

【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8月5日(2021.8.5)

【公表番号】特表2020-526498(P2020-526498A)

【公表日】令和2年8月31日(2020.8.31)

【年通号数】公開・登録公報2020-035

【出願番号】特願2019-572355(P2019-572355)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/04 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 7/02 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 7/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 1/18 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 5/14 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/14 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 P 27/12 (2006.01)
A 6 1 P 31/20 (2006.01)
A 6 1 P 31/14 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 31/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	401/04	C S P
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	27/12	

A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 405/04
 C 0 7 D 417/04
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 417/14

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月24日(2021.6.24)

【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

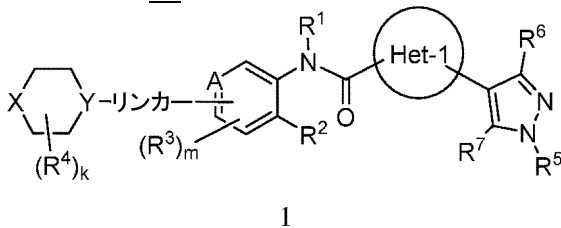
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式1:



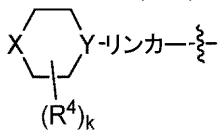
(式中、

Het-1は、5員ヘテロアールまたは6員ヘテロアールであり；R¹は、Hまたはアルキルであり；R²は、-N(R^c)₂であり；各R³は、独立してC₁~₆アルキル、C₁~₃ハロアルキル、またはハロであり；

mは、0、1または2であり；

各R⁴は、独立してC₁~₆アルキルであり；

kは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり；

Aは、NまたはCR^hであり；R^hは、H、R³または上記の

なる部分であり；

R⁵は、H、脂肪族、ホスホノオキシアルキル、ホスホノアルキル、またはアシルであり

；

R⁶およびR⁷の各々は、独立してH、脂肪族、またはハロであり；

Xは、OまたはNR⁹であり；

R⁹は、R^a、C(O)C₁₋₆脂肪族、C(O)N(R^c)₂、またはCO₂R^aであり；

Yは、NまたはCHであり；

リンカーは、結合、-(C(R¹⁰))₂)_n-、-(C(R¹⁰))₂)_n-O-、-C(O)-(C(R¹⁰))₂)_p-、または-(C(R¹⁰))₂)_p-N(R^a)-であり；

各R¹⁰は、独立してR^aまたはR^bであり；

nは、1、2、3、4、5、または6であり；

pは、0、1、または2であり；

R^aは、それぞれの場合で独立してH、D、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R^bは、それぞれの場合で独立して-OH、-OR^a、またはハロゲンであり；かつ

R^cは、それぞれの場合で独立してR^aであるか、または2つのR^c基がそれらに結合する窒素と一緒に、O、N、またはSから選択される1個または2個の追加のヘテロ原子が挿入されていてもよいC₃₋₇ヘテロシクリルを形成する)を有する化合物であるか、または

1-39 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-40 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；もしくは

1-41 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

より選択される化合物、

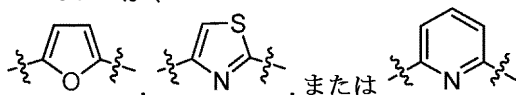
またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

【請求項2】

Het-1が、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

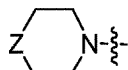
Het-1が、



である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R²が、下記式



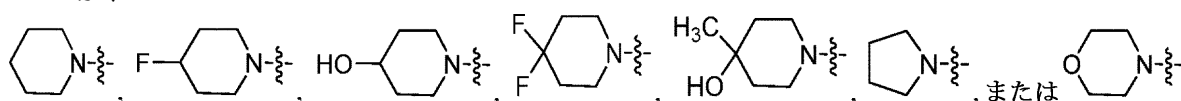
を有し；

Zが、結合、O、-NR^a、-NC(O)R^a、またはC(R⁸)₂であり；かつ

各R⁸が、独立してH、-OH、C₁₋₃アルキル、またはハロゲンである、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R²が、



である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

各R³が、独立してF、Cl、Br、またはI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】

mが、1である、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

mが、0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】

R⁶およびR⁷の各々が、独立してH、ハロ、またはC₁-6アルキルであるか；

R⁵が、H、C₁-6アルキル、-CH₂OP(O)(R^d)₂、-CH₂P(O)(R^d)₂、またはアシルであり、各R^dが、それぞれの場合で独立して、-OR^aであるか、各M⁺が独立して、K⁺、Na⁺、Li⁺等のアルカリ金属イオン、または⁺NH₄もしくは⁺N(R^a)₄等のアンモニウムイオンである-O⁻M⁺であるか、あるいはM²⁺がMg²⁺、Ca²⁺、もしくはBa²⁺等のアルカリ土類金属イオンである-O⁻[M²⁺]_{0.5}であるか；

またはその組み合わせである、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

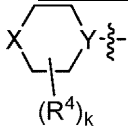
kが、0であるか；

R¹が、Hであるか；

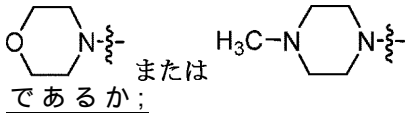
R⁵が、Hであるか；

R⁶がHである、R⁷がHである、またはR⁶およびR⁷の両方がHであるか；

R⁹が、HまたはC₁-6アルキルであるか；



なる部分が、



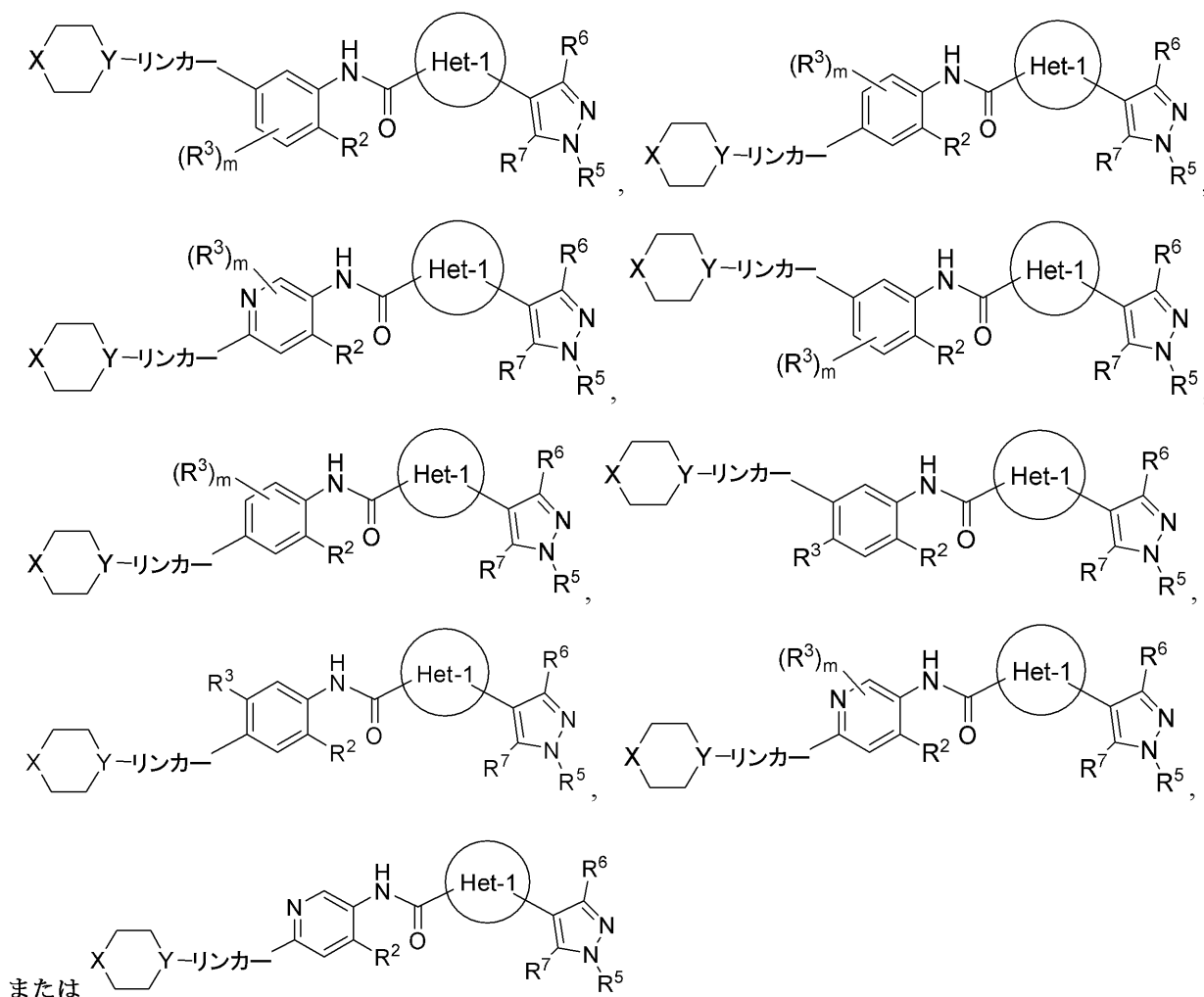
であるか；

リンカーが、結合、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂N(H)-、-CH₂CH₂O-、または-CH₂CF₂-であるか；

またはその組み合わせである、請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

下記式



を有する、請求項1～10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、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

【請求項12】

下記から選択される、請求項1に記載の化合物：

1-1: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-2: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-3: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-4: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-5: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-6: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-7: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-8: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-9: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

- I-10 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-11 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-12 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-13 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-14 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-15 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-16 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-17 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-18 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-19 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-20 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-21 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-22 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-23 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-24 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-25 : N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-26 : N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-27 : N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-28 : N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-29 : N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-30 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-31 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-32 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;
- I-33 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;
- I-34 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;
- I-35 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)

)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-36 : N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-37 : N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-38 : N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-39 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-40 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-41 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-42 : N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-43 : N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-44 : N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-45 : N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-46 : N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-47 : N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-48 : N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-49 : N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-50 : N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-51 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-52 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-53 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-54 : N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-55 : N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-56 : N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-57 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-58 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-59 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-60 : N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-

ル-4-イル)ピコリンアミド；

1-61：N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-62：N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-63：N-(5-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-64：N-(5-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-65：N-(5-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-66：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-67：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-68：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-69：N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-70：N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-71：N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-72：N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-73：N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-74：N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；または

1-75：N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド。

【請求項 13】

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

【請求項 14】

治療のインビトロ方法またはインビボ方法における使用のための、請求項13に記載の組成物。

【請求項 15】

治療の前記方法が、IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態を治療するための方法である、請求項14に記載の組成物。

【請求項 16】

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、請求項15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】0021

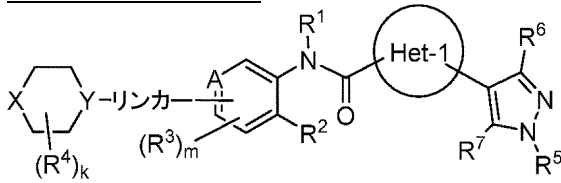
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

[本発明1001]

下記式1を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



1

式中、

Het-1は、ヘテロアリアルであり；

R¹は、Hまたはアルキルであり；

R²は、アルコキシまたは-N(R^c)₂であり；

各R³は、独立してC₁₋₆アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、またはハロであり；

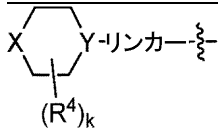
mは、0、1または2であり；

各R⁴は、独立してC₁₋₆アルキルであり；

kは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり；

Aは、NまたはCR^hであり；

R^hは、H、R³または上記の



なる部分であり；

R⁵は、H、脂肪族、ホスホノオキシアルキル、ホスホノアルキル、またはアシルであり；

；

R⁶およびR⁷の各々は、独立してH、脂肪族、またはハロであり；

Xは、OまたはNR⁹であり；

R⁹は、R^a、C(O)C₁₋₆脂肪族、C(O)N(R^c)₂、またはCO₂R^aであり；

Yは、NまたはCHであり；

リンカーは、結合、-(C(R¹⁰)₂)_n-、-(C(R¹⁰)₂)_n-O-、-C(O)-(C(R¹⁰)₂)_p-、または-(C(R¹⁰)₂)_p-N(R^a)-であり；

各R¹⁰は、独立してR^aまたはR^bであり；

nは、1、2、3、4、5、または6であり；

pは、0、1、または2であり；

R^aは、それぞれの場合で独立してH、D、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R^bは、それぞれの場合で独立して-OH、-OR^a、またはハロであり；かつ

R^cは、それぞれの場合で独立してR^aであるか、または2つのR^c基がそれらに結合する窒素と一緒にあって、O、N、またはSから選択される1個または2個の追加のヘテロ原子が挿入されていてもよいC₃₋₇ヘテロシクリルを形成する。

[本発明1002]

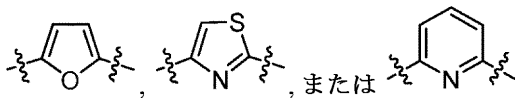
Het-1が、5員ヘテロアリアルまたは6員ヘテロアリアルである、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

Het-1が、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルである、本発明1001または本発明1002の化合物。

[本発明1004]

Het-1が、



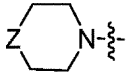
である、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

R^1 が、Hである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

R^2 が、下記式



を有し；

Zが、結合、O、 $-NR^a$ 、 $-NC(O)R^a$ 、または $C(R^8)_2$ であり；かつ

各 R^8 が、独立して R^a または R^b である、

本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

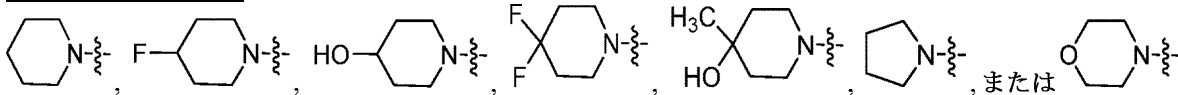
各 R^8 が、独立してH、 $-OH$ 、 C_1 ～ C_3 アルキル、またはハロゲンである、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

Zが、結合、O、または $C(R^8)_2$ である、本発明1006または本発明1007の化合物。

[本発明1009]

R^2 が、 $-OCH_3$ 、



である、本発明1006～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

各 R^3 が、独立してF、Cl、Br、またはIである、本発明1001～1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

各 R^3 が、独立してFである、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

mが、1である、本発明1001～1011のいずれかの化合物。

[本発明1013]

mが、0である、本発明1001～1009のいずれかの化合物。

[本発明1014]

kが、0である、本発明1001～1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

R^6 および R^7 の各々が、独立してH、ハロゲン、または C_1 ～ C_6 アルキルである、本発明1001～1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R^5 が、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 $-CH_2OP(O)(R^d)_2$ 、 $-CH_2P(O)(R^d)_2$ 、またはアシルであり、各 R^d が、それぞれの場合で独立して、 $-OR^a$ であるか、各 M^+ が独立して、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 等のアルカリ金属イオン、または $^+NH_4$ もしくは $^+N(R^a)_4$ 等のアンモニウムイオンである $-O^+M^+$ であるか、あるいは M^{2+} が Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、もしくは Ba^{2+} 等のアルカリ土類金属イオンである $-O^+ [M^{2+}]_{0.5}$ である、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R^5 が、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、または $-CH_2OP(O)(R^d)_2$ である、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

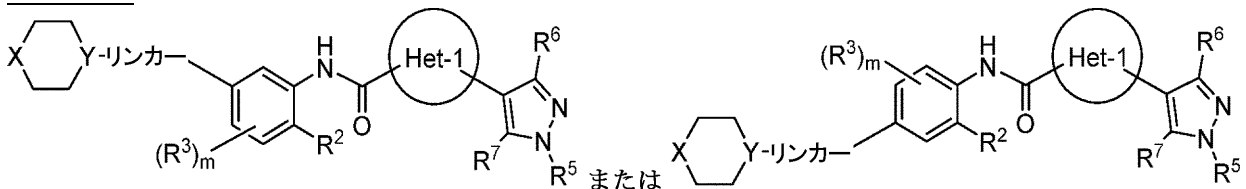
R^5 が、Hである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R^6 がHである、 R^7 がHである、または R^6 および R^7 の両方がHである、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

[本発明1027]

下記式



を有する、本発明1001～1026のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

[本発明1028]

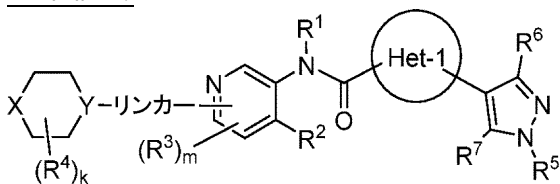
mが1であり、かつR³が、アミドに対してパラ位である、本発明1001～1025および1027のいずれかの化合物。

[本発明1029]

mが1であり、かつR³がR²に対してパラ位である、本発明1001～1024および1026～1027のいずれかの化合物。

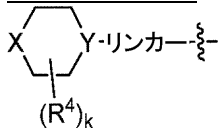
[本発明1030]

下記式



を有する、本発明1001～1023のいずれかの化合物。

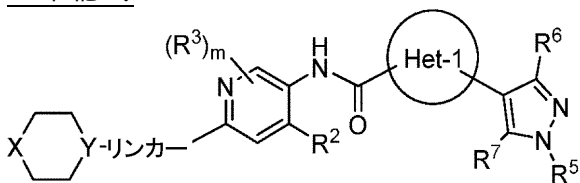
[本発明1031]



なる部分が、アミドに対してパラ位である、本発明1030の化合物。

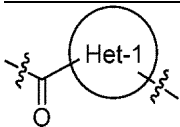
[本発明1032]

下記式

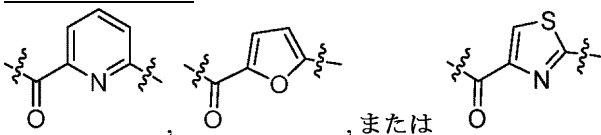


を有する、本発明1030の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

[本発明1033]



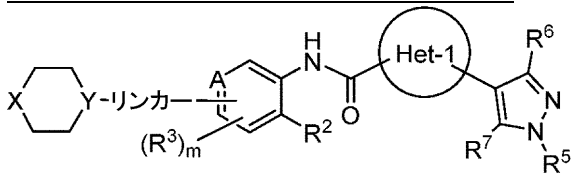
なる部分が、



である、本発明1001～1032のいずれかの化合物。

[本発明1034]

下記式2に従う構造を有する、式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



2

式中、

Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり；

R²は、アルコキシまたは-N(R^c)₂であり；

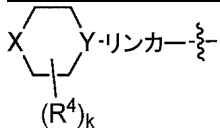
各R³は、独立して八口であり；

mは、0または1であり；

R⁵、R⁶およびR⁷の各々は、Hであり；

Aは、NまたはCR^hであり；

R^hは、H、R³または上記の



なる部分であり；

Xは、OまたはNR⁹であり；

R⁹は、R^aであり；

Yは、NまたはCHであり；

リンカーは、結合、-(C(R¹⁰)₂)_n-、-(C(R¹⁰)₂)_n-O-、-C(O)-(C(R¹⁰)₂)_p-、または-(C(R¹⁰)₂)_p-N(R^a)-であり；

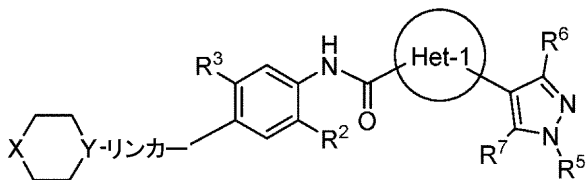
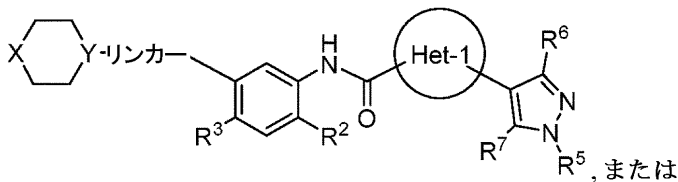
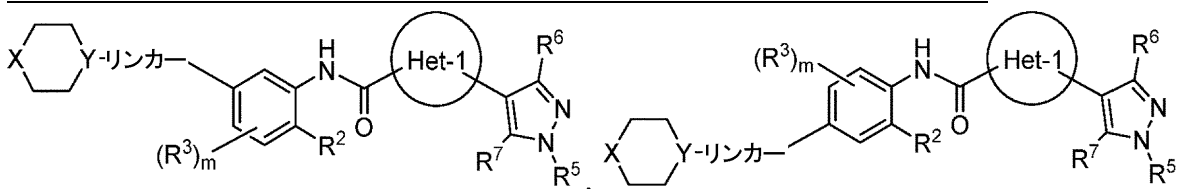
各R¹⁰は、独立してR^aまたはR^bであり；

nは、1または2であり；かつ

pは、0または1である。

[本発明1035]

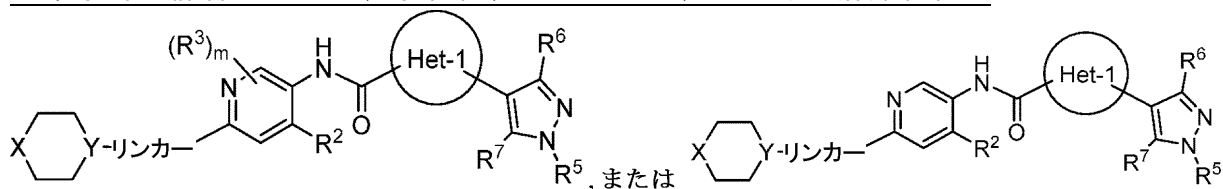
下記から選択される一般式を有する、本発明1001～1034のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



[本発明1036]

下記から選択される一般式を有する、本発明1001～1034のいずれかの化合物、またはそ

の薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



[本発明1037]

下記から選択される、本発明1001の化合物：

1-1 : N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-2 : N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-3 : N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-4 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-5 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-6 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-7 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-8 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-9 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-10 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-11 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-12 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-13 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-14 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-15 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-16 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-17 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-18 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-19 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

1-20 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

1-21 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

1-22 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-23 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-24 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-25 : N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-26 : N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-27 : N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-28 : N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-29 : N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-30 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-31 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-32 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-33 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-34 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-35 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-36 : N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-37 : N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-38 : N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-39 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-40 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-41 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-42 : N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-43 : N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-44 : N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-45 : N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-46 : N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-47 : N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-48 : N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-49 : N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-50 : N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-51 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-52 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-53 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-54 : N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-55 : N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-56 : N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-57 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-58 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-59 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-60 : N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-61 : N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-62 : N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-63 : N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-64 : N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-65 : N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-66 : N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-67 : N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-68 : N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-69 : N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-70 : N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-71 : N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ;

1-72 : N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド ;

1-73 : N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド ;

1-74 : N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド ; または

1-75 : N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド。

[本発明1038]

本発明1001 ~ 1037のいずれかの化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

[本発明1039]

各化合物が独立して本発明1001 ~ 1037のいずれかの化合物である2つまたはそれ以上の化合物を含む、本発明1038の組成物。

[本発明1040]

追加の治療剤をさらに含む、本発明1038または本発明1039の組成物。

[本発明1041]

その必要がある対象に、本発明1001 ~ 1037のいずれかの化合物または本発明1038 ~ 1040のいずれかの組成物の有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1042]

キナーゼ阻害剤を必要とする疾患または状態を治療するための、本発明1041の方法。

[本発明1043]

キナーゼが、IRAKである、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、本発明1043の方法。

[本発明1045]

前記疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、膵炎、カポジ肉腫、骨髄異形成症候群、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息である、本発明1043の方法。

[本発明1046]

前記免疫調節障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神

経炎 (polyneuritis)、多発神経炎 (multiple neuritis)、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、パセドウ病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリー症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体癬痕 (vitreal scarring)、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎 (cement dermatitis)、歯肉炎、歯周炎、敗血症、膀胱炎、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A / 非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性憎悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症である、本発明1044の方法。

[本発明1047]

IRAKタンパク質と、本発明1001～1037のいずれかの化合物または本発明1038～1040のいずれかの組成物の有効量とを接触させる段階を含む、方法。

[本発明1048]

前記化合物が、IRAKタンパク質に対して0より大きく5 μ MまでのEC₅₀を有する、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記化合物が、IRAKタンパク質に対して0より大きく1 μ MまでのEC₅₀を有する、本発明1047の方法。

[本発明1050]

IRAKタンパク質が対象内に存在している、本発明1047～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

IRAKタンパク質と接触させる段階が、IRAKタンパク質とインビトロで接触させることを含む、本発明1047～1049のいずれかの方法。

[本発明1052]

治療のインビトロ方法またはインビボ方法における使用のための、本発明1001～1037のいずれかの組成物、または本発明1038～1040のいずれかの組成物。

[本発明1053]

治療の前記方法が、IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態を治療するための方法である、本発明1052の化合物または組成物。

[本発明1054]

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、本発明1053の使用のための化合物または組成物。

[本発明1055]

前記疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病

、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、膵炎、カポジ肉腫、骨髄異形成症候群、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息である、本発明1053の使用のための化合物または組成物。

[本発明1056]

前記免疫調節障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎 (polyneuritis)、多発神経炎 (multiple neuritis)、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、パセドウ病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリー症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体癍痕、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、膵炎、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A / 非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性憎悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症である、本発明1054の使用のための化合物または組成物。

本発明の上記のおよび他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明からより明らかになるであろう。