

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6078075号  
(P6078075)

(45) 発行日 平成29年2月8日 (2017.2.8)

(24) 登録日 平成29年1月20日 (2017.1.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 233/80 (2006.01)

C O 7 D 233/80

C S P

C O 7 D 235/02 (2006.01)

C O 7 D 235/02

E

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04

I O 5 C

C O 7 D 405/06 (2006.01)

C O 7 D 405/06

C O 7 D 409/06 (2006.01)

C O 7 D 409/06

請求項の数 14 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-541358 (P2014-541358)  
 (86) (22) 出願日 平成24年11月10日 (2012.11.10)  
 (65) 公表番号 特表2014-533282 (P2014-533282A)  
 (43) 公表日 平成26年12月11日 (2014.12.11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/064571  
 (87) 国際公開番号 W02013/071203  
 (87) 国際公開日 平成25年5月16日 (2013.5.16)  
 審査請求日 平成27年11月9日 (2015.11.9)  
 (31) 優先権主張番号 61/558,080  
 (32) 優先日 平成23年11月10日 (2011.11.10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 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、デュボン・ドライブ252  
 5番  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

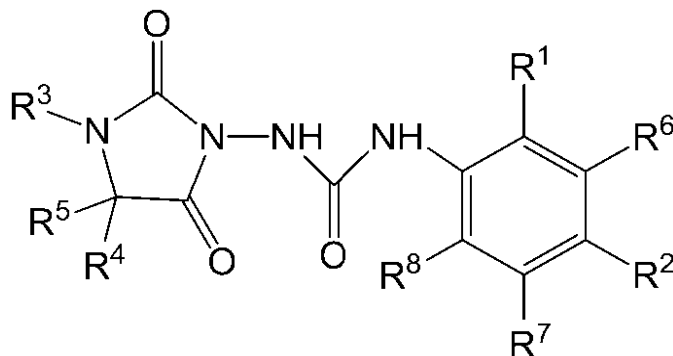
(54) 【発明の名称】 ホルミルペプチド受容体様1 (FPR L-1) 受容体調節因子としての2, 5-ジオキソイミダ  
 ゴリジン-1-イル-3-フェニル尿素誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I で表される化合物であって、

【化1】



式 I

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、C(O)R<sup>10</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、C  
 N、SR<sup>15</sup>、またはSO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>であり、

R<sup>2</sup>が、ハロゲン、C<sub>1-8</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、OR<sup>9</sup>、C(O)R<sup>10</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、  
 CN、SR<sup>15</sup>、またはSO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>であり、

R<sup>3</sup>が、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル、C<sub>6-10</sub>ア

【化 2】



$C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、複素環であるか、または $R^5$ と一緒に、飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式の炭素環式もしくは複素環式環を形成し、

$R^5$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、複素環であるか、または $R^4$ と一緒に、飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式の炭素環式もしくは複素環式環を形成するか、または $R^3$ と一緒に、5もしくは6員環を形成し、

$R^6$ が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ であり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ であり、

$R^8$ が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ であり、

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{10}$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、または $OH$ であり、

$R^{11}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{12}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{13}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{14}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、または $SO_2(C_{1-8}アルキル)$ であり、

$R^{15}$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}アルキル)$ であり、

$R^{16}$ が、 $OH$ 、 $O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $(C_{1-8}アルキル)$ 、または $NR^{11}R^{12}$ であり、

$R^{17}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{20}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{21}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$n$ が、1、2、3、4、または5であり、

$m$ が、1、2、3、4、または5であり、

上記 $R^1 \sim R^{21}$ の各基の定義において、

アルキルは、当該アルキル基の1個のメチレン( $-CH_2-$ )基が酸素、硫黄、スルホキシド、窒素、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、サルフェート、スルホネート、アミド、スルホンアミド、二価 $C_{3-8}$ シクロアルキル、二価複素環、または二価アリール基によって置換されていてもよく、及び/又は、アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、アミノ基、複素環式基、アリール基、カルボン酸基、ホスホン酸基、ホスホネート基、スルホン酸基、リン酸基、ニトロ基、アミド基、エステル基、エーテル基、ケトン基、スルホンアミド基によって置換されていてもよく、ここでアリール基はハロゲン原子、スルホニル( $C_{1-6}$ アルキル)基、スルホキシド( $C_{1-6}$ アルキル)基、スルホンアミド基、カルボン酸基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボキシレートエステル基、アミド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、エーテル基、ケトン基、アルデヒド基、スルホンアミド基、アルキルアミノ基、エステル基、アミノ基、アリール基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、またはヒドロキシル基によって置換されていてもよく、

シクロアルキルは、当該シクロアルキルの1個のメチレン( $-CH_2-$ )基が、酸素、硫黄、スルホキシド、窒素、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、サルフェート、スルホネート、アミド、スルホンアミド、二価 $C_{3-8}$ シクロアルキル、二価複素環、または二価アリール基によって置換されていてもよく、及び/又は、シクロアルキルは、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン原子、スルホニル ( $C_{1-8}$ アルキル) 基、スルホキシド ( $C_{1-8}$ アルキル) 基、スルホンアミド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、アミド基、エステル基、エーテル基、ケトン基、アルキルアミノ基、アミノ基、アリール基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、またはヒドロキシル基によって置換されていてもよく、

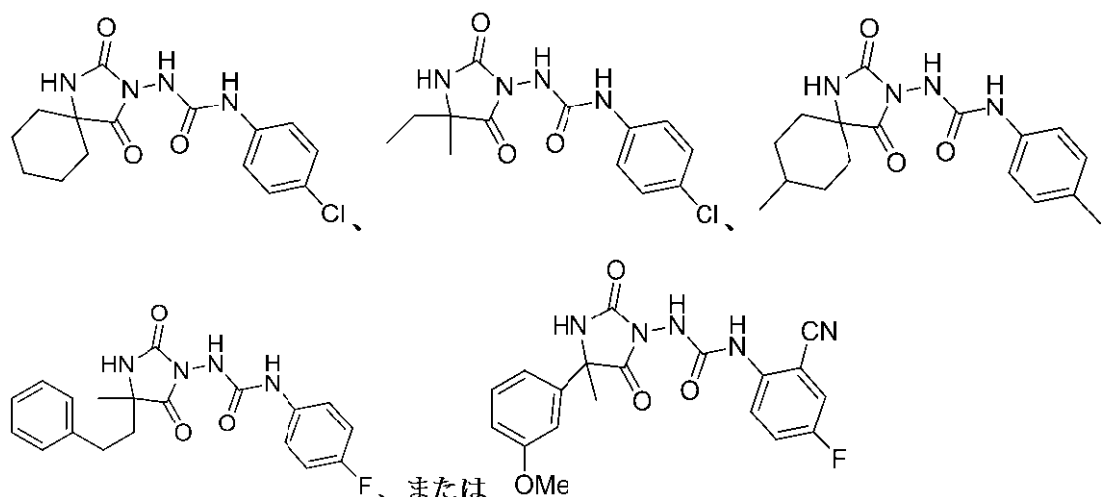
シクロアルケニルは、当該シクロアルケニルの 1 個のメチレン ( $-CH_2-$ ) 基が、二価  $C_{3-8}$ シクロアルキル、二価複素環、または二価アリール基によって置換されていてもよく、及び/又は、シクロアルケニル基は、ハロゲン原子、スルホニル基、スルホキシド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、ケトン基、アルキルアミノ基、アミド基、エステル基、エーテル基、アミノ基、アリール基、スルホンアミド基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基またはヒドロキシル基によって置換されていてもよく、

アリールは、ハロゲン原子、スルホニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、スルホキシド ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、スルホンアミド基、カルボン酸基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボキシレートエステル基、アミド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、エーテル基、ケトン基、アルデヒド基、スルホンアミド基、アルキルアミノ基、エステル基、アミノ基、アリール基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、またはヒドロキシル基によって置換されていてもよく、

複素環は、ハロゲン原子、スルホニル基、スルホキシド基、スルホンアミド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、ケトン基、アルキルアミノ基、アミノ基、アリール基、アミド基、エステル基、エーテル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、またはヒドロキシル基によって置換されていてもよく、

但し、式 I の化合物が以下の構造：

【化 3】



を有しない、化合物、その鏡像体、ジアステレオ異性体、水和物、溶媒和物、またはそれらの薬剤的に許容される塩。

【請求項 2】

$R^1$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、または  $C_{3-8}$ シクロアルケニルであり、  
 $R^4$  が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、または複素環であり、

$R^5$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、または複素環であり、

$R^6$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^8$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{15}$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、

上記各基の定義において、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール及び複素環は、それぞれ請求項1に記載の通り置換されているもよい、請求項1に記載の化合物。

### 【請求項3】

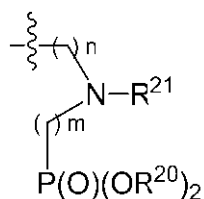
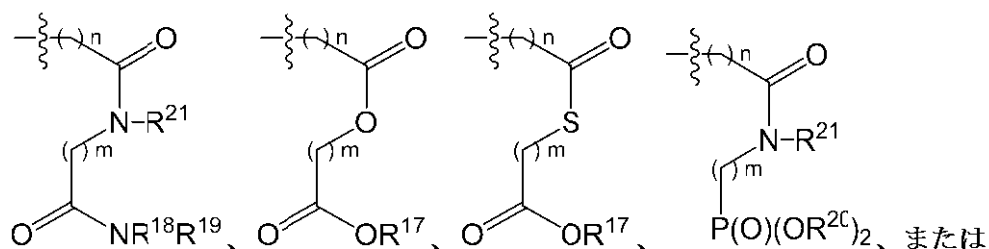
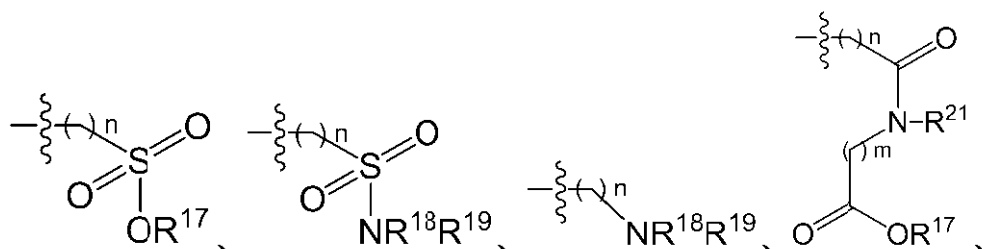
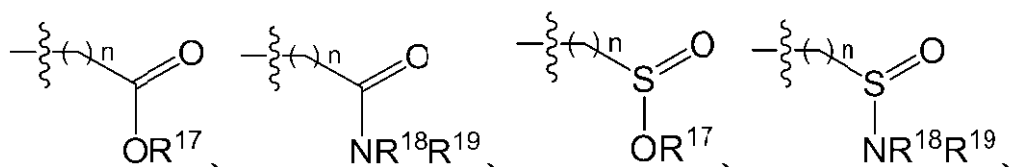
$R^1$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^2$ が、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、

$R^3$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、または $C_{3-8}$ シクロアルケニルであり、

$R^4$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、

### 【化4】



であり、

$R^5$ が、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、

$R^6$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^8$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{15}$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、または  $O(C_{1-8}$  アルキル) であり、  
 $R^{17}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{18}$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであ  
 り、  
 $R^{19}$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであ  
 り、  
 $R^{20}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{21}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $n$  が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$  が、1、2、3、4、または5であり、

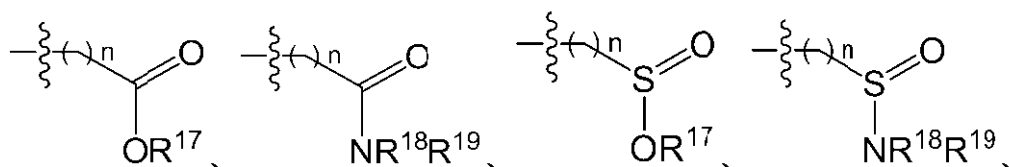
10

上記各基の定義において、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリール  
 は、それぞれ請求項1に記載の通り置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

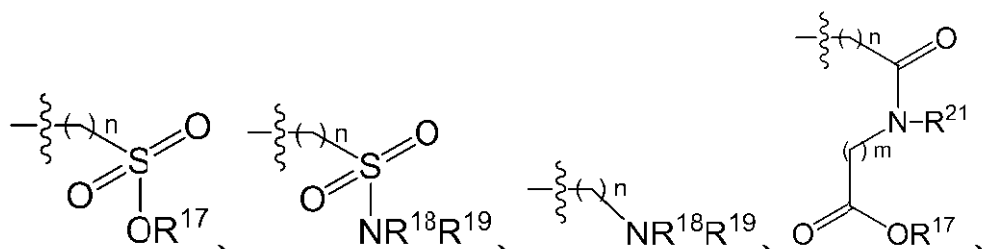
【請求項4】

$R^1$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素であり、  
 $R^4$  が、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、

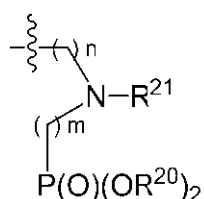
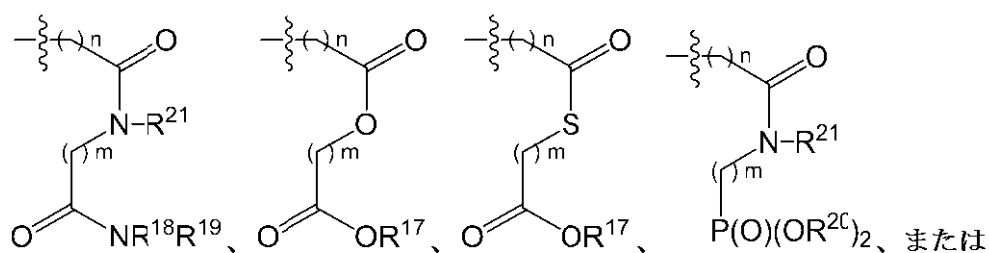
【化5】



20



30



40

であり、  
 $R^5$  が、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアルキルであり、  
 $R^6$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^7$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^8$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

50

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $R^{15}$ が、水素、 $C_{1-8}\text{アルキル}$ 、または $O(C_{1-8}\text{アルキル})$ であり、  
 $R^{17}$ が、水素、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $R^{20}$ が、水素、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $R^{21}$ が、水素、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $n$ が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$ が、1、2、3、4、または5であり、

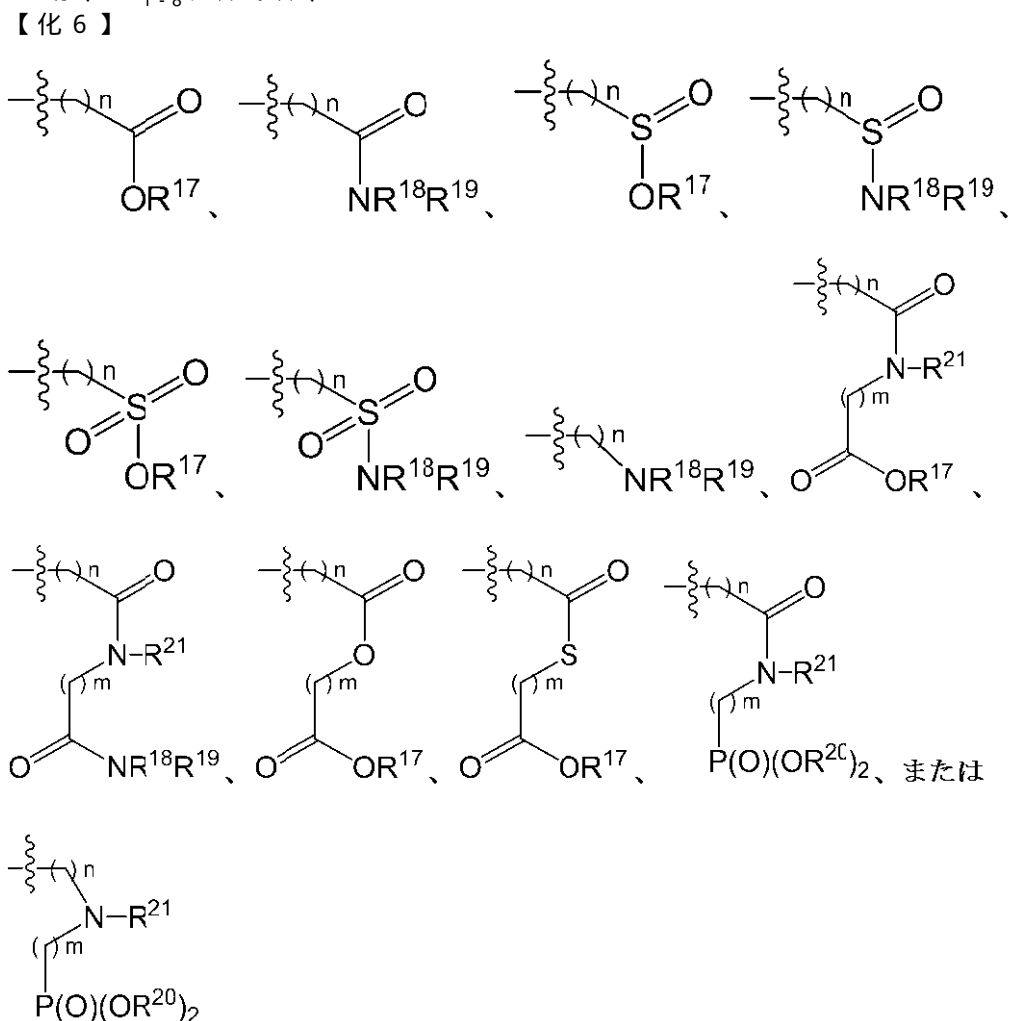
10

上記各基の定義において、アルキル、シクロアルキル及びアリールは、それぞれ請求項1に記載の通り置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

$R^1$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、 $C_{1-8}\text{アルキル}$ 、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、  
 $R^3$ が、水素、 $C_{1-8}\text{アルキル}$ 、 $C_{3-8}\text{シクロアルキル}$ 、または $C_{3-8}\text{シクロアルケニル}$ であり、  
 $R^4$ が、 $C_{1-8}\text{アルキル}$ 、

20



30

40

であり、

$R^5$ が、 $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、  
 $R^6$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}\text{アルキル}$ であり、

50

$R^7$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^8$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^9$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{15}$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、または  $O(C_{1-8}$  アルキル)であり、  
 $R^{17}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{18}$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{19}$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{20}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{21}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $n$  が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$  が、1、2、3、4、または5であり、

10

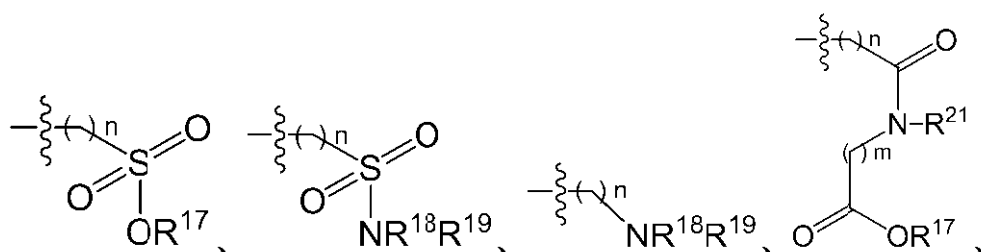
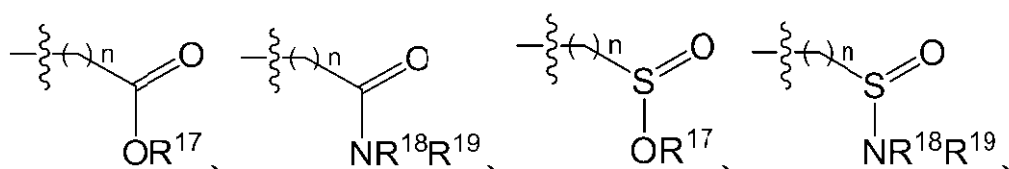
上記各基の定義において、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールは、それぞれ請求項1に記載の通り置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

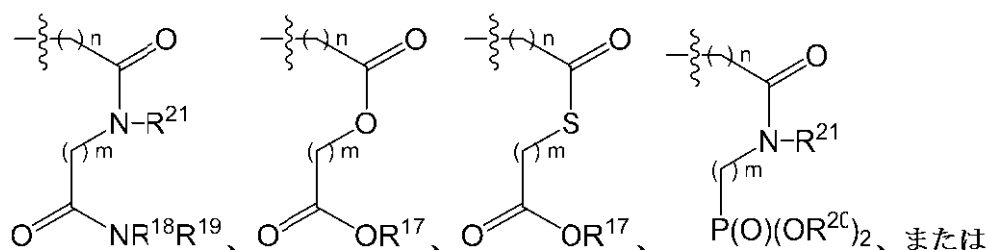
$R^1$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素であり、  
 $R^4$  が、

20

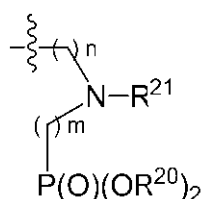
【化7】



30



40



であり、

$R^5$  が、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

50



$R^6$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^7$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^8$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、  
 $R^{17}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであ  
 り、  
 $R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであ  
 り、  
 $R^{20}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{21}$ が、水素、 $C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $n$ が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$ が、1、2、3、4、または5であり、

10

上記各基の定義において、アルキル及びアリールは、それぞれ請求項1に記載の通り置換  
 されているもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

$R^1$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、  
 $R^3$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、または $C_{3-8}$ シクロアルケニルであ  
 り、  
 $R^4$ が、 $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^5$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール  
 、または複素環であり、  
 $R^6$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^7$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^8$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、

20

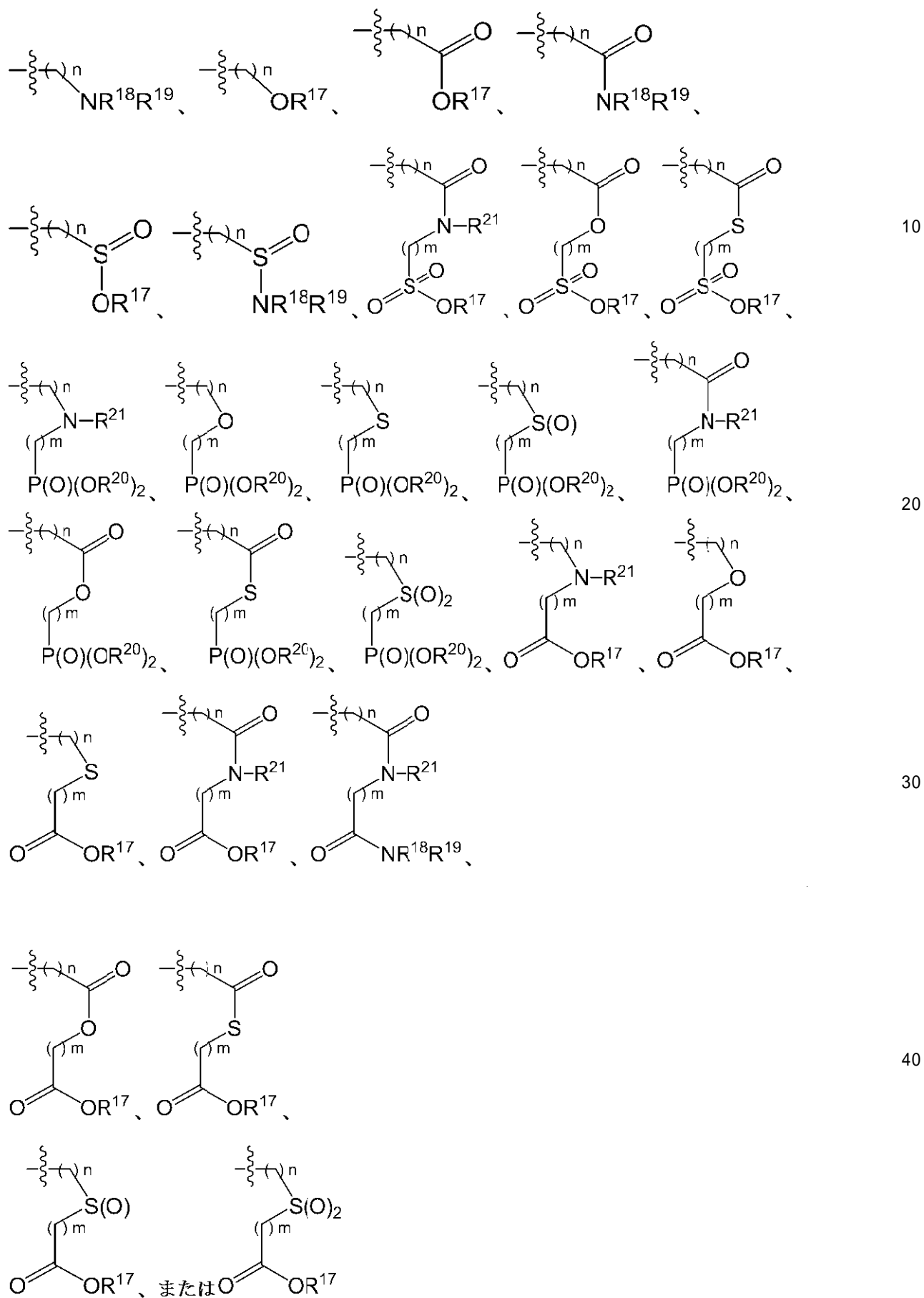
上記各基の定義において、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール及  
 び複素環は、それぞれ請求項1に記載の通り置換されているもよい、請求項1に記載の化  
 合物。

30

【請求項8】

$R^1$ が、ハロゲン、水素、または $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、  
 $R^3$ が、水素であり、  
 $R^4$ が、

## 【化 8】



10

20

30

40

50

であり、

$R^5$  が、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^6$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^7$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^8$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^9$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{15}$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、または  $O(C_{1-8}$  アルキル) であり、

$R^{17}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{18}$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

10

$R^{19}$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$  アルキル)、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{20}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{21}$  が、水素、 $C_{6-10}$  アリール、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$n$  が、1 または 2 であり、

$m$  が、1 または 2 であり、

上記各基の定義において、アルキル及びアリールは、それぞれ請求項 1 に記載の通り置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

$R^1$  が、ハロゲン、水素、または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

20

$R^2$  が、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、

$R^3$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、または複素環であり、

$R^4$  が、 $R^5$  と一緒になって、飽和もしくは不飽和の 5 から 10 員のスピロ単環式もしくは多環式の炭素環式もしくは複素環式環を形成し、

$R^5$  が、 $R^4$  と一緒になって、飽和もしくは不飽和の 5 から 10 員のスピロ単環式もしくは多環式の炭素環式もしくは複素環式環を形成し、

$R^6$  が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^7$  が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^8$  が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

30

$R^9$  が、水素または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{15}$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、または  $O(C_{1-8}$  アルキル) であり、

上記各基の定義において、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環は、それぞれ請求項 1 に記載の通り置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 10】

$R^1$  が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^2$  が、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、

$R^3$  が、 $R^5$  と一緒になって、5 または 6 員環を形成し、

$R^4$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、複素環であり、

40

$R^5$  が、 $R^3$  と一緒になって、5 または 6 員環を形成し、

$R^6$  が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^7$  が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^8$  が、ハロゲン、水素、 $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^9$  が、水素または  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{15}$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、または  $O(C_{1-8}$  アルキル) であり、

上記各基の定義において、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール及び複素環は、それぞれ請求項 1 に記載の通り置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

50

## 【請求項 1 1】

$R^1$  が、ハロゲンまたは水素であり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素であり、  
 $R^4$  が、 $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^5$  が、 $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^6$  が、ハロゲンまたは水素であり、  
 $R^7$  が、水素であり、  
 $R^8$  が、水素であり、  
 $R^9$  が、 $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{15}$  が、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、または  $O(C_{1-8}$  アルキル) であり、  
 上記各基の定義において、アルキルは請求項 1 に記載の通り置換されていてもよい、請  
 求項 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 1 2】

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリ  
 ジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリ  
 ジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキ  
 ソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾ  
 リジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェネチルイ  
 ミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ [4 . 4  
 ] ノナン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザ  
 スピロ [4 . 4] ノナン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2, 5 - ジオキソ - 1', 3' - ジヒドロスピロ [イ  
 ミダゾリジン - 4, 2' - インデン] - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ [4 . 5  
 ] デカン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザ  
 スピロ [4 . 5] デカン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキ  
 ソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4  
 - フェネチルイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2, 5 - ジオキソ  
 イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

20

30

40

50

- 1 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) 尿素、
- ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 10 , 10 a - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 5 - b ] イソキノリン - 2 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - イル ) 尿素、
- ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 10 , 10 a - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 5 - b ] イソキノリン - 2 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - イル ) 尿素、 10
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 1 ' , 3 ' - ジヒドロスピロ [ イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン ] - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェノキシメチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ イミダゾリジン - 4 , 2 ' - ナフタレン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ イミダゾリジン - 4 , 2 ' - ナフタレン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェノキシメチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、 20
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - イソブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - イソブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、 30
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フラン - 2 - イル ) エチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フラン - 2 - イル ) エチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フルオロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フルオロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、 40
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - フルオロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( 2 - チオフ 50

- エン - 2 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェネチル )  
 - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 4 - ( 2 - ( 5 - メチルフラン - 2 -  
 イル) エチル) 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェネチル )  
 - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェネチル )  
 - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 - ( 2 - ( ( 4 - メトキシベン  
 ズル) オキシ) エチル) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシフェネチル ) - 4 - メチル -  
 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシフェネチル )  
 - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェネチル ) - 4 - メチル -  
 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェネチル )  
 - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( 2 - ( ピリ  
 ジン - 4 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( ピリジン - 4 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 - ( ( 4 - メトキシベンジ  
 ル) オキシ) メチル ) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 - ( ( ( 4 -  
 メトキシベンズル) オキシ) メチル ) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿  
 素、  
 4 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレイド ) - 4 - エチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド ) - 4 - エチル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド ) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) 酢酸エチル、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル) 酢酸エチル、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イルメチル ) - 4 -  
 メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル] 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 4 - ( 5 - エチル - 1 H - インドー  
 ル - 2 - イル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル] 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジシクロプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミ  
 ダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - [ 2 , 5 - ジオキソ - 4 , 4 - ジ ( プロパン - 2 - イ  
 ル) イミダゾリジン - 1 - イル] 尿素、

3 - [ 1 - { [ ( 4 - ブロモフェニル ) カルバモイル ] アミノ } - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( プロパン - 2 - イル ) イミダゾリジン - 4 - イル ] プロピオン酸エチル、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - フェニ  
 ルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( - ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェ  
 ネチルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( + ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェ  
 ネチルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( + ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( - ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - イソプロピル - 2  
 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシメチル ) - 4  
 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 4 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - エチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - エチル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) 酢酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) 酢酸、  
 3 - [ 1 - { [ ( 4 - ブロモフェニル ) カルバモイル ] アミノ } - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( プロパン - 2 - イル ) イミダゾリジン - 4 - イル ] プロピオン酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 酢酸 *tert* - ブチル、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸ジエチル、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N , N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド  
 、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸ジイソプロピル  
 、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸水素エチル、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 2 - メチルプロピオン酸 *tert*  
 - ブチル、  
 3 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5

10

20

30

40

50

- ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) アセトアミド) プロピオン酸 *tert* - ブチル、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレイド) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) アセトアミド) 酢酸、  
 3 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレイド) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) アセトアミド) プロピオン酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル) アセト  
 アミド、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレイド) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) アセトアミド) 2 - メチルプロピオン酸、および  
 N - ( 2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル) ウレ  
 イド) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) アセトアミド  
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

活性成分として治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含み、且つ薬剂的に許容  
 されるアジュバント、希釈剤、または担体を更に含んでもよい、医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記化合物が、

1 - ( 4 - ブロモフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - クロロフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリ  
 ジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - エチルフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - シアノフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキ  
 ソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - メチルフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - メチルチオフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾ  
 リジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェネチルイ  
 ミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル) - 3 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [ 4 . 4  
 ] ノナン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザ  
 スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジ  
 ン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル) - 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 1 ' , 3 ' - ジヒドロスピロ [  
 イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン] - 1 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル) - 3 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [ 4 . 5  
 ] デカン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザ  
 スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - イル) 尿素、  
 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキ  
 ソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

10

20

30

40

50



- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェネチルイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) 尿素、
- (S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (1, 3 - ジオキソ - 10, 10a - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - b] イソキノリン - 2 (1H, 3H, 5H) - イル) 尿素、
- (S) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (1, 3 - ジオキソ - 10, 10a - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - b] イソキノリン - 2 (1H, 3H, 5H) - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 5 - ジオキソ - 1', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 2' - インデン] - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (フェノキシメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 5 - ジオキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [イミダゾリジン - 4, 2' - ナフタレン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 5 - ジオキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [イミダゾリジン - 4, 2' - ナフタレン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (フェノキシメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (フェネチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (フェネチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - イソブチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - イソブチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (2 - フラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - フラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (2 - フルオロフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - フルオロフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (4 - フルオロフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (4 - フルオロフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、
- 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (3 - フルオロフェネチル) - 4 - メチル - 2

- , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (4 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル -  
 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (2 - チオフェン - 2 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (2 - チオフェン - 2 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (4 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - メチル - 4 - (2 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) エチル) 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - イソプロピル - 4 - (2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) エチル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (2 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - イソプロピル - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - イソプロピル - 4 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、  
 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - ブロモフェニル) ウレイド) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - (2 - (1 - (3 - (4 - ブロモフェニル) ウレイド) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - (2 - (1 - (3 - (4 - ブロモフェニル) ウレイド) - 4 - エチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - (2 - (1 - (3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - エチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル、  
 2 - (1 - (3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - イソプロピル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) 酢酸エチル、  
 2 - (1 - (3 - (4 - ブロモフェニル) ウレイド) - 4 - イソプロピル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) 酢酸エチル、  
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - [4 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル] 尿素、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (5 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル] 尿素、

1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジシクロプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミ  
 ダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - [ 2 , 5 - ジオキソ - 4 , 4 - ジ ( プロパン - 2 - イ  
 ル ) イミダゾリジン - 1 - イル ] 尿素、  
 3 - [ 1 - { [ ( 4 - ブロモフェニル ) カルバモイル ] アミノ } - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( プロパン - 2 - イル ) イミダゾリジン - 4 - イル ] プロピオン酸エチル、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - フェニ  
 ルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( - ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェ  
 ネチルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( + ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェ  
 ネチルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( + ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( - ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - イソプロピル - 2  
 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシメチル ) - 4  
 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 4 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - エチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - エチル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) 酢酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) 酢酸、  
 3 - [ 1 - { [ ( 4 - ブロモフェニル ) カルバモイル ] アミノ } - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( プロパン - 2 - イル ) イミダゾリジン - 4 - イル ] プロピオン酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 酢酸 t e r t - ブチル、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸ジエチル、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N , N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド  
 、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸ジイソプロピル  
 、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸水素エチル、

10

20

30

40

50

2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 2 - メチルプロピオン酸 t e r t - ブチル、

3 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) プロピオン酸 t e r t - ブチル、

2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 酢酸、

3 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) プロピオン酸、

2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド、

2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 2 - メチルプロピオン酸、および N - ( 2 - アミノ - 2 - オキソエチル ) - 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミドから選択される、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年11月10日出願の米国仮特許出願第61/558,080号の利益を主張するものであり、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

本発明は、新規の2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル-3-フェニル尿素誘導体、それらを調製するプロセス、それらを含む医薬組成物、およびそれらのN-ホルミルペプチド受容体様1(FPRL-1)受容体の調節因子のような医薬品としての使用に関する。本発明は、具体的には、N-ホルミルペプチド受容体様1(FPRL-1)受容体調節に関連した障害を治療するためのこれらの化合物およびそれらの医薬組成物の使用に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

N-ホルミルペプチド受容体2(FPR2)としても知られているN-ホルミルペプチド受容体様1(FPRL-1)受容体は、単球および好中球等の炎症細胞、ならびにT細胞上で発現されるGタンパク質共役受容体であり、炎症中の白血球輸送および人体病理学において重要な役割を果たすことが示されている。FPRL-1は、血清アミロイドA(SAA)、ケモカイン変異体sCK-8-1、神経保護ペプチドヒト抗炎症性エイコサノイドリポキシンA4(LXA4)、およびグルココルチコイド調節タンパク質アネキシンA1を含む多数の外因性および内因性リガンドに応答する非常に乱雑な受容体である。FPRL-1は、多くの系においてLXA4の抗炎症作用を形質導入するが、SAA等のペプチドの炎症促進性シグナル伝達カスケードの媒介もまたし得る。2つの反対の作用を媒介する受容体の能力は、異なるアゴニストによって使用される異なる受容体ドメインの結果であると提議されている(Parmen-tier, Marc et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 17(2006)501-519)。

【 0 0 0 4 】

LXA4またはその類似体およびアネキシンIタンパク質によるFPRL-1の活性化は、多形核好中球(PMN)および好酸球遊走の阻害を伴う炎症の活性分解を促進することによって抗炎症活性をもたらす、かつ単球移動も刺激して非催炎性様式で炎症部位から

10

20

30

40

50

のアポトーシス細胞のクリアランスを可能にすることが示されている。加えて、F P R L - 1 は、ナチュラルキラー（NK）細胞毒性を阻害し、かつ炎症シグナルを損傷する組織の下方制御にさらに貢献するT細胞の活性化を促進することを示している。F P R L - 1 / L X A 4 相互作用は、虚血再かん流、血管新生、皮膚炎症、化学療法誘発脱毛症、眼の炎症、例えば、エンドトキシン誘発ブドウ膜炎、角膜創治癒、再上皮形成等の実験モデルにおいて有益であることを示している。したがって、F P R L - 1 は、過剰な炎症反応を伴う疾患における新たな治療薬の開発に重要な新規の分解を促進する（pro-resolutive）分子標的の代表である。

#### 【発明の概要】

#### 【0005】

我々は、強力および選択的なF P R L - 1 調節因子である一群の新規の化合物を見出した。したがって、本明細書に記載の化合物は、F P R L - 1 受容体の調節に関連した多種多様の障害の治療に有用である。「調節因子」という用語は、本明細書で使用されるとき、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、部分アンタゴニストを含むが、これらに限定されない。

#### 【0006】

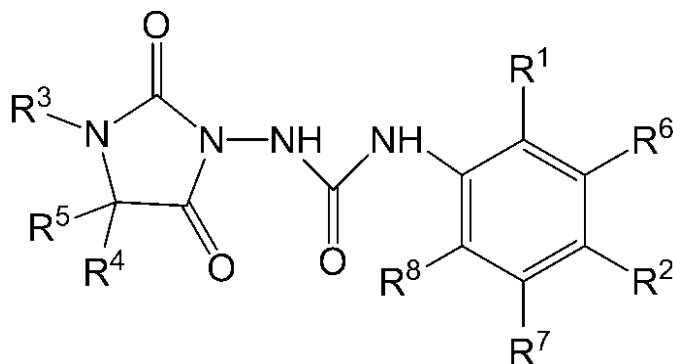
本発明は、F P R L - 1 受容体の生物学的活性を有する式 I の化合物を説明する。したがって、本発明に従う化合物は、医学分野、例えば、F P R L - 1 調節によって緩和される疾患および状態を有するヒトの治療において有用である。

#### 【0007】

一態様において、本発明は、式 I

#### 【0008】

#### 【化1】



#### 【0009】

を有する化合物、またはその幾何学的異性体、鏡像体、ジアステレオ異性体、双性イオン、水和物、溶媒和物、またはそれらの薬剤的に許容される塩を提供し、

R<sup>1</sup>が、ハロゲン、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、C(O)R<sup>10</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、CN、SR<sup>15</sup>、またはSO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>であり、

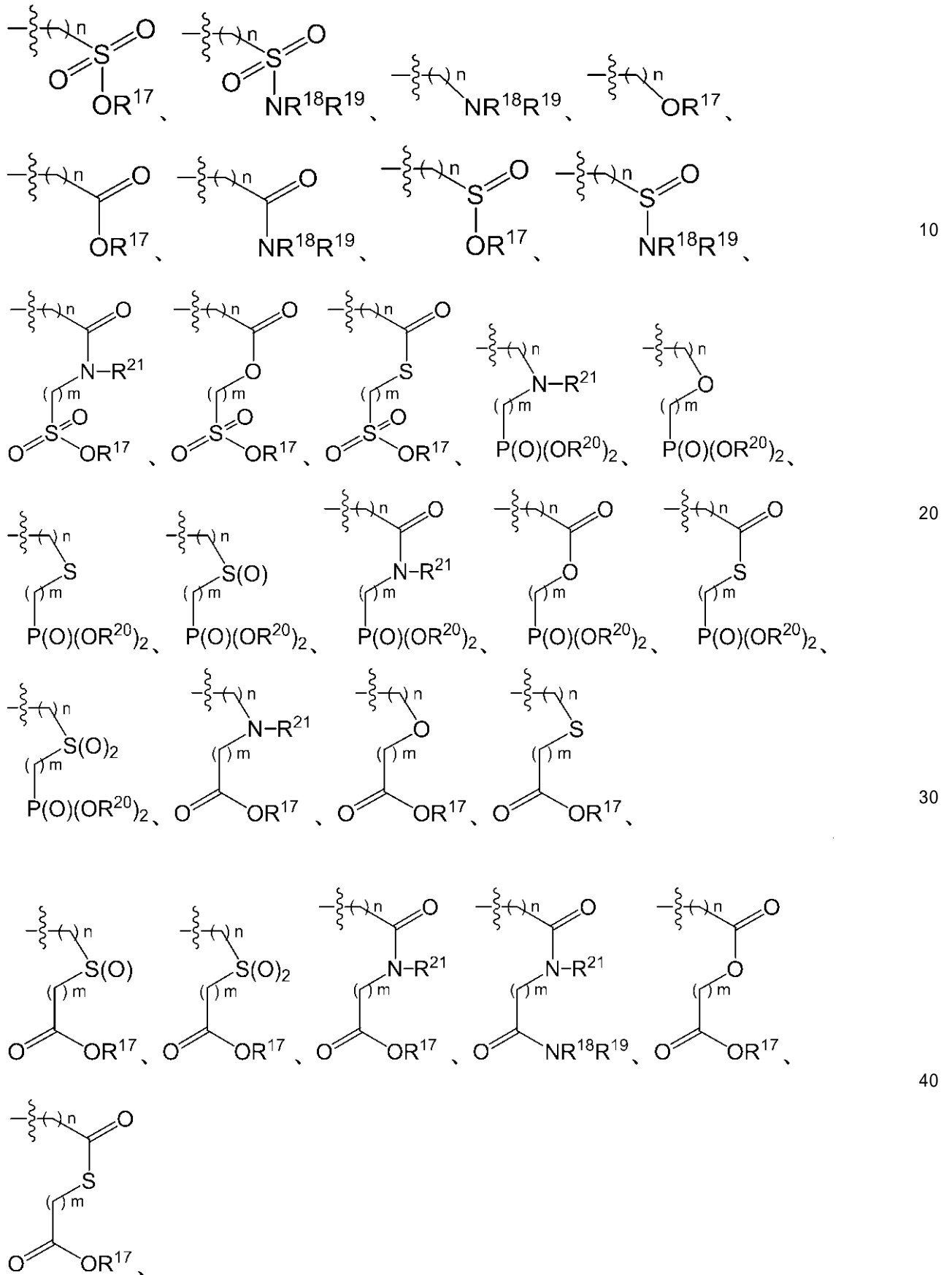
R<sup>2</sup>が、ハロゲン、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、OR<sup>9</sup>、C(O)R<sup>10</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、CN、SR<sup>15</sup>、またはSO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>であり、

R<sup>3</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、任意に置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、任意に置換された複素環であるか、またはR<sup>5</sup>と一緒に、任意に置換される5もしくは6員環を形成し、

R<sup>4</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、

#### 【0010】

## 【化 2】



## 【0011】

任意に置換された  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル、任意に置換された  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルケニル、任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリール、任意に置換された複素環であるか、または  $\text{R}^5$  と一緒にな

って、任意に置換される飽和もしくは不飽和の5～10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式もしくは複素環式環を形成し、

$R^5$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、任意に置換された複素環であるか、または $R^4$ と一緒に、任意に置換される飽和もしくは不飽和の5～10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式もしくは複素環式環を形成するか、または $R^3$ と一緒に、任意に置換される5もしくは6員環を形成し、

$R^6$ が、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ であり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ であり、 10

$R^8$ が、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ であり、

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{10}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、または $OH$ であり、

$R^{11}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{12}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、 20

$R^{13}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{14}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、または $SO_2(C_{1-8}アルキル)$ であり、

$R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}アルキル)$ であり、

$R^{16}$ が、 $OH$ 、 $O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $(C_{1-8}アルキル)$ 、または $NR^{11}R^{12}$ であり、

$R^{17}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、 30

$R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{20}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{21}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

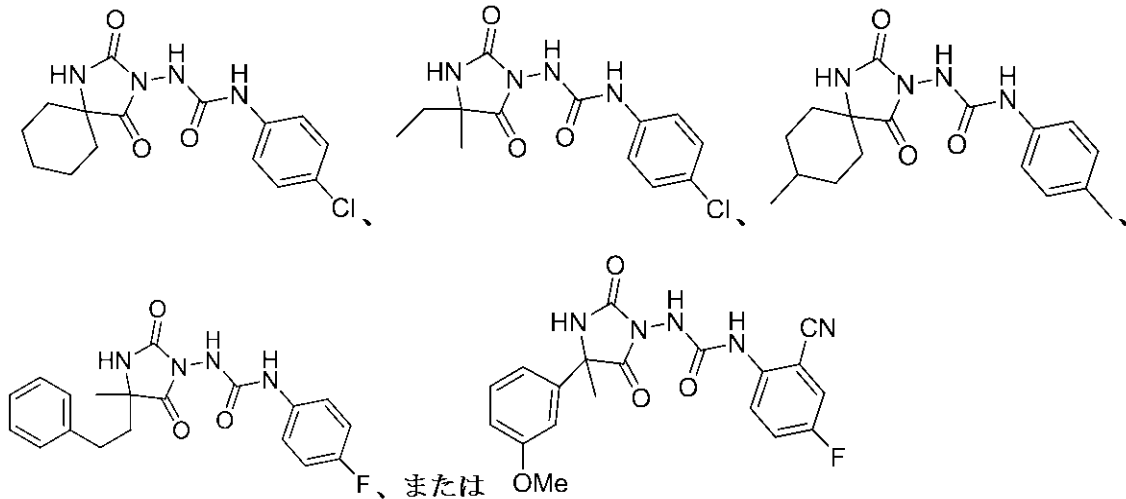
$n$ が、1、2、3、4、または5であり、

$m$ が、1、2、3、4、または5であるが、

但し、式Iの化合物が以下の構造：

【0012】

## 【化 3】



10

## 【 0 0 1 3 】

を有しないことを条件とする。

## 【 0 0 1 4 】

別の態様において、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、

20

$R^3$  が、水素、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、または任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルケニルであり、

$R^4$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルケニル、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された複素環であり、

$R^5$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルケニル、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された複素環であり、

30

$R^6$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^7$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^8$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

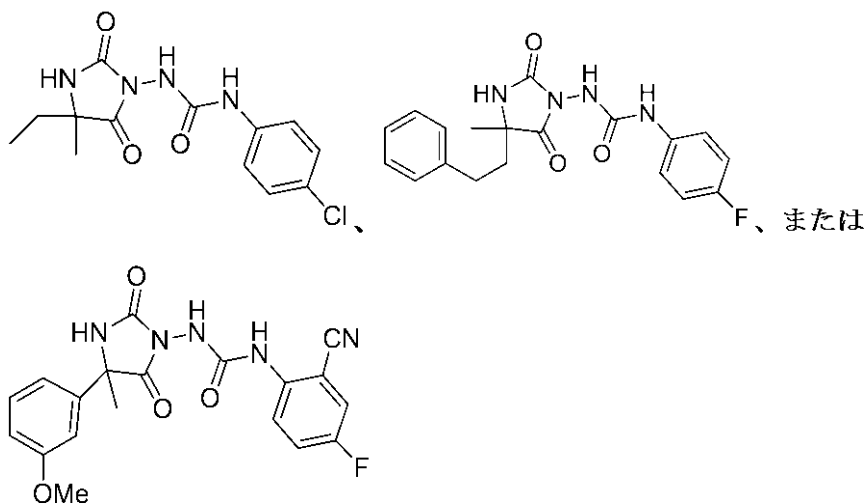
$R^9$  が、水素、 $C(O)(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{15}$  が、水素、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルまたは  $O(C_{1-8} \text{ アルキル})$  であるが、但し、式 I の化合物が以下の構造：

## 【 0 0 1 5 】



## 【化 4】



10

## 【 0 0 1 6 】

を有しないことを条件とする。

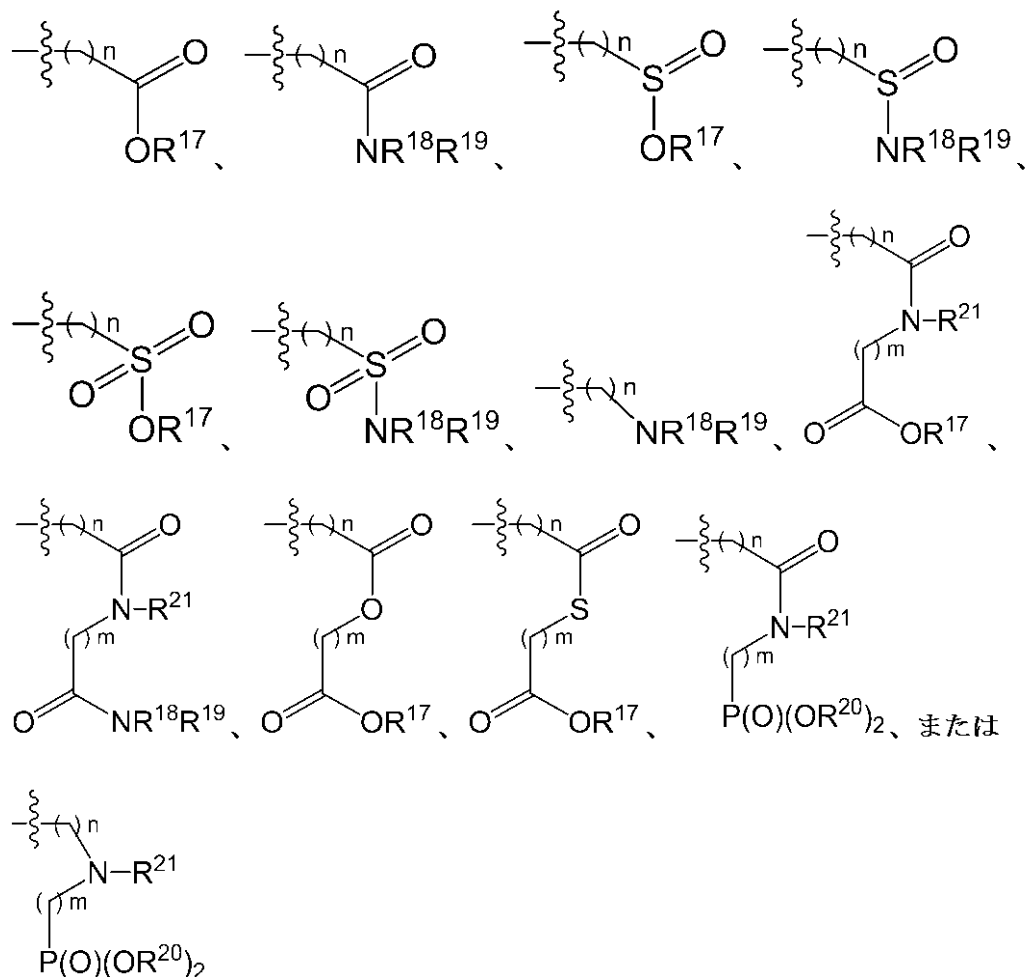
## 【 0 0 1 7 】

別の態様において、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、または任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルケニルであり、  
 $R^4$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、

20

## 【 0 0 1 8 】

## 【化5】



## 【0019】

であり、

$R^5$ が、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルまたは任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、

$R^6$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、

$R^{17}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{20}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{21}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

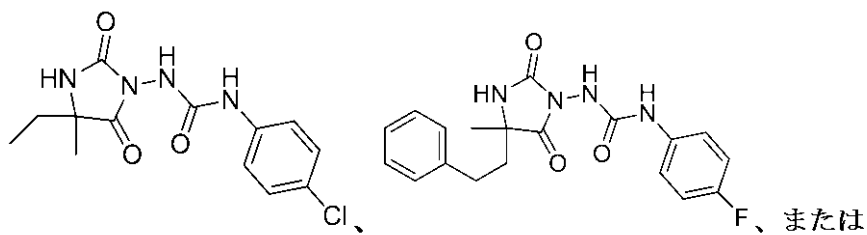
$n$ が、1、2、3、4、または5であり、

$m$ が、1、2、3、4、または5であるが、

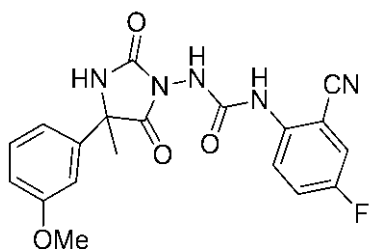
但し、式 I の化合物が以下の構造：

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】



10



【 0 0 2 1 】

を有しないことを条件とする。

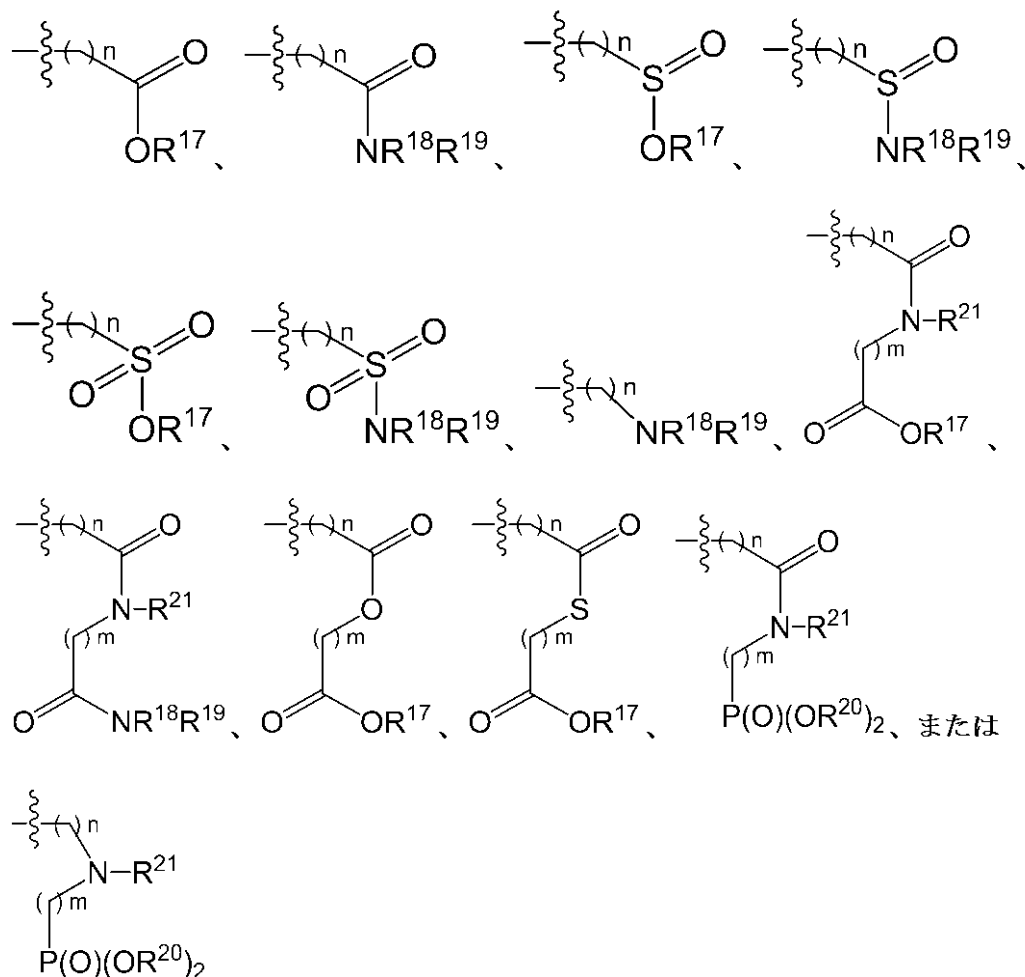
【 0 0 2 2 】

20

別の態様において、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素であり、  
 $R^4$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、

【 0 0 2 3 】

## 【化 7】



10

20

## 【 0 0 2 4 】

であり、

30

R<sup>5</sup>が、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルまたは任意に置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>6</sup>が、ハロゲン、水素、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>7</sup>が、ハロゲン、水素、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>8</sup>が、ハロゲン、水素、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>9</sup>が、水素、C(O)(C<sub>1-8</sub>アルキル)、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>15</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、またはO(C<sub>1-8</sub>アルキル)であり、

R<sup>17</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

40

R<sup>18</sup>が、水素、C(O)(C<sub>1-8</sub>アルキル)、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>19</sup>が、水素、C(O)(C<sub>1-8</sub>アルキル)、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>20</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>21</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

nが、1、2、3、4、または5であり、

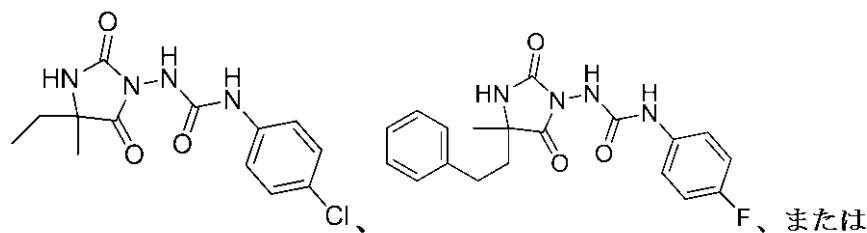
mが、1、2、3、4、または5であるが、

50

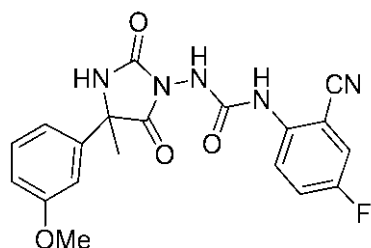
但し、式 I の化合物が以下の構造：

【 0 0 2 5 】

【 化 8 】



10



【 0 0 2 6 】

を有しないことを条件とする。

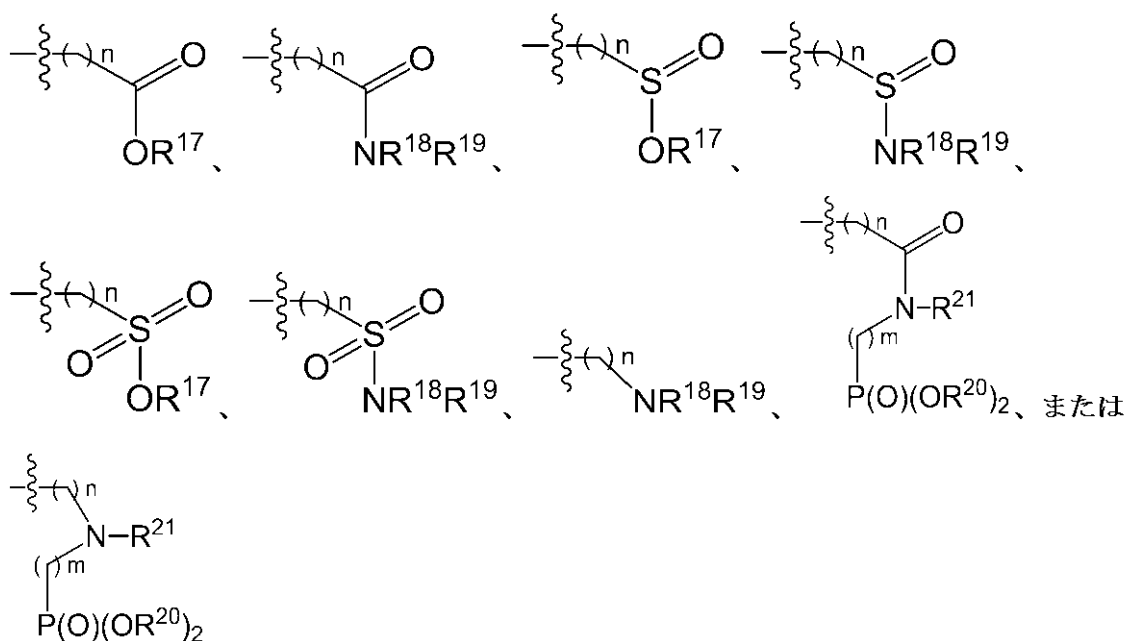
【 0 0 2 7 】

20

別の態様において、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、または任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルケニルであり、  
 $R^4$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、

【 0 0 2 8 】

【 化 9 】



30

40

【 0 0 2 9 】

であり、

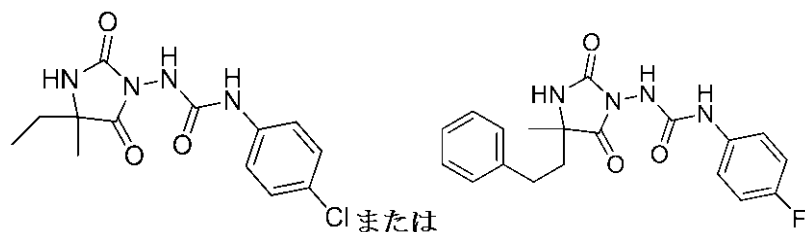
$R^5$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

50

$R^6$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、  
 $R^{17}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{20}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{21}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $n$ が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$ が、1、2、3、4、または5であるが、  
 但し、式Iの化合物が以下の構造：

【0030】

【化10】



【0031】

を有しないことを条件とする。

【0032】

別の態様において、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、  
 $R^3$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、または任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニルであり、  
 $R^4$ が、

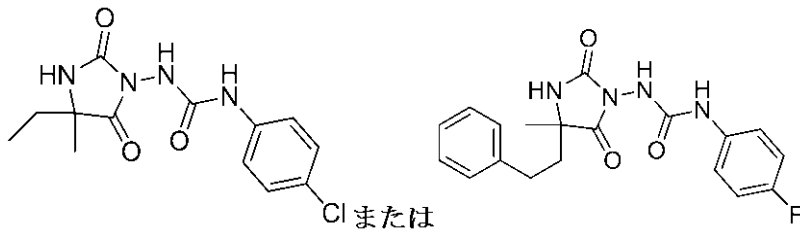
【0033】

[illegible]

であり、  
 $R^5$ が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^6$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8} \text{ アルキル })$ 、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、または  $O(C_{1-8} \text{ アルキル })$  であり、  
 $R^{17}$ が、水素、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8} \text{ アルキル })$ 、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8} \text{ アルキル })$ 、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{20}$ が、水素、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^{21}$ が、水素、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $n$ が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$ が、1、2、3、4、または5であるが、  
 但し、式 I の化合物が以下の構造：

【 0 0 3 5 】

【 化 1 2 】



【 0 0 3 6 】

10

を有しないことを条件とする。

【 0 0 3 7 】

別の態様において、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $SR^{15}$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$   
 であり、

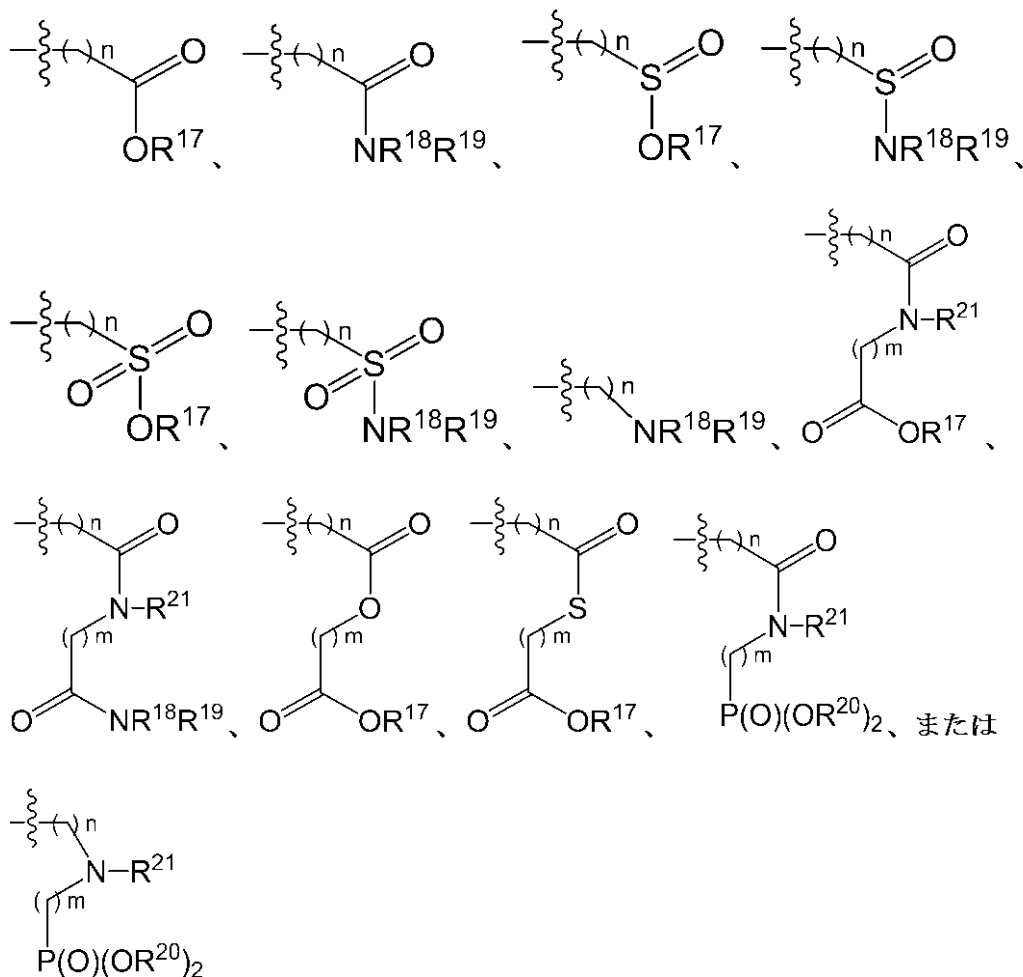
$R^3$  が、水素であり、

$R^4$  が、

【 0 0 3 8 】

20

【 化 1 3 】



【 0 0 3 9 】

であり、

$R^5$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

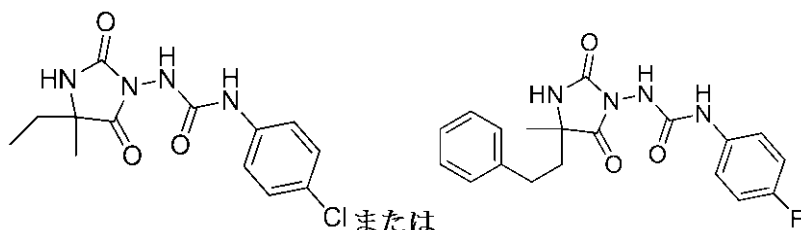
50



$R^6$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、  
 $R^{17}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{20}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{21}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $n$ が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$ が、1、2、3、4、または5であるが、  
 但し、式Iの化合物が以下の構造：

【0040】

【化14】



【0041】

を有しないことを条件とする。

【0042】

別の態様において、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、

$R^3$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、または任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニルであり、

$R^4$ が、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^5$ が、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された複素環であり、

$R^6$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルまたは $O(C_{1-8}$ アルキル)であるが、

但し、式Iの化合物が以下の構造：

【0043】

10

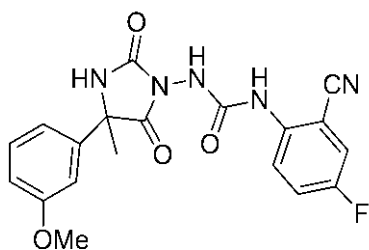
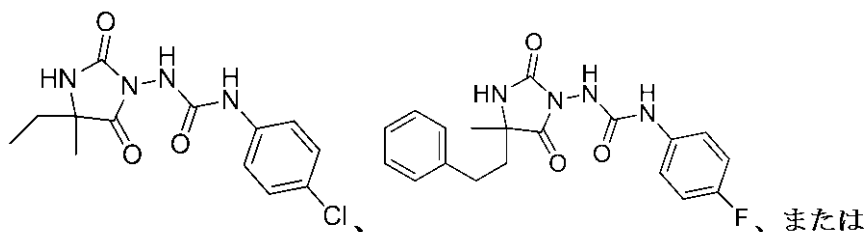
20

30

40

50

## 【化 1 5】



10

## 【 0 0 4 4 】

を有しないことを条件とする。

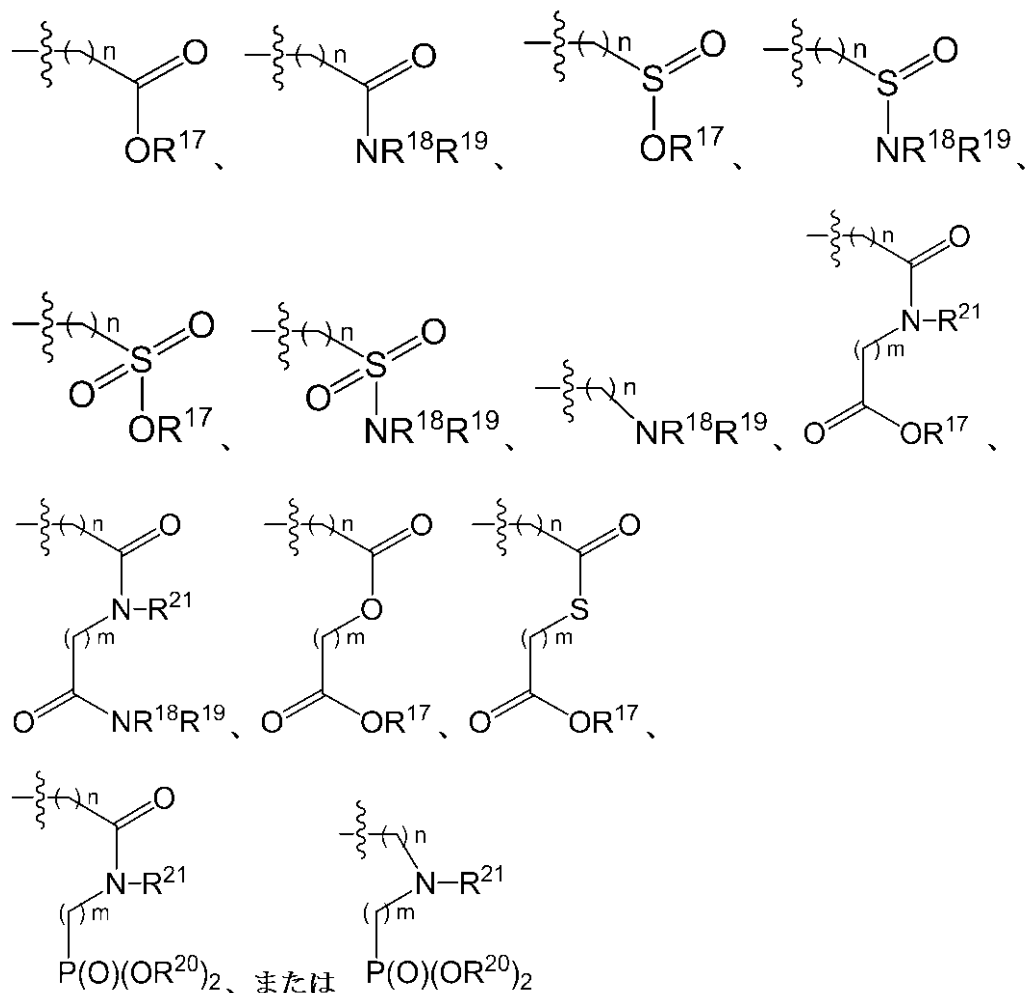
## 【 0 0 4 5 】

別の態様において、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$  が、ハロゲン、水素、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、  
 $R^2$  が、ハロゲン、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または  $CN$  であり、  
 $R^3$  が、水素、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、または任意に置換された  $C_{3-8}$  シクロアルケニルであり、  
 $R^4$  が、任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキル、

20

## 【 0 0 4 6 】

## 【化 16】



## 【0047】

であり、

$R^5$ が、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された複素環であり、

$R^6$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、

$R^{17}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$R^{20}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

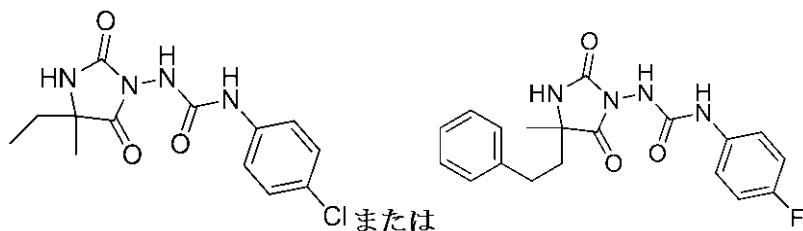
$R^{21}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、

$n$ が、1、2、3、4、または5であり、

mが、1、2、3、4、または5であるが、  
但し、式Iの化合物が以下の構造：

【0048】

【化17】



10

【0049】

を有しないことを条件とする。

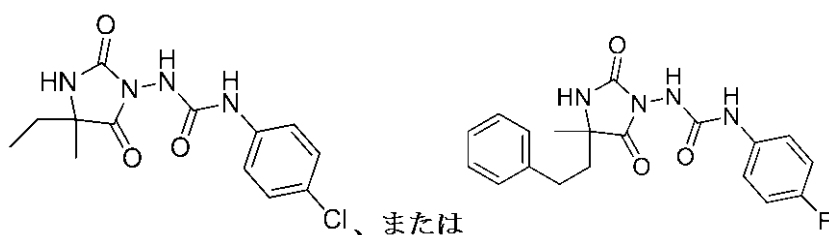
【0050】

別の態様において、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、  
R<sup>1</sup>が、ハロゲンまたは水素であり、  
R<sup>2</sup>が、ハロゲン、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、SR<sup>15</sup>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>9</sup>、またはCN  
であり、  
R<sup>3</sup>が、水素であり、  
R<sup>4</sup>が、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、  
R<sup>5</sup>が、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、  
R<sup>6</sup>が、ハロゲンまたは水素であり、  
R<sup>7</sup>が、水素であり、  
R<sup>8</sup>が、水素であり、  
R<sup>9</sup>が、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、  
R<sup>15</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、またはO(C<sub>1-8</sub>アルキル)であるが、  
但し、式Iの化合物が以下の構造：

20

【0051】

【化18】



30

【0052】

を有しないことを条件とする。

【0053】

別の態様において、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、  
R<sup>1</sup>が、ハロゲン、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、  
R<sup>2</sup>が、ハロゲン、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、SR<sup>15</sup>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>9</sup>、またはCN  
であり、  
R<sup>3</sup>が、R<sup>5</sup>と一緒に、任意に置換される5または6員環を形成し、  
R<sup>4</sup>が、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキル  
、任意に置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、任意に  
置換された複素環であり、  
R<sup>5</sup>が、R<sup>3</sup>と一緒に、任意に置換される5または6員環を形成し、  
R<sup>6</sup>が、ハロゲン、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、  
R<sup>7</sup>が、ハロゲン、水素、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

40

50

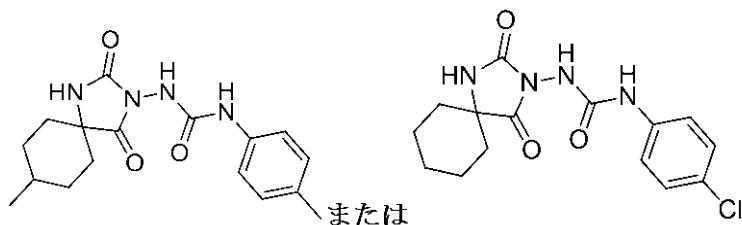
$R^8$ が、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)である。

【0054】

別の態様において、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、  
 $R^3$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された複素環であり、  
 $R^4$ が、 $R^5$ と一緒に、任意に置換される飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式もしくは複素環式環を形成し、  
 $R^5$ が、 $R^4$ と一緒に、任意に置換される飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式もしくは複素環式環を形成し、  
 $R^6$ が、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^7$ が、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^8$ が、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であるが、  
 但し、式Iの化合物が以下の構造：

【0055】

【化19】



【0056】

を有しないことを条件とする。

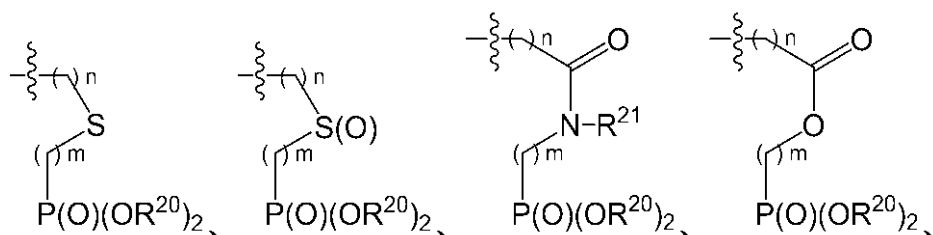
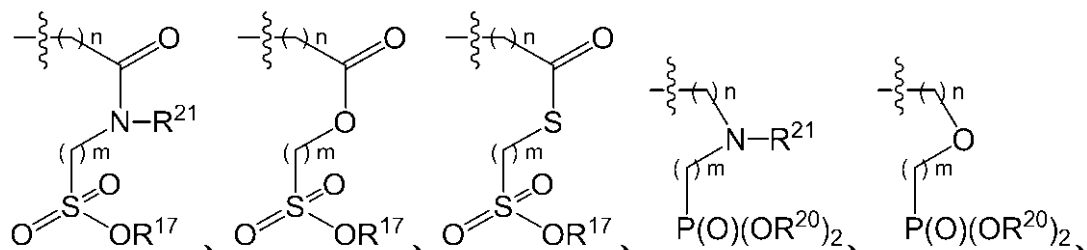
【0057】

別の態様において、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、  
 $R^3$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、または任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニルであり、  
 $R^4$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、

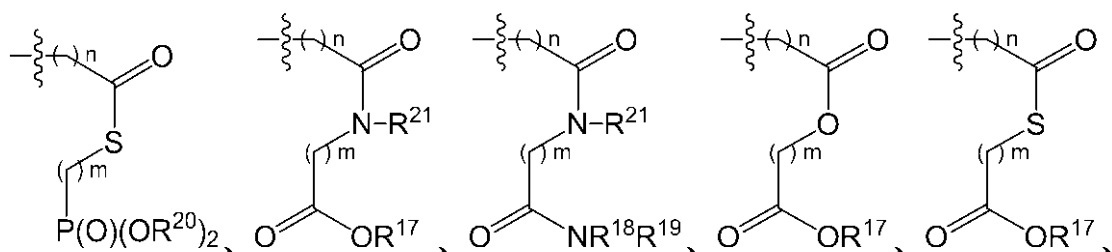
【0058】

$\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{17}$ 、 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{OR}^{17}$ 、  
 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{S}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$

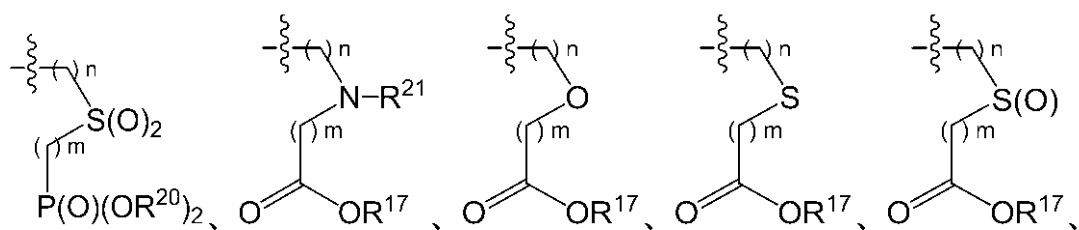
10



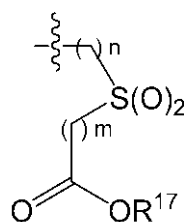
20



30



40



であり、

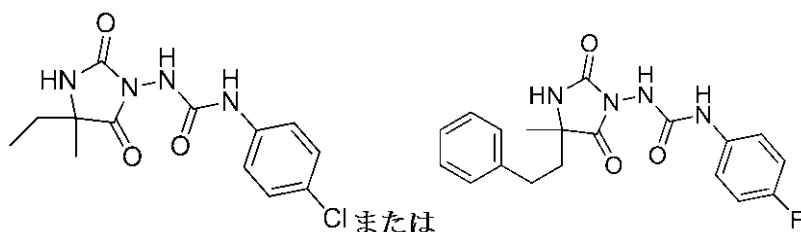
R<sup>5</sup>が、任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sup>6</sup>が、ハロゲン、水素、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

$R^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^9$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{15}$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}$ アルキル)であり、  
 $R^{17}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{18}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{19}$ が、水素、 $C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{20}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^{21}$ が、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $n$ が、1、2、3、4、または5であり、  
 $m$ が、1、2、3、4、または5であるが、  
 但し、式 I の化合物が以下の構造：

【0060】

【化21】



【0061】

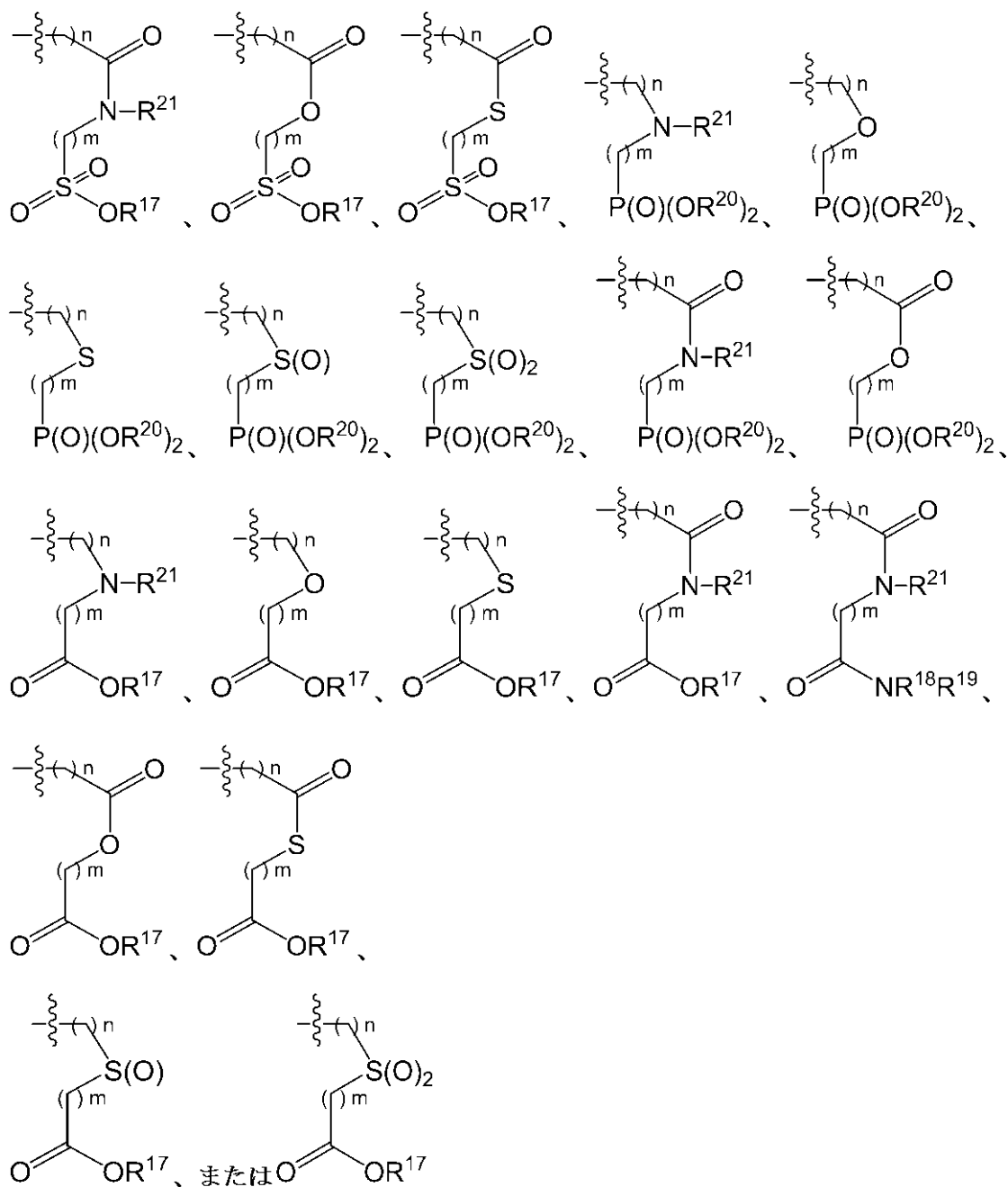
を有しないことを条件とする。

【0062】

別の態様において、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、  
 $R^1$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルであり、  
 $R^2$ が、ハロゲン、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、 $OR^9$ 、または $CN$ であり、  
 $R^3$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、または任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニルであり、  
 $R^4$ が、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、

【0063】

## 【化 2 2】



10

20

30

## 【0064】

であり、

 $\text{R}^5$ が、任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり、 $\text{R}^6$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり、 $\text{R}^7$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり、 $\text{R}^8$ が、ハロゲン、水素、または任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり、 $\text{R}^9$ が、水素、 $\text{C(O)(C}_{1-8}\text{アルキル)}$ 、または任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり、 $\text{R}^{15}$ が、水素、任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキル、または $\text{O(C}_{1-8}\text{アルキル)}$ であり、 $\text{R}^{17}$ が、水素、任意に置換された $\text{C}_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり、 $\text{R}^{18}$ が、水素、 $\text{C(O)(C}_{1-8}\text{アルキル)}$ 、任意に置換された $\text{C}_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり、 $\text{R}^{19}$ が、水素、 $\text{C(O)(C}_{1-8}\text{アルキル)}$ 、任意に置換された $\text{C}_{6-10}$ アリール、または

40

50



任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{20}$  が、水素、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

$R^{21}$  が、水素、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

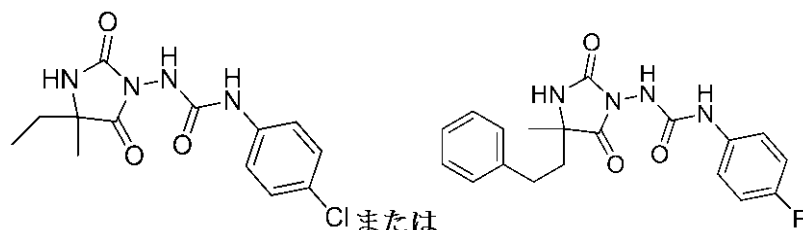
$n$  が、1、2、3、4、または5であり、

$m$  が、1、2、3、4、または5であるが、

但し、式 I の化合物が以下の構造：

【0065】

【化23】



【0066】

を有しないことを条件とする。

【0067】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用されるとき、別途指定されない限り、直線もしくは分岐部分またはそれらの組み合わせを有し、かつ1から8個の炭素原子を含有する飽和の一価または二価炭化水素部分を指す。このアルキルの1個のメチレン ( $-CH_2-$ ) 基は、酸素、硫黄、スルホキシド、窒素、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、サルフェート、スルホネート、アミド、スルホンアミド、二価  $C_{3-8}$  シクロアルキル、二価複素環、または二価アリール基によって置換され得る。アルキル基は、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、アミノ基、複素環式基、任意に置換されたアリール基、カルボン酸基、ホスホン酸基、ホスホネート基、スルホン酸基、リン酸基、ニトロ基、アミド基、エステル基、エーテル基、ケトン基、スルホンアミド基によって置換され得る。

【0068】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用されるとき、飽和環状炭化水素に由来する3から8個の炭素原子の一価または二価基を指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。このシクロアルキルの1個のメチレン ( $-CH_2-$ ) 基は、酸素、硫黄、スルホキシド、窒素、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、サルフェート、スルホネート、アミド、スルホンアミド、二価  $C_{3-8}$  シクロアルキル、二価複素環、または二価アリール基によって置換され得る。シクロアルキルは、独立して、ハロゲン原子、スルホニル ( $C_{1-8}$  アルキル) 基、スルホキシド ( $C_{1-8}$  アルキル) 基、スルホンアミド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$  アルキル基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$  アルキル基、 $-C_{1-6}$  アルキル基、 $-C_{2-6}$  アルケニル基、 $-C_{2-6}$  アルキニル基、アミド基、エステル基、エーテル基、ケトン基、アルキルアミノ基、アミノ基、アリール基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、またはヒドロキシル基によって置換され得る。

【0069】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用されるとき、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に由来する3から8個の炭素原子の一価または二価基を指す。シクロアルケニル基は、単環式または多環式であり得る。このシクロアルケニルの1個のメチレン ( $-CH_2-$ ) 基は、二価  $C_{3-8}$  シクロアルキル、二価複素環、または二価アリール基によって置換され得る。シクロアルケニル基は、独立して、ハロゲン原子、スルホニル基、スルホキシド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$  アルキル基、 $-SC_{1-6}$  アルキル基、 $-C_{1-6}$  アルキル基、 $-C_{2-6}$  アルケニル基、 $-C_{2-6}$  アルキニル基、ケトン

10

20

30

40

50

基、アルキルアミノ基、アミド基、エステル基、エーテル基、アミノ基、アリール基、スルホンアミド基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基またはヒドロキシル基によって置換され得る。

【0070】

「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用されるとき、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子を指す。

【0071】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用されるとき、少なくとも1つの二重結合を有する飽和アルキルに由来する2から6個の炭素原子を有する一価または二価炭化水素ラジカルを指す。 $C_{2-6}$ アルケニルは、EまたはZ配置であり得る。アルケニル基は、上で定義されるアルキル基またはハロゲン原子によって置換され得る。

10

【0072】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用されるとき、少なくとも1つの三重結合を有する飽和アルキルに由来する2から6個の炭素原子を有する一価または二価炭化水素ラジカルを指す。アルキニル基は、上で定義されるアルキル基またはハロゲン原子によって置換され得る。

【0073】

「複素環」という用語は、本明細書で使用されるとき、芳香族もしくは非芳香族、飽和もしくは不飽和であり得る3から10員環を指し、酸素、窒素、硫黄、またはこれらのうちの少なくとも2つの組み合わせから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、炭素環式環構造を中断する。複素環式環は $C=O$ によって中断され得、SおよびNヘテロ原子は酸化し得る。複素環は、単環式または多環式であり得る。複素環式環部分は、ハロゲン原子、スルホニル基、スルホキシド基、スルホンアミド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、ケトン基、アルキルアミノ基、アミノ基、アリール基、アミド基、エステル基、エーテル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、またはヒドロキシル基によって置換され得る。

20

【0074】

「アリール」という用語は、本明細書で使用されるとき、1個の水素を除去することによって6から10個の炭素原子を含有する環から成る芳香族炭化水素に由来する有機部分を指す。アリールは、単環式または多環式であり得る。1個以上の水素原子は、独立して、ハロゲン原子、スルホニル( $C_{1-6}$ アルキル)基、スルホキシド( $C_{1-6}$ アルキル)基、スルホンアミド基、カルボン酸基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボキシレート(エステル)基、アミド基、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、エーテル基、ケトン基、アルデヒド基、スルホンアミド基、アルキルアミノ基、エステル基、アミノ基、アリール基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、またはヒドロキシル基によって置換され得る。

30

【0075】

「ヒドロキシル」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-OH$ 」基を表す。

【0076】

「カルボニル」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-C(O)-$ 」基を表す。

40

【0077】

「アルデヒド」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-C(O)H$ 」基を表す。

【0078】

「ケトン」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-C(O)R^x$ 」基を表し、式中、 $R^x$ は、上で定義されるアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環である。

【0079】

「エーテル」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-(O)R^x$ 」基を表し、式

50

中、 $R^x$ は、上で定義されるアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環である。

【0080】

「アミン」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-NR^xR^y$ 」基を表し、式中、 $R^x$ は、上で定義されるアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環であり、 $R^y$ は、上で定義されるアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環である。

【0081】

「カルボキシル」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-C(O)O-$ 」基を表す。

10

【0082】

「スルホニル」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-SO_2-$ 」基を表す。

【0083】

「硫酸塩」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-O-S(O)_2-O-$ 」基を表す。

【0084】

「スルホン酸塩」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-S(O)_2-O-$ 」基を表す。

【0085】

「カルボン酸」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-C(O)OH$ 」基を表す。

20

【0086】

「エステル」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-C(O)OR^x$ 」基を表し、式中、 $R^x$ は、上で定義されるアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環である。

【0087】

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-NO_2$ 」基を表す。

【0088】

「シアノ」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-CN$ 」基を表す。

【0089】

「アミド」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-C(O)NR^xR^y$ 」基を表し、式中、 $R^x$ および $R^y$ は、独立して、上で定義される水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環であり得る。

30

【0090】

「スルホンアミド」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-S(O)_2NR^xR^y$ 」基を表し、式中、 $R^x$ および $R^y$ は、独立して、上で定義される水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環であり得る。

【0091】

「スルホキシド」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-S(O)-$ 」基を表す。

40

【0092】

「ホスホン酸」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-P(O)(OH)_2$ 」基を表す。

【0093】

「ホスホン酸塩」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-P(O)(OH)(OC_{1-8}\text{アルキル})$ 」または「 $-P(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})(OC_{1-8}\text{アルキル})$ 」基を表す。

【0094】

「リン酸」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-OP(O)(OH)_2$ 」基を表す。

50

## 【 0 0 9 5 】

「スルホン酸」という用語は、本明細書で使用されるとき、式「 $-S(O)_2OH$ 」基を表す。

## 【 0 0 9 6 】

式「H」は、本明細書で使用されるとき、水素原子を表す。

## 【 0 0 9 7 】

式「O」は、本明細書で使用されるとき、酸素原子を表す。

## 【 0 0 9 8 】

式「N」は、本明細書で使用されるとき、窒素原子を表す。

## 【 0 0 9 9 】

式「S」は、本明細書で使用されるとき、硫黄原子を表す。

10

## 【 0 1 0 0 】

通常、 $R^1$ は、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ である。好ましくは、 $R^1$ は、ハロゲンまたは水素である。より好ましくは、 $R^1$ は、水素またはフッ素である。

## 【 0 1 0 1 】

通常、 $R^2$ は、ハロゲン、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ である。好ましくは、 $R^2$ は、ハロゲン、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $CN$ または $SR^{15}$ である。より好ましくは、 $R^2$ は、塩素、臭素、メトキシ、 $CF_3$ 、メチル、エチル、シアノ、チオメチルである。

20

## 【 0 1 0 2 】

通常、 $R^3$ は、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、任意に置換された複素環であるか、または $R^5$ と一緒に、任意に置換される5もしくは6員環を形成する。好ましくは、 $R^3$ は、水素であるか、または $R^5$ と一緒に、任意に置換される5もしくは6員環を形成する。より好ましくは、 $R^3$ は、水素であるか、または $R^5$ と一緒に、任意に置換される6員環を形成する。

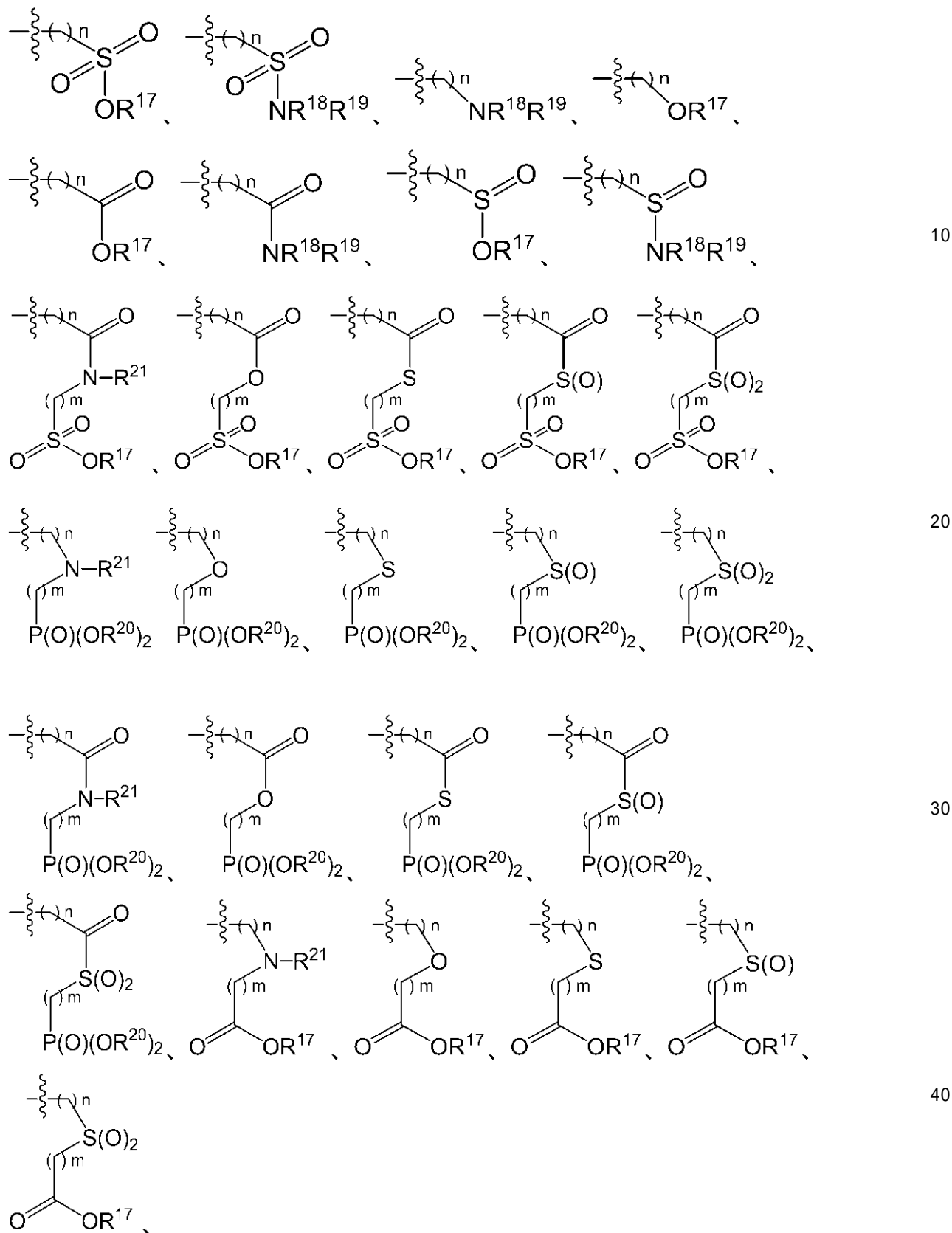
## 【 0 1 0 3 】

通常、 $R^4$ は、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、

30

## 【 0 1 0 4 】

## 【化 2 4】



## 【0105】

任意に置換された $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された $\text{C}_{3-8}$ シクロアルケニル、任意に置換された $\text{C}_{6-10}$ アリアル、任意に置換された複素環であるか、または $\text{R}^5$ と一緒にな  
って、任意に置換される飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環  
式炭素環式もしくは複素環式環を形成する。好ましくは、 $\text{R}^4$ は、任意に置換された $\text{C}_{1-8}$

10

20

30

40

50

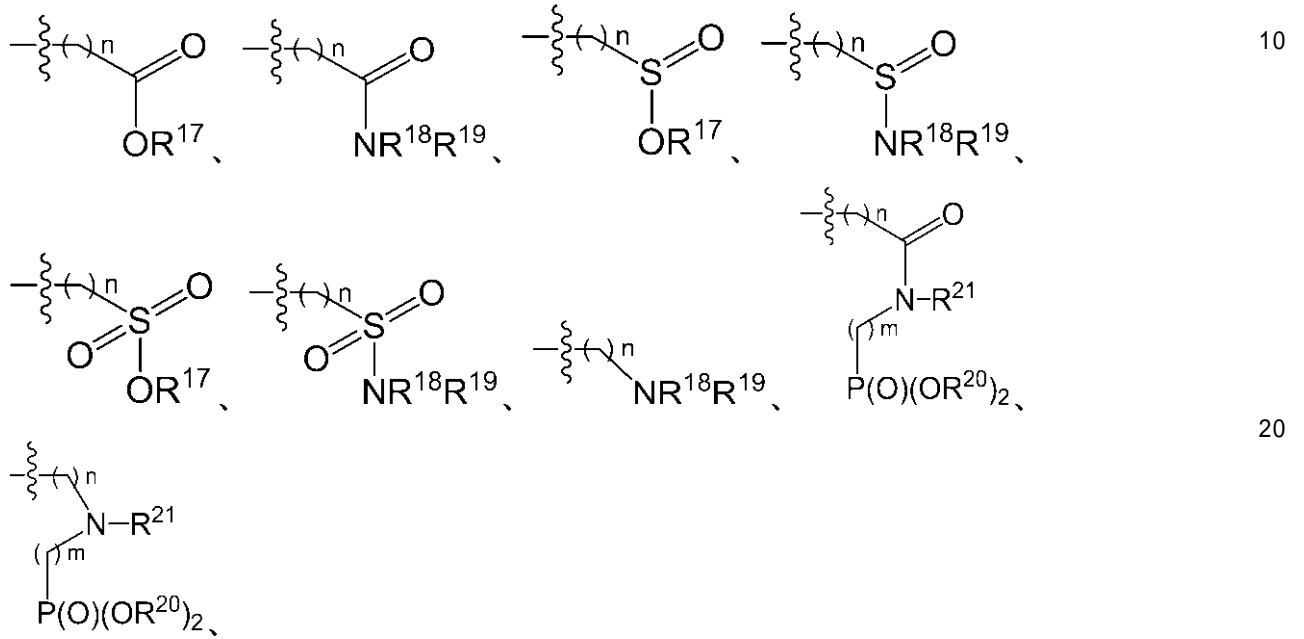
アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキルであるか、または $R^5$ と一緒に、任意に置換される飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式もしくは複素環式環を形成する。

【0106】

より好ましくは、 $R^4$ は、メチル、イソプロピル、エチル、シクロプロピル、イソブチル、

【0107】

【化25】

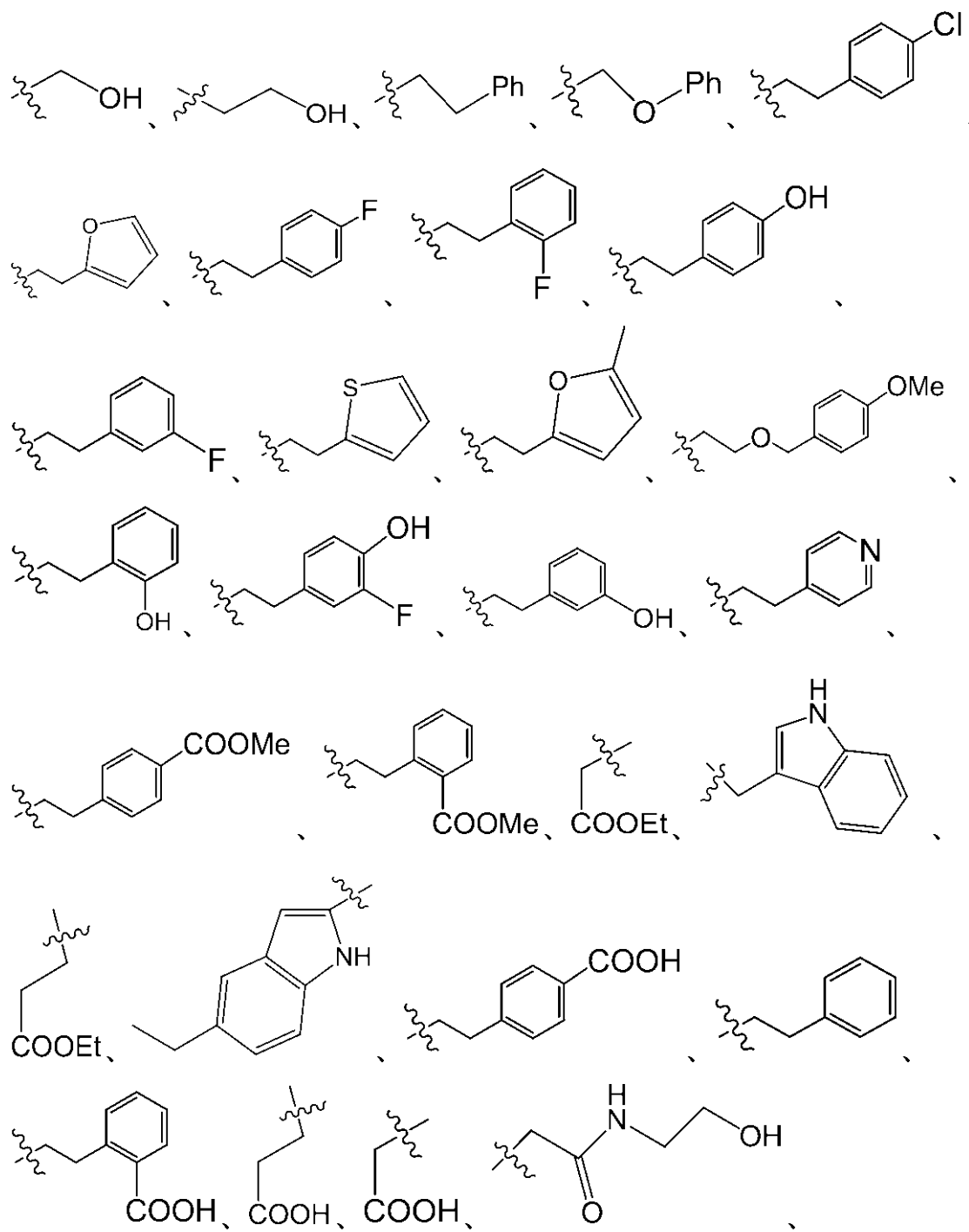


【0108】

であるか、または $R^5$ と一緒に、飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式環を形成する。最も好ましくは、 $R^4$ は、メチル、イソプロピル、エチル、シクロプロピル、イソブチル、

【0109】

【化 2 6】

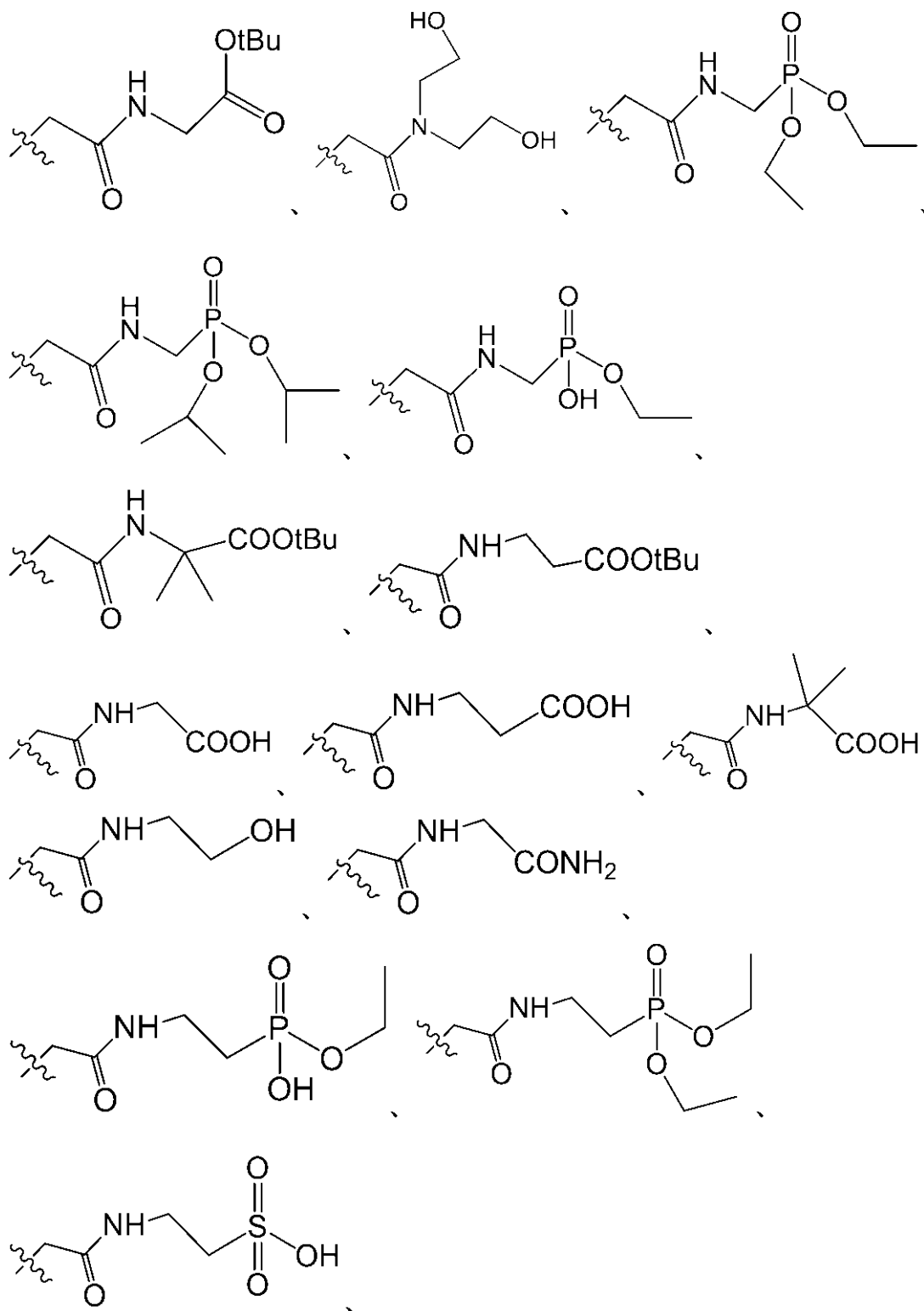


10

20

30

40



## 【0110】

であるか、または $R^5$ と一緒に、スピロシクロペンチルもしくはシクロヘキシル飽和単環式炭素環または部分的に不飽和の8もしくは10員のスピロ多環式環、例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデンまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフタリンを形成する。

## 【0111】

通常、 $R^5$ は、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルケニル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、任意に置換された複素環であるか、または $R^4$ と一緒に、任意に置換される飽和



もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式もしくは複素環式環を形成するか、または $R^3$ と一緒にあって、任意に置換される5もしくは6員環を形成する。好ましくは、 $R^5$ は、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、任意に置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意に置換された複素環であるか、または $R^4$ と一緒にあって、任意に置換される飽和もしくは不飽和の5から10員のスピロ単環式もしくは多環式炭素環式もしくは複素環式環を形成するか、または $R^3$ と一緒にあって、任意に置換される5もしくは6員環を形成する。

#### 【0112】

より好ましくは、 $R^5$ は、メチル、エチル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、任意に置換されたフェニルで置換されたエチル、任意に置換されたフランで置換されたエチル、任意に置換されたチオフェンで置換されたエチル、任意に置換されたインドール、シクロプロピルであるか、または $R^4$ と一緒にあって、スピロシクロペニルまたはシクロヘキシル飽和単環式炭素環または部分的に不飽和の8もしくは10員スピロ多環式環、例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデンもしくは1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを形成するか、または任意に置換される6員環を形成する。

10

#### 【0113】

通常、 $R^6$ は、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ である。好ましくは、 $R^6$ は、ハロゲンまたは水素である。より好ましくは、 $R^6$ は、フッ素または水素である。

#### 【0114】

通常、 $R^7$ は、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ である。好ましくは、 $R^7$ は、水素である。

20

#### 【0115】

通常、 $R^8$ は、ハロゲン、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $OR^9$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $CN$ 、 $SR^{15}$ 、または $SO_2R^{16}$ である。好ましくは、 $R^8$ は、水素である。

#### 【0116】

通常、 $R^9$ は、水素、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。好ましくは、 $R^9$ は、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。より好ましくは、 $R^9$ は、メチルである。

30

#### 【0117】

通常、 $R^{10}$ は、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、またはOHである。

#### 【0118】

通常、 $R^{11}$ は、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。

#### 【0119】

通常、 $R^{12}$ は、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。

40

#### 【0120】

通常、 $R^{13}$ は、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。

#### 【0121】

通常、 $R^{14}$ は、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $C(O)(C_{1-8}アルキル)$ 、または $SO_2(C_{1-8}アルキル)$ である。

#### 【0122】

通常、 $R^{15}$ は、水素、任意に置換された $C_{1-8}$ アルキル、または $O(C_{1-8}アルキル)$ である。

#### 【0123】

50

通常、 $R^{16}$ は、ヒドロキシル、 $O(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、または $NR^{11}R^{12}$ である。

【0124】

通常、 $R^{17}$ は、水素、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。

好ましくは、 $R^{17}$ は、水素、メチル、エチル、*tert*-ブチルである。

【0125】

通常、 $R^{18}$ は、水素、 $C(O)(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。

好ましくは、 $R^{18}$ は、水素、メチル、エチル、*tert*-ブチル、 $-(CH_2)_n-(COOC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-P(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $-(CH_2)_n-P(O)(OH)(OC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-(COOH)$ 、 $-(CH_2)_n-(CONH(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(CH_2)_n-(CONH_2)$ 、 $-(CH_2)_n-(CON(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(CH_2)_n-(SO_3H)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(COOC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(OH)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_nP(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_nP(O)(OH)(OC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(COOH)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CONH(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CONH_2)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CON(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n-(SO_3H)$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(COOC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(OH)$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_nP(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_nP(O)(OH)(OC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(COOH)$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CONH(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CONH_2)$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CON(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(CH(C_{1-8}\text{アルキル}))_n-(SO_3H)$ である。

より好ましくは、 $R^{18}$ は、水素、 $-(CH_2)_2(OH)$ 、 $-(CH_2)(COOtBu)$ 、 $-(CH_2)(CONH_2)$ 、 $-(C(CH_3)_2)(COOH)$ 、 $-(C(CH_3)_2)(COOtBu)$ 、 $-(CH_2)P(O)(OiPr)_2$ 、 $-(CH_2)P(O)(OEt)_2$ 、 $-(CH_2)P(O)(OH)(OEt)$ 、 $-(CH_2)_2(COOtBu)$ 、 $-(CH_2)_2(CONH_2)$ 、 $-(C(CH_3)_2)(CH_2)(COOH)$ 、 $-(C(CH_3)_2)(CH_2)(COOtBu)$ 、 $-(CH_2)_2P(O)(OiPr)_2$ 、 $-(CH_2)_2P(O)(OEt)_2$ 、または $(CH_2)_2P(O)(OH)(OEt)$ である。

【0126】

通常、 $R^{19}$ は、水素、 $C(O)(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである。

好ましくは、 $R^{19}$ は、水素、メチル、エチル、*tert*-ブチル、 $-(CH_2)_n-(COOC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-P(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $-(CH_2)_n-P(O)(OH)(OC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-(COOH)$ 、 $-(CH_2)_n-(CONH(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(CH_2)_n-(CONH_2)$ 、 $-(CH_2)_n-(CON(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(CH_2)_n-(SO_3H)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(COOC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(OH)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_nP(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_nP(O)(OH)(OC_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(COOH)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CONH(C_{1-8}\text{アルキル}))$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CONH_2)$ 、 $-(C(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))_n(CON(C_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル}))$

、 - (C(C<sub>1-8</sub>アルキル)(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> - (SO<sub>3</sub>H)、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> (COOC<sub>1-8</sub>アルキル)、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> (OH)、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> P(O)(OC<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> P(O)(OH)(OC<sub>1-8</sub>アルキル)、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> (COOH)、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> (CONH(C<sub>1-8</sub>アルキル))、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> (CONH<sub>2</sub>)、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> (CON(C<sub>1-8</sub>アルキル)(C<sub>1-8</sub>アルキル))、 - (CH(C<sub>1-8</sub>アルキル))<sub>n</sub> - (SO<sub>3</sub>H)である。

好ましくは、R<sup>19</sup>は、水素、メチル、エチル、tert-ブチルである。

#### 【0127】

通常、R<sup>20</sup>は、水素、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルである。好ましくは、R<sup>20</sup>は、水素、メチル、エチル、tert-ブチルである。

10

#### 【0128】

通常、R<sup>21</sup>は、水素、任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、または任意に置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルである。好ましくは、R<sup>21</sup>は、水素、メチル、エチル、tert-ブチルである。

#### 【0129】

通常、nは、1、2、3、4、または5である。好ましくは、nは、1、2、または3である。最も好ましくは、nは、1または2である。

#### 【0130】

通常、mは、1、2、3、4、または5である。好ましくは、mは、1、2、または3である。最も好ましくは、mは、1または2である。

20

#### 【0131】

本発明の化合物は、

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

30

1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4, 4 - ジエチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

40

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェネチルイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ[4.4]ノナン - 3 - イル) 尿素、

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ[4.4]ノナン - 3 - イル) 尿素、

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素、

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2, 5 - ジオキソ - 1', 3' - ジヒドロスピロ[イミダゾリジン - 4, 2' - インデン] - 1 - イル) 尿素、

50

- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェネチルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジエチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [ 4 , 5 ] デカン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) 尿素、
- ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 10 , 10 a - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 5 - b ] イソキノリン - 2 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - イル ) 尿素、
- ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 10 , 10 a - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 5 - b ] イソキノリン - 2 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 1 ' , 3 ' - ジヒドロスピロ [ イミダゾリジン - 4 , 2 ' - インデン ] - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェノキシメチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ イミダゾリジン - 4 , 2 ' ナフタレン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ イミダゾリジン - 4 , 2 ' ナフタレン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェノキシメチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - ( フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - イソブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - イソブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フラン - 2 - イル ) エチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フラン - 2 - イル ) エチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フルオロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、
- 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - フルオロフェネチル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、

[illegible]

2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) 酢酸エチル、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イルメチル ) - 4 -  
 メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ] 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 4 - ( 5 - エチル - 1 H - インドー  
 ル - 2 - イル ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ] 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジシクロプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミ  
 ダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - [ 2 , 5 - ジオキソ - 4 , 4 - ジ ( プロパン - 2 - イ  
 ル ) イミダゾリジン - 1 - イル ] 尿素、  
 3 - [ 1 - { [ ( 4 - ブロモフェニル ) カルバモイル ] アミノ } - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( プロパン - 2 - イル ) イミダゾリジン - 4 - イル ] プロピオン酸エチル、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - フェニ  
 ルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( - ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェ  
 ネチルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( + ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェ  
 ネチルイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( + ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 ( - ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - イソプロピル - 2  
 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシメチル ) - 4  
 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素、  
 4 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - エチル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - エチル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) エチル ) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) 酢酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル  
 - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) 酢酸、  
 3 - [ 1 - { [ ( 4 - ブロモフェニル ) カルバモイル ] アミノ } - 2 , 5 - ジオキソ - 4  
 - ( プロパン - 2 - イル ) イミダゾリジン - 4 - イル ] プロピオン酸、  
 3 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) プロピオン酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオ  
 キソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5  
 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 酢酸 t e r t - ブチル、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 -  
 ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸ジエチル、

10

20

30

40

50

2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N , N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸ジイソプロピル、  
 ( ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) メチル ) ホスホン酸水素エチル、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 2 - メチルプロピオン酸 t e r t - ブチル、  
 3 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) プロピオン酸 t e r t - ブチル、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 酢酸、  
 3 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) プロピオン酸、  
 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド、  
 2 - ( 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミド ) 2 - メチルプロピオン酸、  
 N - ( 2 - アミノ - 2 - オキソエチル ) - 2 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) ウレイド ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル ) アセトアミドである。

#### 【 0 1 3 2 】

いくつかの式 I の化合物およびいくつかのそれらの中間体は、それらの構造に少なくとも 1 つの不斉中心を有する。この不斉中心は、R または S 配置で存在し得、この R および S 表記は、Pure Appli . Chem . ( 1 9 7 6 ) 、 4 5 、 1 1 - 1 3 に記載の規則に従って使用される。

#### 【 0 1 3 3 】

「薬剂的に許容される塩」という用語は、上で特定される化合物の所望の生物学的活性を保持し、かつ望ましくない毒性効果をほとんどまたは全く示さない塩または複合体を指す。本発明に従う「薬剂的に許容される塩」は、式 I の化合物が形成することができる治療的に活性な非毒性塩基性または酸性塩形態を含む。

#### 【 0 1 3 4 】

塩基としてその遊離形態で生じる式 I の化合物の酸付加塩形態は、遊離塩基を無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等、または有機酸、例えば、酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロピオン酸、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、コハク酸、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、ギ酸等の適切な酸で処理することによって得られ得る ( Handbook of Pharmaceutical Salts , P . Heinrich Stahl & Camille G . Wermuth ( Eds ) , Verlag Helvetica Chimica Acta - Zurich , 2 0 0 2 , 3 2 9 - 3 4 5 ) 。

#### 【 0 1 3 5 】

その酸形態で生じる式 I の化合物の塩基付加塩形態は、その酸を無機塩基、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、アンモニア等、または有機塩基、例えば、L - アルギニン、エタノールアミン、ベタイン、ベンザチン、モルホリン等の適切な塩基で処理することによって得られ得る ( Handbook

10

20

30

40

50

of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahla  
l & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvet  
ica Chemica Acta - Zurich, 2002, 329 - 345)。

【0136】

式Iの化合物およびそれらの塩は、本発明の範囲内に含まれる溶媒和物の形態であり得る。そのような溶媒和物には、例えば、水和物、アルコラート等が含まれる。

【0137】

本発明に関して、1つの化合物または複数の化合物への言及は、特定の異性体形態が具体的に言及されない限り、その可能性のある異性体形態それぞれの化合物およびそれらの混合物を包含するよう意図される。

10

【0138】

本発明に従う化合物は、異なる多形形態で存在し得る。上の式に明確に示されていないが、そのような形態は、本発明の範囲内に含まれるよう意図される。

【0139】

N - ホルミルペプチド受容体様1受容体を伴う成分が存在すると見られる状態の治療または予防で用いる本発明の化合物が示される。

【0140】

別の実施形態では、薬剂的に許容される担体中に少なくとも1つの本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0141】

20

本発明のさらなる実施形態において、N - ホルミルペプチド受容体様1受容体の調節に関連した障害を治療するための方法が提供される。

【0142】

そのような方法は、例えば、それを必要とする対象に、治療的に有効な量の少なくとも1つの本発明の化合物を含有する医薬組成物を投与することによって行われ得る。

【0143】

N - ホルミルペプチド受容体様1受容体調節因子は、湿性および乾性加齢性黄斑変性症 (ARMD)、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、眼の後部を冒すアレルギー性眼疾患および状態、例えば、非滲出性加齢性黄斑変性症、滲出性加齢性黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症 (増殖性)、未熟児網膜症 (ROP)、急性黄斑視神経網膜症、中心性漿液性網脈絡膜症、類嚢胞黄斑浮腫、および糖尿病性黄斑浮腫を含む黄斑症および網膜変性；感染性角膜炎、ブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ管新生、ブドウ膜炎、網膜炎、および脈絡膜炎、例えば、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット網脈絡膜症、感染症 (梅毒、ライム病、結核症、トキソプラズマ症)、中間部ブドウ膜炎 (扁平部炎)、多発性脈絡膜炎、多発消失性白点症候群 (MEWDS)、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、蛇行性脈絡膜炎、網膜線維症およびブドウ膜炎症候群、フォークト・小柳・原田症候群；血管疾患 / 滲出性疾患、例えば、網膜動脈閉塞疾患、網膜中心静脈閉塞症、類嚢胞黄斑浮腫、播種性血管内凝固障害、網膜静脈分枝閉塞症、高血圧性眼底変化、眼虚血症候群、網膜動脈微細動脈瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭血管炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞症、頸動脈疾患 (CAD)、糖衣状分岐血管炎、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、家族性滲出性硝子体網膜症、およびイールズ病；外傷性 / 外科的状态、例えば、交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザーによって引き起こされる状態、光線力学療法によって引き起こされる状態、光凝固、手術中の低灌流、放射線網膜症、および骨髄移植網膜症；増殖性障害、例えば、増殖性硝子網膜症および網膜上膜、ならびに増殖性糖尿病網膜症；感染障害、例えば、眼ヒストプラズマ症、眼トキソカラ症、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感染に関連した網膜疾患、HIV感染に関連した脈絡膜疾患、HIV感染に関連したブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性外網膜壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核症、びまん性片側性亜急性視神経網膜炎、およびハエ蛆症；遺伝的障害、例えば、網膜

30

40

50



色素変性症、網膜ジストロフィーに関連した全身性障害、先天性定常夜盲症、錐体ジストロフィー、シュ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連鎖性網膜分離症、ソースビー眼底変性症、良性同心黄斑症、ピエッティ結晶性ジストロフィー、ならびに弾性線維性偽性黄色腫；網膜裂傷／裂孔、例えば、網膜剥離、黄斑円孔、および巨大網膜裂傷；腫瘍、例えば、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組み合わせ過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星状細胞腫、および眼内リンパ系腫瘍；ならびに眼の後部を冒す種々の他の疾患、例えば、点状脈絡膜内層症、急性後部多発性斑状色素上皮症、近視性網膜変性、および急性網膜色素上皮炎、全身性炎症性疾患、例えば、脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、HIV介在性レトロウイルス感染、冠動脈疾患を含む心臓血管障害、神経炎症、神経学的障害、疼痛性および免疫学的障害、喘息、アレルギー性障害、炎症、全身性エリテマトーデス、乾癬、CNS障害、例えば、アルツハイマー病、関節炎、敗血症、炎症性腸疾患、悪液質、狭心症、術後角膜炎、眼瞼炎、MGD、皮膚創傷治療、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、座瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、光線性角化症、ウイルス性疣贅、紫外線による老化、光老化リウマチ性関節炎および関連炎症障害、脱毛症、緑内障、静脈枝閉塞、ベスト卵黄様黄斑変性、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、ならびに光受容体またはRPEのいずれかの任意の他の変性疾患を含むが、これらに限定されない眼の炎症性疾患の治療に有用である（Perretti, Mauro et al. *Pharmacology & Therapeutics* 127 (2010) 175 - 188）。

#### 【0144】

これらの化合物は、眼炎症性疾患：湿性および乾性加齢性黄斑変性症（ARMD）、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、眼の後部を冒すアレルギー性眼疾患および状態、例えば、非滲出性加齢性黄斑変性症、滲出性加齢性黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症（増殖性）、未熟児網膜症（ROP）、急性黄斑視神経網膜症、中心性漿液性網脈絡膜症、類嚢胞黄斑浮腫、および糖尿病性黄斑浮腫を含む黄斑症および網膜変性；感染性角膜炎、ブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ管新生、ブドウ膜炎、網膜炎、および脈絡膜炎、例えば、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット網脈絡膜症、感染症（梅毒、ライム病、結核症、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多発性脈絡膜炎、多発消失性白点症候群（MEWDS）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、蛇行性脈絡膜炎、網膜線維症およびブドウ膜炎症候群、フォークト・小柳・原田症候群；血管疾患／滲出性疾患、例えば、網膜動脈閉塞疾患、網膜中心静脈閉塞症、類嚢胞黄斑浮腫、播種性血管内凝固障害、網膜静脈分枝閉塞症、高血圧性眼底変化、眼虚血症候群、網膜動脈微細動脈瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭血管炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞症、頸動脈疾患（CAD）、糖衣状分岐血管炎、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、家族性滲出性硝子体網膜症、およびイールズ病；外傷性／外科的状態、例えば、交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザーによって引き起こされる状態、光線力学療法によって引き起こされる状態、光凝固、手術中の低灌流、放射線網膜症、および骨髄移植網膜症；増殖性障害、例えば、増殖性硝子網膜症および網膜上膜、ならびに増殖性糖尿病網膜症；感染障害、例えば、眼ヒストプラズマ症、眼トキソカラ症、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感染に関連した網膜疾患、HIV感染に関連した脈絡膜疾患、HIV感染に関連したブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性外網膜壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核症、びまん性片側性亜急性視神経網膜炎、およびハエ蛆症；遺伝的障害、例えば、網膜色素変性症、網膜ジストロフィーに関連した全身性障害、先天性定常夜盲症、錐体ジストロフィー、シュ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連鎖性網膜分離症、ソースビー眼底変性症、良性同心黄斑症、ピエッティ結晶性ジストロフィー、ならびに弾性線維性偽性黄色腫；網膜裂傷／裂孔、例えば、網膜剥離、黄斑円孔、および巨大網膜裂傷；腫瘍、例えば、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組み合わせ過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星状細胞腫、および眼内リンパ系腫瘍；ならびに眼の後部を冒す種々の他の疾患、例えば、点状脈絡膜内層症、急性後部多発性斑状色素上皮症、近視性網膜変性、および急性網膜色素上皮炎、全身性炎症性疾患、例えば、脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、H I V 介在性レトロウイルス感染、冠動脈疾患を含む心臓血管障害、神経炎症、神経学的障害、疼痛性および免疫学的障害、喘息、アレルギー性障害、炎症、全身性エリテマトーデス、乾癬、C N S 障害、例えば、アルツハイマー病、関節炎、敗血症、炎症性腸疾患、悪液質、狭心症、術後角膜炎、眼瞼炎、M G D、皮膚創傷治癒、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、座瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、光線性角化症、ウイルス性疣贅、紫外線による老化、リウマチ性関節炎および関連炎症障害、脱毛症、緑内障、静脈枝閉塞、ペスト卵黄様黄斑変性、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（P V R）、ならびに光受容体またはR P Eのいずれかの任意の他の変性疾患の治療を含むが、これらに限定されないN - ホルミルペプチド受容体様1受容体調節によって緩和される一連の状態および疾患を有するヒトを含む哺乳動物の治療に有用である。

#### 【0145】

本発明のさらに別の実施形態において、F P R L - 1受容体の調節に関連した障害を治療するための方法が提供される。そのような方法は、例えば、それを必要とする対象に、治療的に有効な量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはそれらの任意の組み合わせ、またはその薬剂的に許容される塩、水和物、溶媒和物、結晶形態、および個々の異性体、鏡像体、およびジアステレオマーを投与することによって行われ得る。

#### 【0146】

本発明は、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、眼の後部を冒すアレルギー性眼疾患および状態、例えば、非滲出性加齢性黄斑変性症、滲出性加齢性黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、急性黄斑視神経網膜症、中心性漿液性網脈絡膜症、類嚢胞黄斑浮腫、および糖尿病性黄斑浮腫を含む黄斑症および網膜変性；感染性角膜炎、ブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ管新生、ブドウ膜炎、網膜炎、および脈絡膜炎、例えば、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、パードショット網脈絡膜症、感染症（梅毒、ライム病、結核症、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多発性脈絡膜炎、多発消失性白点症候群（M E W D S）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、蛇行性脈絡膜炎、網膜線維症およびブドウ膜炎症候群、フォークト・小柳・原田症候群；血管疾患／滲出性疾患、例えば、網膜動脈閉塞疾患、網膜中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固障害、網膜静脈分枝閉塞症、高血圧性眼底変化、眼虚血症候群、網膜動脈微細動脈瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭血管炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞症、頸動脈疾患（C A D）、糖衣状分岐血管炎、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、家族性滲出性硝子体網膜症、およびイールズ病；外傷性／外科的状態、例えば、交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザーによって引き起こされる状態、光線力学療法によって引き起こされる状態、光凝固、手術中の低灌流、放射線網膜症、および骨髄移植網膜症；増殖性障害、例えば、増殖性硝子網膜症および網膜上膜、ならびに増殖性糖尿病網膜症；感染障害、例えば、眼ヒストプラズマ症、眼トキソカラ症、推定眼ヒストプラズマ症候群（P O H S）、眼内炎、トキソプラズマ症、H I V 感染に関連した網膜疾患、H I V 感染に関連した脈絡膜疾患、H I V 感染に関連したブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性外網膜壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核症、びまん性片側性亜急性視神経網膜炎、およびハエ蛆症；遺伝的障害、例えば、網膜色素変性症、網膜ジストロフィーに関連した全身性障害、先天性定常夜盲症、錐体ジストロフィー、シュタルガルト病および黄色斑眼底、ペスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖性網膜分離症、ソースビー眼底変性症、良性同心黄斑症、ピエッティ結晶性ジストロフィー、ならびに弾性線維性偽性黄色腫；網膜裂傷／裂孔、例えば、網膜剥離、黄斑円孔、および巨大網膜裂傷；腫瘍、例えば、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組み合わせ過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星状細胞腫、および眼内リンパ系腫瘍；ならびに眼の後部を冒す種々の他の疾患、例えば、点状脈絡膜内層症、急性後部多発性斑状色素上皮症、近視性網膜変性、および急性網膜色素上皮炎、全身性炎症性疾患、例えば、脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、H I V 介在性レトロウイルス感染、冠動脈疾患を含む心臓血管障害、神経炎症、神経学的障害、疼痛性および免疫学的障害、喘息、アレルギー性障害、炎症、全身性エリテマトーデス、乾癬、C N S 障害、例えば、アルツハイマー病、関節炎、敗血症、炎症性腸疾患、悪液質、狭心症、術後角膜炎症、眼瞼炎、M G D、皮膚創傷治療、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、座瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、光線性角化症、ウイルス性疣贅、紫外線による老化、リウマチ性関節炎および関連炎症障害、脱毛症、緑内障、静脈枝閉塞、ベスト卵黄様黄斑変性、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（P V R）、ならびに光受容体またはR P Eのいずれかの任意の他の変性疾患を含むが、これらに限定されない眼の炎症性疾患の治療用の薬剤の製造のための式Iの化合物またはその薬剤的に許容される塩の使用に関する。

10

#### 【0147】

任意の所与の患者に投与される化合物の実際の量は、状態の重症度、患者の年齢および体重、患者の全身の健康状態、その状態の原因、ならびに投与経路等の関連状況を考慮して医師によって決定される。

#### 【0148】

患者に、錠剤、液剤、カプセル剤、粉末等の任意の許容できる形態で化合物を経口投与するか、あるいは特に患者が吐き気に苦しむ場合、他の経路が望ましくあり得るか、または必要であり得る。そのような他の経路には、例外なく、経皮、非経口、皮下、鼻腔内、インプラントステントを介する経路、髄腔内、硝子体内、眼に局所的な経路、目に戻す経路、筋肉内、静脈内、および直腸内送達様式が含まれ得る。さらに、製剤は、一定期間にわたって活性化化合物の放出を遅延させるか、または治療過程中の所定の時間に放出される薬物の量を注意深く制御するように設計され得る。

20

#### 【0149】

本発明の別の実施形態では、医薬組成物の薬剤的に許容される担体中に少なくとも1つの本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。「薬剤的に許容される」という語句は、担体、希釈剤、または賦形剤が、製剤の他の成分と適合しなくてはならず、かつそのレシピエントに有害ではないことを意味する。

30

#### 【0150】

本発明の医薬組成物を固体、溶液、エマルジョン、分散剤、パッチ、ミセル、リボソーム等の形態で使用してもよく、結果として生じる組成物は、腸内または非経口適用に好適な有機もしくは無機担体または賦形剤と混合して、活性成分として1つ以上の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物を、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐薬、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に好適な任意の他の形態のために、例えば、通常为非毒性の薬剤的に許容される担体と合わせてもよい。使用することができる担体には、固体、半固体、または液体形態で、グルコース、ラクトース、アカシアガム、ゼラチン、マンニトール、デンプンペースト、三ケイ酸マグネシウム、滑石、トウモロコシデンプン、ケラチン、コロイド状シリカ、ジャガイモデンプン、尿素、中鎖トリグリセリド、デキストラン、および調製物の製造における使用に好適な他の担体が含まれる。加えて、補助剤、安定剤、増粘剤、および着色剤、ならびに香料も使用され得る。本発明の化合物は、プロセスまたは疾患状態に所望の影響をもたらすのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

40

#### 【0151】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、舐剤、水性もしくは油性懸濁液、分散型粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の経口使用に好適な形態であり得る。経口使用を目的とした組成物を、医薬組成物を製造するための当技術分野で既知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、薬剤的に洗練された口当たりの良い調製物を提

50

供するために、スクロース、ラクトース、またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、冬緑油、またはサクランボ油等の香味剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される1つ以上の作用物質を含有し得る。非毒性の薬剂的に許容される賦形剤と混合した本発明の化合物を含有する錠剤も既知の方法で製造され得る。使用される賦形剤は、例えば、(1)炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤、(2)トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、またはアルギン酸等の造粒剤および崩壊剤、(3)トラガカントガム、トウモロコシデンプン、ゼラチン、またはアカシア等の結合剤、ならびに(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、または滑石等の潤滑剤であり得る。錠剤は、コーティングされていないか、または既知の技法を用いてコーティングして、消化管内での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期間にわたる持続作用を提供し得る。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延物質を用いてもよい。

10

#### 【0152】

いくつかの場合において、経口使用のための製剤は、硬ゼラチンカプセル剤の形態であってもよく、本発明の化合物は、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンと混合される。それらは、軟ゼラチンカプセル剤の形態であってもよく、本発明の化合物は、水もしくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合される。

#### 【0153】

医薬組成物は、注入可能な滅菌懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて既知の方法に従って製剤化され得る。注入可能な滅菌調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注入可能な滅菌溶液または懸濁液、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液であってもよい。滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリド、脂肪酸(オレイン酸を含む)、ゴマ油、ココナツ油、ピーナッツ油、綿実油等の天然に存在する植物油、またはオレイン酸エチル等の合成脂肪ビヒクルを含む任意の無刺激性の固定油を用いてもよい。緩衝液、防腐剤、抗酸化物質等を必要に応じて組み込んでもよい。

20

#### 【0154】

本発明の化合物を、薬物を直腸投与するために坐薬の形態で投与してもよい。これらの組成物は、本発明の化合物を、常温では固体であるが、直腸空洞内で液化および/または溶解して薬物を放出するココアバター、ポリエチレングリコールの合成グリセリドエステル等の好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製し得る。

30

#### 【0155】

個々の対象の症状の重症度に大きなばらつきがある場合があり、かつそれぞれの薬物が独自の治療特性を有するため、それぞれの対象に用いられる正確な投与方法および投与量は、施術者の裁量に委ねられる。

#### 【0156】

本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物における薬剤として、N - ホルミルペプチド受容体様1(FPR1)受容体のアゴニストまたは機能的アンタゴニストによる治療に应答する疾患の治療および/または症状の緩和に有用である。したがって、本発明のさらなる実施形態において、N - ホルミルペプチド受容体様1(FPR1)受容体の調節に関連した障害を治療するための方法が提供される。そのような方法は、例えば、それを必要とする対象に、治療的に有効な量の少なくとも1つの本発明の化合物を含有する医薬組成物を投与することによって行われ得る。本明細書で使用されるとき、「治療的に有効な量」という用語は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医が探し求めるそれを必要とする対象の生物学的または医学的応答を引き出す医薬組成物の量を意味する。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

40

#### 【0157】

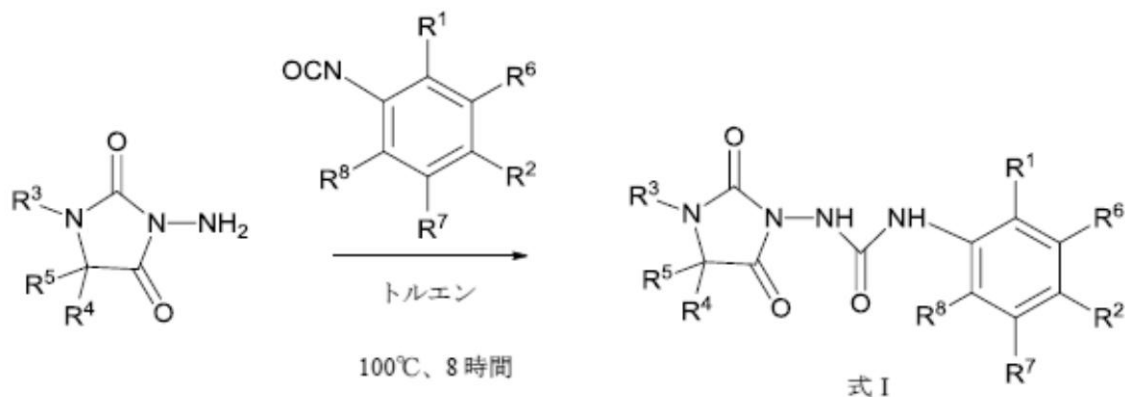
50

本発明は、式 I の化合物を調製するためのプロセスにも関する。本発明に従う式 I の化合物を、有機合成化学の当業者が理解する従来の方法と同様に調製してもよい。以下に示される合成スキーム 1 は、本発明に従う化合物がどのように作製され得るかを説明する。

スキーム 1

【 0 1 5 8 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 5 9 】

本発明の範囲内の化合物は、スキーム 1 に示されるように調製し得る。概して、3 - アミノ - 2, 4 - イミダゾリジンジオンをトルエン中のイソシアヌ酸フェニルと 100 で反応させて、式 I の化合物を得てもよい。この段階において、当業者であれば、本発明の範囲に入る多くのさらなる化合物は、様々な一般的な化学反応を行うことによって調製し得ることを理解するであろう。ある特定の化学変換の詳細は、実施例で提供される。

20

【 0 1 6 0 】

当業者であれば、以下のスキームを日常的に修正し、および / または適合させて、式 I によって包含される任意の本発明の化合物を合成することができるであろう。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 6 1 】

前述の概要および以下の詳細な説明が双方ともに単に例示および説明するものあって、特許請求される本発明を限定するものではないことを理解されたい。本明細書で使用されるとき、単数形の使用は、別途具体的に記述されない限り、複数形を含む。

30

【 0 1 6 2 】

本発明の化合物が鏡像体形態、ならびにジアステレオマー形態で存在し得るように、本発明の化合物のうちのいくつかは 1 つ以上の不斉中心を含有し得ることは、当業者に容易に明らかとなるであろう。別途具体的に言及されない限り、本発明の範囲は、すべての鏡像体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含む。本発明の化合物のうちのいくつかは、薬剂的に許容される酸または塩基で塩を形成してもよく、本明細書に記載の化合物のそのような薬剂的に許容される塩もまた本発明の範囲内である。

【 0 1 6 3 】

本発明は、すべての薬剂的に許容される同位体濃縮化合物を含む。本発明の任意の化合物は、濃縮された状態であるか、または天然比とは異なる 1 個以上の同位体原子を含有してもよく、例えば、水素<sup>1</sup>H (もしくは H) の代わりに重水素<sup>2</sup>H (もしくは D)、または<sup>12</sup>C の代わりに<sup>13</sup>C 濃縮物質を使用する等である。同様の置換を N、O、および S において用いてもよい。同位体の使用は、本発明の分析面ならびに治療面で役立ち得る。例えば、重水素の使用は、本発明の化合物の代謝 (速度) を変化させることによって生体内半減期を増加させ得る。これらの化合物を、同位体濃縮試薬を用いることによって説明される調製物に従って調製してもよい。

40

【 0 1 6 4 】

以下の実施例は、単に例証目的のためのものであって、本発明を限定することを意図するものではなく、いかなる方法によっても本発明を限定すると解釈されるべきではない。

50

当業者であれば、本発明の精神または範囲を超えることなく以下の実施例に変更および修正を加えることができることを理解するであろう。

【0165】

当業者に明らかであるように、個々の異性体形態は、従来の方法でその混合物を分離することによって得られ得る。例えば、ジアステレオ異性体の場合、クロマトグラフ分離を用いてもよい。

【0166】

化合物名をACDバージョン12.5で生成し、実施例で使いたいいくつかの中間体名および試薬名は、Chem Bio Draw Ultraバージョン12.0、ACDバージョン12.5、またはMDL ISIS Draw 2.5 SP1のAuto Nom 2000等のソフトウェアで生成した。

10

【0167】

概して、化合物の特徴付けをNMRスペクトルを用いて行い、300または600MHzのVarianに記録し、室温で得た。化学シフトは、内部TMSまたは溶媒シグナルのいずれかに対してppm単位で与えられる。旋光度を、Perkin Elmer Polarimeter 341(20で589nm、Na/Halランプ)に記録した。

【0168】

合成が記載されていないすべての試薬、溶媒、触媒を、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、Syn Chem、Chem-Impex、MIC-scientific, Ltd等の化学物質販売業者から購入するが、いくつかの既知の中間体は公開されている手順に従って調製した。

20

【0169】

通常、本発明の化合物を、別途言及されない限り、シリカカラムを用いてTeledyne-ISCO CombiFlash上でカラムクロマトグラフィー(自動カラム)によって精製した。

30

【0170】

ラセミ化合物の鏡像体をキラル固定相高圧液体クロマトグラフィーによって分離した。

【0171】

以下の略語を実施例で使用する。

【0172】

Et <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
THF	テトラヒドロフラン	
h	時間	
DEA	ジエタノールアミン	
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	トリフルオロ酢酸	
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ジクロロメタン	
EtOAc	酢酸エチル	
NaHCO <sub>3</sub>	重炭酸ナトリウム	
CDCl <sub>3</sub>	重水素化クロロホルム	10
MeOH	メタノール	
CD <sub>3</sub> OD	重水素化メタノール	
HCl	塩酸	
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸アンモニウム	
KCN	シアン化カリウム	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム	
DMSO	ジメチルスルホンアミド	
Pd(OAc) <sub>2</sub>	酢酸パラジウム	
DDQ	2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノベンゾキノン	20
RT	室温	
i-PrMgCl-THF	テトラヒドロフラン中のイソプロピルマグネシウムクロリド	
EtOH	エタノール	
DMF	ジメチルホルムアミド	
NH <sub>3</sub>	アンモニウム	
KOH	水酸化カリウム	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
LiOH	水酸化リチウム	
ClCO <sub>2</sub> Et	クロロギ酸エチル	30

## 【0173】

以下の合成手順は、本発明に従う化合物がどのように作製され得るかを説明する。当業者であれば、以下のスキームを日常的に修正し、および/または適合させて、式Iによって包含される任意の本発明の化合物を合成することができるであろう。

## 【実施例】

## 【0174】

## 実施例1

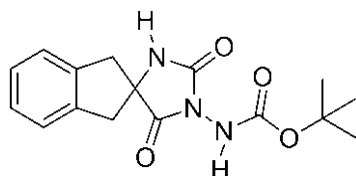
## 【0175】

## 中間体1

(2, 5-ジオキソ-1', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 2'-インデン]-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

## 【0176】

## 【化28】



## 【0177】

10

20

30

40

50

ジオキサン ( 10 mL ) 中ジ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル - メタノン ( C A S 登録番号 530 - 62 - 1 ) ( 486 mg、3 mmol ) の溶液に、ジオキサン ( 10 mL ) 中 1, 1 - ヒドラジンカルボン酸ジメチルエチルエステル ( C A S 登録番号 870 - 46 - 2 ) ( 330 mg、2.5 mmol ) の溶液を添加し、周囲温度で 90 分間攪拌した。その後、2 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボン酸メチルエステル ( C A S 登録番号 199330 - 64 - 8 ) ( 570 mg、2.5 mmol ) を固体として反応物に添加し、その直後に  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 505 mg、5 mmol ) を添加した。その後、反応物を 65 になるまで 4 時間加熱した。反応混合物を約 15 mL まで濃縮し、周囲温度で静置させた。中間体 1 が白色の固体として分離し、濾過によって収集した。

【 0178 】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.50 ( s、9 H )、3.16 ( br d、 $J = 15 \text{ Hz}$ 、2 H )、3.69 ( d、 $J = 15 \text{ Hz}$ 、2 H )、7.23 ( br s、4 H )。

【 0179 】

実施例 2

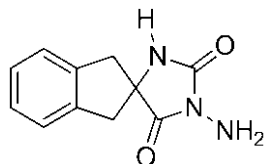
【 0180 】

中間体 2

1 - アミノ - 1', 3' - ジヒドロスピロ [ イミダゾリジン - 4, 2' - インデン ] - 1 - イル ) - 2, 5 - ジオン

【 0181 】

【 化 29 】



【 0182 】

冷 ( - 78 ) 中間体 1 ( 300 mg、0.94 mmol ) に、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  ( 3 mL ) を添加した。その後、冷却浴を除去し、攪拌した反応混合物を周囲温度で温めた。30 分後、すべての  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  を除去し、粗混合物をアルカリ性になるまで  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチした。この混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (  $2 \times 30 \text{ mL}$  ) で抽出した。有機層を合わせ、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、この溶媒を減圧下で除去した。中間体 2 を単離した。

【 0183 】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 3.10 ( d、 $J = 16.2 \text{ Hz}$ 、2 H )、3.51 ( d、 $J = 16.2 \text{ Hz}$ 、2 H )、7.19 ~ 7.25 ( m、4 H )。

【 0184 】

実施例 3

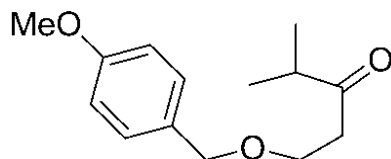
【 0185 】

中間体 3

1 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) - 4 - メチルペンタン - 3 - オン

【 0186 】

【 化 30 】



【 0187 】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 8 mL ) 中 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 3 - オン ( C A S 登録番号 132350 - 33 - 5 ) ( 580 mg、5 mmol ) の冷溶液 ( 0 ) に、カンフ



アースルホン酸 ( 58 mg ) を添加し、続いて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 8 mL ) 中 4 - メトキシベンジル - 2 , 2 , 2 - トリクロロアセトイミデート ( C A S 登録番号 89238 - 99 - 3 ) ( 1.42 g、5 mmol ) の溶液を添加し、室温で 16 時間撹拌した。反応物を、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 10 mL ) を添加することによってクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 30 mL ) で抽出した。有機層を乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  )、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン中  $\text{EtOAc}$  を溶出剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。中間体 3 を無色の油として単離した。

【 0188 】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.10 ( d、 $J = 6.9 \text{ Hz}$ 、6 H )、2.50 ~ 2.67 ( m、1 H )、2.74 ( t、 $J = 6.6 \text{ Hz}$ 、2 H )、3.71 ( t、 $J = 6.6 \text{ Hz}$ 、2 H )、3.80 ( s、3 H )、4.44 ( s、2 H )、6.84 ~ 6.89 ( m、2 H )、7.21 ~ 7.27 ( m、2 H )。

10

【 0189 】

実施例 4

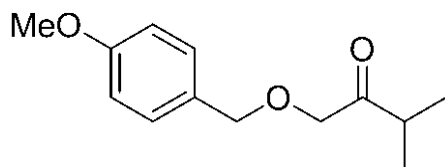
【 0190 】

中間体 4

1 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) - 3 - メチルブタン - 2 - オン

【 0191 】

【 化 31 】



20

【 0192 】

$\text{THF}$  ( 10 mL ) 中  $N$  - メトキシ - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) -  $N$  - メチルアセトアミド ( C A S 登録番号 191731 - 32 - 5 ) ( 856 mg、3.6 mmol ) の冷 ( - 78 ) 溶液に、 $i$  -  $\text{PrMgCl}$  -  $\text{THF}$  溶液を添加した。その後、反応物を室温に温め、2 時間撹拌し、反応混合物を冷 2  $N$   $\text{HCl}$  に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  で抽出し、有機層を乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  )、溶媒を減圧下で除去した。粗混合物を、ヘキサン中  $\text{EtOAc}$  を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。中間体 4 を無色の油として単離した。

30

【 0193 】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.08 ( d、 $J = 6.7 \text{ Hz}$ 、6 H )、2.70 ~ 2.91 ( m、1 H )、3.80 ( s、3 H )、4.10 ( s、2 H )、4.52 ( s、2 H )、6.88 ( d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、2 H )、7.28 ( d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、2 H )。

【 0194 】

実施例 5

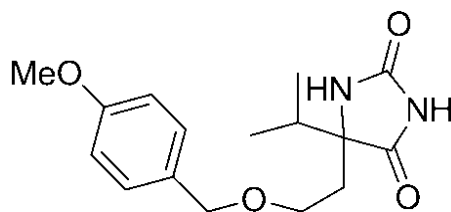
【 0195 】

中間体 5

5 - イソ - プロピル - 5 - ( 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

【 0196 】

【 化 32 】



50

## 【0197】

中間体3 (1.82 g、10 mmol)、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (4.24 g、40 mmol)、KCN (2.5 g、37.5 mmol)、および EtOH (20 mL) の混合物を60℃になるまで15時間加熱した。粗混合物を短いセライトカラムを通して濾過した。その後、溶媒を減圧下で除去し、中間体5を固体として単離した。

## 【0198】

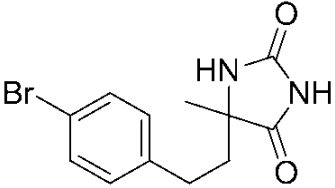
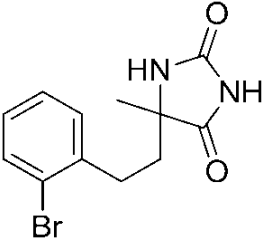
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (d、 $J = 4.2 \text{ Hz}$ 、3H)、0.96 (d、 $J = 4.2 \text{ Hz}$ 、3H)、1.90 ~ 2.21 (m、3H)、3.41 ~ 3.60 (m、2H)、3.78 (s、3H)、4.34 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1H)、4.38 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1H)、6.80 ~ 6.90 (m、2H)、7.20 ~ 7.27 (m、2H)。 10

## 【0199】

中間体6から10を、中間体5を得るための実施例5に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表1に示される。

## 【0200】

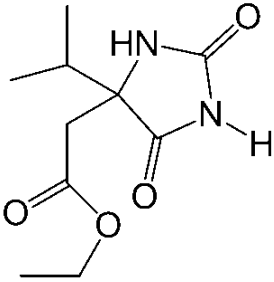
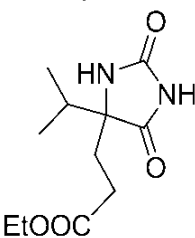
【表 1】

中間体 番号	IUPAC名 構造	出発物質	$^1\text{H}$ NMR $\delta$ (ppm)
6	5-(4-ブロモフェニル)- 5-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 	4-(4-ブロモフェ ニル)ブタン-2-オ ン  CAS登録番号89 201-84-3	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{O}$ D) : $\delta$ 1.36 (s 、3H)、1.78~ 1.87 (m、1H) 、1.90~2.02 (m、1H)、2.3 8~2.45 (m、1 H)、2.58~2. 65 (m、1H)、7 .10 (d、J=7. 8Hz、2H)、7. 38 (d、J=7.8 Hz、2H)。
7	5-(2-ブロモフェニル)- 5-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 	4-(2-ブロモフェ ニル)ブタン-2-オ ン  CAS登録番号35 06-68-1	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{O}$ D) : $\delta$ 1.42 (s 、3H)、1.84~ 1.92 (m、1H) 、1.99~2.07 (m、1H)、2.5 8~2.66 (m、1 H)、2.80~2. 88 (m、1H)、7 .02~7.10 (m 、1H)、7.22~ 7.28 (m、2H) 、7.52 (dd、J =7.8、1.2Hz 、1H)。

10

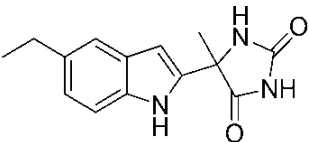
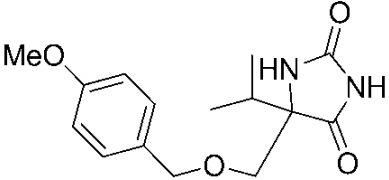
20

30

8	<p>2-(4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)酢酸エチル</p> 	<p>4-メチル-3-オキソペンタン酸エチル</p> <p>CAS登録番号7152-15-0</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (DMSO-<math>d_6</math>) : <math>\delta</math> 0.80 (d、<math>J=7.5\text{ Hz}</math>、3H)、0.88 (d、<math>J=7.5\text{ Hz}</math>、3H)、1.18 (t、<math>J=7.4\text{ Hz}</math>、3H)、1.82 (七重線、<math>J=7.5\text{ Hz}</math>、1H)、2.70 (m、2H)、4.03 (m、2H)。</p>
9	<p>3-(4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)プロピオン酸エチル</p> 	<p>5-メチル-4-オキソヘキサン酸エチル</p> <p>CAS登録番号54857-48-6</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz、<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.91 (d、<math>J=7.5\text{ Hz}</math>、3H)、0.98 (d、<math>J=7.5\text{ Hz}</math>、3H)、1.24 (t、<math>J=7.2\text{ Hz}</math>、3H)、1.90~2.38 (m、5H)、4.11 (q、<math>J=7.2\text{ Hz}</math>、2H)。</p>

10

20

10	<p>5-(5-エチル-1-H-インドール-2-イル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>1-(5-エチル-1-H-インドール-2-イル) エタノン</p> <p>CAS登録番号16244-23-8</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (600MHz、CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.25 (t、J=7.2Hz、3H)、1.84 (s、3H)、2.69 (q、J=7.2Hz、2H)、6.39 (s、1H)、6.95 (d、J=8.2Hz、1H)、7.12 (d、J=8.2Hz、1H)、7.18 (s、1H)。</p>
11	<p>5-イソプロピル-5-(2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>中間体4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.88 (d、J=7.3Hz、3H)、0.91 (d、J=7.3Hz、3H)、1.94~2.07 (m、1H)、3.62 (d、J=4.7Hz、2H)、3.80 (s、3H)、4.44 (s、2H)、6.86 (d、J=8.5Hz、2H)、7.20 (d、J=8.5Hz、2H)。</p>

【0201】

実施例6

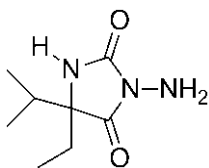
【0202】

中間体12

3-アミノ-5-エチル-5-イソプロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【0203】

【化33】



【0204】

5-エチル-5-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン(CAS登録番号98492-91-2)(2.47g、14.53mmol)およびヒドラジン水和物(10mL)の混合物を、密封管中で150℃で5日間加熱した。粗混合物を、MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:19)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。中間体12を白色の固体として単離した。

【0205】

10

20

30

40

50

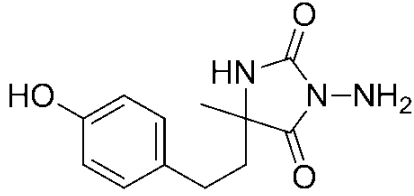
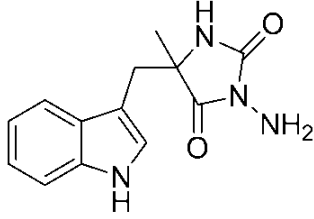
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 0.78 ~ 0.92 (m, 6H)、0.95 (d,  $J = 6.00\text{ Hz}$ , 3H)、1.78 (q,  $J = 7.33\text{ Hz}$ , 2H)、1.96 ~ 2.06 (m, 1H)。

【0206】

中間体13から19を、中間体12を得るための実施例6に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表2に示される。

【0207】

【表2】

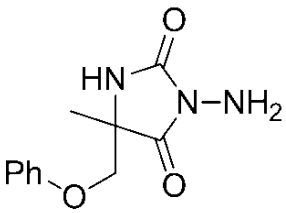
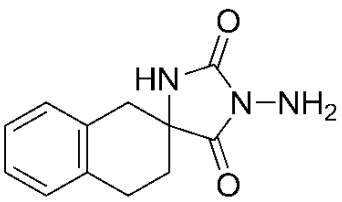
中間体 番号	IUPAC名 構造	出発物質	$^1\text{H}$ NMR $\delta$ (ppm)
13	3-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン 	5-(4-ヒドロキシフェニルエチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン  CAS登録番号91567-45-2	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 1.39 (s, 3H)、1.80 ~ 1.92 (m, 1H)、1.98 ~ 2.42 (m, 1H)、2.30 ~ 2.40 (m, 1H)、2.50 ~ 2.60 (m, 1H)、6.66 ~ 6.70 (m, 2H)、6.90 ~ 7.05 (m, 2H)。
14	5-((1H-インドール-3-イル)メチル)-3-アミノ-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン 	2,4-イミダゾリジンジオン、5-(1H-インドール-3-イルメチル)-5-メチル-  CAS登録番号54585-06-7	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 1.49 (s, 3H)、3.05 (d, $J = 15.0\text{ Hz}$ , 1H)、3.25 (d, $J = 15.0\text{ Hz}$ , 1H)、6.99 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H)、7.05 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H)、7.06 (s, 1H)、7.28 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H)、7.55 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H)。

10

20

30

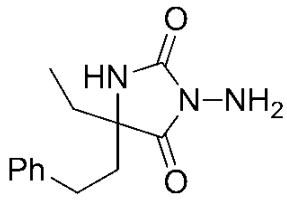
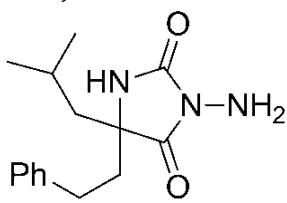
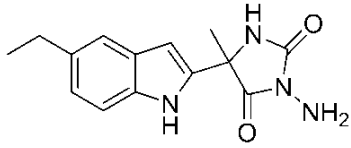
40

15	<p>3-アミノ-5-メチル-5-(フェノキシメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>5-メチル-5-(フェノキシメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号554445-55-5</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.44 (s, 3H)、4.00 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)、4.17 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)、6.88~6.98 (m, 3H)、7.20~7.25 (m, 2H)。</p>
16	<p>1-アミノ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[イミダゾリジン-4,2'-ナフタレン]-2,5-ジオン</p> 	<p>3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[イミダゾリジン-4,2'-ナフタレン]-2,5-ジオン</p> <p>CAS登録番号52094-70-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.80~1.95 (m, 1H)、2.05~2.20 (m, 1H)、2.76~2.90 (m, 1H)。2.99 (dt, <math>J=8.1, 4.0\text{ Hz}</math>, 2H)、3.22~3.27 (m, 1H)、7.05~7.20 (m, 4H)。</p>

10

20

30

17	<p>3-アミノ-5-エチル-5-フェネチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>5-エチル-5-フェネチルイミダゾリジン-2,4-ジオン CAS登録番号857817-27-7</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.85 ~ 0.95 (m, 3H)、1.65 ~ 2.15 (m, 4H)、2.44 (dt, <math>J=12.6</math>, 5.6 Hz, 1H)、2.62 (dt, <math>J=12.4</math>, 4.8 Hz, 1H)、7.12 ~ 7.19 (m, 3H)、7.21 ~ 7.29 (m, 2H)。</p>
18	<p>3-アミノ-5-イソブチル-5-フェネチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>5-イソブチル-5-フェネチルイミダゾリジン-2,4-ジオン CAS登録番号858206-01-6</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.80 ~ 1.00 (m, 6H)、1.55 ~ 1.90 (m, 5H)、2.25 ~ 2.45 (m, 1H)、2.55 ~ 2.70 (m, 1H)。7.10 ~ 7.20 (m, 3H)、7.25 ~ 7.29 (m, 2H)。</p>
19	<p>3-アミノ-5-(5-エチル-1-H-インドール-2-イル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>中間体10</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.23 (t, <math>J=7.2</math> Hz, 3H)、1.82 (s, 3H)、2.66 (q, <math>J=7.2</math> Hz, 2H)、6.40 (s, 1H)、6.90 ~ 7.0 (m, 1H)、7.15 ~ 7.31 (m, 2H)。</p>



## 実施例 7

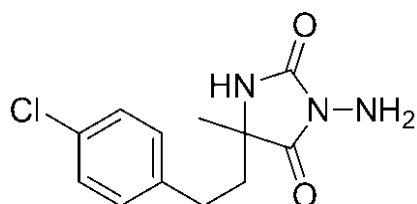
【0209】

## 中間体 20

3 - アミノ - 5 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

【0210】

【化34】



10

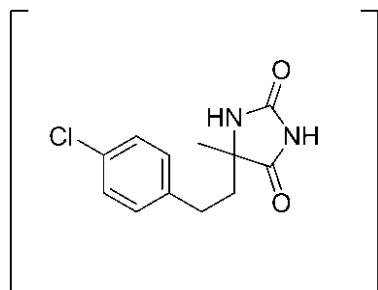
【0211】

4 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタン - 2 - オン ( C A S 登録番号 3 5 0 6 - 7 5 - 0 ) ( 1 . 8 2 g 、 1 0 m m o l ) 、 ( N H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 . 2 4 g 、 4 0 m m o l ) 、 K C N ( 2 . 5 g 、 3 7 . 5 m m o l ) 、 および E t O H ( 2 0 m L ) の混合物を 6 0 になるまで 1 5 時間加熱した。粗混合物を短い C e l i t e カラムを通して濾過した。その後、溶媒を減圧下で除去した。

【0212】

20

【化35】



【0213】

30

中間体 5 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンを茶色の固体として単離した。5 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 4 0 0 m g 、 1 . 9 m m o l ) およびヒドラジン水和物 ( 4 m L ) の混合物を、密封管中で 1 0 0 になるまで 5 時間に加熱した。この混合物を、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 M e O H を溶出剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、中間体 2 0 を白色の固体として単離した。

【0214】

<sup>1</sup>H NMR ( C D <sub>3</sub> O D ) : 1 . 4 0 ( s 、 3 H ) 、 1 . 8 2 ~ 1 . 9 5 ( m 、 1 H ) 、 2 . 0 1 ~ 2 . 1 0 ( m 、 1 H ) 、 2 . 4 0 ~ 2 . 4 6 ( m 、 1 H ) 、 2 . 5 8 ~ 2 . 6 6 ( m 、 1 H ) 、 7 . 1 4 ( d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H ) 、 7 . 2 5 ( d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H ) 。

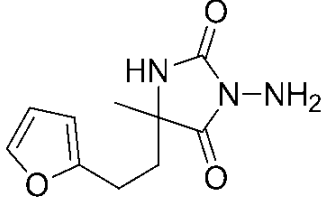
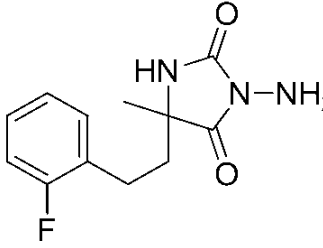
40

【0215】

中間体 2 1 ~ 3 1 を、中間体 2 0 を得るための実施例 7 に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表 3 に示される。

【0216】

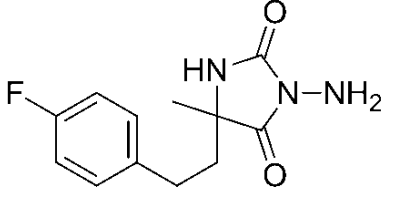
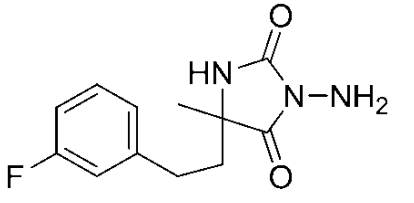
【表 3】

中間体 番号	IUPAC名 構造	出発物質	化合物の <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)
21	3-アミノ-5-(2-フラン-2-イル)エチル-5-メチル イミダゾリジン-2,4-ジオン 	4-(フラン-2-イル)ブタン-2-オン CAS登録番号69 9-17-2	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.32 (s, 3H)、1.82~1.90 (m, 1H)、2.01~2.10 (m, 1H)、2.48~2.49 (m, 2H)、5.99~6.03 (m, 1H)、6.27 (dd, J=3.1、1.9Hz、1H)、7.31~7.35 (m, 1H)。
22	3-アミノ-5-(2-フルオロ フェネチル)-5-メチルイミダ ゴリジン-2,4-ジオン 	4-(2-フルオロフェ ニル)ブタン-2- オン CAS登録番号63 416-65-9	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.41 (s, 3H)、1.83~1.93 (m, 1H)、2.05~2.08 (m, 1H)、2.42~2.51 (m, 1H)、2.62~2.71 (m, 1H)、7.01 (t, J=9.6Hz、1H)、7.07 (t, J=8.4Hz、1H)、7.18~7.22 (m, 2H)。

10

20

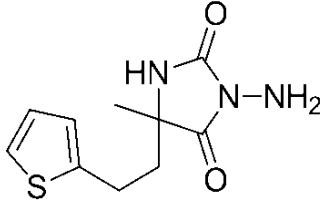
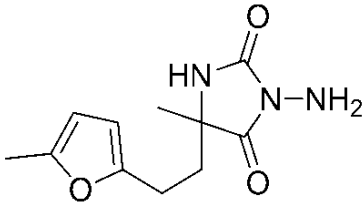
30

23	<p>3-アミノ-5-(4-フルオロフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(4-フルオロフェニル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号63416-61-5</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.40 (s, 3H)、1.80~2.10 (m, 2H)、2.35~2.45 (m, 1H)、2.55~2.70 (m, 1H)、6.97 (t, <math>J=9.0\text{ Hz}</math>, 2H)、7.15 (dd, <math>J=9.0, 5.4</math>, 2H)。</p>
24	<p>3-アミノ-5-(3-フルオロフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(3-フルオロフェニル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号3508-77-2</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.41 (s, 3H)、1.85~1.95 (m, 1H)、2.05~2.10 (m, 1H)、2.40~2.50 (m, 1H)、2.60~2.70 (m, 1H)、6.82~6.94 (m, 2H)、6.96 (d, <math>J=7.9\text{ Hz}</math>, 1H)、7.27 (q, <math>J=7.2\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

20

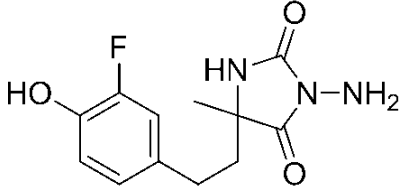
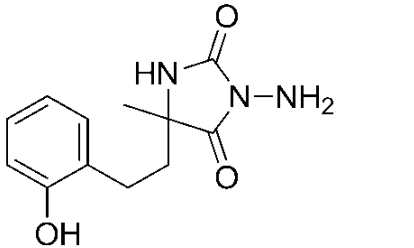
30

25	<p>3-アミノ-5-メチル-5-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(チオフェン-2-イル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号59594-93-3</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.40 (s, 3H)、1.96~2.10 (m, 1H)、2.10~2.16 (m, 1H)、2.66~2.72 (m, 1H)、2.68~2.88 (m, 1H)、6.77~6.80 (m, 1H)、6.86~6.91 (m, 1H)、7.15~7.18 (m, 1H)。</p>
26	<p>3-アミノ-5-メチル-5-(2-(5-メチルフラン-2-イル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(5-メチルフラン-2-イル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号13679-56-6</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.38 (s, 3H)、1.89~1.98 (m, 1H)、2.12~2.20 (m, 1H)、2.20 (s, 3H)、2.39~2.50 (m, 1H)、2.55~2.65 (m, 1H)、5.82~5.90 (m, 2H)。</p>

10

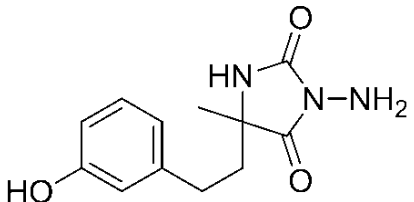
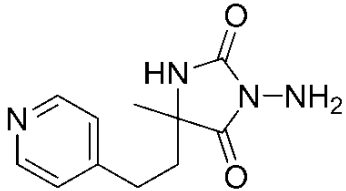
20

30

27	<p>3-アミノ-5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェネチル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号173851-92-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.40 (s, 3H)、1.83~1.92 (m, 1H)、1.94~2.10 (m, 1H)、2.25~2.45 (m, 1H)、2.50~2.70 (m, 1H)、6.72~6.89 (m, 3H)。</p>
28	<p>3-アミノ-5-(2-ヒドロキシフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(2-ヒドロキシフェネチル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号61844-32-4</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.40 (s, 3H)、1.76~2.15 (m, 2H)、2.35~2.47 (m, 1H)、2.60~2.74 (m, 1H)、6.68~6.75 (m, 2H)、6.97~7.05 (m, 2H)。</p>

10

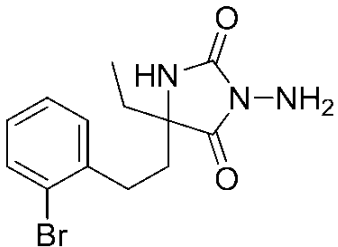
20

29	<p>3-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(3-ヒドロキシフェネチル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号56363-73-6</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.40 (s, 3H)、1.80~1.93 (m, 1H)、1.95~2.03 (m, 1H)、2.38 (dt, <math>J=12.8</math>, 5.0 Hz, 1H)、2.59 (dt, <math>J=12.8</math>, 5.0 Hz, 1H)、6.56~6.65 (m, 3H)、7.02~7.10 (m, 1H)。</p>
30	<p>3-アミノ-5-メチル-5-(ピリジン-4-イル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>4-(ピリジン-4-イル)ブタン-2-オン</p> <p>CAS登録番号35250-71-6</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.42 (s, 3H)、1.87~2.02 (m, 1H)、2.05~2.14 (m, 1H)、2.50~2.58 (m, 1H)、2.62~2.70 (m, 1H)、7.23~7.31 (m, 2H)、8.36~8.45 (m, 2H)。</p>

10

20

30

31	<p>3-アミノ-5-(2-ブロモフェネチル)-5-エチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>1-(2-ブロモフェニル)ペンタン-3-オン</p> <p>CAS登録番号97640-57-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.91 (t, <math>J=1.64\sim 1.94</math> (m, 6H)、2.00 (td, <math>J=9.3</math>、5.1 Hz、1H)、2.61 (td, <math>J=9.9</math>、5.1 Hz、1H)、2.84 (td, <math>J=9.9</math>、5.1 Hz、1H)、7.07~7.131 (m, 1H)、7.21~7.31 (m, 2H)、7.51 (d, <math>J=8.1</math> Hz、1H)。</p>
----	--	--	--

10

【0217】

実施例8

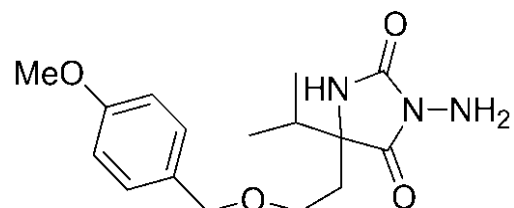
【0218】

中間体32

3-アミノ-5-イソプロピル-5-(2-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【0219】

【化36】



30

【0220】

中間体5 (320 mg、1.05 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、DMF (3 mL)、THF (3 mL) の混合物を70℃まで加熱し、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (CAS登録番号17508-17-7) (224 mg、1.55 mmol) を一度に添加した。15分間隔で、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (CAS登録番号17508-17-7) (毎回112 mg) および $\text{K}_2\text{CO}_3$  (120 mg) を4回添加した。混合物を室温まで冷却し、EtOAc (70 mL) で抽出し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、溶媒を除去した。粗中間体を、ヘキサン中EtOAcを溶出剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、中間体32を単離した。

40

【0221】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.86 (d,  $J=4.2$  Hz、3H)、0.95 (d,  $J=4.2$  Hz、3H)、1.94~2.00 (m、2H)、2.18~2.22 (m、1H)、3.45~3.50 (m、2H)、3.77 (s、3H)、4.26 (d,  $J=10.8$  Hz、1H)、4.34 (d,  $J=10.8$  Hz、1H)、6.82~6.90 (m、2H)、7.20~7.24 (m、2H)。

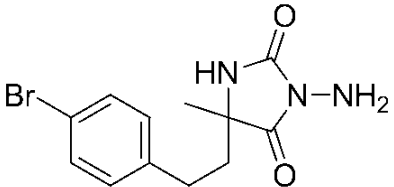
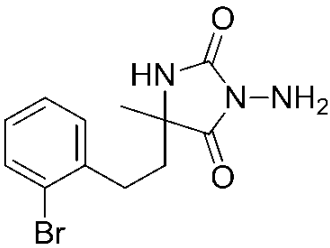
50

## 【 0 2 2 2 】

中間体 3 3 から 3 9 を、中間体 3 2 を得るための実施例 8 に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表 4 に示される。

## 【 0 2 2 3 】

## 【表 4】

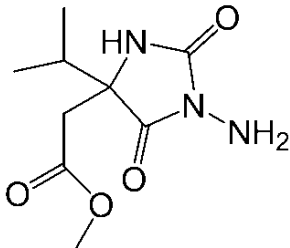
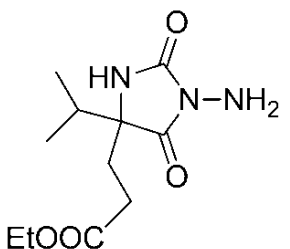
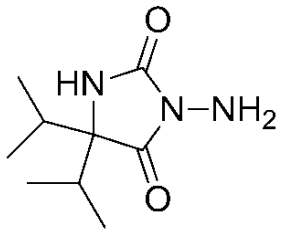
中間体 番号	IUPAC名 構造	出発物質	$^1\text{H}$ NMR $\delta$ (ppm)
3 3	3-アミノ-5-(4-ブロモフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン 	中間体 6	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 1.40 (s, 3H)、1.83~1.92 (m, 1H)、2.00~2.09 (m, 1H)、2.38~2.47 (m, 1H)、2.58~2.67 (m, 1H)、7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)。
3 4	3-アミノ-5-(2-ブロモフェネチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン 	中間体 7	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 1.43 (s, 3H)、1.84~1.92 (m, 1H)、1.99~2.07 (m, 1H)、2.56~2.66 (m, 1H)、2.76~2.86 (m, 1H)、7.02~7.10 (m, 1H)、7.22~7.26 (m, 2H)、7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)。

10

20

30



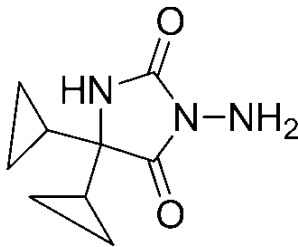
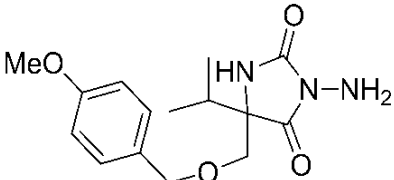
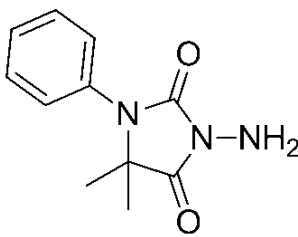
35	2-(1-アミノ-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)酢酸エチル 	中間体8	$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 0.76 (d, $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 0.84 (d, $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.10 (t, $J=7.4\text{ Hz}$ , 3H), 1.85 (七重線, $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.76 (m, 2H), 4.01 (m, 2H)。
36	3-(1-アミノ-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)プロピオン酸エチル 	中間体9	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 0.87 (d, $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 0.97 (d, $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.23 (t, $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.95~2.30 (m, 5H), 4.12 (q, $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H)。
37	3-アミノ-5,5-ジイソプロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン 	5,5-ジイソプロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン  CAS登録番号52532-01-1	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 2.23 (七重線, 2H), 1.00 (d, 6H), 0.95 (d, 6H)。

10

20

30

40

38	<p>3-アミノ-5,5-ジシクロプロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>5,5-ジシクロプロピル2,4-イミダゾリジンジオン CAS登録番号7250-75-1</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) : <math>\delta</math> 1.49 (m, 2H)、0.68-0.58 (m, 2H)、0.52-0.36 (m, 6H)。</p>
39	<p>3-アミノ-5-イソプロピル-5-(2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>中間体11</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.86 (d、J=4.2 Hz、3H)、0.95 (d、J=4.2 Hz、3H)、1.94~2.00 (m、2H)、2.18~2.22 (m、1H)、3.45~3.50 (m、2H)、3.77 (s、3H)、4.26 (d、J=10.8 Hz、1H)、4.34 (d、J=10.8 Hz、1H)、6.82~6.90 (m、2H)、7.20~7.24 (m、2H)。</p>
40	<p>3-アミノ-5,5-ジメチル-1-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> 	<p>5,5-ジメチル-1-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン CAS登録番号138027-72-2</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) : <math>\delta</math> 7.52-7.40 (m、3H)、7.29-7.22 (m、2H)、1.49 (s、6H)。</p>

【0224】

実施例9

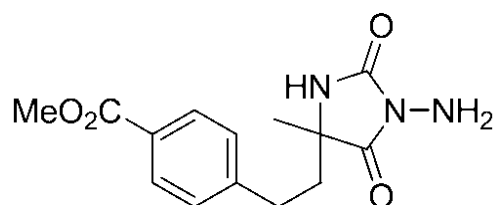
【0225】

中間体41

4-(2-(1-アミノ-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸メチル

【0226】

## 【化 3 7】



## 【 0 2 2 7】

中間体 33 (460 mg、1.5 mmol)、ホスフィン、1,1'-(1,3-プロパンジイル)ビス[1,1-ジシクロヘキシル-、テトラフルオロホウ酸塩(1-)](CAS登録番号1002345-50-7)(40 mg、0.08 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(9 mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(600 mg、4.5 mmol)、分子篩(4、600 mg)、DMSO(6 mL)を一酸化炭素で泡立て、その後、MeOH(250 mg)を反応物に添加し、反応物をゴム隔膜で覆い、一酸化炭素充填バルーンをその隔膜に挿入した。反応物を75 になるまで16時間加熱し、溶媒を減圧下で除去することによって後処理し、粗製物を5%7N NH<sub>3</sub>-MeOHおよび95%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。中間体 41を白色の固体として単離した。

10

## 【 0 2 2 8】

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 1.41(s, 3H)、1.90~1.97(m, 1H)、2.07~2.14(m, 1H)、2.52~2.54(m, 1H)、2.66~2.71(m, 1H)、3.88(s, 3H)、7.27(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.91(dd, J=8.4, 1.8 Hz, 2H)。

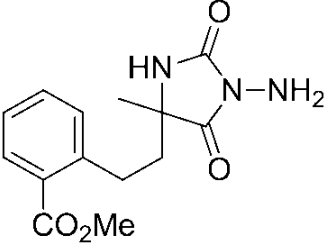
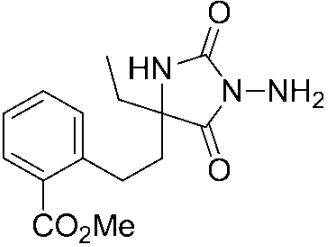
20

## 【 0 2 2 9】

中間体 42および43を、中間体 41を得るための実施例 9に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表 5に示される。

## 【 0 2 3 0】

【表 5】

中間体 番号	IUPAC名 構造	出発物質	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm)
42	2-(2-(1-アミノ-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸メチル 	中間体34	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.41 (s、3H)、1.82~2.10 (m、2H)、2.64~2.80 (m、1H)、2.95~3.10 (m、1H)、3.80 (s、3H)、7.20~7.30 (m、1H)、7.45 (t、J=7.2Hz、2H)、7.83 (d、J=7.2Hz、1H)。
43	2-(2-(1-アミノ-4-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸メチル 	中間体31	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 0.89 (t、J=7.5Hz、3H)、1.70~2.10 (m、4H)、2.45~2.65 (m、2H)、3.88 (s、3H)、7.24~7.35 (m、2H)、7.46 (td、J=7.5、1.5Hz、1H)、7.84 (dd、J=7.5、1.5Hz、1H)。

【0231】

実施例10

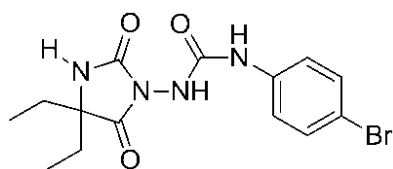
【0232】

化合物1

1-(4-ブロモフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素

【0233】

【化38】



【0234】

トルエン(5mL)中3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

(CAS登録番号1007-61-0)(70mg、0.4mmol)、イソシアン酸4-プロモフェニル(CAS登録番号2493-02-9)(80mg、0.4mmol)の混合物を100で8時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却した時点で、化合物1が白色の固体として分離し、これを濾過によって収集し、高真空下で乾燥させた。

【0235】

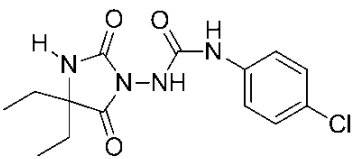
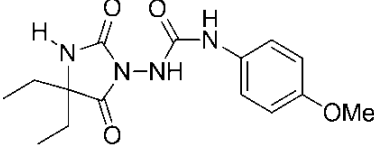
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.95 (br s, 6H)、1.65~1.75 (m, 2H)、1.81~1.91 (m, 2H)、7.36 (d,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H)、7.40 (d,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H)。

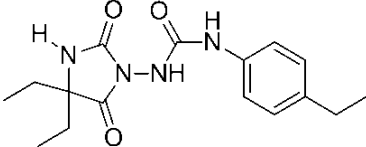
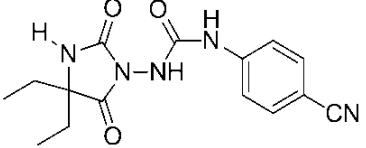
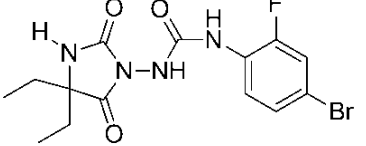
【0236】

化合物2から68を、化合物1を得るための実施例10に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表6に示される。

【0237】

【表6】

化合物番号	IUPAC名	出発物質	化合物の $^1\text{H}$ NMR $\delta$ (ppm)
2	1-(4-クロロフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素 	3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン  CAS登録番号1007-61-0 イソシアン酸4-クロロフェニル CAS登録番号104-12-1	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 0.95 (br s, 6H)、1.65~1.75 (m, 2H)、1.81~1.95 (m, 2H)、7.36 (d, $J=6.00\text{Hz}$ , 2H)、7.40 (d, $J=6.00\text{Hz}$ , 2H)。
3	1-(4-メトキシフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素 	3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン  CAS登録番号1007-61-0 イソシアン酸4-メトキシフェニル CAS登録番号5416-93-3	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 0.94 (br s, 6H)、1.68~1.78 (m, 2H)、1.80~1.95 (m, 2H)、3.75 (s, 3H)、6.85 (d, $J=9.00\text{Hz}$ , 2H)、7.28 (d, $J=9.00\text{Hz}$ , 2H)。

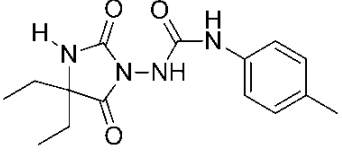
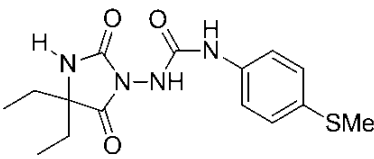
4	<p>1-(4-エチルフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号1007-61-0</p> <p>イソシアン酸4-エチルフェニル</p> <p>CAS登録番号23138-50-3</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.94 (t, <math>J=7.5\text{ Hz}</math>, 6H), 1.19 (t, <math>J=7.8\text{ Hz}</math>, 3H), 1.62~1.95 (m, 4H), 2.60 (q, <math>J=7.8\text{ Hz}</math>, 2H), 7.11 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 2H), 7.29 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>
5	<p>1-(4-シアノフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号1007-61-0</p> <p>イソシアン酸4-シアノフェニル</p> <p>CAS登録番号40465-45-0</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.95 (br s, 6H), 1.69~1.78 (m, 2H), 1.82~1.95 (m, 2H), 7.62 (s, 4H)。</p>
6	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号1007-61-0</p> <p>イソシアン酸4-ブロモ-2-フルオロフェニル</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.94 (t, <math>J=7.2\text{ Hz}</math>, 6H), 1.63~1.95 (m, 4H), 7.27 (dd, <math>J=1.2, 9.0\text{ Hz}</math>, 1H), 7.36 (dd, <math>J=1.8, 9.0\text{ Hz}</math>, 1H), 7.90 (t, <math>J=8.7\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

20

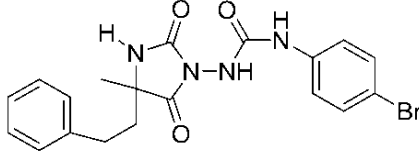
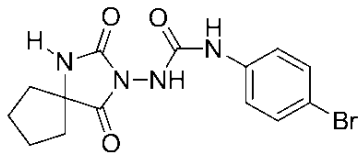
30

40

7	<p>1-(4-メチルフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号1007-61-0 イソシアン酸4-メチルフェニル CAS登録番号622-58-2</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.94 (br s, 6H), 1.63~1.78 (m, 2H), 1.80~1.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 7.09 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 2H), 7.26 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>
8	<p>1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号1007-61-0 イソシアン酸4-チオメチルフェニル CAS登録番号1632-84-4</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.95 (br s, 6H), 1.68~1.78 (m, 2H), 1.82~1.90 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 7.22 (d, <math>J=6.6\text{ Hz}</math>, 2H), 7.35 (d, <math>J=6.6\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>

10

20

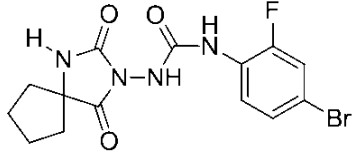
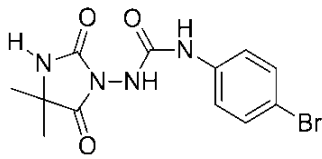
9	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>イミダゾリジンジオン, 3-アミノ-5-メチル-5-(2-フェニルエチル)-</p> <p>CAS登録番号956437-87-9 イソシアン酸4-ブロモフェニル CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H), 1.94~2.01 (m, 1H), 2.07~2.17 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.66~2.75 (m, 1H), 7.14~7.19 (m, 3H), 7.22~7.31 (m, 2H), 7.37 (d, <math>J=5.86\text{ Hz}</math>, 2H), 7.41 (d, <math>J=5.86\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>
10	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号16252-62-3 イソシアン酸4-ブロモフェニル CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.75~1.90 (m, 6H), 2.15~2.25 (br s, 2H), 7.36 (d, <math>J=6.6\text{ Hz}</math>, 2H), 7.41 (d, <math>J=6.6\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>

10

20

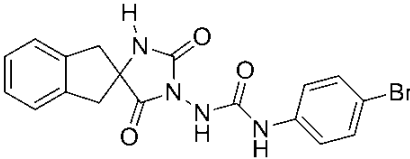
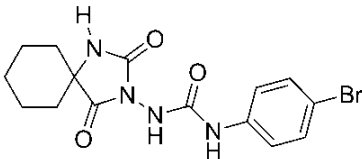
30



11	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号16252-62-3</p> <p>イソシアン酸4-ブロモ-2-フルオロフェニル</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.84~1.94 (m, 6H)、2.15~2.25 (m, 2H)、7.28 (dt, <math>J=1.5</math>、9.0Hz、1H)、7.36 (dd, <math>J=1.2</math>、9.0Hz、1H)、7.89 (t, <math>J=9.0</math>Hz、1H)。</p>
12	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>2,4-イミダゾリジン-3-アミノ-5,5-ジメチル-イソシアン酸4-ブロモフェニル</p> <p>CAS登録番号1123-44-0</p> <p>イソシアン酸4-ブロモフェニル</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.52 (s, 6H)、7.27 (d, <math>J=8.4</math>Hz、2H)、7.46 (d, <math>J=8.4</math>Hz、2H)。</p>

10

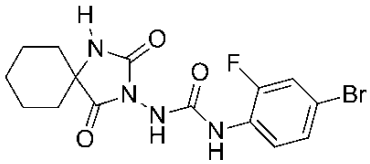
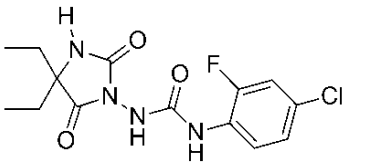
20

13	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(2,5-ジオキソ-1',3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4,2'-インデン]-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体2</p> <p>イソシアン酸4-ブロモフェニル</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 3.22 (d, <math>J=16.2</math>Hz、2H)、3.58 (d, <math>J=16.2</math>Hz、2H)、7.20~7.22 (m、2H)、7.24~7.30 (m、2H)、7.37 (d, <math>J=8.4</math>Hz、2H)、7.41 (d, <math>J=8.4</math>Hz、2H)。</p>
14	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)尿素</p> 	<p>1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン, 3-アミノ</p> <p>CAS登録番号16252-63-4</p> <p>イソシアン酸4-ブロモフェニル</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.40~1.90 (m, 10H)、7.36 (d, <math>J=8.4</math>Hz、2H)、7.41 (d, <math>J=8.4</math>Hz、2H)。</p>

30

40

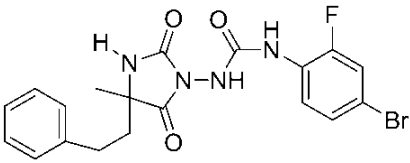
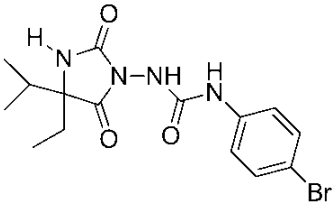
50

15	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)尿素</p> 	<p>1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン, 3-アミノ</p> <p>CAS登録番号16252-63-4 イソシアン酸4-ブロモ-2-フルオロフェニル</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.40~1.90 (m, 10H)、7.28 (dd, <math>J=10.4, 2.2\text{ Hz}</math>, 1H)、7.36 (dd, <math>J=10.4, 2.2\text{ Hz}</math>, 1H)、7.86 (t, <math>J=8.6\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>
16	<p>1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号1007-61-0 イソシアン酸4-クロロ-2-フルオロフェニル</p> <p>CAS登録番号69922-26-5</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.96 (t, <math>H=7.2\text{ Hz}</math>, 6H)、1.65~1.91 (m, 4H)、7.12 (dd, <math>J=8.79, 2.34\text{ Hz}</math>, 1H)、7.22 (dd, <math>J=10.84, 2.34\text{ Hz}</math>, 1H)、7.93 (t, <math>J=8.79\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

20

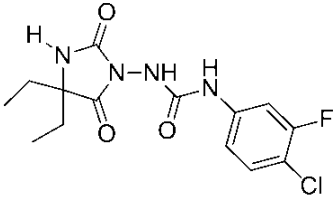
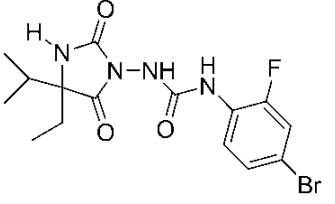
30

17	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>2,4-イミダゾリジンジオン, 3-アミノ-5-メチル-5-(2-フェニルエチル)-</p> <p>CAS登録番号956437-87-9 イソシアン酸4-ブロモ-2-フルオロフェニル CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.49 (s, 3H)、1.90~2.01 (m, 1H)、2.07~2.19 (m, 1H)、2.50 (br s, 1H)、2.66~2.78 (m, 1H)、7.12~7.20 (m, 3H)、7.22~7.37 (dd, J=10.55, 2.05 Hz, 1H)、7.91 (t, J=8.79 Hz, 2H)。</p>
18	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-エチル-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体12</p> <p>4-ブロモフェニルイソシアン酸 CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90~1.05 (m, 9H)、1.83 (q, J=7.33 Hz, 2H)、1.98~2.10 (m, 1H)、7.34 (d, J=7.33 Hz, 2H)、7.40 (d, J=7.33 Hz, 2H)。</p>

10

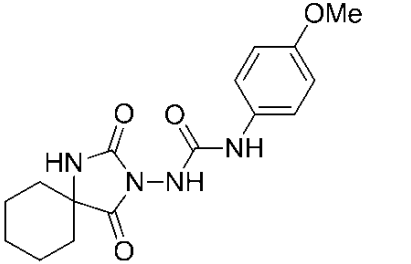
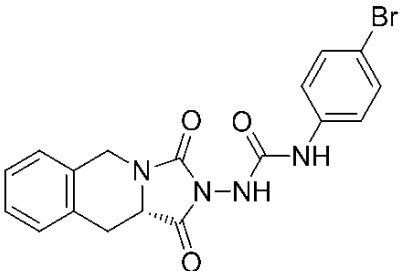
20

30

19	<p>1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>3-アミノ-5,5-ジエチルイミダゾリジン-2,4-ジオン</p> <p>CAS登録番号1007-61-0</p> <p>イソシアン酸4-クロロ-3-フルオロフェニル</p> <p>CAS登録番号51163-28-1</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.90~1.05 (m, 9H)、1.83 (q, <math>J=7.33\text{ Hz}</math>, 2H)、1.98~2.10 (m, 1H)、7.34 (d, <math>J=7.33\text{ Hz}</math>, 2H)、7.40 (d, <math>J=7.33\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>
20	<p>1-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-エチル-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体12</p> <p>イソシアン酸4-プロモ-2-フルオロフェニル</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.90~1.05 (m, 9H)、1.83 (q, <math>J=7.23\text{ Hz}</math>, 2H)、1.98~2.12 (m, 1H)、7.27 (d, <math>J=10.55, 2.05\text{ Hz}</math>, 1H)、7.36 (dd, <math>J=10.55, 2.05\text{ Hz}</math>, 1H)、7.89 (t, <math>J=8.79\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

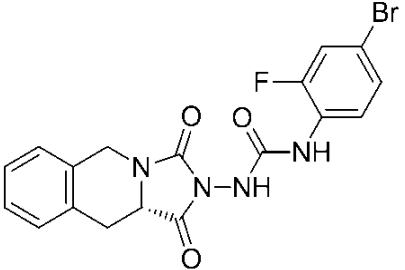
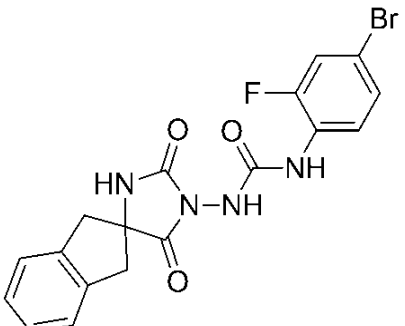
20

2 1	<p>1 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) 尿素</p> 	<p>3 - アミノ - 1, 3 - ジアザスピロ [4, 5] デカン - 2, 4 - ジオン</p> <p>CAS登録番号16252-63-4</p> <p>1 - イソシアナート - 4 - メトキシベンゼン</p> <p>CAS登録番号5416-93-3</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.35 ~ 1.90 (m, 10H)、3.76 (s, 3H)、6.85 (d, <math>J=9.1\text{ Hz}</math>, 2H)、7.29 (d, <math>J=9.1\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>
2 2	<p>(S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (1, 3 - ジオキソ - 10, 10a - ジヒドロイミダゾ [1, 5-b] イソキノリン - 2 (1H, 3H, 5H) - イル) 尿素</p> 	<p>(S) - 2 - アミノ - 10, 10a - ジヒドロイミダゾ [1, 5-b] イソキノリン - 1, 3 (2H, 5H) - ジオン</p> <p>CAS登録番号128609-05-2</p> <p>1 - ブロモ - 4 - イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 3.27 (dd, <math>J=15.6, 4.2\text{ Hz}</math>, 2H)、4.34 (dd, <math>J=11.4, 4.2\text{ Hz}</math>, 1H)、4.49 (d, <math>J=16.8\text{ Hz}</math>, 1H)、4.97 (d, <math>J=16.8\text{ Hz}</math>, 1H)、7.23 ~ 7.30 (m, 4H)、7.35 ~ 7.48 (m, 4H)。</p>

10

20

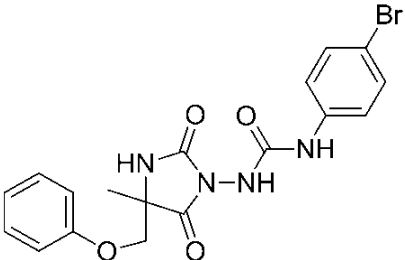
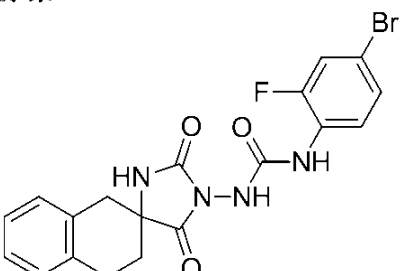
30

23	<p>(S) - 1 - (4-ブromo-2-フルオロフェニル) - 3 - (1, 3-ジオキソ-10, 10a-ジヒドロイミダゾ [1, 5-b] イソキノリン-2 (1H, 3H, 5H) -イル) 尿素</p> 	<p>(S) - 2-アミノ-10, 10a-ジヒドロイミダゾ [1, 5-b] イソキノリン-1, 3 (2H, 5H) -ジオン</p> <p>CAS登録番号128609-05-2</p> <p>4-ブromo-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 3.02 (t, <math>J=13.8\text{ Hz}</math>, 1H)、3.27 (dd, <math>J=15.0, 4.2\text{ Hz}</math>, 1H)、4.35 (d, <math>J=11.4\text{ Hz}</math>, 1H)、4.49 (d, <math>J=16.8\text{ Hz}</math>, 1H)、4.98 (d, <math>J=16.8\text{ Hz}</math>, 1H)、7.20~7.42 (m, 6H)、7.88 (t, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>
24	<p>1 - (4-ブromo-2-フルオロフェニル) - 3 - (2, 5-ジオキソ-1', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 2'-インデン] -1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体2</p> <p>4-ブromo-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 3.23 (d, <math>J=16.2\text{ Hz}</math>, 2H)、3.58 (d, <math>J=16.2\text{ Hz}</math>, 2H)、7.20~7.27 (m, 4H)、7.27~7.30 (m, 1H)、7.37 (dd, <math>J=10.6, 2.1\text{ Hz}</math>, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

20

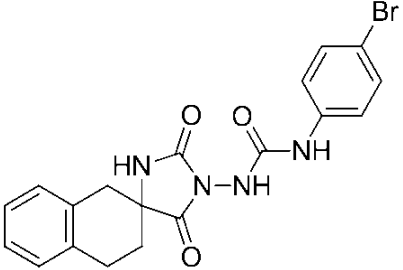
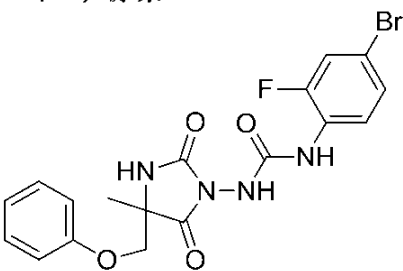
30

25	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-(フェノキシメチル)イミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体15</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.55 (s、3H)、4.07 (d、<math>J=9.0\text{Hz}</math>、1H)、4.22 (d、<math>J=9.0\text{Hz}</math>、1H)、6.95 (t、<math>J=6.6\text{Hz}</math>、3H)、7.26 (t、<math>J=8.4\text{Hz}</math>、2H)、7.38 (d、<math>J=9.0\text{Hz}</math>、2H)、7.41 (d、<math>J=9.0\text{Hz}</math>、2H)。</p>
26	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2,5-ジオキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[イミダゾリジン-4,2'ナフタレン-1-イル]尿素</p> 	<p>中間体16</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.95~2.10 (m、1H)、2.15~2.30 (m、1H)、2.76~3.05 (m、3H)、3.30~3.34 (m、1H)、7.05~7.20 (m、4H)、7.25~7.35 (m、1H)、7.38 (dd、<math>J=10.5</math>、2.3、1H)、7.91 (t、<math>J=8.6\text{Hz}</math>、1H)。</p>

10

20

30

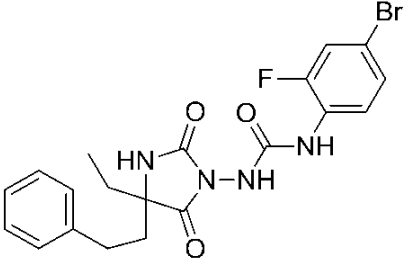
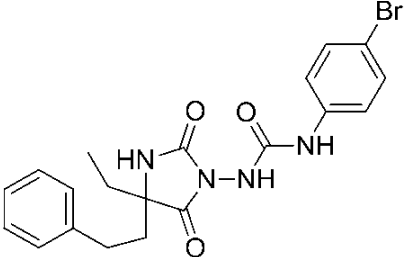
27	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2,5-ジオキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[イミダゾリジン-4,2'-ナフタレン-1-イル]尿素</p> 	<p>中間体16</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.95~2.10 (m, 1H)、2.15~2.30 (m, 1H)、2.76~3.05 (m, 3H)。3.30~3.34 (m, 1H)、7.05~7.20 (m, 4H)、7.25~7.35 (m, 1H)、7.38 (dd, <math>J=10.5</math>, 2.3, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.6</math> Hz, 1H)。</p>
28	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-(フェノキシメチル)イミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体15</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.54 (s, 3H)、4.07 (d, <math>J=8.4</math> Hz, 1H)、4.22 (d, <math>J=8.4</math> Hz, 1H)、6.94~6.99 (m, 3H)、7.26~7.31 (m, 3H)、7.35~7.38 (m, 1H)、7.41 (t, <math>J=8.4</math> Hz, 1H)。</p>

10

20

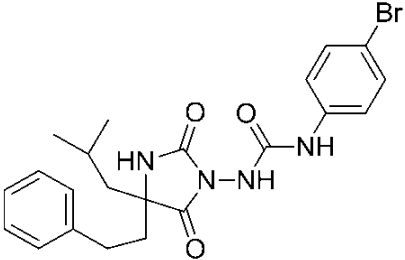
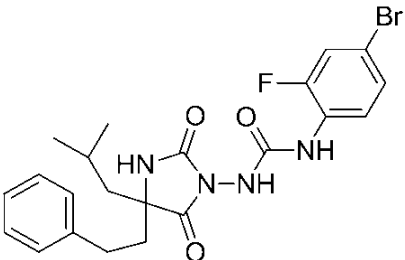
30



29	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-エチル-2,5-ジオキソ-4-(フェネチル)イミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体17</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.93~1.00 (m, 3H)、1.70~2.20 (m, 4H)、2.60~2.75 (m, 2H)、7.12~7.19 (m, 3H)、7.25~7.23 (m, 3H)、7.36 (dd, <math>J=10.5</math>、2.1, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.6</math> Hz、1H)。</p>
30	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-エチル-2,5-ジオキソ-4-(フェネチル)イミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体17</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.93~1.00 (m, 3H)、1.70~2.20 (m, 4H)、2.60~2.75 (m, 2H)、7.12~7.19 (m, 3H)、7.22~7.27 (m, 2H)、7.33~7.42 (m, 4H)。</p>

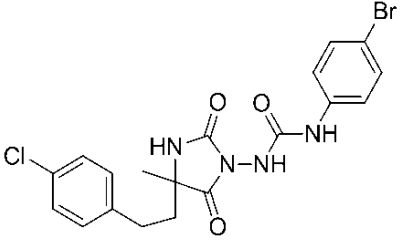
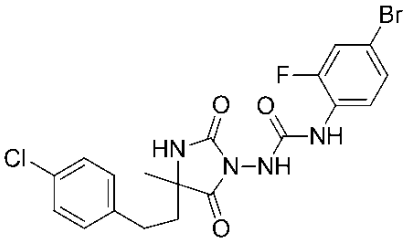
10

20

3 1	<p>1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - イソブチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素</p> 	<p>中間体 18</p> <p>1 - ブロモ - 4 - イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号 2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.92 (d, <math>J=6.5\text{ Hz}</math>, 6H)、1.60~2.20 (m, 6H)、2.55~2.75 (m, 1H)、7.10~7.20 (m, 3H)、7.22~7.26 (m, 2H)、7.30~7.42 (m, 4H)</p>
3 2	<p>1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - イソブチル - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル) イミダゾリジン - 1 - イル) 尿素</p> 	<p>中間体 18</p> <p>4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号 88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.91 (d, <math>J=6.5\text{ Hz}</math>, 3H)、0.98 (d, <math>J=6.5\text{ Hz}</math>, 3H)、1.60~2.15 (m, 6H)、2.55~2.70 (m, 1H)、7.12~7.19 (m, 3H)、7.21~7.30 (m, 3H)、7.32~7.40 (m, 1H)、7.92 (t, <math>J=8.6\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

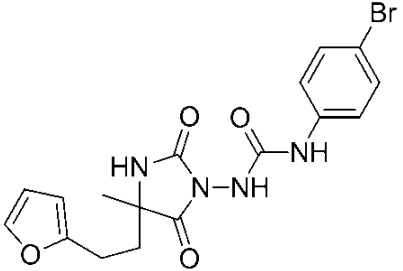
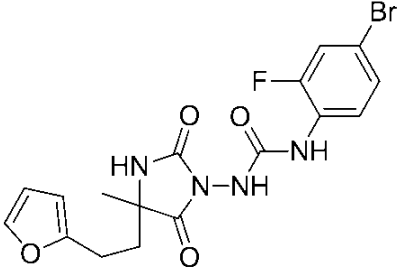
20

33	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(4-クロロフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体20</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.50 (s, 3H)、1.90~2.00 (m, 1H)、2.05~2.15 (m, 1H)、2.60~2.80 (m, 2H)、7.18 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>、2H)、7.26 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>、2H)、7.36 (d, <math>J=9.0\text{ Hz}</math>、2H)、7.40 (d, <math>J=9.0\text{ Hz}</math>、2H)。</p>
34	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体20</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) : <math>\delta</math> 1.37 (s, 3H)、1.82~1.90 (m, 1H)、1.92~2.00 (m, 1H)、2.55~2.65 (m, 2H)、7.20 (d, <math>J=7.2\text{ Hz}</math>、2H)、7.33 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>、3H)、7.58 (dd, <math>J=10.8</math>、1.8 Hz、1H)、7.90 (br s, 1H)。</p>

10

20

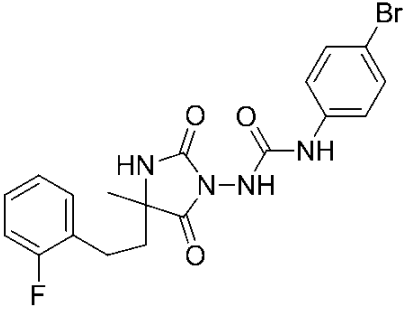
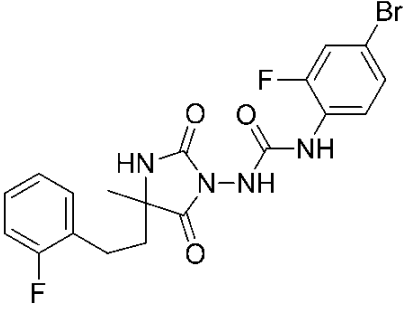
30

35	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(2-フラン-2-イル)エチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体21</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.95~2.06 (m, 1H)、2.12~2.25 (m, 1H)、2.55~2.80 (m, 2H)、6.05 (dd, <math>J=3.2, 0.6</math> Hz, 1H)、6.28 (dd, <math>J=3.1, 1.9</math> Hz, 1H)、7.22~7.50 (m, 5H)。</p>
36	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-(2-フラン-2-イル)エチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体21</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) : <math>\delta</math> 1.38 (s, 3H)、1.91~2.00 (m, 1H)、2.02~2.12 (m, 1H)、2.50~2.70 (m, 2H)、5.98~6.01 (m, 1H)、6.24 (dd, <math>J=3.1, 1.9</math> Hz, 1H)、7.30 (dd, <math>J=1.9, 0.7</math> Hz, 1H)。</p>

10

20

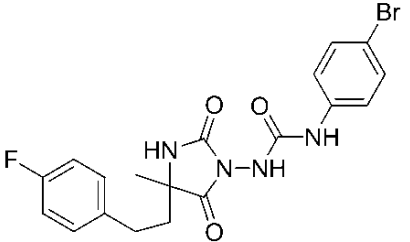
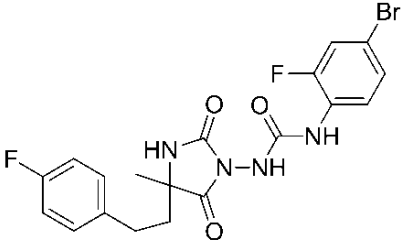
30

37	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(2-フルオロフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体22</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.50 (s, 3H)、1.90~2.00 (m, 1H)、2.09~2.20 (m, 1H)、2.60~2.85 (m, 2H)、7.02 (t, <math>J=9.6\text{ Hz}</math>, 1H)、7.08 (t, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)、7.20~7.30 (m, 2H)、7.35~7.45 (m, 4H)。</p>
38	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-(2-フルオロフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体22</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) : <math>\delta</math> 1.50 (s, 3H)、1.92~2.00 (m, 1H)、2.10~2.18 (m, 1H)、2.60~2.82 (m, 2H)、7.02 (t, <math>J=9.6\text{ Hz}</math>, 1H)、7.08 (t, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)、7.20~7.28 (m, 2H)、7.28 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)、7.37 (dd, <math>J=8.4, 2.2\text{ Hz}</math>, 1H)、7.92 (t, <math>J=9.0\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

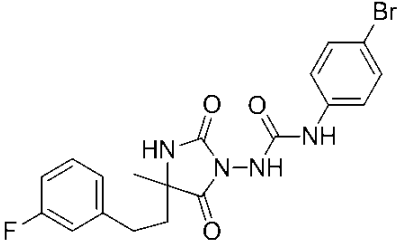
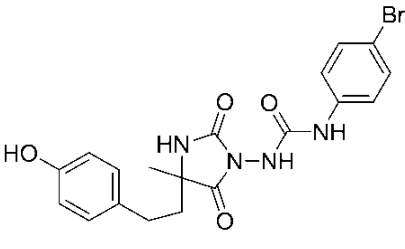
20

30

39	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(4-フルオロフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体23</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H)、1.88~2.01 (m, 1H)、2.05~2.17 (m, 1H)、2.50~2.77 (m, 2H)、6.92~7.03 (m, 2H)、7.18~7.25 (m, 2H)、7.31~7.44 (m, 4H)</p>
40	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-(4-フルオロフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体23</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H)、1.88~2.18 (m, 2H)、2.55~2.78 (m, 2H)、6.94~7.02 (m, 2H)、7.15~7.21 (m, 2H)、7.23~7.28 (m, 1H)、7.40~7.45 (m, 1H)、7.91 (t, <math>J=9.0\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

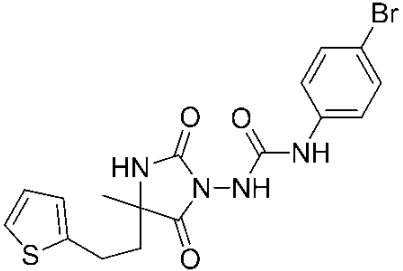
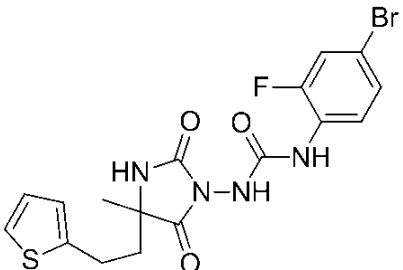
10

20

4 1	<p>1- (4-ブロモフェニル) -3- (4- (3-フルオロフェネチル) -4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体24</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.50 (s, 3H)、1.90~2.05 (m, 1H)、2.08~2.20 (m, 1H)、2.60~2.80 (m, 2H)、6.85~7.02 (m, 3H)、7.23~7.31 (m, 1H)、7.32~7.45 (m, 4H)。</p>
4 2	<p>1- (4-ブロモフェニル) -3- (4- (4-ヒドロキシフェネチル) -4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体13</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.80~2.75 (m, 2H)、2.45~2.65 (m, 2H)、6.74 (d, 8.7 Hz, 2H)、7.00 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.35~7.43 (m, 4H)。</p>

10

20

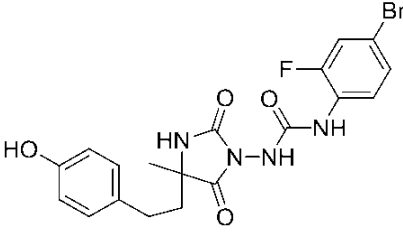
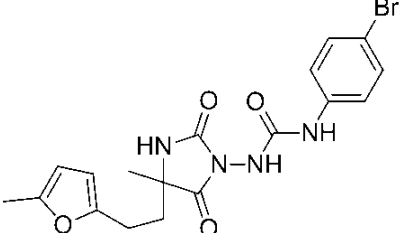
4 3	<p>1- (4-ブロモフェニル) -3- (4-メチル-2, 5-ジオキソ-4- (2-チオフェン-2-イル) エチル) イミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体25</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H)、1.89~2.09 (m, 1H)、2.12~2.28 (m, 1H)、2.75~3.00 (m, 2H)、6.83 (dd, <math>J=3.5</math>、1.2Hz, 1H)、6.90 (dd, <math>J=5.1</math>、3.4, 1H)、7.18 (dd, 5.3、1.2Hz, 1H)、7.33~7.45 (m, 4H)。</p>
4 4	<p>1- (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) -3- (4-メチル-2, 5-ジオキソ-4- (2-チオフェン-2-イル) エチル) イミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体25</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H)、1.98~2.10 (m, 1H)、2.15~2.27 (m, 1H)、2.75~3.00 (m, 2H)、6.83 (d, <math>J=2.93</math>、1H)、6.90 (dd, <math>J=5.1</math>、3.4Hz, 1H)、7.18 (dd, <math>J=5.1</math>、0.7Hz, 1H)、7.28 (dt, <math>J=8.8</math>、1.5Hz, 1H)、7.37 (dd, <math>J=10.6</math>、2.3Hz, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.6</math>Hz, 1H)。</p>

10

20

30

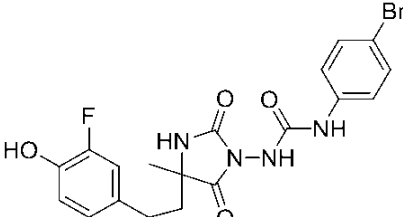
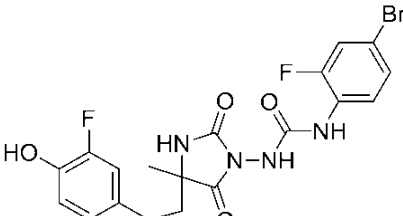


45	<p>1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-(4-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体13</p> <p>4-ブromo-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.82~1.95 (m, 1H)、2.03~2.14 (m, 1H)、2.40~2.70 (m, 2H)、6.65~6.72 (m, 2H)、6.95~7.01 (m, 2H)、7.25~7.30 (m, 1H)、7.29~7.40 (m, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.7\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>
46	<p>1-(4-ブromoフェニル)-3-(4-メチル-4-(2-(5-メチルフラン-2-イル)エチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体26</p> <p>1-ブromo-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.89~2.02 (m, 1H)、2.12~2.20 (m, 1H)、2.20 (s, 3H)、2.50~2.80 (m, 2H)、5.83~5.90 (m, 2H)、7.31~7.42 (m, 4H)</p>

10

20

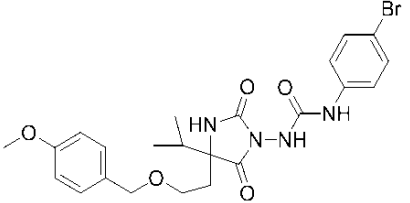
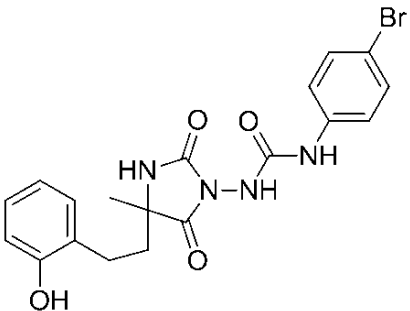
30

47	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体27</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.89~2.00 (m, 1H)、2.02~2.15 (m, 1H)、2.45~2.70 (m, 2H)、6.75~6.92 (m, 3H)、7.31~7.44 (m, 4H)。</p>
48	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体27</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.89~2.00 (m, 1H)、2.02~2.15 (m, 1H)、2.45~2.70 (m, 2H)、6.75~6.92 (m, 2H)、7.25~7.31 (m, 1H)、7.33~7.40 (m, 1H)、7.36 (dd, <math>J=10.6, 2.1\text{ Hz}</math>, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.8\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

20

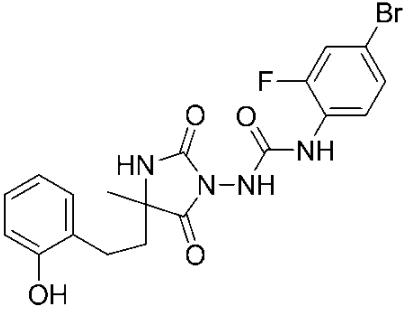
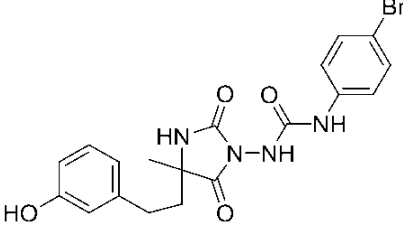
30

49	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-イソプロピル-4-(2-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体32</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>\delta</math> <math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.98 (d, <math>J=7.2\text{ Hz}</math>, 3H), 1.01 (d, <math>J=7.2\text{ Hz}</math>, 3H), 2.00~2.10 (m, 2H), 2.20~2.31 (m, 1H), 3.50~3.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.33 (d, <math>J=11.4\text{ Hz}</math>, 1H), 4.43 (d, <math>J=11.2\text{ Hz}</math>, 1H), 6.81 (d, <math>J=8.7\text{ Hz}</math>, 2H), 7.20~7.41 (m, 6H)。</p>
50	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素</p> 	<p>中間体28</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H), 1.91~2.14 (m, 2H), 2.45~2.55 (m, 1H), 2.68~2.80 (m, 1H), 6.70~6.76 (m, 2H), 6.95~7.10 (m, 2H), 7.31~7.42 (m, 4H)</p>

10

20

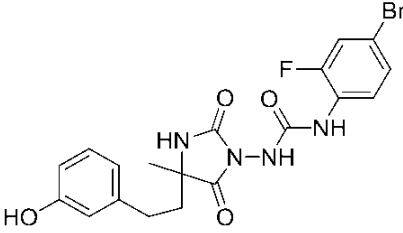
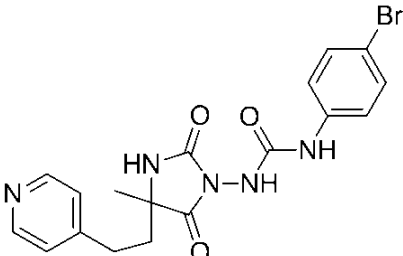
30

5 1	<p>1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素</p> 	<p>中間体 28</p> <p>4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号 881 12 - 75 - 8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.90~2.15 (m, 2H)、2.40~2.60 (m, 1H)、2.65~2.82 (m, 1H)、6.70~6.76 (m, 2H)、6.95~7.10 (m, 2H)、7.24~7.31 (m, 1H)、7.36 (dd, <math>J=10.6, 2.3\text{ Hz}</math>, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.6\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>
5 2	<p>1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素</p> 	<p>中間体 29</p> <p>1 - ブロモ - 4 - イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号 249 3 - 02 - 9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H)、1.90~2.00 (m, 1H)、2.04~2.16 (m, 1H)、2.40~2.70 (m, 2H)、6.57~6.67 (m, 3H)、7.07 (t, <math>J=7.9\text{ Hz}</math>, 1H)、7.36~7.45 (m, 4H)。</p>

10

20

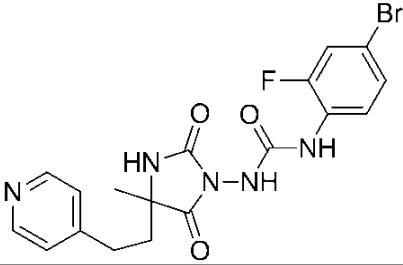
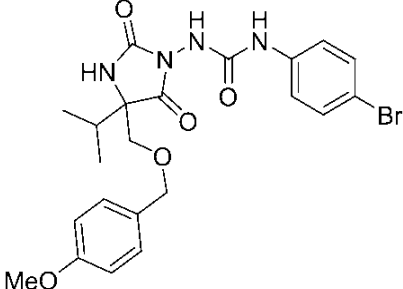
30

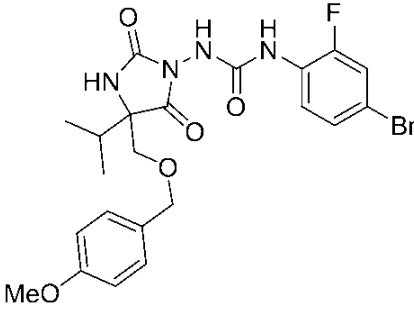
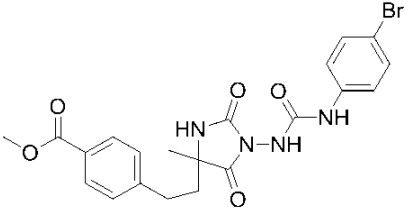
53	<p>1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-(4-(3-ヒドロキシフェネチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体29</p> <p>4-ブromo-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.48 (s, 3H)、1.90~2.00 (m, 1H)、2.04~2.16 (m, 1H)、2.40~2.70 (m, 2H)、6.57~6.67 (m, 3H)、7.07 (t, <math>J=7.9\text{ Hz}</math>, 1H)、7.27 (dd, <math>J=10.6</math>, 2.1 Hz, 1H)、7.36 (dd, <math>J=10.6</math>, 2.1 Hz, 1H)、7.91 (t, <math>J=8.6\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>
54	<p>1-(4-ブromoフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)イミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体30</p> <p>1-ブromo-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.50 (s, 3H)、1.95~2.24 (m, 2H)、2.60~2.85 (m, 2H)、7.30 (d, <math>J=6.2\text{ Hz}</math>, 2H)、7.30~7.43 (m, 4H)、8.41 (d, <math>J=6.2\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>

10

20

30

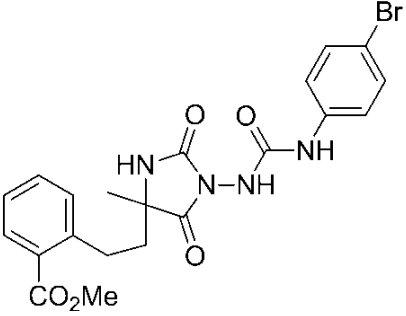
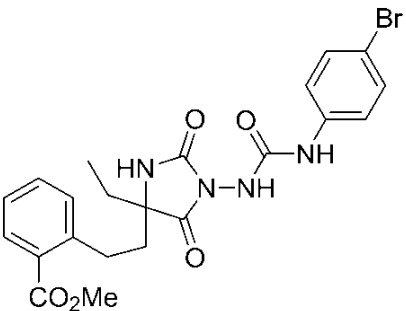
55	<p>1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-(ピリジン-4-イル)エチル)イミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体30</p> <p>4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.49 (s, 3H)、1.95~2.07 (m, 1H)、2.14~2.22 (m, 1H)、2.61~2.90 (m, 2H)、7.20~7.35 (m, 4H)、7.88 (t, <math>J=8.6\text{ Hz}</math>, 1H)、8.39 (br s, 2H)。</p>
56	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-イソプロピル-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体39</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.84 (d, <math>J=7.3\text{ Hz}</math>, 3H)、0.90 (d, <math>J=7.3\text{ Hz}</math>, 3H)、1.99~2.14 (m, 1H)、3.57~3.70 (m, 2H)、3.77 (s, 3H)、4.41~4.47 (m, 2H)、6.86 (d, <math>J=8.5\text{ Hz}</math>, 4H)、7.16~7.38 (m, 4H)。</p>

57	<p>1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピル-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体39</p> <p>4-ブromo-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0.96 (d, <math>J=7.3\text{ Hz}</math>, 3H)、0.98 (d, <math>J=7.3\text{ Hz}</math>, 3H)、1.99~2.18 (m, 1H)、3.57~3.70 (m, 2H)、3.75 (s, 3H)、4.45 (s, 2H)、6.84~6.88 (m, 3H)、7.15~7.33 (m, 4H)。</p>
58	<p>4-(2-(1-(3-(4-ブromoフェニル)ウレイド)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸メチル</p> 	<p>中間体41</p> <p>1-ブromo-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 1.50 (s, 3H)、1.92~2.03 (m, 1H)、2.11~2.21 (m, 1H)、2.62~2.85 (m, 2H)、3.88 (s, 3H)、7.32 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 2H)、7.35~7.43 (m, 4H)、7.93 (dd, <math>J=8.4</math>, 1.8 Hz, 2H)。</p>

10

20

30

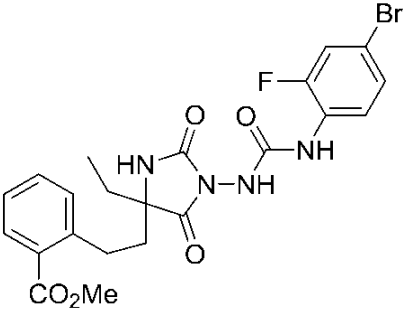
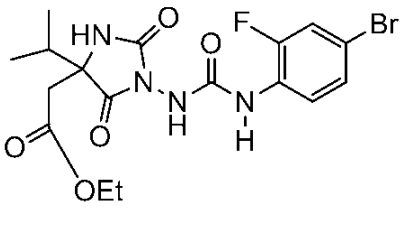
59	<p>2-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸メチル</p> 	<p>中間体42</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.50 (s, 3H)、1.95~2.03 (m, 1H)、2.06~2.14 (m, 1H)、2.93 (br s, 1H)、3.08~3.16 (m, 1H)、3.89 (s, 3H)、7.27~7.31 (m, 2H)、7.35~7.42 (m, 4H)、7.47 (dt, <math>J=7.2</math>, 1.2Hz, 1H)、7.84 (d, <math>J=7.8</math>Hz, 1H)。</p>
60	<p>2-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸メチル</p> 	<p>中間体43</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0.97 (t, <math>J=7.5</math>Hz, 3H)、1.65~2.15 (m, 4H)、2.90 (br s, 1H)、3.01~3.15 (m, 1H)、3.89 (s, 3H)、7.23~7.50 (m, 7H)、7.83 (d, <math>J=7.7</math>Hz, 1H)。</p>

10

20

30

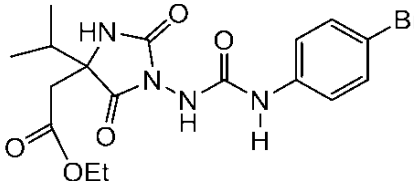
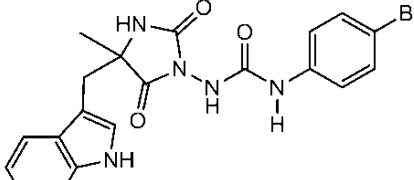


6 1	<p>2 - (2 - (1 - (3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - エチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) エチル) 安息香酸メチル</p> 	<p>中間体43</p> <p>4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0. 97 (t、J = 6. 9 Hz、3H)、1. 70 ~ 2. 16 (m、4H)、2. 94 (br s、1H)、3. 01 ~ 3. 15 (m、1H)、3. 84 (s、3H)、7. 21 ~ 7. 44 (m、5H)、7. 84 (dd、J = 8. 4、1. 5 Hz、1H)、7. 91 (t、J = 8. 4 Hz、1H)。</p>
6 2	<p>2 - (1 - (3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - イソプロピル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) 酢酸エチル</p> 	<p>中間体35</p> <p>4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) : <math>\delta</math> 0. 89 ~ 1. 01 (m、6H)、1. 19 ~ 1. 27 (t、J = 7. 5 Hz、3H)、2. 03 ~ 2. 10 (m、1H)、2. 87 ~ 3. 07 (m、2H)、4. 01 ~ 4. 18 (m、2H)、7. 30 (d、J = 1. 3 Hz、1H)、7. 36 (dd、J = 10. 4、2. 2 Hz、1H)、7. 78 ~ 7. 96 (m、1H)。</p>

10

20

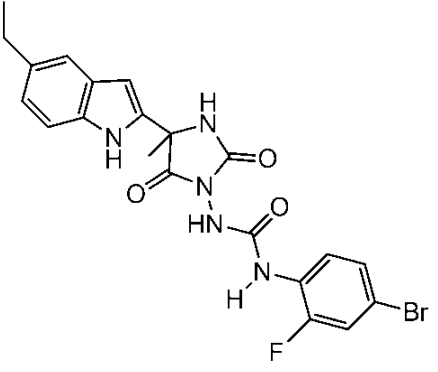
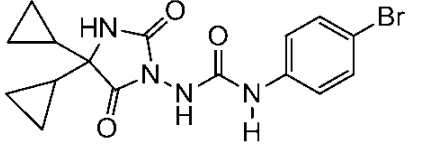
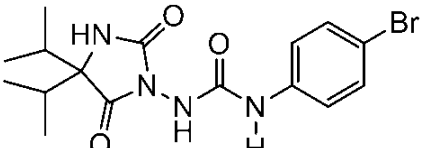
30

63	<p>2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)酢酸エチル</p> 	<p>中間体35</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 0.96 (d, <math>J=7.5\text{ Hz}</math>, 3H), 1.01 (d, <math>J=7.5\text{ Hz}</math>, 3H), 1.29 (t, <math>J=7.4\text{ Hz}</math>, 3H), 2.10 (七重線, <math>J=7.5\text{ Hz}</math>, 1H), 3.01 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 7.35 (d, <math>J=8.2\text{ Hz}</math>, 2H), 7.42 (d, <math>J=8.2\text{ Hz}</math>, 2H)。</p>
64	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(1H-インドール-3-イルメチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]尿素</p> 	<p>中間体14</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (600 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.58 (s, 3H), 3.11 (d, <math>J=15.0\text{ Hz}</math>, 1H), 3.31 (d, <math>J=15.0\text{ Hz}</math>, 1H), 7.01 (t, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H), 7.05 (t, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H), 7.28 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H), 7.55 (d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>, 1H)。</p>

10

20

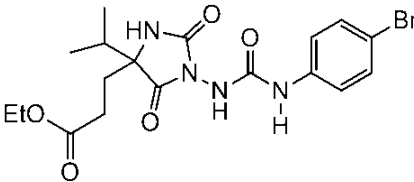
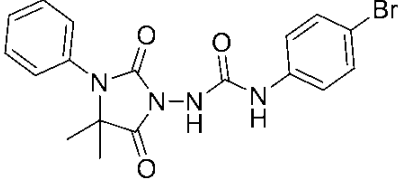
30

65	<p>1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-[4-(5-エチル-1H-インドール-2-イル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]尿素</p> 	<p>中間体19</p> <p>4-ブromo-2-フルオロ-1-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号88112-75-8</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1.24 (t, <math>J=7.6</math> Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.68 (q, <math>J=7.6</math> Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.98 (d, <math>J=8.2</math>, 1.8 Hz, 1H), 7.31~7.34 (m, 4H), 7.91 (t, <math>J=8.6</math> Hz, 1H)。</p>
66	<p>1-(4-ブromoフェニル)-3-(4,4-ジシクロプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体38</p> <p>1-ブromo-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 7.40 (dd, 4H), 4.88 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.63-0.41 (m, 8H)</p>
67	<p>1-(4-ブromoフェニル)-3-[2,5-ジオキソ-4,4-ジ(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]尿素</p> 	<p>中間体37</p> <p>1-ブromo-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 7.40 (dd, 4H), 4.88 (s, 3H), 2.23 (七重線, 2H), 1.05 (d, 6H), 1.00 (d, 6H)。</p>

10

20

30

68	<p>3-[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]プロピオン酸エチル</p> 	<p>中間体36</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.03 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.00~2.20 (m, 3H), 2.40 (br s, 2H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J=9.3 Hz, 2H)。</p>
69	<p>1-(4-ブロモフェニル)-3-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-フェニルイミダゾリジン-1-イル)尿素</p> 	<p>中間体40</p> <p>1-ブロモ-4-イソシアナートベンゼン</p> <p>CAS登録番号2493-02-9</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 1.5 (s, 6H)。</p>

10

20

【0238】

実施例11

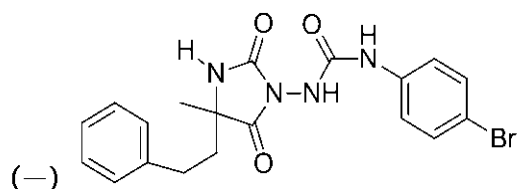
【0239】

化合物70

(-)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル)尿素

【0240】

【化39】



30

40

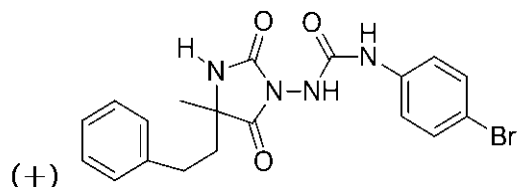
【0241】

化合物71

(+)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル)尿素

【0242】

## 【化 4 0】



## 【 0 2 4 3】

ラセミ化合物 9 を、キラル固定相高圧液体クロマトグラフィー（分取カラム（IC、 $2 \times 15 \text{ cm}$ ）および移動相（超臨界流体）、20%メタノール（0.1%DEA）/CO<sub>2</sub>、100バール、70 mL / 分、UV 220 nm）によって個々の鏡像体、化合物 7 0 および化合物 7 1 に分離した。

10

## 【 0 2 4 4】

(-) 鏡像体、ピーク 1、室温 0.86 分間 - 化合物 7 0

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -16.52°, MeOH、c = 0.0115 g / mL

## 【 0 2 4 5】

(+) 鏡像体、ピーク 2、室温 1.09 分間 - 化合物 7 1

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +16.69°, MeOH、c = 0.0115 g / mL

## 【 0 2 4 6】

実施例 12

20

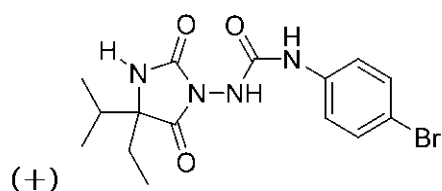
## 【 0 2 4 7】

化合物 7 2

(+) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素

## 【 0 2 4 8】

## 【化 4 1】



30

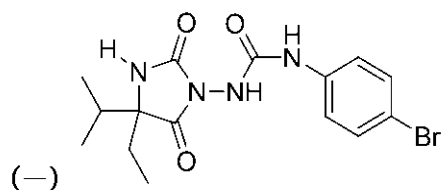
## 【 0 2 4 9】

化合物 7 3

(-) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - エチル - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) 尿素

## 【 0 2 5 0】

## 【化 4 2】



40

## 【 0 2 5 1】

ラセミ化合物 1 8 を、キラル固定相高圧液体クロマトグラフィー（分取カラム（IA、 $2 \times 15 \text{ cm}$ ）および移動相（超臨界流体）、50%メタノール（0.1%DEA）/CO<sub>2</sub>、100バール、70 mL / 分、UV 254 nm）によって個別の鏡像体、化合物 7

50

2 および化合物 7 3 に分離した。

【 0 2 5 2 】

( + ) 鏡像体、ピーク 1、室温 2 . 2 2 分間 - 化合物 7 2

[ ]<sub>D</sub> = + 1 5 . 9 °、MeOH、c = 0 . 9 3 6 4 g / mL

【 0 2 5 3 】

( - ) 鏡像体、ピーク 2、室温 4 . 8 2 分間 - 化合物 7 3

[ ]<sub>D</sub> = - 1 5 . 4 °、MeOH、c = 0 . 9 1 8 2 g / mL

【 0 2 5 4 】

実施例 1 3

【 0 2 5 5 】

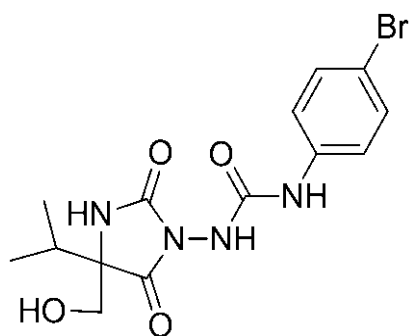
10

化合物 7 4

1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - イソプロピル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) 尿素

【 0 2 5 6 】

【 化 4 3 】



20

【 0 2 5 7 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 mL ) 中化合物 5 6 ( 1 0 0 mg、0 . 2 mmol ) の冷 ( 0 ) 溶液に DDQ ( CAS 登録番号 8 4 - 5 8 - 2 ) ( 1 0 0 mg、0 . 4 mmol ) を添加し、9 0 分間攪拌した。この反応物に飽和チオ硫酸ナトリウム ( 2 mL ) を添加し、3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を白色の固体として得た。

30

【 0 2 5 8 】

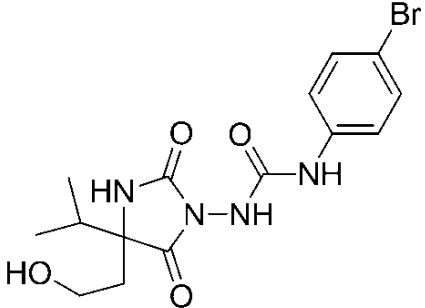
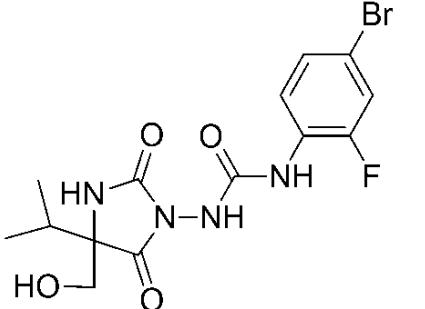
<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) : 0 . 9 8 ( d、J = 7 . 0 Hz、6 H )、2 . 0 6 ~ 2 . 2 0 ( m、1 H )、3 . 7 5 ~ 3 . 9 0 ( m、2 H )、7 . 3 1 ~ 7 . 4 1 ( m、4 H )。

【 0 2 5 9 】

化合物 7 5 および 7 6 を、化合物 7 4 を得るための実施例 1 3 に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表 7 に示される。

【 0 2 6 0 】

【表 7】

化合物 番号	IUPAC名	出発物質	化合物の <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)
75	1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素 	化合物49	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 0.96 (br s, 3H)、1.01 (d, J=7.2 Hz, 3H)、1.95~2.10 (m, 2H)、2.18 (br s, 1H)、3.72 (br s, 2H)、7.34~7.40 (m, 4H)。
76	1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-(2-ヒドロキシメチル)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)尿素 	化合物57	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 0.98 (d, J=6.7 Hz, 3H)、1.00 (d, J=6.7 Hz, 3H)、2.08~2.19 (m, 1H)、3.73~3.87 (m, 2H)、7.26 (dt, J=8.8, 1.6 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=10.6, 2.1 Hz, 1H)、7.87 (t, J=8.6 Hz, 1H)。

【0261】

実施例14

【0262】

化合物77

4-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸

【0263】

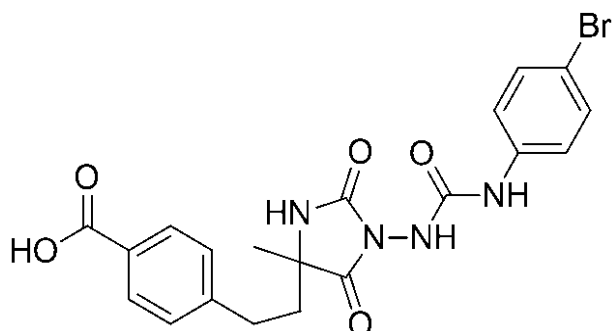
10

20

30

40

## 【化 4 4】



10

## 【 0 2 6 4 】

ジオキサン ( 2 mL ) 中化合物 5 8 ( 3 0 mg、0 . 0 6 mmol ) の溶液に KOH - H<sub>2</sub>O ( 0 . 5 M 溶液、1 mL ) を添加し、室温で 9 0 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、その後、反応物を冷却し ( 0 )、1 0 % HCl で pH 2 に酸性化した。粗生成物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。化合物 7 7 を白色の固体として単離した。

## 【 0 2 6 5 】

<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) : 1 . 5 0 ( s、3 H )、1 . 9 2 ~ 2 . 0 3 ( m、1 H )、2 . 1 1 ~ 2 . 2 1 ( m、1 H )、2 . 6 2 ~ 2 . 8 5 ( m、2 H )、7 . 3 2 ( d、J = 7 . 8 Hz、2 H )、7 . 3 5 ~ 7 . 4 5 ( m、4 H )、7 . 9 2 ~ 7 . 9 7 ( m、2 H )。

20

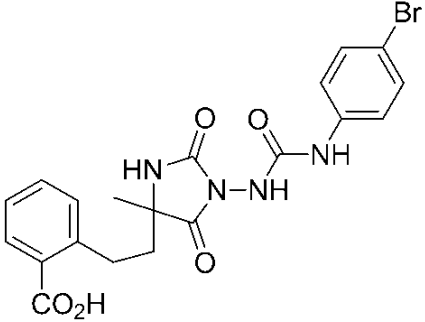
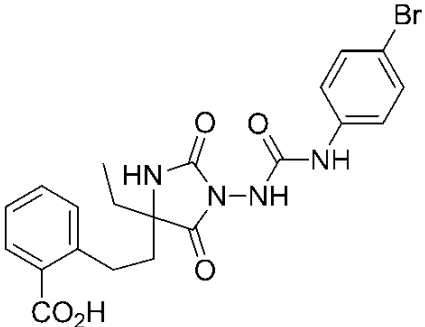
## 【 0 2 6 6 】

化合物 7 8 から 8 3 を、化合物 7 7 を得るための実施例 1 4 に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表 8 に示される。

## 【 0 2 6 7 】



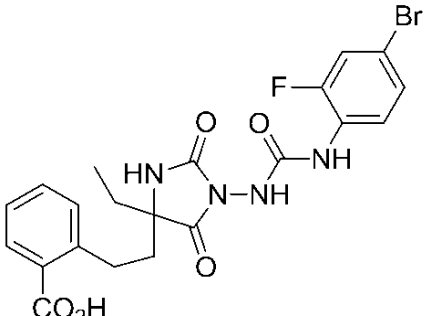
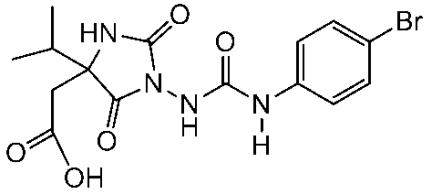
【表 8】

化合物 番号	IUPAC名	出発物質	化合物の <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)
78	2-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸 	化合物59	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.50 (s, 3H)、1.95~2.10 (m, 2H)、2.90 (br s, 1H)、3.15 (br s, 1H)、7.25~7.35 (m, 2H)、7.37~7.49 (m, 5H)、7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H)。
79	2-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸 	化合物60	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) : δ 0.96 (t, J=7.5 Hz, 3H)、1.75~2.20 (m, 4H)、2.90 (br s, 1H)、2.20 (br s, 1H)、7.20~7.50 (m, 7H)、7.88 (d, J=7.7 Hz, 1H)。

10

20

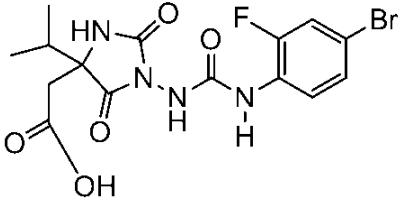
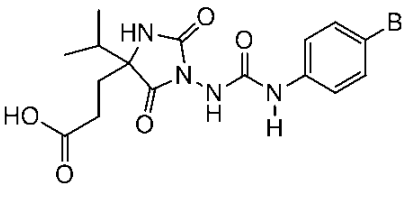
30

80	<p>2-(2-(1-(3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル)安息香酸メチル</p> 	化合物61	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 0.97 (t, $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.70~2.15 (m, 4H), 2.90 (br s, 1H), 3.10~3.25 (m, 1H), 7.22~7.48 (m, 5H), 7.83~7.96 (m, 2H).
81	<p>2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)酢酸</p> 	化合物63	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 0.98 (d, $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.03 (d, $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 2.07 (七重線, $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.02 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.50 (d, $J=8.2\text{ Hz}$ , 2H).

10

20

30

82	2-(1-(3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)酢酸 	化合物62	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 0.97~1.08 (m, 6H)、2.00~2.14 (m, 1H)、2.94 (d, $J=9.9\text{ Hz}$ , 2H)、7.29 (d, $J=1.3\text{ Hz}$ , 1H)、7.34 (10.3, 2.2 Hz, 1H)、7.67~7.89 (m, 1H)。
83	3-[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]プロピオン酸 	化合物68 LiOH	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 0.98 (d, $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H)、1.03 (d, $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H)、2.00~2.20 (m, 3H)、2.40 (br s, 2H)、7.35 (d, $J=9.3\text{ Hz}$ , 2H)、7.40 (d, $J=9.3\text{ Hz}$ , 2H)

10

20

【0268】

実施例15

【0269】

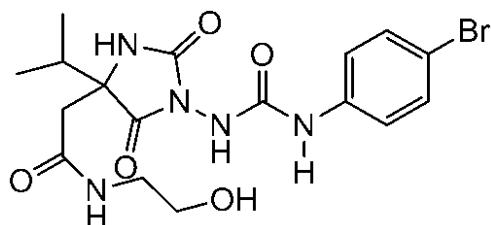
化合物84

2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド

30

【0270】

【化45】



【0271】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中化合物81 (50 mg、0.12 mmol) の溶液に、エタノールアミン (15 mg、0.24 mmol)、プロピオン酸プロピル無水物 (0.1 mL、EtOAc 中 50 重量/重量%)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (61 mg、0.6 mmol)、DMA P (4 mg) を添加し、室温で18時間撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去し、粗反応物を分取薄層クロマトグラフィーによって精製した。化合物84を白色の固体として単離した。

40

【0272】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 0.90~1.08 (m, 6H)、1.97~2.09 (m, 1H)、2.92 (d,  $J=9.4\text{ Hz}$ , 2H)、3.52~3.66 (m, 4H)、7.31~7.47 (m, 2H)、7.56 (br. s, 2H)。

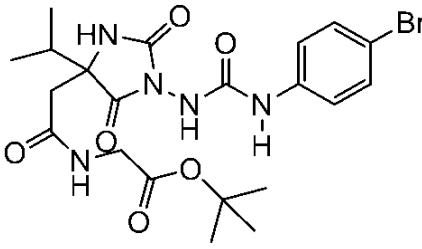
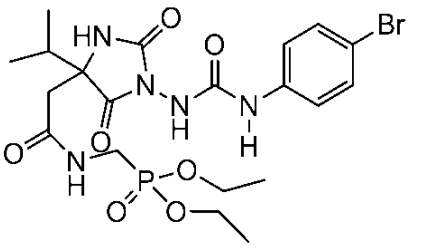
50

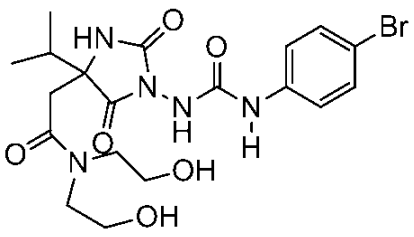
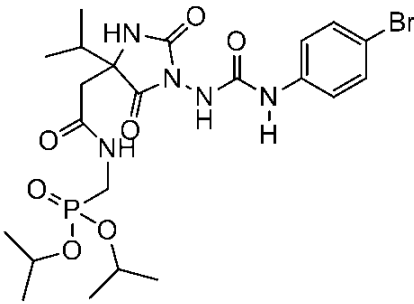
## 【 0 2 7 3 】

化合物 8 5 から 9 1 を、化合物 8 4 を得るための実施例 1 5 に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表 9 に示される。

## 【 0 2 7 4 】

【表 9】

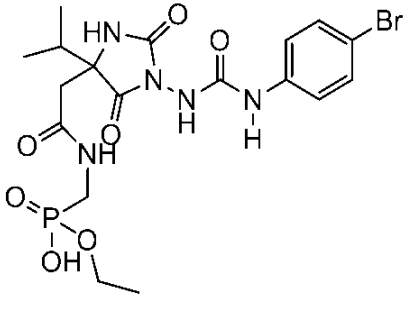
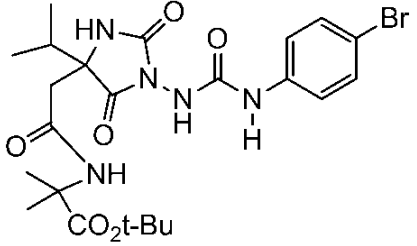
化合物 番号	IUPAC名	出発物質	化合物の <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)
8 5	2-(2-(1-(3-(4-ブロ モフェニル) ウレイド)-4- イソプロピル-2, 5-ジオキソ イミダゾリジン-4-イル) アセ トアミド) 酢酸 tert-ブチル 	化合物 8 1 1-エチル-3-(3- ジメチルアミノプロ ピル) カルボジイミド CAS登録番号 5 2 3 9 9-9 3-6	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> O D) δ 0. 9 4 (d、 J=6. 6 Hz、3H )、1. 0 3 (d、J =6. 8 Hz、3H )、1. 3 7 (s、9H )、1. 9 6~2. 0 9 (m、1H)、2. 8 8~3. 0 7 (m、 2H)、3. 8 4~3 . 9 5 (m、2H)、 7. 3 8 (d、J=8 . 9 Hz、2H)、7 . 4 5~7. 6 5 (m 、2H)。
8 6	( (2-(1-(3-(4-プロ モフェニル) ウレイド)-4-イ ソプロピル-2, 5-ジオキソイ ミダゾリジン-4-イル) アセト アミド) メチル) ホスホン酸ジエ チル 	化合物 8 1	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> O D) δ 0. 8 8~1. 0 8 (m、6H)、1 . 2 5 (q、J=6. 9 Hz、6H)、1. 9 4~2. 1 1 (m、 1H)、2. 9 6 (b r. s、2H)、3. 5 7~3. 8 4 (m、 2H)、4. 0 6 (四 重線、J=7. 3 Hz 、4H)、7. 4 0 ( d、J=8. 9 Hz、 2H)、7. 5 6 (b r. s、2H)。

87	<p>2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-N,N-ビス(2-ヒドロキエチル)アセトアミド</p> 	化合物81	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 0.88~0.98 (m, 3H)、0.98~1.10 (m, 3H)、1.93~2.10 (m, 1H)、2.86~3.05 (m, 2H)、3.54~3.70 (m, 4H)、3.85~4.00 (m, 4H)、7.31~7.45 (m, 2H)、7.48~7.6 (m, 2H)。</p>
88	<p>(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド)メチル)ホスホン酸ジイソプロピル</p> 	化合物81	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 0.88~1.07 (m, 6H)、1.21~1.33 (m, 12H)、1.95~2.10 (m, 1H)、2.97 (br. s, 2H)、3.55~3.77 (m, 2H)、4.54~4.72 (m, 2H)、7.40 (d, <math>J=8.9</math> Hz, 2H)、7.55~7.63 (m, 2H)。</p>

10

20

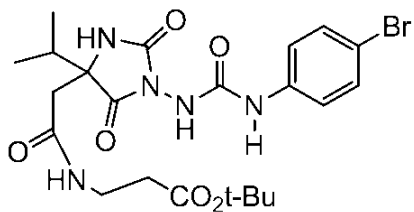
30

<p>89</p>	<p>( (2- (1- (3- (4-ブロモフェニル) ウレイド) -4-イソプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル) アセトアミド) メチル) ホスホン酸水素エチル</p> 	<p>化合物 86</p> <p>LiOH</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 0. 89~0. 96 (m、3H)、1. 03 (d、J=6. 8Hz、3H)、1. 10~1. 18 (m、3H)、1. 94~2. 06 (m、1H)、2. 89~2. 99 (m、2H)、3. 25~3. 31 (m、2H)、3. 74~3. 88 (m、2H)、7. 41 (d、J=8. 9Hz、4H)。</p>
<p>90</p>	<p>2- (2- (1- (3- (4-ブロモフェニル) ウレイド) -4-イソプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル) アセトアミド) 2-メチルプロピオン酸 tert-ブチル</p> 	<p>化合物 81</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 0. 94 (d、J=6. 7Hz、3H)、1. 02 (d、J=6. 7Hz、3H)、1. 33 (9H)、1. 45 (s、3H)、1. 47 (s、3H)、1. 93~2. 09 (m、1H)、2. 91 (s、2H)、7. 37 (d、J=8. 9Hz、2H)、7. 50~7. 61 (m、2H)。</p>

10

20

30

91	<p>3-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド)プロピオン酸tert-ブチル</p> 	化合物81	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 0.93 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.94~2.08 (m, 1H), 2.41~2.44 (m, 2H), 2.78~2.96 (m, 2H), 2.34~3.49 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.54~7.66 (m, 2H)。 
----	--	-------	--

10

【0275】

実施例16

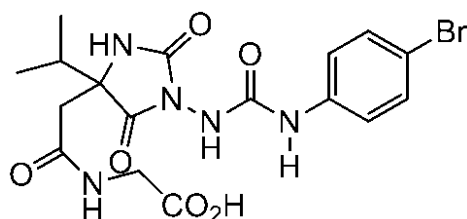
【0276】

化合物92

2-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド)酢酸

【0277】

【化46】



30

【0278】

化合物85(131mg、0.23mmol)にギ酸(3mL)を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で室温で除去した。化合物92を白色の固体として単離した。

【0279】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.94 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.03 (m, 1H), 3.00 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.47~7.60 (m, 2H)。

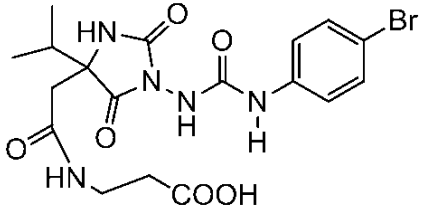
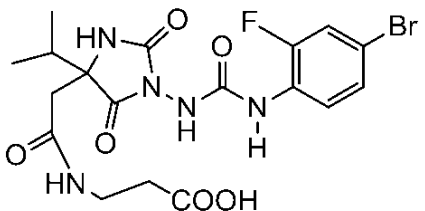
40

【0280】

化合物93から96を、化合物92を得るための実施例16に記載の手順と同様の方法で調製した。使用した出発物質および結果が以下の表10に示される。

【0281】

【表 10】

化合物 番号	IUPAC名	出発物質	化合物の <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)
93	3-(2-(1-(3-(4-ブ ロモフェニル)ウレイド)-4- イソプロピル-2,5-ジオキソ イミダゾリジン-4-イル)アセ トアミド)プロピオン酸 	化合物91	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 0.93 (d、 J=6.6 Hz、3H)、1.01 (d、J=6 .8 Hz、3H)、1. 94~2.08 (m、1 H)、2.43 (m、2 H)、2.78~2.9 6 (m、2H)、3.3 4~3.49 (m、2H )、7.39 (d、J= 8.9 Hz、2H)、7 .54~7.66 (m、 2H)。
94	3-(2-(1-(3-(4-ブ ロモ-2-フルオロフェニル)ウ レイド)-4-イソプロピル-2 ,5-ジオキソイミダゾリジン- 4-イル)アセトアミド)プロピ オン酸 	化合物82 (2段階)	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 0.97~1. 08 (m、6H)、1. 97~2.09 (m、1 H)、2.80~2.9 2 (m、2H)、3.2 0~3.30 (m、2H )、3.51~3.59 (m、2H)、7.27 ~7.37 (m、2H )、7.66 (br. s、 1H)。

10

20

30



95	2-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド)2-メチルプロピオン酸	化合物90	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ: 0.88~1.06 (m, 6H)、1.45 (s, 3H)、1.47 (s, 3H)、1.90~2.08 (m, 1H)、2.92 (s, 2H)、7.31~7.44 (m, 2H)、7.56 (d, J=7.8 Hz, 2H)。
----	--	-------	---

10

【0282】

実施例17

【0283】

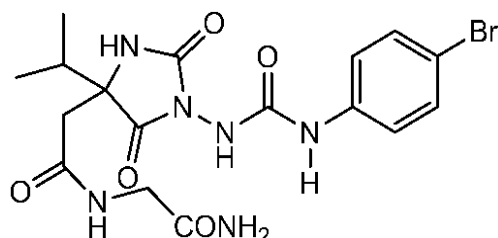
化合物96

20

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド

【0284】

【化47】



30

【0285】

THF (5 mL) 中化合物92 (180 mg、0.38 mmol) の濁った冷 (-31) 混合物に、Et<sub>3</sub>N (118 mg、1.18 mmol) を添加した。5分後、ClCO<sub>2</sub>Et (66 mg、0.61 mmol) を添加し、20分間攪拌した。NH<sub>3</sub>ガスを反応混合物に通して泡立てた。その後、反応物を徐々に室温まで温めた。粗反応物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中10% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。その後、生成物を10% HCl で洗浄して、生成物中の塩基性不純物を除去した。化合物96を白色の固体として単離した。

【0286】

40

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H)、1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H)、1.94~2.12 (m, 1H)、2.88~3.14 (m, 2H)、3.84 (d, J=11.0 Hz, 2H)、7.33~7.47 (m, 2H)、7.49~7.63 (m, 2H)。

生物学的データ

【0287】

式1に従う化合物の生物学的活性が以下の表11に示される。FPR1を安定的に発現するHEK-G 16およびCHO-G 16細胞を(F12、10% FBS、1% PSA、400 μg/mL ジェネティシン、および50 μg/mL ハイグロマイシン) 中で培養し、FPR1を安定的に発現するHEK-Gqi5細胞を(DMEM高グルコース、

50

10% FBS、1% PSA、400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ジェネティシン、および50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ハイグロマイシン) 中で培養した。概して、実験の前日に、18,000細胞/ウェルをポリ-d-リジンをコーティングした底面が透明な384-ウェルプレートにプレーティングした。翌日、化合物によって誘導されたカルシウム活性のスクリーニングをFLIPRTetraでアッセイした。これらの薬物プレートを、EP3およびMultiPROBEロボット液体処理システムを用いて384-ウェルマイクロプレート中で調製した。化合物を0.61~10,000 nMの範囲の濃度で試験した。結果をEC<sub>50</sub> (nM) および効率値で表す。

【0288】

【表11】

化合物IUPAC名	FPRL-1 Ga16-CHO EC <sub>50</sub> (効率%)
1-(4-クロロフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	27 nM (1.0)
1-(4-ブロモフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	9.1 nM (1.0)
1-(4-メトキシフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	194 nM (1.0)
1-(4-エチルフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	125 nM (1.0)
1-(4-シアノフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	1229 nM (1.0)
1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	15.6 nM (1.0)
1-(4-メチルフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	96.0 nM (1.0)
1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	37.1 nM (1.0)
1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル) 尿素	233 nM (1.0)
1-(4-ブロモフェニル)-3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル) 尿素	13.6 nM (1.0)
1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4,4-ジエチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	39 nM (0.98)
1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-イル) 尿素	23.9 nM (0.89)
1-(4-ブロモフェニル)-3-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	74.9 nM (1.0)
1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル) 尿素	5.1 nM (0.87)
1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル) 尿素	61.0 nM (0.88)

10

20

30

40

50

(-) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-メチル-2, 5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル) 尿素	22 nM (0.92)
(+) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-メチル-2, 5-ジオキソ-4-フェネチルイミダゾリジン-1-イル) 尿素	2.4 nM (0.83)
1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-エチル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	6.3 nM (0.91)
1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (2, 5-ジオキソ-1', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 2'-インデン] -1-イル) 尿素	47 nM (0.89)
1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 3 - (4, 4-ジエチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	149 nM (0.97)
1 - (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - (4-エチル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	6.3 nM (1.0)
(+) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-エチル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	4.3 nM (0.96)
(-) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-エチル-4-イソプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	3.3 nM (1.0)
1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - [4-メチル-2, 5-ジオキソ-4 - (フェノキシメチル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	22.1 (0.99)
1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - [2, 5-ジオキソ-4, 4-ジ (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	2未満 (0.98)
1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4, 4-ジシクロプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 尿素	14.3 (1.00)
1 - (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - (2, 5-ジオキソ-3', 4'-ジヒドロ-1H, 1'H-スピロ [イミダゾリジン-4, 2'-ナフタレン] -1-イル) 尿素	191.1 (0.92)
1 - (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - [4-メチル-2, 5-ジオキソ-4 - (フェノキシメチル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	52.1 (0.96)
1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (2, 5-ジオキソ-3', 4'-ジヒドロ-1H, 1'H-スピロ [イミダゾリジン-4, 2'-ナフタレン] -1-イル) 尿素	53.5 (1.00)

10

20

30

1 - (4-ブプロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - [4-エチル-2, 5-ジオキソ-4 - (2-フェニルエチル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	2未満 (0. 91)	10
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - [4-エチル-2, 5-ジオキソ-4 - (2-フェニルエチル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	0. 5 (1. 00)	
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - [4 - (2-メチルプロピル) - 2, 5-ジオキソ-4 - (2-フェニルエチル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	86. 4 (0. 90)	
1 - (4-ブプロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (2-メチルプロピル) - 2, 5-ジオキソ-4 - (2-フェニルエチル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	105. 3 (1. 00)	
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (4-クロロフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	333. 4 (0. 86)	
1 - (4-ブプロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (4-クロロフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	1381 (0. 77)	20
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (フラン-2-イル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	6. 9 (1. 00)	
1 - (4-ブプロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (フラン-2-イル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	39. 8 (0. 99)	
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (2-フルオロフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	14 (0. 99)	
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (4-フルオロフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	17 (1. 00)	30
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - [4 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] 尿素	113. 7 (1. 00)	
1 - (4-ブプロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (2-フルオロフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	56. 2 (0. 86)	40
1 - (4-ブプロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (4-フルオロフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	117. 9 (0. 87)	
1 - (4-ブプロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3-フルオロフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	11. 1 (1. 00)	

1 - (4-プロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	13.3 (1.00)	
1 - (4-プロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - メチル - 2, 5-ジオキソ-4 - [2 - (チオフェン-2-イル) エチル] イミダゾリジン-1-イル} 尿素	86 (1.00)	
1 - (4-プロモフェニル) - 3 - {4 - メチル - 2, 5-ジオキソ-4 - [2 - (チオフェン-2-イル) エチル] イミダゾリジン-1-イル} 尿素	7.9 (0.94)	10
1 - (4-プロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	8.7 (0.85)	
1 - (4-プロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (5-エチル-1H-インドール-2-イル) - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] 尿素	169.4 (0.88)	
1 - (4-プロモフェニル) - 3 - {4 - メチル - 4 - [2 - (5-メチルフラン-2-イル) エチル] - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	3.5 (0.95)	20
1 - (4-プロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	7.4 (0.91)	
1 - (4-プロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	7.9 (1.00)	
1 - (4-プロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (2-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	5.8 (0.85)	
1 - (4-プロモ-2-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	2.9 (0.79)	30
1 - (4-プロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	1.5 (0.98)	
1 - (4-プロモフェニル) - 3 - [4 - {2 - [(4-メトキシベンジル) オキシ] エチル} - 2, 5-ジオキソ-4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	232.1 (0.93)	
1 - (4-プロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (2-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メチル - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	0.97 (0.93)	40

4-[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル]安息香酸メチル	204.4 (0.96)
4-[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル]安息香酸	210.1 (0.99)
1-(4-ブロモフェニル)-3-{4-メチル-2,5-ジオキソ-4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]イミダゾリジン-1-イル}尿素	30.2 (1.00)
1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-{4-メチル-2,5-ジオキソ-4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]イミダゾリジン-1-イル}尿素	28.6 (0.98)
2-[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル]安息香酸メチル	28.9 (1.00)
2-[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル]安息香酸	17.19 (1.02)
3-(2-(1-(3-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド)プロピオン酸	5.16 (0.97)
3-({[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセチル}アミノ)プロピオン酸tert-ブチル	79.06 (0.86)
2-[2-(1-{[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル]安息香酸	11.06 (1.03)
2-({[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセチル}アミノ)-2-メチルプロピオン酸	109.12 (1.00)
2-[2-(1-{[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル]安息香酸メチル	14.93 (0.92)
[1-{[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]酢酸	712.91 (0.93)

10

20

30

40

2-[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アセトアミド	16.16 (0.94)	10
2-[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-4-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)エチル]安息香酸メチル	10.28 (0.92)	
[(1-{[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセチル}アミノ)メチル]ホスホン酸水素エチル	313.28 (1.07)	
N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセトアミド	51.28 (1.05)	
(1-{[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセチル}アミノ)酢酸	132.65 (0.9)	20
[(1-{[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセチル}アミノ)メチル]ホスホン酸ジプロパン-2-イル	192.98 (0.87)	
(1-{[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセチル}アミノ)酢酸tert-ブチル	301.77 (1.01)	
[(1-{[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]アセチル}アミノ)メチル]ホスホン酸ジエチル	271.74 (0.83)	
2-[1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	16.2 (0.86)	30
1-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]尿素	2.65 (1.01)	
1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキソ-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]尿素	50 (1.03)	

1 - (4-プロモフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 尿素	2. 0 7 (1. 0 1)
[1 - { [ (4-プロモフェニル) カルバモイル] アミノ} - 2, 5-ジオキソ-4- (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-4-イル] 酢酸	4 5 9. 4 2 (0. 8)
1 - (4-プロモフェニル) - 3 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) - 2, 5-ジオキソ-4- (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-1-イル] 尿素	2 1. 2 1 (0. 9 5)
3 - (4-プロモフェニル) - 5 - (5-エチル-1H-インドール-2-イル) - 5-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン	2 5 8 8. 9 4 (0. 7 7)



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 F 9/40	(2006.01)	C 0 7 F 9/40	C
A 6 1 K 31/4166	(2006.01)	A 6 1 K 31/4166	
A 6 1 K 31/4188	(2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/4745	(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/675	(2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(72)発明者 ベアード リチャード エル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 6 0 ニューポート ビーチ アジャー アベニュー  
2 3 4 1

(72)発明者 ヴーリーゴンダ ビドゥヤサガー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 0 アーヴィン グリーン ホロー 2

(72)発明者 ヴー トーン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 8 4 3 ガーデン グローブ ヨハナ アベニュー 1  
0 2 1 2

(72)発明者 ドネッロ ジョン イー

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

(72)発明者 ヴィスワナス ヴィーナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 0 2 アーヴィン ポリーナ 3

(72)発明者 ガースト マイケル イー

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

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 2 8 4 2 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 1 - 5 0 3 1 8 2 ( J P , A )

特表 2 0 1 5 - 5 0 2 9 2 4 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 3 / 1 2 2 9 5 3 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 7 / 1 1 5 4 1 0 ( W O , A 1 )

Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2 0 0 6 年 , 1 6 , 3 7 1 3 - 3 7 1 8

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 3 / 8 0  
C 0 7 D 2 3 5 / 0 2  
C 0 7 D 4 0 1 / 0 6  
C 0 7 D 4 0 3 / 0 4  
C 0 7 D 4 0 3 / 0 6  
C 0 7 D 4 0 5 / 0 6  
C 0 7 D 4 0 9 / 0 6  
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4  
C 0 7 F 9 / 4 0  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 6 ~ 6 7 5  
A 6 1 P 9 / 0 0  
A 6 1 P 1 7 / 0 0  
A 6 1 P 1 7 / 1 4  
A 6 1 P 2 7 / 0 2  
A 6 1 P 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )