

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 6 月 1 日 (2006.6.1)

【公表番号】特表 2005-528374 (P2005-528374A)

【公表日】平成 17 年 9 月 22 日 (2005.9.22)

【年通号数】公開・登録公報 2005-037

【出願番号】特願 2003-581743 (P2003-581743)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/50 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 213/40 (2006.01)

C 0 7 D 231/38 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/50

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 213/40

C 0 7 D 231/38 A

C 0 7 D 401/14

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 4 月 3 日 (2006.4.3)

【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】

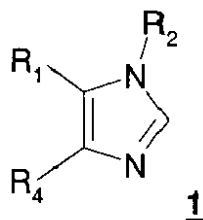
【請求項 1】

粘液分泌過多治療用の吸入可能な医薬組成物を調製するための、p 3 8 キナーゼ阻害剤の使用。

【請求項 2】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 1 で表される化合物であるか又は製薬学的に許容される塩であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 1】



(式中、

R_1 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、さらに炭素数 1 ~ 4 のアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 CH_2OR_{12} 、アミノ、モノ - 及びジ - C_{1-6} アルキル置換アミノ、酸素もしくは硫黄から選択される付加的なヘテロ原子又は NR_{15} を含んでいてもよい 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 から選択される付加的な置換基で独立して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 - イルもしくはナフト - イル又はヘテロアリールを表し、1 個又は 2 個の置換基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 - イルの置換基としては、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} 、ハロ置換の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、 $ZC(Z)R_{12}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{16}$ 又は $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、ならびに他の位置の置換基としては、ハロゲン、シアノ、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $C(Z)OR_3$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ 、 $S(O)_mR_3$ 、 OR_3 、ハロ置換の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、 $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_m$ 、 R_8 、 $NR_{10}S(O)_m$ 、 NR_7R_{17} 、 $ZC(Z)R_3$ 又は $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ であり；

Z は酸素又は硫黄を表し；

n は 1 ~ 10 の整数；

m は 0 又は 1 もしくは 2 の整数；

m' は 1 又は 2 の整数；

m'' は 0 又は 1 ~ 5 の整数；

v は 0 又は 1 もしくは 2 の整数；

R_2 は $-C(H)(A)(R_{22})$ ；

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 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} アルキルで、これらの部位はそれぞれ任意で置換基を有していてもよく；

R_b は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル C_{1-4} アルキルで、これらの部位は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、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 2 ~ 4 のアルケニル、炭素数 2 ~ 4 のアルキニル又は NR_7R_{17} であるが、 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、製薬学的に許容できるカチオン、炭素数 1 ~ 10 のアルキル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、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、アリール又は炭素数 1 ~ 10 の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炭素数 1 ~ 4 の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付加的なヘテロ原子又は NR_{15} を含んでいてもよい複素環を形成し；

R_8 は、炭素数 1 ~ 10 のアルキル、炭素数 1 ~ 10 のハロ置換アルキル、炭素数 2 ~ 10 のアルケニル、炭素数 2 ~ 10 のアルキニル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルケニル、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、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ で、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炭素数 1 ~ 10 のアルキル、 $S(O)_2R_{18}$ 、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炭素数 1 ~ 4 のアルキルから選択され；

R_{11} は、水素、炭素数 1 ~ 10 のアルキル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、アリール、アリール C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C_{1-10} アルキルで、これらの部位は任意で置換基を有していてもよく；

R_{12} は水素又は R_{16} ；

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炭素数 1 ~ 4 のアルキル、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付加的なヘテロ原子又は NR_9 を任意で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；

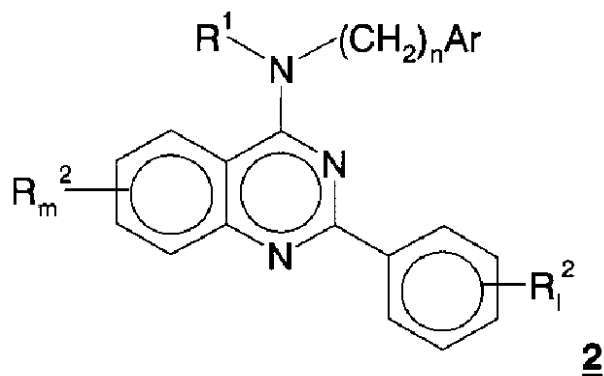
R_{16} は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のハロ置換アルキル又は炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルを表し；

R_{18} は、炭素数 1 ~ 10 のアルキル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、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。)

【請求項 3】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤が、式 2 で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 2】



(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、 O 、 R 、 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、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；

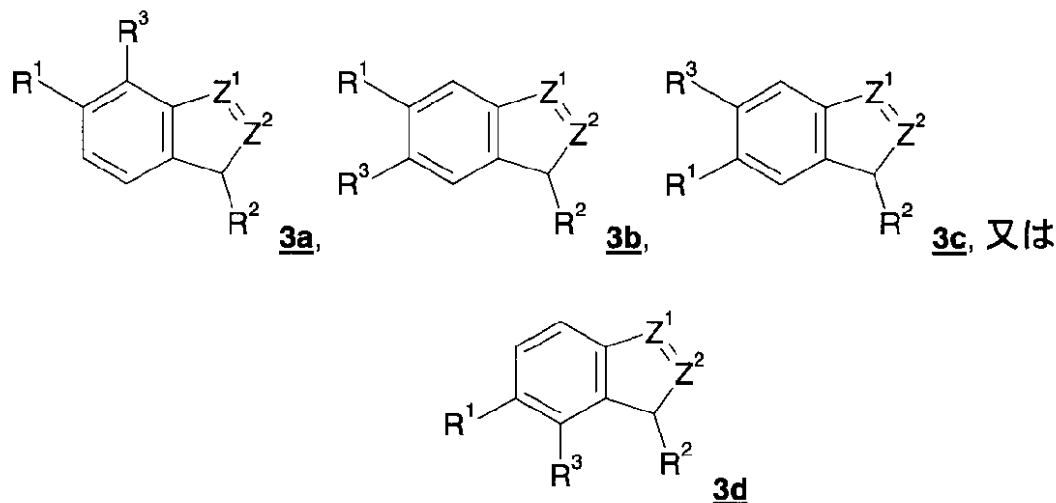
l、m 及び n はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 を表し；

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、NR₂、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。）

【請求項 4】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤が、式 3 a、3 b、3 c 又は 3 d で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 3】

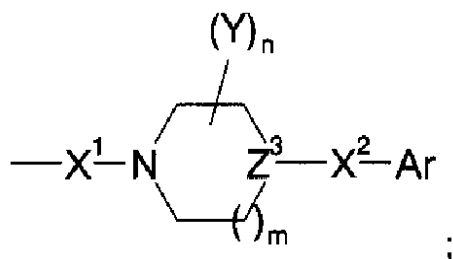


(式中、

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して C 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、前記アルキルは 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、かつ前記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 以上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 4】



であり、式中、

X^1 は CO、SO、CHOH 又は SO_2 を表し；

m は 1；

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し；

n は 0、1 又は 2；

Z^3 は窒素を表し；

X^2 は、CH 又は CH_2 を表し；

Ar は、 X^2 に直接結合している 1 個又は 2 個のフェニル部位からなり、前記 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、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の置換基によって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；

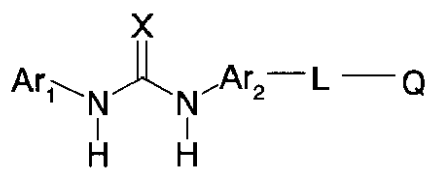
R^2 は、水素及び炭素数 1～6 のアルキルから選択され、前記アルキルは O、S 及び N から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子を任意で含んでもよく、かつ前記アルキルはハロゲン、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR（上記式中 R は水素又は炭素数 1～6 のアルキル）、CN、=O、5 もしくは 6 員環の飽和炭素環又は 1～2 個の窒素を含有する複素環及び 1～2 個の窒素ヘテロ原子を有していてもよい 6 員環の芳香環から選択される 1 以上の置換基によって任意に置換されていてもよく；

R^3 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。）

【請求項 5】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤が、式 4 で表される化合物又はその生理的に許容される酸又は塩であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 5】



4

（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る複素環基で、 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、それぞれは 1～3 個の R_2 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個又はそれ以上の炭素数1～4の分岐または分岐していないアルキルで置換されていてもよく；

Qは、以下に示す群：

d) 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、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、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、およびフェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルキル及び炭素数1～6のアルコキシからなる群から選択される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；

e) 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、ペペリジン、ペペリジノン、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、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、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；

f) 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のアルコシアルキル、フェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルコキシ、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(O)_r、フェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルコキシ、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)_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；

R₁は、以下に示す群：

(g) 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炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数5～8のシクロアルケニル、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炭素数1～3のアルキルオキシ、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；

(h) 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ハロゲン化されていてもよく、かつ、1～3個の炭素数1～3の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；

(i) 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、炭素数1～5の分岐または分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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；

(j) 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炭素数 1 ~ 3 の 1 ~ 3 個のアルキル基で置換されていてもよいもの；

(k) シアノ、ならびに

(l) 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炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 4 の分岐もしくは分岐していないアルコキシ、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、以下に示す群：

(g) 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(pterindinyll)、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、炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、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、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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 - $\text{C}(0)$ - 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 - $\text{S}(0)_2$ 、ジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ - $\text{S}(0)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} アルキル、 R_5 - C_{1-5} アルコキシ、 R_6 - $\text{C}(0)$ - 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；

(h) 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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、ハロゲン、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリル部位が前記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_{1-4} 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 から独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換されているもの；

i) 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 個の炭素数 1 ~ 3 のアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル；

j) 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 個の炭素数 1 ~ 3 の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；

k) 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；

l) 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；

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；

$m = 0, 1, 2$ ；

$r = 0, 1, 2$ ；

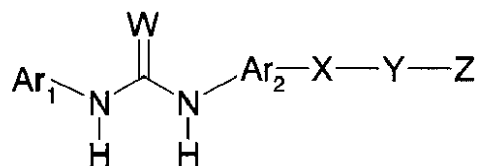
$t = 0, 1, 2$ ；

X = 酸素又は硫黄である。)

【請求項 6】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤が、式 5 で表される化合物又はその製薬学的に許容される誘導体であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 6】



5

(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、それぞれは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個の炭素数1～4の分岐もしくは分岐していないアルキル、炭素数1～4のアルコキシ又は炭素数1～4のアルキルアミノ鎖によって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、

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個の炭素数1～4の分岐又は分岐していないアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、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炭素数1～4の飽和、不飽和の分岐もしくは分岐していない炭素鎖であって、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炭素数1～4のアルキル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、ピランであり、これらが、ハロゲンと、炭素数1～6のアルキルと、炭素数1～6のアルコキシと、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、炭素数1～6のアルキル及び炭素数1～6のアルコキシからなる群から選択される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；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で、これらが、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、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；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、炭素数1～3のアルキル、炭素数1～5のアルコシアルキル、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、テトラヒドロフラニル- C_{1-3} アルキル、フェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルコキシ、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(0)_m、及びフェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルコキシ、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)_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) 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、前記フェニル、ナフチル又はこのパラグラフに記載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炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数5～8のシクロアルケニル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 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；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ハロゲン化されていてもよく、かつ、1 ~ 3 個の炭素数 1 ~ 3 の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、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$ 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；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、炭素数 1 ~ 5 の分岐または分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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；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 個の炭素数 1 ~ 3 の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；あるいは、

(e) ニトリル、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炭素数 1 ~ 6 の分岐または分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 4 の分岐または分岐していないアルコキシ、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 (pterindinyI)、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が、フェニル、ナフチル、このパラグラフ前記の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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環部位がこのパラグラフ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このパラグラフ前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノ

、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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 - $\text{C}(0)$ - 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 - $\text{S}(0)_2$ 、ジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ - $\text{S}(0)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} アルキル、 R_5 - C_{1-5} アルコキシ、 R_6 - $\text{C}(0)$ - 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；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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル；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炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ；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パラグラフ前記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このパラグラフ前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノ； $\text{NH}_2\text{C}(0)$ ；モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル； C_{1-4} アルキル - $\text{OC}(0)$ ； C_{1-5} アルキル - $\text{C}(0)$ - (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} - $\text{C}(0)$ - 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；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 個の炭素数 1 ~ 3 のアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル；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、炭素数 1 ~ 3 の 1 ~ 3 個の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；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；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し；

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；

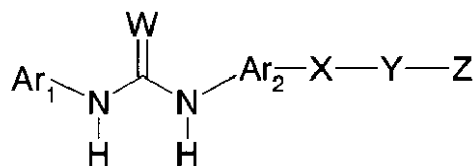
m は、0、1 又は 2；

W は、酸素又は硫黄である。）

【請求項 7】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤が、式 5a で表される化合物又はその製薬学的に許容される誘導体であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 7】



5a

(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であり、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、それぞれが 0 ~ 3 個の R₂ 基で任意に置換されていてもよく；

X は、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であって、1 ~ 2 個のオキソ基又は 1 ~ 3 個の分岐もしくは分岐していない炭素数 1 ~ 4 のアルキル、分岐もしくは分岐していない炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、分岐もしくは分岐していない炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノ鎖で置換されていてもよいもの；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、それぞれ独立して炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、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いものを表し；

Y は結合、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炭素数 1 ~ 4 の飽和、不飽和の分岐もしくは分岐していない炭素鎖であって、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炭素数 1 ~ 4 の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、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ラニルから選択される複素環を表し、これら前記 Z がそれぞれ、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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、ヘテロアロイル、ヘテロアリール及び複素環がこのパラグラフ前記に定

義されているものである複素環 C_{1-3} アシル、炭素数 1 ~ 3 のアシル、オキシ、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、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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 - $S(0)_m$ 、 C_{1-6} アルキル - $S(0)_m$ 、又はフェニル環がハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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 - $S(0)_m$ の中から 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

Z は、窒素原子がアミノ C_{1-6} アルキル、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、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、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ、アロイル、炭素数 1 ~ 3 のアシル、 C_{1-3} アルキル - $S(0)_m$ 又はアリール C_{0-3} アルキル - $S(0)_m$ 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、炭素原子 1 ~ 6 のアルキル、炭素原子 1 ~ 6 のアルコキシ、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；あるいは、

Z は、アリール又はこのパラグラフ前記のような複素環もしくはヘテロアリールで置換されていてもよく、さらに、それぞれがハロゲン、炭素原子 1 ~ 6 のアルキル又は炭素原子 1 ~ 6 のアルコキシで置換されていてもよいもの；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；窒素原子が炭素数 1 ~ 6 のアルキル、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、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ、アロイル、炭素数 1 ~ 3 のアシル、 C_{1-3} アルキル - $S(0)_m$ 、アリール C_{0-3} アルキル - $S(0)_m$ 、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がそれぞれ、ハロゲン、炭素原子 1 ~ 6 のアルキル、炭素原子 1 ~ 6 のアルコキシ、ヒドロキシ又はモノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル) アミノ、ヘテロアリール及び複素環がこのパラグラフ前記のものである、 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；あるいは、

Z は、分岐又は分岐していない炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 3 のアシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル - $S(0)_m$ 、及びフェニル環がハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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 - $S(0)_m$ であり；

R_1 は、(a) 炭素数 1 ~ 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 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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、炭素数 5 ~ 8 のシクロアルケニル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、 $NH_2C(0)$ 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；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 個の炭素数 1 ~ 3 の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 からなる群から選択される基で置換されているもの；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、炭素数 1 ~ 5 の分岐または分岐していないアルキル、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、この複素環基はそれぞれ独立してピリジニル、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、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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、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、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炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 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；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 個の炭素数 1 ~ 3 の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；あるいは、

(e) ニトリル、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く、かつ、ニトリルで置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の分岐または分岐していないアルキル、あるいは、 R_2 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炭素数 1 ~ 4 の分岐または分岐していないアルコキシ、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 (pterindinyll)、フトラジニル、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、このパラグラフ前記の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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、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、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炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、 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、複素環部位がこのパラグラフ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このパラグラフ前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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 - $\text{C}(0)$ - 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 - $\text{S}(0)_2$ 、ジ - (C_{1-3}) アルキルアミノ - $\text{S}(0)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} アルキル、 R_5 - C_{1-5} アルコキシ、 R_6 - $\text{C}(0)$ - 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；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炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル；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炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ；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； $NH_2C(0)$ ；モノ - もしくはジ - (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル； C_{1-4} アルキル- $OC(0)$ ； 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；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} - $C(0)$ - 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；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 個の炭素数 1 ~ 3 のアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル；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 個の炭素数 1 ~ 3 の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；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、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し；

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；

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；

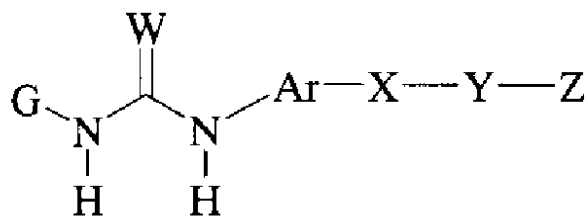
W は、酸素又は硫黄であり；

X が、1 個又は 2 個の - Y - Z に直接結合している。)

【請求項 8】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤が、式 6 で表される化合物又はその製薬学的に許容される誘導体であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 8】

**6**

(式中、

Gは、炭素数6～10の芳香族炭素環又は飽和もしくは不飽和の炭素数3～10の非芳香族炭素環；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；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；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であり、Gが1個又はそれより多くのR₁、R₂又はR₃で置換され；

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個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシもしくは炭素数1～4の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；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、ピラダジニル又はピラジニルを表し；

Yは結合、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炭素数1～4の飽和、不飽和の分岐もしくは分岐していない炭素鎖であって、前記炭素鎖中の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炭素数1～4のアルキルによって独立して置換されていてもよく；

Zは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラダジニル、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、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-(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキル-S(O)_m、CN、CONH₂、COOH、又はフェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルキルもしくは炭素数1～6のアルコキシからなる群から選択される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；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-(C₁₋₃アルキル)アミノ-C₁₋₃アルキル、CONH₂、フェニルアミノ-C₁₋₃アルキル又はC₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキルの1～3個

で置換されていてもよいもの；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、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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、アミノ窒素が炭素数 1 ~ 3 のアルキルもしくは炭素数 1 ~ 5 の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、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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 - $\text{S}(0)_m$ 、又はフェニル環がハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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 - $\text{S}(0)_m$ に共有結合している第 2 もしくは第 3 アミン；あるいは、

C_{1-6} アルキル - $\text{S}(0)_m$ 、及びフェニル環がハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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 - $\text{S}(0)_m$ 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、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルカニル、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炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルカニル、炭素数 5 ~ 8 のシクロアルケニル、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炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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 個の基で任意に置換されていてもよいもの；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炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、 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 0 、 $\text{S}(0)_m$ 、 CHOH 、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$ 又は NH で置換されているもの；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炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、 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、又はそのようなシクロアリー基の類似化合物で、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；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炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、 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、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 0 、 $\text{S}(0)_m$ 、 CHOH 、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$ 又は NH で置換されているもの；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、炭素数 1 ~ 5 の分岐または分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 6 のアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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 0、N 及び $\text{S}(0)_m$ 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炭素数 3 ~ 10 の分岐もしくは分岐していないアルケニル；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あって、1 ~ 3 個の炭素数 1 ~ 3 の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；あるいは、ニトリル、ハロゲン；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；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；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で、前記炭素鎖において、1 個又はそれより多くのメチレン基が 0、NH 又は $\text{S}(0)_m$ 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 個のオキシ基、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炭素数 1 ~ 4 のアルキル 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く；

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炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 4 の分岐もしくは分岐していないアルコキシ、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 - $\text{S}(0)_m$ 又はフェニルスルホニル；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；あるいは、

OR_6 ；あるいは、

ニトロ；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 - $\text{S}(0)_2$ 、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であって、前記のそれぞれが、フェニル、ナフチル、このパラグラフ前記に挙げ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いてもよい炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、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パラグラフ前記に挙げ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パラグラフ前記に挙げ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、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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- $\text{C}(0)$ - 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 - $\text{S}(0)_2$ 、ジ - (C_{1-3} アルキル)アミノ - $\text{S}(0)_2$ 、 R_7 - C_{1-5} アルキル、 R_8 - C_{1-5} アルコキシ、 R_9 - $\text{C}(0)$ - 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；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炭素数 1 ~ 6 のアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、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パラグラフ上記に挙げ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パラグラフ上記に挙げ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、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、モノ - もしくはジ - (C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $\text{OC}(0)$ 、 C_{1-5} アルキル- $\text{C}(0)$ - 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、 R_{12} - C_{1-5} アルキル、 R_{13} - C_{1-5} アルコキシ、 R_{14} - $\text{C}(0)$ - 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；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で、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 個の炭素数 1 ~ 3 の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 、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$ 又は NH で置換されているもの；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 個の炭素数 1 ~ 3 のアルキル基で置換されていてもよいもの；あるいは、

C_{1-4} アルキル - フェニル - $\text{C}(0)$ - C_{1-4} アルキル - 、 C_{1-4} アルキル - $\text{C}(0)$ - C_{1-4} アルキル - 又は C_{1-4} アルキル - フェニル - $\text{S}(0)_m$ - C_{1-4} アルキル - ；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；あるいは、

OR_{18} 又は OR_{18} で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル；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；あるいは、

$\text{R}_{20}\text{C}(0)\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $\text{R}_{22}\text{O}-$ もしくは $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(0)-$ 、または $\text{R}_{26}(\text{CH}_2)_m\text{C}(0)\text{N}(\text{R}_{21})-$ もしくは $\text{R}_{26}\text{C}(0)(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；あるいは、

$R_{23}R_{24}NC(0)$ -で置換されている炭素数 2 ~ 6 のアルケニル ; 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 2 ~ 6 の分岐もしくは分岐されていないアルキニルで、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 0、N、H、S(0)_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、ピロリジニル(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炭素数 1 ~ 4 のアルキル 1 個以上で置換されていてもよいもの ; 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、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 ~ 6 のアルキルを表し、前記炭素数 1 ~ 6 のアルキルには 1 個またはそれより多くの 0、N 又は S が介在していてもよく、かつ、前記炭素数 1 ~ 6 のアルキルは、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 ; 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アル環を形成してもよく ;

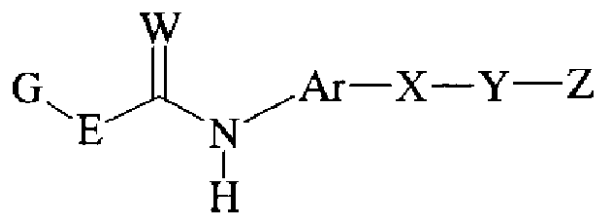
m は 0、1 又は 2 ;

W は酸素又は硫黄である。)

【請求項 9】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤が、式 7 で表される化合物又はその製薬学的に許容される誘導体であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【化 9】



7

(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、炭素数 6 ~ 10 の芳香族炭素環又は飽和もしくは不飽和の炭素数 3 ~ 10 の非芳香族炭素環；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；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；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であり、G 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；

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 個の炭素数 1 ~ 4 の分岐もしくは分岐していないアルキル、炭素数 1 ~ 4 の分岐もしくは分岐していないアルコキシ又は炭素数 1 ~ 4 の分岐もしくは分岐していない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；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、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、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(0)_m 又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

Y は結合、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炭素数 1 ~ 4 の飽和、不飽和の分岐もしくは分岐していない炭素鎖であって、1 個又はそれより多くの炭素原子が O、N 又は S(0)_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炭素数 1 ~ 4 の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-ジオキサソラノニル、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サニルから選択される複素環であり、これらの Z はそれぞれ、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、 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、炭素数 1 ~ 3 のアシル、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、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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(0)_m、又はフェニル環がハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、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(0)_m の 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

Z は、窒素原子がアミノ C_{1-6} アルキル、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、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、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ、アロイル、炭素数 1

～ 3 のアシル、 C_{1-3} アルキル- $S(0)_m$ 又はアリール C_{0-3} アルキル- $S(0)_m$ 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、炭素原子 1～6 のアルキル又は炭素原子 1～6 のアルコキシからなる群から選択される 1～2 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

Z は、アリール又はこのパラグラフ上記で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、炭素原子 1～6 のアルキル又は炭素原子 1～6 のアルコキシで置換されていてもよいもの；あるいは、

Z は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトリル、窒素原子が炭素数 1～3 のアシル、炭素数 1～6 のアルキル又は 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、炭素数 1～6 の分岐又は分岐していないアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、 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- $S(0)_m$ 、及びフェニル環がハロゲン、炭素数 1～6 のアルコキシ、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- $S(0)_m$ 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 の分岐もしくは分岐していないアルキルであって、1 個又はそれより多くの炭素原子が 0、N 又は $S(0)_m$ で独立して置換されていてもよく、また、前記炭素数 1～10 のアルキルは、炭素数 3～10 のシクロアルキル、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炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルカニル、炭素数 5～8 のシクロアルケニル、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炭素数 1～3 のアルコキシ、 $NH_2C(0)$ 、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；あるいは、

R_1 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、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炭素数 1～3 のアルキル基、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 0、 $S(0)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 又は NH で置換されているもの；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炭素数 1～3 のアルキル基、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；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、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル又はビスシクロヘプタニルであって、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炭素数 1～3 のアルキル基、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 0、 $S(0)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 又は NH で置換されているもの；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であって、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、炭素数 1～5 の分岐もしくは分岐していないアルキル、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炭素数 1 ~ 6 のアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、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、0、N 及び $\text{S}(0)_m$ 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；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あって、1 ~ 3 個の炭素数 1 ~ 3 の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；あるいは、オキソ、ニトリル、ハロゲン；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；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で、炭素鎖中の 1 個又はそれより多くのメチレン基が 0、N H 又は $\text{S}(0)_m$ 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炭素数 1 ~ 4 のアルキル 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；

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炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアシル、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炭素数 1 ~ 4 の分岐もしくは分岐していないアルコキシ、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 - $\text{S}(0)_m$ 、又はフェニル - $\text{S}(0)_m$ ；あるいは、

OR_6 、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、ニトロ、ハロゲン；あるいは、

窒素原子が炭素数 1 ~ 6 の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 - $\text{S}(0)_m$ -、又は窒素原子が炭素数 1 ~ 3 のアルキル、アリール C_{0-3} アルキル、炭素数 1 ~ 6 のアシル、 C_{1-6} アルキル - $\text{S}(0)_m$ - 又はアリール C_{0-3} アルキル - $\text{S}(0)_m$ - 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、このサブパラグラフ中に記載の前記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、炭素数 1 ~ 6 のアルキル又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシからなる群から選択される 1 ~ 2 個で置換されていてもよいものを表し；

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であって、これらはそれぞれ、フェニル、ナフチル、このパラグラフ前記に挙げ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炭素数 1 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、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

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炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、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パラグラフ前記に挙げ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パラグラフ前記に挙げ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；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炭素数 1 ~ 6 のアルキル、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炭素数 1 ~ 3 のアルキルオキシ、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パラグラフ前記に挙げ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パラグラフ前記に挙げ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；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で、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 個の炭素数 1 ~ 3 の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；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 個の炭素数 1 ~ 3 のアルキル基で置換されていてもよいもの；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 - ；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；あるいは、

OR_{18} 又は OR_{18} で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル；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；あるいは、

$\text{R}_{20}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $\text{R}_{22}\text{O}-$ 、 $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_{26}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ アルコキシ又は $\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；あるいは、

$\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$ で置換されている炭素数 2 ~ 6 のアルケニル；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 2 ~ 6 の分岐もしくは分岐していないアルキニル炭素鎖で、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、 $\text{S}(\text{O})_m$ 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炭素数 1 ~ 4 のアルキル 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；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炭素数 1 ~ 6 のアルキルを表し、前記炭素数 1 ~ 6 のアルキルには 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、また前記炭素数 1 ~ 6 のアルキルは、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；
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アル環を形成してもよく；

m は 0、1 又は 2；

W は酸素又は硫黄である。）

【請求項 10】

前記粘液分泌過多が嚢胞性繊維症に関連している、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 11】

粘液分泌過多の治療のための治療上有効量の p 38 キナーゼ阻害剤を少なくとも 1 種含有する、吸入に適した医薬処方物。

【請求項 12】

単回投与が前記 p 38 キナーゼ阻害剤の投与量の 100 ~ 10000 μg であることを

特徴とする請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記組成物が、前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤を生理的に許容される好適な賦形剤との混合物として含有する吸入性粉末であり、前記賦形剤が単糖類、二糖類、オリゴ糖類及び多糖類、多価アルコール類、塩類又はこれら賦形剤相互の混合物の中から選択されることを特徴とする請求項 1 1 又は 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 記載の吸入性粉末を含有するカプセル。

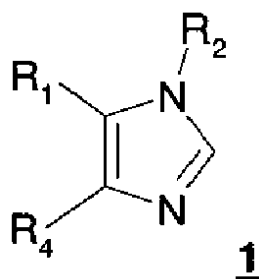
【請求項 1 5】

前記組成物が、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有する噴射剤を含まない吸入性溶液又は懸濁液である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 1 で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【化 1 0】

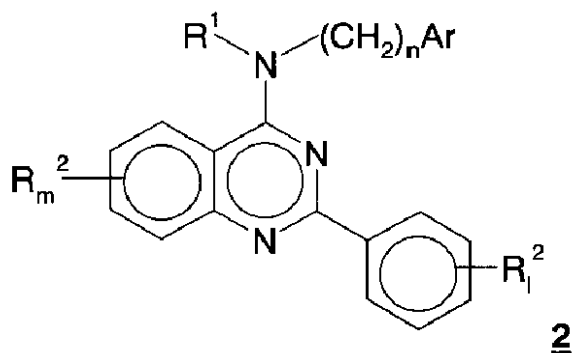


(式中、 R_1 、 R_2 及び R_4 は請求項 2 に記載の定義と同様である。)

【請求項 1 7】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 2 で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【化 1 1】

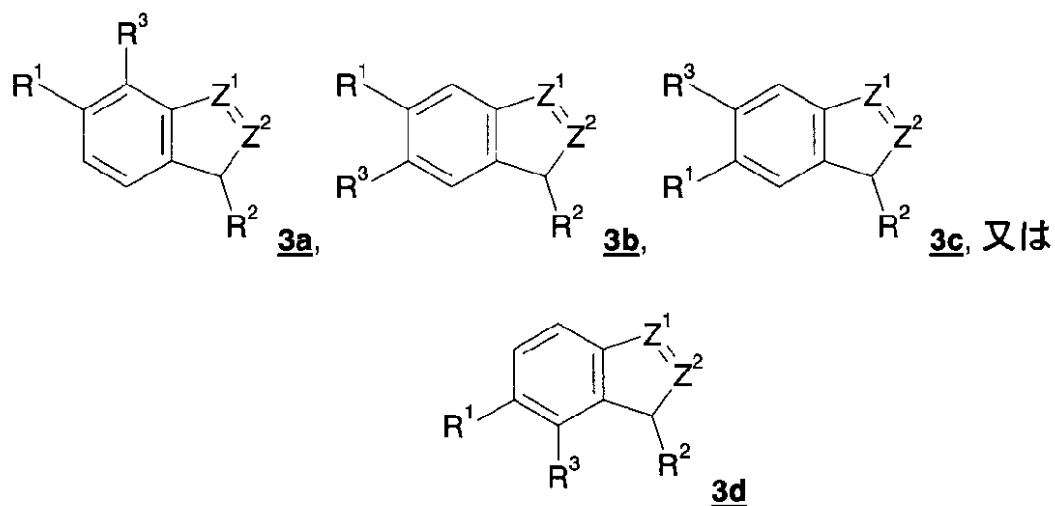


(式中、 R^1 、 R^2 、Ar、m、n 及び 1 は請求項 3 に記載の定義と同様である。)

【請求項 1 8】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 3 a、3 b、3 c 又は 3 d で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【化 1 2】

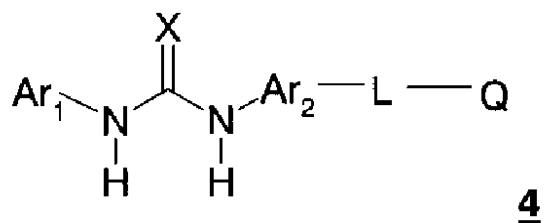


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 及び Z^2 は請求項 4 に記載の定義と同様である。)

【請求項 1 9】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 4 で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【化 1 3】

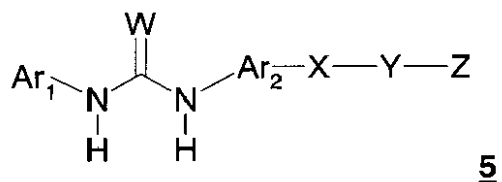


(式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 X 、 L 及び Q は請求項 5 に記載の定義と同様である。)

【請求項 2 0】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 5 で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【化 1 4】

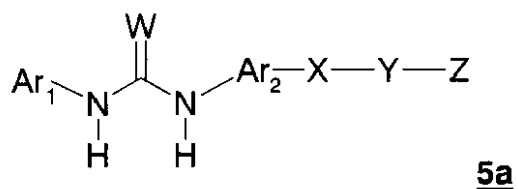


(式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 W 、 X 、 Y 及び Z は請求項 6 に記載の定義と同様である。)

【請求項 2 1】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 5 a で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

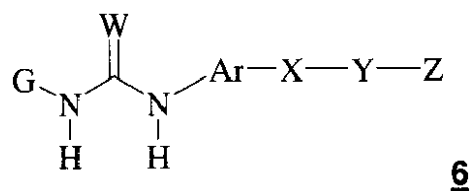
【化 1 5】

(式中、Ar₁、Ar₂、W、X、Y及びZは請求項 7 に記載の定義と同様。)

【請求項 2 2】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 6 で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【化 1 6】

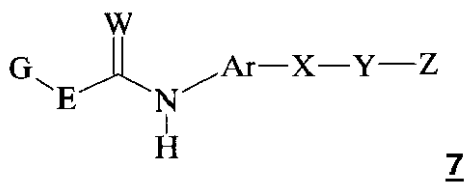


(式中、Ar、W、G、X、Y及びZは請求項 8 に記載の定義と同様である。)

【請求項 2 3】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤が式 7 で表される化合物である請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【化 1 7】



(式中、Ar、W、G、E、X、Y及びZは請求項 9 に記載の定義と同様である。)