

【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-シクロヘキサン-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]-シクロヘキサン-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]-シクロヘキサン-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]-シクロヘキサン-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}-シクロヘキサン-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}-シクロヘキサン-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}-シクロヘキサン-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-シクロヘキサン-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) ト拉斯ツズマブ (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 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 種以上を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 種以上を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 種以上を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、ヘキソプレナリン、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、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レブロテロール、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(soterenol)、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(tolubuterol)、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]-ヘキシリオキシ}-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-ブロピルアミノ]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-ブロピルアミノ]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、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、プロピオニ酸ブチクソコート(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、ロフレポニド、ST-126、デキサメタゾン、6_{1,9}-ジフルオロ-17-[((2-フランカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスター-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_{1,9}-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-アンドロスター-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】

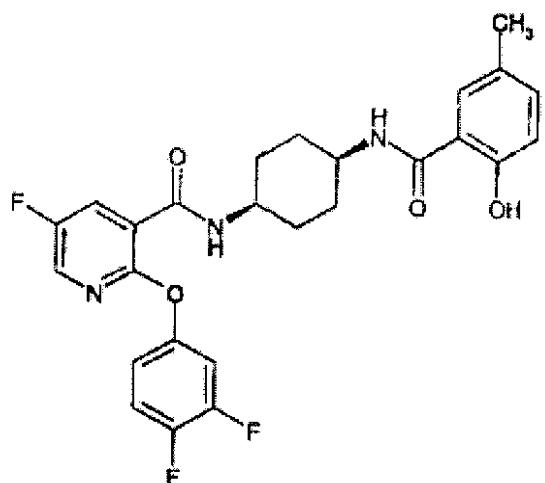
前記PDEIV阻害剤(2c)が、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、CP-325,366、BY343、D-4396(Sch-351591)、AWD-12-281(GW-842470)、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、NCS-613、プマフェンチン(pumafentine)、(-)p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2メチルベンゾ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、(R)-(+)-1-(4-ブロモベンジル)-4-[(3-シクロベンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、3-(シクロベンチルオキシ-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-シクロベンチルオキシ-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-シクロベンチルオキシ-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-シクロベンチルオキシ-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。

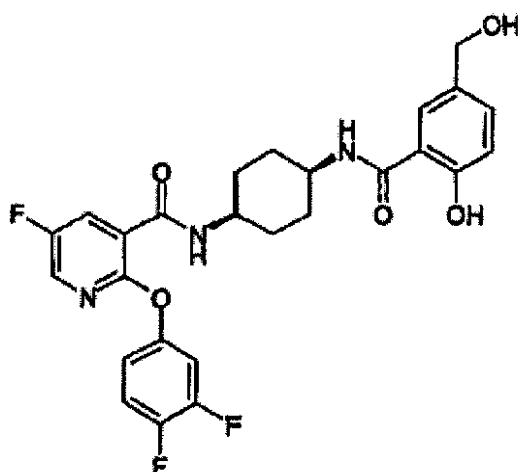
【請求項17】

前記PDE IV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-[(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-[(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、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),



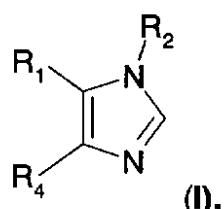
(2c.5),

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】



(I),

(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C₁₋₄アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシル、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、CH₂OR₁₂、アミノ、モノ-及びジ-C₁₋₆アルキル置換アミノ、酸素もしくは硫黄から選択されるヘテロ原子又はNR₁₅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(R₁₀)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、

R₄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)NR₇R₁₇、C(Z)OR₁₆、(CR₁₀R₂₀)_vCO R₁₂、SR₅、SOR₅、OR₁₂、ハロ置換-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、ZC(Z)R₁₂、NR₁₀C(Z)R₁₆又は(CR₁₀R₂₀)_vNR₁₀R₂₀、ならびに他の置換位置の場合は、ハロゲン、シアノ、C(Z)NR₁₃R₁₄、C(Z)OR₃、(CR₁₀R₂₀)_mCOR₃、S(O)_mR₃、OR₃、ハロ置換-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、(CR₁₀R₂₀)_mR₁₀C(Z)R₃、NR₁₀S(O)_mR₈、NR₁₀S(O)_mNR₇R₁₇、ZC(Z)R₃又は(CR₁₀R₂₀)_mNR₁₃R₁₄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、

R₂は-C(H)(A)(R₂₂)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、

R₂₂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C₁₋₆アルキル、複素環基、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₆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、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルC₁₋₄アルキルを表し、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、

R₃は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁₋₁₀アルキル又はR₈を表し、

R₅は、水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル又はNR₇R₁₇を表し、SR₅部位がSNR₇R₁₇であり、かつSOR₅部位がSOHである場合を除き、

R₆は水素、医薬的に許容されるカチオン、C₁₋₁₀のアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル、アリール又はC₁₋₁₀アルカノイルを表し、

R₇及びR₁₇は、それぞれ独立して水素又はC₁₋₄アルキルから選択されるか、あるいはR₇及びR₁₇は結合している窒素と一緒にになって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NR₁₅を更に含んでいてもよい複素環を形成し、

R₈は、C₁₋₁₀アルキル、ハロ置換-C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₇のシクロアルキル、C₅₋₇シクロアルケニル、アリール、アリールC₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₁₀アルキル、(CR₁₀R₂₀)_nOR₁₁、(CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₁₈、(CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₁₈、(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₃R₁₄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、

R₉は、水素、C(Z)R₁₁もしくは置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、S(O)₂R₁₈、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C₁₋₄アルキルを表し、

R₁₀及びR₂₀は、それぞれ独立して水素又はC₁₋₄アルキルから選択され、

R₁₁は、水素、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁₋₁₀アルキル、アリール、アリールC₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール又はヘテロア

リール 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になって 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、

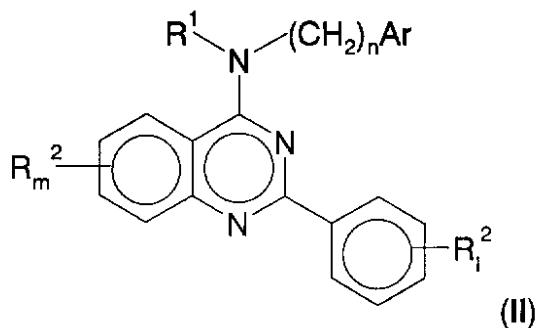
R_{15} は、 R_{10} 又は $C(Z)-C_{1-4}$ アルキルを表し、

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 38 MAP キナーゼ阻害剤 (2d) 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、-CONR₂、-SO₂NR₂、CN、CF₃ 及び NO₂ 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い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、

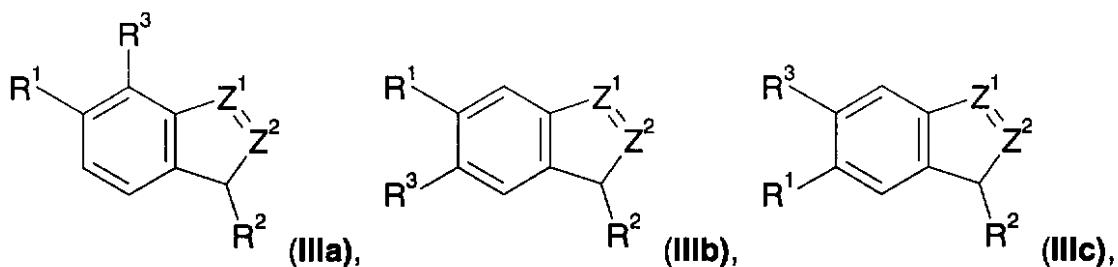
R^2 はそれぞれ独立して、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、ハロゲン、OR、SR、OOOCR、NROCR、COOR、RCO、CONR₂、SO₂NR₂、CN、CF₃ 又は NO₂ を表し、前記式中 R はそれぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルを示し、

1、m 及び n はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 を表し、

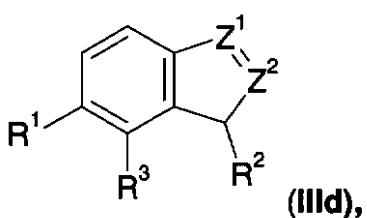
A r は、フェニル、2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジル、インドリル、2 - もしくは 4 - ピリミジル又はベンゾイミダゾリルを表し、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、N - アリール、NH - アロイル、ハロゲン、OR、 NR_2 、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR₂、SO₂NR₂、CN、CF₃ 又は NO₂ で置換されていてもよく、式中 R はそれぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルを示す。)、あるいは、

前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤 (2d) が、米国特許第6,340,685号に開示の式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc) 又は (IIId) 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

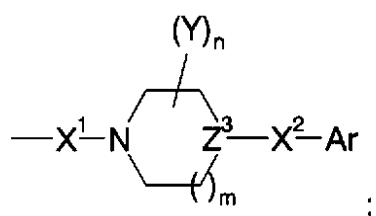


(式中、

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立してC R⁴又はNを表し、R⁴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いてもよく、かつ該アルキルはハロゲン、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、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、

R¹は、

【化5】



であり、式中、

X¹はCO、SO、CHOH又はSO₂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、

Z³は窒素を表し、

X²はCH又はCH₂を表し、

Arは、X²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、CF₃、RCO、COOR、CONR₂、NR₂、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、

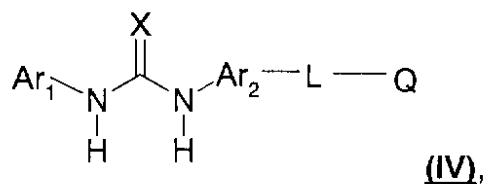
R²は、水素及び炭素数1～6のアルキルから選択され、該アルキルはO、S及びNか

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いてもよく、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 38 MAP キナーゼ阻害剤（2d）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 C_{1~4} 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、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_{1~6} アルキル - S(O)_m 及びフェニル環がハロゲン、C_{1~6} アルキル及び C_{1~6} 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-ジオキソラノン、1,3-ジオキサン、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、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、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、 C_{1-6} アルキル-S(0)_t、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(0)_t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、シクロペニタニル、シクロヘキサン二ル、シクロヘプタニル、ビシクロペニタニル、ビシクロヘキサン二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、シクロペニタニル、シクロヘキサン二ル、シクロヘプタニル、ビシクロペニタニル、ビシクロヘキサン二ルやビシクロヘプタニル、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) シクロペニテニル、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、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、ブテリンジニル(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、ブ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、シクロペニタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペニタニル、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、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前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(0)$ 、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 - $C(0)$ - 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、 $R_6 - C(0) - C_{1-5}$ 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) ベンゾシクロプロタニル、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、シクロペニタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペニタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペニタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペニタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペニタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペニタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペニ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、シクロペニ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、シクロペニタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペニ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、 $NH_2C(0)$ 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 - $OC(0)$ と、 C_{1-5} アルキル - $C(0) - (C_{1-4})$ 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、 $R_{11} - C(0) - C_{1-5}$ 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) シクロペニタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペニタニル、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、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、

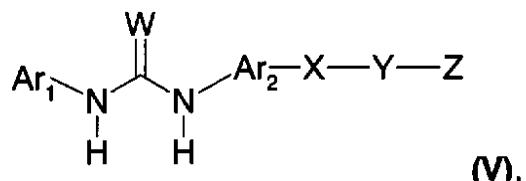
$r = 0$ 、 1 、 2 を表し、

$t = 0$ 、 1 、 2 を表し、

$X = O$ 又は S を表す。）、あるいは、

前記p38MAPキナーゼ阻害剤(2d)が、WO00/55139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、イミダゾリル、ピリジン、ピペリジン、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(0)_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0、 NH 、 $S(0)$ 、 $S(0)_2$ 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(0)_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-ジオキソラノン、1,3-ジオキサン、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、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、C₁₋₃アルキル、C₁₋₅アルコキシアルキル、ピリジニル-C₁₋₃アルキル、イミダゾリル-C₁₋₃アルキル、テトラヒドロフラニル-C₁₋₃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-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、

R₁は、

(a) 分岐または分岐していないC₃₋₁₀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C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₅₋₈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C₁₋₃アルキルオキシ、NH₂C(0)及びジ(C₁₋₃)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C₁₋₃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C₁₋₅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C₁₋₆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C₁₋₃アルキルオキシ、NH₂C(0)、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃)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C₁₋₃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-C₁₋₃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、

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、ブテリンジニル(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、ブ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、ビシクロペンチル、ビシクロヘキシル、ビシクロヘプチル、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、R₄-C₁₋₅ アルキル、R₅-C₁₋₅ アルコキシ、R₆-C(O)-C₁₋₅ アルキル及びR₇-C₁₋₅ アルキル (R₈) 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、シクロペニタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペニタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペニタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペニタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペニタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペニタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペニ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、シクロペニ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、シクロペニタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペニ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；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；C₁₋₄アルキル-OC(0)；C₁₋₅アルキル-C(0)-(C₁₋₄)分岐もしくは分岐していないアルキル；アミノ-C₁₋₅アルキル；モノ-もしくはジ-(C₁₋₃)アルキルアミノ-C₁₋₅アルキル；R₉-C₁₋₅アルキル；R₁₀-C₁₋₅アルコキシ；R₁₁-C(0)-C₁₋₅アルキル；及びR₁₂-C₁₋₅アルキル(R₁₃)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、あるいは

c) シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロベンチル、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C₁₋₃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pta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C₁₋₃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、R₁及びR₂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、R₈、R₁₃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、

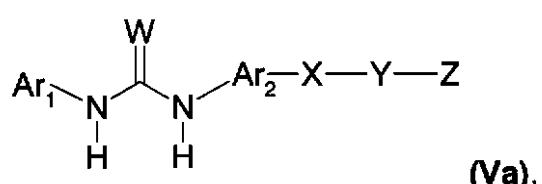
R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂はそれぞれ独立して、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選択され、

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p38MAPキナーゼ阻害剤(2d)が、WO00/55139に開示の式Va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、

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を表し、Ar₁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、

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、インデニル及びインドールを表し、それが0~3個のR₂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、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 0 、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、ピラジニル、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、フラン、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、シクロヘキサンオニル、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 - ジオキソラノニル、1 , 3 - ジオキサノニル、1 , 4 - ジオキサン、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ソ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} アシリル、 C_{1-3} アシリル、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} アシリル、 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} アシリル、 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C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₃アシリアルアミノ、ニトリルC₁₋₄アルキル、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個で置換されていてもよいフェニル-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もよい分岐又は分岐していないC₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₅₋₈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もよいC₁₋₃アルキルオキシ、NH₂C(O)及びジ(C₁₋₃)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、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロベンチル、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もよく、かつ、1~3個のC₁₋₃アルキル基で置換されてもよいC₃₋₇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もよい分岐C₃₋₁₀アルケニルであって、分岐または分岐していないC₁₋₅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もよい分岐又は分岐していないC₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロヘンタニル、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もよいC₁₋₃アルコキシ、NH₂C(O)及びモノ-もしくはジ-(C₁₋₃)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) シクロヘンテニル、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C₅₋₇シクロアルケニルであって、1~3個のC₁₋₃アルキル基で置換され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C₁₋₆アルコキシカルボニル、分岐又は分岐していないC₁₋₆アルキルアミノカルボニル、分岐又は分岐していないC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₃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もよく、かつ、ニトリルで置換されてもよい分岐または分岐していないC₁₋₆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もよい分岐または分岐していないC₁₋₄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、ブテリンジニル(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、ブ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、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、ビシクロペンチル、ビシクロヘキシリル、ビシクロヘプチル、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、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、R₄- C_{1-5} アルキル、R₅- C_{1-5} アルコキシ、R₆-C(O)- C_{1-5} アルキル及びR₇- C_{1-5} アルキル(R₈)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；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；NH₂C(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；R₉- C_{1-5} アルキル；R₁₀- C_{1-5} アルコキシ；R₁₁-C(O)- C_{1-5} アルキル；及びR₁₂- C_{1-5} アルキル(R₁₃)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、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、ビシクロペンチル、ビシクロヘキシリ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、R₁及びR₂は一緒に縮合してフェニル又はピリジニル環を形成してもよくR₈及びR₁₃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、

R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂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、

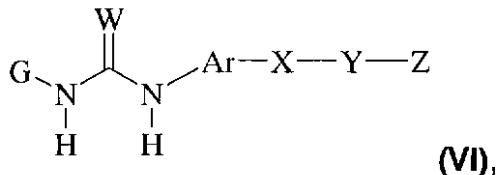
mは、0、1又は2を表し、

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p38MAP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員環のヘテロアリールを表すか、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R₁、R₂又はR₃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、それが1個又はそれより多くのR₄又はR₅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、CONH₂、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-ジオキソラノニル、1,3-ジオキサンニル、1,4-ジオキサンニル、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、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサンニル、シクロヘキサンリル、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、CONH₂、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、NH₂C(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、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、

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、シクロヘキシリ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ルの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、

シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサン、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサン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C₁₋₃アルキル基、CN、ヒドロキシC₁₋₃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C₁₋₅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C₁₋₆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、シクロヘキサン、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサン、ビシクロヘプタニル、ビシクロヘキサン、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C₁₋₃アルキルオキシ、NH₂C(O)、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃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C₃₋₁₀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C₁₋₃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C₁₋₄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C₁₋₄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-(C₁₋₃アルキル)アミノで置換されていてもよいものを表し、

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C₁₋₆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C₁₋₄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C₁₋₃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-(C₁₋₄アルキル)アミノ、ニトリル、ハロゲンを表すか、あるいは、

O R₆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-(C₁₋₄アルキル)アミノ-S(O)₂、又はH₂N-SO₂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、ブテリンジニル(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、ブ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ール、部分的もしくは全体的にハロゲン化され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、シクロヘキサン、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサン、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ー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説明したようなものである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_{1-3} 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個で置換されているものを表すか、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、シクロヘキサンピリジニル、シクロペンタノピリミジニル、シクロヘキサンピリミジニル、シクロペンタノピラジニル、シクロヘキサンピラジニル、シクロペンタノピリダジニル、シクロヘキサンピリダジニル、シクロペンタノキノリニル、シクロヘキサンキノリニル、シクロペンタノイソキノリニル、シクロヘキサンイソキノリニル、シクロペンタノインドリル、シクロヘキサンインドリル、シクロペンタノベンゾイミダゾリル、シクロヘキサン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、シクロヘキサンベンゾオキサゾリル、シクロペンタノイミダゾリル、シクロヘキサンオキダゾリル、シクロペンタノチエニル及びシクロヘキサンチエニルから選択される縮合ヘテロアリールを表し、前記縮合アリール又は縮合ヘテロアリール環が独立して、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説明したようなものである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説明したようなものである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- $O-C(O)$ 、 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_1-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、シクロヘキサン、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサン又はビシクロヘプタニルを表し、それが部分的又は全体的にハロゲン化されてもよく、かつ、1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されているものの、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C₁₋₃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、

C₁₋₄アルキル-フェニル-C(O)-C₁₋₄アルキル-、C₁₋₄アルキル-C(O)-C₁₋₄アルキル-又はC₁₋₄アルキル-フェニル-S(O)_m-C₁₋₄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R₁₇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 R₁₈又はOR₁₈で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表すか、あるいは、

R₁₉で置換されていてもよい、アミノ又はモノ-もしくはジ-(C₁₋₅アルキル)アミノを表すか、あるいは、

R₂₀C(O)N(R₂₁)-、R₂₂O-もしくはR₂₃R₂₄NC(O)-、またはR₂₆(CH₂)_mC(O)N(R₂₁)-もしくはR₂₆C(O)(CH₂)_mN(R₂₁)-を表すか、あるいは、

R₂₃R₂₄NC(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C₂₋₆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-(C₁₋₄アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁₋₄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、

R₆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、R₂₆で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルを表し、

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₇、R₁₉、R₂₅及びR₂₆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-(C₁₋₄アルキル)アミノを表し、

R₁₁及びR₁₆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C₁₋₄アルキルを表し、

R₁₈は独立して水素、又はオキソもしくはR₂₅によって独立して置換されていてもよいC₁₋₄アルキルを表し、

R₂₀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C₁₋₁₀アルキル、フェニル又はピリジニルを表し、

R₂₁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C₁₋₃アルキルを表し、

R₂₂、R₂₃及びR₂₄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C₁₋₆アルキルを表し、前記C₁₋₆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C₁₋₆アルキルは、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃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-(C₁₋₄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-(C₁₋₃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、

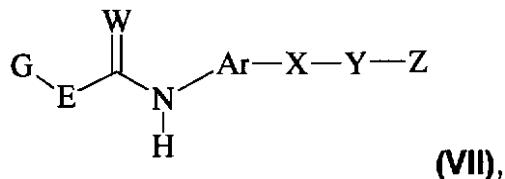
R₂₃及びR₂₄は一緒になって複素環又はヘテロアリール環を形成してもよく、

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 38 MAP キナーゼ阻害剤 (2d) が、WO 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 10】



(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ールを表すか、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 個のオキソ基又は 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、

アリール、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 個のオキソ基、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、アリール；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ール；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-ジオキソラノニル、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、ピペリジニル、ピペ

リジノニル、ピロリジニル及びジオキソ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、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アロイル、C₁₋₃アシル、オキソ、ヒドロキシ、ピリジニル-C₁₋₃アルキル、イミダゾリル-C₁₋₃アルキル、テトラヒドロフラニル-C₁₋₃アルキル、ニトリル-C₁₋₃アルキル、ニトリル、カルボキシ、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個で置換されていてもよいフェニル、C₁₋₆アルキル-S(O)_m、又はフェニル環がハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はモノ-もしくはジ-(C₁₋₃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C₁₋₆アルキル、C₁₋₃アルキル、アリールC₀₋₃アルキル、C₁₋₅アルコキシ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₅アルコキシ、アロイル、C₁₋₃アシル、C₁₋₃アルキル-S(O)_m又はアリールC₀₋₃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-C₁₋₃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、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆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、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆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C₁₋₃アシル、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃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C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₃アシルアミノ、ニトリルC₁₋₄アルキル、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C₁₋₁₀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C₁₋₁₀アルキルは、C₃₋₁₀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、ジオキソラニル、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C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルカニル、C₅₋₈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C₁₋₃アルコキシ、NH₂C(O)、モノ-もしくはジ(C₁₋₃アルキル)アミノ及びモノ-もしくはジ(C₁₋₃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、シクロヘキシリ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C₁₋₃アルキル基、ニトリル、ヒドロキシ-C₁₋₃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C₁₋₃アルキル基、ニトリル、ヒドロキシ-C₁₋₃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、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、

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C₁₋₃アルキル基、ニトリル、ヒドロキシC₁₋₃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C₁₋₅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C₁₋₆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C₁₋₃アルキルオキシ、NH₂C(O)、モノ-もしくはジ-（C₁₋₃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C₁₋₃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C₃₋₆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C₁₋₄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-（C₁₋₃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C₁₋₆アルキル、C₁₋₆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C₁₋₄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C₁₋₃アルキル-S(O)_m、又はフェニル-S(O)_mを表すか、あるいは

O R₆、C₁₋₆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C₁₋₆アルキル又はアリールC₀₋₃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C₁₋₃アルキル、アリールC₀₋₃アルキル、C₁₋₆アシル、C₁₋₆アルキル-S(O)_m-又はアリールC₀₋₃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、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆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、ブテリンジニル(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、ブ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C₁₋₆アルキル、シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペントニル、シクロヘキサンニル、シクロヘプタニル、ビシクロペントニル、ビシクロヘキサンニル、ビシクロヘプタニル、フェニルC₁₋₅アルキル、ナフチルC₁₋₅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C₁₋₃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-(C₁₋₃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、NH₂C(O)、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニル、C₁₋₅アルキル-C(O)-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₅アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁₋₅アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ-C₁₋₅アルキル、アミノ-S(O)₂、ジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ-S(O)₂、R₇-C₁₋₅アルキル、R₈-C₁₋₅アルコキシ、R₉-C(O)-C₁₋₅アルキル、R₁₀-C₁₋₅アルキル(R₁₁)N、カルボキシ-モノ-もしくはジ-(C₁₋₅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、シクロペントノピリジニル、シクロヘキサンノピリジニル、シクロペントノピリミジニル、シクロヘキサンノピリミジニル、シクロペントノピラジニル、シクロヘキサンノピラジニル、シクロペントノピリダジニル、シクロヘキサンノピリダジニル、シクロペントノキノリニル、シクロヘキサンノキノリニル、シクロペントノイソキノリニル、シクロヘキサンノイソキノリニル、シクロペントノインドリル、シクロヘキサンノインドリル、シクロペントノベンゾイミダゾリル、シクロヘキサンノベンゾイミダゾリル、シクロペントノベンゾオキサゾリル、シクロヘキサンノベンゾオキサゾリル、シクロペントノイミダゾリル、シクロヘキサンノイミダゾリル、シクロペントノチエニル及びシクロヘキサン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C₁₋₆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C₁₋₃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-(C₁₋₃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、NH₂C(O)、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニル、C₁₋₄アルキル-OC(O)、C₁₋₅アルキル-C(O)-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₅アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃)アルキルアミノ-C₁₋₅アルキル、R₁₂-C₁₋₅アルキル、R₁₃-C₁₋₅アルコキシ、R₁₄-C(O)-C₁₋₅アルキル又はR₁₅-C₁₋₅アルキル(R₁₆)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、シクロペントニル、シクロヘキサンニル、シクロヘプタニル、ビシクロペントニル、ビシクロヘキサンニル又はビシクロヘプタニルを表し、これらそ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C₁₋₃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C₁₋₃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、

C₁₋₄アルキル-フェニル-C(O)-C₁₋₄アルキル-、C₁₋₄アルキル-C(O)-C₁₋₄アルキル-又はC₁₋₄アルキル-フェニル-S(O)_m-C₁₋₄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R₁₇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 R₁₈又はO R₁₈で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表すか、あるいは、

R₁₉で置換されていてもよい、アミノ又はモノ-もしくはジ-(C₁₋₅アルキル)アミノを表すか、あるいは、

R₂₀C(O)N(R₂₁)-、R₂₂O-、R₂₃R₂₄NC(O)-、R₂₆(CH₂)_mC(O)N(R₂₁)-、R₂₃R₂₄NC(O)-C₁₋₃アルコキシ又はR₂₆C(O)(CH₂)_mN(R₂₁)-を表すか、あるいは、

R₂₃R₂₄NC(O)-で置換されているC₂₋₆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C₂₋₆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-(C₁₋₄アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁₋₄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のアシリル又はアロイルを表し、

R₆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R₂₆で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルを表し、

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₇、R₁₉、R₂₅及びR₂₆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-(C₁₋₄アルキル)アミノを表し、

R₁₁及びR₁₆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、

R₁₈は独立して、水素又はオキソもしくはR₂₅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、

R₂₀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、

R₂₁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、

R₂₂、R₂₃及びR₂₄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C₁₋₆アルキルを表し、前記C₁₋₆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C₁₋₆アルキルは、モノ-もしくはジ-(C₁₋₃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-(C₁₋₄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-(C₁₋₃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、

R₂₃及びR₂₄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、

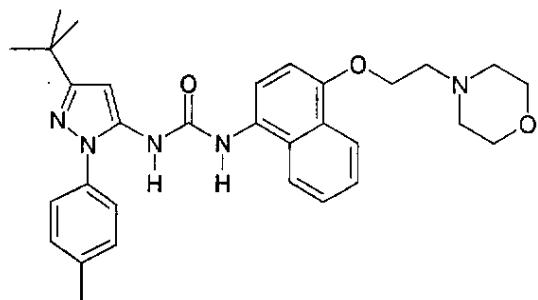
mは0、1又は2を表し、

Wは酸素又は硫黄を表す。)

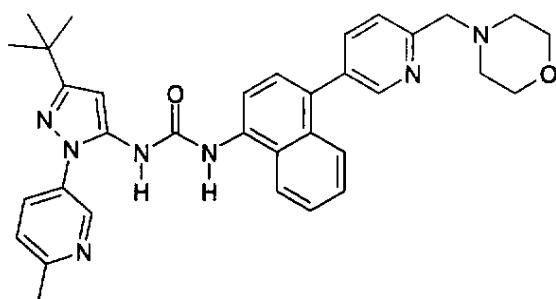
【請求項19】

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。

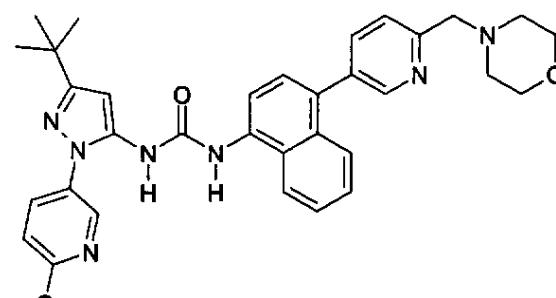
【化 1 1】

2d.1:

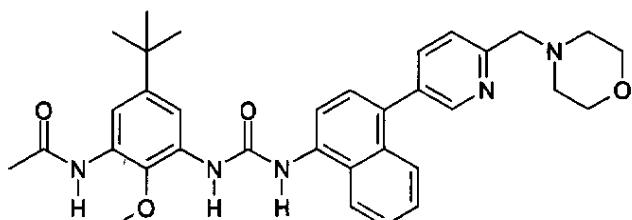
;

2d.2:

;

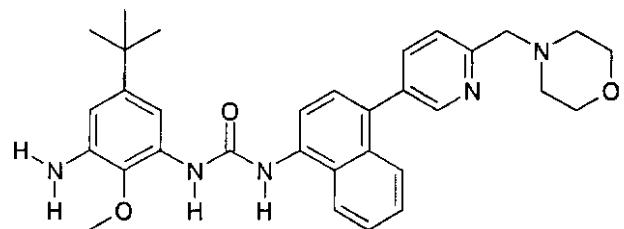
2d.3:

;

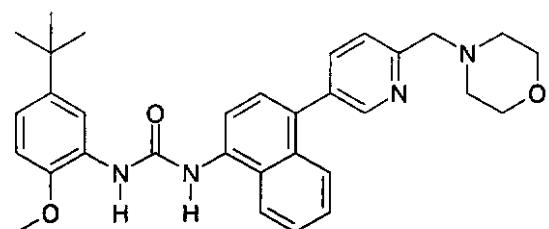
2d.4:

;

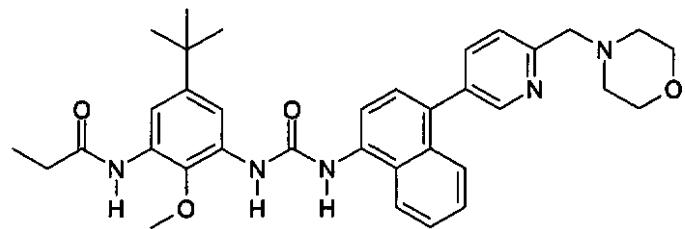
【化 1 2】

2d.5:

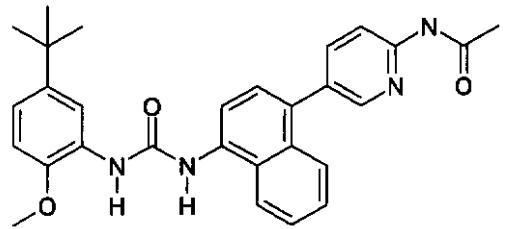
;

2d.6:

;

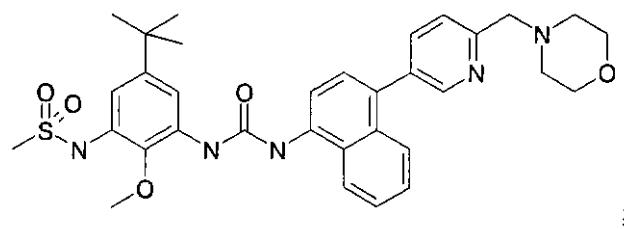
2d.7:

;

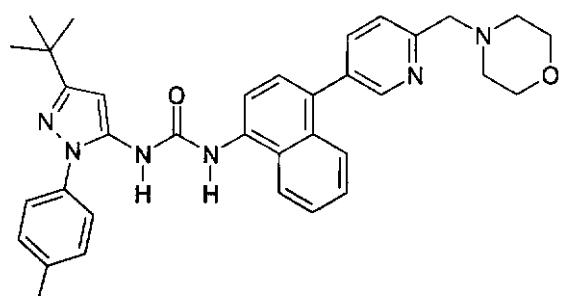
2d.8:

;

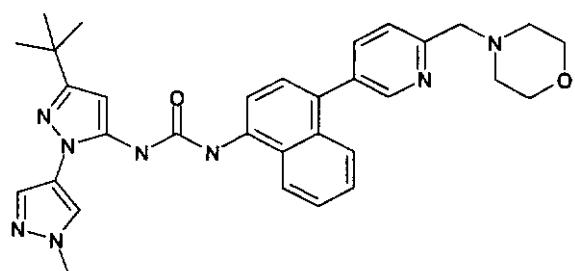
【化 1 3】

2d.9:

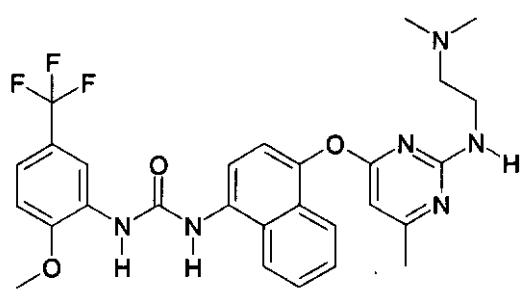
;

2d.10:

;

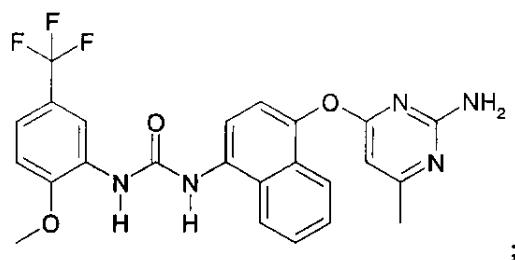
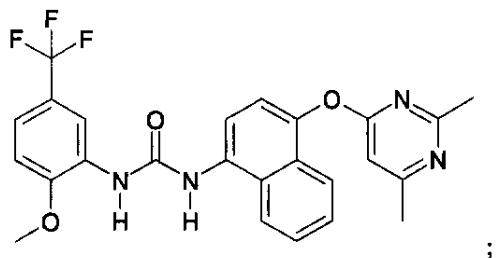
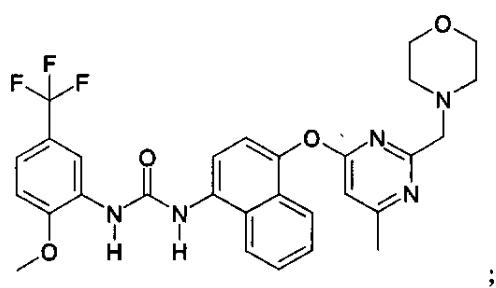
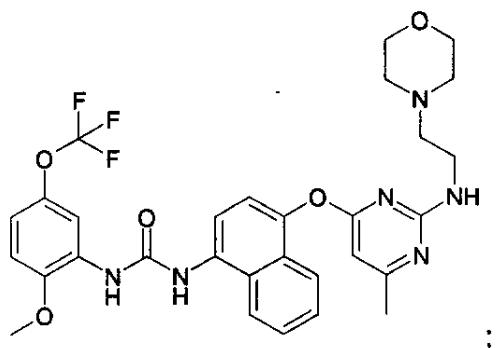
2d.11:

;

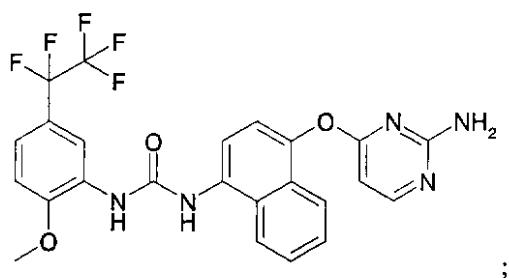
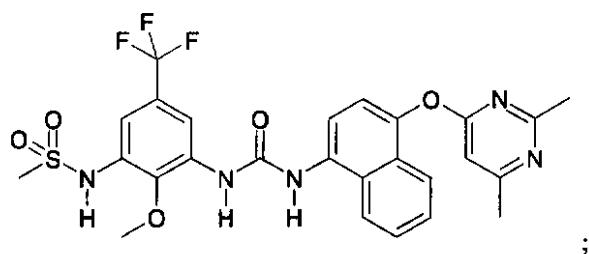
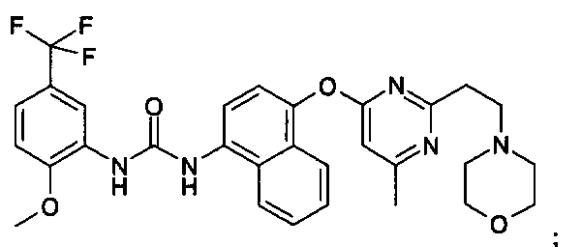
2d.12:

;

【化 1 4】

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

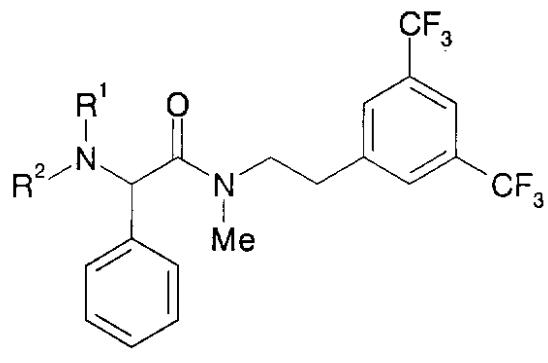
【化15】

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

【請求項20】

前記 N K₁ 捩抗薬 (2e) 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、ME N-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-754030、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ンアミド誘導体：

【化16】



(式中、

R^1 及び R^2 は、これらが結合する窒素原子と一緒にになって下記式の環を形成し、

【化17】



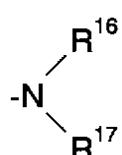
式中、 r 及び s は独立して2又は3を表し、

R^6 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、

R^7 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、 R^{16} 及び R^{17} 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、

R^8 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、テゾセンタン(2f.1)、ボセンタン(2f.2)、エンラセンタン(2f.3)、シクスタセンタン(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)ならびにこ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EGFR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 $250\mu\text{m}$ 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、TG11、TG12、TG134a、TG227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／又は閉塞性疾病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／又は閉塞性疾病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EGFR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。