

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月26日(2006.1.26)

【公表番号】特表2002-534468(P2002-534468A)

【公表日】平成14年10月15日(2002.10.15)

【出願番号】特願2000-593309(P2000-593309)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/17	(2006.01)
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)
A 6 1 K	31/44	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/535	(2006.01)
C 0 7 D	295/12	(2006.01)
C 0 7 D	295/18	(2006.01)
C 0 7 D	209/48	(2006.01)
C 0 7 C	275/36	(2006.01)
C 0 7 D	207/09	(2006.01)
C 0 7 D	209/46	(2006.01)
C 0 7 D	213/64	(2006.01)
C 0 7 D	213/75	(2006.01)
C 0 7 D	213/81	(2006.01)
C 0 7 D	307/14	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/535	
C 0 7 D	295/12	Z
C 0 7 D	295/18	A
C 0 7 D	209/48	Z
C 0 7 C	275/36	
C 0 7 D	207/09	
C 0 7 D	209/46	
C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D	213/75	
C 0 7 D	213/81	
C 0 7 D	307/14	
C 0 7 D	401/12	

【手続補正書】

【提出日】平成17年11月30日(2005.11.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

p 3 8 によって仲介される疾病を処置するために有効な量の下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含んでいる、宿主内で p 3 8 によって仲介される疾病を処置するための薬剤組成物：



式 Iにおいて、

D は $-NH-C(O)-NH$ であり；

A は式 $-L-(M-L^1)_q$ の炭素原子 4 0までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した 5 もしくは 6 員の環構造であり、 L^1 は少なくとも 5 員の置換環状基を含み、M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、q は 1 ~ 3 の整数であり、そして L および L^1 の環構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有し；

B は置換もしくは未置換の三環までのアリールか、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有する D へ直結した少なくとも 6 員環構造を有する炭素原子 3 0 までのヘテロアリール基であり；

ここで L^1 は $-SO_2R_x$, $-C(O)R_x$ および $-C(NR_y)R_z$ よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_y は水素か、または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基であり；

R_z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり；

R_x は R_z であるか、または NR_aR_b であり、ここで R_a および R_b は、

a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S, O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは $-OSi(R_f)_3$ で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 2 4 までの炭素系基であり、あるいは

b) R_a および R_b は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは

c) R_a および R_b の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した $-C(O)-$, C_1-C_5 2 値アルキレンまたは置換 C_1-C_5 2 値アルキレンであつて、置換 C_1-C_5 2 値アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

B が置換されている場合、L が置換されているかまたは L^1 が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよび W_n (n は 1 ~ 0) よりなる群から選ばれ、

この場合めいめいの W は独立に $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ よびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で任意に置換さ

れた炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各R⁷はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、

ここでQは-O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-,-C(O)-,-CH(OH)-,-(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-,-O(CH₂)_m-, CX^a₂-,-S(CH₂)_m-,-N(R⁷)(CH₂)_m-であり、(mは1~3およびX^aはハロゲンである)；そして

A_rは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ_{n1}によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは-CN,-CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に-CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷および-NR⁷C(O)OR⁷よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷は上記定義のとおりである。

【請求項2】

R_yは水素、C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、ヘテロ原子0~3を有するC_{3~10}シクロアルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{1~10}アルケノイル、C_{6~12}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC_{3~12}ヘテロアリール、C_{7~24}アラルキル、C_{7~24}アルカリール、置換C_{1~10}アルキル、置換C_{1~10}アルコキシ、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC_{3~10}シクロアルキル、置換C_{6~14}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換C_{3~12}ヘテロアリール、置換C_{7~24}アラルキル、またはC_{7~24}置換アラルキルであり、R_yが置換されている場合それはペルハロまでハロゲンで置換されており；

R_zは、水素、C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するシクロアルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{1~10}アルケノイル、C_{6~12}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC_{3~12}ヘテロアリール、C_{7~24}アラルキル、C_{7~24}アルカリール、置換C_{1~10}アルキル、置換C_{1~10}アルコキシ、置換C_{6~14}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する置換C_{3~12}ヘテロアリール、置換C_{7~24}アルカリール、または置換C_{7~24}アラルキルであり、R_zが置換されている場合それはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、C_{1~10}アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC_{3~12}シクロアルキル、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するヘテロアリール、C_{1~10}アルコキシ、置換C_{6~14}アリール、ペルハロアルキルまでのC_{1~10}ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでのC_{6~12}ハロ置換アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するペルハロシクロアルキルまでのC_{3~12}ハロ置換シクロアルキル、O, NおよびSから選ばれたヘテロ原子1~3を有するペルハロヘテロアリールまでのC_{3~12}ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換C_{7~24}アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換C_{7~24}アルカリール、および-C(O)R_gによって置換されており；

R_aおよびR_bは、

a) 独立に水素、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_{6~12}アリール、O, NおよびSから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC_{3~12}ヘテロアリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC_{3~12}シクロアルキル、C_{7~24}アラルキル、C_{7~24}アルカリール、置換C_{1~10}アルキル、置換C_{1~10}アルコキシ、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する置換C_{3~10}シクロアルキル、置換C_{6~12}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換C_{3~12}ヘテロアリール、置換C_{7~24}アラルキル、置換C_{7~24}アルカリールであって、R_aおよびR_bが置換された基である場合はそれらはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ

、 C_{1-10} アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} シクロアルキル、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-12} アリール、ペルハロアルキルまでの C_{1-6} ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでの C_{6-12} ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリール、および $-C(O)R_g$ か、または $-OSi(R_f)_3$ によって置換されており、

ここで R_f は水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{7-24} アラルキル、置換 C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルコキシ、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する置換 C_{3-12} ヘテロアリール、置換 C_{6-12} アリール、および置換 C_{7-24} アルカリールであり、 R_f が置換されている基である場合はそれはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} シクロアルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-12} アリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルキルまでの C_{1-6} ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでの C_{6-12} ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよび $-C(O)R_g$ で置換されており；または

b) R_a および R_b は一所でN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する5ないし7員複素環構造を形成するか、またはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} シクロアルキル、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-12} アリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルキルまでのハロ置換 C_{1-6} アルキル、ペルハロアリールまでのハロ置換 C_{6-12} アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するハロ置換 C_{3-12} ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよび $-C(O)R_g$ よりなる群から選ばれた置換基を有するN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換5ないし7員複素環構造を形成し、または

c) R_a または R_b の一つは少なくとも5員の環状構造を形成するように基Lへ結合した C_{1-5} 2価アルキレン基かまたは C_{1-5} 2価アルキレン基であって、置換 C_{1-5} 2価アルキレン基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} シクロアルキル、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-12} アリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルキルまでの C_{1-6} ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでの C_{6-12} ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する C_{3-12} ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する C_{3-12} ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよび $C(O)R_g$ よりなる群から選ばれ；

R_g は C_{1-10} アルキル、 $-CN$, $-CO_2R_d$, $-OR_d$, $-SR_d$, $-NO_2$, $-C(O)Re$, $-NR_dRe$, $-NR_dC(O)OR_e$ または $-NR_dC(O)OR_e$ および $-N$

$R_d C(O)R_e$ であって、 R_d および R_e は独立に水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{7-24} アラルキル、 C_{7-24} アルカリール、ペルハロ置換までの C_{1-10} アルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-10} シクロアルキル、ペルハロ置換までの C_{6-14} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-12} ヘテロアリール、ペルハロ置換アルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよびペルハロ置換までの C_{7-24} アラルキルよりなる群から選ばれ；

W は独立に - CN 、- $CO_2 R^7$ 、- $C(O)R^7 R^7$ 、- $C(O)R^7$ 、- 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_{1-10} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 S および N から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する 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、 O 、 S および N から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{4-23} アルキルヘテロアリール、置換 C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルコキシ、置換 C_{2-10} アルケニル、置換 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する置換 C_{3-10} シクロアルキル、置換 C_{6-12} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換 C_{3-12} ヘテロアリール、置換 C_{7-24} アラルキル、置換 C_{7-24} アルカリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換 C_{4-23} アルキルヘテロアリールおよび - QAr よりなる群から選ばれ；

R^7 は独立に H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-14} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{4-23} アルキルヘテロアリール、ペルハロ置換までの C_{1-10} アルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-10} シクロアルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-13} ヘテロアリール、ペルハロ置換までの C_{6-14} アリール、ペルハロ置換までの C_{7-24} アラルキル、ペルハロ置換までの C_{7-24} アルカリールおよびペルハロ置換までの C_{4-23} アルキルヘテロアリールよりなる群から選ばれ；

各 Z は独立に - CN 、- $CO_2 R^7$ 、- $C(O)R^7$ 、- $C(O)NR^7 R^7$ 、- 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_{1-10} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{4-23} アルキルヘテロアリール、置換 C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルコキシ、置換 C_{2-10} アルケニル、置換 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-10} シクロアルキル、置換 C_{6-12} アリール、置換 C_{7-24} アルカリール、置換 C_{7-24} アラルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換 C_{4-23} アルキルヘテロアリールよりなる群から選ばれ、もし Z が置換された基である場合は一以上の置換基は - CN 、- $CO_2 R^7$ 、- COR^7 、- $C(O)NR^7 R^7$ 、- OR^7 、- SR^7 、- NO_2 、- $NR^7 R^7$ 、- $NR^7 C(O)OR^7$ および - $NR^7 C(O)R^7$ よりなる群から選ばれる、請求項 1 の薬剤組成物。

【請求項 3】

M は - $O-$ 、- $S-$ 、- $N(R^7)-$ 、- $(CH_2)_m-$ 、- $C(O)-$ 、- $CH(OH)-$ 、- $(CH_2)_mO-$ 、- $(CH_2)_mS-$ 、- $(CH_2)_mN(R^7)-$ 、- $O(CH_2)_m-$ 、- CHX^a- 、- CX^a_2- 、- $S(CH_2)_m-$ および - $N(R^7)-(CH_2)_m-$ からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、 m は 1 ~ 3、 X^a は

ハロゲン、R⁷ 前記定義のとおりである請求項1の薬剤組成物。

【請求項4】

Dへ直結した環状構造BおよびLはオルト位置が-OHによって置換されていない請求項1の薬剤組成物。

【請求項5】

Dへ直結した環状構造BおよびLはオルト位置がイオン化し得る水素および10以下のpKaを有する基によって置換されていない請求項1の薬剤組成物。

【請求項6】

式IのBは、置換または未置換の6員アリール基または6員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素およびイオンからなる群から選ばれた1~4員を有し、ヘテロアリール基の残余は炭素である請求項1の薬剤組成物。

【請求項7】

式IのBは、未置換フェニル基、未置換ピリジル基、未置換ピリミジニル基、ハロゲンおよびW_n（Wおよびnは請求項1の定義に同じ）よりなる群から選ばれた置換基で置換されたフェニル基、ハロゲンおよびW_n（Wおよびnは請求項1の定義に同じ）よりなる群から選ばれた置換基で置換されたピリミジニル基、またはハロゲンおよびW_n（Wおよびnは請求項1の定義に同じ）よりなる群から選ばれた置換により置換されたピリジル基である請求項1の医薬組成物。

【請求項8】

Dへ直結した6員環構造Lは、置換もしくは未置換の6員環アリールまたは置換もしくは未置換の6員環ヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールは窒素、酸素およびイオウから選ばれたヘテロ原子1~4員と残余の炭素原子を有し、置換はハロゲンおよびW_n（Wおよびnは請求項1の定義に同じ）からなる群から選ばれた一以上の置換基である請求項1の薬剤組成物。

【請求項9】

Dへ直結した6員環構造Lは、置換フェニル、未置換フェニル、置換ピリミジニル、未置換ピリミジニル、置換ピリジルまたは未置換ピリジルである請求項1の薬剤組成物。

【請求項10】

前記置換環状基L¹は5または6員環のアリール基またはヘテロアリール基を含み、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素およびイオウからなるヘテロ原子の群から選ばれた1ないし4員を含んでいる請求項1の薬剤組成物。

【請求項11】

前記置換環状基L¹はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、Mは、-O-，-S-，-N(R⁷)-，-(CH₂)_m-，-C(O)-，-CH(OH)-，-(CH₂)_mO-，-(CH₂)_mS-，-(CH₂)_mN(R⁷)-，-O(CH₂)_m-，-CHX^a-，-CX^a₂-，-S(CH₂)_m-および-N(R⁷)(CH₂)_m-からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、ここでmは1~3，X^aはハロゲン、R⁷は水素または任意にN，SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基である請求項1の薬剤組成物。

【請求項12】

L¹は、C_{1~10}アルキル、ペルハロ置換までのC_{1~10}アルキル、-CN，-OH，ハロゲン、C_{1~10}アルコキシおよびペルハロ置換までのC_{1~10}アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に1ないし3回置換されている請求項1の薬剤組成物。

【請求項13】

L¹は-C(O)R_xによって置換されている請求項1の薬剤組成物。

【請求項14】

L¹は-C(O)R_xまたは-SO₂R_xによって置換され、ここでR_xはNR_aR_bである請求項1の薬剤組成物。

【請求項 15】

p 3 8 によって仲介される疾病を処置するために有効な量の下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含んでいる、宿主内で p 3 8 によって仲介される疾病を処置するための薬剤組成物：



式 I において、

D は - NH - C (O) - NH - であり；

A は式 - L - (M - L¹)_q の炭素原子 4 0 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した 6 員アリール基または 6 員ヘテロアリール基であり、L¹ は少なくとも 5 員の置換環状基を含み、M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、q は 1 ~ 3 の整数である。そして L および L¹ の各環状構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有し；

B は置換もしくは未置換の三環までのアリール、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有する D へ直結した少なくとも 6 員環状構造を有する炭素原子 3 0 までのヘテロアリール基であり；

ここで L¹ は - SO₂ R_x , - C (O) R_x および - C (N R_y) R_z よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_y は水素か、または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基であり；

R_z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり；

R_x は R_z であるか、または N R_a R_b であり、ここで R_a および R_b は、

a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S, O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは - OSi (R_f)₃ で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 2 4 までの炭素系基であり、あるいは

b) R_a および R_b は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは

c) R_a および R_b の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した - C (O) - , C₁ - C₅ 2 倍アルキレンまたは置換 C₁ - C₅ 2 倍アルキレンであつて、置換 C₁ - C₅ 2 倍アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

B が置換されている場合、L が置換されているかまたは L¹ が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよび W_n (n は 1 ~ 3) よりなる群から選ばれ、

この場合めいめいの W は独立に - CN, - CO₂ R⁷, - C (O) NR⁷ R⁷, - C (O) R⁷, - NO₂, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷ R⁷, - NR⁷ C (O) OR⁷, - NR⁷ C (O) R⁷, - Q - Ar, および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして - CN, - CO₂ R⁷, - C (O) R⁷, - C (O) NR⁷ R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷ R⁷, - NO₂, - NR⁷ C (O) R⁷, - NR⁷ C (O) OR⁷

⁷ およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各R⁷はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、

ここでQは-O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-,-C(O)-,-C(H(O))-,-(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-,-O(CH₂)_m-,-CHX^a-,-CX^a₂-,-S(CH₂)_m-,-N(R⁷)(CH₂)_m-であり、(mは1~3およびX^aはハロゲンである)；そして

A_rは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ_{n1}によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは-CN,-CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に-CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷および-NR⁷C(O)OR⁷よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷は上記定義のとおりであり、

ここでMは-O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-,-C(O)-,-C(H(O))-,-(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-,-O(CH₂)-,-CHX^a-,-CX^a₂-,-S(CH₂)_m-および-N(R⁷)(CH₂)_m-よりなる群から選ばれた1以上のブリッジ基であり、ここでm=1~3, X^aはハロゲンである。

【請求項16】

p38によって仲介される疾病を処置するために有効な量の下記式Iの化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含んでいる、宿主内でp38によって仲介される疾病を処置するための薬剤組成物：



式Iにおいて、

Dは-NH-C(O)-NH-であり；

Aは式-L-(M-L¹)_qの炭素数40までの置換分であって、ここでLはDへ直接結合した置換もしくは未置換のフェニル基またはペリトニアル基であり、L¹は置換フェニル、ブリトニル、またはピリミジニルを含み、Mは少なくとも1原子を有するブリッジ基であり、qは1~3の整数であり；

BはDへ直結した置換もしくは未置換のフェニルまたはピリジニル基であり；

ここでL¹は-SO₂R_x, -C(O)R_xおよび-C(NR_y)R_zよりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_yは水素か、または任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子24までの炭素系基であり；

R_zは水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれた炭素原子30までの炭素系基であり；

R_xはR_zであるか、またはNR_aR_bであり、ここでR_aおよびR_bは、

a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN, S, Oから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは-OSi(R_f)₃で置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子30までの炭素系基であり、ここでR_fは水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子24までの炭素系基であり、

あるいは

b) R_a および R_b は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 ~ 4までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは

c) R_a および R_b の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した - C(O) -, C₁ - C₅ 2 値アルキレンまたは置換 C₁ - C₅ 2 値アルキレンであって、置換 C₁ - C₅ 2 値アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 ~ 4までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

B が置換されている場合、L が置換されているかまたは L¹ が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよび W_n (n は 1 ~ 0) よりなる群から選ばれ、

この場合めいめいの W は独立に - CN, - CO₂ R⁷, - C(O)NR⁷ R⁷, - C(O)R⁷, - NO₂, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷ R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷, - Q-Ar, および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして - CN, - CO₂ R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷ R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷ R⁷, - NO₂, - NR⁷C(O)R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷ およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で任意に置換された炭素原子 2 ~ 4までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各 R⁷ は H または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 ~ 4までの炭素系基から独立に選ばれ、

ここで Q は - O -, - S -, - N(R⁷) -, - (CH₂)_m -, - C(O) -, - CH(OH) -, - (CH₂)_mO -, - (CH₂)_mS -, - (CH₂)_mN(R⁷) -, - O(CH₂)_m -, CHX^a -, - CX^a₂ -, - S(CH₂)_m -, または - N(R⁷)(CH₂)_m - であり、(m は 1 ~ 3 および X^a はハロゲンである)；そして

Ar は窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 2 を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意に Z_{n1} によって置換された 5 もしくは 6 員芳香族構造であって、ここで n1 は 0 ないし 3 であり、各 Z は - CN, - CO₂ R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷ R⁷, - NO₂, - OR⁷, - NR⁷ R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に - CN, - CO₂ R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷ R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NO₂, - NR⁷ R⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および - NR⁷C(O)OR⁷ よりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で置換された炭素原子 2 ~ 4までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷ は上記定義のとおりであり；

ここで M は - O -, - S -, - N(R⁷) -, - (CH₂)_m -, - C(O) -, - CH(OH) -, - (CH₂)_mO -, - (CH₂)_mS -, - (CH₂)_mN(R⁷) -, - O(CH₂) -, - CX^a -, - CX^a₂ -, - S(CH₂)_m - および - N(R⁷)(CH₂)_m - よりなる群から選ばれた 1 以上のブリッジ基であり、ここで m = 1 ~ 3 , X^a はハロゲンである。

【請求項 17】

D へ直結する環構造 B および L はそのオルト位置が - OH によって置換されていない請求項 15 の薬剤組成物。

【請求項 18】

D へ直結する環構造 B および L はそのオルト位置がイオン化可能な水素および 10 以下の pKa を有する基によって置換されていない請求項 15 の薬剤組成物。

【請求項 19】

D へ直結する環構造 B および L はそのオルト位置が - OH によって置換されていない請求項 16 の薬剤組成物。

【請求項 20】

Dへ直結する環構造BおよびLはそのオルト位置がイオン化可能な水素および10以下のpKaを有する基によって置換されていない請求項16の薬剤組成物。

【請求項 21】

L¹はC(O)R_xまたは-SO₂R_xによって置換され、R_xはNR_aR_bである請求項15の薬剤組成物。

【請求項 22】

L¹はC(O)R_xまたは-SO₂R_xによって置換され、R_xはNR_aR_bである請求項16の薬剤組成物。

【請求項 23】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および

b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式Iの化合物の薬学的に許容し得る塩を含有する請求項1の薬剤組成物。

【請求項 24】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および

b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式Iの化合物の薬学的に許容し得る塩を含有する請求項15の薬剤組成物。

【請求項 25】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および

b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式Iの化合物の薬学的に許容し得る塩を含有する請求項16の薬剤組成物。

【請求項 26】

3-t-ブチルフェニル尿素類：

N-(3-t-ブチルフェニル)-N'-(4-(3-(N-メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル尿素、および

N-(3-t-ブチルフェニル)-N'-(4-(4-アセチルフェノキシ)フェニル尿素；

5-t-ブチル-2-メトキシフェニル尿素類：

N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)尿素、

N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル尿素，

N - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (4 - メトキシ - 3 - (N - メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) 尿素、および

N - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (3 - N - メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) 尿素；

2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類 :

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルチオ) フェニル) 尿素、

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (2 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、および

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3' - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類 :

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N' - (4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ)フェニル)尿素、

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類 :

N - (4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (4 - フロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (2 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、および

N - (4 - フロモ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル - N' - (3 - グ

(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ヒリジルオキシ)フェニル)尿素；および
2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：

N - (2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、

N - (2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (2 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル)

N - (2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (2 - クロロ - 4 - (N - ハニカルリド) フェニル) - 1,1,1 - トリフルオロエチル) - ティアノ

からなる群から選ばれた化合物を含有する、宿主内において p 3 8 によって仲介される疾
病を処理するための薬剤組成物。