

【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 3 年 9 月 16 日 (2021.9.16)

【公表番号】特表 2020-531481 (P2020-531481A)

【公表日】令和 2 年 11 月 5 日 (2020.11.5)

【年通号数】公開・登録公報 2020-045

【出願番号】特願 2020-509482 (P2020-509482)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 495/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 403/04 C S P

A 6 1 K 31/55

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 495/14 E

A 6 1 K 31/551

C 0 7 D 413/04

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月6日(2021.8.6)

【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

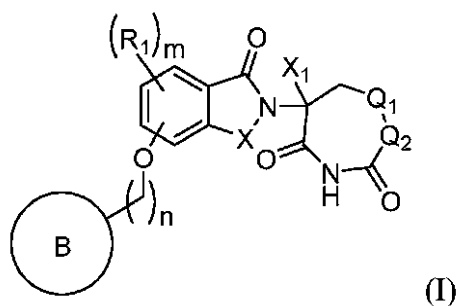
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化59】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q_1 は、 CH_2 、O、 NR_2 、S、または結合であり、

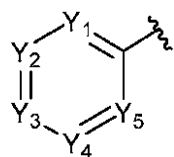
Q_2 は、 CH_2 または結合であり、

X は、 CH_2 または $C=O$ であり、

X_1 は、水素、重水素、メチル、またはフルオロであり、

環 B は、

【化60】



であり、

ここで、 Y_1 は、N または CR_{3A} であり、 Y_2 は、N または CR_{3B} であり、 Y_3 は、N または CR_{3C} であり、 Y_4 は、N または CR_{3D} であり、 Y_5 は、N または CR_{3E} であり、

各 R_1 は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換されているかもしくは置換されていない 5 ～ 10 員のヘテロアリール、または $L-Y$ であり、

R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} は、各々独立に、水素、重水素、ヒド

ロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $3 \sim 10$ 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキル、または $L-Y$ であり、

m は、0、1、2、または3の整数であり、

n は、1、2、または3の整数であり、

L は、 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり、

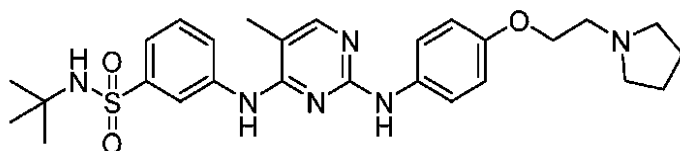
各 Z_1 および Z_2 は、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-(CO)NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、

各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

各 t は、独立に、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

Y は、

【化61】



であり、ここで、 Y は、 L に結合するように誘導体化され、

ここで、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも1つは、それぞれ CR_{3A} 、 CR_{3B} 、 CR_{3C} 、 CR_{3D} 、または CR_{3E} であり、

Q_1 が、 CH_2 または結合である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} の1つまたは複数は、水素ではなく、

R_1 が、 $L-Y$ である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、 $L-Y$ ではなく、

Q_2 が、結合である場合、 Q_1 は、結合または CH_2 であり、

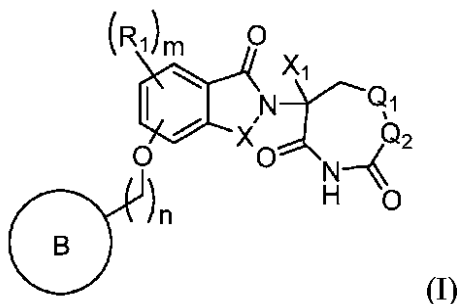
Q_1 が、結合であり、 X_1 が、水素またはメチルであり、 Q_2 が、 CH_2 である場合、 m は、0の整数ではなく、あるいは

Q_1 が、結合であり、 X_1 が、水素またはメチルであり、 Q_2 が、 CH_2 である場合、 R_1 、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、 $L-Y$ である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I)の化合物：

【化 6 2】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q_1 は、 CH_2 、O、 NR_2 、S、または結合であり、

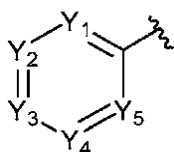
Q_2 は、 CH_2 または結合であり、

X は、 CH_2 または $C=O$ であり、

X_1 は、水素、重水素、またはフルオロであり、

環 B は、

【化 6 3】



であり、ここで、 Y_1 は、N または CR_{3A} であり、 Y_2 は、N または CR_{3B} であり、 Y_3 は、N または CR_{3C} であり、 Y_4 は、N または CR_{3D} であり、 Y_5 は、N または CR_{3E} であり、

各 R_1 は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換されているかもしくは置換されていない 5 ～ 10 員のヘテロアリール、または $L-Y$ であり、

R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、 R_{3E} および R_3 は、各々独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキル、または $L-Y$ であり、

m は、0、1、2、または 3 の整数であり、

n は、1 または 2 の整数であり、

L は、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2$

—、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり、

各 Z_1 は、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、

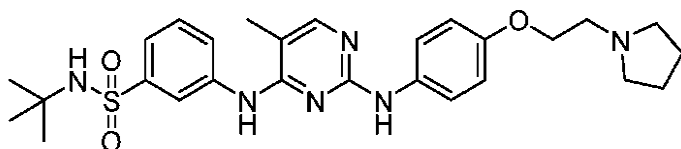
各 Z_2 は、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、または $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、

各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

各 t は、独立に、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

Yは、

【化64】



であり、ここで、Yは、Lに結合するように誘導体化され、

ここで、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも1つは、 CR_3 であり、

Q_1 が、 CH_2 または結合である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} の1つまたは複数は、水素ではなく、

R_1 が、 $L-Y$ である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、 $L-Y$ ではなく、または

Q_1 が、結合である場合、 m は、0の整数ではない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

Xが、 CH_2 である、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Xが、 $C=O$ である、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

X_1 が、水素である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

Q_1 が、 CH_2 、O、 NR_2 または結合である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

Q_1 が、 CH_2 、O、NH、 NCH_3 または結合である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

Q_2 が、 CH_2 である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

n が、1または2の整数である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

m が、0または1の整数である、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

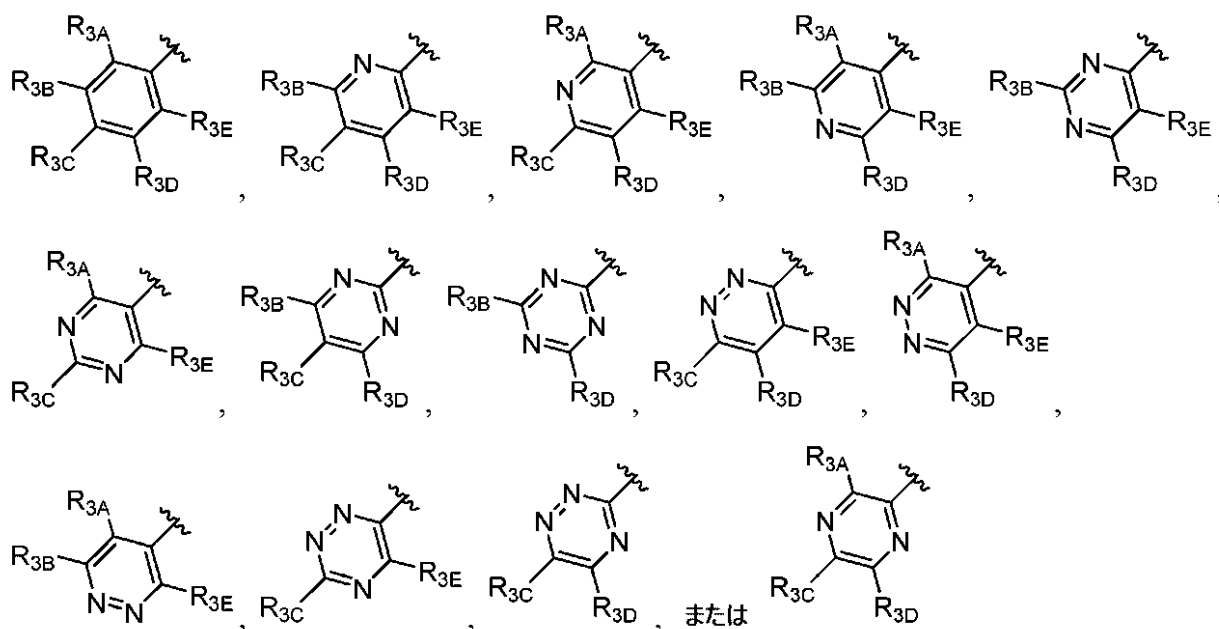
各 R_1 が、独立に、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

各 R_1 が、独立に、フルオロ、クロロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、置換されていないシクロプロピル、置換されていないシクロブチル、または置換されていないシクロペンチルである、請求項 11 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

環 B が、
【化 65】



である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、または置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキルである、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

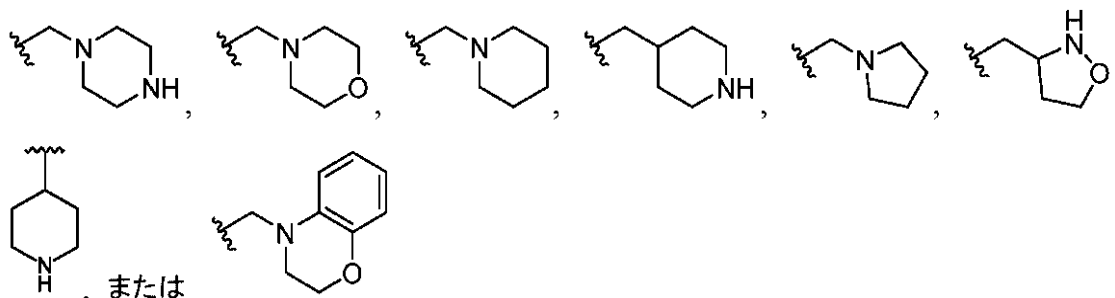
R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが、フルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、または置換されていない 3～10 員のヘテロシクリルアルキルであり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} 基のその他が、各々 水素である、

請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが

【化 6 6】



、または

であり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} 基のその他が、各々水素である、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

1 つの R_1 が、 $L-Y$ である、または R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが、 $L-Y$ である、または Y_3 が、 $C-L-Y$ である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

L が、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ または $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ である、請求項 1 から 1 0 および 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

各 Z_1 が、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-(CO)NHCH_2-$ 、または $-CH_2NH(CO)-$ である、請求項 1 から 1 0 および 1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

各 Z_2 が、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-(CO)NHCH_2-$ 、または $-CH_2NH(CO)-$ である、請求項 1 から 1 0、1 8 および 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

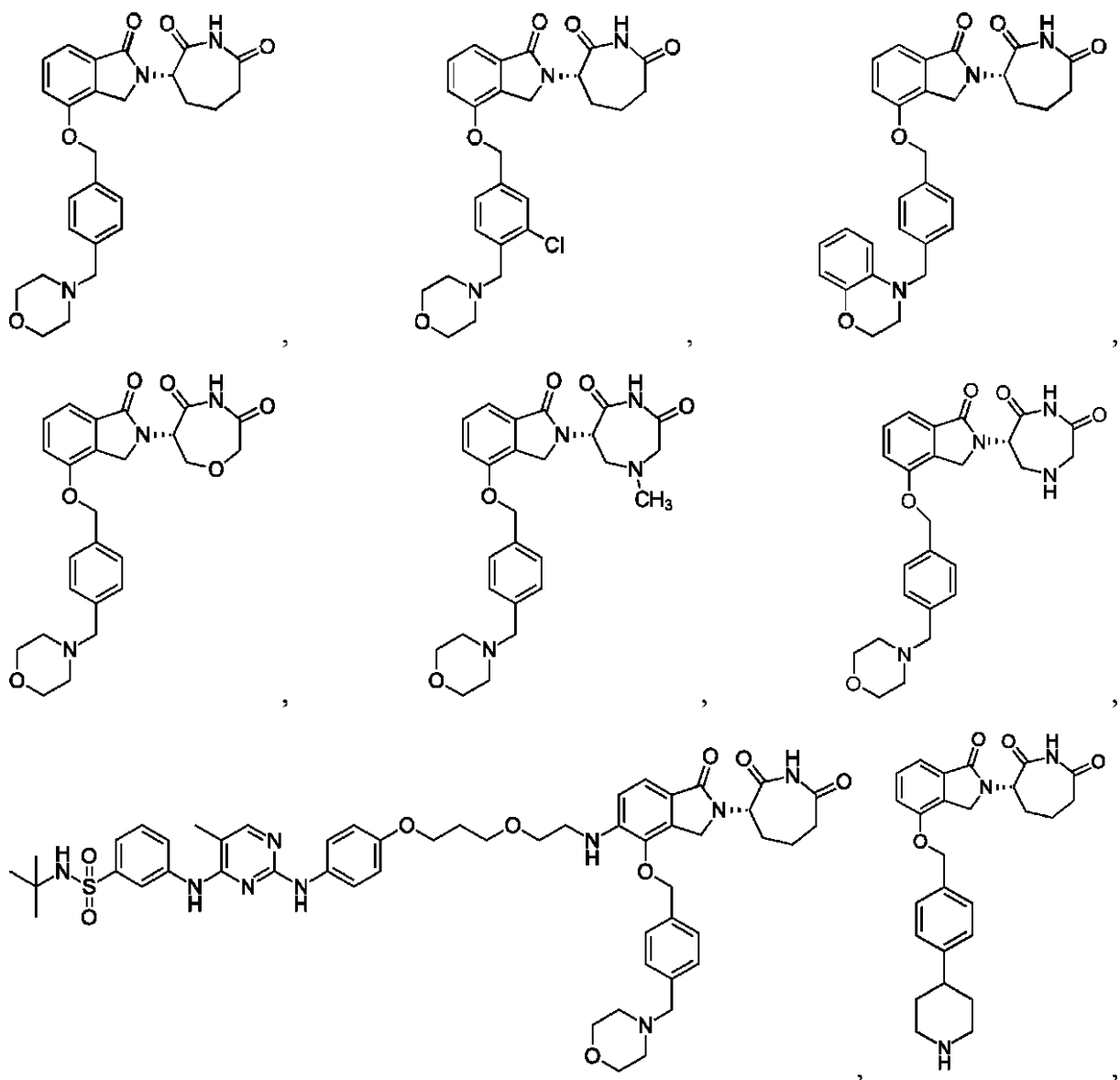
各 R_4 が、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキレンまたは置換されていない $C_1 \sim C_2$ アルキレンである、請求項 1 から 1 0 および 1 8 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

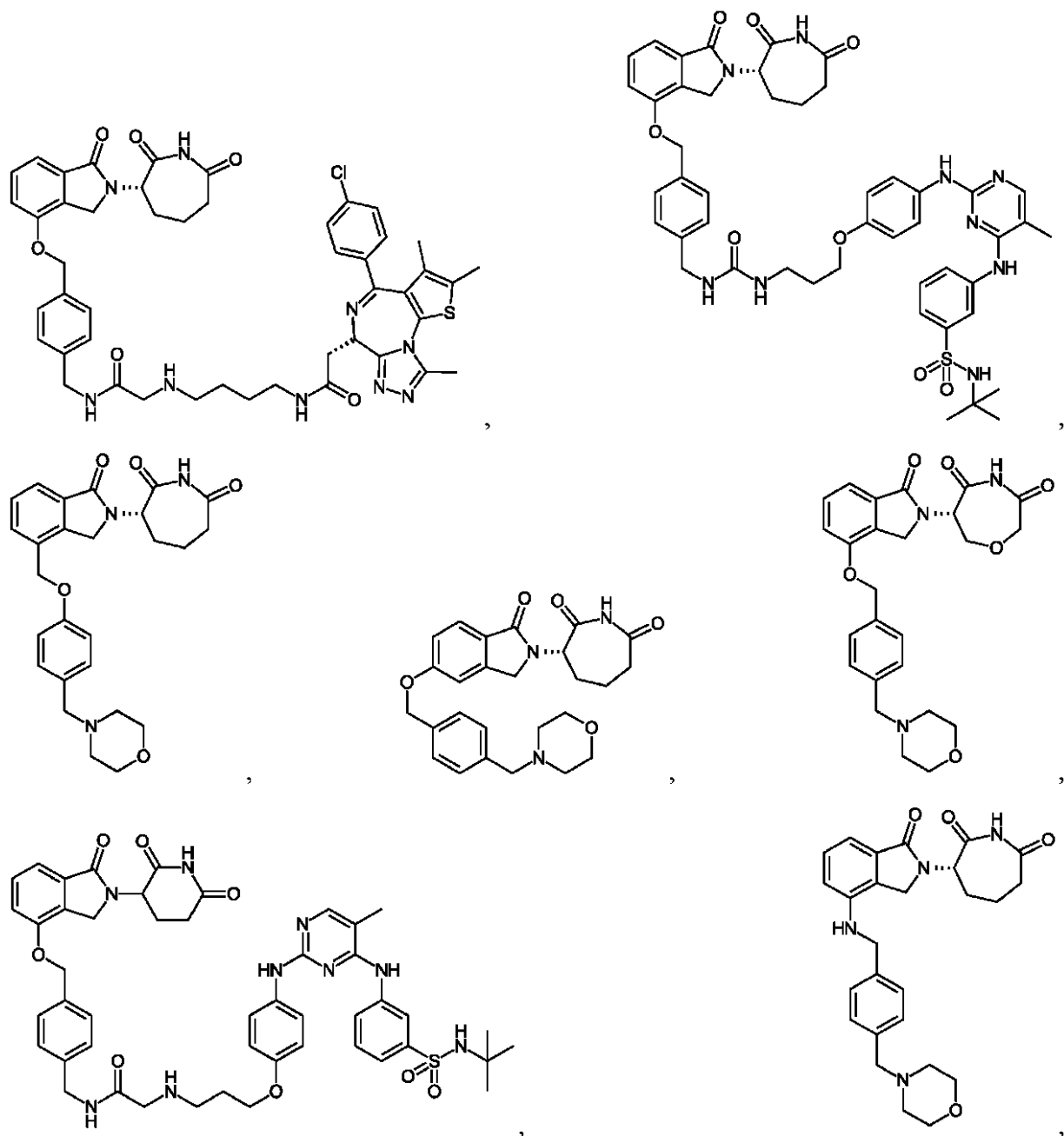
各 t が、1 の整数である、請求項 1 から 1 0 および 1 8 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

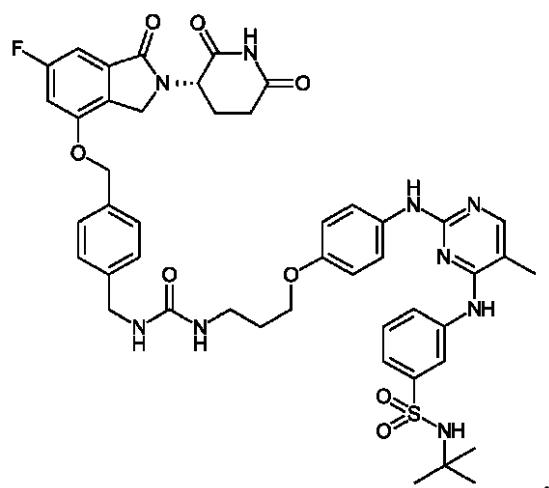
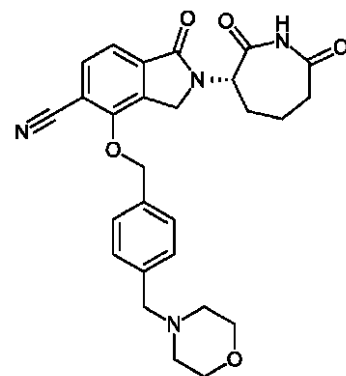
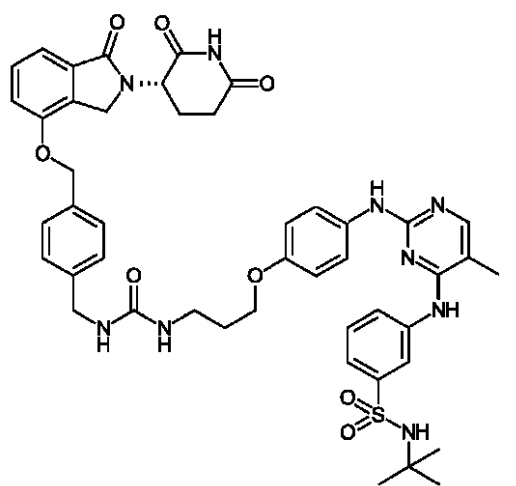
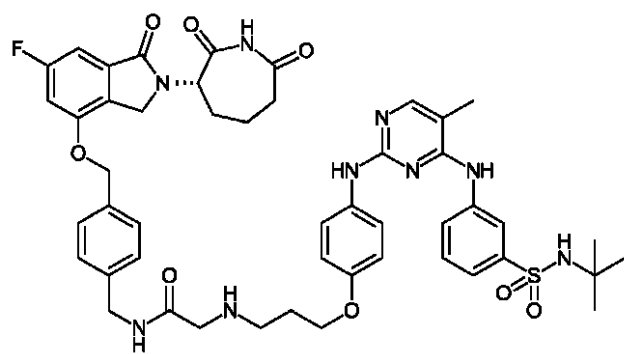
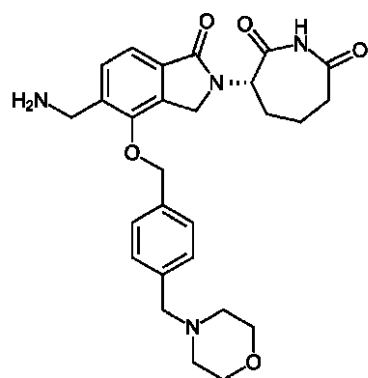
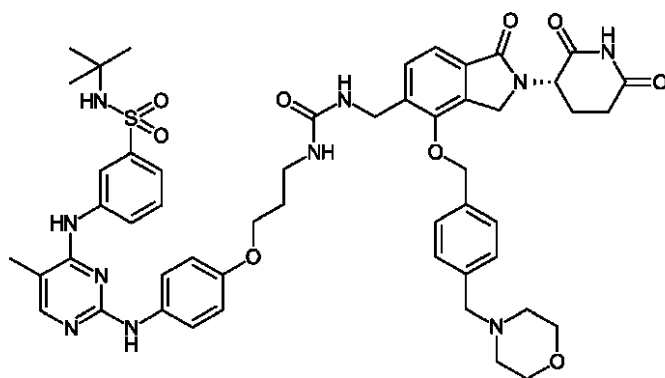
【化 6 7】



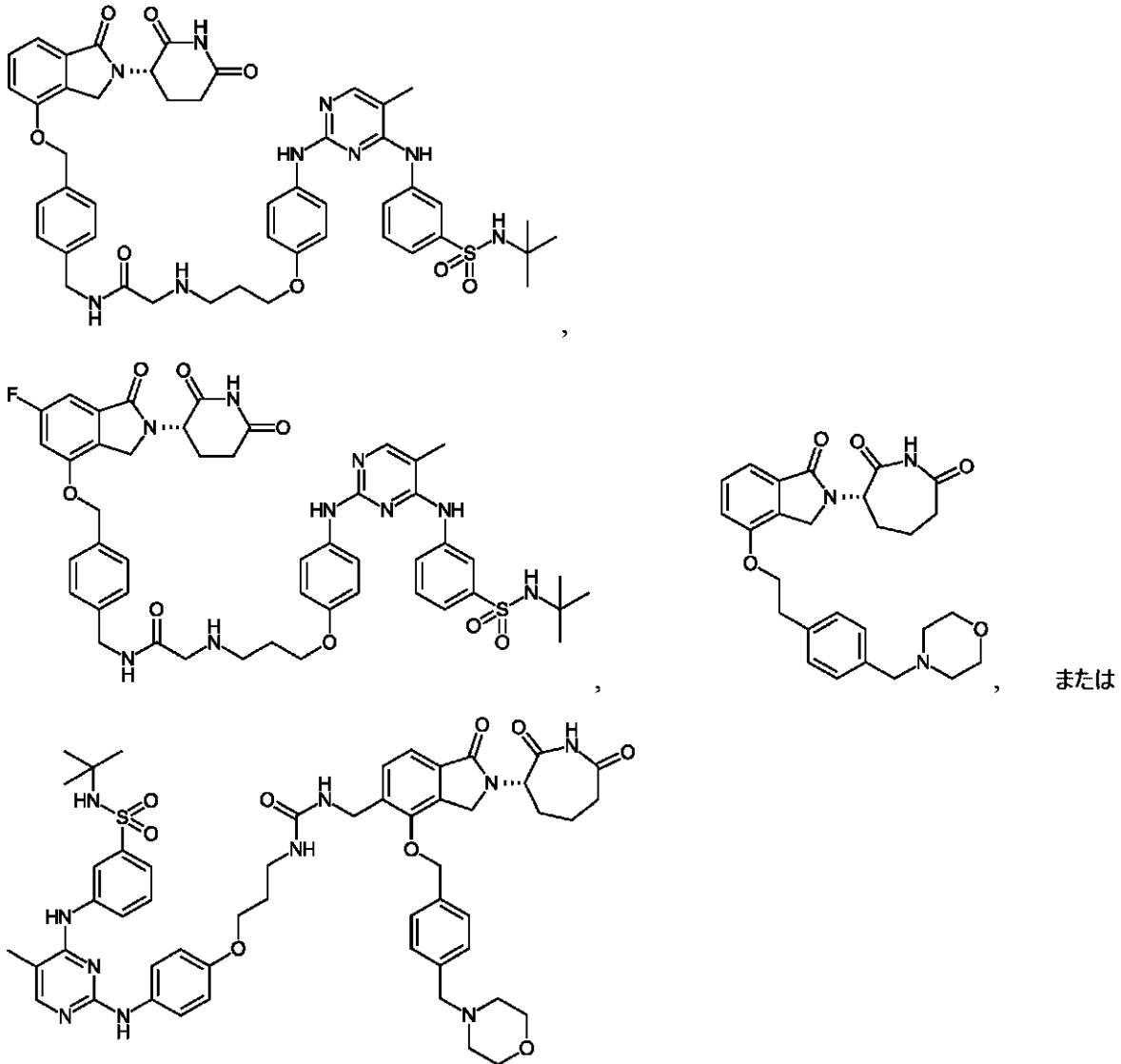
【化 6 9】



【化 70】



【化 7 1】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

IL-1 β 、IL-2、IL-6、またはTNF α であるサイトカインの活性を阻害するための、あるいは

aiolosの活性を阻害するための、あるいは

ikarosの活性を阻害するための、あるいは

heliosの活性を阻害するための、あるいは

CK-1 α の活性を阻害するための

組成物であって、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 2 6】

サイトカイン、aiolos、ikaros、heliosまたはCK1 α であるタンパク質と関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防するための、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物または請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記疾患、障害、または状態が、血液悪性腫瘍または固形腫瘍である、あるいは
 前記疾患、障害、または状態が、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強
 直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜
 炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、およびアルツハイマー病から選択される、請求項
 26に記載の組成物または医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

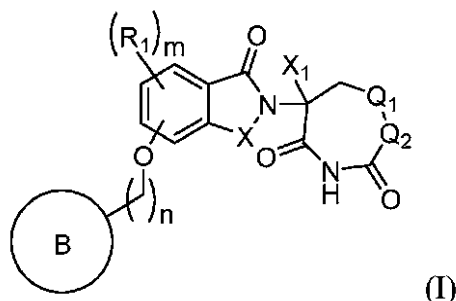
実施形態の特色のいずれも、本明細書において特定された、すべての実施形態に適用可
 能である。さらに、実施形態の特色のいずれも、多少なりとも、本明細書に記載されてい
 る他の実施形態と部分的にまたは全体的に独立して組合せ可能であり、例えば、1つ、2
 つもしくは3つ、またはそれ超の実施形態が、全体でまたは部分的に組合せ可能であり得
 る。さらに、実施形態の特色のいずれも、他の実施形態に対して必要に応じて行われ得る
 。方法のいかなる実施形態も、化合物の別の実施形態を含むことができ、化合物のいかな
 る実施形態も、別の実施形態の方法を実施するよう構成することができる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

式(I)の化合物：

【化59】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q_1 は、 CH_2 、O、 NR_2 、S、または結合であり、

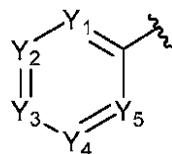
Q_2 は、 CH_2 または結合であり、

X は、 CH_2 または $C=O$ であり、

X_1 は、水素、重水素、メチル、またはフルオロであり、

環 B は、

【化60】



であり、

ここで、 Y_1 は、Nまたは CR_{3A} であり、 Y_2 は、Nまたは CR_{3B} であり、 Y_3 は、
 Nまたは CR_{3C} であり、 Y_4 は、Nまたは CR_{3D} であり、 Y_5 は、Nまたは CR_{3E}
 であり、

各 R_1 は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもし

くは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換されているかもしくは置換されていない 5 ～ 10 員のヘテロアリール、または L-Y であり、

R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} は、各々独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキル、または L-Y であり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

n は、1、2、または 3 であり、

L は、 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり、

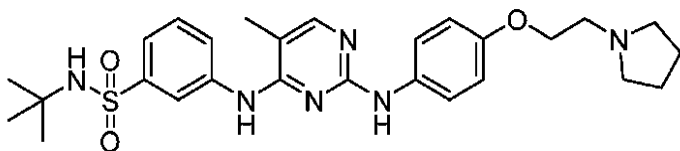
Z_1 および Z_2 は、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-(CO)NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ から選択され、

各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

t は、1、2、3、4、5、または 6 であり、

Y は、

【化 61】



であり、ここで、Y は、L に結合するように誘導体化され、

ここで、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも 1 つは、 Y_5 であり、それぞれ R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} であり、

Q_1 が、 CH_2 または結合である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} の 1 つまたは複数は、水素ではなく、

R_1 が、L-Y である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、L-Y ではなく、

Q_2 が、結合である場合、 Q_1 は、結合または CH_2 であり、

Q_1 が、結合であり、 X_1 が、水素またはメチルであり、 Q_2 が、 CH_2 である場合、m は、0 ではなく、あるいは

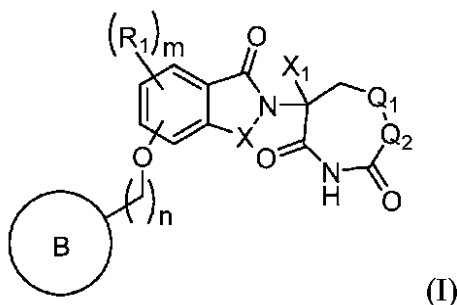
Q_1 が、結合であり、 X_1 が、水素またはメチルであり、 Q_2 が、 CH_2 である場合、

R_1 、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、 $L-Y$ である、
化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

式(I)の化合物：

【化62】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q_1 は、 CH_2 、 O 、 NR_2 、 S 、または結合であり、

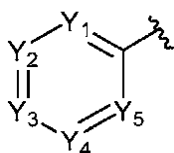
Q_2 は、 CH_2 または結合であり、

X は、 CH_2 または $C=O$ であり、

X_1 は、水素、重水素、またはフルオロであり、

環Bは、

【化63】



であり、ここで、 Y_1 は、 N または CR_{3A} であり、 Y_2 は、 N または CR_{3B} であり、
 Y_3 は、 N または CR_{3C} であり、 Y_4 は、 N または CR_{3D} であり、 Y_5 は、 N または
 CR_{3E} であり、

各 R_1 は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもし
くは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハ
ロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換さ
れているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置
換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない C_3
 $\sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない3～10員のヘテロ
シクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換され
ているかもしくは置換されていない5～10員のヘテロアリール、または $L-Y$ であり、

R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキ
ル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または
 $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} は、各々独立に、水素、重水素、ヒド
ロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換
されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されているかもし
くは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されてい
ない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケ
ニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換され
ているかもしくは置換されていない3～10員のヘテロシクリル、置換されているかもし
くは置換されていないアルコキシアルキル、置換されているかもしくは置換されてい
ないシ

クロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキル、または $L-Y$ であり、

m は、0、1、2、または3であり、

n は、1または2であり、

L は、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CO-NH)-R_4)_t-Z_2-$ であり、

Z_1 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、

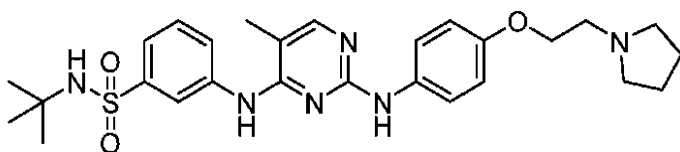
Z_2 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、または $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、

各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

t は、1、2、3、4、5、または6であり、

Y は、

【化64】



であり、ここで、 Y は、 L に結合するように誘導体化され、

ここで、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも1つは、 CR_3 であり、

Q_1 が、 CH_2 または結合である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} の1つまたは複数は、水素ではなく、

R_1 が、 $L-Y$ である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、 $L-Y$ ではなく、

Q_1 が、結合である場合、 m は、0ではない、
化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目3)

X が、 CH_2 である、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

X が、 $C=O$ である、項目1または2に記載の化合物。

(項目5)

X_1 が、水素である、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

X_1 が、フルオロである、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

Q_1 が、 NR_2 である、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

R_2 が、水素である、項目1から7のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

R_2 が、置換されているかまたは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1から7のいずれか一項に記載の化合物。

(項目10)

R_2 が、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1から7のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 1)

R_2 が、アシルである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 2)

R_2 が、 $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 3)

R_2 が、メチルである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 4)

Q_1 が、 CH_2 である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 5)

Q_1 が、O である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 6)

Q_1 が、S である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 7)

Q_1 が、結合である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 8)

Q_2 が、 CH_2 である、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 9)

Q_2 が、結合である、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 0)

n が、1 である、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 1)

n が、2 である、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 2)

m が、1 である、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 3)

m が、2 である、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 4)

m が、3 である、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

m が、0 である、項目 1 から 1 8 または 2 0 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 6)

各 R_1 が、独立に、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 7)

各 R_1 が、独立に、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

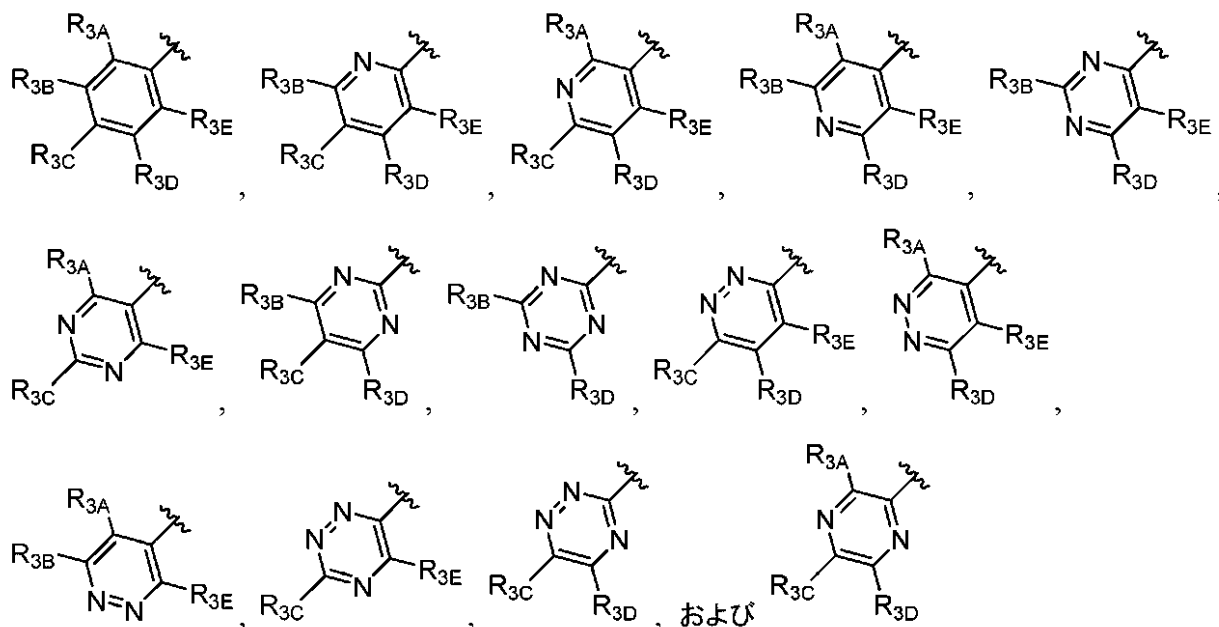
(項目 2 8)

各 R_1 が、独立に、フルオロ、クロロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、置換されていないシクロプロピル、置換されていないシクロブチル、または置換されていないシクロペンチルである、項目 2 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 9)

環 B が、

【化 6 5】



から選択される、項目 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 0)

R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない C₁～C₆ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない C₁～C₆ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない C₃～C₈ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、または置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキルである、項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 1)

R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されていないアミノ、置換されていない C₁～C₆ ハロアルキル、置換されていない C₁～C₆ アルコキシ、置換されていない C₁～C₆ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない C₃～C₈ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、または置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキルである、項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 2)

R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されていないアミノ、置換されていない C₁～C₆ ハロアルキル、置換されていない C₁～C₆ アルコキシ、置換されていない C₁～C₆ アルキル、置換されていない C₃～C₈ シクロアルキル、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリルアルキル、置換されていないアラルキル、または置換されていない 5～10

員のヘテロアルキルである、項目 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 33)

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、ハロゲン、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、または置換されていない 3～10 員のヘテロシクリルアルキルである、項目 1 から 32 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 34)

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが、ハロゲン、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、または置換されていない 3～10 員のヘテロシクリルアルキルであり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他が、水素である、項目 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

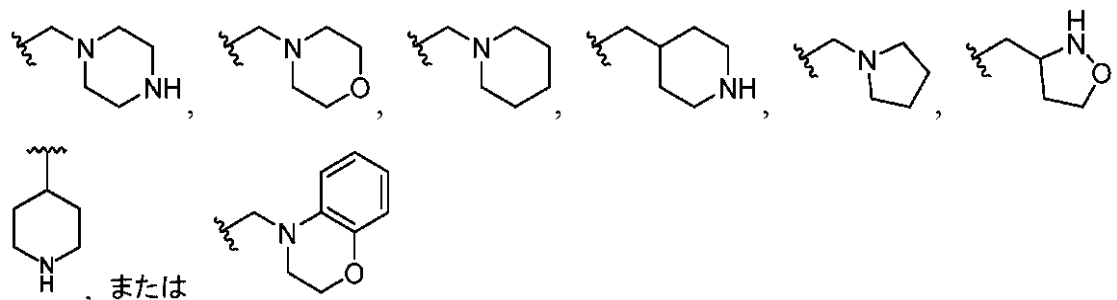
(項目 35)

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが、フルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、または置換されていない 3～10 員のヘテロシクリルアルキルであり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} 基のその他が、水素である、項目 1 から 34 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 36)

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが

【化 66】



であり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} 基のその他が、水素である、項目 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 37)

1 つの R_1 が、 $L-Y$ である、項目 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 38)

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが、 $L-Y$ である、項目 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 39)

Y_3 が、 $C-L-Y$ である、項目 38 に記載の化合物。

(項目 40)

L が、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ である、項目 1 から 24 または 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 41)

L が、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ である、項目 1 から 24 または 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 42)

L が、 $Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ または $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ である、項目 1 から 24 または 37 から 39 のいずれ

か一項に記載の化合物。

(項目 4 3)

L が、 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_+-Z_2-$ である、項目 1 から 2 4 または 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 4)

Z_1 が、 $-NH-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 5)

Z_1 が、 $-O-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 6)

Z_1 が、 $-CH_2-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 7)

Z_1 が、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、または $-CH_2NH(CO)-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 8)

Z_1 が、 $-CH_2NH-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 9)

Z_1 が、 $-NHCH_2-$ または $-NHCH_2CH_2-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 0)

Z_2 が、 $-NH-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 1)

Z_2 が、 $-O-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 2)

Z_2 が、 $-CH_2-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 3)

Z_2 が、 $-NH(CO)-$ または $-(CO)NH-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 4)

Z_2 が、 $-(CO)NH-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 5)

Z_2 が、 $-CH_2NH-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 6)

Z_2 が、 $-NHCH_2-$ または $-NHCH_2CH_2-$ である、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 7)

各 R_4 が、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキレンである、項目 1 から 2 4 および 4 0 から 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 8)

各 R_4 が、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_2$ アルキレンである、項目 5 7 に記載の化合物。

(項目 5 9)

(項目 60)

(項目 6 1)

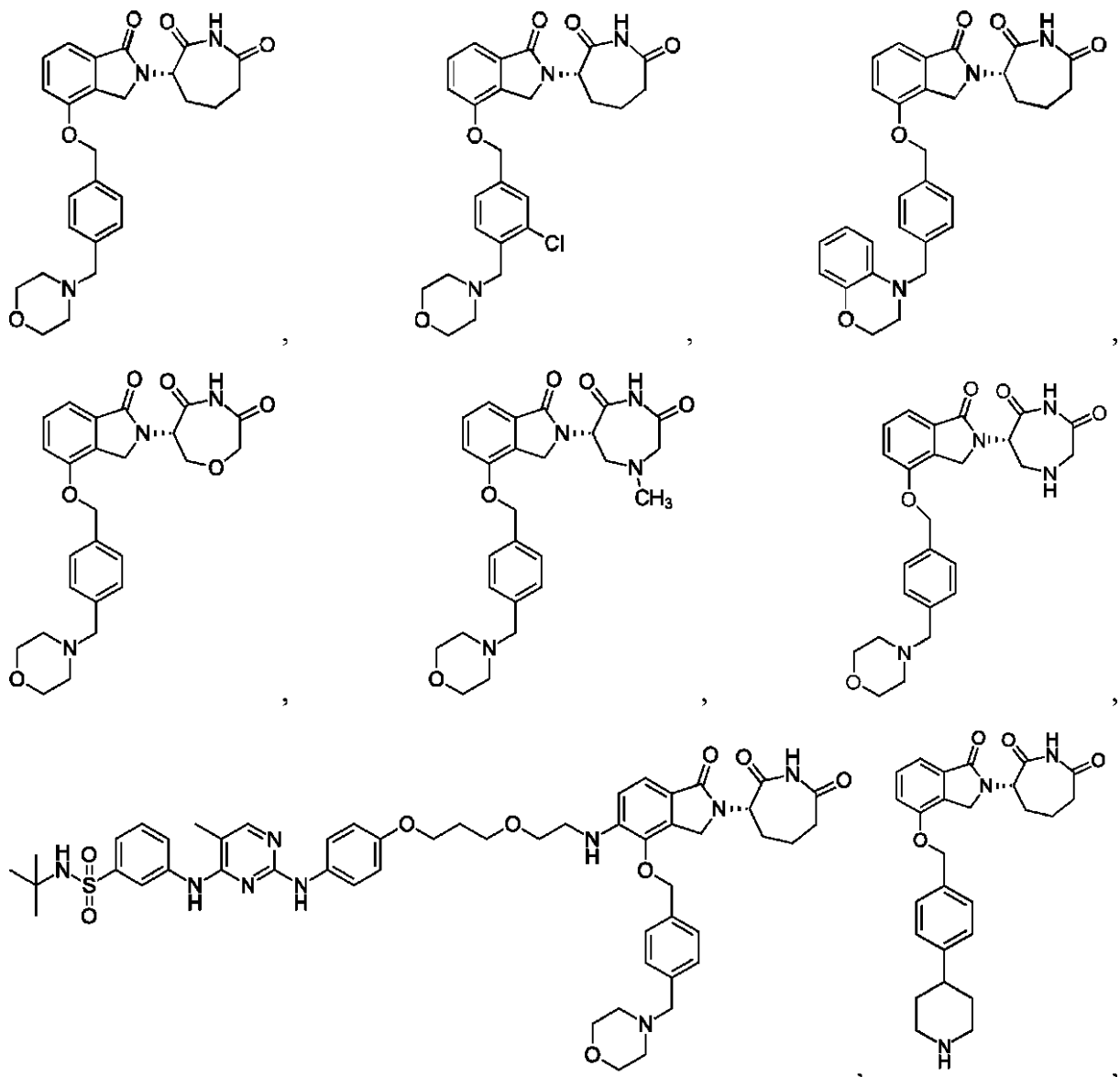
(項目 6 2)

(項目 6 3)

(項目 6 4)

(項目 65)

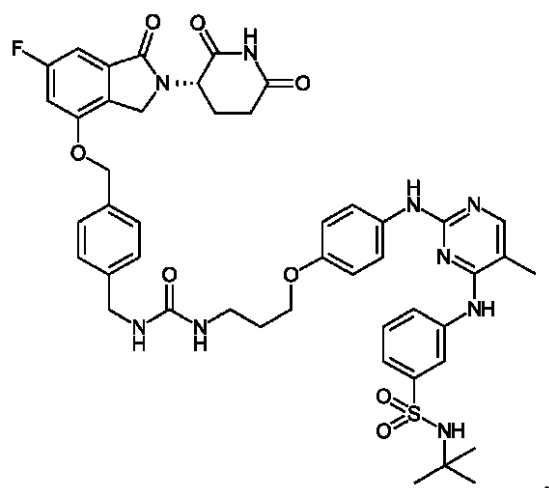
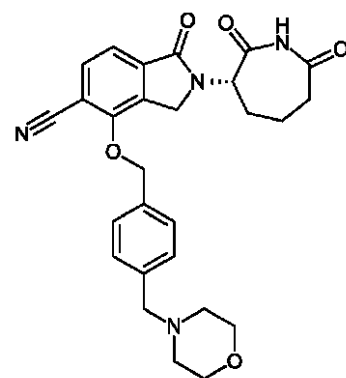
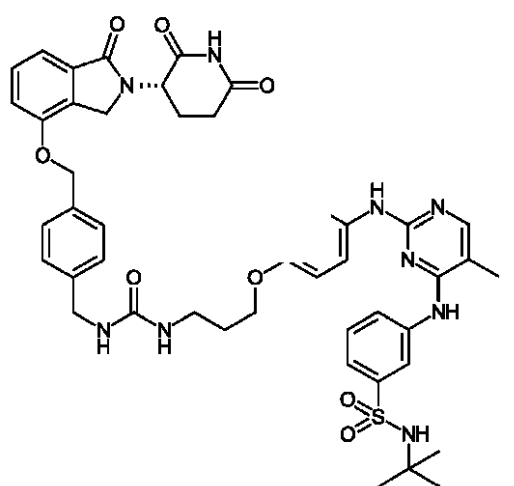
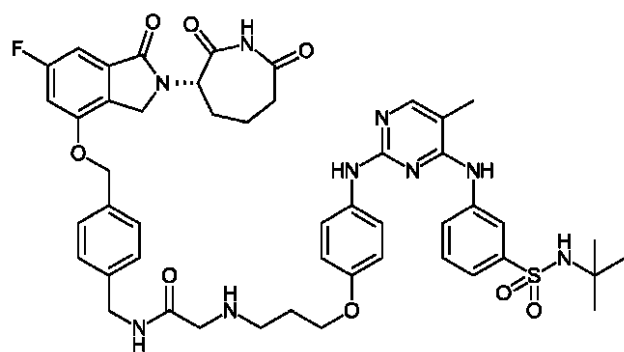
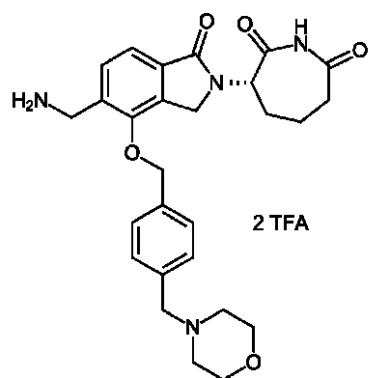
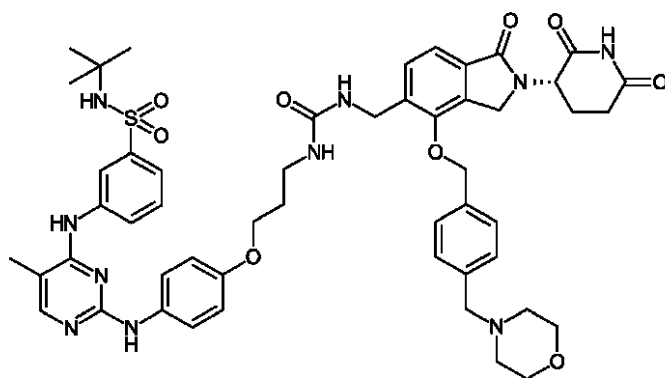
【化 6 7】



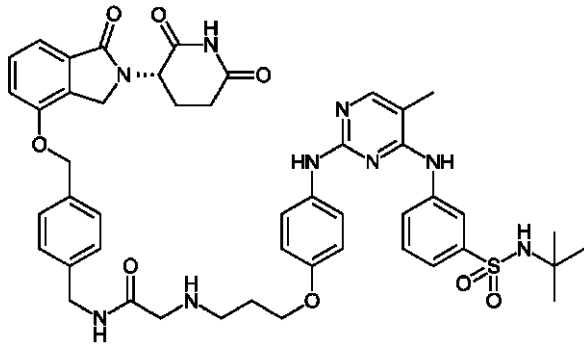
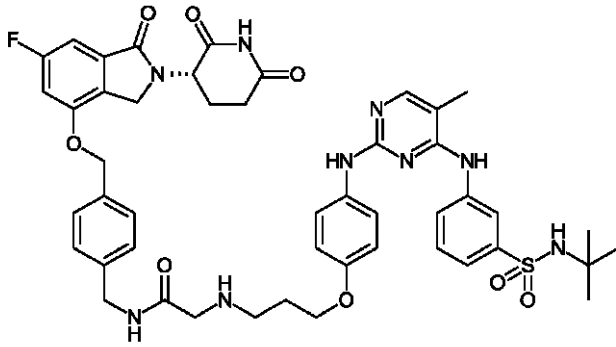
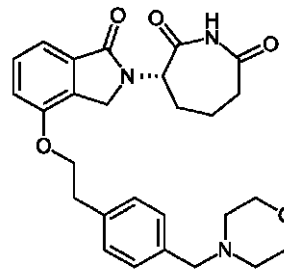
[illegible]

[illegible]

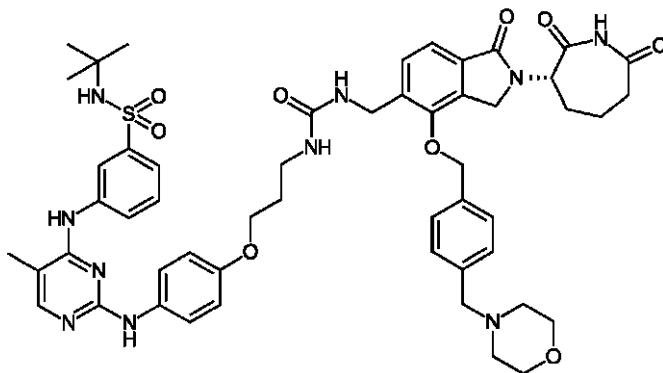
【化 70】



【化 7 1】



および



から選択される構造式を有する、項目 1 に記載の化合物、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

(項目 6 6)

項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

(項目 6 7)

サイトカインの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

(項目 6 8)

前記サイトカインが、IL-1 β 、IL-2、IL-6、および TNF α から選択される、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記サイトカインが、TNF α である、項目 6 7 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

a i o l o s の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、

方法。

(項目 7 1)

i k a r o s の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

(項目 7 2)

h e l i o s の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

(項目 7 3)

C K - 1 α の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

(項目 7 4)

前記細胞が、がん細胞である、項目 6 7 から 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 5)

前記細胞が、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん細胞、乳がん細胞、前立腺がん細胞、頭頸部がん細胞、膵臓がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、奇形腫細胞、卵巣がん細胞、子宮内膜がん細胞、脳がん細胞、網膜芽細胞腫細胞、白血病細胞、皮膚がん細胞、黒色腫細胞、扁平上皮癌細胞、脂肪肉腫細胞、リンパ腫細胞、多発性骨髄腫細胞、精巣がん細胞、肝臓がん細胞、食道がん細胞、腎癌細胞、アストログリオース細胞、再発性／難治性多発性骨髄腫細胞、および神経芽細胞腫細胞である、項目 6 7 から 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 6)

被験体において、タンパク質と関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、前記タンパク質は、サイトカイン、a i o l o s、i k a r o s、h e l i o s、C K 1 α 、および上述のもののいずれかの組合せから選択され、前記方法は、治療有効量の項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または項目 6 6 に記載の医薬組成物を、前記被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目 7 7)

前記疾患、障害、または状態が、血液悪性腫瘍および固形腫瘍から選択されるがんである、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記疾患、障害、または状態が、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、奇形腫、卵巣がん、子宮内膜がん、脳がん、網膜芽細胞腫、白血病、皮膚がん、黒色腫、扁平上皮癌、脂肪肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、精巣がん、肝臓がん、食道がん、腎癌、アストログリオース、再発性／難治性多発性骨髄腫、および神経芽細胞腫から選択されるがんである、項目 7 6 から 7 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 9)

前記疾患、障害、または状態が、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、およびアルツハイマー病から選択される、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記疾患、障害、または状態が、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、および潰瘍性大腸炎から選択される、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記タンパク質が、サイトカインである、項目76から80のいずれか一項に記載の方法。

(項目82)

前記タンパク質が、IL-1 β 、IL-2、IL-6、およびTNF α から選択される、項目76から81のいずれか一項に記載の方法。

(項目83)

前記タンパク質が、IL-1 β である、項目76から82のいずれか一項に記載の方法。

(項目84)

前記タンパク質が、IL-2である、項目76から82のいずれか一項に記載の方法。

(項目85)

前記タンパク質が、IL-6である、項目76から82のいずれか一項に記載の方法。

(項目86)

前記タンパク質が、TNF α である、項目76から82のいずれか一項に記載の方法。

(項目87)

前記タンパク質が、aiolosである、項目76から80のいずれか一項に記載の方法。

(項目88)

前記タンパク質が、ikarosである、項目76から80のいずれか一項に記載の方法。

(項目89)

前記タンパク質が、heliosである、項目76から80のいずれか一項に記載の方法。

(項目90)

前記タンパク質が、CK1 α である、項目76から80のいずれか一項に記載の方法。

(項目91)

前記タンパク質が、IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、aiolos、ikaros、helios、およびCK1 α のうちの2つである、項目76から80のいずれか一項に記載の方法。

(項目92)

前記タンパク質が、過剰発現している、項目76から91のいずれか一項に記載の方法。

(項目93)

前記タンパク質が、野生型である、項目76から92のいずれか一項に記載の方法。

(項目94)

前記タンパク質が、前記タンパク質の変異型である、項目76から92のいずれか一項に記載の方法。