

【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20年9月18日 (2008.9.18)

【公表番号】特表2008-509177(P2008-509177A)

【公表日】平成20年3月27日 (2008.3.27)

【年通号数】公開・登録公報2008-012

【出願番号】特願2007-525227(P2007-525227)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/14 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 47/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/14

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/16 1 0 1

A 6 1 P 1/16 1 0 5

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年8月4日(2008.8.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化合物からなる群：

- (1.1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]-アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.2) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]-アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.3) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.4) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]-アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、
- (1.5) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.6) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、
- (1.7) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.8) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.9) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.10) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、
- (1.11) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.12) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.13) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.14) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、
- (1.15) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オ

キソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

、

(1.16) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

、

(1.17) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、

(1.18) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、

(1.19) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、

(1.20) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、

(1.21) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6、7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、

(1.22) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ビニル-カルボニル)アミノ]-キナゾリン、

(1.23) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

(1.24) 3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-エトキシ-キノリン、

(1.25) 3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-エトキシ-キノリン、

(1.26) 4-{[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]アミノ}-6-(5-{[(2-メタンスルホニル-エチル)アミノ]メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、

(1.27) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.28) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、

(1.29) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、

(1.30) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン、

(1.31) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.32) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、

(1.33) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、

(1.34) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.35) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.36) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキ

- サン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.37) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.38) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.39) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.40) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.41) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.42) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.43) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.44) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、
- (1.45) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン、
- (1.46) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- (1.47) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]-シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.48) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.49) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.50) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、
- (1.51) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、
- (1.52) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.53) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.54) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.55) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.56) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.57) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.58) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、
- (1.59) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、

- (1.60) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- (1.61) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.62) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.63) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.64) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.65) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.66) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.67) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.68) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- (1.69) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.70) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.71) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.72) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- (1.73) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.74) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.75) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.76) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.77) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.78) 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.79) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.80) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.81) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(*S,S*)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.82) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- (1.83) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオ

キシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.84) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.85) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.86) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.87) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.88) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.89) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.90) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.91) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.92) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソ-3-メチル-イミダゾリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.93) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソ-ヘキサヒドロピリミジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.94) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、

(1.95) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.96) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.97) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.98) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチルカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.99) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-ジメチルアミノアセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.100) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ジメチルアミノ)カルボニルメチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

(1.101) 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-キナゾリン、

(1.102) セツキシマブ (Cetuximab)、(1.103) トラスツズマブ (Trastuzumab)、

(1.104) ABX-EGF及び(1.105) Mab ICR-62であって、

互変異生体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、医薬的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の状態であってもよい化合物群から選択される少なくとも1種のEGFRキナーゼ阻害剤1と、

ベータ2受容体刺激薬(2a)、ステロイド(2b)、PDE-IV阻害剤(2c)、p38MAPキナーゼ阻害剤(2d)、NK₁拮抗薬(2e)及びエンドセリン拮抗薬(2f)からなる分類から選択される更なる有効成分2の1種以上とを含む医薬組成物であって、さらに、医薬的に許容される賦形剤又は担体の1種以上と一緒に含有してもよい、医薬組成物。

【請求項2】

E G F R キナーゼ阻害剤 1 と、ベータ 2 受容体刺激薬 (2 a)、ステロイド (2 b)、P D E - IV 阻害剤 (2 c)、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d)、N K₁ 拮抗薬 (2 e) 及びエンドセリン拮抗薬 (2 f) からなる分類の 1 つから選択される有効成分 2 とを含む 2 成分系の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記有効成分 2 がベータ 2 受容体刺激薬 (2 a) である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記有効成分 2 がステロイド (2 b) である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記有効成分 2 が P D E - IV 阻害剤 (2 c) である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記有効成分 2 が p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記有効成分 2 が N K₁ 拮抗薬 (2 e) である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記有効成分 2 がエンドセリン拮抗薬 (2 f) である、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

E G F R キナーゼ阻害剤 1 と、ベータ 2 受容体刺激薬 (2 a) から選択される有効成分と、ステロイド (2 b) から選択される有効成分とを含み、さらに医薬的に許容される賦形剤又は担体の 1 種以上と一緒に含有してもよい、3 成分系の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

E G F R キナーゼ阻害剤 1 の 2 種と、ベータ 2 受容体刺激薬 (2 a)、ステロイド (2 b)、P D E - IV 阻害剤 (2 c)、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d)、N K₁ 拮抗薬 (2 e) 及びエンドセリン拮抗薬 (2 f) からなる分類の 1 つから選択される有効成分とを含み、さらに医薬的に許容される賦形剤又は担体の 1 種以上と一緒に含有してもよい、3 成分系の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

E G F R キナーゼ阻害剤 1 の 2 種と、ステロイド (2 b)、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) 及び N K₁ 拮抗薬 (2 e) からなる分類の 1 つから選択される有効成分とを含み、さらに医薬的に許容される賦形剤又は担体の 1 種以上と一緒に含有してもよい、3 成分系の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

E G F R キナーゼ阻害剤 1 の 2 種と、ベータ 2 受容体刺激薬 (2 a)、ステロイド (2 b)、P D E - IV 阻害剤 (2 c)、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d)、N K₁ 拮抗薬 (2 e) 及びエンドセリン拮抗薬 (2 f) からなる分類の 1 つ又は異なる 2 つの分類から選択される有効成分 2 種とを含み、さらに医薬的に許容される賦形剤又は担体の 1 種以上と一緒に含有してもよい、4 成分系の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

E G F R キナーゼ阻害剤 1 の 2 種と、ステロイド (2 b)、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) 及び N K₁ 拮抗薬 (2 e) からなる分類の 1 つ又は異なる 2 つの分類から選択される有効成分 2 種とを含み、さらに医薬的に許容される賦形剤又は担体の 1 種以上と一緒に含有してもよい、4 成分系の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記ベータ 2 受容体刺激薬 (2 a) が、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、プロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソブレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルシブレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメテ

ロール、サルメファモール、ソテレノール (soterenot)、スルホンテロール、チアラミド、テルブタリン、トルブテロール (tolubutero1)、CHF-1035、CHF-4226 (TA2005)、HO KU-81、KUL-1248、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾル-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-t-ブチルアミノエタノール及び1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(t-ブチルアミノ)エタノールからなる群から選択され、これらがラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに医薬的に許容される酸付加塩及び水和物の形であってもよい、請求項1、2、3、9、10及び12のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記ステロイド(2b)が、コルチコステロイドとも呼ばれるが、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プロピオン酸ブチクソコート (butixocort)、RPR-106541、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、ST-126、デキサメタゾン、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル及び6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステルからなる群から選択される、請求項1、2、4、9、10、11、12及び13のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項16】

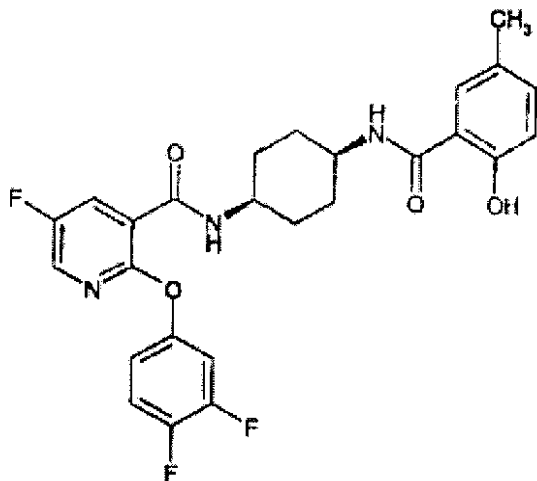
前記PDEIV阻害剤(2c)が、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、CP-325,366、BY343、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、NCS-613、プマフェンチン (pumafentine)、(-)p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2メチルベンゾ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、(R)-(+)-1-(4-プロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N-2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]、(R)-(+)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、(S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、CDP840、Bay-198004、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、アロフィリン、アチゾラム、V-11294A、CI-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997

、Z-15370、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(t-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジンからなる群から選択され、これらがラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに医薬的に許容される酸付加塩及び水和物の形であってもよい、請求項1、2、5、10及び12のいずれか1項記載の医薬組成物。

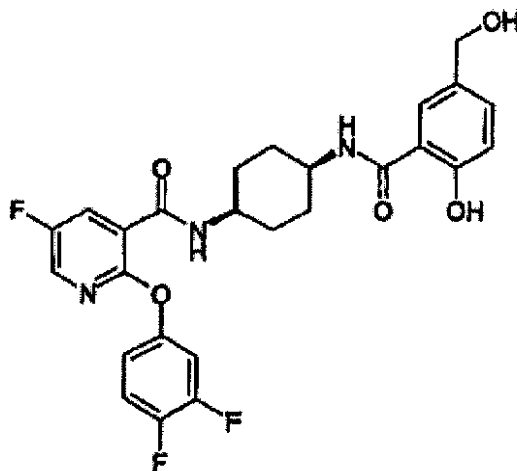
【請求項17】

前記PDEIV阻害薬(2c)が、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(6-フルオロ-2-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(3-ヒドロキシ-4-メチル-ベンゾイルアミノ)メチル]ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(3ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(2-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(4-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(2-ヒドロキシ-4-メチル-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(3-ヒドロキシ-2-メチル-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(2-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(2-ヒドロキシ-アセチルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-{4-[(4-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジル}ニコチンアミド、3-(3-{4-[(3-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)メチル]-ベンジルカルバモイル}-ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸エチルエステル、3-(3-{4-[(2-ヒドロキシ-フェナセチルアミノ)メチル]-ベンジルカルバモイル}-ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸エチルエステル、3-(3-{4-[(3-ヒドロキシ-フェナセチルアミノ)メチル]-ベンジルカルバモイル}-ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸エチルエステル、3-(3-{4-[(4-ヒドロキシ-フェナセチルアミノ)メチル]-ベンジルカルバモイル}-ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸エチルエステル、化合物(2c.4)及び化合物(2c.5)：

【化 1】



(2c.4),



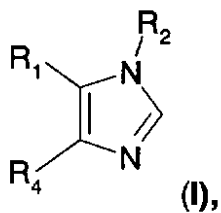
(2c.5),

からなる群から選択され、これらがラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに医薬的に許容される酸付加塩及び水和物の形であってもよい、請求項 1、2、5、10 及び 12 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 p38MAPキナーゼ阻害剤(2d)が、WO99/01131に開示の式(I)で表される化合物又はその医薬的に許容される塩から選択されるか、

【化 2】



(式中、

R₁は、4-ピリジル、ピリミジニル、4-ピリダジニル、1,2,4-トリアジン-5-イル、キノリル、イソキノリニル又はキナゾリン-4-イル環を表し、環はY-R_aで置換

されており、さらに C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシル、 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、酸素もしくは硫黄から選択されるヘテロ原子又は NR_{15} を更に含んでいてもよい 5 ~ 7 員環の N-ヘテロシクリル環、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 又は NHR_a から選択される置換基で独立して任意に置換されていてもよいものを表し、

Y は、酸素又は硫黄を表し、

R_4 は、フェニル、ナフト-1-イルもしくはナフチル又はヘテロアリールを表し、1 個又は 2 個の置換基で任意で置換されていてもよく、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-イルの置換基の場合は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{16}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vCO$ R_{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 $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、ならびに他の置換位置の場合は、ハロゲン、シアノ、 $C(Z)NR_3R_{14}$ 、 $C(Z)OR_3$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ 、 $S(O)_mR_3$ 、 OR_3 、ハロ置換- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_3$ 又は $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ を表し、

Z は酸素又は硫黄を表し、

n は 1 ~ 10 の整数を表し、

m は 0 又は 1 もしくは 2 の整数を表し、

m' は 1 又は 2 の整数を表し、

m'' は 0 又は 1 ~ 5 の整数を表し、

v は 0 又は 1 もしくは 2 の整数を表し、

R_2 は $-C(H)(A)(R_{22})$ を表し、

A は、置換されていてもよいアリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリール環、あるいは A は置換基を有する炭素数 1 ~ 10 のアルキルを表し、

R_{22} は、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルキルを表し、

R_a は、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、複素環基、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルを表し、これらの部位がそれぞれ置換基を有していてもよく、

R_b は、水素、 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} アルキルを表し、これらの部位がそれぞれ任意で置換基を有していてもよく、

R_3 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 を表し、

R_5 は、水素、 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} を表し、 SR_5 部位が SNR_7R_{17} であり、かつ SOR_5 部位が SOH である場合を除き、

R_6 は水素、医薬的に許容されるカチオン、 C_{1-10} のアルキル、 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、アリール又は C_{1-10} アルカノイルを表し、

R_7 及び R_{17} は、それぞれ独立して水素又は C_{1-4} アルキルから選択されるか、あるいは R_7 及び R_{17} は結合している窒素と一緒にあって 5 ~ 7 員環の、酸素もしくは硫黄から選択されるヘテロ原子又は NR_{15} を更に含んでいてもよい複素環を形成し、

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} のシクロアルキル、 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、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ を表し、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は任意で置換されていてもよく、

R_9 は、水素、 $C(Z)R_{11}$ もしくは置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 $S(O)_2R_{18}$ 、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキルを表し、

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

R_{11} は、水素、 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} アルキルを表し、これらの部位が任意で置換基を有していてもよく、

R_{12} は水素又は R_{16} を表し、

R_{13} 及び R_{14} はそれぞれ独立して、水素、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいアリール C_{1-4} アルキルから選択されるか、あるいは R_{13} 及び R_{14} は結合している窒素と一緒にあって 5 ~ 7 員環の、酸素もしくは硫黄から選択されるヘテロ原子又は NR_9 を任意で更に含んでいてもよい複素環を形成し、

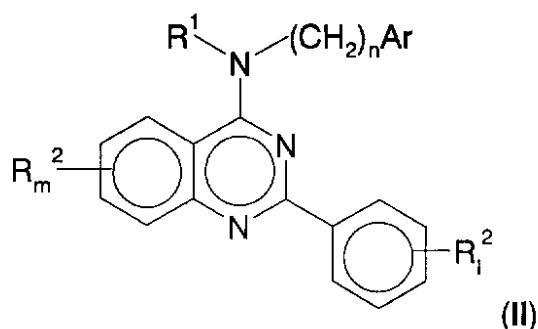
R_{15} は、 R_{10} 又は $C(Z)-C_{1-4}$ アルキルを表し、

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} シクロアルキルを表し、

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} アルキルを表す。)、あるいは、

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) が、米国特許第 6,277,989 号に開示の式 (II) で表される化合物及びその医薬的に許容される塩から選択されるか、

【化 3】



(式中、

R^1 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル、ハロゲン、OR、 NR_2 、SR、 $-OOCR$ 、 $-NROCR$ 、 RCO 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、CN、 CF_3 及び NO_2 から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基をアリール基上に有してもよいアリールアルキルを表し、前記式中、R はそれぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルを示し、

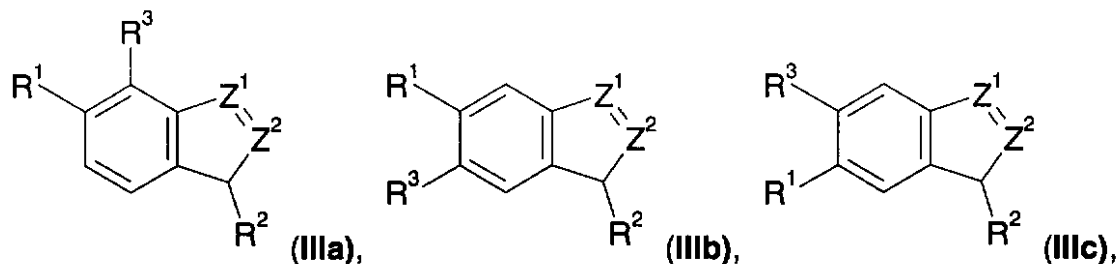
R^2 はそれぞれ独立して、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、ハロゲン、OR、SR、 $OOCR$ 、 $NROCR$ 、 $COOR$ 、 RCO 、 $CONR_2$ 、 SO_2NR_2 、CN、 CF_3 又は NO_2 を表し、前記式中 R はそれぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルを示し、

1、m 及び n はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 を表し、

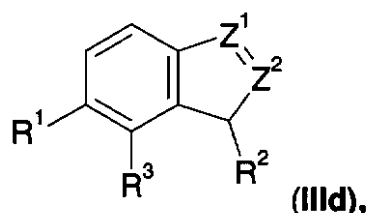
Ar は、フェニル、2 -、3 - もしくは 4 - ピリジル、インドリル、2 - もしくは 4 - ピリミジル又はベンゾイミダゾリルを表し、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、N - アリール、NH - アロイル、ハロゲン、OR、 NR_2 、SR、 $-OOCR$ 、 $-NROCR$ 、 RCO 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、 SO_2NR_2 、CN、 CF_3 又は NO_2 で置換されていてもよく、式中 R はそれぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルを示す。)、あるいは、

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) が、米国特許第 6,340,685 号に開示の式 (III a)、(III b)、(III c) 又は (III d) で表される化合物及びその医薬的に許容される塩から選択されるか、

【化 4】



又は

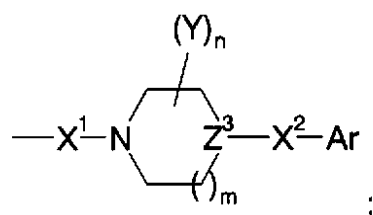


(式中、

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して CR^4 又は N を表し、 R^4 はそれぞれ独立して水素及び炭素数 1 ~ 6 のアルキルから選択され、該アルキルは O 、 S 及び N から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を任意で含んでもよく、かつ該アルキルはハロゲン、 OR 、 SR 、 NR_2 、 RCO 、 $COOR$ 、 $CONR_2$ 、 $OOCR$ 、 $NROCR$ 、 CN 、 $=O$ 、5 もしくは 6 員環の飽和炭素環又は 1 ~ 2 個の窒素を含有する複素環及び 1 ~ 2 個の窒素ヘテロ原子を有していてもよい 6 員環の芳香環から選択される 1 種又はそれより多くの置換基によって置換されていてもよく、前記の任意の置換基中の R は水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルであり、

 R^1 は、

【化 5】



であり、式中、

 X^1 は CO 、 SO 、 $CHOH$ 又は SO_2 を表し、 m は 1 を表し、

Y は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいアリールアルキルを表わし、

 n は 0、1 又は 2 を表し、 Z^3 は窒素を表し、 X^2 は CH 又は CH_2 を表し、

Ar は、 X^2 に直接結合する 1 個又は 2 個のフェニル部位からなり、1 個又は 2 個のフェニル部位は、ハロゲン、ニトロ、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルケニル、 CN 、 CF_3 、 RCO 、 $COOR$ 、 $CONR_2$ 、 NR_2 、 OR 、 SR 、 $OOCR$ 、 $NROCR$ (上記式中 R は水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル)、及びフェニル (フェニル自体が上記置換基によって任意に置換されていてもよい) から選択される置換基によって任意に置換されていてもよく、

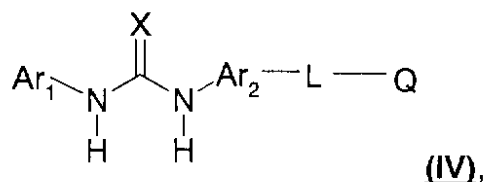
 R^2 は、水素及び炭素数 1 ~ 6 のアルキルから選択され、該アルキルは O 、 S 及び N か

ら選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を任意で含んでもよく、かつ該アルキルはハロゲン、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR（上記式中 R は水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル）、CN、=O、5 もしくは 6 員環の飽和炭素環又は 1 ~ 2 個の窒素を含有する複素環及び 1 ~ 2 個の窒素ヘテロ原子を有していてもよい 6 員環の芳香環から選択される 1 種又はそれより多くの置換基によって任意に置換されていてもよく、

R³ は、水素、ハロゲン、NO₂、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルケニル、CN、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR 又は NROCR で、上記式中 R は水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルを示す。）、あるいは、

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤（2 d）が、WO 00/43384 に開示の式 IV で表される化合物及びその医薬的に許容される酸又は塩から選択されるか、

【化 6】



（式中、

Ar₁ は、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、フラン及びチオフェンからなる群から選択される複素環基を表し、Ar₁ は 1 個又はそれより多くの R₁、R₂ 又は R₃ によって置換されていてもよく、

Ar₂ は、フェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル又はインドールを表し、それぞれは 1 ~ 3 個の R₂ 基で任意に置換されていてもよく、

L は結合基であり、炭素数 1 ~ 10 の飽和、不飽和の分岐又は分岐していない炭素鎖であり、1 個又はそれより多くのメチレン基がそれぞれ独立して O、N 又は S で置換されていてもよく、該結合基は、0 ~ 2 個のオキソ基及び 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい 1 個又はそれ以上の分岐または分岐していない C₁₋₄ アルキルで置換されていてもよく、

Q は、以下からなる群：

a) フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、フラン、チオフェン、ピラン、ナフチリジン、オキサゾ[4,5-b]ピリジン及びイミダゾ[4,5-b]ピリジンで、これらは、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、モノ - もしくはジ - (C₁₋₃ アルキル) アミノ、C₁₋₆ アルキル - S (O)_m 及びフェニル環がハロゲン、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆ アルコキシからなる 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいフェニルアミノからなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいもの；

b) テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1, 3 - ジオキサノン、1, 3 - ジオキサノン、1, 4 - ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンスルホキシド、チオモルホリンスルホン、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピリミドン、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンで、これらは、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、モノ - もしくはジ - (C₁₋₃ アルキル) アミノ - C₁₋₃ アルキル、フェニルアミノ - C₁₋₃ アルキル及び C₁₋₃ アルコキシ - C₁₋₃ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいもの；

c) 炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、あるいは、アミノ窒素が炭素数 1 ~ 3 のアルキル、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシアルキル、フェニル環がハロゲン、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C₁₋₃ アルキル) アミノの 1 ~ 2 個の基で置換されていて

もよいフェニル、 C_{1-6} アルキル-S(O)_r、フェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ- (C_{1-3} アルキル)アミノの1~2個の基で置換されているもよいフェニル-S(O)_rからなる群から選択される基に共有結合している第2もしくは第3アミン、から選択され、

R_1 は、以下からなる群：

(a) 炭素数3~10の分岐または分岐していないアルキルであって、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択される複素環基のうちの1~3個で任意に置換されていてもよく、フェニル、ナフチル又は上記の群から選択される複素環が、それぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、 $NH_2C(O)$ 及びジ (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される0~5個の基で置換されているもの；

(b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル及びビスシクロヘプタニルからなる群から選択され、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい炭素数3~7のシクロアルキル、あるいはそのようなシクロアルキルの類似化合物で、環を構成する1~3個のメチレン基がそれぞれ独立してO、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 及びNHから選択される基で置換されているもの；

(c) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数3~10の分岐アルケニルであって、分岐または分岐していない C_{1-5} アルキル、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から独立して選択される複素環基の1~3個で任意に置換されていてもよく、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基がそれぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニルやビスシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-もしくはジ- (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルから選択される0~5個の基で置換されているもの；

(d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘプテニルからなる群から選択される炭素数5~7のシクロアルケニルであって、シクロアルケニル基が1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいもの；

(e) シアノ、ならびに

(f) メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びプロポキシカルボニル、から選択され、

R_2 は、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-6} アルキル、アセチル、アロイル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル及びフェニルスルホニルからなる群から選択され、

R_3 は、以下からなる群：

(a) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル (pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリル

からなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基は、分岐もしくは分岐していない C_{1-6} アルキル、フェニル、ナフチル、前記の群から選択される複素環、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環部位が前記の群から選択されるヘテロアリーロキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリル部位が前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} アルキル、 R_5 - C_{1-5} アルコキシ、 R_6 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル及び R_7 - C_{1-5} アルキル(R_8) Nからなる群から選択される1~5個の基で置換されていてもよいもの；

(b) ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルからなる群から選択される縮合アリール、又は、シクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペンタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペンタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノベンゾイミダゾール、シクロヘキサノベンゾイミダゾール、シクロペンタノベンゾオキサゾール、シクロヘキサノベンゾオキサゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェン及びシクロヘキサノチオフェンからなる群から選択される縮合ヘテロシクリルであって、前記縮合アリール又は縮合ヘテロシクリル環が、フェニルと、ナフチルと、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択されるヘテロシクリルと、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキルと、ハロゲンと、シアノと、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシと、フェニルオキシと、ナフチルオキシと、ヘテロシクリル部位が前記の群から選択されるヘテロシクリルオキシと、ニトロと、アミノと、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノと、フェニルアミノと、ナフチルアミノと、ヘテロシクリル部位が前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノと、 $NH_2C(O)$ と、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルと、 C_{1-4} アルキル- $OC(O)$ と、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ -(C_{1-4}) 分岐もしくは分岐していないアルキルと、アミノ- C_{1-5} アルキルと、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキルと、 R_9 - C_{1-5} アルキルと、 R_{10} - C_{1-5} アルコキシと、 R_{11} - $C(O)$ - C_{1-5} アルキルと R_{12} - C_{1-5} アルキル(R_{13}) Nとから独立して選択される0~3個の基で置換されているもの；

c) シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル及びビスシクロヘプタニルからなる群から選択され、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル；

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘプテニルからなる群から選択され、1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい炭素数5~7のシクロアルケニル；

e) アセチル、アロイル、アルコキシカルボニルアルキル又はフェニルスルホニル；

f) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1~6の分岐又は分岐し

ていないアルキル、から選択されるか、

あるいは、 R_1 及び R_2 は一緒になって縮合フェニル又はピリジニル環を形成してもよく、

上記式中、 R_8 、 R_{13} はそれぞれ独立して、水素及び部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-4} アルキルからなる群から選択され、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} はそれぞれ独立して、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選択され、

$m = 0, 1, 2$ を表し、

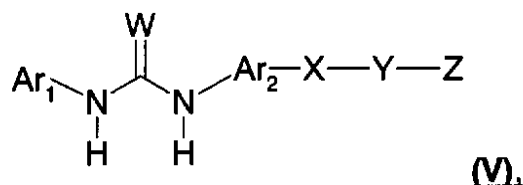
$r = 0, 1, 2$ を表し、

$t = 0, 1, 2$ を表し、

$X = O$ 又は S を表す。) 、あるいは、

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) が、W O 00/55139に開示の式 V で表される化合物、及びそれらの医薬的に許容される誘導体から選択されるか、

【化 7】



(式中、

Ar_1 は、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、フラン及びチオフェンからなる群から選択され、 Ar_1 は 1 個又はそれより多くの R_1 、 R_2 又は R_3 によって置換されていてもよく、

Ar_2 は、フェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル又はインドールを表し、それぞれが 0 ~ 3 個の R_2 基で任意に置換されていてもよく、

X は、

a) 0 ~ 2 個のオキソ基又は 0 ~ 3 個の分岐又は分岐していない C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルアミノ鎖によって置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルキルもしくはシクロアルケニルを表すか、あるいは

b) フェニル、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリジノン、ジヒドロピリジノン、マレイミド、ジヒドロマレイミド、ピペリジン、ピペラジン又はピラジンを表し、それぞれ独立して、0 ~ 3 個の分岐又は分岐していない C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノ、(C_{1-6})アルキル- $S(O)_m$ 又はハロゲンで置換されていてもよく、

Y は単結合、又は部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 1 ~ 4 の飽和、不飽和の分岐又は分岐していない炭素鎖を表し、1 個又はそれより多くのメチレン基が O 、 NH 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 又は S で置換されていてもよく、また Y は、0 ~ 2 個のオキソ基、及び 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい 1 個又はそれより多くの分岐又は分岐していない C_{1-4} アルキルによって任意で置換されていてもよく、

Z は、

a) フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピランを表し、これらが、ハロゲンと、 C_{1-6} アルキルと、 C_{1-6} アルコキシと、ヒドロキシと、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノと、(C_{1-6})アルキル- $S(O)_m$ と、 $COOH$ と、フェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシの中から 1 ~ 2 個の置換基を有してもよいフェニルアミノとからなる群の 1 ~ 3 個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは

b) テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1, 3 - ジオキサノン、1, 3 - ジオキサノン、1, 4 - ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン

スルホキシド、ピペリジン、ピペリジノン、ピペラジン、テトラヒドロピリミドン、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド又はテトラメチレンスルホンを表し、これらは、ニトリル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ - C_{1-3} アルキル、フェニルアミノ - C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシ - C_{1-3} アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の基によって任意に置換されていてもよいものを表すか、あるいは

c) 炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、あるいはアミノ窒素が、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシアルキル、ピリジニル - C_{1-3} アルキル、イミダゾリル - C_{1-3} アルキル、テトラヒドロフラン - C_{1-3} アルキル、フェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノの 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいフェニルアミノ、 C_{1-6} アルキル - S(O)_m、及びフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノの 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいフェニル - S(O)_m、からなる群から選択される基と共有結合している第 2 もしくは第 3 アミンを表し、

R_1 は、

(a) 分岐または分岐していない C_{3-10} アルキルを表し、部分的又は全体的に任意でハロゲン化されていてもよく、かつ、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択される複素環基のうちの 1 ~ 3 個で任意に置換されていてもよく、前記フェニル、ナフチル又はこの段落において前に説明した群から選択される複素環がそれぞれ、ハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、 $NH_2C(O)$ 及びジ (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される 0 ~ 5 個の基で置換されているものを表すか、あるいは

(b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル及びビシクロヘプタニルからなる群から選択され、部分的又は全体的に任意でハロゲン化されていてもよく、かつ、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、あるいはそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立して O、S、CHOH、>C=O、>C=S 及び NH からなる群から選択される基で置換されているものを表すか、あるいは

(c) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 3 ~ 10 の分岐アルケニルであって、分岐または分岐していない C_{1-5} アルキル、フェニル、ナフチル又は複素環基の 1 ~ 3 個で置換されていてもよく、前記複素環基がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から独立して選択され、前記フェニル、ナフチル又は複素環基がそれぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される 0 ~ 5 個の基で置換されているものを表すか、あるいは

(d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル及びビシクロヘプテニルからなる群から選択される炭素数 5 ~ 7 のシクロアルケニルであって、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルケニル基を表すか、あるいは

(e) ニトリルを表すか、あるいは

(f) 炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルコキシカルボニル、炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキルアミノカルボニル、炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキルカルボニルアミノ - C_{1-3} アルキルを表し、

R_2 は、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐または分岐していない C_{1-6} アルキル、アセチル、アロイル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐または分岐していない C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル又はフェニルスルホニルを表し、

R_3 は、

(a) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル (pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる群から選択される複素環基を表し、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基が、フェニル、ナフチル、この段落において前に説明した群から選択される複素環、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロペンチル、ビスシクロヘキシル、ビスシクロヘプチル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環部位がこの段落において前に説明した群から選択されるヘテロアリアルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリル部位がこの段落において前に説明した群から選択されるヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル - $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ - C_{1-5} アルキル、モノ - もしくはジ - C_{1-3} アルキルアミノ - C_{1-5} アルキル、アミノ - $S(O)_2$ 、ジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ - $S(O)_2$ 、 $R_4 - C_{1-5}$ アルキル、 $R_5 - C_{1-5}$ アルコキシ、 $R_6 - C(O) - C_{1-5}$ アルキル及び $R_7 - C_{1-5}$ アルキル (R_8) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - (C_{1-5}) - アルキル - アミノからなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよいものを表すか、あるいは

(b) ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルからなる群から選択される縮合アリアル、あるいは、シクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペンタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペンタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノベンゾイミダゾール、シクロヘキサノベンゾイミダゾール、シクロペンタノベンゾオキサゾール、シクロヘキサノベンゾオキサゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフエン及びシクロヘキサノチオフエンからなる群から選択される縮合ヘテロシクリルであって、前記縮合アリアル又は縮合ヘテロシクリル環が、フェニル；ナフチル；ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択されるヘテロシクリル；部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル；ハロゲン；ニトリル；部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ；フェニルオキシ；ナフチルオキシ；ヘテロシクリル部位がこの段落において前に説明した群から選択されるヘテロシクリルオキシ；ニトロ；アミノ；モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ；フェニルアミノ；ナフチルアミノ；ヘテロシクリル部位がこの段落において前に説明した群から選択されるヘテロシクリルアミノ； $NH_2C(O)$ ；モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ

カルボニル； C_{1-4} アルキル-OC(O)； C_{1-5} アルキル-C(O)-(C_{1-4}) 分岐もしくは分岐していないアルキル；アミノ- C_{1-5} アルキル；モノ- もしくはジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル； R_9 - C_{1-5} アルキル； R_{10} - C_{1-5} アルコキシ； R_{11} -C(O)- C_{1-5} アルキル；及び R_{12} - C_{1-5} アルキル (R_{13}) Nからなる群から選択される0～3個の基で置換されているものを表すか、

c) シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロペンチル、ビスシクロヘキシル及びビスシクロヘプチルからなる群から選択され、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキルを表すか、あるいは

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘプテニルからなる群から選択される炭素数5～7のシクロアルケニルであって、1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルケニル基を表すか、あるいは

e) アセチル、アロイル、アルコキシカルボニルアルキル又はフェニルスルホニルを表すか、あるいは

f) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキルを表すか、あるいは、 R_1 及び R_2 は一緒になって縮合フェニル又はピリジニル環を任意で形成してもよく、

上記において、 R_8 、 R_{13} はそれぞれ独立して、水素及び部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～4の分岐又は分岐していないアルキルからなる群から選択され、

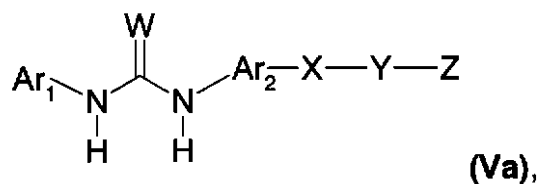
R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} はそれぞれ独立して、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選択され、

mは、0、1又は2を表し、

Wは、酸素又は硫黄を表す。)、あるいは、

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) が、WO 00/55139に開示の式 V a で表される化合物及び医薬的に許容されるそれらの誘導体から選択されるか、

【化 8】



(式中、

Ar_1 は、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、フラン及びチオフェンを表し、 Ar_1 は1個又はそれより多くの R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

Ar_2 は、フェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル及びインドールを表し、それぞれが0～3個の R_2 基で任意に置換されていてもよく、

Xは、

1～2個のオキソ基又は1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルアミノ鎖 (それぞれは分岐又は分岐していない) で置換されていてもよい炭素数5～8のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル、あるいは、

フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ピペリジニル、ベンゾイミダゾール、3H-イミダゾ[4

,5-b]ピリジン、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルを表し、それぞれ独立して C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 又はハロゲンの1～3個で置換されていてもよく、

Yは単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい飽和、不飽和の分岐もしくは分岐していない C_{1-4} 炭素鎖であって、1個又はそれより多くの炭素原子がO、N又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、またYは、1～2個のオキソ基、ニトリル、フェニル、ヒドロキシ、又は1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい1個又はそれより多くの C_{1-4} アルキルによって置換されていてもよく、

Zは、アリール；インダニル；ベンゾイミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリール；ピペラジニル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノニル、シクロヘキサノリル、2 - オキサ - もしくは2 - チア - 5 - アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンスルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル又はテトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3 - ジオキサラノニル、1,3 - ジオキサノニル、1,4 - ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノスルホキシジル、チオモルホリノスルホニル、ペベリジニル、ペベリジノニル、ピロリジニル及びジオキサラニルから選択される複素環を表し、これらのZはそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ - C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アロイル、ヘテロアロイル、ヘテロアリール及び複素環がこの段落において前に定義されているようなものである複素環 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アシル、オキソ、ヒドロキシ、ピリジニル - C_{1-3} アルキル、イミダゾリル - C_{1-3} アルキル、テトラヒドロフラニル - C_{1-3} アルキル、ニトリル - C_{1-3} アルキル、ニトリル、カルボキシ、フェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノの1～2個の基で置換されていてもよいフェニル、アミノ - $S(O)_m$ 、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_m$ 、又はフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノの1～2個で置換されていてもよいフェニル - $S(O)_m$ の中から1～3個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

Zは、窒素原子がアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、アロイル、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アルキル- $S(O)_m$ 又はアリール C_{0-3} アルキル- $S(O)_m$ によって独立して一置換又は二置換されていてもよいアミノ、アミノカルボニル又はアミノ - C_{1-3} アルキルの1～3個によって置換されていてもよく、アミノ基に結合する前記アルキル及びアリールはそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノの1～2個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

Zは、この段落において前に説明したアリール、複素環又はヘテロアリールの1～3個で置換されていてもよく、さらに、それぞれがハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

Zは、ヒドロキシ；ヒドロキシ C_{1-3} アルキル；ハロゲン；ニトリル；窒素原子が C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、アロイル、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アルキル- $S(O)_m$ 、アリール C_{0-3} アルキル- $S(O)_m$ 、ニトリル C_{1-4} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで独立して一置換又は二置換されていてもよいアミノを表し、アミノ基に結合する前記アルキル及びアリールはそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノ、この段落において前に説明したヘテロアリール及び複素環を有する、 C_{1-6} アルコキシヘテロアリール C_{0-3} アルキル、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又は複素環 C_{0-3} アルキルの1～2個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

Z は、分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S(O)_m、及びフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノの 1 ~ 2 個で置換されていてよいフェニル-S(O)_mを表し、

R₁ は、

(a) 炭素数 1 ~ 10 の分岐または分岐していないアルキルを表し、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択される複素環基の 1 ~ 3 個で置換されていてもよく、このようなフェニル、ナフチル又は上記の群から選択される複素環がそれぞれ、ハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、NH₂C(O)及びジ (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される 0 ~ 5 個の基で置換されているものを表すか、あるいは

(b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロペンチル、ビシクロヘキシル及びビシクロヘプチルからなる群から選択され、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、あるいはそのようなシクロアルキルの類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立してO、S、CHOH、>C=O、>C=S及びNHからなる群から選択される基で置換されているものを表すか、あるいは

(c) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐 C_{3-10} アルケニルであって、分岐または分岐していない C_{1-5} アルキル、フェニル、ナフチル又は複素環基の 1 ~ 3 個で任意に置換されていてもよく、この複素環基はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から独立して選択され、前記フェニル、ナフチル又は複素環基はそれぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、NH₂C(O)及びモノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される 0 ~ 5 個の基で置換されているものを表すか、あるいは

(d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル及びビシクロヘプテニルからなる群から選択される C_{5-7} シクロアルケニルであって、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルケニル基を表すか、あるいは

(e) ニトリル、あるいは

(f) 分岐又は分岐していない C_{1-6} アルコキシカルボニル、分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ - C_{1-3} アルキルを表し、

R₂ は、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、ニトリルで置換されていてもよい分岐または分岐していない C_{1-6} アルキル、あるいは、R₂ は、アセチル、アロイル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐または分岐していない C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル又はフェニルスルホニルを表し、

R₃ は、

(a) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベン

ゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル (pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基は、フェニル、ナフチル、この段落において前に説明した群から選択される複素環、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、ビスシクロペンチル、ビスシクロヘキシル、ビスシクロヘブチル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} チオアルキル、 C_{1-3} チオアルキル C_{1-5} アルキル、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環部位がこの段落において前に説明した群から選択されるヘテロアリールオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリル部位がこの段落において前に説明した群から選択されるヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} アルキル、 R_5 - C_{1-5} アルコキシ、 R_6 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル及び R_7 - C_{1-5} アルキル (R_8) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - (C_{1-5}) - アルキル - アミノからなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよいものを表すか、あるいは

(b) ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘブタニル及びベンゾシクロヘブテニルからなる群から選択される縮合アリール、あるいは、シクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペンタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペンタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノベンゾイミダゾール、シクロヘキサノベンゾイミダゾール、シクロペンタノベンゾオキサゾール、シクロヘキサノベンゾオキサゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフエン及びシクロヘキサノチオフエンからなる群から選択される縮合ヘテロシクリルであって、前記縮合アリール又は縮合ヘテロシクリル環が、フェニル；ナフチル；ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択されるヘテロシクリル；部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル；ハロゲン；ニトリル；部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ；フェニルオキシ；ナフチルオキシ；ヘテロシクリル部位が上記に記載の群から選択されるヘテロシクリルオキシ；ニトロ；アミノ；モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ；フェニルアミノ；ナフチルアミノ；ヘテロシクリル部位が上記に記載の群から選択されるヘテロシクリルアミノ； $NH_2C(O)$ ；モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル； C_{1-4} アルキル- $OC(O)$ ； C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} 分岐もしくは分岐していないアルキル；アミノ- C_{1-5} アルキル；モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル； R_9 - C_{1-5} アルキル； R_{10} - C_{1-5} アルコキシ； R_{11} - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル；及び R_{12} - C_{1-5} アルキル (R_{13}) N からなる群から独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換されているものを表すか、あるいは

c) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、ビスシクロペンチル、ビスシクロヘキシル及びビスシクロヘブチルからなる群から選択され、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキルを表すか、あるいは

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブ

テニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル及びビシクロヘプテニルからなる群から選択される炭素数 5 ~ 7 のシクロアルケニルであって、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルケニル基を表すか、あるいは

e) アセチル、アロイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル又はフェニルスルホニルを表すか、あるいは

f) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキルを表すか、

あるいは、 R_1 及び R_2 は一緒になって縮合フェニル又はピリジニル環を形成してもよく R_8 及び R_{13} はそれぞれ独立して、水素及び部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐又は分岐していない C_{1-4} アルキルからなる群から選択され、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} はそれぞれ独立して、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選択され、

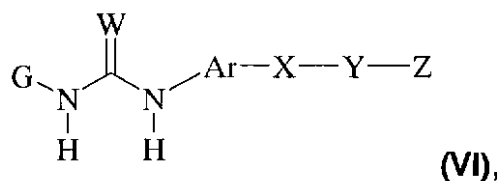
m は、0、1 又は 2 を表し、

W は、酸素又は硫黄を表し、

X が、1 個又は 2 個の - Y - Z に直接結合する。)、あるいは、

前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤 (2d) が、WO00/55139 に開示の式 VI で表される化合物及びそれらの医薬的に許容される誘導体から選択されるか、

【化 9】



(式中、

G は、芳香族 C_{6-10} 炭素環又は飽和もしくは不飽和の非芳香族 C_{3-10} 炭素環を表すか、あるいは、

O、N 及び S から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を含む 6 ~ 10 員環のヘテロアリアルを表すか、あるいは、

O、N 及び S から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を含む 5 ~ 8 員環の単環式複素環を表すか、あるいは、

O、N 及び S から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を含む 8 ~ 11 員環の二環式複素環を表し、G が 1 個又はそれより多くの R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されているものを表し、

Ar は、フェニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、インデニル又はインドリルを表し、それぞれが 1 個又はそれより多くの R_4 又は R_5 で置換されていてもよく、

X は、1 ~ 2 個のオキソ基又は 1 ~ 3 個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルアミノ鎖で置換されていてもよい、炭素数 5 ~ 8 のシクロアルキル又はシクロアルケニルを表すか、あるいは、

フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ピペリジニル、ベンゾイミダゾール、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルを表し、

Y は単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい飽和、不飽和の分岐もしくは分岐していない C_{1-4} 炭素鎖であって、炭素鎖において、1 個又はそれより多くのメチレン基が O、N 又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、また Y は、1 ~ 2 個のオキソ基、フェニル、又は 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい 1 個又はそれより

多くの C_{1-4} アルキルによって独立して置換されていてもよいものを表し、

Z は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピラニルを表し、それぞれが、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_m$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、又はフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルキルもしくは C_{1-6} アルコキシの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいフェニルアミノの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキサノニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリノスルホキシジル、チオモルホリノスルホニル、ペペリジニル、ペペリジノニル、ペペラジニル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノニル、シクロヘキサノリル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシジル又はテトラメチレンスルホニルを表し、それぞれが、ニトリル、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ - C_{1-3} アルキル、 $CONH_2$ 、フェニルアミノ - C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ - C_{1-3} アルキルの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

ハロゲン、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、ニトリル、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、モノ - もしくはジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ窒素が C_{1-3} アルキルもしくは C_{1-5} のアルコキシアルキルに共有結合している第 2 もしくは第 3 アミンを表すか、ピリジニル - C_{1-3} アルキル、イミダゾリル - C_{1-3} アルキル、テトラヒドロフラニル - C_{1-3} アルキル、ニトリル - C_{1-3} アルキル、カルボキサミド - C_{1-3} アルキル、フェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいフェニル、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_m$ 、又はフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいフェニル - $S(O)_m$ を表すか、あるいは、

C_{1-6} アルキル - $S(O)_m$ 、及びフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいフェニル - $S(O)_m$ を表し、

R_1 はそれぞれ独立して、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルキルであって、 C_{3-10} シクロアルカニル、ヒドロキシ、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル又はイソチアゾリルの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく、前記置換基はそれぞれ、ハロゲン、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルカニル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ及びモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルから選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよいもの

を表すか、あるいは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ又はシクロヘプチルオキシであって、それぞれが部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、CN、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリーの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいシクロアルキル、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立して O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 又は NH で置換されているもの

を表すか、あるいは、フェニルオキシ又はベンジルオキシであって、それぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、CN、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリーの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの

もよいもの、又はそのようなシクロアリール基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 2 個のメチレン基が独立して N で置換されているものを表すか、あるいは、

シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル又はビシクロヘプタニルを表し、それぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、 CN 、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリのールの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立して O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 又は NH で置換されているものを表すか、あるいは、

炭素数 3 ~ 10 の分岐もしくは分岐していないアルケニルを表し、それぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、分岐または分岐していない C_{1-5} アルキル、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル又はイソチアゾリルの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく、前記置換基がそれぞれハロゲン、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルの 0 ~ 5 個で置換されているもの、又は O 、 N 及び $S(O)_m$ から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子が介在していてもよい分岐もしくは分岐していない C_{3-10} アルケニルを表すか、あるいは、

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル又はビシクロヘプテニルを表し、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロアルケニル基を表すか、あるいは、

ニトリル、ハロゲンを表すか、あるいは、

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びプロポキシカルボニルを表すか、あるいは、

部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基を 3 個有するシリルを表すか、あるいは、

部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい、分岐もしくは分岐していない炭素数 3 ~ 6 のアルキニル炭素鎖を表し、該炭素鎖において 1 個又はそれより多くのメチレン基が O 、 NH 又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基が独立して、1 ~ 2 個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル 1 個以上、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノで置換されていてもよいものを表し、

R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-6} アルキル、アセチル、アロイル、それぞれが部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトリル、メトキシカルボニル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル - $S(O)_m$ 又はフェニルスルホニルを表すか、あるいは、

炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、ニトリル、ハロゲンを表すか、あるいは、

OR_6 を表すか、あるいは、

ニトロを表すか、あるいは、

部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよいモノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ - $S(O)_2$ 、又は H_2NSO_2 を表し、

R_3 はそれぞれ独立して、フェニル、ナフチル、モルホリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル

、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル (pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル又はインダゾリルを表し、前記のそれぞれが、フェニル、ナフチル、この段落において前に説明したような複素環もしくはヘテロアリアル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニル、ビスクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環部位もしくはヘテロアリアル部位がこの段落において前に説明したようなものであるヘテロアリアルオキシもしくは複素環オキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロアリアル部位もしくは複素環部位がこの段落において前に説明したようなものであるヘテロアリアルアミノもしくは複素環アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R_7 - C_{1-5} アルキル、 R_8 - C_{1-5} アルコキシ、 R_9 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル、 R_{10} - C_{1-5} アルキル (R_{11}) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - (C_{1-5} アルキル) - アミノの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合アリアル、又は、シクロペンテノピリジニル、シクロヘキサノピリジニル、シクロペンタノピリミジニル、シクロヘキサノピリミジニル、シクロペンタノピラジニル、シクロヘキサノピラジニル、シクロペンタノピリダジニル、シクロヘキサノピリダジニル、シクロペンタノキノリニル、シクロヘキサノキノリニル、シクロペンタノイソキノリニル、シクロヘキサノイソキノリニル、シクロペンタノインドリル、シクロヘキサノインドリル、シクロペンタノベンゾイミダゾリル、シクロヘキサノベンゾイミダゾリル、シクロペンタノベンゾオキサゾリル、シクロヘキサノベンゾオキサゾリル、シクロペンタノイミダゾリル、シクロヘキサノイミダゾリル、シクロペンタノチエニル及びシクロヘキサノチエニルから選択される縮合ヘテロアリアルを表し、前記縮合アリアル又は縮合ヘテロアリアル環が独立して、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロアリアル部位もしくは複素環部位がこの段落において前に説明したようなものであるヘテロアリアルオキシもしくは複素環オキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロアリアル部位もしくは複素環部位がこの段落において前に説明したようなものであるヘテロアリアルアミノもしくは複素環アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $OC(O)$ 、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、 R_{12} - C_{1-5} アルキル、 R_{13} - C_{1-5} アルコキシ、 R_{14} - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル又は R_{15} - C_{1-5} アルキル (R_{16}) N の 0 ~ 3 個で置換されているものを表すか、あるいは、

シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニル又はビスクロヘプタニルを表し、それぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいもの、又はこのようなシクロアルキル基の類似化合物で、

環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基が独立して O、S、CHOH、>C=O、>C=S 又は NH で置換されているものを表すか、あるいは、

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル又はビシクロヘプテニルで、それぞれ 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

C_{1-4} アルキル - フェニル - C(O) - C_{1-4} アルキル -、 C_{1-4} アルキル - C(O) - C_{1-4} アルキル - 又は C_{1-4} アルキル - フェニル - S(O)_m - C_{1-4} アルキル - を表すか、あるいは、

それぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、または任意で R_{17} で置換されていてもよい、炭素数 1 ~ 6 のアルキル又は炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルコキシを表すか、あるいは、

O R_{18} 又は O R_{18} で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表すか、あるいは、

R_{19} で置換されていてもよい、アミノ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-5} アルキル) アミノを表すか、あるいは、

R_{20} C(O) N(R_{21}) -、 R_{22} O - もしくは R_{23} R_{24} NC(O) -、または R_{26} (CH₂)_m C(O) N(R_{21}) - もしくは R_{26} C(O) (CH₂)_m N(R_{21}) - を表すか、あるいは、

R_{23} R_{24} NC(O) - で置換されている炭素数 2 ~ 6 のアルケニルを表すか、あるいは、

部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐されていない C_{2-6} アルキニル炭素鎖を表し、該アルキニルにおいて 1 個又はそれより多くのメチレン基が O、NH、S(O)_m で置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基が、1 ~ 2 個のオキソ基、ピロルジニル(pyrroldinyl)、ピロリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又は 1 個以上のハロゲン原子、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、もしくは 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル 1 個以上で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

アロイルを表し、

R_6 は、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、 R_{26} で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表し、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 及び R_{26} はそれぞれ独立して、ニトリル、フェニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピリジニル、テトラゾリル、アミノ又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよいモノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノを表し、

R_{11} 及び R_{16} はそれぞれ独立して水素又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し、

R_{18} は独立して水素、又はオキソもしくは R_{25} によって独立して置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し、

R_{20} は独立して、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、フェニル又はピリジニルを表し、

R_{21} は独立して水素、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルを表し、

R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} はそれぞれ独立して水素、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、前記 C_{1-6} アルキルには 1 個またはそれより多くの O、N 又は S が介在していてもよく、かつ、前記 C_{1-6} アルキルは、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、フェニル、ピリジニル、アミノ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノでそれぞれ独立して置換されていてもよく、これら置換基がそれぞれ部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノで置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

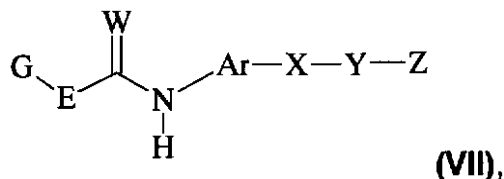
R_{23} 及び R_{24} は一緒になって複素環又はヘテロアリール環を形成してもよく、

m は 0、1 又は 2 を表し、

W は酸素又は硫黄を表す。)、あるいは、

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) が、W O 00/55139に開示の式VIIで表される化合物及びそれらの医薬的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする、請求項 1、2、6、10、11、12 及び 13 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【化 1 0】



(式中、

E は炭素又は -O-、-NH- 及び -S- から選択されるヘテロ原子基を表し、

G は、芳香族 C₆₋₁₀ 炭素環又は飽和もしくは不飽和の非芳香族 C₈₋₁₀ 炭素環を表すか、あるいは、

O、N 及び S から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を含む 6 ~ 14 員環の単環式、二環式又は三環式ヘテロアリアルを表すか、あるいは、

O、N 及び S から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を含む 6 ~ 8 員環の単環式複素環を表すか、あるいは、

O、N 及び S から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を含む 8 ~ 11 員環の二環式複素環を表し、G は 1 個又はそれより多くの R₁、R₂ 又は R₃ で置換されていてもよく、

Ar は、フェニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、インデニル又はインドリルを表し、それぞれが 1 個又はそれより多くの R₄ 又は R₅ で任意に置換されていてもよく、

X は、1 ~ 2 個のオキシ基又は 1 ~ 3 個の C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシもしくは C₁₋₄ アルキルアミノ鎖 (それぞれ分岐もしくは分岐していない) で置換されていてもよい、炭素数 5 ~ 8 のシクロアルキル又はシクロアルケニルを表すか、あるいは、

アリアル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ピペリジニル、ベンゾイミダゾール、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルを表し、それぞれ独立して、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁₋₃ アルキル) アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁₋₃ アルキルアミノ) カルボニル、NH₂C(O)、C₁₋₆ アルキル - S(O)_m 又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく、

Y は単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい飽和、不飽和の分岐もしくは分岐していない C₁₋₄ 炭素鎖を表し、該炭素鎖において、1 個又はそれより多くの炭素原子が O、N 又は S(O)_m で置換されていてもよく、また Y は、1 ~ 2 個のオキシ基、ニトリル、フェニル、又は 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい 1 個又はそれより多くの C₁₋₄ アルキルによって独立して置換されていてもよく、

Z は、アリアル；ピリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリアル；テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノニル、シクロヘキサノリル、2 - オキサ - もしくは 2 - チア - 5 - アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンスルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル又はテトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3 - ジオキサノニル、1,3 - ジオキサノリル、1,4 - ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノスルホキシジル、チオモルホリノスルホニル、ピペリジニル、ピペ

リジノニル、ピロリジニル及びジオキサニルから選択される複素環を表し、これらのZはそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アロイル、 C_{1-3} アシル、オキソ、ヒドロキシ、ピリジニル- C_{1-3} アルキル、イミダゾリル- C_{1-3} アルキル、テトラヒドロフラニル- C_{1-3} アルキル、ニトリル- C_{1-3} アルキル、ニトリル、カルボキシ、フェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノの1~2個で置換されていてもよいフェニル、 C_{1-6} アルキル-S(O)_m、又はフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はモノ-もしくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノの1~2個で置換されていてもよいフェニル-S(O)_mの1~3個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

Zは、窒素原子がアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、アロイル、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アルキル-S(O)_m又はアリール C_{0-3} アルキル-S(O)_mで、独立して一置換又は二置換されていてもよい、アミノ又はアミノ- C_{1-3} アルキルの1~3個で置換されていてもよく、アミノ基に結合する前記アルキル及びアリールはそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシの1~2個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

Zは、アリール又はこの段落において前に説明したような複素環もしくはヘテロアリール1~3個で置換されていてもよく、さらにこれらの置換基がそれぞれハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

Zは、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトリル、窒素原子が C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで独立して一置換又は二置換されていてもよいアミノ、分岐又は分岐していない C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S(O)_m、及びフェニル環がハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノの1~2個で置換されていてもよいフェニル-S(O)_mを表し、

R₁はそれぞれ独立して、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-10} アルキルを表し、1個又はそれより多くの炭素原子がO、N又はS(O)_mで独立して置換されていてもよく、また、前記 C_{1-10} アルキルは、 C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、ジオキサニル、イソキサゾリル又はイソチアゾリルの1~3個で置換されていてもよく、前記置換基がそれぞれ、ハロゲン、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルカニル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、NH₂C(O)、モノ-もしくはジ(C_{1-3} アルキル)アミノ及びモノ-もしくはジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルから選択される1~5個の基で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

R₁は、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ又はシクロヘプチルオキシを表し、これらはそれぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールの1~3個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキルの類似化合物で、環を構成する1~3個のメチレン基が独立してO、S(O)_m、CHOH、>C=O、>C=S又はNHで置換されているものを表すか、あるいは、

フェニルオキシ又はベンジルオキシであって、それぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールの1~3個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアリール基の類似化合物で、環を構成する1~2個のメチレン基が独立してNで置換されているものを表すか、あるいは、

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、

ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニル又はビスクロヘプタニルを表し、これらはそれぞれ部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリーの1～3個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する1～3個のメチレン基が独立してO、S(O)_m、CHOH、>C=O、>C=S又はNHで置換されているものを表すか、あるいは、

炭素数3～10の分岐もしくは分岐していないアルケニルを表し、これらはそれぞれ部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、分岐もしくは分岐していない C_{1-5} アルキル、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル又はイソチアゾリルの1～3個で置換されていてもよく、前記置換基はそれぞれハロゲン、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニル、ビスクロヘプタニル、ヒドロキシ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、NH₂C(O)、モノ-もしくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルの1～5個で置換されているもの、又は炭素数3～10の分岐もしくは分岐していないアルケニルであって、O、N及びS(O)_mから選択される1個又はそれより多くのヘテロ原子が介在していてもよいものを表すか、あるいは、

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスクロヘキセニル又はビスクロヘプテニルを表し、1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい前記シクロアルケニル基を表すか、あるいは、

オキソ、ニトリル、ハロゲンを表すか、あるいは、

部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を3個有するシリルを表すか、あるいは、

部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい、分岐もしくは分岐していない C_{3-6} アルキニル炭素鎖で、該炭素鎖中の1個又はそれより多くのメチレン基がO、NH又はS(O)_mで置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基が独立して、1～2個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロルジニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル1個以上、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又は1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ-もしくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノで置換されていてもよい前記アルキニル炭素鎖を表し、

R₂、R₄及びR₅はそれぞれ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、それぞれが部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル-S(O)_m、又はフェニル-S(O)_mを表すか、あるいは

OR₆、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、ニトロ、ハロゲンを表すか、あるいは、

窒素原子が C_{1-6} アルキル又はアリール C_{0-3} アルキルで独立して一置換もしくは二置換されていてもよいアミノ-S(O)_m-、又は窒素原子が C_{1-3} アルキル、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルキル-S(O)_m-又はアリール C_{0-3} アルキル-S(O)_m-で独立して一置換もしくは二置換されていてもよいアミノであり、この段落において前に説明したアルキル及びアリールがそれぞれ部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシの1～2個で置換されていてもよいものを表し、

R₃はそれぞれ独立して、フェニル、ナフチル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾイル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル

、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル (pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル又はインダゾリルを表し、これらはそれぞれ、フェニル、ナフチル、この段落において前に説明したような複素環又はヘテロアリール、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{1-6} アルキル、シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環部位もしくはヘテロアリール部位がこの段落において前に説明したようなヘテロアリールオキシもしくは複素環オキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロアリール部位もしくは複素環部位がこの段落において前に記載したようなヘテロアリールアミノもしくは複素環アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ - もしくはジ - (C_{1-5} アルキル) アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R_7 - C_{1-5} アルキル、 R_8 - C_{1-5} アルコキシ、 R_9 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル、 R_{10} - C_{1-5} アルキル (R_{11}) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - (C_{1-5} アルキル) - アミノの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合アリール、又は、シクロペンテノピリジニル、シクロヘキサノピリジニル、シクロペンタノピリミジニル、シクロヘキサノピリミジニル、シクロペンタノピラジニル、シクロヘキサノピラジニル、シクロペンタノピリダジニル、シクロヘキサノピリダジニル、シクロペンタノキノリニル、シクロヘキサノキノリニル、シクロペンタノイソキノリニル、シクロヘキサノイソキノリニル、シクロペンタノインドリル、シクロヘキサノインドリル、シクロペンタノベンゾイミダゾリル、シクロヘキサノベンゾイミダゾリル、シクロペンタノベンゾオキサゾリル、シクロヘキサノベンゾオキサゾリル、シクロペンタノイミダゾリル、シクロヘキサノイミダゾリル、シクロペンタノチエニル及びシクロヘキサノチエニルから選択される縮合ヘテロアリールであって、前記縮合アリール又は縮合ヘテロアリール環が、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロアリール部位もしくは複素環部位がこの段落において前に記載したようなヘテロアリールオキシもしくは複素環オキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロアリール部位もしくは複素環部位がこの段落において前に記載したようなヘテロアリールアミノもしくは複素環アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $OC(O)$ 、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、 R_{12} - C_{1-5} アルキル、 R_{13} - C_{1-5} アルコキシ、 R_{14} - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル又は R_{15} - C_{1-5} アルキル (R_{16}) N の 0 ~ 3 個で独立して置換されているものを表すか、あるいは、

シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル又はビシクロヘプタニルを表し、これらそれぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいもの、又は、このようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立して O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$

又はNHで置換されているものを表すか、あるいは、

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル又はビシクロヘプテニルを表し、それぞれ1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

C_{1-4} アルキル-フェニル- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル-又は C_{1-4} アルキル-フェニル- $S(O)_m-C_{1-4}$ アルキル-を表すか、あるいは、

それぞれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、または R_{17} で置換されていてもよい、炭素数1～6のアルキル又は炭素数1～6の分岐もしくは分岐していないアルコキシを表すか、あるいは、

OR_{18} 又は OR_{18} で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表すか、あるいは、

R_{19} で置換されていてもよい、アミノ又はモノ-もしくはジ- (C_{1-5} アルキル)アミノを表すか、あるいは、

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 、 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 、 $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{23}R_{24}NC(O)-C_{1-3}$ アルコキシ又は $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$ を表すか、あるいは、

$R_{23}R_{24}NC(O)-$ で置換されている C_{2-6} アルケニルを表すか、あるいは、

部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい分岐もしくは分岐していない C_{2-6} アルキニル炭素鎖で、該炭素鎖において1個又はそれより多くのメチレン基がO、NH、 $S(O)_m$ で置換されていてもよく、また前記アルキニル基が、1～2個のオキソ基、ピロルジニル、ピロリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又は1個以上のハロゲン原子、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、もしくは1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル1個以上で任意に置換されていてもよいアルキニル炭素鎖を表すか、あるいは、

炭素数1～6のアシル又はアロイルを表し、

R_6 は、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ R_{26} で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルを表し、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 及び R_{26} はそれぞれ独立して、ニトリル、フェニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピリジニル、テトラゾリル、アミノ又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよいモノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノを表し、

R_{11} 及び R_{16} はそれぞれ独立して水素又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～4のアルキルを表し、

R_{18} は独立して、水素又はオキソもしくは R_{25} によって独立して置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルを表し、

R_{20} は独立して、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～10のアルキル、フェニル又はピリジニルを表し、

R_{21} は独立して、水素又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～3のアルキルを表し、

R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} はそれぞれ独立して水素又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、前記 C_{1-6} アルキルには1個またはそれより多くのO、N又はSが介在していてもよく、また前記 C_{1-6} アルキルは、モノ-もしくはジ- (C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル、フェニル、ピリジニル、アミノ又はモノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノでそれぞれ独立して置換されていてもよく、これらの置換基それぞれは部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、モノ-もしくはジ- (C_{1-3} アルキル)アミノで置換されていてもよいものを表すか、あるいは、

R_{23} 及び R_{24} は一緒になって複素環又はヘテロアリール環を形成してもよく、

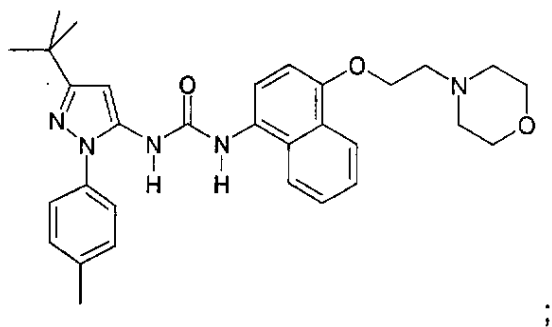
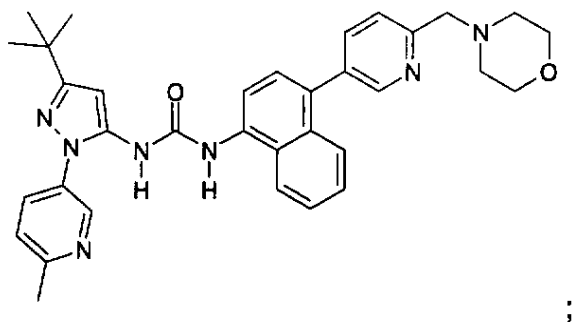
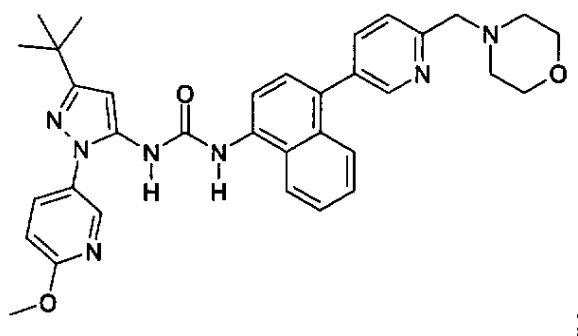
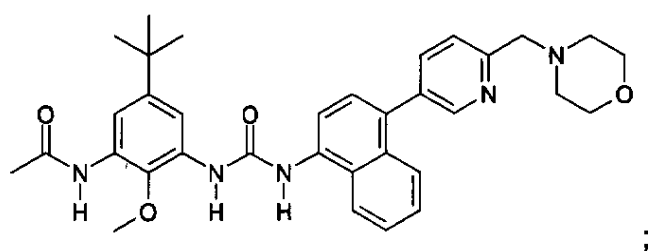
mは0、1又は2を表し、

Wは酸素又は硫黄を表す。))

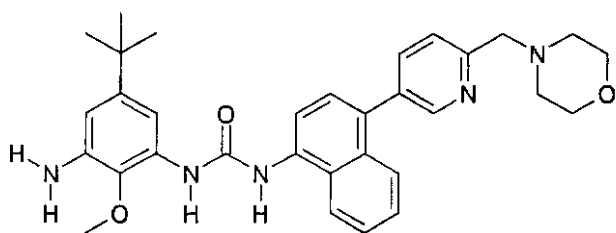
【請求項19】

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 (2 d) が、下記化合物及びその医薬的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする、請求項 1 8 記載の医薬組成物。

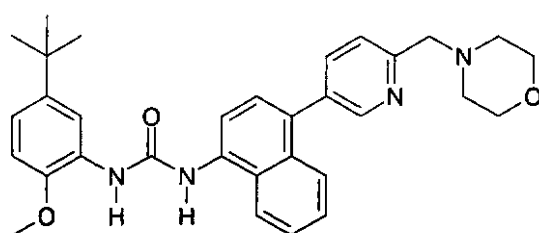
【化 1 1】

2d.1:**2d.2:****2d.3:****2d.4:**

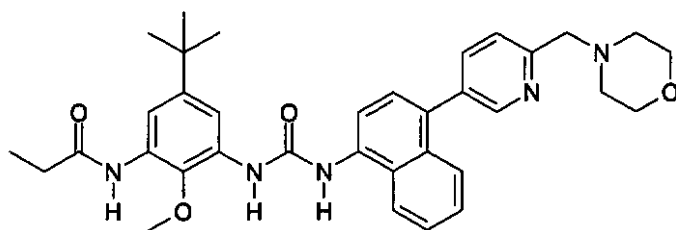
【化 1 2】

2d.5:

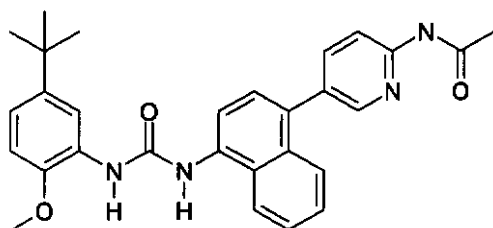
;

2d.6:

;

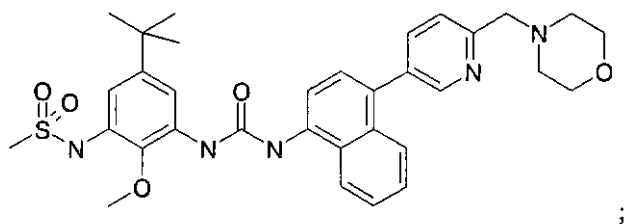
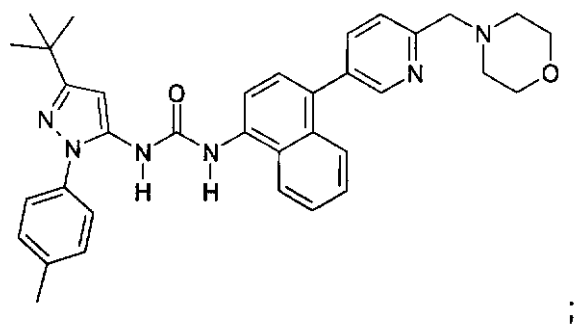
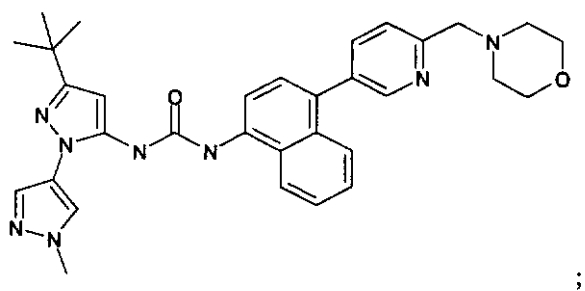
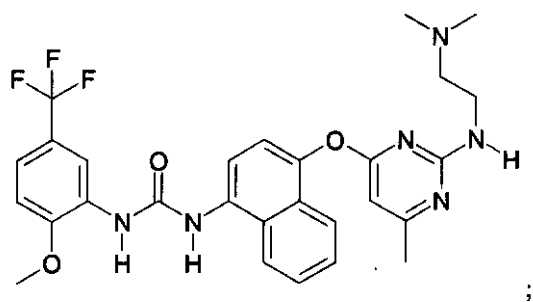
2d.7:

;

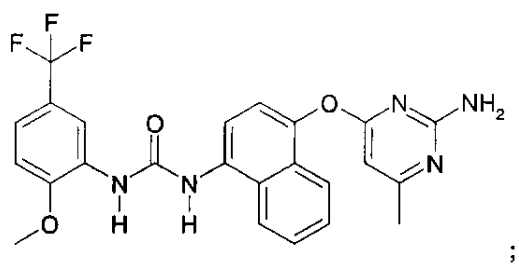
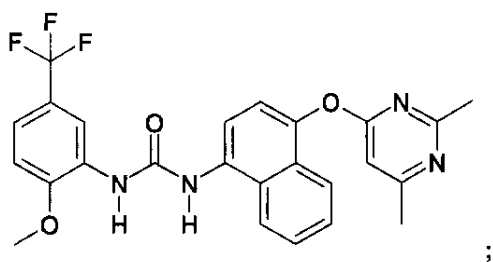
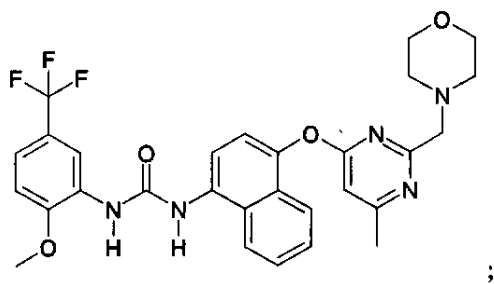
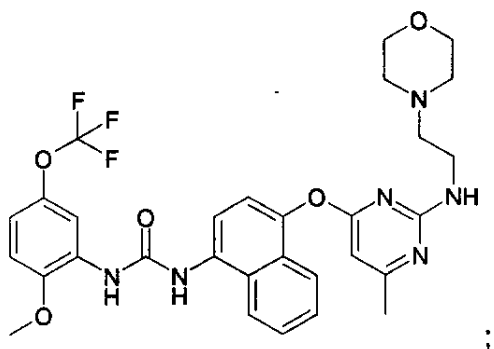
2d.8:

;

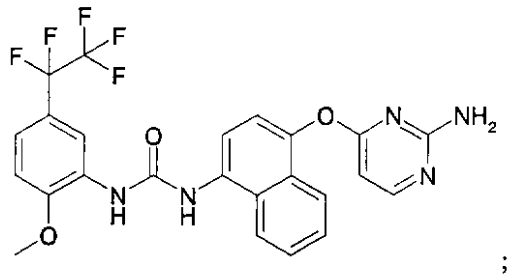
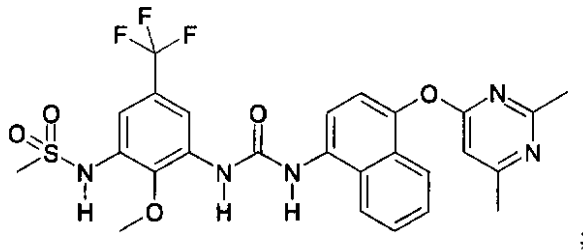
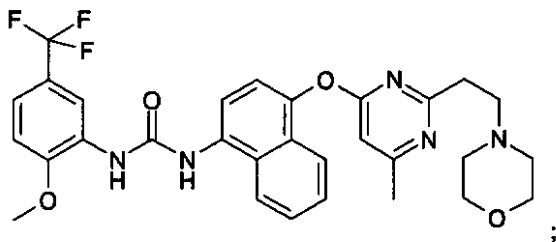
【化 1 3】

2d.9:**2d.10:****2d.11:****2d.12:**

【化 1 4】

2d.13:**2d.14:****2d.15:****2d.16:**

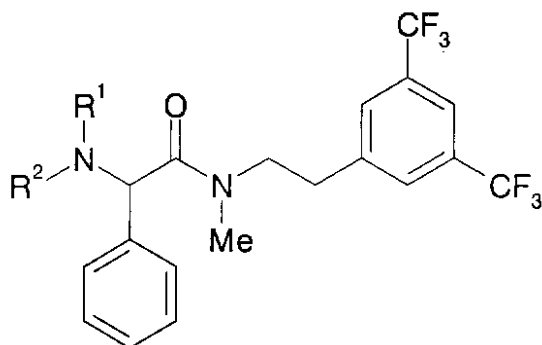
【化 1 5】

2d.17:**2d.18:****2d.19:**

【請求項 2 0】

前記 N K₁拮抗薬 (2 e) が、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセトアミド (BIIF 1149)、CP-122721、FK-888、NKP 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 48968 (サレズタント)、SR 140333 (ベシル酸 / 塩化ノルピタンチウム)、LY 303 870 (ラネピタント)、MEN-11420 (ネパズタント)、SB 223412、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-11149、MEN-11467、DNK 333A、SR-144190、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、ニューロノーム (Neuronorm)、YM-35375、DA-5018、アプレピタント (MK-869)、L-75 4030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-I、CJ-11974、TAK-637、GR 205171、及び一般式 (VIII) で表されるアリールグリシニアミド誘導体：

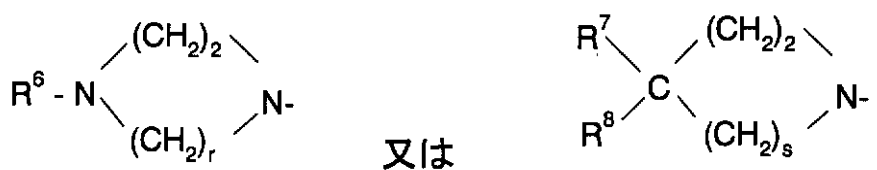
【化 16】



(VIII)

(式中、
R¹及びR²は、これらが結合する窒素原子と一緒に下記式の環を形成し、

【化 17】



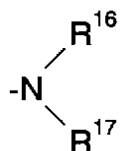
式中、r 及び s は独立して 2 又は 3 を表し、

R⁶は、水素、-C₁-C₅-アルキル、C₃-C₅-アルケニル、プロピニル、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、メトキシ(C₂-C₄)アルキル、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキル、アミノ(C₂-C₄)アルキル、アミノ、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ、モノフルオロからパーフルオロ(C₁-C₂)アルキル、N-メチルピペリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルを表し、

R⁷は、(a) ~ (d) で定義される基のいずれかを示し、

- (a) ヒドロキシ
- (b) 4-ピペリジノピペリジル
- (c)

【化 18】



式中、R¹⁶及びR¹⁷はそれぞれ独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、ジヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₂-C₄)アルキル、フェニル(C₁-C₄)アルキル又はジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキルを表し、

R⁸は水素を表す)であって、鏡像異性体、鏡像異性体の混合物又はラセミ体の状態であってもよい化合物からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1、2、7、10、11、12 及び 13 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記エンドセリン拮抗薬(2f)が、テゾセentan(2f.1)、ボセentan(2f.2)、エンラセentan(2f.3)、シクスタセentan(Sixtasentan)(2f.4)、T-0201(2f.5)、BMS-193884(2f.6)、K-8794(2f.7)、PD-156123(2f.8)、PD-156707(2f.9)、PD-160874(2f.10)、PD-180988(2f.11)、S-0139(2f.12)及びZD-1611(2f.13)ならびにそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1、2、8

、 10 及び 12 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記 E G F R キナーゼ阻害剤が、化合物 1.1 ~ 1.101 から 選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記医薬組成物が、吸入、経口、経静脈、局所、皮下、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、経皮又は直腸投与に適した製剤形態であることを特徴とする請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記医薬組成物が、吸入に適した製剤形態であることを特徴とする請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記医薬組成物が、吸入用粉末、噴射剤含有定量エアロゾル及び噴射剤を含まない吸入用溶液から選択される製剤であることを特徴とする請求項 24 記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記医薬組成物が、前記有効成分 1 及び 2 とともに、単糖類、二糖類、オリゴ糖及び多糖類、多価アルコール類、塩類又はこれらの賦形剤混合物から選択される医薬的に許容される好適な賦形剤と一緒に含む吸入用粉末であることを特徴とする請求項 24 記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記賦形剤の最大平均粒径が 250 μ m までである、請求項 26 記載の吸入粉末状態の医薬組成物。

【請求項 28】

前記医薬組成物が、前記有効成分 1 及び 2 のみを成分として含有する吸入粉末であることを特徴とする請求項 25 記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記医薬組成物が、前記有効成分 1 及び 2 を溶解又は分散状態で含む、噴射剤を含有しない吸入エアロゾルであることを特徴とする請求項 25 記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記医薬組成物が、噴射剤ガスとして、n - プロパン、n - ブタン又はイソブタンなどの炭化水素化合物あるいはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの塩素化及び / 又はフッ素化誘導体などのハロ炭化水素化合物を含有することを特徴とする、請求項 29 記載の噴射剤含有吸入エアロゾル状態の医薬組成物。

【請求項 31】

前記噴射剤ガスが、T G 11、T G 12、T G 134 a、T G 227 又はこれらの 混合物であることを特徴とする、請求項 30 記載の噴射剤含有吸入エアロゾル状態の医薬組成物。

【請求項 32】

前記医薬組成物が、水、エタノール又は水とエタノールとの混合物を溶媒として含む、噴射剤を含有しない吸入用溶液であることを特徴とする、請求項 25 記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記医薬組成物が、他の補助溶剤及び / 又は賦形剤を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 32 記載の吸入用溶液状態の医薬組成物。

【請求項 34】

前記医薬組成物が、補助溶剤として、アルコール類、グリコール類、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール類とポリオキシエチレン脂肪酸エステル類から選ばれるヒドロキシル基又は他の極性基を含む成分を含むことを特徴とする、請求項 33 記載の吸入用溶液状態の医薬組成物。

【請求項 35】

前記医薬組成物が、賦形剤として界面活性剤、安定剤、錯化剤、酸化防止剤及び / 又は

防腐剤、香味添加剤、医薬的に許容される塩及び／又はビタミン類を含むことを特徴とする、請求項 33 又は 34 のいずれか 1 項に記載の吸入用溶液状態の医薬組成物。

【請求項 36】

粘液の増産又は変質を伴う気道及び肺の疾患、ならびに／あるいは、気道の炎症性及び／又は閉塞性疾患の予防又は治療をするための請求項 1～35 のいずれか 1 項記載の医薬組成物を含む前記医薬組成物。

【請求項 37】

前記疾患又は疾病が、慢性（閉塞性）気管支炎（COPD）、慢性静脈洞炎、鼻ポリープ症、慢性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎及び喘息から選択されることを特徴とする、請求項 36 記載の医薬組成物。

【請求項 38】

胃腸管の炎症性又は過分泌性疾患、胃腸管のポリープ、関節の炎症性疾患、又は皮膚もしくは眼の炎症性疾患を治療するための請求項 4、6、7、11 又は 13 のいずれか 1 項記載の医薬組成物を含む前記医薬組成物。

【請求項 39】

前記疾患が、クローン病、潰瘍性大腸炎又は腸のポリープ症から選択される、請求項 38 記載の方法。

【請求項 40】

粘液の増産又は変質を伴う気道及び肺の疾患、ならびに／あるいは、気道の炎症性及び／又は閉塞性疾患から選択される疾患又は疾病の治療用医薬品を製造するための、請求項 1～22 のいずれか 1 項記載の医薬組成物の使用。

【請求項 41】

前記疾患又は疾病が、慢性（閉塞性）気管支炎（COPD）、慢性静脈洞炎、鼻ポリープ症、慢性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎及び喘息から選択されることを特徴とする、請求項 40 記載の使用。

【請求項 42】

胃腸管の炎症性又は過分泌性疾患、胃腸管のポリープ、関節の炎症性疾患、又は皮膚もしくは眼の炎症性疾患の治療用医薬品を製造するための、請求項 4、6、7、11 又は 13 のいずれか 1 項記載の医薬組成物の使用。

【請求項 43】

前記 EGF R キナーゼ阻害剤が、化合物 1.1～1.101 から選択される化合物であることを特徴とする、請求項 42 記載の使用。

【請求項 44】

前記症状（B）が、クローン病、潰瘍性大腸炎又は腸のポリープ症から選択される、請求項 42 又は 43 記載の使用。