

(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2015-520130

(P2015-520130A)

(43) 公表日 平成27年7月16日 (2015.7.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 309/15 (2006.01)	C O 7 C 309/15	4 C O 5 6
C07F 9/40 (2006.01)	C O 7 F 9/40	C S P C 4 C O 8 6
C07D 257/04 (2006.01)	C O 7 D 257/04	C 4 C 2 O 6
C07D 261/12 (2006.01)	C O 7 D 261/12	4 H O O 6
A61K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	4 H O 5 O
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-507101 (P2015-507101)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月16日 (2013.4.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年11月20日 (2014.11.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/036715
 (87) 国際公開番号 W02013/158597
 (87) 国際公開日 平成25年10月24日 (2013.10.24)
 (31) 優先権主張番号 61/624,495
 (32) 優先日 平成24年4月16日 (2012.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

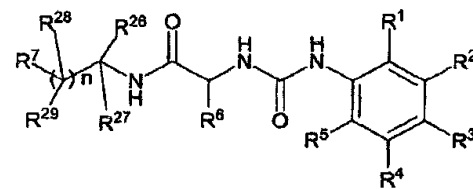
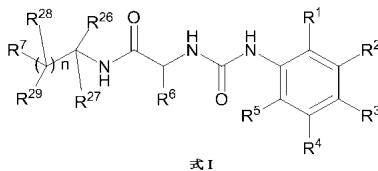
(71) 出願人 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホルミルペプチド受容体2調節物質としての (2-ウレイドアセトアミド) アルキル誘導体

(57) 【要約】

本発明は (2-ウレイドアセトアミド) アルキル誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、およびN-ホルミルペプチド受容体2調節物質としての医薬品としてそれらの使用に関する。



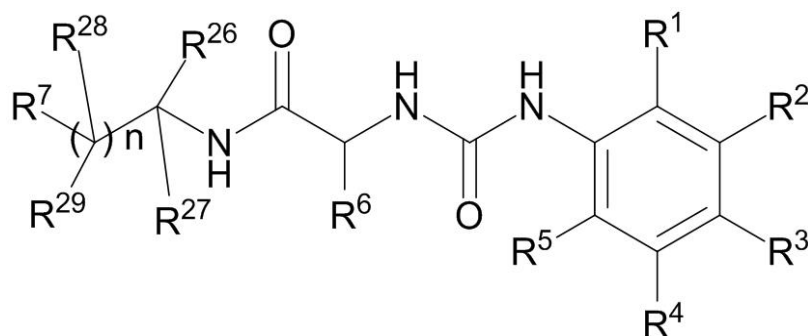
Formula I

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で示される化合物、その個々のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、個々の互変異性体、個々の双性イオン、または薬剂的に許容できる塩：

【化 1】



式 I

式中、

n は 0 または 1 であり、

R^1 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^2 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^3 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^{15}$ または $-S(O)_2R^{16}$ であり、

R^4 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^5 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^6 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換複素環、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルまたは $-CH_2R^{19}$ であり、

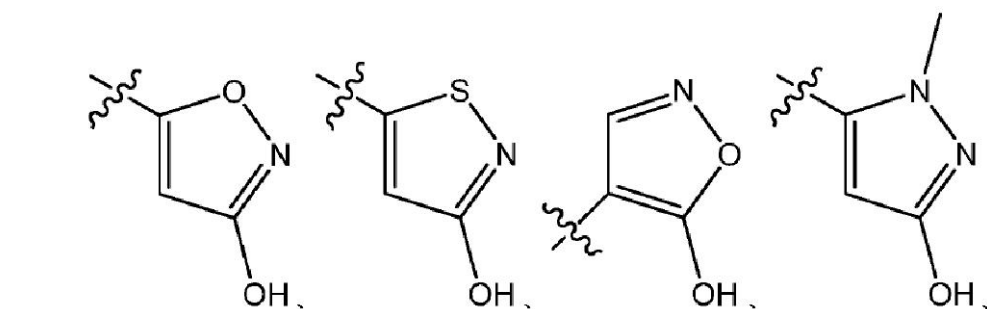
R^7 は

10

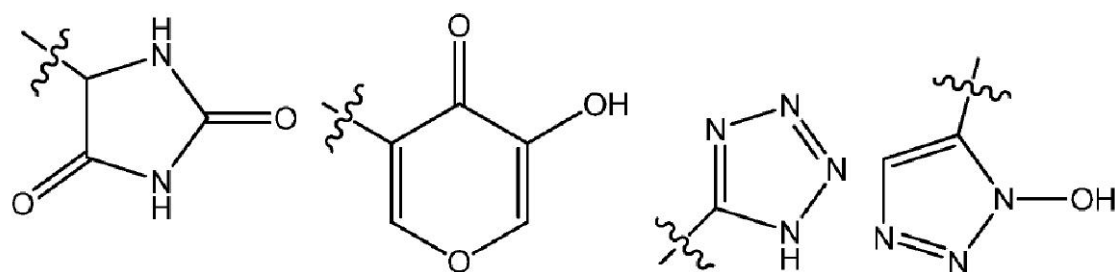
20

30

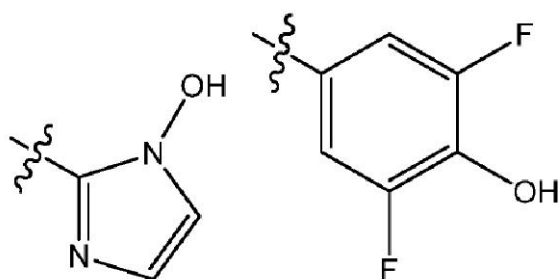
【化 2】



10



20



- SR^{11} 、- $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ 、- $\text{BR}^{13}\text{R}^{14}$ 、- $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{CN})$ 、- $\text{S}(\text{O})_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ 、- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ または - $\text{P}(\text{O})\text{R}^{17}\text{R}^{18}$ であり、

R^8 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^9 は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{10} は水素、または置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキルであり、

R^{11} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、または - CF_3 であり、

R^{12} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、- OR^{24} 、または - NR^8R^9 であり、

R^{13} は - OR^{22} であり、

R^{14} は - OR^{23} であり、

R^{15} は置換または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

R^{16} は置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、- NR^8R^9 、- $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ 、またはヒドロキシルであり、

R^{17} は - OR^{10} または - NR^8R^9 であり、

R^{18} は - OR^{10} または - NR^8R^9 であり、

R^{19} は置換もしくは非置換複素環、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、または置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルであり、

R^{20} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シ

30

40

50

クロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{21} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{22} は水素、または置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキルであるか、または R^{23} と共に置換もしくは非置換環を形成することができ、

R^{23} は水素、または置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキルであるか、または R^{22} と共に置換もしくは非置換環を形成することができ、

R^{24} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{25} は置換もしくは非置換芳香族複素環、または置換もしくは非置換芳香族 C_{6-10} アリールであり、

R^{26} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{27} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{28} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

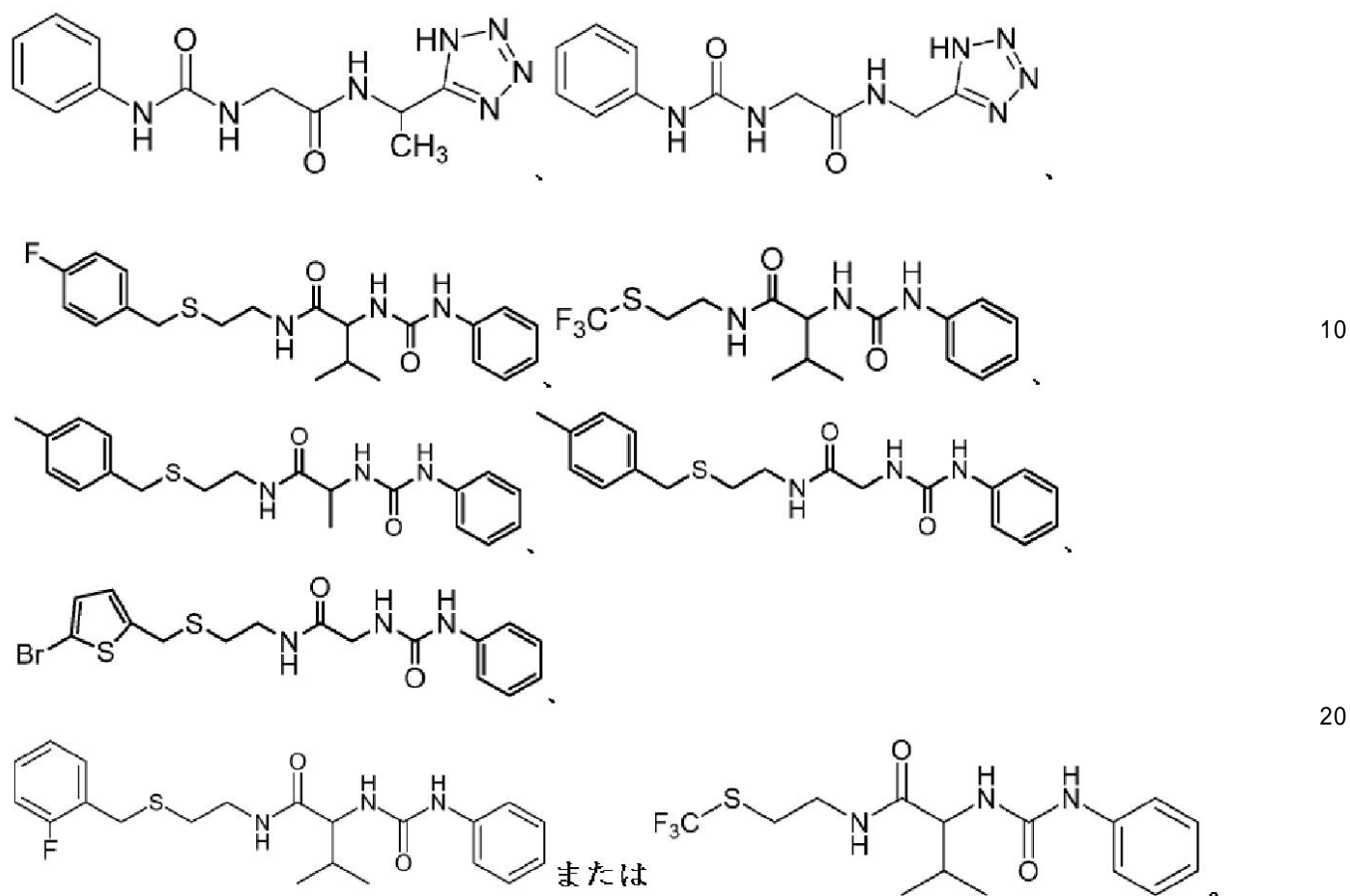
R^{29} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールである、

但し、式 I で示される化合物は下記構造式で示されるものではない：

10

20

【化 3】



10

20

【請求項 2】

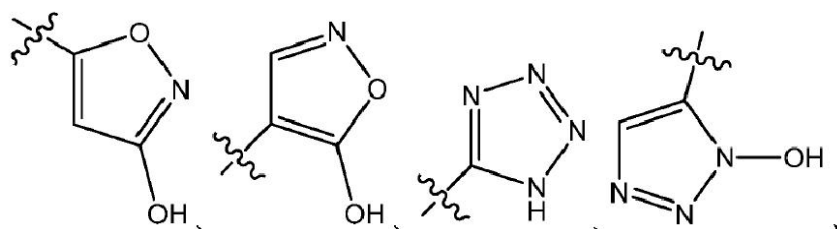
R^3 が置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-SR^{11}$ 、 $-CF_3$ 、または $-S(O)_2R^{16}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^7 が

30

【化 4】



$-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-P(O)R^{17}R^{18}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R^6 が置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、または $-CH_2R^{19}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{26} が水素であり、

R^{27} が水素であり、

R^{28} が水素であり、

R^{29} が水素である、

請求項 1 に記載の化合物。

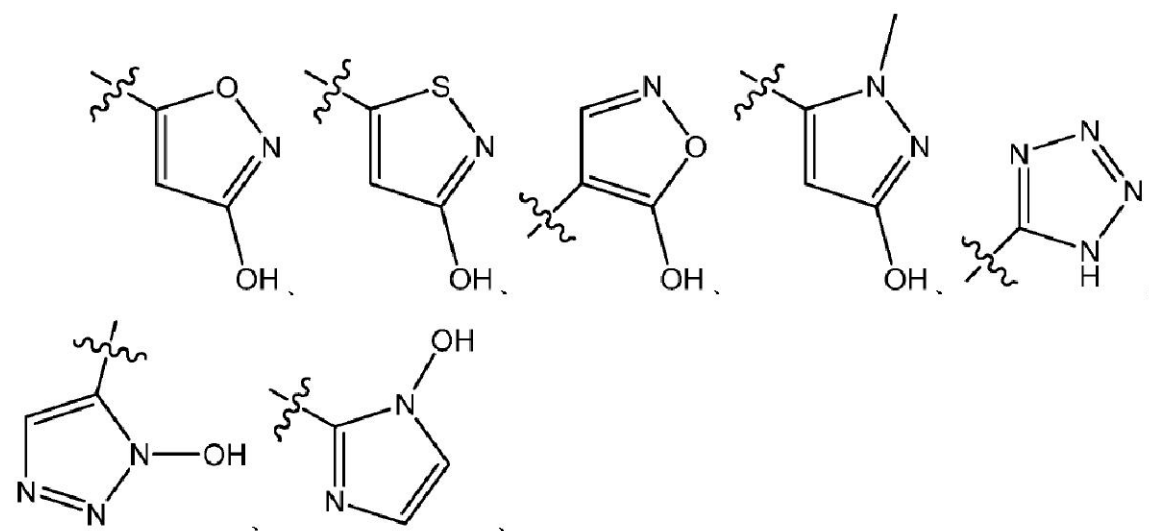
【請求項 6】

50

n が 0 または 1 であり、
 R^1 が水素であり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-SR^{11}$ 、 $-CF_3$ 、または $S(O)_2R^{16}$ であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が水素であり、
 R^6 が置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、または $-CH_2R^{19}$ であり、
 R^7 が

【化 5】

10



20

$-SR^{11}$ 、 $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-P(O)R^{17}R^{18}$ であり、

R^{17} が OR^{10} であり、

R^{18} が OR^{10} である、

請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 7】

n が 0 であり、

R^1 が水素であり、

R^2 が水素であり、

R^3 が置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-SR^{11}$ 、 CF_3 または $S(O)_2R^{16}$ であり、

R^4 が水素であり、

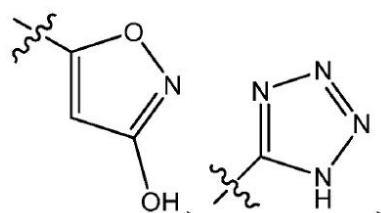
R^5 が水素であり、

R^6 が置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、または $-CH_2R^{19}$ であり、

R^7 が

40

【化 6】



$-S(O)_2R^{16}$ または $-P(O)R^{17}R^{18}$ であり、

R^{11} が置換または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

50

R¹⁶ が置換もしくは非置換 C₁₋₈ アルキル、またはヒドロキシルであり、
 R¹⁷ が OR¹⁰ であり、
 R¹⁸ が OR¹⁰ であり、
 R¹⁹ が置換または非置換 C₆₋₁₀ アリールである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

下記から選択される請求項 1 に記載の化合物：

ジエチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチル - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ペンタンアミド、

(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチル - N - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチル] ペンタンアミド、

(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - N - [(3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - メチルペンタンアミド、

ジエチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S , 3 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 3 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 3 - フェニルプロパノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル (2 - { [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } エチル) ホスホネート、

水素エチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

水素エチル ({ [(2 S , 3 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 3 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

水素エチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホン酸、

水素エチル ({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (メチルスルホニル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (メチルスルホニル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (メチルスルホニル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

{ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メタンスルホン酸、

(2 S) - 4 - メチル - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタンアミド、

水素エチル ({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジプロパン - 2 - イル ({ [(2 S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

プロパン - 2 - イル水素 { [(2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ

10

20

30

40

50

｝ペンタノイル)アミノ]メチル}ホスホネート、

{ [(2S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ} - 4 - メチルペンタノイル]アミノ}メタンスルホン酸、

({ [(2S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホン酸、

水素エチル({ [(2S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ} - 3 - フェニルプロパノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジプロパン - 2 - イル({ [(2S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート。

【請求項 9】

10

活性成分としての請求項 1 に記載の化合物の治療に有効な量、および薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 10】

化合物が下記化合物から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物：

ジエチル({ [(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 4 - メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 4 - メチル - N - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル)ペンタンアミド、

(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 4 - メチル - N - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)エチル]ペンタンアミド、

20

(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - N - [(3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - メチルペンタンアミド、

ジエチル({ [(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 4 - メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({ [(2S, 3S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 3 - メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({ [(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({ [(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 3 - フェニルプロパノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

30

ジエチル(2 - { [(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 4 - メチルペンタノイル]アミノ}エチル)ホスホネート、

水素エチル({ [(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 4 - メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

水素エチル({ [(2S, 3S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ) - 3 - メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

水素エチル({ [(2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

({ [(2S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホン酸、

40

水素エチル({ [(2S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (メチルスルホニル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({ [(2S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (メチルスルホニル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({ [(2S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (メチルスルファニル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

{ [(2S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メタンスルホン酸、

(2S) - 4 - メチル - N - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタンアミド、

50

水素エチル ({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S) - 4 - メチル - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジプロパン - 2 - イル ({ [(2 S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

プロパン - 2 - イル水素 { [(2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } ペンタノイル) アミノ] メチル } ホスホネート、

{ [(2 S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メタンスルホン酸、

({ [(2 S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホン酸、

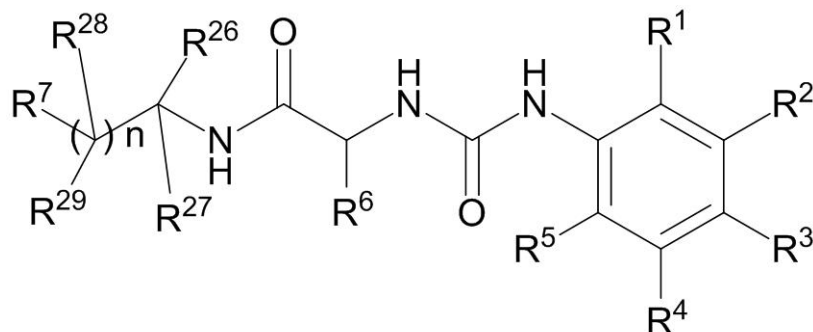
水素 ({ [(2 S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } - 3 - フェニルプロパノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジプロパン - 2 - イル ({ [(2 S) - 2 - { [(4 - ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート。

【請求項 11】

少なくとも 1 つの式 I で示される化合物の治療に有効な量を含む医薬組成物を治療対象の哺乳動物に投与することを含む、N - ホルミルペプチド受容体 2 調節に伴う疾患の治療方法：

【化 7】



式I

式中、

n は 0 または 1 であり、

R¹ は水素、置換もしくは非置換 C₁ - 8 アルキル、ハロゲン、- NR⁸ R⁹、- N (R^{2 1}) C (O) R^{2 0}、- OR^{1 0}、- OC (O) R^{2 1} - SR^{1 1}、- C (O) R^{1 2}、- CN または - NO₂ であり、

R² は水素、置換もしくは非置換 C₁ - 8 アルキル、ハロゲン、- NR⁸ R⁹、N (R^{2 1}) C (O) R^{2 0}、- OR^{1 0}、- OC (O) R^{2 1}、- SR^{1 1}、- C (O) R^{1 2}、- CN または - NO₂ であり、

R³ は水素、置換もしくは非置換 C₁ - 8 アルキル、ハロゲン、- NR⁸ R⁹、N (R^{2 1}) C (O) R^{2 0}、- OR^{1 0}、- OC (O) R^{2 1}、- SR^{1 1}、- C (O) R^{1 2}、- CN、- NO₂、- CF₃、- S (O) R^{1 5} または - S (O)₂ R^{1 6} であり、

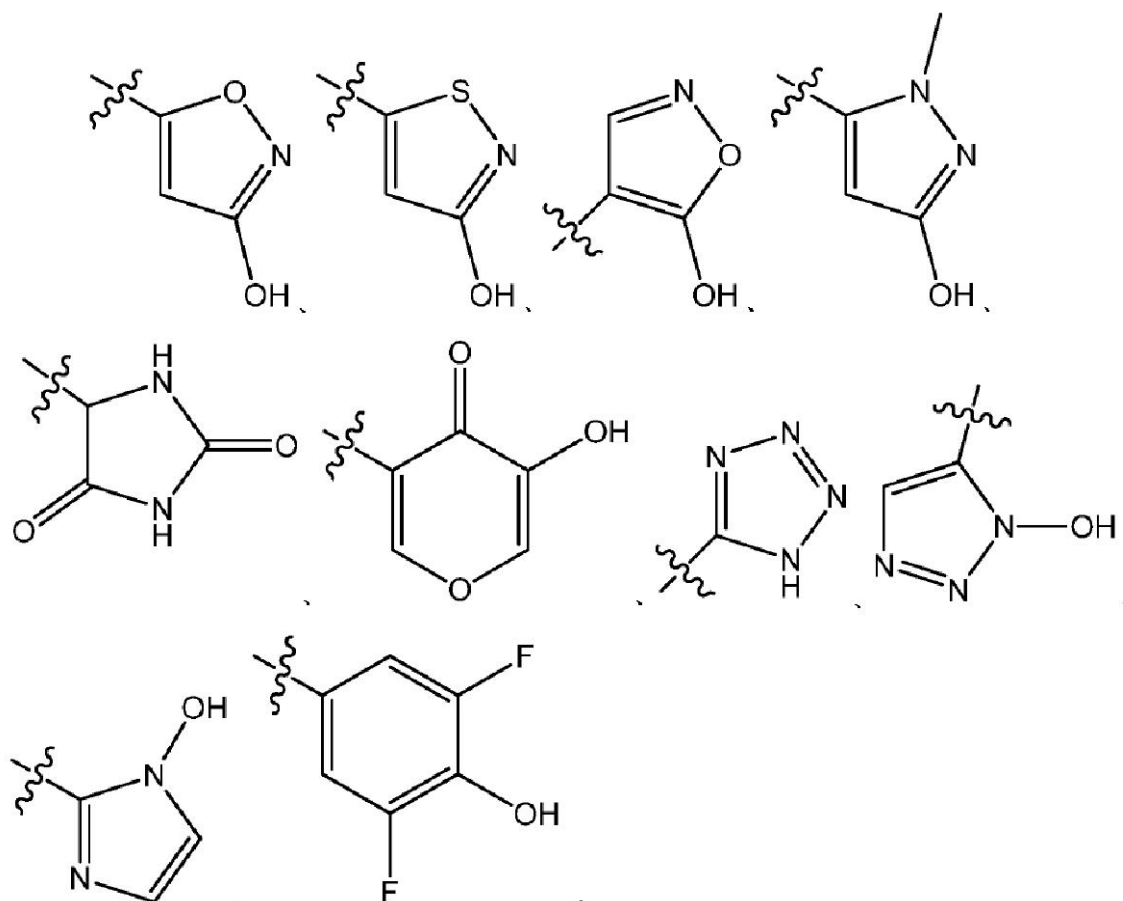
R⁴ は水素、置換もしくは非置換 C₁ - 8 アルキル、ハロゲン、- NR⁸ R⁹、N (R^{2 1}) C (O) R^{2 0}、- OR^{1 0}、- OC (O) R^{2 1}、- SR^{1 1}、- C (O) R^{1 2}、- CN または - NO₂ であり、

R⁵ は水素、置換もしくは非置換 C₁ - 8 アルキル、ハロゲン、- NR⁸ R⁹、- N (R^{2 1}) C (O) R^{2 0}、- OR^{1 0}、- OC (O) R^{2 1}、- SR^{1 1}、- C (O) R^{1 2}、- CN または - NO₂ であり、

R⁶ は水素、置換もしくは非置換 C₁ - 8 アルキル、置換もしくは非置換複素環、置換もしくは非置換 C₃ - 8 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C₆ - 10 アリール、置換

もしくは非置換 $C_3 - 8$ シクロアルケニル、または $-CH_2R^{19}$ であり、
 R^7 は

【化 8】



10

20

$-SR^{11}$ 、 $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-P(O)R^{17}R^{18}$ であり、

30

R^8 は水素、置換もしくは非置換 $C_1 - 8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 - 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 $C_6 - 10$ アリールであり、

R^9 は水素、置換または非置換 $C_1 - 8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 - 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 $C_6 - 10$ アリールであり、

R^{10} は水素、または置換もしくは非置換 $C_1 - 8$ アルキルであり、

R^{11} は水素、置換もしくは非置換 $C_1 - 8$ アルキルまたは $-CF_3$ であり、

R^{12} は水素、置換もしくは非置換 $C_1 - 8$ アルキル、 $-OR^{24}$ または $-NR^8R^9$ であり、

40

R^{13} は $-OR^{22}$ であり、

R^{14} は $-OR^{23}$ であり、

R^{15} は置換または非置換 $C_1 - 8$ アルキルであり、

R^{16} は置換もしくは非置換 $C_1 - 8$ アルキル、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ またはヒドロキシルであり、

R^{17} は $-OR^{10}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{18} は $-OR^{10}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{19} は置換もしくは非置換複素環、置換もしくは非置換 $C_3 - 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_6 - 10$ アリール、または置換もしくは非置換 $C_3 - 8$ シクロアルケ

50

ニルであり、

R^{20} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{21} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{22} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキルであるか、または、 R^{23} と共に置換もしくは非置換環を形成することができ、

R^{23} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキルであるか、または、 R^{22} と共に置換もしくは非置換環を形成することができ、

R^{24} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{25} は置換もしくは非置換芳香族複素環、または置換もしくは非置換芳香族 C_{6-10} アリールであり、

R^{26} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{27} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

R^{28} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールであり、

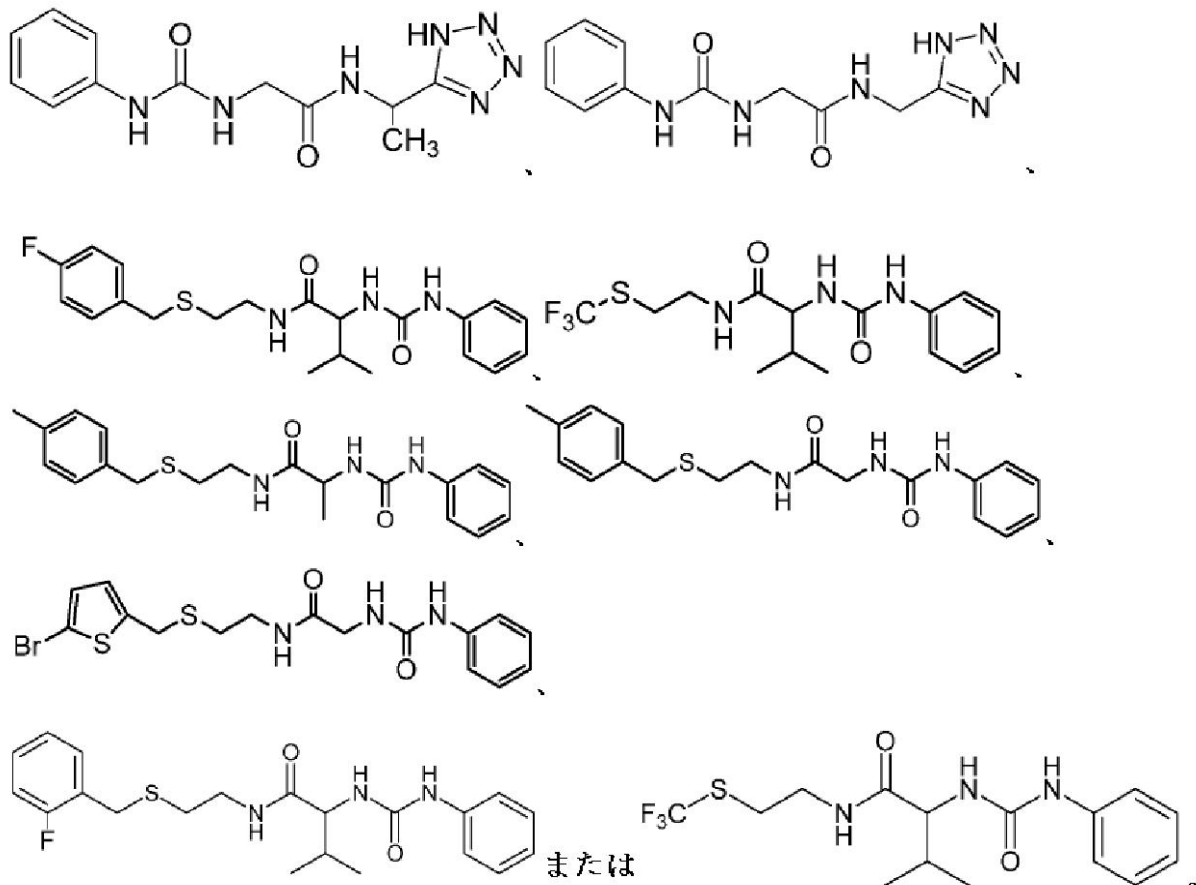
R^{29} は水素、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換複素環、または置換もしくは非置換 C_{6-10} アリールである、

但し、式 I で示される化合物は下記構造式で示されるものではない：

10

20

【化 9】



【請求項 1 2】

哺乳動物に医薬組成物を投与して、下記のことを非限定的に含有する炎症性眼疾患を治療する、請求項 1 1 に記載の方法：

ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、非滲出型加齢黄斑変性症、滲出型加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、術後角膜創傷治癒、嚢胞様黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫等を包含する、黄斑変性症や網膜変性等の後眼部に影響するアレルギー性眼病と病態；伝染性角膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ脈管新生、網膜炎、急性多発性小片状色素上皮症、ベーチェット症候群、バードショット脈絡網膜症、感染症（梅毒、ライム、結核、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（MEWDS）、眼サルコイドシス、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症、フォークト・小柳・原田症候群などの脈絡膜炎；網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（CAD）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症および他の異常血色素症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症およびイールズ病等の血管疾患／滲出性疾患；交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザー治療による病態、光線力学的療法による病態、光凝固、手術時血流低下、放射線性網膜症および骨髄移植性網膜症等の外傷性／外科性病態；増殖性硝子体網膜症および網膜上膜、および増殖性糖尿病性網膜症等の増殖性疾患；眼ヒストプラズマ症、眼トキソカリア症、推定眼ヒストプラズマ症候群（POHS）、眼内炎、トキソプラズマ症、HIV 感染関連網膜疾患、HIV 感染関連脈絡膜疾患、HIV 感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性網膜外層壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎および蠅蛆病等の感染性疾患；色素性網膜炎、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病および黄色斑眼底、ベスト

病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、ソースビー眼底変性症、良性同心性黄斑症、B i e t t i 結晶性ジストロフィー (Bietti's crystalline dystrophy) および弾性線維性仮性黄色腫等の遺伝性疾患；網膜剥離、黄斑円孔、巨大網膜裂傷等の網膜裂傷／裂孔；腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜および網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、および眼内リンパ腫等の腫瘍；ならびに斑状内部脈絡膜症状、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性、および急性網膜色素上皮炎等の後眼部に影響する様々な他の疾病；卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、H I V 媒介レトロウイルス感染症、冠動脈疾患を包含する心臓血管疾患、神経性炎症、神経障害、疼痛および免疫疾患、ぜんそく、アレルギー疾患、炎症、全身性エリテマトーデス、乾癬や、アルツハイマー病、関節炎、敗血症、炎症性大腸疾患などのC N S 疾患、カヘキシー、狭心症などの全身性炎症疾患。

10

【請求項 13】

哺乳動物がヒトである、請求項 12 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2012年4月16日に提出した米国仮出願第61/624,495号に基づく優先権の利益を主張するものであり、該仮出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

本発明は、N - ホルミルペプチド受容体 2 (F P R 2) 調節物質としての (2 - ウレイドアセトアミド) アルキル誘導体、このようなアルキル誘導体の製造方法、このようなアルキル誘導体を含む医薬組成物、およびこれらの医薬品としての使用方法に関する。より詳細には、本発明は、これら化合物とその医薬組成物を利用し、N - ホルミルペプチド受容体 2 調節に伴う疾患を治療することに関する。

【背景技術】

【0003】

N - ホルミルペプチド受容体様 - 1 (F P R L - 1) として知られる N - ホルミルペプチド受容体 2 は、単球や好中球、T 細胞等の炎症細胞で発現される G タンパク質共役型受容体であり、炎症期およびヒト病態期の白血球動員に対し、重要な役割を担っている。F P R 2 は特に無差別に結合する受容体であり、血清アミロイド A (S A A)、ケモカイン変性 s C K 8 - 1、神経保護作用を有するペプチド、抗炎症エイコサノイドリポキシン A 4 (L X A 4) およびグルココルチコイド調節アネキシン A 1 を包含する、幅広い外因性および内因性のリガンドに反応する。F P R 2 は多くの系において L X A 4 の抗炎症作用を伝達するが、S A A 等のペプチドの炎症促進性シグナル伝達経路を媒介することもできる。受容体の持つ、2 つの相反する効果を媒介する能力は、異なるアゴニストにより使用される異なる受容体ドメインの結果であることが提案されている。非特許文献 1。

30

【0004】

リポキシン A 4 またはその類似体やアネキシン I タンパク質による F P R 2 の活性化は、多形核好中球 (P M N s) 阻害やエオシン好性細胞遊走を伴う炎症解消効果を促進することで、炎症の解消効果をもたらすこと、また、単球遊走を促すことで、非催炎的に炎症サイトからのアポトーシス細胞の排除を可能とする抗炎症作用をもたらすことが示されてきた。また、F P R 2 は N K 細胞毒性を阻害し、T 細胞の活性化を促して、組織損傷炎シグナルのダウンレギュレーションにさらに貢献することが示されてきた。F P R 2 / L X A 4 の相互反応は、虚血再灌流、血管新生、皮膚炎症、化学療法誘導性脱毛症、エンドトキシン誘発ブドウ膜炎などの眼炎症、角膜創傷治癒、上皮再形成等の実験モデルに有益であることが示されてきた。従って、F P R 2 は、過大な炎症反応を伴う疾患に対する新しい治療薬の開発のために、重要な新規の p r o - r e s o l u t i o n a r y 分子標的を

40

50

示すものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Parmentier, Marc et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501-519

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

潜在的かつ選択的FPR2調節物質である(2-ウレイドアセトアミド)アルキル誘導体基が発見された。ここに記載する化合物はFPR2受容体に伴う多種多様な疾患の治療に有効である。本発明における「調節物質」は、受容体アゴニスト、アンタゴニスト、逆アゴニスト、逆アンタゴニスト、部分アゴニストおよび部分アンタゴニストを非限定的に包含する。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

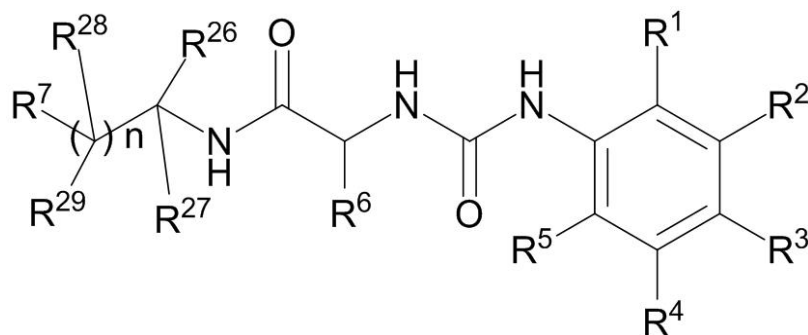
本発明は、FPR2受容体生物活性を有する、式Iで示される化合物について説明する。本発明の化合物は、医薬用途、例えば、FPR2受容体調節によって症状が軽減される疾患や病態を持つヒトの治療に使用される。

20

【0008】

1つの態様において、本発明は、式Iで示される化合物、またはその個々のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、個々の双性イオンまたは薬剂的に許容できるその塩を提供する。

【化1】



30

式I

式中、

nは0または1であり、

R¹は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CNまたは-NO₂であり、

R²は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CNまたは-NO₂であり、

40

R³は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)R¹⁵または-S(O)₂R¹⁶であり、

R⁴は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²、-CNまたは-NO₂であり、

R⁵は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹²

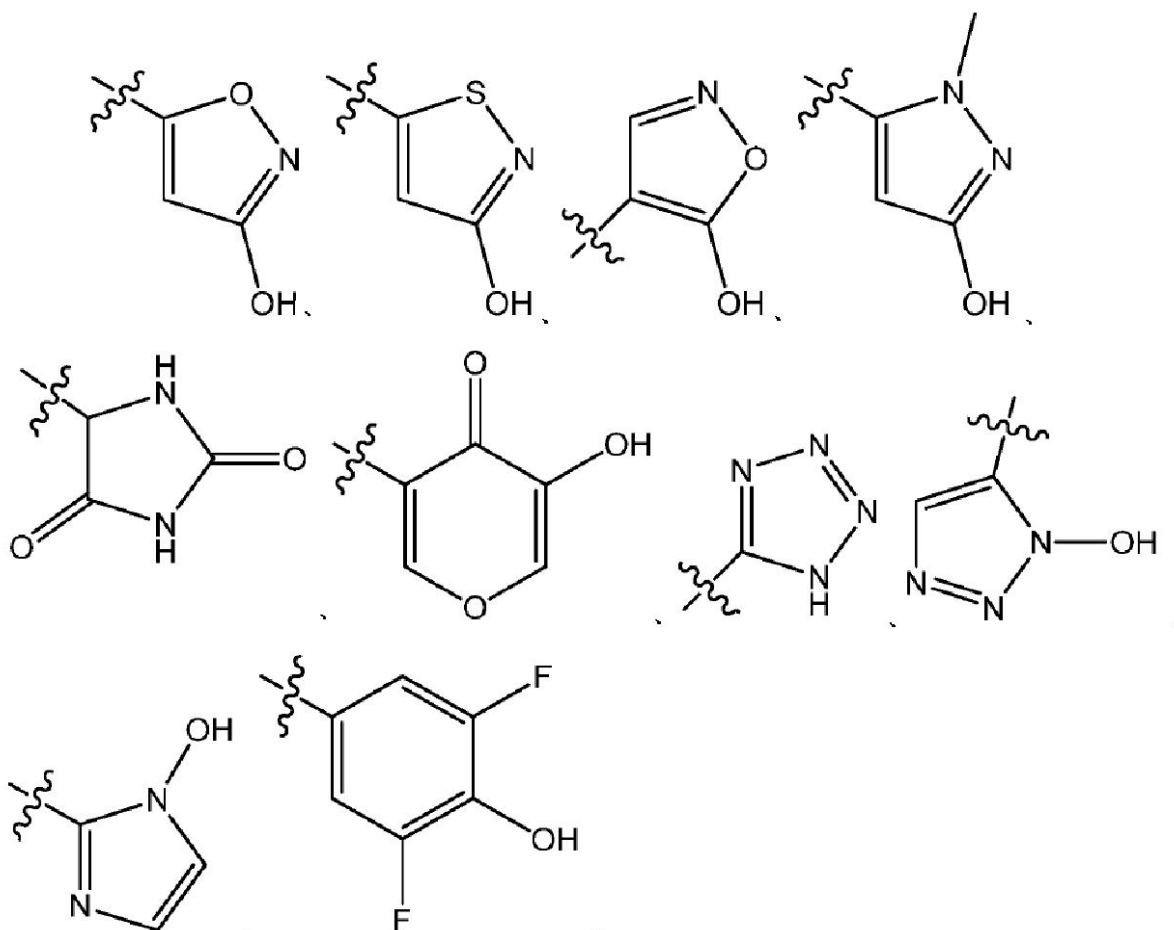
50

^{1 2}、-CNまたは-NO₂であり、

R⁶は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、置換または非置換の複素環、置換または非置換のC₃ - 8シクロアルキル、置換または非置換のC₆ - 10アリール、置換または非置換のC₃ - 8シクロアルケニルまたは-CH₂R^{1 9}であり、

R⁷は

【化2】



10

20

30

-SR^{1 1}、-N(H)C(O)N(H)S(O)₂R^{1 9}、-BR^{1 3}R^{1 4}、-S(O)R^{1 5}、-C(O)N(H)(CN)、-S(O)₂NHS(O)₂R^{2 5}、-C(O)N(H)S(O)₂R^{1 9}、-S(O)₂R^{1 6}または-P(O)R^{1 7}R^{1 8}であり、

R⁸は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、置換または非置換のC₃ - 8シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換のC₆ - 10アリールであり、

R⁹は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、置換または非置換のC₃ - 8シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または、置換または非置換のC₆ - 10アリールであり、

40

R^{1 0}は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキルであり、

R^{1 1}は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキルまたは-CF₃であり、

R^{1 2}は水素、置換または非置換のC₁ - 8アルキル、-OR^{2 4}または-NR⁸R⁹であり、

R^{1 3}は-OR^{2 2}であり、

R^{1 4}は-OR^{2 3}であり、

R^{1 5}は置換または非置換のC₁ - 8アルキルであり、

R^{1 6}は置換または非置換のC₁ - 8アルキル、-NR⁸R⁹、-NHS(O)₂R^{1 9}またはヒドロキシルであり、

50

R^{17} は -OR¹⁰ または -NR⁸R⁹ であり、

R^{18} は -OR¹⁰ または -NR⁸R⁹ であり、

R^{19} は置換または非置換の複素環、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆₋₁₀ アリール、または置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルケニルであり、

R^{20} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキル、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C₆₋₁₀ アリールであり、

R^{21} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキル、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C₆₋₁₀ アリールであり、

10

R^{22} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキルであるか、または R^{23} と共に置換または非置換の環を形成することができ、

R^{23} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキルであるか、または R^{22} と共に置換または非置換の環を形成することができ、

R^{24} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキル、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C₆₋₁₀ アリールであり、

R^{25} は置換または非置換の芳香族複素環、または置換または非置換の芳香族 C₆₋₁₀ アリールであり、

20

R^{26} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキル、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C₆₋₁₀ アリールであり、

R^{27} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキル、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C₆₋₁₀ アリールであり、

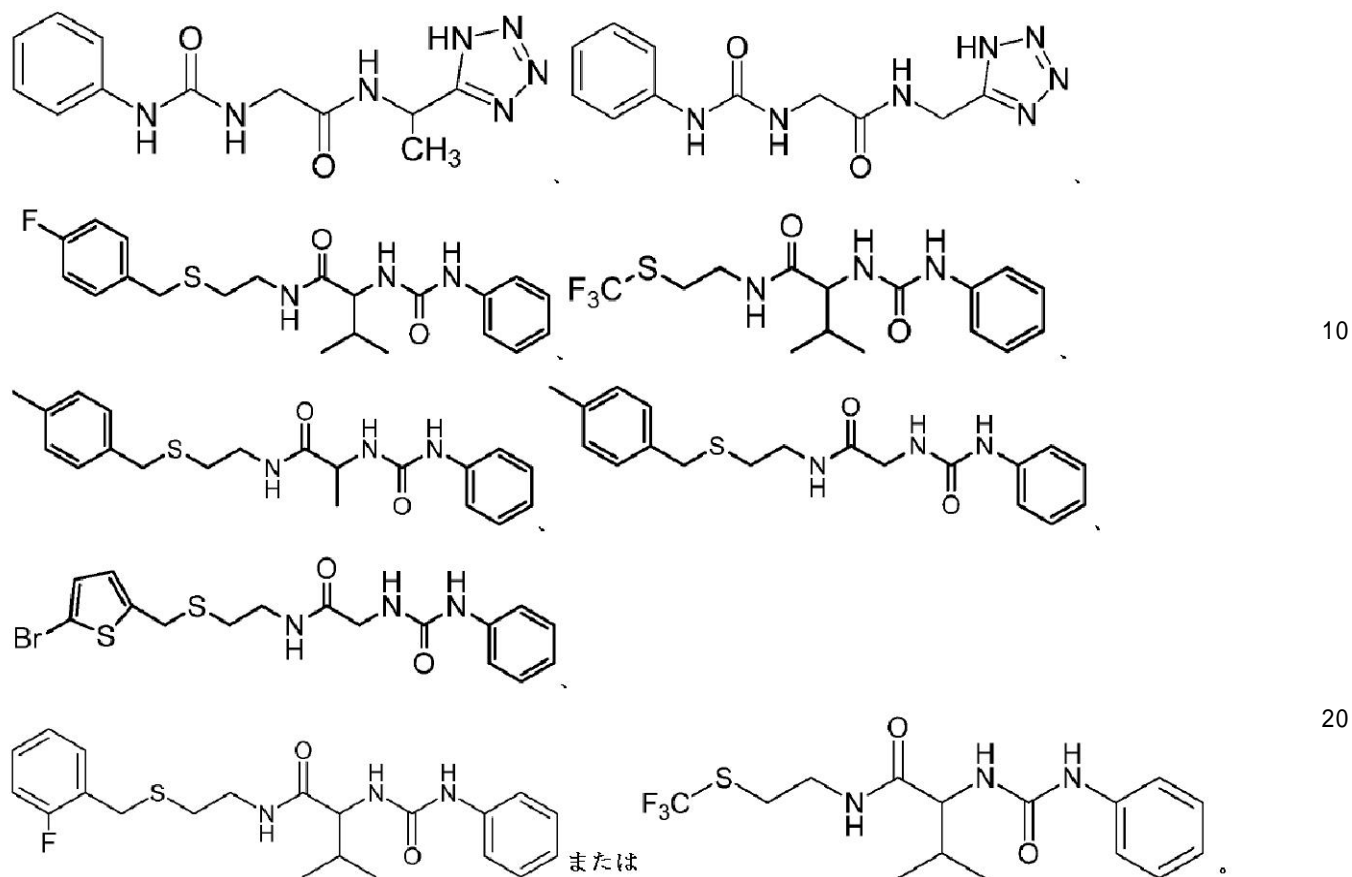
R^{28} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキル、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C₆₋₁₀ アリールであり、

R^{29} は水素、置換または非置換の C₁₋₈ アルキル、置換または非置換の C₃₋₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または C₆₋₁₀ アリールであり、

30

但し、式 I で示される化合物は、下記構造式で示されるものではない：

【化 3】



【0009】

別の様態において、本発明は、式 I に示す下記の化合物を提供する。

n は 0 または 1 であり、

R^1 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^2 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^3 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^{15}$ または $-S(O)_2R^{16}$ であり、

R^4 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^5 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^6 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の複素環、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の C_{6-10} アリール、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルケニルまたは $-CH_2R^{19}$ であり、

R^7 は $-P(O)R^{17}R^{18}$ であり、

R^8 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^9 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、置換または非置換の複素環、または、置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{10} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであり、

R^{11} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルまたは $-CF_3$ であり、

R^{12} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、 $-OR^{24}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{13} は $-OR^{22}$ であり、

R^{14} は $-OR^{23}$ であり、

R^{15} は置換または非置換の C_{1-8} アルキルであり、

R^{16} は置換または非置換の C_{1-8} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{10}$ またはヒドロキシルであり、

R^{17} は $-OR^{10}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{18} は $-OR^{10}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{19} は置換または非置換の複素環、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の C_{6-10} アリール、または置換または非置換の C_{3-8} シクロアルケニルであり、

R^{20} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{21} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{22} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであるか、または R^{23} と共に置換または非置換の環を形成することができ、

R^{23} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであるか、または R^{22} と共に置換または非置換の環を形成することができ、

R^{24} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{25} は置換または非置換の芳香族複素環、または置換または非置換の芳香族 C_{6-10} アリールであり、

R^{26} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{27} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{28} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{29} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または C_{6-10} アリールである。

【0010】

別の様態において、本発明は、式 I に示す下記の化合物を提供する。

n は 0 または 1 であり、

R^1 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり、

R^2 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$

²、-CNまたは-NO₂であり、

R³は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹

²、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)R¹⁵または-S(O)₂R¹⁶であり、

R⁴は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹

²、-CNまたは-NO₂であり、

R⁵は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、-N(R²¹)C(O)R²⁰、-OR¹⁰、-OC(O)R²¹、-SR¹¹、-C(O)R¹

¹²、-CNまたは-NO₂であり、

R⁶は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、置換または非置換の複素環、置換または非置換のC₃-₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆-₁₀アリール、置換または非置換のC₃-₈シクロアルケニルまたは-CH₂R¹⁹であり、

R⁷は-SR¹¹、-S(O)R¹⁵または-S(O)₂R¹⁶であり、

R⁸は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、置換または非置換のC₃-₈シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換のC₆-₁₀アリールであり、

R⁹は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、置換または非置換のC₃-₈シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または、置換または非置換のC₆-₁₀アリールであり、

R¹⁰は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキルであり、

R¹¹は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキルまたは-CF₃であり、

R¹²は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、-OR²⁴または-NR⁸R⁹であり、

R¹³は-OR²²であり、

R¹⁴は-OR²³であり、

R¹⁵は置換または非置換のC₁-₈アルキルであり、

R¹⁶は置換または非置換のC₁-₈アルキル、-NR⁸R⁹、-NHS(O)₂R¹⁹またはヒドロキシルであり、

R¹⁷は-OR¹⁰または-NR⁸R⁹であり、

R¹⁸は-OR¹⁰または-NR⁸R⁹であり、

R¹⁹は置換または非置換の複素環、置換または非置換のC₃-₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆-₁₀アリール、または置換または非置換のC₃-₈シクロアルケニルであり、

R²⁰は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、置換または非置換のC₃-₈シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換のC₆-₁₀アリールであり、

R²¹は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、置換または非置換のC₃-₈シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換のC₆-₁₀アリールであり、

R²²は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキルであるか、またはR²³と共に置換または非置換の環を形成することができ、

R²³は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキルであるか、またはR²²共に置換または非置換の環を形成することができ、

R²⁴は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、置換または非置換のC₃-₈シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換のC₆-₁₀アリールであり、

R²⁵は置換または非置換の芳香族複素環、または置換または非置換の芳香族C₆-₁₀アリールであり、

R²⁶は水素、置換または非置換のC₁-₈アルキル、置換または非置換のC₃-₈シ

10

20

30

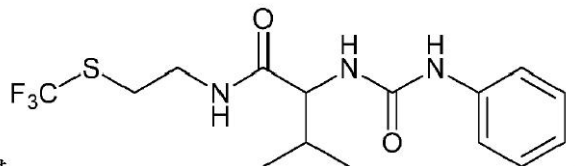
40

50

但し、式 I で示される化合物は、下記構造式で示されるものではない：

CC(C)C(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)CCSCc2ccccc2F

または

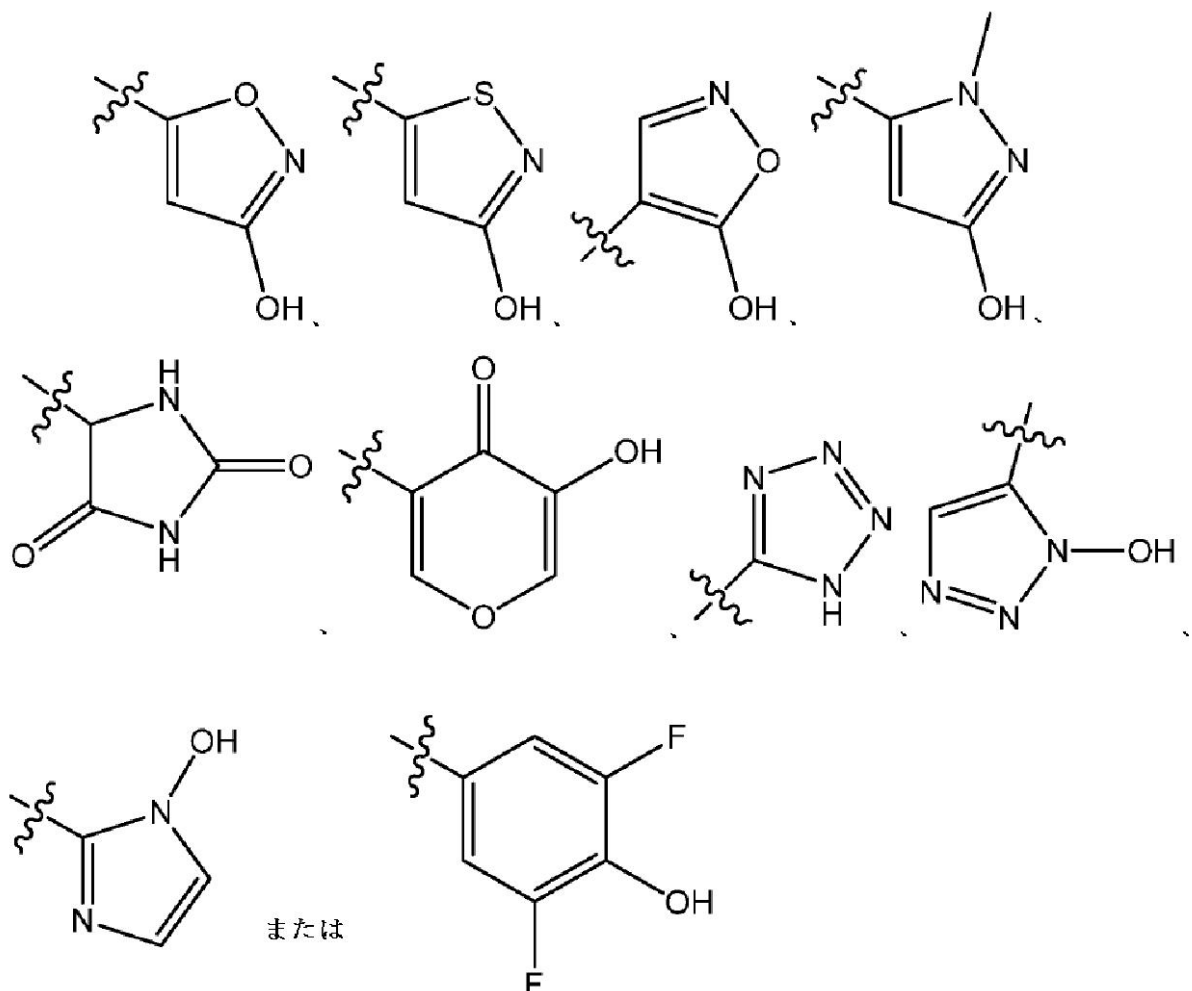


R⁶ は水素、置換または非置換の C₁ - ₈ アルキル、置換または非置換の複素環、置換または非置換の C₃ - ₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆ - ₁₀ アリール、置換

または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の C_{6-10} アリール、置換

または非置換の C_{3-8} シクロアルケニルまたは $-CH_2R^{19}$ であり、
 R^7 は

【化 5】



であり、

R^8 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^9 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または、置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{10} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであり、

R^{11} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルまたは $-CF_3$ であり、

R^{12} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、 $-OR^{24}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{13} は $-OR^{22}$ であり、

R^{14} は $-OR^{23}$ であり、

R^{15} は置換または非置換の C_{1-8} アルキルであり、

R^{16} は置換または非置換の C_{1-8} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^{19}$ またはヒドロキシルであり、

R^{17} は $-OR^{10}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{18} は $-OR^{10}$ または $-NR^8R^9$ であり、

R^{19} は置換または非置換の複素環、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の C_{6-10} アリール、または置換または非置換の C_{3-8} シクロアルケニルであり、

10

20

30

40

50

R^{20} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{21} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{22} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであるか、または R^{23} と共に置換または非置換の環を形成することができ、

R^{23} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであるか、または R^{22} と共に置換または非置換の環を形成することができ、

R^{24} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{25} は置換または非置換の芳香族複素環、または置換または非置換の芳香族 C_{6-10} アリールであり、

R^{26} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

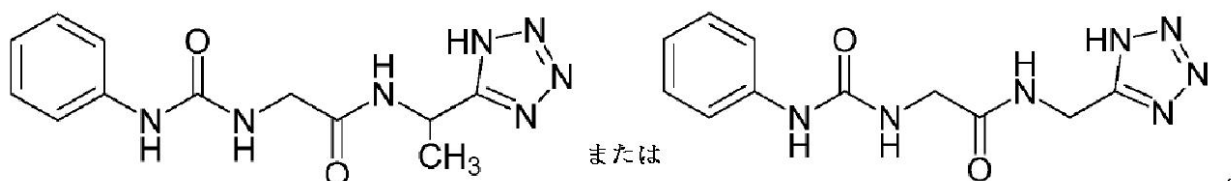
R^{27} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{28} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または置換または非置換の C_{6-10} アリールであり、

R^{29} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または C_{6-10} アリールである、

但し、式 I で示される化合物は、下記構造式で示されるものではない：

【化 6】



【0012】

本明細書において「アルキル」とは、直鎖または分枝鎖部分、もしくはその両方の組み合わせを有する、1価または2価の飽和炭化水素部分を示し、特に指定がない限り、炭素原子1～8個を有する。アルキルの1つのメチレン($-CH_2-$)基は、2価 C_{3-6} シクロアルキルか、2価の複素環、または2価のアリール群によって、酸素、スルホキシド、窒素、 $-NH-$ 、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、アミド、スルホンアミドに置換できる。アルキル基は、1個以上の(CF_3 基中の)ハロゲン、ヒドロキシル、シクロアルキル、アミン、複素環、カルボン酸、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、ホスホン酸、スルホネート、硫酸塩、スルホン酸、リン酸、ニトロ、アミド、スルホンアミド、アルデヒド、またはエステル基によってそれぞれ置換できる。

【0013】

本明細書において、「ハロゲン」とは、クロリン、ブロミン、フッ素、ヨウ素の原子を意味する。

【0014】

本明細書において、「シクロアルキル」とは、飽和環状炭化水素由来の、炭素数3～8個の1価または2価の基を意味する。シクロアルキル基は、単環または多環でもよい。シ

10

20

30

40

50

クロアルキルは、ハロゲン、 $-SC_1-8$ アルキル、 $-S(O)_2C_1-8$ アルキル、 $-S(O)C_1-8$ アルキル、スルホンアミド、アミド、ニトロ、シアン、 $-OC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、ケトン、アミン、 C_3-8 シクロアルキル、アルデヒド、エステル、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸、またはヒドロキシル基によってそれぞれ置換できる。

【0015】

本明細書において、「シクロアルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を有する、飽和シクロアルキル由来の、炭素数3～8の1価または2価の基を意味する。シクロアルキル基は、単環また多環でもよい。シクロルケニル基は、ハロゲン、 $-SC_1-8$ アルキル、 $-S(O)_2C_1-8$ アルキル、 $-S(O)C_1-8$ アルキル、スルホンアミド、アミド、ニトロ、シアン、 $-OC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、ケトン、アミン、 C_3-8 シクロアルキル、アルデヒド、エステル、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはヒドロキシル基によってそれぞれ置換できる。

10

【0016】

本明細書において、「アリール」とは、水素原子を1つ除去することで得られる、炭素数6～10の環からなる芳香族炭化水素由来の有機質部分を意味し、ハロゲン、 $-SC_1-8$ アルキル、 $-S(O)_2C_1-8$ アルキル、 $-S(O)C_1-8$ アルキル、スルホンアミド、アミド、ニトロ、シアン、 $-OC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、ケトン、アミン、 C_3-8 シクロアルキル、アルデヒド、エステル、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸、またはヒドロキシル基によって置換できる。

20

【0017】

本明細書において、「複素環」とは、芳香族または非芳香族、飽和、あるいは非飽和どちらでもよく、O、あるいはNまたはS、もしくはその少なくとも2つの組み合わせから選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含み、炭素環構造を中断する5～6員環を示す。ヘテロ環は、 $C=O$ で中断でき、SとNのヘテロ環は酸化することができる。ヘテロ環部分は、ハロゲン、 $-SC_1-8$ アルキル、 $-S(O)_2C_1-8$ アルキル、 $-S(O)C_1-8$ アルキル、スルホンアミド、アミド、ニトロ、シアン、 $-OC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、ケトン、アミン、 C_3-8 シクロアルキル、アルデヒド、エステル、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸、またはヒドロキシル基によって置換できる。ヘテロ環の例として、イソオキサゾール-3-オール-5-イル、イソオキサゾール-5-オール-3-イル、イソチアゾール-3-オール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-オール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1H-イミダゾール-1-オール-2-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-1-オール-5-イル、1H-イミダゾール-1-オール-5-イル、1H-ピラゾール-1-オール-5-イル、3-ヒドロキシ-4H-ピラン-4-オン-5-イル、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、イソチアゾール、ピラン、4H-ピラン-4-オン、ピロール、ピロリジン-オン、ピロリジン-ジアン、ピラゾール、イソオキサゾール、イミダゾリジン-ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0018】

本明細書において、「ヒドロキシル」とは、構造式「 $-OH$ 」で示される基である。

【0019】

本明細書において、「カルボニル」とは、構造式「 $-C(O)-$ 」で示される基である。

【0020】

本明細書において、「アルデヒド」とは、構造式「 $-C(O)H$ 」で示される基である。

【0021】

50

本明細書において、「ケトン」とは、構造式「 $-C(O)R^x$ 」で示される基であり、 R^x はアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

【0022】

本明細書において、「エステル」とは、構造式「 $-C(O)OR^x$ 」で示される基であり、 R^x はアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

【0023】

本明細書において、「アミン」とは、構造式「 NR^xR^y 」で示される基であり、 R^x と R^y はそれぞれ水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

10

【0024】

本明細書において、「スルホニル」とは、構造式「 $-C(O)O-$ 」で示される基である。

【0025】

本明細書において、「カルボニル」とは、構造式「 $-SO_2-$ 」で示される基である。

【0026】

本明細書において、「硫酸」とは、構造式「 $O-S(O)_2-O-$ 」で示される基である。

【0027】

本明細書において、「スルホネート」とは、構造式「 $-S(O)_2-OR^x$ 」で示される基であり、 R^x は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

20

【0028】

本明細書において、「カルボン酸」とは、構造式「 $-C(O)OH$ 」で示される基である。

【0029】

本明細書において、「ニトロ」とは、構造式「 $-NO_2$ 」で示される基である。

【0030】

本明細書において、「シアン」とは、構造式「 $-CN$ 」で示される基である。

30

【0031】

本明細書において、「アミド」とは、構造式「 $-C(O)NR^xR^y$ 」で示される基であり、 R^x と R^y はそれぞれ水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

【0032】

本明細書において、「アミド」とは、構造式「 $-C(O)NR^x-$ 」で示される基であり、 R^x はそれぞれ水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

【0033】

本明細書において、「スルホンアミド」とは、構造式「 $-S(O)_2NR^xR^y$ 」で示される基であり、 R^x と R^y はそれぞれ水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

40

【0034】

本明細書において、「スルホンアミド」とは、構造式「 $-S(O)_2NR^x$ 」で示される基であり、 R^x は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

【0035】

本明細書において、「スルホキシド」とは、構造式「 $-S(O)-$ 」で示される基である。

【0036】

50

本明細書において、「ホスホン酸」とは、構造式「 $-P(O)(OH)_2$ 」で示される基である。

【0037】

本明細書において、「リン酸」とは、構造式「 $-OP(O)(OH)_2$ 」で示される基である。

【0038】

本明細書において、「ホスホネート」とは、構造式「 $-P(O)(OR^x)(OR^y)$ 」で示される基であり、 R^x と R^y はそれぞれ水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、または上記にて定義された複素環でもよい。

【0039】

本明細書において、「スルホン酸」とは、構造式「 $-S(O)_2OH$ 」で示される基である。

10

【0040】

本明細書において、構造式「H」は水素原子を意味する。

【0041】

本明細書において、構造式「O」は酸素原子を意味する。

【0042】

本明細書において、構造式「N」は窒素原子を意味する。

【0043】

本明細書において、構造式「S」は硫黄原子を意味する。

20

【0044】

一般的に、 n は0または1である。

【0045】

一般的に、 R^1 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ である。通常、 R^1 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルまたはハロゲンである。より好ましくは、 R^1 は水素である。

【0046】

一般的に、 R^2 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ である。通常、 R^2 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルまたはハロゲンである。より好ましくは、 R^2 は水素である。

30

【0047】

一般的に、 R^3 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^{15}$ または $-S(O)_2R^{16}$ である。通常、 R^3 は置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-SR^{11}$ 、 $-CF_3$ または $-S(O)_2R^{16}$ である。好ましくは、 R^3 はハロゲン、 $-SR^{11}$ 、 $-CF_3$ 、または $-S(O)_2R^{16}$ である。最も好ましくは、 R^3 はブロモ、 $-SMe$ 、 $-CF_3$ または $-S(O)_2Me$ である。

40

【0048】

一般的に、 R^4 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ である。通常、 R^4 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルまたはハロゲンである。より好ましくは、 R^4 は水素である。

【0049】

一般的に、 R^5 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{20}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ である。通常、 R^5 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルまたはハロゲンである。より好ましくは、 R^5 は水素である。

50

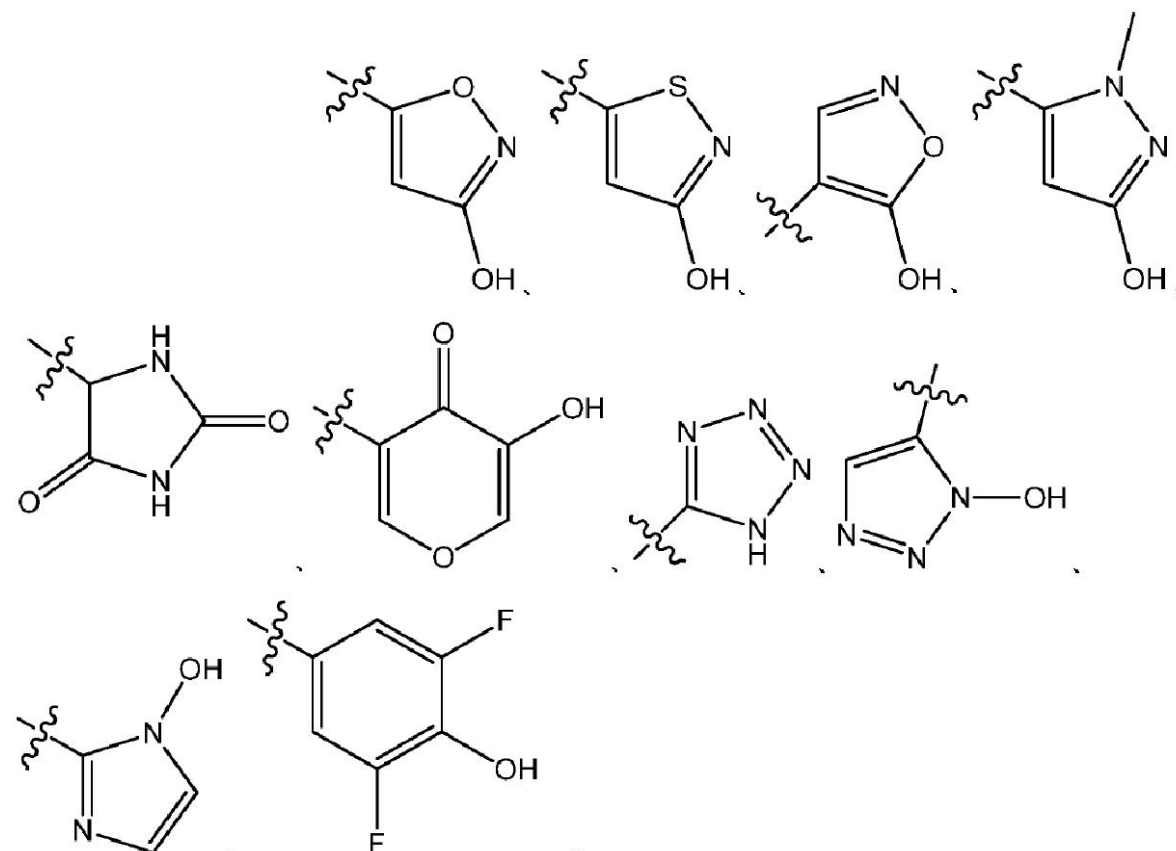
【 0 0 5 0 】

一般的に、 R^6 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の複素環、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の C_{6-10} アリール、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルケニルまたは $-CH_2R^{19}$ である。通常、 R^6 は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルまたは $-CH_2R^{19}$ である。

【 0 0 5 1 】

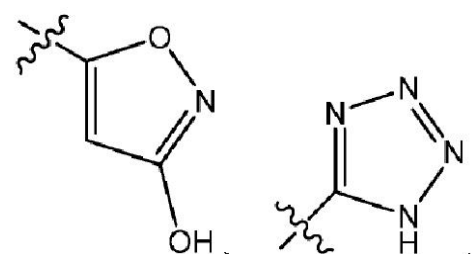
一般的に、 R^7 は

【 化 7 】



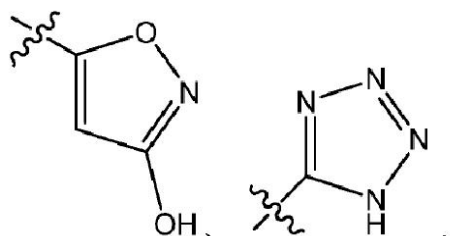
$-SR^{11}$ 、 $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-BR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(H)(CN)$ 、 $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-P(O)R^{17}R^{18}$ である。通常、 R^7 は、

【 化 8 】



$-S(O)_2R^{16}$ 、または $-P(O)R^{17}R^{18}$ である。より好ましくは、 R^7 は、

【化 9】



- S (O) ₂ O H 、 - P (O) (O E t) (O E t) 、 - P (O) (O i P r) (O i P r) 、 - P (O) (O H) (O E t) 、 - P (O) (O H) (O i P r) または - P (O) (O H) (O H) である。 10

【 0 0 5 2 】

一般的に、R⁸ は水素、置換または非置換の C₁ - ₈ アルキル、置換または非置換の C₃ - ₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C₆ - ₁₀ アリールである。

【 0 0 5 3 】

一般的に、R⁹ は水素、置換または非置換の C₁ - ₈ アルキル、置換または非置換の C₃ - ₈ シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C₆ - ₁₀ アリールである。

【 0 0 5 4 】

一般的に、R¹⁰ は水素、置換または非置換の C₁ - ₈ アルキルである。通常、R¹⁰ は水素、エチルまたはイソプロピルである。 20

【 0 0 5 5 】

一般的に、R¹¹ は水素、置換または非置換の C₁ - ₈ アルキルまたは - C F₃ である。通常、R¹¹ は置換または非置換の C₁ - ₈ アルキルである。より好ましくは、R¹¹ はメチルである。

【 0 0 5 6 】

一般的に、R¹² は水素、置換または非置換の C₁ - ₈ アルキル、- O R²⁴ または - N R⁸ R⁹ である。

【 0 0 5 7 】

一般的に、R¹³ は - O R²² である。 30

【 0 0 5 8 】

一般的に、R¹⁴ は - O R²³ である。

【 0 0 5 9 】

一般的に、R¹⁵ は置換または非置換の C₁ - ₈ アルキルである。

【 0 0 6 0 】

一般的に、R¹⁶ は置換または非置換の C₁ - ₈ アルキル、- N R⁸ R⁹、- N H S (O)₂ R¹⁹ またはヒドロキシルである。通常、R¹⁶ は置換または非置換の C₁ - ₈ アルキルまたはヒドロキシルである。より好ましくは、R¹⁶ はメチルまたはヒドロキシルである。 40

【 0 0 6 1 】

一般的に、R¹⁷ は - O R¹⁰ または - N R⁸ R⁹ である。通常、R¹⁷ は - O R¹⁰ である。より好ましくは、R¹⁷ は - O H , - O E t または - O i P r である。

【 0 0 6 2 】

一般的に、R¹⁸ は - O R¹⁰ または - N R⁸ R⁹ である。通常、R¹⁸ は - O R¹⁰ である。より好ましくは、R¹⁸ は - O H , - O E t または - O i P r である。

【 0 0 6 3 】

一般的に、R¹⁹ は置換または非置換の複素環、置換または非置換の C₃ - ₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆ - ₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₃ - ₈ シクロアルケニルである。 50

【 0 0 6 4 】

一般的に、 R^{20} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C_{6-10} アリールである。

【 0 0 6 5 】

一般的に、 R^{21} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C_{6-10} アリールである。

【 0 0 6 6 】

一般的に、 R^{22} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであるか、または R^{23} と共に環を形成できる。 10

【 0 0 6 7 】

一般的に、 R^{23} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキルであるか、または R^{22} と共に環を形成できる。

【 0 0 6 8 】

一般的に、 R^{24} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C_{6-10} アリールである。

【 0 0 6 9 】

一般的に、 R^{25} は置換または非置換の芳香族複素環、あるいは置換または非置換の芳香族 C_{6-10} アリールである。 20

【 0 0 7 0 】

一般的に、 R^{26} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C_{6-10} アリールである。通常、 R^{26} は水素である。

【 0 0 7 1 】

一般的に、 R^{27} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C_{6-10} アリールである。通常、 R^{27} は水素である。

【 0 0 7 2 】

一般的に、 R^{28} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の C_{6-10} アリールである。通常、 R^{28} は水素である。 30

【 0 0 7 3 】

一般的に、 R^{29} は水素、置換または非置換の C_{1-8} アルキル、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル、置換または非置換の複素環、または C_{6-10} アリールである。通常、 R^{29} は水素である。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物は下記の通りである。

ジエチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、 40

(2 S) - 2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチル - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ペンタンアミド、

(2 S) - 2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチル - N - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチル] ペンタンアミド、

(2 S) - 2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - N - [(3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - メチルペンタンアミド、

ジエチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、

ジエチル ({ [(2 S , 3 S) - 2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート、 50

ル}アミノ)-3-メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({[(2S)-2-({[(4-プロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({[(2S)-2-({[(4-プロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロパノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

【0075】

ジエチル(2-{ [(2S)-2-({[(4-プロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-4-メチルペンタノイル]アミノ}エチル)ホスホネート、

水素エチル({[(2S)-2-({[(4-プロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-4-メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

水素エチル({[(2S, 3S)-2-({[(4-プロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-3-メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

水素エチル({[(2S)-2-({[(4-プロモフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

({[(2S)-4-メチル-2-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホン酸、

水素エチル({[(2S)-4-メチル-2-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({[(2S)-4-メチル-2-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({[(2S)-4-メチル-2-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

{ [(2S)-4-メチル-2-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メタンスルホン酸、

(2S)-4-メチル-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-2-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタンアミド、

水素エチル({[(2S)-4-メチル-2-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジエチル({[(2S)-4-メチル-2-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

ジプロパン-2-イル({[(2S)-2-{ [(4-プロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-メチルペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート、

プロパン-2-イル水素{ [(2-{ [(4-プロモフェニル)カルバモイル]アミノ)ペンタノイル]アミノ}メチル}ホスホネート、

{ [(2S)-2-{ [(4-プロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-メチルペンタノイル]アミノ}メタンスルホン酸、

({[(2S)-2-{ [(4-プロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホン酸、

水素エチル({[(2S)-2-{ [(4-プロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-3-フェニルプロパノイル]アミノ}メチル)ホスホネート；

ジプロパン-2-イル({[(2S)-2-{ [(4-プロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ペンタノイル]アミノ}メチル)ホスホネート。

【0076】

式Iの化合物のうち、いくつかの化合物と、式Iの化合物の中間体のうち、いくつかの中間体は、構造中に1つ以上の不斉中心を有する。不斉中心は、配置RまたはS内に存在し、該RとSの記号は、Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.に記載の規定に対応する。

【0077】

本明細書において、「薬剂的に許容できるその塩」とは、上記に識別した化合物の所望の生物学的作用を維持し、また、所望しない毒性作用が最小であるか、もしくはまったく

10

20

30

40

50

毒性作用を示さない塩または錯塩を意味する。本発明における「薬剂的に許容できるその塩」は、治療上有効な、非毒性塩基または酸性塩の様態を含み、式 I で示された化合物により形成可能である。

【0078】

式 I に示す化合物の遊離塩基形に生じる酸付加塩形は、該遊離塩基を、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、等の無機酸、または、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、酒石酸、琥珀酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモン酸、クエン酸、メチルスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ホルミック酸等の有機酸など、適切な酸で処理することにより形成することができる (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zuerich, 2002, 329 - 345)。

10

【0079】

酸性型として存在する式 I に示す化合物の塩基付加塩型は、該酸を適切な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、アンモニアなどの無機塩基や、L-アルギニン、エタノールアミン、ベタイン、ベンザチン、モルホリンなどの有機塩基で処理することで形成することができる (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zuerich, 2002, 329 - 345)。

20

【0080】

式 I の化合物およびこれらの塩類は、溶媒和化合物の様態をとることが可能であり、本発明の範囲に含まれる。これら溶媒和化合物は、例えば、水酸化物、アルコール等を包含する。

【0081】

化合物に言及する本発明については、特に具体的な異性体が言及されない限り、各可能な異性体およびこれらの混合体を包含するものとする。

【0082】

本発明による化合物は、異なる多型形態で存在してもよい。上記式中には明示されていないが、それらの形態は、本発明の範囲に含まれるものとする。

30

【0083】

本発明の化合物は、N-ホルミルペプチド受容体 2 に関わる成分が存在すると思われる病態の治療およびその防止の用途で使用されるものとする。

【0084】

別の実施形態においては、本発明化合物の少なくとも 1 つを含む、医薬適合担体中の医薬組成物を提供する。

【0085】

さらに別の実施形態においては、N-ホルミルペプチド受容体 2 調節に伴う疾患の治療方法を提供する。

40

【0086】

これらの治療方法は、例えば、本発明の化合物の少なくとも 1 つを含む、治療に有効な量の医薬組成物を治療対象に投与することで行われる。

【0087】

N-ホルミルペプチド受容体 2 調節物質の治療用途として、下記の眼炎症疾患を非限定的に含包する。湿乾加齢黄斑変性症 (ARMD)、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、非滲出型加齢黄斑変性症、滲出型加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、(増殖性)糖尿病性網膜症、未熟児網膜症 (ROP)、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫等を包含する黄斑変性症や網膜変性等の後眼部に影響するアレルギー性眼病と病態；

50

伝染性角膜炎、術後角膜創傷治癒、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ脈管新生、網膜炎、急性多発性小斑状色素上皮症、ベーチェット症候群、バードショット脈絡網膜炎、感染症（梅毒、ライム、結核、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（MEWDS）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症、フォクト・小柳・原田症候群脈などの脈絡膜炎；網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞、嚢腫状組織黄斑浮腫、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（CAD）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症および他の異常血色素症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症、イールズ病等の血管疾患／滲出性疾患；交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、角膜創傷治癒、網膜剥離、外傷、レーザー治療による病態、光線力学的療法による病態、光凝固、手術時血流低下、放射線性網膜症、骨髄移植性網膜症等の外傷性／外科性病態；増殖性硝子体網膜症および網膜上膜、増殖性糖尿病性網膜症等の増殖性疾患；眼ヒストプラズマ症、眼トキソカリア症、推定眼ヒストプラズマ症候群（POHS）、眼内炎、トキソプラズマ症、HIV感染関連網膜疾患、HIV感染関連脈絡膜疾患、HIV感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性網膜外層壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎、蠅蛆病等の感染性疾患；色素性網膜炎、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病および黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、ソースビー眼底変性症、良性同心性黄斑症、B i e t t i 結晶性ジストロフィー（Bietti's crystalline dystrophy）、弾性線維性仮性黄色腫等の遺伝性疾患；網膜剥離、黄斑円孔、巨大網膜裂傷等の網膜裂傷／裂孔；腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜および網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、眼内リンパ腫等の腫瘍；斑状内部脈絡膜症状、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎等の後眼部に影響する様々な他の疾患、全身性炎症疾患として卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、HIV媒介レトロウイルス感染症、冠動脈疾患を包含する心臓血管疾患、神経性炎症、神経障害、疼痛や免疫疾患、ぜんそく、アレルギー疾患、炎症、全身性エリテマトーデス、乾癬、アルツハイマー病などのCNS疾患、関節炎、敗血症、炎症性大腸疾患カヘキシー、狭心症、術後角膜炎、眼瞼炎、MGD、皮膚創傷治癒、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、ニキビ、乾癬症、脂漏性皮膚炎、光線性角化症、ウイルス性疣贅、光線老化慢性関節リウマチや関連炎症疾患、脱毛症、緑内障、枝静脈閉塞、ベスト卵黄様黄斑変性症、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、光受容細胞が網膜色素上皮（RPE）のその他変性疾患（Perretti, Mauro et al. Pharmacology & Therapeutics 127（2010）175 - 188.）。

【0088】

本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳動物の、Nホルミルペプチド受容体2調節により軽減される、下記に記載する幅広い病態や疾患の治療に有効である。湿乾加齢黄斑変性症（ARMD）、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、非滲出型加齢黄斑変性症、滲出型加齢黄斑変性症、術後角膜創傷治癒、脈絡膜血管新生、（増殖性）糖尿病性網膜症、未熟児網膜症（ROP）、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫等を包含する、黄斑変性症や網膜変性などの後眼部に影響するアレルギー性眼病と病態；伝染性角膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ脈管新生、網膜炎や、急性多発性小斑状色素上皮症、ベーチェット症候群、バードショット脈絡網膜炎、感染症（梅毒、ライム、結核、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（MEWDS）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症、フォクト・小柳・原田症候群などの脈絡膜炎；網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞、嚢腫状組織黄斑浮腫、角膜創傷治癒、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、コー

ツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（CAD）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症および他の異常血色素症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症、イールズ病等の血管疾患／滲出性疾患；交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザー治療による病態、光線力学的療法による病態、光凝固、手術時血流低下、放射線性網膜症、骨髄移植性網膜症等の外傷性／外科性病態；増殖性硝子体網膜症および網膜上膜、増殖性糖尿病性網膜症等の増殖性疾患；眼ヒストプラズマ症、眼トキソカリア症、推定眼ヒストプラズマ症候群（POHS）、眼内炎、トキソプラズマ症、HIV感染関連網膜疾患、HIV感染関連脈絡膜疾患、HIV感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性網膜外層壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎、蠅蛆病等の感染性疾患；色素性網膜炎等の遺伝性疾患、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病および黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、ソースビー眼底変性症、良性同心性黄斑症、B i e t t i 結晶性ジストロフィー（Bietti's crystalline dystrophy）、弾性線維性仮性黄色腫；網膜剥離、黄斑円孔、巨大網膜裂傷等の網膜裂傷／裂孔；腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜および網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、眼内リンパ腫等の腫瘍；後眼部に影響するその他の様々な疾病として、斑状内部脈絡膜症状、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎等、全身性炎症疾患として、卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、H I V 媒介レトロウイルス感染症、冠動脈疾患を包含する心臓血管疾患、神経性炎症、神経障害、疼痛や免疫疾患、ぜんそく、アレルギー疾患、炎症、全身性エリテマトーデス、乾癬、アルツハイマー病などのCNS疾患、関節炎、敗血症、炎症性大腸疾患、カヘキシー、狭心症、術後角膜炎、眼瞼炎、MGD、皮膚創傷治癒、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、ニキビ、乾癬症、脂漏性皮膚炎、光線性角化症、ウイルス性疣贅、光線老化慢性関節リウマチや関連炎症疾患、脱毛症、緑内障、枝静脈閉塞、ベスト卵黄様黄斑変性症、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、光受容細胞あるいは網膜色素上皮（RPE）に関するその他変性疾患。

【0089】

本発明の別の実施形態では、FPR2受容体調節に伴う疾患の治療方法を提供する。これらの治療方法は、例えば、治療対象に、本発明の化合物の少なくとも1つか、もしくはその任意の組み合わせを包含する、治療に有効な量の活性成分からなる医薬組成物、薬剤的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、結晶形、それぞれの異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーを投与することで行われる。

【0090】

本発明は、式Iで示す化合物または薬剤的に許容できるその塩に用途に関するものであり、下記疾患を非限定的に含包する眼炎症疾患治療のための医薬品の製造に関する。ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、非滲出型加齢黄斑変性症、滲出型加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症を包含する、黄斑変性症や網膜変性等の後眼部に影響するアレルギー性眼病と病態；伝染性角膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ脈管新生、網膜炎、脈絡膜炎として、急性多発性小斑状色素上皮症、ベーチェット症候群、パードショット脈絡網膜症、感染症（梅毒、ライム、結核、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（MEWDS）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症、ブドウ膜炎症候群、フォークト・小柳・原田症候群；血管疾患／滲出性疾患として、網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、角膜創傷治癒、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（CAD）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症および他の異常血色素症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症、イールズ病等；外傷性／外科性病

態として、交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、角膜創傷治癒、網膜剥離、外傷、レーザー治療による症状、光線力学的療法による症状、光凝固、手術時血流低下、放射線性網膜症、骨髄移植性網膜症等；増殖性硝子体網膜症および網膜上膜、増殖性糖尿病性網膜症等の増殖性疾患；感染性疾患眼として、ヒストプラズマ症、眼トキソカリア症、推定眼ヒストプラズマ症候群（POHS）、眼内炎、トキソプラズマ症、HIV感染関連網膜疾患、HIV感染関連脈絡膜疾患、HIV感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性網膜外層壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎、蟻蛆病等；遺伝性疾患として、色素性網膜炎、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病および黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、ソースビー眼底変性症、良性同心性黄斑症、Bietti's 結晶性ジストロフィー（Bietti's crystalline dystrophy）、弾性線維性仮性黄色腫等；網膜剥離、黄斑円孔、巨大網膜裂傷等の網膜裂傷／裂孔；腫瘍疾患として、腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜および網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、眼内リンパ腫等；後眼部に影響するその他の様々な疾病として、斑状内部脈絡膜症状、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎等、全身性炎症疾患として、卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、HIV媒介レトロウイルス感染症、冠動脈疾患を包含する心臓血管疾患、神経性炎症、神経障害、疼痛や免疫疾患、ぜんそく、アレルギー疾患、炎症、全身性エリテマトーデス、乾癬、CNS疾患として、アルツハイマー病、関節炎、敗血症、炎症性大腸疾患、カヘキシー、狭心症、術後角膜炎、眼瞼炎、MGD、皮膚創傷治癒、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、ニキビ、乾癬症、脂漏性皮膚炎、光線性角化症、ウイルス性疣贅、光線老化慢性関節リウマチや関連炎症疾患、脱毛症、緑内障、枝静脈閉塞、ベスト卵黄様黄斑変性症、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、光受容細胞か網膜色素上皮（RPE）のその他変性疾患等。

10

20

【0091】

実際に投与される化合物の量は、いかなる場合においても、病態の重篤度、患者の年齢および体重、患者の全般的な健康状態、病態の原因、投与経路等の、様々な関連状況を考慮した上で、医師が決定するものとする。

【0092】

化合物は、錠剤、液体、カプセル、粉末等のあらゆる許容形態にて患者に経口投与されるか、もし患者に嘔吐の症状がある場合には、希望や必要に応じて他の経路で投与される。これら他の投与経路としては、例外なく、経皮投与、非経口投与、皮下投与、鼻腔内投与、移植ステント経由投与、髄腔内投与、硝子体内投与、眼への局所投与、直接注射、後眼部への塗布、難溶性ペレット、懸濁、ゲル等の効果持続を促進するための処方、または、従来周知の最適な薬剤伝達システム（DDS）などの持続性医薬伝達器具などが挙げられる。局所投与が好ましいが、本発明の化合物は、米国特許第4、521、210号、「筋肉内、静脈内、直腸内伝達様式」に記載されている、眼内レンズインプラントにおいても使用可能である。さらに、ある一定の期間を超えて有効成分が緩やかに放出されるように、または、治療経過中に、一定期間放出される薬剤量を慎重に管理するために、処方設計することも可能である。

30

40

【0093】

本発明の別の実施形態において、薬学的に許容される担体中の、本発明の化合物の少なくとも1つを含む医薬組成物を提供する。「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤、または賦形剤が製剤の他の成分と共存可能であり、またその受容者に対し有害であってはならないことを意味する。

【0094】

有機または無機担体、または、経腸または非経口に好適な賦形剤と混合して形成される本発明の医薬組成物は、固体、液体、エマルジョン、分散液剤、パッチ、ミセル、リポソーム等の形態で使用可能であり、有効成分として、本発明の化合物を1つ以上含んでいる

50

。また、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐薬類、液剤、エマルジョン、懸濁剤、用途に適した形態の、通常は無毒で薬学的に許容される担体と混合してもよい。使用可能な担体には、グルコース、乳糖、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、澱粉ペースト、三ケイ酸マグネシウム、タルク、コーンスターチ、ケラチン、コロイド性シリカ、ジャガイモ澱粉、尿素、中程度の鎖長のトリグリセリド、デキストラン、および固体、半固体、もしくは液体型製剤の製造に用いるために適した他の任意の担体等が含まれる。さらに補助剤、安定剤、増粘剤、着色剤、および香料も使用することができる。医薬組成物中には、病気の進行または容態に対して所望の効果を与えるために必要十分な量の発明化合物が含まれる。

【0095】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ドロップ剤、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、硬質または軟質カプセル、シロップまたはエリキシル等、経口に適した形態で提供されてもよい。経口用途の組成物は、先行技術として周知の、任意の医薬組成物製造方法によって製造してもよく、またこのような組成物は、製薬上優れた、また嗜好性のある製剤として提供されるために、スクロース、乳糖またはサッカリンなどの甘味剤、ペパーミント、冬緑油またはチェリー香のような着香剤、着色料、保存料などからなる群から選択された1つ以上の作用物質を含んでもよい。薬学的に許容可能な賦形剤と混合された発明化合物を含む錠剤も、周知の方法で製造してもよい。使用する賦形剤は、例えば、(1)炭酸カルシウム、乳糖、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム等の不活性希釈剤、(2)コーンスターチ、ジャガイモ澱粉またはアルギン酸などの顆粒崩壊剤、(3)トラガカントガム、コーンスターチ、ゼラチンまたはアラビアゴム等の結合剤、ならびに(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルク等の潤滑剤であってもよい。錠剤は、被覆されていないか、または消化管内における分解および吸収を遅らせる周知技術で被覆されていてもよく、それにより、長期間持続的な効果を提供することができる。例えば、グリセロールモノステアレート、またはグリセロールジステアレートのような徐放化物質等を適用してもよい。

【0096】

また、経口で使用する製剤は硬質ゼラチンカプセルの形態であってもよく、この場合、本発明の化合物を、不活性固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリンなどと混合させる。製剤は、軟質ゼラチンカプセルの形態であってもよく、この場合、本発明の化合物を、水または油の媒質例えばピーナツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合させる。

【0097】

医薬組成物は、滅菌注射可能懸濁液の形態でもよい。この懸濁液は、最適な分散または湿潤剤、懸濁剤を使用する周知の方法で製造されてもよい。滅菌注射可能製剤は、例えば1,3-ブタンジオール溶液のような、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。殺菌された不揮発油は、従来から溶剤または懸濁媒体として使われている。この用途のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリド、脂肪酸(オレイン酸を含む)、ゴマ油、やし油、落花生油、綿実油等のような天然生成植物油、またはオレイン酸エチル等のような合成脂肪ビヒクルを包含した、任意の配合不揮発性油を使用してもよい。必要に応じて、緩衝剤、保存料、抗酸化剤等を配合することも可能である。

【0098】

発明化合物を含有する医薬組成物は、例えば、油状懸濁液、水溶液か非水溶性液体中の溶液または懸濁液、または、水中油液体エマルジョンもしくは油中水液体エマルジョン等、局所投与に適した形態でもよい。

【0099】

医薬組成物は、本発明による化合物の少なくとも1つか、または、薬学的に許容されるその塩の、治療に有効な量を有効成分として、従来の眼科学的に許容し得る賦形剤と組み合わせる製造するか、または、局所的投与に適した投与単位処方により製造してもよい。

治療に有効な量は通常、液体製剤中約 0.0001 ~ 5 % (w/v)、好ましくは約 0.001 ~ 2.0 % (w/v) である。

【0100】

眼科学的に適用するためには、主な賦形剤として生理食塩液を用いて溶液を製造することが好ましい。このような眼科用液剤の pH は、最適な緩衝液システム中で 4.5 ~ 8.0 に維持されることが好ましく、中性の pH が好ましいが、必須ではない。製剤は、通常の、医薬的に許容可能な保存料、安定剤、界面活性剤を含有してもよい。

【0101】

本発明の医薬組成物中に使用し得る好ましい保存料には、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0102】

界面活性剤としては、例えば、ツイーン - 80 が挙げられる。同様に、本発明の眼用製剤には種々の好ましいビヒクルが使用できる。このようなビヒクルには、ポリビニルアルコール、ポピドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースシクロデキストリンおよび精製水が含まれるが、これらに限定されない。

【0103】

必要に応じて、または便宜上、浸透圧調整剤を添加してもよい。浸透圧調整剤には、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリン、または眼科学的に許容し得るその他任意の適当な浸透圧調整剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。結果として得られる製剤が、眼科学的に許容される限り、多様な緩衝剤や pH 調整手段が使用できる。従って、緩衝剤には、酢酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、ホウ酸塩緩衝剤が含まれる。これらの製剤の pH を調整するために、必要に応じて酸または塩基を使用してもよい。

20

【0104】

同様に、本発明で使用する眼科学的に許容し得る抗酸化剤には、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンが含まれるが、それらに限定されるものではない。眼用製剤に含有してもよいその他の賦形剤成分として、キレート化剤が挙げられる。好ましいキレート化剤は、エデト酸 2 ナトリウムだが、代わりとして、またはこれと合わせて、他のキレート剤を使用してもよい。

30

【0105】

含有成分は、通常、下記に記載する量にて使用される。

【表 1】

成分	量 (%w/v)
活性成分	約 0.001 - 5
保存料	0 - 0.10
ビヒクル	0 - 40
浸透圧調整剤	0 - 10
緩衝剤	0.01 - 10
pH 調整剤	q. s. pH 4.5 - 7.8
酸化防止剤	必要量
界面活性剤	必要量
精製水	100% に調製

40

【0106】

本発明における活性化合物の実際の投与量は、特定の化合物や、治療対象の疾患の病態に依存する。適切な投与量は、当業者の知識の範囲内で選択可能である。

50

【0107】

本発明の眼用製剤は、眼への適用を容易にするよう、眼滴器を備えた容器等、計量適用に適した形態に合わせて、便利に充填することができる。滴下適用に適した容器は通常、不活性で無毒性の適当なプラスチック材料製で、溶液を約0.5～15ml収容する。容器1つにつき、1投与単位以上の溶液を収容可能である。特に、保存料不使用の溶液は、再封入不可の容器に、典型的な投与単位が1～8滴、好ましくは1～約3滴なのに対して、10投与単位分、好ましくは、5投与単位分まで処方されることが多い。1滴の量は、通常20～35μLである。

【0108】

本発明の化合物は、薬剤の直腸投与のために、坐薬類の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、本発明の化合物と、常温においては固体であるが、直腸腔においては液体化、および/または溶解して薬物を遊離する、ココアバター、ポリエチレングリコールの合成グリセライドエステルのような適当な非刺激性賦形剤とを混合することによって製造してもよい。

10

【0109】

個々の治療対象の症状の重症度は幅広く変化するものであり、各薬剤はそれぞれ特有の治療特徴を有するので、各治療対象に対する適切な投与形式や用いられる投与量は、開業医の分別に任せるものとする。

【0110】

本明細書に記載する化合物と医薬組成物は、N-ホルミルペプチド受容体2のアゴニストまたは機能的アンタゴニストを用いた治療に反応する疾患の治療および/またはその病態の軽減のために、ヒトを含む哺乳動物の薬剤として有効である。従って、発明のさらなる実施形態においては、N-ホルミルペプチド受容体2調節に伴う疾患の治療方法を提供する。このような治療方法は、例えば治療を必要とする対象に、医薬的に有効な量の、本発明による化合物の少なくとも1つを含む医薬製剤を投与することで行われる。本明細書における、「医薬的に有効な量」とは、治療を必要とする対象に投与することで、研究者、医師、獣医師およびその他臨床医が求める生物学的反応もしくは薬学的反応を誘発する医薬組成物の量を示す。ある実施形態においては、対象は哺乳動物である。ある実施形態においては、対象はヒトである。

20

【0111】

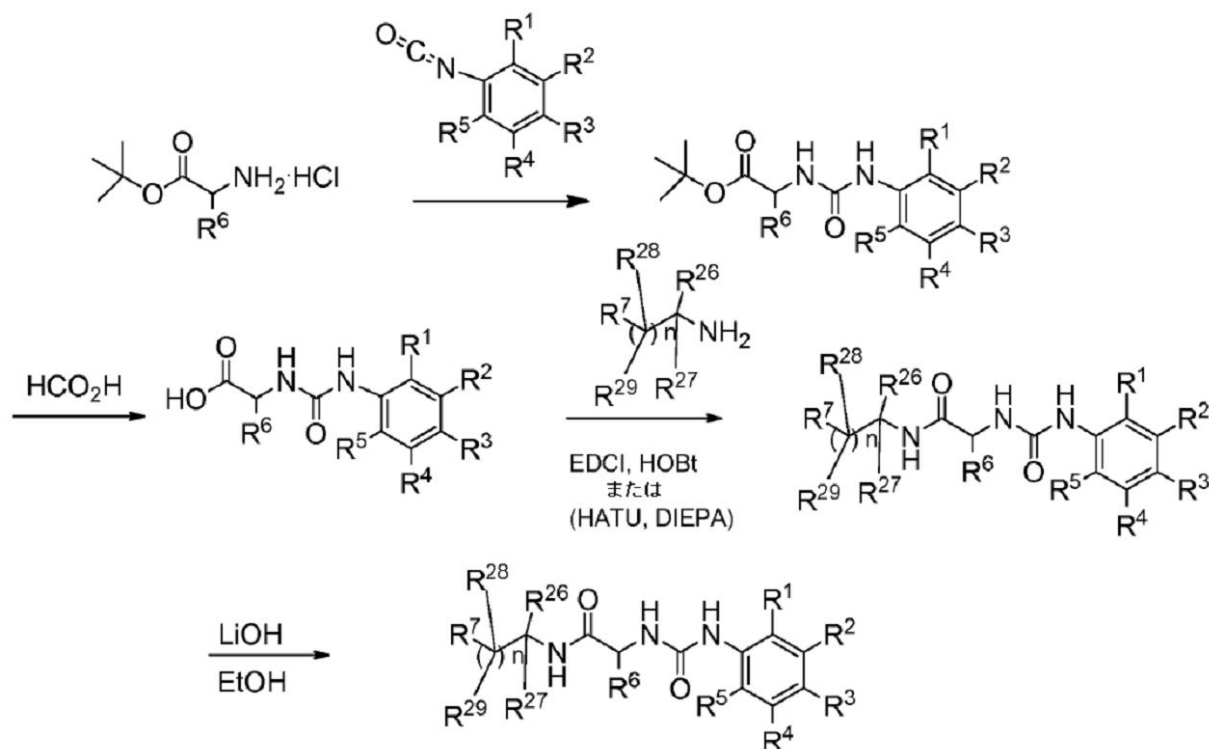
本発明は、式Iの化合物の製造手順についても考察する。本発明による式Iの化合物は、有機合成化学分野における当業者が理解する従来の方法と同様の方法で製造することができる。下記に記載する合成スキーム1は、本発明による化合物がどのようにつくられるかを表している。

30

【0112】

【化 1 0】

スキーム 1



以下の場合：

$R^7 = P(O)R^{17}R^{18}$

$R^{17} = OR^{10}$ かつ R^{10} は C₁₋₈ アルキル

R^{17} は OC₁₋₈ アルキル

$R^{18} = OR^{10}$ かつ R^{10} は H

R^{18} は OC₁₋₈ アルキル

【0 1 1 3】

本発明の範囲内の化合物は、スキーム 1 に記載のように製造できる。一般的に、アミノ酸の t - ブチルエステルは、対応するアミノ酸尿素を得るために、不活性溶媒中のアリー

ルイソシアニドで処理可能である。t - ブチルエステルは、遊離アミノ酸尿素を得るために、強酸（例えばトリフルオロ酢酸）で加水分解が可能である。式 I の化合物を得るために、カルボン酸は、置換されたアルキルアミンと有機塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で、活性化剤（例えば EDCI）により処理可能である。この段階で、当業者は、発明の範囲内の多くの追加化合物は、種々の共通の化学反応により製造し得ることを理解する。特定の具体的な化学変換の詳細については実施例にて説明する。

【発明を実施するための形態】

【0 1 1 4】

発明の詳細な説明

上述の概要説明と、以下に述べる詳細な説明は例示であって、説明のみを目的としており、発明の範囲の限定を意図するものではない。本明細書にて使用しているように、特に別記しない限り、単数には複数も含まれるものとする。

【0 1 1 5】

当該技術分野の当業者には容易に理解されることであるが、本発明の化合物は、ジアステレオマー型およびエナンチオマー型で存在し、1 つ以上の不斉中心を含んでいる。特に別記しない限り、本発明の範囲は、すべてのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびラセミ混合物を包含するものとする。発明化合物のうち、あるものは、医薬的に許容可能な酸や塩基により塩を形成することができ、ここで記載する化合物の医薬的に許容可能な塩も、発明の範囲内に含まれるものとする。

【0 1 1 6】

本発明は、すべての医薬的に許容可能な同位体濃縮化合物を包含する。本発明のいかなる化合物も、プロチウム¹H（またはH）の代わりの重水素²H（またはD）や、¹²Cの代わりの¹³C濃縮物質の使用など、1つ以上の、濃縮された、あるいは自然比と異なる同位体原子を含有していてもよい。同様の置換は、N、OまたはSに適用できる。同位体の使用は、本発明の分析および治療面での一助となる。例えば、重水素を使用することで、本発明化合物の代謝（率）を変更し、生体内半減期を延長することができる。これらの化合物は、同位体濃縮試薬使用に記載される製法に従って製造可能である。

【0117】

以下に記載する実施例は、例示目的であって、本発明の範囲を限定する意図はなく、また発明を限定するものと解釈してはならない。当業者は、下記実施例の様々な変更および修正は、発明の精神もしくは範囲を超えることなくなされ得ると理解するでありうる。

10

【0118】

当業者には明らかであるように、それぞれの異性体形態は、その混合物を従来の方式で分離することで得られるものである。例えば、ジアステレオマー異性体の場合、クロマトグラフィーによる分離を適用してもよい。

【0119】

化合物名はACD version 12により命名し、また、実施例における中間体および試薬名はChem Bio Draw Ultra version 12.0, ACD version 12.0、またはAuto Nom 2000 from MDL ISIS Draw 2.5 SP1、等のソフトウェアにより命名した。

20

【0120】

化合物の特徴付けは、通常、下記に記載する方法により行うものとする。

【0121】

NMRスペクトルを、バリアン300および/または600装置上で記録し、室温にて取得する。化学シフトは、内部TMSあるいは溶媒シグナルに基づき、ppmの単位で記録する。旋光はパーキン・エルマー偏光計で、341, 589nm、20℃、Na/Haランプの条件にて記録した。

【0122】

合成法の記載されていないすべての試薬、溶剤、触媒は、Sigma Aldrich、Fluka、Bio-Blocks、Combi-blocks、TCI、VWR、Lancaster、Oakwood、Trans World Chemical、Alfa、Fisher、Maybridge、Frontier、Matrix、Ukrorgsynth、Toronto、Ryan Scientific、SiliCycle、Anaspec、SynChem、Chem-Impex、MIC-scientific, Ltd等の化学薬品商社から購入するものとするが、周知の中間体に関しては、公表された方法に従って製造した。

30

【0123】

他に指示しない限り、本発明の化合物は、Teledyne-ISCO社製CombiFlash装置上で、シリカカラムを使い、カラムクロマトグラフィー（オートカラム）法で精製されたものとする。

40

【0124】

当業者は、下記実施例を日常的に修正および/または適合し、式Iに示す範囲の本発明の化合物を合成することが可能である。

【0125】

下記略語を実施例中に使用する。

【表 2】

EtOAc	酢酸エチル
Et ₃ N	トリエチルアミン
CH ₂ Cl ₂	ジクロルメタン
CDCl ₃	重水素化クロロホルム
MeOH	メタノール
CD ₃ OD	重水素化メタノール
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
DMF	N, Nジメチルホルミアミド
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
THF	テトラヒドロフラン
EtOH	エタノール
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
HCl	塩化水素

10

【実施例】

20

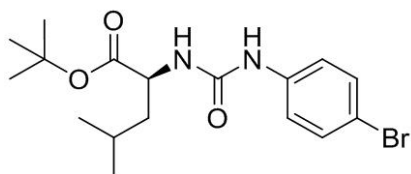
【0126】

実施例 1

中間体 1

tert - ブチル (2S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノエイト

【化 1 1】



30

L - ロイシン tert - ブチルエステル塩酸塩 (1.75 g、9.35 mmol) および 25、20 mL の塩化メチレンの混合溶液に、4 - ブロモ - フェニルイソシアネート (1.85 g、9.35 mmol) とトリエチルアミン (1.95 mL、14.0 mmol) を加えた。得られた混合液を、25 で 30 分間攪拌した。混合液を濃縮し、残渣をシリカゲル上にて、酢酸エチル：ヘキサン (20：80) を用い、中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、中間体 1 を白色固体として回収した。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40 - 1.47 (m, 1H), 0.97 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 0.95 (d, 3H)。

40

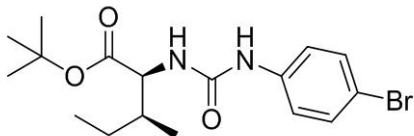
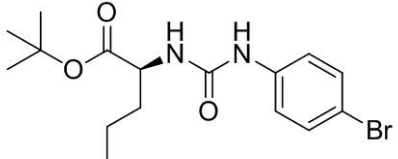
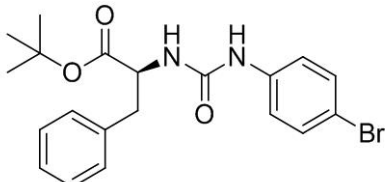
【0127】

実施例 1 の中間体 1 を製造する手順と同様に、対応するアミノ酸から、中間体 2 ~ 6 を製造した。結果を、下記の表 1 に記載する。

【0128】

【表 3 - 1】

表 1

中間体 番号	IUPAC名	出発物質	¹ HNMR δ (ppm)
2	tert-ブチル (2S, 3S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -3-メチルペンタ ノエイト 	N-(アミノカル ボニル) -L-イ ソロイシンtert -ブチルエステ ル塩酸塩	¹ HNMR (CDCl ₃ , 300M Hz) δ : 7. 29-7. 39 (m, 2H) , 7. 10-7 . 22 (m, 2H) , 6. 8 3 (br. s. , 1H) , 4 . 44 (d, J=4. 4Hz, 1H) , 1. 81-1. 99 (m, 1H) , 1. 36-1 . 46 (m, 1H) , 1. 0 8-1. 31 (m, 1H) , 0 . 86-1. 02 (m, 6H) .
3	tert-ブチル (2S) -2- ({ [(4- ブロモフェニル) アミノ] カルボニ ル } アミノ) ペンタノエイト 	N-(アミノカル ボニル) -L-ノ ルバリンtert- ブチルエステ ル塩酸	¹ HNMR (CDCl ₃ , 300M Hz) δ : 7. 26-7. 36 (m, 2H) , 7. 09-7 . 18 (m, 2H) , 6. 9 5 (br. s. , NH) , 4 . 40-4. 50 (m, 1H) , 1. 73-1. 89 (m , 1H) , 1. 52-1. 7 2 (m, 1H) , 1. 25-1 . 46 (m, 2H) , 0. 9 5 (t, 2H) .
4	tert-ブチル (2S) -2- ({ [(4- ブロモフェニル) アミノ] カルボニ ル } アミノ) -3-フェニルプロパノ エイト 	N-(アミノカル ボニル) -L-フ ェニルアラニン tert-ブチルエ ステル塩酸塩	¹ HNMR (CDCl ₃ , 300M Hz) δ : 7. 20-7. 35 (m, 5H) , 7. 13-7 . 20 (m, 2H) , 7. 0 1-7. 10 (m, 2H) , 6 . 79 (br. s. , NH) , 5. 52 (br. s. , NH) , 4. 70 (t, J=6. 2 Hz, 1H) , 2. 91 (dd d, J=19. 0Hz, J=6 . 0Hz, 2H) , 1. 47 (m, 9H) .

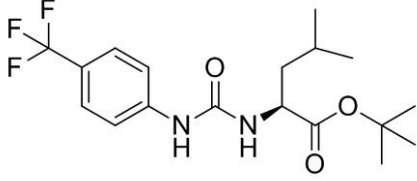
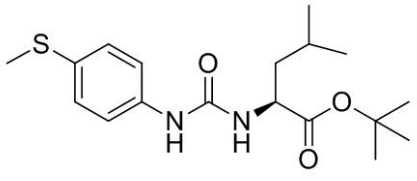
10

20

30

40

【表 3 - 2】

5	tert-ブチル (2S) -4-メチル-2-[({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタノエイト 	L-ロイシンtert-ブチルエステル塩酸塩 1-イソシアナート-4- (トリフルオロメチル) -ベンゼン	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7. 50 (s, 4 H) , 4. 27 (dd, J=9 . 1, 5. 6Hz, 1H) , 1 . 68-1. 86 (m, 1H) , 1. 52-1. 66 (m , 2H) , 1. 45-1. 50 (s, 9H) , 0. 95 (t , J=6. 9Hz, 6H) .
6	tert-ブチル (2S) -4-メチル-2-[({ [4- (メチルチオ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタノエイト 	L-ロイシンtert-ブチルエステル塩酸塩 1-イソシアナート-4- (メチルチオ) -ベンゼン	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7. 27-7. 32 (m, 2H) , 7. 18 -7. 23 (m, 2H) , 4 . 22-4. 29 (m, 1H) , 2. 42 (s, 3H) , 1. 70-1. 79 (m, 1H) , 1. 51-1. 61 (m , 2H) , 1. 47 (s, 9 H) , 0. 97 (t, J=6 . 7Hz, 6H) .

10

20

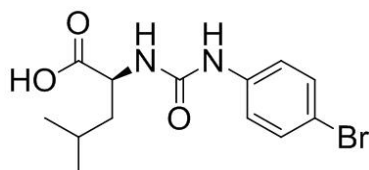
【 0 1 2 9 】

実施例 2

中間体 7

(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタン酸

【 化 1 2 】



30

中間体 1 (2 . 7 7 g 、 7 . 2 0 m m o l) と 2 0 m L のギ酸の混合溶液を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。得られた混合液を水 (1 m L) でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン：ヘキサン (1 : 1) で 4 回すすぎ、中間体 7 を白色固体として回収した。

40

¹HNMR , (アセトン - d₆ , 3 0 0 M H z) : 8 . 1 7 (s , N H) , 7 . 4 3 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 3 5 - 7 . 4 1 (m , 2 H) , 6 . 0 4 (d , J = 9 . 1 H z , N H) , 4 . 4 2 - 4 . 5 3 (m , 1 H) , 1 . 7 3 - 1 . 8 8 (m , 1 H) , 1 . 5 3 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 0 . 9 7 (d , J = 2 . 1 H z , 3 H) , 0 . 9 5 (d , 3 H) .

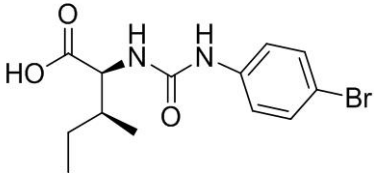
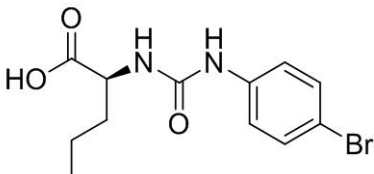
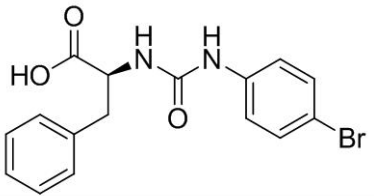
【 0 1 3 0 】

実施例 2 の中間体 7 を調製する手順と同様に、対応する尿素誘導体から、中間体 8 ~ 1 2 を調製した。結果を、下記の表 2 に記載する。

【 0 1 3 1 】

【表 4 - 1】

表 2

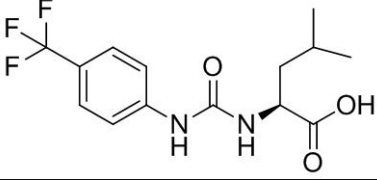
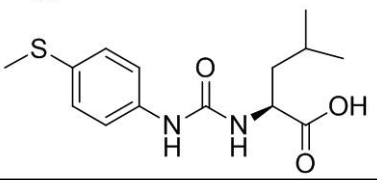
中間体 番号	IUPAC名	出発物質	¹ HNMR δ (ppm)
8	(2S, 3S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -3-メチルペンタン酸 	中間体2	¹ HNMR (acetone-d ₆ , 300MHz) δ : 8. 24 (br. s. , 1H) , 7. 44-7. 53 (m, 2H) , 7. 3 2-7. 42 (m, 2H) , 6. 08 (d , J=8. 8Hz, 1H) , 4. 44 (d d, J=8. 6, 4. 8Hz, 1H) , 1 . 86-2. 00 (m, J=9. 1, 6. 9, 4. 6, 4. 6Hz, 1H) , 1. 4 3-1. 61 (m, 1H) , 1. 15-1 . 33 (m, 1H) , 0. 88-1. 04 (m, 6H) .
9	(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタン酸 	中間体3	¹ HNMR (acetone-d ₆ , 300MHz) δ : 8. 20 (s, NH) , 7. 43 -7. 52 (m, 2H) , 7. 33-7 . 41 (m, 2H) , 6. 08 (d, J =9. 1Hz, NH) , 4. 38-4. 5 0 (m, 1H) , 1. 77-1. 92 (m , 1H) , 1. 61-1. 76 (m, 1H) , 1. 36-1. 53 (m, 2H) , 0. 89-1. 00 (m, 3H) .
10	(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -3-フェニルプロパン酸 	中間体4	¹ HNMR (acetone-d ₆ , 300MHz) δ : 8. 29 (s, NH) , 7. 40 -7. 50 (m, 2H) , 7. 32-7 . 40 (m, 2H) , 7. 18-7. 31 (m, 5H) , 5. 98 (d, J=7. 9 Hz, NH) , 4. 67 (m, 1H) , 3. 02 (ddd, J=19. 0Hz, J=6 . 0Hz, 2H) .

10

20

30

【表 4 - 2】

11	(2S) -4-メチル-2- [({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタン酸 	中間体5	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 7. 49–7. 57 (m, 4H) , 4 . 38 (dd, $J=9. 4, 5. 0\text{Hz}$, 1 H) , 1. 69–1. 87 (m, 1H) , 1. 51–1. 69 (m, 2H) , 0 . 92–1. 01 (m, 6H) .
12	(2S) -4-メチル-2- [({ [4- (メチルチオ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタン酸 	中間体6	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 7. 25–7. 31 (m, 2H) , 7 . 14–7. 20 (m, 2H) , 4. 37 (dd, $J=9. 2, 5. 1\text{Hz}$, 1H) , 2. 39 (s, 3H) , 1. 68–1. 83 (m, 1H) , 1. 51–1. 67 (m, 2H) , 0. 96 (dd, $J=6. 2, 2. 3\text{Hz}$, 6H) .

10

20

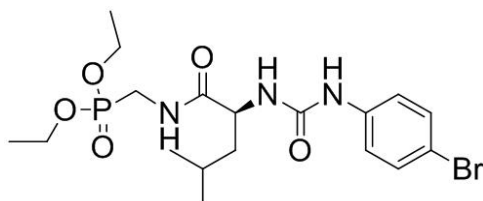
【 0 1 3 2 】

実施例 3

化合物 1

ジエチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート

【化 1 3】



30

ジエチル (アミノメチル) ホスホネートオキサレート (8 2 m g 、 0 . 3 2 m m o l) と 0 . 8 m L の無水ジクロロメタンの混合溶液に、N - メチルモルホリン (1 3 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l) 、中間体 7 (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 、 E D C I (9 2 m g 、 0 . 4 8 m m o l) 、および H O B t (6 5 m g 、 0 . 4 8 m m o l) を加えた。得られた混合液を 2 5 で 4 時間攪拌した。混合液を水 (2 m L) でクエンチした後、酢酸エチル (2 0 m L) で抽出した。層が分離されて、得られた有機層を水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた製造物をシリカゲル上にて、1 0 0 % の酢酸エチルを用い、中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、化合物 1 を白色固体として回収した。

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7 . 3 4 - 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 4 . 3 3 (d d , $J = 9 . 1 , 5 . 9\text{Hz}$, 1 H) , 4 . 0 6 - 4 . 2 0 (m , 4 H) , 3 . 5 6 - 3 . 8 6 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 8 2 (m , 1 H) , 1 . 4 6 - 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 3 0 (T D , $J = 7 . 1 , 2 . 2\text{Hz}$, 6 H) , 0 . 9 7 (d d , $J = 6 . 6 , 4 . 8\text{Hz}$, 7 H) .

【 0 1 3 3 】

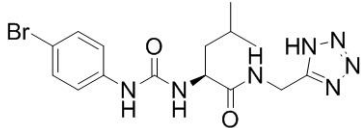
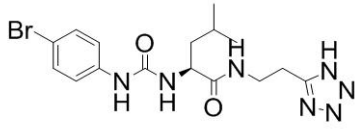
実施例 3 の化合物 1 を調製する手順と同様に、対応する尿素誘導体から、化合物 2 ~ 1 4 を調製した。結果を、下記の表 3 に記載する。

【 0 1 3 4 】

50

【表 5 - 1】

表 3

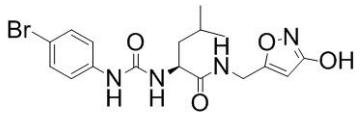
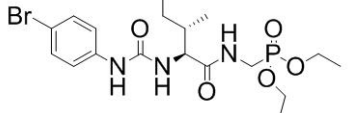
化合物 番号	IUPAC名	出発物質	¹ HNMR δ (ppm)	属性
2	(2S) -2- ({ [(4-ブ ロモフェニル) アミノ] カ ルボニル} アミノ) -4-メ チル-N- (1H-テトラゾ ール-5-イルメチル) ペン タンアミド 	中間体7 2H-テトラゾ ール-5-メ タンアミン	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300M Hz) δ : 7. 32-7. 39 (m, 2H) , 7. 25-7 . 32 (m, 2H) , 4. 57 -4. 76 (m, 2H) , 4 . 33 (dd, J=9. 5, 5 . 1Hz, 1H) , 1. 65-1 . 81 (m, 1H) , 1. 50 -1. 65 (m, 2H) , 0 . 96 (d, J=3. 2Hz, 3 H) , 0. 94 (d, 3H)	黄色 固形物
3	(2S) -2- ({ [(4-ブ ロモフェニル) アミノ] カ ルボニル} アミノ) -4-メ チル-N- [2- (1H-テト ラゾール-5-イル) エチル] ペンタンアミド 	中間体7 2H-テトラゾ ール-5-エ タンアミン	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300M Hz) δ : 7. 35-7. 39 (m, 2H) , 7. 27-7 . 32 (m, 2H) , 4. 17 (dd, J=8. 1, 6. 9Hz , 1H) , 3. 52-3. 69 (m, 2H) , 3. 12-3 . 20 (m, 2H) , 1. 66 (dt, J=13. 3, 6. 7Hz , 1H) , 1. 45-1. 54 (m, 1H) , 1. 33-1 . 40 (m, 1H) , 0. 90 -0. 99 (m, 6H) .	黄色 固形物

10

20

30

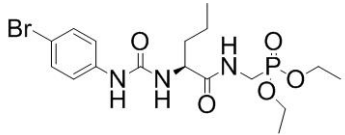
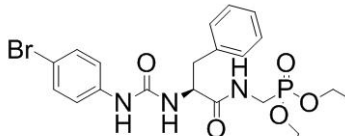
【表 5 - 2】

4	<p>(2S) -2- ({ [(4-ブ ロモフェニル) アミノ] カ ルボニル} アミノ) -N- [(3-ヒドロキシイソオキ サゾール-5-イル) メチル] -4-メチルペンタンアミ ド</p> 	<p>中間体7</p> <p>5- (アミノメ チル) -3 (2 H) -イソオキ サゾール</p>	<p>¹HNMR (CD₃OD, 600M Hz) δ : 7. 35-7. 38 (m, 2H) , 7. 28-7 . 31 (m, 2H) , 5. 83 (s, 1H) , 4. 33-4. 44 (m, 2H) , 4. 26-4 . 34 (m, 1H) , 1. 69 -1. 79 (m, 1H) , 1 . 52-1. 64 (m, 2H) , 0. 93-1. 00 (m, 6 H) .</p>	<p>灰白色 固形物</p>
5	<p>ジエチル ({ [(2S, 3S) -2- ({ [(4-ブロモフ ェニル) アミノ] カルボニ ル} アミノ) -3-メチルペ ンタノイル] アミノ} メチ ル) ホスホネート</p> 	<p>中間体8</p> <p>ジエチル (ア ミノメチル) ホスホネート オキサレート</p>	<p>¹HNMR (CD₃OD, 300M Hz) δ : 7. 34-7. 39 (m, 2H) , 7. 27-7 . 32 (m, 2H) , 6. 27 (d, J=8. 5Hz, NH) , 4. 05-4. 25 (m, 5 H) , 3. 75-3. 89 (m , 1H) , 3. 56-3. 70 (m, 1H) , 1. 76-1 . 92 (m, 1H) , 1. 49 -1. 67 (m, 1H) , 1 . 31 (td, J=7. 0, 1. 8Hz, 6H) , 0. 89-1 . 03 (m, 6H) .</p>	<p>白色 固形物</p>

10

20

【表 5 - 3】

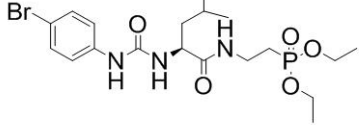
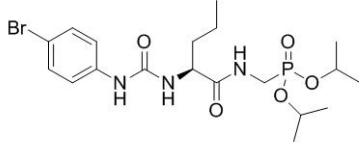
6	<p>ジエチル ({ [(2S) -2 - ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート</p> 	<p>中間体9</p> <p>ジエチル (アミノメチル) ホスホネート オキサラート</p>	<p>^1HNMR (CD_3OD, 600M Hz) δ : 7. 35–7. 38 (m, 2H) , 7. 28–7. 31 (m, 2H) , 4. 28 (dd, $J=8. 1$, 5. 7Hz, 1H) , 4. 09–4. 18 (m, 4H) , 3. 80 (dd, $J=15. 8$, 12. 0Hz, 2H) , 3. 64 (dd, $J=15. 8$, 11. 4Hz, 2H) , 1. 75 (ddt, $J=13. 6$, 9. 9, 6. 1Hz, 1H) , 1. 58–1. 67 (m, 1H) , 1. 37–1. 50 (m, 2H) , 1. 31 (td, $J=7. 0$, 3. 5Hz, 6H) , 0. 96 (t, $J=7. 3$Hz, 3H) .</p>	
7	<p>ジエチル ({ [(2S) -2 - ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -3-フェニルプロパノイル] アミノ } メチル) ホスホネート</p> 	<p>中間体10</p> <p>ジエチル (アミノメチル) ホスホネート オキサラート</p>	<p>^1HNMR (CD_3OD, 600M Hz) δ : 7. 32–7. 35 (m, 2H) , 7. 19–7. 31 (m, 7H) , 4. 57 (dd, $J=7. 9$, 6. 2Hz, 1H) , 4. 05–4. 18 (m, 4H) , 3. 63–3. 77 (m, 2H) , 3. 13 (dd, $J=13. 8$, 5. 9Hz, 1H) , 2. 92 (dd, $J=13. 9$, 8. 1Hz, 1H) , 1. 24–1. 35 (m, 6H) .</p>	<p>白色 固形物</p>

10

20

30

【表 5 - 4】

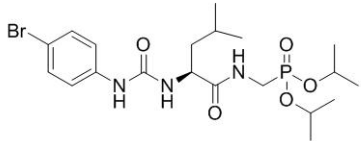
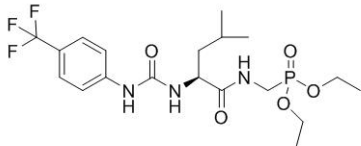
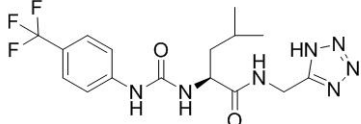
8	<p>ジエチル (2- { [(2S) - 2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -4-メチルペンタノイル] アミノ } エチル) ホスホネート</p> 	<p>中間体7</p> <p>ジエチルエステル P- (2-アミノエチル) ホスホン酸</p>	<p>^1HNMR (CD_3OD, 300M Hz) δ : 7. 35-7. 39 (m, 2H) , 7. 27-7. 32 (m, 2H) , 4. 24 (dd, $J=9. 2$, 5. 4Hz, 1H) , 4. 02-4. 17 (m, 4H) , 3. 43 (dt, $J=12. 2$, 7. 5Hz, 2H) , 1. 99-2. 14 (m, 2H) , 1. 66-1. 79 (m, 1H) , 1. 49-1. 63 (m, 2H) , 1. 25-1. 36 (m, 6H) , 0. 92-1. 01 (m, 6H) .</p>	
9	<p>ジイソプロピル ({ [(2S) - 2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート</p> 	<p>中間体9</p> <p>ビス (1-メチルエチル) エステル P- (2-アミノメチル) ホスホン酸</p>	<p>^1HNMR (CD_3OD, 300M Hz) δ : 7. 33-7. 39 (m, 2H) , 7. 27-7. 32 (m, 2H) , 4. 61-4. 75 (m, 2H) , 4. 29 (dd, $J=7. 9$, 5. 9Hz, 1H) , 3. 69-3. 83 (m, 1H) , 3. 50-3. 64 (m, 1H) , 1. 54-1. 82 (m, 2H) , 1. 39-1. 52 (m, 2H) , 1. 27-1. 36 (m, 12H) , 0. 96 (d, $J=14. 7\text{Hz}$, 3H) .</p>	<p>白色 固形物</p>

10

20

30

【表 5 - 5】

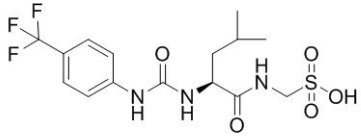
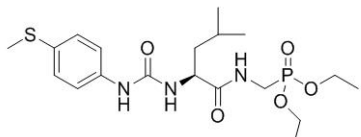
10	<p>ジイソプロピル ({ [2- ({ [(4-ブromoフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -4-メチルペンタノイル] アミノ} メチル) ホスホネート</p> 	<p>中間体7</p> <p>ビス (1-メチルエチル) エステル P- (2-アミノメチル) ホスホン酸</p>	<p>¹HNMR (CD₃OD, 300M Hz) δ : 7. 26-7. 40 (m, 2H) , 4. 60-4. 75 (m, 2H) , 4. 30-4. 39 (m, 1H) , 3. 69-3. 83 (m, 1H) , 3. 51-3. 63 (m, 1H) , 1. 68-1. 82 (m, 1H) , 1. 46-1. 66 (m, 2H) , 1. 32 (t, J=3. 1Hz, 9H) , 0. 94-1. 01 (m, 6H) .</p>	白色 固形物
11	<p>ジエチル [({ (2S) -4-メチル-2- [({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ペンタノイル} アミノ) メチル] ホスホネート</p> 	<p>中間体11</p> <p>ジエチル (アミノメチル) ホスホネート オキサラート</p>	<p>¹HNMR (CD₃OD, 600M Hz) δ : 7. 45-7. 62 (m, 4H) , 6. 35 (d, J=8. 2Hz, NH) , 4. 28-4. 43 (m, 1H) , 4. 02-4. 22 (m, 4H) , 3. 55-3. 89 (m, 2H) , 1. 68-1. 80 (m, 1H) , 1. 49-1. 66 (m, 2H) , 1. 27-1. 35 (m, 6H) , 0. 98 (dd, J=6. 6, 4. 5Hz, 6H) .</p>	白色 固形物
12	<p>(2S) -4-メチル-N- (1H-テトラゾール-5-イルメチル) -2- [({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ペンタンアミド</p> 	<p>中間体11</p> <p>2H-テトラゾール-5-メタンアミン</p>	<p>¹HNMR (CD₃OD, 300M Hz) δ : 7. 54 (s, 4H) , 4. 60-4. 82 (m, 2H) , 4. 28-4. 40 (m, 1H) , 1. 71 (dd, J=13. 3, 6. 0Hz, 1H) , 1. 52-1. 67 (m, 2H) , 0. 99 (d, J=3. 5Hz, 3H) , 0. 97 (d, J=3. 2Hz, 3H) .</p>	黄色 固形物

10

20

30

【表 5 - 6】

13	<p>({ (2S) -4-メチル-2- [({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタノイル } アミノ) メタンスルホン酸</p> 	中間体11 1-アミノ- メタンスルホン酸	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ : 7. 45-7. 61 (m, 4H) , 6. 40 (d , J=7. 9Hz, NH) , 4 . 22-4. 47 (m, 3H) , 1. 52-1. 84 (m, 3 H) , 0. 99 (d, J=2. 1 Hz, 3H) , 0. 97 (d, J =1. 8Hz, 3H) .	灰白色 固形物
14	<p>ジエチル [({ (2S) -4-メチル-2- [({ [4-(メチルチオ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタノイル } アミノ) メチル] ホスホネート</p> 	中間体12 ジエチル (ア ミノメチル) ホスホネート オキサレート	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ : 7. 30-7. 33 (m, 2H) , 7. 27-7 . 30 (m, 2H) , 4. 33 (dd, J=9. 1, 5. 9Hz , 1H) , 4. 05-4. 20 (m, 4H) , 3. 57-3 . 87 (m, 2H) , 1. 67 -1. 84 (m, 1H) , 1 . 45-1. 65 (m, 2H) , 1. 31 (td, J=7. 1, 2. 2Hz, 6H) , 0. 97 (dd, J=6. 6, 4. 8Hz , 6H) .	灰白色 固形物

10

20

【 0 1 3 5 】

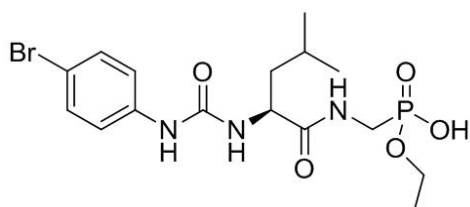
実施例 4

30

化合物 1 5

水素エチル ({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 4 - メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート

【化 1 4】



40

化合物 1 (3 5 0 m g , 0 . 7 3 m m o l) 、 E t O H 8 m L 、 T H F 2 m L および 2 M ・ L i O H (1 . 5 m L 、 2 . 9 3 m m o l) の混合溶液を 2 5 で 5 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、10 % の H C l (3 m L) でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトン : ヘキサン (2 5 : 2 7) で 4 回すすぎ、化合物 1 5 を白色固体として回収した。

¹ H N M R (C D ₃ O D , 3 0 0 M H z) : 7 . 3 3 - 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 4 . 3 2 (d d , J = 1 0 . 1 , 4 . 5 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (q u i n , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 5 6 (m , 2 H) , 1 . 6

50

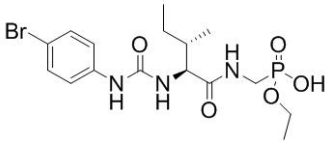
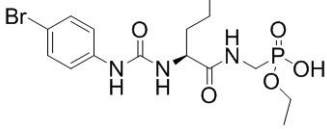
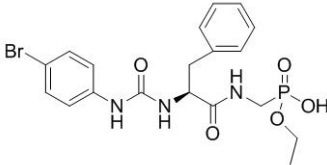
7 - 1 . 8 3 (m , 1 H) , 1 . 4 8 - 1 . 6 8 (m , 2 H) , 1 . 1 4 - 1 . 2 3 (m , 3 H) , 0 . 9 8 (d , J = 4 . 4 H z , 3 H) , 0 . 9 6 (d , 3 H) . [] D = - 1 8 . 1 ° (c = 1 . 0 0 , M e O H) .

【 0 1 3 6 】

実施例 4 の化合物 1 5 を調製する手順と同様に、対応する尿素誘導体から、化合物 1 6 ~ 2 1 を調製した。結果を、下記の表 4 に記載する。

【 0 1 3 7 】

【表 6 - 1】

化合物 番号	IUPAC名	出発物質	^1H NMR δ (ppm)	属性
16	水素エチル ({ [(2S, 3S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -3-メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート 	化合物5	^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 7. 34-7. 39 (m, 2H) , 7. 27-7. 32 (m, 2H) , 4. 18 (d, J=6. 4Hz, 1H) , 4. 08 (quin, J=7. 2Hz, 2H) , 3. 51-3. 80 (m, 2H) , 1. 77-1. 92 (m, 1H) , 1. 51-1. 66 (m, 1H) , 1. 25-1. 31 (m, 3H) , 1. 24-1. 33 (m, 3H) , 1. 10-1. 24 (m, 1H) , 0. 90-1. 01 (m, 6H) .	白色固形物
17	水素エチル ({ [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート 	化合物6	^1H NMR (CD_3OD , 600MHz) δ : 7. 26-7. 42 (m, 4H) , 4. 28 (dd, J=8. 2, 5. 3Hz, 1H) , 3. 89 (quin, J=7. 0Hz, 2H) , 3. 33-3. 57 (m, 2H) , 1. 80 (m, 1H) , 1. 64 (m, 1H) , 1. 35-1. 53 (m, 2H) , 1. 19 (t, J=7. 0Hz, 3H) , 0. 96 (t, J=7. 3Hz, 3H) .	黄色固形物
18	水素エチル ({ [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -3-フェニルプロパノイル] アミノ } メチル) ホスホネート 	化合物7	^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 7. 31-7. 36 (m, 3H) , 7. 19-7. 30 (m, 6H) , 4. 57 (dd, J=8. 2, 5. 3Hz, 1H) , 4. 03 (quin, J=7. 2Hz, 2H) , 3. 53-3. 62 (m, 1H) , 3. 16 (dd, J=13. 9, 5. 4Hz, 2H) , 2. 92 (dd, J=13. 9, 8. 4Hz, 1H) , 1. 23-1. 29 (m, 3H) .	白色固形物

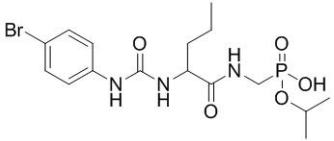
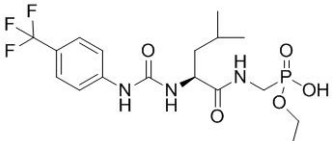
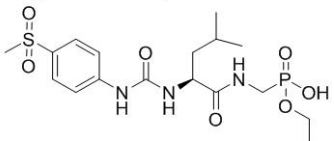
10

20

30

40

【表 6 - 2】

19	<p>イソプロピル水素 ({ [2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート</p> 	化合物9	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ : 7. 28-7. 38 (m, 4H) , 4. 35-4. 51 (m, 1H) , 4. 21-4. 33 (m, 1H) , 3. 34-3. 56 (m, 2H) , 1. 73-1. 90 (m, 1H) , 1. 55-1. 72 (m, 1H) , 1. 34-1. 54 (m, 2H) , 1. 21 (s, 3H) , 1. 19 (s, 3H) , 0. 96 (t, J=7. 3 Hz, 3H) .	淡黄色 固形物
20	<p>水素エチル [({ (2S) - 4 - メチル - 2 - [({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタノイル } アミノ) メチル] ホスホネート</p> 	化合物11	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ : 7. 50-7. 58 (m, 4H) , 4. 36 (dd, J=9. 2, 5. 7Hz, 1H) , 4. 08 (quin, J=7. 2Hz, 2H) , 3. 50-3. 81 (m, 2H) , 1. 70-1. 87 (m, 1H) , 1. 49-1. 68 (m, 2H) , 1. 28 (t, J=7. 0Hz, 3H) , 0. 98 (dd, J=6. 4, 3. 8Hz, 6H) 。	白色 固形物
21	<p>水素エチル [({ (2S) - 4 - メチル - 2 - [({ [4 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタノイル } アミノ) メチル] ホスホネート</p> 	化合物24	¹ HNMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ : 7. 76-7. 86 (m, 2H) , 7. 57-7. 68 (m, 2H) , 4. 36 (dd, J=9. 8, 4. 8Hz, 1H) , 3. 96 (quin, J=7. 0Hz, 2H) , 3. 52 (d, J=12. 3Hz, 2H) , 3. 07 (s, 3H) , 1. 49-1. 85 (m, 3H) , 1. 18-1. 27 (m, 3H) , 0. 93-1. 03 (m, 6H) .	灰白色 固形物

10

20

30

40

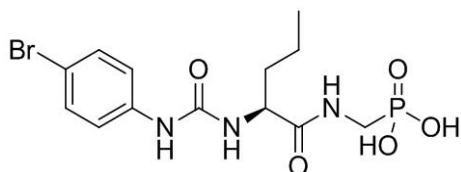
【 0 1 3 8 】

実施例 5

化合物 2 2

({ [(2 S) - 2 - ({ [(4 - プロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホン酸

【化 1 5】



化合物 6 (1 0 0 m g、0 . 2 1 m m o l)、ジクロロメタン 5 m L、プロモトリメチルシラン (0 . 1 6 m L、0 . 6 3 m m o l) の混合溶液を 2 5 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を氷でクインチした後、濾過した。ケーキ状濾過物をアセトン：ヘキサン (2 5 : 7 5) で 4 回すすぎ、黄色固形物として化合物 2 2 を回収した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 3 0 0 M H z) : 7 . 2 6 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 4 . 2 8 (d d , J = 8 . 4 , 5 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 3 . 4 9 - 3 . 7 2 (m , 2 \text{ H}) , 1 . 7 1 - 1 . 8 6 (m , 1 \text{ H}) , 1 . 5 4 - 1 . 7 0 (m , 1 \text{ H}) , 1 . 3 4 - 1 . 5 4 (m , 2 \text{ H}) , 0 . 9 2 - 1 . 0 1 (m , 3 \text{ H}) .

【 0 1 3 9】

実施例 5 の化合物 2 2 を調製する手順と同様に、対応する尿素誘導体から、化合物 2 3 を調製した。結果を、下記の表 5 に記載する。

【 0 1 4 0】

【表 7】

化合物 番号	IUPAC名	出発物質	$^1\text{H NMR}$ δ (ppm)	属性
23	[({ (2S) -4-メチル -2- [({ [4- (トリフル オロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミ ノ] ペンタノイル} アミノ) メチル] ホスホン酸	化合物11	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MH z) δ : 7. 53 (s, 4H) , 4. 36 (dd, J=9. 2, 4. 8Hz, 1H) , 3. 47-3. 7 5 (m, 2H) , 1. 49-1. 86 (m, 3H) , 0. 95-1 . 05 (m, 6H) .	灰白色 固形物

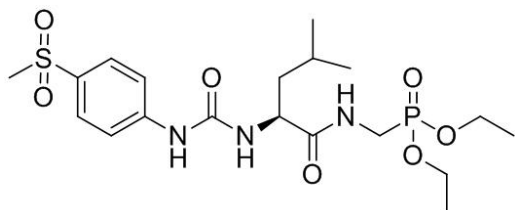
【 0 1 4 1】

実施例 6

化合物 2 4

ジエチル [({ (2 S) - 4 - メチル - 2 - [({ [4 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] ペンタノイル } アミノ) メチル] ホスホネート

【化 1 6】



化合物 1 4 (1 6 2 m g、0 . 3 6 m m o l) と 0 の無水ジクロロメタン 8 m L の混合溶液に m C P B A (1 5 7 m g、0 . 9 m m o l) を加えた。得られた混合液を 2 5 で 2 時間攪拌した。得られた製造物をシリカゲル上にて、メタノール：ジクロロメタン (1 : 9) を用い、中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、化合物 2 4 を白色固体として回収した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) : $7.77 - 7.87$ (m, 2 H), $7.57 - 7.68$ (m, 2 H), 4.36 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{ Hz}$, 1 H), $4.05 - 4.22$ (m, 4 H), $3.56 - 3.87$ (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 1.74 (dd, $J = 13.6, 6.9\text{ Hz}$, 1 H), $1.49 - 1.67$ (m, 2 H), $1.22 - 1.36$ (m, 6 H), $0.91 - 1.03$ (m, 6 H).

【0142】

生物学的データ

式Iで表される化合物の生物活性を表6に記載する。FPR2を安定に発現するCHO - ハイグロマイシン $50\text{ }\mu\text{g/ml}$)で培養し、FPR2を安定に発現するHEK - Gqi5細胞Ga16細胞を(F12、FBS10%、PSA1%、ジェネチシン $400\text{ }\mu\text{g/ml}$ および胞を(DMEM高グルコース、FBS10%、PSA1%、ジェネチシン $400\text{ }\mu\text{g/ml}$ およびハイグロマイシン $50\text{ }\mu\text{g/ml}$)で培養した。概して、実験日前日に、 $18,000$ 標的細胞/ウェルを、底部が透明なポリ-D-リシン被膜プレート上の384-ウェル内に置いた。翌日、スクリーニング化合物に起因するカルシウム活性をFLIPR[™] Tetra装置にて測定した。薬剤プレートは、EP3とMultiPROBE液体処理ロボットシステムを使用して、384-ウェルのマイクロプレートを準備した。化合物は、濃縮範囲 $0.61 \sim 10,000\text{ nM}$ にて試験した。得られた結果を、 EC_{50} (nM) および有効性値にて表す。

【0143】

【表 8 - 1】

表 6

化合物IUPAC名	FPR2 Ga16-CHO EC ₅₀ (nM) (0. %eff)
(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -4-メチル-N- (1H-テトラゾール-5-イルメチル) ペンタンアミド	2. 3 (0. 81)
水素エチル ({ [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -4-メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	0. 95 (0. 88)
ジエチル ({ [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -4-メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	0. 59 (1. 0)
ジエチル ({ [(2S, 3S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -3-メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	2. 4 (1. 0)
(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -4-メチル-N- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) エチル] ペンタンアミド	47. 9 (1. 0)
(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -N- [(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル) メチル] -4-メチルペンタンアミド	12 (1. 0)
水素エチル ({ [(2S, 3S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -3-メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	3. 2 (0. 88)
ジエチル ({ [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	0. 29 (0. 94)
ジエチル ({ [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -3-フェニルプロパノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	20 (0. 98)
ジエチル (2- { [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) -4-メチルペンタノイル] アミノ } エチル) ホスホネート	1. 8 (1. 0)
水素エチル ({ [(2S) -2- ({ [(4-ブロモフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	1. 0 (0. 94)

10

20

30

40

【表 8 - 2】

ジプロパン-2-イル ({ [(2S) -2- { [(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	0. 8 (0. 94)	
水素エチル ({ [(2S) -2- { [(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } -3-フェニルプロパノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	16 (1. 10)	
({ [(2S) -2- { [(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホン酸	32 (0. 94)	10
{ [(2S) -2- { [(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } -4-メチルペンタノイル] アミノ } メタンスルホン酸	2. 3 (0. 91)	
プロパン-2-イル水素 { [(2- { [(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } ペンタノイル) アミノ } メチル } ホスホネート	1. 87 (0. 89)	
ジプロパン-2-イル ({ [(2S) -2- { [(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ } -4-メチルペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	4. 0 (1. 00)	
ジエチル ({ [(2S) -4-メチル-2- ({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	8. 0 (1. 00)	20
水素エチル ({ [(2S) -4-メチル-2- ({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	2. 0 (0. 95)	
(2S) -4-メチル-N- (1H-テトラゾール-5-イルメチル) -2- ({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタンアミド	4. 0 (0. 91)	
{ [(2S) -4-メチル-2- ({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メタンスルホン酸	1. 6 (1. 00)	30
ジエチル ({ [(2S) -4-メチル-2- ({ [4- (メチルスルファニル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	2. 1 (0. 90)	
ジエチル ({ [(2S) -4-メチル-2- ({ [4- (メチルスルホニル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	45 (1. 12)	
水素エチル ({ [(2S) -4-メチル-2- ({ [4 (メチルスルホニル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホネート	133 (0. 99)	40
({ [(2S) -4-メチル-2- ({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } メチル) ホスホン酸	64 (1. 02)	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/036715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D257/04 C07C309/15 C07D261/12 C07F9/40 A61K31/41 A61K31/66 A61K31/095 ADD. 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) C07D C07C C07F 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/144033 A1 (BERNARDINI RAFFAELLA [IT] ET AL) 16 June 2011 (2011-06-16) page 209, paragraph 1038 pages 98,100; compounds D.6.2, D.6.8, D.6.9 page 181; compound E.2.79 -----	1-13
A	WO 2006/065755 A2 (GLAXO GROUP LTD [GB]; BUSCH-PETERSEN JAKOB [US]; DAVIS RODERICK S [US]) 22 June 2006 (2006-06-22) page 1, lines 20-31 page 20; table 1; compounds 4, 8 -----	1-13
A	US 2002/052417 A1 (KLINGLER OTMAR [DE] ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) page 1, paragraph 0004 page 16, column 2; compound 16 ----- -/-	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 June 2013		Date of mailing of the international search report 28/06/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Guazzelli, Giuditta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/036715

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/319454 A1 (BEARD RICHARD L [US] ET AL) 29 December 2011 (2011-12-29) claims 1-22 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/036715

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011144033 A1	16-06-2011	AT 438650 T	15-08-2009
		AU 2004268946 A1	10-03-2005
		BR PI0413582 A	17-10-2006
		CA 2535686 A1	10-03-2005
		CN 102603781 A	25-07-2012
		DK 1660507 T3	02-11-2009
		EP 1660507 A2	31-05-2006
		ES 2330008 T3	03-12-2009
		HK 1091839 A1	27-08-2010
		HR P20090590 T1	31-12-2009
		IL 173722 A	28-06-2012
		IS 8343 A	08-03-2006
		JP 4917431 B2	18-04-2012
		JP 2007502304 A	08-02-2007
		KR 20060120585 A	27-11-2006
		NZ 545775 A	27-11-2009
		PT 1660507 E	15-10-2009
		SI 1660507 T1	29-01-2010
		US 2005107307 A1	19-05-2005
		US 2009291918 A1	26-11-2009
		US 2011144033 A1	16-06-2011
		US 2012041196 A1	16-02-2012
		WO 2005021558 A2	10-03-2005

WO 2006065755 A2	22-06-2006	NONE	

US 2002052417 A1	02-05-2002	AR 030936 A1	03-09-2003
		AU 7749401 A	17-12-2001
		AU 2001277494 B2	04-05-2006
		BR 0111264 A	17-06-2003
		CA 2410862 A1	13-12-2001
		CN 1427818 A	02-07-2003
		CZ 20023963 A3	12-03-2003
		DK 1299354 T3	16-11-2009
		EE 200200617 A	15-04-2004
		EP 1162194 A1	12-12-2001
		EP 1299354 A2	09-04-2003
		ES 2330412 T3	10-12-2009
		HK 1055941 A1	23-09-2005
		HR P20020961 A2	31-12-2004
		HU 0301631 A2	29-09-2003
		IL 153220 A	03-11-2008
		JP 4809570 B2	09-11-2011
		JP 2003535844 A	02-12-2003
		MX PA02009789 A	12-03-2003
		MY 129363 A	30-03-2007
		NO 20025810 A	03-12-2002
		NZ 522960 A	28-05-2004
		PL 359584 A1	23-08-2004
		PT 1299354 E	01-10-2009
		RU 2286337 C2	27-10-2006
		SK 17032002 A3	02-05-2003
		TW 1283662 B	11-07-2007
		US 2002052417 A1	02-05-2002
		WO 0194301 A2	13-12-2001
		YU P89202 A	25-05-2006
		ZA 200209018 A	08-10-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/036715

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011319454 A1	29-12-2011	AU 2011270872 A1	31-01-2013
		CA 2803920 A1	29-12-2011
		EP 2585054 A1	01-05-2013
		US 2011319454 A1	29-12-2011
		WO 2011163502 A1	29-12-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	31/41	(2006.01)	A 6 1 K	31/41	
A 6 1 K	31/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/185	(2006.01)	A 6 1 K	31/185	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	33/02	(2006.01)	A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
C 0 7 F	9/38	(2006.01)	C 0 7 F	9/38	C

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 リチャード・エル・ピアード

アメリカ合衆国 9 2 6 6 0 カリフォルニア州ニューポート・ビーチ、アズール・アベニュー 2 3 4
1 番

(72)発明者 ティエン・ティ・ドゥオン

アメリカ合衆国 9 2 6 8 8 カリフォルニア州ランチョ・サンタ・マルガリータ、ミスルトー・スト
リート 1 0 番

(72)発明者 ジョン・イー・ドネロ

アメリカ合衆国 9 2 6 2 9 カリフォルニア州ダナ・ポイント、ペキート・ドライブ 3 4 0 4 1 番

(72)発明者 ビーナ・ピスワナス

アメリカ合衆国 9 2 6 0 2 カリフォルニア州アーバイン、ポリーナ 3 番

(72)発明者 マイケル・イー・ガースト

アメリカ合衆国 9 2 6 6 0 カリフォルニア州ニューポート・ビーチ、ラケタ・ドライブ 2 6 2 7 番

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA14 FB04 FC01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC62 BC67 DA34 GA16 MA01 MA04 MA07
NA14 ZA01 ZA02 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA51
ZA54 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB05 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26
ZB33 ZB35 ZB38 ZC20 ZC35 ZC42 ZC55
4C206 AA01 AA02 AA03 JA08 KA01 KA17 MA01 MA04 MA14 MA24
NA14 ZA01 ZA02 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA51
ZA54 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB05 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26
ZB33 ZB35 ZB38 ZC20 ZC35 ZC42 ZC55
4H006 AA01 AA03 AB20
4H050 AA01 AA03 AB20