

【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28年2月18日(2016.2.18)

【公表番号】特表2015-503618(P2015-503618A)

【公表日】平成27年2月2日(2015.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2015-007

【出願番号】特願2014-552290(P2014-552290)

【国際特許分類】

C 07 D 495/04 (2006.01)  
A 61 K 31/519 (2006.01)  
C 07 D 519/00 (2006.01)  
A 61 K 31/5377 (2006.01)  
C 07 D 495/14 (2006.01)  
A 61 P 43/00 (2006.01)  
A 61 P 35/00 (2006.01)  
A 61 P 25/28 (2006.01)  
A 61 P 31/12 (2006.01)  
A 61 P 37/02 (2006.01)  
A 61 P 29/00 (2006.01)  
A 61 P 5/00 (2006.01)  
A 61 P 3/00 (2006.01)  
A 61 P 19/00 (2006.01)  
A 61 P 31/00 (2006.01)  
A 61 P 7/00 (2006.01)  
A 61 P 1/16 (2006.01)  
A 61 P 9/10 (2006.01)  
A 61 P 35/02 (2006.01)  
A 61 P 25/16 (2006.01)  
A 61 P 21/02 (2006.01)  
A 61 P 25/14 (2006.01)  
A 61 P 25/00 (2006.01)  
A 61 P 25/08 (2006.01)  
A 61 P 3/10 (2006.01)  
A 61 P 3/04 (2006.01)  
A 61 P 27/02 (2006.01)  
A 61 P 27/14 (2006.01)  
A 61 P 11/02 (2006.01)  
A 61 P 7/06 (2006.01)  
A 61 P 17/00 (2006.01)  
A 61 P 21/04 (2006.01)  
A 61 P 1/04 (2006.01)  
A 61 P 13/12 (2006.01)  
A 61 P 11/00 (2006.01)  
A 61 P 19/02 (2006.01)  
A 61 P 9/00 (2006.01)  
A 61 P 13/10 (2006.01)  
A 61 P 27/06 (2006.01)  
A 61 P 1/18 (2006.01)  
A 61 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z  
 A 6 1 K 31/519  
 C 0 7 D 519/00 3 0 1  
 A 6 1 K 31/5377  
 C 0 7 D 519/00 C S P  
 C 0 7 D 495/14 D  
 C 0 7 D 495/14 A  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 5/00  
 A 6 1 P 3/00  
 A 6 1 P 19/00  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/08  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/14  
 A 6 1 P 11/02  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 13/10  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 27/16  
 A 6 1 P 17/14  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 19/06

## 【手続補正書】

【提出日】平成27年12月21日(2015.12.21)

## 【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

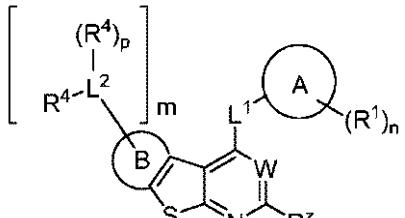
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式 I :

## 【化307】



I

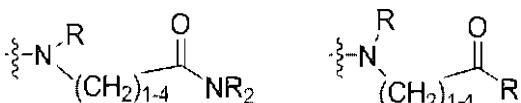
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 Iにおいて：

環 A は、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環であり；

n は 0～4 であり；

各 R<sup>1</sup> は独立して、-R、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-CH<sub>2</sub>OR、-S R、-N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-SOR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)-OR、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、Cy、もしくは-NRSO<sub>2</sub>R であるか；または R<sup>1</sup> は、以下の式：

## 【化308】



のうちの一方から選択されるか；あるいは

2個の R<sup>1</sup> 基は、こ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、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された4員～7員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

各 Cy は、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

各 R は独立して、水素であるか、あるいは C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> 脂肪族、フェニル、独立して窒素、

酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の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た基であるか、あるいは：

同じ窒素上の2個のR基は、これらの間にある原子と一緒にになって、該窒素に加えて独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；

環Bは、4員～8員の部分不飽和炭素環式縮合環；または窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和複素環式縮合環であり；ここで該環Bは、1個または1個より多くのオキソ基、チオノ基、またはイミノ基によって必要に応じて置換され得；

mは1～4であり；

pは0～2であり；

Wは、Nまたは- $C(R^3)$ -であり；

$R^2$ は、R、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、- $C(O)N(R)_2$ 、- $C(O)OR$ 、- $C(O)R$ 、- $N(R)_2$ 、-NH-[Ar]、- $N(R)C(O)OR$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $OR$ 、または- $SO_2N(R)_2$ であり；

[Ar]は、必要に応じて置換されたフェニル環またはヘテロ芳香環であり；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、-CN、 $C_{1～4}$ 脂肪族、 $C_{1～4}$ ハロ脂肪族、-OR、- $C(O)R$ 、または- $C(O)N(R)_2$ であり；

$L^1$ は、共有結合または $C_{1～6}$ の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-または-SO<sub>2</sub>-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

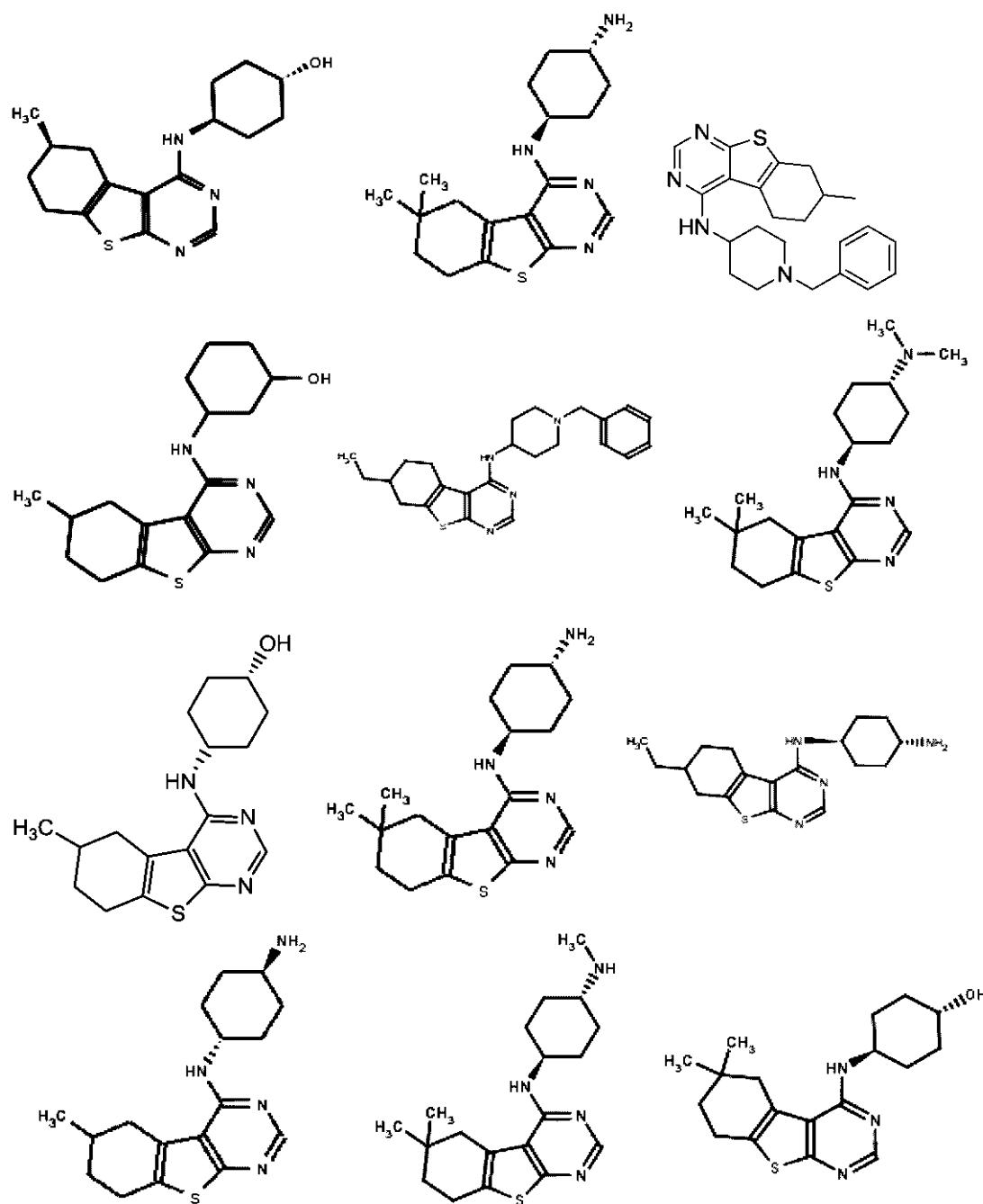
各 $L^2$ は独立して、共有結合または $C_{1～6}$ の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-または-SO<sub>2</sub>-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

各 $R^4$ は独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-SOR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-N(R)S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-NRSO<sub>2</sub>R、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_{1～6}$ 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

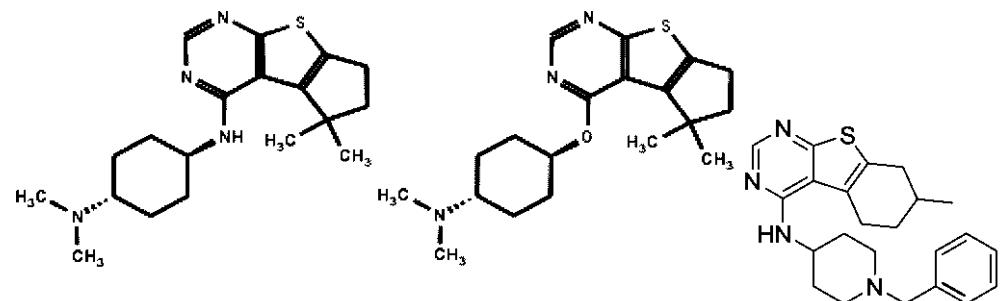
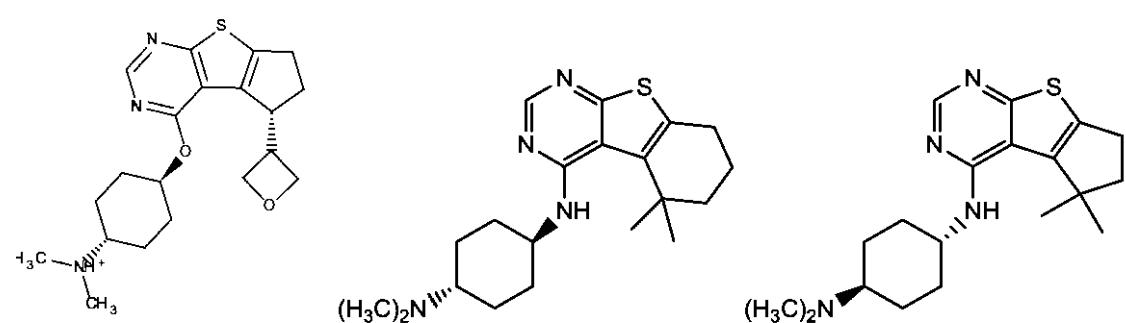
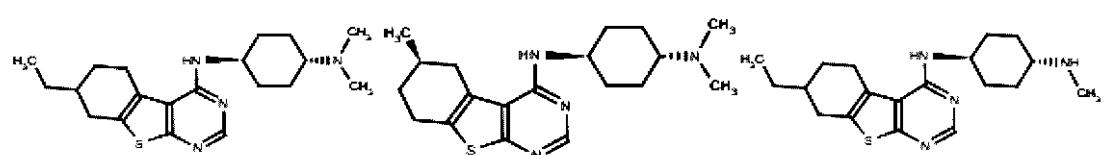
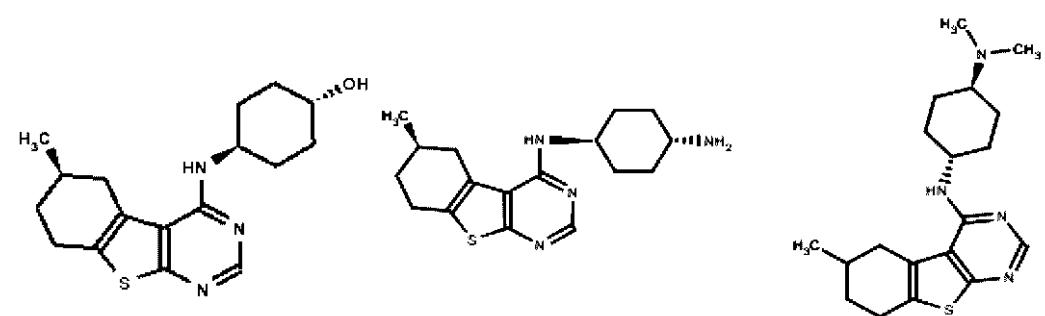
2個の- $L^2(R^4)_p$ - $R^4$ 基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された4員～7員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

ここで該化合物は：

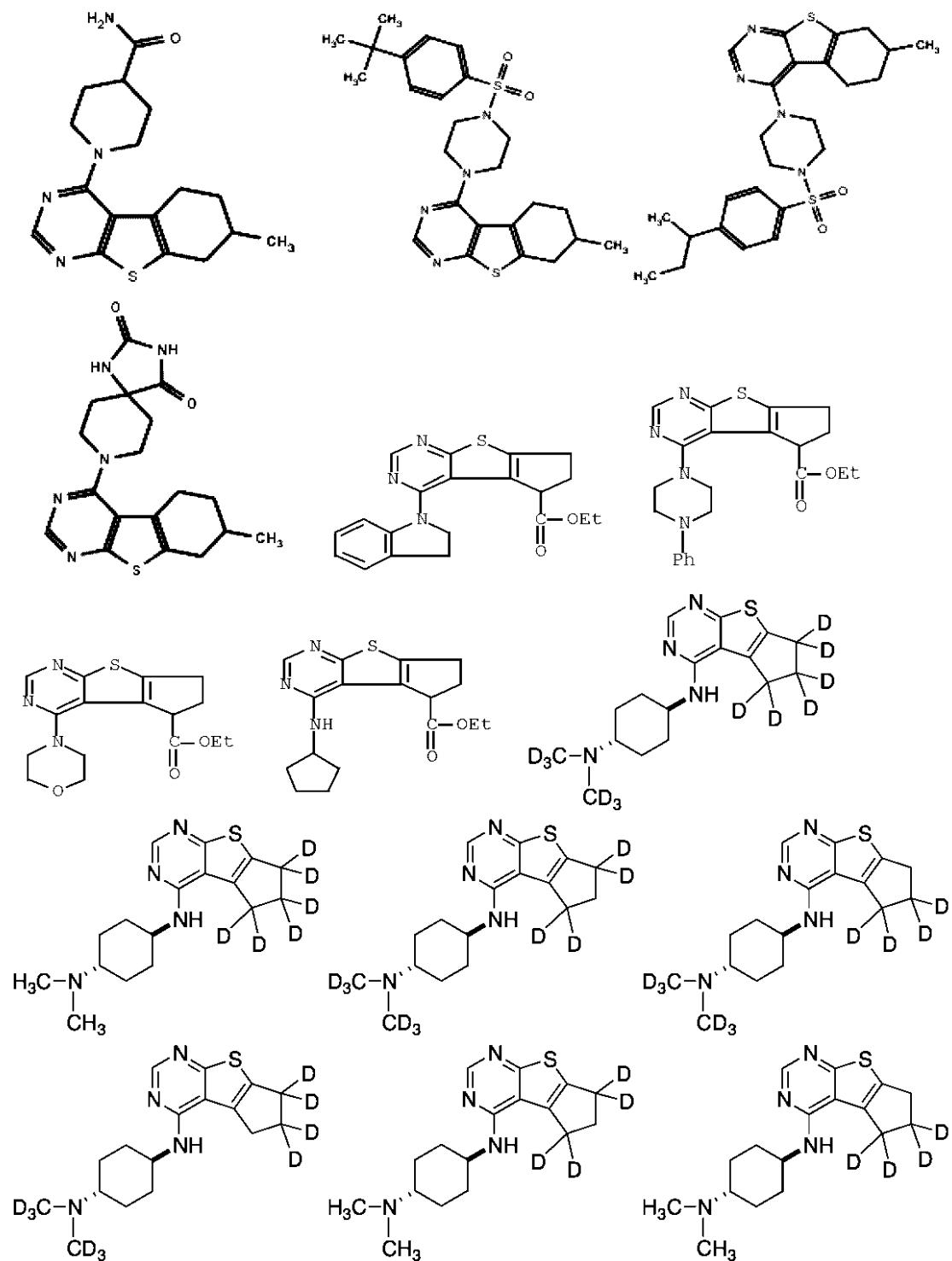
【化 3 0 9】



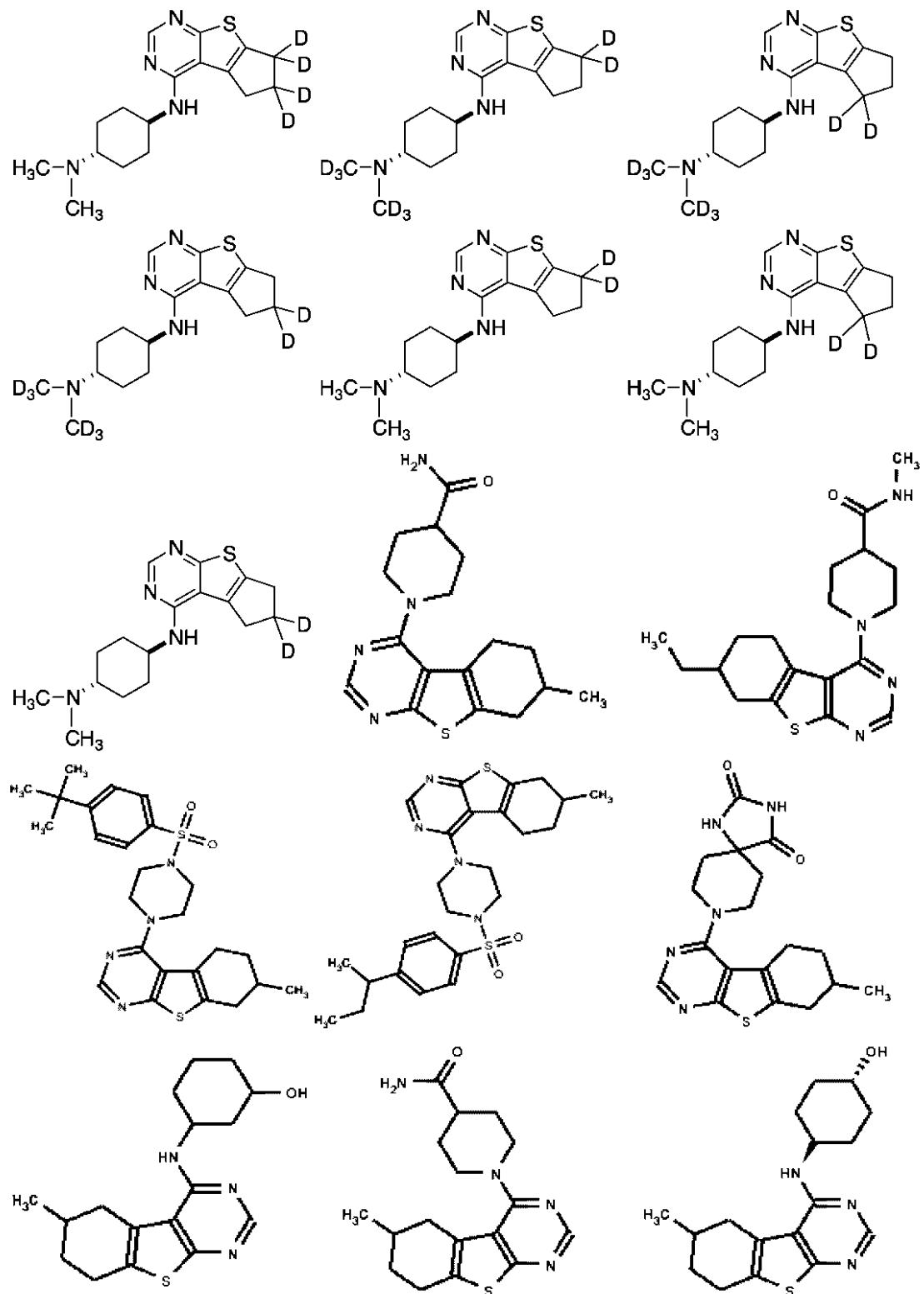
【化 3 1 0】



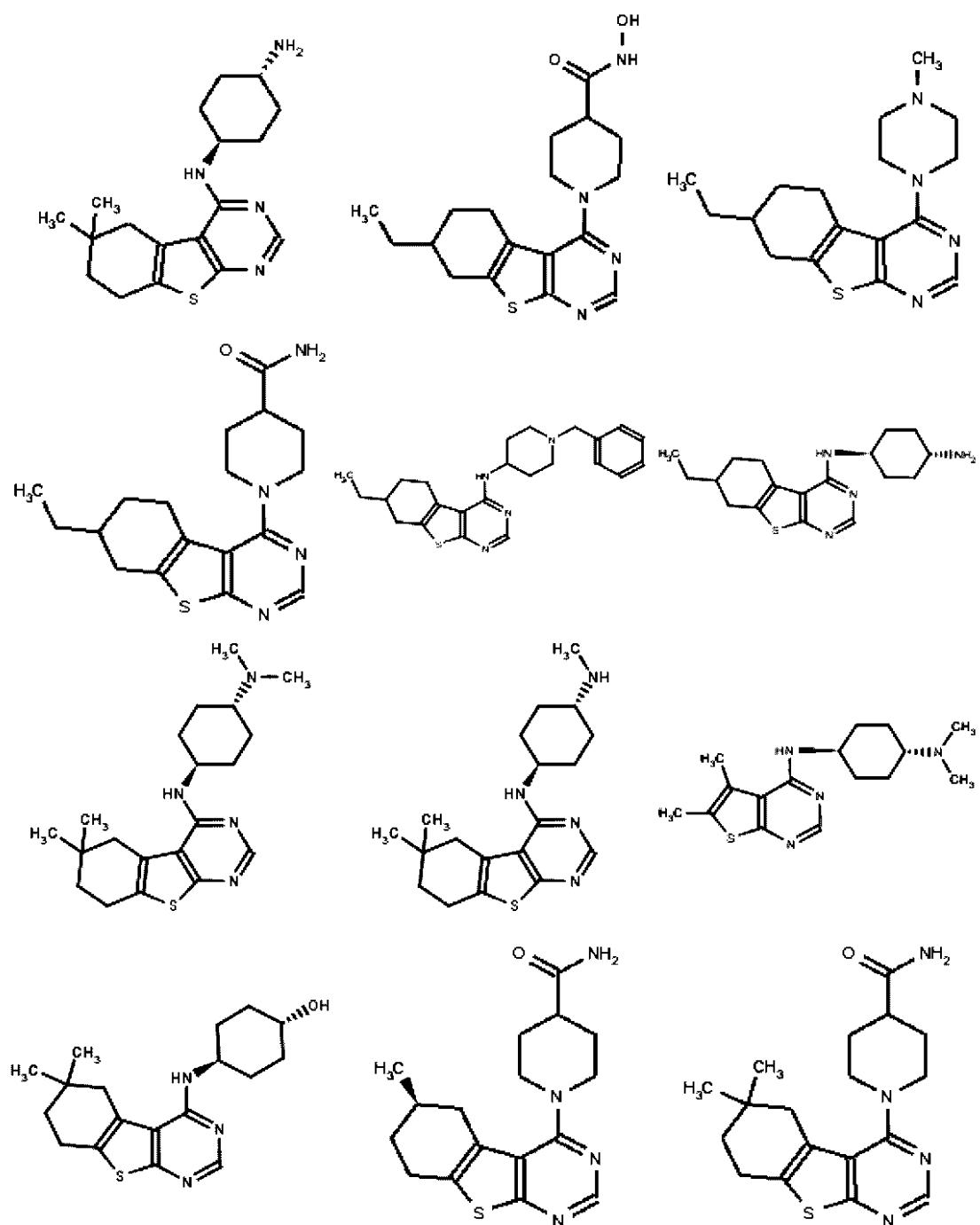
【化 3 1 1】



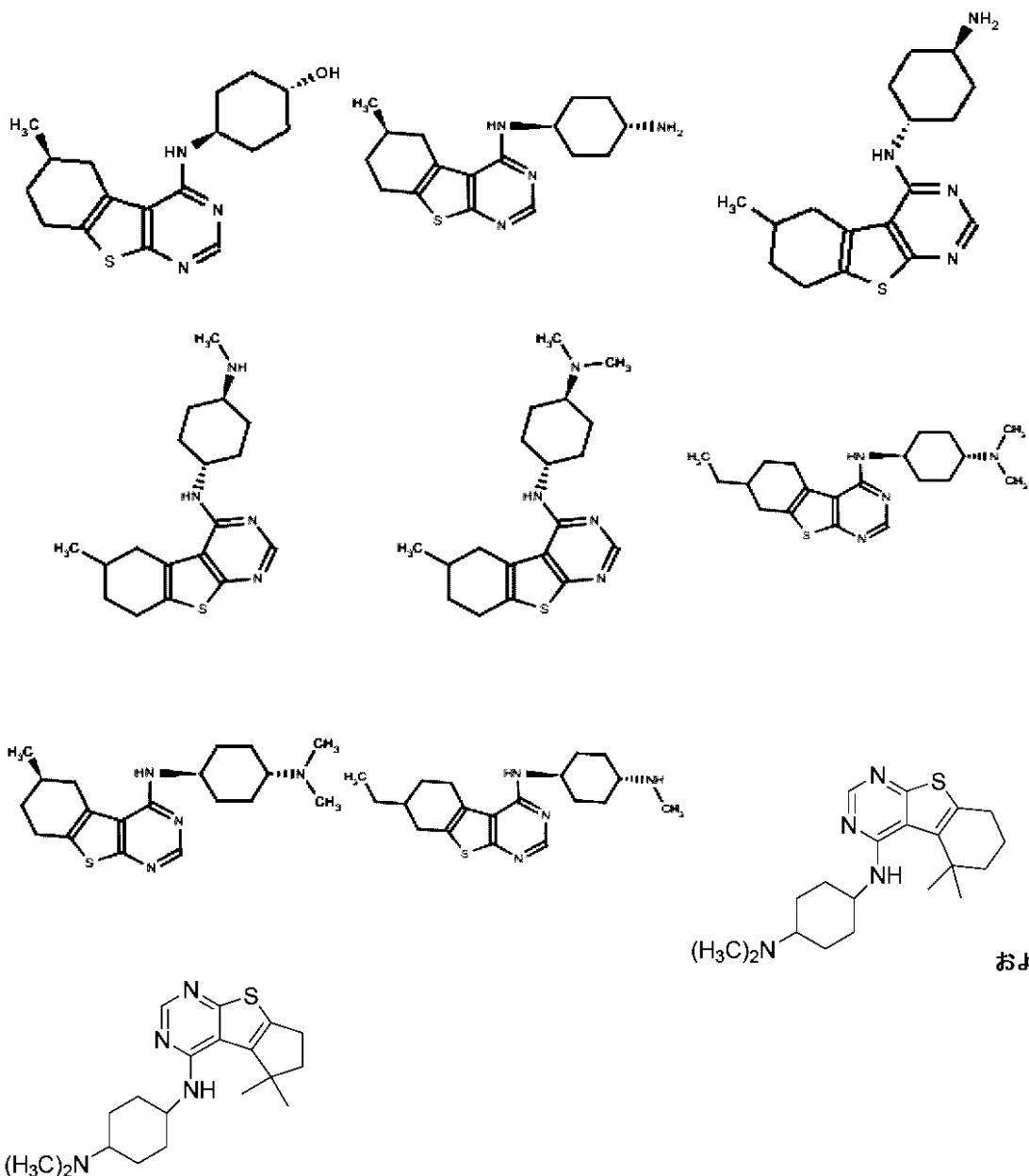
【化 3 1 2】



【化 3 1 3】



【化 3 1 4】

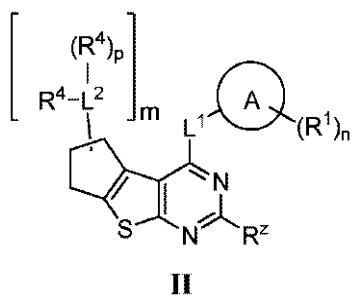


からなる群より選択されない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項2】

### 式 I I :

【化 3 1 5 】

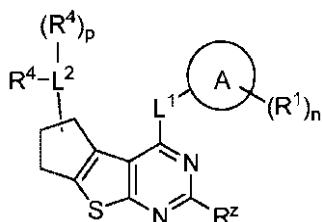


の、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

### 【請求項3】

### 式 I I I :

## 【化316】



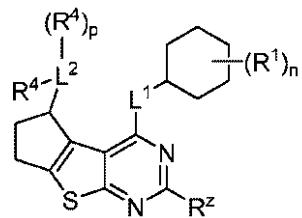
III

の、請求項2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4】

式IV:

## 【化317】



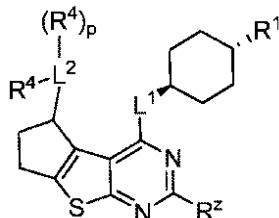
IV

の、請求項3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】

式V:

## 【化318】



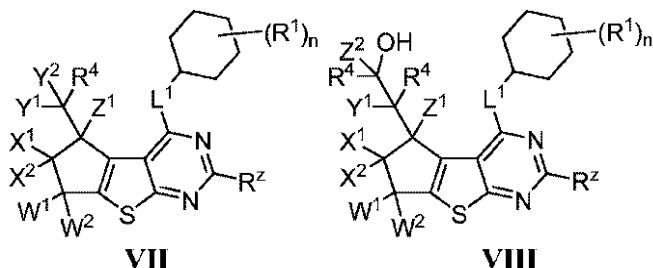
V

の、請求項4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】

式VIIまたはVIII:

## 【化319】



VII

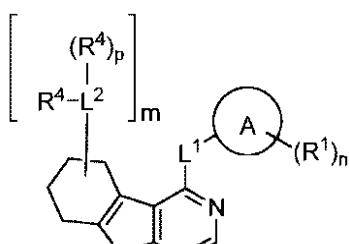
VIII

の、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であって、式VIIおよびVIIIにおいて、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>の各々は各々独立して、水素またはジュウテリウムである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項7】

式 I X :  
【化 3 2 0】



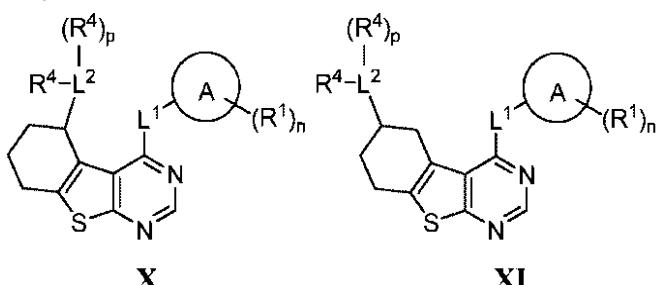
IX

の、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】

式 X または X I :

【化 3 2 1】



X

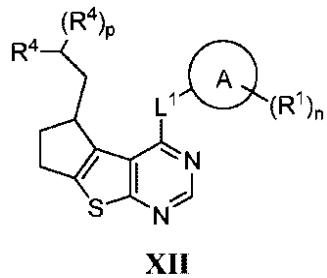
XI

の、請求項 7 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】

式 X I I :

【化 3 2 2】



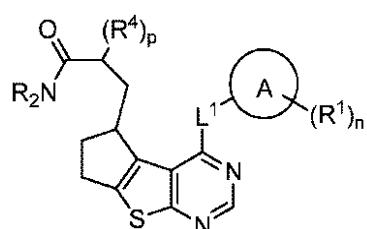
XII

の、請求項 3 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 1 0】

式 X I I I :

【化 3 2 3】



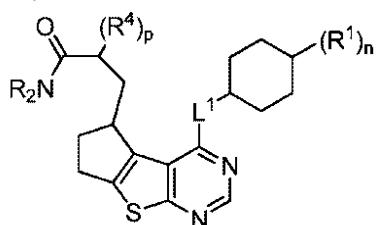
XIII

の、請求項 9 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 1 1】

式 X I V :

【化 3 2 4】



**xiv**

の、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

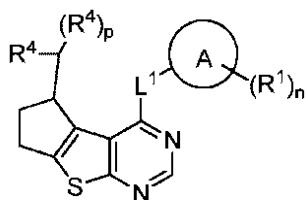
## 【請求項 1 2】

R<sup>4</sup> は -OH または F である、請求項 10～11 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 1 3】

### 式 X V I I :

【化 3 2 5】



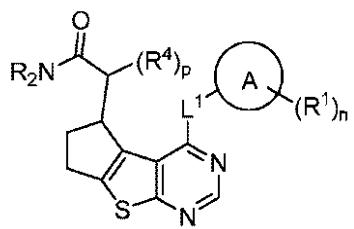
XVII

の、請求項3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 14】

## 式 X V I I I :

【化 3 2 6 】



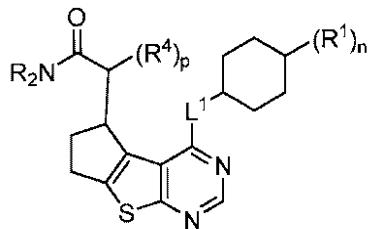
XVIII

の、請求項 1 3 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15】

## 式 X IX :

【化 3 2 7】



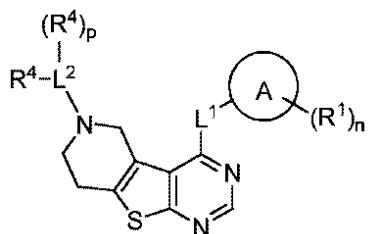
XIX

の、請求項14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 1 6】

式 X X I I :

【化 3 2 8】



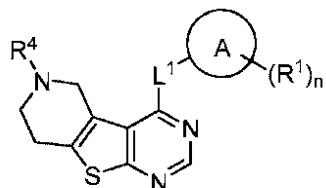
XXII

の、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 1 7】

式 X X I I I :

【化 3 2 9】



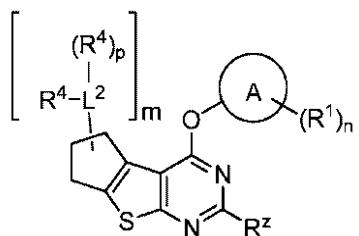
XXIII

の、請求項 1 6 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 1 8】

式 X X I V :

【化 3 3 0】



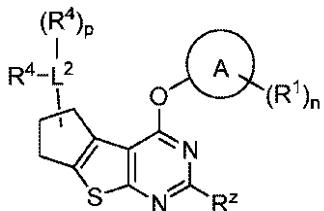
XXIV

の、請求項 2 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 1 9】

式 X X V :

【化 3 3 1】



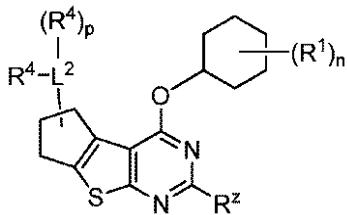
XXV

の、請求項 1 8 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 2 0】

式 X X V I :

## 【化332】



XXVI

の、請求項19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21】

nは1であり、そしてR<sup>1</sup>は-NR<sub>2</sub>またはCyである、請求項1～11および13～20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22】

nは1であり、そしてR<sup>1</sup>はモルホリノである、請求項1～11および13～20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23】

nは1であり、そしてR<sup>1</sup>は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、請求項1～11および13～20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24】

nは1であり、そして環Aは、1,4-トランス置換シクロヘキシル環である、請求項1～3、7～10、13、14、または16～19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25】

R<sup>z</sup>は水素である、請求項1～6または18～20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26】

L<sup>1</sup>は-O-である、請求項1～11および13～17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27】

L<sup>1</sup>は-NH-である、請求項1～11および13～17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28】

前記化合物は、表1に記載される化合物のうちのいずれか1個から選択される、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29】

請求項1に記載の化合物、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30】

IRAKプロテインキナーゼを患者または生物学的サンプルにおいて阻害するための組成物であって、請求項1に記載の化合物またはその薬学的組成物を含む、組成物。

## 【請求項31】

前記IRAKプロテインキナーゼがIRAK-4プロテインキナーゼである、請求項30に記載の組成物。

## 【請求項32】

前記IRAKプロテインキナーゼがIRAK-1プロテインキナーゼである、請求項30に記載の組成物。

## 【請求項33】

IRAK媒介性の障害、疾患、または状態を患者において処置するための組成物であって、請求項1に記載の化合物またはその薬学的組成物を含む、組成物。

**【請求項 3 4】**

前記 I R A K 媒介性の障害、疾患または状態は、がん、神経変性障害、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、炎症性障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、代謝障害、器官移植に関する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関する状態、トロンビン誘導性血小板凝集、肝臓疾患、T 細胞活性化が関与する病的免疫状態、心臓血管障害、および C N S 障害からなる群より選択される、請求項 3 3 に記載の組成物。

**【請求項 3 5】**

前記がんまたは増殖性障害は、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、胰臓、肺、腫瘍、子宮頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨もしくは甲状腺の、良性もしくは悪性の腫瘍、固形腫瘍、癌腫；肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、胃腸がん、特に結腸癌もしくは結腸腺腫、頭頸部腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新形成、上皮特徴の新形成、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、I L - 1 により駆動される障害、M y D 8 8 により駆動される障害、無痛性多発性骨髄腫のくすぶり、または血液学的悪性腫瘍（白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L）、A B C D L B C L、慢性リンパ性白血病（C L L）、慢性リンパ性リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、急性リンパ性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症（W M）、脾臓辺縁層リンパ腫、多発性骨髄腫、プラスマ細胞腫、および血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫が挙げられる）からなる群より選択される、請求項 3 4 に記載の組成物。

**【請求項 3 6】**

前記 M y D 8 8 により駆動される障害は、A B C D L B C L、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、原発性皮膚 T 細胞リンパ腫および慢性リンパ性白血病からなる群より選択される、請求項 3 5 に記載の組成物。

**【請求項 3 7】**

前記 I L - 1 により駆動される障害は、無痛性多発性骨髄腫のくすぶりである、請求項 3 5 に記載の組成物。

**【請求項 3 8】**

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、脳虚血；ならびに外傷、グルタミン酸神経毒性、低酸素症、癲癇、糖尿病の処置、代謝症候群、肥満症、器官移植および対宿主性移植片病により引き起こされる神経変性疾患からなる群より選択される、請求項 3 4 に記載の組成物。

**【請求項 3 9】**

前記炎症性障害は、目の状態、例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎；アレルギー性鼻炎が挙げられる鼻に影響を与える疾患；ならびに自己免疫性血液学的障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろうおよび突発性血小板減少症）、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スチーブン・ジョンソン症候群、突発性スブルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性結腸炎およびクローン病）、過敏性腸管症候群、セリアック病、歯周炎、硝子膜症、腎疾患、糸球体疾患、アルコール性肝臓疾患、多発性硬化症、内分泌性眼障害、グレーヴズ病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性突発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群（例えば、突発性ネフローゼ症候群もしくは微小変化型腎症が挙げられる）を伴うものおよび伴わないもの）、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ症腎疾患、緑内障、網膜疾患、加齢、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心臓肥大、筋肉消耗、異化障害、肥満症、胎児成長遅滞、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、中皮腫、無発汗性外胚葉性形成異常、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、脾臓

炎、遺伝性周期熱症候群、喘息（アレルギー性および非アレルギー性、中程度、中等度、重篤、気管支炎性、および運動により惹起）、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、副鼻腔炎、眼のアレルギー、シリカにより誘導される疾患、COPD（損傷の減少、気道炎症、気管支過活動、再造形もしくは疾患進行）、肺疾患、囊胞性線維症、酸により誘導される肺損傷、肺高血圧症、多発性神経障害、白内障、全身性硬化症に関連する筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アディソン病、扁平苔癬、1型糖尿病、もしくは2型糖尿病、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、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、外上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘルノホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺膿瘍、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、脾臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎孟腎炎、鼻炎、卵管炎、耳管炎、静脈洞炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、瞼炎、腱鞘炎、鞘膜炎、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、腫瘍隨伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性痛風および慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）、および変形性関節症が挙げられる、自己免疫反応が関与するかまたは自己免疫成分もしくは病因を有する炎症性疾患からなる群より選択される、請求項3-4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】 0 0 0 9

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【 0 0 0 9 】

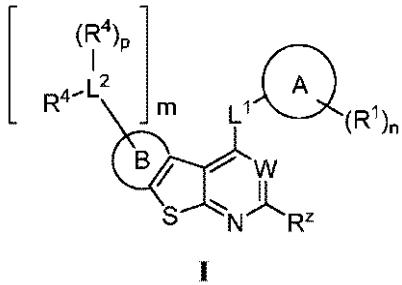
本発明により提供される化合物はまた、生物学的および病理学的現象におけるIRAK酵素の研究；身体組織において起こる細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新たなIRAK阻害剤またはキナーゼ、シグナル伝達経路、およびサイトカインレベルの他のレギュレーターの、インピトロまたはインピボでの比較評価のために有用である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

### ( 項目 1 )

### 式 I :

【化 3 0 7 】



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：

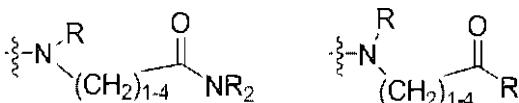
環 A は、3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式環である。

くは部分不飽和の複素環式環であり；

$n$  は 0 ~ 4 であり；

各  $R^1$  は独立して、-R、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-CH<sub>2</sub>OR、-S  
R、-N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-SOR、-C(O)R、-CO  
R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)-OR、-NRC(O)OR、-NR  
C(O)N(R)<sub>2</sub>、Cy、もしくは-NRSO<sub>2</sub>Rであるか；または  $R^1$  は、以下の式  
：

【化308】



のうちの一方から選択されるか；あるいは

2 個の  $R^1$  基は、こ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、もしくは硫黄から選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された 4 員 ~ 7 員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

各 Cy は、3 員 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 4 員 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

各 R は独立して、水素であるか、あるいは C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 員 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員 ~ 6 員の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た基であるか、あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、これらの間にある原子と一緒にになって、該窒素に加えて独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 4 員 ~ 7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；

環 B は、4 員 ~ 8 員の部分不飽和炭素環式縮合環；または窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 員 ~ 7 員の部分不飽和複素環式縮合環であり；ここで該環 B は、1 個または 1 個より多くのオキソ基、チオノ基、またはイミノ基によって必要に応じて置換され得；

$m$  は 1 ~ 4 であり；

$p$  は 0 ~ 2 であり；

W は、N または -C(R<sup>3</sup>) - であり；

$R^2$  は、R、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)OR、-C(O)R、-N(R)<sub>2</sub>、-NH-[Ar]、-N(R)C(O)OR、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、-OR、または-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub> であり；

[Ar] は、必要に応じて置換されたフェニル環またはヘテロ芳香環であり；

$R^3$  は、水素、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> 脂肪族、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> ハロ脂肪族、-OR、-C(O)R、または-C(O)N(R)<sub>2</sub> であり；

$L^1$  は、共有結合または C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO- または -SO<sub>2</sub>- によって必要に応じて独立して置き換えられており；

各  $L^2$  は独立して、共有結合または C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO- または -SO<sub>2</sub>- によって必要に応じて独立して置

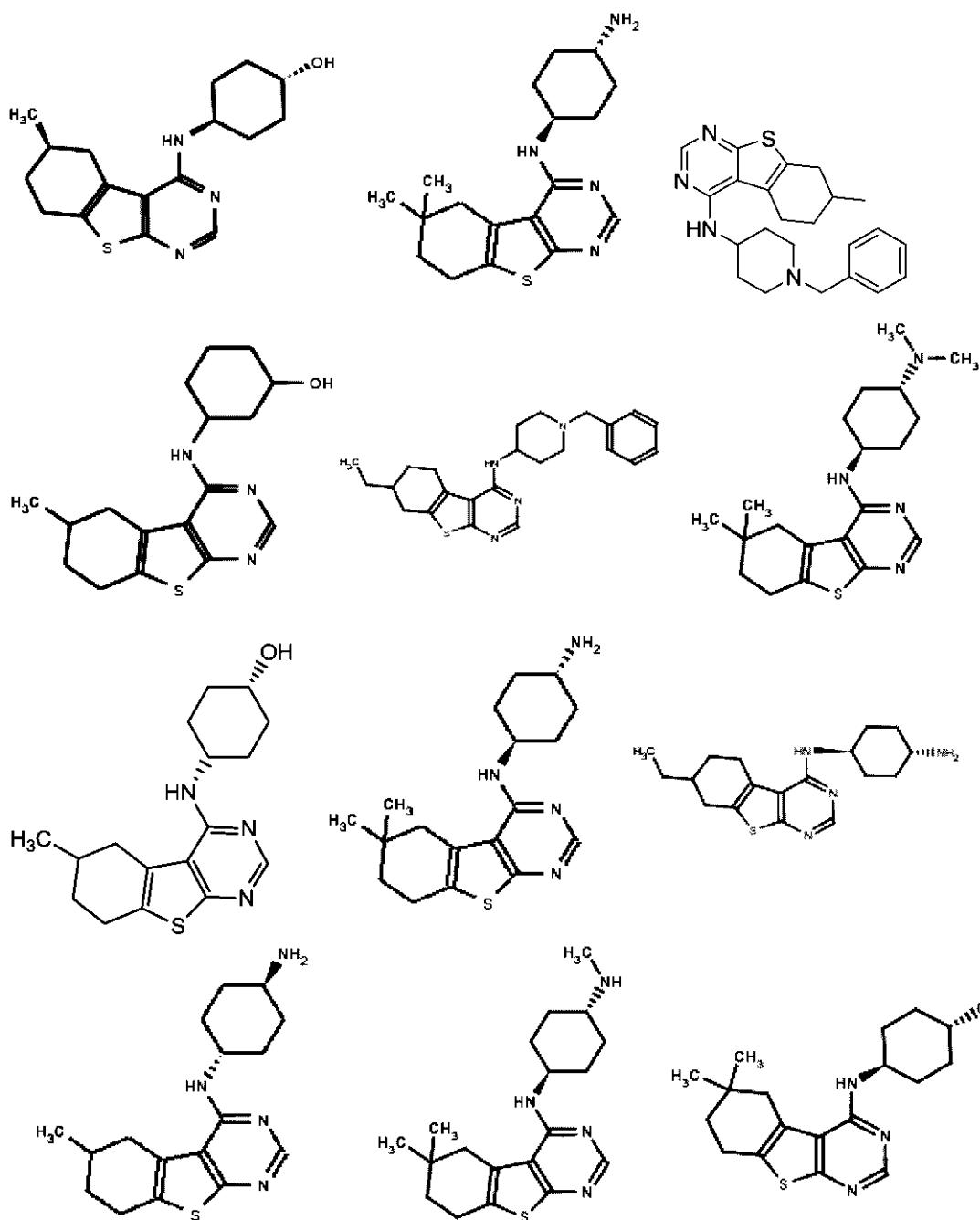
き換えられており；

各  $R^4$  は独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-SOR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-N(R)S(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRSO<sub>2</sub>R、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個~2個のヘテロ原子を有する4員~7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個~4個のヘテロ原子を有する5員~6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

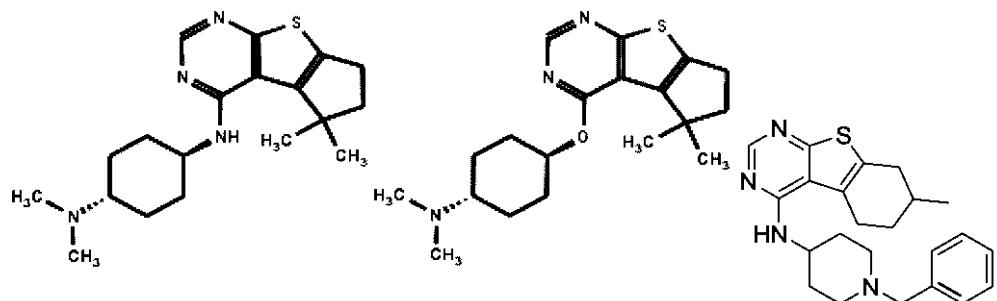
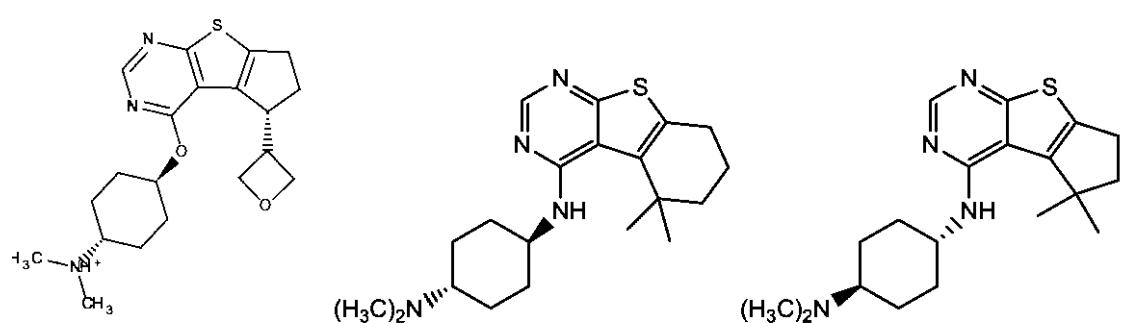
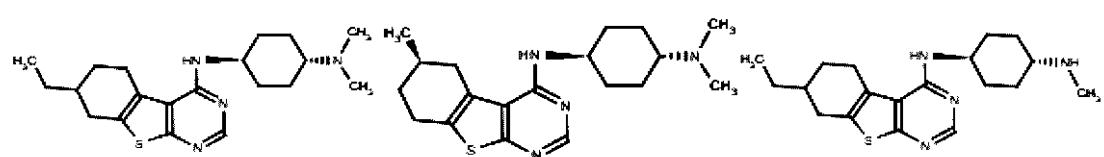
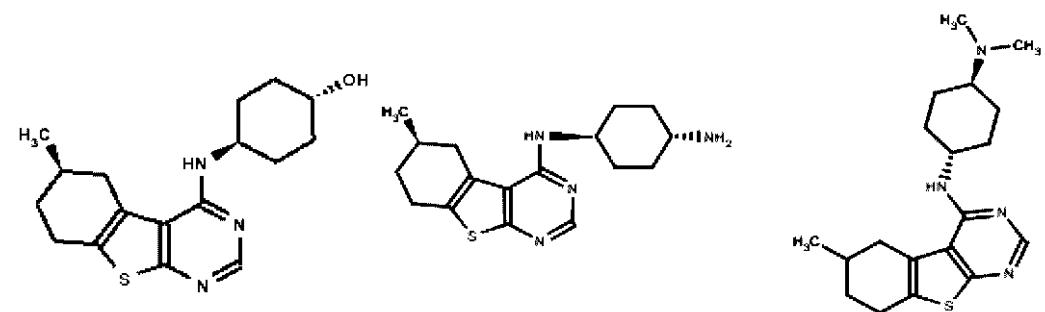
2個の- $L^2(R^4)_p$ - $R^4$ 基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された4員~7員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

ここで該化合物は：

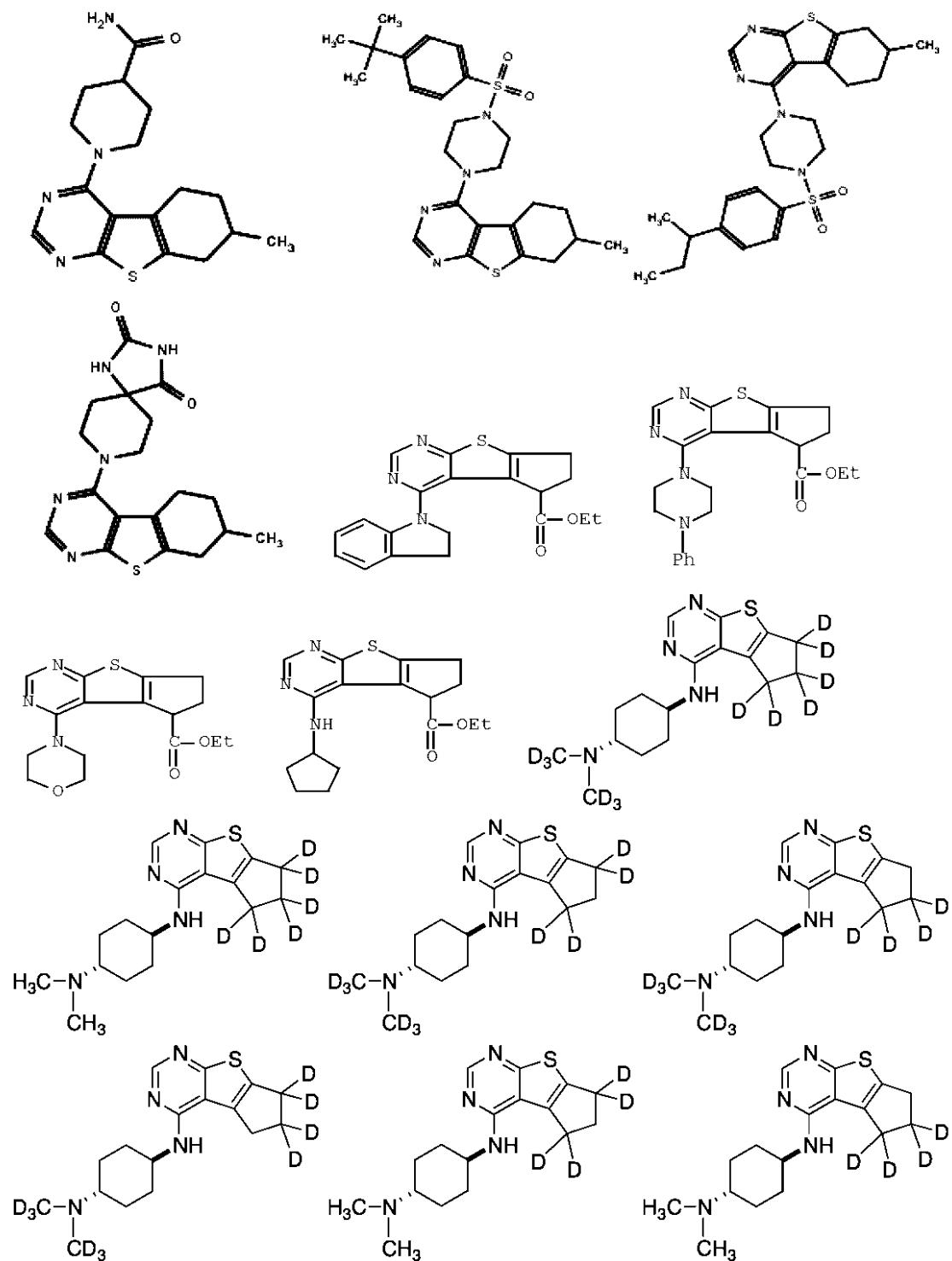
【化309】



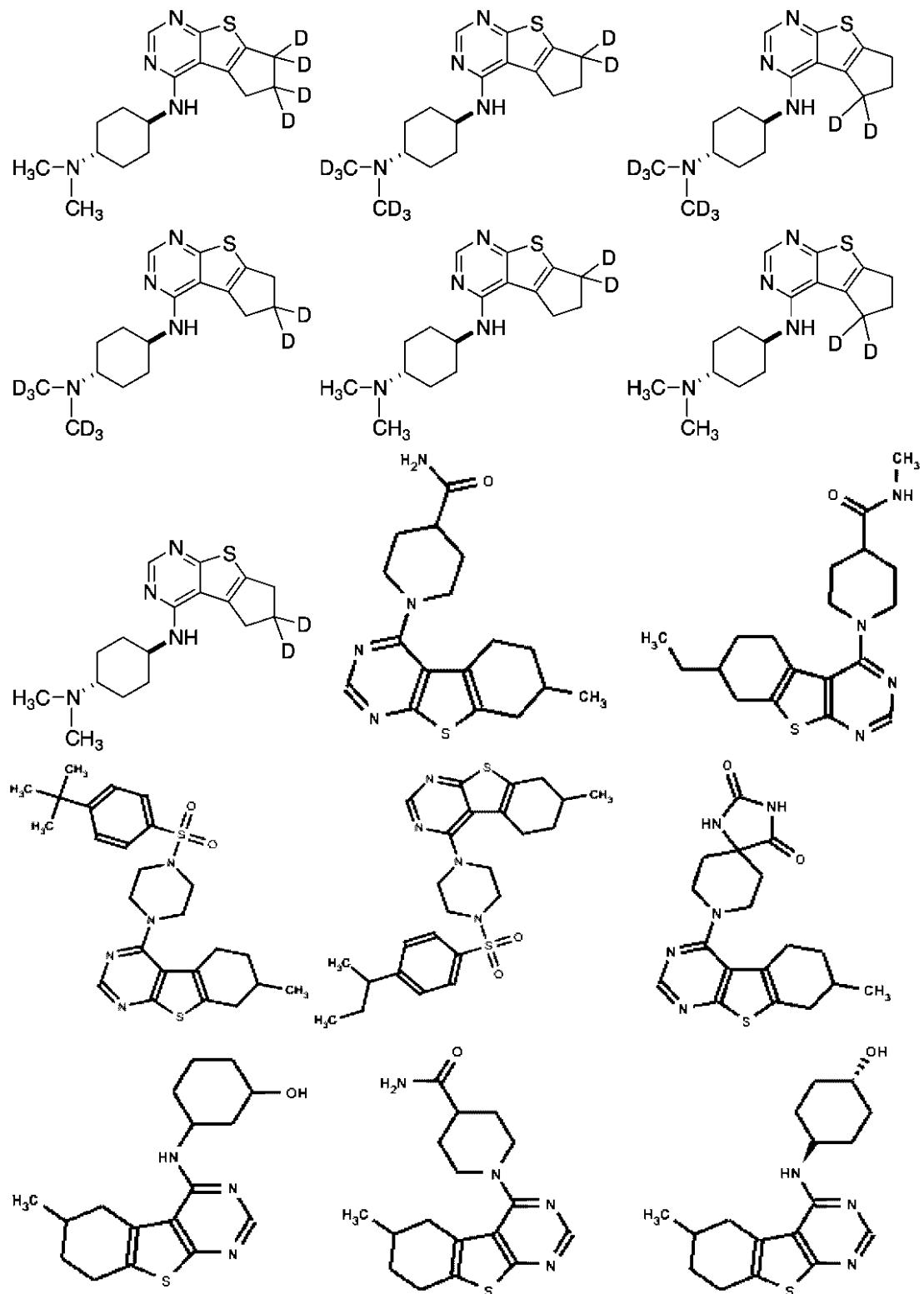
【化 3 1 0】



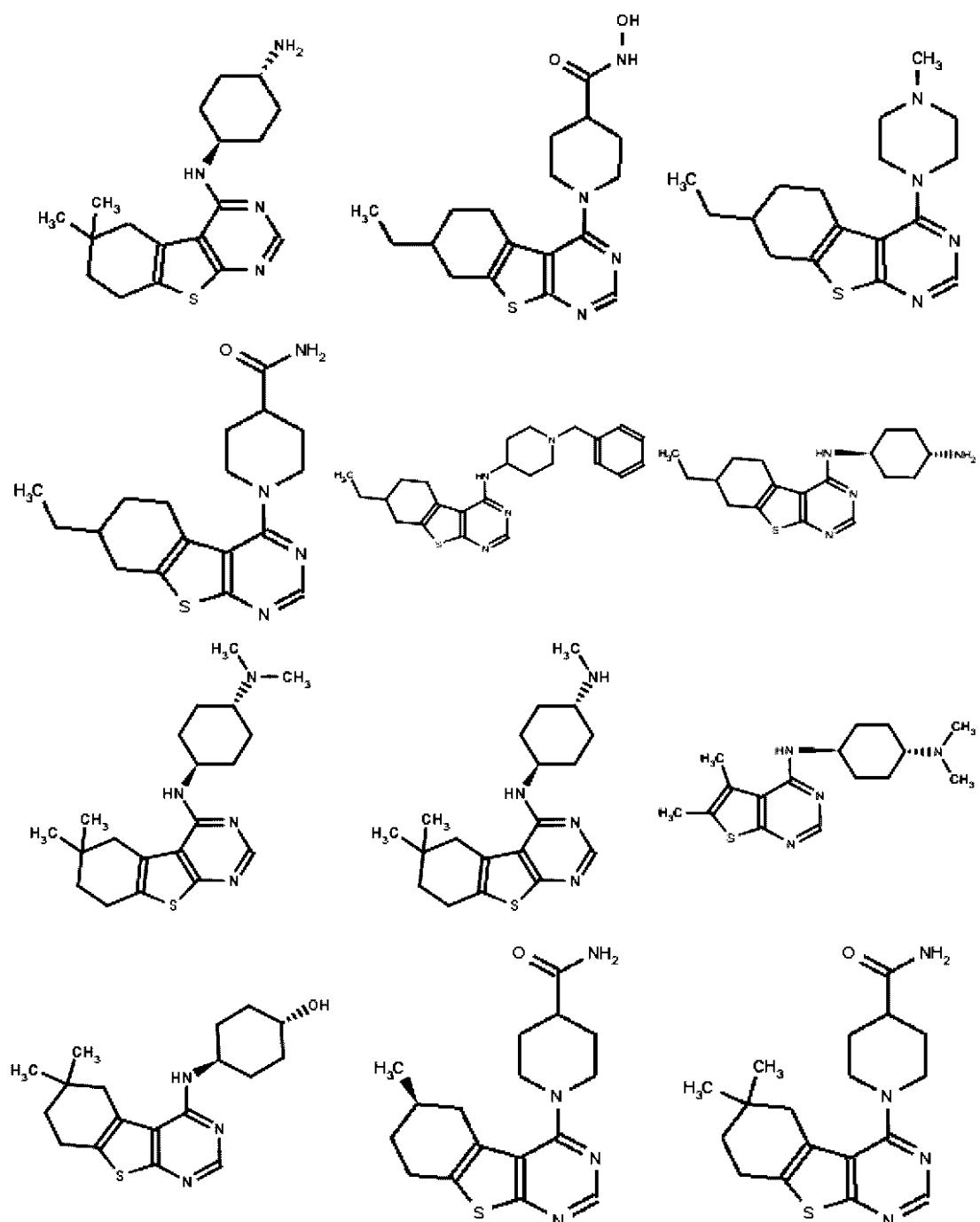
【化 3 1 1】



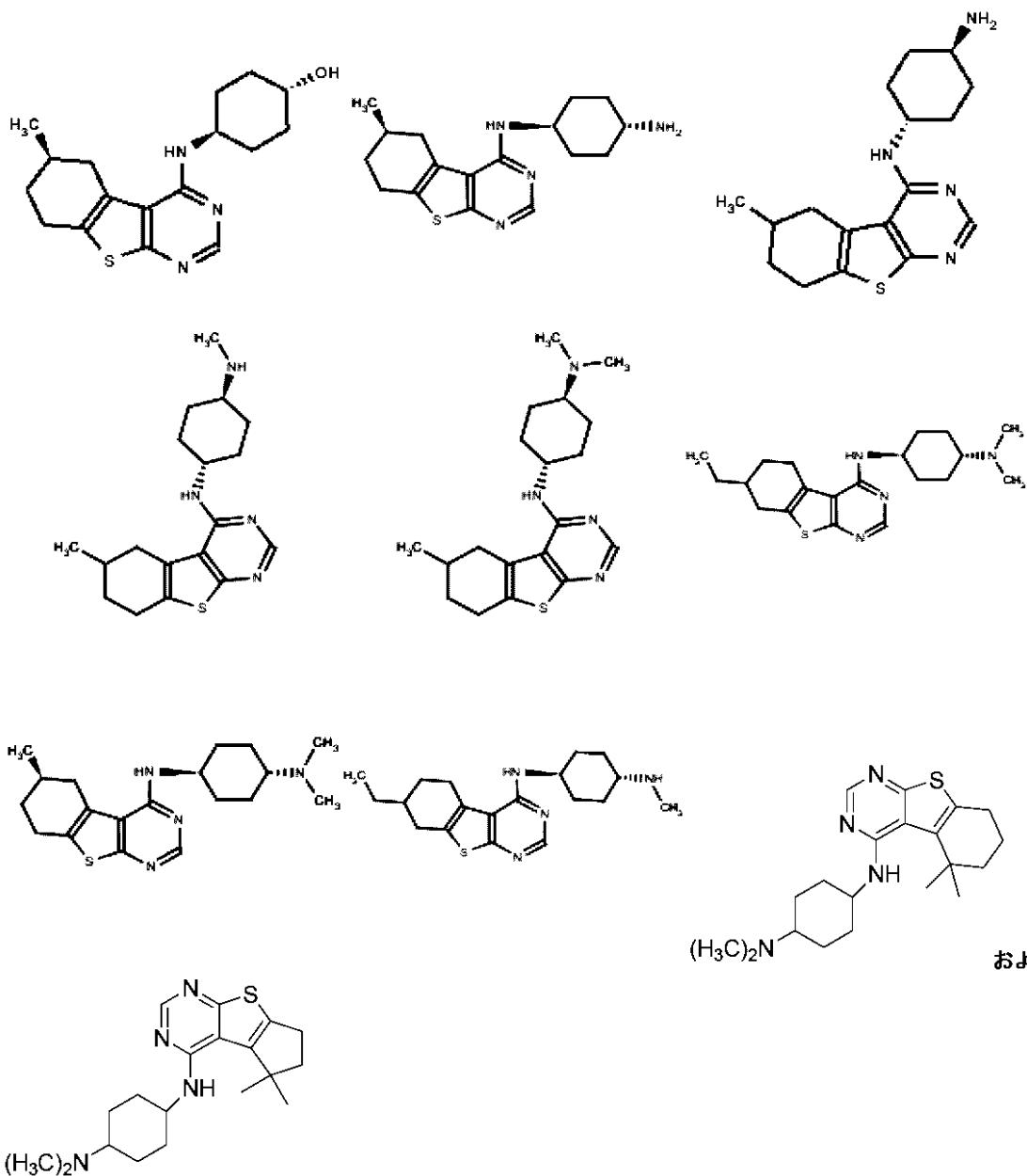
【化 3 1 2】



【化 3 1 3】



【化 3 1 4】

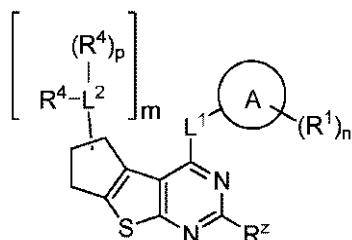


からなる群より選択されない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

( 項目 2 )

### 式 I I :

【化 3 1 5 】



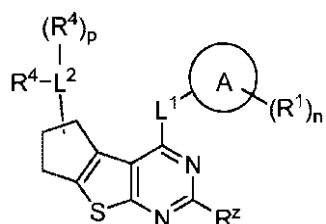
11

の、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）

式 I I I :

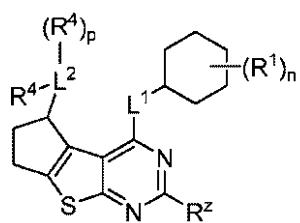
【化 3 1 6】

**III**の、項目2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)

式 I V :

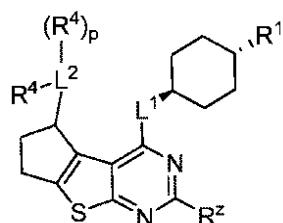
【化 3 1 7】

**IV**の、項目3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)

式 V :

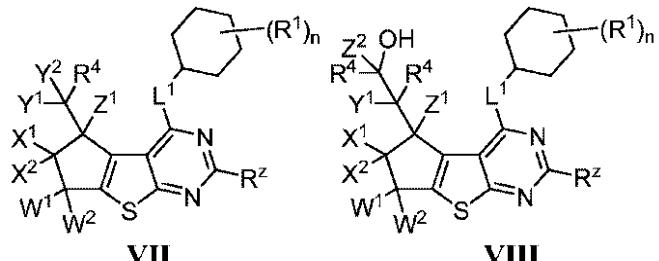
【化 3 1 8】

**V**の、項目4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)

式 V I I または V I I I :

【化 3 1 9】

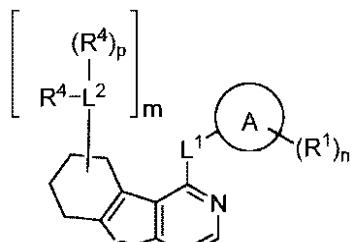
**VII****VIII**

の、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であって、式VIIおよびVIIIにおいて、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>の各々は各々独立して、水素またはジュウテリウムである、  
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目7)

式IX:

【化320】



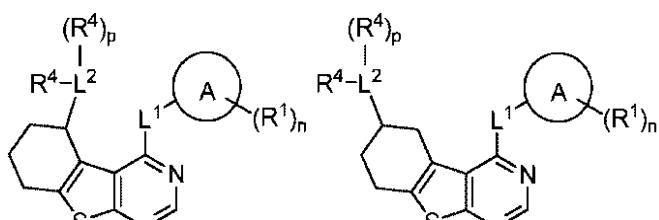
IX

の、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8)

式XまたはXI:

【化321】



X

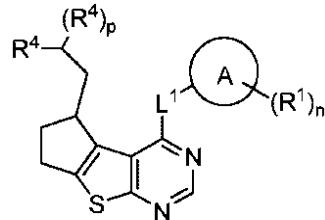
XI

の、項目7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)

式XII:

【化322】



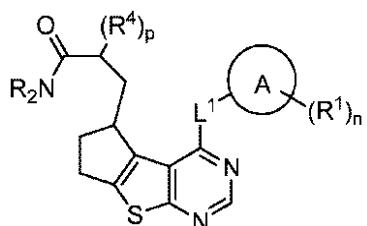
XII

の、項目3に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目10)

式XIII:

## 【化323】



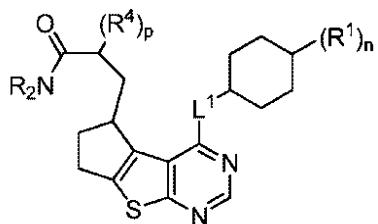
XIII

の、項目9に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目11)

式XIV:

【化324】



XIV

の、項目10に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

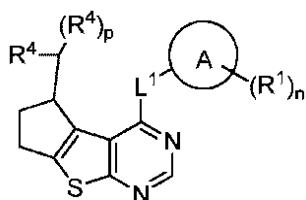
(項目12)

R<sup>4</sup>は-OHまたはFである、項目10～11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13)

式XVII:

【化325】



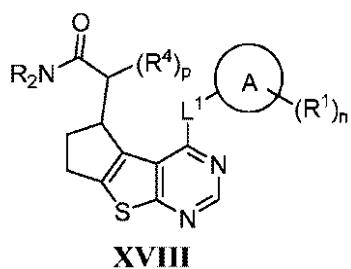
XVII

の、項目3に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

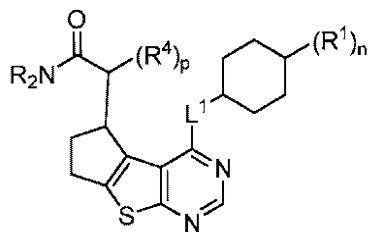
(項目14)

式XVII:

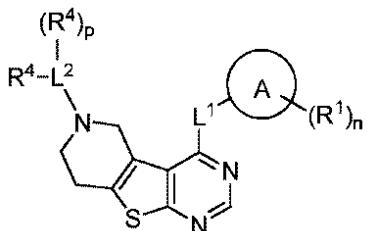
【化326】

の、項目13に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。(項目15)式XIX:

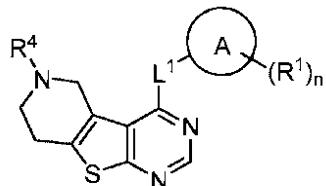
【化327】

**XIX**の、項目14に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。(項目16)式XXII:

【化328】

**XXII**の、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17)式XXIII:

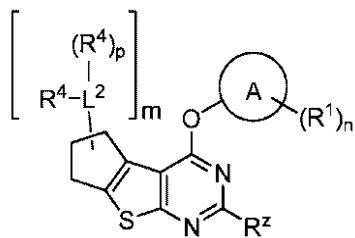
【化329】

**XXIII**の、項目16に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 18)

式 XXI V :

【化 3 3 0】



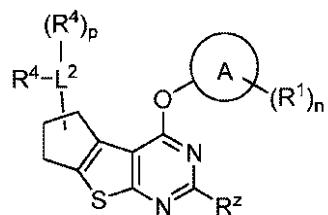
XXIV

の、項目 2 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)

式 XXV :

【化 3 3 1】



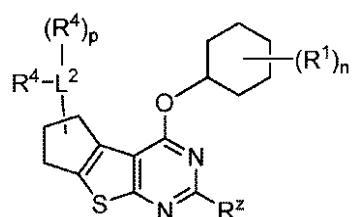
XXV

の、項目 18 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 20)

式 XXV I :

【化 3 3 2】



XXVI

の、項目 19 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 21)

n は 1 であり、そして R<sup>1</sup> は -N R<sub>2</sub> または C<sub>y</sub> である、項目 1 ~ 1 1 および 1 3 ~ 2 0 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 22)

n は 1 であり、そして R<sup>1</sup> は モルホリノである、項目 1 ~ 1 1 および 1 3 ~ 2 0 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 23)

n は 1 であり、そして R<sup>1</sup> は -N (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> である、項目 1 ~ 1 1 および 1 3 ~ 2 0 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 24)

n は 1 であり、そして 環 A は、1, 4 - トランス置換シクロヘキシル環である、項目 1

～3、7～10、13、14、または16～19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25)

R<sup>2</sup>は水素である、項目1～6または18～20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26)

L<sup>1</sup>は-O-である、項目1～11および13～17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27)

L<sup>1</sup>は-NH-である、項目1～11および13～17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28)

前記化合物は、表1に記載される化合物のうちのいずれか1個から選択される、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29)

項目1に記載の化合物、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。

(項目30)

IRAKプロテインキナーゼを患者または生物学的サンプルにおいて阻害する方法であって、項目1に記載の化合物またはその薬学的組成物を、該患者に投与する工程、または該生物学的サンプルと接触させる工程を包含する、方法。

(項目31)

前記IRAKプロテインキナーゼがIRAK-4プロテインキナーゼである、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記IRAKプロテインキナーゼがIRAK-1プロテインキナーゼである、項目30に記載の方法。

(項目33)

IRAK媒介性の障害、疾患、または状態を患者において処置する方法であって、該患者に、項目1に記載の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目34)

前記IRAK媒介性の障害、疾患または状態は、がん、神経変性障害、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、炎症性障害、遺伝性障害、ホルモン関連疾患、代謝障害、器官移植に関連する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連する状態、トロンビン誘導性血小板凝集、肝臓疾患、T細胞活性化が関与する病的免疫状態、心臓血管障害、およびCNS障害からなる群より選択される、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記がんまたは増殖性障害は、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、胰臓、肺、腫、子宮頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨もしくは甲状腺の、良性もしくは悪性の腫瘍、固形腫瘍、癌腫；肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、胃腸がん、特に結腸癌もしくは結腸腺腫、頭頸部腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新形成、上皮特徴の新形成、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、IL-1により駆動される障害、MyD88により駆動される障害、無痛性多発性骨髄腫のくすぶり、または血液学的悪性腫瘍（白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、ABC-DLBCL、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性リンパ性リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、バーキットリンパ腫/白血病、急性リンパ性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、脾臓辺縁層リンパ腫、多発性骨髄腫、プラスマ細胞腫、および血管内大細胞型B細胞リンパ腫が挙げら

れる)からなる群より選択される、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記M y D 8 8により駆動される障害は、A B C D L B C L、ワルデンシュトレー<sup>ム</sup>マクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、原発性皮膚T細胞リンパ腫および慢性リンパ性白血病からなる群より選択される、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記I L - 1により駆動される障害は、無痛性多発性骨髄腫のくすぶりである、項目35に記載の方法。

(項目38)

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、脳虚血；ならびに外傷、グルタミン酸神経毒性、低酸素症、癲癇、糖尿病の処置、代謝症候群、肥満症、器官移植および対宿主性移植片病により引き起こされる神経変性疾患からなる群より選択される、項目34に記載の方法。

(項目39)

前記炎症性障害は、目の状態、例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎；アレルギー性鼻炎が挙げられる鼻に影響を与える疾患；ならびに自己免疫性血液学的障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろうおよび突発性血小板減少症）、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェーベナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スチーブン・ジョンソン症候群、突発性スブルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性結腸炎およびクローン病）、過敏性腸管症候群、セリアック病、歯周炎、硝子膜症、腎疾患、糸球体疾患、アルコール性肝臓疾患、多発性硬化症、内分泌性眼障害、グレーヴズ病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性突発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群（例えば、突発性ネフローゼ症候群もしくは微小変化型腎症が挙げられる）を伴うものおよび伴わないもの）、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レブトスピラ症腎疾患、緑内障、網膜疾患、加齢、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心臓肥大、筋肉消耗、異化障害、肥満症、胎児成長遅滞、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、中皮腫、無発汗性外胚葉性形成異常、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、膵臓炎、遺伝性周期熱症候群、喘息（アレルギー性および非アレルギー性、中程度、中等度、重篤、気管支炎性、および運動により惹起）、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、副鼻腔炎、眼のアレルギー、シリカにより誘導される疾患、C O P D（損傷の減少、気道炎症、気管支過活動、再造形もしくは疾患進行）、肺疾患、囊胞性線維症、酸により誘導される肺損傷、肺高血圧症、多発性神経障害、白内障、全身性硬化症に関連する筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アディソン病、扁平苔癬、1型糖尿病、もしくは2型糖尿病、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、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、外上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘーノホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺膿瘍、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、膵臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎孟腎炎、鼻炎、卵管炎、耳管炎、静脈洞炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、膿炎、腱鞘炎、鞘膜炎、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、尋常性天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍隨伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性痛風および慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、クリオオピリン関連周期性症候群（C A P S）、および変形性関節症が挙げられる、自己免疫反応が関与するかまたは自己免疫成分もしくは病因を有す

る炎症性疾患からなる群より選択される、項目3 4に記載の方法。