

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-501843(P2005-501843A)

【公表日】平成17年1月20日(2005.1.20)

【年通号数】公開・登録公報2005-003

【出願番号】特願2003-520373(P2003-520373)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/404 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/415 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4178 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4439 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/496 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/506 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/5377 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/55 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 403/14

【手続補正書】

【提出日】平成16年9月15日(2004.9.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

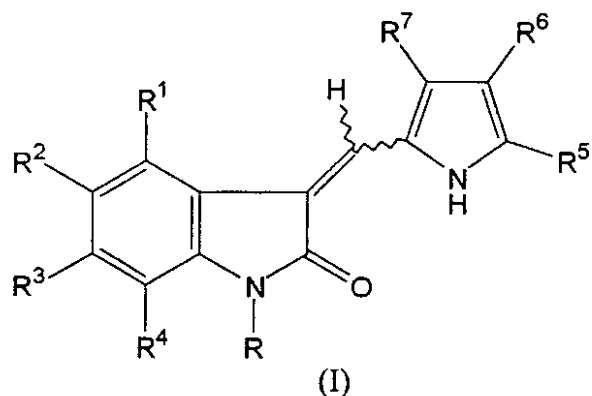
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤と併用して癌を治療または予防するための医薬組成物であって、式(I)の蛋白質キナーゼ阻害剤：

## 【化1】



[式中，

Rは、水素、ピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチル、2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルメチル、2-カルボキシピロリジン-1-イルメチル、およびピロリジン-1-イルメチルからなる群より選択され；

R<sup>1</sup>は、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-(CO)R<sup>15</sup>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>16</sup>からなる群より選択され；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>；-C(O)R<sup>15</sup>、アリール、ヘテロアリール、および-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>からなる群より選択され；

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>13</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-(CO)R<sup>15</sup>、および-SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>からなる群より選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、および-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、および-C(O)R<sup>10</sup>からなる群より選択され；

R<sup>6</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、および-C(O)R<sup>10</sup>からなる群より選択され；

R<sup>7</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R<sup>17</sup>、および-C(O)R<sup>10</sup>からなる群より選択され、ただし、Rが水素であるとき、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>またはR<sup>7</sup>の少なくとも1つは-C(O)R<sup>10</sup>であり；または

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、一緒になって、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-からなる群より選択される基を形成してもよく；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、およびアリールからなる群より選択され；

R<sup>10</sup>は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、N(R<sup>11</sup>)(アルキレン)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>(アルキレン基はヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい)、および-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>からなる群より選択され；

R<sup>11</sup>は、水素、アルキル、および置換アルキルからなる群より選択され；

R<sup>12</sup>は、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、ヒドロキシ、-C(O)R<sup>15</sup>、アリール、ヘテロアリール、-N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-N(OH)R<sup>13</sup>、および-NHC(O)R<sup>18</sup>(ここで、R<sup>18</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、またはアラルキルである)からなる群より選択され；

R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシで置換されて

いる低級アルキル，アルキルアミノ，シアノアルキル，シクロアルキル，置換シクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；または

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は，一緒になってヘテロシクロ基を形成してもよく；

$R^{15}$  は，水素，ヒドロキシ，アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選択され；

$R^{16}$  は，ヒドロキシ， $-NR^{13}R^{14}$ ， $-C(O)R^{15}$ ，および $-C(O)NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^{17}$  は，アルキル，置換アルキル，シクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{19}$  は，アルキル，置換アルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；および

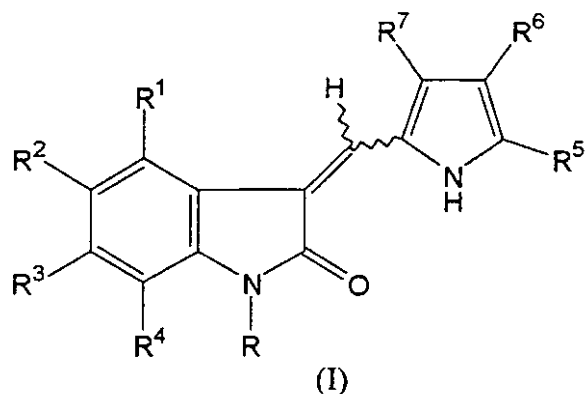
$n$  および  $r$  は，独立して，1，2，3，または4である]

またはその薬学的に許容しうる塩を含む医薬組成物。

【請求項2】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤と併用して癌を治療または予防するための医薬組成物であって，式 (I)：

【化2】



[ 式中，

$R$  は，水素，ピペラジン - 1 - イルメチル，メチルピペラジン - 1 - イルメチル，ピペリジン - 1 - イルメチル，2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イルメチル，2 - カルボキシピロリジン - 1 - イルメチル，およびピロリジン - 1 - イルメチルからなる群より選択され；

$R^1$  は，水素，ハロ，アルキル，置換アルキル，シクロアルキル，置換シクロアルキル，アリール，ヘテロアリール，ヘテロ脂環式，ヒドロキシ，アルコキシ， $-C(O)NR^8$ ， $R^9$ ， $-NR^{13}R^{14}$ ， $-(CO)R^{15}$ ，および $-(CH_2)_r$ ， $R^{16}$  なる群より選択され；

$R^2$  は，水素，ハロ，アルキル，置換アルキル，トリハロメチル，ヒドロキシ，アルコキシ，シアノ， $-NR^{13}R^{14}$ ， $-NR^{13}C(O)R^{14}$ ， $-C(O)R^{15}$ ，アリール，ヘテロアリール，および $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^3$  は，水素，ハロゲン，アルキル，置換アルキル，トリハロメチル，ヒドロキシ，アルコキシ，アリール，ヘテロアリール， $-NR^{13}R^{14}$ ， $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ ， $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ ， $-NR^{13}C(O)R^{14}-NR^{13}C(O)OR^{14}$ ， $-(CO)R^{15}$ ，および $-SO_2R^{19}$  からなる群より選択され；

$R^4$  は，水素，ハロゲン，アルキル，置換アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，および $-NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^5$  は，水素，アルキル，置換アルキル，および $-C(O)R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^6$  は，水素，アルキル，置換アルキル，および $-C(O)R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^7$  は，水素，アルキル，置換アルキル，アリール，ヘテロアリール， $-C(O)R^{17}$ ，および $-C(O)R^{10}$  からなる群より選択され，ただし， $R$  が水素であるとき， $R^5$ ， $R^6$

または  $R^7$  の少なくとも 1 つは  $-C(O)R^{10}$  であり ; または

$R^6$  および  $R^7$  は , 一緒になって ,  $-(CH_2)_4-$  ,  $-(CH_2)_5-$  および  $-(CH_2)_6-$  からなる群より選択される基を形成してもよく ;

$R^8$  および  $R^9$  は , 独立して , 水素 , アルキル , 置換アルキル , およびアリールからなる群より選択され ;

$R^{10}$  は , ヒドロキシ , アルコキシ , アリールオキシ ,  $-N(R^{11})(\text{アルキレン})_n R^{12}$  (ここで , アルキレン基はヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい) , および  $-NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され ;

$R^{11}$  は , 水素 , アルキル , および置換アルキルからなる群より選択され ;

$R^{12}$  は ,  $-NR^{13}R^{14}$  , ヒドロキシ ,  $-C(O)R^{15}$  , アリール , ヘテロアリール ,  $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$  ,  $-N(OH)R^{13}$  , および  $-NHC(O)R^{18}$  (ここで ,  $R^{18}$  は , アルキル , 置換アルキル , ハロアルキル , またはアラルキルである) からなる群より選択され ;

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は , 独立して , 水素 , アルキル , 置換アルキル , ヒドロキシで置換されている低級アルキル , アルキルアミノ , シアノアルキル , シクロアルキル , 置換シクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され ; または

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は , 一緒になってヘテロシクロ基を形成してもよく ;

$R^{15}$  は , 水素 , ヒドロキシ , アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選択され ;

$R^{16}$  は , ヒドロキシ ,  $-NR^{13}R^{14}$  ,  $-C(O)R^{15}$  , および  $-C(O)NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され ;

$R^{17}$  は , アルキル , 置換アルキル , シクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され ;

$R^{19}$  は , アルキル , 置換アルキル , アリール , アラルキル , ヘテロアリール , およびヘテロアラルキルからなる群より選択され ; および

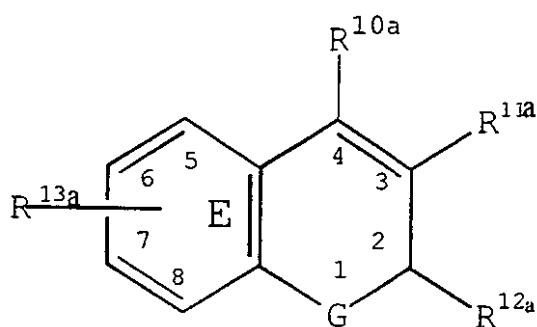
$n$  および  $r$  は , 独立して , 1 , 2 , 3 , または 4 である ]

の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩を含み ,

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は ,

( i ) 式 ( II ) :

【化 3】



[ 式中 ,

$G$  は ,  $O$  ,  $S$  , および  $-NR^a-$  からなる群より選択され ,  $R^a$  は水素またはアルキルであり ;

$R^{10a}$  は , 水素およびアリールからなる群より選択され ;

$R^{11a}$  は , カルボキシ , アルキル , アラルキル , アミノカルボニル , アルキルスルホニル , アミノカルボニル , およびアルコキシカルボニルからなる群より選択され ;

$R^{12a}$  は , ハロアルキル , アルキル , アラルキル , シクロアルキルおよびアリールからなる群より選択され , これはアルキルチオ , ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される 1 またはそれ以上のラジカルで任意に置換されていてもよく ; および

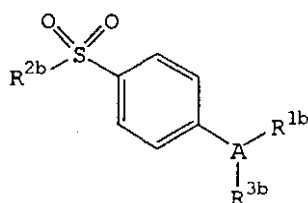
$R^{13a}$  は , 水素 , ハロ , アルキル , アラルキル , アルコキシ , アリールオキシ , ヘテロアリールオキシ , アラルキルオキシ , ヘテロアラルキルオキシ , ハロアルキル , ハロアルコ

キシ，アルキルアミノ，アリールアミノ，アラルキルアミノ，ヘテロアリールアミノ，ヘテロアリールアルキルアミノ，ニトロ，アミノ，アミノスルホニル，アルキルアミノスルホニル，アリールアミノスルホニル，ヘテロアリールアミノスルホニル，アラルキルアミノスルホニル，ヘテロアラルキルアミノスルホニル，ヘテロシクロスルホニル，アルキルスルホニル，ヒドロキシアリールカルボニル，ニトロアリール，任意に置換されたアリール，任意に置換されたヘテロアリール，アラルキルカルボニル，ヘテロアリールカルボニル，アリールカルボニル，アミノカルボニル，およびアルキルカルボニルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上のラジカルであり；または  
 $R^{13}$  は環 E と一緒になってナフチル環を形成してもよい]

の化合物；または

(iii) 式 (III) :

【化4】



(III)

[ 式中，

A は，部分的に不飽和のまたは不飽和のヘテロシクリル，または部分的に不飽和のまたは不飽和の炭素環式環からなる群より選択され；

$R^{1b}$  は，ヘテロシクリル，シクロアルキル，シクロアルケニルおよびアリールからなる群より選択され，ここで， $R^{1b}$  は，置換可能な位置において，アルキル，ハロアルキル，シアノ，カルボキシル，アルコキシカルボニル，ヒドロキシル，ヒドロキシアルキル，ハロアルコキシ，アミノ，アルキルアミノ，アリールアミノ，ニトロ，アルコキシアルキル，アルキルスルフィニル，ハロ，アルコキシ，およびアルキルチオから独立して選択される1またはそれ以上のラジカルで任意に置換されていてもよく；

$R^{2b}$  は，メチルおよびアミノからなる群より選択され；および

$R^{3b}$  は，水素，ハロ，アルキル，アルケニル，アルキニル，オキソ，シアノ，カルボキシル，シアノアルキル，ヘテロシクリルオキシ，アルキルオキシ，アルキルチオ，アルキルカルボニル，シクロアルキル，アリール，ハロアルキル，ヘテロシクリル，シクロアルケニル，アラルキル，ヘテロシクリルアルキル，アシル，アルキルチオアルキル，ヒドロキシアルキル，アルコキシカルボニル，アリールカルボニル，アラルキルカルボニル，アラルケニル，アルコキシアルキル，アリールチオアルキル，アリールオキシアルキル，アラルキルチオアルキル，アラルコキシアルキル，アルコキシアラルコキシアルキル，アルコキシカルボニルアルキル，アミノカルボニル，アミノカルボニルアルキル，アルキルアミノカルボニル，N - アリールアミノカルボニル，N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル，アルキルアミノカルボニルアルキル，カルボキシアルキル，アルキルアミノ，N - アリールアミノ，N - アラルキルアミノ，N - アルキル - N - アラルキルアミノ，N - アルキル - N - アリールアミノ，アミノアルキル，アルキルアミノアルキル，N - アリールアミノアルキル，アラルキルアミノアルキル，N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル，N - アルキル - N - アリールアミノアルキル，アリールオキシ，アラルコキシ，アリールチオ，アラルキルチオ，アルキルスルフィニル，アルキルスルホニル，アミノスルホニル，アルキルアミノスルホニル，N - アリールアミノスルホニル，アリールスルホニル，およびN - アルキル - N - アリールアミノスルホニルから選択されるラジカルからなる群より選択される]

の化合物，

からなる群より選択されることを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 3】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が，式 ( I I ) [ 式中，

G は，酸素およびイオウからなる群より選択され；

R<sup>11a</sup> は，カルボキシル，低級アルキル，低級アラキルおよび低級アルコキシカルボニルからなる群より選択され；

R<sup>12a</sup> は，低級ハロアルキル，低級シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択され；および

R<sup>13a</sup> は，H，ハロ，低級アルキル，低級アルコキシ，低級ハロアルキル，低級ハロアルコキシ，低級アルキルアミノ，ニトロ，アミノ，アミノスルホニル，低級アルキルアミノスルホニル，5 員のヘテロアリーラルキルアミノスルホニル，6 員のヘテロアリーラルキルアミノスルホニル，低級アラキルアミノスルホニル，5 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル，6 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル，低級アルキルスルホニル，任意に置換されたフェニル，低級アラキルカルボニル，および低級アルキルカルボニルからなる群より選択される 1 またはそれ以上のラジカルであり；または

R<sup>13a</sup> は，環 E と一緒になってナフチルラジカルを形成してもよい]

の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

R<sup>11a</sup> はカルボキシルであり；

R<sup>12a</sup> は低級ハロアルキルであり；および

R<sup>13a</sup> は，H，ハロ，低級アルキル，低級ハロアルキル，低級ハロアルコキシ，低級アルキルアミノ，アミノ，アミノスルホニル，低級アルキルアミノスルホニル，5 員のヘテロアリーラルキルアミノスルホニル，6 員のヘテロアリーラルキルアミノスルホニル，低級アラキルアミノスルホニル，低級アルキルスルホニル，6 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル，任意に置換されていてもよいフェニル，低級アラキルカルボニル，および低級アルキルカルボニルからなる群より選択される 1 またはそれ以上のラジカルであり；または

R<sup>13a</sup> は，環 E と一緒になってナフチルラジカルを形成する，請求項 3 記載の医薬組成物

。

## 【請求項 5】

R<sup>12a</sup> は，フルオロメチル，クロロメチル，ジクロロメチル，トリクロロメチル，ペンタフルオロエチル，ヘプタフルオロプロピル，ジフルオロエチル，ジフルオロプロピル，ジクロロエチル，ジクロロプロピル，ジフルオロメチル，およびトリフルオロメチルからなる群より選択され；および

R<sup>13a</sup> は，ヒドリド，クロロ，フルオロ，プロモ，ヨード，メチル，エチル，イソプロピル，tert-ブチル，ブチル，イソブチル，ペンチル，ヘキシル，メトキシ，エトキシ，イソプロピルオキシ，tertブチルオキシ，トリフルオロメチル，ジフルオロメチル，トリフルオロメトキシ，アミノ，N，N-ジメチルアミノ，N，N-ジエチルアミノ，N-フェニルメチルアミノスルホニル，N-フェニルエチルアミノスルホニル，N-(2-フリルメチル)アミノスルホニル，ニトロ，N，N-ジメチルアミノスルホニル，アミノスルホニル，N-メチルアミノスルホニル，N-エチルスルホニル，2，2-ジメチルエチルアミノスルホニル，N，N-ジメチルアミノスルホニル，N-(2-メチルプロピル)アミノスルホニル，N-モルホリノスルホニル，メチルスルホニル，ベンジルカルボニル，2，2-ジメチルプロピルカルボニル，フェニルアセチルおよびフェニルからなる群より選択される 1 またはそれ以上のラジカルであるか；または

R<sup>13a</sup> は環 E と一緒になってナフチルラジカルを形成する，請求項 4 記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

R<sup>12a</sup> は，トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルからなる群より選択され；および

R<sup>13a</sup> は，ヒドリド，クロロ，フルオロ，プロモ，ヨード，メチル，エチル，イソプロピル，tert-ブチル，メトキシ，トリフルオロメチル，トリフルオロメトキシ，N-フ

エニルメチルアミノスルホニル，N - フェニルエチルアミノスルホニル，N - ( 2 - フリルメチル ) アミノスルホニル，N，N - ジメチルアミノスルホニル，N - メチルアミノスルホニル，N - ( 2，2 - ジメチルエチル ) アミノスルホニル，ジメチルアミノスルホニル，2 - メチルプロピルアミノスルホニル，N - モルホリノスルホニル，メチルスルホニル，ベンジルカルボニル，およびフェニルからなる群より選択される 1 またはそれ以上のラジカルであるか；または

R<sup>13a</sup> は環 E と一緒になってナフチルラジカルを形成する，請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が，

6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

8 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - ( 1，1 - ジメチルエチル ) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 8 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフトピラン - 3 - カルボン酸；

7 - ( 1，1 - ジメチルエチル ) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

5，7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

8 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

7，8 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6，8 - ビス ( ジメチルエチル ) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

7 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 8 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6，7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

6，8 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフト [ 2，1 - b ] ピラン - 3 - カルボン酸；

6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

8 - クロロ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

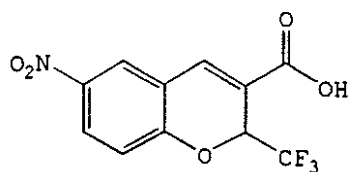
8 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
8 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
8 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ [ (フェニルメチル) アミノ ] スルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ (ジメチルアミノ) スルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ (メチルアミノ) スルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ (4 - モルホリノ) スルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ (1, 1 - ジメチルエチル) アミノスルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ (2 - メチルプロピル) アミノスルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - メチルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
8 - クロロ - 6 - [ [ (フェニルメチル) アミノ ] スルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - フェニルアセチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6, 8 - ジブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
8 - クロロ - 5, 6 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6, 8 - ジクロロ - (S) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - ベンジルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ [ N - (2 - フリルメチル) アミノ ] スルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - [ [ N - (2 - フェニルエチル) アミノ ] スルホニル ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
6 - ヨード - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;  
7 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - ペンタフルオロエチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; および  
6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸 ; またはその薬学的に許容しうる塩からなる群より選択される, 請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が、

## 【化 5】

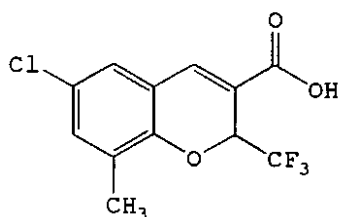
a)



6 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

## 【化 6】

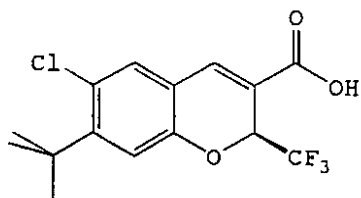
b)



6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

## 【化 7】

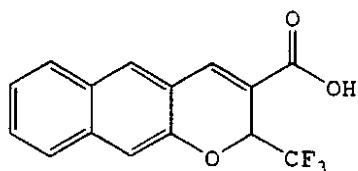
c)



( ( S ) - 6 - クロロ - 7 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 2 - ( トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

## 【化 8】

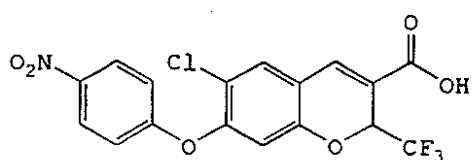
d)



2 - トリフルオロメチル - 2 H - ナフト [ 2 , 3 - b ] ピラン - 3 - カルボン酸

【化 9】

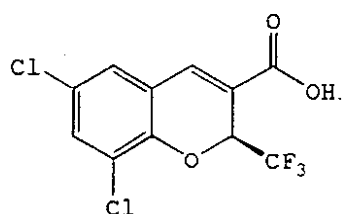
e)



6 - クロロ - 7 - ( 4 - ニトロフェノキシ ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

【化 10】

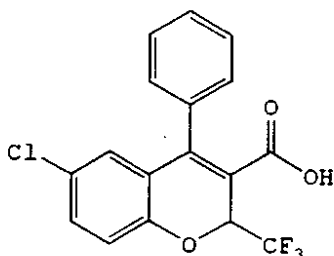
f)



( ( S ) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

【化 11】

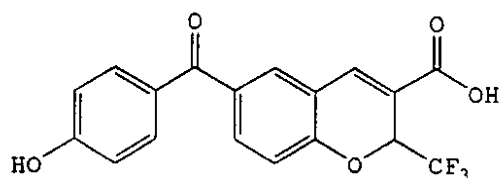
g)



6 - クロロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - フェニル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

【化 12】

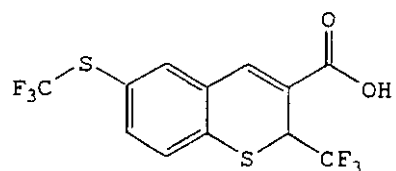
h)



6 - ( 4 - ヒドロキシベンゾイル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸

## 【化 1 3】

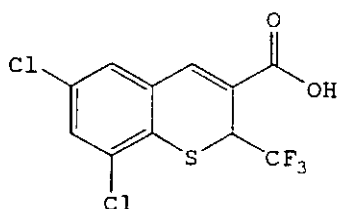
i)



2 - (トリフルオロメチル) - 6 - [ (トリフルオロメチル) チオ ] - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸

## 【化 1 4】

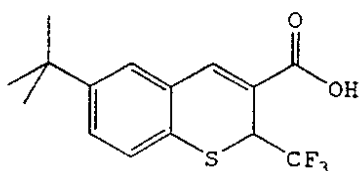
j)



6 , 8 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸

## 【化 1 5】

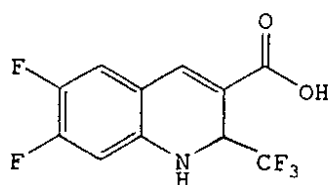
k)



6 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸

## 【化 1 6】

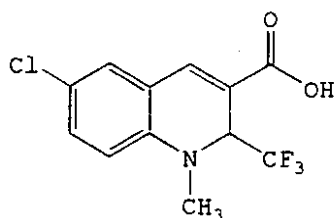
l)



6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - キノリンカルボン酸

## 【化 1 7】

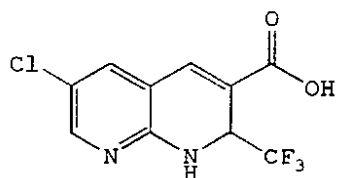
m)



6 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリン  
 ンカルボン酸

【化 1 8】

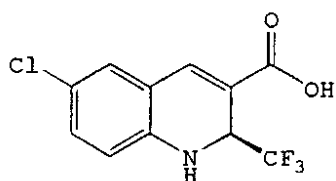
n)



6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン -  
 3 - カルボン酸

【化 1 9】

o)



((S) - 6 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリン  
 カルボン酸

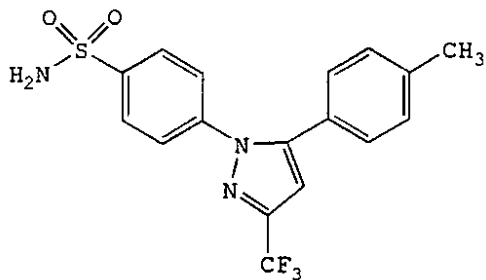
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容しうる塩，またはそれらの任意  
 の組み合わせである，請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が，式 ( I I I ) :

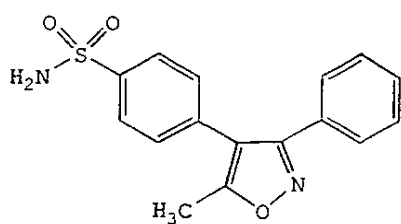
【化 2 0】

a)

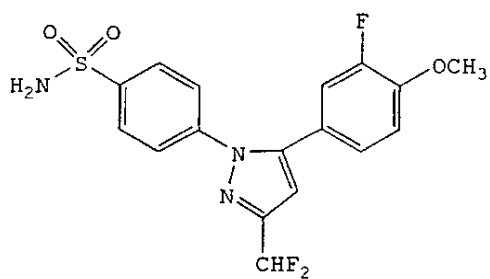


## 【化 2 1】

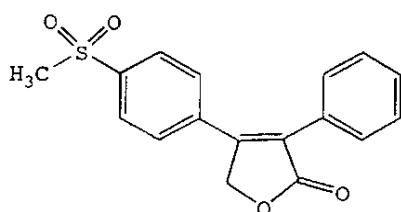
b)



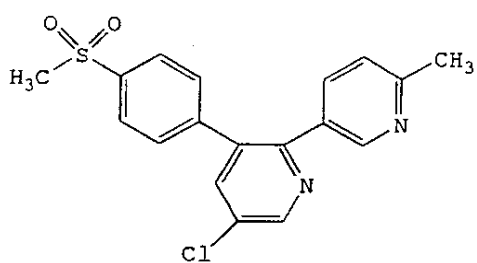
c)



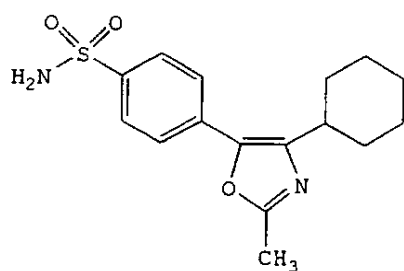
d)



e)



f)



からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容しうる塩，またはそれらの任意

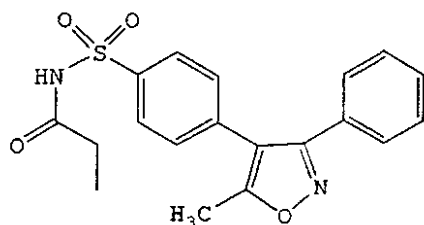
の組み合わせである，請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が，

【化 2 2】

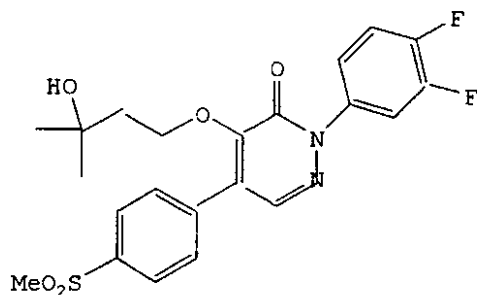
a)



および

【化 2 3】

b)

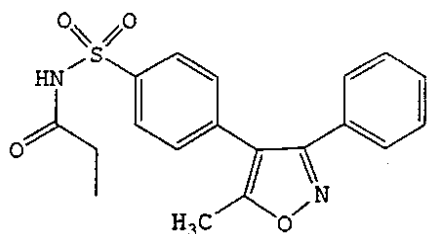


またはその薬学的に許容しうる塩；またはそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される，請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が

【化 2 4】

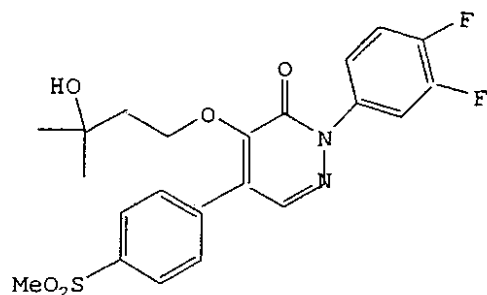


またはその薬学的に許容しうる塩である，請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が

## 【化 2 5】



またはその薬学的に許容しうる塩である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が 4 - [ 4 - (メチル) - スルホニル) フェニル ] - 3 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン，またはその薬学的に許容しうる塩である，請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が 4 - [ (5 - メチル - 3 - フェニル) - 4 - イソオキサゾリル ] フェニルスルホンアミド，またはその薬学的に許容しうる塩である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が 2 - (6 - メチルピリド - 3 - イル) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - クロロピリジン，または薬学的に許容しうる塩である，請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が 4 - [ 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニルスルホンアミド，または薬学的に許容しうる塩である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が 4 - [ (2 - メチル - 4 - シクロヘキシル) - 5 - オキサゾリル ] フェニルスルホンアミド，または薬学的に許容しうる塩である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が 4 - [ 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - ベンゼンスルホンアミド，または薬学的に許容しうる塩である，請求項 2 記載の医薬組成物。

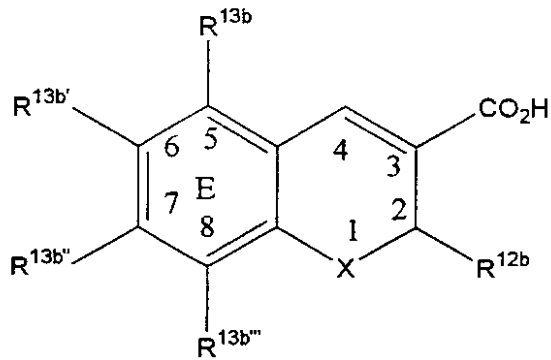
## 【請求項 1 9】

前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が (S) - 6, 8 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸，または薬学的に許容しうる塩である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 0】

シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤が式：

## 【化 2 6】



[ 式中，X は O または S であり；

R<sup>12b</sup> は低級ハロアルキルであり；

R<sup>13b</sup> は，ヒドリドおよびハロからなる群より選択され；

R<sup>13b'</sup> は，ヒドリド，ハロ，低級アルキル，低級ハロアルコキシ，低級アルコキシ，低級アラルキルカルボニル，低級ジアルキルアミノスルホニル，低級アルキルアミノスルホニル，低級アラルキルアミノスルホニル，低級ヘテロアラルキルアミノスルホニル，5員の窒素含有ヘテロシクロスルホニル，および6員の窒素含有ヘテロシクロスルホニルからなる群より選択され；

R<sup>13b''</sup> は，ヒドリド，低級アルキル，ハロ，低級アルコキシ，およびアリアルからなる群より選択され；および

R<sup>13b'''</sup> は，ヒドリド，ハロ，低級アルキル，低級アルコキシ，およびアリアルからなる群より選択される]

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩である，請求項2記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 1】

R<sup>12b</sup> は，トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルからなる群より選択され；

R<sup>13b</sup> は，ヒドリド，クロロ，およびフルオロからなる群より選択され；

R<sup>13b'</sup> は，ヒドリド，クロロ，プロモ，フルオロ，ヨード，メチル，tert-ブチル，トリフルオロメトキシ，メトキシ，ベンジルカルボニル，ジメチルアミノスルホニル，イソプロピルアミノスルホニル，メチルアミノスルホニル，ベンジルアミノスルホニル，フェニルエチルアミノスルホニル，メチルプロピルアミノスルホニル，メチルスルホニル，およびモルホリノスルホニルからなる群より選択され；

R<sup>13b''</sup> は，ヒドリド，メチル，エチル，イソプロピル，tert-ブチル，クロロ，メトキシ，ジエチルアミノ，およびフェニルからなる群より選択され；および

R<sup>13b'''</sup> は，ヒドリド，クロロ，プロモ，フルオロ，メチル，エチル，tert-ブチル，メトキシ，およびフェニルからなる群より選択される，請求項20記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

蛋白質キナーゼ阻害剤が，

R<sup>1</sup> は，水素，ハロ，アルキル，シクロアルキル，アリアル，ヘテロアリアル，ヘテロ脂環式，ヒドロキシ，アルコキシ，-C(O)R<sup>15</sup>，-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>，-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>16</sup>および-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>からなる群より選択され；

R<sup>2</sup> は，水素，ハロ，アルキル，トリハロメチル，ヒドロキシ，アルコキシ，-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>，-NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>，-C(O)R<sup>15</sup>，アリアル，ヘテロアリアル，および-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>からなる群より選択され；

R<sup>3</sup> は，水素，ハロゲン，アルキル，トリハロメチル，ヒドロキシ，アルコキシ，-C(O)R<sup>15</sup>，-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>，アリアル，ヘテロアリアル，-NR<sup>13</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>，-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>，NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>，および-NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>14</sup>からなる群より選択され；

R<sup>4</sup> は，水素，ハロゲン，アルキル，ヒドロキシ，アルコキシおよび-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>からな

る群より選択され；

$R^5$ は、水素、アルキル、および  $-C(O)R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^6$ は、水素、アルキル、および  $-C(O)R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^7$ は、水素、アルキル、アリール、3-カルボキシプロピル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{17}$  および  $-C(O)R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^6$  および  $R^7$  は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$  および  $-(CH_2)_6-$  からなる群より選択される基を形成してもよく；

$R^8$  および  $R^9$  は、独立して、水素、アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

$R^{10}$  は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、 $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$  および  $-NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

$R^{12}$  は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、ヒドロキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より独立して選択され； $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 、および  $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$  からなる群より選択される基を形成してもよく；

$R^{15}$  は、水素、ヒドロキシ、アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選択され；

$R^{16}$  は、ヒドロキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$  および  $-C(O)NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^{17}$  は、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；および

$n$  および  $r$  は、独立して、1、2、3、または4である、式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項23】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ は  $-COR^{10}$  であり、 $R^{10}$ は  $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$  であり；

$R^{11}$  は、水素または低級アルキルであり；

$n$  は、2または3であり；および

$R^{12}$  は、 $-NR^{13}R^{14}$  であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、低級アルキルである、式(I)の化合物である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項24】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ は  $-COR^{10}$  であり、 $R^{10}$ は  $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$  であり、

$R^{11}$  は、水素または低級アルキルであり；

$n$  は、2または3であり；および

$R^{12}$  は、 $-NR^{13}R^{14}$  であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、一緒になって、 $(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$  および  $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$  から選択される基を形成する式(I)の化合物である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項25】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ が、 $N-(2-ジメチルアミノ-エチル)$ アミノカルボニル、 $N-(2-ジエチル-アミノエチル)-N-$ メチルアミノカルボニル、 $N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-$ アミノカルボニル、 $N-(2-ジエチルアミノエチル)$ アミノカルボニル、 $N-(2-エチルアミノエチル)-$ アミノカルボニル、 $N-(3-エチルアミノプロピル)$ アミノカルボニル、または  $N-(3-ジエチルアミノ-プロピル)$ アミノカルボニルである式(I)の化合物である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項26】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ が、 $N-(2-ジエチルアミノエチル)$ アミノカルボニルまたは  $N-(2-エチルアミノ-エチル)$ アミノカルボニルである式(1)の化合物である、請求項2記載の医薬組成物。

## 【請求項 27】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ が、3 - ピロリジン - 1 - イルプロピルアミノカルボニル，3 - モルホリン - 4 - イルプロピルアミノカルボニル，2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミノ - カルボニル，2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノカルボニル，2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル - アミノカルボニル，2 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチルアミノカルボニル，3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピルアミノ - カルボニルまたは3 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピルアミノ - カルボニルである式 (I) の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 28】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ は - COR<sup>10</sup>であり、 $R^{10}$ は - NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>であり、 $R^{13}$ は水素であり、 $R^{14}$ は、ヒドロキシで置換された低級アルキル、アリール、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール、またはカルボキシである式 (1) の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 29】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ が、2 - トリアジン - 1 - イルプロピルアミノカルボニル，2 - トリアジン - 1 - イルエチルアミノカルボニル，3 - イミダゾール - 1 - イルプロピルアミノカルボニル，ピリジン - 4 - イルメチル - アミノカルボニル，2 - ピリジン - 2 - イルエチルアミノカルボニルまたは2 - イミダゾール - 1 - イルエチルアミノカルボニルである式 (I) の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 30】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ は - COR<sup>10</sup>であり、 $R^{10}$ は、- NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>であり、  
 $R^{11}$ は、水素または低級アルキルであり；  
n は 2 または 3 であり；および  
 $R^{12}$ は - NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>であり、 $R^{13}$ および  $R^{14}$ は一緒になって複素環を形成する式 (I) の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 31】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ は - COR<sup>10</sup>であり、 $R^{10}$ は、- NR<sup>11</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>であり、  
 $R^{11}$ は、水素または低級アルキルであり；  
n は 2 または 3 であり；および  
 $R^{12}$ は - NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>であり、 $R^{13}$ および  $R^{14}$ は、一緒になって、環中にカルボニル基または 1 または 2 個の窒素原子を含む 5, 6 または 7 原子の複素環を形成する式 (I) の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 32】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^6$ が、2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチルアミノカルボニル，2 - (イミダゾリジン - 1 - イル - 2 - オン)エチルアミノカルボニル，2 - (テトラヒドロピリミジン - 1 - イル - 2 - オン)エチルアミノカルボニル，2 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - エチルアミノカルボニル，3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)プロピル - アミノカルボニル，3 - (イミダゾリジン - 1 - イル - 2 - オン)プロピル - アミノカルボニル，3 - (テトラヒドロピリミジン - 1 - イル - 2 - オン) - プロピルアミノカルボニル，または3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピル - アミノカルボニルである式 (I) の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 33】

蛋白質キナーゼ阻害剤が、 $R^5$ は、水素および低級アルキルからなる群より選択され；および  
 $R^7$ は、水素，アルキル，アリール，ヘテロアリール，または - C(O)R<sup>17</sup>( $R^{17}$ は、ヒドロキシ，低級アルキルおよびアリールからなる群より選択される)である，式 (I) の化合物である，請求項 2 2 - 3 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項 34】

$R^1$ は、水素、低級アルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、シクロアルキルまたはアリーールであり；

$R^2$ は、水素、ハロ、低級アルコキシ、シアノ、アリーール、 $-SO_2R^{20}$ 、または $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ は水素であり、 $R^{14}$ は、水素、アリーールまたはアルキルであり；

$R^3$ は、水素、低級アルコキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され；および

$R^4$ は水素である、請求項33記載の医薬組成物。

【請求項35】

$R^1$ は、水素またはフェニルであり；

$R^2$ は、水素、クロロ、プロモ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、フェニル、ジメチルアミノスルホニル、シアノ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ベンジルスルホニル、3-クロロフェニル-アミノスルホニル、カルボキシ、メトキシ、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ピリジン-3-イル-アミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、またはイソプロピルアミノ-スルホニルであり；

$R^3$ は、水素、メトキシ、カルボキシ、フェニル、ピリジン-3-イル、3,4-ジクロロフェニル、2-メトキシ-5-イソプロピルフェニル、4-n-ブチルフェニル、3-イソプロピルフェニルであり；および

$R^4$ は水素である、請求項34記載の医薬組成物。

【請求項36】

$R^1$ は水素であり；

$R^2$ は、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、またはプロモであり；

$R^3$ はフェニルであり；および

$R^4$ は水素である、請求項35記載の医薬組成物。

【請求項37】

$R^1$ は、水素、低級アルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、シクロアルキルまたはアリーールであり；

$R^2$ は、水素、ハロ、低級アルコキシ、シアノ、アリーールまたは $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ は水素であり、および $R^{14}$ は、水素、アリーールまたはアルキルであり；

$R^3$ は、水素、低級アルコキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群より選択され；および

$R^4$ は水素である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項38】

$R^1$ は、水素、またはメチルであり；

$R^2$ は、水素、シアノ、クロロ、フルオロ、またはプロモであり；

$R^3$ は、水素およびフェニルからなる群より選択され；および

$R^4$ は水素である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項39】

$R^6$ は $-COR^{10}$ であり、 $R^{10}$ は $-NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ は水素であり、 $R^{14}$ はヒドロキシで置換された低級アルキル、ヒドロキシアルキルアミノで置換された低級アルキル、カルボキシ、または $-NR^{18}R^{19}$ であり、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は、独立して、水素または低級アルキルである、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項40】

$R^6$ は[2-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシ]エチルアミノカルボニル、2-(N-エチル-N-2-ヒドロキシエチルアミノ)エチルアミノカルボニル、カルボキシメチルアミノカルボニル、または2-ヒドロキシエチル-アミノカルボニルである、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項41】

$R^6$ は $-COR^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $-N^+(O^-)NR^{13}R^{14}$ または $-N(OH)R^{13}$ であり、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、独立して、低級

アルキルからなる群より選択される，請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

R<sup>6</sup> は 2 - ( N - ヒドロキシ - N - エチルアミノ ) エチルアミノカルボニルまたは 2 - [ N<sup>+</sup> ( O<sup>-</sup> ) ( C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> )<sub>2</sub> ] エチル - アミノカルボニルである，請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

R<sup>5</sup> は，水素，およびメチルからなる群より選択され；および

R<sup>7</sup> は，メチル，水素およびフェニルからなる群より選択される，請求項 4 1 または 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

R<sup>1</sup> は水素であり；

R<sup>2</sup> は，水素，シアノ，クロロ，フルオロ，またはプロモであり；

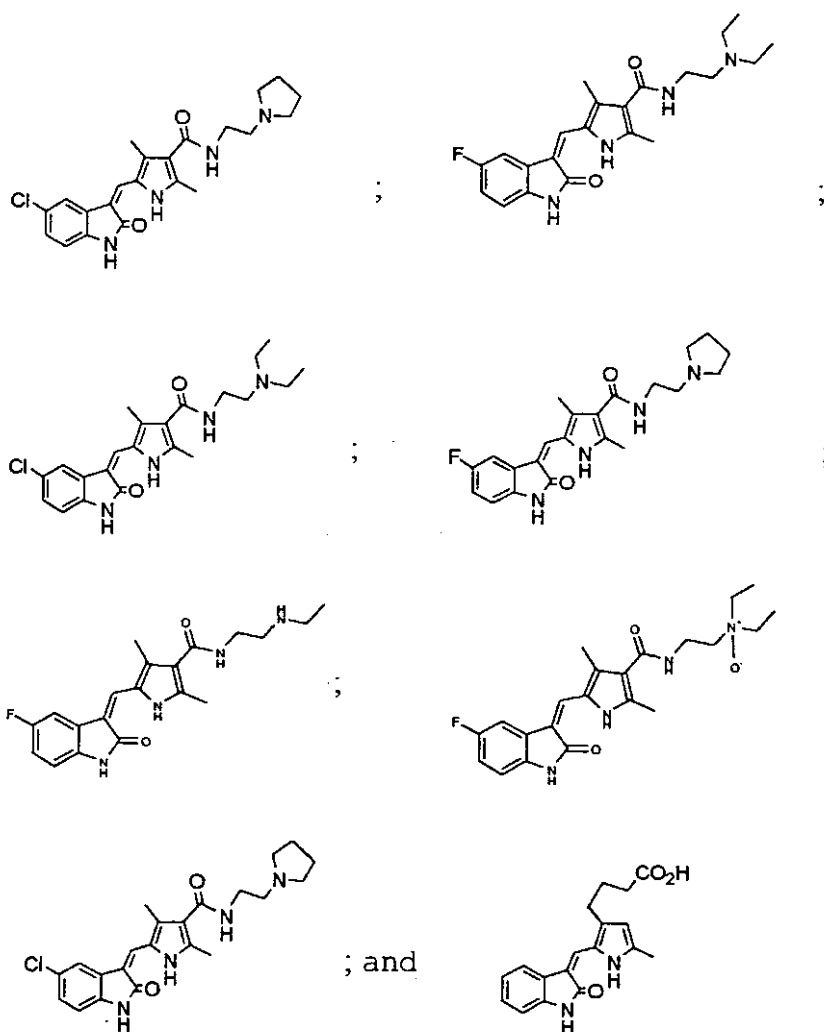
R<sup>3</sup> は，水素であり；および

R<sup>4</sup> は水素である，請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

キナーゼ阻害剤が，

【化 2 7】

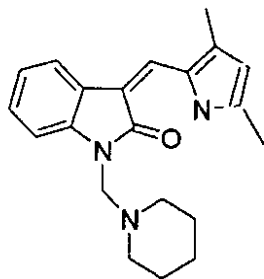


およびその L - リンゴ酸塩からなる群より選択される，請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

キナーゼ阻害剤が式：

## 【化 2 8】

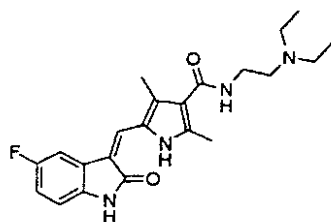


の化合物である，請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 4 7】

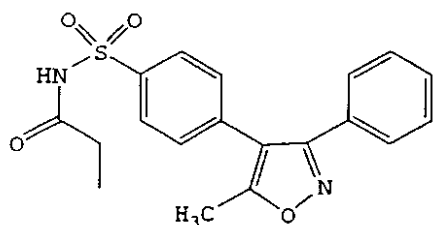
シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤と併用して癌を治療または予防するための医薬組成物であって，式 ( I )：

## 【化 2 9】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩を含み，前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は，式：

## 【化 3 0】

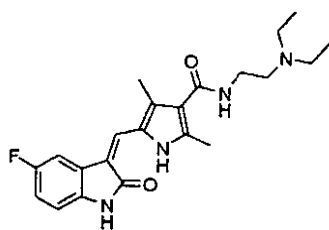


を有することを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 4 8】

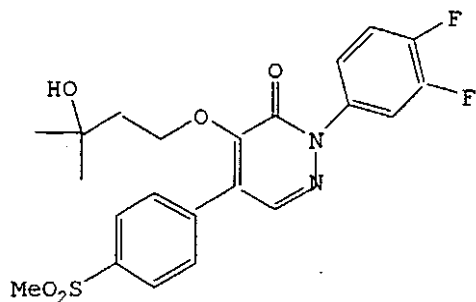
シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤と併用して癌を治療または予防するための医薬組成物であって，式 ( I )：

## 【化 3 1】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩を含み，前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は，式：

## 【化 3 2】

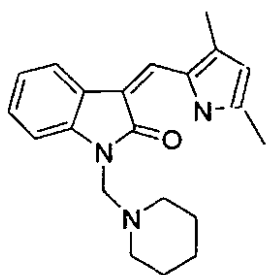


を有することを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 4 9】

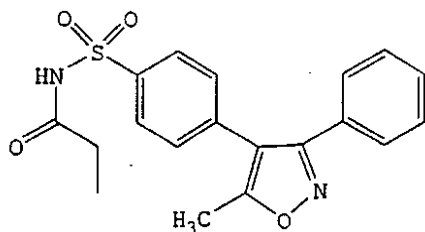
シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤と併用して癌を治療または予防するための医薬組成物であって、式 (I) :

## 【化 3 3】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩を含み、前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は式 :

## 【化 3 4】

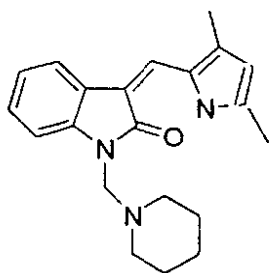


を有することを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 5 0】

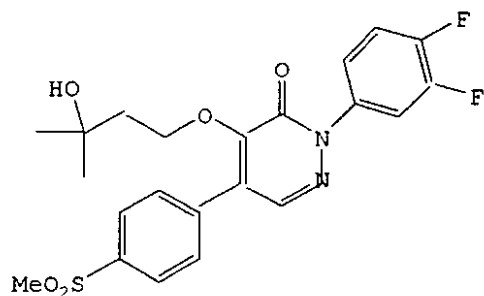
シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤と併用して癌を治療または予防するための医薬組成物であって、式 (I) :

## 【化 3 5】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩を含み、前記シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は式 :

## 【化 3 6】

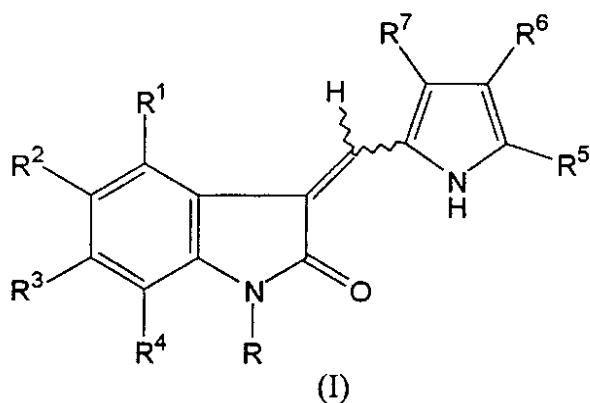


を有することを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 5 1】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤と、式 ( I ) :

## 【化 3 7】



[ 式中 ,

R は、水素、ピペラジン - 1 - イルメチル、4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル、ピペリジン - 1 - イルメチル、2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イルメチル、2 - カルボキシピロリジン - 1 - イルメチル、およびピロリジン - 1 - イルメチルからなる群より選択され；

R<sup>1</sup> は、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、- C ( O ) N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup>、- N R<sup>13</sup> R<sup>14</sup>、- ( C O ) R<sup>15</sup>、および - ( C H<sub>2</sub> )<sub>r</sub> R<sup>16</sup> からなる群より選択され；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、- N R<sup>13</sup> R<sup>14</sup>、- N R<sup>13</sup> C ( O ) R<sup>14</sup>；- C ( O ) R<sup>15</sup>、アリール、ヘテロアリール、および - S ( O )<sub>2</sub> N R<sup>13</sup> R<sup>14</sup> からなる群より選択され；

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、- N R<sup>13</sup> R<sup>14</sup>、- N R<sup>13</sup> S ( O )<sub>2</sub> R<sup>14</sup>、- S ( O )<sub>2</sub> N R<sup>13</sup> R<sup>14</sup>、N R<sup>13</sup> C ( O ) R<sup>14</sup>、- N R<sup>13</sup> C ( O ) O R<sup>14</sup>、- ( C O ) R<sup>15</sup>、および - S O<sub>2</sub> R<sup>19</sup> からなる群より選択され；

R<sup>4</sup> は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、および - N R<sup>13</sup> R<sup>14</sup> からなる群より選択され；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、および - C ( O ) R<sup>10</sup> からなる群より選択され；

R<sup>6</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、および - C ( O ) R<sup>10</sup> からなる群より選択され；

R<sup>7</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、- C ( O ) R<sup>17</sup>、および - C ( O ) R<sup>10</sup> からなる群より選択され、ただし、R が水素であるとき、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>

または  $R^7$  の少なくとも 1 つは  $-C(O)R^{10}$  であり；または

$R^6$  および  $R^7$  は，一緒になって， $-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_5-$  および  $-(CH_2)_6-$  からなる群より選択される基を形成してもよく；

$R^8$  および  $R^9$  は，独立して，水素，アルキル，置換アルキル，およびアリールからなる群より選択され；

$R^{10}$  は，ヒドロキシ，アルコキシ，アリールオキシ， $N(R^{11})(\text{アルキレン})_n R^{12}$  (アルキレン基はヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい)，および  $-NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は，水素，アルキル，および置換アルキルからなる群より選択され；

$R^{12}$  は， $-NR^{13}R^{14}$ ，ヒドロキシ， $-C(O)R^{15}$ ，アリール，ヘテロアリール， $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$ ， $-N(OH)R^{13}$ ，および  $-NHC(O)R^{18}$  (ここで， $R^{18}$  は，アルキル，置換アルキル，ハロアルキル，またはアラルキルである) からなる群より選択され；

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は，独立して，水素，アルキル，置換アルキル，ヒドロキシで置換されている低級アルキル，アルキルアミノ，シアノアルキル，シクロアルキル，置換シクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；または

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は，一緒になってヘテロシクロ基を形成してもよく；

$R^{15}$  は，水素，ヒドロキシ，アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選択され；

$R^{16}$  は，ヒドロキシ， $-NR^{13}R^{14}$ ， $-C(O)R^{15}$ ，および  $-C(O)NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^{17}$  は，アルキル，置換アルキル，シクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{19}$  は，アルキル，置換アルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；および

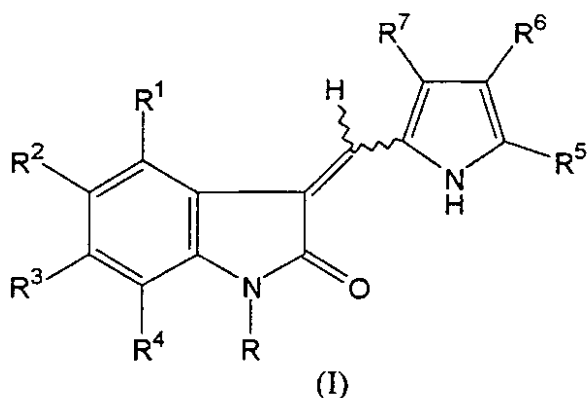
$n$  および  $r$  は，独立して，1，2，3，または 4 である]

またはその薬学的に許容しうる塩とを含む、癌を治療または予防するためのキット。

【請求項 5 2】

式 (I)：

【化 3 8】



[ 式中，

$R$  は，水素，ピペラジン - 1 - イルメチル，メチルピペラジン - 1 - イルメチル，ピペリジン - 1 - イルメチル，2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イルメチル，2 - カルボキシピロリジン - 1 - イルメチル，およびピロリジン - 1 - イルメチルからなる群より選択され；

$R^1$  は，水素，ハロ，アルキル，置換アルキル，シクロアルキル，置換シクロアルキル，アリール，ヘテロアリール，ヘテロ脂環式，ヒドロキシ，アルコキシ， $-C(O)NR^8$ ， $R^9$ ， $-NR^{13}R^{14}$ ， $-(CO)R^{15}$ ，および  $-(CH_2)_r R^{16}$  なる群より選択され；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーール、および $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、および $-SO_2R^{19}$ からなる群より選択され；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、および $-NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

$R^5$ は、水素、アルキル、置換アルキル、および $-C(O)R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^6$ は、水素、アルキル、置換アルキル、および $-C(O)R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^7$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C(O)R^{17}$ 、および $-C(O)R^{10}$ からなる群より選択され、ただし、 $R$ が水素であるとき、 $R^5$ 、 $R^6$ または $R^7$ の少なくとも1つは $-C(O)R^{10}$ であり；または

$R^6$ および $R^7$ は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ および $-(CH_2)_6-$ からなる群より選択される基を形成してもよく；

$R^8$ および $R^9$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、およびアリーールからなる群より選択され；

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、 $-N(R^{11})(\text{アルキレン})_nR^{12}$ （ここで、アルキレン基はヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい）、および $-NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

$R^{11}$ は、水素、アルキル、および置換アルキルからなる群より選択され；

$R^{12}$ は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、ヒドロキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーール、 $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$ 、 $-N(OH)R^{13}$ 、および $-NHC(O)R^{18}$ （ここで、 $R^{18}$ は、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、またはアラルキルである）からなる群より選択され；

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシで置換されている低級アルキル、アルキルアミノ、シアノアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され；または

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、一緒になってヘテロシクロ基を形成してもよく；

$R^{15}$ は、水素、ヒドロキシ、アルコキシおよびアリーールオキシからなる群より選択され；

$R^{16}$ は、ヒドロキシ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、および $-C(O)NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

$R^{17}$ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され；

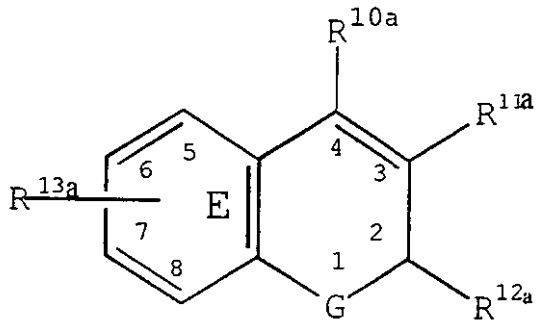
$R^{19}$ は、アルキル、置換アルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロアリーール、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；および

$n$ および $r$ は、独立して、1、2、3、または4である]

の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩と、

(i)式(II)：

## 【化 3 9】



[ 式中 ,

G は , O , S , および - N R<sup>a</sup> - からなる群より選択され , R<sup>a</sup> は水素またはアルキルであり ;

R<sup>10a</sup> は , 水素およびアリールからなる群より選択され ;

R<sup>11a</sup> は , カルボキシ , アルキル , アラルキル , アミノカルボニル , アルキルスルホニル , アミノカルボニル , およびアルコキシカルボニルからなる群より選択され ;

R<sup>12a</sup> は , ハロアルキル , アルキル , アラルキル , シクロアルキルおよびアリールからなる群より選択され , これはアルキルチオ , ニトロおよびアルキルスルホニルから選択される 1 またはそれ以上のラジカルで任意に置換されていてもよく ; および

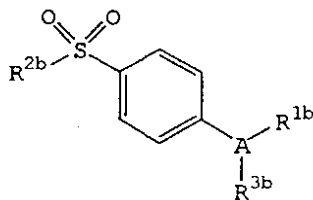
R<sup>13a</sup> は , 水素 , ハロ , アルキル , アラルキル , アルコキシ , アリールオキシ , ヘテロアリールオキシ , アラルキルオキシ , ヘテロアラルキルオキシ , ハロアルキル , ハロアルコキシ , アルキルアミノ , アリールアミノ , アラルキルアミノ , ヘテロアリールアミノ , ヘテロアリールアルキルアミノ , ニトロ , アミノ , アミノスルホニル , アルキルアミノスルホニル , アリールアミノスルホニル , ヘテロアリールアミノスルホニル , アラルキルアミノスルホニル , ヘテロアラルキルアミノスルホニル , ヘテロシクロスルホニル , アルキルスルホニル , ヒドロキシアリールカルボニル , ニトロアリール , 任意に置換されたアリール , 任意に置換されたヘテロアリール , アラルキルカルボニル , ヘテロアリールカルボニル , アリールカルボニル , アミノカルボニル , およびアルキルカルボニルからなる群より独立して選択される 1 またはそれ以上のラジカルであり ; または

R<sup>13</sup> は環 E と一緒になってナフチル環を形成してもよい ]

の化合物 ; または

( i i i ) 式 ( I I I ) :

## 【化 4 0】



## (III)

[ 式中 ,

A は , 部分的に不飽和のまたは不飽和のヘテロシクリル , または部分的に不飽和のまたは不飽和の炭素環式環からなる群より選択され ;

R<sup>1b</sup> は , ヘテロシクリル , シクロアルキル , シクロアルケニルおよびアリールからなる群より選択され , ここで , R<sup>1b</sup> は , 置換可能な位置において , アルキル , ハロアルキル , シアノ , カルボキシル , アルコキシカルボニル , ヒドロキシル , ヒドロキシアルキル , ハロアルコキシ , アミノ , アルキルアミノ , アリールアミノ , ニトロ , アルコキシアルキル ,

アルキルスルフィニル，ハロ，アルコキシ，およびアルキルチオから独立して選択される 1 またはそれ以上のラジカルで任意に置換されていてもよく；

$R^{2b}$  は，メチルおよびアミノからなる群より選択され；および

$R^{3b}$  は，水素，ハロ，アルキル，アルケニル，アルキニル，オキソ，シアノ，カルボキシル，シアノアルキル，ヘテロシクリルオキシ，アルキルオキシ，アルキルチオ，アルキルカルボニル，シクロアルキル，アリール，ハロアルキル，ヘテロシクリル，シクロアルケニル，アラルキル，ヘテロシクリルアルキル，アシル，アルキルチオアルキル，ヒドロキシアルキル，アルコキシカルボニル，アリールカルボニル，アラルキルカルボニル，アラルケニル，アルコキシアルキル，アリールチオアルキル，アリールオキシアルキル，アラルキルチオアルキル，アラルコキシアルキル，アルコキシアラルコキシアルキル，アルコキシカルボニルアルキル，アミノカルボニル，アミノカルボニルアルキル，アルキルアミノカルボニル，N - アリールアミノカルボニル，N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル，アルキルアミノカルボニルアルキル，カルボキシルアルキル，アルキルアミノ，N - アリールアミノ，N - アラルキルアミノ，N - アルキル - N - アラルキルアミノ，N - アルキル - N - アリールアミノ，アミノアルキル，アルキルアミノアルキル，N - アリールアミノアルキル，アラルキルアミノアルキル，N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル，N - アルキル - N - アリールアミノアルキル，アリールオキシ，アラルコキシ，アリールチオ，アラルキルチオ，アルキルスルフィニル，アルキルスルホニル，アミノスルホニル，アルキルアミノスルホニル，N - アリールアミノスルホニル，アリールスルホニル，および N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルから選択されるラジカルからなる群より選択される]

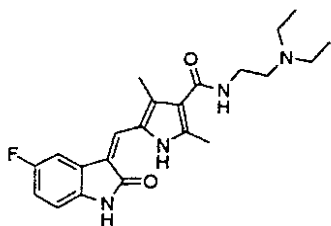
の化合物，

からなる群より選択されるシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤とを含む、癌を治療または予防するためのキット。

【請求項 53】

式 (I) :

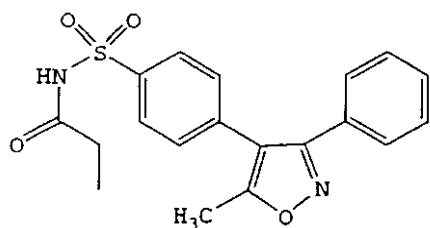
【化 41】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩と、

式 :

【化 42】

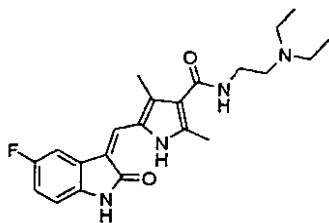


のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤とを含む、癌を治療または予防するためのキット。

【請求項 54】

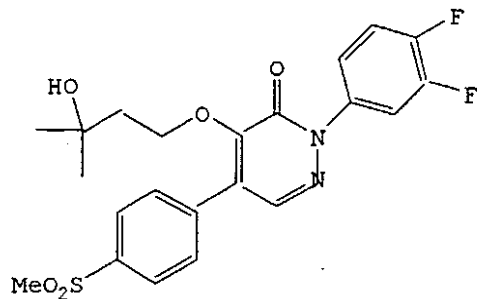
式 (I) :

## 【化 4 3】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩と、  
式：

## 【化 4 4】

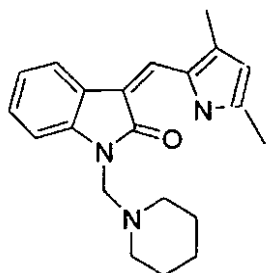


のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤とを含む、癌を治療または予防するためのキット。

## 【請求項 5 5】

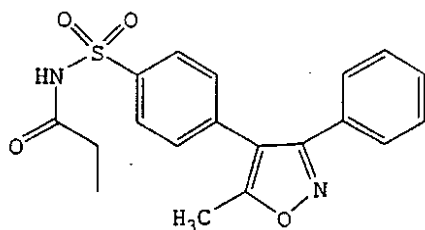
式 ( I ) :

## 【化 4 5】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩と、  
式：

## 【化 4 6】

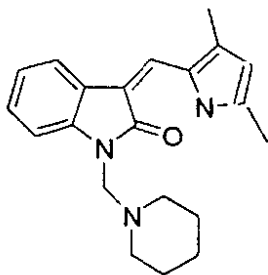


のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤とを含む、癌を治療または予防するためのキット。

## 【請求項 5 6】

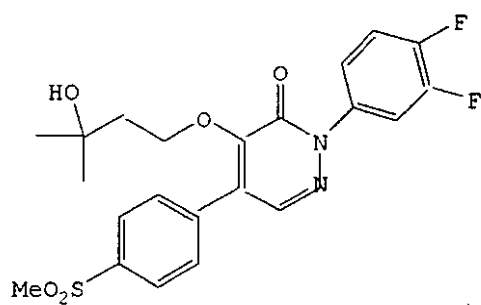
式 ( I ) :

【化 4 7】



の蛋白質キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩と、  
式：

【化 4 8】



のシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤とを含む、癌を治療または予防するためのキット。