

【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10月25日(2018.10.25)

【公表番号】特表2017-529367(P2017-529367A)

【公表日】平成29年10月5日(2017.10.5)

【年通号数】公開・登録公報2017-038

【出願番号】特願2017-515845(P2017-515845)

【国際特許分類】

C 07 D 495/14 (2006.01)
A 61 K 31/551 (2006.01)
C 07 D 519/00 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
A 61 P 37/02 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 3/00 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 9/00 (2006.01)
A 61 P 1/04 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 17/06 (2006.01)
A 61 P 19/02 (2006.01)
A 61 P 19/00 (2006.01)
A 61 P 1/18 (2006.01)
A 61 P 9/10 (2006.01)
A 61 P 19/06 (2006.01)
A 61 P 13/12 (2006.01)
A 61 P 17/00 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)
A 61 P 5/48 (2006.01)
A 61 P 27/02 (2006.01)
A 61 P 9/14 (2006.01)
A 61 P 11/16 (2006.01)
A 61 P 7/04 (2006.01)
A 61 P 1/16 (2006.01)
A 61 P 15/08 (2006.01)
A 61 P 7/02 (2006.01)
A 61 P 37/00 (2006.01)
A 61 P 7/06 (2006.01)
A 61 P 5/14 (2006.01)
A 61 P 5/06 (2006.01)
A 61 P 21/04 (2006.01)
A 61 P 27/16 (2006.01)
A 61 P 1/08 (2006.01)
A 61 P 3/12 (2006.01)
A 61 P 11/06 (2006.01)
A 61 P 17/02 (2006.01)
A 61 P 37/08 (2006.01)
A 61 P 5/38 (2006.01)

A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	5/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/14	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
C 1 2 N	9/12	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	495/14	C S P E
A 6 1 K	31/551	
C 0 7 D	519/00	
C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/48	
A 6 1 P	27/02	

A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	11/16
A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	5/06
A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	1/08
A 6 1 P	3/12
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	5/38
A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	5/16
A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/02
C 1 2 N	9/12
C 1 2 N	Z N A
C 1 2 N	9/99

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月14日(2018.9.14)

【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

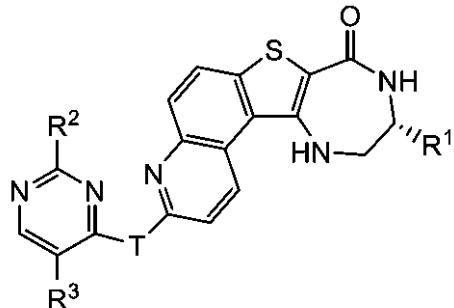
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I :

【化 2 8 5】



III

の化合物（式中：

Tは、-N(R)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(S)-、-Si(R⁴)₂-、-P(R⁵)-、-P(O)₂-、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖1～3員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは-O-Rで場合により置換されており；

各Rは独立して、水素もしくは場合により置換されているC₁～₆脂肪族であり、または：

同一の窒素上の2個のR基は該窒素と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；

R¹は、Rまたは-(CH₂)_pR^xであり；

pは、0、1、2または3であり；

R^xは、-CN、-NO₂、ハロゲン、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)OR、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-SO₂N(R)₂または-N(R)SO₂であり；

R²は、ハロゲン、-CN、-SR^y、-S(O)R^y、-SO₂R^y、-OSO₂R^y、-OC(O)R^yまたは-OP(O)₂OR^yであり；

各R^yは、場合により置換されているC₁～₆脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択され；

R³は、水素、場合により置換されているC₁～₆脂肪族、-CN、-NO₂、ハロゲン、-OR、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)OR、-Cy、-C(O)N(R)-Cy、-C(O)-Cy、-O-Cy、-O-(CH₂)_n-Cy、-(CH₂)_n-O-Cy、-(CH₂)_mN(R)₂、-(CH₂)_mOR、-N(R)-Cy、-N(R)-(CH₂)_n-Cy、-(CH₂)_n-N(R)-Cyまたは-(CH₂)_m-Cyであり；

各R⁴は独立して、水素、-OR、C₁～₆脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環であり；

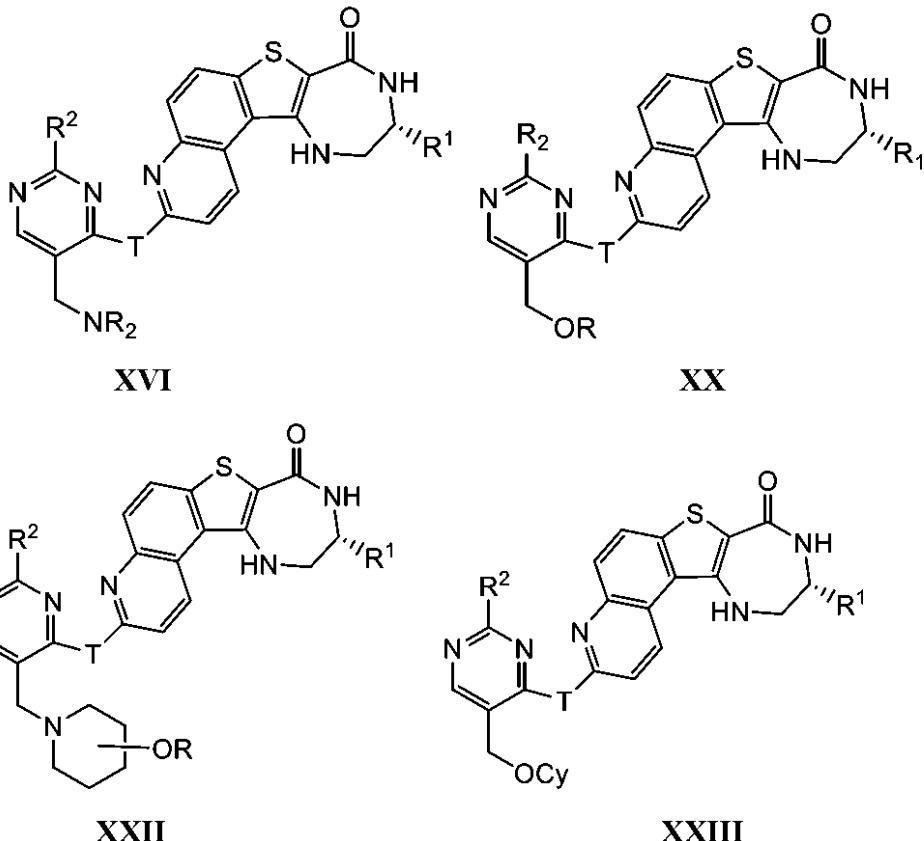
各R⁵は独立して、-OR、C₁～₆脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環であり；mおよびnの各々はそれぞれ独立して、0～4であり；ならびに

各Cyは独立して、3～9員飽和もしくは部分不飽和单環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～9員飽和もしくは部分不飽和单環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、7～12員飽和もしくは部分不飽和縮合も

しくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6～12員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である)またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

前記化合物が、式XVI、XX、XXIIまたはXXIII
【化286】



のいずれか1つ、またはそれらの薬学的に許容され得る塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²がハロゲンである、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

R²がクロロである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R³が場合により置換されているC_{1～6}脂肪族である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R³が-C(H₂)_{0～4}OR[○]であり、R[○]がC_{1～6}脂肪族である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R³が-(CH₂)_{0～4}OR[○]で置換されたC_{1～6}脂肪族であり、R[○]は、水素であるか、あるいは場合によりハロゲン、-CNまたは-(CH₂)_{0～2}OR[○]で置換されたC_{1～6}脂肪族であり、R[○]はC_{1～4}脂肪族である、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

R³が-(CH₂)_{0～4}NR[○]で置換されたC_{1～6}脂肪族であり、各R[○]は独立して、水素であるか、あるいは場合により-(CH₂)_{0～2}OR[○]で置換されたC_{1～6}脂肪族であり、R[○]はC_{1～4}脂肪族である、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

R³ が - (C H₂)_m O R である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R³ が - C H₂ O R であり、R が場合により置換された C₁ - C₆ 脂肪族である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R が、オキソ、ハロゲン、- C N、- (C H₂)_{0 - 4} R[○]、- (C H₂)_{0 - 4} O R[○] または - (C H₂)_{0 - 4} S (O)₂ R[○] で置換された C₁ - C₆ 脂肪族であり、R[○] は C₁ - C₆ 脂肪族である、請求項 10 に記載の化合物。

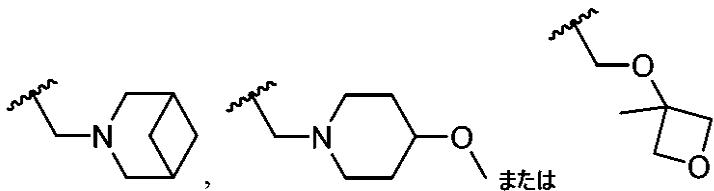
【請求項 12】

R が、オキソ、ハロゲン、- C N、- (C H₂)_{0 - 4} R[○]、- (C H₂)_{0 - 4} O R[○] または - (C H₂)_{0 - 4} S (O)₂ R[○] で置換されたエチルであり、R[○] は C₁ - C₆ 脂肪族である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

R³ が、- C H₂ O C H₂ C H₃、- C H₂ O C H₂ C H₂ F、

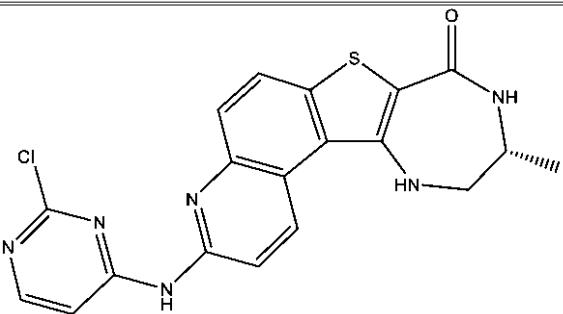
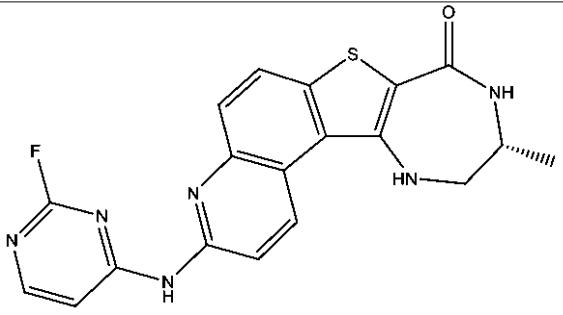
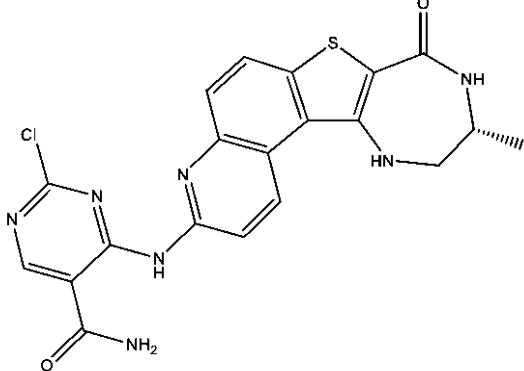
【化 2 8 7】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

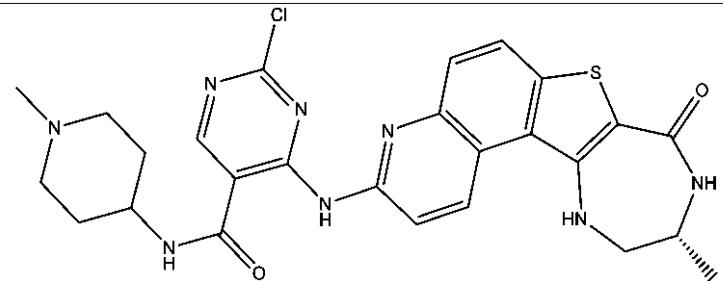
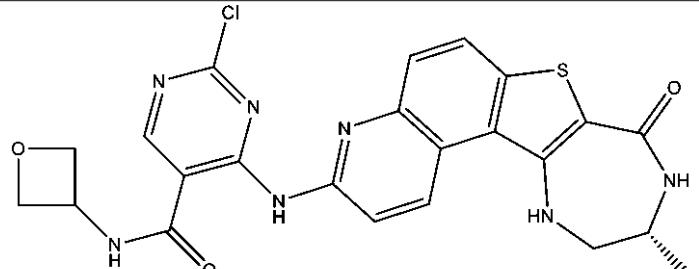
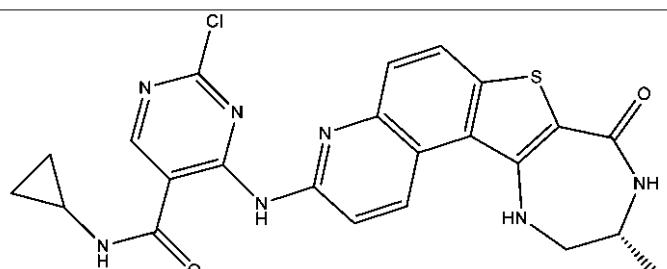
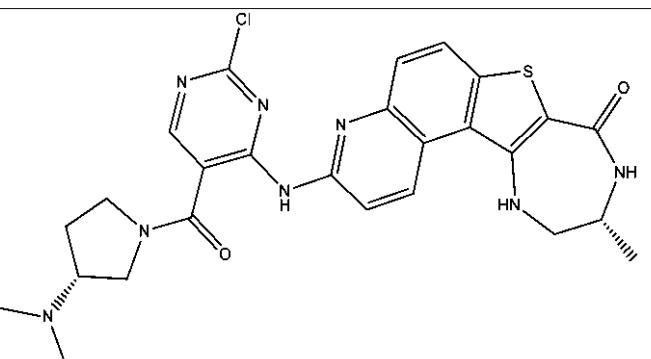
【化 2 8 8 - 1】

化合物番号	構造
I-5	
I-8	
I-9	

【化 2 8 8 - 2】

I-12	
I-14	
I-16	
I-18	

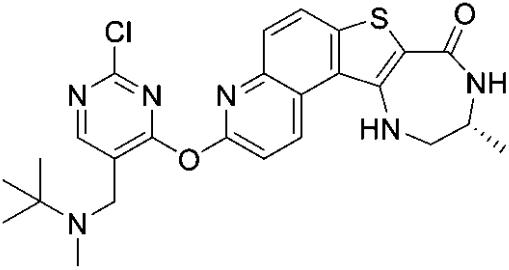
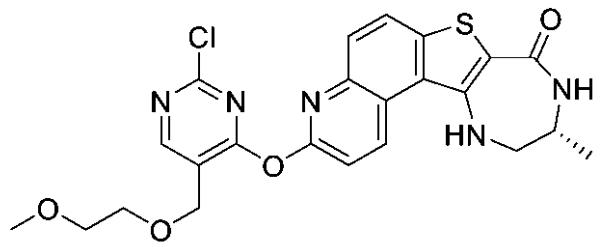
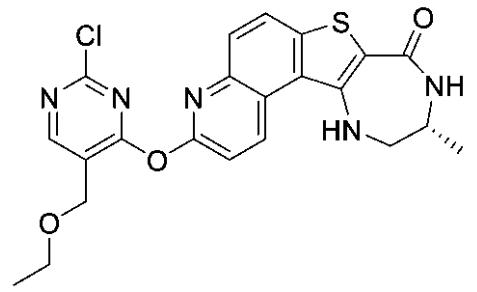
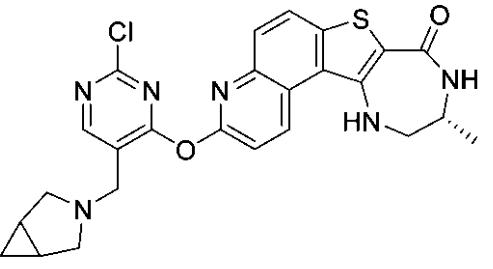
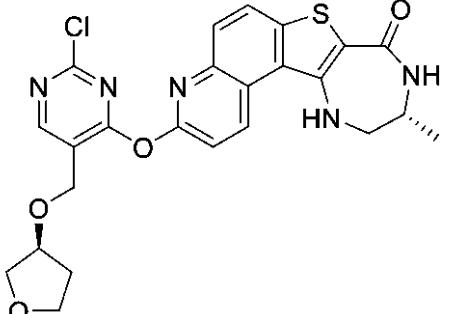
【化 2 8 8 - 3】

I-19	
I-20	
I-21	
I-24	

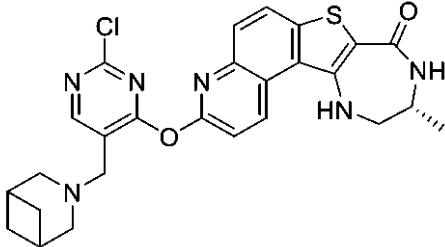
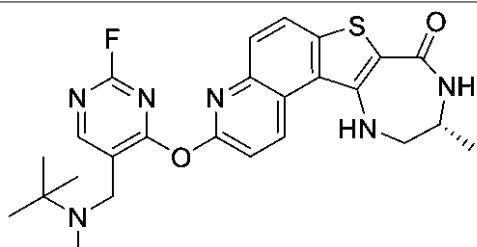
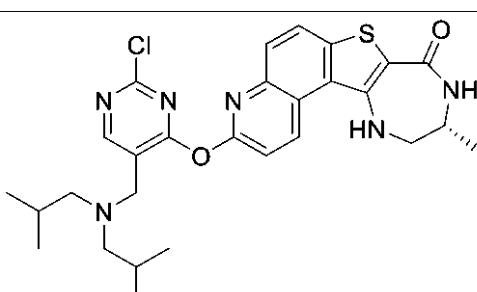
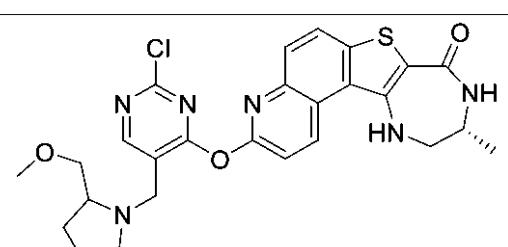
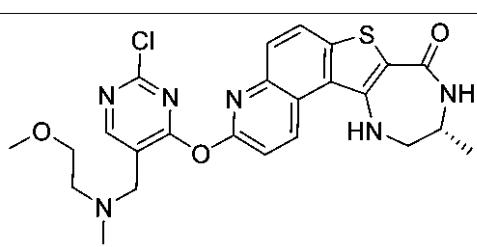
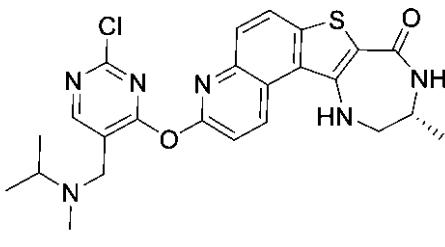
【化 2 8 8 - 4】

I-30	
I-34	
I-52	
I-53	
I-72	

【化 2 8 8 - 5】

I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

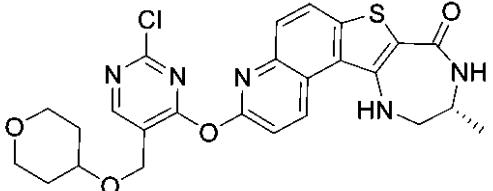
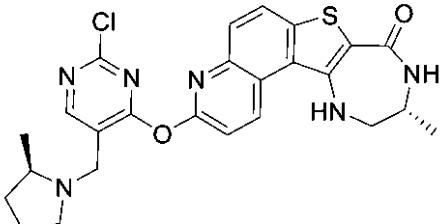
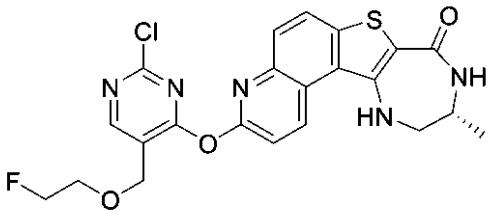
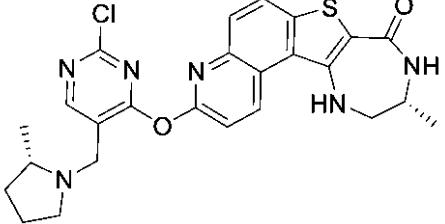
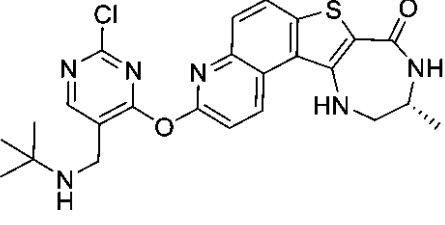
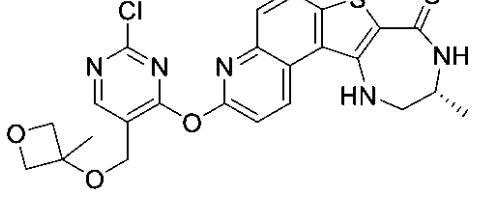
【化 2 8 8 - 6】

I-85	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	

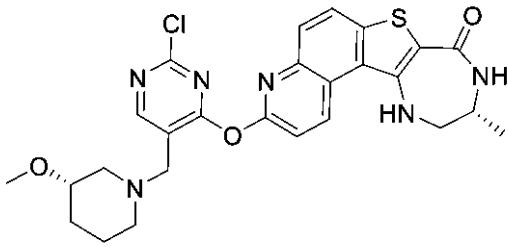
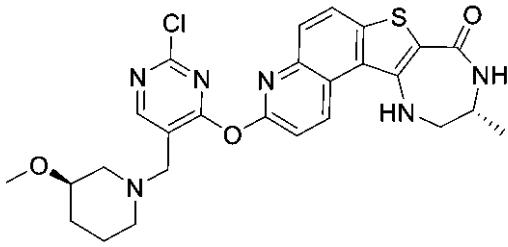
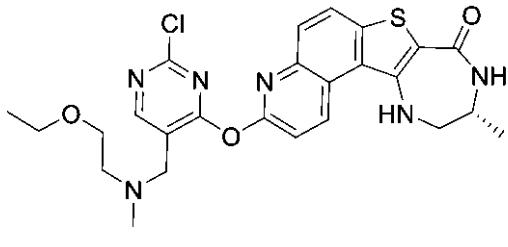
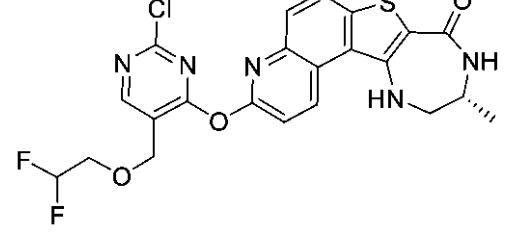
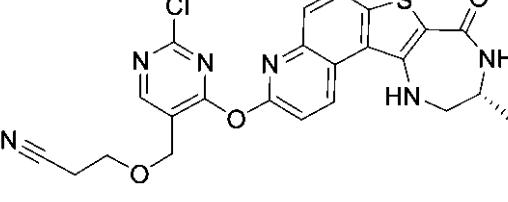
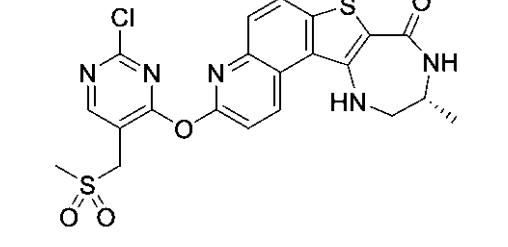
【化 2 8 8 - 7】

I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	

【化 2 8 8 - 8】

I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	

【化 2 8 8 - 9】

I-106	
I-107	
I-108	
I-110	
I-111	
I-112	

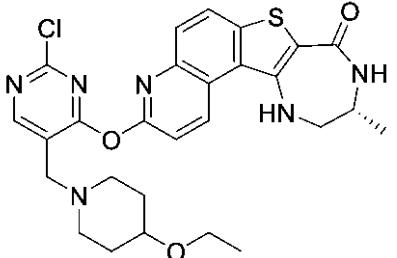
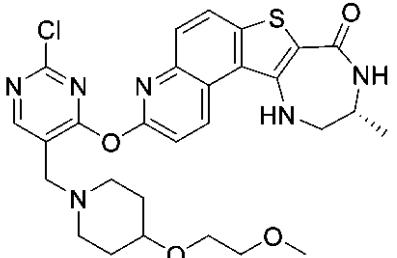
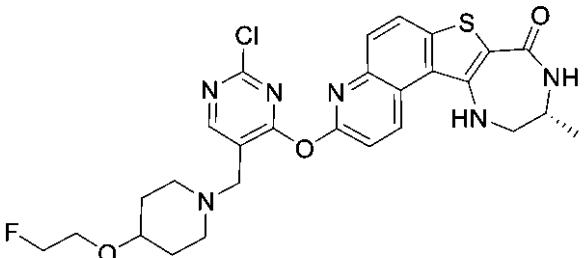
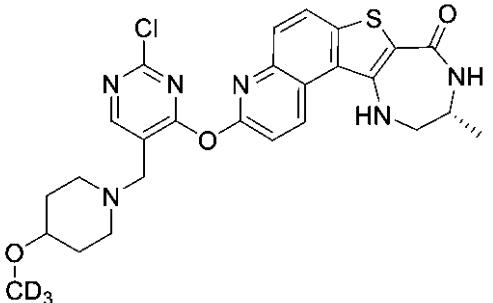
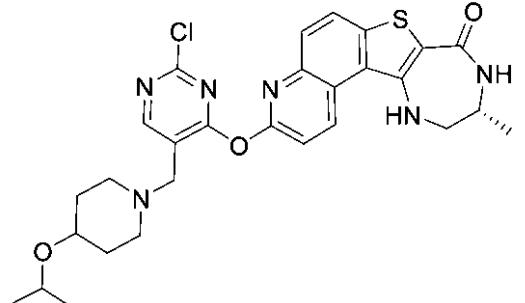
【化 2 8 8 - 1 0】

I-113	
I-114	
I-115	
I-116	
I-120	
I-121	

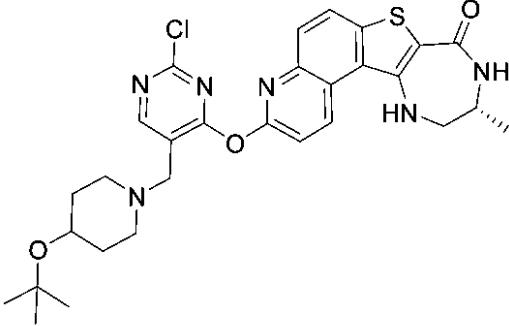
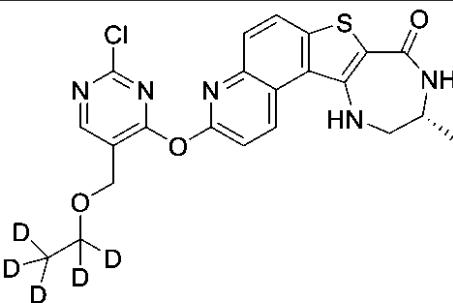
【化 2 8 8 - 1 1】

I-122	
I-123	
I-124	
I-127	
I-128	

【化 2 8 8 - 1 2】

I-129	
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	

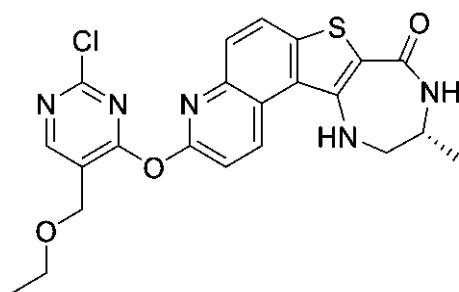
【化288-13】

I-134	
I-135	

から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項15】

【化289】



II-82

である請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項16】

請求項1に記載の化合物と、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む、薬学的に許容され得る組成物。

【請求項17】

請求項15に記載の化合物と、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む、薬学的に許容され得る組成物。

【請求項18】

MK2媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者におけるMK2媒介性疾患または障害の処置における使用のための、請求項16または17に記載の組成物であって、前記MK2媒介性疾患または障害が、自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物または心血管もしくは脳血管障害である、組成物。

【請求項19】

請求項18に記載の組成物であって、(i) 前記MK2媒介性疾患または障害が、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、

多発性硬化症、乾癬、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クリオピリン関連周期性症候群、マックル・ウェルズ症候群、家族性寒冷自己炎症症候群、新生児発症性多系統炎症性疾患、TNF受容体関連周期性症候群、急性および慢性膵炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、強直性脊椎炎、線維性障害、肝線維症、特発性肺線維症、腎症、サルコイドーシス、強皮症、過敏症、糖尿病、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、糖尿病性網膜症、スタイル病、血管炎、サルコイドーシス、肺炎症、急性呼吸窮迫症候群、湿潤および乾式加齢性黄斑変性、自己免疫溶血性症候群、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性神経障害、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、シリコーンインプラント関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、家族性地中海熱、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、側頭動脈炎、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、白斑、自己免疫疾患の二次血液学的兆候、貧血、薬物誘発性自己免疫、橋本甲状腺炎、下垂体炎、特発性血小板減少性紫斑病、金属誘発性自己免疫、重症筋無力症、天疱瘡、自己免疫性難聴、メニエール病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、HW関連自己免疫症候群、グラン・パレー病、アディソン病、抗リン脂質症候群、喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、クッシング症候群、皮膚筋炎、特発性副腎萎縮症 (idiopathic adrenal adrenal atrophy)、特発性血小板減少症、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、悪性貧血、花粉症結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、シュミット症候群、甲状腺機能亢進症、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、外毒素誘発性毒性ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、糸球体腎炎、腹膜炎、間質性膀胱炎、高酸素誘発性炎症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、血管炎、移植片対宿主反応、移植片対宿主病、同種移植片拒絶、急性同種移植片拒絶、慢性同種移植片拒絶、早期移植拒絶、急性同種移植片拒絶、再灌流傷害、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛、慢性感染症、髄膜炎、脳炎、心筋炎、歯肉炎、手術後外傷、組織損傷、外傷性脳損傷、全腸炎、副鼻腔炎、ブドウ膜炎、眼炎症、視神経炎、胃潰瘍、食道炎、腹膜炎、歯周炎、皮膚筋炎、胃炎、筋炎、多発筋痛、肺炎ならびに気管支炎からなる群より選択される自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害または自己炎症性障害であるか；または

(ii) 前記MK2媒介性疾患または障害が、全身性硬化症／強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、外科的瘢痕、脊髄損傷、CNS瘢痕、急性肺傷害、肺線維症、特発性肺線維症、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、急性肺傷害、薬物誘発性肺傷害、糸球体腎炎、慢性腎臓病、糖尿病性腎症、高血圧誘発性腎症、消化管または胃腸線維症、腎線維症、肝臓または胆道線維症、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、C型肝炎、肝細胞癌腫、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、脂肪肝疾患による肝硬変、アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、非アルコール性脂肪症／非アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、放射線誘発性線維症、頭頸部線維症、胃腸線維症、肺線維症、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心筋線維症、心内膜心筋線維症、心房線維症、眼瘢痕、線維性硬化症、線維性癌、子宮筋腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈症、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性巨大線維症および腎性全身性線維症からなる群より選択される線維性障害であるか；または

(iii) 前記MK2媒介性疾患または障害が、肥満症、ステロイド耐性、耐糖能異常およびメタボリックシンドロームからなる群より選択される代謝障害であるか；または

(iv) 前記MK2媒介性疾患または障害が、血管新生障害、多発性骨髄腫、白血病、急性リンパ球性白血病、急性および慢性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、前骨髄球性白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、マスト細胞腫瘍、ホジキン病、非ホジキン病、骨髄異形成症候群、線維肉腫、横紋筋肉腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経鞘腫、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症 (xenoderm pigmentosum)、角化棘細胞腫 (keratoctoma)

n thoma)、甲状腺濾胞癌、カポジ肉腫、メラノーマ、奇形腫、横紋筋肉腫、転移および骨障害、骨、口／咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺、肝臓、胰臓、神経、脳、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、乳房、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、前立腺および皮膚の癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経膠腫ならびに多形神経膠芽細胞腫からなる群より選択される新生物であるか；または

(v) 前記 MK 2 媒介性疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性冠動脈の再狭窄、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心臓同種移植片血管症、卒中、炎症またはアポトーシス成分を伴う中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、神経虚血および末梢神経障害からなる群より選択される心血管または脳血管障害である、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】0443

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0443】

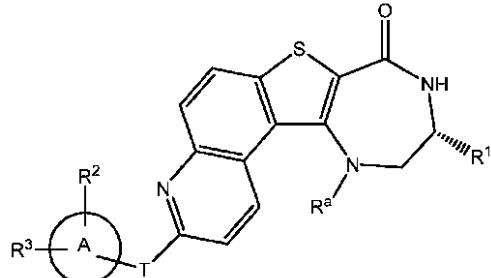
本発明者らは、本発明のいくつかの実施形態を記載したが、本発明者らの基本的な実施例を変更して、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供し得ることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として示されている特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであると理解される。

例えば、本発明の実施形態において、以下の項目が提供される。

(項目1)

式 I' :

【化281】



I'

の化合物(式中：

環Aは、フェニル、または1～3個の窒素を有する5～6員單環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～14員架橋もしくは縮合二環式芳香族複素環であり；

Tは、-N(R)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(S)-、-S(i)(R⁴)₂-、-P(R⁵)-、-P(O)₂-、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖1～3員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは-O-Rで場合により置換されており；

各Rは独立して、水素もしくは場合により置換されているC₁～₆脂肪族であり、または：

同一の窒素上の2個のR基は該窒素と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；

R^aは、水素または場合により置換されているC₁～₆脂肪族であり；

R¹は、Rまたは-(CH₂)_pR^xであり；

pは、0、1、2または3であり；

R^xは、-CN、-NO₂、ハロゲン、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)OR、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-SO₂N(R)₂または-N(R)SO₂であり；

R²は、ハロゲン、-CN、-SR^y、-S(O)R^y、-SO₂R^y、-OSO₂R^y、-OC(O)R^yまたは-OP(O)OR^yであり；

各R^yは、場合により置換されているC₁-₆脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択され；

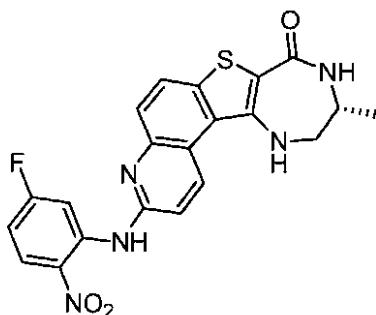
R³は、水素、場合により置換されているC₁-₆脂肪族、-CN、-NO₂、ハロゲン、-OR、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)OR、-Cy、-C(O)N(R)-Cy、-C(O)-Cy、-O-Cy、-O-(CH₂)_n-Cy、-(CH₂)_n-O-Cy、-(CH₂)_mN(R)₂、-(CH₂)_mOR、-N(R)-Cy、-N(R)-(CH₂)_n-Cy、-(CH₂)_n-N(R)-Cyまたは-(CH₂)_m-Cyであり；

各R⁴は独立して、水素、-OR、C₁-₆脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環であり；

各R⁵は独立して、-OR、C₁-₆脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環であり；mおよびnはそれぞれ独立して、0～4であり；ならびに

各Cyは独立して、3～9員飽和もしくは部分不飽和单環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～9員飽和もしくは部分不飽和单環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、7～12員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6～12員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である）であって、

【化282】



以外の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

Tが-N(R)-、-O-または-S-である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

Tが-NH-または-O-である、項目2に記載の化合物。

(項目4)

Tが-NH-である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

R¹がR、-CH₂ORまたは-CH₂N(R)₂である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

R¹がメチル、-CH₂OCH₃または-CH₂NH₂である、項目1に記載の化合物。

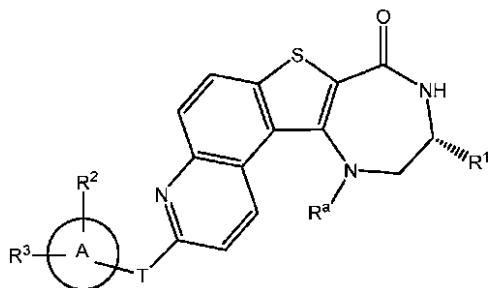
(項目7)

R¹がメチルである、項目6に記載の化合物。

(項目8)

式 I

【化 283】



I

の項目 1 に記載の化合物（式中：

環 A は、フェニル、または 1 ~ 3 個の窒素を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；
 T は、- N (R) -、- O -、- S -、- S (O) -、- SO₂ -、- C (S) -、- Si (R⁴)₂ -、- P (R⁵) -、- P (O)₂ -、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖
 1 ~ 3 員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは - OR で場合により置換されており；

各 R は独立して、水素もしくは場合により置換されている C₁ ~ 6 脂肪族であり、または
 :

同一の窒素上の 2 個の R 基は該窒素と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択さ
 れる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；

R^a は、水素または場合により置換されている C₁ ~ 6 脂肪族であり；

R¹ は、R または - (CH₂)_p R^x であり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

R^x は、- CN、- NO₂、ハロゲン、- OR、- SR、- N (R)₂、- C (O) N (R)₂、- C (O) OR、- C (O) R、- N (R) C (O) R、- SO₂ N (R)₂ ま
 たは - N (R) SO₂ であり；

R² は、ハロゲン、- CN、- SR^y、- S (O) R^y、- SO₂ R^y、- OSO₂ R^y
 、- OC (O) R^y または - OP (O)₂ OR^y であり；

各 R^y は、場合により置換されている C₁ ~ 6 脂肪族または場合により置換されている
 フェニルから独立して選択され；

R³ は、水素、場合により置換されている C₁ ~ 6 脂肪族、- CN、- NO₂、ハロゲン
 、- OR、- N (R)₂、- C (O) N (R)₂、- C (O) OR、- Cy、- C (O) N (R) - Cy、- C (O) - Cy、- O - Cy、- O - (CH₂)_n - Cy、- (CH₂)_n - O - Cy、- N (R) - Cy、- N (R) - (CH₂)_n - Cy、- (CH₂)_n - N (R) - Cy または - (CH₂)_m - Cy であり；

各 R⁴ は独立して、水素、- OR、C₁ ~ 6 脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および
 硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環で
 あり；

各 R⁵ は独立して、- OR、C₁ ~ 6 脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄
 から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；
 m および n はそれぞれ独立して、0 ~ 4 であり；ならびに

各 Cy は独立して、3 ~ 9 員飽和もしくは部分不飽和單環式炭素環、窒素、酸素および硫
 黃から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 9 員飽和もしくは部分不
 饱和單環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黃から独立して選択される 1 ~ 3 個の
 ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環、7 ~ 12 員飽和もしくは部分不飽和縮合も
 しくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黃から独立して選択される 1 ~ 3 個
 のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環
 から選択される場合により置換されている環である) またはその薬学的に許容され得る塩

。
(項目 9)

環 A がフェニルであり、R³ が -C N、-NO₂、ハロゲン、-C(O)N(R)₂、-C(O)OR、-Cy、-C(O)N(R)-Cy または -C(O)-Cy から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

環 A がフェニルであり、R³ が -C N、-NO₂ またはハロゲンから選択される、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

環 A がフェニルであり、R³ が -C N またはハロゲンから選択される、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

環 A が、1 ~ 3 個の窒素を有する 6員ヘテロアリール環である、項目 1 に記載の化合物。

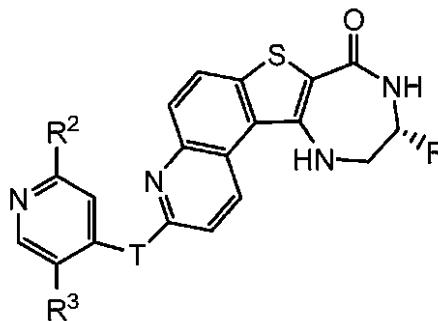
(項目 13)

環 A がピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはトリアジニルである、項目 12 に記載の化合物。

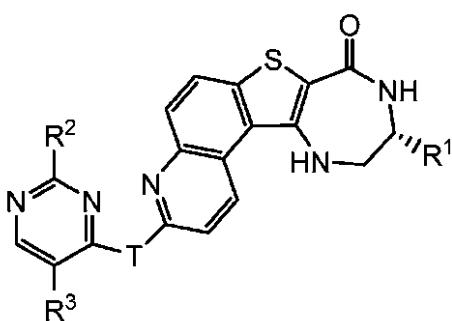
(項目 14)

式 I I、I I I、I V、V または V I :

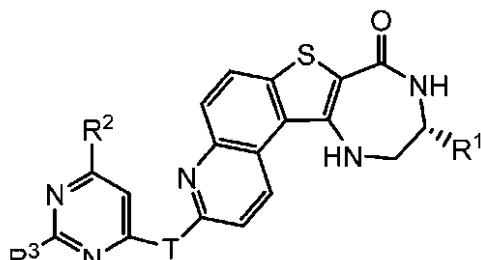
【化 2 8 4】



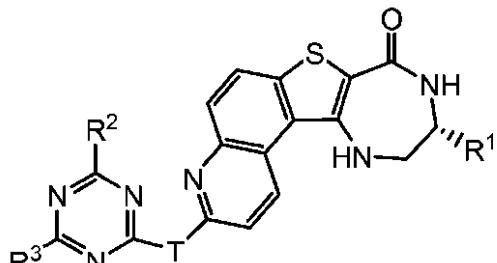
II



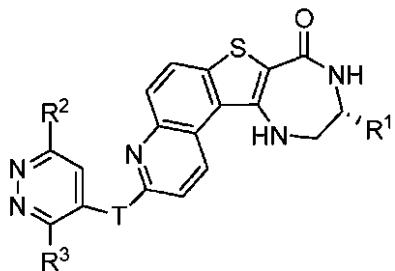
III



IV



V



VI

のいずれか 1 つである、項目 13 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 15)

R² がハロゲンである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

R² がフルオロまたはクロロである、項目 15 に記載の化合物。

(項目 17)

R² が - S R^y または - SO₂ R^y である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 18)

R² が - SCH₃ または - SO₂ CH₃ である、項目 15 に記載の化合物。

(項目 19)

R³ が R であり、R が水素である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 20)

R³ が R であり、R が場合により置換されている C₁ ~ C₆ 脂肪族である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 21)

R³ が - CH₂ OH、- CH₂ OCH₃ および - CH₃ から選択される、項目 20 に記載の化合物。

(項目 22)

R³ が - OR である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 23)

R³ が - O(CH₂)₂OCH₃、- O(CH₂)₂N(CH₃)₂ および - OCH₃ から選択される、項目 22 に記載の化合物。

(項目 24)

R³ がハロゲン、- CN、NO₂、- C(O)N(R)₂ または - C(O)OR である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 25)

R³ がハロゲン、- CN または NO₂ である、項目 24 に記載の化合物。

(項目 26)

R³ が - C(O)N(R)₂ または - C(O)OR である、項目 24 に記載の化合物。

(項目 27)

R³ が - C(O)NH₂、- C(O)OCH₂CH₃ および - OC(O)CH₃ から選択される、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

R³ が - Cy、- (CH₂)_m-Cy、- C(O)N(R)-Cy、- C(O)-Cy、- OR、- O-Cy、- N(R)-Cy、- N(R)-(CH₂)_n-Cy、- (CH₂)_n-N(R)-Cy または - O-(CH₂)_n-Cy から選択される、項目 12 に記載の化合物。

(項目 29)

各 - Cy が独立して、3 ~ 7 員飽和または部分不飽和炭素環から選択される場合により置換されている環である、項目 28 に記載の化合物。

(項目 30)

各 - Cy が独立して、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員飽和または部分不飽和複素環から選択される場合により置換されている環である、項目 28 に記載の化合物。

(項目 31)

各 - Cy が独立して、オキセタニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される場合により置換されている環である、項目 30 に記載の化合物。

(項目 32)

項目 1 に記載の化合物と、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む、薬学的に許容され得る組成物。

(項目 33)

生物学的サンプルにおけるM K 2 キナーゼまたはその突然変異体の活性を阻害するための方法であって、前記生物学的サンプルを項目1に記載の化合物と接触させる工程を含む、方法。

(項目34)

患者におけるM K 2 キナーゼまたはその突然変異体の活性を阻害するための方法であって、項目32に記載の組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目35)

前記M K 2 キナーゼまたはその突然変異体を不可逆的に阻害する、項目34に記載の方法。

(項目36)

M K 2 のC y s 1 4 0 を共有結合的に改変することによって、前記M K 2 キナーゼまたはその突然変異体を不可逆的に阻害する、項目35に記載の方法。

(項目37)

M K 2 媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者におけるM K 2 媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、項目32に記載の組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目38)

前記M K 2 媒介性疾患または障害が、自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物または心血管もしくは脳血管障害である、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記M K 2 媒介性疾患または障害が、自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害または自己炎症性障害である、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害および／または自己炎症性障害が、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、乾癬、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クリオピリン関連周期性症候群、マックル・ウェルズ症候群、家族性寒冷自己炎症症候群、新生児発症性多系統炎症性疾患、T N F 受容体関連周期性症候群(syndrome)、急性および慢性膝炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、強直性脊椎炎、線維性障害、肝線維症、特発性肺線維症、腎症、サルコイドーシス、強皮症、過敏症、糖尿病、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、糖尿病性網膜症、スタイル病、血管炎、サルコイドーシス、肺炎症、急性呼吸窮迫症候群、湿潤および乾式加齢性黄斑変性、自己免疫溶血性症候群、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性神経障害、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、シリコーンインプラント関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、家族性地中海熱、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、側頭動脈炎、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、白斑、自己免疫疾患の二次血液学的兆候、貧血、薬物誘発性自己免疫、橋本甲状腺炎、下垂体炎、特発性血小板減少性紫斑病、金属誘発性自己免疫、重症筋無力症、天疱瘡、自己免疫性難聴、メニエール病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、H W 関連自己免疫症候群、グラン・バレー病、アディソン病、抗リン脂質症候群、喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、クッシング症候群、皮膚筋炎、特発性副腎萎縮症(idiopathic adrenal adrenal atrophy)、特発性血小板減少症、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、悪性貧血、花粉症結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、シュミット症候群、甲状腺機能亢進症、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、外毒素誘発性毒性ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、糸球体腎炎、腹膜炎、間質性膀胱炎、高酸素誘発性炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、血管炎、移植片対宿主反応、移植片対宿主病、同種移植片拒絶、急性同種移植片拒絶、慢性同種移植片拒絶、早期移植拒絶、急性同種移植片拒絶、再灌流傷害、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛、慢性感染

症、髄膜炎、脳炎、心筋炎、歯肉炎、手術後外傷、組織損傷、外傷性脳損傷、全腸炎、副鼻腔炎、ブドウ膜炎、眼炎症、視神経炎、胃潰瘍、食道炎、腹膜炎、歯周炎、皮膚筋炎、胃炎、筋炎、多発筋痛、肺炎ならびに気管支炎からなる群より選択される、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記MK2媒介性疾患または障害が線維性障害である、項目38に記載の方法。

(項目42)

前記線維性障害が、全身性硬化症／強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、外科の瘢痕、脊髄損傷、CNS瘢痕、急性肺傷害、肺線維症、特発性肺線維症、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、急性肺傷害、薬物誘発性肺傷害、糸球体腎炎、慢性腎臓病、糖尿病性腎症、高血圧誘発性腎症、消化管または胃腸線維症、腎線維症、肝臓または胆道線維症、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、C型肝炎、肝細胞癌腫、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、脂肪肝疾患による肝硬変、アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、非アルコール性脂肪症／非アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、放射線誘発性線維症、頭頸部線維症、胃腸線維症、肺線維症、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心筋線維症、心内膜心筋線維症、心房線維症、眼瘢痕、線維性硬化症、線維性癌、子宮筋腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈症、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性巨大線維症および腎性全身性線維症からなる群より選択される、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記MK2媒介性疾患または障害が代謝障害である、項目38に記載の方法。

(項目44)

前記代謝障害が、肥満症、ステロイド耐性、耐糖能異常およびメタボリックシンドロームからなる群より選択される、項目43に記載の方法。

(項目45)

前記MK2媒介性疾患または障害が新生物である、項目38に記載の方法。

(項目46)

前記新生物が、血管新生障害、多発性骨髄腫、白血病、急性リンパ球性白血病、急性および慢性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、前骨髓球性白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、マスト細胞腫瘍、ホジキン病、非ホジキン病、骨髄異形成症候群、線維肉腫、横紋筋肉腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経鞘腫、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症(xenodermapigmentosum)、角化棘細胞腫(keratoacanthoma)、甲状腺濾胞癌、カポジ肉腫、メラノーマ、奇形腫、横紋筋肉腫、転移および骨障害、骨、口／咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺、肝臓、脾臓、神経、脳、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、乳房、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、前立腺および皮膚の癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経膠腫ならびに多形神経膠芽細胞腫からなる群より選択される、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記MK2媒介性疾患または障害が心血管または脳血管障害である、項目38に記載の方法。

(項目48)

前記心血管または脳血管障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性冠動脈の再狭窄、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心臓同種移植片血管症、卒中、炎症またはアポトーシス成分を伴う中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、神経虚血および末梢神経障害からなる群より選択される、項目47に記載の方法。