。局所用組成物に添加される構成要素Ａの量は、構成要素ＡのＩＣ$_{50}$に依存し、ナノモル濃度（ｎＭ）の単位で典型的に表現される。例えば、医薬のＩＣ$_{50}$が１ｎＭである場合、構成要素Ａの量は、約０．００１～約０．３％である。医薬のＩＣ$_{50}$が１０ｎＭである場合、構成要素Ａ）の量は、約０．０１～約１％である。医薬のＩＣ$_{50}$が１００ｎＭである場合、構成要素Ａの量は、約０．１～約１０％である。構成要素Ａの量が上記に特定した範囲外である（すなわち、低い）場合、処置の有効性は低下し得る。当業者は、ＩＣ$_{50}$をどのように計算し、理解するかを理解している。組成物の残りは、最大１００％で構成要素Ｂである。

【０１４８】

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

【０１４９】

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

【０１５０】

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

【０１５１】

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

【０１５２】

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

【０１５３】

成分ｓ）は溶媒である。局所用組成物での成分ｓ）の量は、典型的に約０～約９５％である。好適な溶媒として、水、エチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランおよびその組合せが挙げられる。特異的な溶媒として、エチルアルコールおよびホモトピックアルコール（ｈｏｍｏｔｏｐｉｃ ａｌｃｏｈｏｌ）が挙げられる。

【０１５４】

成分ｔ）は保水剤である。局所用組成物での成分ｔ）の量は、典型的に０～９５％である。好適な保水剤として、グリセリン、ソルビトール、ナトリウム２－ピロリドン－５－

カルボキシレート、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、ゼラチンおよびその組合せが挙げられる。具体的な保水剤としてはグリセリンが挙げられる。

【０１５５】

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

【０１５６】

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

【０１５７】

成分ｗ）は芳香剤である。局所用組成物での成分ｗ）の量は、典型的に約０～約０．５％、特に約０．００１～約０．１％である。眼への適用のために、芳香剤は典型的に使用しない。

【０１５８】

成分ｘ）は顔料である。皮膚適用に好適な顔料として、無機顔料、有機レーキ顔料、真珠光沢顔料およびその混合物が挙げられる。本開示に有用な無機顔料として、参照ＣＩ７７，８９１での色指数でコードされるルチルまたはアナターゼ二酸化チタン；参照ＣＩ７７，４９９、７７，４９２および７７，４９１でコードされる黒色、黄色、赤色および褐色の酸化鉄；マンガンバイオレット（ＣＩ　７７，７４２）；ウルトラマリンブルー（ＣＩ　７７，００７）；酸化クロム（ＣＩ　７７，２８８）；クロム水和物（ＣＩ　７７，２８９）；およびフェリックブルー（ＣＩ　７７，５１０）、ならびにその混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

【０１５９】

本開示に有用な有機顔料およびレーキとして、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．１９（ＣＩ　４５，１７０）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．９（ＣＩ　１５，５８５）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．２１（ＣＩ　４５，３８０）、Ｄ＆Ｃ　Ｏｒａｎｇｅ　Ｎｏ．４（ＣＩ　１５，５１０）、Ｄ＆Ｃ　Ｏｒａｎｇｅ　Ｎｏ．５（ＣＩ　４５，３７０）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．２７（ＣＩ　４５，４１０）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．１３（ＣＩ　１５，６３０）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．７（ＣＩ　１５，８５０）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．６（ＣＩ　１５，８５０）、Ｄ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　Ｎｏ．５（ＣＩ　１９，１４０）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．３６（ＣＩ　１２，０８５）、Ｄ＆Ｃ　Ｏｒａｎｇｅ　Ｎｏ．１０（ＣＩ　４５，４２５）、Ｄ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　Ｎｏ．６（ＣＩ　１５，９８５）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．３０（ＣＩ　７３，３６０）、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．３（ＣＩ　４５，４３０）、コチニールカルミン（ＣＩ　７５，５７０）に基づく色素またはレーキ、およびその混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

【０１６０】

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

【０１６１】
本開示の特に好ましい実施形態では、構成要素ＡおよびＢ（担体）、例えば精製水、ならびにｙ）糖類または糖アルコール類、例えばデキストラン、特にマンニトールおよびデキストラン７０、ｚ）セルロースまたはその誘導体、ａａ）塩、ｂｂ）二ナトリウムＥＤＴＡ（エデト酸二ナトリウム）ならびにｃｃ）ｐＨ調整添加剤からなる群から選択される１つまたは複数の成分を典型的に含む、眼への投与用の局所用医薬組成物を調製する。
【０１６２】
眼への投与用の局所用医薬組成物での使用に好適なｚ）セルロース誘導体の例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピル－メチルセルロース、特に、ヒドロキシプロピル－メチルセルロースが挙げられる。
【０１６３】
眼への投与用の局所用医薬組成物での使用に好適なａａ）塩の例として、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウムおよびリン酸三ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ならびにその組合せが挙げられる。
【０１６４】
ｃｃ）ｐＨ調整添加剤の例として、眼への投与用の局所用医薬組成物のｐＨを４．５～７．５のｐＨ単位の範囲に調整するのに十分な量でＨＣｌまたはＮａＯＨが挙げられる。
キット
【０１６５】
構成要素Ａは、本明細書に記載される化合物、上述した全身もしくは局所用組成物、またはその両方；ならびに、キットの使用が哺乳動物（特にヒト）において、化粧に関する、および医学的な状態のための処置をもたらす情報、使用説明書、またはその両方を含むキットに含まれ得る。情報および使用説明書は、単語、図面、またはその両方の形態などであり得る。加えて、または代わりに、キットは、好ましくは哺乳動物（例えばヒト）において、化粧に関するか、または医学的な状態を処置または予防する利点を伴う、医薬、組成物、またはその両方；および、医薬または組成物の適用の方法についての情報、使用説明書、またはその両方を含み得る。
【０１６６】
一部の実施形態では、治療有効量の本明細書で提供される化合物もしくはその塩、または本明細書で提供される組成物を保持する容器、および本明細書で提供される方法の１つまたは複数に従って剤形を使用するための使用説明書を含む、包装された剤形が本明細書で提供される。
【０１６７】
剤形および関連する材料は、本分野で行われる通常のステップ、例えば適切な滅菌および包装ステップにより市販品として完成させることができる。例えば、材料は、例えば異なる吸収波長を伴う光開始剤（例えば、Ｉｒｇａｃｕｒｅ　１８４、２９５９）、好ましくは水溶性阻害剤（例えば、Ｉｒｇａｃｕｒｅ　２９５９）を使用して、ＵＶ／ｖｉｓ照射（２００～５００ｎｍ）で処置することができる。このような照射は、１～６０分の照射時間で通常行われるが、具体的な方法に依存して、より長い照射時間を適用することもできる。本開示による材料は、使用するまでに滅菌性を保持するために最終的に滅菌して包み、好適な容器（箱など）に（例えば、具体的な製品情報のリーフレットを加えて）包装することができる。
【０１６８】
さらなる実施形態によると、剤形はまた、患者への材料の投与に必要である他の構成要素と組み合わせたキットの形態で提供することができる。例えば、本明細書に記載される処置で使用するためなどの開示されるキットは、例えば投与材料をさらに含み得る。
【０１６９】
キットは、処置のために設計された、具体的な欠陥に基づいた様々な形態で設計され得る。

【０１７０】
本明細書の化合物または組成物を調製し、周囲温度または高温での貯蔵のための容器に入れることができる。本明細書で提供される化合物または組成物を、例えば、ポリ塩化ビニルプラスチック容器と比較してポリオレフィンプラスチック容器で貯蔵する場合、化合物または組成物の変色は軽減され得る。理論に束縛されることを望まないが、容器は、可視光（例えば、約３８０～７８０ｎｍの波長を有する）であれ紫外線（ＵＶ）光（例えば、約１９０～３２０ｎｍ（ＵＶ　Ｂ光）もしくは約３２０～３８０ｎｍ（ＵＶ　Ａ光）の波長を有する）であれ、電磁放射への容器の内容物の曝露を軽減することができる。一部の容器はまた、容器の表面への有効成分の付着または吸着を低減する能力を含み、含有した溶液中の活性化合物の濃度を効果的に希釈することができる。一部の容器はまた、赤外線への容器の内容物の曝露を軽減する能力、またはこのような能力を有する第２の構成要素を含む。一部の容器は、熱または湿度への容器の内容物の曝露を軽減する能力をさらに含む。使用することができる容器は、ポリオレフィン、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリメチルペンテン、ポリブテン、ポリエステル、または任意のその組合せから作製されるものを含む。一部の実施形態では、容器は、ポリエチレン、ポリプロピレン、またはその組合せを含むポリマーから作製されるものである。一部の実施形態では、容器はガラス容器である。容器は、ＵＶ、可視光、または赤外線への容器の内容物の曝露をさらに軽減するために、第２の容器、例えば、紙容器、厚紙容器、板紙容器、金属膜容器、もしくは箔容器、またはその組合せ内にさらに配置させることができる。貯蔵中の変色、分解、またはその両方の軽減の恩恵を受ける製品は、中性形態でか、塩としてか、またはその組成物かにかかわらず本明細書に記載される化合物を含む。本明細書で提供される化合物または組成物は、最大で３か月間またはそれより長く、一部の場合では最大で１年間またはそれより長く持続して貯蔵する必要があり得る。容器は、内容物を収容するのに好適な任意の形態、例えば袋、瓶、または箱であり得る。

【０１７１】
本開示は、非限定的とみなされる以下の例示の実施例によりさらに説明される。

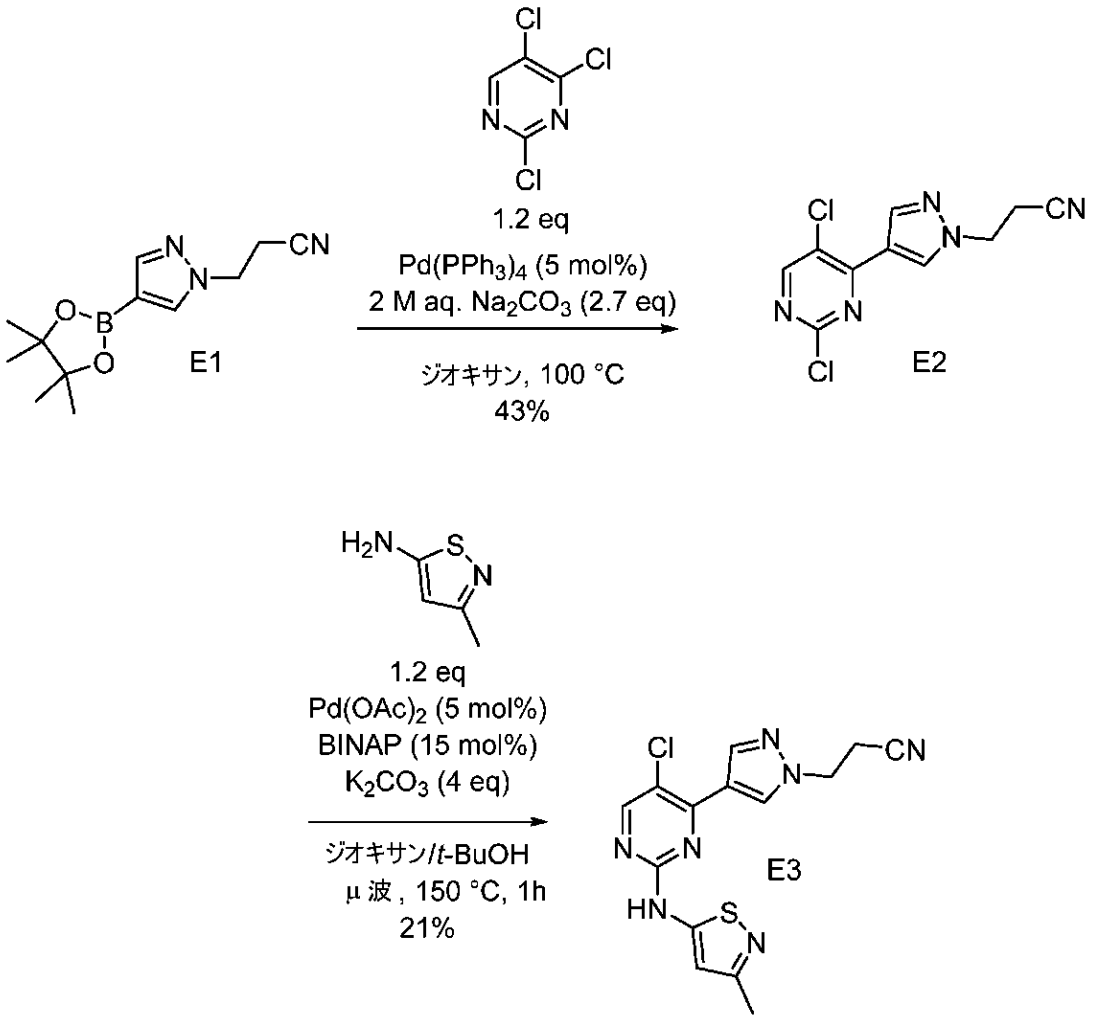
【実施例】

【０１７２】
（実施例１）

Ｅ３の調製。

スキーム１．

【化４０】



３－（４－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ２）の調製：乾燥バイアルに、３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ１、１当量）、２，４，５－トリクロロピリミジン（１．２当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５ｍｏｌ％）、および２ｍＬの炭酸ナトリウム水溶液を添加した。溶液を１，４－ジオキサンで希釈し、次いで１００℃まで６時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、次いでｐＨ＝７になるまで緩衝化した。反応混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により、３－（４－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ２、４８％）を得、さらにいかなる精製もせずに進めた。

【０１７３】

３－（４－（５－クロロ－２－（（３－メチルイソチアゾール－５－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ３）の調製。乾燥マイクロ波バイアルに、３－（４－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ２）（１当量）、３－メチル－１，２－チアゾール－５－アミン（１．２当量）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５ｍｏｌ％）、ＢＩＮＡＰ（１５ｍｏｌ％）、炭酸カリウム（４当量）、１，４－ジオキサン、およびｔｅｒｔ－ブチルアルコールを添加した。マイクロ波バイアルに、窒素のブランケット下で栓をした。反応混合物を１５０℃で１時間照射した。反応混合物を、シリンジフィルター

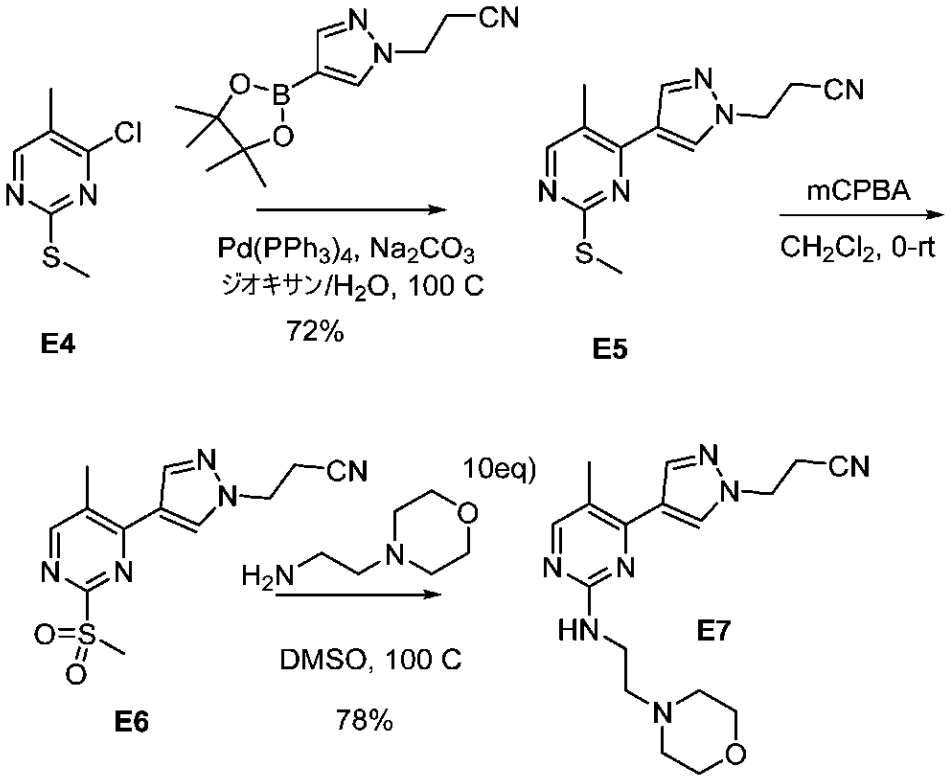
を通して濾過し、次いでｐＨ＝７になるまで緩衝化した。水層を、最初に３：１のＤＣＭ：ＩＰＡで、次いで酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、次いでジクロロメタン：メタノール）により、３－（４－（５－クロロ－２－（（３－メチルイソチアゾール－５－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ３、３５％）を得た。

（実施例２）

Ｅ７の調製。

スキーム２．

【化４１】



【０１７４】

３－（４－（５－メチル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ５）の調製。ジオキサンおよび水に溶解した４－クロロ－５－メチル－２－（メチルチオ）ピリミジン（Ｅ４）に、３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル、Na_2CO_3および$Pd(PPh_3)_4$を添加し、溶液を９８～１００℃まで４～５時間加熱した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により、３－（４－（５－メチル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ５、７２％）を得た。

【０１７５】

３－（４－（５－メチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ６）の調製。０℃まで冷却したCH_2Cl_2中の３－（４－（５－メチル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ５）に、ＭＣＰＢＡを添加し、溶液を室温まで４～５時間ゆっくり加温した。混合物を、CH_2Cl_2（またはＥｔＯＡｃ）および$NaHCO_3$（飽和）に注ぎ入れ、抽出し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、エバポレ

ートした。カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ）により、純粋な３－（４－（５－メチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ６、４９％）を得た。

【０１７６】

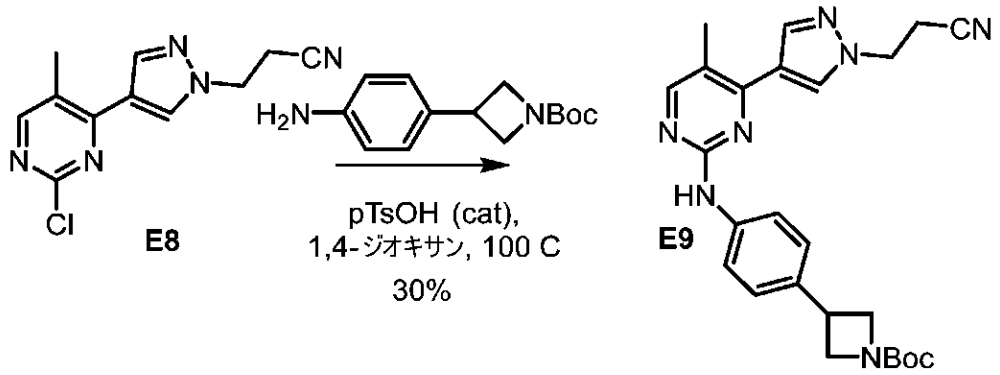
３－（４－（５－メチル－２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ７）の調製。ＤＭＳＯ中の３－（４－（５－メチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ６）に、２－モルホリノエタン－１－アミン（１０当量）を添加し、混合物を１００℃まで４～１２時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、CH_2Cl_2および$NaHCO_3$（飽和）に注ぎ入れ、CH_2Cl_2で抽出し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ）により、純粋な３－（４－（５－メチル－２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ７、７６％）を得る。

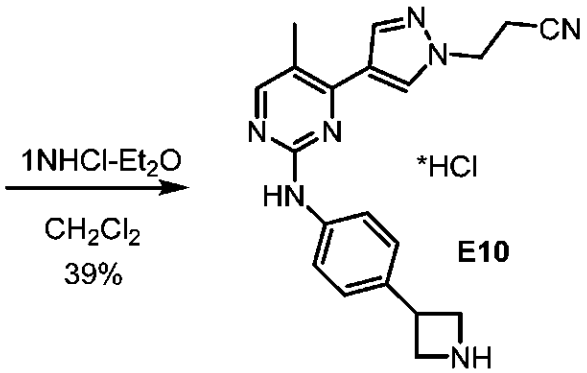
（実施例３）

Ｅ１０の調製。

スキーム３．

【化４２】





【０１７７】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（Ｅ９）の調製。１，４－ジオキサン中の３－（４－（２－クロロ－５－メチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ８）に、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－アミノフェニル）アゼチジン－１－カルボキシレートおよびｐＴｓＯＨを添加し、混合物を耐圧管で１００℃まで１２時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび$NaHCO_3$（飽和）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2－ＭｅＯＨおよびまたはヘキサン－酢酸エチル）により、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５

－メチルピリミジン－２イル）アミノ）フェニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（Ｅ９、３０％）を得た。

【０１７８】

３－（４－（２－（（４－（アゼチジン－３－イル）フェニル）アミノ）－５－メチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル塩酸塩（Ｅ１０）の調製。CH_2Cl_2中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（Ｅ９）に、ＨＣｌ－エーテル（１Ｎ）を添加し、溶液を３０℃で１２時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2－ＭｅＯＨおよびCH_2Cl_2－ＥｔＯＨ）により、３－（４－（２－（（４－（アゼチジン－３－イル）フェニル）アミノ）－５－メチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル塩酸塩（Ｅ１０）を得た。

【０１７９】

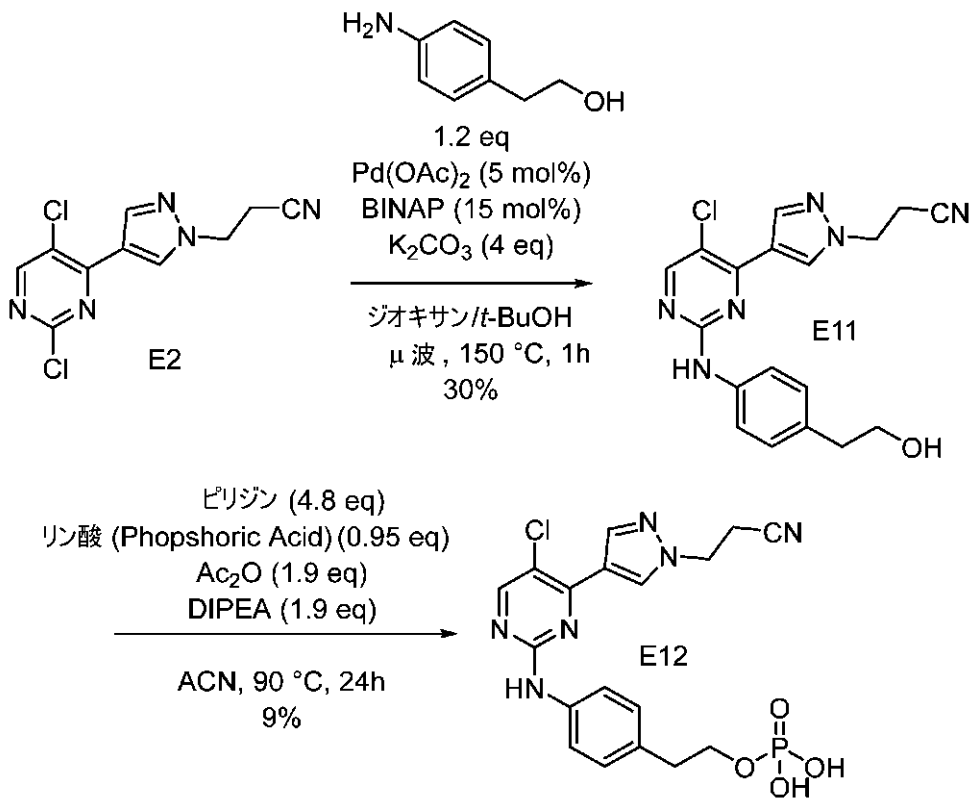
適切な出発材料を代わりに用いて、スキーム１、２、および３に関して上記に示すものに類似する手順を使用して、本明細書で提供される追加の化合物を調製した。

（実施例４）

Ｅ１２の調製。

スキーム４．

【化４３】



【０１８０】

５－クロロ－２－（（４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ１１）の調製。乾燥マイクロ波バイアルに、３－（４－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ２）（１当量）、２－（４－アミノフェニル）エタン－１－オール（１．２当量）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５ｍｏｌ％）、ＢＩＮＡＰ（１５ｍｏｌ％）、炭酸カリウム（４当量）、１，４－ジオキサン、およびｔｅｒｔ－ブチルアルコールを添加した。マイクロ波バイアルに、窒素のブランケット下で栓をした。反応混合物を１５０℃で１時間照射した。反応混合物を、シリンジフィルターを通し

て濾過し、次いでｐＨ＝７になるまで緩衝化した。水層を、最初に３：１のＤＣＭ：ＩＰＡで、次いで酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール）により、５－クロロ－２－（（４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ１１、３０％）を得た。

【０１８１】

５－クロロ－４－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェネチル二水素ホスフェート（Ｅ）の調製。

【０１８２】

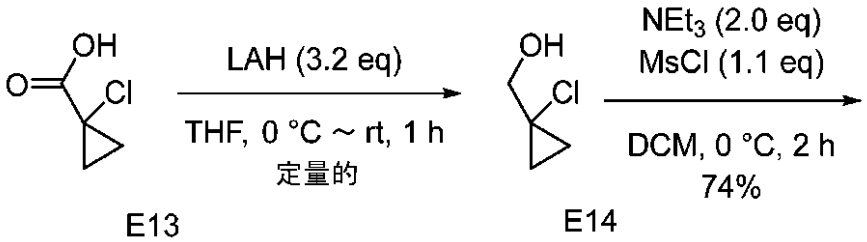
乾燥バイアルに、５－クロロ－２－（（４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（Ｅ２）（１当量）、リン酸（０．９５当量）、ピリジン（４．８当量）、およびアセトニトリルを添加した。ＤＩＰＥＡ（１．９当量）を添加し、反応混合物を５分間撹拌した。無水酢酸（１．９当量）を添加し、反応物を終夜９０℃にした。室温まで冷却し、セライト上でエバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール）により、４－（（５－クロロ－４－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェネチル二水素ホスフェート（Ｅ１１、３０％）を得た。

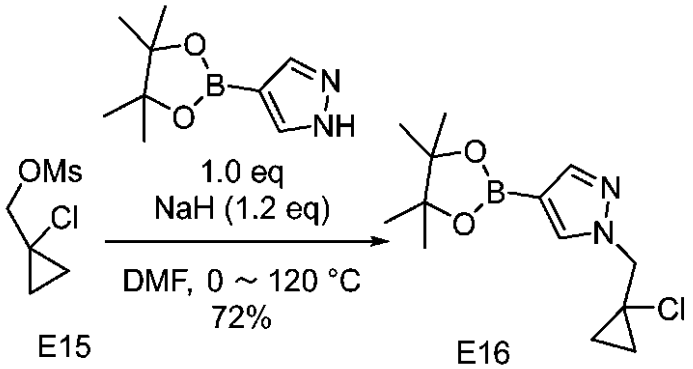
（実施例５）

Ｅ１６の調製。

スキーム５．

【化４４】





【０１８３】

（１－クロロシクロプロピル）メタノール（Ｅ１４）の調製：乾燥した丸底フラスコに、無水ＴＨＦ中の１－クロロシクロプロパン－１－カルボン酸（Ｅ１３）（１当量）を添加した。溶液を、氷／水浴で０℃まで冷却した。ＴＨＦ中１Ｍの水素化アルミニウムリチウム（３．２当量）の溶液を滴下添加した。溶液を室温で１時間撹拌した。溶液を、氷／水浴で０℃まで冷却した。酢酸エチル／水（１：１）の溶液を、水素ガスの発生によりゆっくり添加した。得られたスラリーをセライトのプラグを通して濾過し、酢酸エチルおよび水で十分にすすいだ。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた

有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。エバポレートした際、（１－クロロシクロプロピル）メタノール（Ｅ１４）を、さらにいかなる精製もせずに進めた。

【０１８４】

（１－クロロシクロプロピル）メチルメタンスルホネート（Ｅ１５）の調製　乾燥した丸底フラスコに、（１－クロロシクロプロピル）メタノール（Ｅ１４）（１当量）と、続く無水ＤＣＭおよびトリエチルアミン（２当量）を添加した。溶液を、氷／水浴で０℃まで冷却した。塩化メシル（１．１当量）を滴下添加した。溶液を０℃で２時間撹拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウムによりクエンチし、ジエチルエーテルで希釈した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。層を分離し、水層をさらにジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。エバポレートした際、（１－クロロシクロプロピル）メチルメタンスルホネート（Ｅ１５、７４％）を、さらにいかなる精製もせずに進めた。

【０１８５】

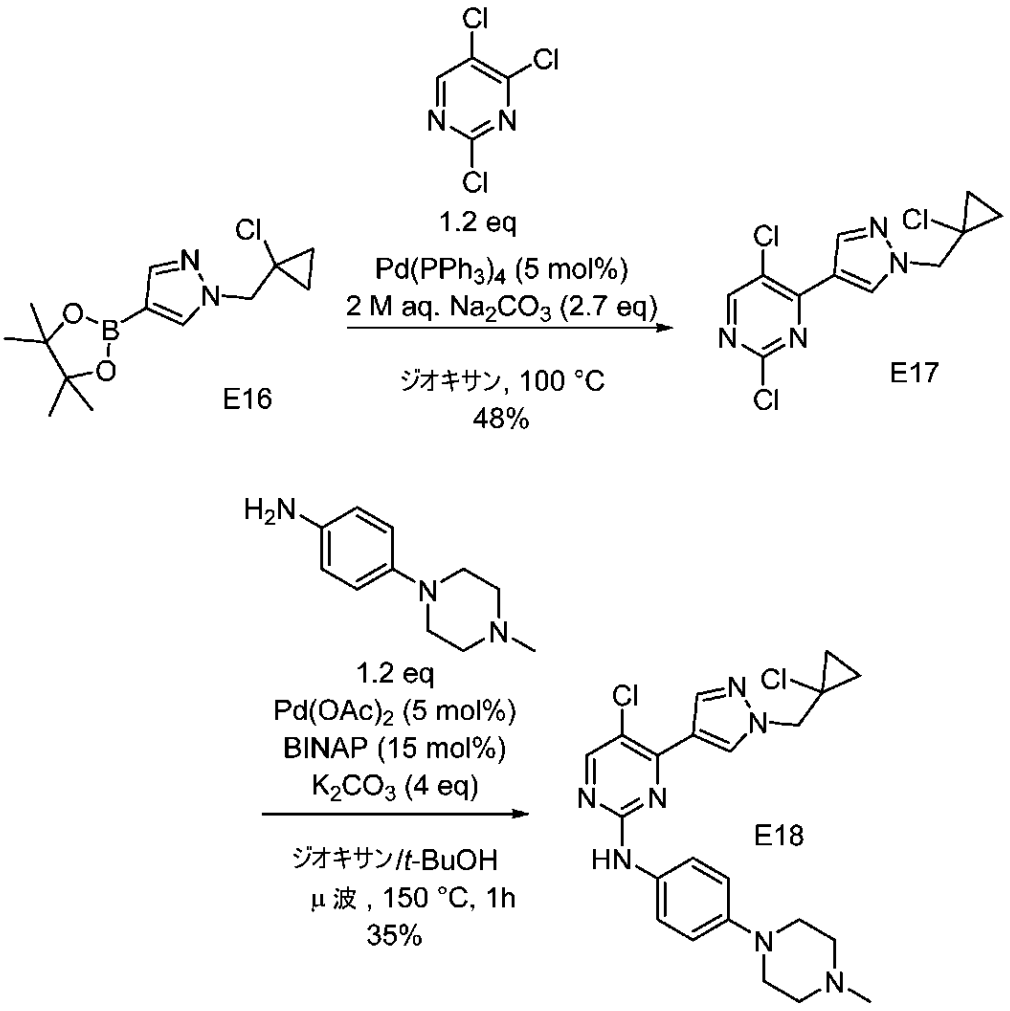
１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（Ｅ１６）の調製　乾燥した丸底フラスコに、４－（４，４，５，－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１当量）および無水ＤＭＦを添加した。溶液を、氷／水浴で０℃まで冷却した。水素化ナトリウム（１．２当量）を全て一度に添加した。溶液を０℃で３０分間撹拌した。次いで、（１－クロロシクロプロピル）メチルメタンスルホネート（Ｅ１５）を、カニューレを介してＤＭＦに添加した。添加に続いて、反応混合物を１２０℃まで終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を飽和塩化ナトリウムで希釈し、次いで酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により、１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（Ｅ１６、７２％）を得、さらにいかなる精製もせずに進めた。

（実施例６）

Ｅ１８の調製。

スキーム６．

【化４５】



【０１８６】

２，５－ジクロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン（Ｅ１７）の調製。乾燥バイアルに、１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（Ｅ１６）（１当量）、２，４，５－トリクロロピリミジン（１．２当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５ｍｏｌ％）、および２ｍＬの炭酸ナトリウム水溶液を添加した。溶液を１，４－ジオキサンで希釈し、次いで１００℃まで６時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、次いでｐＨ＝７になるまで緩衝化した。反応混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により、２，５－ジクロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン（Ｅ１７、４８％）を得、さらにいかなる精製もせずに進めた。

【０１８７】

５－クロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２－アミン（Ｅ１８）の調製　乾燥マイクロ波バイアルに、２，５－ジクロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン（Ｅ１７）（１当量）、４－メチル－１－（４－アミノフェニル）ピペラジン（１．２当量）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５ｍｏｌ％）、ＢＩＮＡＰ（１５ｍｏｌ％）、炭酸カリウム（４当量）、１，４－ジオキサン、およびｔｅｒｔ－ブチルアルコールを添加した。

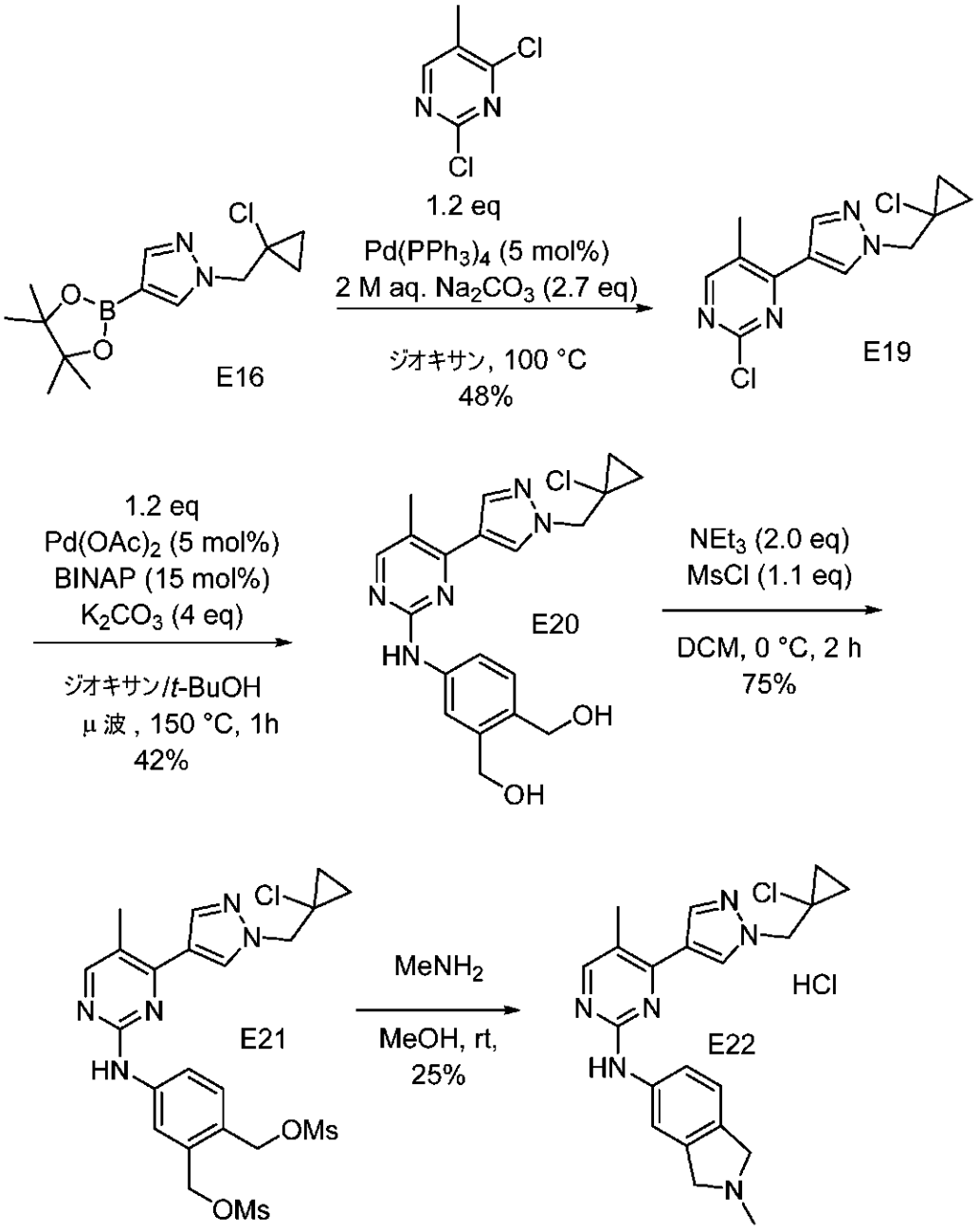
マイクロ波バイアルに、窒素のブランケット下で栓をした。反応混合物を１５０℃で１時間照射した。反応混合物を、シリンジフィルターを通して濾過し、次いでｐＨ＝７になるまで緩衝化した。水層を、最初に３：１のＤＣＭ：ＩＰＡで、次いで酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、次いでジクロロメタン：メタノール）により、５－クロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２－アミン（Ｅ１８、３５％）を得た。

（実施例７）

Ｅ２２の調製。

スキーム７．

【化４６】



【０１８８】

２－クロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン（Ｅ１９）の調製。乾燥バイアルに、１－（（１－

クロロシクロプロピル）メチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（Ｅ１６）（１当量）、５－メチル－２，４－トリクロロピリミジン（１．２当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５ｍｏｌ％）、および２ｍＬの炭酸ナトリウム水溶液を添加した。溶液を１，４－ジオキサンで希釈し、次いで１００℃まで６時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、次いでｐＨ＝７になるまで緩衝化した。反応混合物を酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により、２－クロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン（ＥＸ、４８％）を得、さらにいかなる精製もせずに進めた。

【０１８９】

（４－（（４－１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１，２－フェニレンジメタノール（Ｅ２０）の調製　乾燥マイクロ波バイアルに、２－クロロ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン（Ｅ１９）（１当量）、（４－アミノ－１，２－フェニレン）ジメタノール（１．２当量）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５ｍｏｌ％）、ＢＩＮＡＰ（１５ｍｏｌ％）、炭酸カリウム（４当量）、１，４－ジオキサン、およびｔｅｒｔ－ブチルアルコールを添加した。マイクロ波バイアルに、窒素のブランケット下で栓をした。反応混合物を１５０℃で１時間照射した。反応混合物を、シリンジフィルターを通して濾過し、次いでｐＨ＝７になるまで緩衝化した。水層を、最初に３：１のＤＣＭ：ＩＰＡで、次いで酢酸エチル（３×）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、次いでジクロロメタン：メタノール）により、（４－（（４－１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１，２－フェニレンジメタノール（Ｅ２０、４２％）を得た。

【０１９０】

（４－（（４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１，２－フェニレン）ビス（メチレン）ジメタンスルホネート（Ｅ２１）の調製　乾燥した丸底フラスコに、（４－（（４－１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１，２－フェニレンジメタノール（ＥＸ）（１当量）と、続く無水ＤＣＭおよびトリエチルアミン（２当量）を添加した。溶液を、氷／水浴で０℃まで冷却した。塩化メシル（１．１当量）を滴下添加した。溶液を０℃で２時間撹拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウムによりクエンチし、ＤＣＭで希釈した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。層を分離し、水層をさらにＤＣＭで抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、エバポレートした。エバポレートした際、（４－（（４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１，２－フェニレン）ビス（メチレン）ジメタンスルホネート（Ｅ２１、７５％）を、さらにいかなる精製もせずに進めた。

【０１９１】

Ｎ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）－２－メチルイソインドリン－５－アミン（Ｅ２２）の調製　乾燥した丸底フラスコに、メタノール中の（４－（（４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）アミノ）－１，２－フェニレン）ビス（メチレン）ジメタンスルホネート（Ｅ２１）（１当量）と、続くメチルアミン溶液（メタノール中に２Ｍ）（５ｍＬ）を氷／水浴において０℃で添加した。終夜室温にした。反応混合物をシリカ上でエバポレートし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、次いでジクロロメタン：メタノール）に

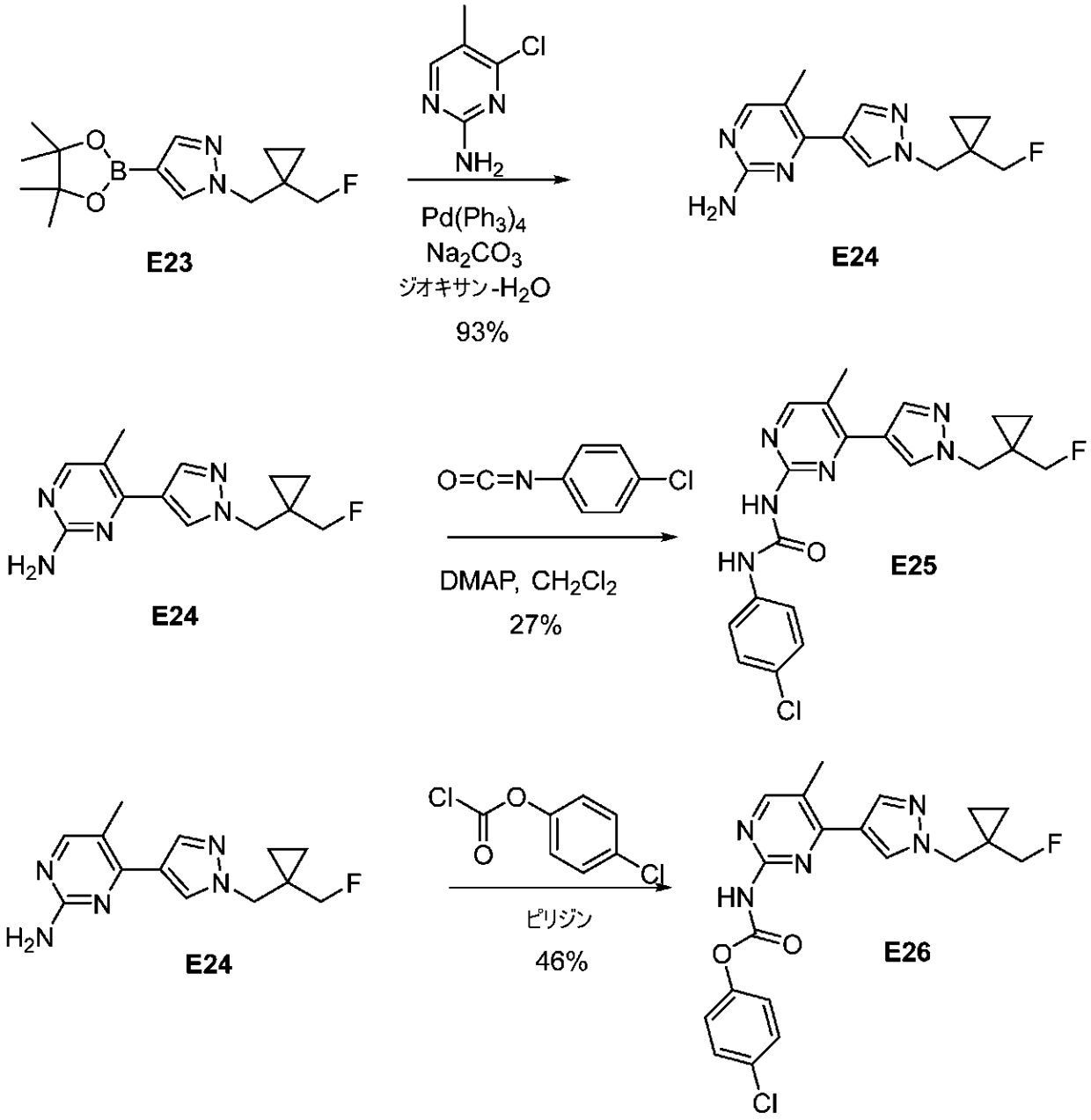
より精製して、Ｎ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）－２－メチルイソインドリン－５－アミン（Ｅ２１）を得た。Ｎ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）－２－メチルイソインドリン－５－アミン（Ｅ２１）を、ジオキサン中の４ＮのＨＣｌに懸濁し、続いて５分間超音波処理した。エバポレートし、高真空下で乾燥させた後、Ｎ－４－（１－（（１－クロロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）－２－メチルイソインドリン－５－アミン塩酸塩（Ｅ２１）を２５％の収率で得た。

（実施例８）

Ｅ２５およびＥ２６の調製。

スキーム８．

【化４７】



【０１９２】

４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－アミン（Ｅ２４）の調製。ジオキサン（３．７ｍＬ）および水（１．２ｍＬ）中の１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）

メチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（Ｅ２３）に、炭酸ナトリウム（３当量）、４－クロロ－５－メチルピリミジン－２－アミン（１当量）およびＰｄ（Ｐｈ$_3$）$_4$（０．１当量）を添加し、溶液を９５～９８℃で６時間撹拌した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水に注ぎ入れた。水溶液をＥｔＯＡｃで抽出し、有機物を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過し、エバポレートして、粗Ｅ２４を得た。カラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－ＭｅＯＨ）により、純粋な４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－アミン（Ｅ２４、９３％）を得た。

【０１９３】

１－（４－クロロフェニル）－３－（４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）尿素（Ｅ２５）の調製。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－アミン（Ｅ２４）に、ＤＭＡＰ（０．０５当量）および４－クロロフェニルイソシアネート（１．５当量）を添加し、溶液を室温で１２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃおよびＮａＨＣＯ$_3$（飽和）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃでさらに抽出し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－ＭｅＯＨ）により、１－（４－クロロフェニル）－３－（４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）尿素（Ｅ２５、２７％）を得た。

【０１９４】

４－クロロフェニル（４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）カルバメート（Ｅ２６）の調製。ピリジン中の４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－アミン（Ｅ２４）に、０℃で、４－クロロフェニルクロロホルメート（１．１当量）を添加し、溶液を室温まで（３時間）ゆっくり加温した。次いで、反応物をＥｔＯＡｃおよびＮａＨＣＯ$_3$（飽和）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃでさらに抽出し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過し、エバポレートした。カラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－ＭｅＯＨ）により、純粋な４－クロロフェニル（４－（１－（（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチルピリミジン－２－イル）カルバメート（Ｅ２６、４６％）を得た。

（実施例９）

ＪＡＫアッセイ。

【０１９５】

全ての化合物を、無水ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）において１０ｍＭのストックとして最初に調製した。１０ｍＭの溶液の２０μＬのアリコートを、９６ウェルのポリプロピレンマイクロタイタープレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３３６３）のカラム１において各ウェルに移し、ＤＭＳＯで希釈して、４ｍＭの最終化合物濃度を得た。次いで、試験化合物を、１１点の濃度応答に対してＤＭＳＯにおいて１：５で連続希釈し、アッセイ緩衝液でさらに希釈し、全ての化合物濃度を２．５％のＤＭＳＯにおいて１００μＭ～１０ｐＭの最終範囲にした。アッセイを、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$・６Ｈ$_2$Ｏ、１００μＭのオルトバナジン酸ナトリウム、０．０５％のＣＨＡＰＳおよび０．１％のウシ血清アルブミンからなるアッセイ緩衝液中で、白色の９６ウェル、平底、ハーフエリア、非結合アッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３６４２）で行った。中間体希釈プレートの各ウェルからの化合物の１０μＬのアリコートおよび受容体基質（８００ｎＭのＡｂｌペプチド）、ＪＡＫ酵素（１０ｎＭのＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＴＹＫ２）、および１，４－ジチオスレイトール（ＤＴＴ、２μＭ）を含有する２０μＬの２×ＪＡＫ基質／酵素溶液を、全てのウェルに添加した。反応を、１０μ

Ｌの４×原液ＡＴＰ（２μＭ）を添加することにより開始した。反応物を手動で完全に混合し、被覆し、室温で７５分間インキュベートした。タンパク質キナーゼ活性を、製造者の指示にしたがってＰｒｏｍｅｇａのＫＩＮＡＳＥ－ＧＬＯ（商標）ルミネセンスキナーゼアッセイキットを使用して定量化した。酵素反応の終結後に試験ウェルに残るＡＴＰ濃度を、阻害剤を含有しない同等量のＤＭＳＯを含有する対照ウェル（ＣＴＲＬ）に対して比較した。試験ウェルおよびＣＴＲＬウェルの両方でのＡＴＰ濃度を、調査中にタンパク質キナーゼを完全に阻害した阻害剤の濃度（すなわち、インキュベートの経路にわたってＡＴＰの任意の消費を防いだ濃度を含有するウェル内のバックグラウンド（ＢＫＧ）ＡＴＰ濃度に対して正規化した）。対照のパーセント（ＰＯＣ）値を、試験した化合物の各濃度に対して、等式にしたがって決定した：

ＰＯＣ＝（（試験ウェル値－ＢＫＧ）／（ＣＴＲＬ－ＢＫＧ））×１００

【０１９６】

ＩＣ$_{50}$値を、以下の４パラメータロジスティック曲線適合アルゴリズムを使用して計算した：

ｆ（ｘ）＝（Ａ＋（（Ｂ－Ａ）／（１＋（（ｘ／Ｃ）＾Ｄ））））

【０１９７】

ＩＣ$_{50}$値を、以下のＣｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ式を使用してＫ$_{i}$値に変換した：

Ｋ$_{i}$＝ＩＣ$_{50}$／（１＋（［ＡＴＰ］／Ｋｍ　ＡＴＰ］））

（実施例１０）

参考例－緑内障アッセイ用の薬理学的活性。

【０１９８】

緑内障に対する薬理学的活性もまた、眼内圧を低下させる対象化合物の能力を試験するように設計されたアッセイを使用して示すことができる。このようなアッセイの例は、以下の引用文献：C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz, and U. Hacksell, "Derivatives of 17-phenyl-18, 19, 20-trinorprostaglandin F2α Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents," Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38 (2): 289-304に記載され、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９９】

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

【０２００】

先行する開示は例示的な実施形態である。本明細書で開示されるデバイス、技術および方法が、本開示の実施において良好に機能する代表的な実施形態を明らかにすることを当業者は理解すべきである。しかし、当業者は、本開示の観点から、多くの変更が、本開示の趣旨および範囲から逸脱せずに、開示される具体的な実施形態で行うことができること、および同様のまたは類似する結果を依然として与えることを、理解すべきである。

【０２０１】

別段示されない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される成分の量、分子量のような特性、反応条件などを表す全ての数字は、用語「約」により全ての事例において修飾されているものと理解すべきである。したがって、そうではないことが示されない限り、下記の明細書および付随する特許請求の範囲に記載する数値パラメータは、本開示により得られることが求められる所望の特性に依存して変わり得る近似値である。最低限でも、特許請求の範囲に対する均等論の適用を限定する試みではなく、各数値パラメータは、報告された有効数字の数値の観点から、通常の四捨五入技術を適用することにより少なくとも解釈されるべきである。本開示を広範囲に記載する数値範囲およびパラメータが近似値であるにもかかわらず、具体的な実施例で記載する数値は、できる限り正確に報告されている。しかし、いかなる数値も、それぞれの試験測定値で見出される標準偏差から必然的に生じるある特定の誤差を本質的に含有する。

【０２０２】

本明細書で提供される本開示の代替的な要素または実施形態のグループ分けは、限定的として解釈されるべきではない。各群のメンバーは、個別に、またはその群の他のメンバーもしくは本明細書で見られる他の要素との任意の組合せで、言及され、請求され得る。群の１つまたは複数のメンバーが、便宜および／または特許可能性の理由により、群に含まれ得るか、またはそれから削除され得ることが期待される。任意のこのような包含または削除が起こる場合、本明細書は、添付の特許請求の範囲で使用される全てのマーカッシュ群の記載を満たすように修飾された群を含有すると本明細書でみなされる。

【０２０３】

本発明者らに既知である、本開示を実行するための最良の様式を含む、本開示の好ましい実施形態が本明細書に記載される。もちろん、この好ましい実施形態での変形例は、前述した説明を読むことで当業者には明らかとなるであろう。本発明者はこのような変形を適切に利用することを当業者に期待し、本発明者らは本開示が本明細書に具体的に記載されるもの以外の別法で実施されることを意図する。したがって、本開示は、適用可能な法律で認められるように本明細書に添付される特許請求の範囲に記載される主題の全ての修正および均等物を含む。さらに、その全ての可能な変形における前述した要素のいずれの組合せも、別段本明細書に示されない限り、または文脈により明らかに矛盾しない限り、本開示に包含される。

【０２０４】

本明細書に開示される具体的な実施形態は、からなる、またはから本質的になる、との言語を使用して、特許請求の範囲においてさらに限定され得る。特許請求の範囲で使用される場合、出願時のものであるか、または補正として加えられたものであるかにかかわらず、移行語「～からなる」は、特許請求の範囲で特定されていないいかなる要素、ステップ、または成分も除外する。移行語「～から本質的になる」は、特定される材料またはステップおよび基本的で新規の特徴に大きく影響を及ぼさないものに特許請求の範囲を限定する。そのように特許請求される本開示の実施形態は、本明細書において本質的または明白に記載され、可能にされる。

【０２０５】

さらに、本明細書で提供される本開示の実施形態が、本開示の原理の例示であることは理解すべきである。利用することができる他の修正は、本開示の範囲内である。ゆえに、一例として、限定されないが、本開示の代替的な構成は、本明細書の教示に従って利用することができる。したがって、本開示は、厳密に図示され記載されたものに限定されない。

【図面】

【図１】

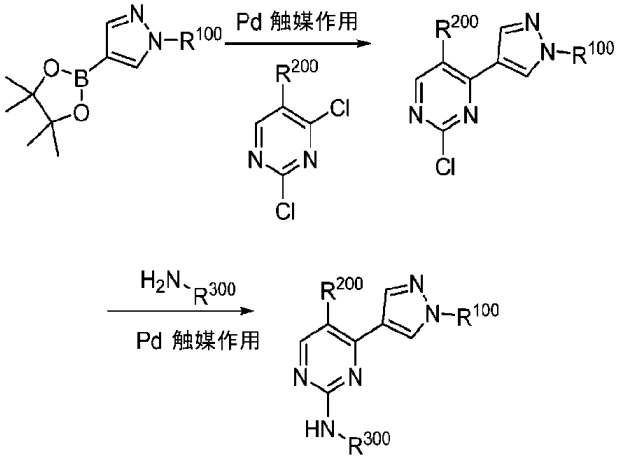


Fig. 1

【図２】

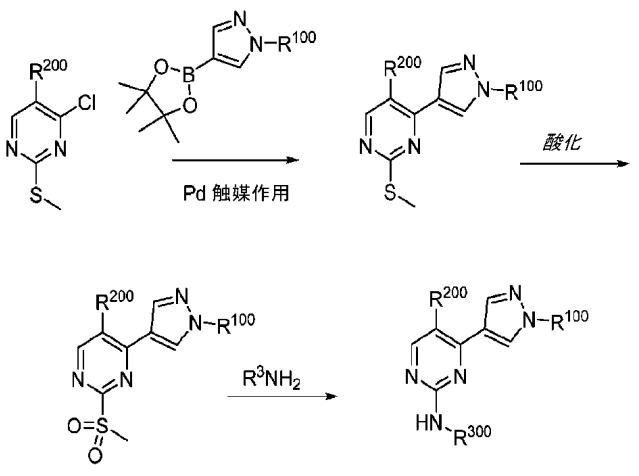


Fig. 2

【図３】

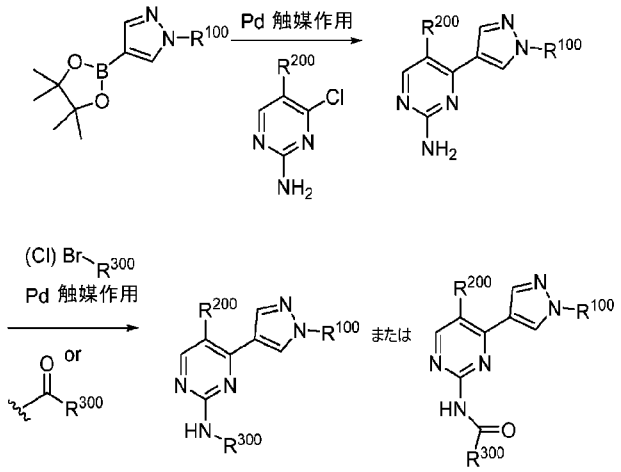
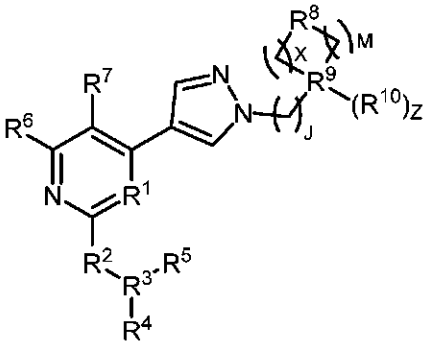
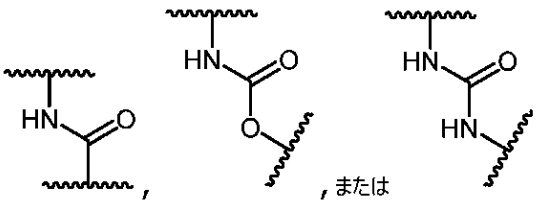


Fig. 3

【手続補正書】
【提出日】令和６年６月５日(２０２４.６.５)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化４８】



の化合物、または薬学的に許容されるその塩
［式中、
R^1は、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ、ＣＣｌ、またはＣＢｒであり；
R^2は、ＮＨ、
【化４９】



であり；
R^3は、Ｃ６～１０アリールまたはＣ２～１０ヘテロアリールであり；
R^4は、Ｈ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｏ（Ｃ１～４アルキル）、Ｃ１～４アルキル－ＯＨ、ＣＨ２ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）、Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）（Ｃ１～４アルキル）、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１～４アルキル）、Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル、ＣＨ２－（Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル）、（Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル）－ＣＨ３、ＣＨ２－（Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル）－ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ２）（Ｃ１～４アルキル）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、Ｃ１～６ヘテロアルキル、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）－（Ｃ６～１０アリール）、（Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル）－Ｂｏｃ、（Ｃ１～６ヘテロアルキル）－（Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル）－（Ｃ１～４アルキル）、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）（Ｃ１～６ヘテロアルキル）、ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２－（Ｃ２～８ヘテロシクロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ３）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ３）ＮＨ２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－グアニジル（Ｂｏｃ）２、ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ

）Ｃ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－グアニジニル、（Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクロアルキル）－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、もしくはＣ$_{5～10}$スピロヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{5}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$Ｏ－アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＨ、＝Ｏ、もしくはＣ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）であるか；

または、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は一緒になって、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｈ$_2$）－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｈ$_2$）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｈ$_2$）－、または＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｈ）＝Ｎ－を形成し；

Ｒ^{6}はＨであり、Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$Ｏ－アルキル、もしくはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであるか；

または、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は一緒になって、Ｃ$_{2～5}$アルキレンもしくはＣ$_{2～5}$ヘテロアルキレンを形成し；

Ｒ^{8}は、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｎ（Ｂｏｃ）、Ｎ（ＣＨ$_2$Ｆ）、Ｎ（ＣＨＦ$_2$）、Ｎ（ＣＦ$_3$）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＮ）、またはＮ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ）であり；

Ｒ^{9}はＮであり、Ｚは０であるか；

または、Ｒ^{9}はＣであり、Ｚは１であり；

Ｒ^{10}は、Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$Ｃｌ、ＣＨＣｌ$_2$、ＣＣｌ$_3$、ＣＨ$_2$Ｂｒ、ＣＨ$_2$Ｉ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｃ$_{1～4}$Ｏ－アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルキレン－ＯＨ、ＣＮ、ＣＨ$_2$ＣＮ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、ＯＨ、ＮＨ$_2$、Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、またはＮ（Ｂｏｃ）ＣＨ$_3$であり；

Ｊは、０、１、または２であり；

Ｘは、０、１、または２であり；

Ｍは、１または２であり；

各水素は、独立して、重水素と置き換えられていてもよい］。

【請求項２】

Ｒ^{1}が、Ｎ、ＣＨ、またはＣＦである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ｒ^{6}がＨであり、Ｒ^{7}が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、またはシクロプロピルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

Ｒ^{8}が、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｎ（ＣＨ$_2$Ｆ）、またはＮ（ＣＨ$_2$ＣＮ）である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

Ｒ^{9}がＣであり、Ｚが１である、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

Ｒ^{10}が、Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、Ｆ、Ｃｌ、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＮ、ＣＨ$_2$ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、またはＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

Ｒ^{4}が、Ｈ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、ピペラジニル－ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ$_2$）ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃｌ、ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－フェニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ピペラジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ

（ＣＨ$_3$）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－グアニジニル（Ｂｏｃ）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－グアニジニル、ＣＦ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、アゼチジニル－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{4}が、Ｈ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、ピペラジニル－ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（Ｏ$_2$）ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃｌ、ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－フェニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－グアニジニル、ＣＦ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、アゼチジニル－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ^{8}が、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ$_2$、またはＮ（ＣＨ$_2$Ｆ）であり；

Ｘが１であり；

Ｍが１である、

請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ^{3}が、フェニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾリル、またはイソオキサゾリルである、請求項１に記載の化合物。

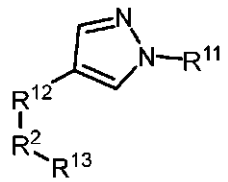
【請求項１１】

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｆ、ＣＨ$_3$、＝Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、またはＣＨ$_2$ＯＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

前記化合物が、式：

【化５０】

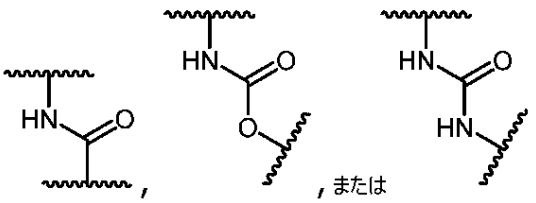


の化合物である、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

Ｒ^{2}は、ＮＨ、

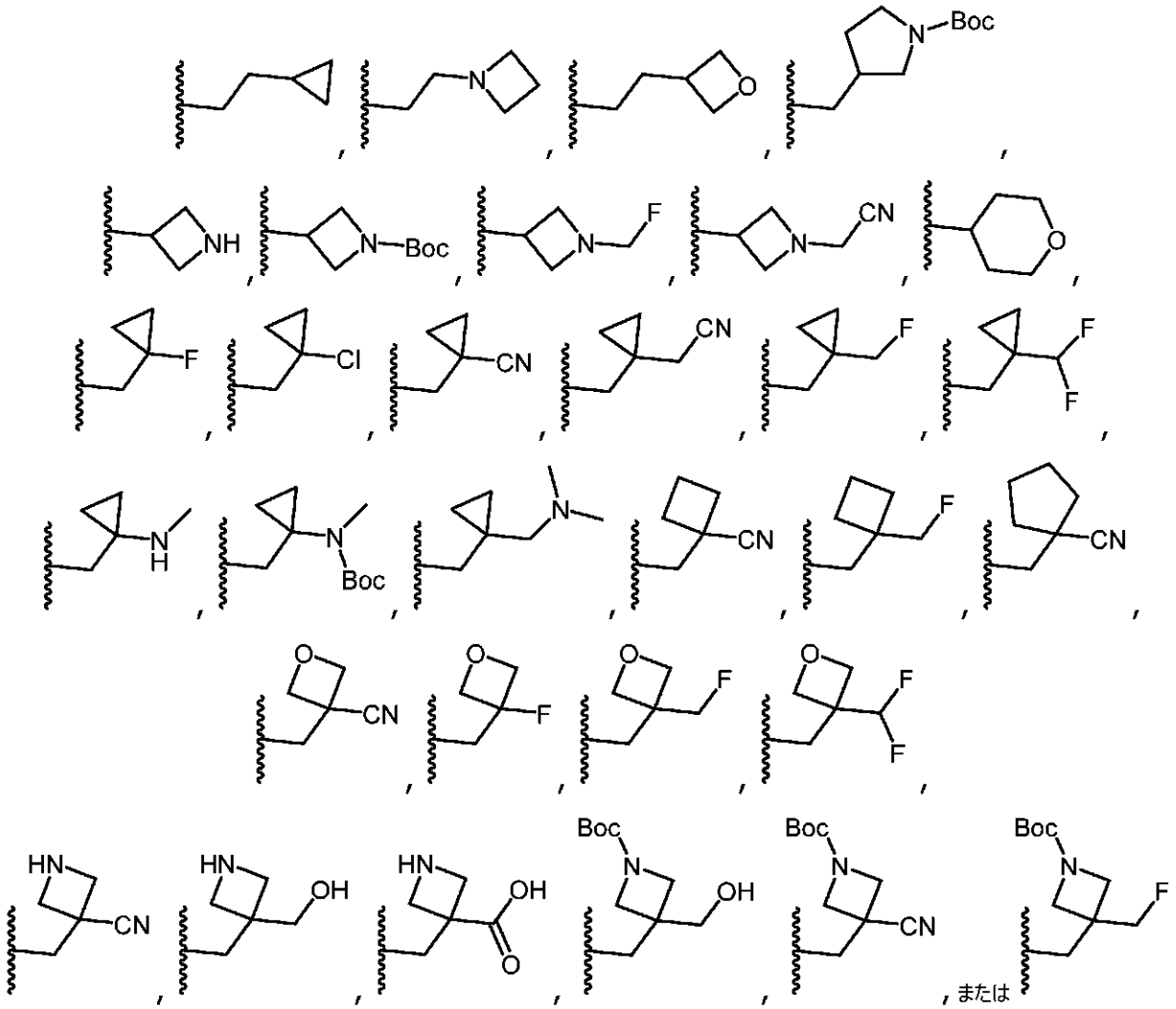
【化５１】



であり；

R^{11}は、

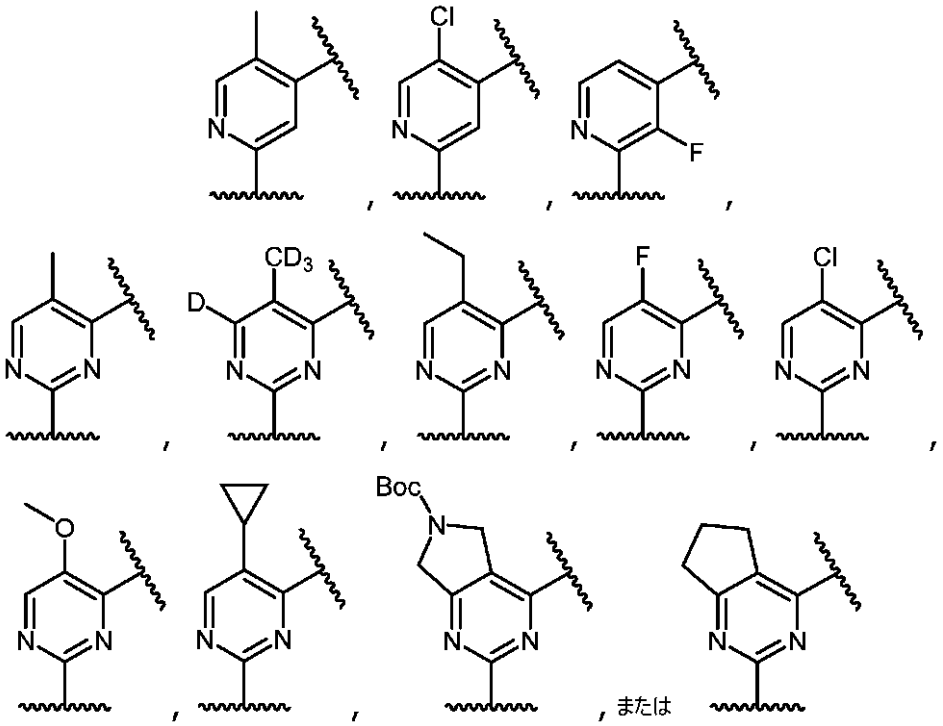
【化５２】



であり；

R^{12}は、

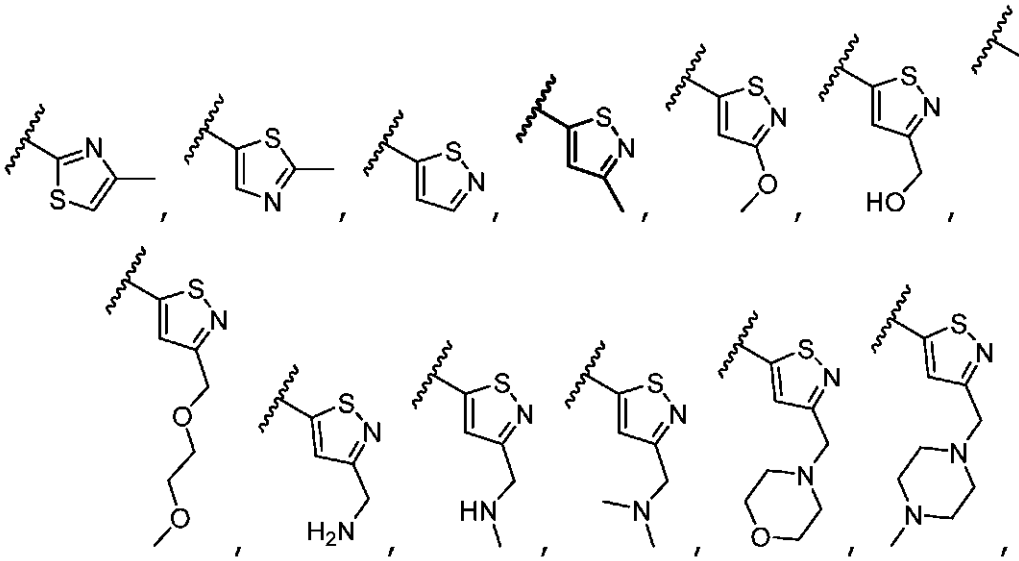
【化５３】



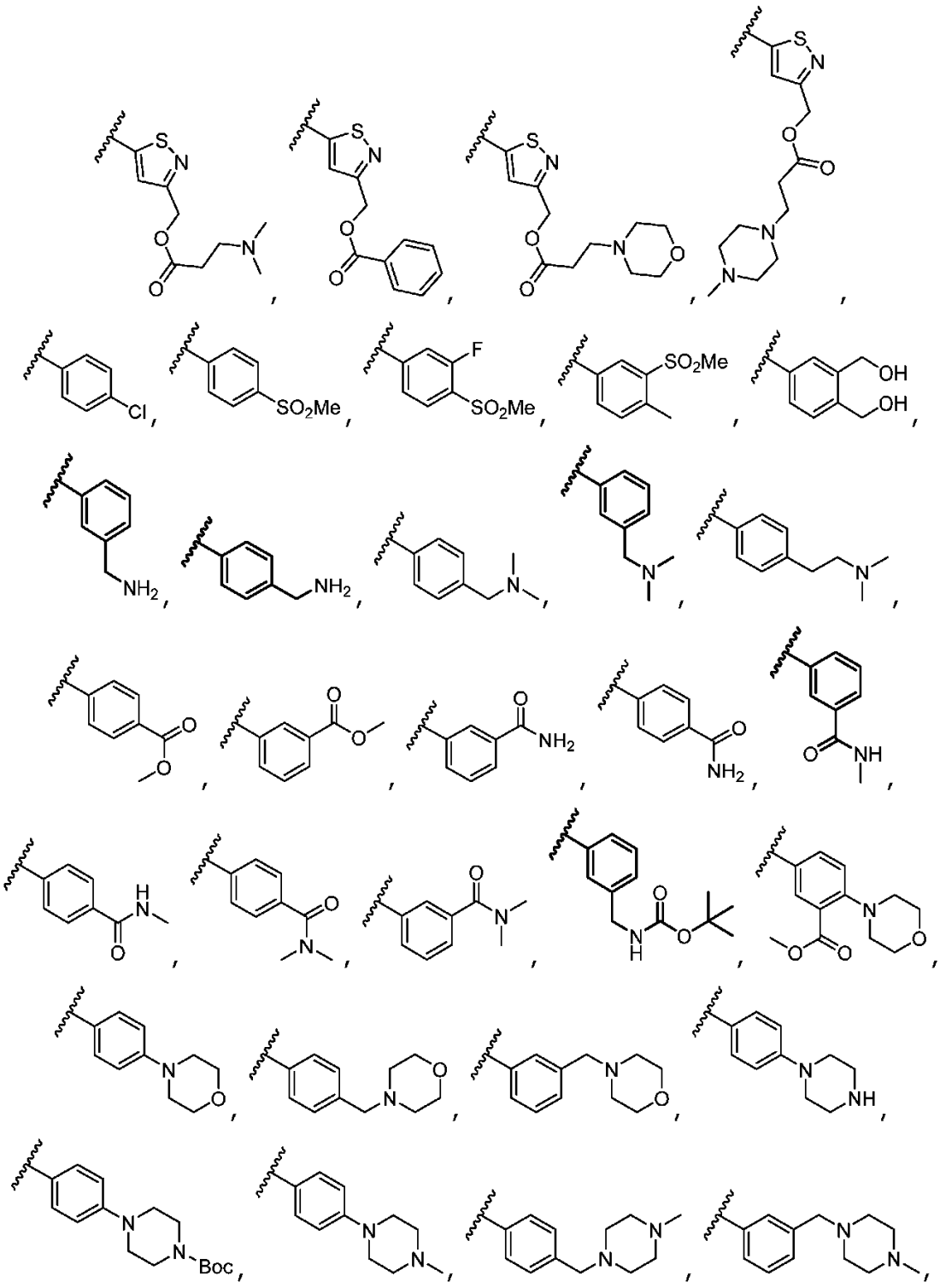
であり；

R^{13}は、

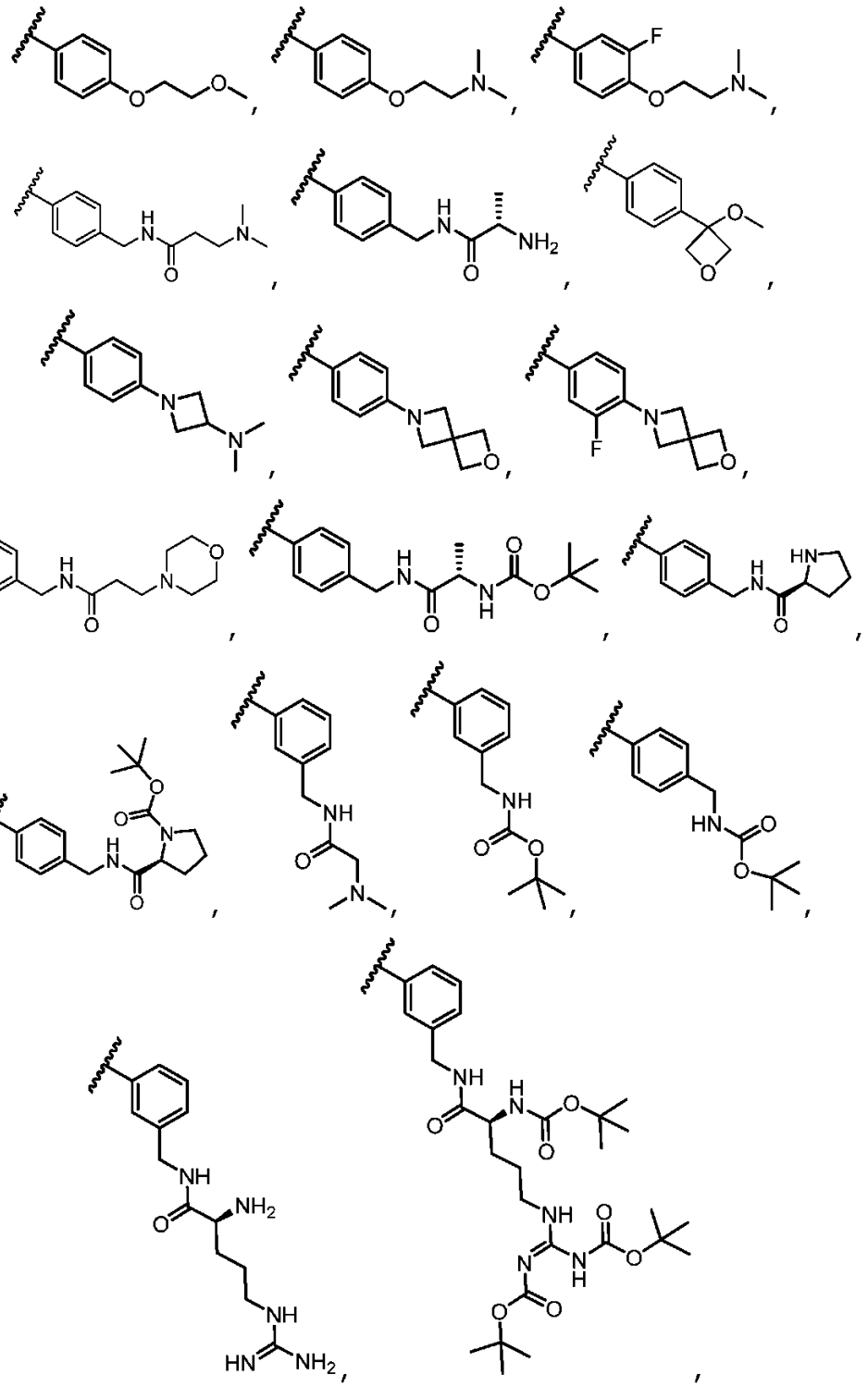
【化５４】



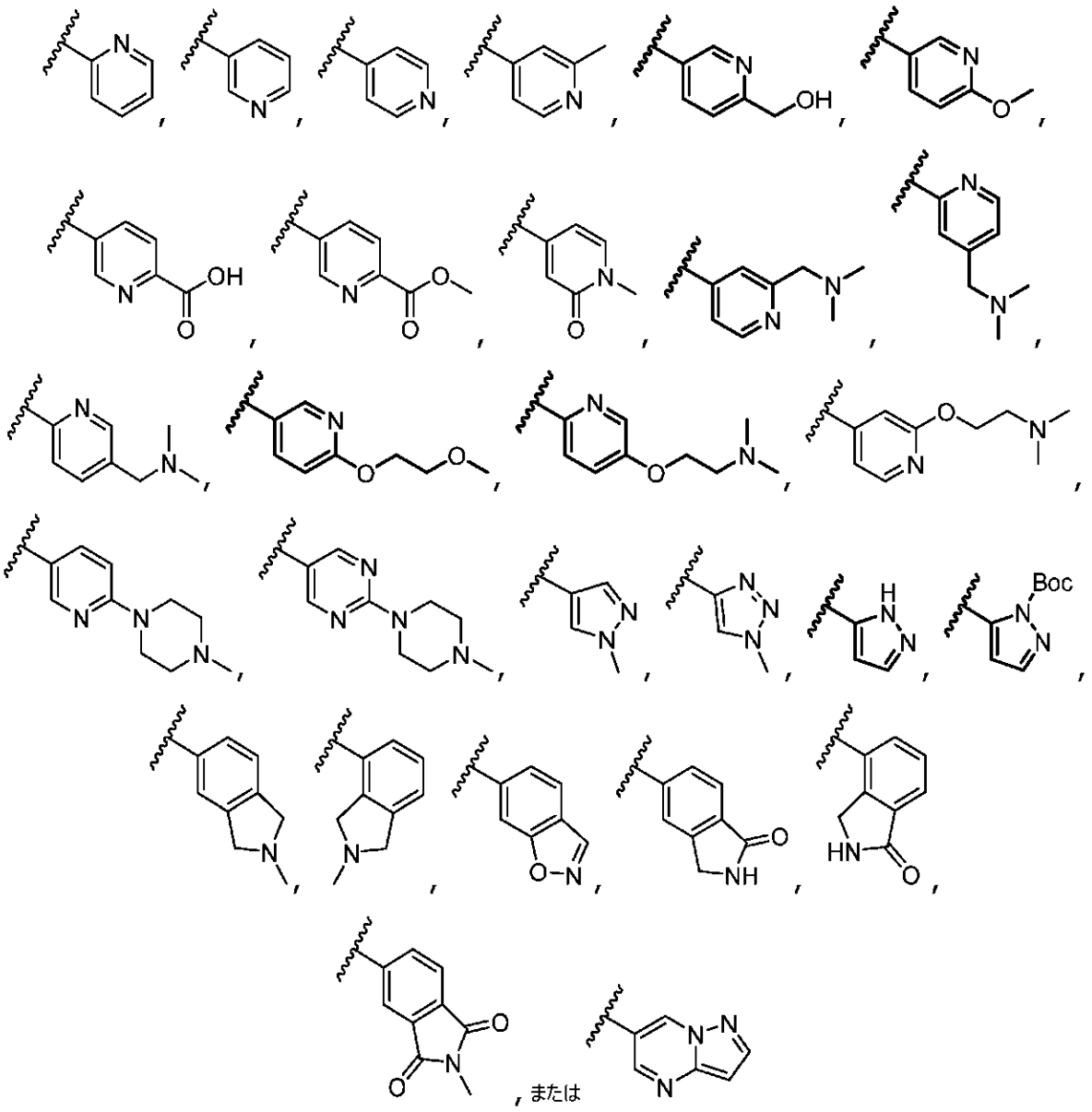
【化５５】



【化５６】



【化５７】



である］。

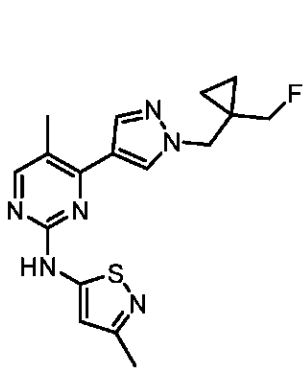
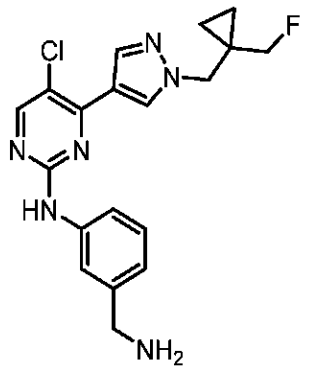
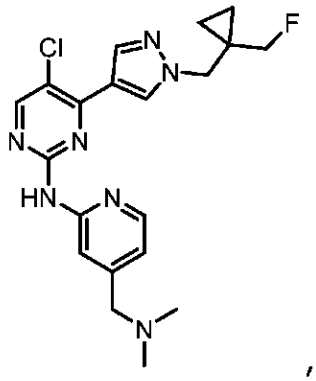
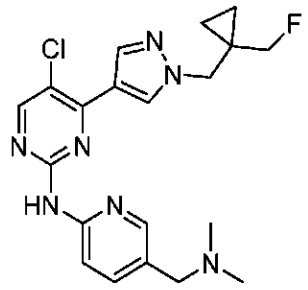
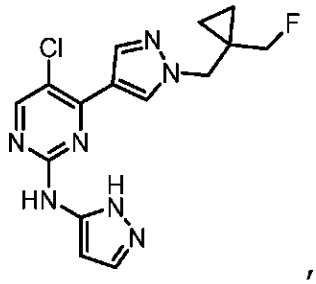
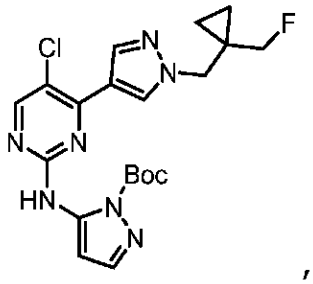
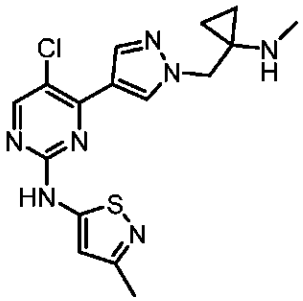
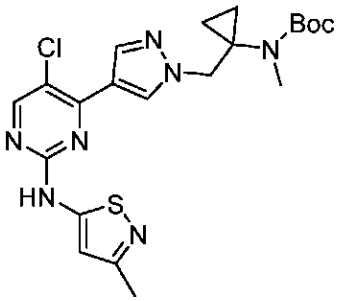
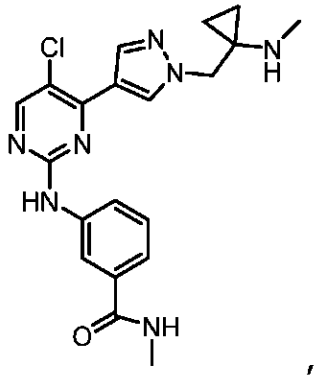
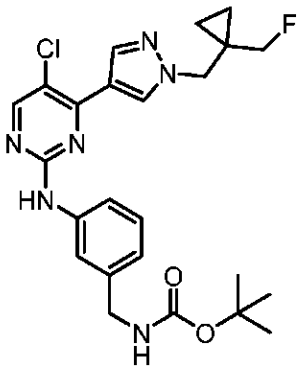
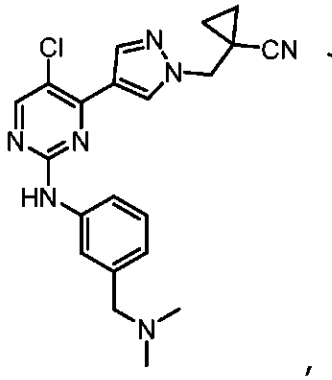
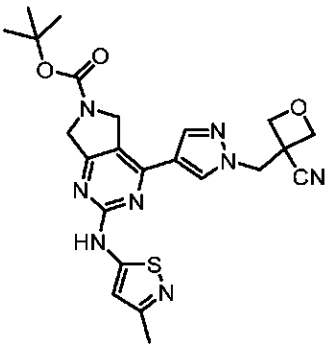
【請求項１３】

Ｒ^{2}がＮＨである、請求項１から１２のうちの一項に記載の化合物。

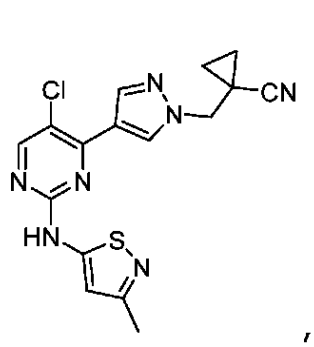
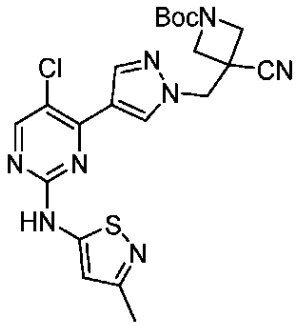
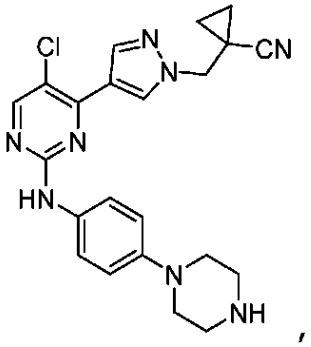
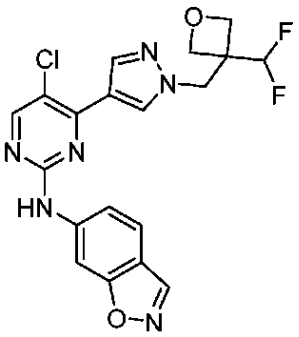
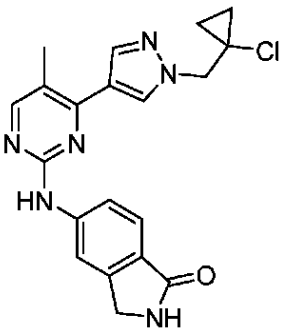
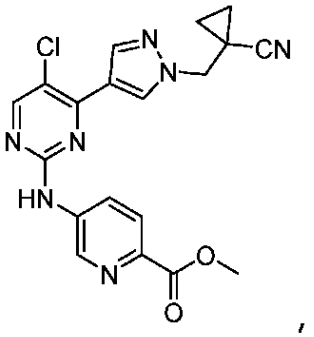
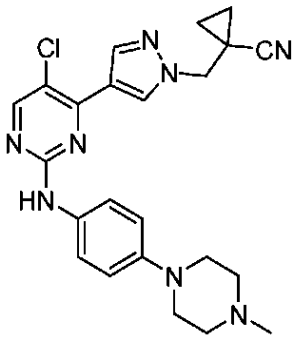
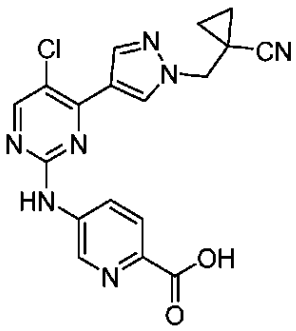
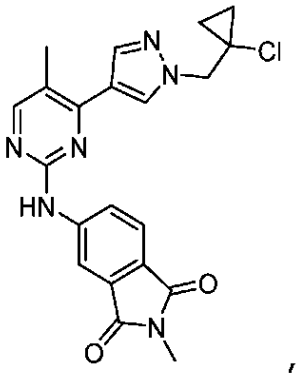
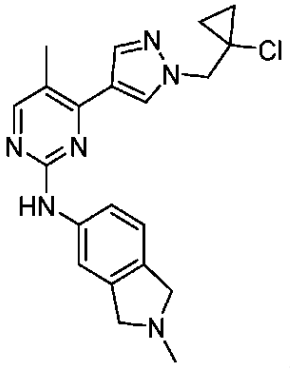
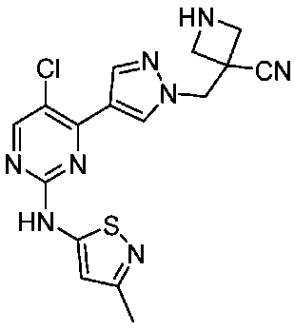
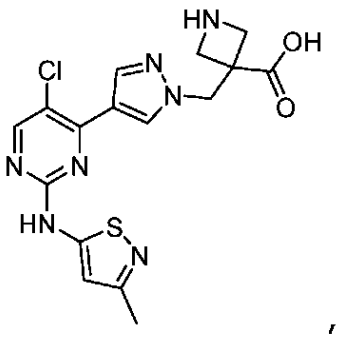
【請求項１４】

前記化合物が、

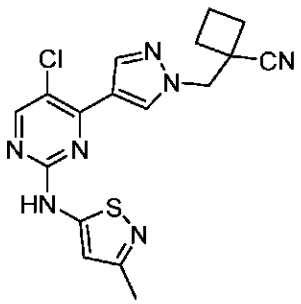
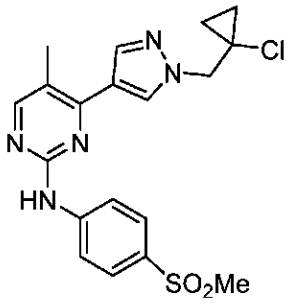
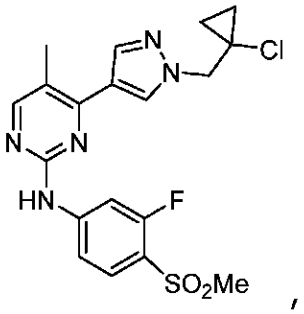
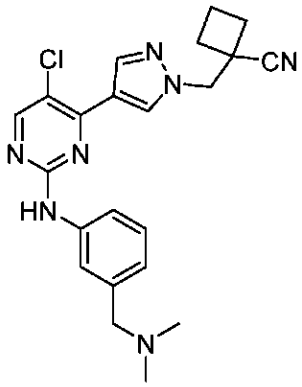
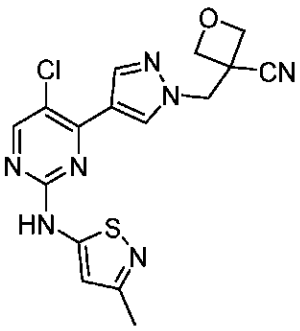
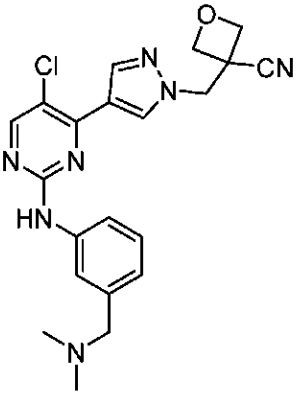
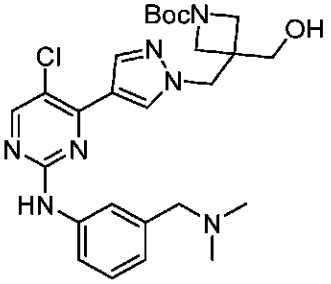
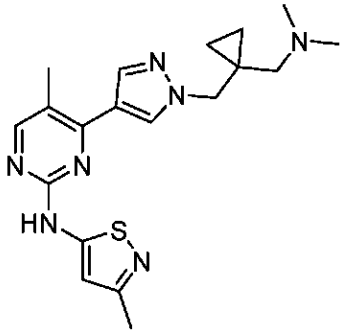
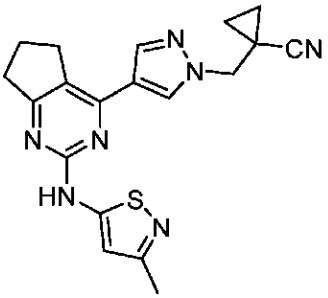
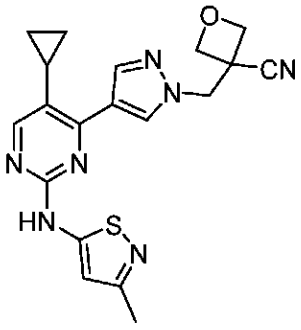
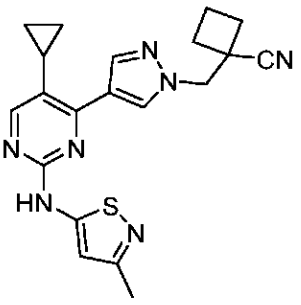
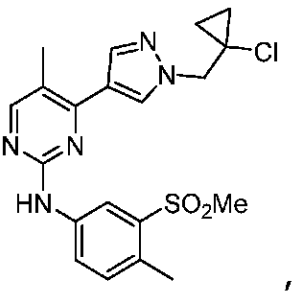
【化５８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

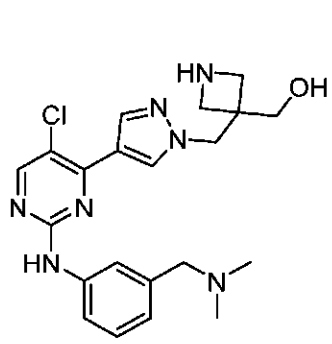
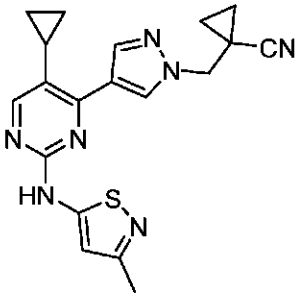
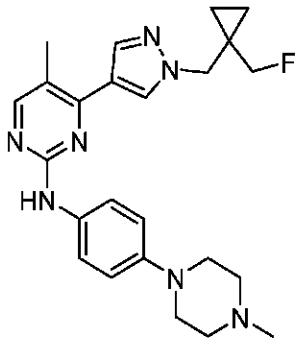
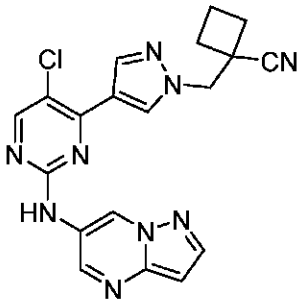
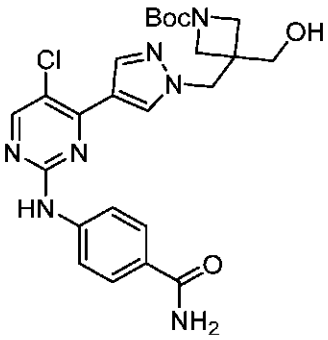
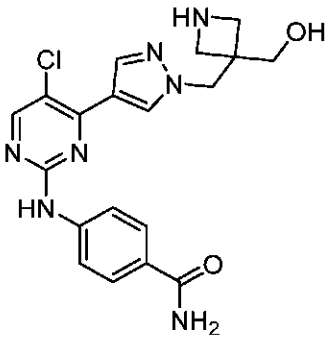
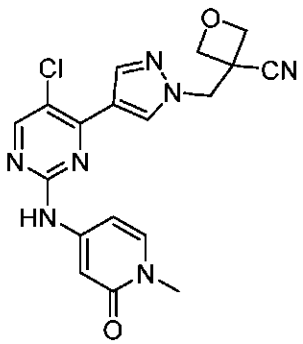
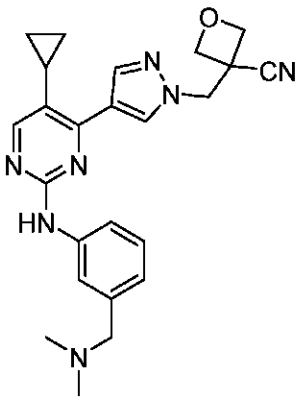
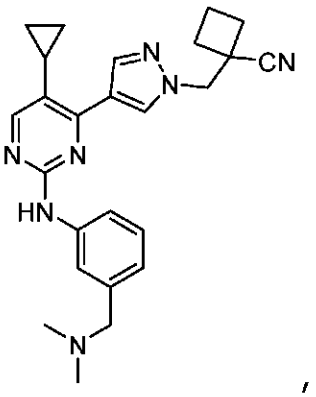
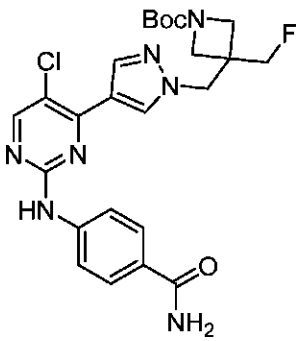
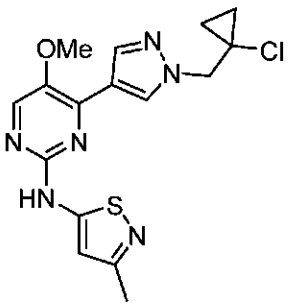
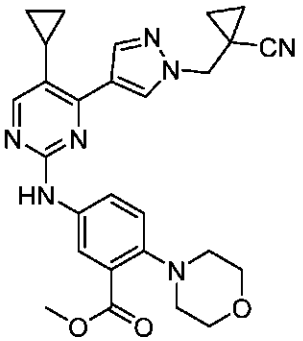
【化５９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

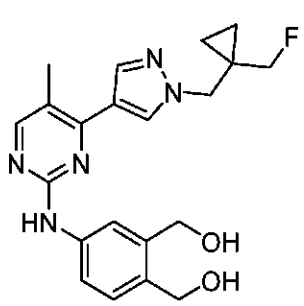
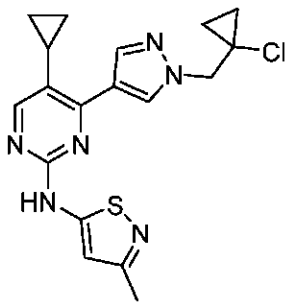
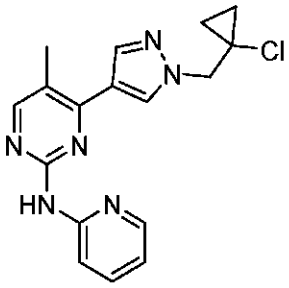
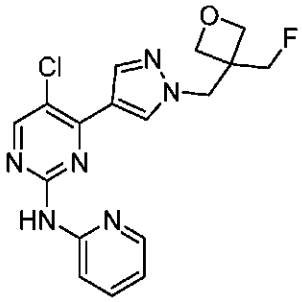
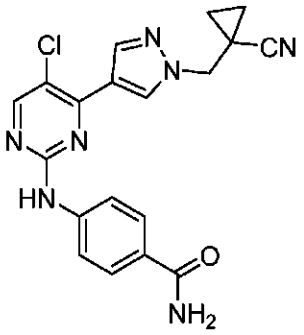
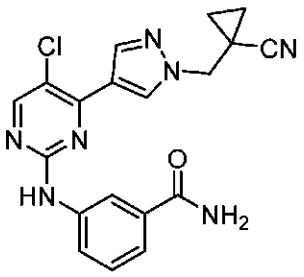
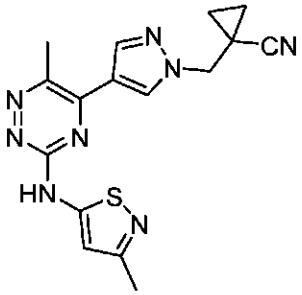
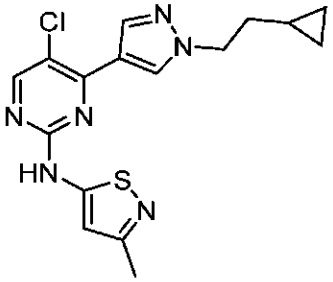
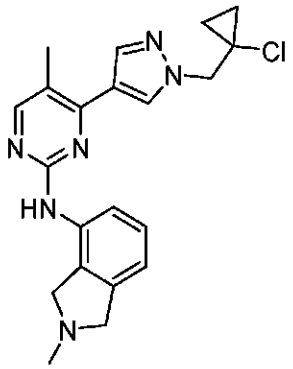
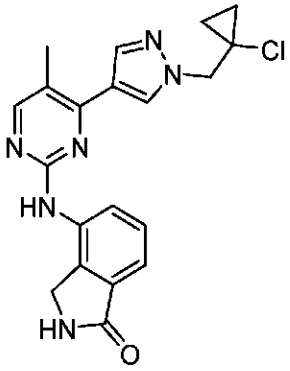
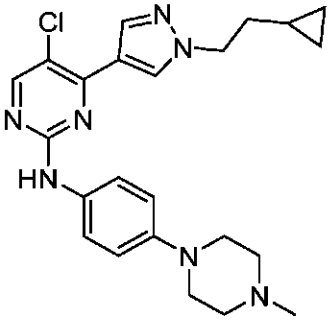
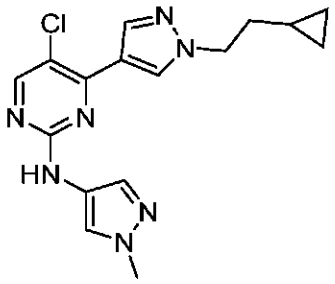
【化６０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

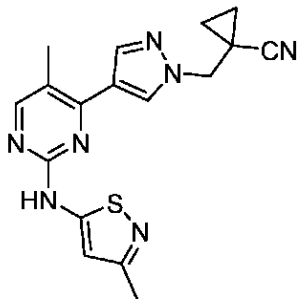
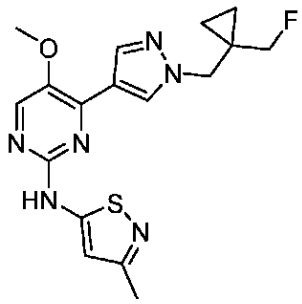
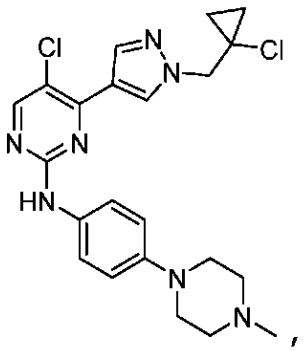
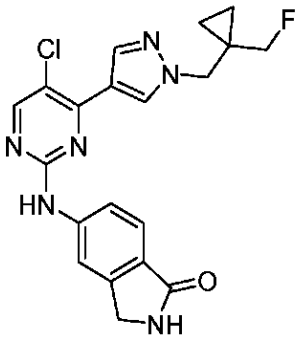
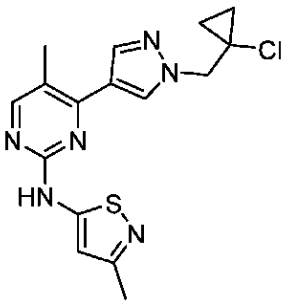
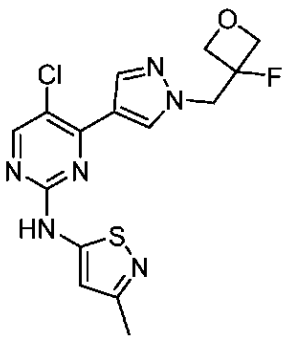
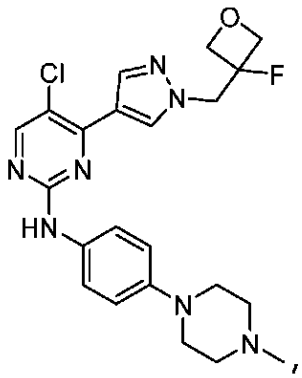
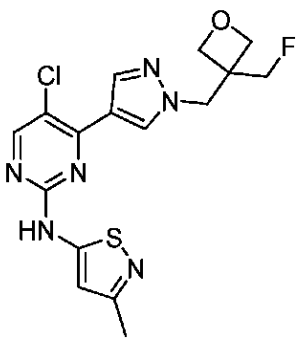
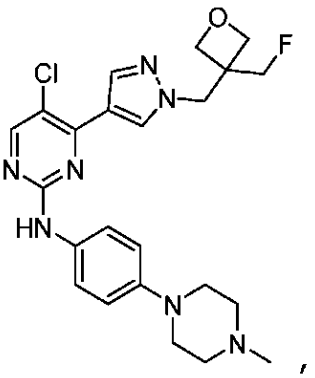
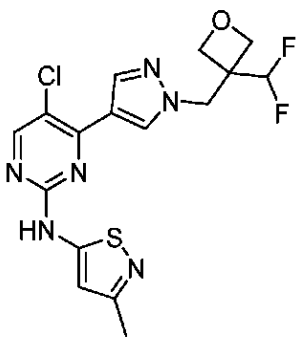
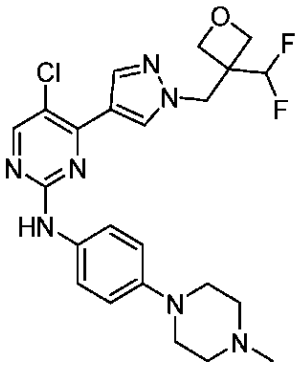
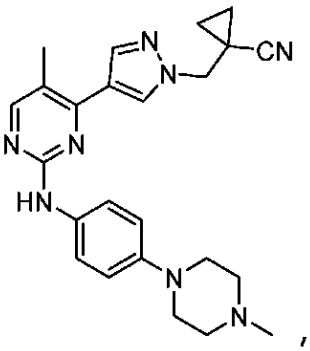
【化６１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


【化６２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

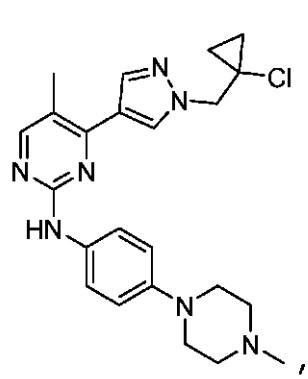
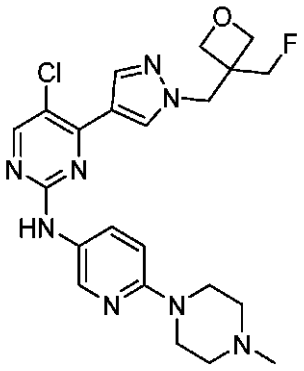
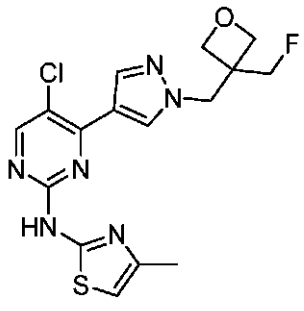
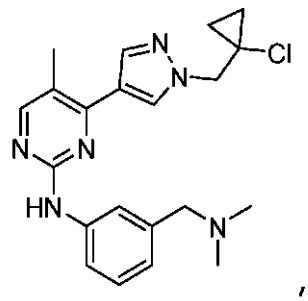
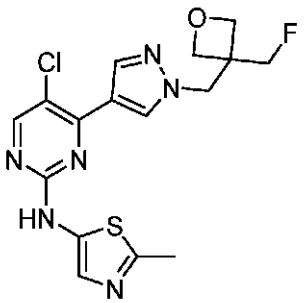
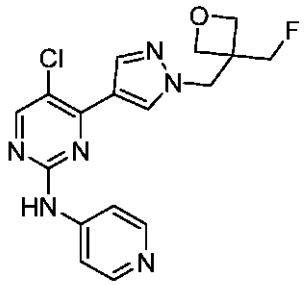
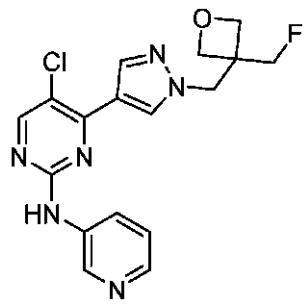
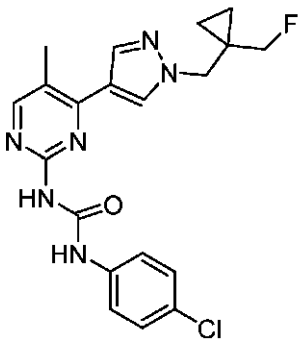
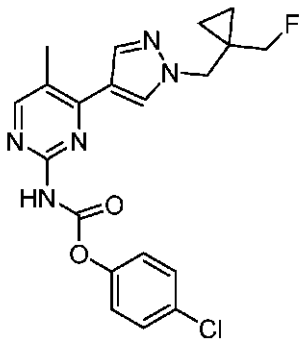
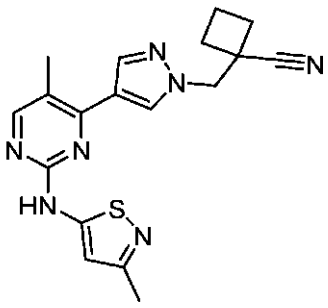
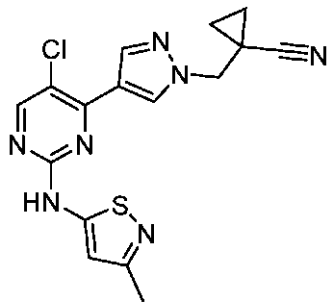
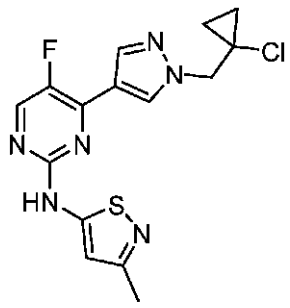
20

30

40

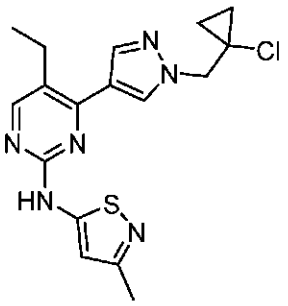
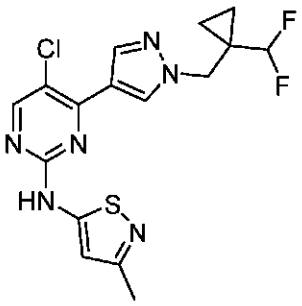
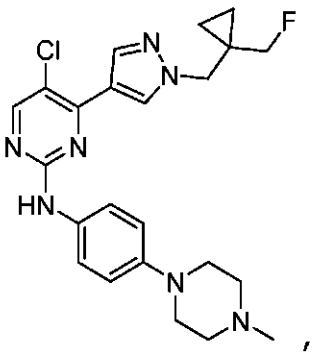
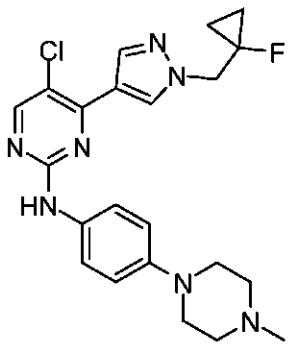
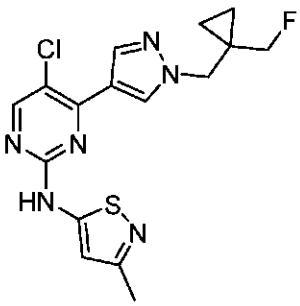
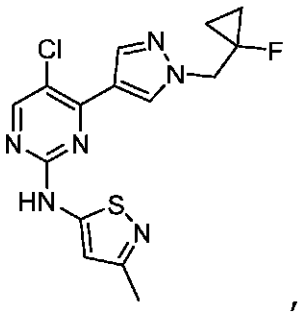
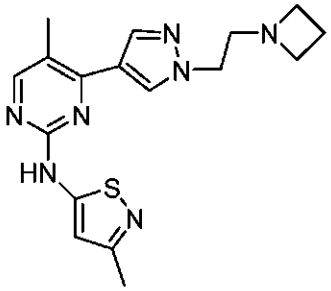
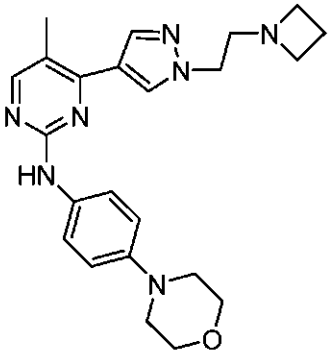
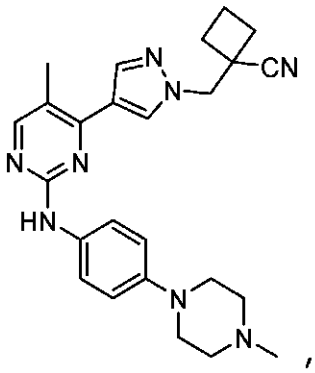
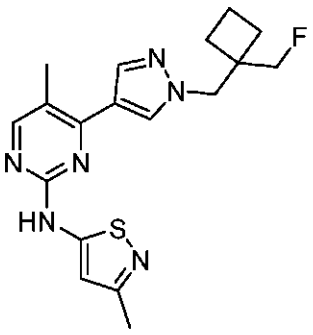
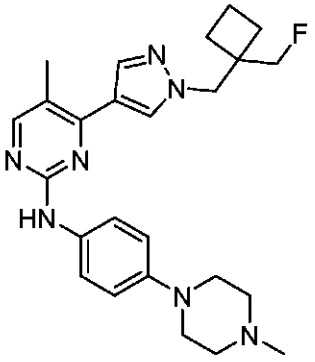
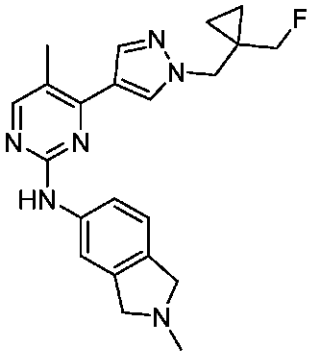
50

【化６４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

【0】

【化６５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

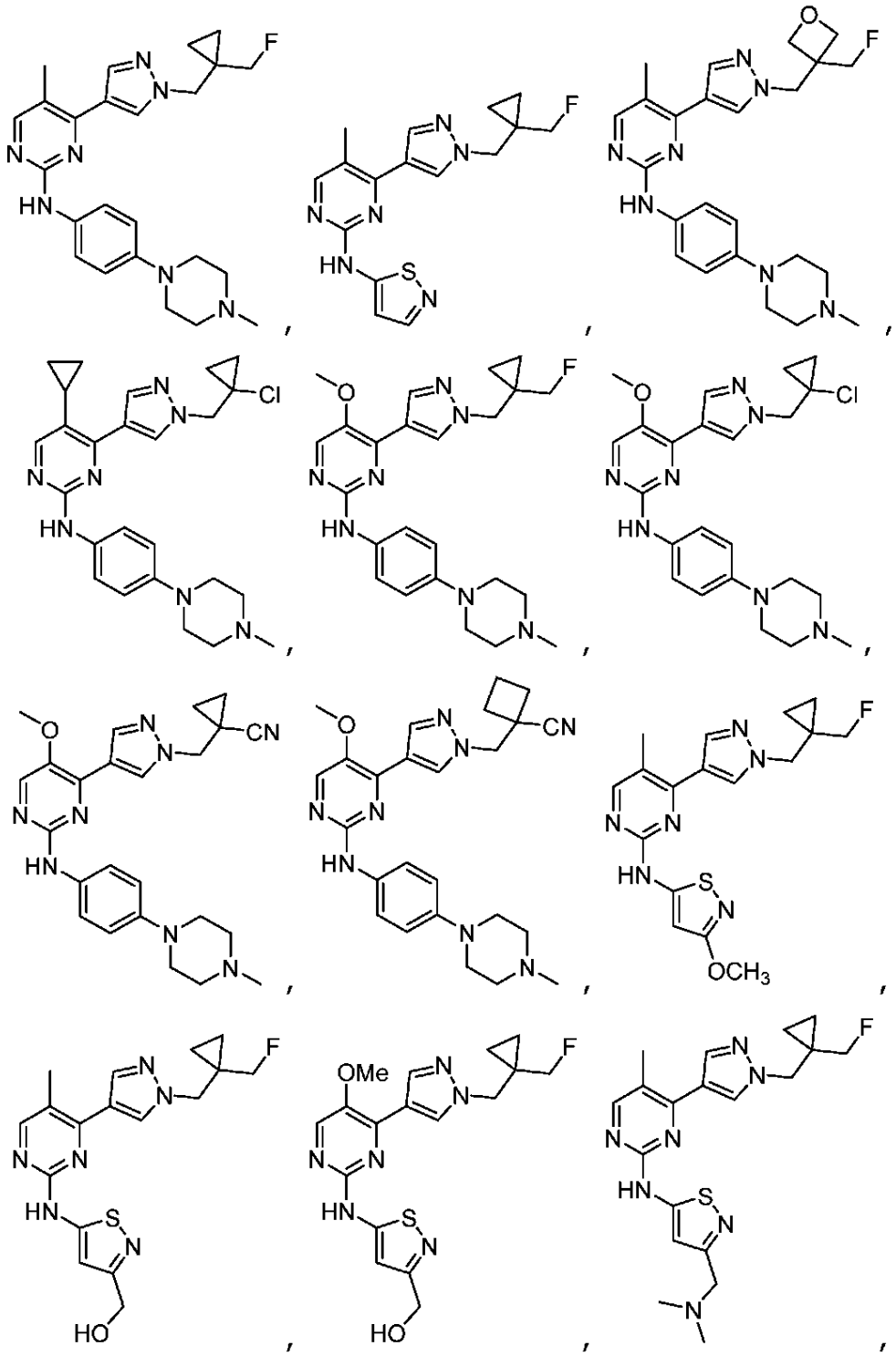
20

30

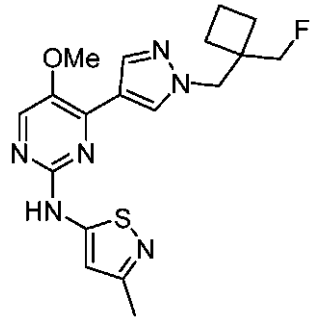
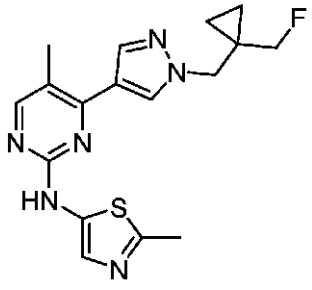
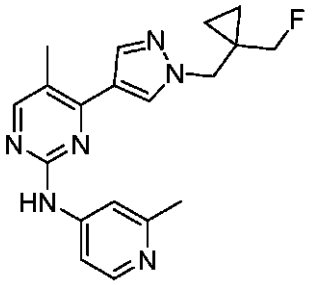
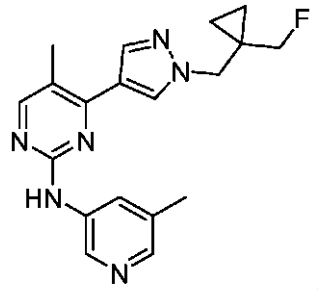
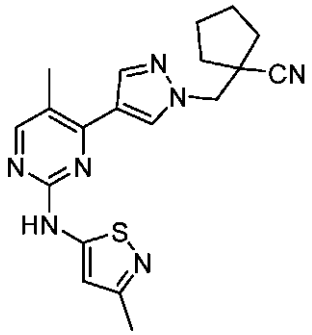
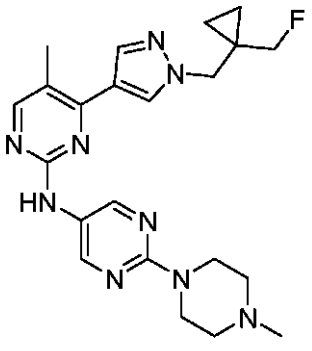
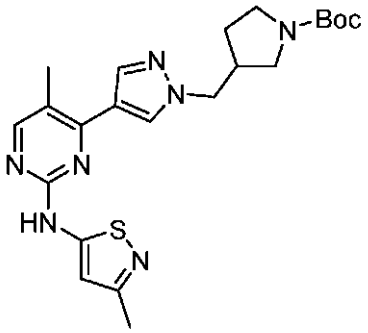
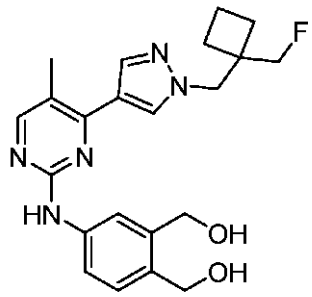
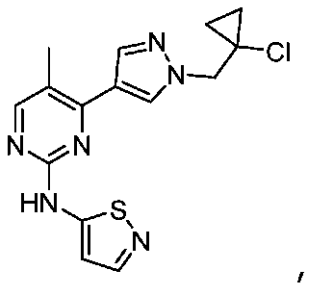
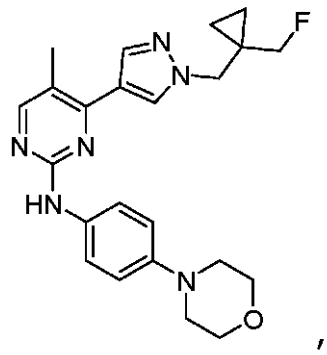
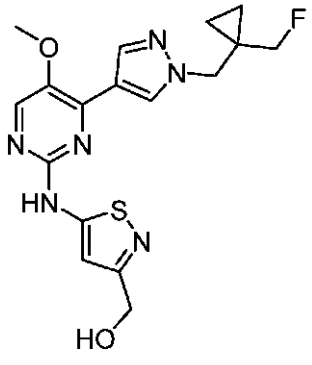
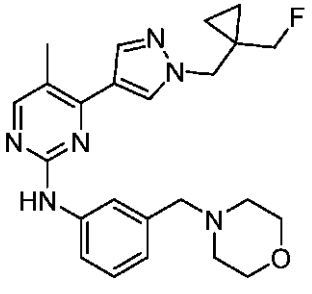
40

50

【化６６】



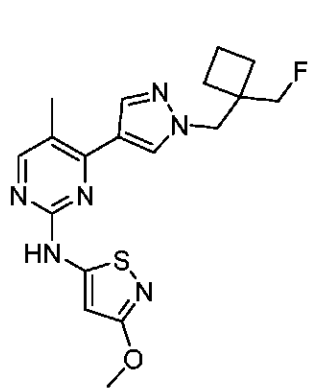
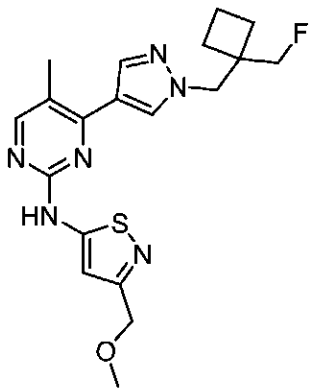
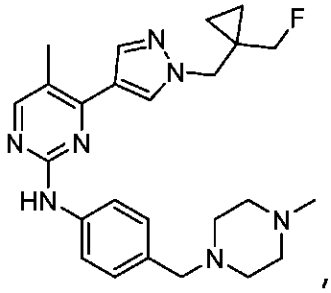
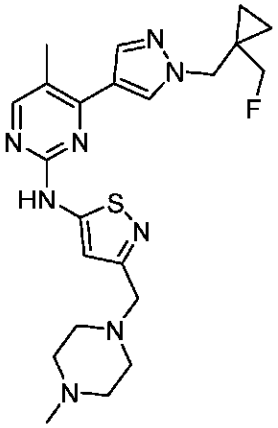
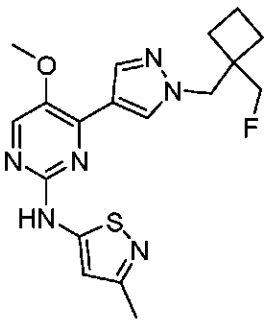
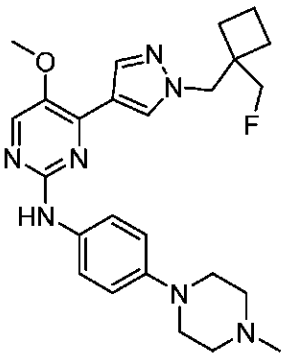
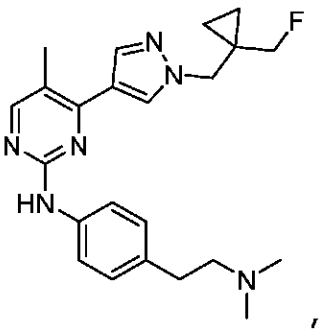
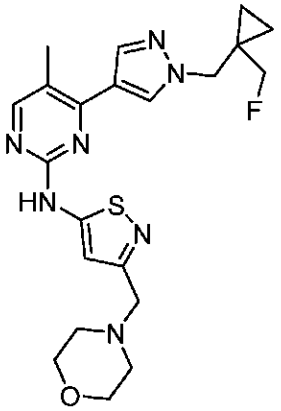
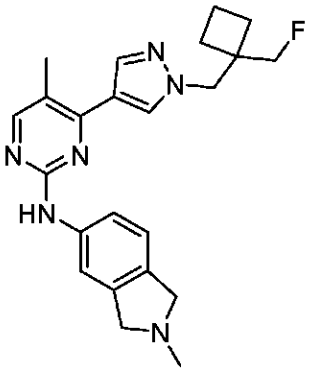
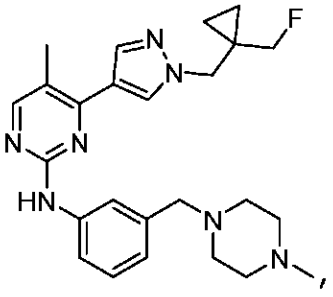
【化６７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

40

50

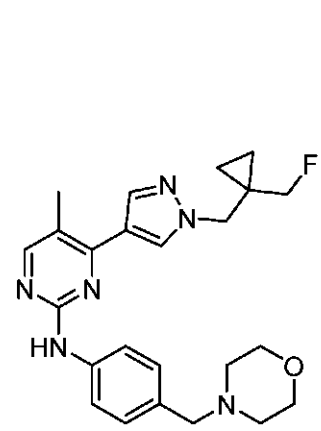
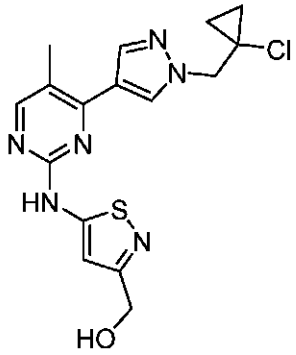
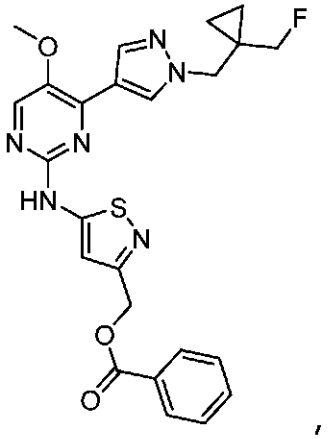
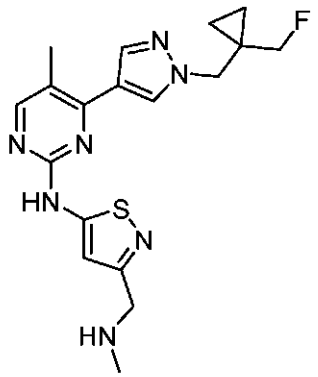
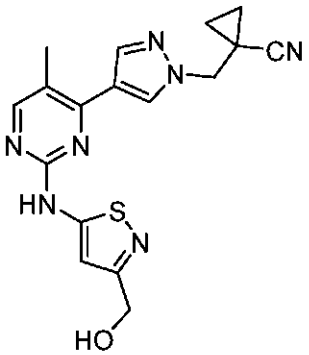
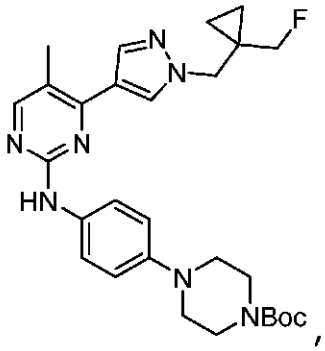
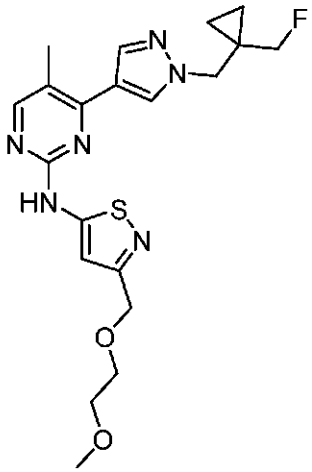
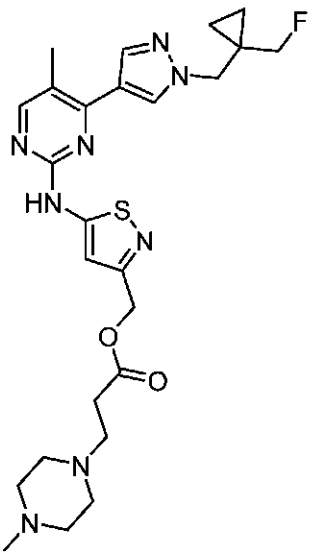
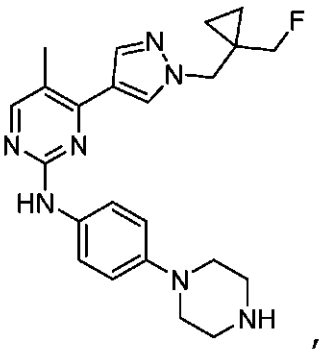
【化６８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

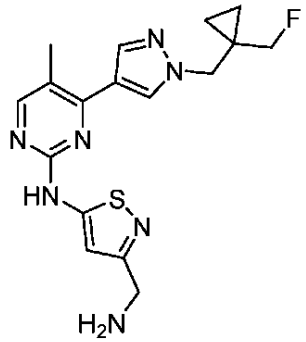
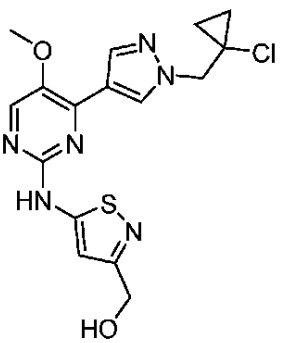
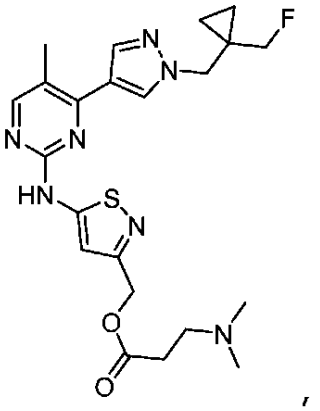
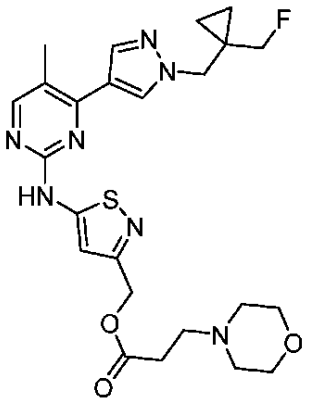
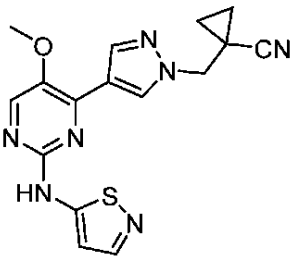
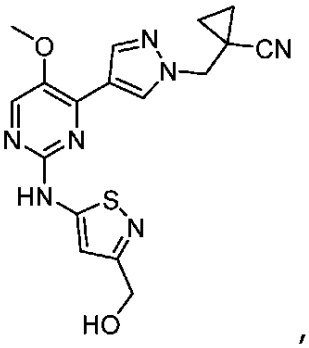
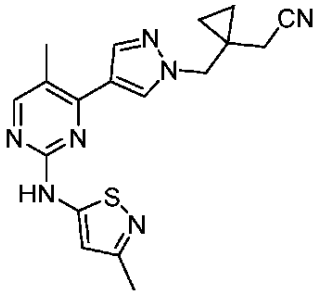
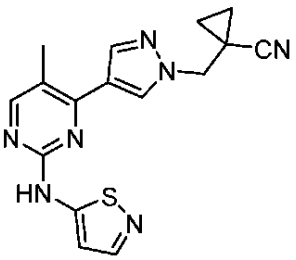
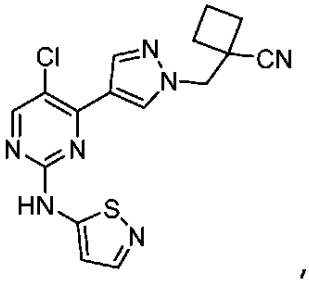
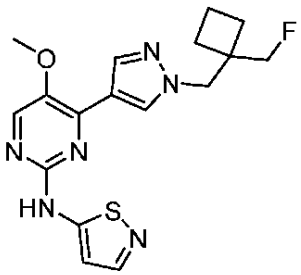
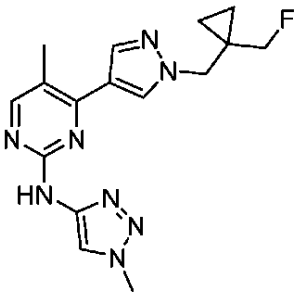
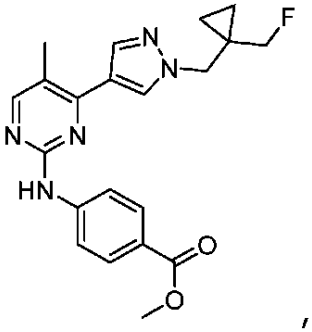
40

50

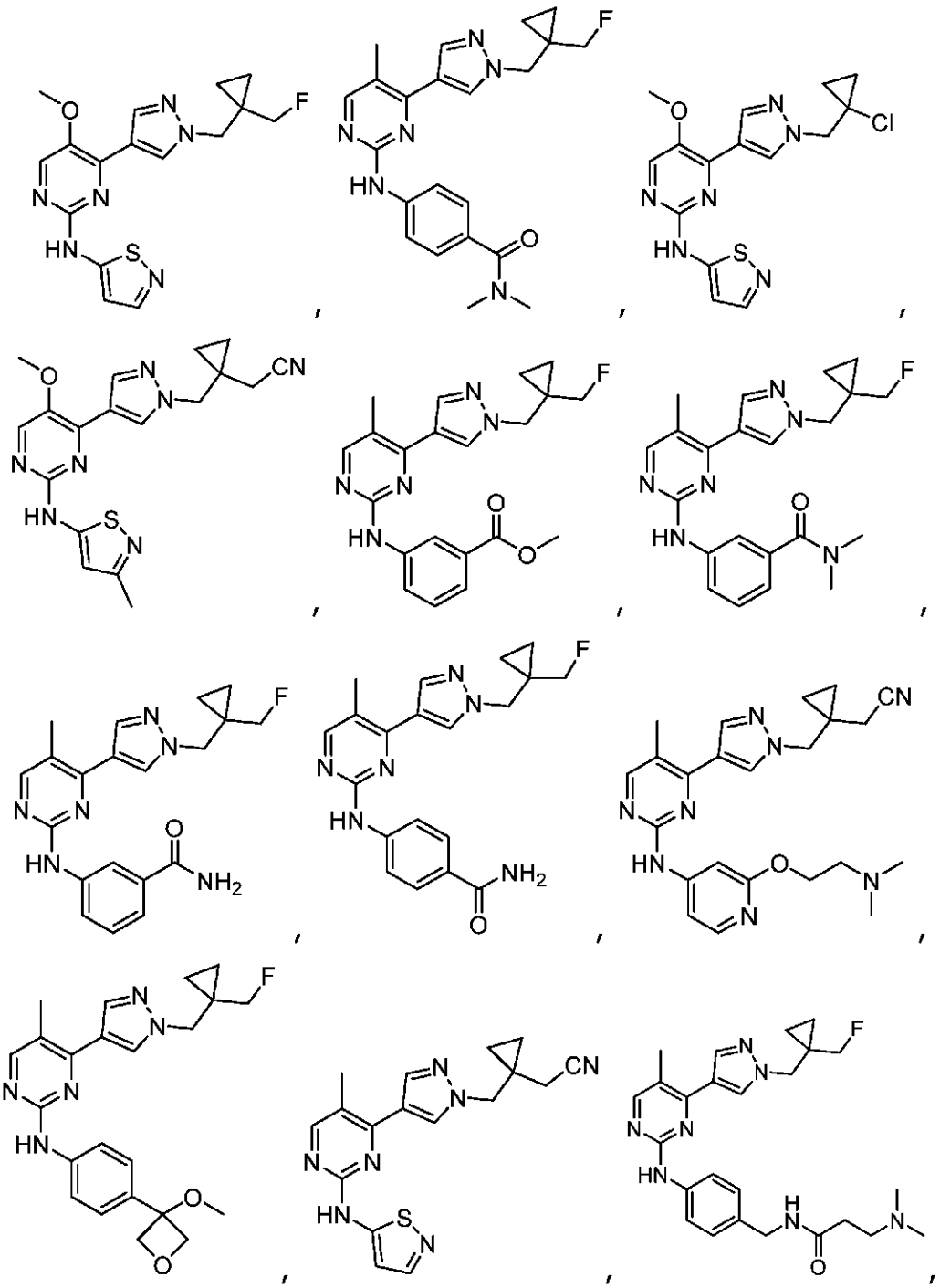
【化６９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

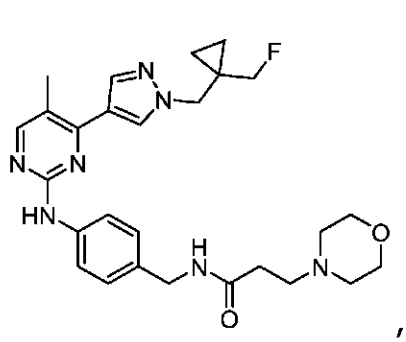
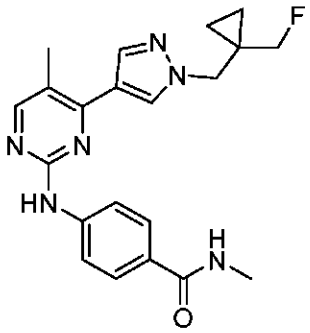
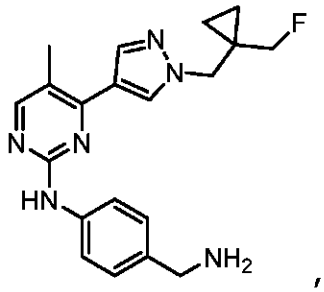
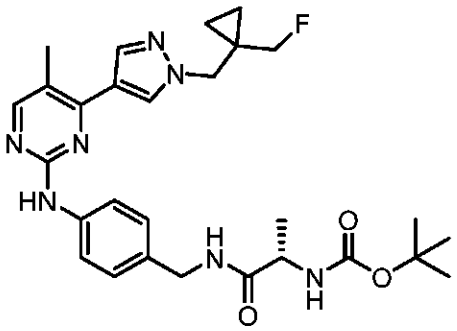
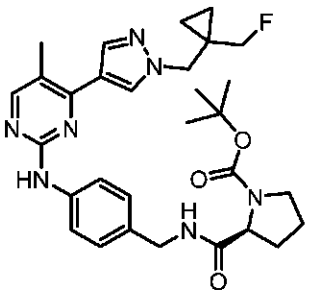
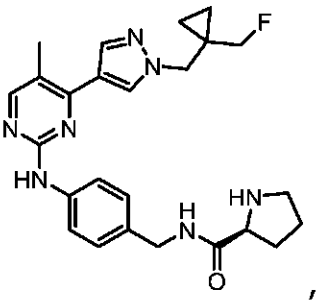
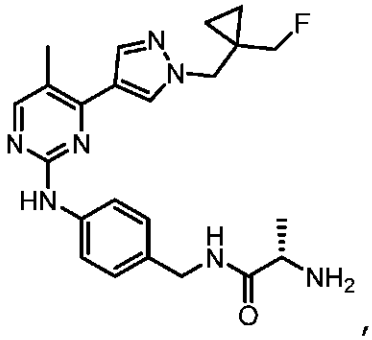
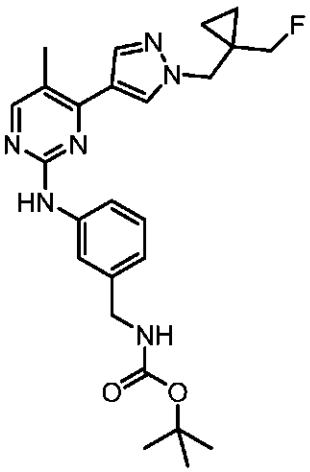
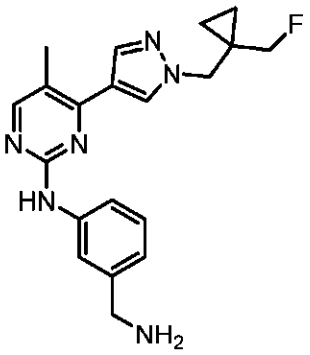
【化７０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

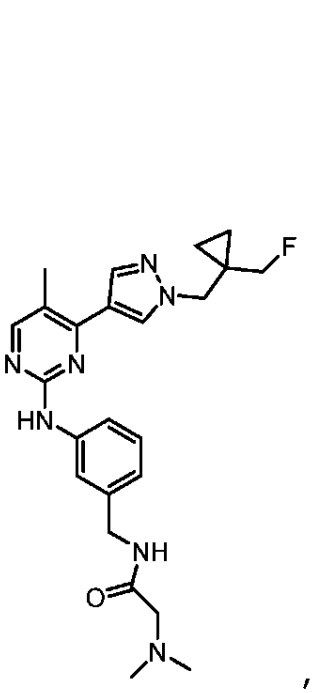
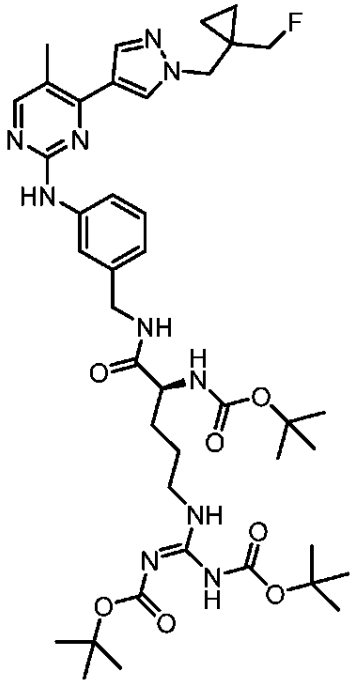
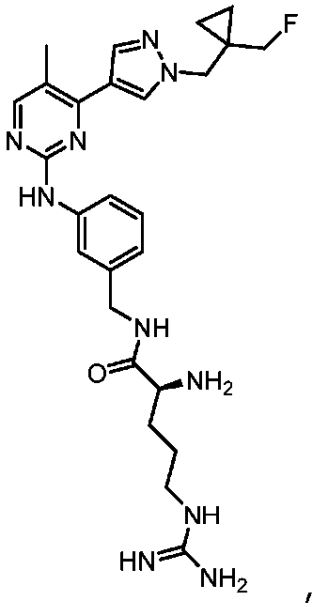
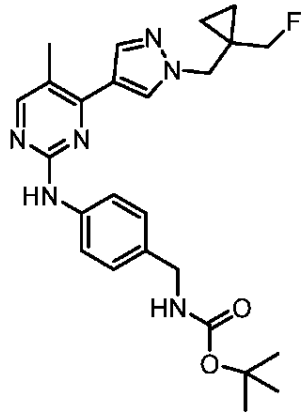
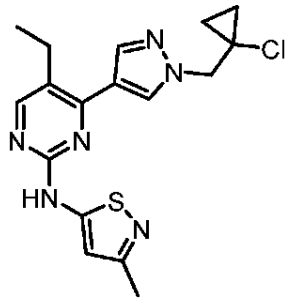
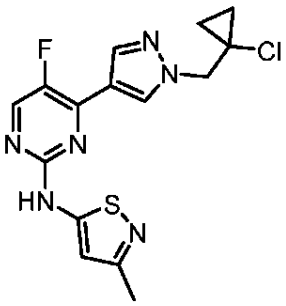
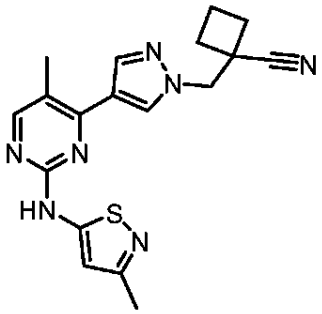
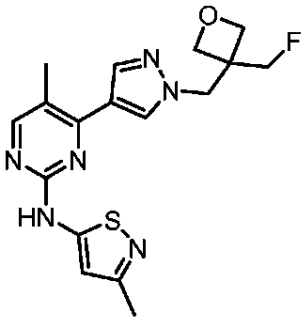
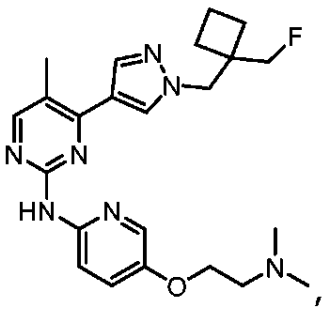
【化７１】



【化７２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

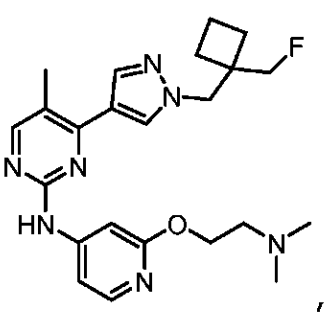
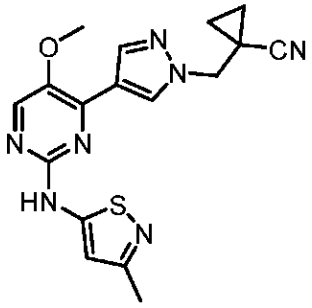
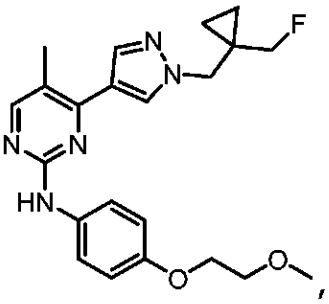
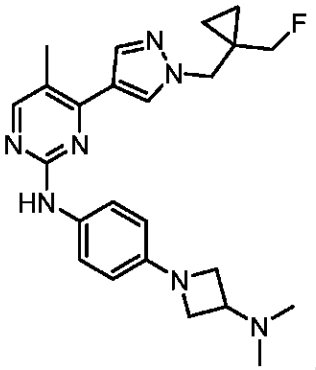
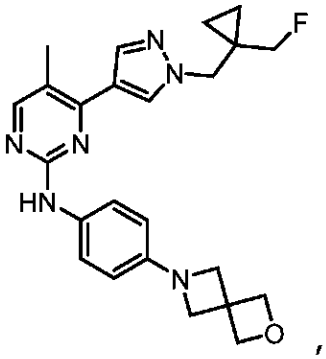
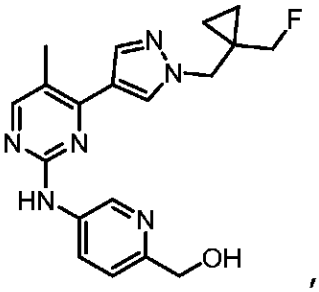
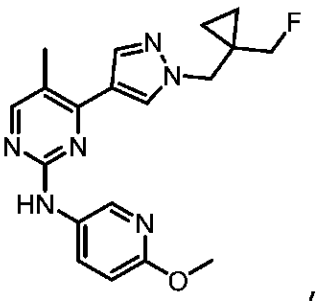
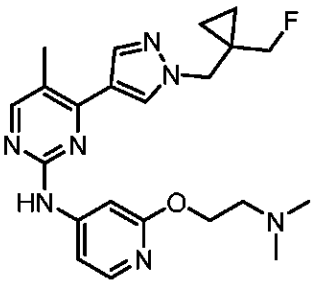
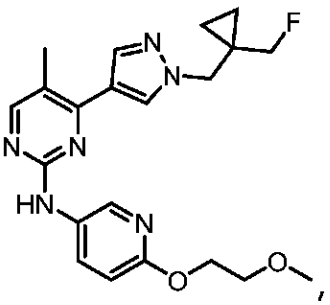
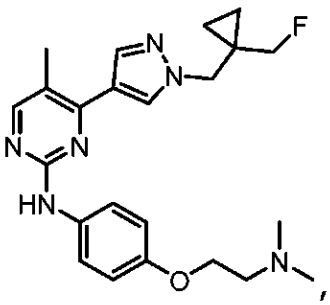
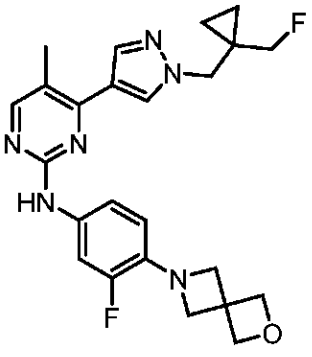
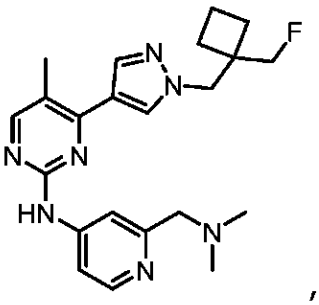
,

,

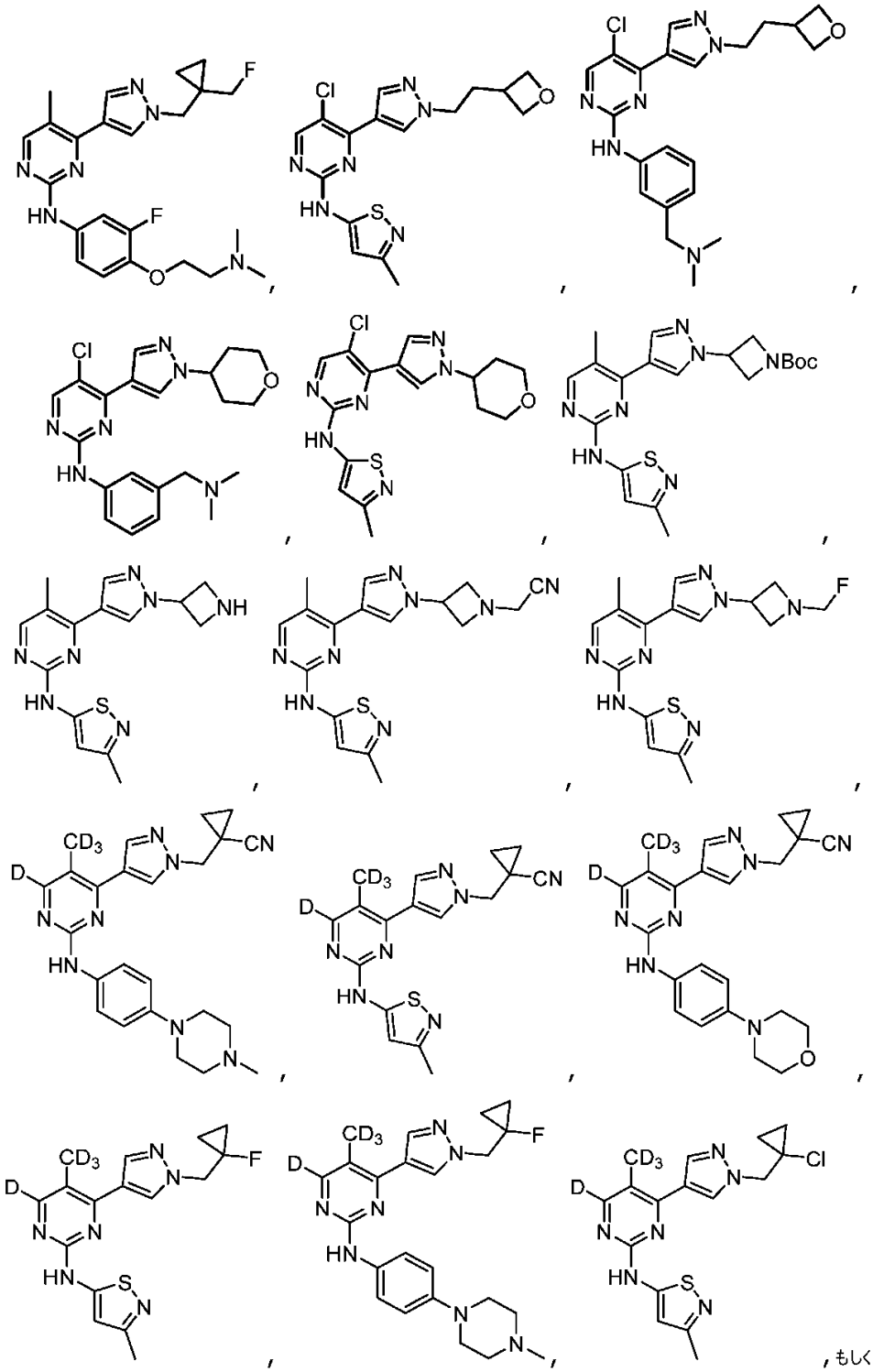
,

,

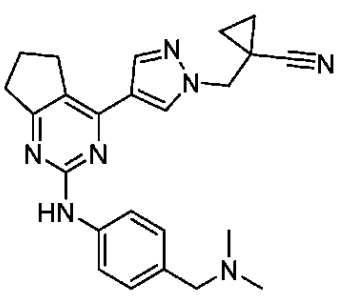
【化７４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

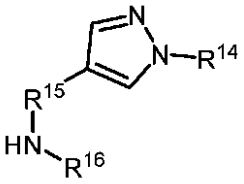
【化７５】



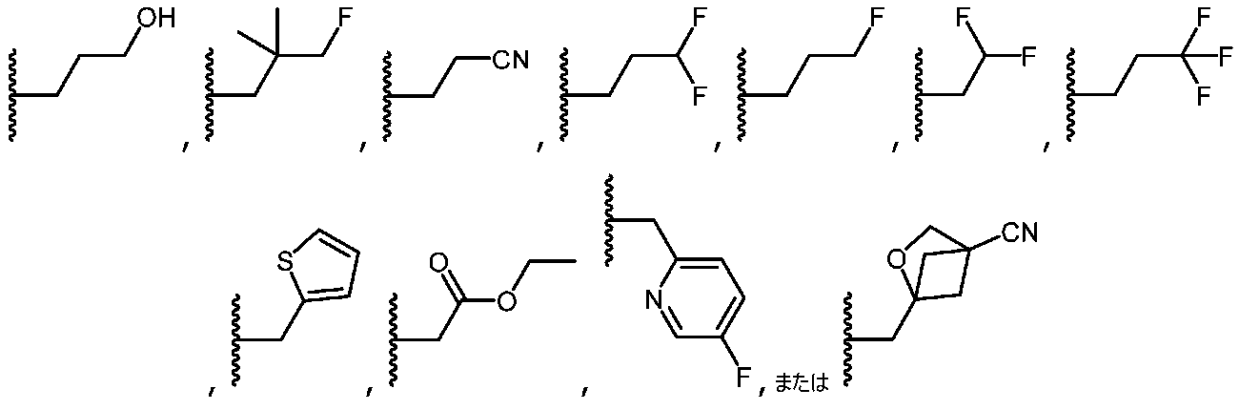
【化７６】



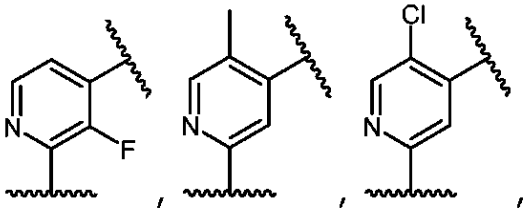
である、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１５】
式：
【化７７】



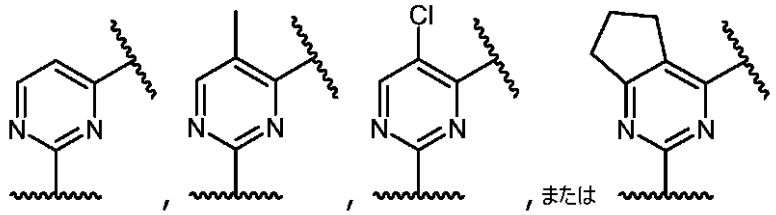
の化合物、または薬学的に許容されるその塩
[式中、
R^{14}は、
【化７８】



であり；
R^{15}は、
【化７９】

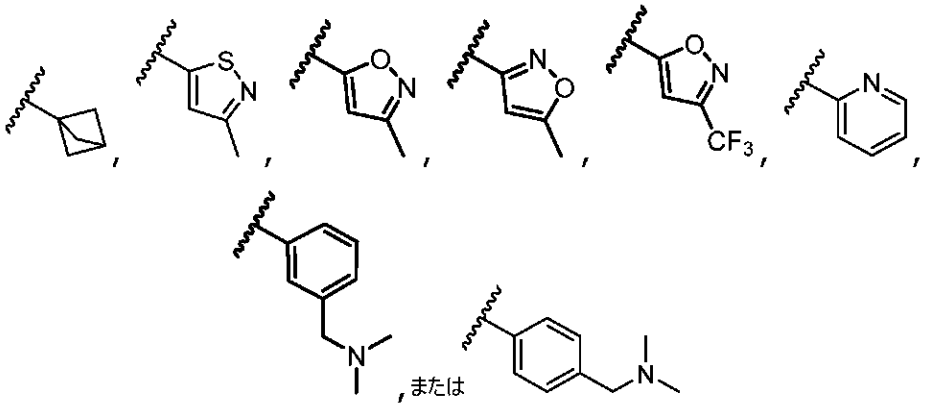


【化８０】



であり；
R^{16}は、

【化８１】



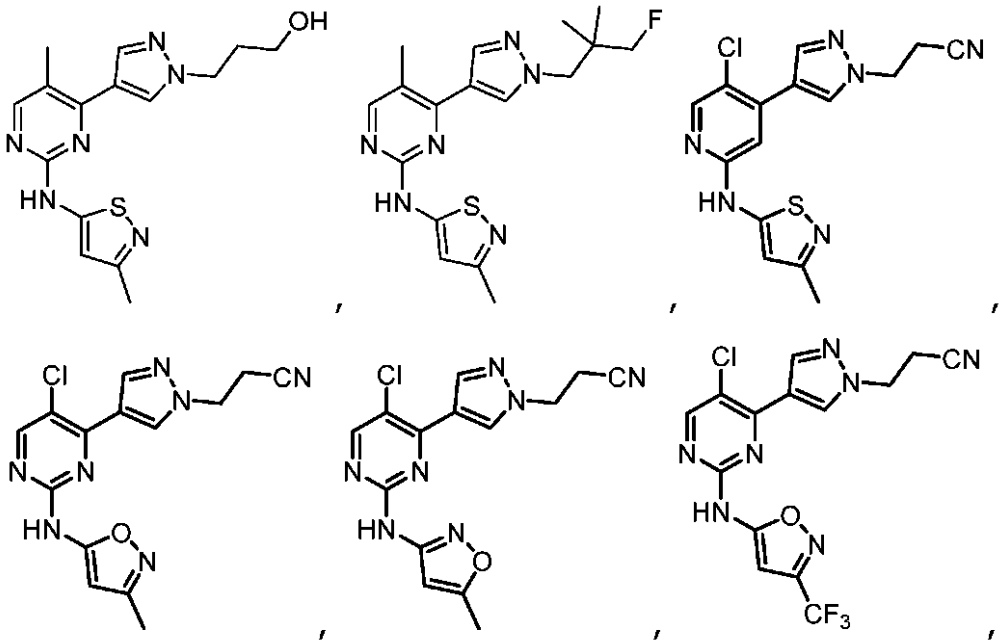
,または

である］。

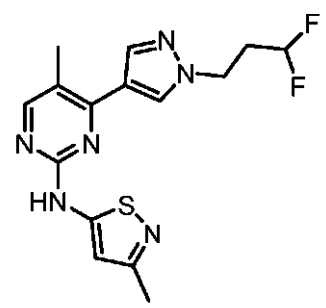
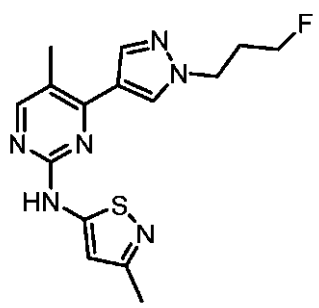
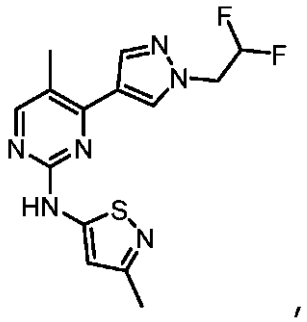
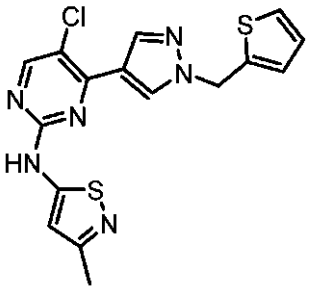
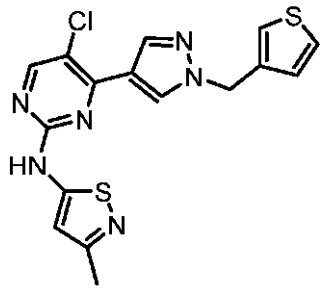
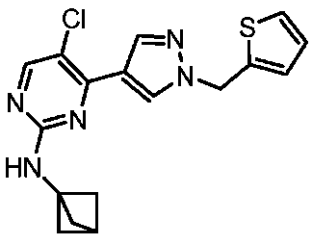
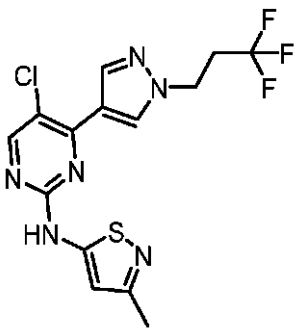
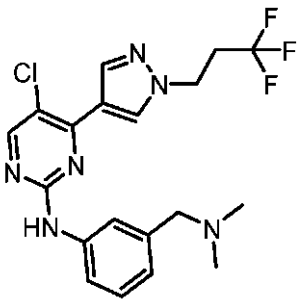
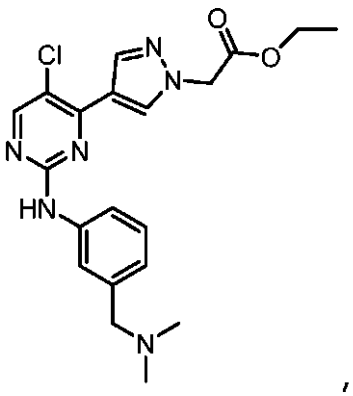
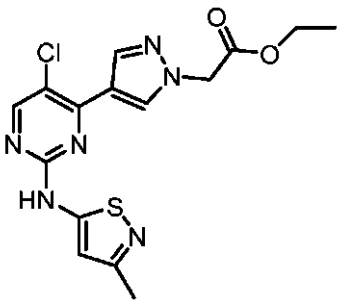
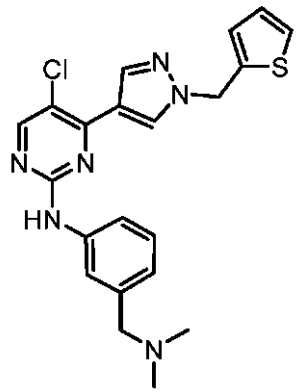
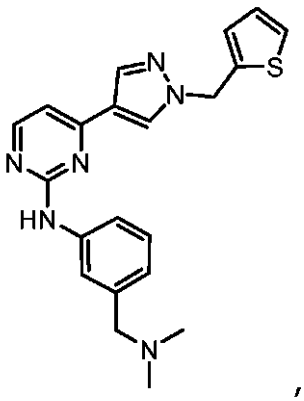
【請求項１６】

前記化合物が、

【化８２】



【化８３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

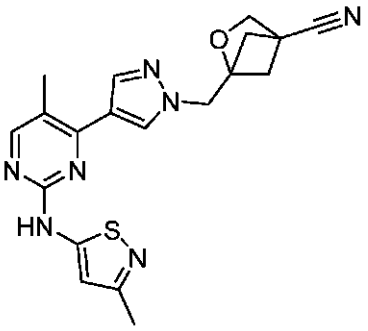
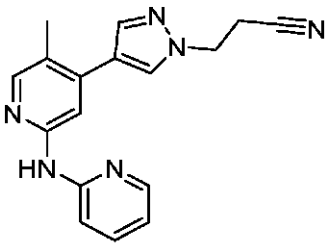
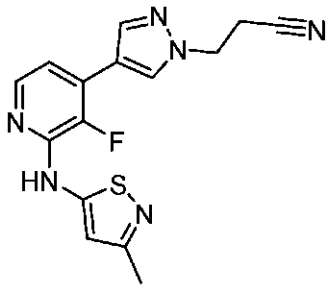
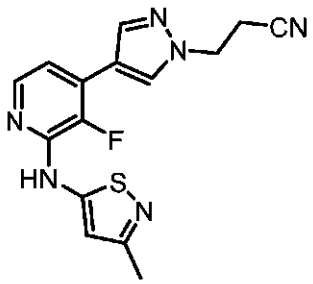
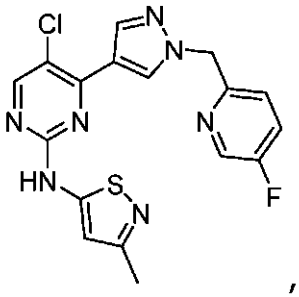
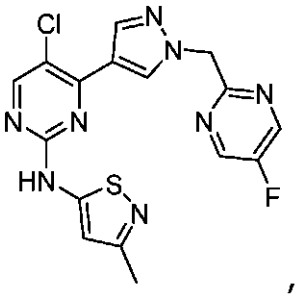
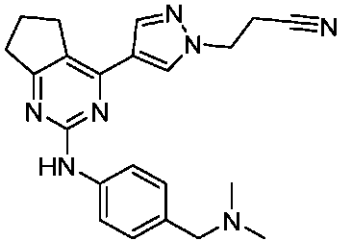
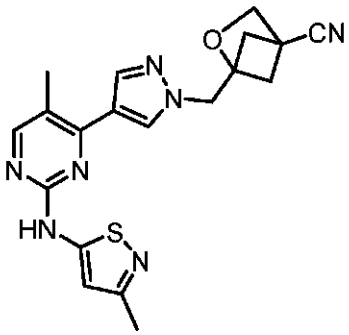
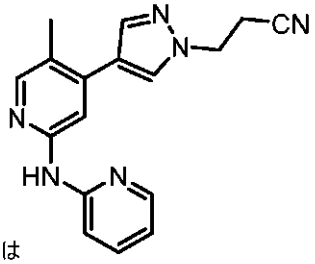
20

30

40

50

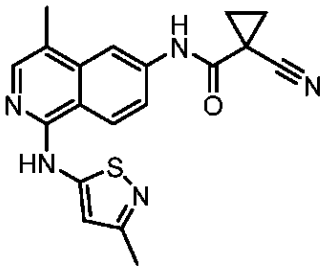
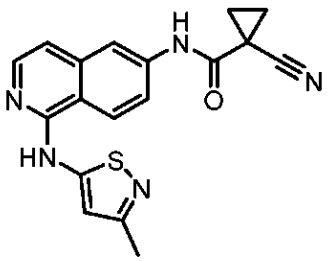
【化８４】


,

,

,

,

,

,

,

,もしくは


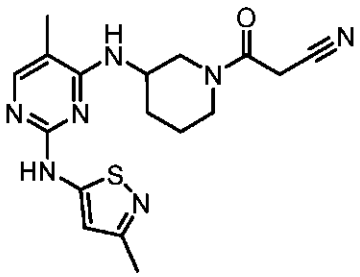
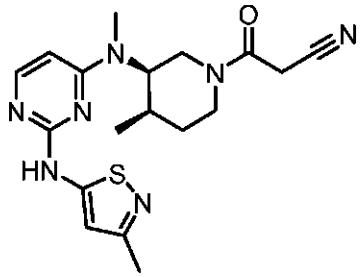
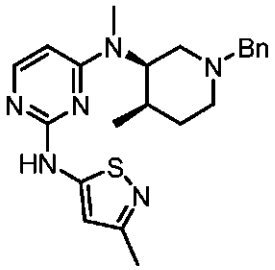
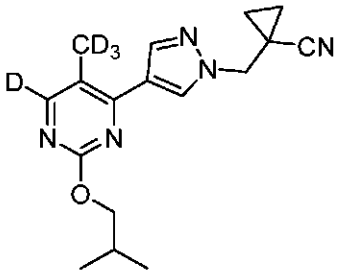
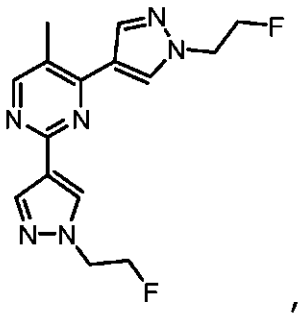
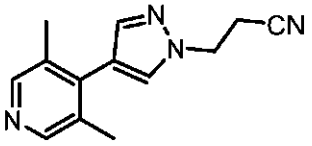
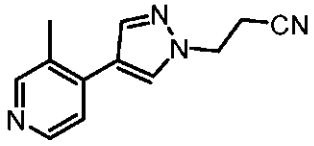
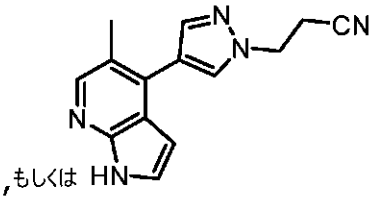
である、請求項１５に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項１７】

【化８５】


,

,

【化８６】

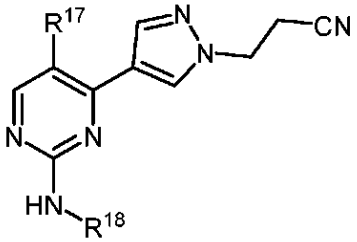

,

,

,

,

,

,

,もしくは


から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項１８】

式：

【化８７】



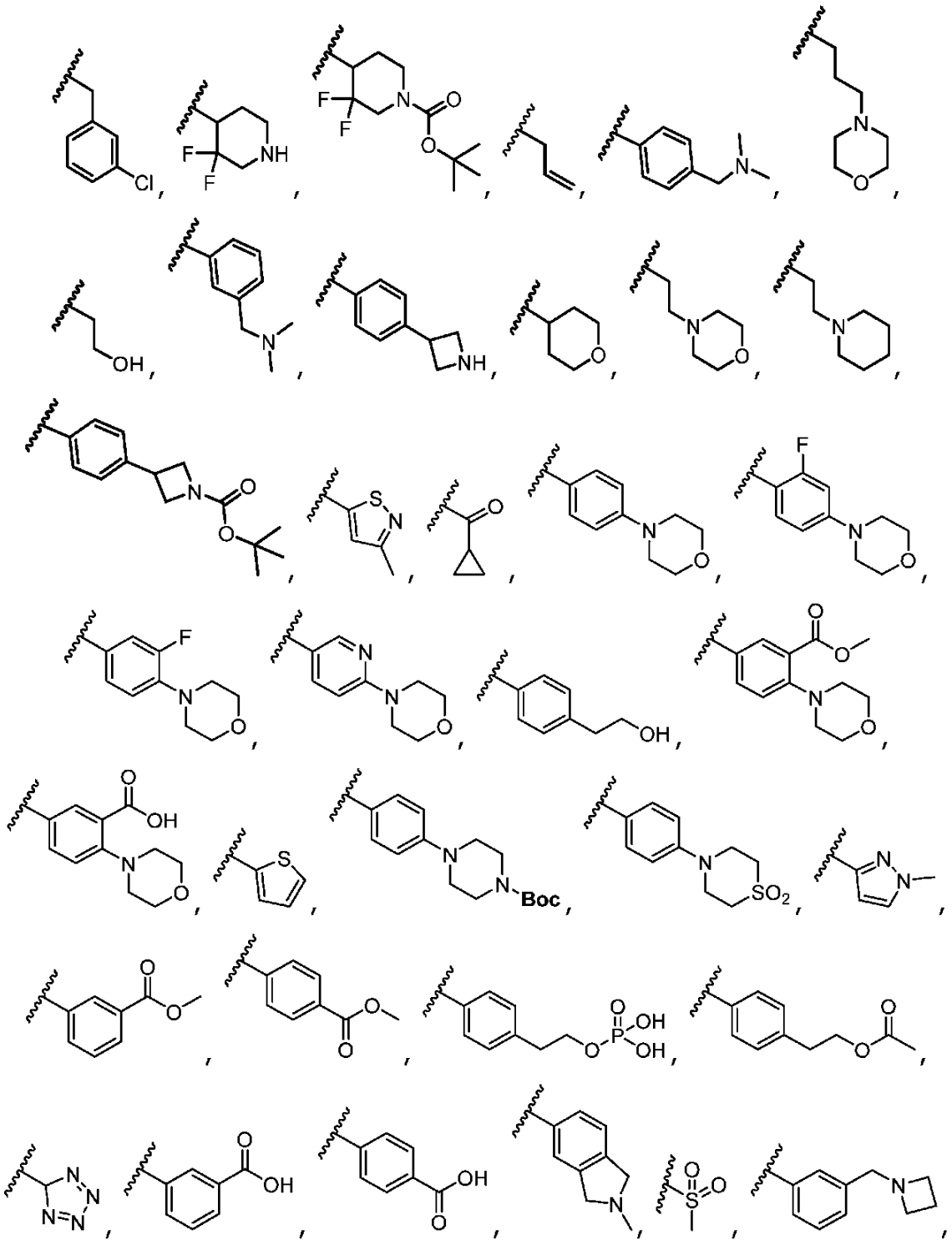
の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

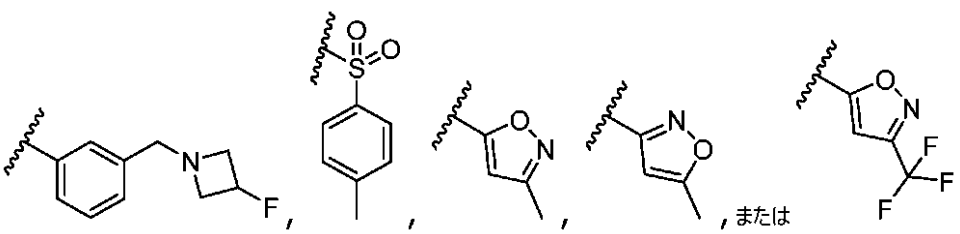
R^{17}は、Ｈ、Ｃｌ、またはCH_3であり；

R^{18}は、

【化８８】

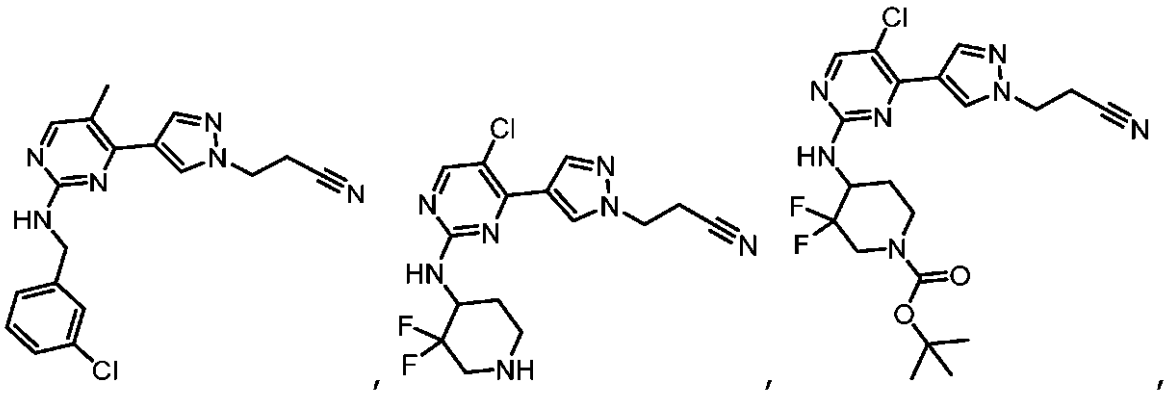


【化８９】

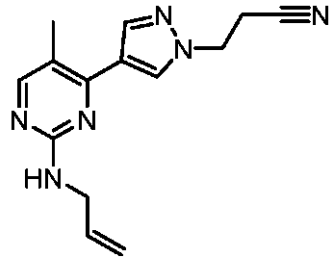
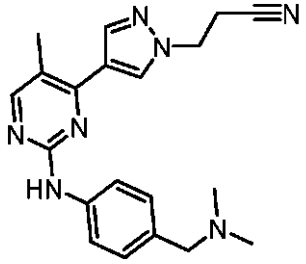
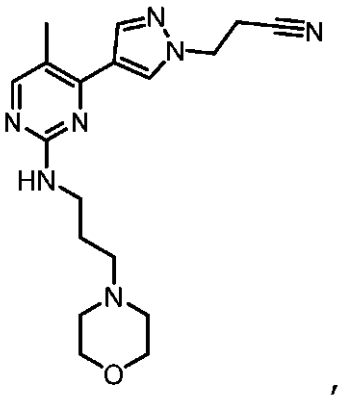
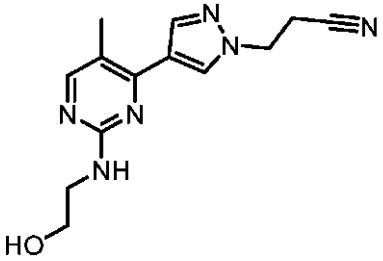
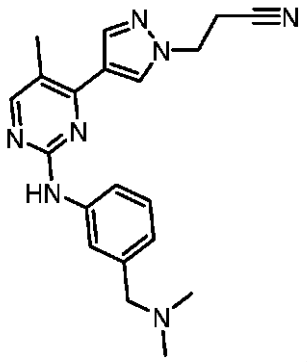
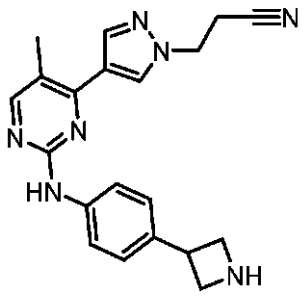


である］。

【請求項１９】
前記化合物が、
【化９０】


,

,

,

,

,

,

,

,

.

10

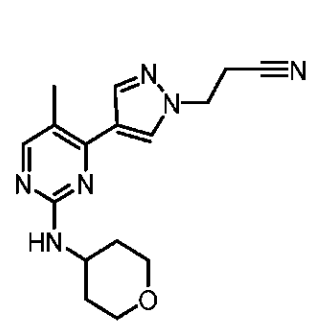
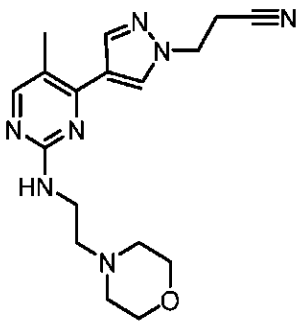
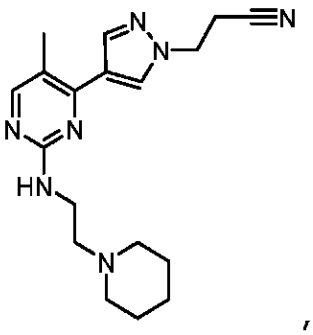
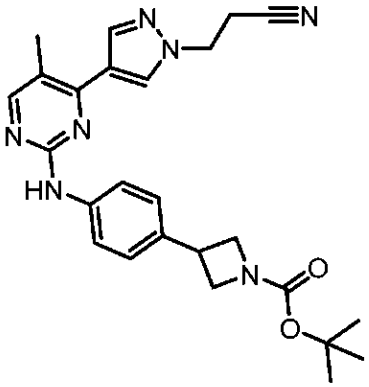
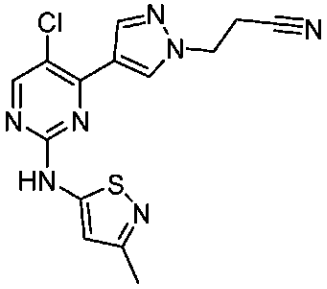
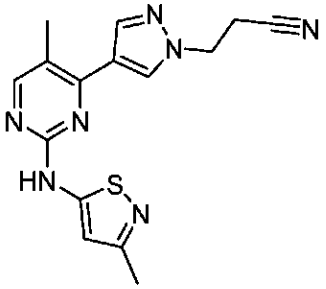
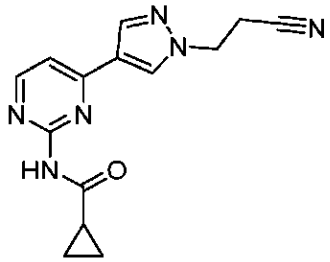
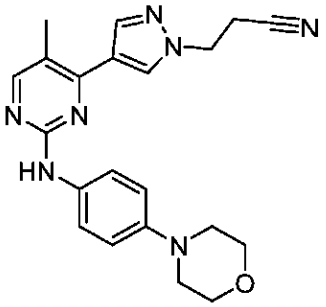
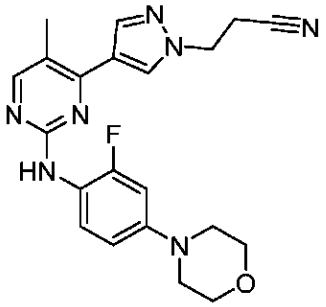
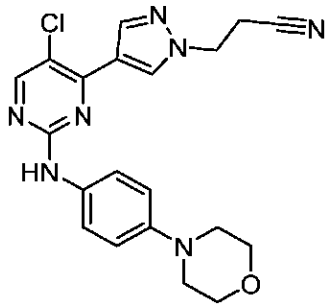
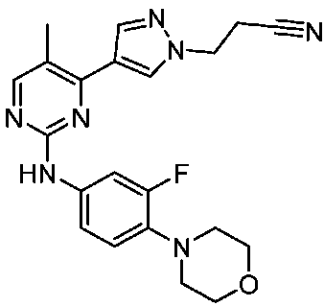
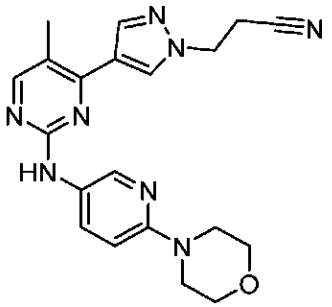
20

30

40

50

【化９１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

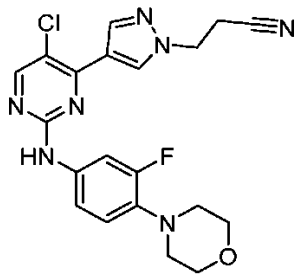
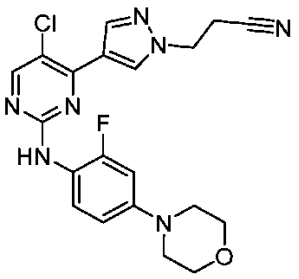
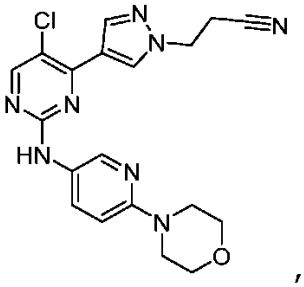
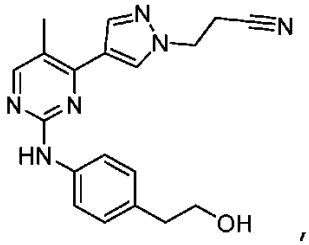
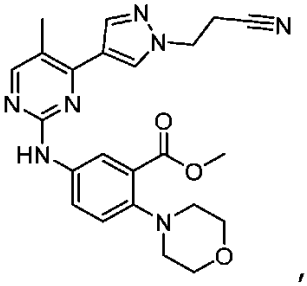
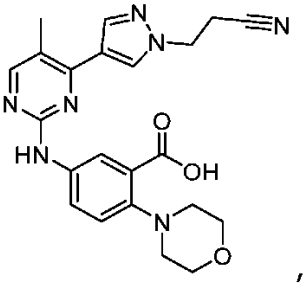
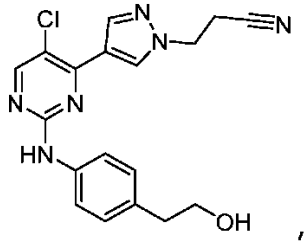
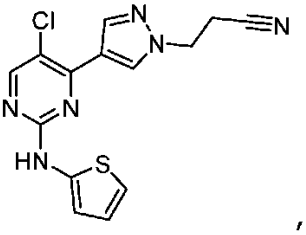
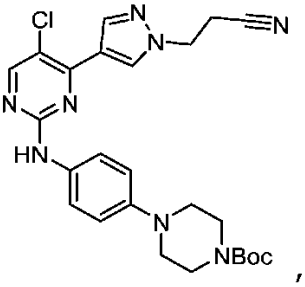
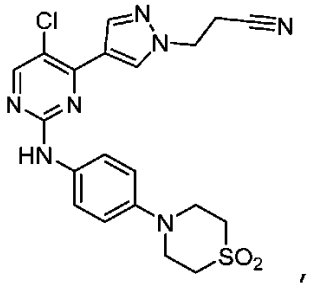
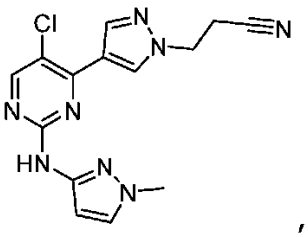
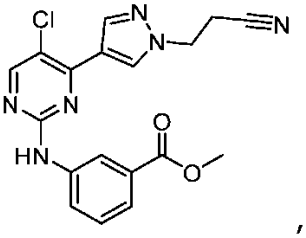
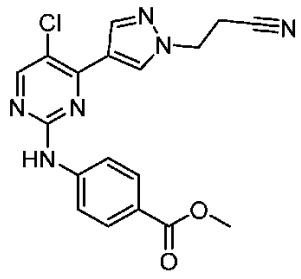
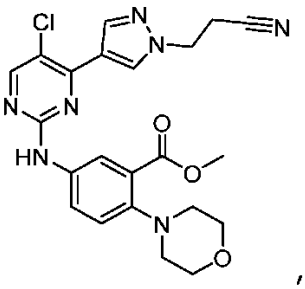
,

,

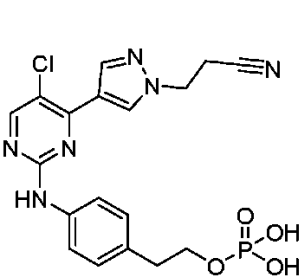
,

,

【化９２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

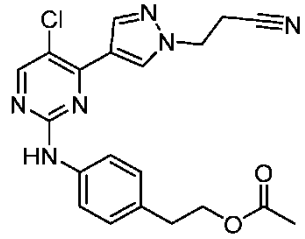
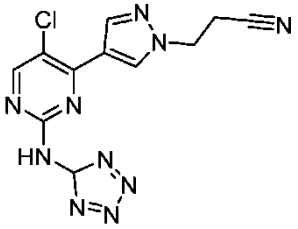
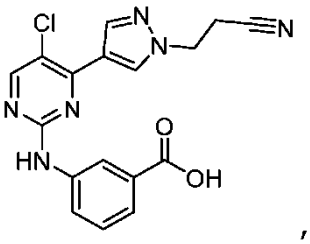
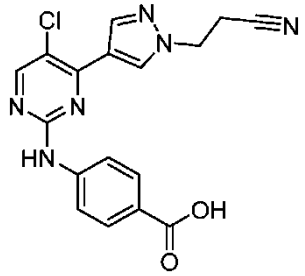
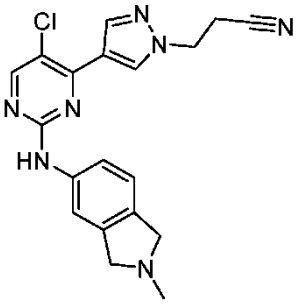
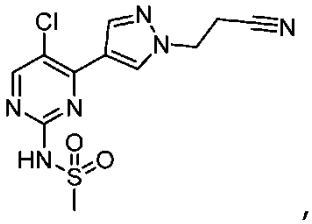
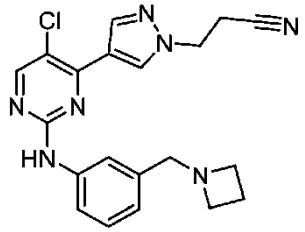
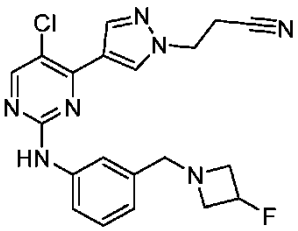
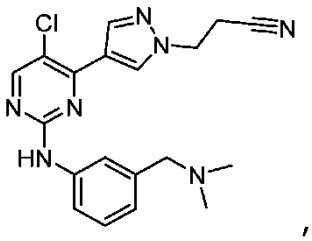
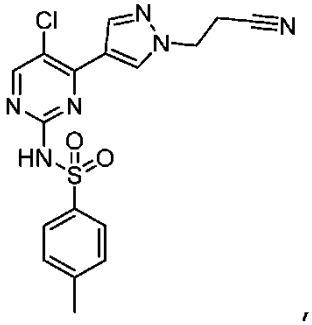
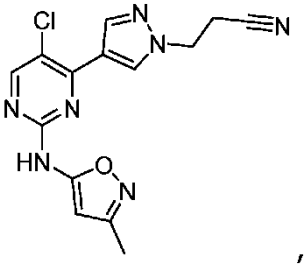
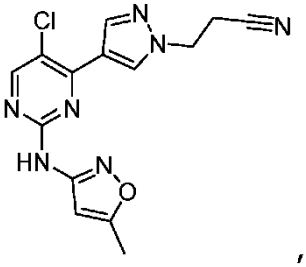
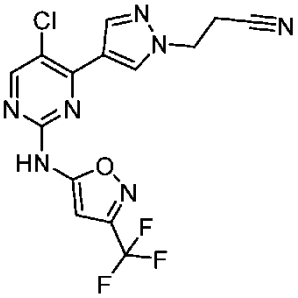
,

,

,

,

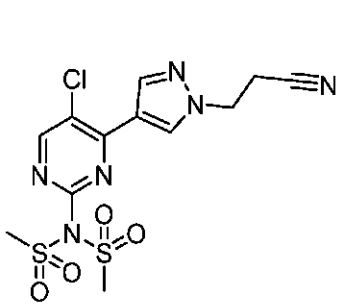
【化９３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,もしくは


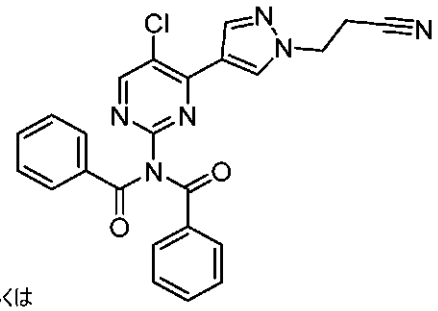
である、請求項１８に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２０】

【化９４】



,もしくは



から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２１】

請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項２２】

前記組成物が、医薬組成物であり、薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２３】

疾患を処置することを必要とする対象において疾患を処置するための、請求項２１から２２のうちの一項に記載の組成物。

【請求項２４】

前記疾患が、キナーゼ活性のモジュレートに関連する、請求項２３に記載の組成物。

【請求項２５】

前記化合物または組成物が、容器内に収容されている、請求項１から２０のうちの一項に記載の化合物または請求項２１から２２のうちの一項に記載の組成物。

【請求項２６】

方法における使用のための、請求項２１から２２のうちの一項に記載の組成物であって、前記方法が、ヤーヌスキナーゼを前記化合物または前記組成物と接触させることを含み、必要に応じて前記ヤーヌスキナーゼが対象内にある、組成物。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０２０５

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０２０５】

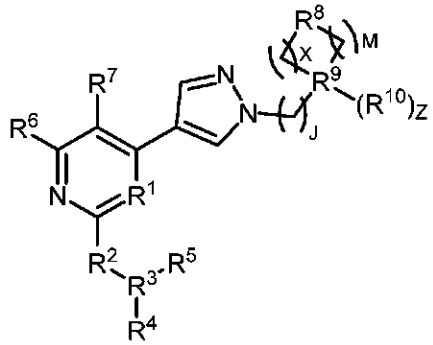
さらに、本明細書で提供される本開示の実施形態が、本開示の原理の例示であることは理解すべきである。利用することができる他の修正は、本開示の範囲内である。ゆえに、一例として、限定されないが、本開示の代替的な構成は、本明細書の教示に従って利用することができる。したがって、本開示は、厳密に図示され記載されたものに限定されない。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

（項目１）

式：

【化４８】



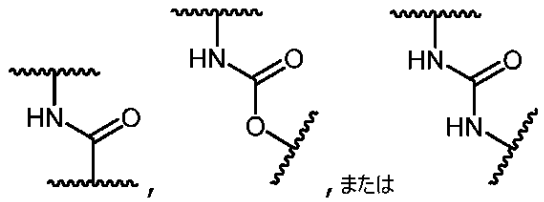
の化合物、または薬学的に許容されるその塩

「式中、

R^1は、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ、ＣＣｌ、またはＣＢｒであり；

R^2は、ＮＨ、

【化４９】



であり；

R^3は、$C_{6\sim10}$アリールまたは$C_{2\sim10}$ヘテロアリールであり；

R^4は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｏ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、CH_2NH_2、CH_2N（$C_{1\sim4}$アルキル）（$C_{1\sim4}$アルキル）、Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）（$C_{1\sim4}$アルキル）、CH_2N（Ｈ）Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル、CH_2－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）、（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－CH_3、CH_2－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－CH_3、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（O_2）（$C_{1\sim4}$アルキル）、Ｃ（Ｏ）NH_2、$C_{1\sim6}$ヘテロアルキル、CH_2OC（Ｏ）－（$C_{6\sim10}$アリール）、（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－Ｂｏｃ、（$C_{1\sim6}$ヘテロアルキル）－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－（$C_{1\sim4}$アルキル）、CH_2OC（Ｏ）（$C_{1\sim6}$ヘテロアルキル）、CH_2OC（Ｏ）CH_2CH_2－（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）（$C_{1\sim4}$アルキル）、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（CH_3）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（CH_3）NH_2、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、CH_2N（Ｈ）Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）CH_2N（CH_3）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）$CH_2CH_2CH_2$－グアニジニル（Ｂｏｃ）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（NH_2）$CH_2CH_2CH_2$－グアニジニル、（$C_{2\sim8}$ヘテロシクロアルキル）－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）（$C_{1\sim4}$アルキル）、もしくは$C_{5\sim10}$スピロヘテロシクロアルキルであり；

R^5は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$Ｏ－アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、＝Ｏ、もしくはＣ（Ｏ）Ｏ（$C_{1\sim4}$アルキル）であるか；

または、R^4およびR^5は一緒になって、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－、－Ｃ（H_2）－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（CH_3）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（H_2）－Ｎ（CH_3）－Ｃ（H_2）－、または＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｈ）＝Ｎ－を形成し；

R^6はＨであり、R^7は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロア

ルキル、$C_{1～4}$Ｏ－アルキル、もしくは$C_{3～6}$シクロアルキルであるか；
または、R^{6}およびR^{7}は一緒になって、$C_{2～5}$アルキレンもしくは$C_{2～5}$ヘテロアルキレンを形成し；
R^{8}は、結合、ＮＨ、Ｏ、CH_2、Ｎ（Ｂｏｃ）、Ｎ（CH_2F）、Ｎ（CHF_2）、Ｎ（CF_3）、Ｎ（CH_2CH_2F）、Ｎ（CH_2CHF_2）、Ｎ（CH_2CF_3）、Ｎ（CH_2CN）、またはＮ（CH_2CH_2CN）であり；
R^{9}はＮであり、Ｚは０であるか；
または、R^{9}はＣであり、Ｚは１であり；
R^{10}は、Ｈ、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、CH_2I、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$C_{1～4}$Ｏ－アルキル、$C_{1～3}$アルキレン－ＯＨ、ＣＮ、CH_2CN、CH_2CH_2CN、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、ＯＨ、NH_2、Ｎ（Ｈ）CH_3、Ｎ（CH_3）$_2$、CH_2NH_2、CH_2N（Ｈ）CH_3、CH_2N（CH_3）$_2$、またはＮ（Ｂｏｃ）CH_3であり；
Ｊは、０、１、または２であり；
Ｘは、０、１、または２であり；
Ｍは、１または２であり；
各水素は、独立して、重水素と置き換えられていてもよい］。
（項目２）
R^{1}が、Ｎ、ＣＨ、またはＣＦである、項目１に記載の化合物。
（項目３）
R^{6}がＨであり、R^{7}が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、またはシクロプロピルである、項目１に記載の化合物。
（項目４）
R^{8}が、結合、ＮＨ、Ｏ、CH_2、Ｎ（CH_2F）、またはＮ（CH_2CN）である、項目１に記載の化合物。
（項目５）
R^{9}がＣであり、Ｚが１である、項目１に記載の化合物。
（項目６）
R^{10}が、Ｈ、CH_2F、CHF_2、Ｆ、Ｃｌ、CH_2OH、ＣＮ、CH_2CN、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｎ（Ｈ）CH_3、またはCH_2N（CH_3）$_2$である、項目１に記載の化合物。
（項目７）
R^{4}が、Ｈ、CH_3、CH_2NH_2、CH_2N（CH_3）$_2$、Ｂｏｃ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_3、CH_2N（Ｈ）Ｂｏｃ、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）OCH_3、ピペラジニル－CH_3、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（O_2）CH_3、Ｃ（Ｏ）NH_2、モルホリニル、CH_2OH、Ｃｌ、OCH_3、CH_2－モルホリニル、CH_2OCH_3、CH_2－ピペラジニル－CH_3、CH_2CH_2N（CH_3）$_2$、CH_2OC（Ｏ）－フェニル、CH_2N（Ｈ）CH_3、ピペラジニル－Ｂｏｃ、$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、CH_2OC（Ｏ）CH_2CH_2－ピペラジニル－CH_3、CH_2OC（Ｏ）CH_2CH_2N（CH_3）$_2$、CH_2OC（Ｏ）CH_2CH_2－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（CH_3）Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル－Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（CH_3）NH_2、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、CH_2N（Ｈ）Ｂｏｃ、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）CH_2N（CH_3）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ）$CH_2CH_2CH_2$－グアニジル（Ｂｏｃ）$_2$、CH_2N（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（NH_2）$CH_2CH_2CH_2$－グアニジル、CF_3、OCH_2CH_2N（CH_3）$_2$、$OCH_2CH_2OCH_3$、アゼチジニル－Ｎ（CH_3）$_2$、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである、項目１に記載の化合物。
（項目８）
R^{4}が、Ｈ、CH_3、CH_2NH_2、CH_2N（CH_3）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_3、ピペラジニル、Ｃ（Ｏ）OCH_3、ピペラジニル－CH_3、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｓ（O_2）Ｃ

Ｈ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃｌ、ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－モルホリニル、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－フェニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ピペラジニル－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－モルホリニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｂｏｃ、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－グアニジニル、ＣＦ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、アゼチジニル－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである、項目１に記載の化合物。

（項目９）

Ｒ^{8}が、結合、ＮＨ、Ｏ、ＣＨ$_2$、またはＮ（ＣＨ$_2$Ｆ）であり；

Ｘが１であり；

Ｍが１である、

項目１に記載の化合物。

（項目１０）

Ｒ^{3}が、フェニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾリル、またはイソオキサゾリルである、項目１に記載の化合物。

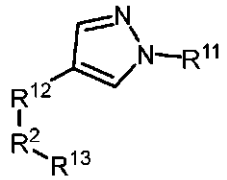
（項目１１）

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｆ、ＣＨ$_3$、＝Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、またはＣＨ$_2$ＯＨである、項目１に記載の化合物。

（項目１２）

前記化合物が、式：

【化５０】

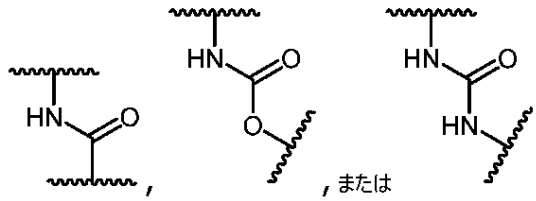


の化合物である、項目１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

Ｒ^{2}は、ＮＨ、

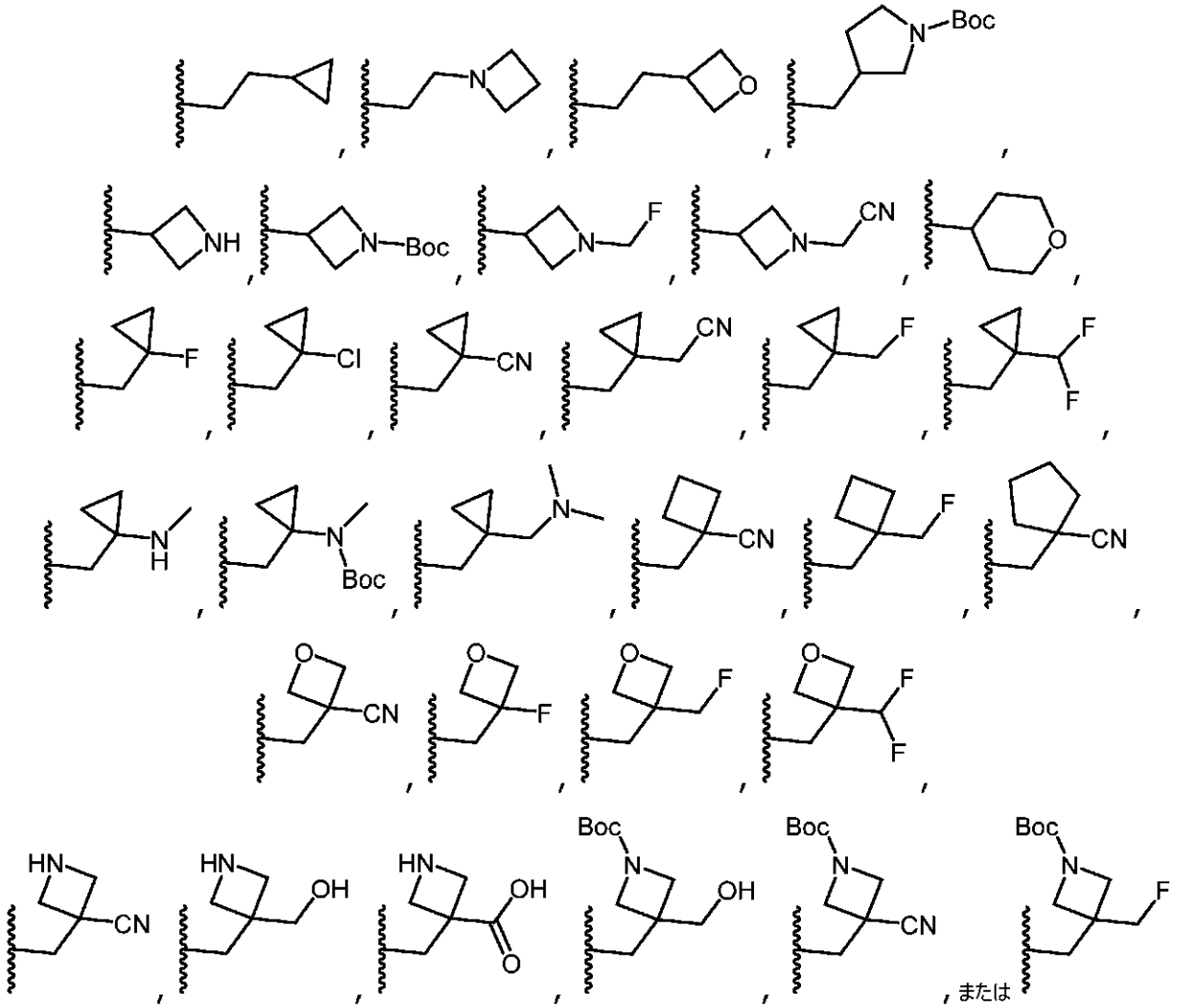
【化５１】



であり；

Ｒ^{11}は、

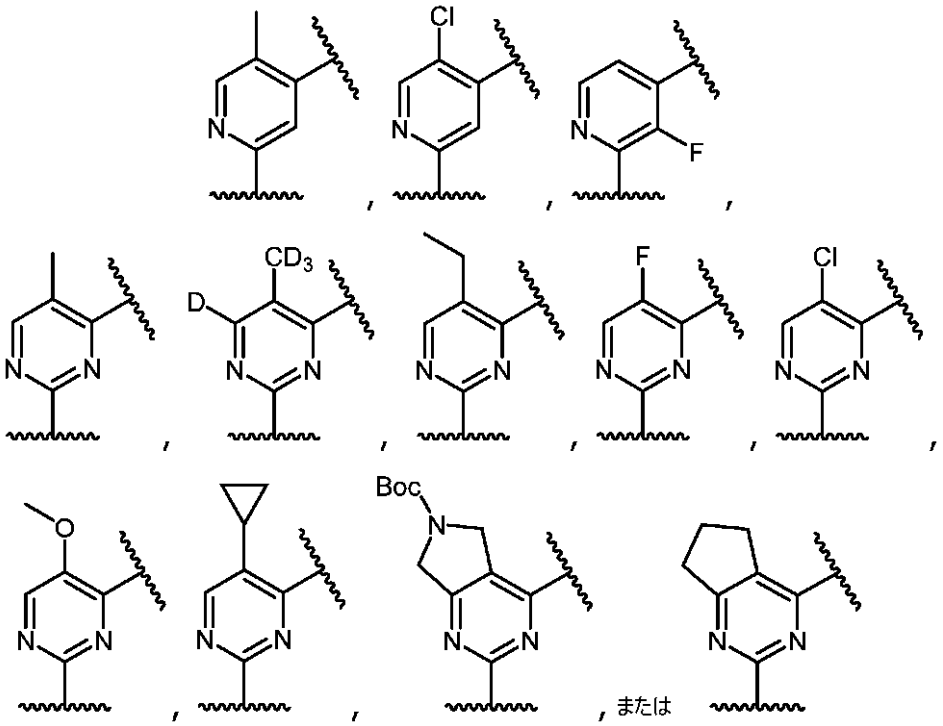
【化５２】



であり；

R^{12}は、

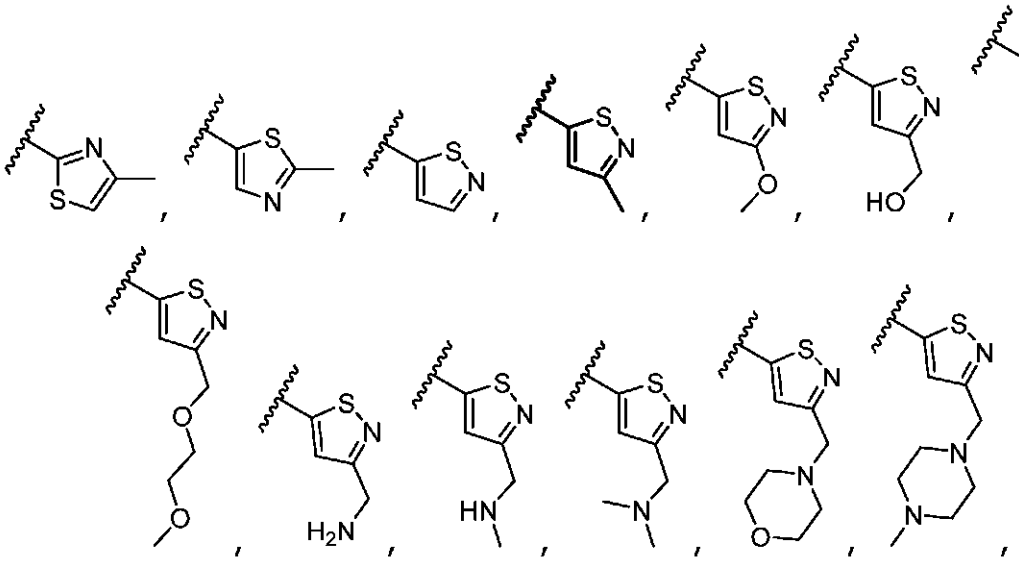
【化５３】



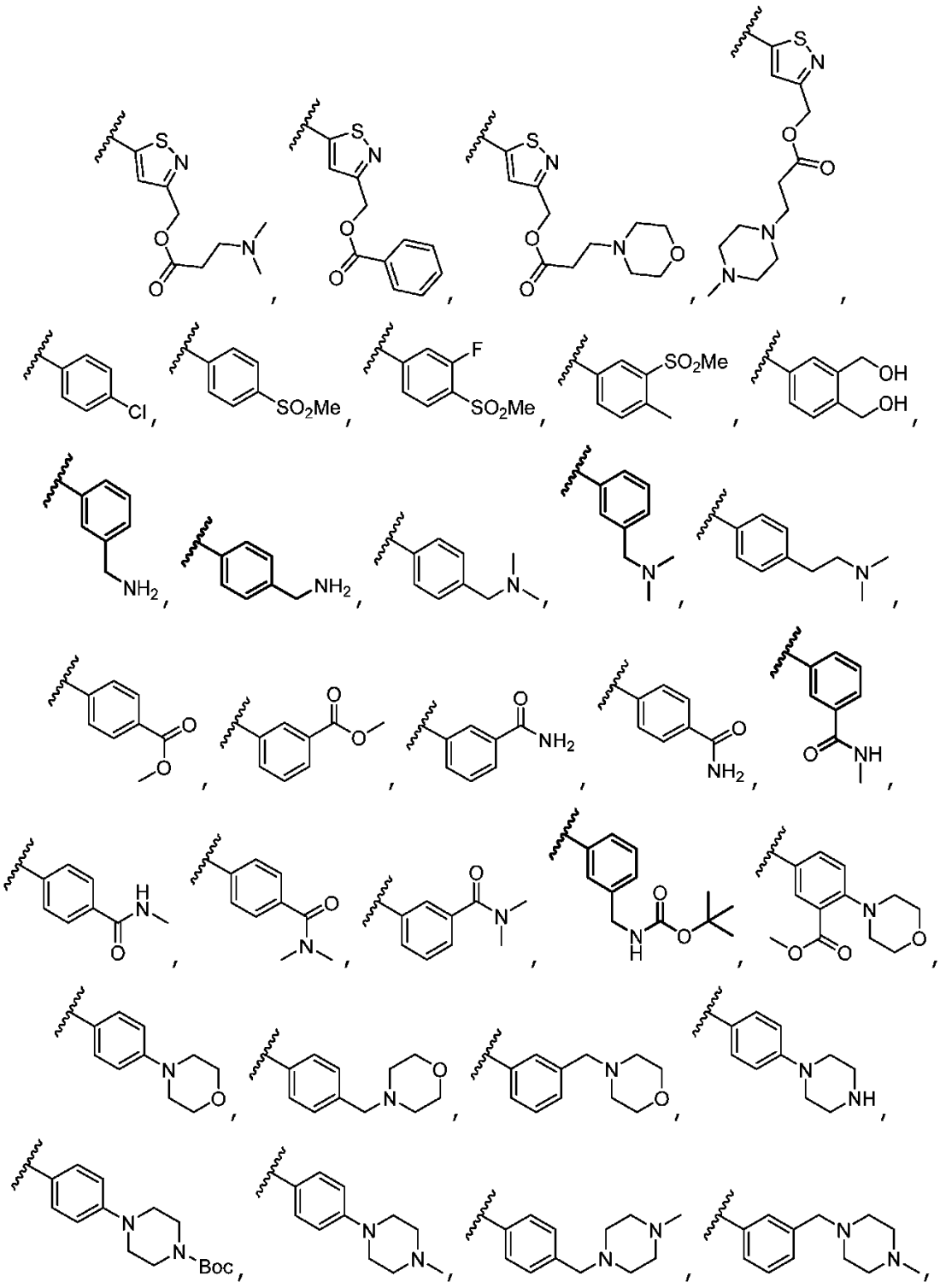
であり；

Ｒ１３は、

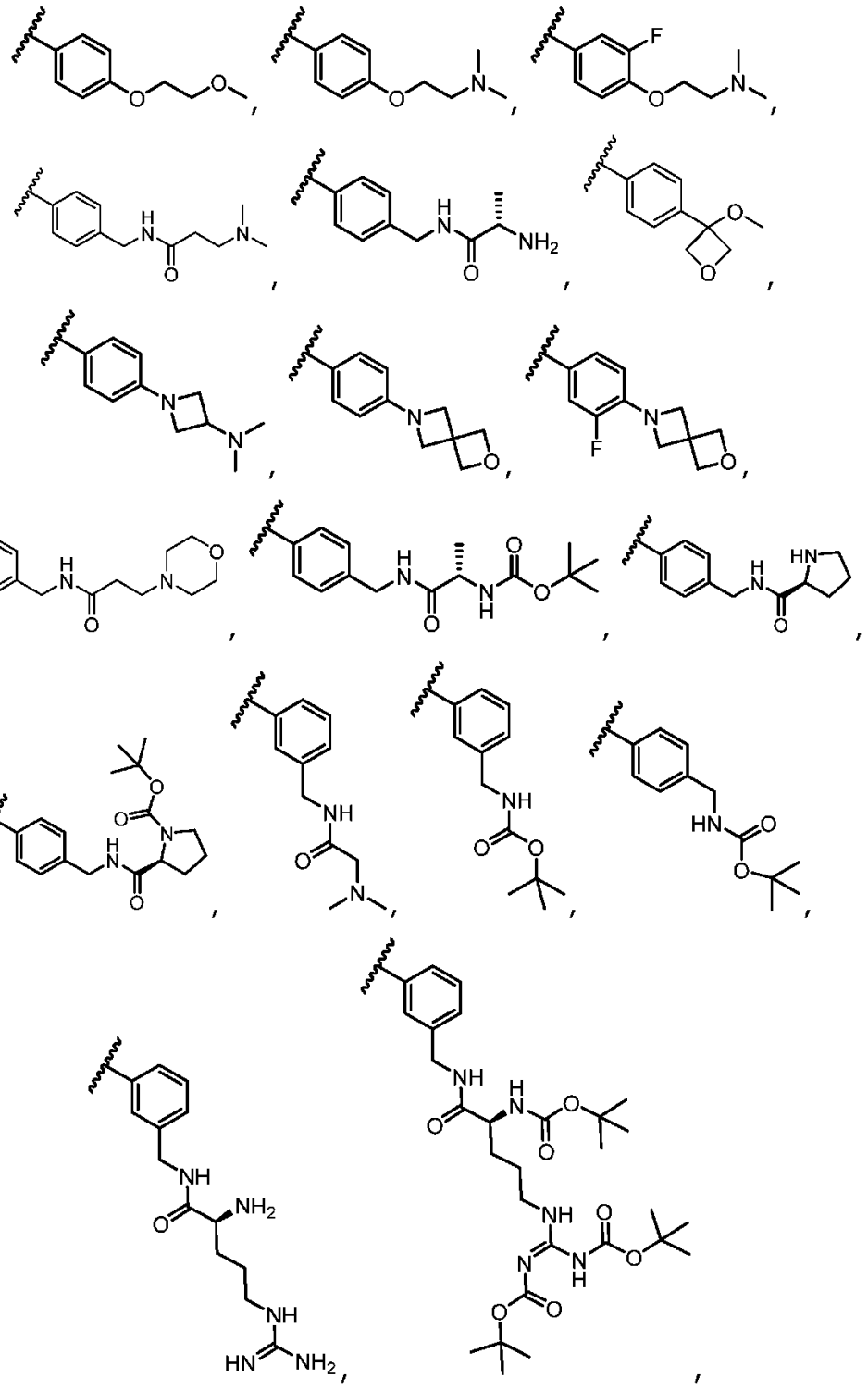
【化５４】



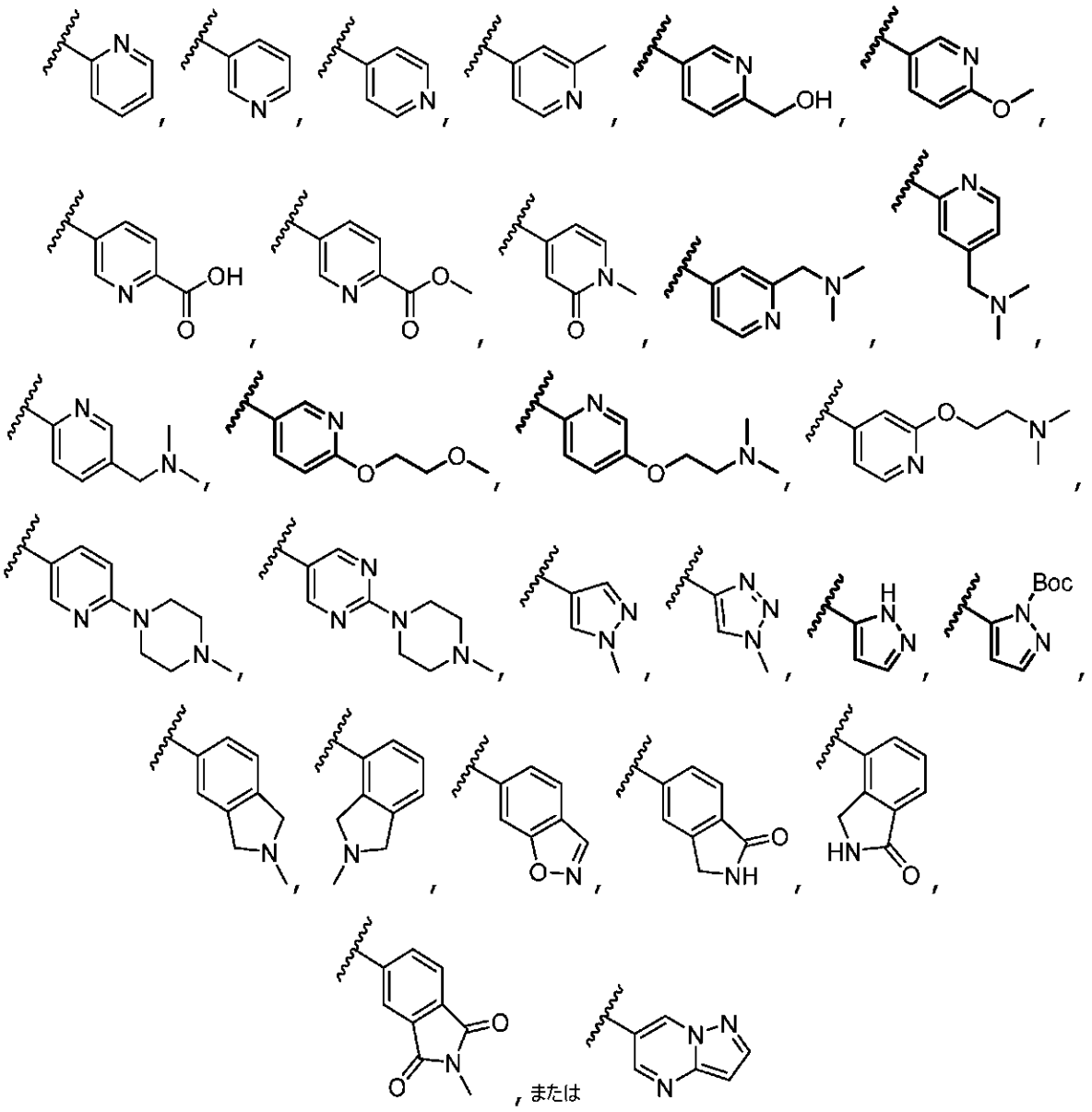
【化５５】



【化５６】



【化５７】



である］。

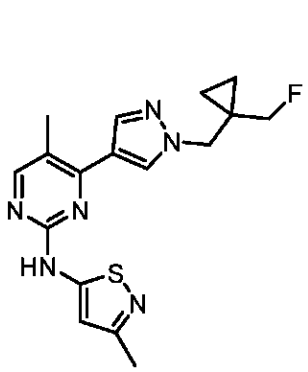
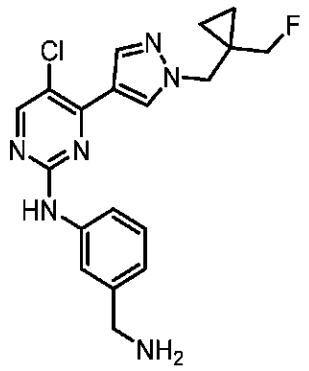
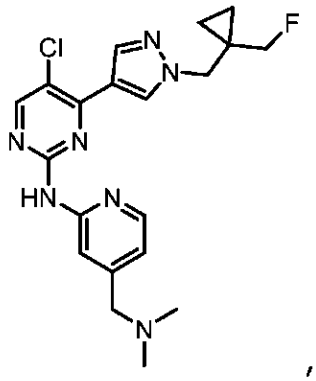
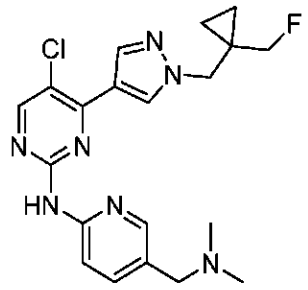
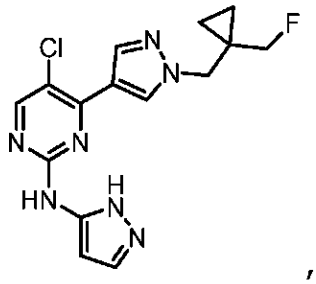
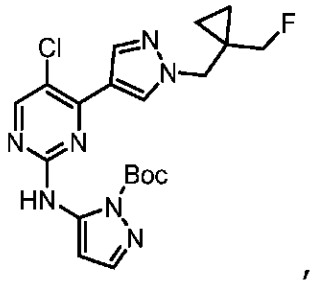
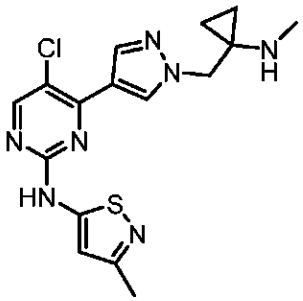
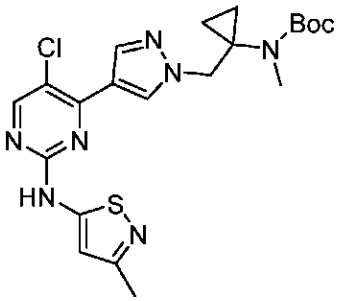
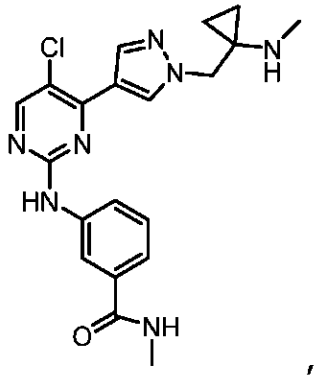
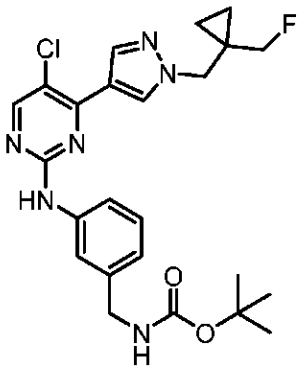
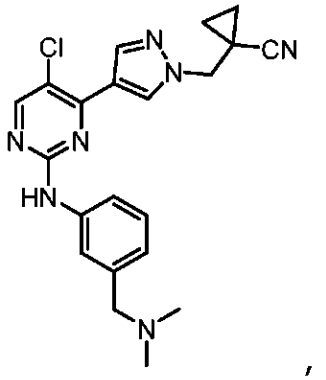
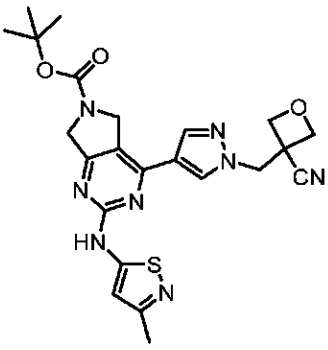
（項目１３）

Ｒ^{2}がＮＨである、項目１から１２のうちの一項に記載の化合物。

（項目１４）

前記化合物が、

【化５８】

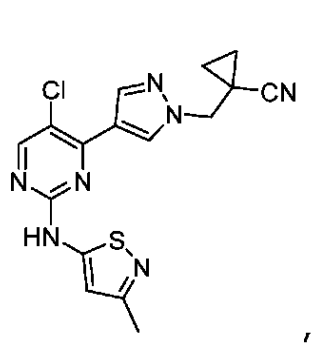
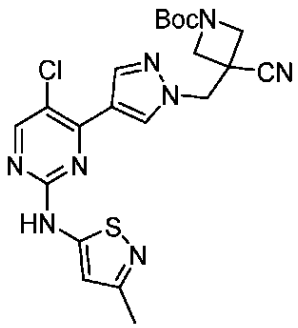
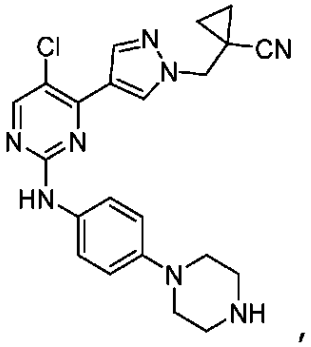
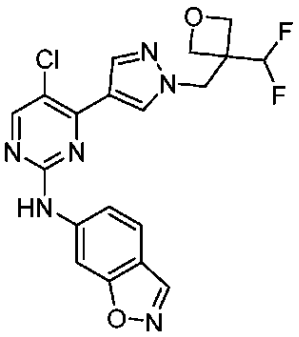
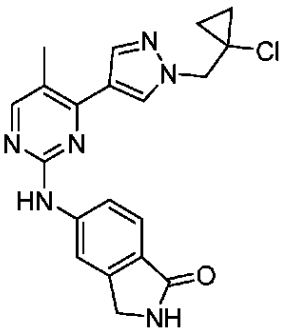
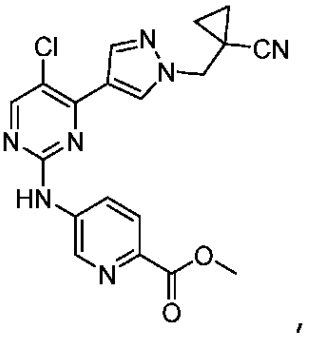
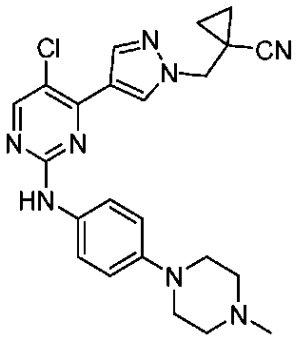
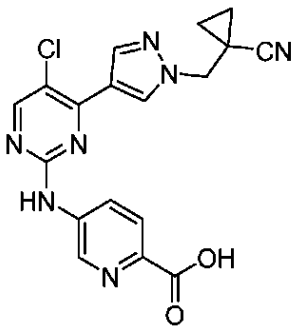
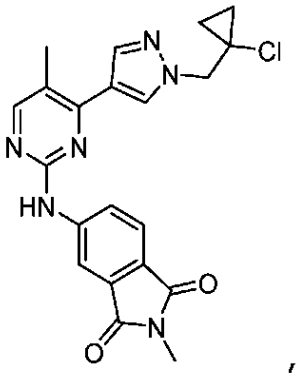
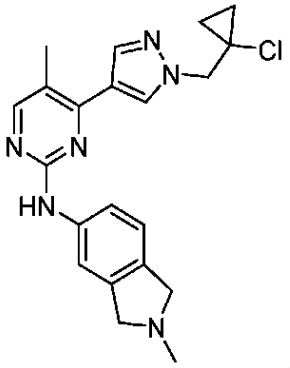
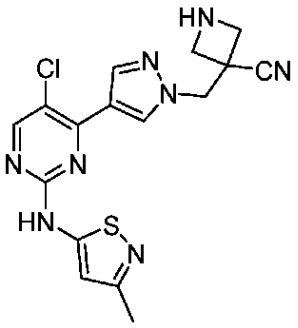
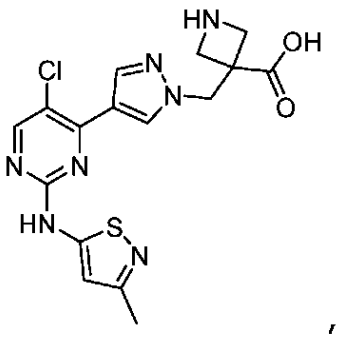

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

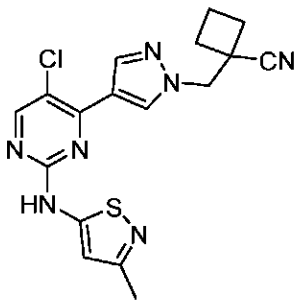
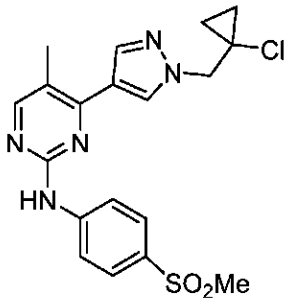
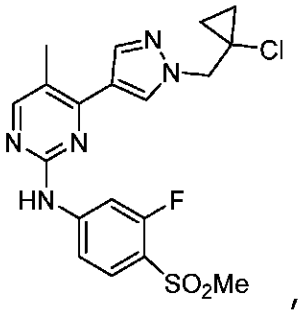
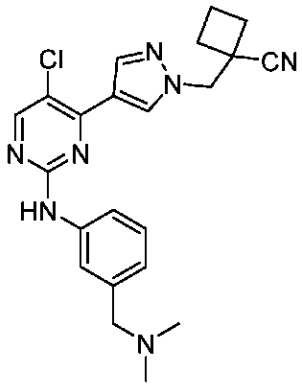
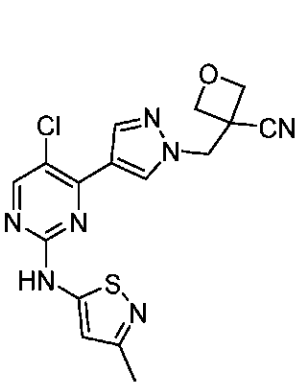
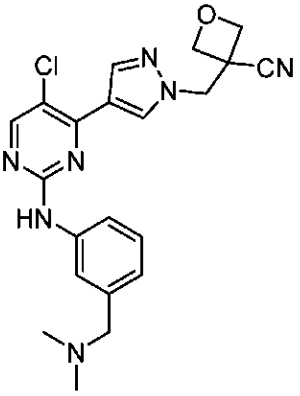
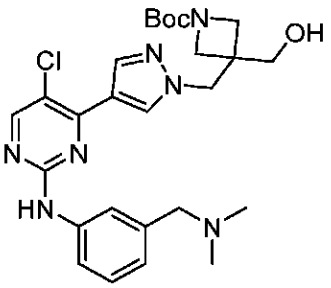
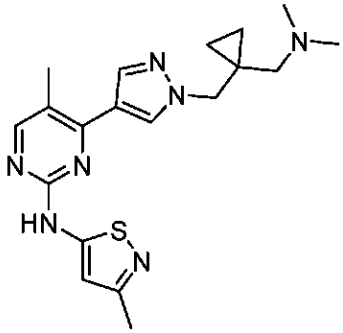
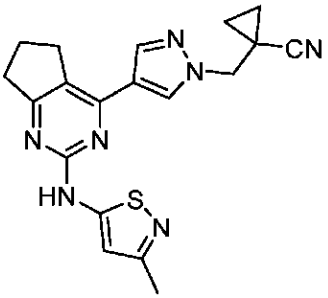
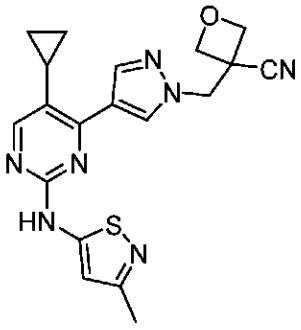
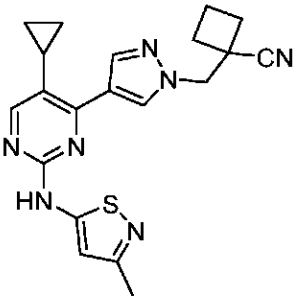
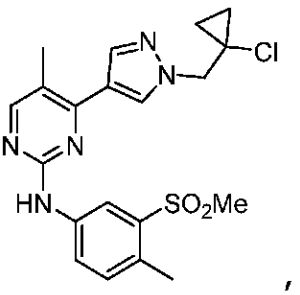
,

,

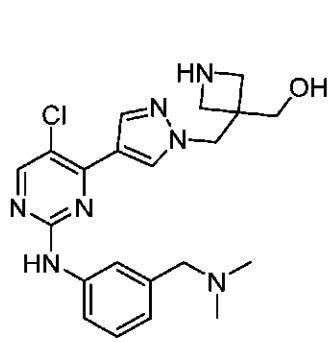
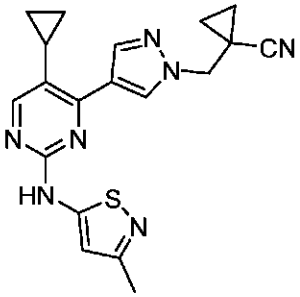
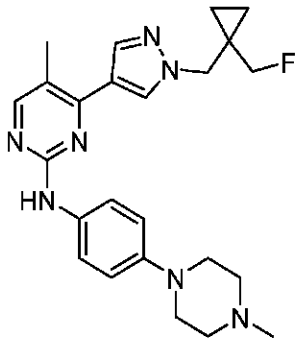
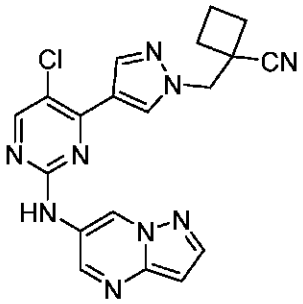
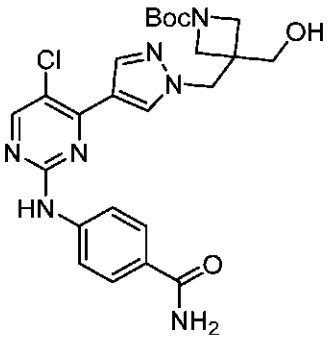
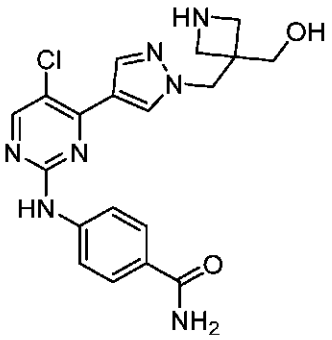
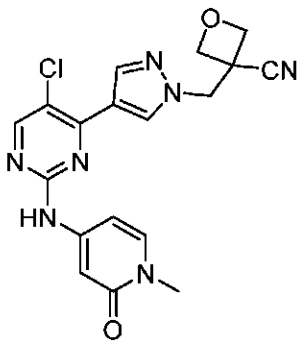
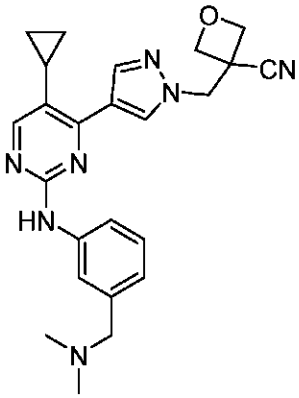
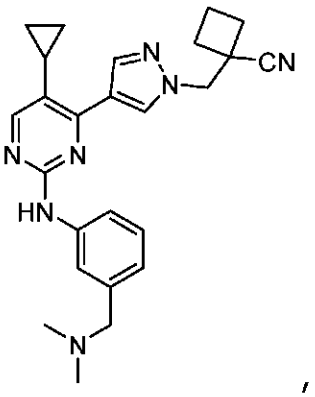
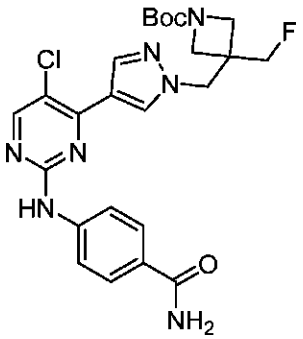
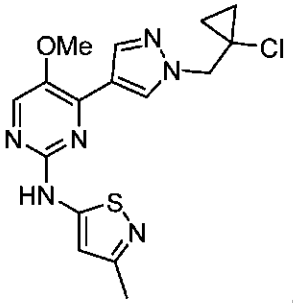
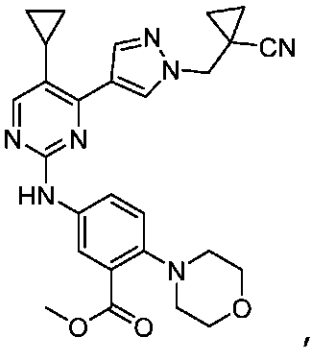
【化５９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

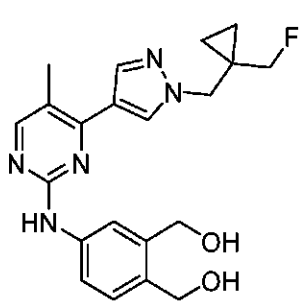
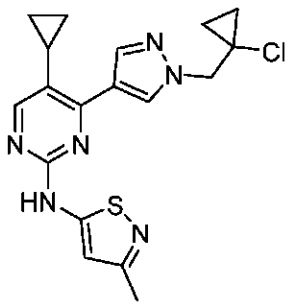
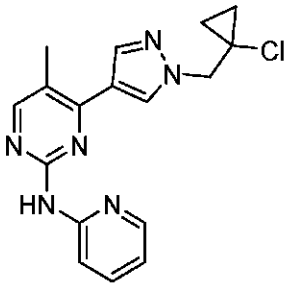
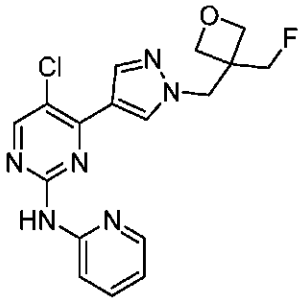
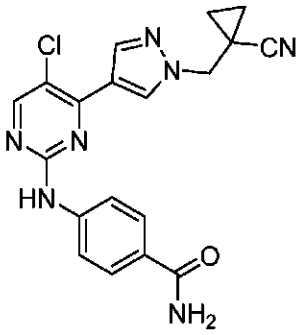
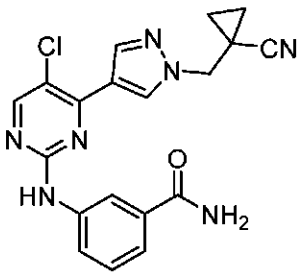
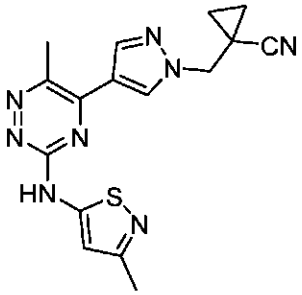
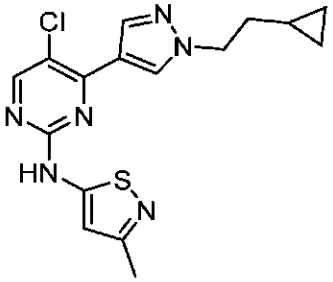
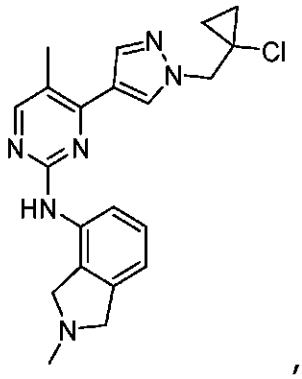
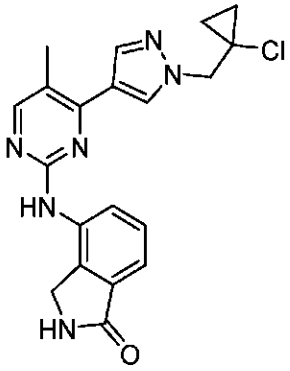
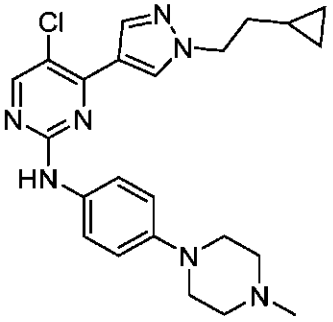
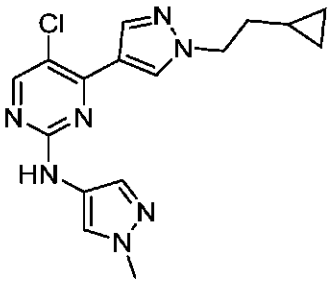
【化６０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

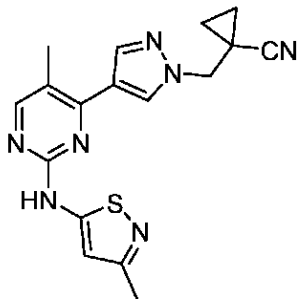
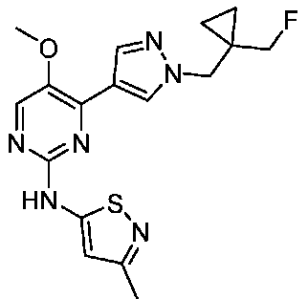
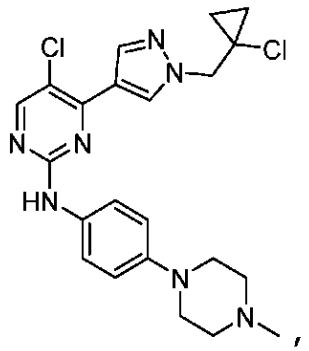
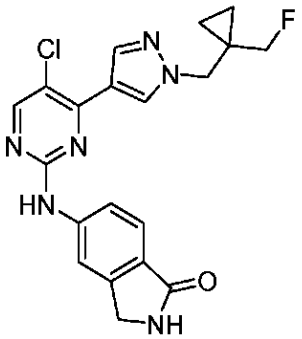
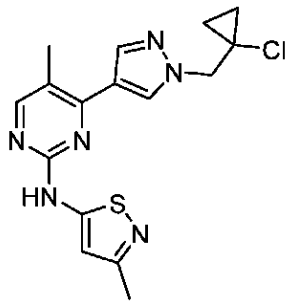
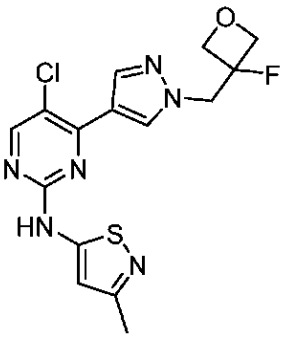
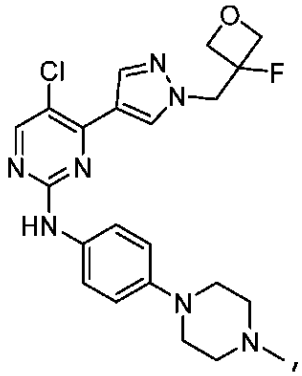
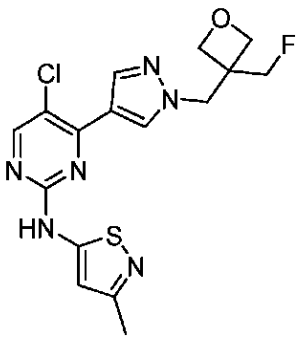
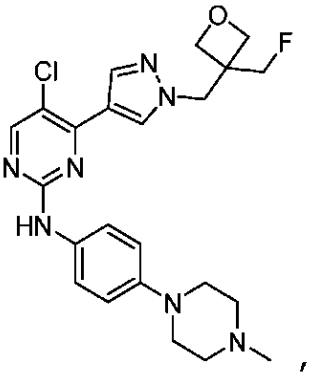
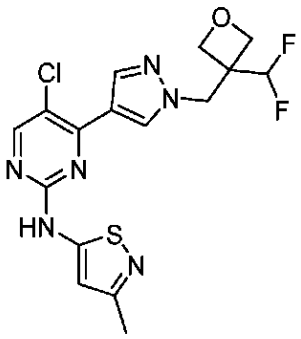
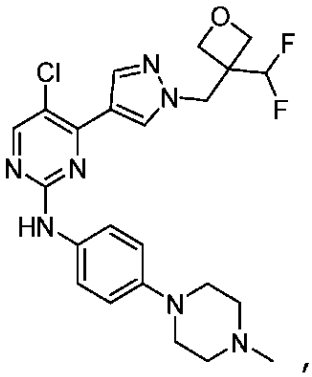
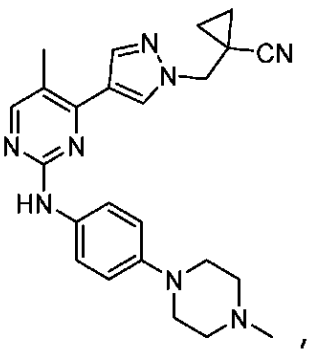
【化６１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

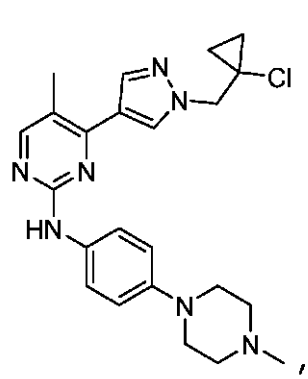
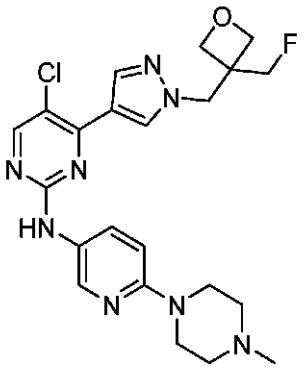
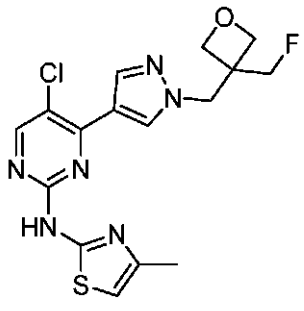
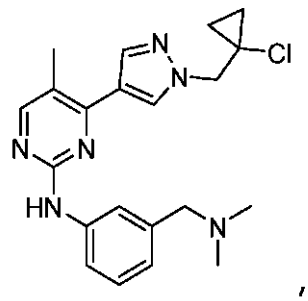
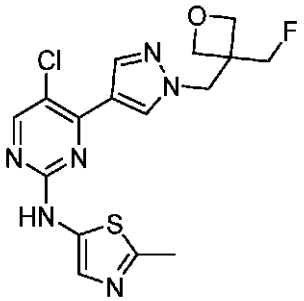
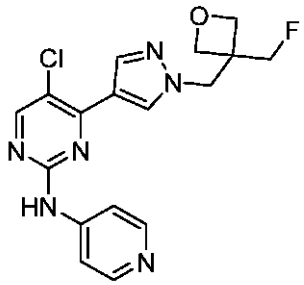
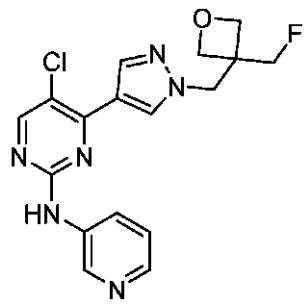
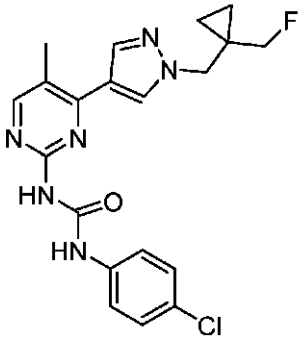
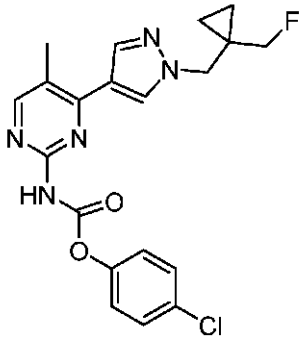
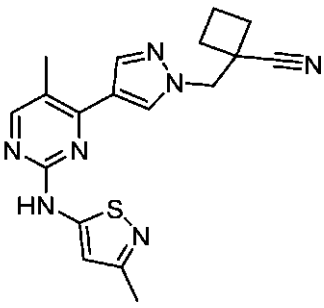
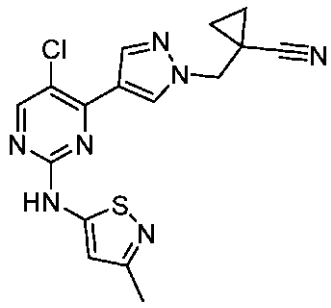
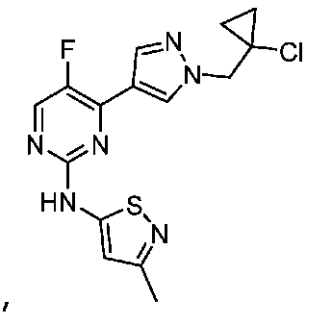
20

30

40

50

【化６４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

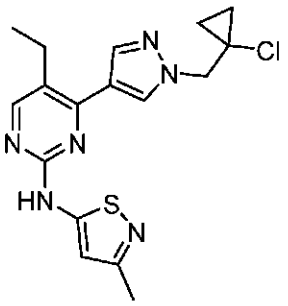
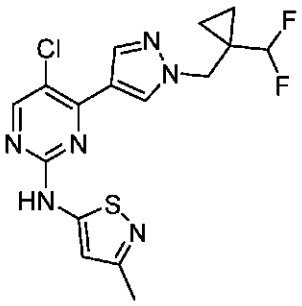
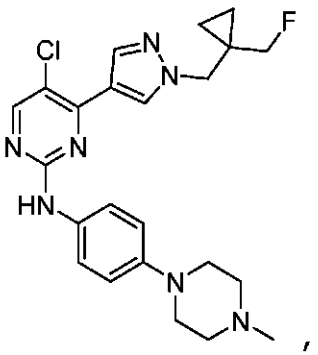
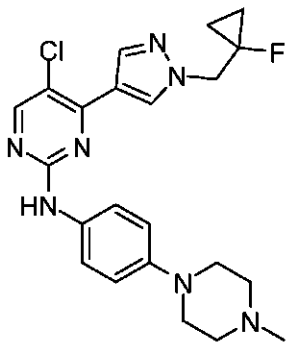
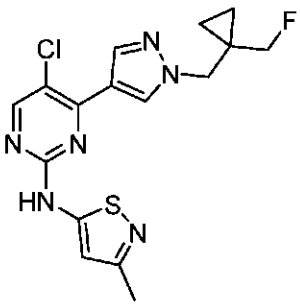
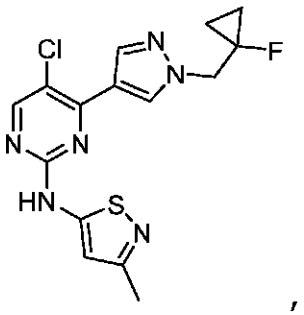
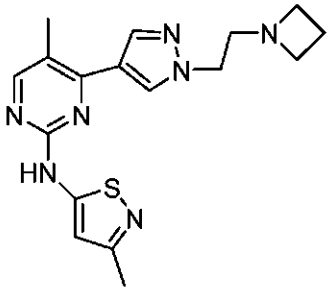
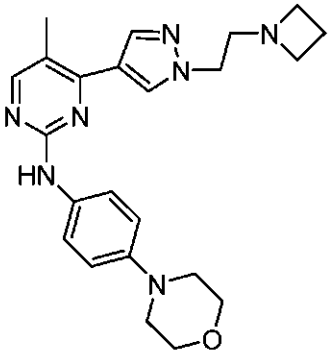
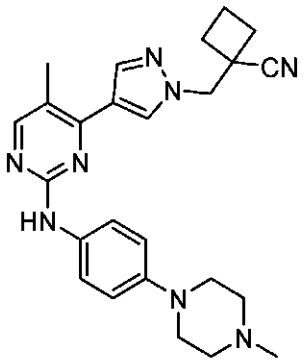
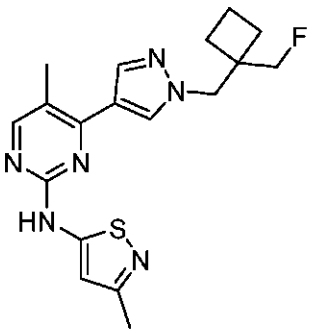
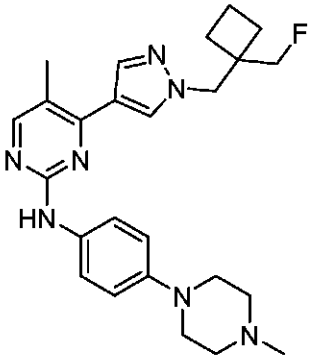
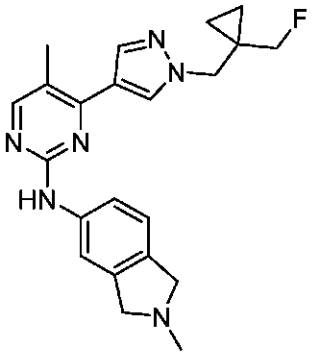
20

30

40

50

【化６５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

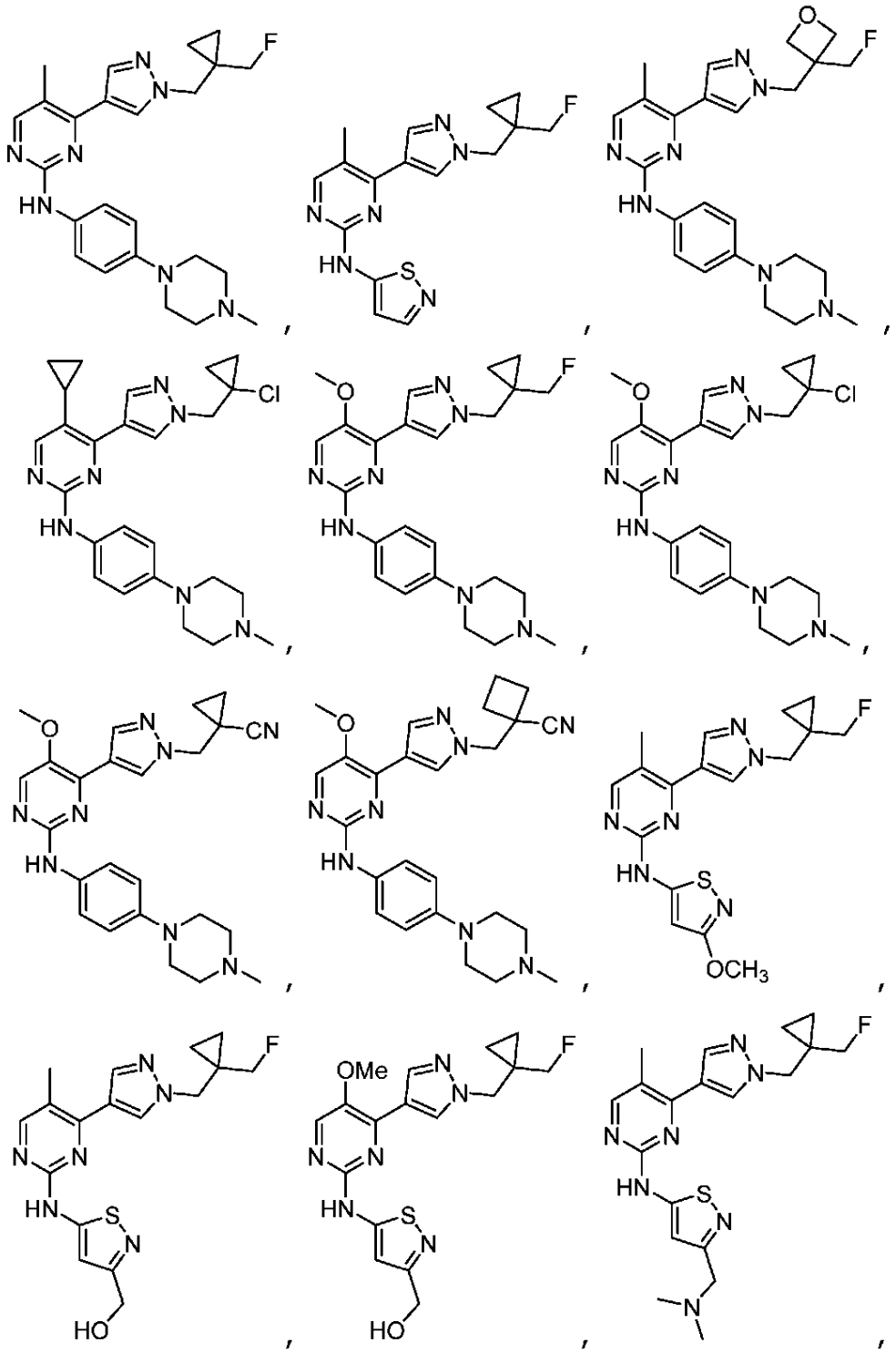
20

30

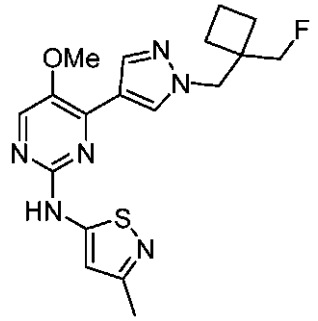
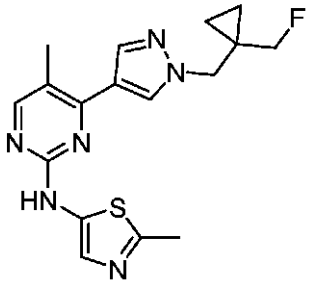
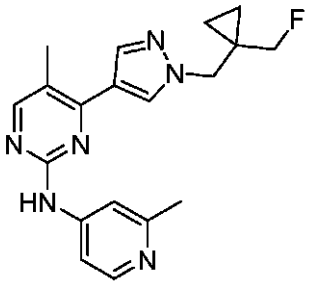
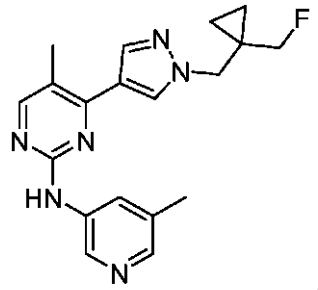
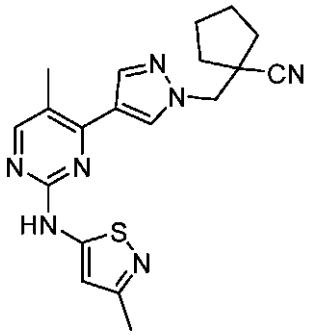
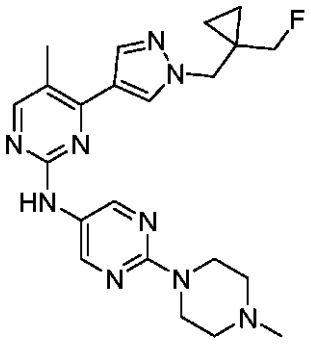
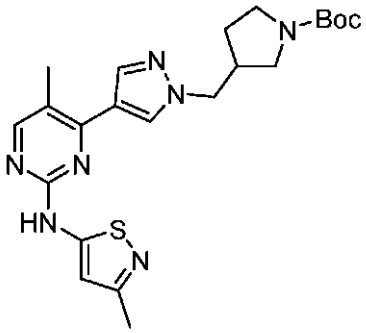
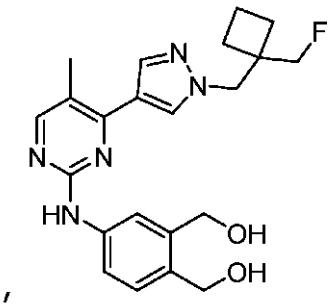
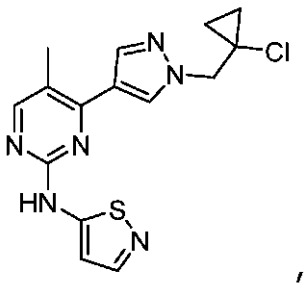
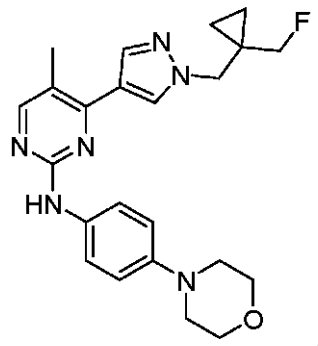
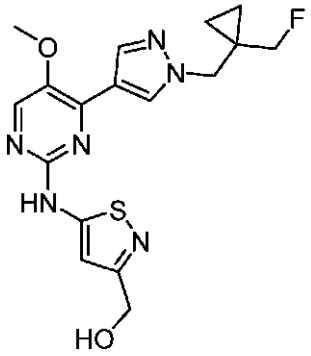
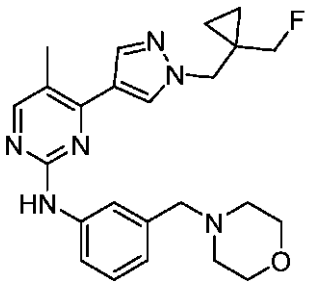
40

50

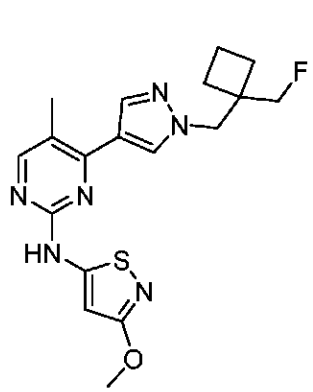
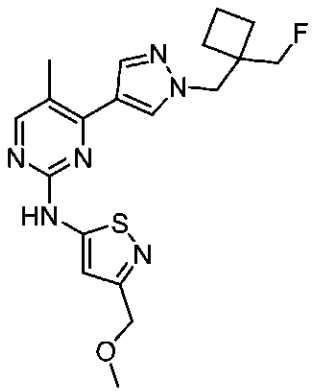
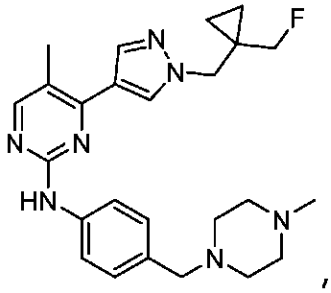
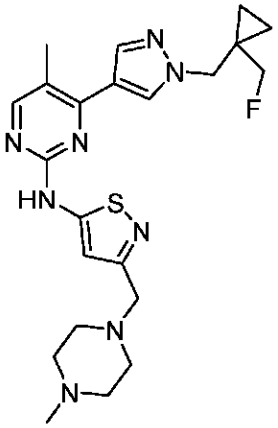
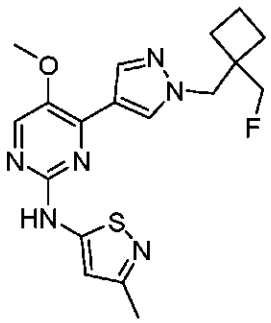
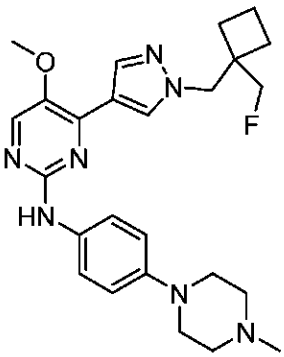
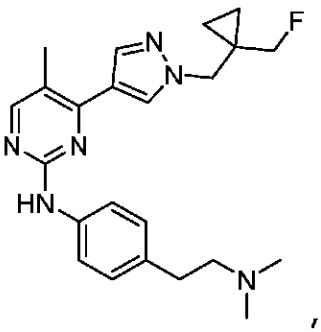
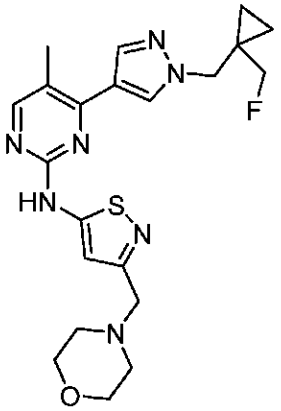
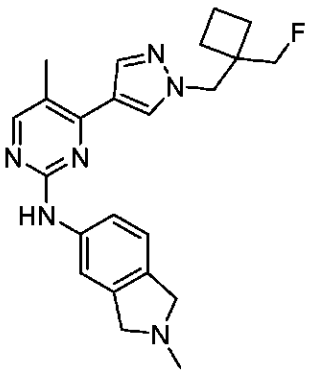
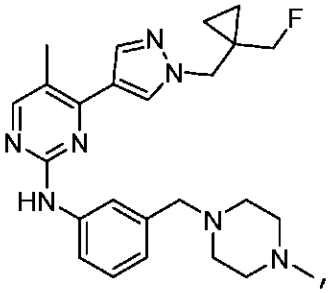
【化６６】



【化６７】

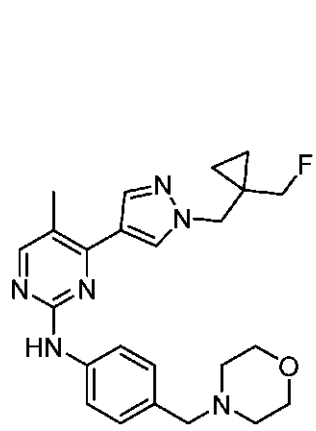
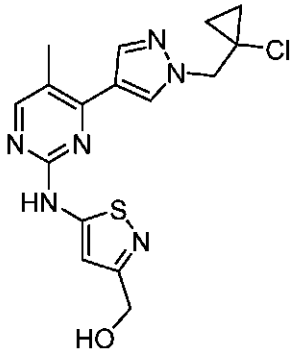
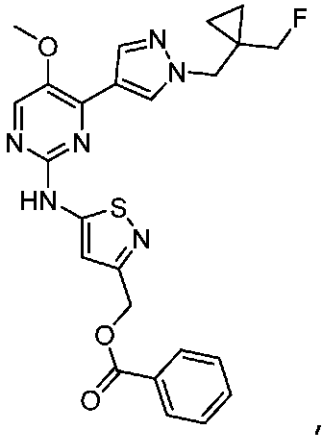
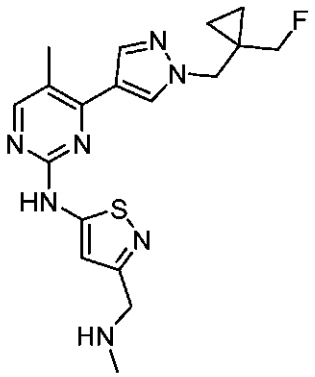
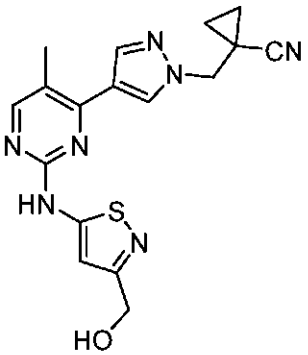
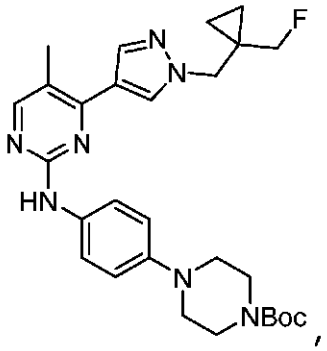
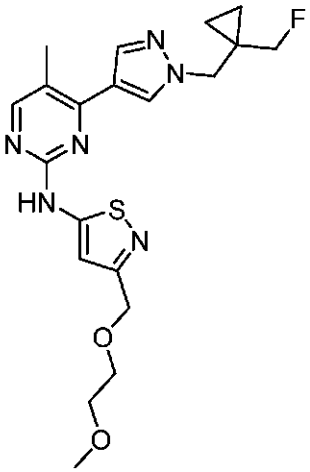
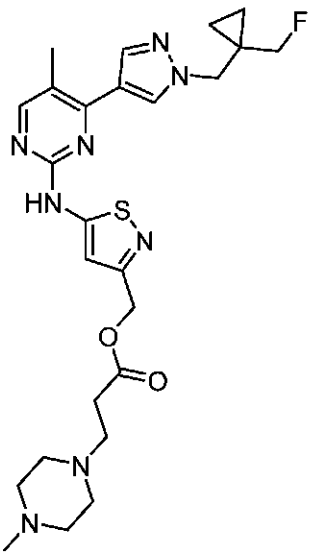
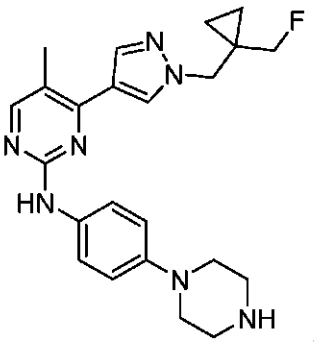
【化６８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

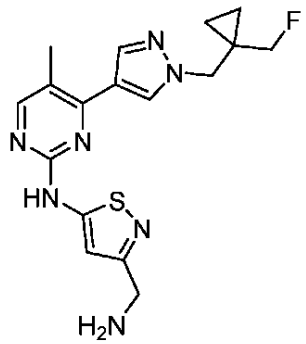
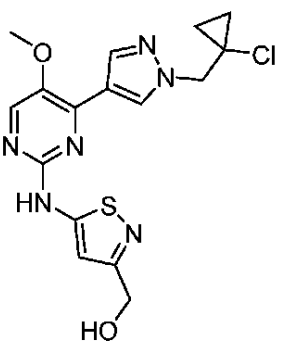
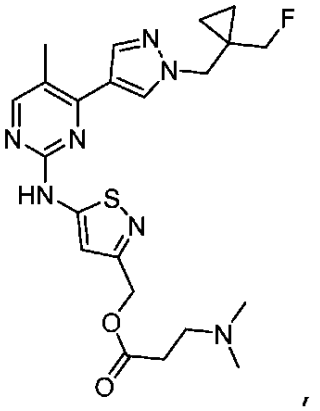
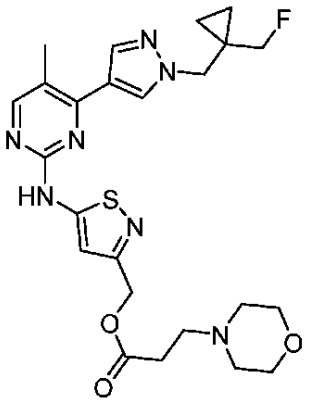
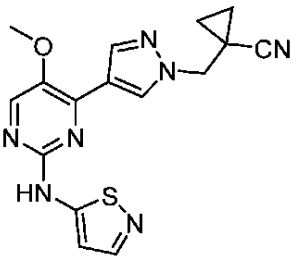
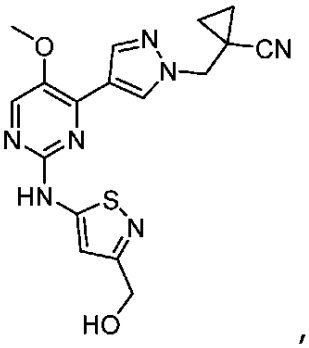
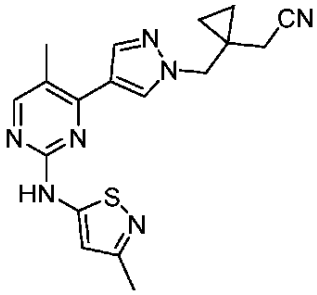
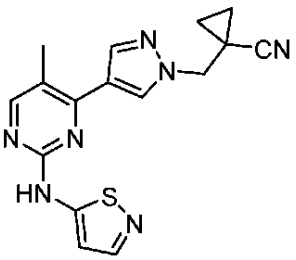
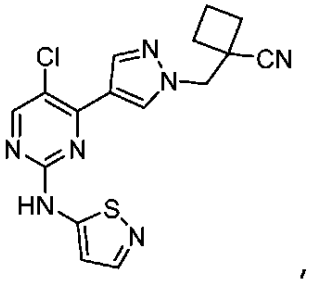
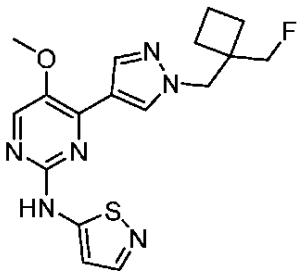
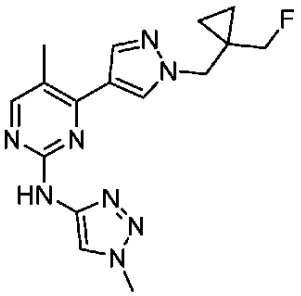
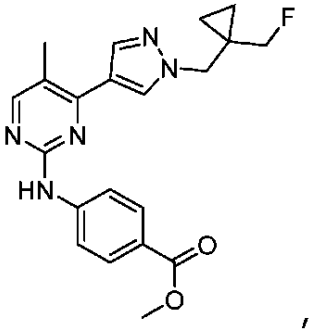
40

50

【化６９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

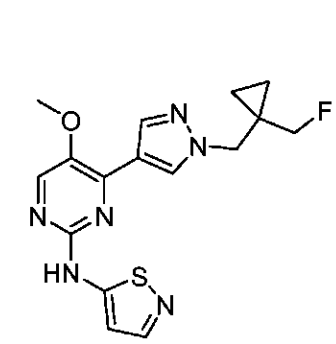
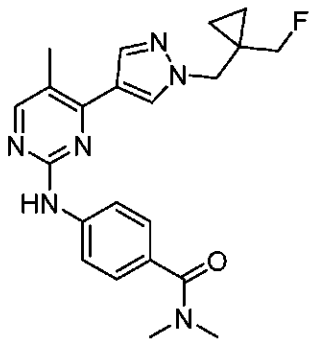
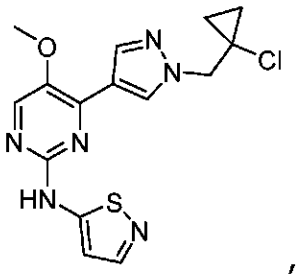
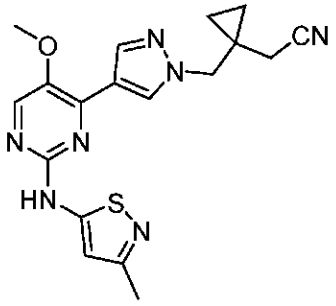
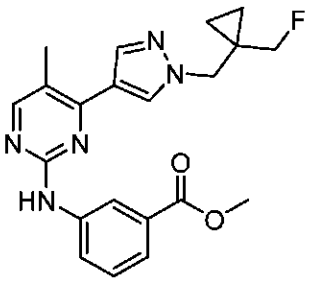
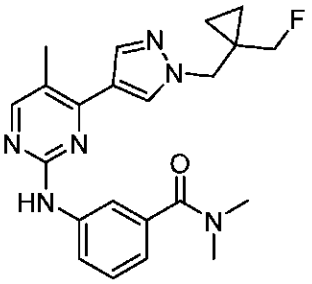
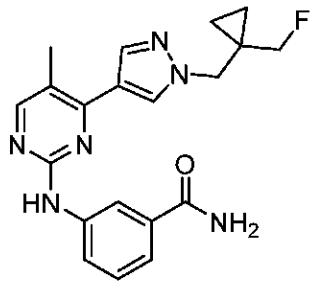
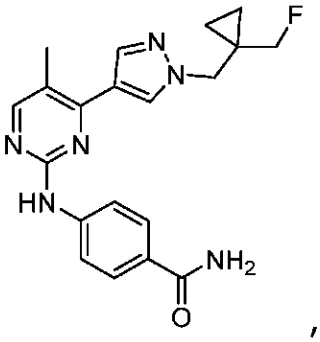
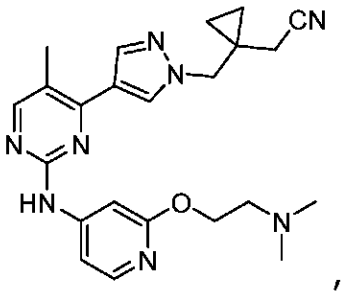
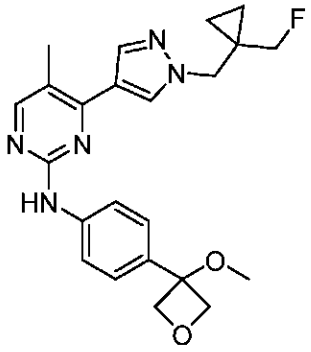
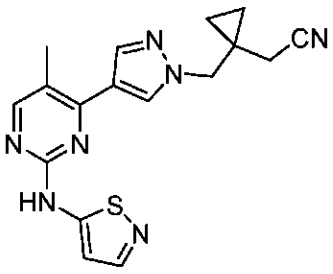
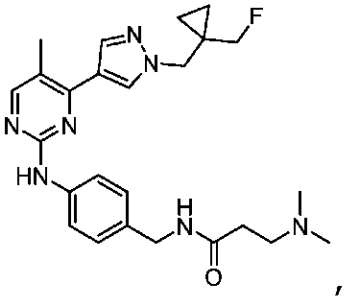
20

30

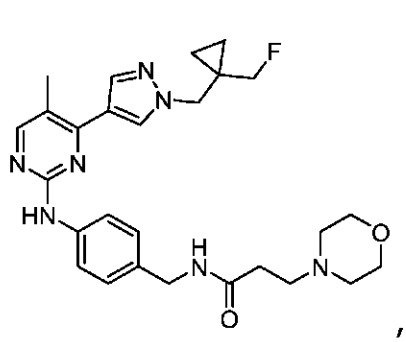
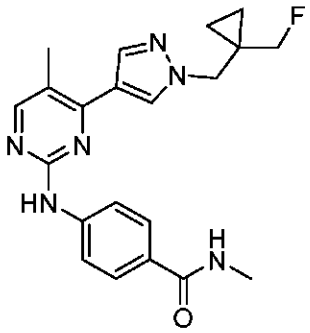
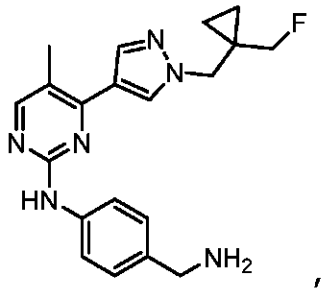
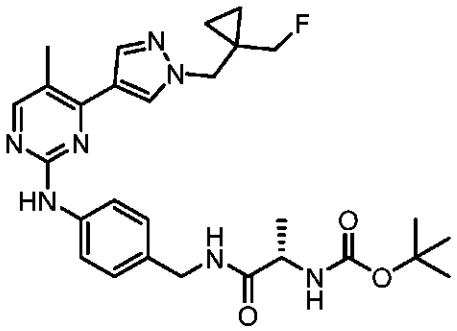
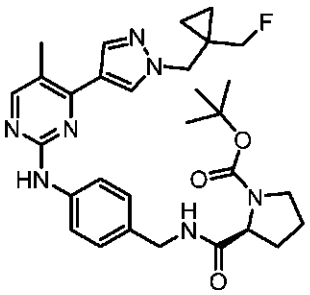
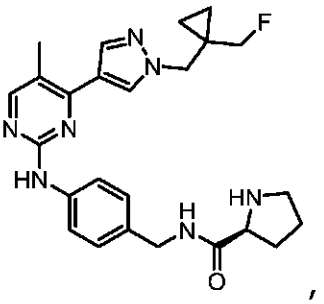
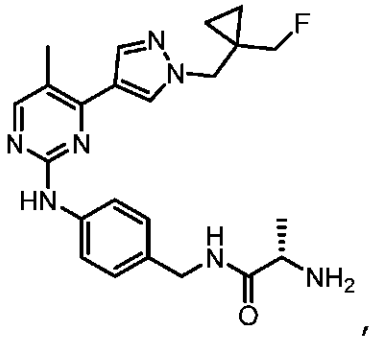
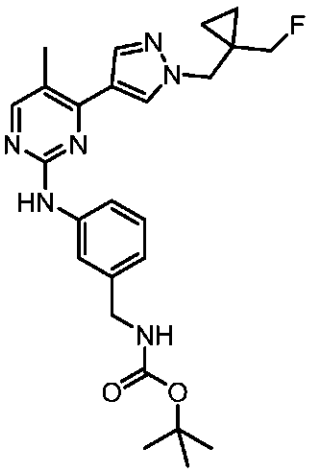
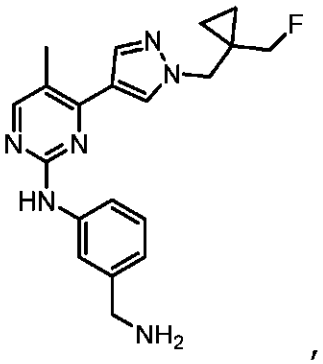
40

50

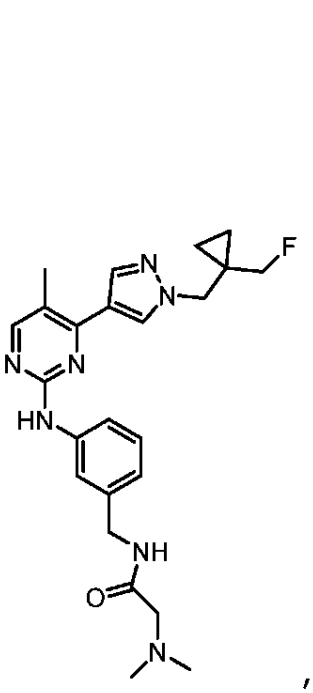
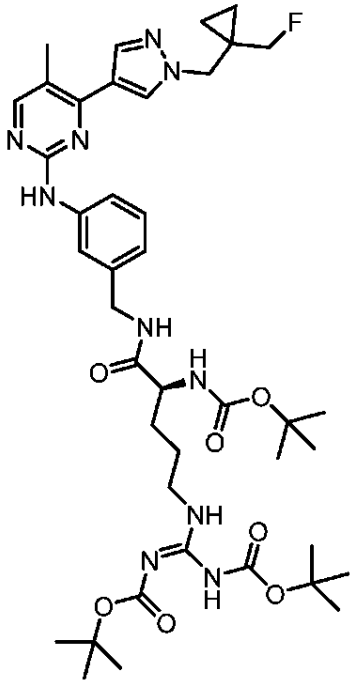
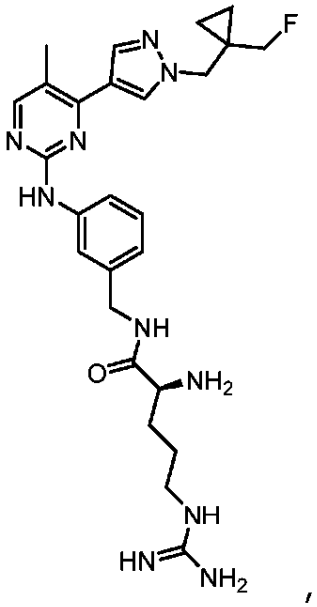
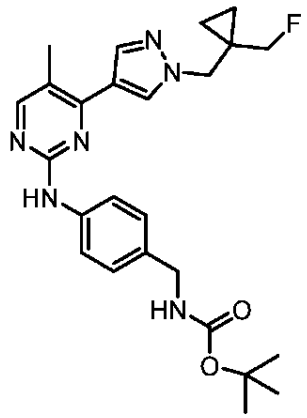
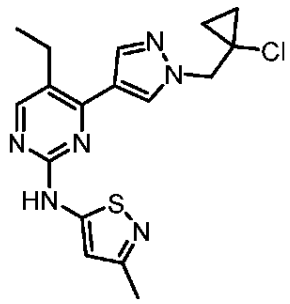
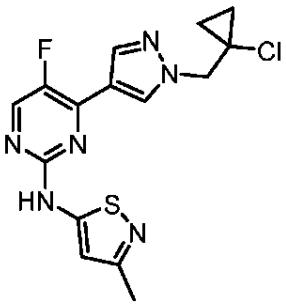
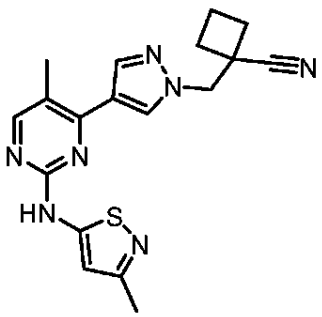
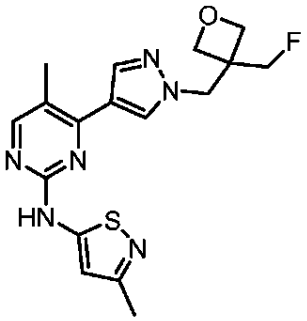
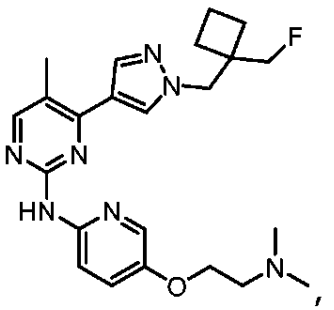
【化７１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

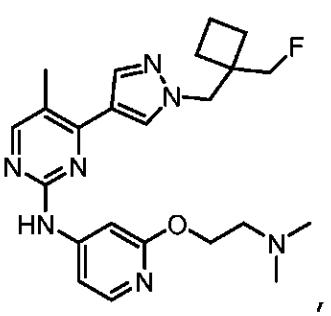
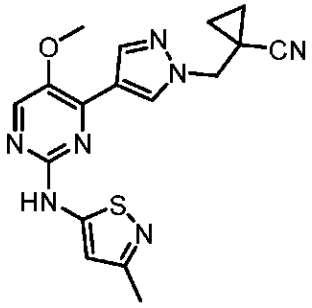
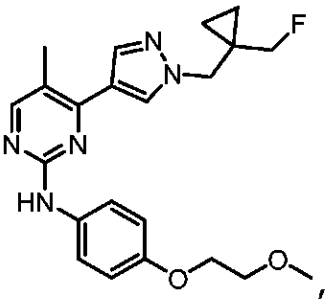
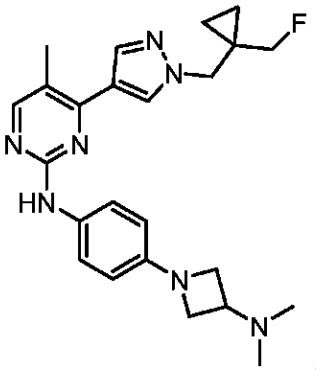
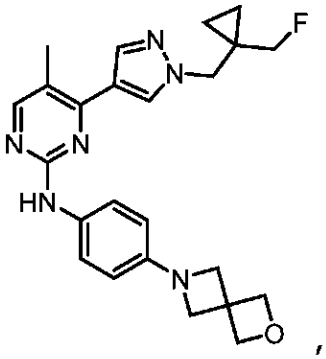
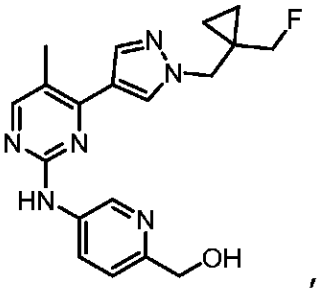
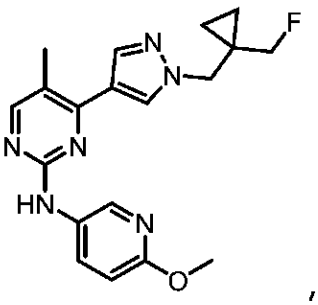
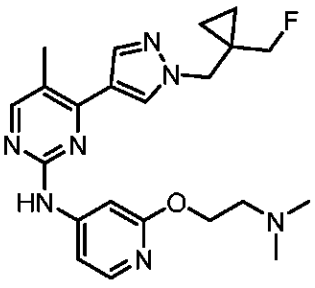
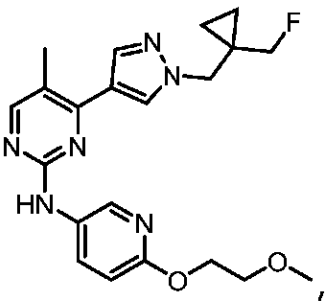
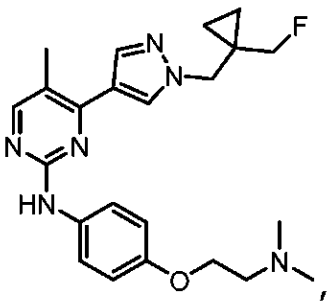
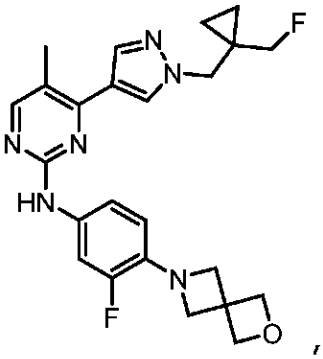
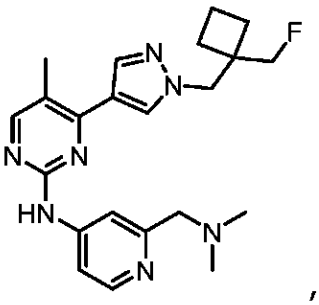
20

30

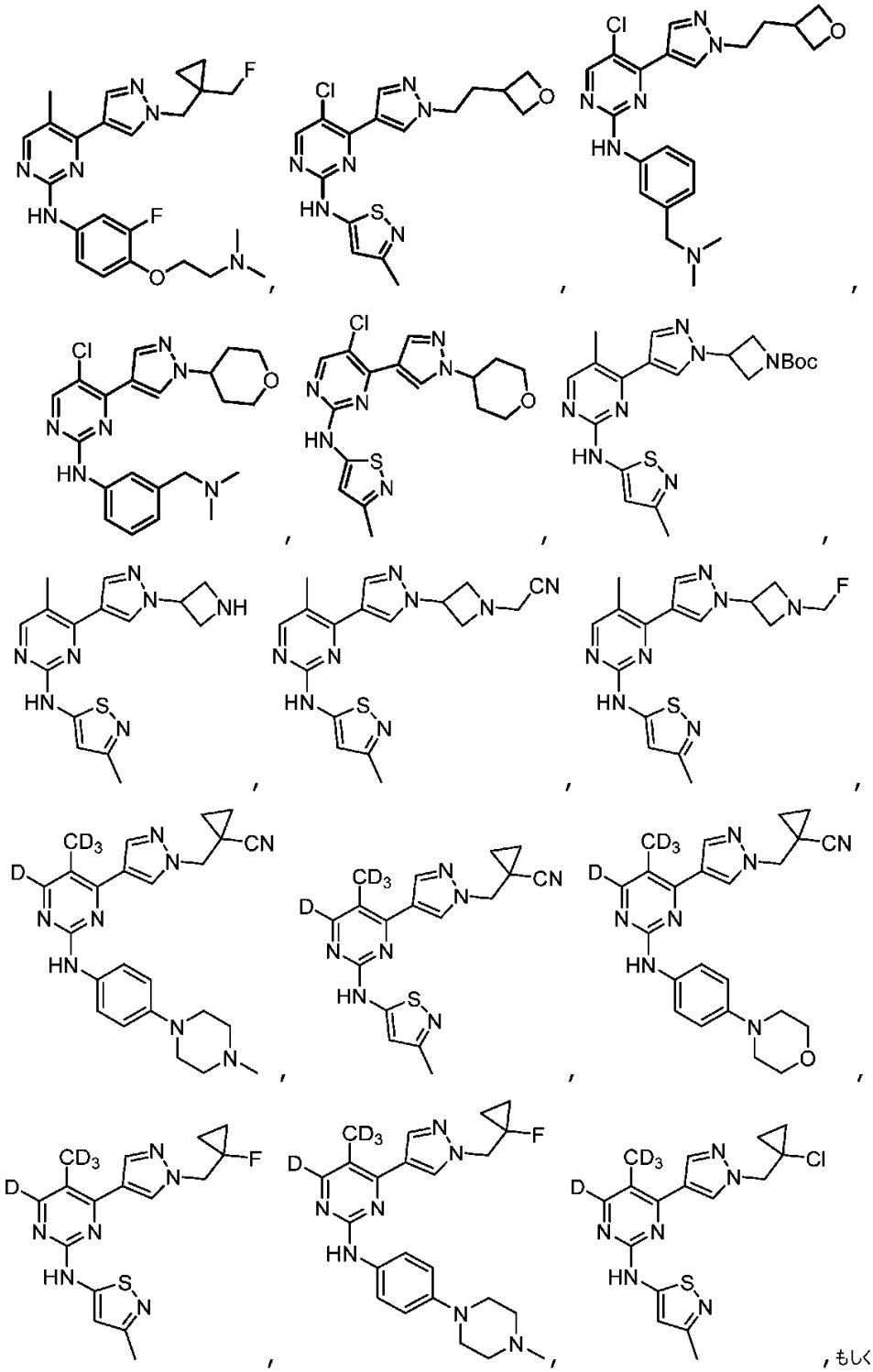
40

50

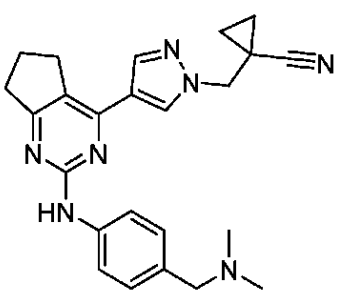
【化７４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７５】



【化７６】

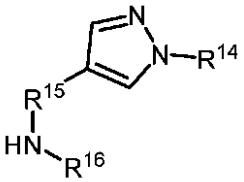


である、項目１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

（項目１５）

式：

【化７７】

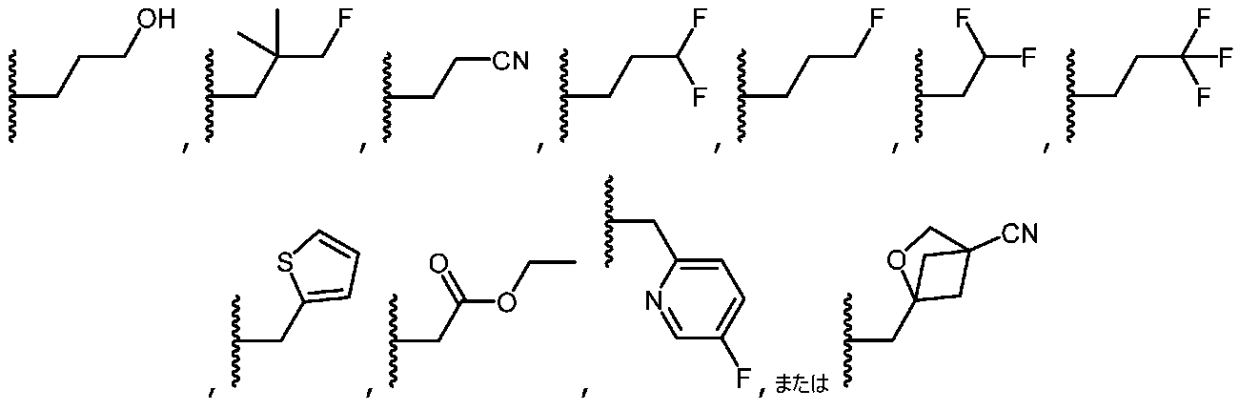


の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

R^{14}は、

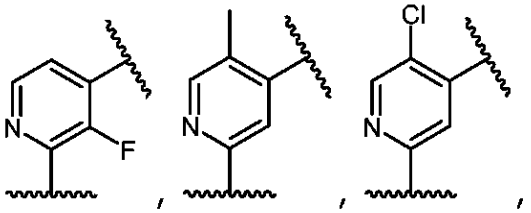
【化７８】



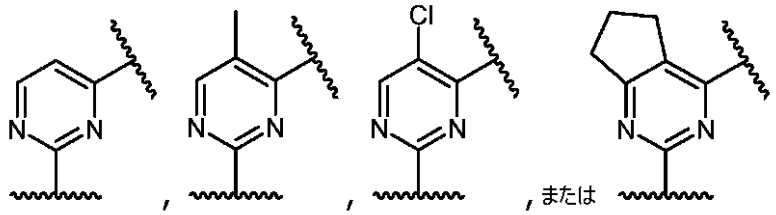
であり；

R^{15}は、

【化７９】



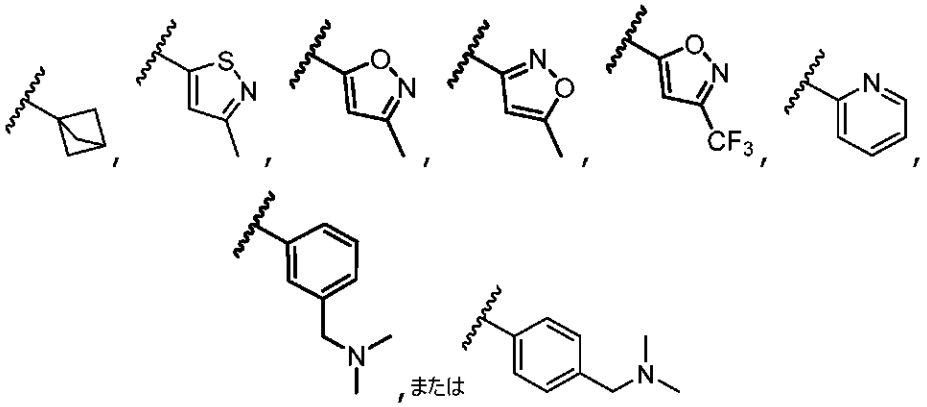
【化８０】



であり；

R^{16}は、

【化８１】

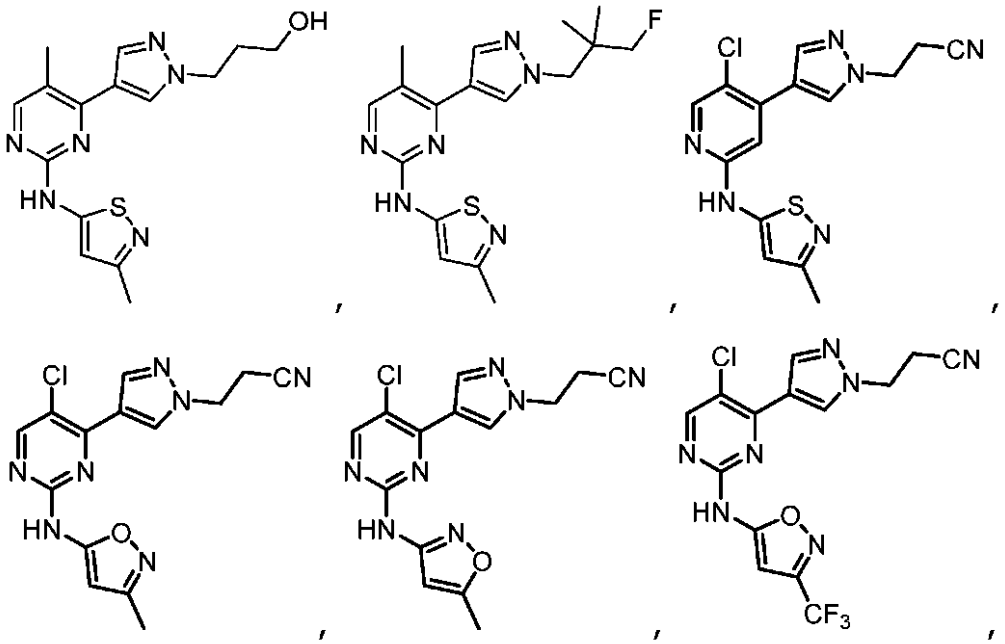


である］。

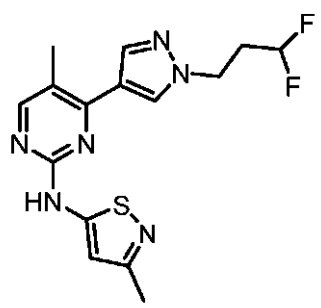
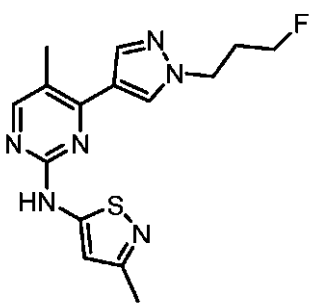
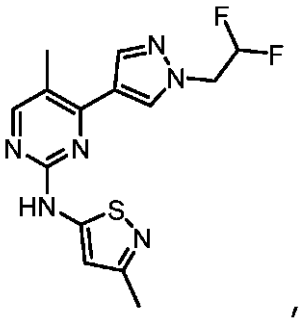
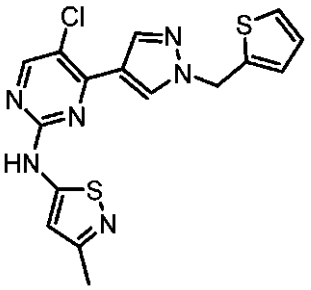
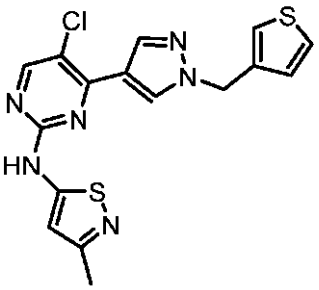
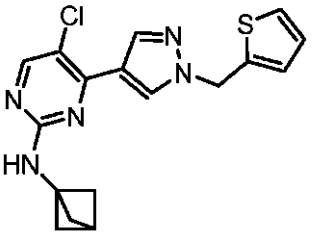
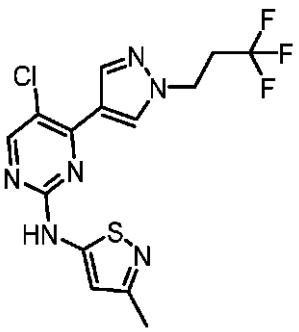
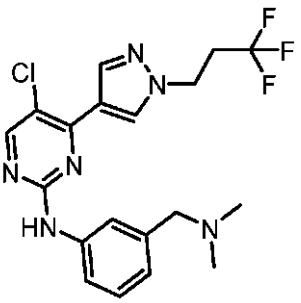
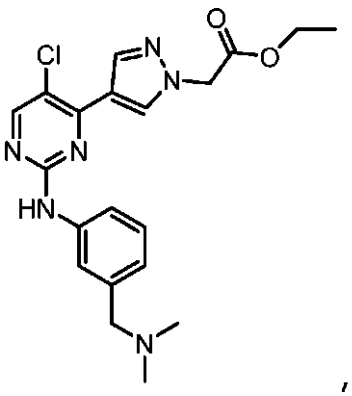
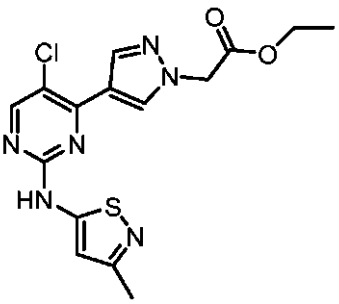
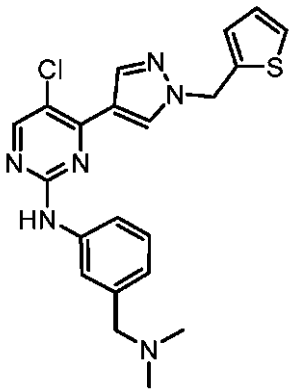
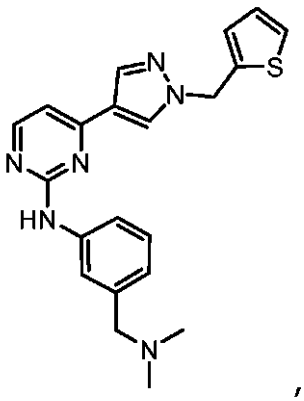
（項目１６）

前記化合物が、

【化８２】



【化８３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

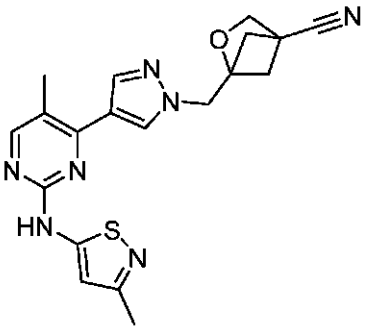
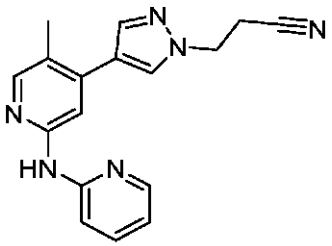
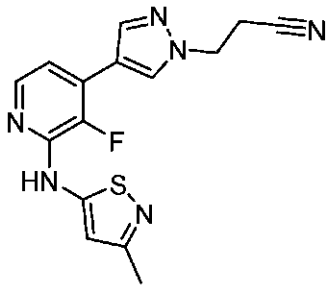
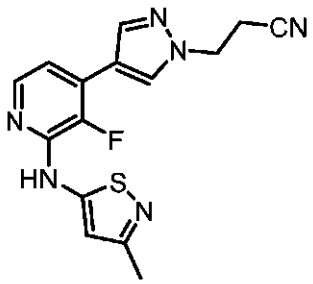
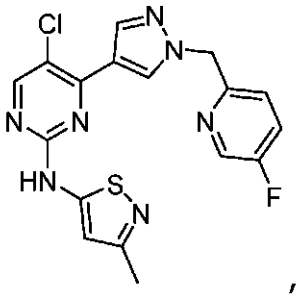
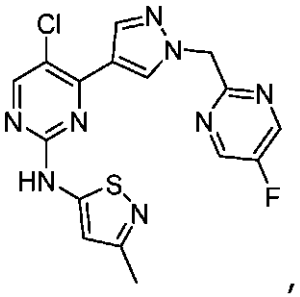
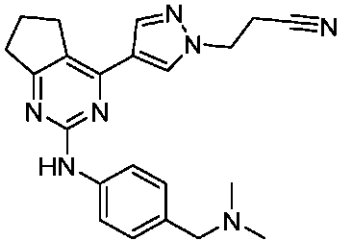
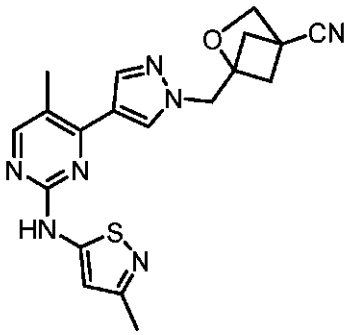
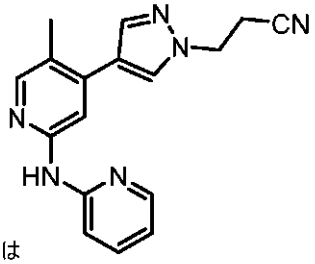
20

30

40

50

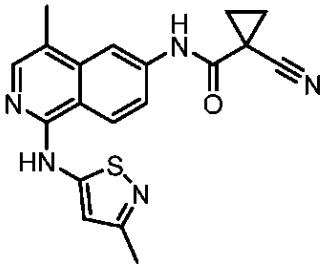
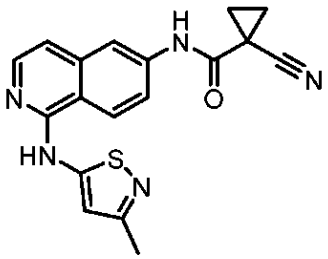
【化８４】


,

,

,

,

,

,

,

,もしくは


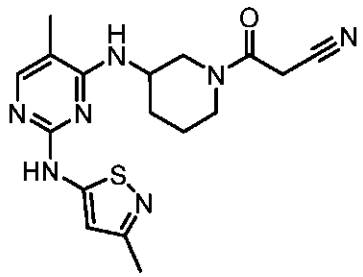
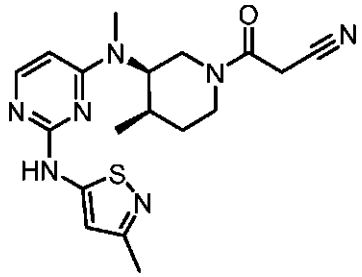
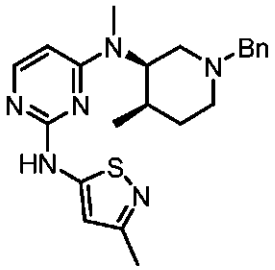
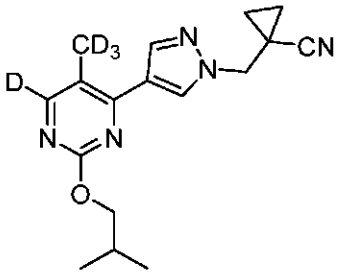
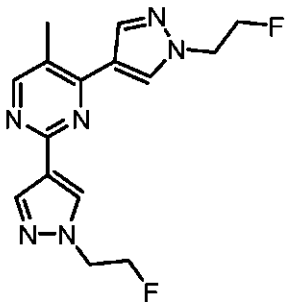
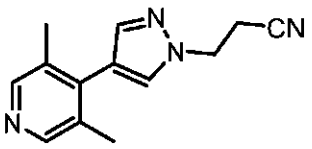
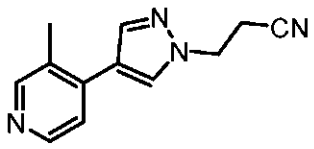
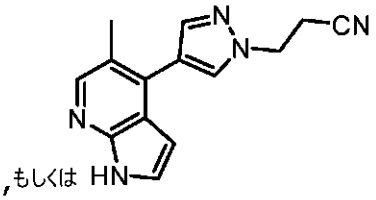
である、項目１５に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

（項目１７）

【化８５】


,

,

【化８６】

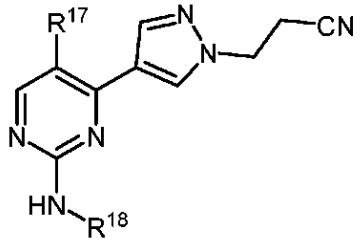

,

,

,

,

,

,

,

,もしくは

から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

（項目１８）

式：

【化８７】



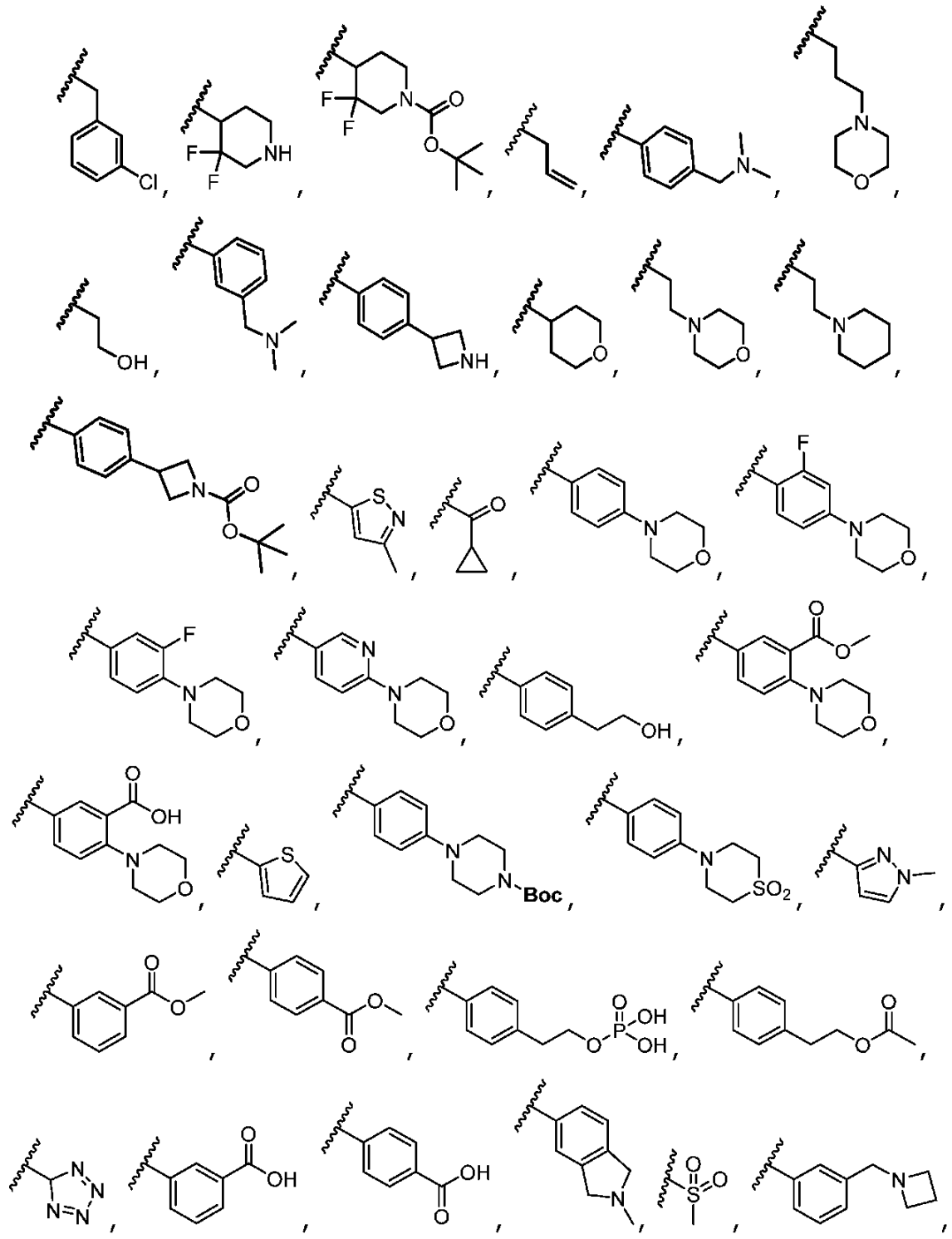
の化合物、または薬学的に許容されるその塩

［式中、

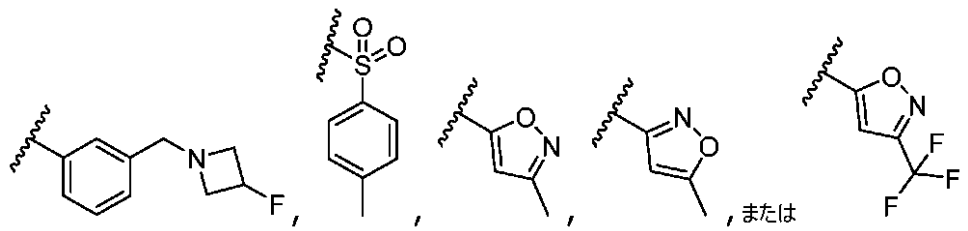
R^{17}は、Ｈ、Ｃｌ、またはCH_3であり；

R^{18}は、

【化８８】

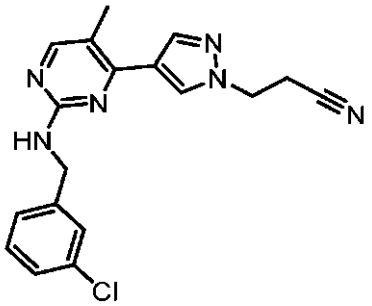
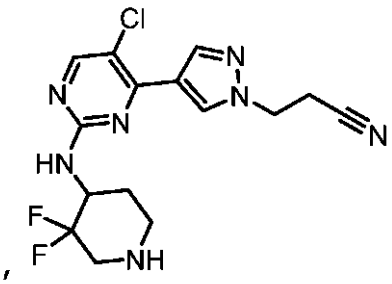
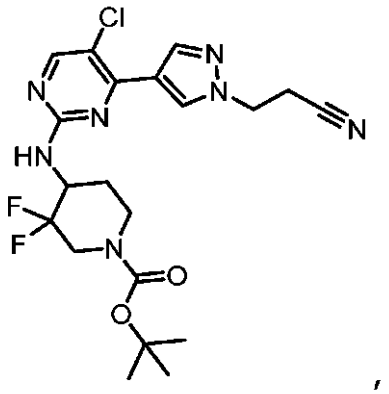
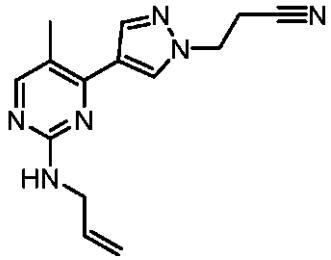
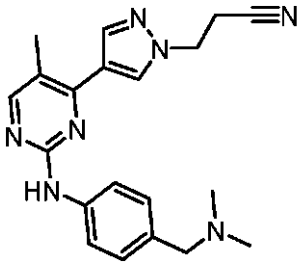
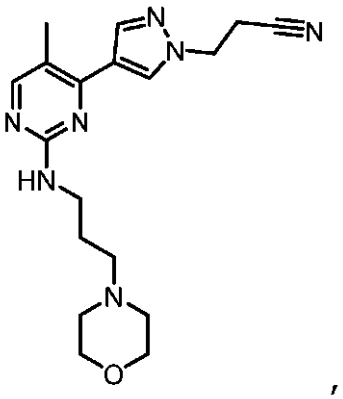
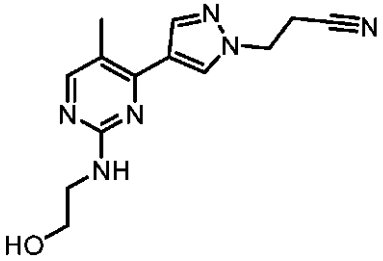
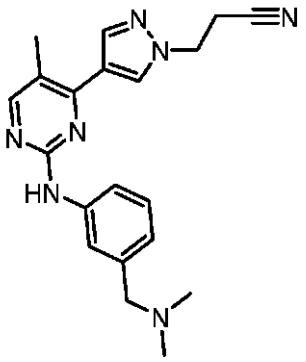
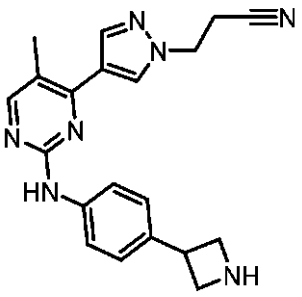


【化８９】



である］。

（項目１９）
前記化合物が、
【化９０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

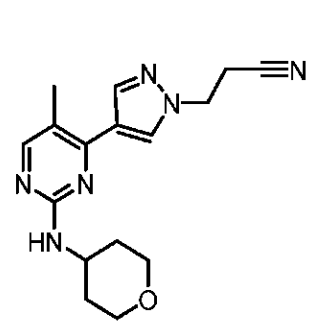
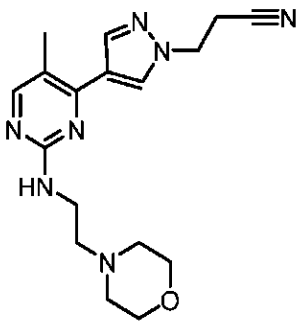
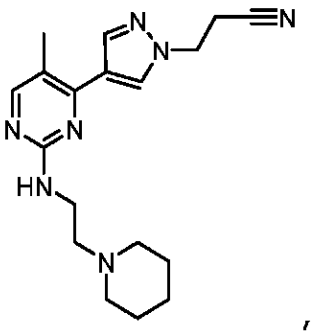
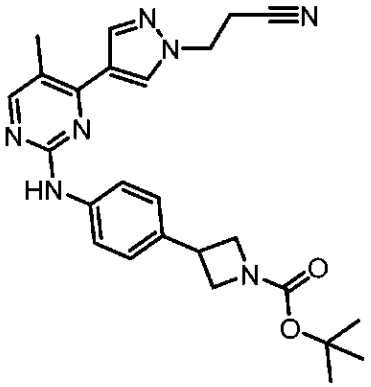
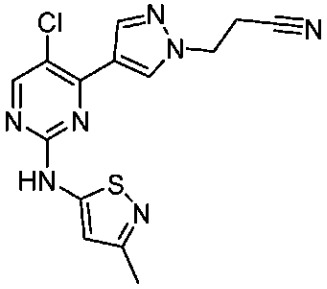
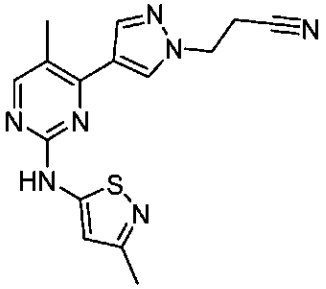
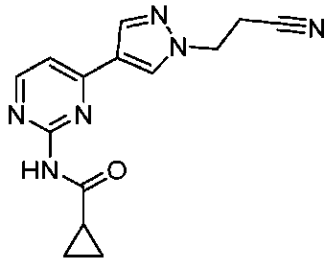
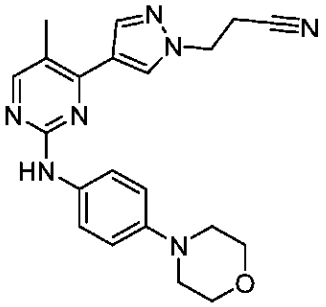
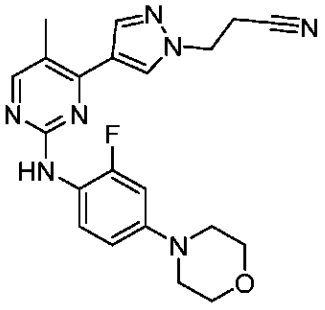
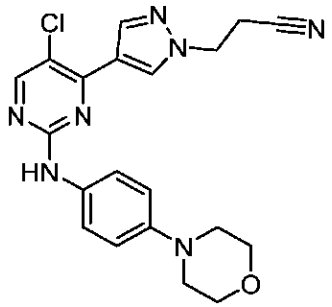
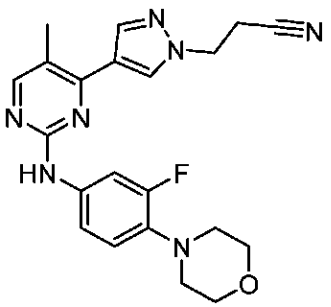
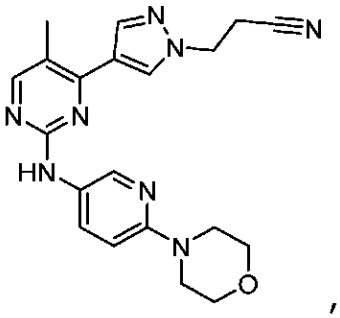
20

30

40

50

【化９１】

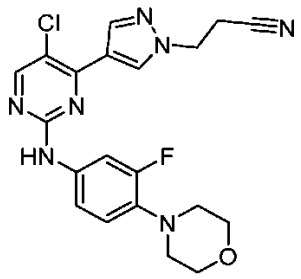
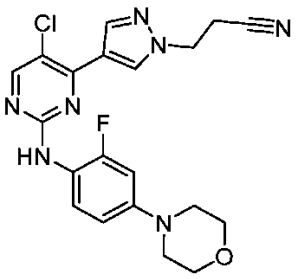
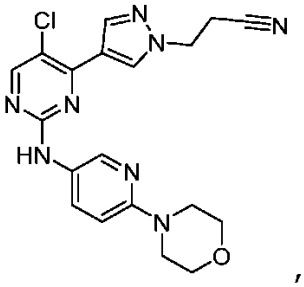
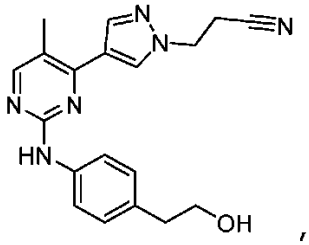
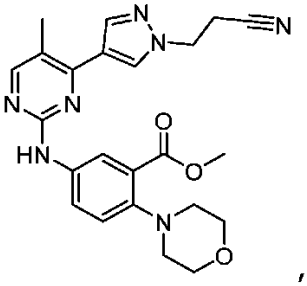
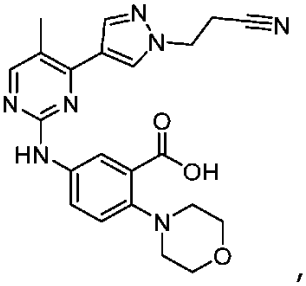
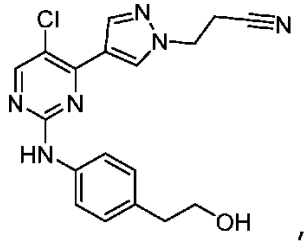
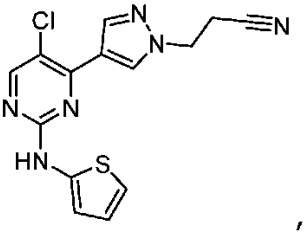
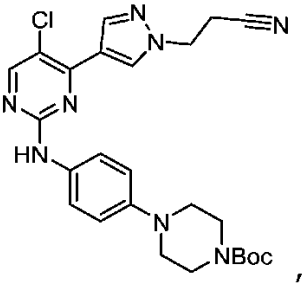
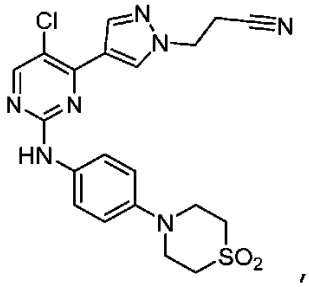
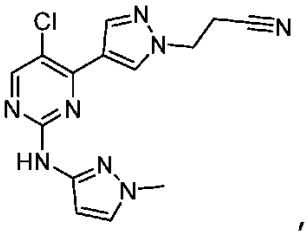
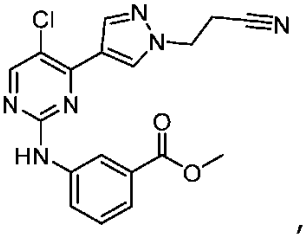
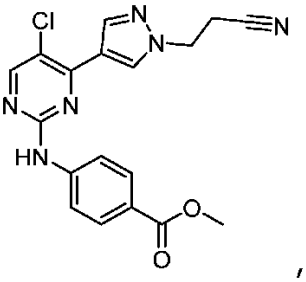
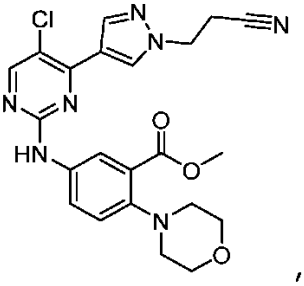
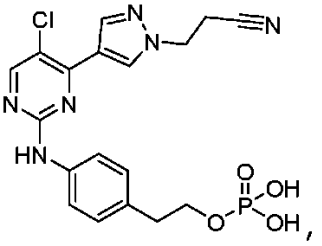

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

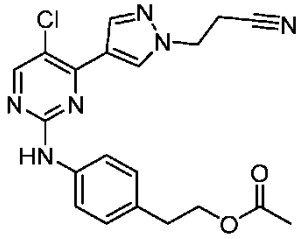
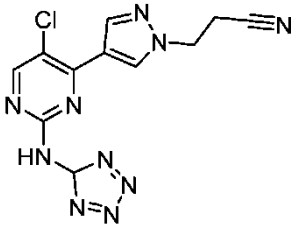
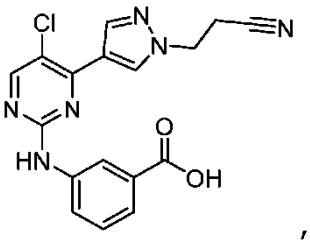
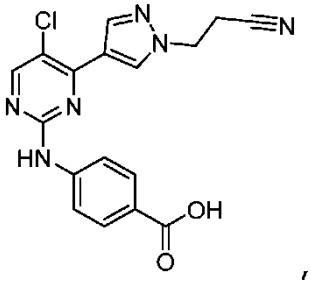
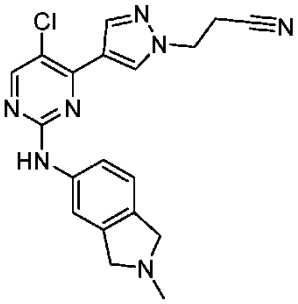
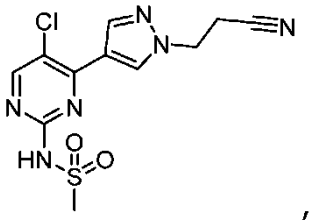
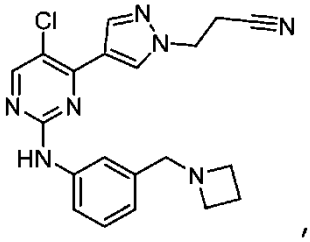
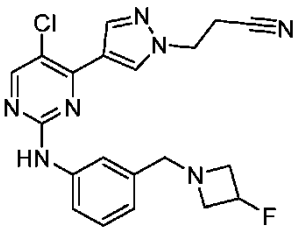
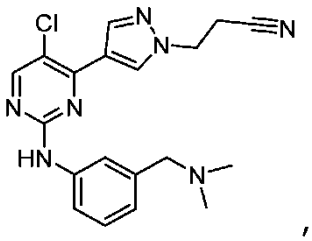
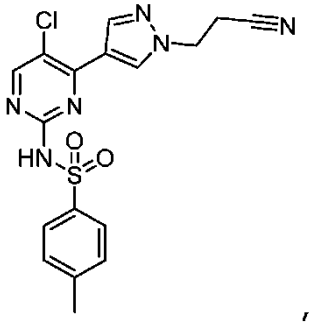
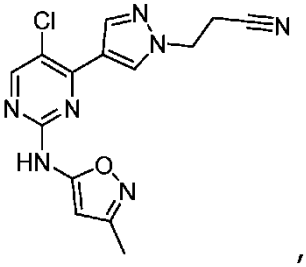
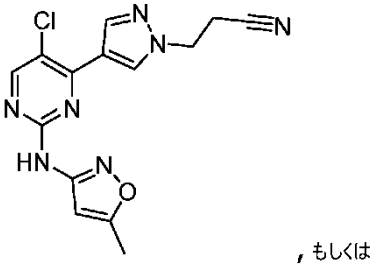
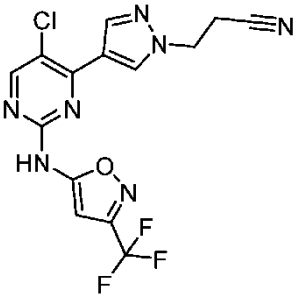
,

,

【化９２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

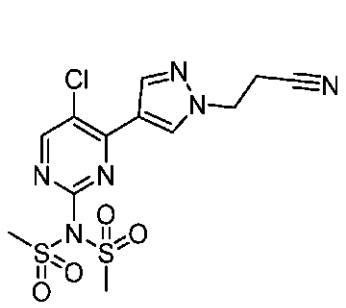
【化９３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,もしくは


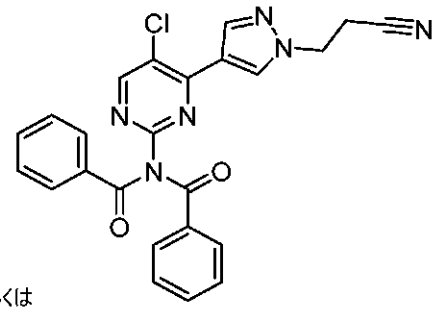
である、項目１８に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

（項目２０）

【化９４】



,もしくは



から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

（項目２１）

項目１から２０のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

（項目２２）

前記組成物が、医薬組成物であり、薬学的に許容される担体をさらに含む、項目２１に記載の組成物。

（項目２３）

疾患を処置することを必要とする対象において疾患を処置する方法であって、前記対象に治療有効量の項目１から２０のうちの一項に記載の化合物または項目２１から２２のうちの一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

（項目２４）

前記疾患が、キナーゼ活性のモジュレートに関連する、項目２３に記載の方法。

（項目２５）

前記化合物または組成物が、容器内に収容されている、項目１から２０のうちの一項に記載の化合物または項目２１から２２のうちの一項に記載の組成物。

（項目２６）

対象に項目１から２０のうちの一項に記載の化合物または項目２１から２２のうちの一項に記載の組成物を投与することを含む方法。

（項目２７）

ヤーヌスキナーゼを項目１から２０のうちの一項に記載の化合物または項目２１から２２のうちの一項に記載の組成物と接触させることを含む方法であって、必要に応じて前記ヤーヌスキナーゼが対象内にある、方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D405/14
C07D417/12 C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 A61P9/00
A61P27/06 A61P29/00 A61P35/00 A61K31/506
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/259683 A1 (CHENGDU ZENITAR BIOMEDICAL TECH CO LTD [CN]) 30 December 2020 (2020-12-30) page 30 - page 33; claims; examples 11-13, 16-18; tables 1,2; compounds CLJ (various), in particular CLJ-16 & 18	1-14, 21-27
X	WO 2009/064835 A1 (INCYTE CORP [US]; LI YUN-LONG [US] ET AL.) 22 May 2009 (2009-05-22) claims 1, 29, 39, 41, 43, 53-1, 29, 39-70, 77-113; examples various, in particular 336-344	1-14, 21-27

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2022	06/02/2023

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077707

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG CHUFENG ET AL: "Discovery of 3-(4-(2-((1 H -Indol-5-yl)amino)-5-fluoropyrimidin-4-yl) -1 H -pyrazol-1-yl)propanenitrile Derivatives as Selective TYK2 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 64, no. 4, 25 February 2021 (2021-02-25), pages 1966-1988, XP093005078, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01468 scheme 3; tables 2-4; compounds 11a,b; 13g,h,j; 14a-d,k,o	1-14, 21-27
X	WO 2021/078022 A1 (TECHNODERMA MEDICINES PTE LTD [CN]) 29 April 2021 (2021-04-29) page 12 - page 22; claims; examples 46g,h; 47g,h; 74g,h; 126c-e	1-13
X	WO 2021/078020 A1 (TECHNODERMA MEDICINES PTE LTD [CN]) 29 April 2021 (2021-04-29) in particular example 99f (page 28); paragraph [0008]; claims 8, 10; examples	1-13
A	WO 2015/039613 A1 (BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 26 March 2015 (2015-03-26) claims; examples 1-12	1-14, 21-27

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/077707

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

1-14, 21-27(all partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022/077707

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-14, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to a compound of the formula given in independent claim 1 wherein R1 = N and R6 = H

---

2. claims: 1-14, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to a compound of the formula given in independent claim 1 wherein R1 = N and R6 forms part of a ring (with R7)

---

3. claims: 1-14, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to a compound of the formula given in independent claim 1 wherein R1 = CH, CF, CCl or CBr

---

4. claims: 15, 16, 18, 19, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to a compound of the formula given in independent claim 15 wherein R14 is one of the listed alkyl groups substituted with an acylic group and R16 is not bicyclopentyl and to a compound of the formula given in independent claim 18 wherein R18 is one of the listed aryl or heteroaryl groups (i.e. the aromatic ring is directly connected to the NH linker)

---

5. claims: 15, 16, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to a compound of the formula given in independent claim 15 wherein R14 is one of the listed alkyl groups substituted with a cylic group

---

6. claims: 17, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to those compounds listed in independent claim 17 featuring a 6-carbonylaminoisoquinoline ring (first 2 compounds)

---

7. claims: 17, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to those compounds listed in independent claim 17 featuring a piperidin-3-ylamino group (the 3rd to 5th compound)

---

8. claims: 17, 21-27(all partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

claimed subject matter directed to those compounds listed in independent claim 17 lacking the 2-amino group on the pyrimidine ring (all further compounds)

---

9. claims: 18, 19, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to a compound of the formula given in independent claim 18 wherein R18 features an acyclic atom linked to the NH group

---

10. claims: 15, 16, 18, 19, 21-27(all partially)

claimed subject matter directed to a compound of the formula given in independent claim 15 wherein R16 is bicyclopentyl and to a compound of the formula given in independent claim 18 wherein R18 features a non-aromatic ring directly connected to the NH group

---

11. claims: 20(completely); 21-27(partially)

claimed subject matter directed to those compounds listed in independent claim 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/077707

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020259683 A1	30-12-2020	CN 114423750 A	29-04-2022
		EP 3985000 A1	20-04-2022
		US 2022298140 A1	22-09-2022
		WO 2020259683 A1	30-12-2020
WO 2009064835 A1	22-05-2009	AU 2008321046 A1	22-05-2009
		BR PI0820544 A2	16-06-2015
		CA 2704599 A1	22-05-2009
		CN 101910152 A	08-12-2010
		CO 6280420 A2	20-05-2011
		CR 11430 A	01-07-2010
		EA 201070618 A1	30-12-2010
		EC SP10010263 A	30-07-2010
		EP 2220068 A1	25-08-2010
		ES 2569528 T3	11-05-2016
		HK 1147476 A1	12-08-2011
		IL 205571 A	24-09-2015
		JP 5480813 B2	23-04-2014
		JP 2011503194 A	27-01-2011
		KR 20100095582 A	31-08-2010
		MY 152948 A	15-12-2014
		NZ 585139 A	25-05-2012
		UA 104849 C2	25-03-2014
		US 2009318405 A1	24-12-2009
		WO 2009064835 A1	22-05-2009
		ZA 201004055 B	26-09-2012
WO 2021078022 A1	29-04-2021	CN 110862380 A	06-03-2020
		US 2022411408 A1	29-12-2022
		WO 2021078022 A1	29-04-2021
WO 2021078020 A1	29-04-2021	CN 110734428 A	31-01-2020
		WO 2021078020 A1	29-04-2021
WO 2015039613 A1	26-03-2015	CN 104262328 A	07-01-2015
		WO 2015039613 A1	26-03-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	27/02		
A61P 27/06 (2006.01)		A61P	27/06		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00		
C07D 417/14 (2006.01)		C07D	417/14	CSP	
C07D 403/04 (2006.01)		C07D	403/04		
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	401/14		
C07D 403/14 (2006.01)		C07D	403/14		
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	140	
A61K 31/519 (2006.01)		A61K	31/519		
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506		
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	413/14		
C07D 405/14 (2006.01)		C07D	405/14		
A61K 31/517 (2006.01)		A61K	31/517		
A61K 31/5377 (2006.01)		C07D	487/04	144	
A61K 31/53 (2006.01)		A61K	31/5377		
C07D 491/107 (2006.01)		A61K	31/53		
C07D 409/14 (2006.01)		C07D	491/107		
A61K 31/4439 (2006.01)		C07D	409/14		
C07D 417/12 (2006.01)		A61K	31/4439		
A61K 31/4725 (2006.01)		C07D	417/12		
C07D 471/04 (2006.01)		A61K	31/4725		
A61K 31/437 (2006.01)		C07D	471/04	104Z	
A61K 31/541 (2006.01)		A61K	31/437		
A61K 31/675 (2006.01)		A61K	31/541		
C07F 9/6558 (2006.01)		A61K	31/675		
		C07F	9/6558		

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,NE,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,JM,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,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 エリス， デイビッド アーチャー

アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７９２１， ベドミンスター， ヒルズ ドライブ ５５０， サード フロア

(72)発明者 ゴーダン， ヘーレン エム．

アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０３， ダーラム， アドバンスメント アベニュー ８０８， アール２０５

(72)発明者 リコロウィック， シンシア エル．

アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７１３， ダーラム， オデッセイ ドライブ ９１２

(72)発明者 スターディバント， ジル エム．

アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７５１６， チャペル ヒル， クローフォード デアリー ロード ３９３０

(72)発明者 デロング， ミッチェル エー．

アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７５１４， チャペル ヒル， ヒルクレスト サークル ２１２

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC42 BC45 BC62 BC64 BC67 BC73
BC79 BC88 CB05 DA38 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
GA16 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26 ZC20
4H050 AA01 AB21 AB23