

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【公表番号】特表2017-518348(P2017-518348A)

【公表日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2016-574004(P2016-574004)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4453 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/12 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 451/06 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 413/14 C S P
 A 6 1 K 31/4453
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/04
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/12
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/00
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 451/06
 C 0 7 D 487/04 1 4 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月19日(2018.6.19)

【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

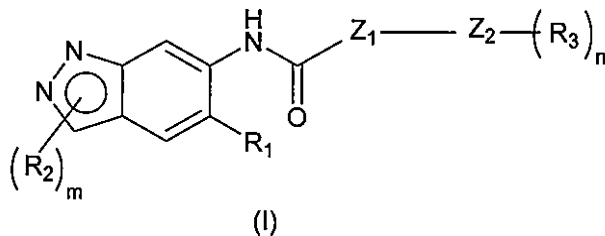
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体

(式中、

Z_1 は任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリルであり、または存在せず；

Z_2 は任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリールまたは任意で置換されたヘテロシクリルであり；

R_1 は水素、任意で置換されたアルキル、アミノ、ハロゲン、シアノ、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリールアルキルまたは任意で置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R_2 は、各事象において、水素、ハロゲン、アミノ、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリールアルキルまたは任意で置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R_3 は、各事象において、ヒドロキシ、ハロゲン、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルコキシ、任意で置換されたシクロアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり；

R_a および R_b は、独立して各事象に対し、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアシル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリールアルキルまたは任意で置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

m は、各事象において、0、1または2であり；ならびに

n は、各事象において、0、1、または2である)。

【請求項 2】

Z₁ は任意で置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

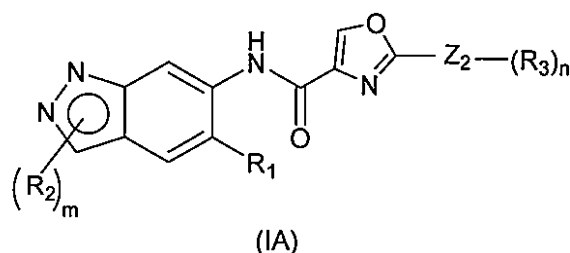
【請求項 3】

Z₁ はテトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ビリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル、ピラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、9H-カルバゾリル、9H-カルボリン、インドリジニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ピロロビリジル、フロビリジニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、カルバゾリル、アクリジニルおよびピラゾロピリミジルから選択されるヘテロシクリルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (IA)

【化 2】

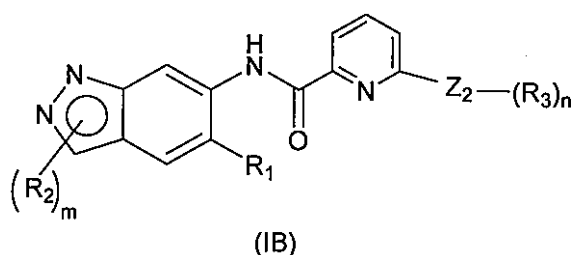


で表される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (IB)

【化 3】



で表される、請求項 1 ~ 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。

【請求項 6】

Z₂ はヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

Z₂ はアゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ビリジニル、テトラヒドロビリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ペペラジニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル、ピラゾリル、インドリニル、インドリニルメチル、2-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタニル、クロマニル、キサンテニルおよびピロロビリジルから選択されるヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Z_2 はピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジル、テトラヒドロピリジニルまたはピロロピリジニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

Z_2 はピロリジニルまたはピリジニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R_1 は任意で置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R_1 は、ヘテロシクリルであり；ハロゲン、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルにより任意で置換される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R_1 は任意で置換されたアゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニルまたはアザビシクロオクタニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R_1 はピペリジニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R_2 は任意で置換されたアルキルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R_2 は、ヘテロシクリルにより任意で置換されたアルキルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R_2 は水素である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R_2 はシクロプロピルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R_3 はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R_3 はメチル、ヒドロキシルまたはアミノである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R_3 はヒドロキシルまたはアミノである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

Z_1 は任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリルであり；

Z_2 は任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリールまたは任意で置換されたヘテロシクリルであり；

R_1 は水素、アルキル、アミノ、ハロゲン、シアノ、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

R_2 は、アミノ、アルキル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

R_3 は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、または $-NR_aR_b$ であり；

R_a および R_b は、独立して各事象に対し、水素、アルキル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、アリールアル

キルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

mは1であり；ならびに

nは1である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項22】

Z₁は任意で置換されたヘテロシクリルであり；

Z₂は任意で置換されたヘテロシクリルであり；

R₁は任意で置換されたヘテロシクリルであり；

R₂はアルキルであり；

R₃は、ヒドロキシル、アルキルまたはアミノであり；

mは1であり；ならびに

nは1である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項23】

下記からなる群より選択される化合物：

【表 1】

化合物 No.	IUPAC 名
1.	N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
2.	N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
3.	(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド；
4.	(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
5.	(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
6.	(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
7.	(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド
8.	(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド；
9.	(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド；
10.	(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
11.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
12.	N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
13.	N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩
14.	N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
15.	(S)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
16.	N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；

17.	N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
18.	(S)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
19.	N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
20.	N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
21.	(S)-2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
22.	(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
23.	(S)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;
24.	6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(5-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;
25.	6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(5-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;
26.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
27.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
28.	(S)-2-(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
29.	(R)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;
30.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩
31.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;
32.	(S)-N-(1-エチル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;

33.	(S)-N-(1-シクロプロピル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
34.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
35.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
36.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチル-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド塩酸塩；
37.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
38.	N-(5-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
39.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド；
40.	N-(5-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
41.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
42.	(S)-2-(2-エチルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
43.	2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
44.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
45.	N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
46.	(S)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
47.	N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩；ならびに
48.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩；

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項24】

請求項1～23のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医

薬組成物。

【請求項 25】

I R A K 4 媒介障害または疾患または病状を治療するための、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 I R A K 4 媒介障害または疾患または病状は、癌、増殖性疾患、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害から選択される、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記癌または増殖性疾患は、脳、腎臓、肝臓、胃、腔、卵巣、胃腫瘍、乳房、膀胱結腸、前立腺、膵臓、肺、子宮頸部、精巣、皮膚、骨または甲状腺の固形腫瘍、良性または悪性腫瘍、癌腫；肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃腸癌、頭頸部の腫瘍、上皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新生物、腺腫、腺がん、ケラトアkantoma、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳がん、濾胞がん、乳頭がん、精上皮腫、メラノーマ；白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化 B 細胞様 DLBCL、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、パーキットリンパ腫 / 白血病、急性リンパ性白血病、B 細胞性前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症（WM）、脾臓周辺帯リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質細胞腫および多発性骨髄腫から選択される血液悪性腫瘍から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記炎症性障害は、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、春季カタル、アレルギー性鼻炎、自己免疫性血液疾患（例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、真正赤血球性貧血および特発性血小板減少症）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病）、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓疾患、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌眼疾患、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小変化型ネフローゼを含む）、慢性肉芽腫性疾患、子宮内膜症、レプトスピラ症腎疾患、緑内障、網膜疾患、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋消耗、異化障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心疾患、慢性心不全、中皮腫、無汗性外胚葉形成不全、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、膵炎、遺伝性周期性発熱症候群、喘息、急性肺損傷、急性呼吸促迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、結合織炎、胃炎、胃腸炎、副鼻腔炎、シリカ誘発疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、囊胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧、多発ニューロパチー、白内障、全身性硬化症に伴う筋肉の炎症、封入体筋炎、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、若年性関節リウマチ、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリン A 腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、外陰炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性およ

び慢性痛風、慢性痛風関節炎、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）および変形性関節症から選択される、請求項26に記載の組成物。

【請求項29】

MYD88突然変異と関連する疾患または病状を治療するための、請求項24に記載の組成物。

【請求項30】

前記MYD88突然変異と関連する障害または疾患または病状は、癌、増殖性疾患、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害から選択される、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

前記障害または疾患または病状は潰瘍性大腸炎である、請求項29に記載の組成物。

【請求項32】

前記障害または疾患または病状はリンパ腫である、請求項29に記載の組成物。

【請求項33】

前記障害または疾患または病状はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫およびワルデンストレーママクログロブリン血症から選択される癌である、請求項29に記載の組成物。

【請求項34】

IRAK4 - 媒介障害または疾患または病状を治療するための医薬の製造における、請求項1～23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もしくは立体異性体の使用。

【請求項35】

前記IRAK4媒介障害または疾患または病状は、癌、増殖性疾患、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害から選択される、請求項34に記載の使用。

【請求項36】

前記癌または増殖性疾患は、脳、腎臓、肝臓、胃、腔、卵巣、胃腫瘍、乳房、膀胱結腸、前立腺、脾臓、肺、子宮頸部、精巣、皮膚、骨または甲状腺の固形腫瘍、良性または悪性腫瘍、癌腫；肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃腸癌、頭頸部の腫瘍、上皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新生物、腺腫、腺がん、ケラトアkantoma、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌がん、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳がん、濾胞がん、乳頭がん、精上皮腫、メラノーマ；白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞様DLBCL、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、パーキットリンパ腫／白血病、急性リンパ性白血病、B細胞性前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンストレーマ高ガンマグロブリン血症（WM）、脾臓周辺帯リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、形質細胞腫および多発性骨髄腫から選択される血液悪性腫瘍から選択される、請求項35に記載の使用。

【請求項37】

前記炎症性障害は、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、春季カタル、アレルギー性鼻炎、自己免疫性血液疾患（例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、真正赤血球性貧血および特発性血小板減少症）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病）、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓疾患、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌眼疾患、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小変化型ネフローゼを含む）、慢性肉芽腫性疾患、子宮内膜症、レプトスピラ症腎疾

患、緑内障、網膜疾患、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋消耗、異化障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心疾患、慢性心不全、中皮腫、無汗性外胚葉形成不全、ベーチェット病、色素失調症、バジエット病、脾炎、遺伝性周期性発熱症候群、喘息、急性肺損傷、急性呼吸促進症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、結合織炎、胃炎、胃腸炎、副鼻腔炎、シリカ誘発疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧、多発ニューロパチー、白内障、全身性硬化症に伴う筋肉の炎症、封入体筋炎、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、若年性関節リウマチ、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、外陰炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性および慢性痛風、慢性痛風関節炎、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）および変形性関節症から選択される、請求項35に記載の使用。

【請求項38】

M Y D 88 突然変異と関連する疾患または病状を治療するための医薬の製造における、請求項1～23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もしくは立体異性体の使用。

【請求項39】

前記M Y D 88 突然変異と関連する疾患または病状は、癌、増殖性疾患、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害から選択される、請求項38に記載の使用。

【請求項40】

前記疾患または病状は潰瘍性大腸炎である、請求項38に記載の使用。

【請求項41】

前記疾患または病状はリンパ腫である、請求項38に記載の使用。

【請求項42】

前記疾患または病状はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症から選択される癌である、請求項38に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0290

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0290】

本発明の化合物を上記アッセイでスクリーニングし、結果（パーセント阻害およびIC₅₀）を表1にまとめて示す。0.1 μMおよび1 μMでのIRAK-4酵素阻害率を以下に報告する。実施例の化合物のIC₅₀値は以下に明記され、ここで「A」は、100 nM未満のIC₅₀値を示し、「B」は、100.01 nM～250 nMのIC₅₀値範囲を示し、「C」は、250 nMを超えるIC₅₀値を示す。

【表 4】

表 1：選択した化合物での、I R A K 4 活性に対するパーセント阻害および I C₅₀ 値

実施例番号	%阻害 @0.1 μ M	%阻害 @1 μ M	IC ₅₀ (nM)
1	–	96	A
2	–	98	A
3	90	73	C
4	–	84	B
5	95	82	C
6	96	90	B
7	93	83	C
8	90	56	C
9	83	78	C
10	95	91	A
11	95	98	A
12	94	–	A
13	79	–	A
14	94	96	A
15	83	99	A
16	94	99	A
17	93	95	A
18	94	96	A
19	94	97	A
20	96	97	A
21	41	84	B
22	89	96	A
23	81	95	A
24	33	80	B
25	24	71	C
26	96	92	A
27	88	97	C
28	96	98	A
29	14	95	A
30	0	20	–
31	0	37	–
32	62	95	A
33	25	87	B
34	0	41	–
35	45	93	B
36	2	1	–
37	0	0	–
38	5	77	C
39	49	92	B
40	95	98	A

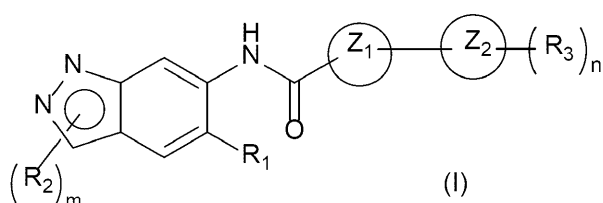
45	2	12	—
46	93	97	A
47	34	89	B
48	25	80	C

本願は、以下の態様を含む。

[項 1]

式 (I) の化合物：

【化 7 1】



またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体

(式中、

Z_1 は任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリルであり、または存在せず；

Z_2 は任意で置換されたシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R_1 は水素、任意で置換されたアルキル、アミノ、ハロゲン、シアノ、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリールアルキルまたは任意で置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R_2 は、各事象において、水素、ハロゲン、アミノ、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリールアルキルまたは任意で置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R_3 は、各事象において、ヒドロキシ、ハロゲン、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルコキシ、任意で置換されたシクロアルキルまたは $-NR_aR_b$ であり；

R_a および R_b は、独立して各事象に対し、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアシル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリールアルキルまたは任意で置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

m は、各事象において、0、1または2であり；ならびに

n は、各事象において、0、1、または2である)。

[項 2]

Z_1 はテトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル、ピラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、9H-カルバゾリル、-カルボリン、インドリジニル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、プリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、カルバゾリル、ジベンゾチエニル、アクリジニルおよび

ピラゾロピリミジルである、項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

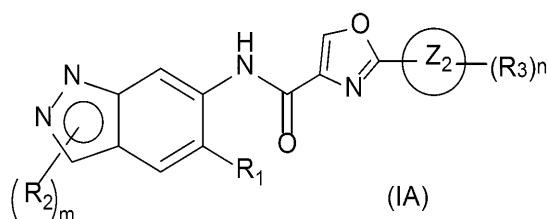
[項 3]

Z_2 はアゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピロリル、ピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ペペラジニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、フラニル、ピラゾリル、インドリニル、インドリニルメチル、2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、クロマニル、キサンテニルまたはピロロピリジルである、項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項 4]

式 (I A) の化合物

【化 7 2】



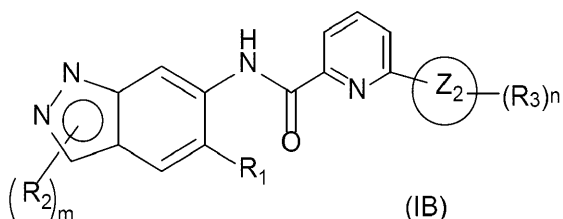
またはその薬学的に許容される塩であり；

Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、および n は、項 1 で規定される通りである、項 1、2 または 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

[項 5]

式 (I B) の化合物

【化 7 3】



またはその薬学的に許容される塩であり；

Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、および n は、項 1 で規定される通りである、項 1、2 または 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

[項 6]

Z_2 はピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピリジニル、ピリミジル、テトラヒドロピリジニルまたはピロロピリジルである、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

[項 7]

R_1 は、ヘテロシクリルであり；ハロゲン、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルにより任意で置換される、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 8]

R_1 は任意で置換されたアゼチジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピロリジニルまたはアザビシクロオクタニルである、項 7 に記載の化合物。

[項 9]

R_2 は、ヘテロシクリルにより任意で置換されたアルキルである、項 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。

[項 1 0]

R_2 は水素である、項 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。

[項 1 1]

R_2 はシクロプロピルである、項 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。

[項 1 2]

R_3 はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $-NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヒドロキシルまたはヒドロキシアルキルであり；ならびに R_a および R_b は、項 1 で規定される通りである、項 1 ~ 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。

[項 1 3]

下記からなる群より選択される化合物：

【表 5】

化合物 No.	IUPAC 名
1.	N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
2.	N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
3.	(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド；
4.	(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
5.	(S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
6.	(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
7.	(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-2H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド
8.	(S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド；
9.	(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド；
10.	(S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
11.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
12.	N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
13.	N-(5-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩
14.	N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
15.	(S)-2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
16.	N-(5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；

17.	N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
18.	(S)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
19.	N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
20.	N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
21.	(S)-2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
22.	(R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
23.	(S)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;
24.	6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(5-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;
25.	6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(5-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピコリンアミド;
26.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
27.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
28.	(S)-2-(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;
29.	(R)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;
30.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩
31.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;
32.	(S)-N-(1-エチル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩;

33.	(S)-N-(1-シクロプロピル-5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
34.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
35.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
36.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチル-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド塩酸塩；
37.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
38.	N-(5-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
39.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド；
40.	N-(5-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド；
41.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
42.	(S)-2-(2-エチルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
43.	2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
44.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
45.	N-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
46.	(S)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；
47.	N-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩；ならびに
48.	(S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩；

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

[項 1 4]

項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組

成物。

[項 1 5]

薬として使用するための、項 1 ~ 1 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もしくは立体異性体。

[項 1 6]

治療的有效量の、項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、被験体において I R A K 4 媒介障害または疾患または病状を治療する方法。

[項 1 7]

前記 I R A K 4 媒介障害または疾患または病状は、癌、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害からなる群より選択される、項 1 6 に記載の方法。

[項 1 8]

前記癌は、脳、腎臓、肝臓、胃、腔、卵巣、胃腫瘍、乳房、膀胱結腸、前立腺、膵臓、肺、子宮頸部、精巣、皮膚、骨または甲状腺の固形腫瘍、良性または悪性腫瘍、癌腫；肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、胃腸癌、頭頸部の腫瘍、上皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新生物、腺腫、腺がん、ケラトアkantoma、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳がん、濾胞がん、乳頭がん、精上皮腫、メラノーマ；白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化 B 細胞様 DLBCL、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、急性リンパ性白血病、B 細胞性前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症（WM）、脾臓周辺帯リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質細胞腫および多発性骨髄腫から選択される血液悪性腫瘍からなる群より選択される、項 1 7 に記載の方法。

[項 1 9]

前記炎症性障害は、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、春季カタル、アレルギー性鼻炎、自己免疫性血液疾患（例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、真正赤血球性貧血および特発性血小板減少症）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンス・ジョンソン症候群、特発性スブルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病）、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓疾患、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌眼疾患、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小変化型ネフローゼを含む）、慢性肉芽腫性疾患、子宮内膜症、レプトスピラ症腎疾患、緑内障、網膜疾患、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋消耗、異化障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心疾患、慢性心不全、中皮腫、無汗性外胚葉形成不全、ベーチェット病、色素失調症、バジレット病、膵炎、遺伝性周期性発熱症候群、喘息、急性肺損傷、急性呼吸促迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、結合織炎、胃炎、胃腸炎、副鼻腔炎、眼アレルギー、シリカ誘発疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧、多発ニューロパチー、白内障、全身性硬化症に伴う筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、若年性関節リウマチ、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリン A 腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、腹

膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、外陰炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性および慢性痛風、慢性痛風関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）および変形性関節症からなる群より選択される、項 17 に記載の方法。

[項 20]

癌、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害の治療のために使用するための、項 1 ~ 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もしくは立体異性体。

[項 21]

癌、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害の治療のための薬の製造における、項 1 ~ 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もしくは立体異性体の使用。

[項 22]

その必要がある被験体に、治療的有効量の、項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、MYD88 突然変異と関連する疾患または病状を治療する方法。

[項 23]

前記 MYD88 突然変異と関連する疾患または病状は、癌、炎症性障害、自己免疫疾患、代謝障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、細胞死と関連する病状、破壊性骨障害、トロンビン誘発性血小板凝集、肝疾患および心血管障害からなる群より選択される、項 22 に記載の方法。

[項 24]

前記疾患または病状は潰瘍性大腸炎である、項 22 に記載の方法。

[項 25]

前記疾患または病状はリンパ腫である、項 22 に記載の方法。

[項 26]

前記疾患または病状はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症から選択される癌である、項 22 に記載の方法。