

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年7月19日(2007.7.19)

【公表番号】特表2006-508051(P2006-508051A)

【公表日】平成18年3月9日(2006.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-010

【出願番号】特願2004-531559(P2004-531559)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/136 (2006.01)

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 207/34 (2006.01)

C 0 7 D 231/38 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/136

A 6 1 K 31/401

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 207/34

C 0 7 D 231/38 Z

C 0 7 D 401/04  
 C 0 7 D 401/14  
 C 0 7 D 403/04  
 C 0 7 D 405/14  
 C 0 7 D 413/14  
 C 0 7 D 417/14

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年5月30日(2007.5.30)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

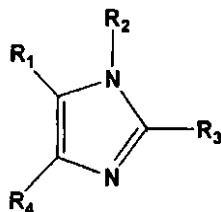
【特許請求の範囲】

【請求項1】

製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン ( M A P ) キナーゼ阻害剤を含む、骨形成を必要とする患者における骨形成促進用薬剤。

【請求項2】

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物から選択される請求項1に記載の薬剤：



但し、 $R_1$  は、4 - ピリジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリン - 4 - イル、1 - イミダゾリル、1 - ベンゾイミダゾリル、4 - ピリダジニル、及び 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル環から選択されるヘテロアリアル環であり、該ヘテロアリアル環は、1 から 3 回、 $Y$ 、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、ハロ置換モノ - 又はジ -  $C_{1-6}$  アルキル置換アミノ、或いは  $NHR_a$  で置換され、並びに該環は、更に任意に  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、水酸基、任意に置換した  $C_{1-4}$  アルコキシ、任意に置換した  $C_{1-4}$  アルキルチオ、任意に置換した  $C_{1-4}$  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、 $NHR_a$ 、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、 $N(R_{10})S(O)_2R_d$ 、又は 5 から 7 員からなり、任意に酸素原子、硫黄原子又は  $NR_{15}$  から選択されるヘテロ原子を更に含んでもよい N - ヘテロシクリル環で置換される；

$Y$  は、 $X_1 - R_a$  である；

$X_1$  は、酸素原子又は硫黄原子である；

$R_a$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、アリアル、アリアル  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロシクリル (heterocyclyl)、ヘテロシクリル  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリアル、又はヘテロアリアル  $C_{1-6}$  アルキルであり、これらの成分のそれぞれは任意に置換されうる；

$R_b$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリアル、アリアル  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキルである；

$R_d$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリアル、アリアル  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキルである；

$R_3$  は、水素原子である；

$R_4$  は、フェニル、ナフト - 1 - イル、ナフト - 2 - イル、又はヘテロアリールであり、これらは、任意に 1 又は 2 の置換基によって置換され、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 - イル置換基に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $-C(Z)OR_{16}$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ 、 $-SR_5$ 、 $-SOR_5$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、 $-NR_{10}$ 、 $C(Z)R_{16}$ 、又は  $-(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロゲン、シアノ、 $-C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(Z)OR_f$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_f$ 、 $-S(O)_mR_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_f$ 、 $-NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $-NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $-ZC(Z)R_f$ 、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、又は  $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$  である；

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

$Z$  は、酸素原子又は硫黄原子である；

$v$  は、0、1、又は 2 である；

$m$  は、0、1、又は 2 である；

$m'$  は、1 又は 2 である；

$m''$  は、0、1、2、3、4、又は 5 である；

$R_2$  は、 $C_{1-10}$  アルキル  $N_3$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_nOR_9$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルキル、ハロ置換  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル  $C_{1-10}$  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、ヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNO_2$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nSO_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、5 -  $(R_{18})$  - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル又は 4 -  $(R_{12})$  - 5 -  $(R_{18}R_{19})$  - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルである；

但し、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、複素環基及び複素環アルキル基は、任意に置換されうる；

$n$  は、1 ~ 10 の値の整数である；

$n'$  は、0、又は 1 ~ 10 の値の整数である；

$R_5$  は、 $-SNR_7R_{17}$  である  $-SR_5$  及び  $-SOH$  である  $-S(O)R_5$  の成分を除く、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル又は  $NR_7R_{17}$  である；

$R_6$  は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリール、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は  $C_{1-10}$  アルカノイルである；

$R_7$  及び  $R_{17}$  は、それぞれ独立して水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキルであり、又は  $R_7$  及び  $R_{17}$  は、窒素原子と共に、これと結合して、5 から 7 員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_{15}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_8$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、八口置換  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリール、アリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、又は  $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$  であり、前記アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルは、任意に置換されうる；

$R_9$  は、水素原子、 $-C(Z)R_{11}$ 、任意に置換した  $C_{1-10}$  アルキル、 $S(O)_2R_{18}$ 、任意に置換したアリール又は任意に置換したアリール  $C_{1-4}$  アルキルである；

$R_{10}$  及び  $R_{20}$  は、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキルから選択される；

$R_{11}$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、アリール、アリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキルである；

$R_{12}$  は、水素原子又は  $R_{16}$  である；

$R_{13}$  及び  $R_{14}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した  $C_{1-4}$  アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール  $C_{1-4}$  アルキルから選択され、又は窒素原子と共に、これと結合して、5 から 7 員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_9$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

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

$R_{16}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、八口置換  $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{3-7}$  シクロアルキルである；

$R_{18}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキルである；そして、

$R_{19}$  は、水素原子、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル又はアリールである；

或いは、上記式の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる；

又は、

$R_1$ 、 $Y$ 、 $X_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_d$ 、 $v$ 、 $m$ 、 $m'$ 、 $m''$ 、 $Z$ 、 $n$ 、 $n'$ 、及び  $R_5$  は上記のように規定され、

$R_2$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、八口置換  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリール、アリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、 $(CR_{10}R_{28})_nOR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nOR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nS(O)_mR_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nS(O)_2R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nNHS(O)_2R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nNR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nNO_2$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nS(O)_mNR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nC(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nC(Z)OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nC(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nC(Z)NR_{13}OR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nNR_{10}C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nNR_{10}C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nN(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_nN(OR_{21})C(Z)R_{13}$ 、 $(CR$

$R_{10} R_{28} )_n \cdot C(=NOR_{21})R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(=NR_{27})NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OC(Z)NR_8R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10}C(Z)OR_{10}$ 、5 -  $(R_{25})$  - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル又は 4 -  $(R_{12})$  - 5 -  $(R_{18}R_{19})$  - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルである；但し、前記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、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、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル成分は、任意に置換されうる；

$R_3$  は、水素原子又は  $Q - (Y_1)_t$  である；

$Q$  は、アリール又はヘテロアリール基である；

$t$  は、1、2、又は3である；

$Y_1$  は、独立して、水素原子、 $C_{1-5}$  アルキル、ハロ置換  $C_{1-5}$  アルキル、ハロゲン、又は  $(CR_{10}R_{20})_n Y_2$  から選択される；

$Y_2$  は、 $OR_8$ 、 $NO_2$ 、 $S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 $SR_8$ 、 $S(O)_m \cdot OR_8$ 、 $S(O)R_m NR_8R_9$ 、 $NR_8R_9$ 、 $O(CR_{10}R_{20})_n \cdot NR_8R_9$ 、 $C(O)R_8$ 、 $CO_2R_8$ 、 $CO_2(CR_{10}R_{20})_n \cdot CONR_8R_9$ 、 $ZC(O)R_8$ 、 $CN$ 、 $C(Z)NR_8R_9$ 、 $NR_{10}C(Z)R_8$ 、 $C(Z)NR_8OR_9$ 、 $NR_{10}C(Z)NR_8R_9$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot OR_{11}$ 、 $N(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$ 、 $N(OR_{21})C(Z)R_8$ 、 $C(=NOR_{21})R_8$ 、 $NR_{10}C(=NR_{15})SR_{11}$ 、 $NR_{10}C(=NR_{15})NR_8R_9$ 、 $NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})SR_{11}$ 、 $NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})NR_8R_9$ 、 $NR_{10}C(O)C(O)NR_8R_9$ 、 $NR_{10}C(O)C(O)OR_{10}$ 、 $C(=NR_{13})NR_8R_9$ 、 $C(=NOR_{13})NR_8R_9$ 、 $C(=NR_{13})ZR_{11}$ 、 $OC(Z)NR_8R_9$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot CF_3$ 、 $NR_{10}C(Z)CR_{10}$ 、5 -  $(R_{18})$  - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル又は 4 -  $(R_{12})$  - 5 -  $(R_{18}R_{19})$  - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルである；

$R_4$  は、フェニル、ナフト - 1 - イル、又はナフト - 2 - イルであり、これらは、任意に1又は2つの置換基によって置換され、置換基のそれぞれは、独立して選択され、4 - フェニル、4 - ナフト - 1 - イル、又は5 - ナフト - 2 - イル置換基に対して、ハロ、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{23}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_v COR_{36}$ 、 $SR_5$ 、 $SOR_5$ 、 $OR_{36}$ 、ハロ置換  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $ZC(Z)R_{36}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{23}$ 、又は  $(CR_{10}R_{20})_v NR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロ、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_{16}R_{26}$ 、 $C(Z)OR_8$ 、 $(CR_{10}R_{20})_m \cdot COR_8$ 、 $S(O)_m R_8$ 、 $OR_8$ 、ハロ置換  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{10}C(Z)R_8$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 $NR_{10}S(O)_m \cdot NR_7R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_8$ 、又は  $(CR_{10}R_{20})_m \cdot NR_{16}R_{26}$  である；

$R_7$  及び  $R_{17}$  は、それぞれ独立して水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキルであり、又は  $R_7$  及び  $R_{17}$  は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_{22}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_8$  は、水素原子、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル、又は  $R_{11}$  である；

$R_9$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、或いは、 $R_8$  及び  $R_9$  は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_{12}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_{10}$  及び  $R_{20}$  は、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキルから選択される；

$R_{11}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、八口置換  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルである；

$R_{12}$  は、水素原子、 $-C(Z)R_{13}$  若しくは任意に置換した  $C_{1-4}$  アルキル、任意に置換したアリーール、任意に置換したアリーール  $C_{1-4}$  アルキル、又は  $S(O)_2R_2$  である；

$R_{13}$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、アリーール、アリーール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーール  $C_{1-10}$  アルキルから選択され、これらの成分の全ては任意に置換されうる；

$R_{14}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、ニトロ又はシアノである；

$R_{15}$  は、水素原子、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル又はアリーールである；

$R_{16}$  及び  $R_{26}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した  $C_{1-4}$  アルキル、任意に置換したアリーール若しくは任意に置換したアリーール  $C_{1-4}$  アルキル、又は窒素原子と共に、これと結合して、5 から 7 員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_{12}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_{18}$  及び  $R_{19}$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル、置換アルキル、任意に置換したアリーール、任意に置換したアリーールアルキルであり、又は共に酸素原子若しくは硫黄原子を表す；

$R_{21}$  は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリーール、アリーール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は  $C_{1-10}$  アルカノイルである；

$R_{22}$  は、 $R_{10}$  又は  $C(Z)-C_{1-4}$  アルキルである；

$R_{23}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、八口置換  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-5}$  シクロアルキルである；

$R_{25}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルである；

$R_{27}$  は、水素原子、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル又はアリーールである；

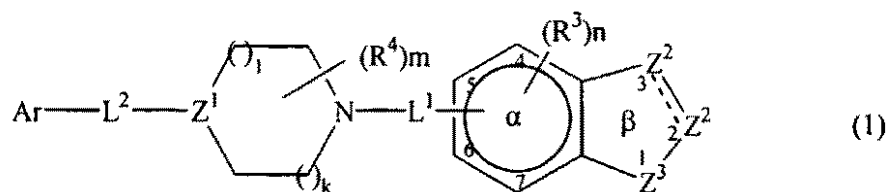
$R_{28}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリーール、アリーール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキル成分であり、これらの全ては任意に置換されうる；そして

$R_{36}$  は、水素原子又は  $R_{23}$  である；

或いは、上記の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【請求項 3】

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：



及びその製薬学的に許容できる塩、又はその製薬学的な組成物から選択される請求項 1 に

記載の薬剤。

但し、



は、単結合又は二重結合を表す；

一方の  $Z^2$  は、 $CA$  又は  $CR^8A$  であり、他方は、 $CR^1$ 、 $CR^1_2$ 、 $NR^6$  又は  $N$  であり、それぞれの  $R^1$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は、独立して水素原子又は非干渉置換基である；

$A$  は、 $-CO(X)_jY$  であり、 $Y$  は、 $COR^2$  又はその同配体であり、 $R^2$  は、水素原子又は非干渉置換基、 $X$  は、好ましくは長さ 2 ~ 6 のスペーサーであり、 $j$  は、0 又は 1 である；

$Z^3$  は、 $NR^7$  又は  $O$  である；

それぞれの  $R^3$  は、独立して、非干渉置換基である；

$n$  は、0 ~ 3 である；

$L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれは、リンカーである；

それぞれの  $R^4$  は、独立して、非干渉置換基である；

$m$  は、0 ~ 4 である；

素原子又は非干渉置換基である；

$l$  及び  $k$  のそれぞれは、0 ~ 2 の整数であり、 $l$  及び  $k$  の合計は、0 ~ 3 である；

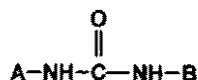
$Ar$  は、0 ~ 5 の非干渉置換基で置換されたアリール基であり、2 つの非干渉置換基は、縮合環を形成することができる；

$L^2$  と結合した  $Ar$  の原子と環の中心との距離は、好ましくは 4 . 5 ~ 24 である。

。

【請求項 4】

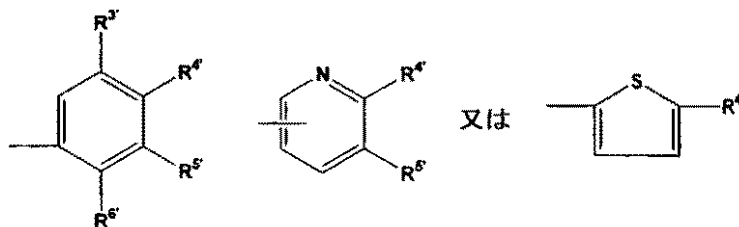
前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：



から選択される請求項 1 に記載の薬剤。

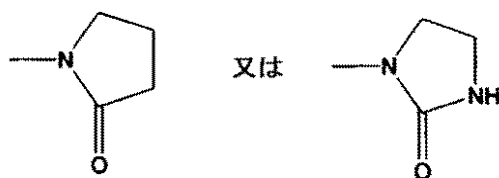
但し、 $A$  は、

(a)



(但し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立して、H、ペルハロまでハロゲンにより任意に置換される、 $C_{1-10}$ -アルキル、ペルハロアルコキシまでハロゲンにより任意に置換される、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、ハロゲン原子； $NO_2$  又は  $NH_2$  である；

$R^6$  は、H、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $-NHCO R^1$ ； $-NR^1CO R^1$ ； $NO_2$ ；



であり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、又は $R^6$ のうち1つは、 $-X-Y$ である；

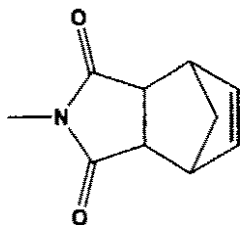
2つの隣接した $R^4-R^6$ は、共に、任意に $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{1-10}$ -アルカノイル、 $C_{6-12}$ -アリール、 $C_{5-12}$ -ヘテロアリール又は $C_{6-12}$ -アラキルにより置換される、アリール又はヘテロアリール環でありうる；

$R^1$ は、任意にペルハロまでハロゲンにより置換される、 $(C_1-C_{10})$ -アルキル基である；

$X$ は、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、又は $-O-$ である；

$X$ は、 $Y$ がピリジルである場合には、更に単結合である；

$Y$ は、フェニル、ピリジル、ナフチル、ピリドン、ピラジン、ベンゾジオキサン、ベンゾピリジン、ピリミジン又はベンゾチアゾールであり、それぞれ、任意に、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SCH_3$ 若しくは $NO_2$ 又は、 $Y$ がフェニルの場合には、

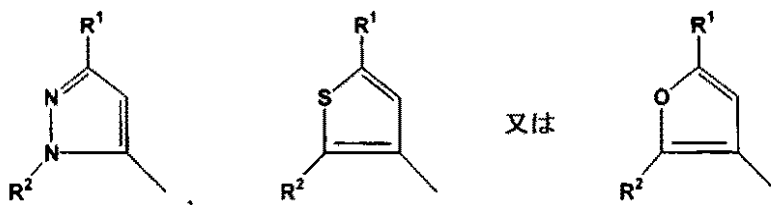


により置換される)

又はその製薬学的に許容できる塩；

或いは

(b)



(但し、 $R^1$ は、 $C_{3-10}$ -アルキル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、ペルハロまで置換した $C_1-C_{10}$ -アルキル、及びペルハロまで置換した $C_3-C_{10}$ -シクロアルキルからなる群から選択される；

$R^2$ は、 $C_6-C_{14}$ -アリール、 $C_3-C_{14}$ -ヘテロアリール、置換した $C_6-C_{14}$ -アリール若しくは置換した $C_3-C_{14}$ -ヘテロアリールである；

但し、 $R^2$ が置換基である場合には、ペルハロ置換までされるハロゲン、及び $n=0-3$ である $V_n$ からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換されることが好ましく、それぞれの $V$ は、独立して、 $-CN$ 、 $-OC(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $NR^5R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^{5'}$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^{5'}$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_6-C_{14}$ -アリ

ール、 $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリアル、 $C_7 - C_{24}$  - アルカリール、 $C_4 - C_{24}$  - アルカヘテロアリアル、置換した $C_{1-10}$  - アルキル、置換した $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、置換した $C_6 - C_{14}$  - アリアル、置換した $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリアル、置換した $C_7 - C_{24}$  - アルカリール及び置換した $C_4 - C_{24}$  - アルカヘテロアリアルからなる群から選択される；

但し、Vが置換基である場合には、ペルハ口置換までされるハ口ゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^5$  及び  $-NO_2$  からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換される；

$R^5$  及び  $R^{5'}$  は、独立して、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$  - アリアル、 $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリアル、 $C_7 - C_{24}$  - アルカリール、 $C_4 - C_{23}$  - アルカヘテロアリアル、ペルハ口まで置換した $C_{1-10}$  アルキル、ペルハ口まで置換した $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、ペルハ口まで置換した $C_6 - C_{14}$  - アリアル及びペルハ口まで置換した $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリアルから選択される)；又はそれらの製薬学的に許容できる塩；

或いは、

(C)式  $-L - (M - L^1)_q$  の40炭素原子までの置換した成分

(但し、当該成分は、LがD、 $L^1$ に直接結合される5～6員環構造である場合には、少なくとも5員の置換した環状成分を含み、Mは、少なくとも1つの原子を有する橋かけ基であり、qは、1～3の整数であり；L及び $L^1$ のそれぞれの環構造は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群の0から4員のものを含む；

$L^1$  は、 $-SO_2R_x$ 、 $-C(O)R_x$  及び  $-C(NR_y)R_z$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基により置換される；

$R_y$  は、水素原子又は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにペルハ口まで任意にハ口置換される24の炭素原子までの炭素ベースの成分である；

$R_z$  は、水素原子又は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハ口ゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される30の炭素原子までの炭素ベースの成分であるが、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハ口ゲンにより任意に置換される；

$R_x$  は、 $R_z$  又は  $NR_aR_b$  であるが、その場合、 $R_a$  及び  $R_b$  は、

i) 独立して、水素原子、

N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハ口ゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される30の炭素原子までの炭素ベース成分であって、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハ口ゲンにより任意に置換されるもの、或いは

$R_f$  が水素原子又は、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハ口ゲン、水酸基及び24の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される24までの炭素ベース成分であって、当該24の炭素原子までの炭素ベース置換基が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハ口ゲンにより任意に置換されるものである、 $-OSi(R_f)_3$  であり；

ii)  $R_a$  及び  $R_b$  は、共に、N、S及びOから選択される1～3のヘテロ原子の5～7員の複素環構造、或いはハ口ゲン、水酸基、又はN、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハ口ゲンにより任意に置換される24の炭素原子までの炭素ベース置換基、により置換される、N、S及びOから選択される1～3のヘテロ原子の5～7員の複素環構造を形成し；或いは

iii)  $R_a$  又は  $R_b$  のうち1つは、 $-C(O)-$ 、 $C_1 - C_5$  の二価のアルキレン基又は、成分Lと結合して少なくとも5員の環状構造を形成する置換した $C_1 - C_5$  の二価のアルキレン基であり、当該置換した $C_1 - C_5$  の二価のアルキレン基の置換基は、ハ口ゲ

ン、水酸基、並びにN、S及びOから選択されるヘテロ原子を任意に含み及びハロゲンにより任意に置換される24の炭素原子までの炭素ベース置換基、からなる群から選択される)；

又はその製薬学的に許容できる塩である；

Bは、三環系まで置換していない若しくは置換した、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群(基)の0~4員(環)を含む少なくとも1つの5-若しくは6-員の芳香族の化学構造を有する30の炭素までの原子を伴う、アリール又はヘテロアリール成分；

(但し、Bが置換される場合には、Bは、ペルハロまでなされるハロゲン及び、nが0~3である $W_n$ からなる群から選択される1又はそれ以上の置換基により、置換され、それぞれのWは、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-24}$ アルカリール、 $C_{3-13}$ ヘテロアリール、 $C_{4-23}$ アルカヘテロアリール、置換した $C_{1-10}$ アルキル、置換した $C_{2-10}$ -アルケニル、置換した $C_{1-10}$ -アルコキシ、置換した $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換した $C_{4-23}$ アルカヘテロアリール及び-Q-Arからなる群から選択される；

Wが置換基である場合には、Wは、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 及びペルハロまでなされるハロゲンからなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換される；

それぞれの $R^7$ は、独立して、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{3-13}$ ヘテロアリール、 $C_{7-24}$ アルカリール、 $C_{4-23}$ アルカヘテロアリール、ペルハロまで置換した $C_{1-10}$ アルキル、ペルハロまで置換した $C_{2-10}$ -アルケニル、ペルハロまで置換した $C_{3-10}$ シクロアルキル、ペルハロまで置換した $C_{6-14}$ アリール及びペルハロまで置換した $C_{3-13}$ ヘテロアリールから選択される；

Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)^7$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_mS-$ 、 $-(CH_2)_mN(R^7)-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-CHX^a-$ 、 $-CX^a_2-$ 、 $-S-(CH_2)_m-$ 及び $-N(R^7)(CH_2)_m-$ であり、この場合において $m=1\sim 3$ であり、 $X^a$ は、ハロゲンである；

Arは、置換されていない、又はペルハロ置換までハロゲンにより置換され及び任意に $Z_{n-1}$ により置換される、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群(基)の0~4員(環)を含む5~10員の芳香族の化学構造であり、この場合において $n-1$ は、0~3であり、それぞれのZ置換基は独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)-NR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{3-13}$ ヘテロアリール、 $C_{7-24}$ アルカリール、 $C_{4-23}$ アルカヘテロアリール、置換した $C_{1-10}$ アルキル、置換した $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換した $C_{7-24}$ アルカリール及び置換した $C_{4-23}$ アルカヘテロアリールからなる群から選択される；但し、Zの1又はそれ以上の置換基は、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 及び $-NR^7C(O)OR^7$ からなる群から選択される)；

又はその製薬学的に許容できる塩である。

【請求項5】

骨折の治療用であることを特徴とする請求項1に記載の薬剤。

【請求項6】

外傷性骨折又は長期骨折の治療用であることを特徴とする請求項5に記載の薬剤。

## 【請求項 7】

骨移植の向上をさせるためのものであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 8】

骨疾患の治療用であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 9】

前記骨疾患は、関節炎、骨関節炎、及び骨粗鬆症からなる群から選択されることを特徴とする請求項 8 に記載の薬剤。

## 【請求項 10】

前記 p 3 8 M A P キナーゼは、p 3 8 、 p 3 8 、 p 3 8 、又は p 3 8 に対し選択的であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 11】

骨吸収の減少をさせるためのものであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 12】

ヒト用であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 13】

破骨細胞数を減少させるために投与されることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 14】

患者において、顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成、歯周病又は抜歯の後に骨の治癒を増強し、長骨の牽引を増強し、補綴の内殖を増強し、或いは骨癒合を増大させる薬剤であって、治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン ( M A P ) キナーゼ阻害剤を含むことを特徴とする薬剤。

## 【請求項 15】

ヒト用であることを特徴とする請求項 14 に記載の薬剤。

## 【請求項 16】

哺乳動物の骨質量を増大させる薬剤であって、製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン ( M A P ) キナーゼ阻害剤を含むことを特徴とする薬剤。

## 【請求項 17】

哺乳動物の軟骨細胞分化を増大させる薬剤であって、治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン ( M A P ) キナーゼ阻害剤を含むことを特徴とする薬剤。

## 【請求項 18】

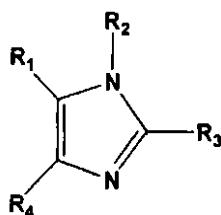
哺乳動物の軟骨の形成を促進する薬剤であって、治療学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン ( M A P ) キナーゼ阻害剤を含むことを特徴とする薬剤。

## 【請求項 19】

骨形成を必要とする被験者の骨形成を促進する薬剤を製造するための製薬学的に効果的な量の p 3 8 マイトジェン活性化プロテイン ( M A P ) キナーゼ阻害剤の使用。

## 【請求項 20】

前記 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物から選択される請求項 19 に記載の使用：



但し、R<sub>1</sub> は、4 - ピリジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリン - 4

-イル、1-イミダゾリル、1-ベンゾイミダゾリル、4-ピリダジニル、及び1,2,4-トリアジン-5-イル環から選択されるヘテロアリアル環であり、該ヘテロアリアル環は、1から3回、 $Y$ 、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、ハロ置換モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル置換アミノ、或いは $NHR_a$ で置換され、並びに該環は、更に任意に $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、水酸基、任意に置換した $C_{1-4}$ アルコキシ、任意に置換した $C_{1-4}$ アルキルチオ、任意に置換した $C_{1-4}$ 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、 $NHR_a$ 、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、 $N(R_{10})S(O)_2R_d$ 、或いは5から7員からなり、任意に酸素原子、硫黄原子又は $NR_{15}$ から選択されるヘテロ原子を更に含んでもよいN-ヘテロシクリル環で置換される；

$Y$ は、 $X_1-R_a$ である；

$X_1$ は、酸素原子又は硫黄原子である；

$R_a$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、アリアル、アリアル $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロシクリル(heterocyclyl)、ヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリアル、又はヘテロアリアル $C_{1-6}$ アルキルであり、これらの成分のそれぞれは任意に置換されうる；

$R_b$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、アリアル、アリアル $C_{1-4}$ アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル $C_{1-4}$ アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル $C_{1-4}$ アルキルである；

$R_d$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、アリアル、アリアル $C_{1-4}$ アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル $C_{1-4}$ アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル $C_{1-4}$ アルキルである；

$R_3$ は、水素原子である；

$R_4$ は、フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、又はヘテロアリアルであり、これらは、任意に1又は2の置換基によって置換され、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-イル置換基に対して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $-C(Z)OR_{16}$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ 、 $-SR_5$ 、 $-SOR_5$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、 $-NR_{10}C(Z)R_{16}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、ハロゲン、シアノ、 $-C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(Z)OR_f$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_f$ 、 $-S(O)_mR_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-OR_{12}$ 、ハロ置換 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_f$ 、 $-NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $-NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $-ZC(Z)R_f$ 、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、又は $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ である；

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

$Z$ は、酸素原子又は硫黄原子である；

$v$ は、0、1、又は2である；

$m$ は、0、1、又は2である；

$m'$ は、1又は2である；

$m''$ は、0、1、2、3、4、又は5である；

$R_2$ は、 $C_{1-10}$ アルキル $N_3$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_nOR_9$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルキル、ハロ置換 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{5-7}$ シクロアルケニル、 $C_{5-7}$ シクロアルケニル $C_{1-10}$ アルキル、アリアル、アリアル $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル $C_{1-10}$ アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNO_2$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nSO_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$ 、 $(C$

$R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> C ( Z )  $R_{11}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> O C ( Z )  $R_{11}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> C ( Z ) O  $R_{11}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> C ( Z ) N  $R_{13} R_{14}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> C ( Z ) N  $R_{11}$  O  $R_9$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N  $R_{10}$  C ( Z )  $R_{11}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N  $R_{10}$  C ( Z ) N  $R_{13} R_{14}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N ( O  $R_6$  ) C ( Z ) N  $R_{13} R_{14}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N ( O  $R_6$  ) C ( Z )  $R_{11}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> C ( = N O  $R_6$  )  $R_{11}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N  $R_{10}$  C ( = N  $R_{19}$  ) N  $R_{13} R_{14}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> O C ( Z ) N  $R_{13} R_{14}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N  $R_{10}$  C ( Z ) N  $R_{13} R_{14}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N  $R_{10}$  C ( Z ) O  $R_{10}$ 、5 - (  $R_{18}$  ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル又は 4 - (  $R_{12}$  ) - 5 - (  $R_{18} R_{19}$  ) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルである；

但し、前記アリアル基、アリアルアルキル基、ヘテロアリアル基、ヘテロアリアルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、複素環基及び複素環アルキル基は、任意に置換されうる；

$n$  は、1 ~ 10 の値の整数である；

$n'$  は、0、又は 1 ~ 10 の値の整数である；

$R_5$  は、- S N  $R_7 R_{17}$  である - S  $R_5$  及び - S O H である - S ( O )  $R_5$  の成分を除く、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル又は N  $R_7 R_{17}$  である；

$R_6$  は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリアル、アリアル  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は  $C_{1-10}$  アルカノイルである；

$R_7$  及び  $R_{17}$  は、それぞれ独立して水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキルであり、又は  $R_7$  及び  $R_{17}$  は、窒素原子と共に、これと結合して、5 から 7 員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは N  $R_{15}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_8$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、八口置換  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリアル、アリアル  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル  $C_{1-10}$  アルキル、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> O  $R_{11}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> S ( O )<sub>m</sub>  $R_{18}$ 、(  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N H S ( O )<sub>2</sub>  $R_{18}$ 、又は (  $C R_{10} R_{20}$  )<sub>n</sub> N  $R_{13} R_{14}$  であり、前記アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、及びヘテロアリアルアルキルは、任意に置換されうる；

$R_9$  は、水素原子、- C ( Z )  $R_{11}$ 、任意に置換した  $C_{1-10}$  アルキル、S ( O )<sub>2</sub>  $R_{18}$ 、任意に置換したアリアル又は任意に置換したアリアル  $C_{1-4}$  アルキルである；

$R_{10}$  及び  $R_{20}$  は、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキルから選択される；

$R_{11}$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、アリアル、アリアル  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリアル又はヘテロアリアル  $C_{1-10}$  アルキルである；

$R_{12}$  は、水素原子又は  $R_{16}$  である；

$R_{13}$  及び  $R_{14}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した  $C_{1-4}$  アルキル、任意に置換したアリアル若しくは任意に置換したアリアル  $C_{1-4}$  アルキルから選択され、又は窒素原子と共に、これと結合して、5 から 7 員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは N  $R_9$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

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

$R_{16}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、八口置換  $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{3-7}$  シクロアルキルである；

$R_{18}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキルである；そして、

$R_{19}$  は、水素原子、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル又はアリールである；

或いは、上記式の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる；

又は、

$R_1$ 、 $Y$ 、 $X_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_d$ 、 $v$ 、 $m$ 、 $m'$ 、 $m''$ 、 $Z$ 、 $n$ 、 $n'$ 、及び  $R_5$  は上記のように規定され、

$R_2$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、八口置換  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリール、アリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、 $(CR_{10}R_{28})_n OR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_m R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n S(O)_2 R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NH S(O)_2 R_{25}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NO_2$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot CN$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot S(O)_m NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)OR_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(Z)NR_{13} OR_{12}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot N(OR_{21})C(Z)R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot C(=NOR_{21})R_{13}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(=NR_{27})NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot OC(Z)NR_8 R_9$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)OR_{10}$ 、 $(CR_{10}R_{28})_n \cdot NR_{10} C(Z)OR_{10}$ 、5-( $R_{25}$ )-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又は4-( $R_{12}$ )-5-( $R_{18}R_{19}$ )-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルである；但し、前記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、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、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル成分は、任意に置換されうる；

$R_3$  は、水素原子又は  $Q-(Y_1)_t$  である；

$Q$  は、アリール又はヘテロアリール基である；

$t$  は、1、2、又は3である；

$Y_1$  は、独立して、水素原子、 $C_{1-5}$  アルキル、八口置換  $C_{1-5}$  アルキル、八口ゲン、又は  $(CR_{10}R_{20})_n Y_2$  から選択される；

$Y_2$  は、 $OR_8$ 、 $NO_2$ 、 $S(O)_m \cdot R_{11}$ 、 $SR_8$ 、 $S(O)_m \cdot OR_8$ 、 $S(O)_m NR_8 R_9$ 、 $NR_8 R_9$ 、 $O(CR_{10}R_{20})_n \cdot NR_8 R_9$ 、 $C(O)R_8$ 、 $CO_2 R_8$ 、 $CO_2 (CR_{10}R_{20})_n \cdot CONR_8 R_9$ 、 $ZC(O)R_8$ 、 $CN$ 、 $C(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(Z)R_8$ 、 $C(Z)NR_8 OR_9$ 、 $NR_{10} C(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} S(O)_m \cdot OR_{11}$ 、 $N(OR_{21})C(Z)NR_8 R_9$ 、 $N(OR_{21})C(Z)R_8$ 、 $C(=NOR_{21})R_8$ 、 $NR_{10} C(=NR_{15})SR_{11}$ 、 $NR_{10} C(=NR_{15})NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(=CR_{14}R_{24})SR_{11}$ 、 $NR_{10} C(=CR_{14}R_{24})NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(O)C(O)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} C(O)C(O)OR_{10}$ 、 $C(=NR_{13})NR_8 R_9$ 、 $C(=NOR_{13})NR_8 R_9$ 、 $C(=NR_{13})ZR_{11}$ 、 $OC(Z)NR_8 R_9$ 、 $NR_{10} S(O)_m \cdot CF_3$ 、 $NR_{10} C(Z)CR_{10}$ 、5-( $R_{18}$ )-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又は4-( $R_{12}$ )-5-( $R_{18}R_{19}$ )-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルである；

$R_4$  は、フェニル、ナフト-1-イル、又はナフト-2-イルであり、これらは、任意に1又は2つの置換基によって置換され、置換基のそれぞれは、独立して選択され、4-

フェニル、4-ナフト-1-イル、又は5-ナフト-2-イル置換基に対して、八口、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{23}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vCOR_{36}$ 、 $SR_5$ 、 $SOR_5$ 、 $OR_{36}$ 、八口置換 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $ZC(Z)R_{36}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{23}$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 、及び置換基の他の位置に対して、八口、ニトロ、シアノ、 $C(Z)NR_{16}R_{26}$ 、 $C(Z)OR_8$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_8$ 、 $S(O)_mR_8$ 、 $OR_8$ 、八口置換 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_8$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_{11}$ 、 $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_8$ 、又は $(CR_{10}R_{20})_mNR_{16}R_{26}$ である；

$R_7$  及び  $R_{17}$  は、それぞれ独立して水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキルであり、又は  $R_7$  及び  $R_{17}$  は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成し、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_{22}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_8$  は、水素原子、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル、又は  $R_{11}$  である；

$R_9$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、或いは、 $R_8$  及び  $R_9$  は、窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_{12}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_{10}$  及び  $R_{20}$  は、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキルから選択される；

$R_{11}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、八口置換  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである；

$R_{12}$  は、水素原子、 $-C(Z)R_{13}$  若しくは任意に置換した  $C_{1-4}$  アルキル、任意に置換したアリール、任意に置換したアリール  $C_{1-4}$  アルキル、又は  $S(O)_2R_2$  である；

$R_{13}$  は、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-10}$  アルキル、アリール、アリール  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール  $C_{1-10}$  アルキルから選択され、これらの成分の全ては任意に置換されうる；

$R_{14}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、ニトロ又はシアノである；

$R_{15}$  は、水素原子、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル又はアリールである；

$R_{16}$  及び  $R_{26}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは任意に置換した  $C_{1-4}$  アルキル、任意に置換したアリール若しくは任意に置換したアリール  $C_{1-4}$  アルキル、又は窒素原子と共に、これと結合して、5から7員の複素環を形成することができ、環は、任意に、酸素原子、硫黄原子若しくは  $NR_{12}$  から選択される更に多くのヘテロ原子を含む；

$R_{18}$  及び  $R_{19}$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル、置換アルキル、任意に置換したアリール、任意に置換したアリールアルキルであり、又は共に酸素原子若しくは硫黄原子を表す；

$R_{21}$  は、水素原子、製薬学的に許容できるカチオン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリール、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、アロイル、又は  $C_{1-10}$  アルカノイルである；

$R_{22}$  は、 $R_{10}$  又は  $C(Z)-C_{1-4}$  アルキルである；

$R_{23}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、八口置換  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-5}$  シクロアルキルである；

$R_{25}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、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アルキルである；

$R_{27}$  は、水素原子、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル又はアリールである；

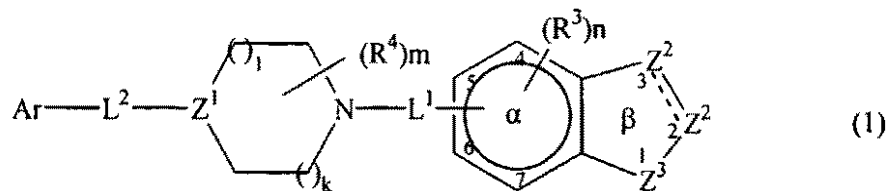
$R_{28}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリール、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキル成分であり、これらの全ては任意に置換される；そして

$R_{36}$  は、水素原子又は  $R_{23}$  である；

或いは、上記の化合物の製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【請求項 21】

前記 p 38 MAP キナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：



及びその製薬学的に許容できる塩、又はその製薬学的な組成物から選択される請求項 19 に記載の使用。

但し、



は、単結合又は二重結合を表す；

一方の  $Z^2$  は、 $CA$  又は  $CR^8A$  であり、他方は、 $CR^1$ 、 $CR^1_2$ 、 $NR^6$  又は  $N$  であり、それぞれの  $R^1$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は、独立して水素原子又は非干渉置換基である；

$A$  は、 $-CO(X)_jY$  であり、 $Y$  は、 $COR^2$  又はその同配体であり、 $R^2$  は、水素原子又は非干渉置換基、 $X$  は、好ましくは長さ 2 ~ 6 のスペーサーであり、 $j$  は、0 又は 1 である；

$Z^3$  は、 $NR^7$  又は  $O$  である；

それぞれの  $R^3$  は、独立して、非干渉置換基である；

$n$  は、0 ~ 3 である；

$L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれは、リンカーである；

それぞれの  $R^4$  は、独立して、非干渉置換基である；

$m$  は、0 ~ 4 である；

$Z^1$  は、 $CR_5$  又は  $N$  であり、 $R_5$  は、水素原子又は非干渉置換基である；

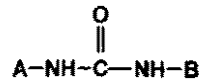
$l$  及び  $k$  のそれぞれは、0 ~ 2 の整数であり、 $l$  及び  $k$  の合計は、0 ~ 3 である；

$Ar$  は、0 ~ 5 の非干渉置換基で置換されたアリール基であり、2 つの非干渉置換基は、縮合環を形成することができる；

$L^2$  と結合した  $Ar$  の原子と環の中心との距離は、好ましくは 4.5 ~ 24 である。

【請求項 22】

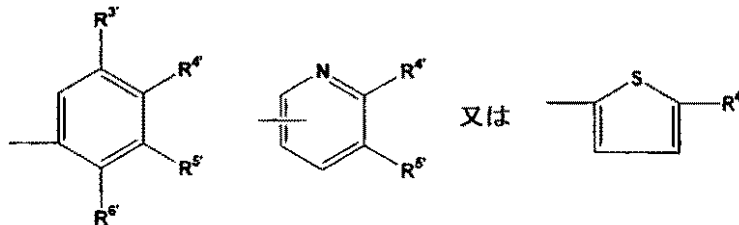
前記 p 38 マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤は、下記式の化合物：



から選択される請求項19に記載の使用。

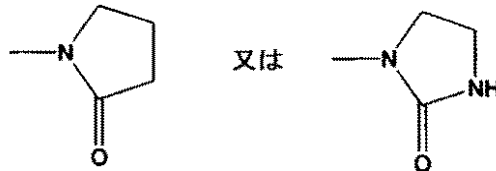
但し、Aは、

(a)



(但し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立して、H、ペルハロまでハロゲンにより任意に置換される、 $C_{1-10}$ -アルキル、ペルハロアルコキシまでハロゲンにより任意に置換される、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、ハロゲン原子； $\text{NO}_2$ 又は $\text{NH}_2$ である；

$R^6$ は、H、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $-\text{NHCOR}^1$ ； $-\text{NR}^1\text{COR}^1$ ； $\text{NO}_2$ ；



であり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、又は $R^6$ のうち1つは、 $-\text{X}-\text{Y}$ である；

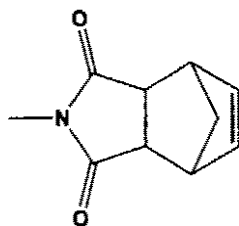
2つの隣接した $R^4$ - $R^6$ は、共に、任意に $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{1-10}$ -アルカノイル、 $C_{6-12}$ -アリール、 $C_{5-12}$ -ヘテロアリール又は $C_{6-12}$ -アラキルにより置換される、アリール又はヘテロアリール環でありうる；

$R^1$ は、任意にペルハロまでハロゲンにより置換される、 $(C_{1-10})$ -アルキル基である；

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、又は $-\text{O}-$ である；

Xは、Yがピリジルである場合には、更に単結合である；

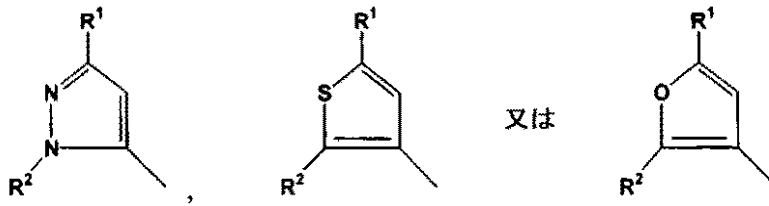
Yは、フェニル、ピリジル、ナフチル、ピリドン、ピラジン、ベンゾジオキサン、ベンゾピリジン、ピリミジン又はベンゾチアゾールであり、それぞれ、任意に、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、ハロゲン、OH、 $-\text{SCH}_3$ 若しくは $\text{NO}_2$ 又は、Yがフェニルの場合には、



により置換される)；

又はその製薬学的に許容できる塩；  
或いは

(b)



(但し、 $R^1$  は、 $C_3 - C_{10}$  - アルキル、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、ペル八口まで置換した  $C_1 - C_{10}$  - アルキル、及びペル八口まで置換した  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルからなる群から選択される；

$R^2$  は、 $C_6 - C_{14}$  - アリール、 $C_3 - C_{14}$  - ヘテロアリール、置換した  $C_6 - C_{14}$  - アリール若しくは置換した  $C_3 - C_{14}$  - ヘテロアリールである；

但し、 $R^2$  が置換基である場合には、ペル八口置換までされる八口ゲン、及び  $n = 0 - 3$  である  $V_n$  からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換されることが好ましく、それぞれの  $V$  は、独立して、 $-CN$ 、 $-OC(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $NR^5R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)OR^{5'}$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^{5'}$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_{10}$  - アルキル、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$  - アリール、 $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリール、 $C_7 - C_{24}$  - アルカリール、 $C_4 - C_{24}$  - アルカヘテロアリール、置換した  $C_1 - C_{10}$  - アルキル、置換した  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、置換した  $C_6 - C_{14}$  - アリール、置換した  $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリール、置換した  $C_7 - C_{24}$  - アルカリール及び置換した  $C_4 - C_{24}$  - アルカヘテロアリールからなる群から選択される；

但し、 $V$  が置換基である場合には、ペル八口置換までされる八口ゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^{5'}$ 、 $-NR^5C(O)OR^{5'}$  及び  $-NO_2$  からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換される；

$R^5$  及び  $R^{5'}$  は、独立して、 $H$ 、 $C_1 - C_{10}$  - アルキル、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$  - アリール、 $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリール、 $C_7 - C_{24}$  - アルカリール、 $C_4 - C_{23}$  - アルカヘテロアリール、ペル八口まで置換した  $C_1 - C_{10}$  - アルキル、ペル八口まで置換した  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、ペル八口まで置換した  $C_6 - C_{14}$  - アリール及びペル八口まで置換した  $C_3 - C_{13}$  - ヘテロアリールから選択される)；  
若しくはそれらの製薬学的に許容できる塩；

又は、

(C) 式  $-L-(M-L^1)_q$  の 40 炭素原子までの置換した成分

(但し、当該成分は、 $L$  が  $D$ 、 $L^1$  に直接結合される 5 - ~ 6 - 員環構造である場合には、少なくとも 5 員の置換した環状成分を含み、 $M$  は、少なくとも 1 つの原子を有する橋かけ基であり、 $q$  は、1 ~ 3 の整数であり； $L$  及び  $L^1$  のそれぞれの環構造は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群の 0 から 4 員のものを含む；

$L^1$  は、 $-SO_2R_x$ 、 $-C(O)R_x$  及び  $-C(NR_y)R_z$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基により置換される；

$R_y$  は、水素原子又は、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにペル八口まで任意に八口置換される 24 の炭素原子までの炭素ベースの成分である；

$R_z$  は、水素原子又は、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びに八口ゲン、水酸基及び 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される 30 の炭素原子までの炭素ベースの成分であるが、当該 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基は、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びに八口ゲンにより任意に

置換される；

$R_x$  は、 $R_z$  又は  $NR_a R_b$  であるが、その場合、 $R_a$  及び  $R_b$  は、

i) 独立して、水素原子、

$N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される 30 の炭素原子までの炭素ベース成分であって、当該 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基が、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるもの、或いは

$R_f$  が水素原子又は、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲン、水酸基及び 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基により任意に置換される 24 までの炭素ベース成分であって、当該 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基が、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換されるものである、 $-OSi(R_f)_3$

であり；

ii)  $R_a$  及び  $R_b$  は、共に、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子の 5 ~ 7 員の複素環構造、或いはハロゲン、水酸基、又は  $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み並びにハロゲンにより任意に置換される 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基、により置換される、 $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子の 5 ~ 7 員の複素環構造を形成し；或いは

iii)  $R_a$  又は  $R_b$  のうち 1 つは、 $-C(O)-$ 、 $C_1 - C_5$  の二価のアルキレン基又は、成分  $L$  と結合して少なくとも 5 員の環状構造を形成する置換した  $C_1 - C_5$  の二価のアルキレン基であり、当該置換した  $C_1 - C_5$  の二価のアルキレン基の置換基は、ハロゲン、水酸基、並びに  $N$ 、 $S$  及び  $O$  から選択されるヘテロ原子を任意に含み及びハロゲンにより任意に置換される 24 の炭素原子までの炭素ベース置換基、からなる群から選択される)；

又はその製薬学的に許容できる塩である；

$B$  は、三環系まで置換していない若しくは置換した、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群(基)の 0 ~ 4 員(環)を含む少なくとも 1 つの 5 - 若しくは 6 - 員の芳香族の化学構造を有する 30 の炭素までの原子を伴う、アリール又はヘテロアリール成分；

(但し、 $B$  が置換される場合には、 $B$  は、ペルハロまでなされるハロゲン及び、 $n$  が 0 ~ 3 である  $W_n$  からなる群から選択される 1 又はそれ以上の置換基により、置換され、それぞれの  $W$  は、独立して、 $-CN$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(O)NR^7 R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^7$ 、 $-NR^7 C(O)OR^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^7$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  - アルケニル、 $C_{1-10}$  - アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{7-24}$  アルカリール、 $C_{3-13}$  ヘテロアリール、 $C_{4-23}$  アルカヘテロアリール、置換した  $C_{1-10}$  アルキル、置換した  $C_{2-10}$  - アルケニル、置換した  $C_{1-10}$  - アルコキシ、置換した  $C_{3-10}$  シクロアルキル、置換した  $C_{4-23}$  アルカヘテロアリール及び  $-Q - Ar$  からなる群から選択される；

$W$  が置換基である場合には、 $W$  は、 $-CN$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(O)NR^7 R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^7$ 、 $-NR^7 C(O)OR^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^7$  及びペルハロまでなされるハロゲンからなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換される；

それぞれの  $R^7$  は、独立して、 $H$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  - アルケニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{3-13}$  ヘテロアリール、 $C_{7-24}$  アルカリール、 $C_{4-23}$  アルカヘテロアリール、ペルハロまで置換した  $C_{1-10}$  アルキル、ペルハロまで置換した  $C_{2-10}$  - アルケニル、ペルハロまで置換した  $C_{3-10}$  シクロアルキル、ペルハロまで置換した  $C_{6-14}$  アリール及びペルハロまで置換した  $C_{3-13}$  ヘテロアリールから選択される；

$Q$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)^7$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^7-$ 、 $-NR^7 C(O)-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-$

$(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CHX}^a-$ 、 $-\text{CX}^a_2-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$  及び  $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$  であり、この場合において  $m = 1 \sim 3$  であり、 $\text{X}^a$  は、ハロゲンである；

$\text{Ar}$  は、置換されていない、又はペルハロ置換までハロゲンにより置換され及び任意に  $\text{Z}_{n-1}$  により置換される、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群（基）の 0～4 員（環）を含む 5～10 員の芳香族の化学構造であり、この場合において  $n-1$  は、0～3 であり、それぞれの  $\text{Z}$  置換基は独立して、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{6-14}$  アリール、 $\text{C}_{3-13}$  ヘテロアリール、 $\text{C}_{7-24}$  アルカリール、 $\text{C}_{4-23}$  アルカヘテロアリール、置換した  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、置換した  $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、置換した  $\text{C}_{7-24}$  アルカリール及び置換した  $\text{C}_{4-23}$  アルカヘテロアリールからなる群から選択される；但し、 $\text{Z}$  の 1 又はそれ以上の置換基は、独立して、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  及び  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$  からなる群から選択される）；

又はその製薬学的に許容できる塩である。

【請求項 23】

前記被験者は、骨折の治療を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記被験者は、外傷性骨折又は長期骨折をしている請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

前記被験者は、骨移植の向上を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 26】

前記被験者は、骨疾患の治療を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 27】

前記骨疾患は、関節炎、骨関節炎、及び骨粗鬆症からなる群から選択される請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

前記 p38 MAPキナーゼは、p38、p38、p38、又は p38 に対し選択的である請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 29】

前記被験者は、骨吸収の減少を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 30】

前記被験者は、ヒトである請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 31】

前記 p38 MAPキナーゼの投与は、破骨細胞数を減少させる請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 32】

前記被験者は、顔面の再形成、上顎骨の再形成、下顎骨の再形成、抜歯、又は歯周病の後に骨形成を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 33】

前記被験者は、長骨の牽引の増強、補綴の内殖の増強、又は骨癒合の増大を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 34】

前記被験者は、骨質量の増大を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記

載の使用。

【請求項 35】

前記被験者は、軟骨細胞分化の増大を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。

【請求項 36】

前記被験者は、軟骨の形成の促進を必要としている請求項 19、20、21、又は 22 に記載の使用。