

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508051

(P2006-508051A)

(43) 公表日 平成18年3月9日(2006.3.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/401 (2006.01)	A 6 1 K 31/401	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-531559 (P2004-531559)	(71) 出願人	504177206 サイオス インク.
(86) (22) 出願日	平成15年8月29日 (2003.8.29)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月27日 (2005.4.27)		55、フリーモント、パセオ パドレ パ
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/026839		ークウェイ 6500
(87) 国際公開番号	W02004/019873	(74) 代理人	100080816
(87) 国際公開日	平成16年3月11日 (2004.3.11)		弁理士 加藤 朝道
(31) 優先権主張番号	60/406,664	(74) 代理人	100098648
(32) 優先日	平成14年8月29日 (2002.8.29)		弁理士 内田 潔人
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116528
			弁理士 三宅 俊男
		(72) 発明者	プロッター、アンドリュウ、アッシャー
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 943
			01、パロ アルト、ノース カリフォル
			ニア アベニュー 185
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨形成を促進する方法

(57) 【要約】

【課題】

骨の治癒（修復）方法、骨折、骨の疾患を治療する方法、骨移植を処置する方法、特に顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成又は抜歯の後に、骨の治癒を増強し、長骨の牽引を増強し、補綴の内殖を増強し、及び骨癒合を増大させる方法。

【解決手段】

p 38 MAPキナーゼ阻害剤を投与する。

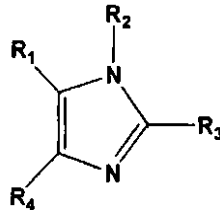
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (M A P) キナーゼ阻害剤を、骨形成を必要とする患者に投与することを含む、患者の骨形成を促進する方法。

【請求項 2】

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物から選択される請求項 1 に記載の方法：



10

但し、R₁ は、4-ピリジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリン-4-イル、1-イミダゾリル、1-ベンゾイミダゾリル、4-ピリダジニル、及び 1, 2, 4-トリアジン-5-イル環から選択されるヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、1 から 3 回、Y、N(R₁₀)C(O)R_b、ハロ置換モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル置換アミノ、或いはNHR_aで置換され、並びに該環は、更に任意にC₁₋₄アルキル、ハロゲン、水酸基、任意に置換したC₁₋₄アルコキシ、任意に置換したC₁₋₄アルキルチオ、任意に置換したC₁₋₄アルキルスルフィニル、CH₂OR₁₂、アミノ、モノ-及びジ-C₁₋₆アルキル置換アミノ、NHR_a、N(R₁₀)C(O)R_b、N(R₁₀)S(O)₂R_d、又は 5 から 7 員からなり、任意に酸素原子、硫黄原子又はNR₁₅から選択されるヘテロ原子を更に含んでもよいN-ヘテロシクリル環で置換される；

20

Y は、X₁-R_a である；

X₁ は、酸素原子又は硫黄原子である；

R_a は、C₁₋₆アルキル、アリール、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリル(heterocyclyl)、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールC₁₋₆アルキルであり、これらの成分のそれぞれは任意に置換されうる；

30

R_b は、水素原子、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルC₁₋₄アルキルである；

R_d は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルC₁₋₄アルキルである；

R₃ は、水素原子である；

R₄ は、フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、又はヘテロアリールであり、これらは、任意に 1 又は 2 の置換基によって置換され、それぞれの置換基は、独立して選択され、4-フェニル、4-ナフト-1-イル、5-ナフト-2-イル、又は 6-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(Z)NR₇R₁₇、-C(Z)OR₁₆、-(CR₁₀R₂₀)_vCOR₁₂、-SR₅、-SOR₅、-OR₁₂、ハロ置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、-ZC(Z)R₁₂、-NR₁₀C(Z)R₁₆、又は-(CR₁₀R₂₀)_vNR₁₀R₂₀、及び置換基の他の位置に対して、ハロゲン、シアノ、-C(Z)NR₁₃R₁₄、-C(Z)OR_f、-(CR₁₀R₂₀)_mCOR_f、-S(O)_mR_f、-OR_f、-OR₁₂、ハロ置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、-(CR₁₀R₂₀)_mNR₁₀C(Z)R_f、-NR₁₀S(O)_mR₈、-NR₁₀S(O)_mNR₇R₁₇、-ZC(Z)R_f、-ZC(Z)R₁₂、又は-(CR₁₀R₂₀)_mNR₁₃R₁₄である；

40

R_f は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁₋₁₀アルキル又はR₈である；

50

Zは、酸素原子又は硫黄原子である；

vは、0、1、又は2である；

mは、0、1、又は2である；

m'は、1又は2である；

m''は、0、1、2、3、4、又は5である；

R₂は、C₁₋₁₀アルキルN₃、-(CR₁₀R₂₀)_n・OR₉、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキル、ハロ置換C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₁₀アルキル、C₅₋₇シクロアルケニル、C₅₋₇シクロアルケニルC₁₋₁₀アルキル、アリール、アリールC₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₁₀アルキル、(CR₁₀R₂₀)_nOR₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₁₈、(CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₁₈、(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nNO₂、(CR₁₀R₂₀)_nCN、(CR₁₀R₂₀)_n・SO₂R₁₈、(CR₁₀R₂₀)_nS(O)_m・NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₁OR₉、(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nN(OR₆)C(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nN(OR₆)C(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₉)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₁₀、5-(R₁₈)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル又は4-(R₁₂)-5-(R₁₈R₁₉)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；

但し、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、複素環基及び複素環アルキル基は、任意に置換されうる；

nは、1～10の値の整数である；

n'は、0、又は1～10の値の整数である；

R₅は、-SNR₇R₁₇である-SR₅及び-SOHである-S(O)R₅の成分を除く、水素原子、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル又はNR₇R₁₇である；

R₆は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₁₀アルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又はC₁₋₁₀アルカノイルである；

R₇及びR₁₇は、それぞれ独立して水素原子若しくはC₁₋₄アルキル環であり、又はR₇及びR₁₇は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくはNR₁₅から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R₈は、C₁₋₁₀アルキル、ハロ置換C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₅₋₇シクロアルケニル、アリール、アリールC₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₁₀アルキル、(CR₁₀R₂₀)_nOR₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₁₈、(CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₁₈、又は(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₃R₁₄であり、前記アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルは、任意に置換されうる；

R₉は、水素原子、-C(Z)R₁₁、任意に置換したC₁₋₁₀アルキル、S(O)₂R₁₈、任意に置換したアリール又は任意に置換したアリールC₁₋₄アルキルである；

10

20

30

40

50

R_{10} 及び R_{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキルから選択される；

R_{11} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルである；

R_{12} は、水素原子又は R_{16} である；

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルから選択され、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_9 から選択される更に多くのヘテロ原子を含む； 10

R_{15} は、 R_{10} 又は $C(Z)C_{1-4}$ アルキルである；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである；

R_{18} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルである；そして、

R_{19} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである；

或いは、上記式の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる； 20

又は、

R_1 、 Y 、 X_1 、 R_a 、 R_b 、 R_d 、 v 、 m 、 m' 、 m'' 、 Z 、 n 、 n' 、及び R_5 は上記のように規定され、

R_2 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-10} アルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{28})_nOR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_mR_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nS(O)_2R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NH S(O)_2R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NO_2$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot CN$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_mNR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_{13}OR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot N(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot N(OR_{21})C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(=NOR_{21})R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(=NR_{27})NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OC(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、 $5-(R_{25})-1, 2, 4$ -オキサジアゾール-3-イル又は $4-(R_{12})-5-(R_{18}R_{19})-4, 5$ -ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである； 40

但し、前記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル成分は、任意に置換されうる；

R_3 は、水素原子又は $Q-(Y_1)_t$ である；

Q は、アリール又はヘテロアリール基である；

t は、1、2、又は3である；

Y_1 は、独立して、水素原子、 C_{1-5} アルキル、ハロ置換 C_{1-5} アルキル、ハロゲン、又は $-(CR_{10}R_{20})_nY_2$ から選択される；

Y_2 は、 OR_8 、 NO_2 、 $S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 SR_8 、 $S(O)_m \cdot OR_8$ 、 $S(O)$ 50

R_m NR₈ R₉、NR₈ R₉、O (CR₁₀ R₂₀)_n、NR₈ R₉、C (O) R₈、
 CO₂ R₈、CO₂ (CR₁₀ R₂₀)_n、CONR₈ R₉、ZC (O) R₈、CN、C
 (Z) NR₈ R₉、NR₁₀ C (Z) R₈、C (Z) NR₈ OR₉、NR₁₀ C (Z) N
 R₈ R₉、NR₁₀ S (O)_m OR₁₁、N (OR₂₁) C (Z) NR₈ R₉、N (O
 R₂₁) C (Z) R₈、C (=NOR₂₁) R₈、NR₁₀ C (=NR₁₅) SR₁₁、
 NR₁₀ C (=NR₁₅) NR₈ R₉、NR₁₀ C (=CR₁₄ R₂₄) SR₁₁、NR
 10 C (=CR₁₄ R₂₄) NR₈ R₉、NR₁₀ C (O) C (O) NR₈ R₉、NR<sub>1
 0</sub> C (O) C (O) OR₁₀、C (=NR₁₃) NR₈ R₉、C (=NOR₁₃) NR<sub>8
 R</sub>₉、C (=NR₁₃) ZR₁₁、OC (Z) NR₈ R₉、NR₁₀ S (O)_m CF₃
 、NR₁₀ C (Z) CR₁₀、5-(R₁₈)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イ
 ル又は4-(R₁₂)-5-(R₁₈ R₁₉)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-3-イルである；

R₄ は、フェニル、ナフト-1-イル、又はナフト-2-イルであり、これらは、任意
 に1又は2つの置換基によって置換され、置換基のそれぞれは、独立して選択され、4-
 フェニル、4-ナフト-1-イル、又は5-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロ、ニ
 トロ、シアノ、C (Z) NR₇ R₁₇、C (Z) OR₂₃、(CR₁₀ R₂₀)_v COR
 36、SR₅、SOR₅、OR₃₆、ハロ置換C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、Z
 C (Z) R₃₆、NR₁₀ C (Z) R₂₃、又は(CR₁₀ R₂₀)_v NR₁₀ R₂₀、
 及び置換基の他の位置に対して、ハロ、ニトロ、シアノ、C (Z) NR₁₆ R₂₆、C (Z)
 OR₈、(CR₁₀ R₂₀)_m COR₈、S (O)_m R₈、OR₈、ハロ置換C<sub>1
 -4</sub> アルキル、C₁₋₄ アルキル、(CR₁₀ R₂₀)_m NR₁₀ C (Z) R₈、NR
 10 S (O)_m R₁₁、NR₁₀ S (O)_m NR₇ R₁₇、ZC (Z) R₈、又は(C
 R₁₀ R₂₀)_m NR₁₆ R₂₆ である；

R₇ 及びR₁₇ は、それぞれ独立して水素原子若しくはC₁₋₄ アルキルであり、又は
 R₇ 及びR₁₇ は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環
 は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくはNR₂₂ から選択される更に多くのヘテロ原子
 を含む；

R₈ は、水素原子、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル、又はR₁₁ である
 ；

R₉ は、水素原子、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニ
 ル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₅₋₇ シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル
 、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、或いは、R₈ 及びR₉ は、窒素原
 子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成することができ、環は、任意に、
 酸素原子、硫黄原子若しくはNR₁₂ から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R₁₀ 及びR₂₀ は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₄ アルキルから選択され
 る；

R₁₁ は、C₁₋₁₀ アルキル、ハロ置換C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル
 、C₂₋₁₀ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₅₋₇ シクロアルケニル、アリール
 、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである；

R₁₂ は、水素原子、-C (Z) R₁₃ 若しくは任意に置換したC₁₋₄ アルキル、任
 意に置換したアリール、任意に置換したアリールC₁₋₄ アルキル、又はS (O)₂ R<sub>2
 5</sub> である；

R₁₃ は、水素原子、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル
 、ヘテロシクリルC₁₋₁₀ アルキル、アリール、アリールC₁₋₁₀ アルキル、ヘテロ
 アリール又はヘテロアリールC₁₋₁₀ アルキルから選択され、これらの成分の全ては任
 意に置換されうる；

R₁₄ 及びR₂₄ は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、ニトロ又はシアノであ
 る；

R₁₅ は、水素原子、シアノ、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル又はアリール
 である；

10

20

30

40

50

R_{16} 及び R_{26} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキル、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{12} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_{18} 及び R_{19} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-4} アルキル、置換アルキル、任意に置換したアリール、任意に置換したアリールアルキルであり、又は共に酸素原子若しくは硫黄原子を表す；

R_{21} は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は C_{1-10} アルカノイルである；

R_{22} は、 R_{10} 又は $C(Z) - C_{1-4}$ アルキルである；

R_{23} は、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキルである；

R_{25} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである；

R_{27} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである；

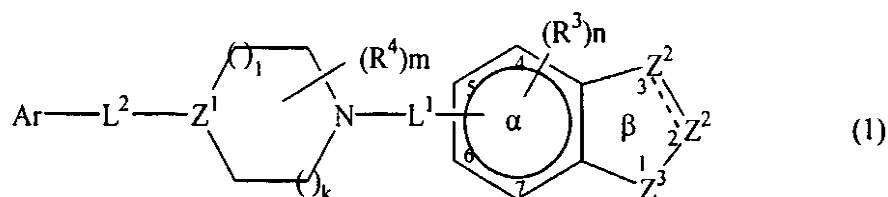
R_{28} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキル成分であり、これらの全ては任意に置換される；そして

R_{36} は、水素原子又は R_{23} である；

或いは、上記の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【請求項3】

前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：



及びその製薬学的に許容できる塩、又はその製薬学的な組成物から選択される請求項1に記載の方法。

但し、



は、単結合又は二重結合を表す；

一方の Z^2 は、 CA 又は CR^8A であり、他方は、 CR^1 、 CR^1_2 、 NR^6 又は N であり、それぞれの R^1 、 R^6 及び R^8 は、独立して水素原子又は非干渉置換基である；

A は、 $-CO(X)_jY$ であり、 Y は、 COR^2 又はその同配体であり、 R^2 は、水素原子又は非干渉置換基、 X は、好ましくは長さ 2～6 Å のスペーサーであり、 j は、0 又は 1 である；

Z^3 は、 NR^7 又は O である；

それぞれの R^3 は、独立して、非干渉置換基である；

n は、0～3 である；

L^1 及び L^2 のそれぞれは、リンカーである；

それぞれの R^4 は、独立して、非干渉置換基である；

m は、0～4 である；

素原子又は非干渉置換基である；

l 及び k のそれぞれは、0～2 の整数であり、l 及び k の合計は、0～3 である；

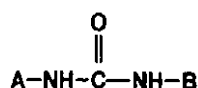
A r は、0～5 の非干渉置換基で置換されたアリール基であり、2つの非干渉置換基は、縮合環を形成することができる；

L^2 と結合した A r の原子と α 環の中心との距離は、好ましくは 4.5～24 Å である。

10

【請求項 4】

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：

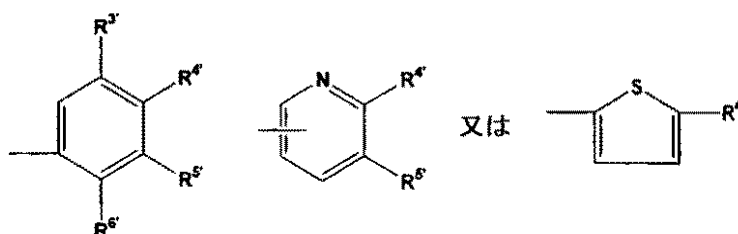


から選択される請求項 1 に記載の方法。

但し、A は、

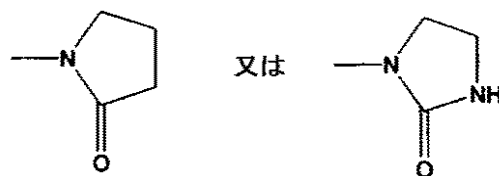
(a)

20



(但し、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は、それぞれ独立して、H、ペルハロまでハロゲンにより任意に置換される、 C_{1-10} -アルキル、ペルハロアルコキシまでハロゲンにより任意に置換される、 C_{1-10} -アルコキシ、ハロゲン原子； NO_2 又は NH_2 である；

$R^{6'}$ は、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} -アルコキシ、 $-\text{NHCO}R^1$ ； $-\text{NR}^1\text{COR}^1$ ； NO_2 ；



であり、

$R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、又は $R^{6'}$ のうち 1 つは、 $-\text{X}-\text{Y}$ である；

40

2つの隣接した $R^{4'}$ - $R^{6'}$ は、共に、任意に C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} -アルコキシ、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{1-10} -アルカノイル、 C_{6-12} -アリール、 C_{5-12} -ヘテロアリール又は C_{6-12} -アラキルにより置換される、アリール又はヘテロアリール環でありうる；

R^1 は、任意にペルハロまでハロゲンにより置換される、 (C_1-C_{10}) -アルキル基である；

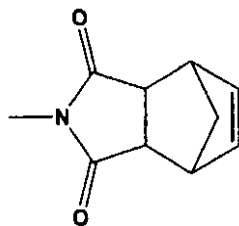
X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、又は $-\text{O}-$ である；

X は、Y がピリジルである場合には、更に単結合である；

Y は、フェニル、ピリジル、ナフチル、ピリドン、ピラジン、ベンゾジオキサン、ベン

50

ゾピリジン、ピリミジン又はベンゾチアゾールであり、それぞれ、任意に、 C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} -アルコキシ、ハロゲン、OH、 $-SCH_3$ 若しくは NO_2 又は、Yがフェニルの場合には、



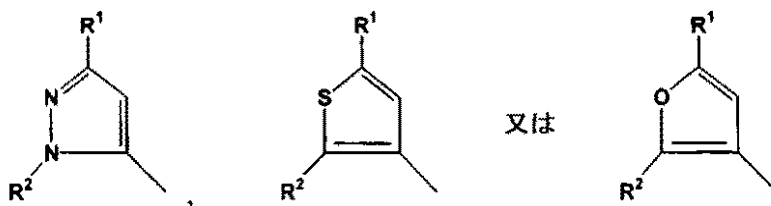
10

により置換される)

又はその製薬学的に許容できる塩；

或いは

(b)



20

(但し、 R^1 は、 C_{3-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、ペルハロまで置換した C_{1-10} -アルキル、及びペルハロまで置換した C_{3-10} -シクロアルキルからなる群から選択される；

R^2 は、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{14} -ヘテロアリール、置換した C_6-C_{14} -アリール若しくは置換した C_3-C_{14} -ヘテロアリールである；

但し、 R^2 が置換基である場合には、ペルハロ置換までされるハロゲン、及び $n=0-3$ である V_n からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換されることが好ましく、それぞれのVは、独立して、 $-CN$ 、 $-OC(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $NR^5R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^{5'}$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^{5'}$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{13} -ヘテロアリール、 C_7-C_{24} -アルカリール、 C_4-C_{24} -アルカヘテロアリール、置換した C_{1-10} -アルキル、置換した C_{3-10} -シクロアルキル、置換した C_6-C_{14} -アリール、置換した C_3-C_{13} -ヘテロアリール、置換した C_7-C_{24} -アルカリール及び置換した C_4-C_{24} -アルカヘテロアリールからなる群から選択される；

但し、Vが置換基である場合には、ペルハロ置換までされるハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^{5'}$ 、 $-NR^5C(O)OR^{5'}$ 及び $-NO_2$ からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換される；

R^5 及び $R^{5'}$ は、独立して、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{13} -ヘテロアリール、 C_7-C_{24} -アルカリール、 C_4-C_{23} -アルカヘテロアリール、ペルハロまで置換した C_{1-10} -アルキル、ペルハロまで置換した C_{3-10} -シクロアルキル、ペルハロまで置換した C_6-C_{14} -アリール及びペルハロまで置換した C_3-C_{13} -ヘテロアリールから選択される)；
又はそれらの製薬学的に許容できる塩；

或いは、

(C) 式 $-L-(M-L^1)_q$ の40炭素原子までの置換した成分

50

(但し、当該成分は、LがD、 L^1 に直接結合される5～6員環構造である場合には、少なくとも5員の置換した環状成分を含み、Mは、少なくとも1つの原子を有する橋かけ基であり、qは、1～3の整数であり；L及び L^1 のそれぞれの環構造は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群の0から4員のものを含む；

L^1 は、 $-SO_2R_x$ 、 $-C(O)R_x$ 及び $-C(NR_y)R_z$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基により置換される；

R_y は、水素原子又は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにペルハロまで任意にハロ置換される24の炭素原子までの炭素ベースの成分である；

R_z は、水素原子又は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される30の炭素原子までの炭素ベースの成分であるが、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換される；

R_x は、 R_z 又は NR_aR_b であるが、その場合、 R_a 及び R_b は、

i) 独立して、水素原子、

N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される30の炭素原子までの炭素ベース成分であって、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるもの、或いは

R_f が水素原子又は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される24までの炭素ベース成分であって、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるものである、 $-OSi(R_f)_3$

であり；

ii) R_a 及び R_b は、共に、N、S及びOから選択される1～3のヘテロ原子の5～7員の複素環構造、或いはハロゲン、水酸基、又はN、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換される24の炭素原子までの炭素ベース置換基、により置換される、N、S及びOから選択される1～3のヘテロ原子の5～7員の複素環構造を形成し；或いは

iii) R_a 又は R_b のうち1つは、 $-C(O)-$ 、 C_1-C_5 の二価のアルキレン基又は、成分Lと結合して少なくとも5員の環状構造を形成する置換した C_1-C_5 の二価のアルキレン基であり、当該置換した C_1-C_5 の二価のアルキレン基の置換基は、ハロゲン、水酸基、並びにN、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み及びハロゲンにより任意に置換される24の炭素原子までの炭素ベース置換基、からなる群から選択される)；

又はその製薬学的に許容できる塩である；

Bは、三環系まで置換していない若しくは置換した、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群(基)の0～4員(環)を含む少なくとも1つの5～若しくは6員の芳香族の化学構造を有する30の炭素までの原子を伴う、アリール又はヘテロアリール成分；

(但し、Bが置換される場合には、Bは、ペルハロまでなされるハロゲン及び、nが0～3である W_n からなる群から選択される1又はそれ以上の置換基により、置換され、それぞれのWは、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_1-10 アルコキシ、 C_3-10 シクロアルキル、 C_6-14 アリール、 C_7-24 アルカリール、 C_3-13 ヘテロアリール、 C_4-23 アルカヘテロアリール、置換した C_1-10 アルキル、置換した C_2-10 アルケニル、置換した C_1-10 アルコキシ、置換した C_3-10 シクロアルキル、置換した C_4-23 アルカヘテロアリール及び $-Q-Ar$ からなる群から選択される；

10

20

30

40

50

Wが置換基である場合には、Wは、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及びペルハロまでなされるハロゲンからなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換される；

それぞれの R^7 は、独立して、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} −アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{4-23} アルカヘテロアリール、ペルハロまで置換した C_{1-10} アルキル、ペルハロまで置換した C_{2-10} −アルケニル、ペルハロまで置換した C_{3-10} シクロアルキル、ペルハロまで置換した C_{6-14} アリール及びペルハロまで置換した C_{3-13} ヘテロアリールから選択される；

Qは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{O})\text{H}-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CHX}^a-$ 、 $-\text{CX}^a_2-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ 及び $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$ であり、この場合において $m=1\sim 3$ であり、 X^a は、ハロゲンである；

A_rは、置換されていない、又はペルハロ置換までハロゲンにより置換され及び任意に Z_{n1} により置換される、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群（基）の0～4員（環）を含む5～10員の芳香族の化学構造であり、この場合において $n1$ は、0～3であり、それぞれのZ置換基は独立して、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{4-23} アルカヘテロアリール、置換した C_{1-10} アルキル、置換した C_{3-10} シクロアルキル、置換した C_{7-24} アルカリール及び置換した C_{4-23} アルカヘテロアリールからなる群から選択される；但し、Zの1又はそれ以上の置換基は、独立して、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及び $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ からなる群から選択される）；

又はその製薬学的に許容できる塩である。

【請求項5】

前記患者は、骨折の治療を必要としていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記患者は、外傷性骨折又は長期骨折をしていることを特徴とする請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記患者は、骨移植の向上を必要としていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記患者は、骨疾患の治療を必要としていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記骨疾患は、関節炎、骨関節炎、及び骨粗鬆症からなる群から選択されることを特徴とする請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記p38MAPキナーゼは、p38 α 、p38 β 、p38 γ 、又はp38 δ に対し選択的であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記患者は、骨吸収の減少を必要としていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記患者は、ヒトであることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記p38MAPキナーゼの投与は、破骨細胞数を減少させることを特徴とする請求項

10

20

30

40

50

1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

患者において、顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成、歯周病又は抜歯の後に骨の治癒を増強し、長骨の牽引を増強し、補綴の内殖を増強し、或いは骨癒合を増大させる方法であって、

治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (M A P) キナーゼ阻害剤を、それらを必要とする患者に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 5】

前記患者は、ヒトであることを特徴とする請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

哺乳動物の骨質量を増大させる方法であって、

製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (M A P) キナーゼ阻害剤を、骨質量の増大を必要とする哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 7】

哺乳動物の軟骨細胞分化を増大させる方法であって、

治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (M A P) キナーゼ阻害剤を、軟骨細胞分化の増大を必要とする哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 8】

哺乳動物の軟骨の形成を促進する方法であって、

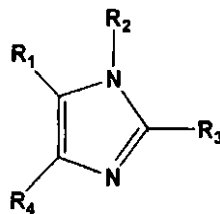
治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (M A P) キナーゼ阻害剤を、軟骨の形成の促進を必要とする哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 9】

骨形成を必要とする被験者の骨形成を促進する薬剤を製造するための製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (M A P) キナーゼ阻害剤の使用。

【請求項 2 0】

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物から選択される請求項 1 9 に記載の使用：



但し、 R_1 は、4-ピリジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリン-4-イル、1-イミダゾリル、1-ベンゾイミダゾリル、4-ピリダジニル、及び 1, 2, 4-トリアジン-5-イル環から選択されるヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、1 から 3 回、 Y 、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、ハロ置換モノー又はジ- C_{1-6} アルキル置換アミノ、或いは NHR_a で置換され、並びに該環は、更に任意に C_{1-4} アルキル、ハロゲン、水酸基、任意に置換した C_{1-4} アルコキシ、任意に置換した C_{1-4} アルキルチオ、任意に置換した C_{1-4} アルキルスルフィニル、 CH_2OR_{12} 、アミノ、モノー及びジ- C_{1-6} アルキル置換アミノ、 NHR_a 、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、 $N(R_{10})S(O)_2R_d$ 、或いは 5 から 7 員からなり、任意に酸素原子、硫黄原子又は NR_{15} から選択されるヘテロ原子を更に含んでもよい N-ヘテロシクリル環で置換される；

Y は、 X_1-R_a である；

X_1 は、酸素原子又は硫黄原子である；

R_a は、 C_{1-6} アルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル (

10

20

30

40

50

heterocyclyl)、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、これらの成分のそれぞれは任意に置換されうる；

R_b は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルである；

R_d は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルである；

R_3 は、水素原子である；

R_4 は、フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、又はヘテロアリールであり、これらは、任意に1又は2の置換基によって置換され、それぞれの置換基は、独立して選択され、4-フェニル、4-ナフト-1-イル、5-ナフト-2-イル、又は6-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $-C(Z)OR_{16}$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ 、 $-SR_5$ 、 $-SOR_5$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、 $-NR_{10}C(Z)R_{16}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロゲン、シアノ、 $-C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(Z)OR_f$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_f$ 、 $-S(O)_mR_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_f$ 、 $-NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $-NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $-ZC(Z)R_f$ 、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ である；

R_f は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル又は R_8 である；

Z は、酸素原子又は硫黄原子である；

v は、0、1、又は2である；

m は、0、1、又は2である；

m' は、1又は2である；

m'' は、0、1、2、3、4、又は5である；

R_2 は、 C_{1-10} アルキル N_3 、 $-(CR_{10}R_{20})_nOR_9$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-10} アルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、 C_{5-7} シクロアルケニル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNO_2$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nSO_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、5-(R_{18})-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル又は4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；

但し、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、複素環基及び複素環アルキル基は

10

20

30

40

50

、任意に置換されうる；

n は、1～10の値の整数である；

n' は、0、又は1～10の値の整数である；

R_5 は、 $-SNR_7R_{17}$ である $-SR_5$ 及び $-SOH$ である $-S(O)R_5$ の成分を除く、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル又は NR_7R_{17} である；

R_6 は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は C_{1-10} アルカノイルである；

R_7 及び R_{17} は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-4} アルキルであり、又は R_7 及び R_{17} は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{15} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_8 は、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ であり、前記アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルは、任意に置換されうる；

R_9 は、水素原子、 $-C(Z)R_{11}$ 、任意に置換した C_{1-10} アルキル、 $S(O)_2R_{18}$ 、任意に置換したアリール又は任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルである；

R_{10} 及び R_{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキルから選択される；

R_{11} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルである；

R_{12} は、水素原子又は R_{16} である；

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルから選択され、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_9 から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_{15} は、 R_{10} 又は $C(Z)C_{1-4}$ アルキルである；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである；

R_{18} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルである；そして、

R_{19} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである；

或いは、上記式の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる；

又は、

R_1 、 Y 、 X_1 、 R_a 、 R_b 、 R_d 、 v 、 m 、 m' 、 m'' 、 Z 、 n 、 n' 、及び R_5 は上記のように規定され、

R_2 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-10} アルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリ

10

20

30

40

50

ル C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{28})_n OR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_m R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n S(O)_2 R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NH S(O)_2 R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NO_2$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot CN$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_m NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_{13} OR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot N(OR_{21})C(Z)NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot N(OR_{21})C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(=NOR_{21})R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(=NR_{27})NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OC(Z)NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)OR_{10}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)OR_{10}$ 、 $5-(R_{25})-1, 2, 4$ -オキサジアゾール-3-イル又は $4-(R_{12})-5-(R_{18}R_{19})-4, 5$ -ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；但し、前記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル成分は、任意に置換されうる；

R_3 は、水素原子又は $Q-(Y_1)_t$ である；

Q は、アリール又はヘテロアリール基である；

t は、1、2、又は3である；

Y_1 は、独立して、水素原子、 C_{1-5} アルキル、ハロ置換 C_{1-5} アルキル、ハロゲン、又は $-(CR_{10}R_{20})_n Y_2$ から選択される；

Y_2 は、 OR_8 、 NO_2 、 $S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 SR_8 、 $S(O)_m \cdot OR_8$ 、 $S(O)_m NR_8 R_9$ 、 $NR_8 R_9$ 、 $O(CR_{10}R_{20})_n \cdot NR_8 R_9$ 、 $C(O)R_8$ 、 $CO_2 R_8$ 、 $CO_2 (CR_{10}R_{20})_n \cdot CONR_8 R_9$ 、 $ZC(O)R_8$ 、 CN 、 $C(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(Z)R_8$ 、 $C(Z)NR_8 OR_9$ 、 $NR_{10} C(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} S(O)_m \cdot OR_{11}$ 、 $N(OR_{21})C(Z)NR_8 R_9$ 、 $N(OR_{21})C(Z)R_8$ 、 $C(=NOR_{21})R_8$ 、 $NR_{10} C(=NR_{15})SR_{11}$ 、 $NR_{10} C(=NR_{15})NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(=CR_{14}R_{24})SR_{11}$ 、 $NR_{10} C(=CR_{14}R_{24})NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(O)C(O)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(O)C(O)OR_{10}$ 、 $C(=NR_{13})NR_8 R_9$ 、 $C(=NOR_{13})NR_8 R_9$ 、 $C(=NR_{13})ZR_{11}$ 、 $OC(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} S(O)_m \cdot CF_3$ 、 $NR_{10} C(Z)CR_{10}$ 、 $5-(R_{18})-1, 2, 4$ -オキサジアゾール-3-イル又は $4-(R_{12})-5-(R_{18}R_{19})-4, 5$ -ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；

R_4 は、フェニル、ナフト-1-イル、又はナフト-2-イルであり、これらは、任意に1又は2つの置換基によって置換され、置換基のそれぞれは、独立して選択され、4-フェニル、4-ナフト-1-イル、又は5-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロ、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_7 R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{23}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_v COR_{36}$ 、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{36} 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $ZC(Z)R_{36}$ 、 $NR_{10} C(Z)R_{23}$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_v NR_{10} R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロ、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_{16} R_{26}$ 、 $C(Z)OR_8$ 、 $(CR_{10}R_{20})_m \cdot COR_8$ 、 $S(O)_m R_8$ 、 OR_8 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{10} C(Z)R_8$ 、 $NR_{10} S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 $NR_{10} S(O)_m \cdot NR_7 R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_8$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{16} R_{26}$ である；

R_7 及び R_{17} は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-4} アルキルであり、又は R_7 及び R_{17} は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{22} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

10

20

30

40

50

R₈ は、水素原子、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル、又は R₁₁ である；

R₉ は、水素原子、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₅₋₇ シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、或いは、R₈ 及び R₉ は、窒素原子と共に、これと結合して、5 から 7 員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは N R₁₂ から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R₁₀ 及び R₂₀ は、それぞれ独立して、水素原子又は C₁₋₄ アルキルから選択される；

R₁₁ は、C₁₋₁₀ アルキル、ハロ置換 C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₅₋₇ シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである； 10

R₁₂ は、水素原子、-C (Z) R₁₃ 若しくは任意に置換した C₁₋₄ アルキル、任意に置換したアリール、任意に置換したアリール C₁₋₄ アルキル、又は S (O)₂ R₂₅ である；

R₁₃ は、水素原子、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁₋₁₀ アルキル、アリール、アリール C₁₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C₁₋₁₀ アルキルから選択され、これらの成分の全ては任意に置換されうる；

R₁₄ 及び R₂₄ は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、ニトロ又はシアノである； 20

R₁₅ は、水素原子、シアノ、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル又はアリールである；

R₁₆ 及び R₂₆ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C₁₋₄ アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C₁₋₄ アルキル、又は窒素原子と共に、これと結合して、5 から 7 員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは N R₁₂ から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R₁₈ 及び R₁₉ は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₄ アルキル、置換アルキル、任意に置換したアリール、任意に置換したアリールアルキルであり、又は共に酸素原子若しくは硫黄原子を表す； 30

R₂₁ は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は C₁₋₁₀ アルカノイルである；

R₂₂ は、R₁₀ 又は C (Z) - C₁₋₄ アルキルである；

R₂₃ は、C₁₋₄ アルキル、ハロ置換 C₁₋₄ アルキル、C₃₋₅ シクロアルキルである；

R₂₅ は、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである； 40

R₂₇ は、水素原子、シアノ、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル又はアリールである；

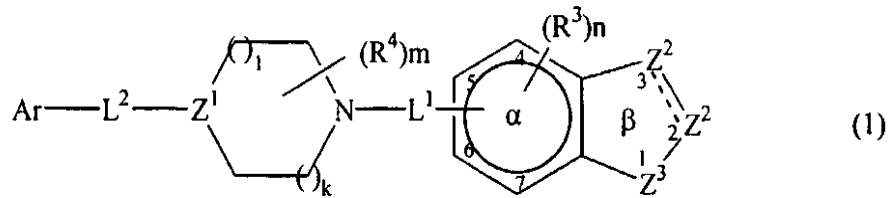
R₂₈ は、水素原子、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C₁₋₄ アルキル成分であり、これらの全ては任意に置換されうる；そして

R₃₆ は、水素原子又は R₂₃ である；

或いは、上記の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【請求項 21】

前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：



及びその製薬学的に許容できる塩、又はその製薬学的な組成物から選択される請求項 19 に記載の使用。

10

但し、



は、単結合又は二重結合を表す；

一方の Z^2 は、 CA 又は CR^8 A であり、他方は、 CR^1 、 CR^1_2 、 NR^6 又は N であり、それぞれの R^1 、 R^6 及び R^8 は、独立して水素原子又は非干渉置換基である；

A は、 $-CO(X)_jY$ であり、 Y は、 COR^2 又はその同配体であり、 R^2 は、水素原子又は非干渉置換基、 X は、好ましくは長さ $2 \sim 6 \text{ \AA}$ のスペーサーであり、 j は、 0 又は 1 である；

Z^3 は、 NR^7 又は O である；

それぞれの R^3 は、独立して、非干渉置換基である；

n は、 $0 \sim 3$ である；

L^1 及び L^2 のそれぞれは、リンカーである；

それぞれの R^4 は、独立して、非干渉置換基である；

m は、 $0 \sim 4$ である；

Z^1 は、 CR_5 又は N であり、 R_5 は、水素原子又は非干渉置換基である；

l 及び k のそれぞれは、 $0 \sim 2$ の整数であり、 l 及び k の合計は、 $0 \sim 3$ である；

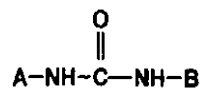
30

Ar は、 $0 \sim 5$ の非干渉置換基で置換されたアリール基であり、2つの非干渉置換基は、縮合環を形成することができる；

L^2 と結合した Ar の原子と α 環の中心との距離は、好ましくは $4.5 \sim 24 \text{ \AA}$ である。

【請求項 22】

前記 p 38 マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：

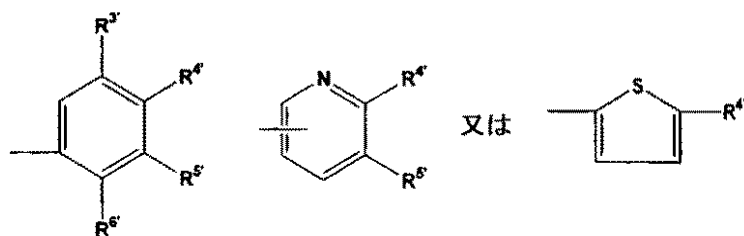


40

から選択される請求項 19 に記載の使用。

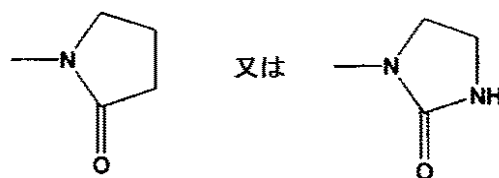
但し、 A は、

(a)



(但し、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は、それぞれ独立して、H、ペルハロまでハロゲンにより任意に置換される、 C_{1-10} -アルキル、ペルハロアルコキシまでハロゲンにより任意に置換される、 C_{1-10} -アルコキシ、ハロゲン原子； NO_2 又は NH_2 である；

$R^{6'}$ は、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} -アルコキシ、 $-NHCO R^1$ ； $-NR^1CO R^1$ ； NO_2 ；



であり、

$R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、又は $R^{6'}$ のうち1つは、 $-X-Y$ である；

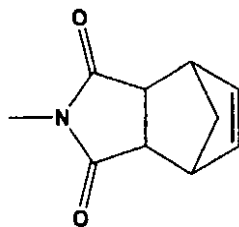
2つの隣接した $R^{4'}$ — $R^{6'}$ は、共に、任意に C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} -アルコキシ、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{1-10} -アルカノイル、 C_{6-12} -アリール、 C_{5-12} -ヘテロアリール又は C_{6-12} -アラキルにより置換される、アリール又はヘテロアリール環でありうる；

R^1 は、任意にペルハロまでハロゲンにより置換される、 (C_1-C_{10}) -アルキル基である；

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、又は $-O-$ である；

Xは、Yがピリジルである場合には、更に単結合である；

Yは、フェニル、ピリジル、ナフチル、ピリドン、ピラジン、ベンゾジオキサン、ベンゾピリジン、ピリミジン又はベンゾチアゾールであり、それぞれ、任意に、 C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} -アルコキシ、ハロゲン、OH、 $-SCH_3$ 若しくは NO_2 又は、Yがフェニルの場合には、



により置換される)；

又はその製薬学的に許容できる塩；

或いは

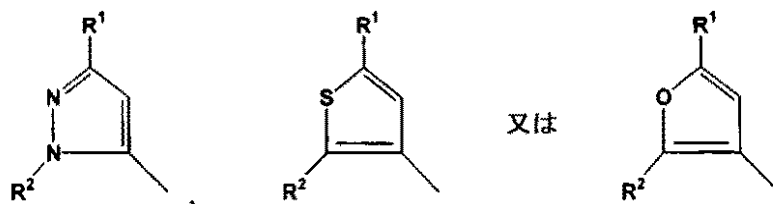
10

20

30

40

(b)



(但し、 R^1 は、 C_{3-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、ペルハロまで置換した C_{1-10} -アルキル、及びペルハロまで置換した C_{3-10} -シクロアルキルからなる群から選択される；

R^2 は、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{14} -ヘテロアリール、置換した C_6-C_{14} -アリール若しくは置換した C_3-C_{14} -ヘテロアリールである；

但し、 R^2 が置換基である場合には、ペルハロ置換までされるハロゲン、及び $n=0-3$ である V_n からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換されることが好ましく、それぞれの V は、独立して、 $-CN$ 、 $-OC(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $NR^5R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{13} -ヘテロアリール、 C_7-C_{24} -アルカリール、 C_4-C_{24} -アルカヘテロアリール、置換した C_{1-10} -アルキル、置換した C_{3-10} -シクロアルキル、置換した C_6-C_{14} -アリール、置換した C_3-C_{13} -ヘテロアリール、置換した C_7-C_{24} -アルカリール及び置換した C_4-C_{24} -アルカヘテロアリールからなる群から選択される；

但し、 V が置換基である場合には、ペルハロ置換までされるハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^5$ 及び $-NO_2$ からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換される；

R^5 及び $R^{5'}$ は、独立して、 H 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{13} -ヘテロアリール、 C_7-C_{24} -アルカリール、 C_4-C_{23} -アルカヘテロアリール、ペルハロまで置換した C_{1-10} -アルキル、ペルハロまで置換した C_{3-10} -シクロアルキル、ペルハロまで置換した C_6-C_{14} -アリール及びペルハロまで置換した C_3-C_{13} -ヘテロアリールから選択される)；若しくはそれらの製薬学的に許容できる塩；

又は、

(C) 式 $-L-(M-L^1)_q$ の 40 炭素原子までの置換した成分

(但し、当該成分は、 L が D 、 L^1 に直接結合される 5-6 員環構造である場合には、少なくとも 5 員の置換した環状成分を含み、 M は、少なくとも 1 つの原子を有する橋かけ基であり、 q は、1-3 の整数であり； L 及び L^1 のそれぞれの環構造は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群の 0 から 4 員のものを含む；

L^1 は、 $-SO_2R_x$ 、 $-C(O)R_x$ 及び $-C(NR_y)R_z$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基により置換される；

R_y は、水素原子又は、 N 、 S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにペルハロまで任意にハロ置換される 24 の炭素原子までの炭素ベースの成分である；

R_z は、水素原子又は、 N 、 S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される 30 の炭素原子までの炭素ベースの成分であるが、当該 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基は、 N 、 S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換される；

R_x は、 R_z 又は NR_aR_b であるが、その場合、 R_a 及び R_b は、

10

20

30

40

50

i) 独立して、水素原子、

N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される30の炭素原子までの炭素ベース成分であって、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるもの、或いは

R_f が水素原子又は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される24までの炭素ベース成分であって、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるものである、 $-OSi(R_f)_3$ であり；

10

ii) R_a 及び R_b は、共に、N、S及びOから選択される1～3のヘテロ原子の5～7員の複素環構造、或いはハロゲン、水酸基、又はN、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換される24の炭素原子までの炭素ベース置換基、により置換される、N、S及びOから選択される1～3のヘテロ原子の5～7員の複素環構造を形成し；或いは

iii) R_a 又は R_b のうち1つは、 $-C(O)-$ 、 C_1-C_5 の二価のアルキレン基又は、成分Lと結合して少なくとも5員の環状構造を形成する置換した C_1-C_5 の二価のアルキレン基であり、当該置換した C_1-C_5 の二価のアルキレン基の置換基は、ハロゲン、水酸基、並びにN、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み及びハロゲンにより任意に置換される24の炭素原子までの炭素ベース置換基、からなる群から選択される）；

20

又はその製薬学的に許容できる塩である；

Bは、三環系まで置換していない若しくは置換した、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群（基）の0～4員（環）を含む少なくとも1つの5－若しくは6－員の芳香族の化学構造を有する30の炭素までの原子を伴う、アリール又はヘテロアリール成分；

（但し、Bが置換される場合には、Bは、ペルハロまでなされるハロゲン及び、 n が0～3である W_n からなる群から選択される1又はそれ以上の置換基により、置換され、それぞれのWは、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 C_1-10 アルキル、 C_2-10 -アルケニル、 C_1-10 -アルコキシ、 C_3-10 シクロアルキル、 C_6-14 アリール、 C_7-24 アルカリール、 C_3-13 ヘテロアリール、 C_4-23 アルカヘテロアリール、置換した C_1-10 アルキル、置換した C_2-10 -アルケニル、置換した C_1-10 -アルコキシ、置換した C_3-10 シクロアルキル、置換した C_4-23 アルカヘテロアリール及び $-Q-Ar$ からなる群から選択される；

30

Wが置換基である場合には、Wは、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 及びペルハロまでなされるハロゲンからなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換される；

40

それぞれの R^7 は、独立して、H、 C_1-10 アルキル、 C_2-10 -アルケニル、 C_3-10 シクロアルキル、 C_6-14 アリール、 C_3-13 ヘテロアリール、 C_7-24 アルカリール、 C_4-23 アルカヘテロアリール、ペルハロまで置換した C_1-10 アルキル、ペルハロまで置換した C_2-10 -アルケニル、ペルハロまで置換した C_3-10 シクロアルキル、ペルハロまで置換した C_6-14 アリール及びペルハロまで置換した C_3-13 ヘテロアリールから選択される；

Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)^7$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_mS-$ 、 $-(CH_2)_mN(R^7)-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-CHX^a-$ 、 $-CX^a_2-$ 、 $-S-(CH_2)_m-$ 及び $-N(R^7)(CH_2)_m-$

50

m ーであり、この場合において $m = 1 \sim 3$ であり、 X^a は、ハロゲンである；

Ar は、置換されていない、又はベルハロ置換までハロゲンにより置換され及び任意に Z_{n1} により置換される、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群（基）の 0～4 員（環）を含む 5～10 員の芳香族の化学構造であり、この場合において $n1$ は、0～3 であり、それぞれの Z 置換基は独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)-NR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{4-23} アルカヘテロアリール、置換した C_{1-10} アルキル、置換した C_{3-10} シクロアルキル、置換した C_{7-24} アルカリール及び置換した C_{4-23} アルカヘテロアリールからなる群から選択される；但し、 Z の 1 又はそれ以上の置換基は、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 及び $-NR^7C(O)OR^7$ からなる群から選択される）；

又はその製薬学的に許容できる塩である。

【請求項 23】

前記被験者は、骨折の治療を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記被験者は、外傷性骨折又は長期骨折をしている請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記被験者は、骨移植の向上を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 26】

前記被験者は、骨疾患の治療を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 27】

前記骨疾患は、関節炎、骨関節炎、及び骨粗鬆症からなる群から選択される請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

前記 $p38MAP$ キナーゼは、 $p38\alpha$ 、 $p38\beta$ 、 $p38\gamma$ 、又は $p38\delta$ に対し選択的である請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 29】

前記被験者は、骨吸収の減少を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 30】

前記被験者は、ヒトである請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 31】

前記 $p38MAP$ キナーゼの投与は、破骨細胞数を減少させる請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 32】

前記被験者は、顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成、抜歯、又は歯周病の後に骨形成を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 33】

前記被験者は、長骨の牽引の増強、補綴の内殖の増強、又は骨癒合の増大を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 34】

前記被験者は、骨質量の増大を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 35】

前記被験者は、軟骨細胞分化の増大を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 36】

前記被験者は、軟骨の形成の促進を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、米国特許第 60/406,664 号からの優先権を主張する。その書類の内容は、参照により本出願に組み込まれる。

10

【技術分野】

【0002】

本発明は、p38MAPキナーゼ阻害剤を投与することによって骨形成を促進する方法に関する。より詳しくは、本発明は、p38MAPキナーゼ阻害剤を投与することによって、骨折、骨の疾患を治療する方法、骨移植方法、特に顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成又は抜歯の後に、骨の治癒（修復）を増強する方法、長骨の牽引を増強し、補綴の内殖（prosthetic ingrowth）を増強し、及び骨癒合（bone synostosis）を増大させる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

20

骨は、新たな骨を生成する骨芽細胞と、骨を破壊する破骨細胞とによって媒介される複雑なプロセスで、絶えず分解（破壊）及び再形成にさらされる。骨芽細胞は、石灰化前の骨組織、並びに骨に強度及び硬性を与える石灰化を後に起こす、未石灰化の有機マトリックス（基質）を分泌する。

【0004】

骨の形成の増進を要する一つの状態は、骨折である。骨折後には、骨の修復を促進して、完了するよう骨の成長を刺激することが望ましい。毎年、米国では、約 600 万の骨折がある。骨折の治癒に付随した合併症の率は、5～10%と推定されている。非癒合、遅発性癒合、及び変形癒合等の合併症が起こりうる。合併症の原因は依然として知られていないが、骨折の治癒の結果に悪影響を及ぼす確かな要因が知られている。その影響としては、年齢、糖尿病、及び NSAID（非ステロイド性抗炎症剤）の使用が挙げられる。

30

【0005】

骨折の治癒は、複雑なプロセスとなる。好ましくは、骨折の治癒のプロセスは、折れた骨をその元の代謝的及び力学的に動作可能な状態にまで修復する。骨折に次いで起こる最初の複数の現象としては、組織の低酸素症及び血腫の形成が挙げられる。組織の低酸素症及び血腫の形成は、骨折部位周辺の軟部組織において直ちに炎症及び浮腫に至る。細胞の増殖は、骨折仮骨（fracture callus）と呼ばれる骨折部位の近傍内の骨膜（骨周囲の骨芽細胞層）において直ぐに起こり始める。間葉細胞の遊走は、炎症期の間急速に減少するが、遊走性の細胞に対する骨折部位での細胞付着の原因と同様に血腫の作用からフィブリン凝血塊が形成されたと考えられる。間葉細胞を遊走させる原因については、依然として議論の余地があるが、おそらく骨髄からの移動性を持たされた循環性の間葉幹細胞、血管周皮細胞、及び増殖性筋衛星細胞（proliferating muscle satellite cell）が挙げられる。骨折部位中に遊走したこれらの細胞は、軟骨細胞に分化し、軟骨のマトリックス（基質）を形成する。軟骨内の骨形成（骨化）から生じた新たな骨で、末梢から実際の骨折部位まで骨折仮骨が満たされるように、軟骨内の骨形成は、骨膜から増殖した骨芽細胞と骨折部位内で分化した軟骨細胞との間の移行部から徐々に進行する。骨芽細胞－軟骨細胞境界末端にある軟骨細胞は、肥厚性軟骨細胞に分化され、X型コラーゲンを発現し、脈管形成因子を分泌し、軟骨のマトリックス（石灰化軟骨）を石灰化する。骨芽細胞－軟骨細胞移行部にある骨芽細胞は、新たな骨を分泌する。この境界で脈管形成が起こると、破骨細胞は、その領域中に遊走し、石灰化軟骨を吸収するが、その後、石灰化軟骨は、骨芽細胞

40

50

から分泌された新たな骨と置換される。最終的に、このプロセスにより、骨折部位が架橋され、骨は、骨に課せられた機械的ストレスに基いて再構築される

【0006】

プロテインキナーゼは、細胞外シグナルに対する各種細胞の応答に含まれる。p38マイトジェン活性化プロテイン(MAP)キナーゼ(p38キナーゼ又は「高容量オスモル濃度グリセロール応答キナーゼ」(HOG)とも呼ばれる)は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPキナーゼ又はMAPK)のファミリーとして知られるシグナル伝達分子のファミリーのメンバーである。そのようなMAPキナーゼファミリーの他のメンバーには、各種の分裂促進性の刺激及び分化シグナルによって活性化される細胞外シグナル調節キナーゼ(EKK)と呼ばれる標準的なMAPK、並びにストレス活性化プロテインキナーゼ(SAPK)(Jun N末端キナーゼ(JNK)とも呼ばれる)が含まれる。SAPKは、ストレスによって活性化されるが、p38MAPキナーゼのように分裂促進因子(マイトジェン)によっては活性化されない。

10

【0007】

p38MAPキナーゼは、紫外線放射、浸透圧衝撃、並びにインターロイキン-1(IL-1)及び腫瘍壊死因子(TNF- α)等の炎症性のサイトカインを含む各種の細胞性ストレスによって活性化される。一旦活性化すると、p38MAPキナーゼは、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、及びシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)を含む炎症性の媒介物としてmRNA合成の誘導の媒介をする。

【0008】

p38MAPキナーゼの4つのアイソフォームが、同定されており、p38 α 、p38 β 、p38 γ 、及びp38 δ と呼ばれている(Jiang, Y. et al., J. Biol. Chem. 271: 17920-17926 (1996); Kumar, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 235: 533-538 (1997); Stein, B. et al., J. Biol. Chem. 272: 19509-19517 (1997); Li, Z. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 228: 334-340 (1996); Wang, X. et al., J. Biol. Chem. 272: 23668-23674 (1997))。p38 α は、p38とも呼ばれる。p38 β は、p38-2とも呼ばれる。p38 γ は、EKK6とも呼ばれる。これらのアイソフォームは、組織による発現パターン、基質の利用性、直接及び間接刺激に対する応答、及びキナーゼ阻害剤に対する感受性において異なる。例えば、ある研究では、p38 β MAPキナーゼの活性化は筋細胞肥大をもたらす一方、p38 α MAPキナーゼの活性化は筋細胞のアポトーシスに導くということが示されている(Wang, Y. et al., J. Biol. Chem. 273:2161-2168 (1998))。

20

30

【0009】

p38MAPキナーゼの阻害により、IL-1及びTNFの両方の産生が妨害される。IL-1及びTNFは、IL-6及びIL-8等の他の炎症誘発性のサイトカインの産生を刺激するが、これらは急性及び慢性の炎症疾患、並びに閉経後の骨粗鬆症に関係している(Kimble, R. B. et al. Endocrinol. 136: 3054-3061 (1995))。この知見に基づいて、他のMAPKに加えて、p38MAPキナーゼには、白血球の蓄積、マクロファージ/単球活性化、組織再吸収、発熱、急性の応答及び好中球増多等の炎症性の刺激に対する細胞性の応答の媒介をする役割があると思われる。更に、p38MAPキナーゼ等のMAPKは、癌、トロンビン誘導血小板凝集、免疫不全疾患、自己免疫疾患、細胞死、アレルギー、骨粗鬆症及び神経変性疾患に関係している。IL-1、IL-6、IL-8又はTNFの過剰生産と付随した他の疾患は、国際公開第96/21654号に示される。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、患者の骨形成を促進する方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

当該方法は、製薬学的に効果的な量のp38マイトジェン活性化プロテイン(MAP)

50

キナーゼ阻害剤を、骨形成を必要とする患者に投与することを含む。

【0012】

本発明は、患者の骨折を治療する方法にも関し、当該方法は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、骨折の治療を必要とする患者に投与することを含む。用語「骨折 (bone fracture)」には、外傷性骨折又は長期骨折が含まれるが、これに限定されない。

【0013】

本発明は、患者において骨移植を向上させる方法にも関し、当該方法は、治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、骨移植の向上を必要とする患者に投与することを含む。

10

【0014】

本発明は、更に患者の骨疾患を治療する方法に関し、当該方法は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、骨疾患の治療を必要とする患者に投与することを含む。

【0015】

本発明は、患者の骨吸収を減少させる方法にも関し、当該方法は、治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、骨吸収の治療、及びそれによる自身の骨質量の増加を必要とする患者に投与することを含む。

【0016】

本発明は、顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成又は抜歯の後に、骨の治療を増強する方法、並びに患者において長骨の牽引を増強し、補綴の内殖を増強し、又は骨癒合を増大させる方法にも関し、当該方法は、治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、それらを必要とする患者に投与することを含む。

20

【0017】

本発明は、哺乳動物の骨質量を増大させる方法にも関し、当該方法は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、骨質量の増大を必要とする哺乳動物に投与することを含む。

【0018】

本発明は、患者の破骨細胞数を減少させる方法にも関し、当該方法は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、破骨細胞の減少を必要とする患者に投与することを含む。

30

【0019】

本発明は、患者の軟骨細胞分化を増大させる方法にも関し、当該方法は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、軟骨細胞分化の増大を必要とする患者に投与することを含む。

【0020】

本発明は、更に患者における石灰化軟骨の形成を促進する方法に関し、当該方法は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、石灰化軟骨の形成の促進を必要とする患者に投与することを含む。

40

【0021】

本発明は、哺乳動物の骨の成長率を増大又は増強させる方法にも関し、当該方法は、治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン (MAP) キナーゼ阻害剤を、骨の成長率の増大又は増強を必要とする哺乳動物に投与することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

[骨形成]

p 3 8 MAP キナーゼ活性の阻害は、骨形成に関して、特に骨の欠損、骨の疾患、骨折、移植、骨吸収に関する場合に、有利な効果を与えうるが、選択的又は非選択的な骨手術、特に顔面の再形成、上顎骨の再形成、又は下顎骨の再形成を含む美容整形の後の骨形成

50

において、抜歯の後の骨形成において、並びに長骨の牽引を増強すること、補綴の内殖を増強すること、及び骨癒合を増大させることにおいても有利な効果を与えうることが分かっている。

【0023】

本発明は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を骨の治癒を必要とする患者に投与することによる患者の骨形成の方法に関する。「骨」は、大多数の脊椎動物の骨格の主要な部分を形成し、高密度の有機マトリックス及び無機、鈣質の成分を含む、高密度の、半剛性の、石灰化した結合組織と解釈される。骨は、脊椎動物の骨格を構成する、多数の解剖学的に明確な構造のうち何れかである。用語「骨形成 (osteogenesis)」は、新たな骨の成長及び／又は骨吸収の軽減の促進に限定されないが、これらを含む、骨の純発達並びに純形成を意味する。「骨の治癒 (bone healing)」は、骨、及び任意に、周囲の軟骨を、そのような治癒の開始より前及び／又は骨の外傷、病理学的破壊、病理学的劣化、手術破壊、手術劣化より前にその骨が有する本来の又は意図された物理的及び機械的な特性と比較したとき、そのような特性にまで、又はそのような特性により近づくまで、修復することと解釈される。

10

【0024】

「製薬学的に効果的な量」は、病気 (condition)、障害又は疾患を治療するため哺乳動物に投与されるときに、極端なレベルの副作用なしで、臨床的に有効な細胞応答を誘発するために十分である化合物の量と解釈される。更なる詳述のため、下方のセクション、「処方及び投与方法」を確認されたい。

20

【0025】

「哺乳動物」は、ヒト、家庭内動物ないし家畜、及び動物園動物、競技会動物、並びに、家庭内の愛玩動物及び、ウシ、ヒツジ、フェレット、ブタ、ウマ、ニワトリ、ウサギ、ヤギ、イヌ、ネコ等に限定されないがこれらを含む他の飼育動物等の愛玩飼育動物を含む哺乳動物として分類される全ての動物を意味する。好ましい愛玩飼育動物は、イヌ及びネコである。好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。

【0026】

「患者」は、病気、障害又は疾患の治療を必要とする哺乳動物、好ましくは、ヒトと解釈される。

【0027】

骨の治癒の一側面として、本発明は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を骨折の治療又は治癒率の上昇を必要とする患者に投与することにより患者の骨折を治療し、又は治癒率を上昇させる方法に関する。

30

【0028】

用語「治療する」及び「治療」は、療法上の治療と、望まれない生理的病気、障害若しくは疾患を予防する又は減退させる (小さくする)、或いは有利な又は目的とする臨床結果を得ることを目的とする予防ないし阻止的測定 of 両方を意味する。本発明の目的として、有利な又は目的とする臨床結果には、症状の軽減；病気、障害若しくは疾患の程度の減少；病気、障害若しくは疾患の安定化 (即ち悪化させない) 状態；病気、障害若しくは疾患の進行の遅延又は緩慢；望むにしても又は望まないにしても、病気、障害若しくは疾患の状態の回復、軽快 (不完全であっても又は完全であっても)；或いは病気、障害若しくは疾患の亢進又は改善に限定されないがこれらが含まれる。治療には、極端なレベルの副作用なしで、臨床的に有効な細胞応答を誘発することが含まれる。また、治療には、仮に治療を受けていない場合でも余命と比較して延命することが含まれる。

40

【0029】

「骨折 (bone fracture)」は、骨の完全若しくは不完全な破壊、断裂、或いはひび、と解釈される。骨折の診断は、通常、臨床試験及び放射線学的知見に依存する。本発明では、骨折には、外傷性骨折、長期骨折、及び病的骨折が含まれるが、これに限定されない。

【0030】

「外傷性骨折 (traumatic fracture)」は、骨の本来の弾性を上回る局所的な衝突の程

50

度での闊上外傷を含む直接骨折 (immediate fracture) を意味する。軟部組織、及び極めて多くの場合皮膚に対して、同時に起こる外傷を伴いうる。外傷骨折は皮下で起こりうる (近接する軟部組織は損傷しうるが被覆軟部部分は十分保護される)。外傷骨折はまた開放されうる (骨の破壊された側が広範な軟部組織の外傷により外部から病原体が直接傷に入ることができるようにされる)。

【0031】

「長期骨折 (long-term fracture)」は、慢性骨折、疲労骨折、圧力骨折又は突発性骨折 I 型 (spontaneous fracture type I) を意味する。

【0032】

「病的骨折 (pathological fracture)」は、突発性骨折 II 型を意味する。病的骨折は、その原因となるにふさわしい外傷がない状態で、突発的に生ずる。骨は、全身性の疾患 (例えば、骨粗鬆症、骨形成異常、又はパジェットの変形性骨炎) か、又は局所性の骨の損傷 (例えば、転移、放射線骨壊死、又は骨腫瘍 (bone tumor)) かの何れかによって、かつて損傷していたかもしれない。Adler、Claus-Peter、「骨疾患 (BONE DISEASES)」、p.114 (Springer-Verlag、ドイツ、2000年)を確認されたい。

【0033】

骨折には、斜めねじれ骨折、横骨折、粉碎骨折、圧迫骨折、肋骨骨折、進行性骨折 (creeping fracture)、及び大腿頸部骨折 (fractured femoral neck) (Adler、Claus-Peter、「骨疾患 (BONE DISEASES)」、Springer-Verlag、Germany (2000)) も含まれるがこれらに限定されない。

【0034】

骨折の治癒には、第一の骨折の治癒と第二の骨折の治癒が含まれる。第一の骨折の治癒には、(1) 骨末端 (bone end) の内部接触、(2) その部分の連続した固定、(3) 十分な血液供給が含まれる。第二の骨折の治癒には、局所性の炎症及び仮骨の成長が含まれる (Adler、Claus-Peter、「骨疾患 (BONE DISEASES)」、Springer-Verlag、ドイツ、2000年)。

【0035】

本発明は、また、治療学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を骨の移植の処置 (治療) 又は骨の移植率の上昇を必要とする患者に投与することにより患者の骨の移植率を処置 (治療) する又は上昇させる方法に関する。「骨移植」は、例えば、自家移植片、同種移植片、異種移植片、鈣質除去された骨、バイオセラミックス、ポリマー、及び骨誘導因子等の合成及び天然の骨移植片の代用品による骨の埋め込み又は移植と解釈される。骨移植の目的には、腫瘍摘出、骨髄炎、外傷又は嚢腫から生ずる骨の損失領域を元に戻すために、例えば、後発性の癒合又は非癒合骨折において、治癒を増強すること、及び関節固定で骨癒合 (bone fusion) を刺激することが含まれる。

【0036】

本発明は、治療学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、骨癒合を増大させることを必要とする患者に投与することによって患者における骨癒合を増大させる方法に関する。骨癒合は、椎骨の骨癒合であるが、これに限定されない。

【0037】

本発明は、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、骨形成、特に顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成、又は抜歯の後に骨形成を必要とする患者に投与することにより骨形成を増大させ又は促進する方法にも関する。本発明は、治療学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、長骨の牽引の増強、補綴の内殖の増強を必要とする患者に投与することにより、長骨の牽引を増強し、補綴の内殖を増強する方法にも関する。前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、形成外科における骨形成、非セメント接着の義関節及び歯のインプラント中への骨の内殖の刺激、歯周疾患及び欠損の治療、並びに他の歯の修復プロセスの促進において使用されうる。

【0038】

本発明は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、骨疾患の治療を必

10

20

30

40

50

要とする患者に投与することにより患者の骨疾患を治療する方法にも関する。「骨疾患」は、骨の異常に関連する障害又は病気を意味する。骨質量又は骨成長を増大させることにより、本発明に従って治療されうる骨疾患には、骨粗鬆症、関節炎、骨関節炎（変形性関節炎）、歯周病（歯周疾患）、歯槽骨減少（alveolar bone loss）、骨切断による骨減少、小児期突発性骨減少、脊椎の弯曲、及び身長減少が含まれるが、これらに限定されない。本発明に従って治療されうる破壊性の骨障害には、骨粗鬆症、骨関節炎並びに、腫瘍性の疾患、放射線療法、又は化学療法により引き起こされる溶骨性の病変等の溶骨性の病変が含まれるが、これらに限定されない。

【0039】

骨疾患は、骨質量の低下、骨の欠損、又は軟骨の欠損をもたらす状態（コンディション）により引き起こされうる。「骨質量」は単位体積当たりの骨質量と解釈される。骨質量の低下をもたらす状態は、骨質量のレベルが、「骨折危険性及びその閉経後の骨粗鬆症のためのスクリーニングに対する応用（Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis）」、世界保健機構グループの報告書、世界保健機構技術シリーズ843（1994）において標準として規定される年齢別正常レベルを下回る状態である。骨の欠損は、骨の吸収に対する骨の形成の割合における不均衡であり、そのため、不変であれば、被験者は、望ましいものより少ない骨を示し、或いは患者の骨は、望ましいものより無傷及び緊密になりにくいであろう。骨の欠損は、骨折から、手術処置から又は歯若しくは歯周の疾患からも結果として生じうる。骨の治癒には、皮下の、開放した及び非癒合の骨折において生ずる骨の欠損等の、骨の欠損の修復が含まれるが、これらに限定されない。軟骨の欠損は、軟骨の損傷、望ましいものより軟骨が少ないこと、或いは望ましいものより軟骨が無傷及び緊密になりにくいことである。本発明において、前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤を、軟骨の欠損を治療するために使用することができる。

【0040】

骨質量の低下を示す状態には、第一及び第二骨粗鬆症、歯周病、歯槽骨減少、骨切断による骨減少、及び小児期突発性骨減少が含まれるが、これらに限定されない。骨質量の低下を示す状態には、また脊椎の弯曲等の骨粗鬆症の長期合併症、身長減少及び補綴手術も含まれるが、これらに限定されない。

【0041】

前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤は、閉経前の女性における最高骨質量を上昇させるため、成長欠損症（growth deficiency）を治療し、伸延骨形成（bone formation）の間骨の形成を増大させ、並びに、年齢関連性の骨粗鬆症、閉経後の骨粗鬆症、グルココルチコイド誘導骨粗鬆症又は廃用性の骨粗鬆症及び関節炎等の他の骨格障害を治療するために使用されうる。前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤は、先天性の、外傷誘発の又は外科手術の骨の摘除（例えば、癌治療のため）、及び美容外科手術においても有用である。

【0042】

骨粗鬆症又は多孔性骨（porous bone）は、単位体積当たりの骨質量の純損失（減少）に特徴がある疾患である。骨質量のこのような減少の結果及び結果として生ずる骨折が、身体に適した構造支持物、骨質量の低下及び骨組織の構造劣化、骨の脆弱化、並びに臀部、脊椎、及び手関節の骨折に対する罹患率の増大をもたらす骨格の破損である。骨減少は、症状なしに起こる。骨粗鬆症には、グルココルチコイド誘導骨粗鬆症、甲状腺機能亢進症誘導骨粗鬆症、固定化誘導骨粗鬆症、ヘパリン誘導骨粗鬆症又は免疫抑制剤誘導骨粗鬆症等の「第二骨粗鬆症」が含まれる。骨粗鬆症にある人においては、骨が非常に弱くなりうるので、急激なひずみは、骨折を引き起こし又は椎骨を崩壊させる。最新の骨粗鬆症の治療は、連続性の骨減少を防止するが、骨の形成を増強しない。したがって、骨の質は、悪化することはないが、低いままである。

【0043】

そこで、本発明は、製薬学的に効果的な量の p 38 MAP キナーゼ阻害剤を、骨質量の増大を必要とする哺乳動物に投与することにより哺乳動物の骨質量を増大させる方法にも

関する。本発明は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、骨吸収の減少を必要とする患者に投与することにより患者の骨吸収を減少させ、それによって、骨吸収の減少を補うように骨質量を増大させる方法にも関する。

【0044】

本発明は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、骨の成長率の増大又は増強を必要とする哺乳動物に投与することにより哺乳動物の骨の成長率を増大又は増強させる方法にも関する。

【0045】

本発明は、更に、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、破骨細胞活性の増大を必要とする哺乳動物に投与することにより破骨細胞の分化を増大させる方法に関する。技術として知られているように、破骨細胞の分化は、p 3 8 M A P キナーゼ活性によって媒介される (Li et al., Endocrinology 143: 3105 (2002); Lee et al., Bone 30(1): 71 (2002); Matsumoto et al., FEBS Lett. 486: 23 (2000); 及び Matsumoto et al., J. Biol. Chem. 275: 31155 (2000))。

10

【0046】

本発明は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、軟骨細胞の分化の増大を必要とする哺乳動物に投与することにより哺乳動物の軟骨細胞の分化を増大させる方法にも関する。軟骨細胞は、軟骨マトリックス内で、空隙に入り込んでいる成熟した軟骨の細胞である。軟骨細胞は、間葉細胞前駆体の濃縮及び分化により発生学的に形成される。生じた後、軟骨細胞は、各種軟骨組織内に存在する。骨治癒の間、間葉幹細胞は、骨折部位で遊走及び／又は増殖し、軟骨細胞に分化し始める。骨芽細胞－破骨細胞境界で軟骨細胞は、肥厚性の軟骨細胞に高度に分化し、X型コラーゲンを発現し、脈管形成因子を分泌し、並びに軟骨マトリックス（石灰化軟骨）を石灰化する。p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、間接的に間葉幹細胞の増殖及び／又は遊走を促進させることによるか、又は直接的に軟骨細胞の分化の最終段階である石灰化軟骨の形成を促進させることによるか何れかにより、軟骨細胞の分化を促進させることができる。

20

【0047】

本発明において、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、骨形成細胞前駆物質の分化を誘発させるため、哺乳動物に投与されうる。「細胞前駆物質 (cell precursor) は、例えば、間葉細胞、前骨芽細胞、及び軟骨細胞の、増殖及び分化の能力を有し、かつ保持する細胞と解釈される。

30

【0048】

本発明は、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤を、石灰化軟骨の形成の促進を必要とする哺乳動物に投与することにより哺乳動物における石灰化軟骨の形成率を増大又は促進する方法にも関する。

【0049】

p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤の獣医学的使用も、検討される。そのような使用には、家庭内動物、家畜類、及びサラブレッド馬における骨若しくは軟骨の欠損又は欠陥の治療が含まれるであろう。

【0050】

本発明の方法において、製薬学的に効果的な量の p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤及びエストロゲン、選択的なエストロゲンレセプター修飾物質、又は二リン酸エステルを、その技術において熟知した者（当業者）により判断される適当なときに、投与することができる。

40

【0051】

好ましい二リン酸エステル類 (bisphosphonates) には、チルドロン酸、アレンドロン酸、ゾレドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸、エチドロン酸、クロドロン酸、及びパミドロン酸並びにこれらの製薬学的に許容できる塩が含まれるが、これらに限定されない。これらの化合物が、多くの場合それらのイオンの形態、例えば、チルドロネート、アレンドロネート、ゾレンドロネート、イバンドロネート、リセドロネート、エチドロネー

50

ト、クロドロネート及びパミドロネート、として呼ばれることを知るであろう。特に好ましい二リン酸エステル類には、アレンドロネート及びリセドロネートが含まれる。

【0052】

[p38MAPキナーゼの阻害剤]

本出願において使用される用語「阻害剤」には、p38MAPキナーゼ活性を抑制することができる全ての適当な分子、化合物、蛋白質又はそのフラグメント、核酸、製剤或いは物質が含まれるが、これらに限定されない。阻害剤は、単一のp38MAPキナーゼアイソフォーム(p38 α 、p38 β 、p38 γ 、及びp38 δ)、1又はそれ以上のアイソフォーム、又はp38MAPキナーゼの全てのアイソフォームに作用することができる。好ましい形態として、阻害剤は、p38MAPキナーゼの α アイソフォームを抑制する。

10

【0053】

本発明によれば、阻害剤が、p38MAPキナーゼの上流側若しくは下流側で、又はp38MAPキナーゼに直接、その抑制作用を示すことができることが意図される。p38MAPキナーゼ活性が抑制される阻害剤の例には、p38MAPキナーゼの転写及び／又は翻訳を低減することができるもの、p38MAPキナーゼの翻訳後修飾及び／又は細胞輸送を低減又は阻害することができるもの、或いはp38MAPキナーゼの半減期を短縮できるものが含まれる。阻害剤は、p38MAPキナーゼを可逆的若しくは不可逆的に捕捉すること、或いはさもなければ下流の基質とのその相互作用を妨げることもできる。

【0054】

p38MAPキナーゼに直接働く場合には、一つの形態において、阻害剤は、約5 μ M以下、好ましくは500nm以下、より好ましくは100nm以下のIC₅₀値を確実に示すであろう。関連した形態において、阻害剤は、その同一の阻害剤が比較試験において他のp38MAPキナーゼに対してテストされるときに認められるものより約10倍低い、p38MAPキナーゼアイソフォームを基準としたIC₅₀値を示すはずである。

20

【0055】

当業者は、化合物のp38MAPキナーゼ活性及び相対IC₅₀値を評価することによって化合物が本発明において有用かどうかを判断することができる。この評価については、生体外測定法により行うことができる。生体外測定法には、活性化したp38MAPキナーゼのキナーゼ又はATP分解酵素の阻害(抑制)を測定する測定法が含まれる。生体外測定法には、p38MAPキナーゼを捕捉する或いは活性化したp38MAPキナーゼ、例えば、サイトカイン分泌物の同定した二次側の効果を低減する又は妨げる阻害剤の能力を測定する方法も含めることができる。IC₅₀値は、コントロール(対照)と比較すると50%減少化させる阻害剤の濃度を用いて求められる。

30

【0056】

結合アッセイは、実施するために、極めて安価、かつ簡便な生体外測定法である。前述したように、p38MAPキナーゼに対する分子の結合は、それ自身、立体的な、アロステリックな、又は電荷-電荷の相互作用により、阻害性でありうる。結合アッセイは、溶液中で又は固相上で、p38MAPキナーゼ又はそのフラグメントをターゲットとして用いて行われうる。これを初期スクリーンとして用いることにより、p38MAPキナーゼ制御活性として可能性のある化合物ライブラリを調べることができる。

40

【0057】

結合アッセイにおけるターゲットは、溶液中でフリーであるか、担体に固定されるか、或いは細胞表面中若しくは細胞表面上で発現されるかの、何れかでありうる。標識(例えば、放射性、蛍光性、消光等)を、結合の有無を判断するために、ターゲット、化合物又はその両方上に置くことができる。このアプローチは、天然若しくは合成の基質又は結合相手に対するターゲットの結合の阻害を測定する競合的結合アッセイ(competitive binding assay)を行うためにも使用されうる。いかなる場合においても、結合を判断するために、直接的又は間接的何れかで、結合標識量に対するフリー標識量を測定することができる。結合活性との干渉を最小限にし、かつシグナルを最適化するこのようなアプローチ

50

の多くのバリエーション及びアダプターションが知られている。

【0058】

生体外細胞測定のために、p38MAPキナーゼ機能の有力な阻害剤である化合物が、かなり多数の手段で、細胞に投与されうる。好ましくは、化合物又は組成物は、培養中増殖される細胞用の組織培養培地等の、細胞が増殖している培地に添加されうる。化合物は、標準段階希釈で、又は公知の修飾物質との類似性により決定される量で与えられうる。一方、有力な阻害剤は、有力な阻害剤自体を生ずる細胞中へ導入される核酸によってコード化されうる。

【0059】

有力な阻害剤の生体外測定法を含む別の測定法には、関連するキナーゼをコードするDNAを形質移入された細胞（例えば、HeLa細胞）がソルビトール、IL-1、TNF、又はPMA等の基質と共に活性化される方法が含まれる。細胞溶解産物の免疫沈降後、標識ATP及びGST-ATF2又はMBPを含むキナーゼ基質バッファ混合物の添加に続いて、キナーゼの免疫複合体の同等のアリコートが適当な時間、特定の濃度の有力な阻害剤と共に、プレインキュベートされる。インキュベーション後、キナーゼ反応は、SDS添加液の添加により終結する。リン酸エステル化された基質は、SDS-PAGEにより溶解され、並びにリン光画像化剤（phosphorimager）で可視化かつ定量化される。p38MAPキナーゼ抑制を、リン酸エステル化及びIC₅₀値によって、定量化により測定することができる。例えば、Kumar, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 235: 533-538 (1997)を確認されたい。

10

20

【0060】

他の生体外測定法では、p38MAPキナーゼ活性に対する相関として、TNF-αの生成も測定することができる。そのような例の一つとして、ヒト全血液測定法がある。この方法では、静脈の血液を、例えば、健康な男性有志者から、ヘパリン処置したシリンジ中に収集し、収集2時間以内に使用する。テスト化合物を、100% DMSOに溶解し、0から1mMにわたる薬剤濃縮物の1μlアリコートを、24ウェルマイクロタイタープレート（Nunc Delta SI, Applied Scientific Co., San Francisco, CA）の四つ組みのウェルに分配する。全血液を、1ml/ウェルの容量で添加し、その混合物を、37°C、5% CO₂の加湿雰囲気下、絶えず振とう（Titer Plate Shaker, Lab-Line Instruments, Inc., Melrose Park, IL）して、15分間インキュベートする。全血液を、未希釈か又は10分の1の最終希釈の何れかで、RPMI 1640（Gibco 31800+NaHCO₃, Life Technologies, Rockville, MD及びScios, Inc., Sunnyvale, CA）を用いて培養する。インキュベーションの期間の終わりに、10μlのLPS（E. coli 0111:B4, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO）を、未希釈又は10分の1希釈した全血液についてそれぞれ1又は0.1μg/mlの最終濃度まで、それぞれのウェルに添加する。インキュベーションを、更に2時間続ける。反応を、氷浴中にマイクロタイタープレートを置くことにより終わらせ、プラズマ又は無細胞上清液を、4°C、10分間、3000rpmの遠心分離により収集する。プラズマサンプルを、Quantikine Human TNF-α測定キット（R&D Systems, Minneapolis, MN）により提供される指示書に従って、ELISA法によりTNF-αレベルを測定するまで、-80°Cで保存する。IC₅₀を、コントロールと比較すると50%減少化させる阻害剤の濃度を用いて、求める。

30

40

【0061】

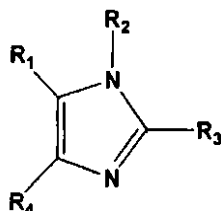
同様の測定法として、濃縮単核細胞測定法がある。濃縮単核細胞測定は、細胞増殖培地の加温混合物中で濯ぎ、再懸濁された凍結保存したヒト末梢血単核細胞（HPBMC）（Clonetics Corp.）を用いて始める。再懸濁された細胞は、そのとき、カウントされ、24ウェルマイクロタイタープレートに1×10⁶セル/ウェルで、接種される。プレートは、それから、各ウェルに細胞を定着させるため、1時間インキュベーター中に、置かれる。細胞が定着した後、培地は、吸引され、100ng/mlのサイトカインシグナリポ多糖（LPS）及びテスト化合物を含む新たな培地がマイクロタイタープレートの各ウェルに添加される。したがって、各ウェルは、HPBMC、LPS及びテスト化合物を含む

50

。細胞はそれから、2時間インキュベートされ、サイトカインの腫瘍壊死因子 α (TNF- α) が酵素結合免疫測定法 (ELISA) を用いて測定される。TNF- α のレベルを測定するためのそのようなELISA法の一つが、R & D Systemsから市販されている。各ウェルにおけるHPBMCによるTNF- α 産生の量がそのときコントロール (対照) ウェルと比較されて、化合物がサイトカイン産生の阻害剤として働くかどうかの判断がなされる。

【0062】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物が含まれるが、これに限定されない：



但し、R₁ は、4-ピリジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリン-4-イル、1-イミダゾリル、1-ベンゾイミダゾリル、4-ピリダジニル、及び1, 2, 4-トリアジン-5-イル環から選択されるヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、1から3回、Y、N(R₁₀)C(O)R_b、ハロ置換モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル置換アミノ、或いはNHR_aで置換され、並びに該環は、更に任意にC₁₋₄ アルキル、ハロゲン、水酸基、任意に置換したC₁₋₄ アルコキシ、任意に置換したC₁₋₄ アルキルチオ、任意に置換したC₁₋₄ アルキルスルフィニル、CH₂OR₁₂、アミノ、モノー及びジ- C₁₋₆ アルキル置換アミノ、NHR_a、N(R₁₀)C(O)R_b、N(R₁₀)S(O)₂R_d、又は5から7員からなり、任意に酸素原子、硫黄原子又はNR₁₅から選択されるヘテロ原子を更に含んでもよいN-ヘテロシクリル環で置換される；

Yは、X₁-R_aである；

X₁は、酸素原子又は硫黄原子である；

R_aは、C₁₋₆ アルキル、アリール、アリールC₁₋₆ アルキル、ヘテロシクリル (heterocyclyl)、ヘテロシクリルC₁₋₆ アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールC₁₋₆ アルキルであり、これらの成分のそれぞれは任意に置換されうる；

R_bは、水素原子、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、アリールC₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄ アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルC₁₋₄ アルキルである；

R_dは、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、アリールC₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄ アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルC₁₋₄ アルキルである；

R₃は、水素原子である；

R₄は、フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、又はヘテロアリールであり、これらは、任意に1又は2の置換基によって置換され、それぞれの置換基は、独立して選択され、4-フェニル、4-ナフト-1-イル、5-ナフト-2-イル、又は6-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(Z)NR₇R₁₇、-C(Z)OR₁₆、-(CR₁₀R₂₀)_vCOR₁₂、-SR₅、-SOR₅、-OR₁₂、ハロ置換C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、-ZC(Z)R₁₂、-NR₁₀C(Z)R₁₆、又は-(CR₁₀R₂₀)_vNR₁₀R₂₀、及び他の位置の置換基に対して、ハロゲン、シアノ、-C(Z)NR₁₃R₁₄、-C(Z)OR_f、-(CR₁₀R₂₀)_mCOR_f、-S(O)_mR_f、-OR_f、-OR₁₂、ハロ置換C₁₋₄

10

20

30

40

50

アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{10}C(Z)R_f$ 、 $-NR_{10}S(O)_m \cdot R_8$ 、 $-NR_{10}S(O)_m \cdot NR_7R_{17}$ 、 $-ZC(Z)R_f$ 、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{13}R_{14}$ である；

R_f は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル又は R_8 である；

Z は、酸素原子又は硫黄原子である。

v は、0、1、又は2である；

m は、0、1、又は2である；

m' は、1又は2である；

m'' は、0、1、2、3、4、又は5である；

R_2 は、 C_{1-10} アルキル N_3 、 $-(CR_{10}R_{20})_n \cdot OR_9$ 、ヘテロシクリル 10
、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-10} アルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、 C_{5-7} シクロアルケニル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_n OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NHS(O)_2 R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NO_2$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n CN$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n \cdot SO_2 R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m \cdot NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10}C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n N(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n N(OR_6)C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n C(=NOR_6)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、5- (R_{18}) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル又は4- (R_{12}) -5- $(R_{18}R_{19})$ -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；

但し、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、複素環基及び複素環アルキル基は 30
、任意に置換されうる；

n は、1~10の値の整数である；

n' は、0、又は1~10の値の整数である；

R_5 は、 $-SNR_7R_{17}$ である $-SR_5$ 及び $-SOH$ である $-S(O)R_5$ の成分を除く、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル又は NR_7R_{17} である；

R_6 は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は C_{1-10} アルカノイルである； 40

R_7 及び R_{17} は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-4} アルキルであり、又は R_7 及び R_{17} は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{15} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_8 は、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_n OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NHS(O)_2 R_{18}$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$ であり、前記アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルは、任意に 50

置換されうる；

R_9 は、水素原子、 $-C(Z)R_{11}$ 、任意に置換した C_{1-10} アルキル、 $S(O)_2R_{18}$ 、任意に置換したアリール又は任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルである；

R_{10} 及び R_{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキルから選択される；

R_{11} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルである；

R_{12} は、水素原子又は R_{16} である；

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルから選択され、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_9 から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_{15} は、 R_{10} 又は $C(Z)C_{1-4}$ アルキルである；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである；

R_{18} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルである；そして、

R_{19} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである；

或いは、上記式の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる；

或いは、

R_1 、 Y 、 X_1 、 R_a 、 R_b 、 R_d 、 v 、 m 、 m' 、 m'' 、 Z 、 n 、 n' 、及び R_5 は上記のように規定され、

R_2 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-10} アルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{28})_nOR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_mR_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n S(O)_2R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NHS(O)_2R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NO_2$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot CN$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_mNR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_{13}OR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot N(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot N(OR_{21})C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(=NOR_{21})R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(=NR_{27})NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OC(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、5-(R_{25})-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル又は4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；但し、前記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル成分は、任意に置換されうる；

R_3 は、水素原子又は $Q-(Y_1)_t$ である；

Q は、アリール又はヘテロアリール基である；

10

20

30

40

50

t は、1、2、又は3である；

Y_1 は、独立して、水素原子、 C_{1-5} アルキル、ハロ置換 C_{1-5} アルキル、ハロゲン、又は $-(CR_{10}R_{20})_n Y_2$ から選択される；

Y_2 は、 OR_8 、 NO_2 、 $S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 SR_8 、 $S(O)_m \cdot OR_8$ 、 $S(O)_m NR_8 R_9$ 、 $NR_8 R_9$ 、 $O(CR_{10}R_{20})_n \cdot NR_8 R_9$ 、 $C(O)R_8$ 、 $CO_2 R_8$ 、 $CO_2 (CR_{10}R_{20})_n \cdot CONR_8 R_9$ 、 $ZC(O)R_8$ 、 CN 、 $C(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10}C(Z)R_8$ 、 $C(Z)NR_8 OR_9$ 、 $NR_{10}C(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot OR_{11}$ 、 $N(OR_{21})C(Z)NR_8 R_9$ 、 $N(OR_{21})C(Z)R_8$ 、 $C(=NOR_{21})R_8$ 、 $NR_{10}C(=NR_{15})SR_{11}$ 、 $NR_{10}C(=NR_{15})NR_8 R_9$ 、 $NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})SR_{11}$ 、 $NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})NR_8 R_9$ 、 $NR_{10}C(O)C(O)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10}C(O)C(O)OR_{10}$ 、 $C(=NR_{13})NR_8 R_9$ 、 $C(=NOR_{13})NR_8 R_9$ 、 $C(=NR_{13})ZR_{11}$ 、 $OC(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot CF_3$ 、 $NR_{10}C(Z)CR_{10}$ 、5-(R_{18})-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル又は4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；

R_4 は、フェニル、ナフト-1-イル、又はナフト-2-イルであり、これらは、任意に1又は2つの置換基によって置換され、置換基のそれぞれは、独立して選択され、4-フェニル、4-ナフト-1-イル、又は5-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロ、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_7 R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{23}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_v COR_{36}$ 、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{36} 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $ZC(Z)R_{36}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{23}$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_v NR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロ、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_{16}R_{26}$ 、 $C(Z)OR_8$ 、 $(CR_{10}R_{20})_m \cdot COR_8$ 、 $S(O)_m R_8$ 、 OR_8 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{10}C(Z)R_8$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot NR_7 R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_8$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{16}R_{26}$ である；

R_7 及び R_{17} は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-4} アルキルであり、又は R_7 及び R_{17} は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{22} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_8 は、水素原子、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル、又は R_{11} である；

R_9 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、或いは、 R_8 及び R_9 は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{12} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_{10} 及び R_{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキルから選択される；

R_{11} は、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである；

R_{12} は、水素原子、 $-C(Z)R_{13}$ 若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール、任意に置換したアリール C_{1-4} アルキル、又は $S(O)_2 R_2$ である；

R_{13} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルから選択され、これらの成分の全ては任意に置換されうる；

10

20

30

40

50

R_{14} 及び R_{24} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、ニトロ又はシアノである；

R_{15} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである；

R_{16} 及び R_{26} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキル、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{12} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_{18} 及び R_{19} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-4} アルキル、置換アルキル 10、任意に置換したアリール、任意に置換したアリールアルキルであり、又は共に酸素原子若しくは硫黄原子を表す；

R_{21} は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は C_{1-10} アルカノイルである；

R_{22} は、 R_{10} 又は $C(Z)-C_{1-4}$ アルキルである；

R_{23} は、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキルである；

R_{25} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール 20、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである；

R_{27} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである；

R_{28} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキル成分であり、これらの全ては任意に置換されうる；そして

R_{36} は、水素原子又は R_{23} である；

或いは、上記の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【0063】

30

この式の具体的な化合物には、

1-[3-(4-モルフォリニル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-(3-クロロプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-(3-アジドプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-(3-アミノプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-(3-メチルスルフォンアミドプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール； 40

1-[3-(N-フェニルメチル)アミノプロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-[3-(N-フェニルメチル-N-メチル)アミノプロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-[3-(1-ピロリジニル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

1-[3-(1-ピペリジニル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(50

4-ピリジル) イミダゾール;

1-[3-(メチルチオ)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[2-(4-モルフォリニル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[3-(4-モルフォリニル)プロピル]-4-(3-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

(+/-)-1-[3-(4-モルフォリニル)プロピル]-4-(3-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[3-(N-メチル-N-ベンジル)アミノプロピル]-4-(3-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール; 10

1-[3-(N-メチル-N-ベンジル)アミノプロピル]-4-(3-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[3-(メチルチオ)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

(+/-)-1-[3-(メチルスルフィニル)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール; 20

1-[2-(メチルチオ)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[2-(メチルスルフィニル)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[4-(4-モルフォリニル)ブチル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール; 30

1-シクロプロピルメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-(2,2-ジエトキシエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-ホルミルメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-ヒドロキシイミニルメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール; 40

1-シアノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) イミダゾール;

1-[3-(4-モルフォリニル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリド-4-イル) イミダゾール;

4-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(4-モルフォリニル)プロピル]-5-(2-クロロピリジン-4-イル) イミダゾール;

4-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(4-モルフォリニル)プロピル]-5-(2-アミノ-4-ピリジニル) イミダゾール;

1-(4-カルボキシプロピル)プロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4 50

- ーピリジル) イミダゾール ;
- 1 - (4 - カルボキシメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- 1 - (3 - カルボキシメチル) エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- 1 - (3 - カルボキシ) エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [3 - (4 - モルフォリル) プロピル] イミダゾール ; 10
- 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) イミダゾール ;
- 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - プロピル) イミダゾール ;
- 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロプロピルメチル) イミダゾール ;
- 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - カルボキシエチル - 4 - ピペリジニル) イミダゾール ;
- 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ピペリジニル) イミダゾール ; 20
- 1 - メチル - 4 - フェニル - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ;
- 1 - メチル - 4 - [3 - (クロロフェニル)] - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ;
- 1 - メチル - 4 - (3 - メチルチオフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- (+/-) - 1 - メチル - 4 - (3 - メチルスルフィニルフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- (+/-) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [3 - (メチルスルフィニル) プロピル] - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [(3 - メチルスルフォニル) プロピル] - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ; 30
- 1 - (3 - フェノキシプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ;
- 1 - [3 - (フェニルチオ) プロピル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ;
- 1 - [3 - (4 - モルフォリル) プロピル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - キノリル) イミダゾール ;
- (+/-) - 1 - (3 - フェニルスルフィニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ;
- 1 - (3 - エトキシプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ; 40
- 1 - (3 - フェニルスルフォニルプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) イミダゾール ;
- 1 - [3 - (4 - モルフォリル) プロピル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- 1 - [3 - (4 - モルフォリル) プロピル] - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾール ;
- 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [3 - (4 - モルフォリル) プロピル] - 5 - (4 - ピリミド - 2 - オン - 4 - イル) イミダゾール ;
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルチオ) - 4 - ピリミジニル] - 1 50

- [3 - (4 - モルフォリニル) プロピル] イミダゾール;
 (+/-) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルスルフィニル) - 4 -
 ピリミジニル] - 1 - [3 - (4 - モルフォリニル) プロピル] イミダゾール;
 (E) - 1 - (1 - プロペニル) - 4 - (フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル)
) イミダゾール;
 1 - (2 - プロペニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) イ
 ミダゾール;
 5 - [2 - N, N - ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - (4 - フルオロフ
 ェニル) - 1 - [3 - (4 - モルフォリニル) プロピル] イミダゾール;
 1 - [3 - (4 - モルフォリニル) プロピル] - 5 - (4 - ピリジニル) - 4 - [4 - 10
 (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾール;
 1 - [3 - (4 - モルフォリニル) プロピル] - 5 - (4 - ピリジニル) - 4 - [3 -
 (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾール;
 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - ピリ
 ジニル) イミダゾール;
 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (4
 - ピリジニル) イミダゾール;
 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピ
 リド - 4 - イル) イミダゾール;
 1 - [3 - (4 - モルフォリニル) プロピル] - 5 - (4 - ピリジニル) - 4 - (3, 20
 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2 - アミノピリミジニル)] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (2
 - カルボキシ - 2, 2 - ジメチルエチル) イミダゾール;
 1 - (1 - ホルミル - 4 - ピペリジニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4
 - ピリジニル) イミダゾール;
 5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 -
 メチル - 4 - ピペリジニル) イミダゾール;
 1 - (2, 2 - ジメチル - 3 - モルフォリン - 4 - イル) プロピル - 4 - (4 - フルオ
 ロフェニル) - 5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) イミダゾール;
 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) - 1 - (2 - アセトキシエチル 30
) イミダゾール;
 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1
 - ベンジルピロリン - 3 - イル) イミダゾール;
 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (2
 , 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2 - N - メチルアミノ) ピリミジニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)
 - 1 - (4 - N - メチルピペリジン) イミダゾール;
 5 - [4 - (2 - N - メチルアミノ) ピリミジニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)
 - 1 - (4 - N - モルフォリノ - 1 - プロピル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2 - N - メチルアミノ) ピリミジニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) 40
 - 1 - (4 - ピペリジン) イミダゾール;
 5 - [(2 - エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)
 - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) イミダゾール;
 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (イソプロピル) アミノピリミジン - 4 -
 イル] - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) イミダゾール;
 5 - (2 - アセトアミド - 4 - ピリミジニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 -
 (4 - N - モルフォリノ - 1 - プロピル) イミダゾール;
 5 - (2 - アセトアミド - 4 - ピリミジニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 -
 (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2 - N - メチルチオ) ピリミジニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) 50

- 1 - (4-ピペリジン) イミダゾール;
 4 - (フルオロフェニル) - 1 - (メチル-4-ピペリジニル) - 5 - (2-メチルチ
 オ-4-ピリミジニル) イミダゾール;
 4 - (フルオロフェニル) - 1 - (メチル-4-ピペリジニル) - 5 - (2-メチルス
 ルフィニル-4-ピリミジニル) イミダゾール;
 1 - t e r t - ブチル - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (2-メチルスルフィニ
 ル-4-ピリミジニル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2-アミノピリミジニル)] - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (2
 , 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジニル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2-N-メチルアミノ-4-ピリミジニル)] - 4 - (4-フルオロフェ 10
 ニル) - 1 - (2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジン) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (テト
 ラヒドロ-4-チオピラニル) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (テト
 ラヒドロ-4-ピラニル) イミダゾール;
 5 - (2-メチルアミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 -
 (2-シアノエチル) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (テト
 ラヒドロ-4-スルフィニルピラニル) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (テト 20
 ラヒドロ-4-スルフォニルピラニル) イミダゾール;
 5 - (2-メチルアミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 -
 (2, 2, 2-トリフルオロエチル-4-ピペリジニル) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (トリ
 フルオロアセチル-4-ピペリジニル) イミダゾール;
 5 - (4-ピリジル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ピペリジニル) イ
 ミダゾール;
 5 - (4-ピリジル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1-t-ブトキシカル
 ボニル-4-ピペリジニル) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4- 30
 (1, 3-ジオキシシクロペンチル) シクロヘキシル) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-
 ケトシクロヘキシル) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-
 シクロヘキシルオキシム) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-
 シクロヘキシルヒドロキシルアミン) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (t r
 a n s - 4-ヒドロキシ尿素) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (c i 40
 s - 4-ヒドロキシ尿素) イミダゾール;
 5 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-
 ヒドロキシシクロヘキシル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2-N-メチルアミノ) ピリミジニル] - 4 - (4-フルオロフェニル)
 - 1 - (4-ケトシクロヘキシル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2-N-メチルアミノ) ピリミジニル] - 4 - (4-フルオロフェニル)
 - 1 - (t r a n s - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2-N-メチルアミノ) ピリミジニル] - 4 - (4-フルオロフェニル)
 - 1 - (c i s - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) イミダゾール;
 5 - [4 - (2-N-メチルアミノ) ピリミジニル] - 4 - (4-フルオロフェニル) 50

[illegible]

- アミノ-4-メチルシクロヘキシル) イミダゾール;
 5-[4-(2-アミノ)ピリミジニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-(4-
 -ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) イミダゾール;
 5-[4-(2-アミノ)ピリミジニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-(4-
 -オキシラニルシクロヘキシル) イミダゾール;
 4-(フルオロフェニル)-1-(メチル-4-ピペリジニル)-5-(2-メチルス
 ルフィニル-4-ピリミジニル) イミダゾール;
 4-(フルオロフェニル)-1-(メチル-4-ピペリジニル)-5-(2-メチルチ
 オ-4-ピリミジニル) イミダゾール;
 5-[(2-ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル]-4-(4-フルオロフェニル) 10
)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 4-(フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-[2-(4-
 -テトラヒドロチオピラニル)アミノピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 4-(フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシ)エチルアミノ]ピリミジン-4-
 -イル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 5-[(2-(3-クロロベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-4-(4-フル
 オロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 5-[(2-(1-ナフチルメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)-4-(4-フル
 オロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 5-[(2-(1-ベンジル-4-ピペリジニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-4 20
 -(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 4-(フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-[2-[3-
 (モルフォリノ)プロピル]アミノピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 5-[2-[3-プロモフェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル]-4-(4-フル
 オロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 5-[(2-(ピペロニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェ
 ニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 5-[(2-(4-ピペリジニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-4-(4-フルオ
 ロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 5-[(2-(5-クロロトリプトアミノ)ピリミジン-4-イル)-4-(4-フル 30
 オロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) イミダゾール;
 5-[(2-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミノピリミジ
 ン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イ
 ル) イミダゾール;
 5-[(2-[1-エトキシカルボニル]ピペリジン-4-イル)アミノピリミジン-
 4-イル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)
 イミダゾール;
 1-(4-オキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-メ
 トキシ)ピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 c i s-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)-5 40
 -[(2-メトキシ)ピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 t r a n s-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)
 -5-[(2-メトキシ)ピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 1-(4-オキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-メ
 チルチオ)ピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 t r a n s-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)
 -5-[(2-メチルチオ)ピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 1-(4-オキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒ
 ドロキシ)ピリミジン-4-イル] イミダゾール;
 1-(4-オキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-イ 50

ソプロボキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [(2-イソプロボキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

trans-1- (4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [(2-メトキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

cis-1- (4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [(2-メトキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

trans-1- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [(2-エトキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (4-ピペリジニル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- (2-フェノキシピリミジン-4-イル] イミダゾール; 10

1- (4-ピペリジニル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- (2-フェノキシ-4-ピリジニル] イミダゾール;

1- (4-ピペリジニル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-メトキシフェノキシ) -4-ピリジニル] イミダゾール;

1- (4-ピペリジニル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-フルオロフェノキシ) -4-ピリジニル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール; 20

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-アミノカルボニルフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-エチルフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-ベンジルフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-シアノフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-ヒドロキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール; 30

1- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (フェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (2, 6-ジメチルフェノキシ) ピリジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-メチルフェノキシ) ピリジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-クロロフェノキシ) ピリジン-4-イル] イミダゾール;

1- [3- (N-モルフォリノ) プロピル] -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (フェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール; 40

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (3-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-フェニルフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (4-フェノキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (ピペリジン-4-イル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [2- (3-ヒドロキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル] イミダゾール;

1- (3- (N-モルフォリノ) プロピル) -4- (4-フルオロフェニル) -5- [50

- 2 - (4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (2-ヒドロキシフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - ((3, 4-メチレンジオキシ)フェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (3-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (2-メトキシフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール; 10
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (3, 4-ジフルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (4-メチルスルフォニルフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (4-ピペリジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (2-チオフェノキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (4-ピペリジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [2 - (1-メチルテトラゾール-5-イルチオ)ピリジン-4-イル]イミダゾール; 20
- 5 - [2 - (2-ヒドロキシエトキシ)ピリミジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-オキソシクロヘキシル)イミダゾール;
- 5 - [2 - (2-ヒドロキシエトキシ)ピリミジン-4-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ヒドロキシシクロヘキシル)イミダゾール;
- 5 - [2 - (2-tert-ブチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-4-イル] - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-オキソシクロヘキシル)イミダゾール;
- 5 - [2 - (2-tert-ブチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-4-イル] - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ヒドロキシシクロヘキシル)イミダゾール;
- 1 - (4-ピペリジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (2-イソプロポキシ-4-ピリミジニル)イミダゾール; 30
- 1 - (4-ピペリジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (2-メトキシ-4-ピリミジニル)イミダゾール;
- 5 - (2-ヒドロキシ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ピペリジニル)イミダゾール;
- 5 - (2-メトキシ-4-ピリジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ピペリジニル)イミダゾール;
- 5 - (2-イソプロポキシ-4-ピリジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ピペリジニル)イミダゾール;
- 5 - (2-メチルチオ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ピペリジニル)イミダゾール; 40
- 5 - (2-メチルチオ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - [1-メチル-4-ピペリジニル]イミダゾール;
- 5 - (2-エトキシ-4-ピリミジニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-ピペリジニル)イミダゾール;
- 1 - (1-エチルカルボキシル)ピペリジン-4-イル) - 3 - (4-チオメチルフェニル) - 5 - [2 - (チオメチル)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 1 - (1-エチルカルボニル)ピペリジン-4-イル) - 4 - (4-メチルスルフィニルフェニル) - 5 - [(2-メチルスルフィニル)ピリミジン-4-イル]イミダゾール;
- 2 - (4-メチルチオフェニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (2-メトキシ 50

シ-4-ピリミジニル) イミダゾール；

2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-4-ピリミジニル) イミダゾール；

2-[(4-N, N-ジメチル)アミノメチルフェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-4-ピリミジニル) イミダゾール；

2-[(4-N, N-ジメチル)アミノメチルフェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェノキシ-4-ピリミジニル) イミダゾール；

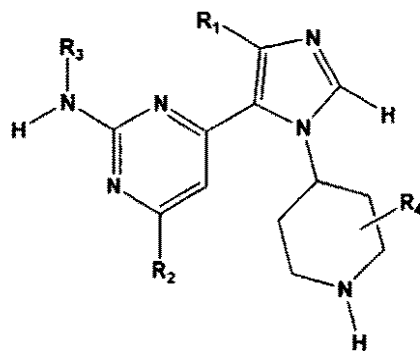
(+/-)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェノキシ-4-ピリミジニル) イミダゾール；

2-(4-メチルチオフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェノキシ-4-ピリミジニル) イミダゾール；

並びにこれらの製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【0064】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、或いは、その製薬学的に許容できる塩も含まれるが、これに限定されない：



20

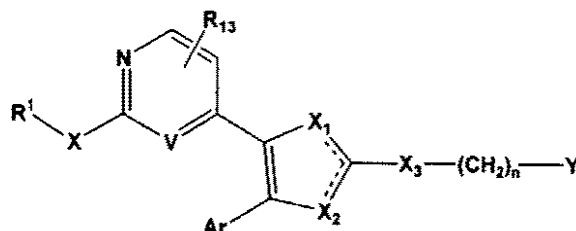
但し、 R_1 は、水素原子、 C_{1-5} アルキル、ハロゲン、 C_{1-5} アルコキシ、又はアリール C_{1-5} アルキルである；

R_2 及び R_4 は、独立して、水素原子、 C_{1-5} アルキル、アリール、アリール C_{1-5} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-5} アルキル、複素環又は複素環 C_{1-5} アルキルである；

R_3 は、水素原子又は C_{1-3} アルキルである。

【0065】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、或いは、その製薬学的に許容できる塩も含まれるが、これに限定されない：



40

但し、Xは、O、 CH_2 、S若しくはNHであり、成分 $X-R^1$ は、水素原子である；

R^1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、それらの全ては、水素原子を除いて、任意に置換されうる；

Vは、CH又はNである；

Arは、アリール又はヘテロアリール環であり、それらの何れかは、任意に置換されう

50

る；

X_1 及び X_2 のうち一方は、Nであり、他方は、 NR^{15} であるが、 R^{15} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、又はアリール C_{1-6} アルキルである；

X_3 は、共有結合又は $C(R^2)(R^3)$ である；

R^2 及び R^3 は、独立して、任意に置換した C_{1-6} アルキルを表し、又は R_2 及び R_3 は、炭素原子と共に、これと結合して、任意に置換した C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、N、O、及びSから独立して選択される3つのヘテロ原子まで含む5-から7-員の複素環を形成する；

n は、0、1、2、3、又は4である；

Y は、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(Z)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COOR^{11}$ 、 N 10
 $R^{10}SO_2R^{11}$ 、又は $C(O)NR^4R^5$ である；

R^4 及び R^5 は、独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、若しくはヘテロシクリル C_{1-6} アルキルであり、それらのうち何れかは、水素原子を除いて、任意に置換されてもよく、又は R^4 及び R^5 は、窒素原子と共に、これと結合して、4-から10-員の任意に置換した単環式若しくは二環式の環を形成する；

R^{13} は、水素原子、 $X-R^1$ 、ハロゲン、任意に置換した C_{1-6} アルキルスルフィニル、 CH_2OR^{14} 、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 $N(R^6)C(O)R^7$ 、 $N(R^6)$ 20
 $S(O)_2R^8$ 、若しくはO、S、及び NR^9 から選択される更に多くのヘテロ原子を任意に含む5-から7-員のN-ヘテロシクリル環である；

R^{14} は、水素原子、 $-C(Z)R^{12}$ 若しくは任意に置換した C_{1-6} アルキル、任意に置換したアリール、任意に置換したアリール C_{1-6} アルキル若しくは $S(O)_2R^8$ である；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキルである；

R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル C_{1-6} アルキルである；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル C_{1-6} アルキルである； 30

R^9 は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又はアリールである；

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{2-6} アルケニル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリール C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル及びヘテロアリール C_{2-6} アルケニルであり、それらの全ては、任意に置換されうる；或いは、 $NR^{10}R^{11}$ は、O、N及びSから選択される更に多くのヘテロ原子を任意に含む5-から7-員のヘテロシクリル環を表すことができる；そして 40

Z は、酸素原子又は硫黄原子である。

【0066】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、或いは、それらの製薬学的に許容できる塩も含まれるが、これに限定されない；



但し、 R^1 は、4-ピリジル、4-ピリミジニル、4-キノリル、6-イソキノリニル、キナゾリン-4-イル、1-イミダゾリル、1-ベンゾイミダゾリル、4-ピリダジニル、及び1, 2, 4-トリアジン-5-イル環から選択されるヘテロアリールであり、ヘテロアリール環は、Y、 NHR_a 、任意に置換した C_{1-4} アルキル、ハロゲン原子、水酸基、任意に置換した C_{1-4} アルコキシ、任意に置換した C_{1-4} アルキルチオ、任意に置換した C_{1-4} アルキルスルフィニル、 CH_2OR_{12} 、アミノ、モノー及びジ- C_{1-6} アルキル置換アミノ、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、 $N(R_{10})S(O)_2R_d$ 、又は5から7員で、任意に酸素原子、硫黄原子若しくは NR_{15} から選択される更に多くのヘテロ原子を含むN-ヘテロシクリル環により、1~3回置換される；

Yは、 X_1-R_a である；

10

X_1 は、酸素原子又は硫黄原子である；

R_a は、 C_{1-6} アルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、これらの成分のそれぞれは、任意に置換されうる；

R_b は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルである；

R_d は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルである；

20

R_4 は、フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、ヘテロアリール又は縮合フェニル含有環(fused phenyl-containing ring)系であり、1又は2の置換基により任意に置換され、これらのそれぞれは、独立して選択され、4-フェニル、4-ナフト-1-イル、5-ナフト-2-イル、又は6-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $-C(Z)OR_{16}$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ 、 $-SR_5$ 、 $-SOR_5$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、 $-NR_{10}C(Z)R_{16}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(Z)OR_f$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_f$ 、 $-S(O)_mR_f$ 、 $-OR_f$ 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 $-ZC(Z)R_f$ 、任意に置換したフェニル、 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_f$ 、 $-NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $-NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ である；

30

R_f は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル又は R_8 である；

vは、0、1、又は2である；

mは、0、1、又は2である；

m'は、1又は2である；

m''は、0、1、2、3、4、又は5である；

R_2 は、水素原子、 $-(CR_{10}R_{23})_nOR_9$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-10} アルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、 C_{5-7} シクロアルケニル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{23})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNO_2$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nOC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $(CR_{10}R_{23})_n$

40

50

$(\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_{11})_n$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{N}(\text{OR}_6)\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{N}(\text{OR}_6)\text{C}(\text{Z})\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}_{19})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{23})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{OR}_{10}$ 、5-(R_{18})-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル又は4-(R_{12})-5-($\text{R}_{18}\text{R}_{19}$)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；但し、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、複素環基及び複素環アルキル基は、任意に置換されうる；

10

n は、0、又は1～10の値の整数である；

Z は、酸素原子又は窒素原子である；

R_5 は、 $-\text{SNR}_7\text{R}_{17}$ である $-\text{SR}_5$ 及び $-\text{SOH}$ である $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ の成分を除く、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル又は NR_7R_{17} であり；

R_6 は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は C_{1-10} アルカノイルである；

R_7 及び R_{17} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキルから選択され、又は R_7 及び R_{17} は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に酸素原子、窒素原子又は NR_{15} から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

20

R_8 は、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_{11}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{18}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{18}$ 、又は $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ であり、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、及びヘテロアリールアルキル基は、任意に置換されうる；

R_9 は、水素原子、 $-\text{C}(\text{Z})\text{R}_{11}$ 、任意に置換した C_{1-10} アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{18}$ 、任意に置換したアリール又は任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルである；

30

R_{10} 及び R_{20} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキルから選択される；

R_{11} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルであり、前記アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルは、任意に置換されうる；

R_{12} は、水素原子又は R_{16} である；

40

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルであり、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に酸素原子、窒素原子又は NR_9 から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

R_{15} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル又は $\text{C}(\text{Z})-\text{C}_{1-4}$ アルキルである；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである；

R_{18} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルであり、前記アリール、アリール

50

アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルは、任意に置換されうる；

R_{19} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである；

R_{23} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルであり、それらの全ては、任意に置換されうる。

【0067】

これらの式の具体的な化合物には、

10

4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

4-[4-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルフォニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

20

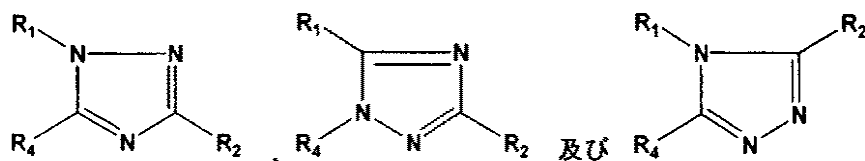
4-[1-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

4-[1-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3-[4-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

並びにこれらの製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【0068】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、或いは、それらの製薬学的に許容できる塩も含まれるが、これらに限定されない：



30

但し、 R^1 は、4-ピリジル、又は4-ピリミジニル環であり、環は、Y、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 CH_2OR_{12} 、アミノ、モノ-及びジ- C_{1-6} アルキル置換アミノ、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、又は5から7員で、任意に酸素原子、硫黄原子若しくはN R_{15} から選択される更に多くのヘテロ原子を含むN-ヘテロシクリル環により、1回又はそれ以上置換される；

40

Yは、 X_1-R_a である；

X_1 は、酸素原子、硫黄原子又はNHである；

R_a は、 C_{1-6} アルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、複素環基 (heterocyclic)、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、これらの成分のそれぞれは、任意に置換されうる；

R_b は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルであり、これらの成分のそれぞれは、任意に置換されうる；

R_4 は、フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、又はヘテロアリールであり

50

、1又は2の置換基により任意に置換され、これらのそれぞれは、独立して選択され、4-フェニル、4-ナフト-1-イル、5-ナフト-2-イル、又は6-ナフト-2-イル置換基に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $-C(Z)OR_{16}$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ 、 $-SR_5$ 、 $-SOR_5$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、 $-NR_{10}C(Z)R_{16}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロゲン、シアノ、 $-C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(Z)OR_f$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_f$ 、 $-S(O)_mR_f$ 、 $-OR_f$ 、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-ZC(Z)R_f$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_f$ 、 $-NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $-NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ である；

R_f は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル又は R_8 である；

v は、0、1、又は2である；

m は、0、1、又は2である；

m' は、1又は2である；

m'' は、0、1、2、3、4、又は5である；

R_2 は、水素原子、 $C(H)(A)(R_{22})$ 、 $-(CR_{10}R_{23})_nOR_9$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-10} アルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、 C_{5-7} シクロアルケニル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{23})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNO_2$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nOC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNR_{10}C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nN(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nN(OR_6)C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nC(=NO_6)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{23})_nNR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、5-(R_{18})-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル又は4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである；但し、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、複素環基及び複素環アルキル基は、任意に置換されうる；

A は、任意に置換したアリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール環であり、又は A は、置換した C_{1-10} アルキル基である；

n は、0、又は1～10の値の整数である；

Z は、酸素原子又は窒素原子である；

R_5 は、 $-SNR_7R_{17}$ である $-SR_5$ 及び $-SOH$ である $-S(O)R_5$ の成分を除く、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル又は NR_7R_{17} である；

R_6 は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は C_{1-10} アルカノイルである；

R_7 及び R_{17} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキルから選択され、又は R_7 及び R_{17} は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に酸素原子、窒素原子又は NR_{15} から選択される更に多くのヘテロ原

10

20

30

40

50

子を含む；

R_8 は、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_n OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NHS(O)_2 R_{18}$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$ であり、前記アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルは、任意に置換されうる；

R_9 は、水素原子、 $-C(Z)R_{11}$ 、任意に置換した C_{1-10} アルキル、 $S(O)_2 R_{18}$ 、任意に置換したアリール又は任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルである； 10

R_{10} 及び R_{20} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキルから選択される；

R_{11} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルであり、前記アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルは、任意に置換されうる；

R_{12} は、水素原子又は R_{16} である；

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した C_{1-4} アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルであり、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に酸素原子、窒素原子又は NR_9 から選択される更に多くのヘテロ原子を含む； 20

R_{15} は、 R_{10} 又は $C(Z)C_{1-4}$ アルキルである；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである；

R_{18} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルである；

R_{19} は、水素原子、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又はアリールである； 30

R_{23} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルであり、それらの全ては、任意に置換されうる。

【0069】

これらの式の具体的な化合物には、

1-(ピリド-4-イル)-3-フェニル-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾール；

1-(6-アミノピリミジン-4-イル)-3-フェニル-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾール； 40

1-[4-(6,7-ジメトキシキナゾリン)]-3-フェニル-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾール；

1-(4-フルオロフェニル)-3-フェニル-5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,4-トリアゾール；

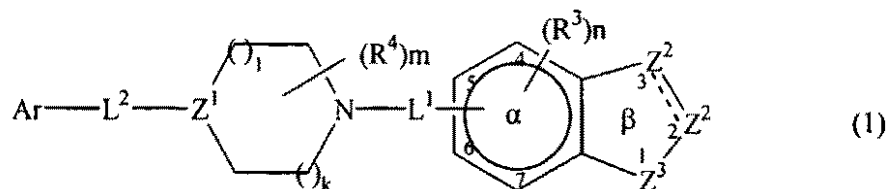
3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-5-フェニル-1,2,4-トリアゾール；

並びにこれらの製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【0070】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、及びその製薬学的に許容で 50

きる塩、又はその製薬学的な組成物も含まれるが、これに限定されない：



但し、

10

は、単結合又は二重結合を表す；

一方の Z^2 は、 CA 又は CR^8A であり、他方は、 CR^1 、 CR^1_2 、 NR^6 又は N であり、それぞれの R^1 、 R^6 及び R^8 は、独立して水素原子又は非干渉置換基である；

A は、 $-CO(X)_jY$ であり、 Y は、 COR^2 又はその同配体 (isostere) であり、 R^2 は、水素原子又は非干渉置換基、 X は、好ましくは長さ $2 \sim 6 \text{ \AA}$ のスペーサーであり、 j は、 0 又は 1 である；

20

Z^3 は、 NR^7 又は O である；

それぞれの R^3 は、独立して、非干渉置換基であるが、「非干渉置換基 (non interfering substituent)」とは、化合物の阻害剤活性を減少させないものである；

n は、 $0 \sim 3$ である；

L^1 及び L^2 のそれぞれは、リンカーである；

それぞれの R^4 は、独立して、非干渉置換基である；

m は、 $0 \sim 4$ である；

Z^1 は、 CR^5 又は N であり、 R^5 は、水素原子又は非干渉置換基である；

30

l 及び k のそれぞれは、 $0 \sim 2$ の整数であり、 l 及び k の合計は、 $0 \sim 3$ である；

Ar は、 $0 \sim 5$ の非干渉置換基で置換されたアリール基であり、 2 つの非干渉置換基は、縮合環を形成することができる。

【0071】

L^2 と結合した Ar の原子と α 環の中心との距離は、好ましくは $4.5 \sim 24 \text{ \AA}$ である。

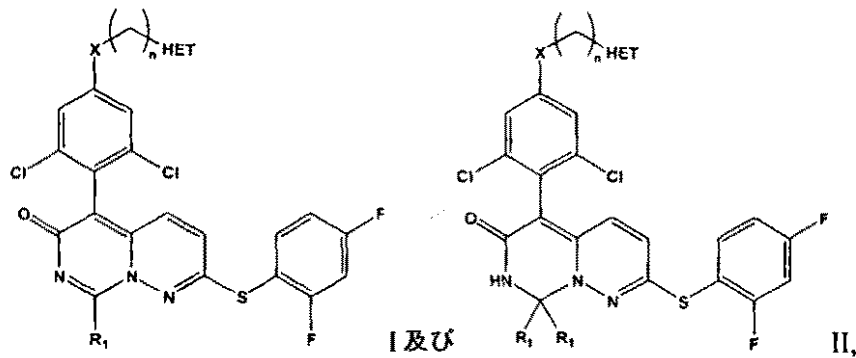
【0072】

本出願において使用する「非干渉置換基」は、式 (1) の化合物の活性を残して定性的に損なわれていない $p38-\alpha$ 活性を阻害する置換基である。したがって、当該置換基は、 $p38-\alpha$ の阻害の程度を変化させてもよい。しかしながら、式 (1) の化合物が $p38-\alpha$ 活性を阻害する能力を残す限り、置換基は「非干渉」として分類されるであろう。 $p38-\alpha$ 活性を阻害するいくつかの化合物の能力を測定する多くの測定法を、技術として利用できる。このような評価のための全血液測定法を、以下に詳細に説明する： $p38-\alpha$ の遺伝子を複製し、蛋白質を組換え型により調製することができ、その活性を、この活性を妨げるため任意に選択される化合物の活性の測定を含めて、測定した。分子の本質的な特徴が、緻密に規定される。「非干渉置換基」により占有される位置は、技術として理解される従来の有機成分により置換されうる。そのような置換基の客観的な限界をテストすることは本発明に対して不適切である。化合物の本質的な特徴は、本出願における特殊性により示されるものである。

50

【0073】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、或いは、それらの製薬学的に許容できる塩も含まれるが、これらに限定されない：



10

但し、HETは、1～4のN、S又はO原子を有する5から7員の複素環であり、複素環は、1～3のC₁－C₄の分岐鎖又は直鎖のアルキル基で置換される。HETは、任意にハロ、シアノ、N(R')₂、OR'、COR'₂、CON(R')₂、及びSO₂N(R'²)₂で置換されうる；

Xは、O又はNR'である；

nは、1～3である；

R'は、水素原子、(C₁－C₃)－アルキル、(C₂－C₃)－アルケニル若しくはアルキニル、フェニル又は、ハロ、メトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、水酸基、メチル若しくはエチルから独立して選択される1～3の置換基で置換されるフェニルから選択される；或いはハロ、メトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、水酸基、メチル若しくはエチルから独立して選択される1～3の置換基で任意に置換した5～6員の複素環系から選択される；

20

R₁は、水素原子、(C₁－C₃)－アルキル、水酸基、又は(C₁－C₃)－アルコキシから選択される；

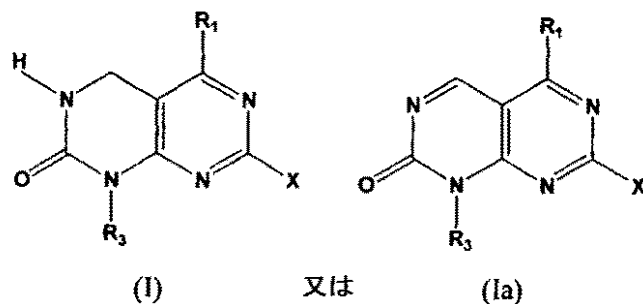
R₂は、水素原子、(C₁－C₃)－アルキル、又は(C₁－C₃)－アルケニロキシから選択される；それぞれは、任意に－N(R')₂、－OR'、－SR'、－C(O)－N(R')₂、－S(O₂)－N(R')₂、－C(O)－OR'、又はR³で置換される；

30

R³は、5～6員の芳香族環状炭素又は複素環系から選択される。

【0074】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、或いは、それらの製薬学的に許容できる塩も含まれるが、これらに限定されない：



40

但し、R₁は、アリール又はヘテロアリール環であり、環は任意に置換される；

R₂は、水素原子、C₁－₁₀アルキル、C₃－₇シクロアルキル、C₃－₇シクロアルキルC₁－₁₀アルキル、アリール、アリールC₁－₁₀アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁－₁₀アルキル、複素環基、又はヘテロシクリルC₁－₁₀アルキル成分である；これらの成分のそれぞれは、水素原子を除き、任意に置換される；

R₃は、C₁－₁₀アルキル、C₃－₇シクロアルキル、C₃－₇シクロアルキルC₁

50

-10 アルキル、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール C_{1-10} アルキル、又はヘテロシクリル C_{1-10} アルキル成分である；これらの成分のそれぞれは、任意に置換されうる；

Xは、 R_2 、 OR_2 、 $S(O)_m R_2$ 又は $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$ 若しくは $(CH_2)_n NR_2 R_4$ である；

nは、0又は1～10の値の整数である；

mは、0又は1若しくは2の値の整数である；

R_4 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換した C_{1-14} アルキル、任意に置換したアリール、若しくは任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルから選択され、又は R_4 及び R_{14} は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に酸素原子、窒素原子又は NR_9 から選択される更に多くのヘテロ原子を含み、環は任意に置換されうる；

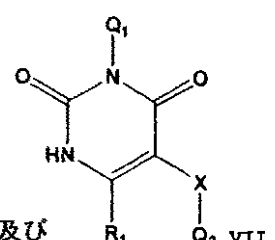
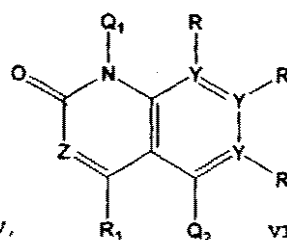
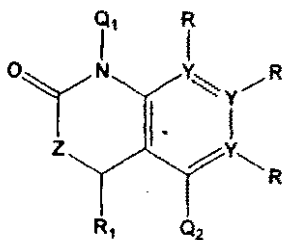
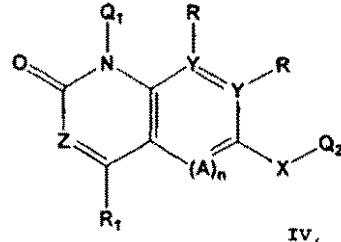
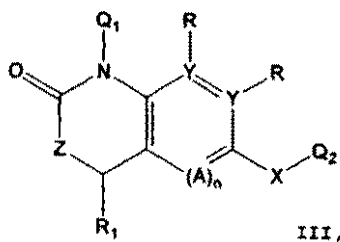
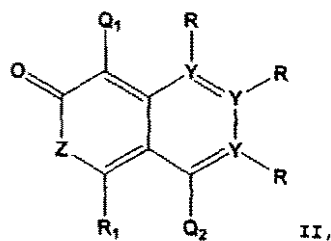
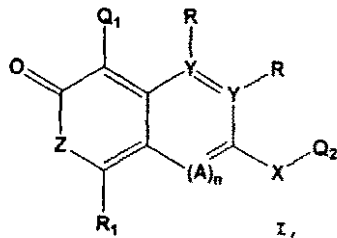
R_6 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキル成分である；これらの成分のそれぞれは、水素原子を除き、任意に置換されうる；

R_9 は、水素原子、 $C(Z)R_6$ 、任意に置換した C_{1-10} アルキル、任意に置換したアリール又は任意に置換したアリール C_{1-4} アルキルである；

Zは、酸素原子又は硫黄原子である。

【0075】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物、或いは、それらの製薬学的に許容できる塩も含まれるが、これらに限定されない：



但し、 Q_1 及び Q_2 のそれぞれは、独立して、5から6員の芳香族環状炭素若しくは複素環系、又は芳香族環状炭素、芳香族複素環若しくは芳香族環状炭素と芳香族複素環との組み合わせを含む8から10員の二環式環系から選択される；

Q_1 を構成する前記環は、1～4の置換基で置換され、この置換基のそれぞれは、独立

して、ハロ； NR'_2 、 OR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 若しくは CONR'_2 で任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル基； NR'_2 、 OR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 若しくは CONR'_2 で任意に置換される $(\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルコキシ基}$ ； NR'_2 ； OCF_3 ； CF_3 ； NO_2 ； $\text{CO}_2\text{R}'$ ； CONR' ； SR' ； $\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}')_2$ ； SCF_3 ； CN ； $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ； $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ； $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ； $\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^4$ ； $\text{N}(\text{R}')\text{R}^4$ ； $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； OR^4 ； $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ ； $\text{OP}(\text{O})_3\text{H}_2$ ；又は $\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$ から選択される；

Q_2 を構成する前記環は、任意に 4 つまでの置換基で置換され、この置換基のそれぞれは、独立して、ハロ； NR'_2 、 OR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 R^3 若しくは CONR'_2 で任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_3$ の直鎖若しくは分岐鎖アルキル基； NR'_2 、 OR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 R^3 若しくは CONR'_2 で任意に置換される $(\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルコキシ基}$ ； NR'_2 、 OCF_3 ； CF_3 ； NO_2 ； $\text{CO}_2\text{R}'$ ； CONR' ； R^3 ； OR^3 ； NR^3 ； SR^3 ； $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ； $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}^3$ ； $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ； SR' ； $\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}')_2$ ； SCF_3 ； $\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$ ；又は CN から選択される；

R' は、水素原子、又はハロ、メトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、水酸基、メチル若しくはエチルから独立して選択される 1～3 の置換基で置換される $(\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルキル}$ ； $(\text{C}_2 - \text{C}_3) - \text{アルケニル}$ ； $(\text{C}_2 - \text{C}_3) - \text{アルキニル}$ ；フェニルから選択される；

R^3 は、5～6 員の芳香族環状炭素又は複素環系から選択される；

R^4 は、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 OR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、若しくは $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ で任意に置換される $(\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ ；或いは $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 OR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、若しくは $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ で任意に置換される 5～6 員の環状炭素又は複素環系から選択される；

X は、存在する場合には、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$ 、又は $-\text{C}(\text{OR}^2)_2-$ から選択される；

それぞれの R は、独立して、水素原子、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 SR^2 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 、から選択されるが、2 つの隣接した R は、任意に互いに結合され、それぞれの Y と共に、これに結合して、4～8 員の環状炭素又は複素環を形成する；

R^2 は、水素原子、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルキル}$ 、若しくは $(\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルケニル}$ から選択され；それぞれ任意に、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 SR' 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}'$ 、若しくは R^3 で置換される；

Y は、 N 又は C である；

Z は、存在する場合には、 N 、 NH 、又は、化学的に可能であれば、 O である；

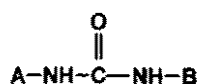
A は、存在する場合には、 N 又は CR' である；

n は、0 又は 1 である；

R_1 は、水素原子、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルキル}$ 、水酸基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルコキシ}$ である。

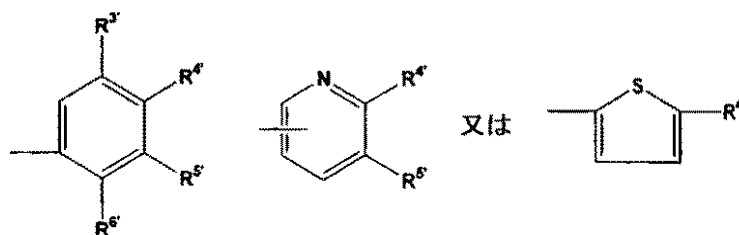
【0076】

本発明の実施において有用な化合物には、下記式の化合物も含まれるが、これに限定されない：



但し、Aは、

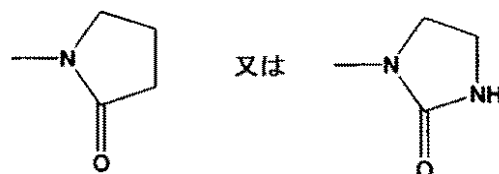
(a)



10

(但し、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は、それぞれ独立して、H、ペルハロまでハロゲンにより任意に置換される C_{1-10} -アルキル、ペルハロアルコキシまでハロゲンにより任意に置換される C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン； NO_2 又は NH_2 である；

$R^{6'}$ は、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 $-NHCO R^1$ ； $-NR^1COR^1$ ； NO_2 ；



20

であり、

$R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、又は $R^{6'}$ のうち1つは、 $-X-Y$ である；

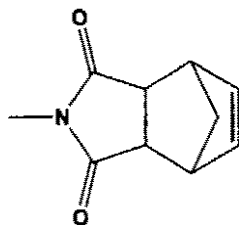
2つの隣接した $R^{4'}$ — $R^{6'}$ は、共に、任意に C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{6-12} アリール、 C_{5-12} ヘテロアリール又は C_{6-12} アラキルにより置換される、アリール又はヘテロアリール環でありうる；

R^1 は、任意にペルハロまでハロゲンにより置換される、 (C_1-C_{10}) -アルキル基である；

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、又は $-O-$ である； 30

Xは、Yがピリジルである場合には、更に単結合である；

Yは、フェニル、ピリジル、ナフチル、ピリドン、ピラジン、ベンゾジオキサン、ベンゾピリジン、ピリミジン又はベンゾチアゾールであり、それぞれ、任意に、 C_{1-10} -アルキル、 C_{1-10} -アルコキシ、ハロゲン、OH、 $-SCH_3$ 若しくは NO_2 又は、Yがフェニルの場合には、



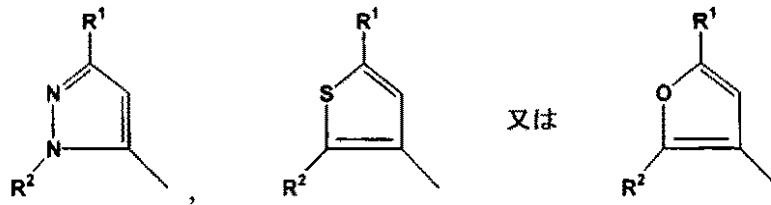
40

により置換される)；

又はその製薬学的に許容できる塩；

或いは、

(b)



(但し、 R^1 は、 C_{3-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、ペルハロまで置換した $C_{1-C_{10}}$ -アルキル、及びペルハロまで置換した $C_{3-C_{10}}$ -シクロアルキルからなる群から選択される；

R^2 は、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{14} -ヘテロアリール、置換した C_6-C_{14} -アリール若しくは置換した C_3-C_{14} -ヘテロアリールである；

但し、 R^2 が置換基である場合には、ペルハロ置換までされるハロゲン、及び $n=0-3$ である V_n からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換されることが好ましく、それぞれの V は、独立して、 $-CN$ 、 $-OC(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $NR^5R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{13} -ヘテロアリール、 C_7-C_{24} -アルカリール (alkaryl)、 C_4-C_{24} -アルカヘテロアリール (alkheteroaryl)、置換した C_{1-10} -アルキル、置換した C_{3-10} -シクロアルキル、置換した C_6-C_{14} -アリール、置換した C_3-C_{13} -ヘテロアリール、置換した C_7-C_{24} -アルカリール及び置換した C_4-C_{24} -アルカヘテロアリールからなる群から選択される；

但し、 V が置換基である場合には、ペルハロ置換までされるハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^5$ 及び $-NO_2$ からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換される；

R^5 及び $R^{5'}$ は、独立して、 H 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_3-C_{13} -ヘテロアリール、 C_7-C_{24} -アルカリール、 C_4-C_{23} -アルカヘテロアリール、ペルハロまで置換した (up to per-halosubstituted) C_{1-10} -アルキル、ペルハロまで置換した C_{3-10} -シクロアルキル、ペルハロまで置換した C_6-C_{14} -アリール及びペルハロまで置換した C_3-C_{13} -ヘテロアリールから選択される)；

又はそれらの製薬学的に許容できる塩；

或いは、

(C) 式 $-L-(M-L^1)_q$ の 40 炭素原子までの置換した成分

(但し、当該成分は、 L が D 、 L^1 に直接結合される 5-6 員環構造である場合には、少なくとも 5 員の置換した環状成分を含み、 M は、少なくとも 1 つの原子を有する橋かけ基 (bridging group) であり、 q は、1-3 の整数であり； L 及び L^1 のそれぞれの環構造は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群の 0-4 員のものを含む；

L^1 は、 $-SO_2R_x$ 、 $-C(O)R_x$ 及び $-C(NR_y)R_z$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基により置換される；

R_y は、水素原子又は、 N 、 S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにペルハロまで任意にハロ置換される 24 の炭素原子までの炭素ベースの成分である；

R_z は、水素原子又は、 N 、 S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される 30 の炭素原子までの炭素ベースの成分であるが、当該 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基は、 N 、 S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換される；

10

20

30

40

50

R_x は、 R_z 又は $NR_a R_b$ であるが、その場合、 R_a 及び R_b は、

i) 独立して、水素原子、

N、S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される 30 の炭素原子までの炭素ベース成分であって、当該 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるもの、或いは

R_f が水素原子又は、N、S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される 24 までの炭素ベース成分であって、当該 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるものである、 $-OSi(R_f)_3$ であり；或いは 10

ii) R_a 及び R_b は、共に、N、S 及び O から選択される 1～3 のヘテロ原子の 5～7 員の複素環構造、或いはハロゲン、水酸基、又は N、S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換される 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基、により置換される、N、S 及び O から選択される 1～3 のヘテロ原子の 5～7 員の複素環構造を形成し；或いは

iii) R_a 又は R_b のうち 1 つは、 $-C(O)-$ 、 C_1-C_5 の二価のアルキレン基又は、成分 L と結合して少なくとも 5 員の環状構造を形成する置換した C_1-C_5 の二価のアルキレン基であり、当該置換した C_1-C_5 の二価のアルキレン基の置換基は、ハロゲン、水酸基、並びに N、S 及び O から選択されるヘテロ原子を任意に含み及びハロゲンにより任意に置換される 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基、からなる群から選択される)； 20

又はその製薬学的に許容できる塩である；

B は、三環系まで置換していない若しくは置換した、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群 (基) の 0～4 員 (環) を含む少なくとも 1 つの 5-若しくは 6-員の芳香族の化学構造を有する 30 の炭素までの原子を伴う、アリール又はヘテロアリール成分；

(但し、B が置換される場合には、B は、ベルハロまでなされるハロゲン及び、n が 0～3 である W_n からなる群から選択される 1 又はそれ以上の置換基により、置換され、それぞれの W は、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(O)NR^7 R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^7$ 、 $-NR^7 C(O)OR^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^7$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{4-23} アルカヘテロアリール、置換した C_{1-10} アルキル、置換した C_{2-10} アルケニル、置換した C_{1-10} アルコキシ、置換した C_{3-10} シクロアルキル、置換した C_{4-23} アルカヘテロアリール及び $-Q-Ar$ からなる群から選択される； 30

W が置換基である場合には、W は、 $-CN$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(O)NR^7 R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^7$ 、 $-NR^7 C(O)OR^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^7$ 及びベルハロまでなされるハロゲンからなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換される； 40

それぞれの R^7 は、独立して、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{4-23} アルカヘテロアリール、ベルハロまで置換した C_{1-10} アルキル、ベルハロまで置換した C_{2-10} アルケニル、ベルハロまで置換した C_{3-10} シクロアルキル、ベルハロまで置換した C_{6-14} アリール及びベルハロまで置換した C_{3-13} ヘテロアリールから選択される；

Q は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)^7$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^7-$ 、 $-NR^7 C(O)-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-(CH_2)_m O-$ 、 $-(CH_2)_m S-$ 、 $-(CH_2)_m N(R^7)-$ 、 $-O(CH_2)_m$ 50

m -、 $-CHX^a-$ 、 $-CX^a_2-$ 、 $-S-(CH_2)_m-$ 及び $-N(R^7)(CH_2)_m-$ であり、この場合において $m=1\sim 3$ であり、 X^a は、ハロゲンである；

Ar は、置換されていない、又はペルハロ置換までハロゲンにより置換され及び任意に Z_{n-1} により置換される、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群（基）の $0\sim 4$ 員（環）を含む $5\sim 10$ 員の芳香族の化学構造であり、この場合において $n-1$ は、 $0\sim 3$ であり、それぞれの Z 置換基は独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)-NR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{4-23} アルカヘテロアリール、置換した C_{1-10} アルキル、置換した C_{3-10} シクロアルキル、置換した C_{7-24} アルカリール及び置換した C_{4-23} アルカヘテロアリールからなる群から選択される；但し、 Z の 1 又はそれ以上の置換基は、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 及び $-NR^7C(O)OR^7$ からなる群から選択される）；

10

又はその製薬学的に許容できる塩である。

【0077】

これらの式の具体的な化合物には、

$N-(5\text{-tert-butyl-2-methylphenyl})-N'-(4\text{-phenyloxyphenyl})$ 尿素；

20

$N-(5\text{-tert-butyl-2-methylphenyl})-N'-(4-(4\text{-methoxyphenyloxy})phenyl)$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-methylphenyl})-N'-(4-(4\text{-pyridinyloxy})phenyl)$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-methylphenyl})-N'-(4-(4\text{-pyridinylmethyl})phenyl)$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-methylphenyl})-N'-(4-(4\text{-pyridinylthio})phenyl)$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-methylphenyl})-N'-(4-(4-(4,7\text{-metano-1H-indol-1,3(2H)-gionylmethyl})phenyl))$ 尿素；

30

$N-(5\text{-tert-butyl-2-phenylphenyl})-N'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-(3-thienyl)phenyl})-N'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-(N-methylaminocarbonyl)methylphenyl})-N'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-(N-methylaminocarbonyl)methylphenyl})-N'-(1\text{-naphthyl})$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-(N-morpholinocarbonyl)methylphenyl})-N'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ 尿素；

40

$N-(5\text{-tert-butyl-2-(N-morpholinocarbonyl)methylphenyl})-N'-(1\text{-naphthyl})$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-(3-tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenyl})-N'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ 尿素；

$N-(5\text{-tert-butyl-2-methylphenyl})-N'-(4-(3\text{-pyridinylmethyl})phenyl)$ 尿素；

$N-(5\text{-trifluoromethyl-2-methylphenyl})-N'-(4\text{-methylphenyl})$ 尿素；

$N-(5\text{-trifluoromethyl-2-methylphenyl})-N'-(4\text{-methyl-2-}$

50

フルオロフェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-フルオロ-3-クロロフェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチル-3-クロロフェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチル-3-フルオロフェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-フェニルオキシ-3,5-ジクロロフェニル) 尿素; 10

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(4-ピリジニルメチル)フェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(4-ピリジニルチオ)フェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(4-ピリジニルオキシ)フェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(3-(4-ピリジニルチオ)フェニル) 尿素;

N-(5-トリフルオロメチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(3-(N-メチルアミノカルボニル)フェニルオキシ)フェニル) 尿素; 20

N-(5-フルオロスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチルフェニル) 尿素;

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチルフェニル) 尿素;

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) 尿素;

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチル-2-フルオロフェニル) 尿素;

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチル-3-フルオロフェニル) 尿素; 30

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチル-3-クロロフェニル) 尿素;

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-フルオロ-3-クロロフェニル) 尿素;

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-フルオロ-3-メチルフェニル) 尿素;

N-(5-(ジフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(2,3-ジメチルフェニル) 尿素;

N-(5-(トリフルオロメタンスルフォニル)-2-メトキシフェニル)-N'-(4-メチルフェニル) 尿素; 40

N-(3-メトキシ-2-ナフチル)-N'-(2-フルオロフェニル) 尿素;

N-(3-メトキシ-2-ナフチル)-N'-(4-メチルフェニル) 尿素;

N-(3-メトキシ-2-ナフチル)-N'-(3-フルオロフェニル) 尿素;

N-(3-メトキシ-2-ナフチル)-N'-(4-メチル-3-フルオロフェニル) 尿素;

N-(3-メトキシ-2-ナフチル)-N'-(2,3-ジメチルフェニル) 尿素;

N-(3-メトキシ-2-ナフチル)-N'-(1-ナフチル) 尿素;

N-(3-メトキシ-2-ナフチル)-N'-(4-(4-ピリジニルメチル)フェニル) 尿素; 50

N- (3-メトキシ-2-ナフチル) -N' - (4- (4-ピリジニルチオ) フェニル) 尿素;

N- (3-メトキシ-2-ナフチル) -N' - (4- (4-メトキシフェニルオキシ) フェニル) 尿素;

N- (3-メトキシ-2-ナフチル) -N' - (4- (4- (4, 7-メタノー1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオニル) メチル) フェニル) 尿素;

N- (2-ヒドロキシ-4-ニトロ-5-クロロフェニル) -N' - (フェニル) 尿素;

N- (2-ヒドロキシ-4-ニトロ-5-クロロフェニル) -N' - (4- (4-ピリジニルメチル) フェニル) 尿素;

及びそれらの製薬学的に許容できる塩である。

10

【0078】

そのような化合物は、公開されたPCT出願である、WO96/21452号、WO96/40143号、WO97/25046号、WO97/35856号、WO98/25619号、WO98/56377号、WO98/57966号、WO99/32110号、WO99/32121号、WO99/32463号、WO99/61440号、WO99/64400号、WO00/10563号、WO00/17204号、WO00/19824号、WO00/41698号、WO00/64422号、WO00/71535号、WO01/38324号、WO01/64679号、WO01/66539号、及びWO01/66540号に記載されており、これらのそれぞれは、参照により本出願に組み込まれる。

20

【0079】

置換基としてアルケニル又はアルキニル成分が存在する本出願における全ての場合において、不飽和結合、即ち、ビニレン又はアセチレン結合、が、OR_f又は確実にR₂成分における場合には、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子成分と直接結合されないことが好ましい。

【0080】

本出願において使用される「任意に置換した」は、特に規定されていない限り、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素等のハロゲン; 水酸基; 水酸基で置換したC₁₋₁₀アルキル; メトキシ若しくはエトキシ等のC₁₋₁₀アルコキシ; メチルチオ、メチルスルフィニル若しくはメチルスルフォニル等の、mが0、1、又は2であるS(O)_mアルキル; NR₇R₁₇基におけるようなアミノ、モノ及びジ置換したアミノ; 或いは、NR₇R₁₇が窒素原子と共に、これと結合して、O、N、及びSから選択される更に多くのヘテロ原子を任意に含む5-から7-員環を形成するように環化しうる場合; メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル等若しくはシクロプロピルメチル等のC₁₋₁₀アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキル基; CF₃等のハロ置換したC₁₋₁₀アルキル; アリール成分も1若しくは2回ハロゲン; 水酸基; 水酸基で置換したアルキル; C₁₋₁₀アルコキシ; S(O)_mアルキル; NR₇R₁₇基におけるようなアミノ、モノ及びジ置換したアミノ; アルキル若しくはCF₃により置換されうる、フェニル等の任意に置換したアリール、又はベンジル、フェネチル等の任意に置換したアリールアルキル; のような基で置換されることを意味するものとする。

30

40

【0081】

本発明において有用な阻害剤は、全ての製薬学的に許容できる塩の状態で使用されうる。用語「製薬学的に許容できる塩」は、製薬学的に許容できる無毒性の塩基又は酸から調製される塩を意味する。本発明によって利用される化合物が酸性である場合には、その対応する塩を、無機塩基及び有機塩基を含む製薬学的に許容できる無毒性の塩基から、簡便に調製することができる。そのような無機塩基に由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅 (原子価の高いもの及び原子価の小さいもの)、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン (原子価の高いもの及び原子価の小さいもの)、カリウム、ナトリウム、亜鉛及びその他同種類のものの塩が含まれる。アンモニウム、カル

50

シウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩が特に好ましい。製薬学的に許容できる有機の無毒性の塩基に由来する塩には、第一、第二及び第三アミン、並びに環状アミン、及び天然に存在する及び合成される置換したアミン等の置換したアミンが含まれる。無機及び有機酸の塩基性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸及びマンデル酸 もまた含まれる。更に、前記記載の化合物の製薬学的に許容できる塩は、また、例えば、置換基がカルボキシ成分を含む場合には、製薬学的に許容できるカチオンを用いて形成されうる。適当な製薬学的に許容できるカチオンは、当業者において公知であり、これには、アルカリ性カチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン及び第四アンモニウムカチオン 10

【0082】

他の製薬学的に許容できる有機の無毒性の塩基であって、これから塩を形成することができるものには、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルフォリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、及びトロメタミン等のイオン交換樹脂が含まれる。 20

【0083】

p38MAPキナーゼ阻害剤を、単一の治療剤として又は他の治療剤と組み合わせて用いることができる。これらの化合物と有効に組み合わせることができる薬剤には、免疫系の細胞を標的にするモノクローナル抗体、抗体又は免疫性若しくは非免疫性サイトカインを標的にする可溶性レセプター若しくはレセプター融合蛋白、及び細胞分裂、タンパク質合成、又はmRNA転写若しくは翻訳の小さい分子の阻害剤、或いは免疫細胞の分化、活性化又は機能（例えば、サイトカイン分泌）の阻害剤が含まれる。

【0084】

本出願において使用される下記用語は、下記のことを意味する：

「ハロ (halo)」又は「ハロゲン (halogen)」には、ハロゲン：クロロ、フルオロ、 30
ブロモ及びヨードが含まれる；

「C₁₋₁₀ アルキル」又は「アルキル」は、他のことで鎖長が制限されない限り、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル等を含むが、これらに限定されない1から10の炭素原子の直鎖及び分岐鎖両方のラジカルである；

用語「シクロアルキル」は、本出願において、シクロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル等を含むが、これらに限定されない環状ラジカル、好ましくは3から8の炭素原子の環状ラジカルを意味するために、用いられる；

用語「シクロアルケニル」は、本出願において、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニル等を含むが、これらに限定されない、少なくとも1つの二重結合を有する環状ラジカル、 40
好ましくは5から8の炭素原子の環状ラジカルを意味するために、用いられる；

用語「アルケニル」は、全ての出現について本出願において、鎖長が制限されない限り、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、及び2-ブテニル等を含むが、これらに限定されない、鎖における二つの炭素原子間に少なくとも1つの二重結合が存在する、2~10の炭素原子の直鎖又は分岐鎖のラジカルを意味するために、用いられる；

「アリール」は、フェニル及びナフチルである；

「ヘテロアリール」は（それ自体で又は「ヘテロアリールオキシ」若しくは「ヘテロアリールアルキル」等の、いくつかの組み合わせにおいて）、ピロール、ピラゾール、フラン、チオフェン、キノリン、イソキノリン、キナゾリニル、ピリジン、ピリミジン、オキ 50

サゾール、チアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、イミダゾール、若しくはベンゾイミダゾール等を含むが、これらに限定されない、5～10員の芳香環系であって、1又はそれ以上の環が1又はそれ以上のN、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子を含む芳香環系である；

「ヘテロサイクリック（複素環）」は（それ自体で又は「ヘテロシクリルアルキル」等の、いくつかの組み合わせにおいて）、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、若しくはイミダゾリジン等を含むが、これらに限定されない、飽和又は部分的に不飽和の4～10員環系であって、1又はそれ以上の環が1又はそれ以上のN、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子を含む環系である；

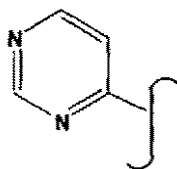
用語「アラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロサイクリック（複素環）アルキル」は、本出願において、別に指示がない限り、本出願においても定義したアリール、ヘテロアリール若しくはヘテロサイクリック（複素環）成分と結合したC₁ - 4の前記定義したアルキルを意味するために、用いられる； 10

「スルフィニル」は、対応するスルフィドのオキシドS（O）であり、「チオ」は、そのスルフィドを意味し、用語「スルフォニル」は、十分にオキシド化したS（O）₂成分である；

「アロイル」は、Arが前記定義したようなフェニル、ナフチル、又はアリールアルキル誘導体であるC（O）Arであり、そのような基は、ベンジル及びフェネチルを含むが、これらに限定されない；

「アルカノイル」は、アルキルが前記定義されたものであるC（O）C₁ - 10アルキルである。 20

本出願における目的として、R₁又R₂の「核」4-ピリミジニル成分は、下記式を意味する：



【0085】

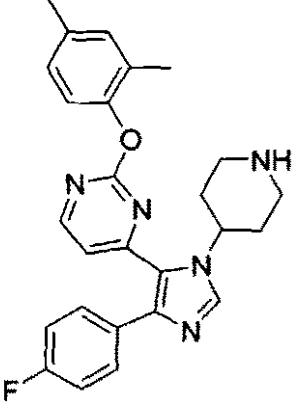
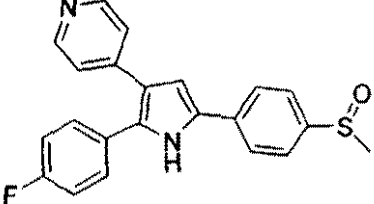
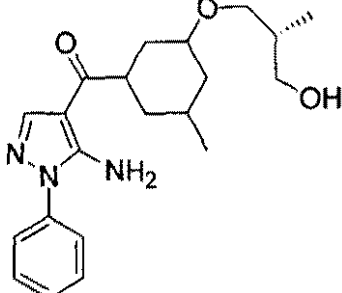
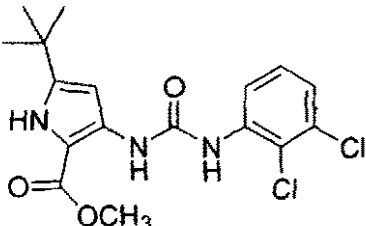
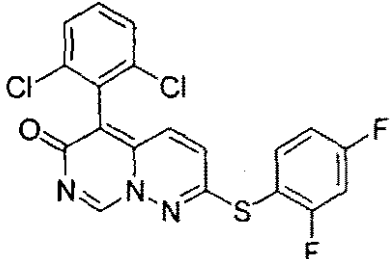
本発明の実施において有用な化合物は、1又はそれ以上の不斉炭素原子を含むことができ、ラセミ及び任意に活性型で存在することができる。これらの化合物の全ての使用が、本発明の目的の範囲内に含まれる。 30

【0086】

本発明の実施において有用な化合物には、下記表A～Cに示される複数の化合物も含まれるが、これらに限定されない；

【0087】

表 A

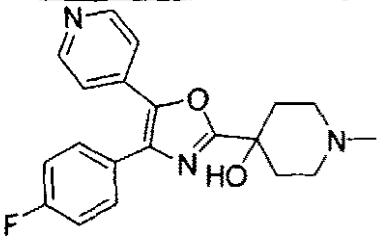
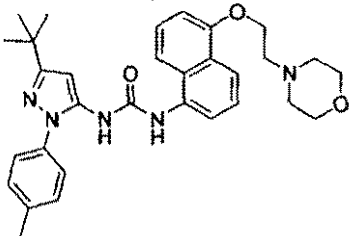
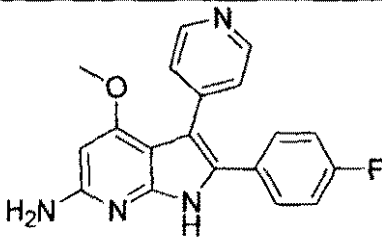
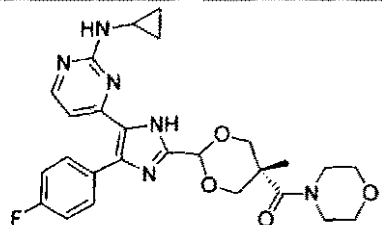
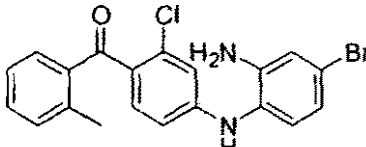
化学構造	参照により本出願に組み込まれる各引例
	WO-00166539, WO-00166540, WO-00164679, WO-00138324, WO-00064422, WO-00019824, WO-00010563, WO-09961440, WO-09932121, WO-09857966, WO-09856377, WO-09825619, WO-05756499, WO-09735856, WO-09725046, WO-09640143, WO-09621452; Gallagher, T.F., <i>et. Al.</i> , <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 5:49 (1997); Adams, J.L., <i>et al.</i> , <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 8:3111-3116 (1998)
	De Laszlo, S.E., <i>et. Al.</i> , <i>Bioorg Med Chem Lett.</i> 8:2698 (1998)
	WO-09957101; Poster presentation at the 5 th World Congress on Inflammation, Edinburgh, UK. (2001)
	WO-00041698, WO-09932110, WO-09932463
	WO-00017204, WO-09964400

10

20

30

40

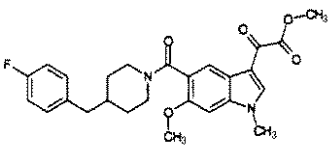
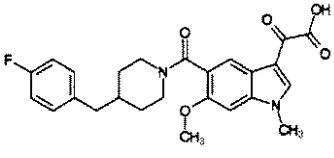
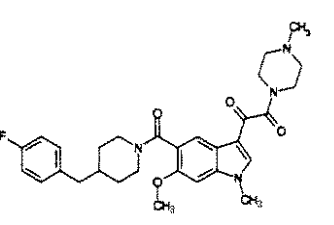
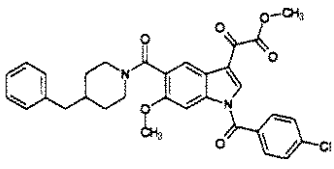
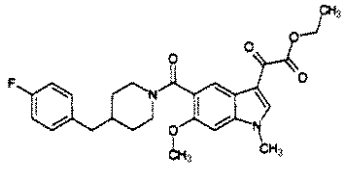
化学構造	参照により本出願に組み込まれる各引例
	Revesz, L., et al., <i>Bioorg Med Chem Lett.</i> 10:1261 (2000)
	WO-00207772
	Fijen, J.W., et al., <i>Clin. Exp. Immunol.</i> 124:16-20 (2001); Wadsworth, S.A., et al., <i>J. Pharmacol. Expt. Therapeut.</i> 291:680 (1999)
	Collis, A.J., et al., <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 11:693-696 (2001); McLay, L.M., et al., <i>Bioorg Med Chem</i> 9:537-554 (2001)
	WO-00110865, WO-00105749

10

20

30

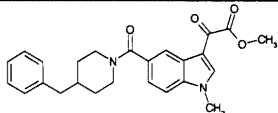
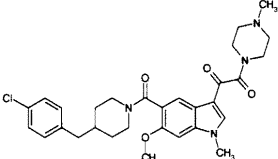
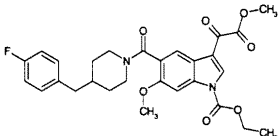
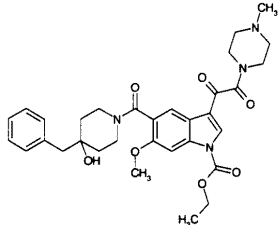
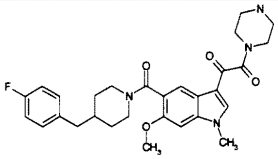
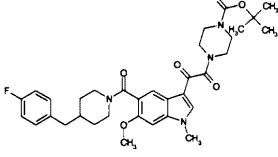
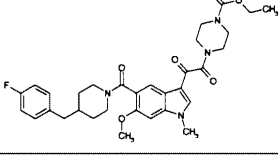
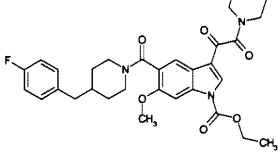
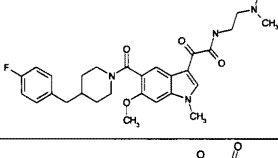
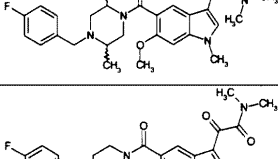
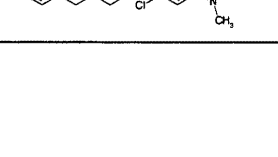
表B

化合物 #	構造
1	
2	
3	
4	
5	

10

20

30

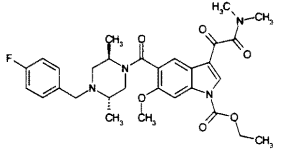
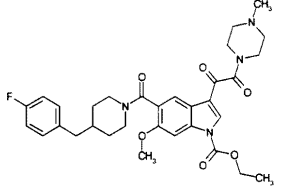
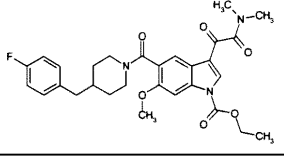
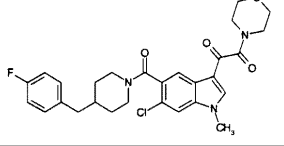
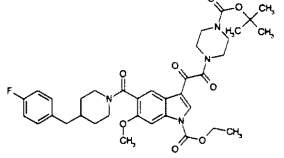
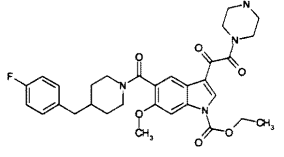
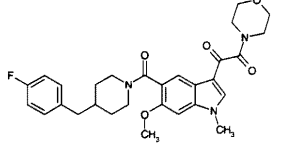
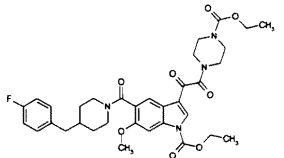
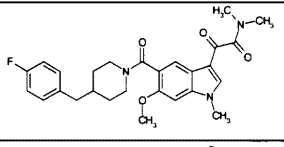
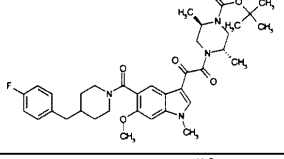
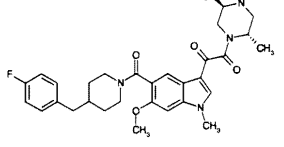
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

10

20

30

40

17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

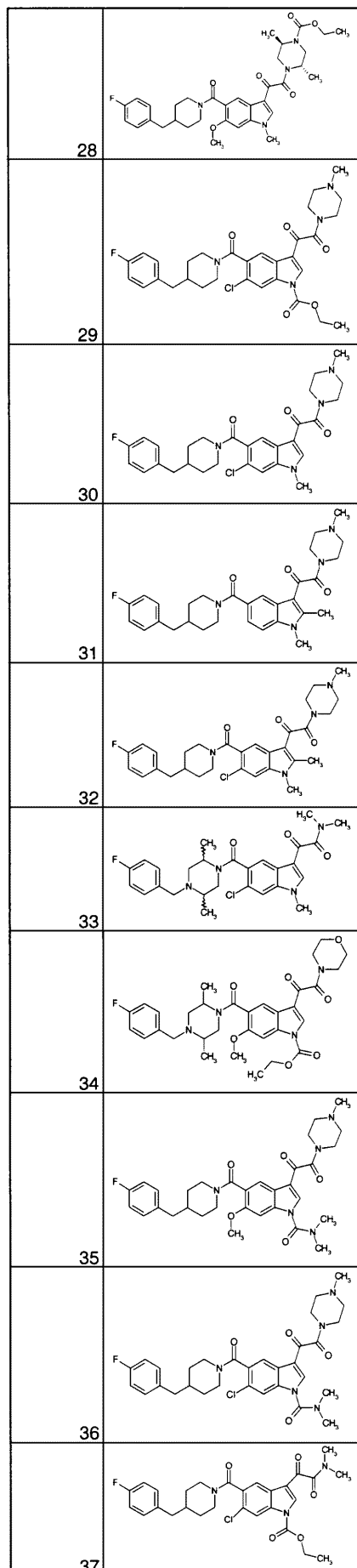
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

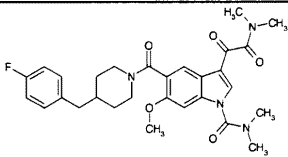
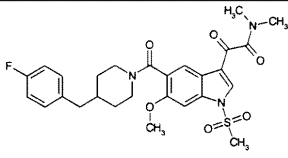
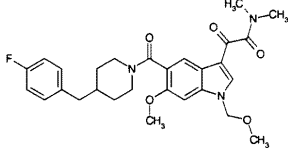
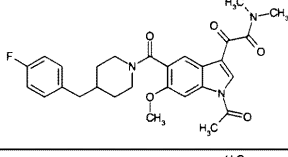
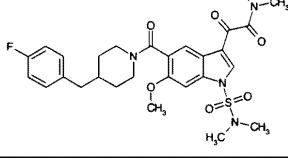
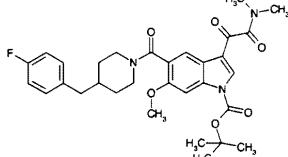
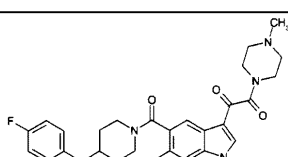
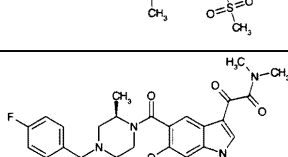
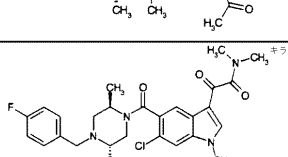
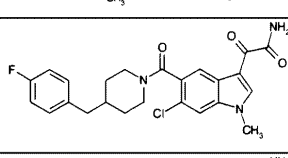
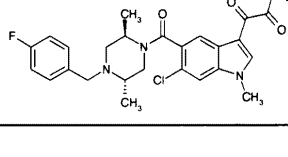
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

10

20

30

40

49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

10

20

30

40

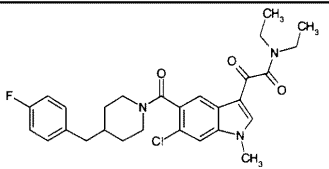
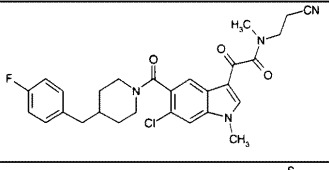
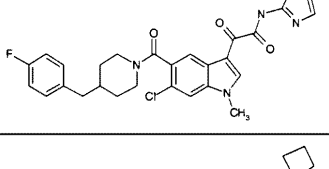
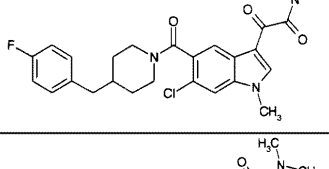
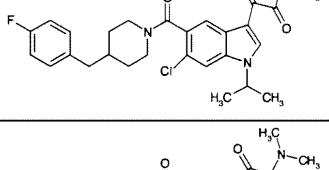
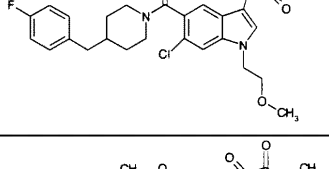
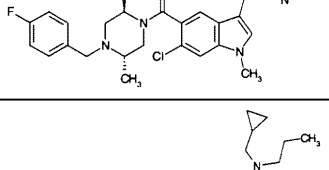
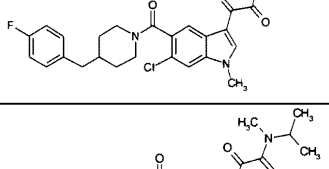
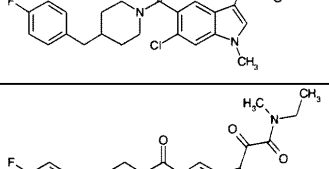
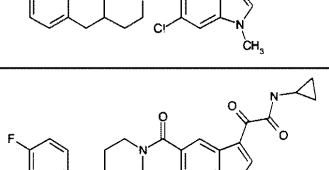
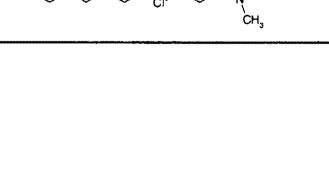
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

10

20

30

40

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

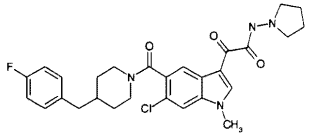
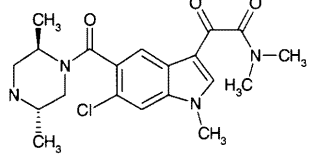
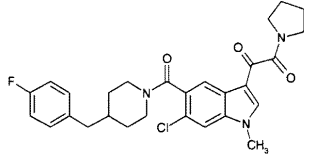
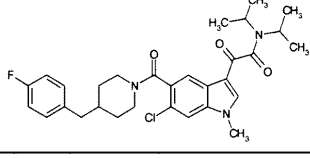
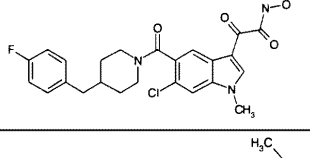
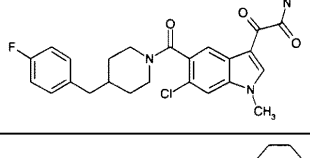
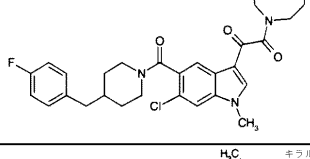
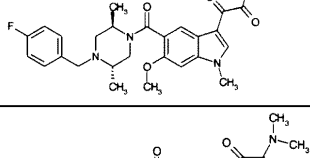
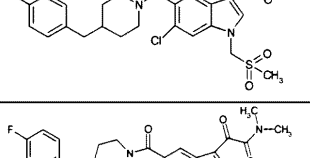
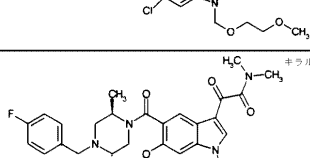
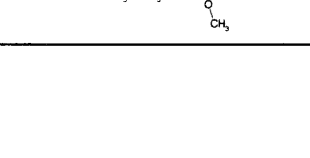
10

20

30

40

50

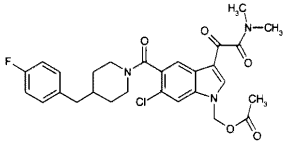
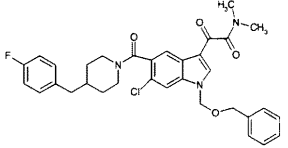
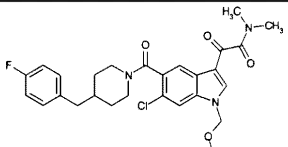
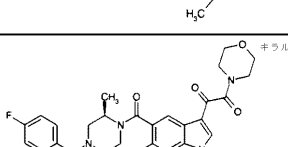
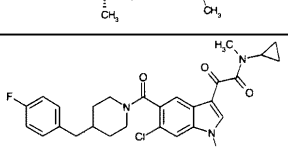
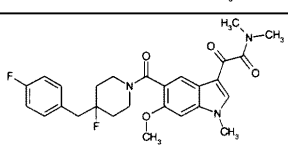
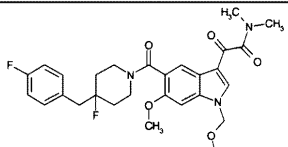
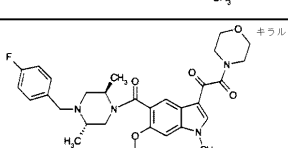
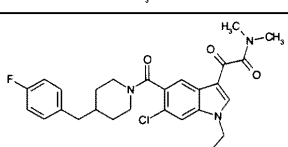
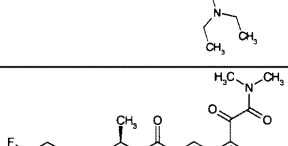
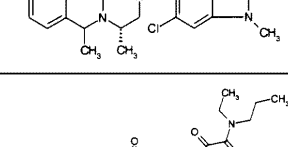
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

10

20

30

40

93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

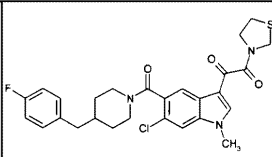
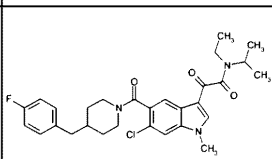
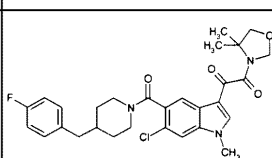
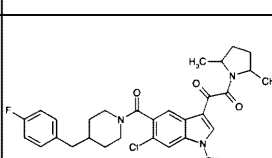
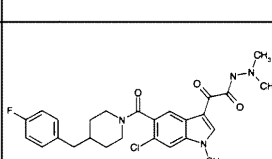
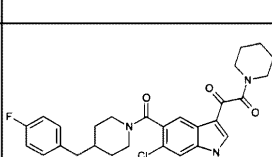
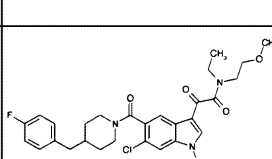
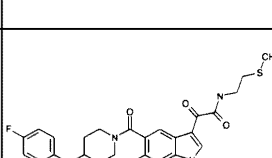
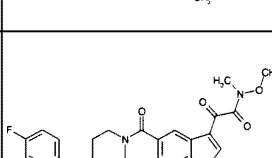
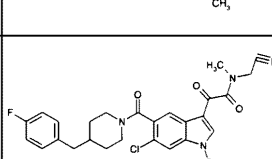
10

20

30

40

50

104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

10

20

30

40

114	
115	
116	

10

20

30

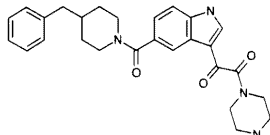
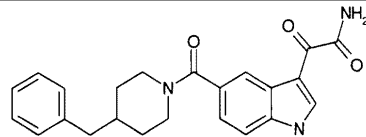
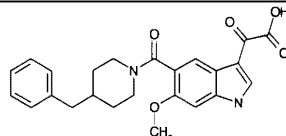
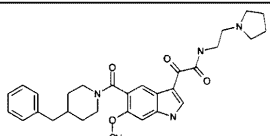
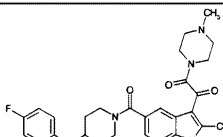
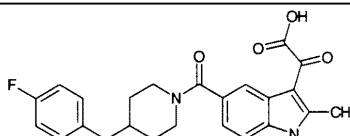
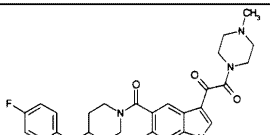
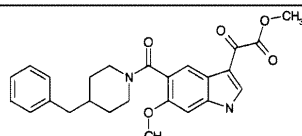
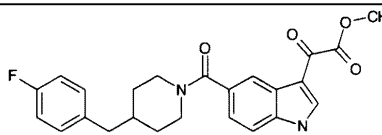
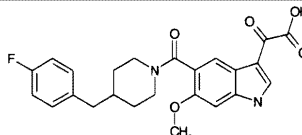
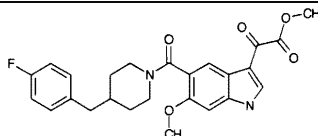
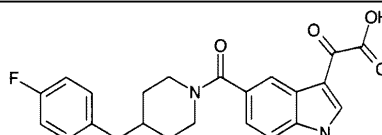
40

50

【 0 0 8 9 】

表C

化合物 #	分子構造
117	
118	
119	
120	
121	

122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

10

20

30

40

50

134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

10

20

30

40

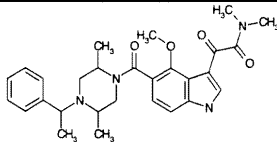
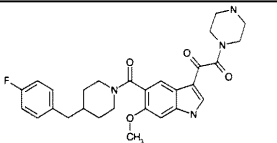
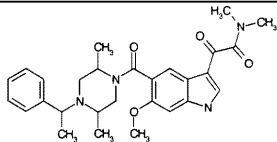
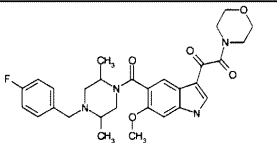
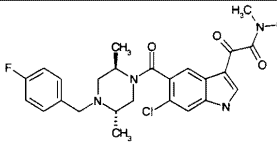
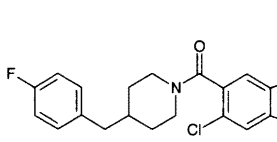
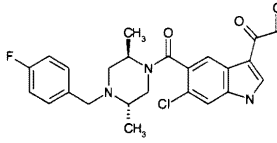
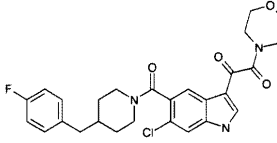
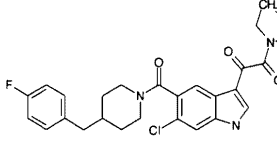
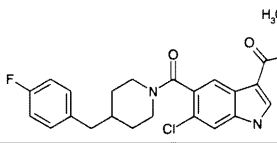
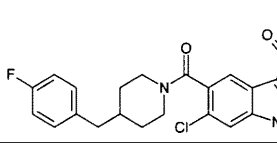
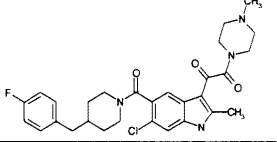
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

10

20

30

40

158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

10

20

30

40

【0090】

前記した複数の化合物は、指標及び具体例のみのために与えられる。 p 3 8 キナーゼの 50

他の修飾因子が、それら修飾因子が標的蛋白質を基準として十分な活性を示すと規定されて、本発明において有用であることを理解すべきである。

【0091】

〔処方及び投与方法〕

本発明において有用な製薬組成物は、p38MAPキナーゼ阻害剤（前記記載したもの等）並びに製薬学的に許容できる担体、賦形剤、希釈剤及び／又は塩を含む。

【0092】

製薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は塩は、当該担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は塩が、製剤（処方）のうち他の成分のそれぞれの作用に影響を及ぼしてはならないこと、p38MAPキナーゼ阻害剤の治療上の利点を害する影響を及ぼさないこと、及びそのレシピエント（受給者）に対して有害でないこと、を意味する。 10

【0093】

本発明を実施するため化合物又はその製薬組成物の投与を、全身的及び／又は局所的に（例えば、骨折、骨切断、又は整形外科術の部位に）前記化合物を与える全ての方法によって行うことができる。これらの方法には、経口経路、非経口経路、及び十二指腸内経路等が含まれる。

【0094】

局所的な投与において、前記化合物及びその製薬組成物は、骨折、骨切断、又は移植の部位に、例えば、骨折部位若しくは骨治癒部位に適当な溶媒（例えば、落花生油等の油性溶媒）中に入れて前記化合物を注射することにより或いは開手術（open surgery）の場合には、骨ろう、鈣質除去された骨粉、重合体の骨接合剤（polymeric bone cement）、骨のシーラント、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、及びポリ乳酸－ポリグリコール酸等の適当な担体中に入れてそのような化合物を骨折部位若しくは骨治癒部位へ局所投与することにより、投与される。一方、局所的な投与を、適当な担体を使用した前記化合物の溶液又は分散液をその表面上に塗布することによって、或いはダクロンメッシュ（dacron-mesh）、ジェルフフォーム（gel-foam）及びキール骨（kiel bone）、若しくは補綴等の整形外科において通常使用される固体又は半固体の移植片（インプラント）にそれを配合することによって、行うことができる。 20

【0095】

局所的な投与のため、前記化合物又はその製薬組成物を、1又はそれ以上の担体中に懸濁又は溶解される活性成分を含む適当な軟膏中に処方することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鈣油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、ラクトース等の糖及び水が含まれるが、これらに限定されない。一方、前記製薬組成物を、1又はそれ以上の担体中に懸濁又は溶解される活性成分を含む適当なローション剤或いはクリーム中に処方することができる。適当な担体には、鈣油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルろう（cetyl esters wax）、セテアリールアルコール（cetearyl alcohol）、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が含まれるが、これらに限定されない。 30

【0096】

治療されるべき個々の状態、障害又は疾患（疾病）に依存するが、その他の治療剤を、p38MAPキナーゼ阻害剤と共に投与することができる。それらの治療剤を、p38MAPキナーゼ阻害剤含有組成物から、多様な投薬の療法の一部として、どのような順序でも連続して投与することができる（連続又は間欠投与）。一方、それらの剤を、単一の組成物においてp38MAPキナーゼ阻害剤と共に混ぜて、単独の投薬形態の一部とすることができる（同時又は併用投与）。 40

【0097】

経口投与のため、本発明において有用な製薬組成物は、液剤、懸濁液、錠剤、丸薬、カプセル剤、散剤、顆粒剤、半固体剤（semisolid）、徐放性製剤、エリキシル剤、及び煙霧剤等の形態をとることができる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシ 50

ウム等の各種賦形剤を含む錠剤は、デンプン、好ましくはジャガイモ若しくはタピオカデンプン、及び一定の複合ケイ酸塩等の各種崩壊剤と共に、ポリビニルピロリドン、ショ糖、ゼラチン、及びアラビアゴム等の結合剤と共に用いられる。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム (sodium lauryl sulfate) 及びタルク等の滑剤が、錠剤にする用途として、多くの場合、極めて有用である。同様の型の固体組成物もまた、軟及び硬カプセル剤 (soft and hard-filled gelatin capsule) におけるフィラー (充填剤) として、用いられる；この点について、好ましい材料にもラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液及び／又はエリキシル剤が経口投与のため望まれる場合には、本発明の化合物を、各種甘味剤、調味剤、着色剤、乳化剤及び／又は懸濁剤、並びに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びそれらの各種同様の組み合わせ等の希釈剤と組み合わせることができる。

10

【0098】

処方を選択は、薬剤投与の方式（例えば、経口投与に関しては、錠剤、丸薬又はカプセル剤の形態での処方が好ましい）及び薬剤物質の生体利用度等の各種要因に依存する。近年、表面積を増大させる、即ち粒子径を小さくすることにより生体利用度を増大させることができるという原理に基づいて、製薬学的な製剤が、生体利用度が低い薬剤のため、特に開発された。例えば、米国特許第4,107,288号には、10から1000nmの範囲の粒子径の粒子であって、その活性材料が巨大分子の架橋マトリックス上に支持される粒子を有する製薬学的な製剤が記載されている。米国特許第5,145,684号には、薬剤物質が、表面修飾因子の存在下、ナノパーティクル（平均粒子径400nm）まで微粉碎され、それから、液体培地に分散されて著しく高い生体利用度を示す製薬学的な製剤を与えるという製薬学的な製剤の製造が記載されている。

20

【0099】

本出願において使用される用語「非経口 (parenteral)」は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下、髄内及び関節内の注射並びに注入を含む投与方式を意味する。非経口注射用の製薬組成物は、製薬学的に許容できる無菌の水性又は非水性の溶液、分散液、懸濁液又乳濁液（エマルジョン）並びに使用直前に無菌の注射用溶液又は分散液中に再構成するための無菌パウダーを含む。水性溶液は、静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内の注射の用途として、特に適している。この点について、用いられる無菌の水性媒体は、当業者にとって公知の標準の技術により、全て容易に得られる。適当な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルには、例えば、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコール等）、カルボキシメチルセルロース及びそれらの適当な混合物、植物油（オリーブ油等）、並びにオレイン酸エチル等の注射用有機酸エステルが含まれる。適当な流動度を、例えば、レシチン等の被膜材料の使用によって、分散液の場合には必要とする粒子径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

30

【0100】

本発明において有用な製薬組成物には、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤に限定されないが、これ等の補助剤も含有させることができる。例えば、パラベン、クロロブタノール、及びフェノールソルビン酸等の各種抗菌及び抗真菌剤を含有させることにより、微生物の作用の防止をすることができる。糖、及び塩化ナトリウム等の等浸透圧剤 (isotonic agent) を含有させることが好ましいこともある。モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン等の吸収を遅らせる剤を含有させることにより、注射用製薬の形態に持続吸収性をもたらすことができる。

40

【0101】

場合によっては、薬剤の効果を持続させるため、皮下又は筋肉内注射からの吸収を遅くすることが好ましい。これについては、水溶性の低い結晶又は非結晶材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。そのときの薬剤の吸収率は、その溶解率に依存するが、この溶解率はまた、結晶サイズ及び結晶形態に依存する。一方、非経口的に投与した剤形の吸収の遅延は、油状ビヒクル中に薬剤を溶解又は懸濁させることにより達成され

50

る。

【0102】

注射用徐放性製剤 (depot) の形態は、ポリ乳酸、ポリグリコール化合物 (polyglycolide) 及びポリ乳酸-ポリグリコール化合物等の生分解性高分子において薬剤のマイクロカプセル化マトリックス (microencapsule matrices) を形成させることによって作られる。高分子に対する薬剤の割合及び用いられる特定の高分子の性質に依存して、薬剤放出の割合が調節されうる。他の生分解性高分子には、例えば、ポリ (オルトエステル) 及びポリ (無水物 (anhydride)) が含まれる。徐放性の注射用製剤はまた、体組織に適合性のあるリポソーム又は微小乳濁液 (microemulsion) 中に薬剤を閉じ込めることにより調製される。

10

【0103】

注射用製剤を、例えば、細菌保持フィルターにより、或いは殺菌剤を、使用直前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体に溶解又は懸濁させることができる無菌固体組成物の形で、配合させることにより、滅菌することができる。

【0104】

徐注入による投与は、くも膜下腔内又は硬膜外経路が用いられるときに、特に有効である。一定の割合で化合物を送達することにおいて有用である多数の移植可能又は身体に取り付け可能なポンプが知られている。米国特許第 4, 619, 652 号を確認されたい。

【0105】

懸濁液には、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化したイソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、マイクロクリスタリンセルロース、アルミニウムメタ水酸化物、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、並びこれらの混合物等の懸濁剤を含有させることができる。

20

【0106】

経皮 (例えば、局所) 投与を目的として、希薄無菌の、水性又は部分的に水性の溶液 (多くの場合、約 0.1 % から 5 % 濃度において)、その他上記非経口の溶液の類似物が調製される。

【0107】

本発明において有用な製薬組成物を、経鼻のエアロゾル又は吸入により、投与することもできる。そのような組成物は、製薬製剤の技術において公知の技術に従って、調製され、ベンジルアルコール又は他の適当な防腐剤、生体利用度を増強させる吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の通常の可溶化又は分散剤を用いて、生理食塩水中で溶液として調製されうる。

30

【0108】

加圧していない粉体組成物においては、きれいに分離した形態にある活性成分を、例えば、直径 100 μm までの大きさの粒子を含むより大きいサイズの製薬学的に許容できる不活性担体と混合して、使用することができる。適当な不活性担体には、ラクトース等の糖が含まれる。好ましくは、少なくとも 95 重量 % の活性成分の粒子が、0.01 から 10 μm までの範囲内において効果的な粒子径を有する。

【0109】

一方、組成物を加圧することができ、これには、例えば、窒素、二酸化炭素又は液化ガス推進剤等の圧縮ガスを含有させることができる。液化推進用媒体及び実際の全組成物は、好ましくは、その活性成分がその中に実質的な程度までも溶解しないようにする。加圧した組成物には、界面活性剤を含有させることもできる。界面活性剤を、液体又は固体の非イオン界面活性剤にすることができ、或いは固体のアニオン界面活性剤にすることができる。ナトリウム塩の形態では、固体のアニオン界面活性剤を使用することが好ましい。

40

【0110】

直腸又は膣投与用組成物は、好ましくは、本発明の化合物をカカオバター、ポリエチレングリコール、若しくは坐剤ろう (suppository wax) 等の、室温で固体であるが体温で液体であり、そのため直腸又は膣内で溶解し薬剤を放出する適当な非刺激性の賦形剤或い

50

は担体と混合することによって調製することができる坐剤である。

【0111】

本発明において有用な組成物を、リポソームの形態で投与することもできる。技術として知られているように、リポソームは一般にリン脂質又は他の脂質物質から誘導される。リポソームは、水性媒体中に分散される単分子膜又は多重膜の水和液体結晶 (hydrated liquid crystal) により形成される。リポソームを形成することができる全ての無毒性の生理学的に許容でき、かつ代謝できる脂質を使用することができる。リポソームの形態にある本発明の組成物には、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、及び賦形剤等を含

有させることができる。好ましい脂質は、天然及び合成両方の、リン脂質及びホスファチジルコリン (レシチン類) である。リポソームを形成する方法は、技術として知られている (例えば、Prescott, E., Meth. Cell Biol. 14:33 (1976) 参照)。

10

【0112】

他の製薬学的に許容できる担体には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清蛋白、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ (colloidal silica)、及び三珪酸マグネシウム等の塩若しくは電解質、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート類、ロウ類、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール並びに羊毛脂を含むがこれらに

限定されない全ての形態の無毒性の固体、半固体若しくは液体の充填剤、希釈剤、カプセル化材料又は製剤助剤が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0113】

固体の製薬賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、ショ糖 (スクロース)、ゼラチン、麦芽、米、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、及び乾燥脱脂乳等が含まれるが、これらに限定されない。液体及び半固体の賦形剤については、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール及び、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、及びゴマ油等の石油、動物性、植物性、又は合成由来の油類を含む各種油類から選択することができる。好ましい液体担体、特に注射用溶液のための液体担体には、水、生理食

塩水、水性ブドウ糖 (デキストロース)、及びグリコールが含まれる。

30

【0114】

一定の量の活性成分を用いて各種製薬組成物を調製する方法は、当業者に知られており、この開示の事実として明白に理解できるであろう。他の適当な製薬賦形剤及びそれらの処方は、E. W. Martin編、Mack Publishing Company、「レミントン製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Science)」第19版 (1995) に記載されている。

【0115】

本発明において有用な製薬組成物は、0.1%~95%、好ましくは1%~70%の本発明の化合物を含むことができる。少なくとも、投与されるべき組成物又は製剤は、治療される被験者の状態 (健康状態)、障害又は疾患を治療するために効果的な量で、本発明に従って、ある含量の化合物 (複数) を含有するであろう。

40

【0116】

この技術について通常の知識を有するもの (当業者) のうちある者は、p38MAPキナーゼ阻害剤の製薬学的に効果的な量については、経験的に決定することができ、純粋な形態 (pure form) が存在する場合には、そのような形態で或いは、製薬学的に許容できる塩、エステル又はプロドラッグの形態で用いることができると認識するであろう。それらの剤を、1又はそれ以上の製薬学的に許容できる賦形剤と組み合わせて製薬組成物として、患者に投与することができる。例えば、ヒト患者に対し投与されるときには、本発明の剤又は組成物のまる一日の用法は主治医による音響医学的な判断 (sound medical judgment) の範囲内で決定されるだろうと理解されるであろう。全ての個々の患者に対し特

50

に治療学的に効果的な投与量のレベルは、各種要因：

得られうる細胞応答の型及び程度；用いられる特定の剤又は組成物の活性；用いられる特定の剤又は組成物；患者の年齢、体重、身体全体の健康、性別及び食事制限；投与時間、投与経路、及び剤の排出経路；治療の期間；特定の剤と組み合わせる又は同時に使用される薬剤；並びに医薬技術においてよく知られている同様の要因に依存するであろう。例えば、剤の投与を、目的とする治療効果を得るために要求されるよりも低いレベルで開始し、目的とする効果が得られるまで投与量を徐々に増加させていく技術の能力の範囲内で十分である。

【0117】

例えば、1回の投与で又は1日当たり2から4回に分割した投与で、0.05から500 mg/kg/日、好ましくは0.1から100 mg/kg/日、より好ましくは1から50 mg/kg/日程度の投与量での化合物の経口投与により、満足の行く結果が得られる。例えば、静脈内ボラス、点滴、又は注入による、非経口的な投与においては、0.01から1000 mg/kg/日、好ましくは0.05から500 mg/kg/日、より好ましくは0.1から100 mg/kg/日程度の投与量が選択されうる。したがって、患者に対する適当な1日当たりの投与量は、2.5から500 mg経口、好ましくは5から250 mg経口、より好ましくは5から100 mg経口程度、或いは0.5から250 mg静注、好ましくは2.5から125 mg静注、より好ましくは2.5から50 mg静注程度である。

【0118】

投与量はまた、技術として許容され、かつ常用される技術（HPLCが好ましい）により測定して、血中において剤が予め決定された濃度を与えるように患者固有の方法で取り決められうる。したがって、患者の投与量は、規則的に進行している血中濃度を得るように、HPLCで測定して、50から5000 ng/ml、好ましくは100から2500 ng/ml程度に調節される。

【0119】

[キット]

本発明は、骨治療に有用なキットの形態における別々の製薬組成物を組み合わせることにも関する。前記キットは、(1)治療学的に効果的な量のp38MAPキナーゼ阻害剤を含む第一の容器手段と、(2)治療学的に効果的な量の担体、賦形剤又は希釈剤を含む第二の容器手段を有する、2又はそれ以上の容器手段をその中に収容するために嚴重に拘束して区画化されている搬送手段を、有することができる。任意に、前記キットは、治療学的に効果的な量の添加剤を含む追加の容器手段を有することができる。

【0120】

前記キットは、分割されたボトル又は分割されたホイルポケット等の前記別々の組成物を収容するための容器を含むが、しかしながら、前記別々の組成物はまた単一の分割されない容器に含有されうる。典型的には、前記キットは、別々の成分の投与説明書を含む。前記キットの形態は、別々の成分が異なる投与形態（例えば、経口及び非経口）又は異なる投与間隔で投与される場合、或いはその組み合わせの個々の成分の滴定が処方する医師により望まれた場合に、特に有利である。

【0121】

そのようなキットの例は、いわゆるブリスター包装である。ブリスター包装は、包装産業においてよく知られており、製薬単位の投与形態（錠剤、及びカプセル剤等）の包装用として広範に使用されている。ブリスター包装は一般に好ましくは透明プラスチック材料の箔で被覆された比較的硬い材料からなる。包装工程中、プラスチック箔においてくぼみが形成される。くぼみは、包装されるべき錠剤又はカプセル剤の大きさ及び形状を有する。次に、錠剤又はカプセル剤は、くぼみ内に置かれ、比較的硬い材料のシートが、プラスチック箔に接して、くぼみが形成された方向から反対側にある箔の表面で封止される。その結果、錠剤又はカプセル剤は、プラスチック箔とシートの間のくぼみ内に密封される。好ましくは、シートの強度は、くぼみを手で押してくぼみの位置でそのシートに開口を

作ることによって錠剤又はカプセル剤をブリスター包装から取り出すことができるようなものにする。それから、錠剤又はカプセル剤を、前記開口から取り出すことができる。

【0122】

前記キットには、記憶の補助 (memory aid) を施すことが望まれうる。例えば、錠剤又はカプセル剤のすぐそばに数字の形で施すことによってその数字を、そのように特定された剤形を摂取すべきであるという療法の日と一致させる。そのような記憶の補助の別の例には、カードに印刷されたカレンダー、例えば、「第一週、月曜日、火曜日…第二週、月曜日、火曜日…」等、がある。記憶の補助の他のバリエーションについては、容易かつ明白に理解できるであろう。「一日当たりの投与量 (daily dose)」は、所定の日に服用されるべきただ一つの錠剤又はカプセル剤或いはいくつかの錠剤又はカプセル剤でありうる。また、化合物、そのプロドラッグ、又はその化合物の製薬学的に許容できる塩の一日当たりの投与量は、一つの錠剤又はカプセル剤からなってもよい一方、副化合物の一日当たりの投与量は、いくつかの錠剤又はカプセル剤からなってもよいが、その逆であってもよい。前記記憶の補助は、これを反映すべきである。

10

【0123】

本発明又はそのあらゆる実施形態の目的からはずれることがない限り、本出願において記載された方法や応用に対する他の適当な変更及び適応を行うことは、この関連した技術において通常の知識を有する者の一人には容易かつ明白に理解できるであろう。

【実施例】

【0124】

下記実施例は、本発明を詳細に説明するために提供され、本発明を制限するものではない。

20

【0125】

[実施例1]

COX-2 阻害剤であるロフェコキシブ (rofecoxib) (Vioxx、メルク社製) 又はセレコキシブ (celecoxib) (Celebrex、ファルマシア社製) で治療したラットにおける骨折治療が劇的に害されることが分かった。

【0126】

組織学的研究により、COX-2 の機能が、骨折治癒のプロセスの間、軟骨内の骨化に必須であることが示された。COX-2 は、炎症誘発性の刺激によって誘発され、COX-2 により作られるプロスタグランジンは、炎症を増大させうる。炎症は、骨折治癒の初期段階であり、炎症が分子の骨折治癒カスケード及び細胞内での諸現象を起こすことが理論化されていた。それゆえ、炎症の現象それ自体は骨折治癒カスケードを発生及び維持させるために本質的であり、厳密にはCOX-2 の機能はそうでないとも仮定された。

30

【0127】

雌の、繁殖年齢を終えたSD系 (retired breeder Sprague-Dawley) ラットについて皮下大腿骨骨折させた。ラットには、p38MAPキナーゼ阻害剤 (表Bにおける化合物25) (30mg/kg) 一日当たり一回又は二回、及び骨折阻害に対する正の対照 (ポジティブコントロール) としてのビヒクルのみ (コントロール) 又はロフェコキシブ (Vioxx、3mg/kg、一日一回) の経口投与量で与えられた。データにより、p38MAPキナーゼ阻害剤が骨折治癒に悪影響を与えないこと及び実際に治癒プロセスを増強又は促進することができるということが示された。

40

【0128】

組織学的分析により、p38MAPキナーゼ阻害剤が、石灰化した軟骨の形成並びに新たな骨の形成を増大又は促進させることにより骨折治癒を増強したことが示された。p38MAPキナーゼ阻害剤治療したラットの遠位大腿骨 (distal femur) の成長板における強力な変化により、p38MAPキナーゼ阻害剤が、成長板の軟骨細胞の代謝に影響を与えている可能性があるということが示唆された。

【0129】

破骨細胞は、p38MAPキナーゼ阻害剤治療したラットの骨折仮骨の範囲内で確認さ

50

れた。破骨細胞の量は、定量化されないが、コントロールのラットにおいて認められるおおよそのレベルまでと思われた。

【0130】

<結果>

(薬剤投与及び骨折産物)

これらの実験に用いられる24匹のラットの初期の組を、A群とした(表4)。これらのラットは、ビヒクルとしてPEG300中に入れた薬剤を1ml/kgの投与量で与えられた。4つの治療カテゴリーのそれぞれにおいてラットが死んだため、A群において24匹中6匹のラットが死んだことは、当該バッチのPEG300又は1ml/kgの投与量の何れかの毒性によることが明らかとなった。7番目のラットは、明らかにPEG300毒性作用からその外観が弱いため、安楽死させた。残ったラットのうち、5日間の薬剤投与の間、食べない又は飲まない及びかなりの嗜眠行動をはっきりと示すラットについては、一般的に低い健康状態にあることが認められた。この問題を改善するため、別のバッチのPEG300(Sigma)を選択し、投与量を、用いた動物(ラット25~124)の残りに対して、0.5ml/kgまで低下させた。PEG300の毒性はもはや認められなかった。

10

【0131】

骨折治癒に対するCOX-2選択的NSAIDの効果を試験する実験の先の組には、平均の大きさが約600gである繁殖年齢を終えた雄のSD系ラットを使用した。これらの動物の大腿骨の骨折を安定化させるため、直径1.1mmのステンレス鋼の棒を用いた。たとえ250~300gの繁殖年齢を終えた雌のSD系ラットを使用する場合でも、この同一直径の棒を、この研究の初期段階の間中、継続して使用した。生じた大腿骨の骨折の質(程度)は、これらのラットにおいて低かった(表4のA及びB群)。直径1.1mmの棒が、硬すぎ、現に粉碎骨折を引き起こしていたと仮定された。直径0.8及び0.9mmの棒を、より小さい雌のラット(表4のラット58及び59)の骨折安定化のために使用して、この仮定を検証した。直径0.8mmの棒は、直径0.9mmの棒よりもわずかであるが有利に働くと思われた。そこで、これらの実験の残りについては、直径0.8mmの棒を使用した(表4のC群)。より小さい直径の棒に変えた後、骨折の質は、以前に、より大きいラットを用いて得られた質と同等のレベルまで増大した; C群の65匹のラットのうち7匹のみは、骨折の質が低いため、その研究の対象から外した(付録A参照)。

20

30

【0132】

(X線写真分析)

全てのラットについて、犠牲にするときにX線写真を撮った。代表的なX線写真を、図1A~1I、2A~2F、3A~3E、及び4A~4Hに認めることができる。「材料及び方法」のセクションの下方に記載した採点方式を用いると、p38MAPキナーゼ阻害剤で治療したラットからの骨折後4週間のX線写真は、コントロールのラット又はrofecoxibで治療したラットよりも著しく高い点数を有していた(表1参照)。これらの知見から、p38MAPキナーゼ阻害剤で治療したラットにおいて治癒の進むことが明白に示される。

40

【0133】

骨折後4週間のコントロールのラットからのX線写真は、標準の治癒応答の結果として生じていると思われる(図1A~1I)。大多数のコントロールのラットにおいて、骨折仮骨の頂端では、又は骨折部位の皮質性の骨末端での新たな骨の形成によっては、骨折はブリッジされなかった。ブリッジを示さないラットの例は、ラット#65(図1A)である。対照的に、ラット#114(図1H)からの骨折仮骨の先端半分における骨折部位では、骨折仮骨の頂端でのブリッジ、及び新たな骨の形成(綿玉様の外観の特徴がある)が、顕在化した。図2A~2Fに示すX線写真において、骨折治癒におけるロフェコキシブの悪影響が、顕在化した。その骨折の大部分において、その骨折部位は依然として明らかに顕性であり、ほとんど又は全くブリッジが、顕在化しなかった。例外は、ブリッジが顕

50

在化するラット#96 (図2B)であった。ラット#123のX線写真 (図2F) は、ある角度 (視点) で (X線ビームと大腿骨の長軸との間で垂直でない) 大腿骨について撮影されたようにみえることを述べる。したがって、それが、ブリッジされているようにみえるかもしれないが、X線写真の範囲内の円形の模様は、ブリッジされなかったことを示す。

【0134】

X線写真分析 (図3A～3E及び4A～4H並びに表1参照) により、p38MAPキナーゼ阻害剤治療は、骨折治癒を促進するようにみえる。ラット#60に関する図3Aにおいて認めることができるように、骨折仮骨の上部頂端は、明らかにブリッジされ、新たな骨の形成 (綿玉様の外観) により、この動物の骨折の上端がブリッジされているようにもみえた。対照的に、この仮骨 (ラット#60) の下半分の頂端は、ブリッジされるようにはみえなかった。治療促進の同様及びさらに良好な例が、p38MAPキナーゼ阻害剤治療ラットの他のX線写真の中に認められた。ラット#61のX線写真 (図6B) が感染によって引き起こされる反応性の骨の形成を示すが、この大腿骨を機械試験のために摘出したときには感染の証拠 (X線を除いて) は、認められなかったことについて特に言及する。

【0135】

表1

C群のラット (ラット60～124) における骨折後4週間での治療群間のX線撮影の比較

	対照	Rofecoxib	p38 MAPキナーゼ 阻害剤	p38 MAPキナーゼ 阻害剤 x2
平均	1.33	0.83	3.2	3.75
範囲	0-4	0-3	3-4	3-4
試料の大きさ	9	6	5	8
P値*	—	0.46	<0.01	<0.001

* 対照群の値と比較した標準両側T-検定

【0136】

(機械的分析)

対照、ロフェコキシブ (rofecoxib) (3mg/kg/日) ; p38MAPキナーゼ阻害剤 (30mg/kg/日)、及びp38MAPキナーゼ阻害剤 (2×30mg/kg/日) 投与群からのねじり機械試験を、骨折した (右の) 大腿骨及び対側性の (左の) 大腿骨について行った。試験前に安定化のための棒 (stabilizing rod) を大腿骨から取り外し、大腿骨を、生理食塩水に浸漬させたガーゼで包んで、試験前の脱水を防止した。大腿骨の末端を、ウッド金属 (Wood's metal) を用いて六角ナット内に埋め込み、MTSサーボ油圧式機械試験装置 (MTS servohydraulic mechanical testing machine) 及び20Nmのリアクショントルクロードセル (reaction torque load cell) を用いて標準的な手順 (Simon, A. M. et al., J Bone Miner. Res. 17: 963-976 (2002)) に従って、ピークトルク及び角度破壊を測定した。大腿骨及び骨折仮骨の寸法並びにゲージ長を、機械試験の前後にデジタル式ノギスを用いて測定した。得られた値を用いて、前記のようにねじり剛性及びせん断応力を求めた (Simon, A. M. et al., J Bone Miner. Res., in press (2002))。最後に、各動物についての対側性大腿骨に対する骨折した大腿骨の百分率 (パーセント) としてデータを正規化した。これは、動物対動物のばらつきを低減させるのに役立った。

【0137】

骨折後4週間の大腿骨の機械試験から得られた結果 (C群; ラット60～124) を、表2に示し、図5A～5Cに図示する。p38MAPキナーゼ阻害剤治療では、ロフェコキシブ治療ラットに比べて、正規化したピークトルクが著しく増大するが、対照の動物と比べて、そうでない (図5A)。同様に、1日2回のp38MAPキナーゼ阻害剤治療ラットについて、これとロフェコキシブ治療ラットとの間では、正規化したねじり剛性は統

計学的有意差に近づくが、対照のラットとの間ではそうでない（図 5 B）。別の治療群間では、正規化したねじり剛性において、有意差は認められなかった（図 5 C）。

【0138】

表 2

骨折後 4 週間での C 群のラットからの正規化した機械試験データの概要

	対照	Rofecoxib	p38 MAP キナーゼ 阻害剤	p38 MAP キナーゼ 阻害剤 x2
NPT	48 ± 25	32 ± 3	50 ± 11	48 ± 14
NTR	42 ± 44	19 ± 9	28 ± 24	61 ± 55
NSS	14 ± 15	13 ± 9	15 ± 8	10 ± 4
試料の 大きさ	7	4	5	8

NPT= 標準化したピークトルク； NTR= 標準化したねじり剛性；
NSS= 標準化したせん断応力。 示した誤差は、標準偏差である。

10

【0139】

機械試験を、A 群及び B 群から入手できたラットの大腿骨についても実施した（ラット 1 ～ 57；付録 A 参照）。残念ながら、これらの群からこれらの試験に利用できるラットの数、いかなる統計学的評価のためにも少なすぎた。しかしながら、1 日 2 回の p38 MAP キナーゼ阻害剤治療ラットにおいては、正規化したピークトルク（～150%）及び正規化したねじり剛性（～150%）が極めて高いことがわかる（表 3 参照）。これらの値は、非常に高く、しかも～100%より小さい又は～100%と同等の最大値に達するように正規化したピークトルク及び正規化したねじり剛性値を認めると期待できるときに、未治療のラットの骨折治癒中では、通常認められない。これらのデータは、p38 MAP キナーゼ阻害剤治療が骨折治癒を促進及び／又は増強していたということをさらに示す。

20

【0140】

表 3

A 及び B 群のラットからの機械試験データの概要

	対照			Rofecoxib			p38 MAP キナーゼ 阻害剤			p38 MAP キナーゼ 阻害剤 x2		
骨折後の週	4	6	8	4	6	8	4	6	8	4	6	8
NPT	46	—	—	—	—	57 ± 42	57	85 ± 17	—	—	97	158 ± 46
NTR	43	—	—	—	—	100 ± 82	69	109 ± 52	—	—	126	156 ± 68
NSS	10	—	—	—	—	16 ± 8	14.1	36 ± 11	—	—	63	45 ± 1
試料の 大きさ	1	—	—	—	—	2	1	3	—	—	1	2

NPT= 標準化したピークトルク； NTR= 標準化したねじり剛性；
NSS= 標準化したせん断応力。 示した誤差は、標準偏差である。

30

40

【0141】

（組織学）

組織学的知見を、図 6 A ～ 6 D、7 及び 8 A ～ 8 E に示す。対照群において骨折後 2 週間での、かつ通常の治癒プロセス（図 6 A）が観察されたが、それは、仮骨の周辺部からその中心、続いて石灰化した軟骨の領域（埋め込まれた軟骨細胞と共にオレンジ色）、それから軟骨細胞及び軟骨（濃青色）に向かって、仮骨の中心で線維芽細胞を伴って、形成される網状骨に特徴があった。ロフェコキシブ治療動物（図 6 B）では、網状骨の形成が、骨折部位の皮質性の骨末端及び豊富な軟骨細胞に達しなかったもので、網状骨の形成がよ

50

り少ないことが観察された。1日当たり1回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したラット（図6C）では、標準に近い量の網状骨及び標準よりも多い量の軟骨細胞が観察された。最後に、1日当たり2回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したラット（図6D）では、治癒において骨折の折れ目を新しく形成される網状骨でほとんど満たすことが促進されることが観察された。

【0142】

p38MAPキナーゼ阻害剤が骨折の治癒を増強している可能性があるとする一つの有力なメカニズムは、破骨細胞数を減少させることによるものである。破骨細胞は、p38MAPキナーゼ阻害剤治療した骨折仮骨において観察された（図7）。前記したように、p38MAPキナーゼ阻害剤は、明確に破骨細胞の分化を制御する。破骨細胞の数は、対照の動物におけるものとほぼ同一であるようにみえたが、このパラメータは、定量化されなかった。

10

【0143】

対側性の対照の大腿骨の成長板において、いくつかのバリエーションもある（図8A～8E）。遠位大腿骨の成長板は、対照（図8A）の動物及びロフェコキシブ（図8B）治療した動物において、正常であるようにみえた。しかしながら、骨折後2週間のp38MAPキナーゼ阻害剤治療ラット（図8C及び図8D）では、増殖していない及び増殖性の領域内における軟骨細胞の細胞層のわずかな減少、石灰化領域の成熟の衰え、並びに石灰化した領域が新たな骨と交換されたことから石灰化した領域の減少とも解釈できるが成長板の石灰化した領域における新たな骨の量の増大、が生じた。骨折後4週間のp38MAPキナーゼ阻害剤（1日2回）治療のラットの成長板で多量の新たな骨の形成及び欠乏に近いいくらかの石灰化した軟骨が観察された（図8E）。これは、p38MAPキナーゼ阻害剤治療が成長板での軟骨細胞の分化を増強していたことを示唆した。

20

【0144】

<材料及び方法>

（動物及び薬剤投与）

繁殖年齢を終えた雌のSD系ラットは、Taconic Farmsから購入した。ラットを、つがいで屋内に閉じ込め、これらに食糧と水を随意与えた。合計124匹のラットを、これらの実験（表4）のために購入した。しかしながら、65匹のラットのみについては、表4に記載したように、実験の最終セットとして使用した。まず、薬剤を、PEG300（Sigma）を担体（1kgにつき0.5ml）として用いて胃管栄養法によりラットに投与した。ラットは、最初に手術後6時間（1日に午後4時と6時の間に）、それから、その後5日間 2回／日、（午前6～8時の間及び再び午後5～7時の間）、薬剤と共に胃管栄養補給された。薬剤投与の療法を、表5に示す。実験において使用したp38MAPキナーゼ阻害剤は、表Bの化合物25である。ロフェコキシブについては、Vioxx錠剤（Merck）を微粉碎することにより得た。

30

【0145】

表4

群	ラットの番号	ラットの数	実験変数	処理
A	1-24	24	1ml/kg PEG, 太い棒 (直径1.1mm)	付録A参照
B	25-57	33	0.5ml/kg PEG, 太い棒 (直径1.1mm)	付録A参照
	58及び59	2	棒の直径の試験のラット	データ分析のために使用せず
C	60-124	65	0.5ml/kg PEG, 細い棒 (直径0.81mm)	X線写真、 組織学、及び 機械分析
合計 124				

10

【0146】

表 5

薬剤投与の療法

	投与量	午前 (午前6-8時)	午後 (午後5-7時)
対照	—	PEG	PEG
Rofecoxib	3 mg/kg	PEG	薬剤
p38 MAPキナーゼ 阻害剤-A	30 mg/kg	PEG	薬剤
p38 MAPキナーゼ 阻害剤-B	30 mg/kg	薬剤	薬剤

20

【0147】

(骨折の発生)

ケタミン-キシラジン混合物を用いて、ラットに麻酔をかけた。右後肢を剪毛し、ベタジンを用いて清浄した。皮膚及び下にある筋肉を通して、大腿骨の遠位末端まで、正中旁膝蓋切開 (medial parapatellar incision) を行った。膝蓋骨を外側に脱臼させて、大腿部関節丘を露出させた。20gの針を使用して、関節丘の間の大腿骨の遠位末端中に孔をあけ、それからさらにこの針を使用して、大腿部導管を広げた。それから、直径0.81mmのステンレス鋼のワイヤーを、大腿部関節丘に挿入し、大腿骨の近位末端に詰めた。その後、棒を、ワイヤーカッターを用いて、大腿部関節丘にできるだけ近くなるように切って丁度よい大きさにした。切開部を、二つの層において、再吸収可能なVicryl縫合糸を用いて閉じた。以前記載したように (Bonnarens, F.及びEinhorn, T. A., J. Orthop. Res. 2: 97-101(1984))、右大腿骨においては、三点曲げ装置 (three-point bending device) を用いて中幹横骨折 (mid-shaft transverse fracture) をさせた。

30

【0148】

(X線撮影)

HP Faxitron及びコダック (Kodak) MINR2000マンモグラフィフィルムを用いて、X線写真を作成した。X線写真を、画像処理のためオリンパスC-3040デジタルカメラを用いて撮影した。C群 (ラット60~124) において4週間まで生き残っていた、かつ粉碎、感染又は不安定化しなかった全てのラットからの骨折4週間後のX線写真について、以下のように評点をつけた。生じた骨折仮骨の皮質がブリッジした及び／又は皮質性の骨折部位が新たな骨によりブリッジされるようにみえた各X線写真に対して、ある点数が割り振られた。したがって、X線写真は、最小の点数の0又は最大の点数の4をとる可能性がある。

40

【0149】

50

(組織学)

付録Aにおいて詳細に説明したように、2、4、6、及び8週間でラットから大腿骨を切り離した。大腿骨から軟部組織を切り離し、大腿骨を一晩緩衝ホルマリン中に固定させた。それから、大腿骨を、標準的な手順にしたがって、ポリメチルメタクリレート (PMMA) 中に埋め込んだ。長軸方向の切片 (~200 μm 厚) を、PMMA ブロック (塊) から切り取り、約50~100 μmの厚さまですりつぶして研磨した。それから切片を、Van Giesonのピクロフクシン (picrofulchin) 及びSteeneelブルーを用いて染色した。これにより、軟骨が紺青色から紫色へ染色され、線維芽細胞、骨芽細胞、及び破骨細胞等の他の細胞型が淡い多染色性の青へ染色され；骨が赤く染色され；並び石灰化した軟骨がオレンジ色から赤色へ染色されるという結果となる。オリンパスBH2顕微鏡を用いて切片の写真を撮影した。 10

【0150】

(機械試験)

ラットについては、骨折後4週間で、CO₂による窒息によって犠牲にした。斜骨折、粉碎骨折、又は感染骨折 (infected fracture) の状態にあるラットについては、機械試験のために使用しなかった (付録A参照)。両方の大腿骨については、妨害されていない骨折仮骨を残して全ての軟部組織を除去し、清浄し、それからすぐに機械試験のために処理された。試料を生理食塩水に浸漬したガーゼで包んで、処置の間の脱水を防いだ。大腿骨の測定を、デジタル式ノギスを用いて行い、大腿骨の長さ及び外仮骨の寸法を求めた。骨折した大腿骨から髓内のピン (棒) を取り除いた。大腿部末端を、低融解温度の金属 (ウッド金属、Alfa Aesar、Ward Mill、MA) を用いて1インチの六角ナット内に埋め込んだ。埋め込んでから、各大腿骨のゲージ長 (L) を測定した。20 Nmのリアクショントルクセル (Interface、スコッツデール (Scottsdale)、アリゾナ州 (AZ)) とサーボ油圧式試験装置 (MTS、イーデン (Eden)、プレーリー (Prairie)、ミネソタ州 (MN)) を用いてねじり試験を行った。試験については、2°/秒の速度及び20 Hzのデータ記録速度で破壊まで行った。骨折した大腿骨及び無傷の大腿骨の両方を、適当な解剖学的指向で内部回転について試験した。破壊時のピークトルク及び角度を、荷重変形曲線から求めた。機械試験後、内部の骨折仮骨の寸法を、測定した。仮骨の寸法から、慣性極モーメント (J) を、中空楕円モデルに基づいて、求めた (Bell, G.H. et al., J. Physiol. 100: 299-317 (1941); Engesaeter, L.B. et al., Acta Orthop. Scand. 49: 512-518)。 20 30

【0151】

以下のような式を用いて、ねじり剛性、せん断応力、及びJを導き出した (Popov, E.P., INTRODUCTION TO MECHANICS OF SOLIDS, Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, Inc. (1968)) : (i) ねじり剛性 : $(T_{max} \cdot L) / \phi$ 但し、 T_{max} は、ピークトルク値 (単位はNmである) であり、Lは、ゲージ長 (単位はmmである) であり、 ϕ は、破壊時の角度 (単位はラジアンである) である ; (ii) せん断応力 : $(T_{max} \cdot R_{max}) / J$ 但し、 R_{max} は、骨折仮骨の最大半径寸法 (単位はmm (a₀) である) であり、Jは、慣性極モーメントである ; (iii) 慣性極モーメント (J) : $[\pi (ab^3 + a^3b - (a-t)(b-t)^3 - (a-t)^3(b-t))] / 4$ 但し、aは、 $[a_i + [(a_0 - a_i) / 2]]$ であり ; bは、 $[b_i + [(b_0 - b_i) / 2]]$ であり ; tは、破壊部位の平均骨厚であり、 $[(a_0 - a_i) + (b_0 - b_i)] / 2$ として求められる。但し、a₀ は、仮骨の最大外側半径であり、a_i は、最大内側半径であり、b₀ は、最小外側半径であり、b_i は、最小内側半径である (単位はmmである)。事変なしで測定された骨折した大腿骨及び対照の大腿骨のねじり試験データのみを用いた。 40

【0152】

<考察>

(骨折の治癒及びp38MAPキナーゼ阻害剤)

炎症反応自体は好結果の骨折治癒のために本質的でないことは、実験結果から明らかである。しかしながら、実際に用いたp38MAPキナーゼ阻害剤の1回又は複数の投与量 50

によりラットにおいて骨折後に初期の炎症反応が低減された又は無くなったことは、独立して実証されていなかった。p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤が実際に炎症を無くすと仮定すると、初期の炎症反応とは無関係に、C O X - 2 が骨折治癒中、本質的な役目を有することをデータは示す。p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤治療ラットからの骨折した大腿骨は、対照の動物と同等又はより良好な機械特性（表 2 及び 3、図 5 A ~ 5 C）、及び対照の動物より著しく良好な X 線撮影（放射線透過）特性（表 1）を有し、これにより p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤が悪影響を及ぼさないこと及び実際に骨折治癒を増強することができることも示された。逆に、ロフェコキシブで 5 日間ずっと治療した場合では、治癒するラットの大腿骨の骨折について機械特性及び小規模であるが X 線撮影特性に悪影響を及ぼした。C O X - 2 阻害は初期に骨折治癒に対して有害であるが、これは直接炎症誘発性の反応に関連がなく、実際には炎症の消散にむしろ含まれうるという理論を、データは裏づける。p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、より遅い時点（骨折 8 及び 1 2 週間後）での X 線写真観察及び機械試験分析に基づく、骨折治癒プロセスを促進及び／又は増強している。骨折 2 週間後の組織学的観察でも、この論点が裏づけられる（図 6 A ~ 6 D）。さらに、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、C e l e b r e x 又は V i o x x と異なり、骨折治癒に悪影響を全く及ぼさない。それゆえ、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、より良好な骨折後の、整形外科後の手術処置の鎮痛剤及び／又は抗炎症剤であるはずである。

【0153】

（骨折治癒における p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤の作用の有力なメカニズム）

下記のこと：仮骨内での新たな網状骨の量及びおそらく対照のラットよりもいくらか多く石灰化した軟骨の量の見かけ上の増加が観察された（図 7）。これにより、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、幹細胞の増殖及び／又は遊走を間接的に促進することにより、或いはアポトーシスを阻止し；或いは軟骨細胞の分化の最終段階である石灰化した軟骨の形成を直接促進することにより、軟骨細胞の分化を促進することによって、骨折治癒を増強するよう作用することが示唆される。そして次に、より多くの量の石灰化した軟骨が、仮骨内での新たな（網状）骨の形成を促進する。新たに形成される骨の表面の内側をおおう骨芽細胞の数の増加が観察されたが、これは骨芽細胞機能に対して良い影響を与えていることを示唆する。

【0154】

またこれらの観察は、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤には骨折治癒に全く悪影響がなく、良い影響があるということと一致している。対照的に、ラットを継続して治療したときに以前観察されたように、ちょうど 5 日間、C O X - 2 選択 N S A I D を用いる代わりに、ロフェコキシブで治療したラットの一部では、繊維性非癒合の発生が観察された。

【0155】

付録 A

これらの実験に対して使用したラットの概要

ラット#	薬剤群	目的	時点	病的状態	データ承認	所見
1	対照	安楽死させた	-	PEG 毒性	-	芳しくない様相のため犠牲にした 2001/10/25
2	対照	機械試験	4週間		可	

ラット#	薬剤群	目的	時点	病的状態	データ承認	所見
3	対照	組織学	4週間			
4	対照	死亡した	-	PEG 毒性	-	午前の胃管栄養補給時に死亡を確認 2001/10/25
5	P38 阻害剤	組織学	2週間			
6	P38 阻害剤	機械試験	4週間		可	
7	P38 阻害剤	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
8	P38 阻害剤	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化、犠牲にした
9	Rofecoxib	組織学	8週間			
10	Rofecoxib	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
11	Rofecoxib	死亡した	-	PEG 毒性	-	午後の胃管栄養補給時に死亡を確認 2001/10/31
12	Rofecoxib	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
13	Rofecoxib	機械試験	8週間		可	
14	Rofecoxib	機械試験	8週間		可	
15	Rofecoxib	機械試験	8週間	MTSエラー	否	MTS中に置いたとき右大腿骨を骨折
16	Rofecoxib	機械試験	8週間		可	
17	P38 阻害剤 x2	機械試験	8週間		可	
18	P38 阻害剤 x2	機械試験	8週間		可	
19	P38 阻害剤 x2	死亡した	-	PEG 毒性	-	午前の胃管栄養補給時に死亡を確認 2001/11/7
20	P38 阻害剤 x2	死亡した	-	PEG 毒性	-	午前の胃管栄養補給時に死亡を確認 2001/11/7
21	P38 阻害剤 x2	機械試験	8週間		否	弱い右脚の試験、破壊時極めて高い角度
22	P38 阻害剤 x2	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
23	P38 阻害剤 x2	死亡した	-	PEG 毒性	-	午前の胃管栄養補給時に死亡を確認 2001/11/7
24	P38 阻害剤 x2	死亡した	-	PEG 毒性	-	午前の胃管栄養補給時に死亡を確認 2001/11/7
25	Rofecoxib	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
26	P38 阻害剤	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化、 摘出せず
27	Rofecoxib	組織学	4週間			
28	P38 阻害剤 x2	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
29	P38 阻害剤	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
30	対照	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
31	P38 阻害剤 x2	組織学	4週間			
32	対照	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
33	対照	組織学	4週間			
34	P38 阻害剤	機械試験	6週間		可	
35	Rofecoxib	組織学	4週間			
36	P38 阻害剤 x2	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
37	P38 阻害剤	機械試験	6週間		可	
38	P38 阻害剤	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折、犠牲にした
39	P38 阻害剤 x2	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化、 摘出せず
40	P38 阻害剤 x2	安楽死させた	-	手術	-	手術中に膝を骨折、 犠牲にした
41	対照	組織学	2週間			
42	P38 阻害剤	組織学	2週間	ピンのずれ	-	ピンなし！摘出した
43	P38 阻害剤 x2	組織学	2週間			

10

20

30

40

ラット#	薬剤群	目的	時点	病的状態	データ承認	所見
44	Rofecoxib	組織学	2週間			
45	P38 阻害剤	機械試験	6週間		可	
46	P38 阻害剤 x2	機械試験	6週間		可	
47	対照	組織学	2週間			
48	Rofecoxib	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
49	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
50	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
51	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
52	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
53	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
54	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
55	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
56	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
57	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	重度の骨折
58	ピン(棒)試験	安楽死させた	-		-	
59	ピン(棒)試験	安楽死させた	-		-	
60	P38 阻害剤	機械試験	4週間		可	
61	P38 阻害剤	機械試験	4週間		可	感染した?; 検査なし
62	Rofecoxib	組織学	2週間			
63	Rofecoxib	死亡した	-	麻酔状態	-	手術中に死亡した
64	P38 阻害剤 x2	機械試験	4週間		可	
65	対照	機械試験	4週間		可	
66	Rofecoxib	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
67	対照	機械試験	4週間		可	ほぼ不安定化
68	P38 阻害剤 x2	機械試験	4週間		可	
69	Rofecoxib	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
70	P38 阻害剤 x2	組織学	2週間			
71	P38 阻害剤	組織学	2週間			
72	Rofecoxib	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	ピンなし, 摘出せず
73	Rofecoxib	組織学	2週間			
74	対照	組織学	2週間			
75	P38 阻害剤 x2	組織学	4週間	重度の骨折	-	斜骨折
76	対照	組織学	4週間	重度の骨折	-	重複骨折
77	P38 阻害剤 x2	組織学	2週間			
78	P38 阻害剤	機械試験	4週間		可	
79	P38 阻害剤	組織学	2週間			
80	Rofecoxib	機械試験	4週間		否	粉碎した
81	対照	機械試験	4週間		可	感染した可能性
82	P38 阻害剤	組織学	2週間			
83	P38 阻害剤 x2	組織学	4週間	重度の骨折	-	重複骨折
84	P38 阻害剤	機械試験	4週間		可	
85	P38 阻害剤 x2	機械試験	4週間		可	
86	対照	組織学	2週間			
87	対照	機械試験	4週間		可	粉碎した?
88	対照	安楽死させた	-	手術	-	ピンが皮質を通過していった, 犠牲にした

10

20

30

40

ラット#	薬剤群	目的	時点	病的状態	データ承認	所見
89	P38 阻害剤	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折, 摘出せず
90	P38 阻害剤 x 2	機械試験	4週間		可	
91	Rofecoxib	組織学	2週間			
92	対照	機械試験	4週間		可	ほぼ不安定化
93	Rofecoxib	組織学	2週間			
94	P38 阻害剤	機械試験	4週間		可	
95	P38 阻害剤 x 2	機械試験	4週間		可	
96	Rofecoxib	機械試験	4週間		可	
97	Rofecoxib	機械試験	4週間		否	左脚の弱い試験
98	対照	機械試験	4週間		可	
99	対照	組織学	2週間			
100	対照	組織学	2週間			
101	Rofecoxib	組織学	2週間			
102	P38 阻害剤 x 2	機械試験	4週間		可	
103	P38 阻害剤	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
104	Rofecoxib	機械試験	4週間		可	
105	P38 阻害剤 x 2	組織学	2週間			
106	Rofecoxib	組織学	2週間			
107	Rofecoxib	機械試験	4週間		可	
108	P38 阻害剤 x 2	機械試験	4週間		可	
109	対照	機械試験	4週間		可	
110	対照	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折, 犠牲にした
111	P38 阻害剤 x 2	安楽死させた	-	感染	-	感染, 摘出せず
112	Rofecoxib	組織学	4週間			
113	Rofecoxib	安楽死させた	-		-	麻酔の合併症
114	対照	機械試験	4週間		可	
115	P38 阻害剤 x 2	機械試験	4週間		可	
116	P38 阻害剤	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折, 摘出せず
117	P38 阻害剤	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
118	対照	機械試験	4週間		可	
119	対照	安楽死させた	-	重度の骨折	-	重度の骨折, 摘出せず
120	Rofecoxib	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
121	P38 阻害剤	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
122	Rofecoxib	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず
123	Rofecoxib	機械試験	4週間		可	
124	Rofecoxib	安楽死させた	-	ピンのずれ	-	不安定化, 摘出せず

10

20

30

【0156】

[実施例2]

(マウスのコラーゲンII型関節炎の初期及び進行段階における p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤の臨床上の評点 (得点) の改善並びに軟骨及び骨の破壊の遮断)

軟骨及び骨の破壊は、ヒト慢性関節リウマチ (RA) の顕著な特徴であるが、不十分に扱われる。p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、TNF α 、IL-1 β 、及びCOX 2を含めて、RAにおける重要な炎症誘発性の経路を制御することが確認されている。p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (表B、化合物162) を、p 3 8 阻害剤がRAのマウスモデルにおいて軟骨及び骨の破壊を変調することができるかどうかを明らかにするため、評価した。RAの誘発については、ウシII型軟骨 (100ug/kg、0及び21日に皮下) 及び細菌性脂質多糖体 (50ug/マウス、22日に腹腔内) を用いて行った。

【0157】

40

50

経口治療は、ビヒクル（1%PEG、1日2回）のみ又はp38阻害剤（90mg/kg、1日2回）で行った。治療の継続期間は、初期発症したマウス又は疾患の進行したマウスそれぞれについて10日及び20日であった。治療については、初期発症したマウス又は疾患の進行したマウスについて行った。疾患の状態を、観察された紅斑及び腫脹の程度に基づいて、3である脚の値に従って最大値を割り振る目隠しした手順(blinded protocol)でなされる臨床上的得点により判定した。初期の又は進行した疾患は、24日に 1.6 ± 0.6 （平均+/-標準偏差）、30日に 9.1 ± 2.6 と、それぞれ、臨床上的得点により判定された。

【0158】

発病時に治療を開始したとき、p38阻害剤は、臨床上的得点（ビヒクル及びp38阻害剤についてボンフェローニ(Binfettoni)の事後試験を用いた分散分析により、それぞれ 7.0 ± 3.4 対 2.4 ± 1.5 、 $p < 0.0005$ ）における統計学的に著しい改善と関連していた。定性的な組織学的評価には、骨及び軟骨の腐食(erosion)、滑膜炎及びパ

10
ンヌス形成の程度が含まれた。組織学的分析により、骨及び軟骨の腐食の低減を含む関節破壊の形態学の全ての面において劇的な低減が確認された（図9A及び9B参照）。

【0159】

疾患の進行段階にあるマウスについて治療を開始したときには、ベースライン（治療開始）群及びビヒクル治療群と比較してp38MAPキナーゼ阻害剤群において破骨細胞数が減少することとの関連した（図10A、10B、10C及び10D）、臨床上的得点（ビヒクル及び化合物25について、それぞれ 9.1 ± 2.2 対 4.9 ± 1.7 、 $p < 0.001$ ）における著しい改善、血清軟骨オリゴマートリックス（基質）蛋白質(cartilage oligomeric matrix protein (COMP)、軟骨分解の標識)の減少並びに組織学的評価法による軟骨及び骨の治癒（骨形成）の証拠があった。

20

【0160】

この研究により、著しい骨溶解と付随した実験的な関節炎のモデルでは、p38MAPキナーゼ阻害剤が、疾患の初期及び進行段階において、臨床上的得点並びに軟骨及び骨の破壊に対して有益な効果を示すということを明らかにされる。このモデルにおいて、p38MAPキナーゼ阻害剤の投与により破骨細胞数も減少したようにみえた。

【0161】

本出願において列举された全ての文献、例えば、科学的な刊行物、特許及び特許公報は、あたかもそれぞれの個々の文献がその全体について参照により組み込まれるべく具体的かつ個別的に示されているかのように、同一の範囲に対してそれら全体について、参照により本出願に組み込まれる。引用された文献が、その文献の最初の頁を与えるだけである場合でも、その文献の残りのページを含みつつ、文献の全体が示される。

30

【図面の簡単な説明】

【0162】

【図1】図1A～1Iは、骨折後4週間での対照ラットのX線写真である。図1Aは、ラット65、図1Bは、ラット67、図1Cは、ラット81、図1Dは、ラット87、図1Eは、ラット92、図1Fは、ラット98、図1Gは、ラット109、図1Hは、ラット114、図1Iは、ラット118についてそれぞれ示す。

40

【図2】図2A～2Fは、骨折後4週間でのロフェコキシブで治療したラットのX線写真である。図2Aは、ラット80、図2Bは、ラット96、図2Cは、ラット97、図2Dは、ラット104、図2Eは、ラット107、図2Fは、ラット123についてそれぞれ示す。

【図3】図3A～3Eは、骨折後4週間での1日1回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したラットのX線写真である。図3Aは、ラット60、図3Bは、ラット61、図3Cは、ラット78、図3Dは、ラット84、図3Eは、ラット94についてそれぞれ示す。

【図4】図4A～4Hは、骨折後4週間での1日2回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したラットのX線写真である。図4Aは、ラット64、図4Bは、ラット68、図4Cは、ラット85、図4Dは、ラット90、図4Eは、ラット95、図4Fは、ラット10

50

2、図4Gは、ラット108、図4Hは、ラット115についてそれぞれ示す。

【図5】図5A～5Cは、骨折後4週間後の機械試験データ図示したものである。図5Aは、骨折後4週間での正規化したピークトルクを示す。図5Bは、骨折後4週間での正規化したねじり剛性を示す。図5Cは、骨折後4週間での正規化したせん断応力を示す。

【図6】図6A～6Dは、骨折後2週間での薬剤で治療したラットにおける骨折の治癒の組織学的分析を示す。図6Aは、コントロール（対照）である。図6Bは、Refocoxibで治療したものである。図6Cは、1日1回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したものである。図6Dは、1日2回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したものである。

【図7】図7は、p38MAPキナーゼ阻害剤で治療したラットの骨折仮骨の組織学的分析を示す。

10

【図8】図8A～8Dは、薬剤で治療したラットの成長板の形態の組織学的分析を示す。図8Aは、2週間のコントロール（対照）である。図8Bは、2週間、ロフェコキシブで治療したものである。図8Cは、2週間、1日1回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したものである。図8Dは、2週間、1日2回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したものである。図8Eは、4週間、1日2回のp38MAPキナーゼ阻害剤で治療したものである。

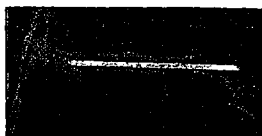
【図9】図9は、関節炎の初期段階における軟骨及び骨の破壊の組織学的分析を示す。

【図10】図10A～10Dについて、図10Aは、経時での関節炎の臨床症状を図示（グラフ化）したものである。図10Bは、コントロール及び治療個体群における未変性の軟骨オリゴマトリックス蛋白質レベルを図示（グラフ化）したものである。図10Cは、関節炎の進行段階における骨及び軟骨の破壊の組織学的分析を示す。図10Dは、関節炎の進行段階における破骨細胞数を図示（グラフ化）したものである。

20

【図1】

ラット65



ラット98



ラット67



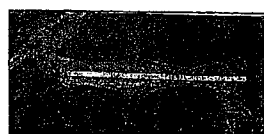
ラット109



ラット81



ラット114



ラット87



ラット118



ラット92



【図2】

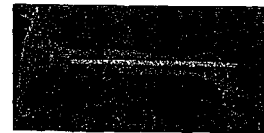
ラット80



ラット104



ラット96



ラット107



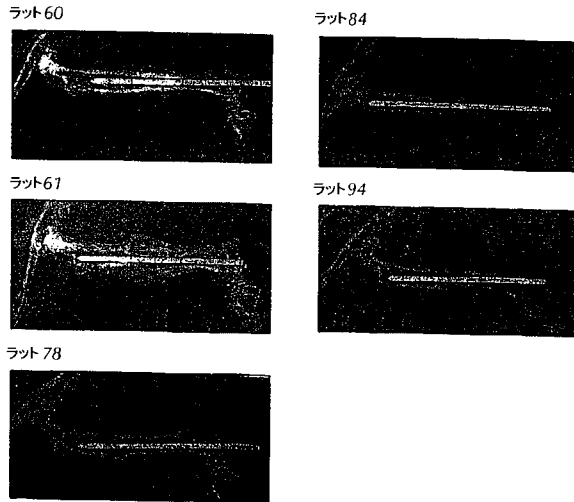
ラット97



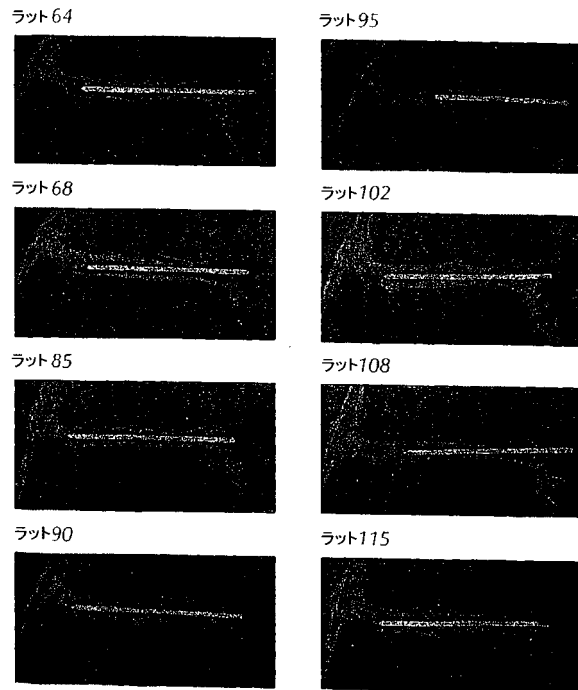
ラット123



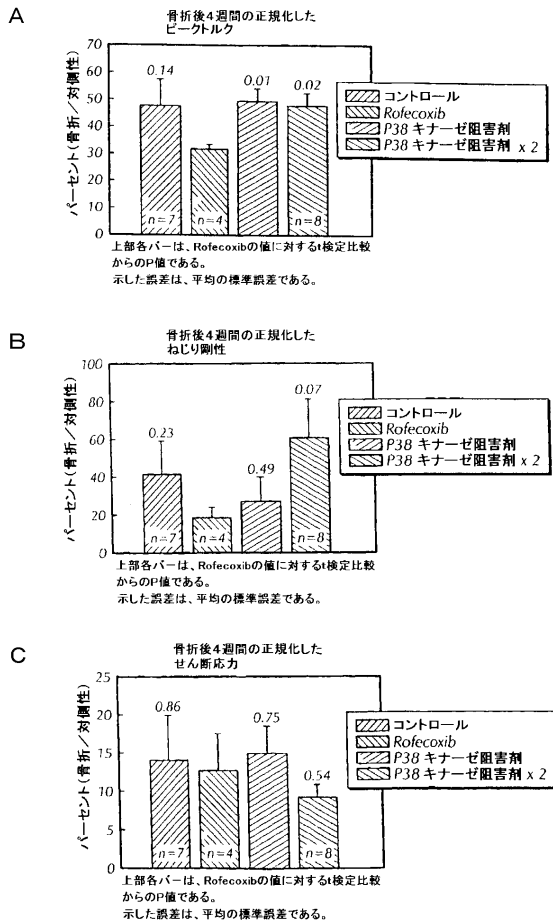
【図 3】



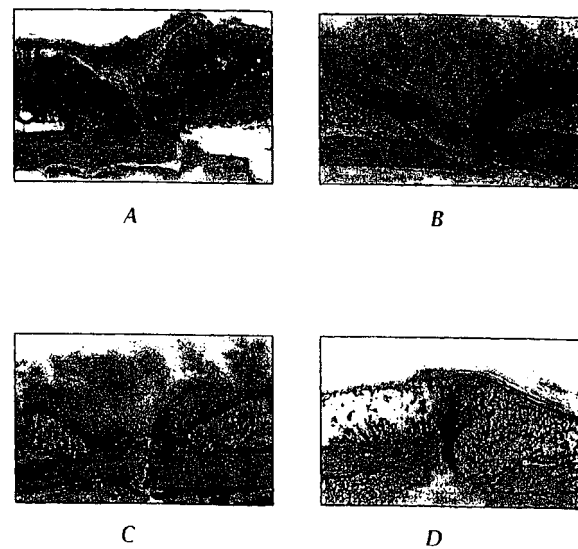
【図 4】



【図 5】



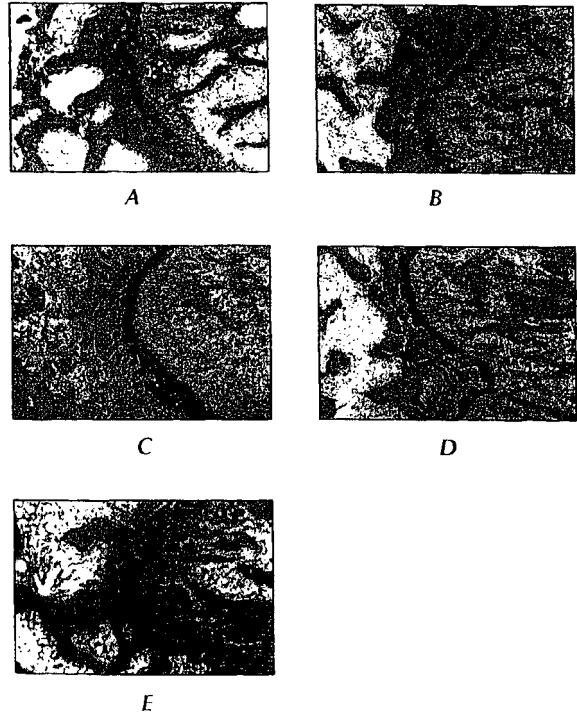
【図 6】



【図 7】

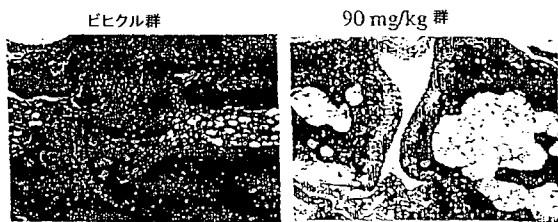


【図 8】

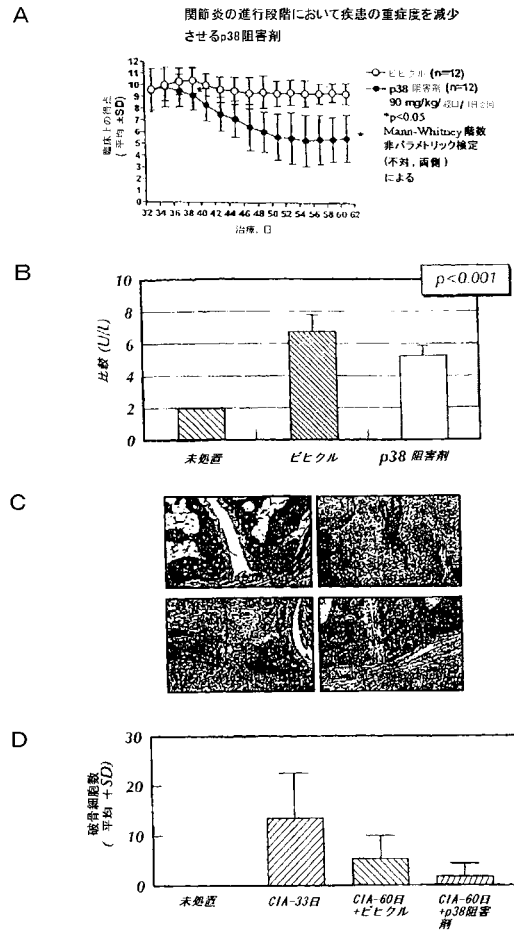


【図 9】

関節炎の初期段階において軟骨及び骨の破壊を減少させるp38阻害剤



【図 10】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/26839
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/00, 31/4409, 31/505 US CL : 514/341, 255 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/341, 255 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/12074 A2 (SCIOS INC.) 09 March 2000(09.03.00), see full text.	1-36
Y	CA 2 356 263 A1 (TEIKIKU HORMONE MFG. CO., LTD., JP) 06 July 2000, see full text.	1-36
Y	WO 00/26209 A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.) 11 May 2000(11.05.2000), see full text.	1-36
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 17 May 2004 (17.05.2004)		Date of mailing of the international search report 16 AUG 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Vickie Kim</i> Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/26839

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
STN ONLINE, REGISTRY, USPATFUL, CAPLUS, PCTFUL
structure searched and term searched: osteoporosis, p38MAP, osteogenesis, bone fracture

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 207/34 (2006.01)	C 0 7 D 207/34	
C 0 7 D 231/38 (2006.01)	C 0 7 D 231/38	Z
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM ,ZW

(72)発明者 リュウ、デイビッド、ワイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94036、パロ アルト、ファーン アベニュー 201

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB04 CC10 CC12 CC25 CC29 CC52 CC62
 CC82 DD04 DD06 DD10 DD12 DD25
 4C069 AC08 BB02 BC24 BD03
 4C084 AA17 MA17 MA23 MA35 MA52 MA55 MA63 MA66 NA14 ZA961
 ZA971 ZC201 ZC611
 4C086 AA01 AA02 BC05 BC13 BC36 BC42 BC69 CB05 CB09 GA02
 GA07 GA08 GA10 GA12 MA17 MA23 MA35 MA52 MA55 MA63
 MA66 NA14 ZA96 ZA97 ZC20 ZC61
 4C206 AA01 AA02 FA31 MA04 MA37 MA43 MA55 MA72 MA75 MA83
 MA86 NA14 ZA96 ZA97 ZC20 ZC61