

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年12月5日(2022.12.5)

【国際公開番号】WO2020/112937

【公表番号】特表2022-509260(P2022-509260A)

【公表日】令和4年1月20日(2022.1.20)

【年通号数】公開公報(特許)2022-010

【出願番号】特願2021-530887(P2021-530887)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04(2006.01)

A 61 P 37/02(2006.01)

A 61 P 29/00(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 35/02(2006.01)

A 61 P 37/06(2006.01)

A 61 P 5/00(2006.01)

A 61 P 25/00(2006.01)

A 61 P 3/10(2006.01)

A 61 P 19/08(2006.01)

A 61 P 17/00(2006.01)

A 61 P 17/06(2006.01)

A 61 P 1/04(2006.01)

A 61 P 11/06(2006.01)

A 61 P 11/00(2006.01)

A 61 P 25/28(2006.01)

A 61 K 31/437(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 K 31/5355(2006.01)

A 61 K 31/497(2006.01)

A 61 K 31/444(2006.01)

A 61 K 31/4545(2006.01)

C 07 D 519/00(2006.01)

A 61 K 31/5365(2006.01)

A 61 K 31/5383(2006.01)

A 61 P 15/00(2006.01)

10

20

30

40

50

【F I】

C 07 D 471/04 1 0 2

C 07 D 471/04 C S P

A 61 P 37/02

A 61 P 29/00

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 37/06

A 61 P 5/00

A 61 P 25/00

A 61 P 3/10

A 61 P 19/08

A 61 P 17/00

A 61 P 17/06

A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 K 31/437  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 K 31/5355  
 A 6 1 K 31/497  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 31/4545  
 C 0 7 D 519/00 3 1 1  
 C 0 7 D 519/00 3 0 1  
 A 6 1 K 31/5365  
 A 6 1 K 31/5383  
 A 6 1 P 15/00

10

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年11月25日(2022.11.25)

20

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

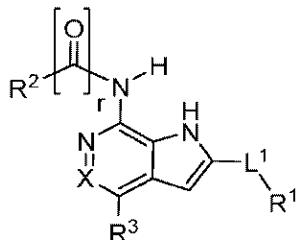
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式 I' :

## 【化148】

**I'**

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I'において：

XはNまたはC Hであり、

40

L<sup>1</sup>は、共有結合またはC<sub>1~4</sub>の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、または-S(O)<sub>2</sub>-によって置き換えられており；

R<sup>4</sup>は独立して、R<sup>A</sup>またはR<sup>B</sup>であり；

R<sup>A</sup>の各例は独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)(NR)R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、

50

- O C (O) R、- O C (O) N R<sub>2</sub>、- N (R) C (O) O R、- N (R) C (O) R、- N (R) C (O) N R<sub>2</sub>、- N (R) C (N R) N R<sub>2</sub>、- N (R) S (O)<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、- N (R) S (O)<sub>2</sub> R、もしくは- P (O) R<sub>2</sub>であるか；または2個の例のR<sup>A</sup>は、必要に応じて一緒にになって、オキソを形成し；

R<sup>B</sup>の各例は独立して、C<sub>1</sub>～6脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々はq個の例のR<sup>C</sup>によって置換されており；

R<sup>C</sup>の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、- CN、- NO<sub>2</sub>、- OR、- SR、- NR<sub>2</sub>、- S (O)<sub>2</sub> R、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、- S (O) R、- S (O) N R<sub>2</sub>、- C (O) R、- C (O) OR、- C (O) N R<sub>2</sub>、- C (O) N (R) OR、- O C (O) R、- O C (O) N R<sub>2</sub>、- N (R) C (O) OR、- N (R) C (O) R、- N (R) C (O) N R<sub>2</sub>、- N (R) C (N R) N R<sub>2</sub>、- N (R) N R<sub>2</sub>、- N (R) S (O)<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、- N (R) S (O)<sub>2</sub> R、- N = S (O) R<sub>2</sub>、- S (N R) (O) R、- N (R) S (O) R、- N (R) C N、- P (O) (R) N R<sub>2</sub>、- P (O) (R) O Rもしくは- P (O) R<sub>2</sub>であるか、またはC<sub>1</sub>～6脂肪族；フェニル；ナフタレンイル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～10員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～11員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいはR<sup>B</sup>の各例に対して、必要に応じて：

同じ原子上の2個のR<sup>C</sup>基は、該原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の飽和スピロ環式複素環式環を形成し；

2個のR<sup>C</sup>基は、それらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成し；または

2個のR<sup>C</sup>基は、それらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている5～6員の縮合アリール環を形成し；

各Rは独立して、水素であるか、またはC<sub>1</sub>～6脂肪族；フェニル；ナフタレンイル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは：

同じ窒素上の2個のR基は、該窒素と一緒にになって、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換さ

10

20

30

40

50

れている 4 ~ 7 員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し；

$R^1$  は  $C_y^1$  であり；

$C_y^1$  は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和单環式複素環式環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和单環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり； $C_y^1$  は  $p$  個の例の  $R^{1A}$  で置換されており；

10

$R^{1A}$  の各例は独立して、 $R^A$  または  $R^B$  であり；

$R^2$  は、 $C_{1~6}$  脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和单環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和单環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は  $q$  個の例の  $R^C$  によって置換されており；

20

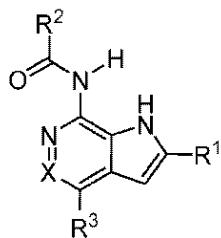
$R^3$  は、-  $C(O)NH_2$ 、-  $C(O)NHCH_3$ 、または -  $C(O)NHCD_3$  であり；

$p$  および  $q$  の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；そして  $r$  は 0 または 1 である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

### 【請求項 2】

前記化合物が、式 I I :

### 【化 1 4 9】



II

30

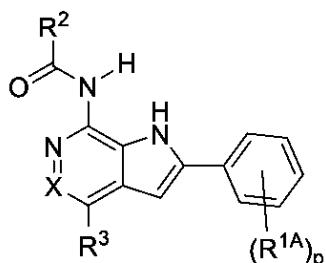
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

### 【請求項 3】

前記化合物が、式 I I I :

### 【化 1 5 0】

40



III

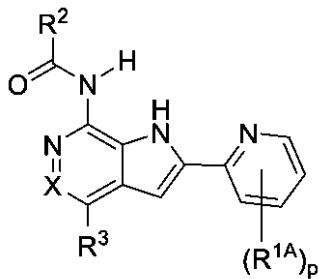
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

50

## 【請求項4】

前記化合物が、式IV：

## 【化151】



10

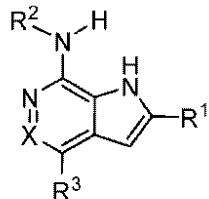
**IV**

の化合物である、請求項1または2のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項5】

前記化合物が、式V：

## 【化152】



20

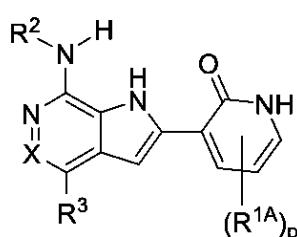
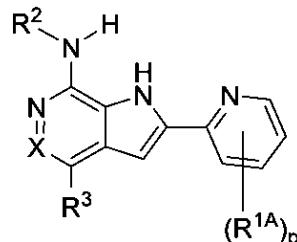
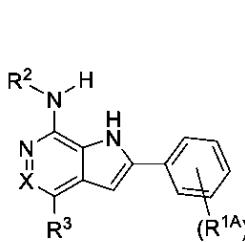
**VI**

の化合物である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項6】

前記化合物が、式VII、VIII、もしくはIX：

## 【化153】



30

**VII****VIII****IX**

40

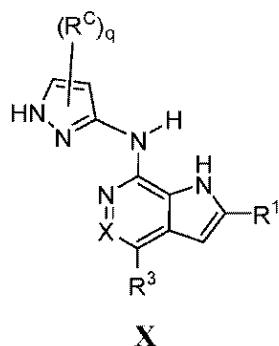
のうちの1つである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項7】

前記化合物が、式X：

50

## 【化154】



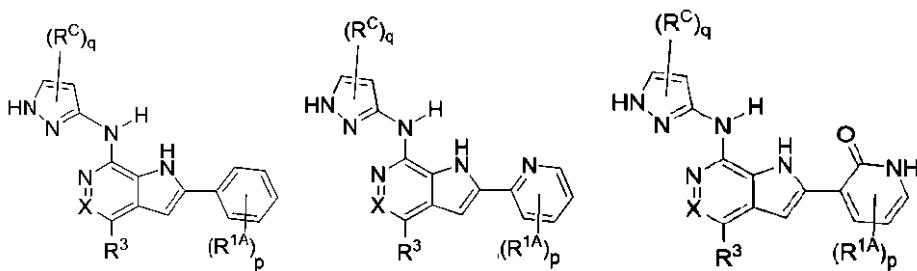
10

の化合物である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項8】

前記化合物が、式XI、XII、またはXIII：

## 【化155】



20

のうちの1つである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項9】

Cy<sup>1</sup>が、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；Cy<sup>1</sup>がp個の例のR<sup>1A</sup>で置換されている、請求項1、2、5、または7のいずれか1項に記載の化合物。

30

## 【請求項10】

Cy<sup>1</sup>が、フェニルまたは1～2個の窒素原子を有する6員の単環式ヘテロアリール環であり；Cy<sup>1</sup>がp個の例のR<sup>1A</sup>で置換されている、請求項1、2、5、または7のいずれか1項に記載の化合物。

30

## 【請求項11】

XがCHである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

40

## 【請求項12】

R<sup>2</sup>が、3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環であり、q個の例のR<sup>C</sup>によって置換されている、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項13】

R<sup>2</sup>がシクロプロピルまたはピラゾリルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項14】

少なくとも1個の例のR<sup>1A</sup>がR<sup>B</sup>である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化

50

合物。

**【請求項 15】**

R<sup>B</sup>が、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々がq個の例のR<sup>C</sup>で置換されている、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項 16】**

pが1、2、または3である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項 17】**

qが0、1、または2である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項 18】**

前記化合物が、表1に図示されている化合物から選択される、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

**【請求項 19】**

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

**【請求項 20】**

医薬として使用するための、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物を含む組成物、または請求項19に記載の薬学的組成物。

**【請求項 21】**

TYK2を生物学的サンプルにおいて阻害する方法であって、該サンプルを、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項19に記載の薬学的組成物と接触させる工程を包含する、方法。

**【請求項 22】**

患者においてTYK2媒介性の障害、疾患、または状態を処置するための、請求項19に記載の薬学的組成物、または請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

**【請求項 23】**

前記障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害から選択される、請求項22に記載の組成物。

**【請求項 24】**

前記障害は自己免疫障害である、請求項23に記載の組成物。

**【請求項 25】**

前記自己免疫障害は、1型糖尿病、強直性脊椎炎、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、全身性硬化症、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、請求項24に記載の組成物。

**【請求項 26】**

前記障害は炎症性障害である、請求項23に記載の組成物。

**【請求項 27】**

前記炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、請求項26に記載の組成物。

**【請求項 28】**

前記障害は、血液学的がん、白血病、またはTYK2における1つもしくはそれより多くの活性化変異に関連する障害から選択される増殖性障害である、請求項23に記載の組成物。

**【請求項 29】**

前記障害は移植に関連する、請求項23に記載の組成物。

**【請求項 30】**

10

20

30

40

50

前記障害は移植拒絶または対宿主性移植片病である、請求項 2\_9 に記載の組成物。

【請求項 3\_1】

前記障害は内分泌性障害である、請求項 2\_3 に記載の組成物。

【請求項 3\_2】

前記内分泌性障害は多囊胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または 1 型糖尿病である、請求項 3\_1 に記載の組成物。

【請求項 3\_3】

前記障害は神経学的障害である、請求項 2\_3 に記載の組成物。

【請求項 3\_4】

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、請求項 3\_3 に記載の組成物。

10

【請求項 3\_5】

前記障害は、I 型インターフェロン、IL-10、IL-12、または IL-23 のシグナル伝達に関連する、請求項 2\_2 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1011】

本発明の多数の実施形態を記載したが、本発明者の基本的な実施例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するように変更され得ることが、明らかである。従って、本発明の範囲は、例として与えられた具体的な実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解される。

20

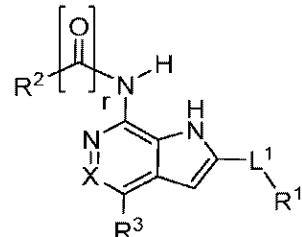
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I' :

【化 148】

30



I'

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I' において：

X は N または C<sub>1</sub>H<sub>2</sub> であり、

L<sup>1</sup> は、共有結合または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、または -S(O)<sub>2</sub>- によって置き換えられており；

40

R<sup>4</sup> は独立して、R<sup>A</sup> または R<sup>B</sup> であり；

R<sup>A</sup> の各例は独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)(NR)R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R

50

、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、もしくは-P(O)R<sub>2</sub>であるか；または2個の例のR<sup>A</sup>は、必要に応じて一緒にになって、オキソを形成し；

R<sup>B</sup>の各例は独立して、C<sub>1</sub>~6脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々はq個の例のR<sup>C</sup>によって置換されており；

$R^C$  の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-N<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)ORもししくは-P(O)R<sub>2</sub>であるか、またはC<sub>1~6</sub>脂肪族；フェニル；ナフタレンイル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~10員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する6~11員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和单環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の单環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいはR<sup>B</sup>の各例に対して、必要に応じて：

同じ原子上の 2 個の R<sup>C</sup> 基は、該原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の飽和スピロ環式複素環式環を形成し；

2 個の R 基は、それらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成し；または

2 個の R 基は、それらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 5 ~ 6 員の縮合アリール環を形成し；

各 R は独立して、水素であるか、または C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族；フェニル；ナフタレンイル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和單環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の單環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは：

同じ窒素上の2個のR基は、該窒素と一緒にになって、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4~7員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し：

R<sup>1</sup>はC<sub>y</sub><sup>1</sup>であり；

C<sub>y</sub><sup>1</sup>は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和单環式複素環式環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和单環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；C<sub>y</sub><sup>1</sup>はp個の例のR<sup>1A</sup>で置換されており；

R<sup>1A</sup>の各例は独立して、R<sup>A</sup>またはR<sup>B</sup>であり；

10

R<sup>2</sup>は、C<sub>1～6</sub>脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和单環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和单環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々はq個の例のR<sup>C</sup>によって置換されており；

R<sup>3</sup>は、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHC<sub>1～3</sub>、または-C(O)NHCD<sub>3</sub>であり；

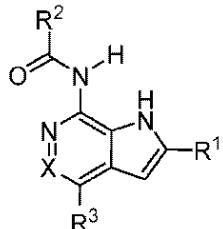
20

pおよびqの各々は独立して、0、1、2、3、または4であり；そしてrは0または1である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

前記化合物が、式II：

**【化149】**



**II**

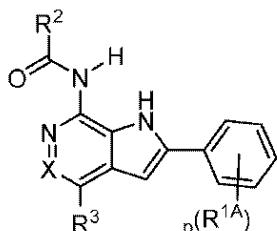
30

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目3)

前記化合物が、式III：

**【化150】**



**III**

40

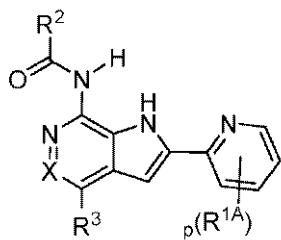
の化合物である、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目4)

前記化合物が、式IV：

50

## 【化151】

**IV**

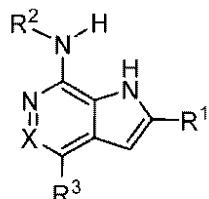
10

の化合物である、項目1または2のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目5)

前記化合物が、式V I :

## 【化152】

**VI**

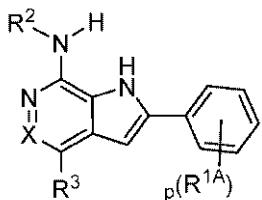
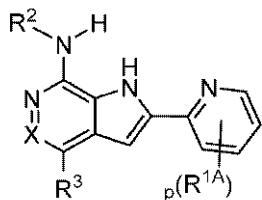
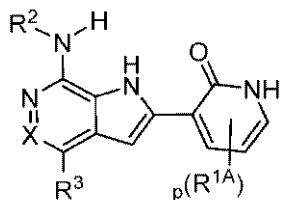
20

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目6)

前記化合物が、式V I I 、V I I I 、もしくはIX:

## 【化153】

**VII****VIII****IX**

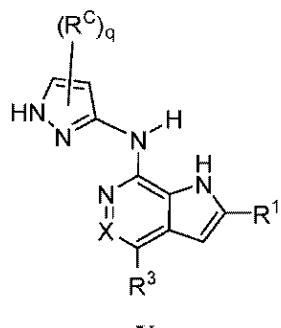
30

のうちの1つである、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目7)

前記化合物が、式X:

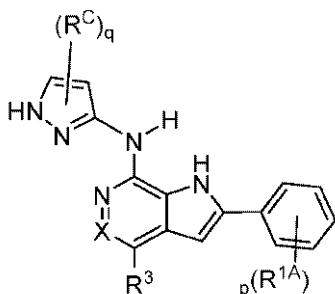
## 【化154】



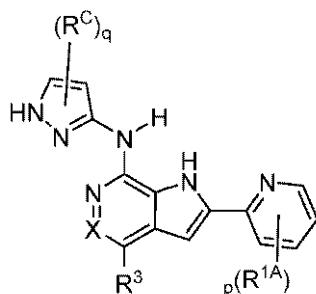
40

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

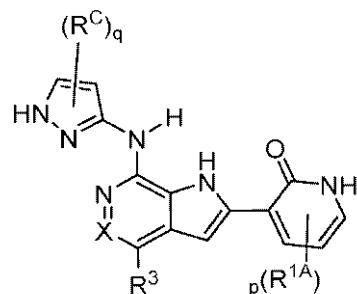
50

(項目 8)前記化合物が、式 XI、XII、または XIII：【化 155】

XI



XII



XIII

10

のうちの 1 つである、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。(項目 9)

Cy<sup>1</sup>が、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；Cy<sup>1</sup>が p 個の例の R<sup>1A</sup> で置換されている、項目 1、2、5、または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 10)

Cy<sup>1</sup>が、フェニルまたは 1 ~ 2 個の窒素原子を有する 6 員の単環式ヘテロアリール環であり；Cy<sup>1</sup>が p 個の例の R<sup>1A</sup> で置換されている、項目 1、2、5、または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)X が CH である、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 12)

R<sup>2</sup>が、3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環であり、q 個の例の R<sup>C</sup> によって置換されている、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 13)R<sup>2</sup>がシクロプロピルまたはピラゾリルである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 14)少なくとも 1 個の例の R<sup>1A</sup> が R<sup>B</sup> である、項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 15)

R<sup>B</sup>が、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々が q 個の例の R<sup>C</sup> で置換されている、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 16)p が 1、2、または 3 である、項目 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 17)q が 0、1、または 2 である、項目 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 18)

前記化合物が、表 1 に図示されている化合物から選択される、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 19)

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

(項目 20)

医薬として使用するための、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、または項目 19 に記載の薬学的組成物。

(項目 21)

T Y K 2 を生物学的サンプルにおいて阻害する方法であって、該サンプルを、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 19 に記載の薬学的組成物と接触させる工程を包含する、方法。

(項目 22)

患者において T Y K 2 媒介性の障害、疾患、または状態を処置する方法であって、該患者に、項目 19 に記載の薬学的組成物、または項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、方法。

(項目 23)

前記障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害から選択される、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記障害は自己免疫障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記自己免疫障害は、1型糖尿病、強直性脊椎炎、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、全身性硬化症、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

前記障害は炎症性障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 27)

前記炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記障害は増殖性障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 29)

前記増殖性障害は血液学のがんである、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記増殖性障害は白血病である、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

前記白血病は T 細胞白血病である、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記 T 細胞白血病は T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - ALL) である、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記増殖性障害は、T Y K 2 における 1 つまたはそれより多くの活性化変異に関連する、項目 28 に記載の方法。

(項目 34)

前記障害は移植に関連する、項目 23 に記載の方法。

(項目 35)

前記障害は移植拒絶または対宿主性移植片病である、項目 34 に記載の方法。

(項目 36)

10

20

30

40

50

前記障害は内分泌性障害である、項目23に記載の方法。

(項目37)

前記内分泌性障害は多嚢胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または1型糖尿病である、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記障害は神経学的障害である、項目23に記載の方法。

(項目39)

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記障害は、I型インターフェロン、IL-10、IL-12、またはIL-23のシグナル伝達に関連する、項目22に記載の方法。 10