

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-529098****(P2005-529098A)**

(43) 公表日 平成17年9月29日(2005.9.29)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06</b>	A 6 1 K 45/06	4 C O 5 5
<b>A 6 1 K 31/5377</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 47/10</b>	A 6 1 K 47/10	4 C O 7 6
<b>A 6 1 K 47/26</b>	A 6 1 K 47/26	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 47/36</b>	A 6 1 K 47/36	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 142 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-581779 (P2003-581779)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年4月8日 (2003.4.8)		ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月8日 (2004.12.8)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/003624		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02003/084539		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成15年10月16日 (2003.10.16)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	60/371,514		ハイム ピンガー シュトラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成14年4月10日 (2002.4.10)	(71) 出願人	500091335
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ベーリンガー インゲルハイム ファーマ
			シューティカルズ インコーポレイテッド
			アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8
			7 7 リッジフィールド リッジバリー
			ロード 9 0 0
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗コリン作用薬及び p 3 8 キナーゼ阻害剤を用いた新規な医薬組成物

## (57) 【要約】

本発明は、抗コリン作用薬と p 3 8 キナーゼ阻害剤とを基礎にした新規な医薬組成物、その調製方法、および該組成物の呼吸器疾患の治療における使用に関するものである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1 種又はそれより多くの抗コリン作用薬 (A) と 1 種又はそれより多くの p 3 8 キナーゼ阻害剤 (B) とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物であって、任意で鏡像異性体、鏡像異性体の混合物又はそのラセミ化合物の形であってもよく、任意で溶媒和物又は水和物の状態であってもよく、また、製薬学的に許容される賦形剤と一緒にであってもよい前記医薬組成物。

## 【請求項 2】

前記有効成分 A 及び B が、単一処方中に一緒に存在するか 2 つの別々の処方に存在するかのいずれかであることを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 3】

A がチオトロピウム塩、オキシトロピウム塩又はイプラトロピウム塩の中から選択されることを特徴とする請求項 1 及び 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

A が塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネート又はパラトルエンスルホネートの形、好ましくは臭化物の形で存在することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が、米国特許第 5,716,972 号、同 5,686,455 号、同 5,656,644 号、同 5,593,992 号、同 5,593,991 号、同 5,663,334 号、同 5,670,527 号、同 5,559,137 号、同 5,658,903 号、同 5,739,143 号、同 5,756,499 号、同 6,277,989 号、同 6,340,685 号及び同 5,716,955 号、PCT 出願 WO 92/12154、WO 94/19350、WO 95/09853、WO 95/09851、WO 95/09847、WO 95/09852、WO 97/25048、WO 97/25047、WO 97/33883、WO 97/35856、WO 97/35855、WO 97/36587、WO 97/47618、WO 97/16442、WO 97/16441、WO 97/12876、WO 98/25619、WO 98/06715、WO 98/07425、WO 98/28292、WO 98/56377、WO 98/07966、WO 98/56377、WO 98/22109、WO 98/24782、WO 98/24780、WO 98/22457、WO 98/52558、WO 98/52559、WO 98/52941、WO 98/52937、WO 98/52940、WO 98/56788、WO 98/27098、WO 98/47892、WO 98/47899、WO 98/50356、WO 98/32733、WO 99/58523、WO 99/01452、WO 99/01131、WO 99/01130、WO 99/01136、WO 99/17776、WO 99/32121、WO 99/58502、WO 99/58523、WO 99/57101、WO 99/61426、WO 99/59960、WO 99/59959、WO 99/00357、WO 99/03837、WO 99/01441、WO 99/01449、WO 99/03484、WO 99/15164、WO 99/32110、WO 99/32111、WO 99/32463、WO 99/64400、WO 99/43680、WO 99/17204、WO 99/25717、WO 99/50238、WO 99/61437、WO 99/61440、WO 00/26209、WO 00/18738、WO 00/17175、WO 00/20402、WO 00/01688、WO 00/07980、WO 00/07991、WO 00/06563、WO 00/12074、WO 00/12497、WO 00/31072、WO 00/31063、WO 00/23072、WO 00/31065、WO 00/35911、WO 00/39116、WO 00/43384、WO 00/41698、WO 00/69848、WO 00/26209、WO 00/63204、WO 00/07985、WO 00/59904、WO 00/71535、WO 00/10563、WO 00/25791、WO 00/55152、WO 00/55139、WO 00/17204、WO 00/36096、WO 00/55120、WO 00/55153、WO 00/56738、WO 01/21591、WO 01/29041、WO 01/29042、WO 01/62731、WO 01/05744、WO 01/05745、WO 01/05746、WO 01/05749、WO 01/05751、WO 01/27315、WO 01/42189、WO 01/00208、WO 01/42241、WO 01/34605、WO 01/47897、WO 01/64676、WO 01/37837、WO 01/38312、WO 01/38313、WO 01/36403、WO 01/38314、WO 01/47921 及び WO 01/27089、DE19842833 ならびに JP2000 86657 に開示されている化合物の群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

30

40

## 【請求項 6】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が、米国特許第 6,277,989 号、同 6,340,685 号、WO 00/12074、WO 00/12497、WO 00/59904、WO 00/71535、WO 01/64676、WO 99/61426、WO 00/10563、WO 00/25791、WO 01/37837、WO 01/38312、WO 01/38313、WO 01/38314、WO 01/47921、WO 99/61437、WO 99/61440、WO 00/17175、WO 00/17204、WO 00/36096、WO 98/27098、WO 99/00357、WO 99/58502、WO 99/64400、WO 99/01131、WO 00/43384、WO 00/55152、WO 00/55139 及び WO 01/36403 に開示されている化合物の群から選択される、請求項 5 に記載の

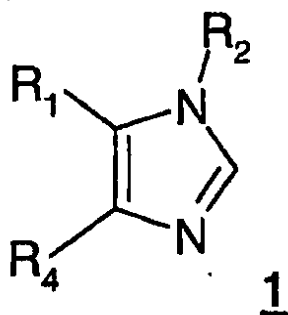
50

医薬組成物。

【請求項 7】

前記 p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が式 1 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 6 に記載の医薬組成物。

【化 1】



10

(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るもよいものを表し；

20

$Y$  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；

30

$Z$  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  $-C(H)(A)(R_{22})$ ；

40

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

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

$R_a$  は、アリール、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、複素環基、ヘテロシクリル  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルで、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；

50

$R_3$  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、 $SR_5$  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  $R_{16}$  を表し；

$R_{13}$  及び  $R_{14}$  はそれぞれ独立して、水素、置換基を有していてもよい炭素数 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 8】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤 B 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 6 に記載の医薬組成物。

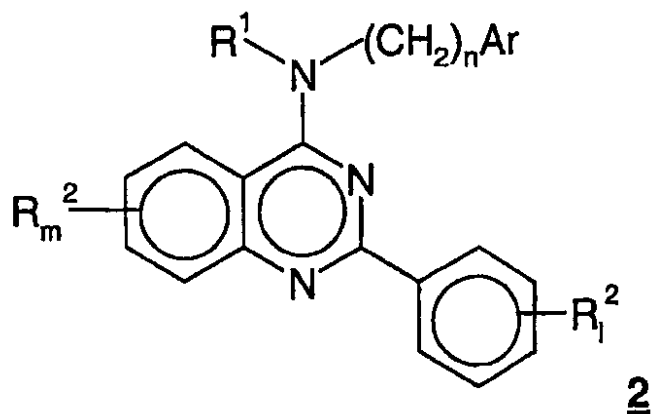
10

20

30

40

## 【化 2】



10

( 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、 $CONR_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、CN、 $CF_3$  又は  $NO_2$  を表し、前記式中 R はそれぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルを示し；

1、m 及び n はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 を表し；

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

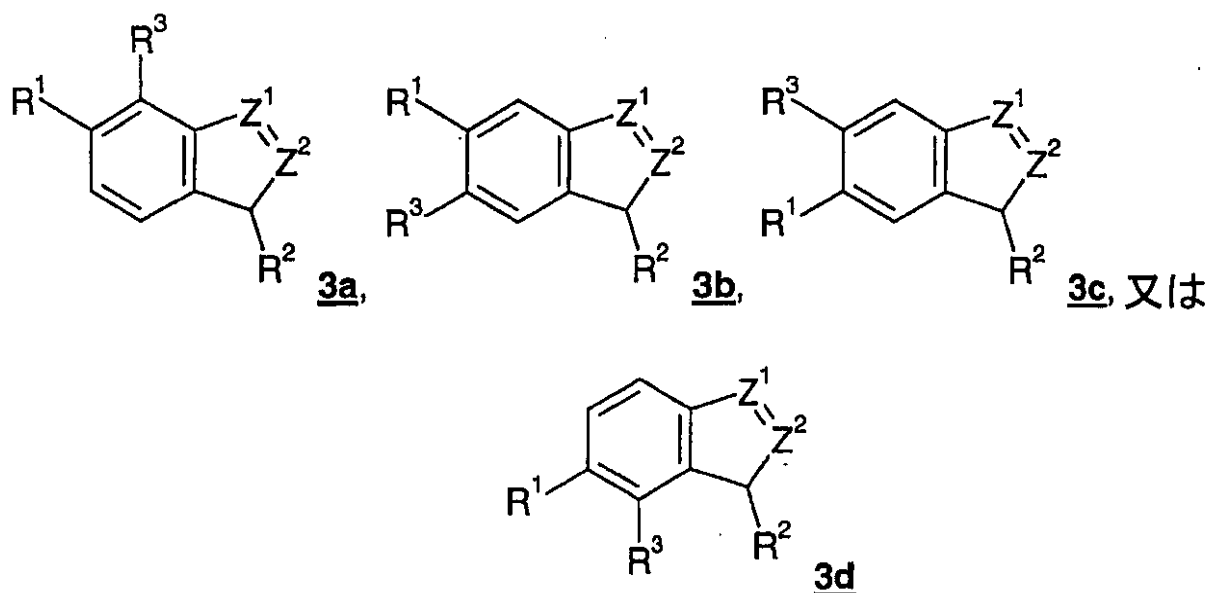
20

## 【請求項 9】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤 B 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 6 に記載の医薬組成物。

30

## 【化 3】



40

( 式中、

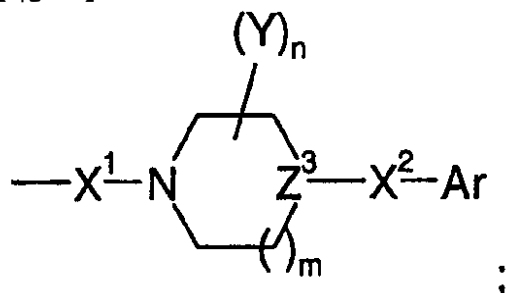
$Z^1$  及び  $Z^2$  はそれぞれ独立して  $CR^4$  又は N を表し、 $R^4$  はそれぞれ独立して水素及び炭素数 1 ~ 6 のアルキルから選択され、前記アルキルは O、S 及び N から選択される 1 個又

50

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、NR<sub>2</sub>、RCO、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、NROCR、CN、=O、5もしくは6員環の飽和炭素環又は1～2個の窒素を含有する複素環及び1～2個の窒素ヘテロ原子を有していてもよい6員環の芳香環から選択される1種又はそれより多くの置換基によって置換されていてもよく、前記の任意の置換基中のRは水素又は炭素数1～6のアルキルであり；

R<sup>1</sup>は、

【化4】



10

であり、式中、

X<sup>1</sup>はCO、SO、CHOH又はSO<sub>2</sub>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；

20

nは0、1又は2；

Z<sup>3</sup>は窒素を表し；

X<sup>2</sup>は、CH又はCH<sub>2</sub>を表し；

Arは、X<sup>2</sup>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<sub>3</sub>、RCO、COOR、CONR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>、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<sup>2</sup>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、NR<sub>2</sub>、RCO、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、NROCR（上記式中Rは水素又は炭素数1～6のアルキル）、CN、=O、5もしくは6員環の飽和炭素環又は1～2個の窒素を含有する複素環及び1～2個の窒素ヘテロ原子を有していてもよい6員環の芳香環から選択される1種又はそれより多くの置換基によって任意に置換されていてもよく；

30

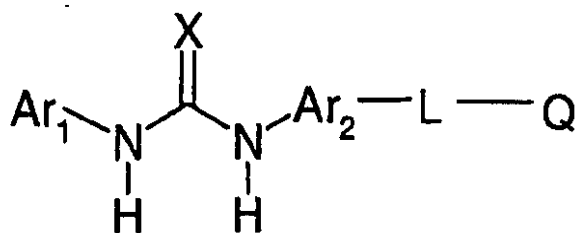
R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルケニル、CN、OR、SR、NR<sub>2</sub>、RCO、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR又はNROCRで、上記式中Rは水素又は炭素数1～6のアルキルを示す。）

【請求項10】

前記p38キナーゼ阻害剤B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6に記載の医薬組成物。

40

【化5】



4

（式中、

50

$Ar_1$ 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で置換されていてよく、該結合基は、0～2個のオキシ基及び1個以上のハロゲン原子で置換されていてよい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)<sub>n</sub>、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1～2個の基で置換されていて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、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピリミドン、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンで、これらは、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-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノの1～2個の基で置換されていてよいフェニル、 $C_{1-6}$ アルキル-S(O)<sub>r</sub>、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よいフェニル-S(O)<sub>t</sub>からなる群から選択される基に共有結合している第2もしくは第3アミン、から選択され；

$R_1$ は、以下に示す群：

(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よい炭素数1～3のアルキルオキシ、 $NH_2C(O)$ 及びジ( $C_{1-3}$ )アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される0～5個の基で置換されているもの；

(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よく、かつ、1～3個の

10

20

30

40

50

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 - ( $\text{C}_{1-3}$ ) 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；

$\text{R}_2$  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；

$\text{R}_3$  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、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  $\text{C}_{1-5}$  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、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 - ( $\text{C}_{1-3}$ ) 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 - ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル、 $\text{C}_{1-5}$  アルキル -  $\text{C}(0)$  -  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ - ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキルアミノ -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、アミノ -  $\text{S}(0)_2$ 、ジ - ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキルアミノ -  $\text{S}(0)_2$ 、 $\text{R}_4$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{R}_5$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルコキシ、 $\text{R}_6$  -  $\text{C}(0)$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル及び  $\text{R}_7$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル ( $\text{R}_8$ ) 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

10

20

30

40

50



される縮合アリール、及び、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、ピシクロペンタニル、ピシクロヘキサニル及びピ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、ピシクロヘキセニル及びピ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 11】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤 B 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 6 に記載の医薬組成物。

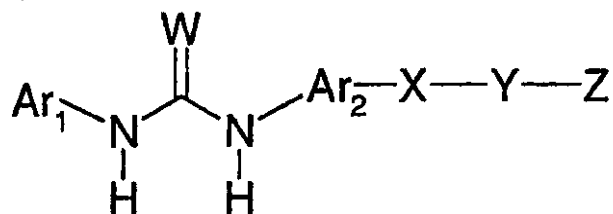
10

20

30

40

## 【化 6】



5

(式中、

Ar<sub>1</sub>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、フラン及びチオフエンからなる群から選択され、Ar<sub>1</sub>は1個又はそれより多くのR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>によって置換されていてもよく；

Ar<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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、チオフエン、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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(O)<sub>m</sub>又はハロゲンで置換されていてもよく；

Yは単結合、又は部分的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(O)、S(O)<sub>2</sub>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、チオフエン、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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノと、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(O)<sub>m</sub>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のアルコキシの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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ-C<sub>1-3</sub>アルキル、フェニルアミノ-C<sub>1-3</sub>アルキル及びC<sub>1-3</sub>アルコキシ-C<sub>1-3</sub>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<sub>1-3</sub>アルキル、イミダゾリル-C<sub>1-3</sub>アルキル、テトラヒドロフラニル-C<sub>1-3</sub>アルキル、フェニル環がハロゲン、炭素数

10

20

30

40

50

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 -  $S(O)_m$ 、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 -  $S(O)_m$ 、からなる群から選択される基と共有結合している第 2 もしくは第 3 アミンを表し；

$R_1$  は、a) 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上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、 $NH_2C(O)$  及びジ ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される 0 ~ 5 個の基で置換されているもの；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炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、あるいはそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立して O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$  及び NH からなる群から選択される基で置換されているもの；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、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される 0 ~ 5 個の基で置換されているもの；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

10

20

30

40

50

ゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル(pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基が、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、ビスシクロペンチル、ビスシクロヘキシル、ビスシクロヘプチル、フェニル  $C_{1-5}$  アルキル、ナフチル  $C_{1-5}$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトリル、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 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、 $NH_2C(=O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-5}$  アルキル- $C(=O)$ - $C_{1-4}$  アルキル、アミノ- $C_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ -  $C_{1-3}$  アルキルアミノ- $C_{1-5}$  アルキル、アミノ-S( $O$ )<sub>2</sub>、ジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ-S( $O$ )<sub>2</sub>、 $R_4$ - $C_{1-5}$  アルキル、 $R_5$ - $C_{1-5}$  アルコキシ、 $R_6$ - $C(=O)$ - $C_{1-5}$  アルキル及び  $R_7$ - $C_{1-5}$  アルキル( $R_8$ ) N、カルボキシ-モノ - もしくはジ - ( $C_{1-5}$ ) - アルキル-アミノからなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよいもの；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； $NH_2C(=O)$ ；モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル； $C_{1-4}$  アルキル- $OC(=O)$ ； $C_{1-5}$  アルキル- $C(=O)$ -( $C_{1-4}$ ) 分岐もしくは分岐していないアルキル；アミノ- $C_{1-5}$  アルキル；モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ- $C_{1-5}$  アルキル； $R_9$ - $C_{1-5}$  アルキル； $R_{10}$ - $C_{1-5}$  アルコキシ； $R_{11}$ - $C(=O)$ - $C_{1-5}$  アルキル；及び  $R_{12}$ - $C_{1-5}$  アルキル( $R_{13}$ ) N からなる群から選択される 0 ~ 3 個の基で置換されているもの；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

10

20

30

40

50

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；

$R_8$ 、 $R_{13}$  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；

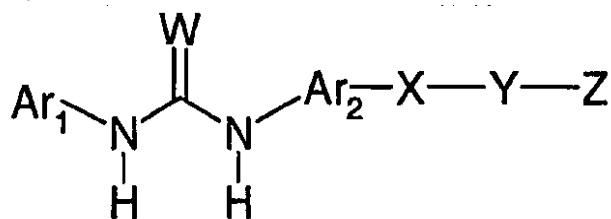
$m$  は、0、1 又は 2；

W は、酸素又は硫黄。）

#### 【請求項 12】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤 B が、式 5 a 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 6 に記載の医薬組成物。

#### 【化 7】



**5a**

(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であり、 $Ar_1$  は 1 個又はそれより多くの  $R_1$ 、 $R_2$  又は  $R_3$  で置換されていてもよく；

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

X は、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 個のオキシ基又は 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-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 $C_{1-6}$ アルキル-S( $O$ ) $_m$  又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいものを表し；

Y は単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 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 個のオキシ基、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、シクロヘキサニル、シクロヘキサニル、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 - ジオキサソラニル、1, 3 - ジオキサニル、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、 $C_{1-3}$ アルコキシ -  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アロイル、ヘテロアロイル、ヘテロアリール及び複素環がこのパラグラフ前記に定義されているようなものである複素環 $C_{1-3}$ アシル、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、このパラグラフ前記のヘテロアリール及び複素環を有する、 $C_{1-6}$ アルコキシヘテロアリール $C_{0-3}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0-3}$ アルキル又は複素環 $C_{0-3}$ アルキルの1～2個で置換されていてもよいもの；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、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 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、 $\text{CHOH}$ 、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$  及び  $\text{NH}$  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、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 及びモノ - 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；

$\text{R}_2$  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、 $\text{R}_2$  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；

$\text{R}_3$  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  $\text{C}_{1-5}$  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、オキソ、ニトリル、部分的又は全体的に

10

20

30

40

50

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、 $NH_2C(0)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-5}$ アルキル- $C(0)$ - $C_{1-4}$ アルキル、アミノ -  $C_{1-5}$ アルキル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ -  $C_{1-5}$ アルキル、アミノ -  $S(0)_2$ 、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、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；

10

20

30

40

50



$R_8$  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；

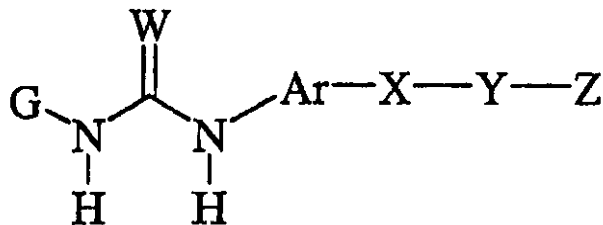
$X$  が、1 個又は 2 個の -  $Y$  -  $Z$  に直接結合している。）

【請求項 13】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤 B 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 6 に記載の医薬組成物。

10

【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、

20

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  $R_1$ 、 $R_2$  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  $R_5$  で置換されていてもよく；

30

$X$  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；

$Y$  は単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 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 0、N 又は S( $O$ ) $_m$  で置換されていてもよく、また  $Y$  は、1 ~ 2 個のオキソ基、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；

40

$Z$  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- ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ、 $C_{1-6}$  アルキル - S( $O$ ) $_m$ 、CN、CONH<sub>2</sub>、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 のアルコキシの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいフェニルアミノの 1 ~ 3 個で置換さ

50

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 - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ -  $C_{1-3}$  アルキル、 $CONH_2$ 、フェニルアミノ -  $C_{1-3}$  アルキル又は  $C_{1-3}$  アルコキシ -  $C_{1-3}$  アルキルの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

ハロゲン、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、ニトリル、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、 $NH_2C(=O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、アミノ窒素が炭素数 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 -  $S(O)_m$ 、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 -  $S(O)_m$  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 -  $S(O)_m$ 、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 -  $S(O)_m$  を表し；

$R_1$  はそれぞれ独立して、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルキルであって、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、 $NH_2C(=O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ及びモノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニルから選択される 1 ~ 5 個の基で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  $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$  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、 $CN$ 、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  $C_{1-3}$  アルキル又はアールの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立して  $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$  又は  $NH$  で置換されているもの；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、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニルの 0 ~ 5 個で置換されているもの、又は  $O$ 、 $N$  及び  $S(O)_m$  から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子が介在していてもよい炭素数 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  $O$ 、 $NH$  又は  $S(O)_m$  で置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基が独立して、1 ~ 2 個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 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 -  $S(O)_m$  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 -  $S(O)_2$ 、又は  $H_2N SO_2$  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

10

20

30

40

50

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、ピシクロペンタニル、ピシクロヘキサニル、ピシクロヘプタニル、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、 $NH_2C(=O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニル、 $C_{1-5}$  アルキル- $C(=O)$ - $C_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、アミノ -  $S(=O)_2$ 、ジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ -  $S(=O)_2$ 、 $R_7$  -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_8$  -  $C_{1-5}$  アルコキシ、 $R_9$  -  $C(=O)$  -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_{10}$  -  $C_{1-5}$  アルキル ( $R_{11}$ ) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - ( $C_{1-5}$  アルキル) - アミノの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；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、 $NH_2C(=O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニル、 $C_{1-4}$  アルキル- $OC(=O)$ 、 $C_{1-5}$  アルキル- $C(=O)$ - $C_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  ) アルキルアミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_{12}$  -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_{13}$  -  $C_{1-5}$  アルコキシ、 $R_{14}$  -  $C(=O)$  -  $C_{1-5}$  アルキル又は  $R_{15}$  -  $C_{1-5}$  アルキル ( $R_{16}$ ) N の 0 ~ 3 個で置換されているもの；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、ピシクロペンタニル、ピシクロヘキサニル又はピ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、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$  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、ピシクロヘキセニル又はピ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、

10

20

30

40

50

$C_{1-4}$  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 -  $S(0)_m - C_{1-4}$  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、

$R_{20}C(0)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$  もしくは  $R_{23}R_{24}NC(0)-$ 、または  $R_{26}(CH_2)_mC(0)N(R_{21})-$  もしくは  $R_{26}C(0)(CH_2)_mN(R_{21})-$  ; 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 ;

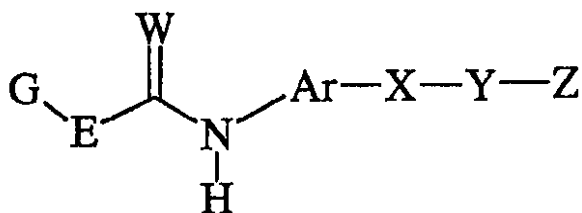
m は 0、1 又は 2 ;

W は酸素又は硫黄である。)

#### 【請求項 14】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤 B 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 6 に記載の医薬組成物。

【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；

10

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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 又は R<sub>3</sub> 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<sub>4</sub> 又は R<sub>5</sub> で任意に置換されていてもよく；

20

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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ)カルボニル、NH<sub>2</sub>C(O)、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(O)<sub>m</sub> 又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

30

Y は単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 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)<sub>m</sub> 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、C<sub>1-3</sub>ア

40

50

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、

10

20

30

40

50

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、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の 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基が独立して O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$  又は  $NH$  で置換されているもの；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、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニルの 1 ~ 5 個で置換されているもの、又は炭素数 3 ~ 10 の分岐もしくは分岐していないアルケニルであって、O、N 及び  $S(O)_m$  から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子が介在していてもよいもの；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 O、N、H 又は  $S(O)_m$  で置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基が独立して、1 ~ 2 個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロルジニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 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 -  $S(O)_m$ 、又はフェニル -  $S(O)_m$ ；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  $C_{0-3}$  アルキルで独立して一置換もしくは二置換されていてもよいアミノ -  $S(O)_m$  -、又は窒素原子が炭素数 1 ~ 3 のアルキル、アリー  $C_{0-3}$  アルキル、炭素数 1 ~ 6 のアシル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $S(O)_m$  - 又はアリー  $C_{0-3}$  アルキル -  $S(O)_m$  - で独立して一置換もしくは二置換されていてもよいアミノであり、このサブパラグラフ中に記載の前記アルキル及びアリー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 のアルコキシの 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、

10

20

30

40

50



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<sub>1-5</sub> アルキル、ナフチル C<sub>1-5</sub> 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<sub>1-3</sub> 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<sub>2</sub>C(=O)、モノ - もしくはジ - (C<sub>1-3</sub> アルキル) アミノカルボニル、C<sub>1-5</sub> アルキル-C(=O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、アミノ - C<sub>1-5</sub> アルキル、モノ - もしくはジ - (C<sub>1-5</sub> アルキル) アミノ、モノ - もしくはジ - (C<sub>1-3</sub> アルキル) アミノ - C<sub>1-5</sub> アルキル、アミノ - S(=O)<sub>2</sub>、ジ - (C<sub>1-3</sub> アルキル) アミノ - S(=O)<sub>2</sub>、R<sub>7</sub> - C<sub>1-5</sub> アルキル、R<sub>8</sub> - C<sub>1-5</sub> アルコキシ、R<sub>9</sub> - C(=O) - C<sub>1-5</sub> アルキル、R<sub>10</sub> - C<sub>1-5</sub> アルキル(R<sub>11</sub>) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - (C<sub>1-5</sub> 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<sub>1-3</sub> 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<sub>2</sub>C(=O)、モノ - もしくはジ - (C<sub>1-3</sub> アルキル) アミノカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキル-OC(=O)、C<sub>1-5</sub> アルキル-C(=O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、アミノ - C<sub>1-5</sub> アルキル、モノ - もしくはジ - (C<sub>1-3</sub> ) アルキルアミノ - C<sub>1-5</sub> アルキル、R<sub>12</sub> - C<sub>1-5</sub> アルキル、R<sub>13</sub> - C<sub>1-5</sub> アルコキシ、R<sub>14</sub> - C(=O) - C<sub>1-5</sub> アルキル又は R<sub>15</sub> - C<sub>1-5</sub> アルキル(R<sub>16</sub>) 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)<sub>m</sub> -  $C_{1-4}$  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<sub>17</sub> 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<sub>18</sub> 又は O R<sub>18</sub> 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<sub>19</sub> 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<sub>20</sub> C(O)N(R<sub>21</sub>)-、R<sub>22</sub>O-、R<sub>23</sub>R<sub>24</sub>NC(O)-、R<sub>26</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>21</sub>)-、R<sub>23</sub>R<sub>24</sub>NC(O)- $C_{1-3}$  アルコキシ又は R<sub>26</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>21</sub>)-；あるいは、

R<sub>23</sub>R<sub>24</sub>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 O、NH、S(O)<sub>m</sub> 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<sub>6</sub> 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<sub>26</sub> 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<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>25</sub> 及び R<sub>26</sub> 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<sub>11</sub> 及び R<sub>16</sub> 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<sub>18</sub> は独立して水素又はオキソもしくは R<sub>25</sub> 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<sub>20</sub> 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<sub>21</sub> 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<sub>22</sub>、R<sub>23</sub> 及び R<sub>24</sub> 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<sub>23</sub> 及び R<sub>24</sub> 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；

10

20

30

40

50

mは0、1又は2；

Wは酸素又は硫黄である。）

【請求項15】

A：Bの質量比が1：800～20：1、好ましくは1：600～10：1の範囲であることを特徴とする請求項1～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

単回投与で前記有効成分のA及びBを組み合わせた投与量が約100～10000μg、好ましくは1000～9000μgとなることを特徴とする請求項1～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記組成物が、吸入に適した処方の状態で存在することを特徴とする請求項1～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記組成物が、吸入性粉末、噴射剤含有計量エアロゾル及び噴射剤を使用しない吸入性溶液又は懸濁液の中から選択される処方であることを特徴とする請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記組成物が、単糖類、二糖類、オリゴ糖及び多糖類、多価アルコール類、塩類の中から選択される生理的に許容される好適な賦形剤又はこれら賦形剤相互の混合物と一緒に、AとBとを含む吸入性粉末であることを特徴とする請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記賦形剤の最大平均粒径が250μmまで、好ましくは10～150μmの範囲であることを特徴とする請求項19に記載の吸入性粉末。

【請求項21】

前記組成物が、その成分として前記有効成分A及びBのみを含有する吸入性粉末であることを特徴とする請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項22】

請求項19、20又は21に記載の吸入性粉末を含有するカプセル。

【請求項23】

前記組成物が、A及びBが溶解又は分散状態で含有されている噴射剤含有吸入性エアロゾルであることを特徴とする請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項24】

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、噴射剤を使用しない吸入性溶液又は懸濁液であることを特徴とする請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項25】

請求項22に記載のカプセルの、吸入器、好ましくはハンディーヘーラーにおける使用。

【請求項26】

WO91/14468による吸入器又はWO97/12687の図6a及び図6bに記載の吸入器で霧状にするための、請求項24に記載の吸入性溶液の使用。

【請求項27】

ベンチュリの原理又は他の原理によって超音波又は圧縮空気を用いて吸入性エアロゾルを生成する、エネルギー駆動の自立型又は持運び可能なネブライザーに入れて霧状にするための、請求項26に記載の吸入性溶液の使用。

【請求項28】

炎症性又は閉塞性気道疾患の治療用の医薬品を調製するための、請求項1～24のいずれか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 1 】

本発明は、抗コリン作用薬及び p 3 8 キナーゼ阻害剤を基にした新規な医薬組成物、その調製方法、及び該医薬組成物の呼吸器系疾患の治療への使用に関する。

本発明は、抗コリン作用薬及び p 3 8 キナーゼ阻害剤を用いた新規な医薬組成物、その調製方法、及び該医薬組成物の呼吸器系疾患の治療への使用に関する。

驚くべきことに、1 種以上の抗コリン作用薬（好ましくは 1 種）を 1 種以上の p 3 8 キナーゼ阻害剤（好ましくは 1 種）と一緒に使用すると、上下気道疾患の治療において、とりわけアレルギー性又は非アレルギー性鼻炎の治療において、予期していなかった有利な治療効果が、詳細に言うならば、相乗効果が見られることがわかった。この相乗効果のおかげで本発明の医薬品の組み合わせは、通常の単剤治療においてそれぞれの化合物を使用する場合に比べて、投与量を少なくして用いることができる。

この 2 種類の活性物質を単一の有効成分処方物にして同時に投与する場合においても、また別々の処方にして連続的に投与する場合においても、上記の効果は見出される。本発明によれば、この 2 つの活性物質成分は単一の処方にして同時に投与する方が好ましい。

## 【 0 0 0 2 】

本発明の範囲において、抗コリン作用薬 A とは、チオトロピウム塩、オキシトロピウム塩及びイプラトロピウム塩からなる群から好ましくは選択される塩を指し、なかでもイプラトロピウム塩とチオトロピウム塩とが特に推奨される。上記の塩において、チオトロピウム、オキシトロピウム及びイプラトロピウムのカチオンが薬理学上の活性成分である。本願出願の範囲において上述のカチオンを引用する際は記号 A' を使用して示す。化合物 A とは、当然のことながら A' の成分（チオトロピウム、オキシトロピウム又はイプラトロピウム）も含むものとする。

本発明の範囲において使用可能な塩 A とは、チオトロピウム、オキシトロピウム又はイプラトロピウムに加えて、対イオン（アニオン）としての塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネート又はパラトルエンスルホネートを含む化合物を意味する。本発明の範囲において、メタンスルホネート、塩化物、臭化物及びヨウ化物がすべての塩 A の中でも推奨され、なかでもメタンスルホネートと臭化物とが重要である。臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム及び臭化イプラトロピウムから選択される塩 A が、本発明によると非常に重要である。臭化イプラトロピウム及び臭化チオトロピウムが特に推奨される。本発明の医薬組成物において、塩 A は、溶媒和物又は水和物の形で存在していてもよく、水和物の形が好ましい。塩 A として臭化チオトロピウムを用いる場合、結晶性臭化チオトロピウム一水和物の形であることが好ましい。本発明の範囲における臭化チオトロピウム水和物とは、本発明の実験のパートで詳細に説明されている実験手順に従って得られる結晶性臭化チオトロピウム一水和物を指すものと解釈される。本発明の範囲において特に推奨される成分 A、即ち、結晶性臭化チオトロピウム一水和物について言及する際は、任意であるが、『臭化チオトロピウム × H<sub>2</sub>O』と表記することもある。

## 【 0 0 0 3 】

本発明の範囲において適用可能な p 3 8 キナーゼ阻害剤については、当分野では公知である。本発明の範囲において、p 3 8 キナーゼ阻害剤（以後「B」とする）とは、例えば米国特許第 5,716,972 号、同 5,686,455 号、同 5,656,644 号、同 5,593,992 号、同 5,593,991 号、同 5,663,334 号、同 5,670,527 号、同 5,559,137 号、同 5,658,903 号、同 5,739,143 号、同 5,756,499 号、同 6,277,989 号、同 6,340,685 号及び同 5,716,955 号、P C T 出願 WO 92/12154、WO 94/19350、WO 95/09853、WO 95/09851、WO 95/09847、WO 95/09852、WO 97/25048、WO 97/25047、WO 97/33883、WO 97/35856、WO 97/35855、WO 97/36587、WO 97/47618、WO 97/16442、WO 97/16441、WO 97/12876、WO 98/25619、WO 98/06715、WO 98/07425、WO 98/28292、WO 98/56377、WO 98/07966、WO 98/56377、WO 98/22109、WO 98/24782、WO 98/24780、WO 98/22457、WO 98/52558、WO 98/52559、WO 98/52941、WO 98/52937、WO 98/52940、WO 98/56788、WO 98/27098、WO 98/47892、WO 98/47899、WO 98/50356、WO 98/32733、WO 99/58523、WO 99/01452、WO 99/01131、WO 99/01130、WO 99/01136、WO 99/17776、WO 99/32121、WO 99/58502、WO 99/58523、WO 99/57101、WO 99/61426、WO 99/5996

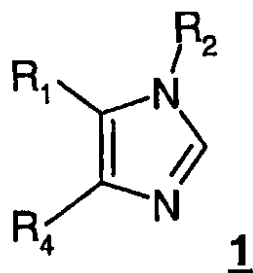
0、WO 99/59959、WO 99/00357、WO 99/03837、WO 99/01441、WO 99/01449、WO 99/03484、WO 99/15164、WO 99/32110、WO 99/32111、WO 99/32463、WO 99/64400、WO 99/43680、WO 99/17204、WO 99/25717、WO 99/50238、WO 99/61437、WO 99/61440、WO 00/26209、WO 00/18738、WO 00/17175、WO 00/20402、WO 00/01688、WO 00/07980、WO 00/07991、WO 00/06563、WO 00/12074、WO 00/12497、WO 00/31072、WO 00/31063、WO 00/23072、WO 00/31065、WO 00/35911、WO 00/39116、WO 00/43384、WO 00/41698、WO 00/69848、WO 00/26209、WO 00/63204、WO 00/07985、WO 00/59904、WO 00/71535、WO 00/10563、WO 00/25791、WO 00/55152、WO 00/55139、WO 00/17204、WO 00/36096、WO 00/55120、WO 00/55153、WO 00/56738、WO 01/21591、WO 01/29041、WO 01/29042、WO 01/62731、WO 01/05744、WO 01/05745、WO 01/05746、WO 01/05749、WO 01/05751、WO 01/27315、WO 01/42189、WO 01/00208、WO 01/42241、WO 01/34605、WO 01/47897、WO 01/64676、WO 01/37837、WO 01/38312、WO 01/38313、WO 01/36403、WO 01/38314、WO 01/47921及びWO 01/27089、DE19842833ならびにJP2000 86657に開示されている化合物から選択される化合物を指し、これらの開示はすべて引用により本願明細書の記載に含まれるものとする。

#### 【0004】

本発明の医薬組成物にとってとりわけ注目に値するのは、米国特許第6,277,989号、同6,340,685号、WO 00/12074、WO 00/12497、WO 00/59904、WO 00/71535、WO 01/64676、WO 99/61426、WO 00/10563、WO 00/25791、WO 01/37837、WO 01/38312、WO 01/38313、WO 01/38314、WO 01/47921、WO 99/61437、WO 99/61440、WO 00/17175、WO 00/17204、WO 00/36096、WO 98/27098、WO 99/00357、WO 99/58502、WO 99/64400、WO 99/01131、WO 00/43384、WO 00/55152、WO 00/55139及びWO 01/36403に開示されている p 3 8 キナーゼ阻害剤 B である。

本発明の推奨実施形態は、AとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が、WO 99/01131に開示されているような式 1 で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩から選択されることを特徴とする。

#### 【化 1】



30

(式中、

R<sub>1</sub>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<sub>a</sub> 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<sub>1-4</sub>アルキルチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>、アミノ、モノ - 及びジ - C<sub>1-6</sub>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<sub>15</sub>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<sub>10</sub>) C (O) R<sub>b</sub> 又は NH R<sub>a</sub> から選択される付加的な置換基で独立して任意に置換されていてもよいもの；

#### 【0005】

Y は、酸素又は硫黄；

R<sub>4</sub>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 個の置換基で任意で置換されていてもよく、それぞれの置換基は独立して選択され、4 - フェニル、4 ナフト - 1 - イル、5 - ナフト - 2 - イル又は 6 - ナフト - 2 - イルの置換基としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C(Z)NR<sub>7</sub>R<sub>17</sub>、C(Z)OR<sub>16</sub>、(CR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>)<sub>v</sub>COR<sub>12</sub>、SR<sub>5</sub>、SOR<sub>5</sub>、OR<sub>12</sub>、ハロ置換の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルキ

50

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  $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$  であるもの；

Z は、酸素又は硫黄；

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、 $-C(H)(A)(R_{22})$ ；

10

#### 【0006】

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；

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

$R_a$  は、アリール、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、複素環基、ヘテロシクリル  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルで、これらの部位がそれぞれ任意で置換基を有していてもよいもの；

$R_b$  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、これらの部位がそれぞれ任意で置換基を有していてもよいもの；

20

$R_3$  は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル又は  $R_8$ ；

$R_5$  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、 $SR_5$  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；

$R_7$  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；

30

$R_8$  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いもの；

$R_9$  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；

40

$R_{10}$  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るもの；

#### 【0007】

$R_{11}$  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、これらの部位が任意で置換基を有していてもよいもの；

$R_{12}$  は水素又は  $R_{16}$  を表し；

$R_{13}$  及び  $R_{14}$  はそれぞれ独立して、水素、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 4 のア

50

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するもの；

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

$R_{16}$  は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 の八口置換アルキル又は炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル；

$R_{18}$  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 $_{1-10}$  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 $_{1-10}$  アルキル。)

10

#### 【0008】

前記式 1 で表される化合物において、 $R_2$  は置換アルキル誘導体である。この鎖における第 1 のメチレンの炭素が第 3 級炭素で 1 つの水素部位を有することがわかる。このエチレン基は 2 個の付加的置換基である  $R_{22}$  部位と  $-C(H)(A)(R_{22})$  である A 部位とを有する。A 及び  $R_{22}$  のどちらも、炭素数 1 ~ 10 の未置換アルキル部位であってはいけない。

推奨実施形態の 1 つは、 $R_2$  が  $-C(AA_1)(A)$  部位であり、式中  $AA_1$  は  $R_{22}$  部位であるが、具体的には本願明細書に詳述されているようにアミノ酸の側鎖残基 (R) である。

A は、置換されていてもよい炭素数 13 ~ 7 のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又は複素環、あるいは A は炭素数 1 ~ 10 の置換アルキル部位であることが好適である。

20

#### 【0009】

A がアリール、ヘテロアリール及び複素環の場合、環は独立して 1 回又はそれより多く置換されていてもよく、好ましくは、炭素数 1 ~ 10 のアルキル、八口ゲン、 $CF_3$  等の炭素数 1 ~ 10 の八口置換アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_tNR_{12}R_{14}$  で特にアミノ又はモノ - もしくはジ -  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$  であって式中 m が 0、1 又は 2、SH、 $NR_{10}C(Z)R_3$  (例えば  $NHCOC(C_{1-10} \text{ アルキル})$ )、あるいは  $NR_{10}S(O)_mR_8$  (例えば  $NHSO_2(C_{1-10} \text{ アルキル})$ ) によって 1 ~ 3 回置換されていることが好ましい。

好ましくは、t は 0、又は 1 ~ 4 の整数である。

A が置換されていてもよいシクロアルキルである場合、下記に定義されているように置換基  $R_{22}$  を有する。

30

A が置換されていてもよい複素環である場合、環はモルホリノ、ピロリジニル、ピペラジニル又はピペリジニル環が好ましい。

A が置換されていてもよいアリール部位である場合、フェニル環であると好ましい。

A が置換されていてもよいヘテロアリール環である場合、下記の定義に記載の通りである。

#### 【0010】

A が炭素数 1 ~ 10 の置換アルキル部位である場合、アルキル鎖は直鎖でも分岐していてもよい。鎖は独立して 1 回又はそれより多く置換され、好ましくは、フッ素、塩素、臭素又は沃素等の八口ゲン、 $CF_3$  等の炭素数 1 ~ 10 の八口置換アルキル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、メトキシ又はエトキシ等の炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ、ヒドロキシ置換の炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ、 $OCF_2CF_2H$  等の八口置換の炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ、 $OR_{11}$ 、 $S(O)_mR_{18}$  (式中、m は 0、1 又は 2)、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $S(O)_m \cdot NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{23}C(Z)R_{11}$ 、 $NHS(O)_2R_{18}$ 、 $C(Z)R_{11}$ 、 $OC(Z)R_{11}$ 、 $C(Z)OR_{11}$ 、 $C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $N(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $N(OR_6)C(Z)R_{11}$ 、 $C(=NOR_6)R_{11}$ 、 $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ 、 $OC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$  又は  $NR_{23}C(Z)OR_{10}$  によって 1 ~ 3 回置換されていることが好ましい。

40

A は、好ましくは炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルであり、より好ましくは、メチレン又はエチレン部位である炭素数 1 ~ 2 のアルキルであり、さらに好ましくは、上記の基のいずれか 1 個で置換したメチレンの部位である。

好ましくは、A が炭素数 1 ~ 10 のアルキルである場合、 $R_{11}$  が好ましくは水素、アリ

50

ール又はアリアルアルキルである  $OR_{11}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $OC(Z)R_{11}$  又は  $C(Z)OR_{11}$  で置換されているとよい。

A は、 $R_{11}$  が水素である  $OR_{11}$  で置換されているとさらに好ましい。

#### 【0011】

$R_{22}$  は炭素数 1 ~ 10 のアルキル鎖であることが好適であり、この鎖は直鎖でも分岐していてもよく、独立して 1 回又はそれより多く任意で置換されていてもよく、好ましくは、フッ素、塩素又は沃素等のハロゲン、炭素数 1 ~ 10 のハロ置換アルキル、メトキシ又はエトキシ等の炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ、ヒドロキシ置換の炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ、 $OCF_2CF_2H$  等のハロ置換の炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ、 $OR_{11}$ 、 $S(O)_mR_{18}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $S(O)_mNR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{23}C(Z)R_{11}$ 、 $NHS(O)_2R_{18}$ 、 $C(Z)R_{11}$ 、 $OC(Z)OR_{11}$ 、 $C(Z)OR_{11}$ 、 $C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $N(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $N(OR_6)C(Z)R_{11}$ 、 $C(=NOR_6)R_{11}$ 、 $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ 、 $OC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{23}C(Z)OR_{10}$ 、置換されていてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、フェニル等の置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアル又は置換されていてもよい複素環によって、1 ~ 3 回置換されていると好ましい。これらのシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル及び複素環部位上の任意の置換基については、本願明細書中後述のとおりである。

#### 【0012】

第 1 の結合基、即ち、 $C(Z)OR_{11}$ 、 $C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $C(Z)R_{11}$ 、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$  及び  $C(=NOR_6)R_{11}$  の形で炭素を含む置換基  $R_{22}$  が、アルキル鎖における唯一の炭素であってもよいことを記しておく。そのため、 $R_{22}$  基は例えばカルボキシ、アルデヒド又はアミドでもよいし、カルバモイルメチル又はアセトアミドメチル等のメチレン単位の置換基でもよい。

好ましくは、 $R_{22}$  は炭素数 1 ~ 6 の置換もしくは未置換のアルキル基、例えばメチル、エチル又はプロピル等の炭素数 1 ~ 3 のアルキレン、又は上記の部位の 1 種によって置換されているメチレン又はエチレン部位であるか、あるいは上述のごとく、炭素原子を含むこの置換基はカルボキシなどのアルキル鎖の第 1 メチレン単位の置換基、 $C(O)OR_{11}$ 、 $C(O)NR_{13}R_{14}$  でもよく、あるいは  $R_{22}$  はベンジル又はフェネチル等の置換されていてもよいアリアル基であることが好ましい。言い換えるならば、 $R_{22}$  は置換されていてもよいアルキル基、あるいは  $R_{22}$  は  $C(Z)OR_{11}$ 、 $C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $C(Z)R_{11}$ 、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$  又は  $C(=NOR_6)R_{11}$  となりうる。

好ましくは、 $R_{22}$  は炭素数 1 ~ 6 の置換又は未置換のアルキル基、より好ましくはメチレン又はエチレン部位といった炭素数 1 ~ 2 のアルキレン鎖、さらに好ましいのはメチレンである。

アルキル鎖は、 $OR_{11}$  (式中、 $R_{11}$  は好ましくは水素、アリアル又はアリアルアルキルである)、 $S(O)_mR_{18}$  (式中  $m$  は 0 で  $R_{18}$  は炭素数 1 ~ 6 のアルキル)、あるいは置換されていてもよいアリアル、即ちベンジル又はフェネチル部位によって置換されていることが好ましい。

さらに好ましくは、 $R_{22}$  はフェニル、ベンジル、 $CH_2OH$  又は  $CH_2-O$ -アリアルである。

#### 【0013】

A 及び  $R_{22}$  のいずれか一方又は両方が、 $C_{1-6}$  アルキル  $OR_{11}$  (式中、 $R_{11}$  は水素)、即ち  $CH_2CH_2OH$  におけるようにヒドロキシ部位を含むことが好ましい。

$AA_1$  がアミノ酸の側鎖残基 (R) である場合、これが炭素数 1 ~ 6 の直鎖でも分岐であってもよいアルキル基であると好適である。これは、構造式  $R-C(H)(COOH)(NH_2)$  のコアミノ酸の中の R 基を意味する。残基 R とは、例えば、アラニンの  $CH_3$ 、バリンの  $(CH_3)_2CH-$ 、ロイシンの  $(CH_3)_2CH-CH_2-$ 、フェニルアラニンのフェニル- $CH_2$ 、メチオニンの  $CH_3-S-CH_2-CH_2-$  等である。一般に確認されているすべての主要アミノ酸、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、ヒドロキシリジン、メチルヒスチジン、さらにはタンパク質中には存在しない他の天然アミノ酸である - アラニン、- アミノ酪酸、ホモシステイン、ホモセリン、シトルリン、オルニチン、カナバニン



、ジエンコル酸及び - シアノアラニン等又は哺乳類由来ではない他の天然アミノ酸がこのグループに含まれるがこれらに限定されるものではない。

A A<sub>1</sub>は、フェニルアラニン又はアラニンの残基が好ましい。

好ましくは、Aがヒドロキシ置換の炭素数1～10のアルキルであり、かつR<sub>22</sub>が炭素数1～10のアルキル又はヒドロキシ置換の炭素数1～10のアルキルである。

【0014】

さらに推奨される実施形態では、本発明は、AとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、該p38キナーゼ阻害剤Bが、WO99/01131に開示されている下記の化合物、1-(1,3-ジヒドロキシプロポ-2-イル)-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェノキシピリミジン-4-イル)イミダゾール、

10

trans-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル) 5-[(2-メトキシ)ピリミジン-4-イル]イミダゾール、

1-(4-ピペリジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-4-ピリミジニル)イミダゾール、

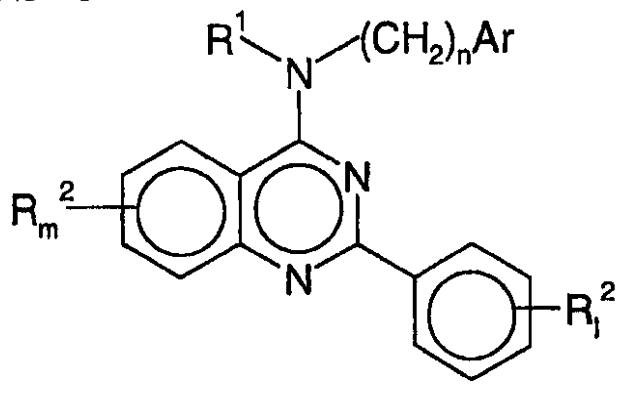
(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾールから選択されることを特徴とする。

【0015】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、該p38キナーゼ阻害剤Bが、米国特許第6,277,989号に開示されているような式2で表される化合物、

20

【化2】



30

(式中、

R<sup>1</sup>は、水素、炭素数1～6のアルキル、又は炭素数1～6のアルキル、ハロゲン、OR、NR<sub>2</sub>、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>及びNO<sub>2</sub>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任意で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<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、炭素数1～6のアルキル、ハロゲン、OR、SR、OOCR、NROCR、COOR、RCO、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>又はNO<sub>2</sub>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；

40

1、m及びnはそれぞれ独立して0、1又は2を表し、

Arは、フェニル、2-、3-もしくは4-ピリジル、インドリル、2-もしくは4-ピリミジル又はベンゾイミダゾリルを表し、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、N-アリール、NH-アロイル、ハロゲン、OR、NR<sub>2</sub>、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>又はNO<sub>2</sub>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。）

又は、その製薬学的に許容される塩から選択されることを特徴とする。

好ましくは、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、該p38キナーゼ阻害剤Bが、米国特許第6,277,989号に開示されているような式2で表される化合物又はその製薬学的に許容できる塩から選択されることを特徴とする。

50

( 式中、  
 $R^1$  は水素、  
 $R^2$  はハロゲン、 $m$  は 0、1 又は 2、 $l$  は 1 又は 2、  
 $Ar$  は 4 - ピリジルを表す。 )

【 0 0 1 6 】

とりわけ推奨される実施形態では、本発明は、A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、該 p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が、米国特許第 6,277,989 号に開示されている下記の化合物、

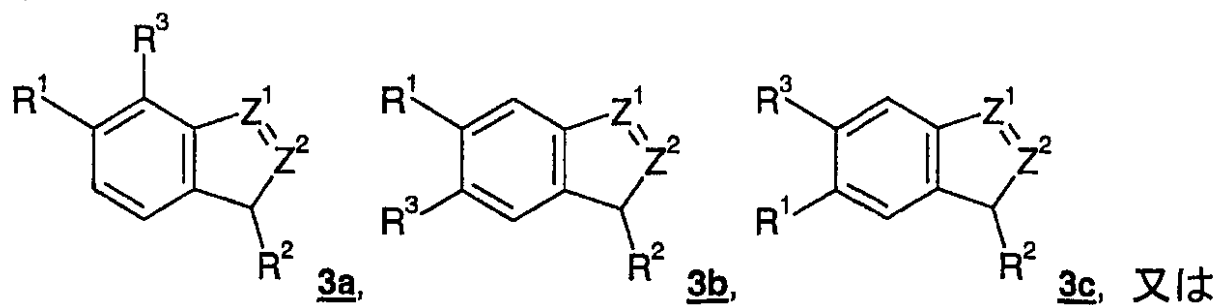
- 2-フェニル-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、 10
- 2-(2-クロロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2-メチルフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(3-メトキシアニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2,6-ジブロモフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン、
- 2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン、 20
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6-ニトロキナゾリン、
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6-アミノキナゾリン、
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-7-アミノキナゾリン、
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6-(3-メトキシベンジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-キナゾリン、
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6-(2-イソブチルアミノ)-キナゾリン及び
- 2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジルアミノ)-6-(4-メチルメルカプトベンジルアミノ)-キナゾリン 30

ならびにその製薬学的に許容される塩から選択されることを特徴とする。

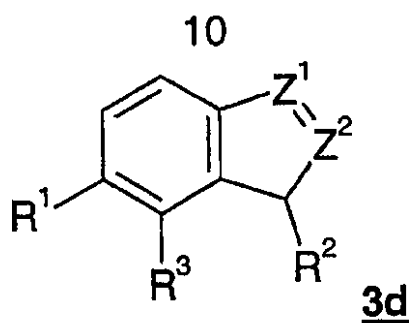
【 0 0 1 7 】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、該 p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が、米国特許第 6,340,685 号に開示されているような式 3 a、3 b、3 c 又は 3 d で表される化合物及びその製薬学的に許容される塩から選択されることを特徴とする。

【化 3】



10



20

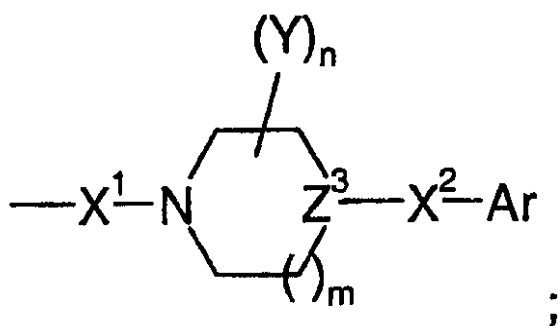
(式中、

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

 $R^1$  は、

30

【化 4】



40

であり、式中、

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

 $n$  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；

【0018】

$Ar$  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、1 個又は 2 個

50

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<sub>3</sub>、RCO、COOR、CONR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>、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任意に置換されていてもよい) から選択される置換基によって任意に置換されていてもよく;

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

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、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<sub>2</sub>、RCO、COOR、CONR<sub>2</sub>、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。)

10

# 【0019】

とりわけ推奨される実施形態の 1 つとして、本発明は、A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、該 p 38 キナーゼ阻害剤 B が米国特許第 6,340,685 号に開示されている下記化合物、

4-(2,6-ジフルオロベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(2,3-ジフルオロベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(3,5-ジフルオロベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

20

4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-カルボキシメチルベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

、

4-(4-メトキシベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-メチルベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(2,4-ジクロロベンゾイル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(3,4-ジクロロベンゾイル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-[trans-3-(トリフルオロメチル)-シンナモイル]-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

30

4-(4-クロロベンゾイル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-ベンゾメチルベンゾイル-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-メトキシベンゾイル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-クロロベンズヒドリル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-trans-1-シンナミル-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-クロロフェニル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

40

4-[ビス(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-クロロベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(2-クロロベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-ベンジル-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-メチルチオベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

、

4-(2-ナフチルメチル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

4-(4-ジエチルアミノベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、

50

4-(ピフェニルメチル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、  
 4-(4-フェノキシベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、  
 4-(4-キノリニルメチル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、  
 4-(4-クロロベンジル)-ピペラジニル-1-(2-プロピル)-インドール-5-カルボキサミド、  
 4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、  
 4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-N-(2-プロピル)-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、  
 4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-N-(2-プロピル)-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド、  
 4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-N-メチル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、  
 4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-N-メチル-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド、  
 4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-N-エチル-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド及び  
 4-(3-クロロベンジル)-ピペラジニル-N-エチル-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドから選択されることを特徴とする。

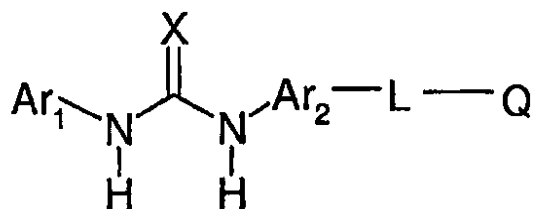
10

【0020】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、該p38キナーゼ阻害剤BがWO00/43384に開示されているような式4で表される化合物及びその生理学的に許容できる酸又は塩から選択されることを特徴とする。

【化5】

20



4

(式中、

Ar<sub>1</sub>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<sub>1</sub>は1個又はそれより多くのR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>によって置換されていてもよく；

30

Ar<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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個のオキシ基及び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；

40

【0021】

Qは、以下に示す群：

a) フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、フラン、チオフェン、ピラン、ナフチリジン、オキサゾ[4,5-b]ピリジン及びイミダゾ[4,5-b]ピリジンで、これらは、ハロゲン、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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(O)<sub>n</sub>及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1～2個の基で置換されていてもよいフェニルアミノからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよいもの；

b) テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサノン、1,3-

50

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

c) 炭素数1～6のアルコキシ、あるいは、アミノ窒素が炭素数1～3のアルキル、炭素数1～5のアルコシアルキル、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<sub>1-3</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル-S(O)<sub>t</sub>、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<sub>1-3</sub>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)<sub>t</sub>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、から選択されるもの；

10

【0022】

R<sub>1</sub>は、以下に示す群：

(a) 炭素数3～10の分岐または分岐していないアルキルであって、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択される複素環基のうちの1～3個で任意に置換されていてもよく、フェニル、ナフチル又は上記の群から選択される複素環が、それぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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、NH<sub>2</sub>C(O)及びジ(C<sub>1-3</sub>)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；

20

(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；

30

【0023】

(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、ビシクロペンタニル、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、NH<sub>2</sub>C(O)、モノ-もしくはジ-(C<sub>1-3</sub>)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；

40

(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、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；

【0024】

50

( e ) シアノ、ならびに

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

$R_2$ 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るもの；

【 0 0 2 5 】

$R_3$ は、以下に示す群：

( a ) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル ( pterindinyl )、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基は、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、 $NH_2C(0)$ 、モノ - もしくはジ - (  $C_{1-3}$  ) アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-5}$  アルキル -  $C(0)$  -  $C_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ - (  $C_{1-3}$  ) アルキルアミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、アミノ -  $S(0)_2$ 、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；

【 0 0 2 6 】

( 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、及び、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、 $\text{NH}_2\text{C}(0)$ 、モノ - もしくはジ - ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{OC}(0)$ 、 $\text{C}_{1-5}$  アルキル- $\text{C}(0)$ - ( $\text{C}_{1-4}$ ) 分岐もしくは分岐していないアルキル、アミノ -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ - ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキルアミノ -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{R}_9$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{R}_{10}$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルコキシ、 $\text{R}_{11}$  -  $\text{C}(0)$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル及び  $\text{R}_{12}$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル ( $\text{R}_{13}$ ) 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；

【0027】

c) シクロペタンニル、シクロヘキサンニル、シクロヘプタンニル、ビスシクロペタンニル、ビスシクロヘキサンニル及びビスシクロヘプタン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；

10

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘプテニルからなる群から選択され、1 ~ 3 個の炭素数 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；

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

f) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の分岐又は分岐していないアルキル、から選択されるもの；

あるいは、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  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；

【0028】

20

上記式中、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_{13}$  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るもの；

$\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$  及び  $\text{R}_{12}$  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るもの；

$m = 0, 1, 2$ ；

$r = 0, 1, 2$ ；

$t = 0, 1, 2$ ；

$X = \text{O}$  又は  $\text{S}$  である。)

【0029】

30

推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、該 p 38 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/43384 に開示されているような式 4 で表される化合物から選択され、式中  $\text{Ar}_2$  がナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はインデニルであることを特徴とする。

本発明におけるより好ましいサブジェネリックな態様は、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 4 で表される化合物であり、式中  $\text{Ar}_2$  がナフチルであることを特徴とする、A と B とを含有する医薬組成物に関する。

本発明におけるさらに推奨されるサブジェネリックな態様は、A と B とを含有する医薬組成物であって、p 38 キナーゼ阻害剤 B がすぐ前のパラグラフに記載のような式 4 の化合物から選択され、式中、

40

$\text{Ar}_1$  がチオフェン又はピラゾール；

$\text{Ar}_2$  が 1 - ナフチル；

L が、炭素数 1 ~ 6 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 によって置換されていてもよく、前記結合基が、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 のアルキルによって任意で置換されていてもよく；

$\text{R}_1$  が、炭素数 1 ~ 4 の分岐又は分岐していないアルキルと、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プロピル及びシクロヘキシルから選択され；

50



R<sub>3</sub>が、炭素数1～4の分岐又は分岐していないアルキル、シクロプロピル、フェニル、ビリジニル（それぞれ上記に記載のように置換されていてもよい）、アルコキシカルボニルアルキル、炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキル、上記のように置換されていてもよいシクロプロピル又はシクロペンチルからなる群から選択されることを特徴とする。

#### 【0030】

本発明のさらに推奨されるサブジェネリックな態様は、AとBとを含有する医薬組成物であって、p38キナーゼ阻害剤Bがすぐ前のパラグラフに記載されているような式4の化合物であって、式中Ar<sub>1</sub>がピラゾールであることを特徴とする。

本発明のさらに推奨されるサブジェネリックな態様は、AとBとを含有する医薬組成物であって、p38キナーゼ阻害剤Bがすぐ前のパラグラフに記載されているような式4の化合物から選択され、式中Lが炭素数1～5の飽和炭素鎖であり、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、かつ前記結合基が、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のアルキルによって置換されていてもよいことを特徴とする。

特に推奨されるLの実施形態は、プロポキシ、エトキシ、メトキシ、メチル、プロピル、炭素数3～5のアセチレン又はメチルアミノで、それぞれ本願明細書に記載のごとく置換されていてもよい。

さらに特に推奨されるLの実施形態は、置換されていてもよいエトキシである。

#### 【0031】

以下の化合物は式4で表される化合物の代表例であり、本発明の組成物における成分Bとして特に注目の化合物である。

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(cis-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(trans-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

#### 【0032】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-1-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-チオモルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-3-メチルナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピペリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-チアゾリジン-3-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 3 】

- 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-カルボニルオキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキシ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(モルホリン-4-イル-メチル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

## 【 0 0 3 4 】

- 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-チアゾリジン-3-イル-プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エテニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(メトキシメチルオキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

20

## 【 0 0 3 5 】

- 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)-3-メチルプロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)-3,3-ジメチルプロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)ブチン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(フラン-2-イルカルボニルオキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-メトキシメチルモルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

30

40

## 【 0 0 3 6 】

- 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

50

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メチルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-カルボニルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(モルホリン-4-イル-アセトアミド)ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

## 【0037】

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-3-イル-メチルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-3-イル-カルボニルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-iso-プロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-(テトラヒドロピラン-3-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-シクロヘキシル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-(1-メチルシクロプロプ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

20

## 【0038】

1-[5-エトキシカルボニル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-(1-メチルシクロヘキシ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(エトキシカルボニルメチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(4-メチル-3-カルバミルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

30

40

## 【0039】

1-[5-t - ブチル-2-(4-メチル-3-(2-エトキシカルボニルビニル)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(4-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(4-メチル-3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]

50

- 3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【 0 0 4 0 】  
 1-[5-t - ブチル-2-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(4-(3-ベンジルウレイド)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(2-クロロピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(trans-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-ジメチルアミノメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【 0 0 4 1 】  
 1-[5-t - ブチル-2-iso-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(チオフエン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-iso-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-オキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-(チオフエン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジニル-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピリジン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-メチルアミノピリジン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(1-オキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t - ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(チアゾリジン-3-イル)]

プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0042】

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メトキシベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メチルアミノベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0043】

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-[1,8]ナフチリジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-ピリジン-3-イル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

20

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メトキシベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メチルアミノベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-[1,8]ナフチリジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

30

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0044】

1-[5-t - ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メトキシベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

40

1-[5-t - ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メチルアミノベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0045】

1-[5-t - ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-[1,8]ナフチリジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

及びこれらの生理学的に許容される酸又は塩。

50

## 【 0 0 4 6 】

とりわけ推奨される本発明の実施形態は、AとBとを含有する医薬組成物であって、p 3 8 キナーゼ阻害剤BがW O 00/43384に開示されているような式4で表される以下の化合物から選択されることを特徴とする。

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(cis-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(trans-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-1-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-チオモルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

20

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキシチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

## 【 0 0 4 7 】

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-3-メチルナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-カルボニルオキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキシ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

30

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(モルホリン-4-イル-メチル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

40

## 【 0 0 4 8 】

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)ブチン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-メトキシメチルモルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

50

1-[5-t - ブチル-2-p - トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p - トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p - トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【 0 0 4 9 】

1-[5-t - ブチル-2-p - トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-p - トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メチルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素、 10

1-[5-iso-プロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-シクロヘキシル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-(1-メチルシクロプロプ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-(1-メチルシクロヘキシ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、 20

1-[5-t - ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【 0 0 5 0 】

1-[5-t - ブチル-2-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(4-メチル-3-カルバミルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、 30

1-[5-t - ブチル-2-(4-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(4-メチル-3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-クロロピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、 40

1-[5-t - ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(trans-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t - ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素。 50

## 【 0 0 5 1 】

本発明の範囲において特に推奨される p 3 8 キナーゼ阻害剤 B は、式 4 で表される下記の化合物、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、

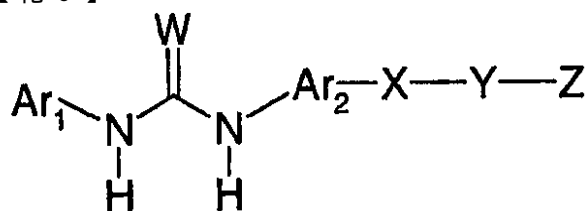
1-[5-t-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素、又は

1-[5-t-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素である。

## 【 0 0 5 2 】

別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物、及びそれらの製薬学的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする。

## 【 化 6 】



**5**

20

( 式中、

Ar<sub>1</sub>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、フラン及びチオフエンからなる群から選択され、Ar<sub>1</sub>は1個又はそれより多くのR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>によって置換されていてもよく；

Ar<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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の分岐又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；

b) フェニル、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリジノン、ジヒドロピリジノン、マレイミド、ジヒドロマレイミド、ピペリジン、ピペラジン又はピラジンを表し、それぞれ独立して、0～3個の炭素数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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-S(O)<sub>m</sub>又はハロゲンで置換されていてもよく；

## 【 0 0 5 3 】

Yは単結合、又は部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～4の飽和、不飽和の分岐又は分岐していない炭素鎖であって、1個又はそれより多くのメチレン基が0、NH、S(O)、S(O)<sub>2</sub>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のアルキルによって任意で置換されていてもよく；

Zは、a) フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、フラン、チオフエン、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

50



～ 6 のアルコキシと、ヒドロキシと、モノ - もしくはジ - (C<sub>1-3</sub>アルキル) アミノと、(C<sub>1-6</sub>) アルキル-S(O)<sub>m</sub>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 のアルコキシの中から 1 ～ 2 個の置換基を有してもよいフェニルアミノとからなる群の 1 ～ 3 個で置換されていてもよいもの；

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、これらは、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<sub>1-3</sub>アルキル) アミノ - C<sub>1-3</sub>アルキル、フェニルアミノ - C<sub>1-3</sub>アルキル及び C<sub>1-3</sub>アルコキシ - C<sub>1-3</sub>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；

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<sub>1-3</sub>アルキル、イミダゾリル - C<sub>1-3</sub>アルキル、テトラヒドロフラニル - C<sub>1-3</sub>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<sub>1-3</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル - S(O)<sub>m</sub>、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<sub>1-3</sub>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)<sub>m</sub>、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；

#### 【0054】

R<sub>1</sub>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任意でハロゲン化されていてもよく、かつ、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択される複素環基のうちの 1 ～ 3 個で任意に置換されていてもよく、前記フェニル、ナフチル又はこのパラグラフ上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、NH<sub>2</sub>C(0)及びジ(C<sub>1-3</sub>)アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される 0 ～ 5 個の基で置換されているもの；

(b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル及びビスシクロヘプタニルからなる群から選択され、部分的又は全体的に任意で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、>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；

#### 【0055】

(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

10

20

30

40

50

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；

(d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘブ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；

(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； 10

# 【0056】

$\text{R}_2$  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；

$\text{R}_3$  は、(a) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル (pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる群から選択される複素環基であって、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、シクロヘブチル、ビスシクロペンチル、ビスシクロヘキシル、ビスシクロヘブチル、フェニル  $\text{C}_{1-5}$  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 - ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル、 $\text{C}_{1-5}$  アルキル -  $\text{C}(0)$  -  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ -  $\text{C}_{1-3}$  アルキルアミノ -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、アミノ -  $\text{S}(0)_2$ 、ジ - ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキルアミノ -  $\text{S}(0)_2$ 、 $\text{R}_4$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{R}_5$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルコキシ、 $\text{R}_6$  -  $\text{C}(0)$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル及び  $\text{R}_7$  -  $\text{C}_{1-5}$  アルキル ( $\text{R}_8$ ) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - ( $\text{C}_{1-5}$ ) - 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； 20 30

# 【0057】

(b) ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘブタニル及びベンゾシクロヘブテニルからなる群から選択される縮合アリール、あるいは、シクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペンタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペンタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノベンゾイミダゾール、シクロヘキサノベンゾイミダゾール、シクロペンタノベンゾオキサゾール、シクロヘキサノベンゾオキサゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフ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 40 50

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； $NH_2C(=O)$ ；モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル； $C_{1-4}$  アルキル- $OC(=O)$ ； $C_{1-5}$  アルキル- $C(=O)$ -( $C_{1-4}$ ) 分岐もしくは分岐していないアルキル；アミノ- $C_{1-5}$  アルキル；モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ- $C_{1-5}$  アルキル； $R_9$ - $C_{1-5}$  アルキル； $R_{10}$ - $C_{1-5}$  アルコキシ； $R_{11}$ - $C(=O)$ - $C_{1-5}$  アルキル；及び  $R_{12}$ - $C_{1-5}$  アルキル ( $R_{13}$ ) N からなる群から選択される 0 ~ 3 個の基で置換されているもの；

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；

【0058】

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘブ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；

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；

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。）

【0059】

本発明の別の推奨実施形態は A と B とを含有する医薬組成物であって、p 38 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物から選択され、式中  $A_{r_2}$  がナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はインデニルであり、W が酸素であることを特徴とする。

【0060】

別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであって、p 38 キナーゼ阻害剤 B が、WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物から選択され、式中、

$A_{r_1}$  が、チオフエン及びピラゾールから選択され；

X が、0 ~ 2 個のオキソ基又は 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 のアルコキシ又は炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノによって置換されていてもよい炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキルもしくは炭素数 5 ~ 7 のシクロアルケニル、あるいは X がフェニル、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、フラン又はチオフ

エンを表し、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<sub>1-3</sub>アルキル) アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(0)<sub>m</sub>又はハロゲンで任意に置換されていてもよく；

R<sub>1</sub>が、炭素数 1 ~ 4 の分岐又は分岐していないアルキル、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プロピルもしくはシクロヘキシルを表し；

R<sub>3</sub>が、炭素数 1 ~ 4 の分岐又は分岐していないアルキル、フェニル、ピリミジニル、ピラゾリル又はピリジニルであり、これらはそれぞれが上記の最も広いジェネリックな態様に記載されているように任意で置換されていてもよく、又は、アルコキシカルボニルアルキル又はシクロプロピル又はシクロペンチルであり、これらも上記の最も広いジェネリックな態様に記載されているように任意で置換されていてもよいことを特徴とする。

10

#### 【0061】

さらに好ましい実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物から選択され、式中、

A r<sub>1</sub>がピラゾールであり；

X が、1 個のオキソ基又は 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 のアルコキシ又は炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノで置換されていてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニルもしくはシクロヘプテニル、あるいは X がフェニル、ピリジン、フラン又はチオフェンを表し、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<sub>1-3</sub>アルキル) アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(0)<sub>m</sub>又はハロゲンで置換されていてもよいことを特徴とする。

20

#### 【0062】

また、さらに好ましい実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物から選択され、式中、

Y が、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- 又は単結合であり；

Z が、フェニル、イミダゾール、フラン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンスルホキド、ピペリジン、ピリジン、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 - (C<sub>1-3</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル-S(0)<sub>m</sub>、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<sub>1-3</sub>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)<sub>m</sub>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 アミンを表すことを特徴とする。

30

#### 【0063】

さらに別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物から選択され、式中、

40

A r<sub>1</sub>が、ピラゾール環が R<sub>3</sub>で置換されていてもよい 5 - t ブチル - ピラゾール - 3 - イルを表し；

R<sub>3</sub>が、炭素数 1 ~ 4 の分岐又は分岐していないアルキル基、フェニル、ピリミジニル、ピラゾリル又はピリジニルを表し、それぞれが前記の最も広いジェネリックな態様に記載されているように任意で置換されていてもよく、あるいはアルコキシカルボニルアルキル又はシクロプロピル又はシクロペンチルを表し、これらも前記の最も広いジェネリックな態様に記載されているように任意で置換されていてもよいことを特徴とする。

さらに別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するもの

50

であり、p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物から選択され、式中 X がピリジニルであることを特徴とする。

別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される化合物から選択され、式中、ピリジニルが 3 - ピリジニルの位置を介して A r<sub>1</sub> に結合していることを特徴とする。

【 0 0 6 4 】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が WO 00/55139 に開示されているような式 5 で表される以下に示す化合物及びそれらの製薬学的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする。 10

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、 20

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

【 0 0 6 5 】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-モルホリン-4-イルメチル-フル-2-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、 30

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルフェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3,4-ジ(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、 40

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-ピリジン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-テトラヒドロピラン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

【 0 0 6 6 】

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オ 50

キソ-テトラヒドロチオフエン-3-イルメチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(イミダゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[2-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-5-(1-メチル-シクロヘキシル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[2-(5-(1-メチル-シクロヘキシル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-5-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-メトキシ-5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-3-(ジメチルアミノ)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

【0067】

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-3-(メチルスルホニル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

5-t-ブチル-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル、

5-t-ブチル-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}チオフエン-2-カルボン酸メチルアミド、

5-t-ブチル-1-メチル-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル、

5-t-ブチル-1-メチル-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド、

2-アセチルアミノ N-(5-t-ブチル-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]ウレイド}チオフエン-2-イルメチル)アセトアミド、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-シクロヘプテ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

【0068】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-シクロヘプテ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピリジン-4-イル-メチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ジメチルアミノエチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピリジン-3-イル-メチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(フェニル-メチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-フェニルエチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(フラン-2-イル-メチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

10

20

30

40

50

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-イミダゾール-4-イル-エチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、

## 【0069】

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピリジン-2-イル-メチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-3-オキソ-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(1-オキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イルメチル)-3-オキソ-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-3-オキソ-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-オキソ-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-{6-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル}]ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-オキソ-1-ピリジン-4-イルメチル-ピペリジン-4-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

## 【0070】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-オキソ-1-ピリジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-オキソ-1-ピリジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、  
 5-t-ブチル-3-{3-[4-(6-オキソ-1-ピリジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、  
 5-t-ブチル-1-メチル-3-{3-[4-(6-オキソ-1-ピリジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}ピロール-2-カルボン酸メチルエステル、  
 5-t-ブチル-1-メチル-3-{3-[4-(6-オキソ-1-ピリジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}ピロール-2-カルボン酸メチルアミド、  
 5-t-ブチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、  
 5-t-ブチル-1-メチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}ピロール-2-カルボン酸メチルエステル、及び  
 5-t-ブチル-1-メチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-シクロヘキセ-1-エニル)ナフタレン-3-イル]ウレイド}ピロール-2-カルボン酸メチルアミド。

## 【0071】

好ましくは、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p38キナーゼ阻害剤Bが式5で表される以下の化合物及びそれらの製薬学的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする。

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル-メチ

ル)フェニル)ナフタレン-1-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-モルホリン-4-イルメチル-フル-2-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

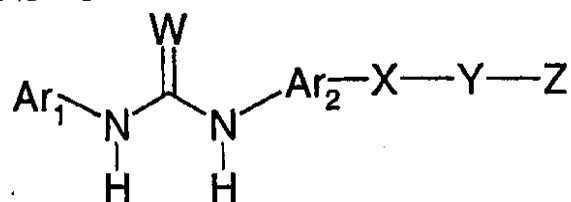
1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素、

1-[5-t-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)ナフタレン-3-イル]尿素。 10

【0072】

さらに別の実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p38キナーゼ阻害剤BがWO00/55139に開示されているような式5aで表される化合物及び製薬学的に許容されるそれらの誘導体から選択されることを特徴とする。

【化7】



**5a**

20

(式中、

Ar<sub>1</sub>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、Ar<sub>1</sub>は1個又はそれより多くのR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>で置換されていてもよく；

Ar<sub>2</sub>は、フェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル及びインドールを表し、それぞれが0～3個のR<sub>2</sub>基で任意に置換されていてもよく； 30

Xは、1～2個のオキシ基又は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（それぞれは分岐又は分岐していない）で置換されていてもよい炭素数5～8のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル；あるいは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ピペリジニル、ベンゾイミダゾール、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルを表し、それぞれ独立して炭素数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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ)カルボニル、NH<sub>2</sub>C(O)、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(O)<sub>m</sub>又はハロゲンの1～3個で置換されていてもよく； 40

【0073】

Yは単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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(O)<sub>m</sub>で置換されていてもよく、またYは、1～2個のオキシ基、ニトリル、フェニル、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 50



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 - ジオキサノニル、1, 3 - ジオキサノリル、1, 4 - ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノスルホキシジル、チオモルホリノスルホニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピロリジニル及びジオキサノニルから選択される複素環を表し、これらのZはそれぞれ、ハロゲン、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、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ようなものである複素環 $C_{1-3}$ アシル、炭素数1～3のアシル、オキサ、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、

10

20

30

40

50

【0074】

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、このパラグラフ前記のヘテロアリール及び複素環を有する、 $C_{1-6}$ アルコキシヘテロアリール $C_{0-3}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0-3}$ アルキル又は複素環 $C_{0-3}$ アルキルの1～2個で置換されていてもよいもの；あるいは、

【0075】

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、 $\text{NH}_2\text{C}(O)$ 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；

(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、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$  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；

10

【0076】

(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、この複素環基はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から独立して選択され、前記フェニル、ナフチル又は複素環基はそれぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 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、 $\text{NH}_2\text{C}(O)$ 及びモノ-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；

20

(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；

30

(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；

【0077】

$\text{R}_2$  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、 $\text{R}_2$  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；

40

$\text{R}_3$  は、(a) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル (pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる群から選択される複素環基であって、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

50

、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、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、 $NH_2C(0)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-5}$ アルキル- $C(0)$ - $C_{1-4}$ アルキル、アミノ -  $C_{1-5}$ アルキル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ -  $C_{1-5}$ アルキル、アミノ -  $S(0)_2$ 、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、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；

10

## 【0078】

(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；

20

30

## 【0079】

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；

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；

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

40

50

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；

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；

【0080】

$R_8$  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。）

【0081】

別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 5 a で表される化合物から選択され、式中  $Ar_2$  がナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はインデニルであり、 $W$  が酸素であることを特徴とする。

別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 5 a で表される化合物から選択され、式中、

$Ar_1$  が、 $R_1$ 、 $R_2$  又は  $R_3$  の 1 ~ 3 個でそれぞれ独立して置換されているチオフェン又はピラゾールであり；

$X$  が、1 ~ 2 個のオキシ基又は 1 ~ 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ又は炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノ鎖（これらはそれぞれ分岐又は分岐していない）で置換されていてもよい、炭素数 5 ~ 7 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、インダニル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ピペリジニル、ベンゾイミダゾール又はピペラジニルを表し、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- $S(=O)_m$  又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

【0082】

$Y$  は単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数 1 ~ 4 の飽和、不飽和の分岐又は分岐していない炭素鎖であって、1 個又はそれより多くの炭素原子が O 又は N で置換されていてもよく、また  $Y$  は、1 ~ 2 個のオキシ基、ニトリル、フェニル、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、フェニル；ピリジニル、イミダゾリル、フラニル及びチエニルから選択されるヘテロアリール；ピペラジニル、2 - オキサ - 5 - アザ - ピシクロ[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、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、チオモルホリノ及びピペリジニルから選択される複素環であり、前記  $Z$  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、モルホリノカルボニル、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 個で置換されていてもよいフェニル、アミノ -  $S(=O)_m$ 、 $C_{1-6}$  アルキル -  $S(=O)_m$ 、又はフェニル環がハロゲン、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 -  $S(=O)_m$  の中から 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 3 】

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(O)<sub>m</sub> 又はアリール $C_{0-3}$ アルキル-S(O)<sub>m</sub> 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のアルコキシの1～2個で置換されていてもよい；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の1～3個で置換されていてもよく、それぞれがさらにハロゲン、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；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、アロイル、炭素数1～3のアシル、炭素数1～6のアルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ $C_{1-3}$ アルキル、ピリジニル $C_{1-3}$ 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 $C_{1-4}$ アルキル、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；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、炭素原子1～6のアルコキシ又はニトリル $C_{1-4}$ アルキル；

## 【 0 0 8 4 】

R<sub>1</sub>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の分岐又は分岐していないアルキル基；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く、かつ1～3個の炭素数1～3のアルキル基で任意に置換されていてもよい、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する1～3個のメチレン基がそれぞれ独立してO、S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、

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1～5の分岐又は分岐していないアルキル基で置換されていてもよい炭素数3～10の分岐アルケニル；あるいは、

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、シクロペンテニル及びシクロヘキセニル；

## 【 0 0 8 5 】

R<sub>2</sub>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の分岐又は分岐していないアルキル；

R<sub>3</sub>はフェニル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル及びピラゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル又は複素環基が、フェニル、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、NH<sub>2</sub>C(O)、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ )アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-5}$ アルキル-C(O)- $C_{1-4}$ アルキル、アミノ- $C_{1-5}$ アルキル、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ )アルキルアミノ- $C_{1-5}$ アルキル、アミノ-S(O)<sub>2</sub>、ジ-( $C_{1-3}$ )アルキルアミノ-S(O)<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>- $C_{1-5}$ アルキル、R<sub>5</sub>

10

20

30

40

50

-  $C_{1-5}$  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、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、

【0086】

ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニルからなる群から選択される縮合アリールであって、前記縮合アリールが、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； $NH_2C(0)$ ；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、

10

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、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、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル；あるいは、

20

【0087】

$R_1$  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； $X$  が、1 個の -  $Y - Z$  に直接結合していることを特徴とする。

30

【0088】

さらに別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 5 a で表される化合物から選択され、式中、

$Ar_1$  がピラゾール；

$X$  が、1 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（それぞれは分岐又は分岐していない）で置換されていてもよい、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル；あるいは、

フェニル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピラジニル、ピペリジニル又はピリミジニルを表し、それぞれ独立して炭素数 1 ~ 2 のアルキル、炭素数 1 ~ 2 のアルコキシ、ヒドロキシ又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；

40

$Z$  が、フェニル；ピリジニル、イミダゾリル及びフラニルから選択されるヘテロアリール；2 - オキサ - 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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノスルホキシド及びピペリジニルから選択される複素環を表し、前記  $Z$  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、モルホリノカルボニル、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

50

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、アミノ - S(0)<sub>m</sub>、 $C_{1-6}$  アルキル - S(0)<sub>m</sub>、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)<sub>m</sub> の中から 1 ~ 3 個で置換されているもの；あるいは、

#### 【0089】

Z が、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)<sub>m</sub>、ピリジニル  $C_{0-3}$  アルキル、テトラヒドロフラニル  $C_{0-3}$  アルキル又はアリール  $C_{0-3}$  アルキル - S(0)<sub>m</sub> 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 のアルコキシの 1 ~ 2 個で置換されていてもよく；あるいは、

Z が、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、ピリジニル  $C_{0-3}$  アルキル、テトラヒドロフラニル  $C_{0-3}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ  $C_{1-3}$  アルキル、炭素数 1 ~ 3 のアシル、ニトリル  $C_{1-4}$  アルキル、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；あるいは、

Z が、分岐又は分岐していない炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素原子 1 ~ 6 のアルコキシ又はニトリル  $C_{1-4}$  アルキル；

#### 【0090】

$R_1$  が、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基；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、シクロヘキサニル及びシクロヘプタニル、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 O、S 及び NH からなる群からそれぞれ独立して選択される基で置換されているもの；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く、かつ、1 ~ 3 個の炭素数 1 ~ 3 の分岐又は分岐していないアルキルで置換されていてもよい炭素数 3 ~ 10 の分岐アルケニル；あるいは、

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、シクロペンテニル及びシクロヘキセニル；

#### 【0091】

$R_2$  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、ニトリルで置換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；

$R_3$  が、フェニル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル又は複素環基は、フェニル、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、フェニル  $C_{1-5}$  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、 $C_{1-3}$  チオアルキル、 $C_{1-3}$  チオアルキル  $C_{1-5}$  アルキル、アミノ、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ、 $NH_2C(0)$  又はモノ - 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 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよいもの；あるいは、

$C_{1-6}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル；あるいは、

$R_3$  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

10

20

30

40

50

～ 3 のアルキル基で置換されていてもよい、シクロプロピル又はシクロペンチル；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いことを特徴とする。

#### 【0092】

別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 5 a で表される化合物から選択され、式中、

Y が、 $-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2-NH-$ 、 $NH-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2(CH_2CH_3)-$  又は単結合；

10

X が、1 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（それぞれは分岐又は分岐していない）で置換されていてもよいシクロヘキセニル；あるいは、

フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピペリジニル又はピリミジニルを表し、それぞれ独立して炭素数 1 ～ 2 のアルキル、炭素数 1 ～ 2 のアルコキシ、ヒドロキシ又はハロゲンの 1 ～ 3 個で置換されていてもよいもの；

#### 【0093】

Z が、フェニル；ピリジニル、イミダゾリル及びフラニルから選択されるヘテロアリール；2 - オキサ - 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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノスルホキシド及びピペリジニルから選択される複素環であり、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、 $C_{1-3}$  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、モルホリノカルボニル、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、アミノ - S(0)<sub>m</sub>、 $C_{1-6}$  アルキル - S(0)<sub>m</sub>、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)<sub>m</sub> の中から 1 ～ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

20

30

Z が、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)<sub>m</sub> 又はアリール  $C_{0-3}$  アルキル - S(0)<sub>m</sub> によって独立して一置換又は二置換されていてもよい、アミノ又はアミノカルボニルの 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 のアルコキシの 1 ～ 2 個で置換されていてもよく；あるいは、

#### 【0094】

Z が、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 ～ 3 のアルキル、ピリジニル  $C_{1-2}$  アルキル、テトラヒドロフラニル  $C_{1-2}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ  $C_{1-3}$  アルキル、炭素数 1 ～ 3 のアシル、ニトリル  $C_{1-4}$  アルキル、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；あるいは、

40

Z が、分岐又は分岐していない炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素原子 1 ～ 6 のアルコキシ又はニトリル  $C_{1-4}$  アルキル；

#### 【0095】

$R_1$  が、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

50



していないアルキル基；

$R_2$ 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、ニトリルで置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 の分岐又は分岐していないアルキル；

$R_3$ が、フェニル、又はピリジニル、ピリミジニル及びピラゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル又は複素環基が、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 の分岐又は分岐していないアルキル、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、 $C_{1-3}$ チオアルキル、 $C_{1-3}$ チオアルキル  $C_{1-5}$ アルキル、アミノ又は  $NH_2C(0)$  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、

$C_{1-3}$ アルコキシカルボニル；あるいは、

$R_3$ 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、シクロプロピル又はシクロペンチルであることを特徴とする。

#### 【0096】

さらに別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 5 a で表される化合物から選択され、式中、

$Ar_1$ が 5 - t - ブチル - ピラゾール - 3 - イルであり、ピラゾール環が 1 ~ 2 個の  $R_2$  又は  $R_3$  で独立して置換され；

X がシクロヘキセニル；あるいは、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピペリジニル又はピリミジニルを表し、それぞれ独立して炭素数 1 ~ 2 のアルコキシ又はヒドロキシで置換されていてもよく；

#### 【0097】

Z が、フェニル；ピリジニル及びフラニルから選択されるヘテロアリール；2 - オキサ - 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、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ及びピペリジニルから選択される複素環であり、前記 Z はそれぞれ、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、オキソ、ヒドロキシ又は  $NH_2C(0)$  の 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

Z が、ヒドロキシ  $C_{1-3}$ アルキル、又は窒素原子がピリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、 $C_{1-3}$ アルコキシ  $C_{1-3}$ アルキル、炭素数 1 ~ 3 のアシル又はニトリル  $C_{1-4}$ アルキル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；あるいは、

Z がニトリル  $C_{1-4}$ アルキル；

$R_3$ が、フェニル、又はピリジニル、ピリミジニル及びピラゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル又は複素環基が、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 ~ 2 のアルキル、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 ~ 2 のアルコキシ、 $C_{1-2}$ チオアルキル、 $C_{1-2}$ チオアルキル  $C_{1-3}$ アルキル、アミノ又は  $NH_2C(0)$  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もの；あるいは、

$C_{1-3}$ アルコキシカルボニル；あるいは、

$R_3$ 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、シクロプロピル又はシクロペンチルであることを特徴とする。

#### 【0098】

さらに別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 5 a で表され、式中 X がピリジニルである化合物から選択されることを特徴とする。

さらにまた別の実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 5 a で表され、式中ピリジニルが 3 - ピリジニル位置を介して  $Ar_1$  に結合している化合物から選択されることを特徴とする。

好ましくは、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナ

ーゼ阻害剤 B が式 5 a で表される以下の化合物及び製薬学的に許容されるそれらの誘導体から選択されることを特徴とする。

【 0 0 9 9 】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-モルホリン-4-イル-メチルフェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[3-(4-モルホリン-4-イル-メチルフェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-モルホリン-4-イル-メチルフラン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル-メチル)シクロヘキセニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-モルホリン-4-イル)エチルフェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-diメチルアミノメチルフェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【 0 1 0 0 】

20

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノ)シクロヘキセニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3,4-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

30

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピペリジン-1-イル-メチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)シクロヘキセニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(2-(ピリジン-4-イル)エチルアミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(ピリジン-3-イル-メチルアミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【 0 1 0 1 】

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(3,4-ジメトキシフェニルメチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

40

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル-メチル)イミダゾール-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル-メチル)イミダゾール-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(フラン

50

-3-イル-メチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(4-ヒドロキシブチルアミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(ピリジン-3-イル-メチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(4-メチル-3-カルバミルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(イミダゾール-2-イル-メチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

## 【0102】

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(3-ヒドロキシモルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N-2-メトキシエチル-N-メチルアミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(4-ヒドロキシモルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル-メチル)シクロヘキセニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル-メチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N,N-ジ-(2-メトキシエチル)アミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(3-シアノプロボキシ)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

## 【0103】

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-モルホリン-4-イル-メチル-ピペリジニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N,N-ジ-(2-シアノエチル)アミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-モルホリン-4-イル-インダ-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(フラン-2-イル-メチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(チオモルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(3-カルボキサミドモルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(2-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(4-ヒドロキシブチルオキシ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[3-t-ブチル-1'H-[1,4']ビピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(フラン-2-イル-メチル)-3-メトキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

## 【0104】

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(モルホリン-4カルボニル)ピラジン-2-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(テトラヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-シアノエチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-アミノピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0105】
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(3-カルバミルフェニル)ナフタレン-1-イル)-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N-(2-シアノエチル)-N-(ピリジン-3-イル-メチル)アミノメチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N-(2-シアノエチル)-N-(ピリジン-2-イル-メチル)アミノメチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N-(2-シアノエチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イル-メチル)アミノメチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)-4-メトキシピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-モルホリン-4-イル-プロピル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(N-(3-メトキシプロピル)アミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0106】
- 1-[3-t-ブチル-1'-メチル-1'H-[1,4']ビピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N-N-ジ-(2-シアノエチル)アミノメチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(4-カルバミルフェニル)ナフタレン-1-イル)-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(テトラ

ヒドロピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[3-t-ブチル-1'-(3-シアノプロピル)-1'H-[1,4']ピピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モル  
 ホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0107】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-メタンスルフィニルフェニル)  
 ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-メタンスルホニルフェニル)  
 ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-スルホアミドフェニル)ナ  
 フタレン-1-イル]-尿素、

10

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)カル  
 ボニルフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(テトラ  
 ヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピラジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(メチル  
 カルボニルアミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-4-カル  
 ボニル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0108】

1-[3-t-ブチル-1'-(3-メチルスルファニルプロピル)-1'H-[1,4']ピピラゾール-5-イル]-3  
 -[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

20

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(モルホリン-4-イル-カル  
 ボニル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(モルホ  
 リン-4-イル-メチル)ピラジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-アミノ  
 ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-メチ  
 ルピペリジン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(2-メ  
 チル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

30

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モル  
 ホリン-4-イル-カルボニル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0109】

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(N,N-  
 ジ-(2-メトキシエチル)アミノメチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オ  
 キソ-チオモルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(テト  
 ラヒドロピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

40

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(モル  
 ホリン-4-イル-メチル)ピラジン-2-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルチオピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(  
 モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(2-メチル-3-オキソ-ピペ  
 ラジン-1-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(ピリジン-3-イル-オキシ)  
 ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0110】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(ピリジン-3-イル-アミノ)

50

ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-カルバミルピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[3-t-ブチル-1'-メチル-1'H-[1,4']ビピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、 10

1-[5-t-ブチル-2-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(ピリジン-3-イル-アミノ)ピリミジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0 1 1 1】

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(チオモルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、 20

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ベンジル-3H-イミダゾール[4,5-b]ピリジン-6-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(ピリジン-3-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-カルボニル)ピリミジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリミジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-アミノ-4-カルバミルフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、 30

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(ピリジン-3-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(ヒドロキシ-ピリジン-3-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリミジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素。

【0 1 1 2】

別の実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38キナーゼ阻害剤Bが、式5aで表される以下の化合物及びそれらの製薬学的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする。 40

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)シクロヘキセニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(ピリジン-3-イル-メチルアミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、 50

- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(4-ヒドロキシブチルアミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0113】
- 1-[5-t-ブチル-2-(4-メチル-3-カルバミルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(4-ヒドロキシモルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル-メチル)シクロヘキセニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル-メチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N,N-ジ(2-メトキシエチル)アミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(3-シアノプロポキシ)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0114】
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-モルホリン-4-イル-メチル-ピペリジニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N,N-ジ(2-シアノエチル)アミノメチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(フラン-2-イル-メチル)-3-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(チオモルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(3-カルボキサミドピペリジン-1-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0115】
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(2-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(4-ヒドロキシブチルオキシ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[3-t-ブチル-1'H-[1,4']ビピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(テトラヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-シアノエチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0116】
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-アミノピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル-メチル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N-(2-シアノエチル)-N-(ピリジン-3-イル-メチル)アミノメチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(4-(N-(2-シアノエチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イル-メチル)アミノメチル)フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 10
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)-4-メトキシピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-モルホリン-4-イル-プロピル)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0117】
- 1-[3-t-ブチル-1'-メチル-1'H-[1,4']ビピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素 20
- 、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(テトラヒドロピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(5-(テトラヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピラジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(メチルカルボニルアミノ)ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[3-t-ブチル-1'-(3-メチルスルファニルプロピル)-1'H-[1,4']ビピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0118】 30
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(テトラヒドロピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルチオピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[3-t-ブチル-1'-メチル-1'H-[1,4']ビピラゾール-5-イル]-3-[4-(6-(モルホリン-4-イル-メチル)フェニル)ナフタレン-1-イル]-尿素、 40
- 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル-アミノ)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(チオモルホリン-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-カルボニル)ピリミジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-メチル)ピリミジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【0119】
- 1-[5-t-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(6-(1-オキソ-チオモルホリン 50

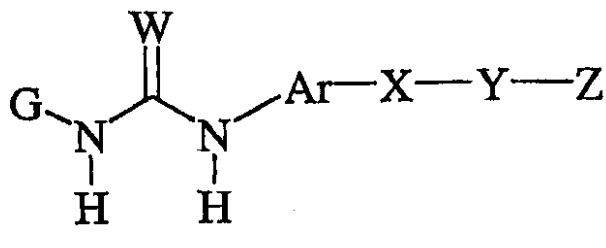


-4-イル-メチル)ピリジン-3-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素、  
1-[5-t-ブチル-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モル  
ホリン-4-イル-メチル)ピリミジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素。

【0120】

別の実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、  
p38キナーゼ阻害剤Bが、WO00/55139に開示されているような式6で表される化合物  
及びそれらの製薬学的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする。

【化8】



**6**

10

(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、

20

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R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>で置換されているもの；

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<sub>4</sub>又はR<sub>5</sub>で置換されていてもよく；

30

【0121】

Xは、1～2個のオキシ基又は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、ペリダジニル、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；

Yは単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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、炭素鎖において、1個又はそれより多くのメチレン基がO、N又はS(O)<sub>m</sub>で置換されていてもよく、またYは、1～2個のオキシ基、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いもの；

40

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-(C<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(O)<sub>m</sub>、CN、CONH<sub>2</sub>、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のアルコキシの1～2個で置換されていてもよいフェニルアミノの1～3個で置換されていてもよいもの；あるいは、

50

## 【0122】

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-(C<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ-C<sub>1-3</sub>アルキル、CONH<sub>2</sub>、フェニルアミノ-C<sub>1-3</sub>アルキル又はC<sub>1-3</sub>アルコキシ-C<sub>1-3</sub>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、NH<sub>2</sub>C(=O)、モノ-もしくはジ-(C<sub>1-3</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1-6</sub>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<sub>1-3</sub>アルキル、イミダゾリル-C<sub>1-3</sub>アルキル、テトラヒドロフラニル-C<sub>1-3</sub>アルキル、ニトリル-C<sub>1-3</sub>アルキル、カルボキサミド-C<sub>1-3</sub>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<sub>1-3</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル-S(=O)<sub>m</sub>、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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノの1~2個で置換されていてもよいフェニル-S(=O)<sub>m</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル-S(=O)<sub>m</sub>、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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノの1~2個で置換されていてもよいフェニル-S(=O)<sub>m</sub>；

## 【0123】

R<sub>1</sub>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、NH<sub>2</sub>C(=O)、モノ-もしくはジ(C<sub>1-3</sub>アルキル)アミノ及びモノ-もしくはジ(C<sub>1-3</sub>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<sub>1-3</sub>アルキル又はアリーの1~3個で置換されていてもよいシクロアルキル、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する1~3個のメチレン基がそれぞれ独立してO、S(=O)<sub>m</sub>、CHOH、>C=O、>C=S又はNHで置換されているもの；あるいは、

## 【0124】

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<sub>1-3</sub>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、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘ

ブタニル、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<sub>1-3</sub>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O、S(O)<sub>m</sub>、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、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、NH<sub>2</sub>C(0)、モノ - もしくはジ - (C<sub>1-3</sub>アルキル)アミノカルボニルの 0 ~ 5 個で置換されているもの、又はO、N及びS(O)<sub>m</sub>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、

10

#### 【0125】

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、

20

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、該炭素鎖において 1 個又はそれより多くのメチレン基がO、NH又はS(O)<sub>m</sub>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、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<sub>1-3</sub>アルキル)アミノで置換されていてもよいもの；

30

#### 【0126】

R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>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<sub>1-3</sub>アルキル - S(O)<sub>m</sub>又はフェニルスルホニル；あるいは、

40

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<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ、ニトリル、ハロゲン；あるいは、

OR<sub>6</sub>；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<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ - S(O)<sub>2</sub>、又はH<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>；

#### 【0127】

R<sub>3</sub>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

50

、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、ピシクロペンタニル、ピシクロヘキサニル、ピシクロヘプタニル、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、 $NH_2C(=O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニル、 $C_{1-5}$  アルキル- $C(=O)$ - $C_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、アミノ -  $S(=O)_2$ 、ジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ -  $S(=O)_2$ 、 $R_7$  -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_8$  -  $C_{1-5}$  アルコキシ、 $R_9$  -  $C(=O)$  -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_{10}$  -  $C_{1-5}$  アルキル ( $R_{11}$ ) N、カルボキシ - モノ - もしくはジ - ( $C_{1-5}$  アルキル) - アミノの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

#### 【0128】

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、 $NH_2C(=O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニル、 $C_{1-4}$  アルキル- $OC(=O)$ 、 $C_{1-5}$  アルキル- $C(=O)$ - $C_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_{12}$  -  $C_{1-5}$  アルキル、 $R_{13}$  -  $C_{1-5}$  アルコキシ、 $R_{14}$  -  $C(=O)$  -  $C_{1-5}$  アルキル又は  $R_{15}$  -  $C_{1-5}$  アルキル ( $R_{16}$ ) N の 0 ~ 3 個で置換されているもの；あるいは、

#### 【0129】

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、ピシクロペンタニル、ピシクロヘキサニル又はピ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、>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)<sub>m</sub>- $C_{1-4}$ 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<sub>17</sub>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<sub>18</sub>又はO R<sub>18</sub>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、

【0130】

R<sub>19</sub>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<sub>20</sub>C(O)N(R<sub>21</sub>)-、R<sub>22</sub>O-もしくはR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>NC(O)-、またはR<sub>26</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>21</sub>)-もしくはR<sub>26</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>21</sub>)-；あるいは、

R<sub>23</sub>R<sub>24</sub>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O、N、H、S(O)<sub>m</sub>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；

【0131】

R<sub>6</sub>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<sub>26</sub>で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル；

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>25</sub>及びR<sub>26</sub>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；

R<sub>11</sub>及びR<sub>16</sub>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；

R<sub>18</sub>は独立して水素、又はオキソもしくはR<sub>25</sub>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；

R<sub>20</sub>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；

R<sub>21</sub>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；

R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>及びR<sub>24</sub>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

10

20

30

40

50

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。)

#### 【0132】

別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 6 で表される化合物から選択され、式中、

G が、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、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、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル ; あるいは、

ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ[1,4]オキサジン - 3 - オンイル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1,3]ジオキサール - 2 - オンイル、ベンゾフラン - 3 - オンイル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジル ; あるいは、

オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ペペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オコソカニル(oxocanyl)、ヘプタカニル(heptacanyl)、チオキサニル又はジチアニルを表し、G が 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ることを特徴とする。

#### 【0133】

さらなる推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 6 で表される化合物から選択され、式中、

G がフェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、インダニル、インデニル、インドリル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルを表し、G が 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 ;

$A_r$  が、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、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  $R_5$  の基で置換されていてもよく ;

X が、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、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニル ;

Y が単結合、又は炭素原子の 1 つが 0、N 又は  $S(0)_m$  で置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の炭素数 1 ~ 4 の炭素鎖であって、該炭素鎖において、Y が、1 ~ 2 個のオキシ基、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 ;

#### 【0134】

Z が、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、フラニル、チエニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシジル、ピラニル、ピロリジニルを表し、それぞれが、ニトリル、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ アルキル) アミノ、 $CONH_2$  又は

10

20

30

40

50

OH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、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、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を表し、それぞれが、ニトリル、炭素数1～3のアルキル、炭素数1～3のアルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ、 $CONH_2$ 又はOHの1～3個で置換されていてもよいもの；あるいは、

ニトリル、 $C_{1-6}$ アルキル-S(O)<sub>m</sub>、ハロゲン、ヒドロキシ、炭素数1～4のアルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノカルボニル又は $NH_2C(O)$ ；

#### 【0135】

$R_1$ がそれぞれ独立して、部分的もしくは全体的に任意でハロゲン化されていてもよい炭素数3～6のアルキルであって、炭素数3～6のシクロアルキル、フェニル、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1～3のアルキル、ヒドロキシ、ニトリル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のアルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよいもの；あるいは、

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、ビスシクロペンタニル又はビスシクロヘキサニルであって、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、CN、ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル又はフェニルの1～3個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する1～3個のメチレン基がそれぞれ独立してO、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 又はNHで置換されているもの；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；

#### 【0136】

$R_2$ が独立して、ハロゲン、炭素数1～3のアルコキシ、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル-S(O)<sub>m</sub>、フェニルスルホニル又はニトリル；

$R_3$ は独立して、フェニル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピロリリジニル、イミダゾリル、ピラゾリルで、それぞれが、フェニル、ナフチル、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アル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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、オキソ、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、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロアリアル部位もしくは複素環部位がこのパラグラフ前記に挙げたようなものであるヘテロアリアルオキシもしくは複素環オキシ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロアリアル部位もしくは複素環部位がこのパラグラフ前記に挙げたようなものであるヘテロアリアルアミノもしくは複素環アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノカルボニル、 $C_{1-5}$ アルキル-C(O)- $C_{1-4}$ アルキル、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-S(O)<sub>2</sub>、 $R_7$ - $C_{1-5}$ アルキル、 $R_8$ - $C_{1-5}$ アルコキシ、 $R_9$ -C(O)- $C_{1-5}$ アルキル、 $R_{10}$ - $C_{1-5}$ アルキル( $R_{11}$ )N、カルボキシ-モノ-もしくはジ-( $C_{1-5}$ )アルキル-アミノの1～3個で置換されているもの；あるいは、

10

20

30

40

50

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 ~ 3 のアルキル又は炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ；あるいは、

【0137】

$OR_{18}$  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、

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ ； $R_{23}R_{24}NC(O)-$ ； $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$ ；あるいは、

$R_{23}R_{24}NC(O)-$  で置換されている炭素数 2 ~ 4 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 ~ 4 の分岐もしくは分岐されていないアルキニル炭素鎖で、1 ~ 2 個のオキソ基、ピロルジニル、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；ならびに

$R_{23}$  及び  $R_{24}$  は一緒になってイミダゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はピリジニル環を形成してもよい、ことを特徴とする。

【0138】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 6 で表される化合物から選択され、式中、

G が、フェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、インダニル、インドリル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルを表し、G が 1 個又はそれより多くの  $R_1$ 、 $R_2$  又は  $R_3$  で置換され；

A r がナフチル；

X が、フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルを表し、それぞれが独立して炭素数 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 -  $S(O)_n$  又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

Y が単結合、又は炭素原子の 1 つが O、N 又は S で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 の飽和炭素鎖であって、炭素鎖において Y は 1 個のオキソ基によって独立して置換されていてもよく；

【0139】

Z が、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、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシド、ピラニル又はピロリジニルを表し、それぞれが、炭素数 1 ~ 2 のアルキル又は炭素数 1 ~ 2 のアルコキシの 1 ~ 2 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、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、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル又はテトラヒドロピリミドニルを表し、炭素数 1 ~ 2 のアルキル又は炭素数 1 ~ 2 のアルコキシの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ；

$R_1$  がそれぞれ独立して、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 3 ~ 5 のアルキルであって、該アルキルが、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 ~ 3 のアルキル、ヒドロキシ、ニトリル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 のアルコキシの 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニルで置換されていてもよいもの；あるいは、

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、ピシクロペンタニル又はピシクロヘキサニルであって、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

10

20

30

40

50



1 ~ 3 のアルキル基、C N、ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル又はフェニルの1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの、および、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、ビスシクロペンタニル又はビスシクロヘキサニルの類似化合物で、環を構成する1 個のメチレン基が酸素で置換されているもの；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 ~ 2 のアルキル基を3 個それぞれ独立して有するシリル；

【0140】

R<sub>2</sub>がそれぞれ独立して、臭素、塩素、フッ素、メトキシ、メチルスルホニル又はニトリル；

R<sub>3</sub>がそれぞれ独立してフェニル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリリジニル、2, 5 - ピロリジン - ジオニル、イミダゾリル、ピラゾリルで、これらそれぞれが、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 ~ 3 のアルキル、ハロゲン、オキシ、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 のアルキルオキシの1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；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<sub>17</sub>で置換されていてもよい、炭素数1 ~ 3 のアルキル又は炭素数1 ~ 3 のアルコキシ；あるいは、

O R<sub>18</sub>又はO R<sub>18</sub>で置換されていてもよい炭素数1 ~ 3 のアルキル；あるいは、

R<sub>19</sub>で置換されていてもよい、アミノ又はモノ - もしくはジ - (C<sub>1-3</sub>アルキル) アミノ；あるいは、

R<sub>20</sub>C(O)N(R<sub>21</sub>)-、R<sub>22</sub>O-、R<sub>23</sub>R<sub>24</sub>NC(O)-、R<sub>26</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sub>21</sub>)-又はR<sub>26</sub>C(O)CH<sub>2</sub>N(R<sub>21</sub>)-；あるいは

R<sub>23</sub>R<sub>24</sub>NC(O)-で置換されている炭素数2 ~ 4 のアルケニル；あるいは、

ピロルジニル又はピロリルで置換された炭素数2 ~ 4 のアルキニル；ならびに

R<sub>23</sub>及びR<sub>24</sub>は一緒になってモルホリニルを形成してもよい、ことを特徴とする。

【0141】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤Bが式6で表される化合物から選択され、式中、

Gがフェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ジヒドロベンゾフラニル、インダニル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルを表し、Gが1 個又はそれより多くのR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>によって置換され；

A<sub>r</sub>が1 - ナフチル；

Xがフェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニル；

Yが単結合、又は-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-O-、-S-、-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-又は-NH-；

R<sub>1</sub>がそれぞれ独立して、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、フェニルで置換されていてもよい炭素数3 ~ 5 のアルキル；あるいは、

シクロプロピル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル及びビスシクロペンタニルで、これらが1 ~ 3 個の部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよいメチル基、C N、ヒドロキシメチル又はフェニルで置換されていてもよいもの、又はメチル置換の2 - テトラヒドロフラニル；あるいは、

トリメチルシリル；

【0142】

R<sub>3</sub>がそれぞれ独立して、フェニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリリジニル、2, 5 - ピロリジン - ジオニル、イミダゾリル又はピラゾリルで、いずれも、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 ~ 2 のアルキルで置換されていてもよいもの；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、またはジエチルアミノで置換されていてもよい、炭素数1 ~ 3 のアルキル又は炭素数1 ~ 3 のアルコキシ；あるいは、

10

20

30

40

50

$OR_{18}$  又は  $OR_{18}$  で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 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 - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミ  
 ノ ; あるいは、

$CH_3C(O)NH-$ 、 $R_{22}O-$ 、 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 、 $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$  又は  $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$  ; あるいは、

$R_{23}R_{24}NC(O)-$  で置換されている炭素数 2 ~ 4 のアルケニル ; あるいは、

ピロルジニル又はピロリルで置換された炭素数 2 ~ 4 のアルキニル ;

$R_{23}$  及び  $R_{24}$  は水素、又は  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  が一緒になってモルホリノを形成してもよく ;  
 ならびに  $R_{26}$  がモルホリノ、であることを特徴とする。

#### 【0143】

さらに推奨される実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 6 で表される化合物から選択され、式中、

G がフェニル、ピリジニル又はナフチルを表し、G が 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 ;

X が、イミダゾリル又はピリジニル ;

Y が、 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-NH-$  ;

Z が、モルホリノ ;

$R_1$  がそれぞれ独立して、t - ブチル、sec-ブチル、t - アミル又はフェニル ;

$R_2$  が塩素、

$R_3$  が独立してメチル、メトキシ、メトキシメチル、ヒドロキシプロピル、アセトアミ  
 ド、モルホリノ又はモルホリノカルボニル、であることを特徴とする。

#### 【0144】

さらに推奨される実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 6 で表される化合物から選択され、式中、X がピリジニルであることを特徴とする。

さらに推奨される実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 6 で表される化合物から選択され、式中、3 - ピリジニル位置を介してピリジニルが A r に結合していることを特徴とする。

好ましくは、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が、式 6 で表される以下の化合物及びそれらの製薬学的に許容できる誘導体  
 から選択されることを特徴とする。

#### 【0145】

1-(3-シアノ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-フルオロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-ヨード-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-m-トリル-尿素、

1-(4-メチルスルファニル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

20

30

40

50

- 1-(4-クロロ-3-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(2,5-ジクロロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【 0 1 4 6 】
- 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素、
- 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-フェニル-尿素、
- 1-(3-クロロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 10
- 1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(2,4,6-トリクロロ-フェニル)-尿素、
- 1-(2-メチル-3-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(4-メチル-2-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(2,3-ジクロロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 20
- 1-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(2-クロロ-6-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【 0 1 4 7 】
- 1-(4-メチル-3-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 30
- 1-(2,4-ジメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(2,3-ジメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(4-シアノ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-尿素、
- 1-ピフェニル-4-イル-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 40
- 1-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(3-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 【 0 1 4 8 】
- 1-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、
- 1-(2-メチルスルファニル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イ 50

- ル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(2,4,5-トリメチル-フェニル)-尿素、  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素、  
 1-(3-メチルスルファニル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-フルオロ-5-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【0149】  
 1-(4-エトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4,5-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-イソプロピル-6-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-イソプロピル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-エチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【0150】  
 1-(2-エトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-ブトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 4-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-安息香酸エチルエステル、  
 1-(4-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2,6-ジブromo-4-イソプロピル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタ

- レン-1-イル]-尿素、  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(4-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル)-尿素、  
 5-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-イソフタル酸ジメチルエステル、  
 1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-安息香酸エチルエステル、  
 1-(5-t-ブチル-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 10
- 【0151】  
 1-(2-ヒドロキシメチル-4-フェニル-シクロヘキシル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-メチルスルファニル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(4-ペンチルオキシ-ピフェニル-3-イル)-尿素、  
 4-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-安息香酸メチルエステル、 20  
 1-(2,5-ジエトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-ベンゾチアゾル-6-イル-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(2,5-ジエトキシ-4-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-ベンズアミド、  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-フェノキシ-フェニル)-尿素、  
 【0152】  
 1-(5-エタンスルホニル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 30  
 4-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-N-フェニル-ベンズアミド、  
 1-(2-メチル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-ブチル-4-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-ベンゼンスルホンアミド、  
 1-[3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 40  
 1-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-クロロ-2-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)- 50

ナフタレン-1-イル]-尿素、

【 0 1 5 3 】

1-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル)-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-フェノキシ-フェニル)-尿素、

1-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-クロロ-2,4-ジメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【 0 1 5 4 】

1-(2-t-ブチル-5-メチル-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-t-ブチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(4-メチル-ピフェニル-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(4-t-ブチル-ピフェニル-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-クロロ-2,4-ジメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-イソプロピル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-sec-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【 0 1 5 5 】

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-プロピル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(4-{6-[(3-メトキシ-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル})-ナフタレン-1-イル)-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-イミダゾール-1-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-{4-[6-(3-メトキシ-プロピルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

10

20

30

40

50

- 1-(5-t-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-モルホリン-4-イル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(6-t-ブチル-2-クロロ-3-メチル-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素、  
**【 0 1 5 6 】**  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-尿素、 10  
 1-[5-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロピル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 20  
 1-[5-t-ブチル-2-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アセトアミド、  
 及びこれらの製薬学的に許容される誘導体。  
**【 0 1 5 7 】**  
 1-(2-t-ブチル-5-メチル-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 30  
 1-(3-t-ブチル-フェニル)-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-t-ブチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-メチル-ピフェニル-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-t-ブチル-ピフェニル-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-クロロ-2,4-ジメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、 40  
 1-(5-イソプロピル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-sec-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-プロピル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-5-

イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0158】

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

10

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(4-{6-[(3-メトキシ-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-イミダゾール-1-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

20

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-{4-[6-(3-メトキシ-プロピルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

【0159】

1-(5-t-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-モルホリン-4-イル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(6-t-ブチル-2-クロロ-3-メチル-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(6-t-ブチル-2-クロロ-3-メチル-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-チオモルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

30

1-[2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-尿素、

1-[5-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

40

【0160】

1-[5-(1-シアノ-シクロプロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-3-[4-(5-ピリジン-4-イルメチル-ピリジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

50



1-[5-t-ブチル-2-(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロピル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 2-[4-t-ブチル-2-(3-{4-[6-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェノキシ]-アセトアミド、  
 3-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ベンズアミド、及び  
 4-t-ブチル-2-{3-[4-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-ベンズアミド。

10

## 【0161】

より好ましくは、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p38キナーゼ阻害剤Bが、式6で表される以下の化合物及びそれらの製薬学的に許容できる誘導体から選択されることを特徴とする。

1-(2-t-ブチル-5-メチル-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-t-ブチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-メチル-ピフェニル-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(4-t-ブチル-ピフェニル-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-イソプロピル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-sec-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

20

## 【0162】

1-(5-t-ブチル-2-メトキシメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(4-{6-[(3-メトキシ-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、及び  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナ

30

40

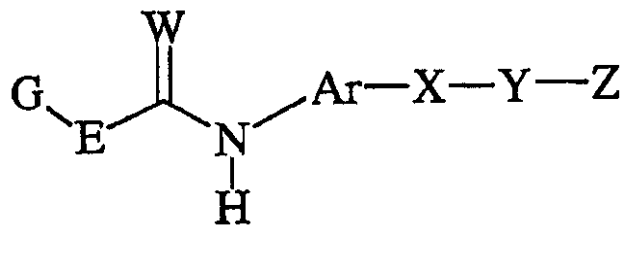
50

フタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アセトアミド。

【0163】

別の推奨実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p38キナーゼ阻害剤Bが、WO00/55139に開示されているような式7で表される化合物及びそれらの製薬学的に許容される誘導体から選択されることを特徴とする。

【化9】



10

(式中、

Eは炭素又は-O-、-NH-及び-S-から選択されるヘテロ原子基を表し；

Gは、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、

20

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R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>で置換され；

【0164】

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<sub>4</sub>又はR<sub>5</sub>で任意に置換されていてもよく；

30

Xは、1～2個のオキシ基又は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（それぞれ分岐もしくは分岐していない）で置換されていてもよい、炭素数5～8のシクロアルキル又はシクロアルケニル；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<sub>1-3</sub>アルキル）アミノ、モノ-もしくはジ-（C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ）カルボニル、NH<sub>2</sub>C(=O)-、C<sub>1-6</sub>アルキル-S(=O)<sub>n</sub>又はハロゲンの1～3個で置換されていてもよく；

40

【0165】

Yは単結合、又は部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数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、該炭素鎖において、1個又はそれより多くの炭素原子が0、N又はS(=O)<sub>n</sub>で置換されていてもよく、またYは、1～2個のオキシ基、ニトリル、フェニル、又は1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい1個又はそれより多くの炭素数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

50

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、 $C_{1-3}$ 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、

#### 【0166】

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；

#### 【0167】

$R_1$  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、前記の炭素数 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の 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキルの類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基が独立して O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$  又は  $NH$  で置換されているもの；あるいは、

#### 【0168】

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、

10

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、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の 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキルの類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基が独立して O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$  又は  $NH$  で置換されているもの；あるいは、

#### 【0169】

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、 $NH_2C(O)$ 、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノカルボニルの 1 ~ 5 個で置換されているもの、又は炭素数 3 ~ 10 の分岐もしくは分岐していないアルケニルであって、O、 $N$  及び  $S(O)_m$  から選択される 1 個又はそれより多くのヘテロ原子が介在していてもよいもの；あるいは、

20

30

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前記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、該炭素鎖中の 1 個又はそれより多くのメチレン基が O、 $NH$  又は  $S(O)_m$  で置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基が独立して、1 ~ 2 個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロルジニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキル 1 個以上、ニトリル、ホルノ、ペリジニル、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；

40

#### 【0170】

$R_2$ 、 $R_4$  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

50

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 -  $S(O)_m$ 、又はフェニル -  $S(O)_m$ ；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 -  $S(O)_m$  -、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 -  $S(O)_m$  - 又はアリール  $C_{0-3}$  アルキル -  $S(O)_m$  - で独立して一置換もしくは二置換されていてもよいアミノであり、この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 のアルコキシの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいものを表し；

10

# 【0171】

$R_3$  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  $C_{1-5}$  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、 $NH_2C(O)$ 、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、

20

30

# 【0172】

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

40

50

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、

#### 【0173】

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、

$R_{20}C(O)N(R_{21})$  -、 $R_{22}O$  -、 $R_{23}R_{24}NC(O)$  -、 $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$  -、 $R_{23}R_{24}NC(O)$  -  $C_{1-3}$  アルコキシ又は  $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$  - ；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、該炭素鎖において 1 個又はそれより多くのメチレン基が O、N、 $S(O)_m$  で置換されていてもよく、また前記アルキニル基が、1 ~ 2 個のオキシ基、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；

#### 【0174】

$R_6$  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；

10

20

30

40

50

$R_{11}$  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；

【0175】

$R_{20}$  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。）

【0176】

推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 7 で表される化合物から選択され、式中、

E が、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-O-$  を表し；

W が酸素を表し；

G が、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、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、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル；  
あるいは、

ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ[1,4]オキサジン - 3 - オンイル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソール - 2 - オンイル、ベンゾフラン - 3 - オンイル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジル、クロモイル；  
あるいは、

オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]オキサジニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリノ、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル(oxocanyl)、ヘプタカニル(heptacanyl)、チオキサニル又はジチアニルを表し、G が 1 個又はそれより多くの  $R_1$ 、 $R_2$  又は  $R_3$  で置換されていてもよいことを特徴とする。

【0177】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 7 で表される化合物から選択され、式中、

E が  $-NH-$  を表し；

10

20

30

40

50

G が、フェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1,4]オキサジニル、インダニル、インデニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル又はインドリノニルを表し、G が 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；

A r が、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、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  $R_5$  基で任意に置換されていてもよく、  
【0178】

X が、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、ペペリジニル、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 -  $S(O)_m$  又はハロゲンの 1 ~ 3 個で置換されていてもよく；

Y が単結合、又は炭素数 1 ~ 4 の飽和、不飽和炭素鎖であって、炭素鎖において 1 個又はそれより多くの炭素原子が O、N 又は  $S(O)_m$  で置換されていてもよく、また Y は、1 ~ 2 個のオキソ基、ニトリル、フェニル、又は 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい 1 個又はそれより多くの炭素数 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；

【0179】

Z がフェニル；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、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリアル；2 - オキサ - 5 - アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、テトラヒドロピリミドニル、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、テトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキサノニル、1, 3 - ジオキサニル、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、ペペリジニル、ペペリジノニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシジル、ピロリジニル及びジオキサノニルから選択される複素環であり、これらそれぞれが、ニトリル、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ、 $CONH_2$  又は OH の 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

Z が、フェニ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アルで置換されていてもよく、さらにこれらの置換基それぞれがハロゲン、炭素数 1 ~ 3 のアルキル又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシで置換されていてもよいもの；あるいは、

Z が、ニトリル、ニトリル  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $S(O)_m$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、 $C_{1-3}$  アシルアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、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、又はアミノ  $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $C_{1-3}$  アルコキシ  $C_{1-3}$  アルキルで一置換もしくは二置換されたアミノを表し；

【0180】

$R_1$  がそれぞれ独立して、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 ~ 6 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 O、N 又は  $S(O)_m$  で独立して置換されていてもよく、また、前記炭素数 1 ~ 6 のアルキルは、炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキル、オキソ、フェニル、ジオキサノニル、ピロリジニル、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、上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

10

20

30

40

50



素数 1 ~ 3 のアルキル、ヒドロキシ、ニトリル及び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；あるいは、

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、ビスシクロペンタニル又はビスシクロヘキサニルであって、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  $C_{1-3}$  アルキル又はフェニルの 1 ~ 3 個で任意に置換されていてもよいもの、又はそのようなシクロアルキル基の類似化合物で、環を構成する 1 ~ 3 個のメチレン基がそれぞれ独立して O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$  又は NH で置換されているもの；あるいは、

オキソ；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あって、1 個又はそれより多くのメチレン基が O、NH 又は  $S(O)_m$  で置換されていてもよく、かつ、前記アルキニル基は独立して、1 ~ 2 個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロリジニル、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、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アルキニル炭素鎖；あるいは、

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

10

20

#### 【0181】

$R_2$  がそれぞれ独立して、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 ~ 5 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、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい  $C_{1-2}$  アルキル -  $S(O)_m$  又はフェニル -  $S(O)_m$ ；あるいは、

炭素数 1 ~ 3 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 ~ 3 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 -  $S(O)_m$  -、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 ~ 3 のアシル、 $C_{1-4}$  アルキル -  $S(O)_m$  - 又はアリール  $C_{0-3}$  アルキル -  $S(O)_m$  - で独立して一置換もしくは二置換されていてもよいアミノであり、この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 ~ 3 のアルキル又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシの 1 ~ 2 個で置換されていてもよいものを表し；

30

#### 【0182】

$R_3$  が独立して、フェニル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、[1,3,4]オキサジアゾール、ピラゾリルであって、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 のアルキル、シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、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、オキソ、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、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、 $NH_2C(O)$ 、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、モノ - もしくはジ -

40

50

( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ )アルキルアミノ -  $C_{1-5}$ アルキル、モノ - もしくはジ - ( $C_{1-3}$ 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、

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 ~ 3のアルキル又は炭素数1 ~ 4のアルコキシ；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、

10

#### 【0183】

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 、 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 、 $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{23}R_{24}NC(O)-C_{1-2}$ アルコキシ又は $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$ ；あるいは、

$R_{23}R_{24}NC(O)-$ で置換されている炭素数2 ~ 4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 ~ 4の分岐もしくは分岐していないアルキニル炭素鎖で、該炭素鎖においてメチレン基の1つが酸素で置換されていてもよく、また該アルキニル基が、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アルキニル炭素鎖；あるいは、

20

炭素数1 ~ 3のアシルを表し；ならびに、

$R_{23}$ 及び $R_{24}$ が一緒になってイミダゾリル、ピペリジニル、モルホリノ、ピペラジニル又はピリジニル環を形成してもよいことを特徴とする。

#### 【0184】

さらなる推奨実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p38キナーゼ阻害剤Bが式7で表される化合物から選択され、式中、

Gが、フェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、インダニル、インドリル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルを表し、Gが1個又はそれより多くの $R_1$ 、 $R_2$ 又は $R_3$ で置換されていてもよく；

30

A<sub>r</sub>がナフチルを表し；

Xが、フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラ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 -  $S(O)_n$ 又はハロゲンの1 ~ 3個で置換されていてもよく；

Yが単結合、又は炭素数1 ~ 4の飽和炭素鎖であって、炭素鎖中、1個又はそれより多くの炭素原子がO、N又はSによって置換されていてもよく、またYがニトリル又はオキソによって独立して置換されていてもよく；

40

Zがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシド、ピラニル、ピロリジニル、フェニルピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、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、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル又はテトラヒドロピリミドニルであり、これらそれぞれが、炭素数1 ~ 2のアルキル又は炭素数1 ~ 2のアルコキシ1 ~ 2個で置換されていてもよいもの；あるいは、

Zが、ヒドロキシ、炭素数1 ~ 3のアルキル、炭素数1 ~ 3のアルコキシ、 $C_{1-3}$ アシルアミノ、 $C_{1-3}$ アルキルスルホニル、ニトリル $C_{1-3}$ アルキル又は $C_{1-3}$ アルコキシ $C_{1-3}$ アルキルで一置換もしくは二置換されたアミノを表し；

50

## 【0185】

$R_1$ がそれぞれ独立して、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 ~ 5 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 ~ 5 のアルキルは、オキソ、ジオキサニル、ピロリジニル、フリル又はフェニルで置換されていてもよく、上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 ~ 3 のアルキル、ヒドロキシ、ニトリル及び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 のアルコキシの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；あるいは、

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、ビスシクロペンタニル又はビスシクロヘキサニルであって、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 $C_{1-3}$ アルキル又はフェニルの 1 ~ 3 個で任意に置換されていてもよいもの、又は、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、ビスシクロペンタニル又はビスシクロヘキサニルの類似化合物で、環を構成する 1 個のメチレン基が酸素で置換されているもの；あるいは、

オキソ；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 ~ 4 のアルキニルであって、1 個又はそれより多くのメチレン基が酸素で置換されていてもよく、かつ、アルキニルが 1 ~ 2 個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロリジニル、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、ニトリル、モルホリノ、ペリリジニル、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アルキニル；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 ~ 2 のアルキル基を 3 個有するシリルを表し；

## 【0186】

$R_2$ がそれぞれ独立して、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 ~ 4 のアルキル、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 のアルコキシ、臭素、塩素、フッ素、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メチル -  $S(0)_m$ 、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよいエチル -  $S(0)_m$ 又はフェニル -  $S(0)_m$ ；あるいは、

$R_2$ が、窒素原子が炭素数 1 ~ 3 のアルキルもしくはフェニルで一置換もしくは二置換されている、モノ - もしくはジ -  $C_{1-3}$ アシルアミノ、アミノ -  $S(0)_m$ もしくは $S(0)_m$ アミノ、ニトリル、ニトロ又はアミノを表し；

## 【0187】

$R_3$ がそれぞれ独立して、フェニル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、2, 5 - ピロリジン - ジオニル、イミダゾリル、[1,3,4]オキサジアゾール、ピラゾリルであって、これらはそれぞれ、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 ~ 3 のアルキル、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、ニトリル及び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 のアルコキシの 1 ~ 3 個で置換されていてもよいもの；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く、または $R_{17}$ で置換されていてもよい、炭素数 1 ~ 3 のアルキル又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ；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 ~ 3 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 - ( $C_{1-3}$ アルキル) アミノ；あるいは、

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 、 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 、 $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 、 $NH_2C(O)$ メトキシ又は $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$ ；あるいは、

$R_{23}R_{24}NC(O)-$ で置換されている炭素数 2 ~ 4 のアルケニル；あるいは、

10

20

30

40

50

ピロルジニル又はピロリルで置換されている炭素数 2 ~ 4 のアルキニル ; あるいは炭素数 1 ~ 3 のアシルを表し ;

$R_{23}$  及び  $R_{24}$  が一緒になってモルホリノを形成してもよいことを特徴とする。

#### 【 0 1 8 8 】

別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 3 8 キナーゼ阻害剤 B が式 7 で表される化合物から選択され、式中、

G が、フェニル、ピリジニル、ピリドニル、2 - ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ジヒドロベンゾフラニル、インダニル、5 - インドリル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 8 - イル、ベンゾオキサロリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルを表し、G が 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 ;

A r が 1 - ナフチルを表し ;

X が、フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル又はピラジニルを表し ;

Y が単結合、又は -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-O-、-S-、-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-、C H<sub>2</sub>(CN)CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub> 又は -NH- を表し ;

Z がモルホリノ、ジオキサラニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、2 - オキサ - 5 - アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシフェニルピペラジニル、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、N , N - ジ C<sub>1-3</sub>アルコキシ C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>アシルアミノ、C<sub>1-3</sub>アルキルスルホニル又はニトリル C<sub>1-3</sub>アルキルを表し ;

#### 【 0 1 8 9 】

$R_1$  がそれぞれ独立して、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよく、1 個又はそれより多くの炭素原子が独立して酸素又は窒素で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 5 のアルキルであって、オキソ、ジオキサラニル、ピロリジニル、フリル、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシで置換されていてもよいフェニルを置換基として任意に有するもの ; あるいは、

シクロプロピル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル及びビシクロペンタニルであって、1 ~ 3 個の部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよいメチル基、ニトリル、ヒドロキシメチル又はフェニルで置換されていてもよいもの、又は、メチルで置換された 2 - テトラヒドロフラニル ; あるいは、

トリメチルシリル ; あるいは、

プロピニル置換ヒドロキシ又はテトラヒドロピラン - 2 - イルオキシを表し ;

$R_2$  は、窒素原子が炭素数 1 ~ 3 のアルキルもしくはフェニルで一置換もしくは二置換されている、モノ - もしくはジ - C<sub>1-3</sub>アシルアミノ、アミノ - S(O)<sub>m</sub> もしくは S(O)<sub>m</sub> アミノ、臭素、塩素、フッ素、ニトリル、ニトロ、アミノ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよいメチルスルホニル、又はフェニルスルホニルを表し ;

#### 【 0 1 9 0 】

$R_3$  がそれぞれ独立して、フェニル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、2 , 5 - ピロリジン - ジオニル、イミダゾリル、[1,3,4]オキサジアゾール又はピラゾリルであって、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 ~ 2 のアルキルで置換されていてもよいもの ; 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、またはジエチルアミノで置換されていてもよい、炭素数 1 ~ 3 のアルキル又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ ; あるいは、

O R<sub>18</sub> 又は O R<sub>18</sub> で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 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<sub>1-3</sub>アルキル ) アミノ ; あるいは、

CH<sub>3</sub>C(O)NH-、 $R_{22}$ O-、 $R_{23}R_{24}$ NC(O)-、 $R_{26}$ CH<sub>2</sub>C(O)N( $R_{21}$ )-、NH<sub>2</sub>C(O)メトキシ又は  $R_{26}$ C(O)CH<sub>2</sub>N( $R_{21}$ )- ; あるいは、

10

20

30

40

50

$R_{23}R_{24}NC(0)$ -で置換されている炭素数 2 ~ 4 のアルケニル ; あるいは、  
ピロリジニル又はピロリルで置換されている炭素数 2 ~ 4 のアルキニル ; あるいは  
炭素数 1 ~ 2 のアシルを表し ;

$R_{23}$  及び  $R_{24}$  が水素、又は  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は一緒になってモルホリノを形成してもよく ;  
ならびに、

$R_{26}$  がモルホリノであることを特徴とする。

#### 【 0 1 9 1 】

別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が式 7 で表される化合物から選択され、式中、

G が、フェニル、ピリジニル、5 - インドリル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1,4] オキサジン - 8 - イル、ベンゾオキサロリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル又は 2 - ナフチルを表し、G が 1 個又はそれより多くの  $R_1$ 、 $R_2$  又は  $R_3$  で置換されていて  
もよく ;

X が、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し ;

Y が単結合、又は  $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-NH-$  を表し ;

Z がモルホリン - 4 イル、ジオキサラン - 2 イル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、2 - オキサ - 5 - アザ - ピシクロ [2.2.1] ヘプト - 5 イル、メトキシフェニルピペラジニル、ヒドロキシ、メチル、N , N - ジメトキシエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニル又はシアノエチルを表し ;

#### 【 0 1 9 2 】

$R_1$  がそれぞれ独立して、t - ブチル、sec - ブチル、t - アミル、フェニル、テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシプロピニル、ヒドロキシプロピニル、トリハロメチル、2 , 2 - ジエチルプロピオニル又はシクロヘキサニルを表し ;

$R_2$  が、塩素、ニトロ、アミノ、ニトリル、メチルスルホニルアミノ、ジアセチルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、N , N - ジ (メチルスルホニル) アミノ、メチルスルホニル又はトリハロメチルスルホニルを表し ;

$R_3$  が独立して、メチル、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ、メトキシメチル、ヒドロキシプロピル、ジメチルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $NH_2C(0)$  メトキシ、アセチル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、モルホリノ又はモルホリノカルボニルであることを特徴とする。

#### 【 0 1 9 3 】

さらに別の推奨実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が、X がピリジニルである式 7 で表される化合物から選択されることを特徴とする。

さらに推奨される実施形態においては、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が、3 - ピリジニル位置を介してピリジニルが Ar に結合している式 7 で表される化合物から選択されることを特徴とする。

好ましくは、本発明は A と B とを含有する医薬組成物に関するものであり、p 38 キナーゼ阻害剤 B が、式 7 で表される以下の化合物及びそれらの製薬学的に許容できる誘導体から選択されることを特徴とする。

#### 【 0 1 9 4 】

1-(4-t-ブチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ピペリジン-1-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(4-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

10

20

30

40

50

1-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-カルバミン酸 3-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジン-2-イルアミノ)-プロピルエステル、

1-(6-t-ブチル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0195】

N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アセトアミド、

1,3-ビス-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-3-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル)-2-ヒドロキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-3-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-p-トリルオキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素、

1-[2-(2-メトキシ-フェノキシ)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-ナフタレン-1-イル-尿素、

1-{5-t-ブチル-2-メチル-3-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プロプ-1-イニル]-フェニル}-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0196】

1-{5-t-ブチル-2-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プロプ-1-イニル]-フェニル}-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(2-メトキシ-ジベンゾフラン-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(2,5-ジ-t-ブチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[3-(4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-尿素、

【0197】

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-フェニル)-尿素、

10

20

30

40

50

1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

フラン-2-カルボン酸 (4-t-ブチル-2-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アミド、

1-(2-メトキシ-4-フェニルアミノ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

N,N-ジエチル-4-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-ベンゼンスルホンアミド、

1-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-フェノキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0198】

1-[5-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-2-メチル-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

2-クロロ-5-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-安息香酸イソプロピルエステル、

1-(4-アミノ-3,5-ジプロモ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-3-(3-ヒドロキシ-プロプ-1-イニル)-2-メチル-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(3-ヒドロキシ-プロプ-1-イニル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-3-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-3-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブトキシ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-(1-シアノ-シクロプロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0199】

1-[5-t-ブチル-3-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-[1,3]ジオキサラン-2-イル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-ピロリジン-1-イル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-ジメチルアミノ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-プロボキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

10

20

30

40

50

- 2-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-N-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド、  
 1-(2-メトキシ-5-フェノキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【0200】  
 1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-シクロペンチルオキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(3-ピリジン-3-イル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-シクロヘキシル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2,4-ジメトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(6-t-ブチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-アミノ-5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-アセチル-N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アセトアミド、  
 【0201】  
 1-(6-t-ブチル-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[6-t-ブチル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-エトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-イソプロポキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-イミダゾール-1-イル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-4-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-メタンスルホンアミド、  
 1-(5-t-ブチル-3-エチルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【0202】  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-ビス(メタンスルホン)アミド、  
 1-[5-t-ブチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-メタンスルフィニル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-エタンスルホニル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[4-(6-{[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素、



1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

N-[1-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-イル]-アセトアミド、

1-(1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-プロピオンアミド、

【0203】

1-(5-t-ブチル-2-メチル-ベンゾオキサゾール-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-尿素、

N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-イソブチルアミド、

2-(4-t-ブチル-2-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェノキシ)-アセトアミド、

1-(5-t-ブチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(6-t-ブチル-3-シアノ-2-メトキシメトキシ-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(6-t-ブチル-3-シアノ-2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0204】

1-(5-t-ブチル-3-シアノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-尿素、

1-(5-t-ブチル-ベンゾオキサゾール-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド、

エタンスルホン酸(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アミド、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ピペリジン-1-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-[5-t-ブチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ピペリジン-1-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メチルスルファニル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

【0205】

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

2,2,2-トリフルオロ-エタンスルホン酸(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アミド、

N-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピラジン-2-イル)-メタンスルホンアミド、

1-[4-(6-{[ビス-(2-シアノ-エチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-

10

20

30

40

50

イル]-3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピ  
 リジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-チオモルホリン-4-イルメチル-ピリジン-  
 3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イルメチル  
 )-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(1-オキソ-テトラヒドロ-チオピラン-4-  
 イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

## 【0206】

10

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ピ  
 リジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-{[(2-シアノ-エチル)-(テトラヒドロ-フ  
 ラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシメチル-モルホリン-4-イルメ  
 チル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-  
 メチル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル  
 メチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジ  
 ン-2-イルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸アミド、  
 1-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジ  
 ン-2-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボン酸アミド、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イルメ  
 チル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4  
 -イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-ピ  
 リジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

20

30

## 【0207】

1-{4-[6-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}  
 -3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素、  
 4-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジ  
 ン-2-イルメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ)-メ  
 チル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(テトラヒドロ-フラン-3-イルアミノ)-  
 メチル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-{[(2-シアノ-エチル)-ピリジン-3-イルメ  
 チル-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(2-メチルスルファニル-エチルアミノ)-  
 メチル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプ  
 ト-5-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル  
 )-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(2-ピペラジン-1-イル-エチルアミノ)-  
 メチル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、

40

## 【0208】

50

- 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(モルホリン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-チア-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピラジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(6-t-ブチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-アミノ-5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジン-2-イル)-アセトアミド、  
**【0209】**  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-N-メチル-アセトアミド、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 [4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-カルバミン酸 3-t-ブチル-フェニルエステル、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-メタンスルホンアミド。  
**【0210】**  
 さらなる推奨実施形態においては、本発明はAとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p38キナーゼ阻害剤Bが、式7で表される以下の化合物及びそれらの製薬学的に許容できる誘導体から選択されることを特徴とする。  
 1-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アセトアミド、  
 1-[5-t-ブチル-3-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-{5-t-ブチル-2-メチル-3-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プロプ-1-イニル]-フェニル}-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
**【0211】**  
 1-[5-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-2-メチル-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメ

- チル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-3-(3-ヒドロキシ-プロプ-1-イニル)-2-メチル-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-2-(3-ヒドロキシ-プロプ-1-イニル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-3-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-3-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブトキシ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-(1-シアノ-シクロプロピル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[5-t-ブチル-3-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-メトキシ-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-[1,3]ジオキサラン-2-イル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-ピロリジン-1-イル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【0212】  
 1-(5-t-ブチル-2-ジメチルアミノ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-プロポキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-シクロヘキシル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2,4-ジメトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(3-アミノ-5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-アセチル-N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アセトアミド、  
 【0213】  
 1-(6-t-ブチル-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-エトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-イソプロポキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-イミダゾール-1-イル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-3-エチルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナ

- フタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-ビス(メタンスルホン)アミド、  
 1-[5-t-ブチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(2-メタンスルフィニル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-[4-(6-{[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素、  
 N-[1-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-イル]-アセトアミド、  
 1-(1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-プロピオンアミド、  
 1-(5-t-ブチル-2-メチル-ベンゾオキサゾール-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【 0 2 1 4 】  
 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-尿素、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-イソブチルアミド、  
 2-(4-t-ブチル-2-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェノキシ)-アセトアミド、  
 1-(5-t-ブチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-3-シアノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-ベンゾオキサゾール-7-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド、  
 エタンスルホン酸(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アミド、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 【 0 2 1 5 】  
 1-(5-t-ブチル-2-メチルスルファニル-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 2,2,2-トリフルオロ-エタンスルホン酸(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-アミド、  
 N-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メチル-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピラジン-2-イル)-メタンスルホンアミド、  
 1-[4-(6-{[ビス-(2-シアノ-エチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-チオモルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、  
 1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イルメチル

)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(1-オキソ-テトラヒドロ-チオピラン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

【0216】

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-{[(2-シアノ-エチル)-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジン-2-イルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸アミド、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

【0217】

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(テトラヒドロ-フラン-3-イルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-{[(2-シアノ-エチル)-ピリジン-3-イルメチル-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ピリジン-3-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(モルホリン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(5-モルホリン-4-イルメチル-ピラジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(6-t-ブチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素、

1-(3-アミノ-5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素、

N-(5-{4-[3-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-ピリジン-2-イル)-アセトアミド、

【0218】

N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-N-メチル-アセトアミド、

N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド、

1-(5-t-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素、

[4-(6-モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル]-カルバミン酸 3-t-ブチル-フェニルエステル、

10

20

30

40

50

N-(5-t-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-ホルホルン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-メタンスルホンアミド。

本発明でとりわけ好ましいのは、AとBとを含有する医薬組成物に関するものであり、p38キナーゼ阻害剤Bが、以下の化合物及びそれらの製薬学的に許容できる誘導体から選択されることを特徴とする。

10

20

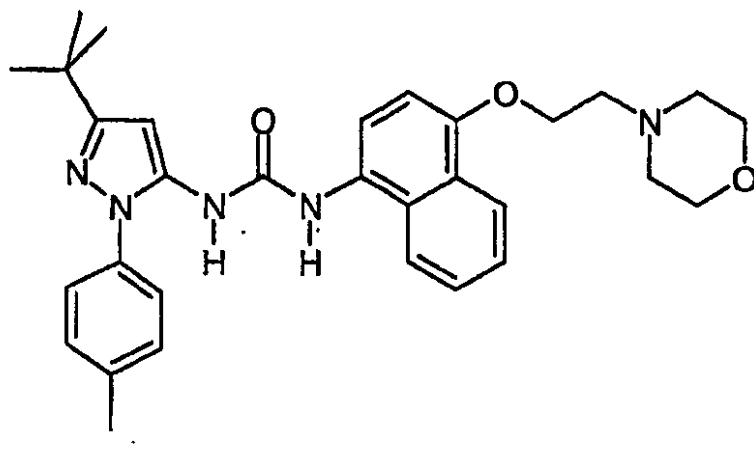
30

40

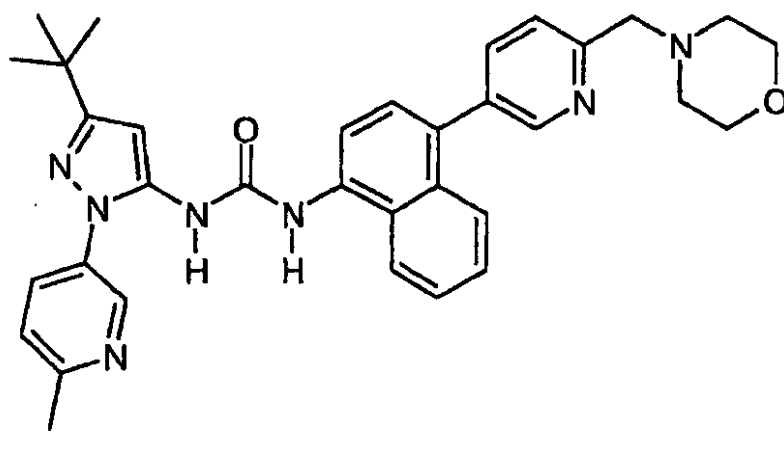
50

【 0 2 1 9 】

【 化 1 0 】

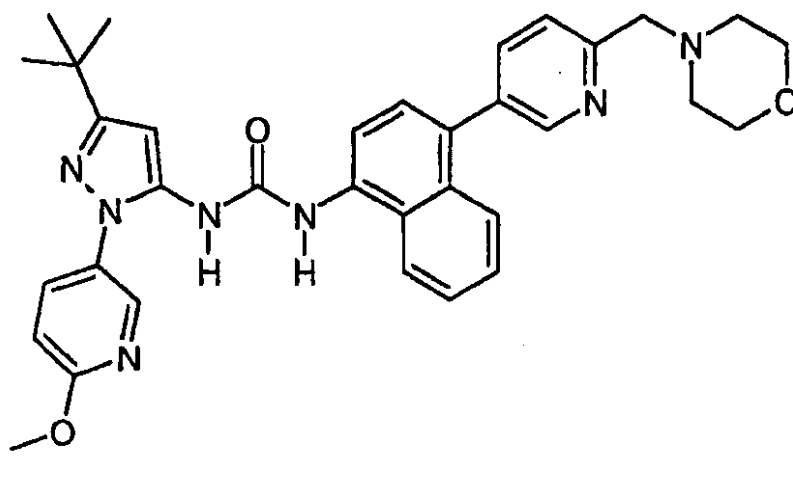
実施例1:

10

実施例2:

20

30

実施例3:

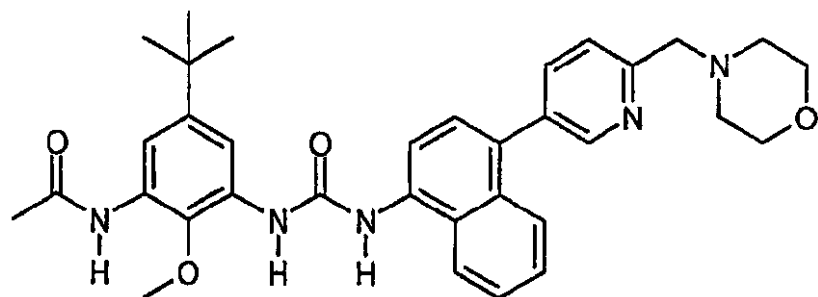
40

50



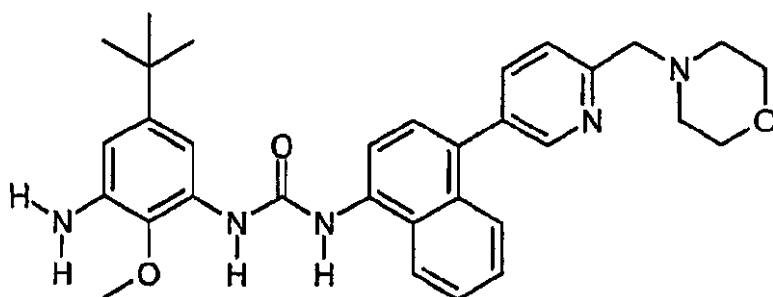
【 0 2 2 0 】

【 化 1 1 】

**实施例4:**

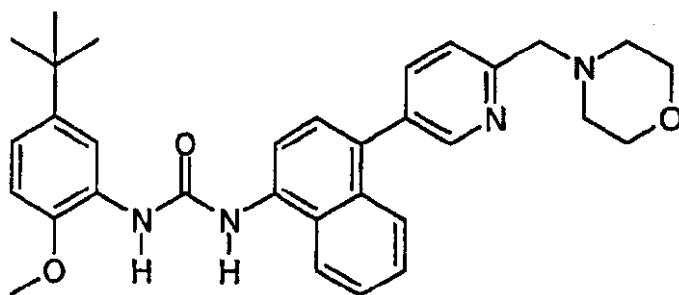
10

;

**实施例5:**

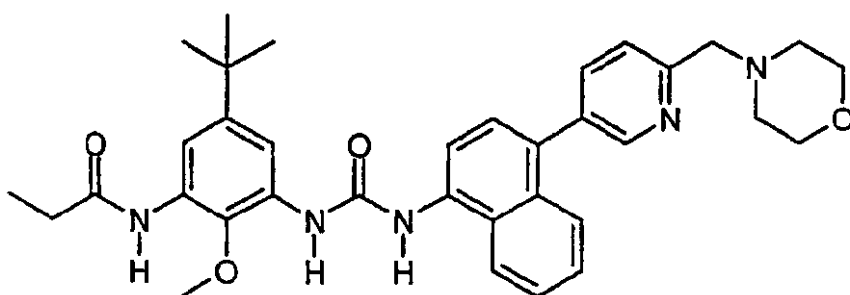
20

;

**实施例6:**

30

;

**实施例7:**

40

;

【 0 2 2 1 】

50

本発明の範囲において、前記の p 3 8 キナーゼ阻害剤 B について言及する際は、製薬学的に許容される、存在可能ないずれの酸付加塩も含まれる。B から形成することができる生理学的又は製薬学的に許容される酸付加塩とは、本発明によると、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン - p - 硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン - 2 - 硫酸及びベンゼンスルホン酸の塩の中から選択される製薬学的に許容される塩を意味する。

本発明の範囲において、前記の p 3 8 キナーゼ阻害剤 B には、存在可能ないずれのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩の形も含まれる。化学式 B の化合物が塩基の塩の形で存在する場合、ナトリウム塩又はカリウム塩が特に推奨される。

本発明による A と B との医薬品の組み合わせは、非経口又は経口で、あるいは吸入での投与が推奨されるが、特に後者が好ましい。経口又は非経口投与の場合は、本発明の医薬組成物は溶剤及び錠剤にして投与することができる。本発明で推奨しているように吸入の場合は、好適な吸入用粉末を適切なカプセル（インハレット (inhalettes)）に充填して適当な粉末吸入器を用いて投与することで用いることができる。あるいは、好適な吸入エアロゾルを施用することで薬剤の吸入を行うこともできる。H F A 1 3 4 a、H F A 2 2 7 又はこれらの混合物を噴射剤ガスとして含む吸入エアロゾルが挙げられる。また、A と B とからなる医薬品組み合わせを含む好適な溶液を用いて薬剤を吸入することもできる。

本発明の範囲において、生理学的に許容される塩とは、製薬学的に許容される塩と解釈すべきものである。

#### 【0222】

そこで、本発明のもう 1 つの態様は A と B との組み合わせを含む医薬組成物に関する。

さらに別の本発明の態様は、1 種又はそれより多くの塩 A と 1 種又はそれより多くの化合物 B とを含む吸入に適した医薬組成物に関するものであり、A と B とは任意であるが溶媒和物又は水和物の形であってもよい。これらの有効成分は単一处方物中で併用してもよいし、又は別々の 2 つの処方物にそれぞれ含有させてもよい。本発明では、有効成分 A と B とを単一調剤に含有させた医薬組成物が推奨される。

本発明の別の態様は、治療上有効量である A と B とに加えて、製薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物に関するものである。さらに本発明の別の態様は、治療上有効量である A と B との他に、製薬学的に許容される担体又は賦形剤のいずれも含まない医薬組成物に関する。

また、本発明は、治療的な観点から p 3 8 キナーゼ阻害剤での治療に禁忌が示されないことを前提として、A と B を同時又は順次に投与することによる上下気道疾患の治療、とりわけ喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び / 又は肺高血圧の治療のために、治療に有効な量の A と B とを含む医薬組成物を調製するために A と B とを使用することに関する。好ましくは、本発明は、治療的な観点から p 3 8 キナーゼ阻害剤での治療に禁忌が示されないことを前提として、A と B を同時又は順次に投与することによる、肺高血圧に関連する可能性のある喘息及び / 又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のために、治療に有効な量の A と B とを含む医薬組成物を調製するために前述の A と B とを使用することに関するものである。肺高血圧を治療するために、治療に有効な量の A と B とを含む医薬組成物を調製するために前述の A と B とを使用することも、同様に重要である。

#### 【0223】

さらに、本発明は、治療的な観点から p 3 8 キナーゼ阻害剤での治療に禁忌が示されないことを前提として、A と B を同時又は順次に投与することによる炎症性又は閉塞性気道疾患の治療、とりわけ喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び / 又は肺高血圧の治療のために、前記の A の医薬組成物と B の医薬組成物との組み合わせを治療上有効な投与量で同時又は順次に使用することに関する。好ましくは、本発明は、治療的な観点から p 3 8 キナーゼ阻害剤での治療に禁忌が示されないことを前提として、A と B を同時又は順次に投与することによる、肺高血圧に関連する可能性のある喘息及び / 又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のために、前記の A の医薬組成物と B の医薬組成物との組み合わせを

10

20

30

40

50

治療上有効な投与量で前記のように使用することに関するものである。肺高血圧を治療するために、前記 A の医薬組成物と B の医薬組成物との組み合わせを治療上有効な投与量で使用することも、同様に重要である。

#### 【0224】

本発明による A と B との有効成分の組み合わせにおいて、成分 A 及び B は、鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、又はラセミ化合物の形で存在することができる。

本発明による有効成分の組み合わせにおいて使用できる 2 種の有効成分 A と B との割合は調節可能である。有効成分 A 及び B は、溶媒和物又は水和物又はの形で存在することができる。化合物 A 及び B の選択次第では本発明の範囲で採用可能な質量比は、様々な化合物における分子量の差異とそれぞれの効能の違いを基準として変わってくる。基本的には、本発明の薬剤の組み合わせにおいては、化合物 A と B の質量比が (1 : 800) ~ (20 : 1)、好ましくは (1 : 600) ~ (10 : 1) の範囲で含有されるとよい。化合物 A としてイプラトロピウム塩又はチオトロピウム塩を含み、かつ p38 キナーゼ阻害剤 B として式 1、2、3a、3b、3c、3d、4、5、5a、6 又は 7 で表される化合物から選択される化合物を含む、特に推奨される薬剤の組み合わせにおいては、イプラトロピウム又はチオトロピウム A' 対 B が (1 : 500) ~ (5 : 1)、より好ましくは (1 : 450) ~ (1 : 1)、最も好ましくは (1 : 400) ~ (1 : 100) の割合で存在する A : B の質量比が最も好ましい。

例えば、本発明の範囲をそこに限定するわけではないが、本発明による A と B との推奨される組み合わせにおいては、イプラトロピウム又はチオトロピウム A' と p38 キナーゼ阻害剤 B とが以下の質量比で含有されているとよい。1 : 200、1 : 205、1 : 210、1 : 215、1 : 220、1 : 225、1 : 230、1 : 235、1 : 240、1 : 245、1 : 250、1 : 255、1 : 260、1 : 265、1 : 270、1 : 275、1 : 280、1 : 285、1 : 290、1 : 295、1 : 300、1 : 305、1 : 310、1 : 315、1 : 320、1 : 325、1 : 330、1 : 335、1 : 340、1 : 345、1 : 350。

#### 【0225】

A と B との組み合わせを含む本発明による医薬組成物は、通常、一回の投与で約 100 ~ 10000 µg、好ましくは 1000 ~ 9000 µg、より好ましくは 1500 ~ 8000 µg、さらには約 2000 ~ 約 7000 µg、より好ましくは約 2500 ~ 6000 µg の投与量中に A と B とが一緒に存在するように投与される。例えば、約 3000 ~ 約 5500 µg の本発明による A と B との組み合わせを、それを必要とする患者に一日 1 回又は 2 回投与することが好ましい。

例えば、本発明による A と B との組み合わせには、一回の投与での投与量の合計が約 2500 µg、2550 µg、2600 µg、2650 µg、2700 µg、2750 µg、2800 µg、2850 µg、2900 µg、2950 µg、3000 µg、3050 µg、3100 µg、3150 µg、3200 µg、3250 µg、3300 µg、3350 µg、3400 µg、3450 µg、3500 µg、3550 µg、3600 µg、3650 µg、3700 µg、3750 µg、3800 µg、3850 µg、3900 µg、3950 µg、4000 µg、4050 µg、4100 µg、4150 µg、4200 µg、4250 µg、4300 µg、4350 µg、4400 µg、4450 µg、4500 µg、4550 µg、4600 µg、4650 µg、4700 µg、4750 µg、4800 µg、4850 µg、4900 µg、4950 µg、5000 µg、5050 µg、5100 µg、5150 µg、5200 µg、5250 µg、5300 µg、5350 µg、5400 µg、5450 µg、5500 µg、5550 µg、5600 µg、5650 µg、5700 µg、5750 µg、5800 µg、5850 µg、5900 µg、5950 µg、6000 µg、6050 µg、6100 µg、6150 µg、6200 µg、6250 µg、6300 µg、6350 µg、6400 µg、6450 µg、6500 µg、6550 µg、6600 µg、6650 µg、6700 µg、6750 µg、6800 µg、6850 µg、6900 µg、6950 µg、7000 µg、7050 µg、7100 µg、7150 µg、7200 µg、7250 µg、7300 µg、7350 µg、7400 µg、7450 µg、7500 µg 等となるように、A' と p38 キナーゼ阻害剤 B の量が含まれる。上記に提案した 1 回の投与における投与量は、実際に記載の数値に限定すると解釈するのではなく、単に投与量の例を意図するにすぎない。上記の数値の約 ± 25 µg の範囲内で上下する投与量も、上に挙げた数値の一例としてカバーされ

10

20

30

40

50

るものであることは言うまでもない。これらの投与量の範囲において、有効成分 A' と B とが前記に規定した質量比で存在すればよい。

【0226】

本発明の範囲を限定するものではないが、例えば、本発明による A と B との組み合わせにおいて、チオトロピウム A' と p38 キナーゼ阻害剤 B とが、5  $\mu$ g の A' と 2500  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 3000  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 3500  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 4000  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 4500  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 5000  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 5500  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 6000  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 6500  $\mu$ g の B、5  $\mu$ g の A' と 7000  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 2500  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 3000  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 3500  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 4000  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 4500  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 5000  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 5500  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 6000  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 6500  $\mu$ g の B、10  $\mu$ g の A' と 7000  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 2500  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 3000  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 3500  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 4000  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 4500  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 5000  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 5500  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 6000  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 6500  $\mu$ g の B、18  $\mu$ g の A' と 7000  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 2500  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 3000  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 3500  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 4000  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 4500  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 5000  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 5500  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 6000  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 6500  $\mu$ g の B、20  $\mu$ g の A' と 7000  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 2500  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 3000  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 3500  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 4000  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 4500  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 5000  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 5500  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 6000  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 6500  $\mu$ g の B、36  $\mu$ g の A' と 7000  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 2500  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 3000  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 3500  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 4000  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 4500  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 5000  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 5500  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 6000  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 6500  $\mu$ g の B、40  $\mu$ g の A' と 7000  $\mu$ g の B というそれぞれの投与量で含まれているとよい。

【0227】

A が臭化チオトロピウムを指す有効成分の組み合わせを本発明の A と B との推奨される組み合わせとして用いる場合、1 回の投与における有効成分 A' 及び B の量を例として挙げたが、1 回の投与で与えられる A 及び B の量は下記に相当する。即ち、6  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、6  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、12  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、21.7  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、24.1  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、43.3  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と

5500  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、48.1  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B。

【0228】

A が結晶性臭化チオトロピウム 1 水和物である有効成分の組み合わせを本発明の A と B との推奨される組み合わせとして用いる場合、前記に 1 例として記載した 1 回の投与における A' 及び B の量は、以下の 1 回の投与で投与される A 及び B の量に対応する。即ち、6.2  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、6.2  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、12.5  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、22.5  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、25  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、45  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 2500  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 3000  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 3500  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 4000  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 4500  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 5000  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 5500  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 6000  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 6500  $\mu$ g の B、50  $\mu$ g の A と 7000  $\mu$ g の B。

【0229】

本発明による A と B との有効成分の組み合わせは、吸入又は鼻から投与することが好ましい。そのためには、成分 A 及び B は、吸入可能な形態で利用できなければならない。吸入可能な調剤としては、吸入性粉末、噴射剤を含有する計量エアロゾル又は噴射剤を含まない吸入溶剤が挙げられる。有効成分 A 及び B の組み合わせを含有する本発明による吸入粉末は、該有効成分のみからなるもの、または有効成分と生理的に許容される賦形剤との混合物からなるものでもよい。本発明の範囲において、噴射剤を含有しない吸入性溶剤としては、濃縮物または直ぐに使用できる無菌の吸入性溶剤も含まれる。本発明の調剤は、有効成分 A 及び B の組み合わせを一緒にして 1 つの処方にも含有させてもよいし、または 2 つの別々の処方にして含有させてもよい。本発明の範囲において使用可能な処方については、本願明細書の次のパートでさらに詳細に説明する。

【0230】

A) 本発明による有効成分 A 及び B の組み合わせを含む吸入性粉末：

本発明による吸入性粉末は、A 及び B のみを含むか、又は生理的に許容される適当な賦形剤と混合して含むかのいずれでもよい。

有効成分 A 及び B が生理的に許容される賦形剤との混合物として存在する場合、以下の生理的に許容される賦形剤を使用して本発明による吸入性粉末を調製することができる：単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース）、オリゴ糖および多糖類（例えば、デキストラン）、多価アルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）あるいは、これら賦形剤相互の混合物。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用され、ラクトース又はグルコースの使用が特に好ましく、限定はされないが、その水和物の形が好ましい。本発明の目的にとって、ラクトースが特に好ましい賦形剤で

あり、ラクトース－水和物が最も好ましい。

本発明による吸入性粉末の範囲において、賦形剤の最大平均粒子径は $250\mu\text{m}$ まで、好ましくは $10\sim150\mu\text{m}$ 、最も好ましくは $15\sim80\mu\text{m}$ の範囲である。上記の賦形剤に平均粒径 $1\sim9\mu\text{m}$ のより微細な賦形剤画分を添加することが適切であると考えられる場合もあろう。これらのより微細な賦形剤も、本願明細書中で前に列挙した使用可能な賦形剤の群から選択される。最終的に本発明による吸入性粉末を調製するためには、平均粒径が好ましくは $0.5\sim10\mu\text{m}$ 、より好ましくは $1\sim5\mu\text{m}$ に微細化した有効成分A及びBを、賦形剤混合物に添加する。粉碎し、微粉化し、最後に上記成分と一緒に混合することによる本発明の吸入性粉末の製造方法は従来から公知である。本発明の吸入性粉末は、AとBの両方を含む単一の粉末混合物の状態、またはAもしくはBのみを含む別々の吸入粉末の状態のいずれかに調製し、投与することができる。

10

#### 【0231】

本発明の吸入性粉末は、従来から公知の吸入器を用いて投与することができる。A及びBに加えて生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入性粉末は、例えば、US 4570630Aに記載されているような計量チャンバーを用いた供給源から一回分の投与量を放出する吸入器を用いて、又はDE 3625685Aに記載されているような他の手段で投与することができる。生理的に許容される賦形剤を任意であるが一緒に用いてもよい、AとBとを含む本発明の吸入性粉末は、例えば「Turbuhaler（登録商標）」という名前で知られている吸入器を用いて、又は、例えばEP 237507Aに開示されているような吸入器を用いて投与することもできる。好ましくは、AとBとに加えて生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入性粉末は、例えばWO 94/28958に記載されているような吸入器で使用する、カプセル（所謂インハレット（inhalettes）を生成するためのもの）内に充填する。

20

図1に、インハレット内の本発明の医薬品組み合わせを投与するための特に好ましい吸入器を示す。

#### 【0232】

図1の吸入器は、2個の窓2を含むハウジング1と、空気導入口を有し、かつスクリーンハウジング4を介して固定されているスクリーン5を備えたデッキ3と、デッキ3に接続し、かつ2本の尖ったピン7を備えパネ8に対して可動型の押しボタン9を有する吸入チャンバー6と、スピンドル10を介してハウジング1、デッキ3及びカバー11と接続し、跳ね上げ式で開閉可能なマウスピース12と、カプセルチャンバー6を中心とした中央領域で、スクリーンハウジング4及びスクリーン5の下に位置する、直径 $1\text{mm}$ 未満の3個の穴13とによって特徴づけられる。

30

空気は主にヒンジ近傍のデッキ3とベース1の間から吸入器に流入する。この領域ではデッキの幅の方が狭いので、空気が流入するスリットが形成される。その後、空気が逆流し、導入管からカプセルチャンバー6に入り込む。この空気の流れはさらにフィルター及びフィルターホルダを通してマウスピースに流れる。一部の少量の空気がマウスピースとデッキとの間に入り、フィルターホルダとデッキの間を通して本流へと合流する。製造上の公差があるので、フィルターホルダとデッキとの間の実際のスリット幅によっては上記の空気の流れにはいくらか不確定なこともある。ツール類が新しいか再生したものであるかによっては、吸入器の流動抵抗値は目標とする値から少々ずれることもある。このずれを修正するために、デッキには、カプセルチャンバー6を中心とした中央領域で、かつスクリーンハウジング4及びスクリーン5の下に位置するところに、直径 $1\text{mm}$ 未満の3個の穴13がある。これらの穴13を通して空気はベースから空気流の主流へと流れ、吸入器の流動抵抗をわずかに下げる。平均流動抵抗が目標値と一致するようにツール内に適切なインサートを設けることによって穴13の実際の直径を選択することができる。

40

前記の好ましい使用のために、本発明による吸入性粉末をカプセル（吸入器）に充填する場合、各カプセルの吸入性粉末の充填量は $1\sim30\text{mg}$ 、好ましくは $3\sim20\text{mg}$ 、より好ましくは $5\sim10\text{mg}$ であるとよい。本発明によれば、前記した単回投与の際のA'及びBの投与量を一緒に、または別々にしてカプセル内に収容する。

#### 【0233】

50

B) 本発明の有効成分 A 及び B の組み合わせを含む、噴射剤ガス推進式吸入エアロゾル：

本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルは、噴射剤ガス中に有効成分 A 及び B を溶解又は分散させて含むことができる。A 及び B は別々の処方又は単一調剤中に存在させることができ、その中で A 及び B が両方とも溶解または分散されているか、あるいはどちらか一方の成分のみが溶解され他方が分散されているかのいずれかである。本発明の吸入エアロゾルの調製に使用できる噴射剤ガスについては従来技術から既知である。適当な噴射剤ガスは、n - プロパン、n - ブタン又はイソブタンなどの炭化水素化合物、及びメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ素化誘導体などのハロ炭化水素化合物から選択される。上記噴射剤ガスは、単独でまたはその混合物として使用できる。特に好ましい噴射剤ガスは、TG 134a (1,1,1,2-テトラフルオロエタン)、TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン) 及びこれらの混合物から選択されるハロゲン化アルカン誘導体である。

10

本発明の噴射剤推進式吸入エアロゾルには、補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤及び pH 調節剤等の他の成分も含ませることができる。これらの成分はすべて、当分野において公知である。

本発明による噴射剤ガスを含む吸入エアロゾルには、有効成分 A 及び / 又は B を 5 質量 % まで含有させることができる。本発明のエアロゾルには、有効成分 A 及び / 又は B を、例えば 0.002 ~ 5 質量 %、0.01 ~ 3 質量 %、0.015 ~ 2 質量 %、0.1 ~ 2 質量 %、0.5 ~ 2 質量 % 又は 0.5 ~ 1.5 質量 % で含ませることができる。

有効成分 A 及び / 又は B が分散状態で存在する場合は、該有効成分粒子の平均粒子径は 10  $\mu$ m までが好ましく、さらに好ましくは 0.1 ~ 5  $\mu$ m、より好ましくは 1 ~ 5  $\mu$ m である。

20

#### 【0234】

前述の本発明による噴射剤推進式吸入エアロゾルは、当分野において公知の吸入器 (計量噴霧吸入器 (MDI)) を用いて投与することができる。従って、本発明の別の態様としては、噴射剤推進式エアロゾルを投与するのに適した 1 種又はそれより多くの吸入器と組み合わせた、前述のような噴射剤推進式エアロゾル状態の医薬組成物に関する。更に、本発明は、前述の本発明による噴射剤ガスを含む吸入エアロゾルを収容したことを特徴とする吸入器に関するものである。また、本発明は、適切なバルブをつけて適当な吸入器に置いて使用でき、かつ本発明による上記の噴射剤ガス含有吸入エアロゾルの 1 種を収容する、カートリッジに関する。適当なカートリッジ、さらには本発明による噴射剤ガス含有吸入性エアロゾルをカートリッジに充填する方法については、従来技術から公知である。

30

#### 【0235】

C) 本発明の有効成分 A 及び B の組み合わせを含む、噴射剤を使用しない吸入性溶液又は懸濁液：

本発明による有効成分の組み合わせは、噴射剤を使わない吸入性溶液及び懸濁液の状態で使用することが特に好ましい。使用する溶媒は水性又はアルコール性がよく、好ましくはエタノール性溶液である。溶媒としては、水を単独で用いるか、又は水とエタノールとの混合物がよい。水に対するエタノールの相対的な割合は制限されないが、その最大値は 70 容量 % まで、より好ましくは 60 容量 % まで、最も好ましくは 30 容量 % までである。残りの容量は水で構成される。A 及び B を別個に又は一緒に含有する溶液又は懸濁液は、適当な酸を用いて pH 値が 2 ~ 7、好ましくは 2 ~ 5 になるように調整する。pH 値は無機又は有機の酸から選択される酸を用いて調整すればよい。好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び / 又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び / 又はプロピオン酸等が挙げられる。推奨される無機酸は塩酸及び硫酸である。また、有効成分の 1 つと一緒に酸付加塩をすでに形成している酸を使用することも可能である。有機酸の中では、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望であれば上記の酸の混合物を用いることもでき、特に、酸性化特性に加えて、例えば香料、酸化防止剤又は錯化剤としての特性を有する酸、例えばクエン酸又はアス

40

50

コルビン酸等の場合は、混合して用いるとよい。本発明によると、塩酸を用いてpH値を調整することが特に好ましい。

本発明では、エドト酸(EDTA)又はその公知の塩の1つであるエドト酸ナトリウムを安定剤又は錯化剤として添加することは、本発明の処方においては不要である。実施形態によっては、この化合物またはこれらの化合物類を含んでもよい。推奨実施形態において、エドト酸ナトリウム基準の含有量は、100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、さらに好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エドト酸ナトリウムの含有量が0~10mg/100mlの範囲となる吸入性溶剤が好ましい。

#### 【0236】

本発明による噴射剤なしの吸入性溶剤には、補助溶剤及び/又は他の賦形剤を添加することができる。好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基又は他の極性基を含むもので、例えばアルコール類、特にイソプロピルアルコールと、グリコール類、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロールと、ポリオキシエチレンアルコール類とポリオキシエチレン脂肪酸エステル類とである。本明細書における賦形剤及び添加剤という用語は、それ自体は活性物質ではないが、1種またはそれより多くの活性物質と共に薬理的に好適な溶媒中で処方して、該活性物質を含む処方物の定性的特性を改善することができる、薬理的に許容される任意の物質を意味する。これらの物質は薬理的作用を持たないことが好ましいが、所望の療法との関連において容易に認識できるような薬理作用を持たないか、少なくとも望ましくない薬理作用を有していないことが好ましい。賦形剤及び添加剤としては、例えば大豆レシチン、オレイン酸、ポリソルベートなどのソルビタンエステル類、ポリビニルピロリドンなどの界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終薬剤処方物の品質保持期間を保証又は延長する酸化防止剤及び/又は保存剤、香味付与剤、ビタミン類及び/又は当分野において公知の他の添加剤が含まれる。また、該添加剤には、等張剤として例えば塩化ナトリウムなどの薬理的に許容される塩が含まれる。

好ましい賦形剤としては、例えばpHの調節に使用されていないのであればアスコルビン酸、さらにはビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び人体で産生する同様なビタミン類及びプロビタミン類等の酸化防止剤が挙げられる。保存剤を使用して病原体による汚染から該処方物を保護することができる。適当な保存剤は当分野において公知のものであり、特に当分野において公知の濃度の、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンズアルコニウム又は安息香酸もしくは安息香酸ナトリウムなどの安息香酸塩である。上記の保存剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5~20mg/100mlの範囲の濃度で存在していることが好ましい。

#### 【0237】

好ましい処方物は、溶剤としての水および有効成分AとBとの組み合わせのほかに、塩化ベンズアルコニウム及びエドト酸ナトリウムのみを含むものである。エドト酸ナトリウムを含有させない推奨実施形態もある。

本発明の噴射剤を使用しない吸入性溶剤は、特に、治療上の投与量にあたる少量の液体処方物を数秒間以内で霧状にして治療用の吸入に適したエアロゾルを生成することができるタイプの吸入器を用いて投与される。本発明の範囲内において、100μL未満、好ましくは50μL未満、より好ましくは10~30μLの量の有効成分溶液を、好ましくは1回のスプレー操作で霧状にすることができ、その結果、平均粒径が20μm未満、好ましくは10μm未満のエアロゾルを、該エアロゾルのうちで吸入されうる部分が治療上の有効量に相当するように生成することのできる吸入器が好ましい吸入器である。

吸入用液状医薬組成物の定量を噴射剤無しで放出するためのこの種の装置については、例えば国際特許出願WO91/14468及びWO97/12687(特に図6a及び図6b参照)に記載されている。これらに記載されているネブライザー(装置)は、RespiMat(登録商標)という名称で知られている。

#### 【0238】



このネブライザー（Respi-mat（登録商標））を効果的に利用して、有効成分A及びBの組み合わせを含む本発明の吸入性エアロゾルを生成することができる。この装置は、形状が円筒状で、長さ9～15cm及び幅2～4cm未満の取り扱い易いサイズであるために、患者は常に携帯することができる。このネブライザーは、高圧を用いて小さなノズルから医薬処方物の所定の量を噴霧して、吸入性エアロゾルを生成するものである。

好ましい噴霧器は、上部ハウジング部分と、ポンプハウジングと、ノズルと、ロック機構と、バネハウジングと、バネと、貯蔵容器のみから実質的になり、

- 上部ハウジング部分に固定され、かつ一端にはノズル又はノズル装置を備えたノズル本体を含むポンプハウジング、

- バルブ本体を備えた中空プランジャー、

- 中空プランジャーが中に固定されており、上部ハウジング部分に配置された動力取り出しフランジ、

- 上部ハウジング部分に位置するロック機構、

- 内部にバネを収容し、回転軸受けによって上部ハウジング部分に回転可能に取り付けられているバネハウジング、

- バネハウジング上に軸方向に取り付けられている下部ハウジング部分、とによって特徴づけられる。

バルブ本体を備えた中空プランジャーは、WO 97/12687に開示されている装置に対応する。中空プランジャーは、ポンプハウジングのシリンダ内に一部が突き出ており、シリンダ内を軸方向に移動できる。特に図1乃至図4、とりわけ図3及びそれに関連する説明部分に言及されている。バルブ本体を備えた中空プランジャーは、バネが作動した瞬間に、その高圧末端において、流体、即ち定量の有効成分溶液に対して5～60MPa（約50～600bar）、好ましくは10～60MPa（約100～600bar）の圧力を及ぼす。1回のスプレーでの量は好ましくは10～50μL、特に好ましくは10～20μLで、最も好ましくは15μLである。

#### 【0239】

バルブ本体は、好ましくは、バルブ本体に面した中空プランジャーの端部に取り付けられる。

ノズル本体内のノズルは微細構造を施されていることが好ましく、即ち、マイクロテクノロジーによって作成されたものであることが好ましい。微細構造を持つバルブ本体については、例えばWO 94/07607に開示されており、この明細書の内容、特に図1及びその関連説明の内容を引用する。

バルブ本体は、例えば、しっかり結合した2枚のガラス及び/又はシリコンシートからなり、2枚のうちの少なくとも1枚には、1本又はそれより多くの微細構造により作成された溝があり、この溝によってノズル入口端部がノズル出口端部と連結している。ノズル出口端部には、深さ2～10μmで幅5～15μm、好ましくは深さが4.5～6.5μmで、長さが7～9μmの少なくとも1個の丸い又は丸くない開口部がある。

ノズル開口部が複数個、好ましくは2個ある場合、ノズル本体内におけるノズルのスプレー方向は互いに平行に伸びてもよいし、あるいはノズル開口方向において互いに対して傾斜させることも可能である。出口端部に少なくとも2つのノズル開口部を有するノズル本体において、スプレーの方向は、互いに対して20～160°、好ましくは60～150°、最も好ましくは80～100°の角度がよい。ノズルの開口部は、好ましくは10～200μm、より好ましくは10～100μm、最も好ましくは30～70μmの間隔において配置される。50μmの間隔が最も好ましい。したがって、スプレー方向はノズルの開口部近傍で一致することになる。

#### 【0240】

液状医薬調剤は、600barまでの、好ましくは200～300barの入口圧力でノズル本体に突き当たり、ノズル開口部を通して霧化され吸入性エアロゾル状態になる。このエアロゾルの好ましい粒径または液滴の径は、20μmまで、好ましくは3～10μmである。

10

20

30

40

50

ロック機構には、機械エネルギーを保存するためのバネ、好ましくは円筒状の圧縮コイルバネが含まれる。このバネは作動部材としての動力取出しフランジに作用するが、フランジの移動はロック部材の位置によって決まる。この動力取出しフランジの移動は、上部および下部の止め (stop) によって正確に定められている。上部ハウジング部分が下部ハウジング部分内のバネハウジングと反対に回転する際に発生する外部トルクによって、バネは、動力増速機、例えば螺旋状スラストギアを介して偏向させられると好ましい。この場合、上部ハウジング部分及び動力取出しフランジは、単一又は多数の V 字型ギアを有する。

互いに噛合する表面を有するロック部材は、動力取出しフランジの回りにリング状に配置されている。ロック部材は、例えば、本質的に径方向に弾性変形しうるプラスチックまたは金属のリングからなる。このリングは、噴霧器の軸に対して直角をなす面に配置される。バネを偏向させた後、ロック部材のロック表面は動力取出しフランジの通路内に移動し、バネが緩まないようにする。ロック部材はボタンによって作動する。この作動ボタンはロック部材に接続又は連結されている。ロック機構を作動するためには、作動ボタンをリング状平面に対して平行に移動させ、好ましくは噴霧器内に移動させ、これによって変形性リングはリング状平面で変形させられる。ロック機構の構成に関する詳細は、W O 97 / 20590 に示されている。

10

#### 【 0 2 4 1 】

バネハウジングの上から下部ハウジング部分が軸方向にはめこまれ、マウント (mounting)、スピンドルの駆動装置及び流体用貯蔵容器を収容する。

20

噴霧器を作動させると、上部ハウジング部分は下部ハウジング部分に対して相対的に回転し、下部ハウジング部分はバネハウジングと一緒に回転させる。結果として、バネは螺旋状スラストギアによって圧縮、偏向され、ロック機構が自動的に嵌合する。回転角は 360 度分の整数度、例えば 180 度が好ましい。バネが偏向されると同時に、上部ハウジング部分における動力取出し部分が所定の距離だけ移動し、中空プランジャーがポンプハウジング内のシリンダ内部に引き戻され、その結果として、流体の一部が貯蔵容器から吸い出され、ノズル前方の高圧チャンバーに送りこまれる。

所望であれば、噴霧する流体を収容する交換可能な多数の貯蔵容器を順番に噴霧器に押し込んでおき、連続的に使用することもできる。貯蔵容器には、本発明による水性エアロゾル調剤が収容される。

30

噴霧工程は、作動ボタンを軽く押すことにより開始される。この結果、ロック機構が動力取出し部材用の通路を開ける。偏向されたバネによって、ポンプハウジングのシリンダ内にプランジャーが押し込まれる。流体が霧状態となって噴霧器のノズルから離れる。

構成の更なる詳細については、P C T 出願 W O 97 / 12683 及び W O 97 / 20590 に開示されており、これら特許出願を本願明細書に引用する。

#### 【 0 2 4 2 】

噴霧器 (ネブライザー) の構成部品は、その目的に適した材料で作られる。噴霧器のハウジング、さらには操作上許されるならば他の部品も同様に、例えば射出成型によって好ましくはプラスチックで作製される。医薬的な目的から生理学的に安全な材料を用いる。

本願出願に添付した図 2 a / 図 2 b は、W O 97 / 12687 の図 6 a / 図 6 b と同一のものであり、本発明による水性エアロゾル調剤の吸入に有利に使用できるネブライザー (Respi-mat (登録商標)) を示す。

40

図 2 a は、バネが偏向した状態の噴霧器の長手方向断面図であり、一方、図 2 b は、バネが緩んだ状態の噴霧器の長手方向断面図である。

上部ハウジング部分 (51) はポンプハウジング (52) を収容し、その端部には噴霧器ノズル用のホルダ (53) が取付けられている。ホルダにはノズル本体 (54) 及びフィルタ (55) がある。ロック機構の動力取出しフランジ (56) 内に固定された中空プランジャー (57) は、ポンプハウジングのシリンダ内にその一部が突き出している。中空プランジャーは、その端部においてバルブ本体 (58) を担持している。この中空プランジャーは、封止手段 (59) によって封止されている。上部ハウジング部分の内部には

50

止め（６０）があり、バネが緩んでいる状態の時には動力取出しフランジが止めに突き合わさっている。動力取出しフランジ上には止め（６１）があり、バネが偏向すると動力取出しフランジがこの止めに突き合わさる。バネの偏向後、ロック部材（６２）は、上部ハウジング部分内の止め（６１）と支持体（６３）との間を移動する。作動ボタン（６４）が、ロック部材に接続している。上部ハウジング部分は、マウスピース（６５）で終端しており、またその上に配置できる保護カバー（６６）によって封止される。

#### 【０２４３】

圧縮バネ（６８）を備えたバネハウジング（６７）は、カチッとハマる爪（６９）及び回転軸受けによって上部ハウジング部分に回動自在に取付けられている。下部ハウジング部分（７０）はバネハウジングの上からかぶせられている。バネハウジング内部には、噴霧される流体（７２）用の交換可能な貯蔵容器（７１）がある。この貯蔵容器はストッパー（７３）により封止され、このストッパーを介して中空プランジャーは貯蔵容器内に突き出し、かつその端部が流体中に浸漬される（有効成分溶液の供給）。

10

機械的カウンタ用のスピンドル（７４）は、バネハウジングのカバー内に取付けられている。上部ハウジング部分に面したスピンドルの端部には、駆動ピニオン（７５）がある。スライダ（７６）はスピンドル用に配置されている。

上記のネブライザーは、本発明のエアロゾル調剤を噴霧して、吸入に適したエアロゾルを生成するのに適している。

本発明の処方物を、上記方法（Respi mat（登録商標））を用いて噴霧する場合、吸入器の全操作（スプレー作動）の少なくとも９７％、好ましくは少なくとも９８％の達成で、許容差が２５％以下、好ましくは２０％以下で、放出される量が規定量に一致するとよい。好ましくは、５～３０ｍｇ、最も好ましくは５～２０ｍｇの処方物が、規定された量として１回ごとのスプレー動作で放出されることが好ましい。

20

#### 【０２４４】

しかしながら、本発明の処方物は、上記以外の吸入器、例えば、ジェット流吸入器又は他の固定式ネブライザーを用いて噴霧することも可能である。

従って、更なる本発明の態様は、上記のような噴射剤無しの吸入溶液又は懸濁液状態の医薬処方物の投与に適した装置、好ましくは「Respi mat（登録商標）」と組み合わせた、噴射剤無しの吸入溶液又は懸濁液状態の医薬処方物に関する。好ましくは、本発明は、「Respi mat（登録商標）」という名前で知られている装置と関連させた、有効成分Ａ及びＢの本発明による組み合わせを特徴とする、噴射剤無しの吸入溶液又は懸濁液に関する。さらに、本発明は、前述したような本発明の噴射剤無しの吸入溶液又は懸濁液を収容していることを特徴とする、上記の吸入用装置、好ましくは「Respi mat（登録商標）」に関するものである。

30

有効成分Ａ及びＢを単一の調剤に含む吸入性溶液が本発明では推奨される。この調剤という用語には、例えばＷＯ００／２３０３７に開示されているような２個のチャンバーを有するカートリッジ内に成分ＡとＢの両方が収容されているものも含まれる。この公報全体を本願に引用するものである。

#### 【０２４５】

本発明による噴射剤無しの吸入性溶液又は懸濁液は、濃縮物又は直ぐに使用できる無菌吸入溶液もしくは懸濁液、ならびに「Respi mat（登録商標）」用に設計された上記の溶液及び懸濁液の状態とすることができる。濃縮物の場合、例えば等張性の食塩水を添加することによって直ぐに使用可能な処方物が作成できる。直ぐに使用できる無菌処方物は、ベンチュリの原理又は他の原理によって超音波又は圧縮空気を用いて吸入性エアロゾルを生成するエネルギー駆動型の固定式又は持運び可能なネブライザーを使用して投与することができる。

40

従って、本発明の別の態様は、濃縮物又は直ぐに使用可能な無菌処方物の形態をとる前述のような噴射剤無しの吸入溶液又は懸濁液を投与するのに適した装置と組み合わせた、該噴射剤無し吸入溶液又は懸濁液状態の医薬組成物に関するもので、該装置が、ベンチュリの原理または他の方法によって超音波又は圧縮空気を用いて吸入性エアロゾルを生成す

50

る、エネルギー駆動式の自立型又は持運び可能なネブライザーであることを特徴とする。

以下の実施例は、本発明の範囲を以下に述べる実施形態に限定することなしに、例として本発明をより詳細に説明するものである。

#### 【実施例】

#### 【0246】

#### 出発物質

#### 臭化チオトロピウム：

以下の処方例で用いられている臭化チオトロピウムは、欧州特許出願418 716 A1に記載のようにして得ることができる。

本発明の吸入性粉末を調製するために、結晶性臭化チオトロピウム－水和物を使用することも可能である。この結晶性臭化チオトロピウム－水和物は、以下に記載する方法で得られる。

適当な反応容器に入れた25.7kgの水に15.0kgの臭化チオトロピウムを加える。この混合物を、80～90℃に加熱し、透明な溶液が形成されるまで温度を一定にして攪拌する。水で湿らせた活性炭(0.8kg)を4.4kgの水中に懸濁させ、この混合物を臭化チオトロピウム溶液に添加し、得られた混合物を4.3kgの水で洗浄する。こうして得られた混合物を、80～90℃で少なくとも15分間攪拌し、次いで加熱したフィルタを通して濾過し、外部温度が70℃になるまで予熱しておいた装置に収容する。フィルタを、8.6kgの水で洗浄する。この装置の内容物を、20分毎に3～5gずつの速度で20～25℃まで冷却する。この装置を、冷水を用いて更に10～15℃まで冷却し、少なくとも更に1時間攪拌することによって、結晶化を完了させる。結晶を吸引フィルタ乾燥機を用いて分離し、この単離した結晶スラリーを、9Lの冷水(10～15℃)および冷アセトン(10～15℃)で洗浄する。得られた結晶を、窒素気流中25℃で2時間にわたり乾燥させる。

収率：13.4kgの臭化チオトロピウム－水和物(理論値の86%)。

このようにして得られた結晶性臭化チオトロピウム－水和物を公知の方法で微細化し、本発明の規格に対応する平均粒径を有する形状の有効物質に調製する。

#### 【0247】

#### 処方例

#### 吸入性粉末：

#### 1)

成分	1カプセルあたりの量(μg)
成分A(臭化チオトロピウム)	10.8
成分B(実施例1)	3500
ラクトース	3489.2
合計	7000

#### 2)

成分	1カプセルあたりの量(μg)
成分A(臭化チオトロピウム)	21.7
成分B(実施例1)	3000
ラクトース	3978.3
合計	7000

3 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム x H <sub>2</sub> O)	22.5
成分 B (実施例 1)	5000
ラクトース	4022.5
合計	10000

10

4 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム x H <sub>2</sub> O)	22.5
成分 B (実施例 2)	5000
ラクトース	1977.5
合計	7000

20

【 0 2 4 8 】

5 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム x H <sub>2</sub> O)	22.5
成分 B (実施例 1)	5000
合計	5022.5

6 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム x H <sub>2</sub> O)	22.5
成分 B (実施例 2)	5000
合計	5022.5

30

7 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム)	10.8
成分 B (実施例 2)	3500
ラクトース	3489.2
合計	7000

40

8 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム)	21.7
成分 B (実施例 2)	3000
ラクトース	3978.3
合計	7000

50

9 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム x H <sub>2</sub> O)	22.5
成分 B (実施例 3)	5000
ラクトース	4022.5
合計	10000

10

10 )

成分	1 カプセルあたりの量 ( $\mu$ g )
成分 A (臭化チオトロピウム x H <sub>2</sub> O)	22.5
成分 B (実施例 3)	5000
合計	5022.5

【図面の簡単な説明】

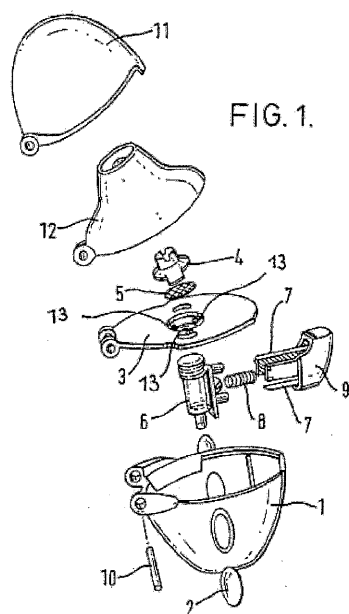
【0249】

【図1】インハレットに充填した本発明の医薬品組み合わせを投与するための特に好ましい吸入器を示す。 20

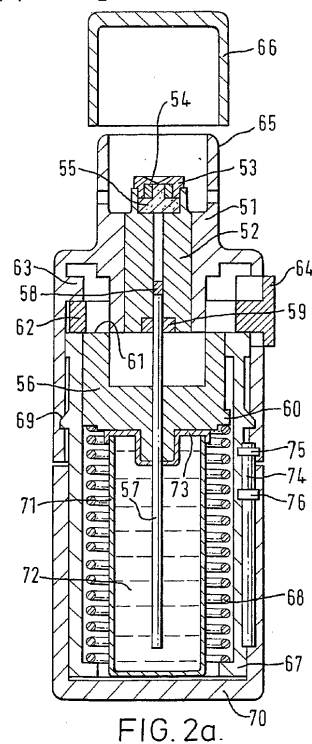
【図2a】本発明による水性エアロゾル調剤の吸入に有利に使用できるネブライザー (Respi-mat (登録商標)) の、バネが偏向した状態の長手方向断面図を示す。

【図2b】本発明による水性エアロゾル調剤の吸入に有利に使用できるネブライザー (Respi-mat (登録商標)) の、バネが緩んだ状態の長手方向断面図を示す。

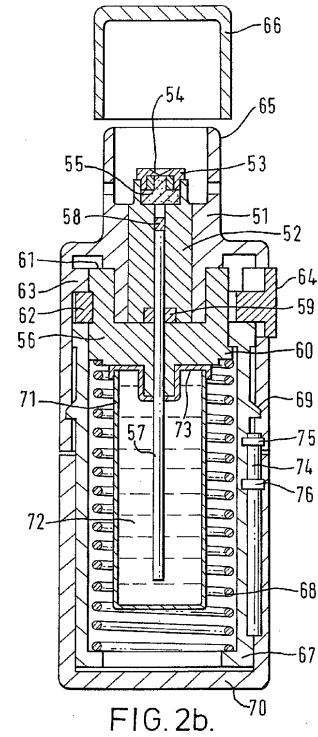
【図1】



【図2a】



【 図 2 b 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03624

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/5377 A61K31/517 A61K31/416  
A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 05744 A (OTTOSEN ERIK RYTTER ; LEO PHARM PROD LTD (DK); BJØERKLING FREDRIK ( ) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application page 2, line 9 page 19, line 14,16 page 33, line 31 claims 1,4	1,2,5, 15-21
X	WO 01 05745 A (OTTOSEN ERIK RYTTER ; LEO PHARM PROD LTD (DK)) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application page 1, line 4-10,33,34,36,37 page 29, line 2,21 claims 9,11	1,2,5, 15-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2003

Date of mailing of the international search report

23.01.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03624

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 05746 A (OTTOSEN ERIK RYTTER ; LEO PHARM PROD LTD (DK)) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application page 1, line 5-11 page 2, line 1 page 39, line 35 page 40, line 15 claims 9,11 ---	1,2,5, 15-21
X	WO 01 05749 A (DANNACHER HEINZ WILHELM ; OTTOSEN ERIK RYTTER (DK); LEO PHARM PROD) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application page 1, line 4-10,36,37 page 39, line 19,38 claims 1,9,11 ---	1,2,5, 15-21
X	WO 01 05751 A (OTTOSEN ERIK RYTTER ; LEO PHARM PROD LTD (DK)) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application page 34, line 24 ---	1,2,5, 15-21
Y	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BOZUNG KARL HEINZ (DE); WALLAND ALEXA) 23 November 2000 (2000-11-23) claims 1,5,6,14 ---	7-14
Y	CHAPMAN K R: "AN INTERNATIONAL PERSPECTIVE ON ANTICHOLINERGIC THERAPY" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, XX, XX, vol. 100, no. 1A, 29 January 1996 (1996-01-29), pages 1A-2S-1A-4S, XP000986461 ISSN: 0002-9343 the whole document ---	7-14
Y	WITEK T J: "ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATORS" RESPIRATORY CARE CLINICS OF NORTH AMERICA, vol. 5, no. 4, December 1999 (1999-12), pages 521-536, XP008014468 the whole document. ---	7-14
Y	WO 99 01131 A (GALLAGHER TIMOTHY FRANCIS ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); ADAMS JER) 14 January 1999 (1999-01-14) cited in the application page 105, line 13,14 page 106, line 17,18 ---	1-7, 15-28

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/03624

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 25046 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY L (US); BOEHM JEFFREY C (US)) 17 July 1997 (1997-07-17) claims 1,9,16,17 page 51, line 32 page 52, line 35 ---	1-7, 15-28
Y	WO 97 25047 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY L (US); GARIGIPATI RAVI S (US) 17 July 1997 (1997-07-17) claims 1,17,24,25 page 58, line 21 ---	1-7, 15-20
A	WO 97 12687 A (EICHER JOACHIM ;FREUND BERNHARD (DE); GESER JOHANNES (DE); JAEGER) 10 April 1997 (1997-04-10) cited in the application the whole document ---	26
Y	US 6 277 989 B1 (PERUMATTAM JOHN J ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21) column 3, line 63 column 15, line 38-40 claims; examples ---	8
Y	WO 00 12497 A (PERUMATTAM JOHN J ;DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9 March 2000 (2000-03-09) the whole document ---	8
Y	WO 99 61426 A (SCIOS INC) 2 December 1999 (1999-12-02) cited in the application page 15, line 24,25; claim 36; examples ---	9
Y	WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R ;DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9 March 2000 (2000-03-09) * See compounds 18, 19, 21, 48, 49, 79 * page 30, line 15-17 page 53, line 6,7,11,12 claim 23 ---	9
Y	WO 00 43384 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 July 2000 (2000-07-27) cited in the application page 7, line 15 page 49, line 16 page 28, line 10 -page 30, line 3 page 9, line 4-6 claims --- -/--	10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03624

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 02 092576 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 November 2002 (2002-11-21) page 28, line 8,9,26 page 11, line 5 -page 26, line 1 claims; examples	10
Y	WO 01 12188 A (TRAQUANDI GABRIELLA ;ORSINI PAOLO (IT); PEVARELLO PAOLO (IT); VARA) 22 February 2001 (2001-02-22) page 3, line 5 page 5, line 11 See compounds RN: 326921-12-4 & 326921-17-9 claim 4	10
Y	WO 00 35454 A (DU PONT PHARM CO) 22 June 2000 (2000-06-22) Compounds RN: 275812-36-7 & 275812-37-8 claims 14,28	10
Y	WO 00 55139 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 September 2000 (2000-09-21) page 5, line 16,17,22 page 6, line 29,30 page 126, line 3,4 claims; examples claim 37	11-14
Y	US 2002/032195 A1 (BREITFELDER STEFFEN ET AL) 14 March 2002 (2002-03-14) claims 14-16 page 12, paragraphs 240,242; claims; examples	11-14
P,Y	WO 02 083642 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24 October 2002 (2002-10-24) page 57, line 11,12 page 115, line 10-12	11-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/03624**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 5, 6  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 03 03624

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 7 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 7, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

2. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 8 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 8, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

3. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 9 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 9, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

4. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 10 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 10, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

5. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 11 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 11, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

6. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 12 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 12, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

International Application No. PCT/EP 03 03624

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 7. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 13 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 13, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

## 8. Claims: 1-6, 15-28 (partial), 14 (complete)

Pharmaceutical compositions comprising an anticholinergic agent (A) and a P38 kinase inhibitor (B) as defined in the Markush formula in claim 14, and their use for the manufacture of medicaments for the treatment of inflammatory and obstructive disorders of the respiratory tract.

International Application No. PCT/EP 03 03624

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 5,6

Present claims 5 and 6 relate to an extremely large number of possible compounds and products which are defined referring to a very long list of other documents. This definition lacks of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely for the compounds of formulas 1 to 7 which are defined in claims 7 to 14.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/03624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0105744	A	25-01-2001	AT 251117 T	15-10-2003
			AU 5806700 A	05-02-2001
			CA 2379316 A1	25-01-2001
			CN 1368950 T	11-09-2002
			DE 60005689 D1	06-11-2003
			WO 0105744 A1	25-01-2001
			EP 1202954 A1	08-05-2002
			HU 0201910 A2	28-12-2002
			JP 2003505359 T	12-02-2003
			US 6624199 B1	23-09-2003
WO 0105745	A	25-01-2001	AU 5807100 A	05-02-2001
			CA 2379319 A1	25-01-2001
			CN 1368953 T	11-09-2002
			CZ 20020158 A3	14-08-2002
			WO 0105745 A1	25-01-2001
			EP 1202957 A1	08-05-2002
			HU 0201909 A2	28-10-2002
			JP 2003505360 T	12-02-2003
			US 6555710 B1	29-04-2003
WO 0105746	A	25-01-2001	AU 5806800 A	05-02-2001
			CA 2379273 A1	25-01-2001
			CN 1361763 T	31-07-2002
			CZ 20020083 A3	12-06-2002
			WO 0105746 A1	25-01-2001
			EP 1210320 A1	05-06-2002
			HU 0201846 A2	28-10-2002
			JP 2003505361 T	12-02-2003
			US 6566554 B1	20-05-2003
WO 0105749	A	25-01-2001	AU 5806900 A	05-02-2001
			CA 2379286 A1	25-01-2001
			CN 1371359 T	25-09-2002
			WO 0105749 A1	25-01-2001
			EP 1202959 A1	08-05-2002
			HU 0201911 A2	28-10-2002
			JP 2003505362 T	12-02-2003
WO 0105751	A	25-01-2001	AU 5807000 A	05-02-2001
			CA 2379293 A1	25-01-2001
			CN 1368957 T	11-09-2002
			CZ 20020157 A3	14-08-2002
			WO 0105751 A1	25-01-2001
			EP 1210325 A1	05-06-2002
			HU 0201913 A2	28-10-2002
			JP 2003505363 T	12-02-2003
WO 0069468	A	23-11-2000	DE 19921693 A1	16-11-2000
			AT 245976 T	15-08-2003
			AU 4754500 A	05-12-2000
			BG 106095 A	28-06-2002
			BR 0010498 A	26-02-2002
			CA 2368583 A1	23-11-2000
			CN 1350465 T	22-05-2002
			CZ 20014055 A3	13-02-2002
			DE 50003116 D1	04-09-2003
			DK 1178832 T3	03-11-2003



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03624

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0069468	A	EE 200100594 A	17-02-2003
		WO 0069468 A1	23-11-2000
		EP 1178832 A1	13-02-2002
		EP 1327452 A2	16-07-2003
		HR 20010828 A1	28-02-2003
		HU 0201103 A2	28-09-2002
		JP 2002544239 T	24-12-2002
		NO 20015359 A	02-11-2001
		NZ 515596 A	31-10-2003
		SK 16372001 A3	05-03-2002
		TR 200103233 T2	22-04-2002
		US 2002115681 A1	22-08-2002
		US 6455524 B1	24-09-2002
		US 6433027 B1	13-08-2002
		ZA 200108942 A	26-08-2002
WO 9901131	A	14-01-1999	
		AU 8381298 A	25-01-1999
		AU 737637 B2	23-08-2001
		AU 8381598 A	25-01-1999
		BR 9810342 A	05-09-2000
		CN 1261277 T	26-07-2000
		CZ 9904750 A3	12-12-2001
		DE 69818266 D1	23-10-2003
		EP 0996446 A1	03-05-2000
		EP 1014976 A1	05-07-2000
		HU 0002050 A2	28-04-2001
		JP 2002507992 T	12-03-2002
		JP 2002507994 T	12-03-2002
		NO 996572 A	30-12-1999
		NZ 500922 A	21-12-2001
		PL 337738 A1	28-08-2000
		TR 200000014 T2	21-11-2000
		TW 536539 B	11-06-2003
		WO 9901131 A1	14-01-1999
		WO 9901130 A1	14-01-1999
		US 6046208 A	04-04-2000
		US 2003114452 A1	19-06-2003
		US 6562832 B1	13-05-2003
		ZA 9805763 A	19-01-1999
WO 9725046	A	17-07-1997	
		AU 726084 B2	02-11-2000
		AU 1578297 A	01-08-1997
		BG 63361 B1	30-11-2001
		BG 102613 A	30-07-1999
		BG 63362 B1	30-11-2001
		BG 102614 A	30-07-1999
		BR 9706934 A	24-10-2000
		CN 1213307 A	07-04-1999
		EA 1430 B1	26-02-2001
		EP 0935465 A1	18-08-1999
		HU 9900645 A2	28-06-1999
		JP 2000503303 T	21-03-2000
		NO 983181 A	10-09-1998
		NZ 327052 A	28-01-2000
		PL 327934 A1	04-01-1999
		SK 92798 A3	07-05-1999
		SK 92898 A3	07-05-1999
		TR 9801360 T2	21-10-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/03624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9725046	A		TW 523512 B WO 9725046 A1 US 6214844 B1 US 5716955 A US 5811549 A ZA 9700175 A	11-03-2003 17-07-1997 10-04-2001 10-02-1998 22-09-1998 04-11-1997
WO 9725047	A	17-07-1997	EP 0883402 A1 JP 2001508395 T WO 9725047 A1	16-12-1998 26-06-2001 17-07-1997
WO 9712687	A	10-04-1997	DE 19536902 A1 AT 248028 T AU 730797 B2 AU 7287096 A BG 102345 A BR 9611140 A CA 2232151 A1 CN 1198689 A , B CZ 9801015 A3 DE 69629708 D1 EE 9800107 A EG 21374 A WO 9712687 A1 EP 1214985 A2 EP 0853501 A1 HR 960448 A1 HU 9900741 A2 JP 11512649 T JP 2003056458 A NO 981521 A NZ 320179 A PL 325961 A1 RU 2179075 C2 SK 42698 A3 TR 9800586 T1 US 2002130195 A1 US 2003080210 A1 US 6402055 B1 US 5964416 A ZA 9608317 A	10-04-1997 15-09-2003 15-03-2001 28-04-1997 30-10-1998 06-04-1999 10-04-1997 11-11-1998 17-02-1999 02-10-2003 15-10-1998 30-09-2001 10-04-1997 19-06-2002 22-07-1998 31-08-1997 28-06-1999 02-11-1999 26-02-2003 26-05-1998 29-09-1999 17-08-1998 10-02-2002 04-11-1998 22-06-1998 19-09-2002 01-05-2003 11-06-2002 12-10-1999 24-10-1997
US 6277989	B1	21-08-2001	US 6476031 B1 US 6184226 B1 US 2003069248 A1 US 2002161010 A1 AU 6241399 A BR 9913648 A CA 2342250 A1 CN 1333757 T EP 1107959 A2 JP 2002523502 T WO 0012497 A2	05-11-2002 06-02-2001 10-04-2003 31-10-2002 21-03-2000 02-01-2002 09-03-2000 30-01-2002 20-06-2001 30-07-2002 09-03-2000
WO 0012497	A	09-03-2000	US 6184226 B1 AU 6241399 A BR 9913648 A CA 2342250 A1	06-02-2001 21-03-2000 02-01-2002 09-03-2000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/03624

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0012497 A		CN 1333757 T	30-01-2002
		EP 1107959 A2	20-06-2001
		JP 2002523502 T	30-07-2002
		WO 0012497 A2	09-03-2000
		US 6476031 B1	05-11-2002
		US 6277989 B1	21-08-2001
		US 2003069248 A1	10-04-2003
		US 2002161010 A1	31-10-2002
WO 9961426 A	02-12-1999	US 6130235 A	10-10-2000
		US 6340685 B1	22-01-2002
		AU 4092099 A	13-12-1999
		BR 9911069 A	06-02-2001
		CA 2332459 A1	02-12-1999
		CN 1305464 T	25-07-2001
		EP 1080078 A1	07-03-2001
		HU 0203657 A2	28-03-2003
		JP 2002516314 T	04-06-2002
		NO 20005881 A	09-01-2001
		NZ 508790 A	31-10-2003
		PL 346345 A1	11-02-2002
		US 2003073699 A1	17-04-2003
		WO 9961426 A1	02-12-1999
		US 6589954 B1	08-07-2003
		US 6448257 B1	10-09-2002
		AU 3920900 A	23-10-2000
		WO 0059904 A2	12-10-2000
WO 0012074 A	09-03-2000	AU 5793699 A	21-03-2000
		BR 9913654 A	27-11-2001
		CA 2342251 A1	09-03-2000
		CN 1323209 T	21-11-2001
		EP 1107758 A2	20-06-2001
		JP 2002523448 T	30-07-2002
		WO 0012074 A2	09-03-2000
		US 6410540 B1	25-06-2002
WO 0043384 A	27-07-2000	AU 1752200 A	07-08-2000
		BG 105653 A	31-01-2002
		BR 9916930 A	30-10-2001
		CA 2352524 A1	27-07-2000
		CN 1333767 T	30-01-2002
		CZ 20012635 A3	14-11-2001
		EE 200100376 A	15-10-2002
		EP 1147104 A1	24-10-2001
		HR 20010516 A1	31-08-2002
		HU 0201406 A2	28-08-2002
		NO 20013559 A	18-07-2001
		PL 351764 A1	16-06-2003
		SK 10192001 A3	03-12-2001
		WO 0043384 A1	27-07-2000
		US 6319921 B1	20-11-2001
		US 6333325 B1	25-12-2001
		US 2002058678 A1	16-05-2002
		US 6329415 B1	11-12-2001
		US 2002065285 A1	30-05-2002
		US 6372773 B1	16-04-2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02092576	A	21-11-2002	WO 02092576 A1	21-11-2002
			US 2003008868 A1	09-01-2003
WO 0112188	A	22-02-2001	US 6387900 B1	14-05-2002
			AU 6747000 A	13-03-2001
			BR 0013277 A	18-06-2002
			CA 2380786 A1	22-02-2001
			CN 1379668 T	13-11-2002
			EP 1202734 A1	08-05-2002
			HU 0301857 A2	29-09-2003
			JP 2003507328 T	25-02-2003
			NO 20020687 A	03-04-2002
			SK 2082002 A3	10-09-2002
			WO 0112188 A1	22-02-2001
			ZA 200201118 A	10-03-2003
WO 0035454	A	22-06-2000	AU 1940600 A	03-07-2000
			AU 2057200 A	03-07-2000
			AU 2482100 A	03-07-2000
			AU 3126600 A	03-07-2000
			AU 3126700 A	03-07-2000
			BR 9917038 A	02-04-2002
			CA 2346933 A1	22-06-2000
			CA 2347770 A1	22-06-2000
			CA 2347909 A1	22-06-2000
			CA 2348923 A1	22-06-2000
			CA 2350730 A1	22-06-2000
			CN 1335771 T	13-02-2002
			EA 3147 B1	27-02-2003
			EP 1161240 A1	12-12-2001
			EP 1140086 A1	10-10-2001
			EP 1158980 A1	05-12-2001
			EP 1140087 A1	10-10-2001
			EP 1156807 A1	28-11-2001
			JP 2002532427 T	02-10-2002
			NO 20012977 A	20-08-2001
			NZ 511394 A	25-07-2003
			TR 200101859 T2	21-12-2001
			US 2003013741 A1	16-01-2003
			WO 0035449 A1	22-06-2000
			WO 0035451 A1	22-06-2000
			WO 0035452 A1	22-06-2000
			WO 0035453 A1	22-06-2000
			WO 0035454 A1	22-06-2000
			US 6492400 B1	10-12-2002
			US 6331541 B1	18-12-2001
			US 6486180 B1	26-11-2002
			US 6444686 B1	03-09-2002
			US 6525069 B1	25-02-2003
			US 6605623 B1	12-08-2003
			ZA 200103756 A	09-05-2002
WO 0055139	A	21-09-2000	AU 2881700 A	04-10-2000
			BG 105880 A	31-05-2002
			BR 0008922 A	15-01-2002
			CA 2362003 A1	21-09-2000
			CN 1349509 T	15-05-2002
			CZ 20013289 A3	16-01-2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03624

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055139	A	EE 200100483 A	16-12-2002
		EP 1165516 A2	02-01-2002
		HU 0202248 A2	28-11-2002
		JP 2002539198 T	19-11-2002
		NO 20014412 A	11-09-2001
		PL 350357 A1	02-12-2002
		SK 12832001 A3	07-01-2002
		TR 200102817 T2	21-05-2002
		WO 0055139 A2	21-09-2000
		US 6358945 B1	19-03-2002
		US 2002082256 A1	27-06-2002
		US 2002055507 A1	09-05-2002
		ZA 200107446 A	10-09-2002
US 2002032195	A1 14-03-2002	US 6358945 B1	19-03-2002
		US 2003065034 A1	03-04-2003
		US 2002082256 A1	27-06-2002
		US 2002055507 A1	09-05-2002
WO 02083642	A 24-10-2002	WO 02083642 A1	24-10-2002

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/40	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 231/40	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 231/40	
	C 0 7 D 401/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ユング ビルギット

ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 1 ラウプハイム ショーセッカー 9

(72)発明者 ペレ ミシェル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビバラッハ ビルケンハルダーシュトラッセ 6

(72)発明者 ピーパー ミヒャエル ピー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビバラッハ ゲシュヴィスター ショール シュトラッセ 4 5

(72)発明者 ライザー ハンス クレメンス

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 8 ニューヨーク イースト エイティファースト  
ストリート 1 8 アpartment 4 ビー

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA05 BA27 BB08 CA02 CA08 CA28 CB17 DA01

4C063 AA03 CC02 CC22 DD12 EE01

4C076 AA22 AA24 AA25 AA29 AA53 BB01 BB22 BB25 CC04 CC07

CC10 CC11 CC15 DD38A DD67A EE30A FF04

4C084 AA20 MA02 MA13 MA17 MA23 MA38 MA43 MA52 MA57 MA59

NA14 ZA342 ZA422 ZA592 ZB112 ZB132 ZC022 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 GA07 GA08 GA09 MA02 MA03 MA04

MA05 MA13 MA17 MA23 MA37 MA43 MA52 MA57 MA59 NA14

ZA34 ZA42 ZA59 ZB11 ZB13 ZC02 ZC75