

【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】

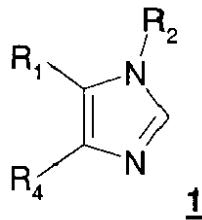
【請求項1】

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、p38キナーゼ阻害剤の使用。

【請求項2】

前記p38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、 $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_3$ 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)(R₂₂)；

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C₁₋₄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；

R₇及びR₁₇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付加的なヘテロ原子又はNR₁₅を含んでいてもよい複素環を形成し；

R₈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；

R₉は、水素、C(Z)R₁₁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)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炭素数1~4のアルキルから選択され；

R₁₁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C₁₋₁₀アルキル、アリール、アリールC₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールC₁₋₁₀アルキルで、これらの部位は任意で置換基を有していてもよく；

R₁₂は水素又はR₁₆；

R₁₃及びR₁₄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C₁₋₄アルキルから選択されるか、あるいはR₁₃及びR₁₄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付加的なヘテロ原子又はNR₉を任意で含んでいてもよい複素環を形成し；

R₁₅は、R₁₀又はC(Z)-C₁₋₄アルキルを表し；

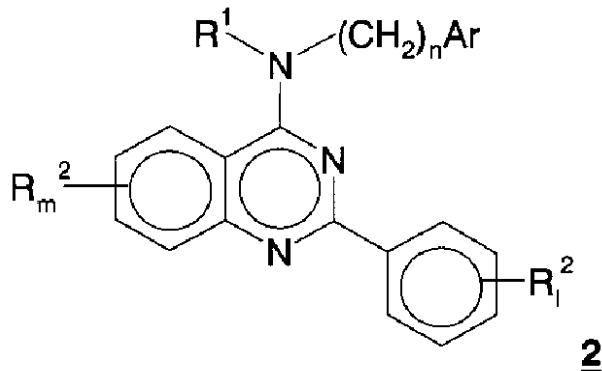
R₁₆は、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のハロ置換アルキル又は炭素数3~7のシクロアルキルを表し；

R₁₈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C₁₋₁₀アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールC₁₋₁₀アルキルを表す。)

【請求項3】

前記p38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、

R¹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、NR₂、SR、-OCOCR、-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；

R² 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；

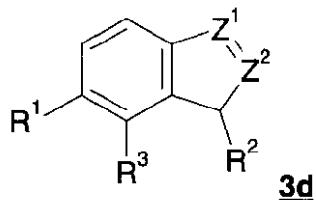
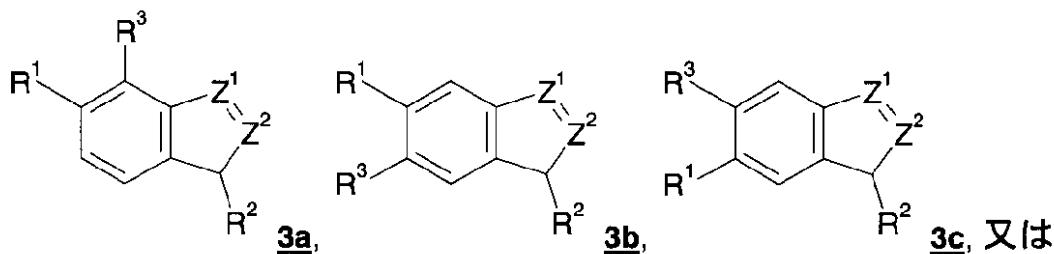
1、m 及び n はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 を表し；

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、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 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】

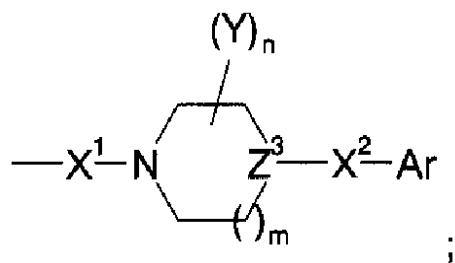


(式中、

Z¹ 及び Z² 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、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いてもよく、かつ前記アルキルはハロゲン、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR、CN、=O、=S 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；

R¹ 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 、 CONR_2 、 NR_2 、 OR 、 SR 、 OOCR 、 NROCR （上記式中Rは水素又は炭素数1～6のアルキル）、及びフェニル（フェニル自体が上記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；

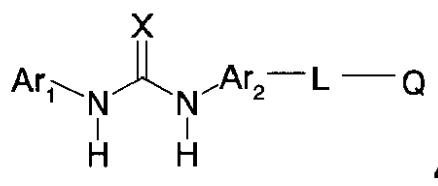
R^2 は、水素及び炭素数1～6のアルキルから選択され、前記アルキルはO、S及びNから選択される1個又はそれより多くのヘテロ原子を任意で含んでいてもよく、かつ前記アルキルはハロゲン、 OR 、 SR 、 NR_2 、 RCO 、 COOR 、 CONR_2 、 OOCR 、 NROCR （上記式中Rは水素又は炭素数1～6のアルキル）、CN、=O、5もしくは6員環の飽和炭素環又は1～2個の窒素を含有する複素環及び1～2個の窒素ヘテロ原子を有していてもよい6員環の芳香環から選択される1以上の置換基によって任意に置換されていてもよく；

R^3 は、水素、ハロゲン、 NO_2 、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルケニル、CN、 OR 、 SR 、 NR_2 、 RCO 、 COOR 、 CONR_2 、 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p38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】



（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-(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₆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、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-(C₁₋₃アルキル)アミノ-C₁₋₃アルキル、フェニルアミノ-C₁₋₃アルキル及びC₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキルからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよいもの；

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のアルコキシアルキル、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-(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、C₁₋₆アルキル-S(O)_t、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-(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)_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(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；

(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、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(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、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-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(0)₂、ジ-(C_{1-3})アルキルアミノ-S(0)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；

(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、シクロペニテノピリジン、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-(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、NH₂C(0)、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(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) シクロペントナイル、シクロヘキサンイル、シクロヘプタニル、ビシクロペントナイル、ビシクロヘキサンイ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シクロアルキル；

j) シクロペントニル、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、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形成してもよく；

上記式中、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、ビペリジン、ビペラジン、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；

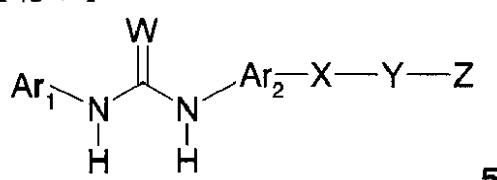
t = 0、1、2；

X = 酸素又は硫黄である。)

【請求項6】

前記p38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】



(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、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；

A_{r_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、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($\text{C}_{1.3}$)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、シクロヘキサン二ル、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0、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、シクロヘキサン二ル、シクロヘプタニル、ビシクロヘキサン二ル、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-($\text{C}_{1.3}$)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- $\text{C}_{1.3}$ 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、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、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、ビシクロペンチル、ビシクロヘキシリ、ビシクロヘプチル、フェニル $\text{C}_{1.5}$ アルキル、ナフチル $\text{C}_{1.5}$ 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-($\text{C}_{1.3}$)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、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、ビシクロペンチル、ビシクロヘキシリ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、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；

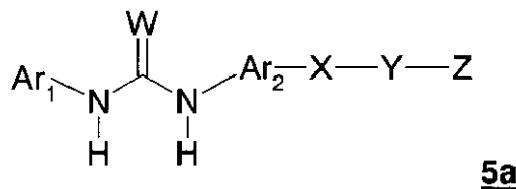
R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} はそれぞれ独立して、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選択され；

mは、0、1又は2；
Wは、酸素又は硫黄である。)

【請求項7】

前記p38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】



(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(0)、C₁₋₆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0、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、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、シクロヘキサンオニル、シクロヘキサンオニル、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-ジオキサンオニル、1,4-ジオキサンニル、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、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-(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；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-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、R₂は、アセチル、アロイル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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；

R₃は、(a) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル(pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、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、C₁₋₃アルコキシC₁₋₅アルキル、C₁₋₃チオアルキル、C₁₋₃チオアルキルC₁₋₅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ルオキシ、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-(C₁₋₃)アルキルアミノカルボニル、C₁₋₅アルキル-C(0)-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、アミノ-S(0)₂、ジ-(C₁₋₃)アルキルアミノ-S(0)₂、R₄-C₁₋₅アルキル、R₅-C₁₋₅アルコキシ、R₆-C(0)-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-(C₁₋₅)-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-(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(0)；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(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、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、ビシクロベンチル、ビシクロヘキシリ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個の炭素数1～3のアルキル基で置換され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、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆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、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；

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；

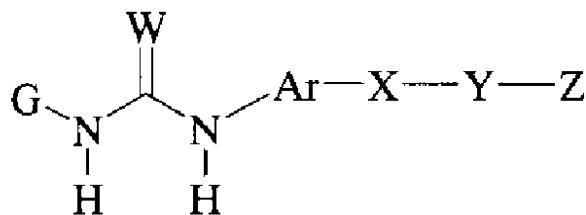
Wは、酸素又は硫黄であり；

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p38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】



(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員環の單環式複素環；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、ピリ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(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、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、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(0)_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、 $\text{S}(0)_m$ 、 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、シクロヘキサンイル、シクロヘプタニル、ビシクロペントニル、ビシクロヘキサンイ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、 $\text{S}(0)_m$ 、 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、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-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-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、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、シクロプロパンニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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、

シクロプロパンニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサンニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサン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- $\text{S}(0)_n$ - C_{1-4} アルキル-；あるいは、それが部分的又は全体的にハロゲン化されていてよく、または任意で R_{17} で置換されていてよい、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、

O R_{18} 又はO R_{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、

$\text{R}_{20}\text{C}(0)\text{N}(\text{R}_{21})$ -、 R_{22}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、

$R_{23}R_{24}NC(=O)-$ 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(=O)_mで置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基が、1～2個のオキソ基、ピロルジニル(pyrroldinyl)、ピロリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又は1個以上のハロゲン原子、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、もしくは1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ-もしくはジ-(C_{1～4}アルキル)アミノで置換されていてもよい炭素数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O、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ール環を形成してもよく；

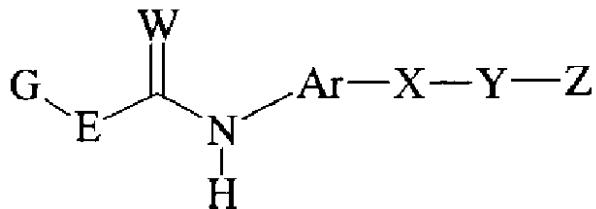
m は0、1又は2；

Wは酸素又は硫黄である。)

【請求項9】

前記p38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、

0、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、

0、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、

0、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R₁、R₂又はR₃で置換され；

A_r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-(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(0)、C₁₋₆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0、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、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、炭素数1～3のアシリル、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、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-(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(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-(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(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C₁₋₆アルキル、炭素数1～3のアルキル、アリールC₀₋₃アルキル、C₁₋₅アルコキシC₁₋₃アルキル、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、シクロヘキシリ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 O、 $S(0)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 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、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、ビシクロペントニル、ビシクロヘキサニル又はビシクロヘプタニルであって、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 O、 $S(0)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 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、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-S(0)_m、又はフェニル-S(0)_m；あるいは、

O R₆、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-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-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、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

C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトリル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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、 $NH_2C(0)$ 、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_{1-5} 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- $S(0)_2$ 、ジ-（ C_{1-3} アルキル）アミノ- $S(0)_2$ 、 R_7-C_{1-5} アルキル、 R_8-C_{1-5} アルコキシ、 $R_9-C(0)-C_{1-5}$ 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pentテノピリジニル、シクロヘキサノピリジニル、シクロpentタノピリミジニル、シクロヘキサノピリミジニル、シクロpentタノピラジニル、シクロヘキサノピラジニル、シクロpentタノピリダジニル、シクロヘキサノピリダジニル、シクロpentタノキノリニル、シクロヘキサノキノリニル、シクロpent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pentタノインドリル、シクロヘキサノインドリル、シクロpent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pent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pentタノイミダゾリル、シクロヘキサノイミダゾリル、シクロpent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、 $NH_2C(0)$ 、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- $C(0)$ 、 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、 $R_{12}-C_{1-5}$ アルキル、 $R_{13}-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R_{14}-C(0)-C_{1-5}$ アルキル又は $R_{15}-C_{1-5}$ アルキル（ R_6 ）Nの0～3個で独立して置換されているもの；あるいは、

シクロプロパンニル、シクロブタニル、シクロpentタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロpentタニル、ビシクロヘキサニル又はビシクロヘプタニルで、これらそれが部分的又は全体的にハロゲン化されていてよく、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pent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- $C(0)-C_{1-4}$ アルキル-、 C_{1-4} アルキル- $C(0)-C_{1-4}$ アルキル-又は C_{1-4} アルキル-フェニル- $S(0)_n-C_{1-4}$ アルキル-；あるいは、

それが部分的又は全体的にハロゲン化されていてよく、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、

$O R_{18}$ 又は $O R_{18}$ 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、

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

$R_{23}R_{24}NC(O)-$ で置換されている炭素数2～6のアルケニル；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0、NH、 $S(O)_m$ で置換されていてもよく、また前記アルキニル基が、1～2個のオキソ基、ピロルジニル、ピロリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又は1個以上のハロゲン原子、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、もしくは1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいモノ-もしくはジ-（ C_{1-4} アルキル）アミノで置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル1個以上で任意に置換されてもよいアルキニル炭素鎖；あるいは、

炭素数1～6のアシリ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ー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囊胞性纖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p38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p38キナーゼ阻害剤の投与量の100～10000μg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p38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。

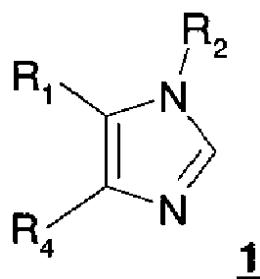
【請求項 1_5】

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p38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10】

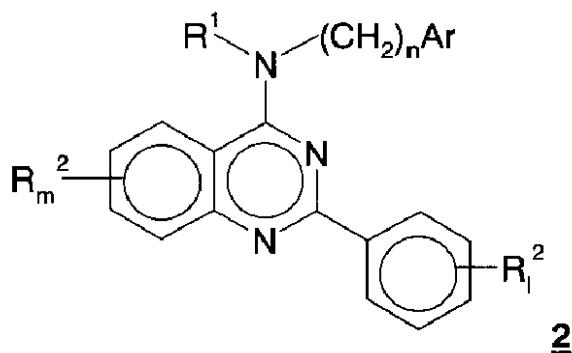


(式中、R₁、R₂及びR₄は請求項2に記載の定義と同様である。)

【請求項 1_7】

前記p38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11】

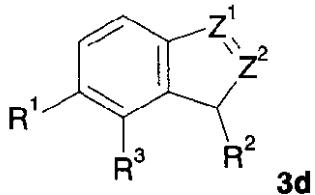
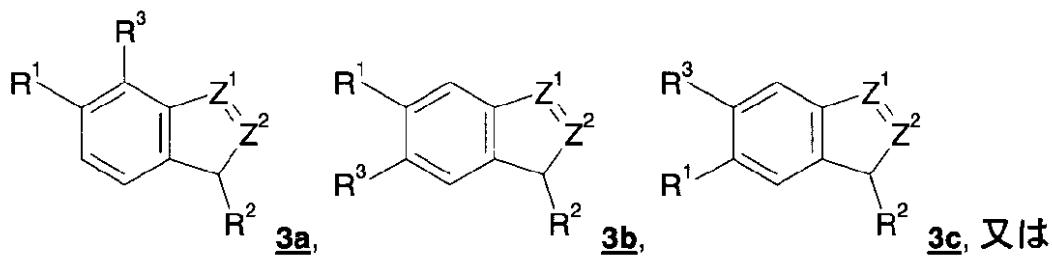


(式中、R¹、R²、Ar、m、n及びlは請求項3に記載の定義と同様である。)

【請求項 1_8】

前記p38キナーゼ阻害剤が式3a、3b、3c又は3d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12】

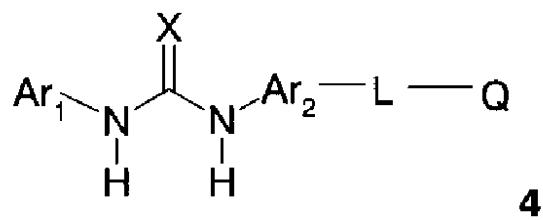


(式中、R¹、R²、R³、Z¹及びZ²は請求項4に記載の定義と同様である。)

【請求項19】

前記p38キナーゼ阻害剤が式4で表される化合物である請求項11に記載の医薬組成物。

【化13】

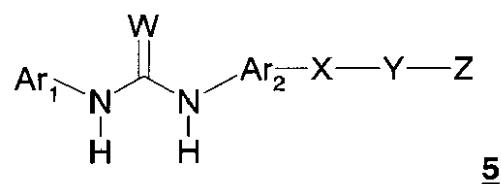


(式中、Ar₁、Ar₂、X、L及びQは請求項5に記載の定義と同様である。)

【請求項20】

前記p38キナーゼ阻害剤が式5で表される化合物である請求項11に記載の医薬組成物。

【化14】

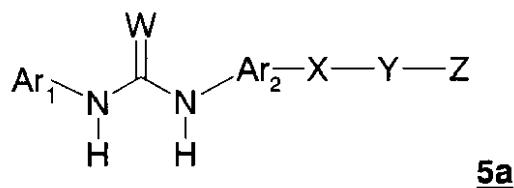


(式中、Ar₁、Ar₂、W、X、Y及びZは請求項6に記載の定義と同様である。)

【請求項21】

前記p38キナーゼ阻害剤が式5aで表される化合物である請求項11に記載の医薬組成物。

【化15】

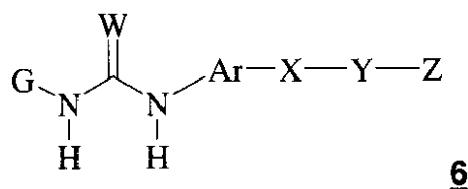


(式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 W 、 X 、 Y 及び Z は請求項7に記載の定義と同様。)

【請求項22】

前記p38キナーゼ阻害剤が式6で表される化合物である請求項11に記載の医薬組成物。

【化16】

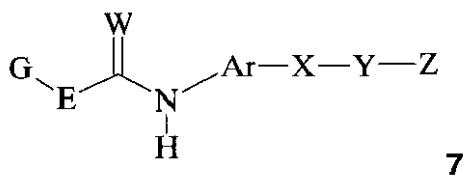


(式中、 Ar 、 W 、 G 、 X 、 Y 及び Z は請求項8に記載の定義と同様である。)

【請求項23】

前記p38キナーゼ阻害剤が式7で表される化合物である請求項11に記載の医薬組成物。

【化17】



(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。)