

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6660889号
(P6660889)

(45) 発行日 令和2年3月11日(2020.3.11)

(24) 登録日 令和2年2月13日(2020.2.13)

(51) Int. Cl.	F 1
C07D 233/64	(2006.01) C07D 233/64 105
A61P 29/00	(2006.01) C07D 233/64 C S P
A61P 17/06	(2006.01) A61P 29/00
A61P 17/00	(2006.01) A61P 17/06
A61K 31/4172	(2006.01) A61P 17/00

請求項の数 14 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-568605 (P2016-568605)
(86) (22) 出願日	平成27年5月21日 (2015.5.21)
(65) 公表番号	特表2017-520528 (P2017-520528A)
(43) 公表日	平成29年7月27日 (2017.7.27)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/032069
(87) 國際公開番号	W02015/179707
(87) 國際公開日	平成27年11月26日 (2015.11.26)
審査請求日	平成30年5月21日 (2018.5.21)
(31) 優先権主張番号	62/001,188
(32) 優先日	平成26年5月21日 (2014.5.21)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	591018268 アーラーガン、インコーポレイテッド A L L E R G A N, I N C O R P O R A T E D アメリカ合衆国92612カリフォルニア 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252 5番
(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(74) 代理人	10008694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤

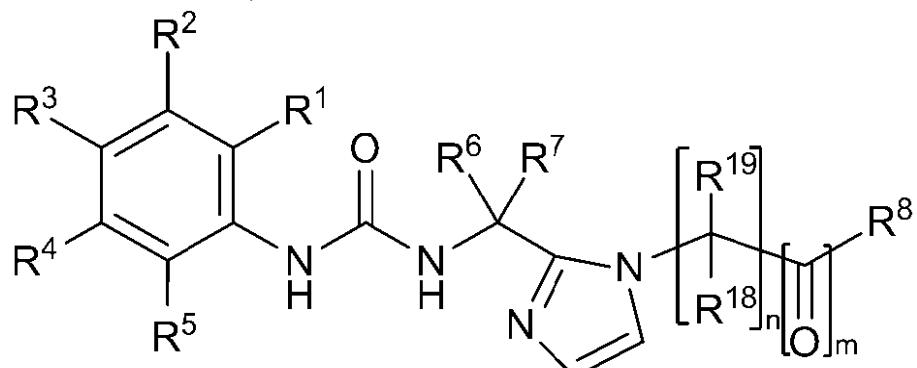
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ホルミルペプチド受容体調節物質としてのイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物もしくはこれらの互変異性体、またはこれらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩であって、



10

式 I

式中、

各 R¹、R²、R⁴及びR⁵は、H、非置換または置換 C₁₋₈アルキル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶及び-O-R¹⁶からそれぞれ独立して選択されており、各前記アルキル置換基は 1 つ以上の R²⁰からそれぞれ独立して選択されており、

20

R^3 は、非置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_pR^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SR^{16}$ または $-OR^{17}$ であり、前記アルキル置換基は1つ以上の R^{20} から選択されており、

R^6 はH、非置換または置換 C_{1-8} アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上の R^{25} から選択されており、

R^7 はH、非置換または置換 C_{1-8} アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上の R^{25} から選択されており、

R^8 は、H、 OR^9 及び $NR^{10}R^{11}$ から選択されており、

R^9 はH、または非置換もしくは置換 C_{1-8} アルキルであり、前記アルキル置換基は OH 、ハロゲン、 $-OC_{1-8}$ アルキル及び $-(OC_{1-8}\text{アルキレン})_q-OC_{1-8}$ アルキルから選択されており、

各 R^{10} は、それぞれ独立してHもしくは非置換 C_{1-8} アルキルであり、または R^{11} と共に非置換複素環を形成しており、

各 R^{11} は、それぞれ独立してHもしくは非置換 C_{1-8} アルキルであり、または R^{10} と共に非置換複素環を形成しており、

各 R^{12} はそれぞれ独立してHまたは非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{13} はそれぞれ独立してHまたは非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{14} はそれぞれ独立して OH または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{15} は、それぞれ独立してH、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C_{6-10} アリールまたは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルであり、

各 R^{16} は、それぞれ独立してH、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C_{6-10} アリールまたは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルであり、

R^{17} は、H、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C_{6-10} アリールまたは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルであり、

各 R^{18} は、それぞれ独立してH、または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{19} は、それぞれ独立してH、または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{20} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アミノ、ニトロ、アルデヒド、アミド及びスルホンアミドからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アミノ、ニトロ、非置換 C_{1-8} アルキル、アルデヒド、アミド及びスルホンアミドからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{25} は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ及びアミドからそれぞれ独立して選択されており、

m は0または1であり、

n は0、1、2、3、4、5、6、7または8であり、

各 p はそれぞれ独立して1または2であり、及び

q は1、2、3、4、5または6であり、

ただし、

(a) m が1のとき、 n は0ではなく、

(b) m が1のとき、 R^8 は OR^9 または $NR^{10}R^{11}$ であり、

(c) m が0及び n が0のとき、 R^8 はHであり、且つ R^6 と R^7 は同時にHではなく、

(d) m が0であり及び n が0でないとき、 R^8 はHではないことを条件とする、

前記式Iの化合物もしくはそれらの互変異性体、またはこれらのどれか1つの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物もしくはそれらの互変異性体、またはこれらのどれか1つの薬学的に許容される塩であって、式中、

各 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、H、非置換または置換 C_{1-8} アルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択されており、各前記アルキル置換基は1つ以上の R^{20} からそれぞれ独立して選択されており、

10

20

30

40

50

R³は非置換または置換C₁₋₈アルキル、ハロゲンまたは-O R¹⁷であり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰から選択されており、

R⁶はH、非置換または置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁷はH、非置換または置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁸は、H、OR⁹及びNR¹⁰R¹¹から選択されており、

R⁹はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基はOH、ハロゲン、-OC₁₋₈アルキル及び-(OC₁₋₃アルキレン)_q-OC₁₋₃アルキルから選択されており、

10

R¹⁰はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹¹はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹⁷はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁸はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁹はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R²⁰は、ハロゲン、-OH、-CN、アミノ、ニトロ、アルデヒド、アミド及びスルホンアミドからそれぞれ独立して選択されており、

各R²⁵は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ及びアミドからそれぞれ独立して選択されており、

mは0または1であり、

20

nは0、1または2であり、及び

qは1、2、3、4、5または6である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、またはこれらのどれか1つの薬学的に許容される塩。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物もしくはそれらの互変異性体、またはこれらのどれか1つの薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹はHまたはハロゲンであり、

R²はHであり、

R³は、C₁₋₃ハロアルキル、ハロゲンまたは-OR¹⁷であり、

30

R⁴はHであり、

R⁵はHまたはハロゲンであり、

R⁶はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、

R⁷はHであり、

R⁸は、H、OR⁹及びNR¹⁰R¹¹から選択されており、

R⁹はHまたは非置換C₁₋₄アルキルであり、

R¹⁰はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、

R¹¹はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、

R¹⁷は非置換C₁₋₃アルキルであり、

各R¹⁸はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、

各R¹⁹はHであり、

mは0または1であり、及び

nは0、1または2である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、またはこれらのどれか1つの薬学的に許容される塩。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物であって、式中、

mは0であり、

nは0であり、及び

R⁸はHである、化合物。

40

50

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物であって、式中、
m は 1 であり、
n は 1 であり、
R⁸ は O R⁹ であり、式中、R⁹ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、
R¹⁸ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、及び
R¹⁹ は H である、化合物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、式中、
m は 1 であり、
n は 2 であり、
R⁸ は N R¹⁰ R¹¹ であり、式中、R¹⁰ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、R¹¹ は H
、または非置換もしくは置換 C₁₋₈ アルキルであり、
各 R¹⁸ は H であり、及び
各 R¹⁹ は H である、化合物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物であって、式中、
m は 1 であり、
n は 2 であり、
R⁸ は O R⁹ であり、式中、R⁹ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、
各 R¹⁸ は H であり、及び
各 R¹⁹ は H である、化合物。

【請求項 8】

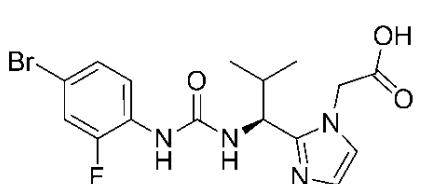
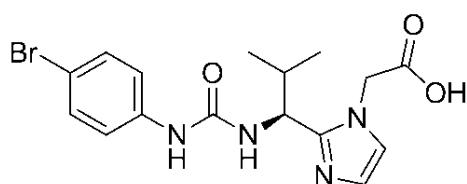
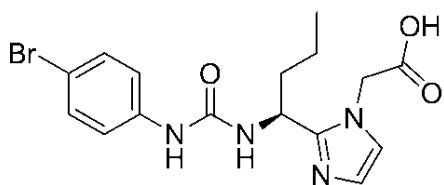
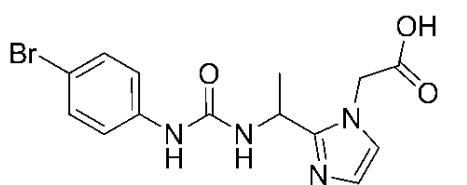
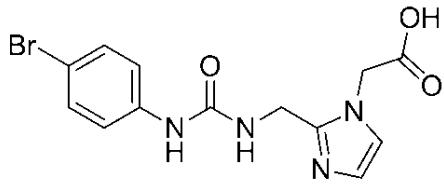
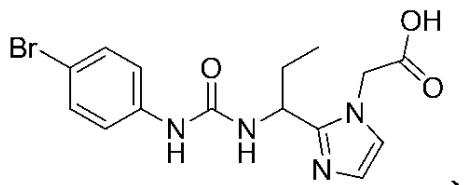
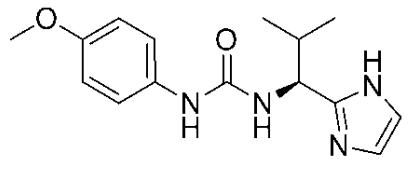
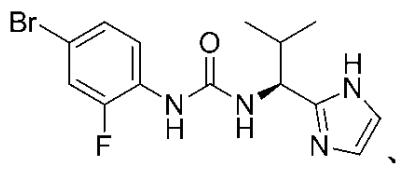
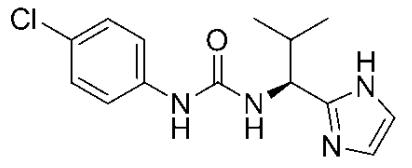
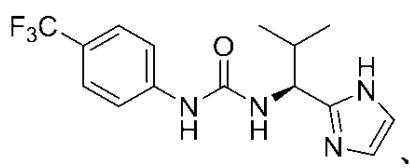
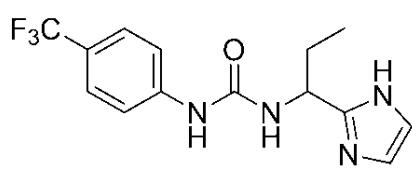
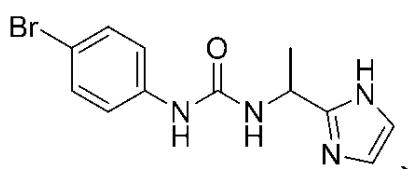
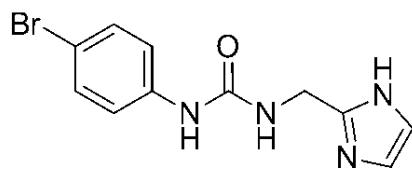
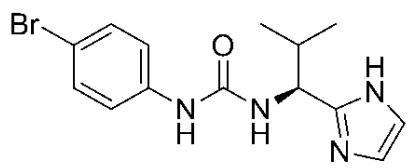
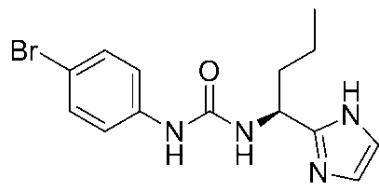
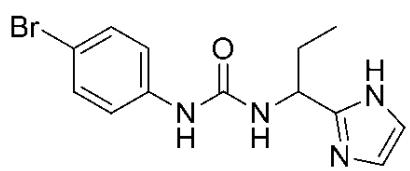
請求項 1 に記載の化合物であって、式中
m は 0 であり、
n は 2 であり、
R⁸ は O R⁹ であり、式中、R⁹ は H であり、
各 R¹⁸ は H であり、及び
各 R¹⁹ は H である、化合物。

【請求項 9】

10

20

30

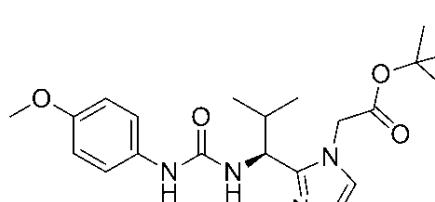
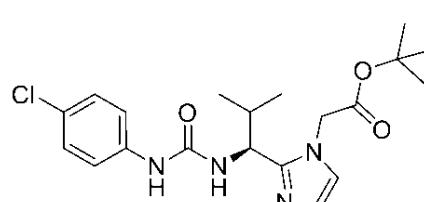
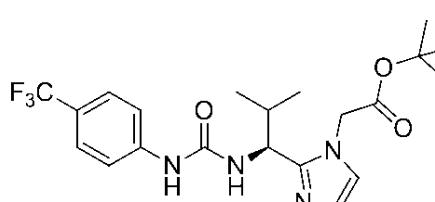
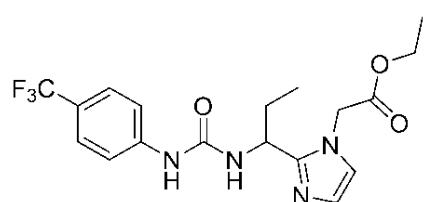
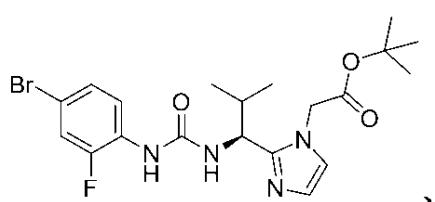
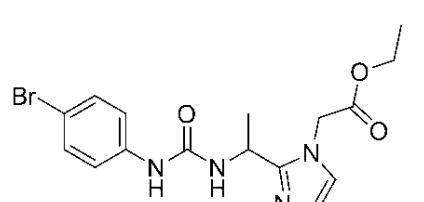
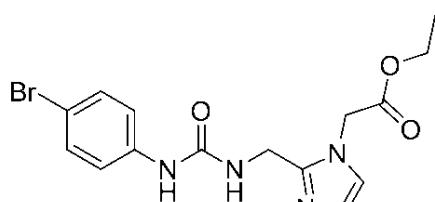
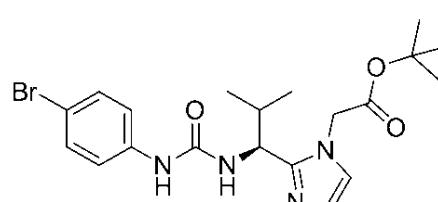
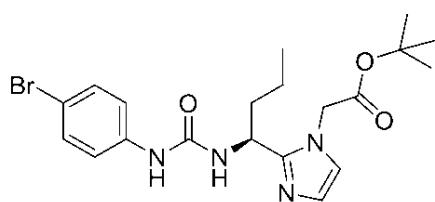
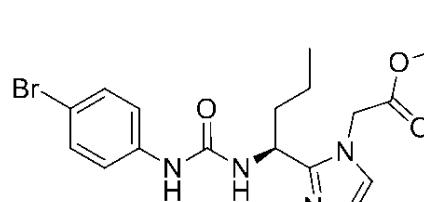
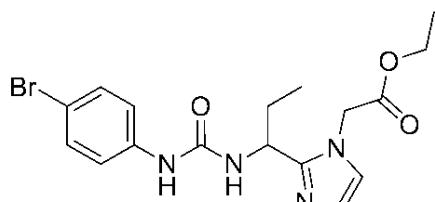
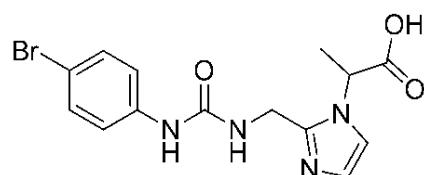
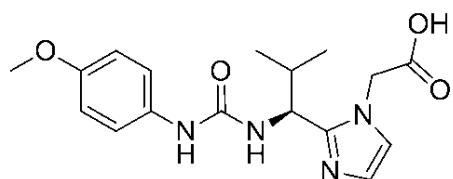
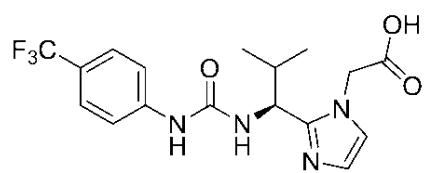
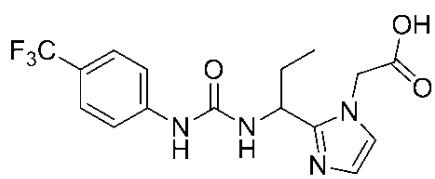
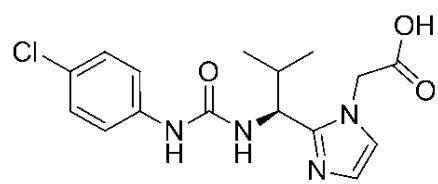


10

20

30

40

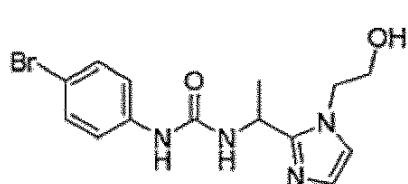
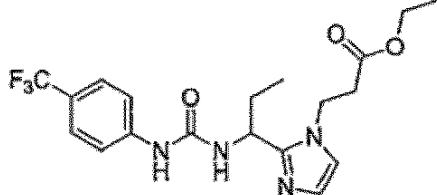
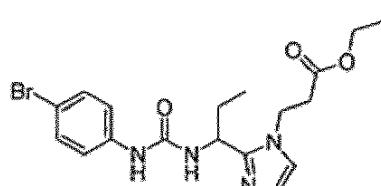
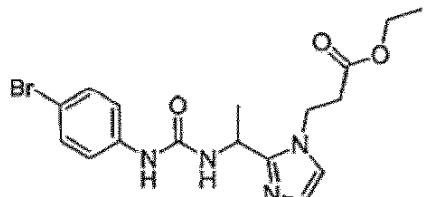
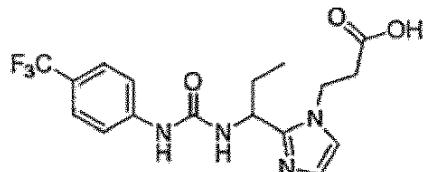
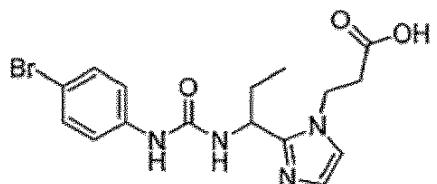
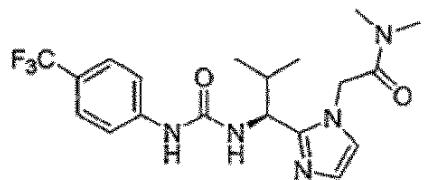
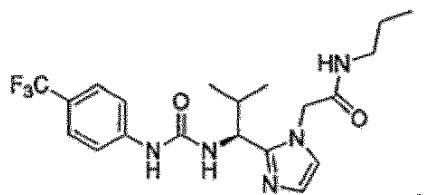
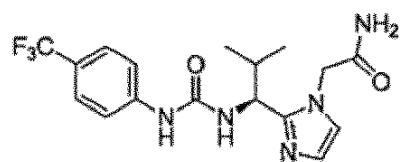
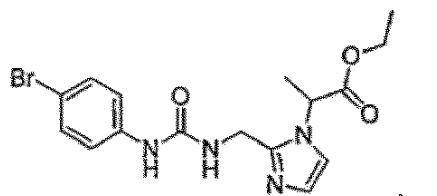


10

20

30

40



及以

10

20

30

から選択される、化合物及びそれらの互変異性体、ならびにこれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

活性成分として、治療に有効な量の請求項 1 に記載の化合物、及び任意に薬学的に許容される補助剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 11】

活性成分として治療に有効な量の請求項9に記載の化合物、及び任意に薬学的に許容される補助剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

炎症性疾患または状態の治療を必要とする患者において前記治療を行う為の請求項10または11に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記炎症性疾患または状態が、(a)ドライアイ及び手術後の炎症、または(b)乾癬及び酒さから選択される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記患者がヒトである、請求項12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 】

40

50

関連出願に対する相互参照

本出願は、2014年5月21日に出願された米国仮特許出願第62/001,188号の利益を主張するものであり、その全ての内容がこの具体的な参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、イミダゾール誘導体、その調製方法、それを含有する医薬組成物、及び、N-ホルミルペプチド受容体2(FPR2)などのN-ホルミルペプチド受容体(FPR)調節物質としての医薬品としてのその使用に関する。本発明は具体的には、FPR2調節などのFPR調節と関連する疾患を治療するため、これらの化合物及びそれらの医薬組成物の使用に関する。

10

【背景技術】

【0003】

FPRファミリーは、7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体(GPCR)ファミリーに属する。このファミリーはヒトの3メンバーを含む。このファミリーの1メンバーであるFPR2(別名FPRL-1またはLXA4)は、単球及び好中球ならびにT細胞など炎症細胞で主に発現し、かつ炎症及びヒトの病態中の白血球の輸送において重要な役割を果たすことが示されてきた(Chiang N, Serhan CN, Dahlen, S, Drazen JM, Hay DWP, Rovati E, Shimizu T, Yokomizo T, Brink, C. The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. *Pharmacological Reviews* 2006; 58: 463-519を参照)。

20

【0004】

FPR2は、血清アミロイドA(SAA)、ケモカイン異型sCK8-1、神経保護ペプチドヒューマニン、抗炎症エイコサノイドリポキシンA4(LXA4)及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、いろいろな構造的に異なる外因性ならびに内在性リガンドに反応する、非常に無差別な受容体である(Chiang N, Serhan CN, Dahlen, S, Drazen JM, Hay DWP, Rovati E, Shimizu T, Yokomizo T, Brink, C. The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. *Pharmacological Reviews* 2006; 58: 463-519)。

30

【0005】

FPR2は、多くの系でアラキドン酸由来LXA4の抗炎症効果を伝達して、炎症の消散に重要な役割を果たすことが示されてきた(Dufton N, Perretti M. Therapeutic anti-inflammatory potential of formyl peptide receptor agonists. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 127: 175-188)。

40

【0006】

FPR2ノックアウトマウスは、受容体の生物学的役割から予想されるように、病態の過剰な炎症を示す(Dufton N, Hannon R, Brancalione V, Dalli J, Patel HB, Gray M, D'Aquisto F, Buckingham JC, Perretti M, Flower RJ. Anti-inflammatory role of the murine formyl-peptide receptor 2: Ligand-specific effects on leukocyte responses and experimental inflammation. *Journal of Immunology* 2010; 184: 2611-2619. Gavins FNE, Hughes EL, Buss NAPS, Holloway PM, Getting SJ, Buckingham JC

50

. Leukocyte recruitment in the brain in sepsis: involvement of the annexin1 FPR2/ALX anti-inflammatory system. FASEB 2012; 26: 1-13 参照)。

【0007】

LXA4またはその類似体による、及びアネキシンIタンパク質によるFPR2の活性化は、多形核好中球(PMN)の抑制及び好酸球の遊走が関係する、炎症の活発な消散を促進することによって、及び単球遊走を促進することによっても、抗炎症活性をもたらして、消炎法で炎症の部位から炎症のアポトーシス細胞の除去を可能にすることが示された。 (Gavins FNE, Hughes EL, Buss NAPS, Holloway PM, Getting SJ, Buckingham JC. Leukocyte recruitment in the brain in sepsis: involvement of the annexin1 FPR2/ALX anti-inflammatory system. FASEB 2012; 26: 1-13, Maderna P, Cottell DC, Toivonen T, Dufton N, Dallai J, Perretti M, Godson C. FPR2/ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A4 and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. FASEB 2010; 24: 4240-4249 参照)。

【0008】

更にFPR2は、ナチュラルキラー(NK)細胞毒性を阻害して、T細胞の活性化を促進することを示し、それにより組織を損傷する炎症シグナルの下方調節に更に貢献する。

【0009】

FPR2のLXA4及びアネキシンとの相互作用は、皮膚炎症、脈管形成、上皮移動、浮腫、脱毛症、虚血再灌流、ならびに、エンドトキシンによるブドウ膜炎及び角膜創傷治癒などの眼の炎症の実験モデルで有益であることが示されてきた (Reville K, Cream JK, Vivers S, Dransfield I, Godson C. Lipoxin A4 redistributes Mysoin IIA and Cdc42 in macrophages: Implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes. Journal of Immunology 2006; 176: 1878-1888; Serhan C. Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. Annual reviews of Immunology 2007; 25: 101-137.; Medeiros R, Rodrigues GB, Figueiredo CP, Rodrigues EB, Grumman A Jr, Menezes-de-Lima O Jr, Passos GF, Calixto JB. Molecular mechanisms of topical anti-inflammatory effects of lipoxin A(4) in endotoxin-induced uveitis. Molecular Pharmacology 2008; 74: 154-161; Gronert K, Maheshwari N, Khan N, Hassan IR, Dunn M, Schwartzmann ML. A role for the mouse 12/15-lipoxygenase pathways in promoting epithelial wound healing and host defense. Journal of Biological Chemistry 2005; 280: 15267-15278; Gronert K. Lipoxins in the eye and their role in wound healing. Prostaglandins, Leukotrienes and

10

20

30

40

50

d Essential fatty Acids. 2005; 73: 221-229; Takano T, Fiore S, Maddox JF, Brady HR, Petasis NA, Serhan CN. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and LXA4 stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: evidence for anti-inflammatory receptors. Journal of Experimental Medicine 1997; 185: 1693-1704. ; Leoni G, Alam A, Neumann PA, Lambeth JD, Cheng G, McCoy J, Hilgarth RS, Kundu K, Murthy N, Kusters D, Reutelingsperger C, Perretti M, Parkos CA, Neish AS, Nusrat A. Annexin A1, formyl peptide receptor, and NOX1 orchestrate epithelial repair. Journal of Clinical Investigation. 2013; 123: 443-54; Leedom A, Sullivan AB, Dong B, Lau D, Gronert K. Endogenous LXA4 circuits are determinants of pathological angiogenesis in response to chronic injury. American Journal of Pathology 2010; 176: 74-84; Tsuruki T, Takahata K, Yoshikawa M. Mechanism of the protective effect of intraperitoneally administered agonists for formyl peptide receptors against chemotherapy-induced alopecia. Biosci Biotechnology Biochemistry. 2007; 71: 1198-202 参照)。

【0010】

LXA4及びその類似体の医薬品有用性は、自然のポリオレフィン性天然生成物の固有の物理化学的性質によって妨げられる。したがってFPR2の小分子抗炎症作用薬は、眼の炎症性疾患を含む、炎症性疾患の多種多様な治療効果を有する。選択的にFPR2をターゲットにすることは、上昇したIOPの著しい副作用及び眼の創傷治癒の遅れがあるステロイドまたはNSAIDなどより広く作用する抗炎症薬と比較して、減少した副作用の利点も有する。眼の組織内に移動する炎症細胞に加えて、FPR2も、角膜及び眼の後方の眼組織に発現する。

【0011】

選択的にFPR2をターゲットにすることは、その強力な抗炎症及びプロ上皮修復の役割を考慮すると、皮膚創傷治癒の利点も有するであろう。加えていくつかの皮膚疾患は、FPR2の天然リガンドとわかっている炎症促進性カテリシジンであるLL37の異常な発現を有することが示されている。慢性の炎症性疾患酒さにおいて、LL37は高度に発現して、病因で重要な役割を果たすと考えられている。(Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Codina A, Dorschner RA, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Morhenn VB, Gallo RL. Increased serine protease activity and cathepsin D promotes skin inflammation in rosacea. Nature Medicine. 2007; 13: 975-80)。

【0012】

したがってFPR2は、過剰な炎症反応を伴う疾患または症状の新しい治療薬の開発のために、重要な新規の消散促進性(pro-resolutionary)分子ターゲットを示す。

【0013】

10

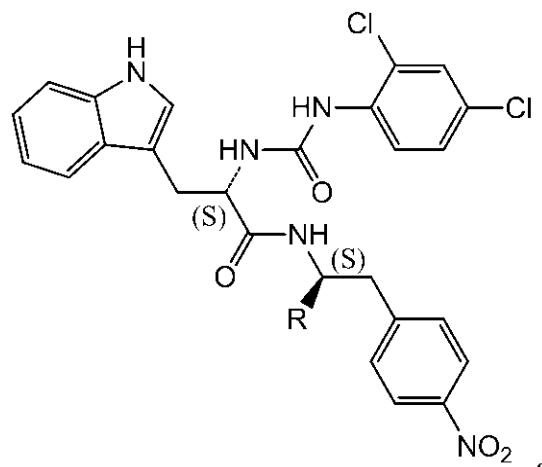
20

30

40

50

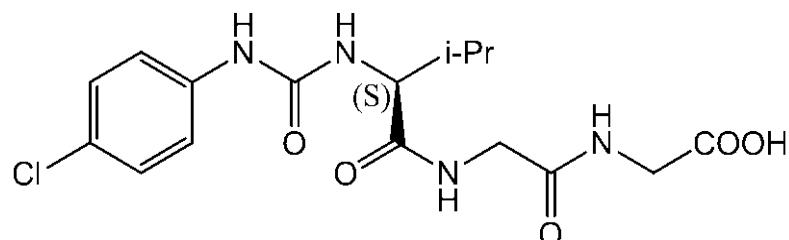
Journal of Combinatorial Chemistry (2007), 9 (3), 370 - 385 は、ヌクレオシドペプチド類の抗生物質に対し構造類似性を有するチミジニルジペプチド尿素ライブラリについて教示する。



10

【0014】

Helvetica Chimica Acta (1998), 81 (7), 1254 - 1263 は、イソシアネート暴露のバイオモニタリング用に有効な線量計としてのアミノ酸との4-クロロフェニルイソシアネート (1-クロロ-4-イソシアナトベンゼン) 付加物の合成及び分光特性について教示する。

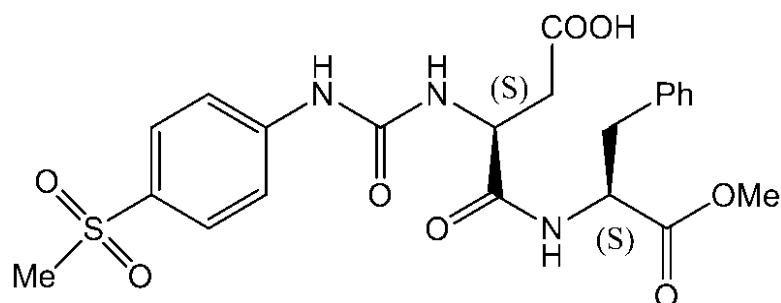


20

30

【0015】

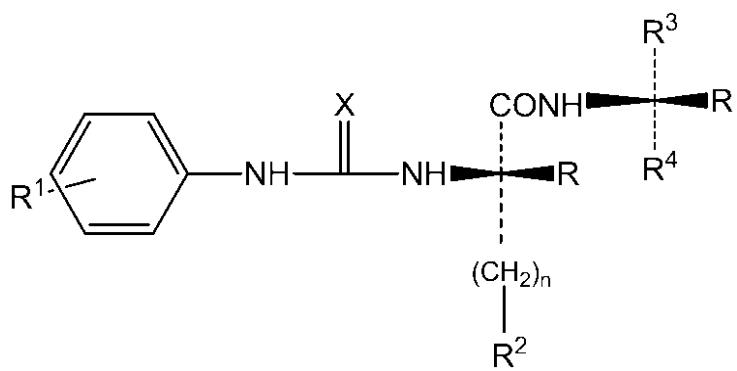
Yingyong Huaxue (1990), 7 (1), 1 - 9 は、ジ- 及びトリペプチド甘味剤、ならびに L-フェニルアラニン誘導体の構造活性相関について教示する。



40

【0016】

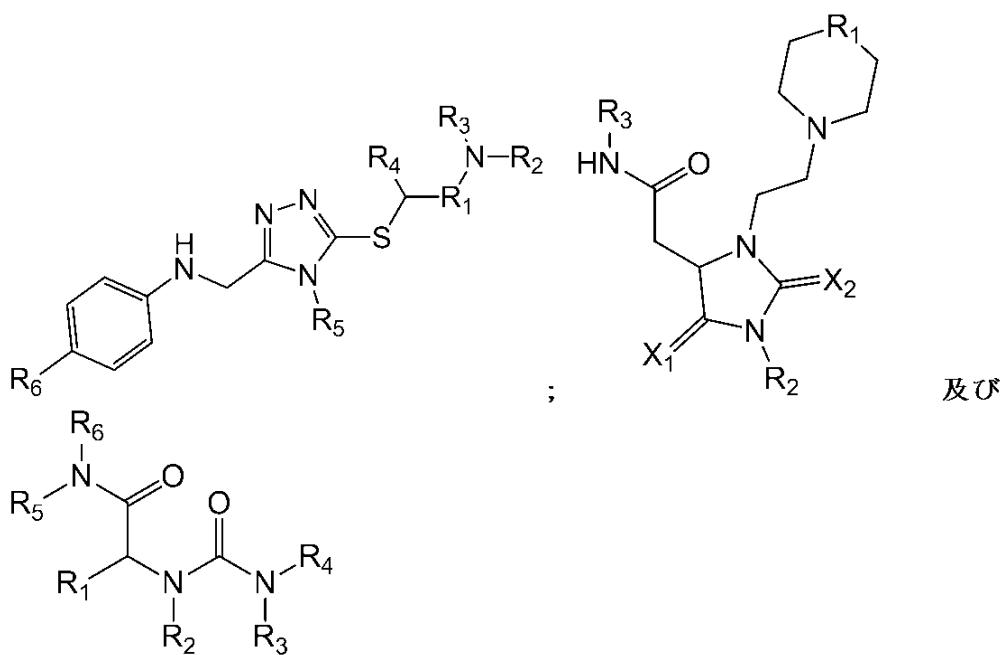
仏国特許第2533210号は、合成甘味剤としての L-フェニルアラニン誘導体を開示している。



10

【0017】

WO 2005047899 は、以下の足場により表される FPR2 受容体を選択的に活性化させる化合物を開示する。

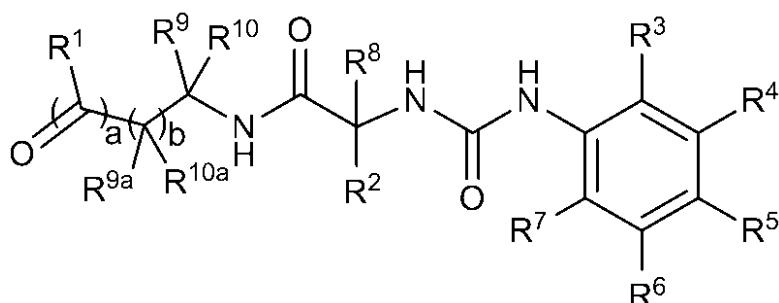


20

30

【0018】

US 2013/0109866 は、FPR2 調節物質として下の一般構造の化合物を開示している。



40

【発明の概要】

【0019】

強力かつ選択的な FPR2 調節物質である、一群のイミダゾール尿素誘導体が発見された。したがって本明細書に記載される化合物は、FPR2 などの FPR 受容体の調節と関連する多種多様な疾患を治療に有用である。本明細書で使用する場合「調節物質」は、受容体作動剤、拮抗剤、逆作動剤、逆拮抗剤、部分作動剤及び部分拮抗剤を含むが、これら

50

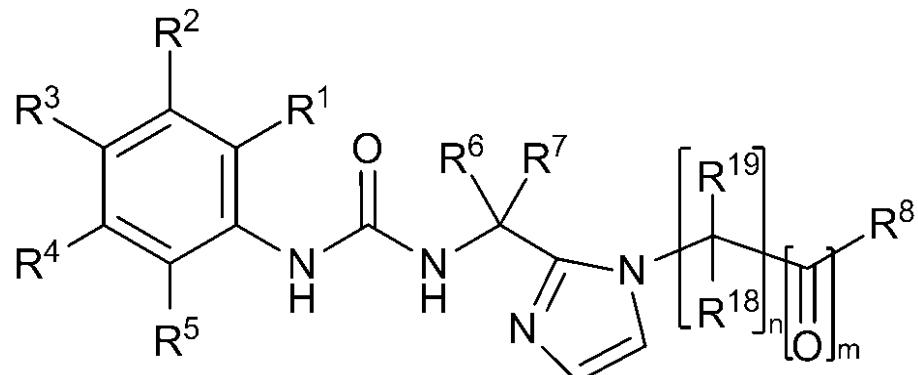
に限定されない。

【0020】

本発明は式Iの化合物について記載し、それはFPR2生物活性を調節する。したがって本発明による化合物は、医学用途、例えばFPR2調節などのFPR調節によって軽減される疾患及び/または症状を有するヒトを含む哺乳類対象の治療に使用される。

【0021】

一態様で、本発明は、式Iで表される化合物もしくはそれらの互変異性体、または、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩であって、



式I

式中、

各R¹、R²、R⁴及びR⁵は、H、非置換または置換C₁₋₈アルキル、非置換または置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換または置換複素環、非置換または置換C₆₋₁₀アリール、非置換または置換C₃₋₈シクロアルケニル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶及び-OR¹⁶からそれぞれ独立して選択されており、各前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰からそれぞれ独立して選択されており、各前記シクロアルキル置換基は1つ以上のR²¹からそれぞれ独立して選択されており、各前記複素環置換基は1つ以上のR²²からそれぞれ独立して選択されており、各前記アリール置換基は1つ以上のR²³からそれぞれ独立して選択されており、各前記シクロアルケニル置換基は1つ以上のR²⁴からそれぞれ独立して選択されており、

R³は、非置換もしくは置換C₁₋₈アルキル、非置換もしくは置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換もしくは置換複素環、非置換もしくは置換C₆₋₁₀アリール、非置換もしくは置換C₃₋₈シクロアルケニル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶または-OR¹⁷であり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰から選択されており、前記シクロアルキル置換基は1つ以上のR²¹から選択されており、前記複素環置換基は1つ以上のR²²から選択されており、前記アリール置換基は1つ以上のR²³から選択されており、前記シクロアルケニル置換基は1つ以上のR²⁴から選択されており、

R⁶はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁷はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁸は、H、OR⁹、NR¹⁰R¹¹、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はOH及びハロゲンから選択されており、

R⁹はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基はOH、ハロゲン、-OC₁₋₈アルキル及び-(OC₁₋₈アルキレン)_q-OC₁₋₈アルキルから選択されており、

10

20

30

40

50

各 R^{10} は、それぞれ独立して H もしくは非置換 C_{1-8} アルキルであり、または R^{11} と共に非置換複素環を形成しており、

各 R^{11} は、それぞれ独立して H もしくは非置換 C_{1-8} アルキルであり、または R^{10} と共に非置換複素環を形成しており、

各 R^{12} はそれぞれ独立して H または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{13} はそれぞれ独立して H または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{14} はそれぞれ独立して OH または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{15} は、それぞれ独立して H、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C_{6-10} アリールまたは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルであり、

各 R^{16} は、それぞれ独立して H、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C_{6-10} アリールまたは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルであり、

R^{17} は、H、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C_{6-10} アリールまたは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルであり、

各 R^{18} は、それぞれ独立して H、非置換 C_{1-8} アルキル、- CH_2 - (C_{3-8} シクロアルキル)、- CH_2 - (C_{3-8} シクロアルケニル) またはベンジルであり、

各 R^{19} は、それぞれ独立して H、非置換 C_{1-8} アルキル、- CH_2 - (C_{3-8} シクロアルキル)、- CH_2 - (C_{3-8} シクロアルケニル) またはベンジルであり、

各 R^{20} は、ハロゲン、- OH、- CN、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、ハロゲン、- OH、- CN、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{25} は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、エーテル、チオエーテル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、カルボン酸、アミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

m は 0 または 1 であり、

n は 0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、

各 p はそれぞれ独立して 1 または 2 であり、及び

q は 1、2、3、4、5 または 6 である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、または、これらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a) m が 1 のとき、 n は 0 ではなく、

(b) m が 1 のとき、 R^8 は OR⁹ または NR¹⁰R¹¹ であり、

(c) m が 0 であり及び n が 0 であるとき、 R^8 は H であり、及び

(d) m が 0 であり及び n が 0 でないとき、 R^8 は H ではないことを条件とする。

【0022】

別の態様において、本発明は式 I の化合物であって、式中、

R^1 は H またはハロゲンであり、

R^2 は H であり、

R^3 は C_{1-3} ハロアルキル、ハロゲンまたは - OR¹⁷ であり、

R^4 は H であり、

R^5 は H またはハロゲンであり、

R^6 は H または非置換 C_{1-3} アルキルであり、

R^7 は H であり、

R^8 は、H、OR⁹、NR¹⁰R¹¹、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン

10

20

30

40

50

酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はOH及びハロゲンから選択されており、

R⁹はHまたは非置換C₁₋₄アルキルであり、
 R¹⁰はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、
 R¹¹はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、
 R¹⁷は非置換C₁₋₃アルキルであり、
 各R¹⁸はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、
 各R¹⁹はHであり、

mは0または1であり、及び
 nは0、1または2である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、または、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a)mが1のとき、nは0ではなく
 (b)mが1のとき、R⁸はOR⁹またはNR¹⁰R¹¹であり、
 (c)mが0であり及びnが0であるとき、R⁸はHであり、及び
 (d)mが0であり及びnが0でないとき、R⁸はHではないことを条件とする。

【0023】

別の態様において、本発明は式Iの化合物であって、式中、

R¹はHまたはハロゲンであり、
 R²はHであり、
 R³はC₁₋₃ハロアルキル、ハロゲンまたは-OR¹⁷であり、
 R⁴はHであり、
 R⁵はHまたはハロゲンであり、
 R⁶はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、
 R⁷はHであり、
 R⁸はH、OR⁹またはNR¹⁰R¹¹であり、
 R⁹はHまたは非置換C₁₋₄アルキルであり、
 R¹⁰はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、
 R¹¹はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、
 R¹⁷は非置換C₁₋₃アルキルであり、
 各R¹⁸はHまたは非置換C₁₋₃アルキルであり、
 各R¹⁹はHであり、

mは0または1であり、及び
 nは0、1または2である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、または、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a)mが1のとき、nは0ではなく、
 (b)mが1のとき、R⁸はOR⁹またはNR¹⁰R¹¹であり、
 (c)mが0であり及びnが0であるとき、R⁸はHであり、及び
 (d)mが0であり及びnが0でないとき、R⁸はHではないことを条件とする。

【0024】

別の態様において、本発明は式Iの化合物を提供し、式中、

mは0であり、
 nは0であり、及び
 R⁸はHである。

【0025】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は式 I の化合物を提供し、式中、
 m は 1 であり、
 n は 1 であり、
 R⁸ は O R⁹ であり、式中、R⁹ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、
 R¹⁸ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、及び
 R¹⁹ は H である。

【 0 0 2 6 】

別の態様において、本発明は式 I の化合物を提供し、式中、
 m は 1 であり、
 n は 2 であり、
 R⁸ は N R¹⁰ R¹¹ であり、式中、R¹⁰ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、R¹¹ は H
 10 または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、
 各 R¹⁸ は H であり、及び
 各 R¹⁹ は H である。

【 0 0 2 7 】

別の態様において、本発明は式 I の化合物を提供し、式中、
 m は 1 であり、
 n は 2 であり、
 R⁸ は O R⁹ であり、式中、R⁹ は H または非置換 C₁₋₈ アルキルであり、
 各 R¹⁸ は H であり、及び
 20 各 R¹⁹ は H である。

【 0 0 2 8 】

別の態様において、本発明は式 I の化合物を提供し、式中、
 m は 0 であり、
 n は 2 であり、
 R⁸ は O R⁹ であり、式中、R⁹ は H であり、
 各 R¹⁸ は H であり、及び
 各 R¹⁹ は H である。

【 0 0 2 9 】

別の態様において、本発明は式 I の化合物を提供し、式中、
 30 m は 0 であり、
 n は 1 または 2 であり、及び
 R⁸ は、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換
 または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、
 チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選
 択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換 C₁₋₈ アルキルから選択されており、
 前記アルキル置換基は O H 及びハロゲンから選択されている。

【 0 0 3 0 】

本発明の別の態様において、薬学的に許容される担体に、治療に有効な量の本発明の少
 なくとも 1 つの化合物を含む、医薬品組成物が提供される。

【 0 0 3 1 】

本発明の更に別の態様において、F P R 2 などの F P R の調節と関連する疾病を治療す
 るための方法が提供される。そのような方法は例えば、F P R 2 などの F P R の調節と関
 連する疾病的治療を必要とする患者に、治療に有効な量の本発明の少なくとも 1 つの化合
 物を含む医薬組成物を投与することによって実行されることができる。いくつかの態様に
 おいて、疾患は炎症性疾患または状態である。更なる態様において、炎症性疾患または状
 態は、ドライアイもしくは白内障術後の炎症を含む術後炎症などの眼性炎症性疾患または
 状態である。更に他の態様において、炎症性疾患または状態は、乾癬もしくは酒さなど皮
 膚炎症性疾患または状態である。更なる態様において、患者はヒトを含む哺乳動物である
 。

10

20

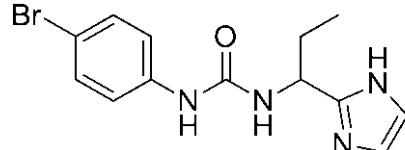
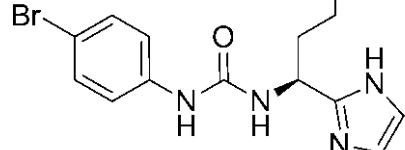
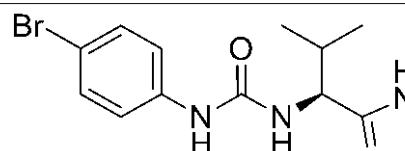
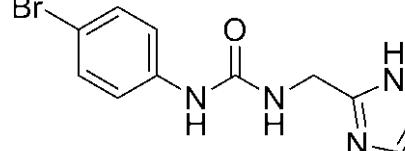
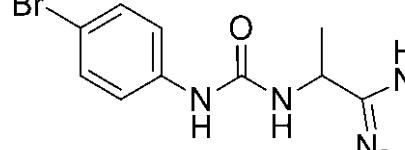
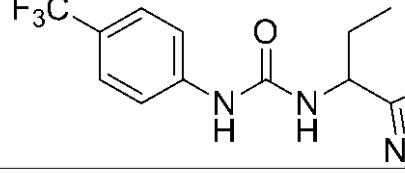
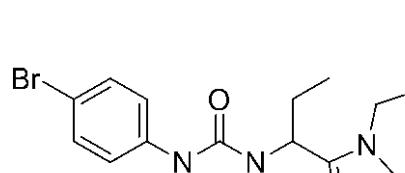
30

40

50

【0032】

本発明のいくつかの化合物を下に示し、各化合物はその IUPAC 名及び構造により識別される。

IUPAC名	構造
1-(4-ブロモフェニル)-3-[1-(1H-イミダゾール-2-イル)プロピル]尿素	
1-(4-ブロモフェニル)-3-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)ブチル]尿素	
1-(4-ブロモフェニル)-3-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]尿素	
1-(4-ブロモフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)尿素	
1-(4-ブロモフェニル)-3-[1-(1H-イミダゾール-2-イル)エチル]尿素	
1-[1-(1H-イミダゾール-2-イル)プロピル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素	
[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル	

{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ} プチル]-1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸エチル		
{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ} プチル]-1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸tert-ブチル		10
{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸tert-ブチル		
[2-{[(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ} メチル]-1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸エチル		20
[2-(1-{[(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ} エチル)-1H-イミダゾール-1-イル] 酢酸エチル		
1-(4-ブロモフェニル)-3-{1-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル] エチル} 尿素		30
2-[2-{[(4-ブロモフェニル) カルバモイル] アミノ} メチル]-1H-イミダゾール-1-イル] プロパン酸エチル		

10

20

30

40

{2-[1-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸エチル		
[2-(1-{[(4-プロモフェニル)カルバモイル}アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸		10
[2-({[(4-プロモフェニル)カルバモイル}アミノ]メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸		
[2-(1-{[(4-プロモフェニル)カルバモイル}アミノ]エチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸		20
2-[2-({[(4-プロモフェニル)カルバモイル}アミノ]メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸		
3-[2-(1-{[(4-プロモフェニル)カルバモイル}アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸		30
{2-[1-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		
3-{2-[1-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロパン酸		40

3-[2-(1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル		
3-[2-(1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ)エチル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル		10
3-{2-[1-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロパン酸エチル		
{2-[{(1S)-1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ブチル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		20
{2-[{(1S)-1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		
1-[{(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素		30
1-(4-クロロフェニル)-3-[{(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]尿素		
1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-[{(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]尿素		40

1 - [(1S) - 1 - (1H-イミダゾール-2-イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) 尿素		
(2 - { (1S) - 2 - メチル - 1 - [({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸 <i>tert</i> - ブチル尿素		10
{2 - [(1S) - 1 - ({ [(4 - クロロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 2 - メチルプロピル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル} 酢酸 <i>tert</i> - ブチル		
{2 - [(1S) - 1 - ({ [(4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 2 - メチルプロピル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル} 酢酸 <i>tert</i> - ブチル		20
{2 - [(1S) - 1 - ({ [(4 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 2 - メチルプロピル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル} 酢酸 <i>tert</i> - ブチル		
(2 - { (1S) - 2 - メチル - 1 - [({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸		30
{2 - [(1S) - 1 - ({ [(4 - クロロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 2 - メチルプロピル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル} 酢酸		
{2 - [(1S) - 1 - ({ [(4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 2 - メチルプロピル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル} 酢酸		40

{2-[(1S)-1- ({ [(4-メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -2-メチルプロピル] -1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸		
2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} -1H-イミダゾール-1-イル) アセトアミド		10
2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} -1H-イミダゾール-1-イル)-N-プロピルアセトアミド		
N, N-ジメチル-2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} -1H-イミダゾール-1-イル) アセトアミド		20

【発明を実施するための形態】

【0033】

上述の一般的な説明及び以下に述べる詳細な説明は具体例であって、例示的であり、特許請求されている本発明の範囲の限定をするものではないことを理解すべきである。本明細書で使用する場合、特に記述されない限り、単数の使用は複数を含む。

【0034】

本明細書で次の略語を使用する。

E t ₃ N	トリエチルアミン
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン
C D ₃ O D	重水素化メタノール
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
E t O A c	酢酸エチル
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
H C l	塩酸
N a O H	水酸化ナトリウム
C D C l ₃	重水素化クロロホルム
E t O H	エタノール
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム
N H ₄ C l	塩化アンモニウム
D M S O - d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド
T M S	テトラメチルシラン
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール

【0035】

本明細書で使用する場合「アルキル」という用語は、直鎖もしくは分枝鎖部分またはこれらの組み合わせを有する、飽和、一価または二価の炭化水素部分を意味する。アルキル基は通常、1~8つの炭素原子（すなわち、C₁₋₈アルキル）を含むが、示すように可変

30

40

50

的な炭素原子数を含むことができる。例えばアルキル基は、1～4つの炭素原子（すなわち、C₁₋₄アルキル）または1～3つの炭素原子（すなわち、C₁₋₃アルキル）を含むことができる。アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シクロアルキル、複素環、アリール、エーテル、アミン、ニトロ、ニトリル、アミド、スルホンアミド、エステル、アルデヒド、カルボン酸、ケトン、スルホン酸、ホスホン酸及び／またはリン酸を含む1つ以上の基によって任意に置換されるが、これらに限定されない。例えば置換アルキルは、パーハロアルキルなどのハロアルキル（例えば-CF₃）を含む。更なる例において置換アルキルは、C₁₋₆アリールで置換されたC₁アルキルを含む（例えばベンジルで、それは(-CH₂-フェニル）である）。アルキルの1つ以上のメチレン(CH₂)基は、酸素、硫黄、カルボニル、スルホキシド、スルホニルによって、または二価のC₃₋₆シクロアルキルによって置き換え可能であり、アルキルの1つ以上のメチン(CH)基は、窒素と置き換え可能である。非置換C₁₋₄アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチルを含む。非置換C₁₋₃アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルを含む。

【0036】

本明細書で使用する場合「アルキレン」という用語は、二重結合の開放によりアルケンから誘導される、または異なる炭素原子から2つの水素原子の除去によりアルカンから誘導される、二価の飽和脂肪族ラジカルを意味する。アルキレンは、1～8つの炭素原子（すなわち、C₁₋₈アルキレン）を含み、例えば、C₁アルキレンはメチレン(-CH₂-)であり、C₂アルキレンはエチレン(-CH₂CH₂-)などである。

【0037】

本明細書で使用する場合「シクロアルキル」という用語は、飽和環状炭化水素から誘導される3～8つの炭素原子の一価または二価の基（すなわち、C₃₋₈シクロアルキル）を意味する。シクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。シクロアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、エーテル、アミン、ニトロ、ニトリル、アミド、スルホンアミド、エステル、アルデヒド、カルボン酸、ケトン、スルホン酸、ホスホン酸及び／またはリン酸を含む1つ以上の基によって任意に置換されるが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で使用する場合「シクロアルケニル」という用語は、1つ以上の二重結合を有する飽和シクロアルキルから誘導される3～8つの炭素原子（すなわち、C₃₋₈シクロアルケニル）の一価または二価の基を意味する。シクロアルケニル基は、単環式または多環式であり得る。シクロアルケニル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、エーテル、アミン、ニトロ、ニトリル、アミド、スルホンアミド、エステル、アルデヒド、カルボン酸、ケトン、スルホン酸、ホスホン酸及び／またはリン酸を含む1つ以上の基によって任意に置換されるが、これらに限定されない。

【0039】

本明細書で使用する場合「複素環」という用語は3～10員環を意味し、それは芳香族または非芳香族、飽和または非飽和であることができ、O、N及びSまたは少なくとも2つのその組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含み、炭素環構造を中断する。複素環は、1つ以上のC=Oにより中断されることができ、S及び／またはNヘテロ原子は酸化され得る。複素環は、単環式または多環式であり得る。複素環部分は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、エーテル、アミン、ニトロ、ニトリル、アミド、スルホンアミド、エステル、アルデヒド、カルボン酸、ケトン、スルホン酸、ホスホン酸及び／またはリン酸を含む1つ以上の基によって任意に置換されるが、これらに限定されない。

【0040】

本明細書で使用する場合「アリール」という用語は、6～10つの炭素原子（すなわち、C₆₋₁₀アリール）を含む芳香族炭化水素環を意味する。アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、エーテル、アミン、ニトロ、

10

20

30

40

50

ニトリル、アミド、スルホンアミド、エステル、アルデヒド、カルボン酸、ケトン、スルホン酸、ホスホン酸及び／またはリン酸を含む1つ以上の基によって任意に置換されるが、これらに限定されない。アリールは、単環式または多環式であり得る。

【0041】

本明細書で使用する場合「ハロゲン」という用語は、塩素、臭素、フッ素及び／またはヨウ素原子を意味する。

【0042】

本明細書で使用する場合「アミン」または「アミノ」という用語は、式「-N R^x R^y」の基を表し、式中、上記で定義されたように R^x 及び R^y は同一であり得る、またはそれぞれ独立して H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはヘテロシクリルであり得る。 10

【0043】

本明細書で使用する場合「アミド」という用語は、式「-C(O)N(R^x)(R^y)」または「-N R^x C(O) R^y」の基を表し、式中、上記で定義されたように R^x 及び R^y は同一であり得る、またはそれぞれ独立して H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはヘテロシクリルであり得る。

【0044】

本明細書で使用する場合「スルホンアミド」という用語は、式「-S(O)₂N(R^x)(R^y)」または「-N R^x S(O)₂ R^y」の基を表し、式中、上記で定義されたように R^x 及び R^y は同一であり得る、またはそれぞれ独立して H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはヘテロシクリルであり得る。 20

【0045】

本明細書で使用する場合「アルデヒド」という用語は、式「-C(O)H」の基を表す。

【0046】

本明細書で使用する場合「エステル」という用語は、式「-C(O)O(R^x)」の基を表し、式中、上記で定義されたように R^x は、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルであり得る。

【0047】

本明細書で使用する場合「ケトン」という用語は、式「-C(O)R^x」の基を表し、式中、上記で定義されたように R^x は、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルであり得る。 30

【0048】

本明細書で使用する場合「ヒドロキシル」という用語は、式「-OH」の基を表す。

【0049】

本明細書で使用する場合「カルボニル」という用語は、式「-C(O)-」の基を表す。

【0050】

本明細書で使用する場合「カルボキシル」という用語は、式「-C(O)O-」の基を表す。 40

【0051】

本明細書で使用する場合「カルボン酸」という用語は、式「-C(O)OH」の基を表す。

【0052】

本明細書で使用する場合「カルボキシレート」という用語は、式「-C(O)O⁻」の基を表す。

【0053】

本明細書で使用する場合「スルホキシド」という用語は、式「-S(O)-」の基を表す。

【0054】

本明細書で使用する場合「スルホニル」という用語は、式「-SO₂-」の基を表す。

【0055】

本明細書で使用する場合「サルフェート」という用語は、式「-OS(O)₂O-」の基を表す。

【0056】

本明細書で使用する場合「スルホン酸」という用語は、式「-S(O)₂OH」の基を表す。

【0057】

本明細書で使用する場合「ホスホン酸」という用語は、式「-P(O)(OH)₂」の基を表す。

10

【0058】

本明細書で使用する場合「リン酸」という用語は、式「-(O)P(O)(OH)₂」の基を表す。

【0059】

本明細書で使用する場合「ニトロ」という用語は、式「-NO₂」の基を表す。

【0060】

本明細書で使用する場合「ニトリル」という用語は、式「-CN」の基を表す。

【0061】

本明細書で使用する場合「エーテル」という用語は、式「-OR^x」の基を表し、式中、上記で定義されたようにR^xは、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルであり得る。

20

【0062】

本明細書で使用する場合「チオエーテル」という用語は、式「-SR^x」の基を表し、式中、上記で定義されたようにR^xは、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルであり得る。

【0063】

「置換された」という用語は、指定された原子上の1つ以上の水素が示された基からの選択によって置き換えられることを意味し、ただし、その現状下の指定された原子の通常の原子価を越えず、及び置換により安定化合物になることを条件とする。前記組み合わせが安定化合物になる場合だけ、置換及び/または変数の組み合わせは許容される。「安定化合物」または「安定構造」とは、反応混合物からの有用な純度への単離、及び効果的な治療薬への製剤化に耐える十分に強い化合物を意味する。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の所望の生物活性を保持し、かつ望ましくない毒生物学的効果をほとんどまたはまったく示さない塩または錯体を意味する。本発明による「薬学的に許容される塩」は、治療的に活性な非毒性塩基または酸性塩の形態を含み、それは式Iの化合物が形成し得る。

30

【0064】

本明細書で使用する場合「カルボキシレート等配電子体」という用語は、カルボン酸を置換する基を意味し、例えば、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換複素環から選択される基であり、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はOH及びハロゲンから選択されている。

40

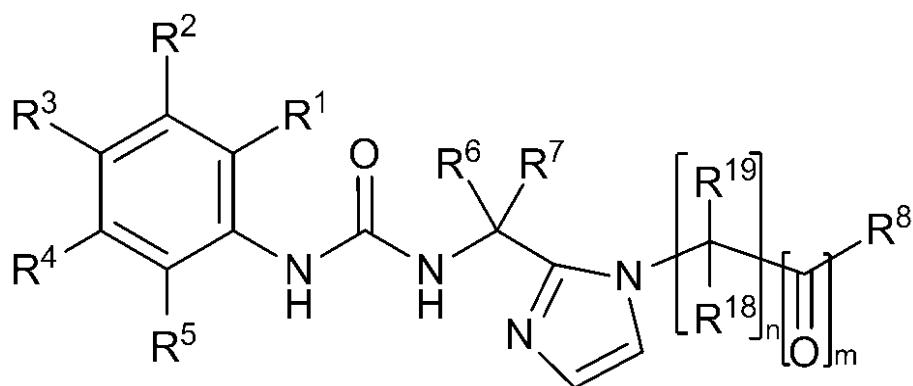
【0065】

「治療的有効量」という用語は、医薬組成物の量であって、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が探究している、それを必要とする対象の生物学的または医学的反応を引き出す医薬組成物の量を意味する。

【0066】

一実施形態において、本発明は、式Iで表される化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩であって、

50



10

式 I

式中、

各 R¹、R²、R⁴及びR⁵は、H、非置換または置換C₁₋₈アルキル、非置換または置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換または置換複素環、非置換または置換C₆₋₁₀アリール、非置換または置換C₃₋₈シクロアルケニル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶及び-OR¹⁷からそれぞれ独立して選択されており、各前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰からそれぞれ独立して選択されており、各前記シクロアルキル置換基は1つ以上のR²¹からそれぞれ独立して選択されており、各前記複素環置換基は1つ以上のR²²からそれぞれ独立して選択されており、各前記アリール置換基は1つ以上のR²³からそれぞれ独立して選択されており、各前記シクロアルケニル置換基は1つ以上のR²⁴からそれぞれ独立して選択されており、

20

R³は、非置換もしくは置換C₁₋₈アルキル、非置換もしくは置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換もしくは置換複素環、非置換もしくは置換C₆₋₁₀アリール、非置換もしくは置換C₃₋₈シクロアルケニル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶または-OR¹⁷であり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰から選択されており、前記シクロアルキル置換基は1つ以上のR²¹から選択されており、前記複素環置換基は1つ以上のR²²から選択されており、前記アリール置換基は1つ以上のR²³から選択されており、前記シクロアルケニル置換基は1つ以上のR²⁴から選択されており、

R⁶はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

30

R⁷はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁸は、H、OR⁹、NR¹⁰R¹¹、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール、ピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はOH及びハロゲンから選択されており、

R⁹はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基はOH、ハロゲン、-OC₁₋₈アルキル及び-(OC₁₋₈アルキレン)_q-OC₁₋₈アルキルから選択されており、

40

各R¹⁰は、それぞれ独立してHもしくは非置換C₁₋₈アルキルであり、またはR¹¹と共に非置換複素環を形成しており、

各R¹¹は、それぞれ独立してHもしくは非置換C₁₋₈アルキルであり、またはR¹⁰と共に非置換複素環を形成しており、

各R¹²はそれぞれ独立してHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹³はそれぞれ独立してHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁴はそれぞれ独立してOHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁵は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換C₆₋₁₀アリールまたは非置換C₃₋₈シクロアルケニルであり、

50

各 R¹⁶は、それぞれ独立して H、非置換 C₁₋₈アルキル、非置換 C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C₆₋₁₀アリールまたは非置換 C₃₋₈シクロアルケニルであり、

R¹⁷は、H、非置換 C₁₋₈アルキル、非置換 C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換 C₆₋₁₀アリールまたは非置換 C₃₋₈シクロアルケニルであり、

各 R¹⁸は、それぞれ独立して H、非置換 C₁₋₈アルキル、-CH₂- (C₃₋₈シクロアルキル)、-CH₂- (C₃₋₈シクロアルケニル) またはベンジルであり、

各 R¹⁹は、それぞれ独立して H、非置換 C₁₋₈アルキル、-CH₂- (C₃₋₈シクロアルキル)、-CH₂- (C₃₋₈シクロアルケニル) またはベンジルであり、

各 R²⁰は、ハロゲン、-OH、-CN、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換 C₃₋₈シクロアルキル、非置換 C₁₋₆アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

各 R²¹、R²²、R²³及び R²⁴は、ハロゲン、-OH、-CN、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換 C₁₋₈アルキル、非置換 C₃₋₈シクロアルキル、非置換 C₁₋₆アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

各 R²⁵は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、エーテル、チオエーテル、非置換 C₃₋₈シクロアルキル、非置換 C₃₋₈シクロアルケニル、非置換 C₁₋₆アリール、非置換複素環、カルボン酸、アミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

m は 0 または 1 であり、

n は 0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、

各 p はそれぞれ独立して 1 または 2 であり、及び

q は 1、2、3、4、5 または 6 である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a) m が 1 のとき、n は 0 ではなく、

(b) m が 1 のとき、R⁸は OR⁹または NR¹⁰R¹¹であり、

(c) m が 0 あり及び n が 0 であるとき、R⁸は H であり、及び

(d) m が 0 あり及び n が 0 でないとき、R⁸は H ではないことを条件とする。

【0067】

別の態様において、本発明は式 I の化合物を提供し、式中、

m が 0 であり、

n は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、及び

R⁸は、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されるカルボキシレート等配電子体であり、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換 C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基は OH 及びハロゲンから選択されている。

【0068】

本発明のいくつかの化合物は、薬学的に許容される酸または塩基を含む酸または塩基を備える塩を形成できる。本明細書に記載される化合物のそのような薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内である。

【0069】

塩基としてその遊離形で生じる式 I の化合物の酸付加塩の形態は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸、または、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、クエン酸、メチルスル

10

20

30

40

50

ホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸などの有機酸など好適な酸で遊離酸を処理することによって得ることが可能である。酸形態で生じる式Iの化合物の塩基付加塩の形態は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、アンモニアなど無機塩基、またはL-アルギニン、エタノールアミン、ベタイン、ベンザチン、モルホリンなど有機塩基などの好適な塩基で酸を処理することによって得ることが可能である(Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, 2002, 329-345参照)。

【0070】

10

式Iのいくつかの化合物及びそれらのいくつかの中間体は、その構造に1つ以上の不斉中心を含むことができ、各不斉中心はRまたはS配置に存在してもよく、前記R及びSはPure and Applied Chemistry(1976)、45、11-13に記載されている規則に対応する表記法である。したがって前記化合物は、鏡像異性型及びジアステレオマー型で存在できる。特に明記しない限り、本発明の範囲は、すべての鏡像異性体、ジアステレオマー、及びラセミ混合物を含むこれらの混合物を含む。

【0071】

当業者に明らかであるように、個々のジアステレオマー型は、従来方式でこれらの混合物の分離によって得ることが可能である。例えば、個々の鏡像異性体を分離するために、クロマト分離を用いてもよく、キラルクロマトグラフィーを実施してもよい。

20

【0072】

本発明は、すべての薬学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、水素¹H(もしくはH)の代わりの重水素²H(もしくはD)、または¹²Cの代わりの¹³C濃縮物質の使用など、濃縮されたまたは自然の比率とは異なる1つ以上の同位体原子を含むことができる。同様の置換は、N、O、S及びPにおいて適用することができる。同位体の使用は、本発明の分析及び治療態様を補助し得る。例えば重水素を使用することで、本発明の化合物の代謝(率)を変えることにより生体内半減期を延長することができる。これらの化合物を、同位体濃縮試薬の使用に記載される調合に従って調製できる。

【0073】

本発明の実施形態において、薬学的に許容される担体に、治療に有効な量の本発明の少なくとも1つの化合物を含む、医薬品組成物が提供される。

30

【0074】

本発明の化合物及び本発明の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物は、FPR2などのFPRを含有する成分が存在するであろう状態の治療または予防の使用に適応される。

【0075】

本発明の更なる実施態様において、FPR2などのFPRの調節と関連する疾病を治療するための方法が提供される。前記方法は例えば、それを必要とする患者に、治療に有効な量の本発明の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を投与することによって実行されることができる。

40

【0076】

更に具体的には本発明は、

FPR調節(FPR2調節など)によって軽減される1つ以上の疾患または状態を有する、ヒトの対象を含む哺乳動物対象の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物の使用、及び/または、

FPR調節(FPR2調節など)によって軽減される1つ以上の疾患もしくは状態を有する、ヒトの対象を含む哺乳動物対象の治療の方法を提供し、

前記疾患または状態としては、加齢関連黄斑変性症、湿性黄斑変性症、乾性黄斑変性症、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、非滲出型加齢黄斑変性症、滲出型加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、(増殖性)糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、急性黄斑神経網膜症、中

50

心性漿液性脈絡網膜症、囊胞様黃斑浮腫及び糖尿病性黃斑浮腫などを包含する黃斑変性症ならびに網膜変性などの眼の後方部に影響するアレルギー性眼疾患と状態；伝染性角膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ脈管新生、ブドウ膜炎、網膜炎、急性多発性小板状色素上皮症、ベーチェット症候群、バードショット脈絡網膜症、感染症（梅毒、ライム、結核、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（M E W D S）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症、及びブドウ膜炎症候群などの脈絡膜炎、フォークト・小柳・原田症候群；網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞、囊胞様黃斑浮腫、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、コーツ病、傍中心窓毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（C A D）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症及び他の異常血色素症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症、ならびにイールズ病などの血管疾患／滲出性疾患；交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザーが原因で起こる状態、光線力学的療法が原因で起こる状態、光凝固、手術時低灌流、放射線性網膜症、骨髓移植性網膜症、角膜創傷治癒、術後角膜創傷治癒及び／または炎症、ならびに白内障術後炎症などの外傷性／外科的状態；増殖性硝子体網膜症、及び網膜上膜、増殖性糖尿病性網膜症などの増殖性疾患；眼ヒストラスマ症、眼トキソカラ症、推定眼ヒストラスマ症候群（P O H S）、眼内炎、トキソプラスマ症、H I V 感染関連網膜疾患、H I V 感染関連脈絡膜疾患、H I V 感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性網膜外層壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎、蠅蛆病などの感染性疾患；網膜色素変性、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病及び黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、ソースピー眼底変性症、良性同心性黃斑症、B i e t t i 結晶性ジストロフィー、ならびに弾力纖維性仮性黄色腫などの遺伝性疾患；網膜剥離、黃斑円孔、及び巨大網膜裂傷などの網膜裂傷／裂孔；腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜及び網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、ならびに眼内リンパ腫などの腫瘍；及び斑状内部脈絡膜症、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性症、及び急性網膜色素上皮炎などの後眼部に影響する様々な他の疾患、眼瞼炎、マイボーム腺機能不全（M D G）、緑内障、静脈分枝閉塞症、ベスト卵黃様黃斑変性症、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（P V R）、及び光受容体もしくは網膜色素上皮の任意の他の変性疾患（P e r r e t t i , M a u r o e t a l . P h a r m a c o l o g y & T h e r a p e u t i c s 1 2 7 (2 0 1 0) 1 7 5 - 1 8 8 ）を包含する眼性炎症性疾患であるが、これらに限定されない。

【0077】

他の実施形態において、本発明は、

F P R 調節（F P R 2 調節など）によって軽減される1つ以上の疾患または状態を有する、ヒトの対象を含む哺乳動物対象の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物の使用、及び／または、

F P R 調節（F P R 2 調節など）によって軽減される1つ以上の疾患もしくは状態を有する、ヒトの対象を含む哺乳動物対象の治療の方法を提供し、

前記疾患または状態は、皮膚創傷治癒、過形成性瘢痕、ケロイド、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、黒色腫、ウイルス性疣贅、光老化、光損傷、黒皮症、炎症後色素沈着過剰症、色素異常症、脱毛症、瘢痕及び非瘢痕性形態を包含する皮膚炎症性疾患または状態であるが、これらに限定されない。

【0078】

更に他の実施形態では、本発明は、

F P R 調節（F P R 2 調節など）によって軽減される1つ以上の疾患または状態を有する、ヒトの対象を含む哺乳動物患者の対象のための薬剤の製造における本発明の化合物の

10

20

30

40

50

使用、及び／または、

F P R 調節 (F P R 2 調節など) によって軽減される 1 つ以上の疾患もしくは状態を有する、ヒトの対象を含む哺乳動物対象の治療の方法を提供し、

前記疾患または状態は、卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、H I V 媒介レトロウィルス感染症、冠動脈疾患などの心臓血管疾患、神経性炎症、神経疾患、疼痛、免疫不全、リューマチ性関節炎、ぜんそく、アレルギー疾患、全身性エリテマトーデス、アルツハイマー病、関節炎、敗血症、炎症性大腸疾患、悪液質、及び狭心症から選択される。

【 0 0 7 9 】

本発明の更なる実施態様において、F P R 2 の調節などのF P R 受容体の調節により軽減される疾患及び状態を治療する方法は、治療を必要とする患者に対して、治療に有効な量の本発明の少なくとも 1 つの化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは互変異性体、またはこれらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【 0 0 8 0 】

任意の事例で投与される実際の化合物の量は、状態の重篤度、対象／患者の年齢及び体重、患者の全般的な健康状態、状態の原因、投与経路など関連状況を考慮したうえで、医師が決定する。

【 0 0 8 1 】

化合物は、錠剤、液体、カプセル、粉末など任意の許容形態で患者に経口投与され、特に患者に嘔吐の症状がある場合には、希望や必要に応じて他の経路で投与される。そのような他の経路としては、例外なく、経皮投与、非経口投与、皮下投与、経鼻投与、移植ステント経由投与、鞘内投与、硝子体内投与、眼への局所投与、後眼部への投与、筋肉内投与、静脈内投与、及び直腸内投与が挙げられる。そのうえ、所与の期間にわたり活性化合物が緩やかに放出されるように、または、治療経過中に所定の時間に放出される薬剤量を慎重に管理するように、処方を設計することも可能である。

【 0 0 8 2 】

本発明の別の実施形態において、医薬組成物であってその薬学的に許容される担体に本発明の少なくとも 1 つの化合物を含む、医薬組成物が提供される。「薬学的に許容される」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性があるが、その受容者に対し有害であってはならないことを意味する。

【 0 0 8 3 】

本発明の医薬組成物は、固体、液体、エマルション、分散液、パッチ、ミセル、リポソームなどの形態で使用可能であり、得られた組成物は、有機もしくは無機担体、または経腸もしくは非経口投与に好適な賦形剤との混合体である有効成分として、本発明の 1 つ以上の化合物を含んでいる。発明化合物は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、座薬、液剤、エマルション、懸濁剤及び用途に適した他の形態用の、通常非毒性で薬学的に許容される担体と混合してもよい。使用可能な担体には、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、デンプン糊、三ケイ酸マグネシウム、タルク、コーンスター、ケラチン、コロイド性シリカ、じゃがいもデンプン、尿素、中鎖長トリグリセリド、デキストラン、及び固体、半固体もしくは液体型製剤の製造に用いるために適した他の任意の担体などが含まれる。これ以外にも補助剤、安定化剤、増粘剤及び着色剤、ならびに香料も使用することができる。進行または病状に対して所望の効果を与えるのに十分な量の発明化合物が、医薬組成物中に含まれる。

【 0 0 8 4 】

発明化合物を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ドロップ剤、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルション、硬質もしくは軟質カプセル、シロップまたはエリキシルなど経口に適した形態であり得る。経口目的の組成物は、医薬組成物製造の当該技術分野において既知の任意の方法によって調製されることができ、ならびに、そのような組成物は、薬学的に優れたかつ美味の製剤として提供されるために、スクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤、ペパーミント、冬緑油またはチエ

10

20

30

40

50

リー香などの着香剤、着色料ならびに保存料などからなる群から選択される1つ以上の物質を含んでもよい。非毒性薬学的に許容可能な賦形剤と混合された発明化合物を含有する錠剤も、周知の方法で製造してもよい。使用する賦形剤は、例えば、(1)炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、(2)コーンスター、ジャガイモデンプンまたはアルギン酸などの顆粒剤及び崩壊剤、(3)トライガントガム、コーンスター、ゼラチンまたはアラビアゴムなどの結合剤、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タルクなどの潤滑剤であってもよい。錠剤は、被覆されていない、または胃腸管内における分解及び吸収を遅らせる周知技術で被覆されていてもよく、それによりさらに長い期間にわたり持続的な効果を提供することができる。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などの時間遅延材料などを用いてもよい。

10

【0085】

場合によっては、経口で使用する製剤は硬質ゼラチンカプセルの形態であってもよく、この場合、本発明の化合物を、不活性固体希釈剤、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などと混合させる。製剤は軟質ゼラチンカプセルの形態であってもよく、この場合、本発明の化合物を、水または油の媒質、例えばピーナツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合させる。

【0086】

医薬組成物は、無菌注射可能懸濁液の形態でもよい。この懸濁液は、最適な分散剤または湿润剤、及び懸濁剤を使用する周知の方法で製造されてもよい。無菌注射可能製剤は、例えば1,3-ブタンジオール溶液など非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。無菌の固定油は、従来から溶剤または懸濁媒体として使われている。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリド、脂肪酸(オレイン酸を含む)、ゴマ油、やし油、落花生油、綿実油などの天然植物油、またはオレイン酸エチルなどの合成脂肪賦形剤を含む、任意の無刺激性固定油を使用してもよい。必要に応じて、緩衝剤、保存料、抗酸化剤などを混合することも可能である。

20

【0087】

発明化合物を含有する医薬組成物は、例えば、油状懸濁液、水溶液もしくは非水溶性液体中の溶液もしくは懸濁液、または水中油液体エマルションもしくは油中水液体エマルションなど、局所投与に適した形態でもよい。医薬組成物は、本発明による化合物の少なくとも1つ、または薬学的に許容されるその塩の治療に有効な量を有効成分として、従来の眼科的に許容可能な賦形剤と組み合わせて調製する、または局所的眼用使用に適した投与単位処方により調製され得る。治療的に有効な量は通常、液体製剤中約0.001と約5%(w/v)との間、好ましくは約0.001と約2.0%(w/v)との間である。

30

【0088】

点眼用途については、主な賦形剤として生理食塩液を用いて溶液を製造することが好ましい。そのような眼科用液剤のpHは、好ましい緩衝液系で4.5と8.0との間に維持されることが好ましく、中性のpHが好ましいが必須ではない。製剤は更に、従来の薬学的に許容される防腐剤、安定剤及び界面活性剤を含有してもよい。本発明の医薬組成物中に使用してよい好ましい防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀及び硝酸フェニル水銀が含まれるが、これらに限定されない。好ましい界面活性剤としては、例えばTween 80が挙げられる。同様に、本発明の眼用製剤には種々の好ましい賦形剤を使用してもよい。このような賦形剤には、ポリビニアルコール、ポピドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースシクロデキストリン及び精製水が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0089】

必要に応じてまたは便宜上、張度調整剤を添加してもよい。張度調整剤には、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、または眼科的に許容し得

50

る任意の他の好適な張度調整剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0090】

結果として得られる製剤が眼科的に許容される限り、種々の緩衝剤及びpH調整手段を使用できる。したがって緩衝剤には、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤及びホウ酸緩衝剤が含まれる。これらの製剤のpHを調整するために、必要に応じて酸または塩基を使用してもよい。

【0091】

類似の方法で、本発明で使用する眼科的に許容し得る酸化防止剤には、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びブチル化ヒドロキシトルエンが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0092】

眼用製剤に含有してもよい他の賦形剤成分として、キレート剤が挙げられる。好ましいキレート剤はエデンテート二ナトリウムだが、代わりとして、またはこれと合わせて他のキレート剤を使用してもよい。

【0093】

成分は通常、下記の量で使用される。

成分	量(%)	
活性成分	約0.001~5	
防腐剤	0~0.10	
賦形剤	0~40	20
等張性調整剤	0~10	
緩衝剤	0.01~10	
pH調整剤	適量 pH 4.5~7.8	
酸化防止剤	必要量	
界面活性剤	必要量	
精製水	100%調製用	

【0094】

本発明の活性化合物の実際の投与量は、特定の化合物及び治療対象の状態に依存しており、好適な投与量は、当業者の知識の範囲内で選択可能である。

30

【0095】

本発明の眼用製剤は、眼への適用を容易にするように液滴器を備えた容器など定量適用に適した形態に合わせて、都合良くパッケージ化することができる。滴下適用に好適な容器は通常、不活性で無毒性の好適なプラスチック材料から製造されたものであり、溶液を約0.5と約15mlとの間収容する。1つの容器につき、1つ以上の投与単位の溶液を収容可能である。防腐剤不使用の溶液は、通常の投与単位は1~8滴、好ましくは1~約3滴なのに対して、約10投与単位分まで、好ましくは5投与単位分まで含有する非再封入可能容器に多くの場合配合されている。1滴の量は、通常20~35マイクロリットルである。

【0096】

本発明の化合物は、薬剤の直腸投与用の座薬形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温で固体であるが直腸腔では液体化及び/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などの好適な非刺激性賦形剤と、本発明の化合物とを混合することによって調製され得る。

40

【0097】

個々の対象の症状の重篤度は幅広く変化する可能性があり、各薬剤はその特有の治療特性を有するので、各対象に対する正確な投与方法や用いられる投与量は、開業医の判断に任せられる。

【0098】

本発明は、式Iの化合物の調製方法についても考察する。本発明による式Iの化合物は、有機合成化学における当業者が理解する従来の方法と同様の方法で調製することができ

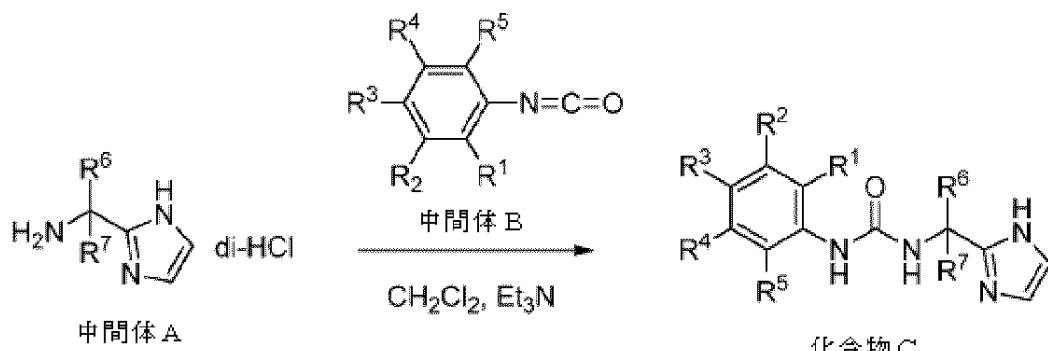
50

る。下記に示す合成スキーム 1 は、本発明による化合物をどのように作成することができるかを表している。

【0099】

スキーム 1。本発明の化合物の調製方法。別途特に示されない限り、可変基は式 I で定義されたのと同様である。化合物 E は式 1 の化合物であり、式中、m は 0 または 1 であり、n は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、及び R⁸ は OH でない。化合物 F は式 1 の化合物であり、式中、m は 1 であり、n は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、及び R⁸ は OH である。中間体 D において、m は 0 または 1 であり、n は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、及び R⁸ は OH でない。

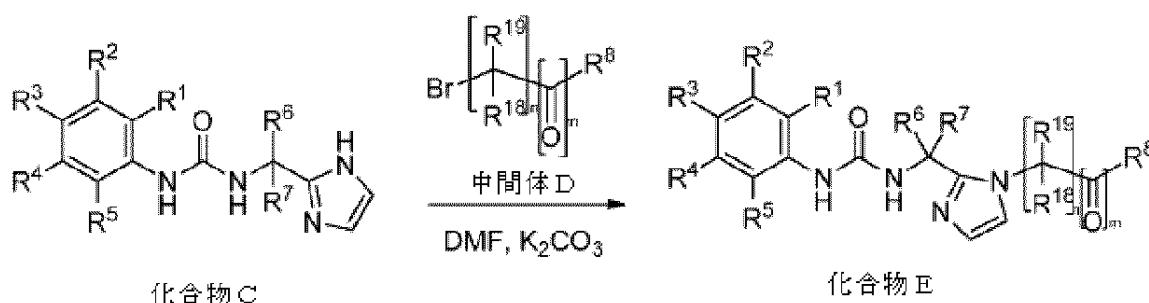
(a)



10

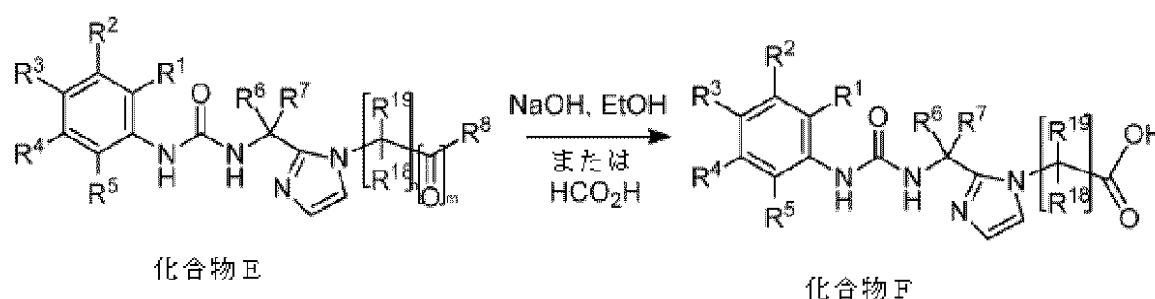
20

(b)



30

(c)



40

【0100】

式 I の化合物は、スキーム 1 で示されるように調製することができる。一般的に中間体 A は、置換イソシアニ酸フェニル（中間体 B）と反応して、化合物 C を作成する（スキーム 1 a）。化合物 C は更に修飾されて、化合物 E または F を作成する（スキーム 1 b 及び 1 c）。例えば化合物 C は中間体 D と反応して、化合物 E を得る。化合物 E がイミダゾールエステルであるとき、エステルは加水分解されて対応するカルボン酸、化合物 F を提供

50

する。例えば化合物Eがエチルエステル(すなわち、R⁸は-OEtである)であるとき、前記化合物は水酸化ナトリウムによって加水分解されて対応するカルボン酸を提供する。別の例では、化合物Eがtert-ブチルエステル(すなわち、R⁸は-OTBuである)であるとき、前記化合物はギ酸と反応して非ラセミのフェニル尿素イミダゾールカルボン酸を得る。

【0101】

当業者は、式Iの範囲内に含まれる本発明の任意の化合物を合成するために、日常的にスキーム1を修正及び/または適応させることが可能である。

【0102】

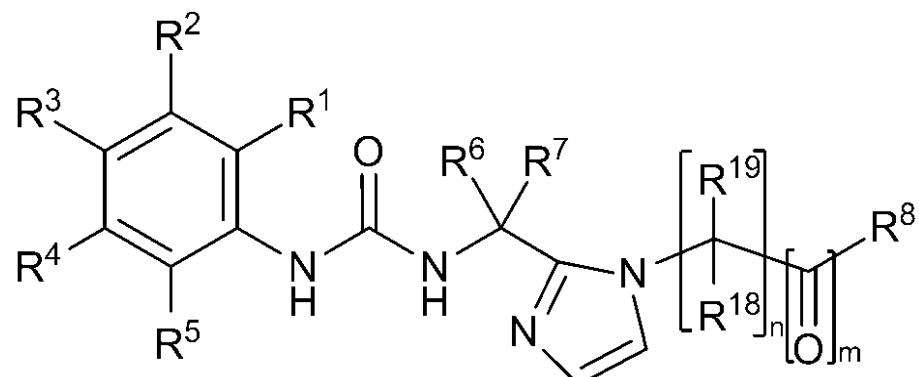
本願明細書に記載されるそれぞれ及びすべての特徴、ならびに、前記特徴のうちの2つ以上のそれぞれ及びすべての組み合わせは、本発明の目的の範囲内に含まれており、ただし前記組み合わせに含まれる特徴が相互に矛盾していないことを条件とする。 10

【0103】

非限定的な本発明の実施形態は以下のとおりである。

【0104】

実施形態(1)において、式Iの化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩であって、



式I

式中、

各R¹、R²、R⁴及びR⁵は、H、非置換または置換C₁₋₈アルキル、非置換または置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換または置換複素環、非置換または置換C₆₋₁₀アリール、非置換または置換C₃₋₈シクロアルケニル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶及び-OR¹⁶からそれぞれ独立して選択されており、各前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰からそれぞれ独立して選択されており、各前記シクロアルキル置換基は1つ以上のR²¹からそれぞれ独立して選択されており、各前記複素環置換基は1つ以上のR²²からそれぞれ独立して選択されており、各前記アリール置換基は1つ以上のR²³からそれぞれ独立して選択されており、各前記シクロアルケニル置換基は1つ以上のR²⁴からそれぞれ独立して選択されており、 30

R³は、非置換もしくは置換C₁₋₈アルキル、非置換もしくは置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換もしくは置換複素環、非置換もしくは置換C₆₋₁₀アリール、非置換もしくは置換C₃₋₈シクロアルケニル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶または-OR¹⁷であり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰から選択されており、前記シクロアルキル置換基は1つ以上のR²¹から選択されており、前記複素環置換基は1つ以上のR²²から選択されており、前記アリール置換基は1つ以上のR²³から選択されており、前記シクロアルケニル置換基は1つ以上のR²⁴から選択されており、 40

R⁶はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁷はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、 50

R⁸は、H、OR⁹、NR¹⁰R¹¹、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はOH及びハロゲンから選択されており、

R⁹はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基はOH、ハロゲン、-OC₁₋₈アルキル及び-(OC₁₋₈アルキレン)_q-OC₁₋₈アルキルから選択されており、

各R¹⁰は、それぞれ独立してHもしくは非置換C₁₋₈アルキルであり、またはR¹¹と共に非置換複素環を形成しており、

各R¹¹は、それぞれ独立してHもしくは非置換C₁₋₈アルキルであり、またはR¹⁰と共に非置換複素環を形成しており、

各R¹²はそれぞれ独立してHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹³はそれぞれ独立してHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁴はそれぞれ独立してOHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁵は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換C₆₋₁₀アリールまたは非置換C₃₋₈シクロアルケニルであり、

各R¹⁶は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換C₆₋₁₀アリールまたは非置換C₃₋₈シクロアルケニルであり、

R¹⁷は、H、非置換C₁₋₈アルキル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換C₆₋₁₀アリールまたは非置換C₃₋₈シクロアルケニルであり、

各R¹⁸は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキル、-CH₂-(C₃₋₈シクロアルキル)、-CH₂-(C₃₋₈シクロアルケニル)またはベンジルであり、

各R¹⁹は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキル、-CH₂-(C₃₋₈シクロアルキル)、-CH₂-(C₃₋₈シクロアルケニル)またはベンジルであり、

各R²⁰は、ハロゲン、-OH、-CN、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換C₁₋₆アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

各R²¹、R²²、R²³及びR²⁴は、ハロゲン、-OH、-CN、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換C₁₋₈アルキル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換C₁₋₆アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

各R²⁵は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、エーテル、チオエーテル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換C₃₋₈シクロアルケニル、非置換C₁₋₆アリール、非置換複素環、カルボン酸、アミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

mは0または1であり、

nは0、1、2、3、4、5、6、7または8であり、

各pはそれぞれ独立して1または2であり、及び

qは1、2、3、4、5または6である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a)mが1のとき、nは0ではなく、

(b)mが1のとき、R⁸はOR⁹またはNR¹⁰R¹¹であり、

(c)mが0であり及びnが0であるとき、R⁸はHであり、及び

(d)mが0であり及びnが0でないとき、R⁸はHではないことを条件とする。

【0105】

実施形態(2)において、実施形態(1)の化合物もしくはそれらの互変異性体、これ

10

20

30

40

50

らのどれか1つの薬学的に許容される塩であって、式中、

各R¹、R²、R⁴及びR⁵は、H、非置換または置換C₁₋₈アルキル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶及び-O¹⁰R¹⁶からそれぞれ独立して選択されており、各前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰からそれぞれ独立して選択されており、

各R³は、非置換または置換C₁₋₈アルキル、ハロゲン、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、-S(O)_pR¹⁴、-C(O)R¹⁵、-SR¹⁶及び-O¹⁷R¹⁷であり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁰から選択されており、

R⁶はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁷はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁸は、H、OR⁹、NR¹⁰R¹¹、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はOH及びハロゲンから選択されており、

R⁹はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基はOH、ハロゲン、-OC₁₋₈アルキル及び-(OC₁₋₈アルキレン)_q-OC₁₋₈アルキルから選択されており、

各R¹⁰は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキルであり、またはR¹¹と共に複素環を形成しており、

各R¹¹は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキルであり、またはR¹⁰と共に複素環を形成しており、

各R¹²はそれぞれ独立してHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹³はそれぞれ独立してHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁴はそれぞれ独立してOHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁵は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換C₆₋₁₀アリールまたは非置換C₃₋₈シクロアルケニルであり、

各R¹⁶は、それぞれ独立してH、非置換C₁₋₈アルキル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換複素環、非置換C₆₋₁₀アリールまたは非置換C₃₋₈シクロアルケニルであり、

R¹⁷はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁸はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁹はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R²⁰は、ハロゲン、-OH、-CN、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換C₁₋₆アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

各R²⁵は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、エーテル、チオエーテル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換C₃₋₈シクロアルケニル、非置換C₁₋₆アリール、非置換複素環、カルボン酸、アミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、

mは0または1であり、

nは0、1または2であり、

各pはそれぞれ独立して1または2であり、及び

qは1、2、3、4、5または6である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし、

(a)mが1のとき、nは0ではなく、

10

20

30

40

50

- (b) m が 1 のとき、 R^8 は OR^9 または $NR^{10}R^{11}$ であり、
 (c) m が 0 であり及び n が 0 であるとき、 R^8 は H であり、及び
 (d) m が 0 であり及び n が 0 でないとき、 R^8 は H ではないことを条件とする。

【0106】

実施形態(3)において、実施形態(1)または(2)の化合物であって、式中、各 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、 H 、非置換または置換 C_{1-8} アルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択されており、各前記アルキル置換基は 1 つ以上の R^{20} からそれぞれ独立して選択されており、

R^3 は非置換または置換 C_{1-8} アルキル、ハロゲンまたは $-OR^{17}$ であり、前記アルキル置換基は 1 つ以上の R^{20} から選択されており、10

R^6 は H 、または非置換もしくは置換 C_{1-8} アルキルであり、前記アルキル置換基は 1 つ以上の R^{25} から選択されており、

R^7 は H 、または非置換もしくは置換 C_{1-8} アルキルであり、前記アルキル置換基は 1 つ以上の R^{25} から選択されており、

R^8 は、 H 、 OR^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換 C_{1-8} アルキルから選択されており、前記アルキル置換基は OH 及びハロゲンから選択されており、

R^9 は H 、または非置換もしくは置換 C_{1-8} アルキルであり、前記アルキル置換基は、 OH 、ハロゲン、 $-OC_{1-8}$ アルキル及び $-(OC_{1-3}\text{アルキレン})_q-OC_{1-3}$ アルキル(例えば $-OCH_2CH_2-OCH_3$ または $-(OCH_2CH_2)_2-OCH_2CH_3$) から選択されており、20

R^{10} は H または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

R^{11} は H または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

R^{17} は H または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{18} は H または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{19} は H または非置換 C_{1-8} アルキルであり、

各 R^{20} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アミノ、ニトロ、エーテル、チオエーテル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、エステル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、30

各 R^{25} は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、エーテル、チオエーテル、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、カルボン酸、及びアミドからそれぞれ独立して選択されており、

m は 0 または 1 であり、

n は 0、1 または 2 であり、及び

q は 1、2、3、4、5 または 6 である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩を提供し、40

ただし

- (a) m が 1 のとき、 n は 0 ではなく、
 (b) m が 1 のとき、 R^8 は OR^9 または $NR^{10}R^{11}$ であり、
 (c) m が 0 であり及び n が 0 であるとき、 R^8 は H であり、及び
 (d) m が 0 であり及び n が 0 でないとき、 R^8 は H ではないことを条件とする

【0107】

実施形態(4)において、実施形態(1)(2)または(3)の化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩であって、式中、

各 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、 H 、非置換 C_{1-8} アルキル、非置換 C_{1-8} ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択されており、50

R³は、非置換C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、ハロゲンまたは-O R¹⁷であり、R⁶はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基は1つ以上のR²⁵から選択されており、

R⁷はHであり、

R⁸は、H、O R⁹、N R¹⁰ R¹¹、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はO H及びハロゲンから選択されており、

R⁹はH、または非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、前記アルキル置換基はO H、ハロゲン、-O C₁₋₈アルキル及び-(O C₁₋₃アルキレン)_q-O C₁₋₃アルキルから選択されており、

R¹⁰はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹¹はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹⁷は非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁸はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁹はHであり、

R²⁵は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、エーテル、チオエーテル、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換C₃₋₈シクロアルケニル、非置換C₁₋₆アリール、非置換複素環、カルボン酸、及びアミドからそれぞれ独立して選択されており、

mは0または1であり、

nは0、1または2であり、及び

qは1、2または3である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a)mが1のとき、nは0ではなく、

(b)mが1のとき、R⁸はO R⁹またはN R¹⁰ R¹¹であり、

(c)mが0であり及びnが0であるとき、R⁸はHであり、及び

(d)mが0であり及びnが0でないとき、R⁸はHではないことを条件とする。

【0108】

実施形態(5)において、実施形態(1)～(4)のいずれか1つの化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか1つの薬学的に許容される塩であって、式中、

各R¹、R²、R⁴及びR⁵は、H、非置換C₁₋₈アルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択されており、

R³はC₁₋₈ハロアルキル、ハロゲンまたは-O R¹⁷であり、

R⁶はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R⁷はHであり、

R⁸は、H、O R⁹、N R¹⁰ R¹¹、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換C₁₋₈アルキルから選択されており、前記アルキル置換基はO H及びハロゲンから選択されており、

R⁹はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹⁰はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹¹はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹⁷は非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁸はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、

各R¹⁹はHであり、

mは0または1であり、及び

10

20

30

40

50

n は 0、1 または 2 である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a) m が 1 のとき、 n は 0 ではなく、

(b) m が 1 のとき、 R^8 は OR^9 または $NR^{10}R^{11}$ であり、

(c) m が 0 であり及び n が 0 であるとき、 R^8 は H であり、及び

(d) m が 0 であり及び n が 0 でないとき、 R^8 は H ではないことを条件とする。

【0109】

実施形態 (6) において、実施形態 (1) ~ (5) のいずれか 1 つの化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩であって、式中、

R^1 は H またはハロゲンであり、

R^2 は H であり、

R^3 は C_{1-3} ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OR^{17}$ であり、

R^4 は H であり、

R^5 は H またはハロゲンであり、

R^6 は H または非置換 C_{1-3} アルキルであり、

R^7 は H であり、

R^8 は、H、 OR^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、スルホン酸塩、スルホン酸、ホスホン酸塩、ホスホン酸、リン酸、及び非置換または置換の複素環から選択されており、前記複素環はテトラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、チオフェン、ピラゾール及びピロールから選択されており、前記複素環置換基は非置換及び置換 C_{1-8} アルキルから選択されており、前記アルキル置換基は OH 及びハロゲンから選択されており、

R^9 は H または非置換 C_{1-4} アルキルであり、

R^{10} は H または非置換 C_{1-3} アルキルであり、

R^{11} は H または非置換 C_{1-3} アルキルであり、

R^{17} は 非置換 C_{1-3} アルキルであり、

各 R^{18} は H または非置換 C_{1-3} アルキルであり、

各 R^{19} は H であり、

m は 0 または 1 であり、及び

n は 0、1 または 2 である、

化合物もしくはそれらの互変異性体、これらのどれか 1 つの薬学的に許容される塩を提供し、

ただし

(a) m が 1 のとき、 n は 0 ではなく、

(b) m が 1 のとき、 R^8 は OR^9 または $NR^{10}R^{11}$ であり、

(c) m が 0 であり及び n が 0 であるとき、 R^8 は H であり、及び

(d) m が 0 であり及び n が 0 でないとき、 R^8 は H ではないことを条件とする。

【0110】

実施形態 (7) において、実施形態 (1) の化合物であって、式中、

各 R^{20} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-OC_{1-8}$ アルキル、 $-SC_{1-8}$ アルキル、 $-OC(O)C_{1-8}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-8}$ アルキル、カルボン酸、 $-C(O)C_{1-8}$ アルキル、 $-C(O)N(R^X)(R^Y)$ 、 $-NR^X C(O)R^Y$ 、 $-S(O)_2N(R^X)(R^Y)$ 、 $-NR^X S(O)_2R^Y$ 、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^X 及び R^Y は H 及び非置換 C_{1-8} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-OC_{1-8}$ アルキル、 $-SC_{1-8}$ アルキル、非置換 C_{1-8} アルキル、 $-OC(O)C_{1-8}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-8}$ アルキル、カルボン酸、 $-C(O)C_{1-8}$ アルキル、 $-C(O)N(R^X)(R^Y)$ 、 $-NR^X C(O)R^Y$ 、 $-S(O)_2N(R^X)(R^Y)$ 、 $-NR^X S(O)$

10

20

30

40

50

$R_2^2 R^y$ 、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-8} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{25} は、ハロゲン、-OH、-NR^xR^y、OC₁₋₈アルキル、-SC₁₋₈アルキル、カルボン酸、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-8} アルキルからそれぞれ独立して選択されている、化合物を提供する。

【0111】

実施形態(8)において、実施形態(1)の化合物であって、式中、

各 R^{20} は、ハロゲン、-OH、-CN、ニトロ、-NR^xR^y、-OC₁₋₃アルキル、-SC₁₋₃アルキル、-OC(O)C₁₋₃アルキル、-C(O)OC₁₋₃アルキル、カルボン酸、-C(O)C₁₋₃アルキル、-C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、-S(O)₂N(R^x)(R^y)、-NR^xS(O)₂R^y、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{24} は、ハロゲン、-OH、-CN、ニトロ、-NR^xR^y、-OC₁₋₃アルキル、-SC₁₋₃アルキル、非置換 C_{1-3} アルキル、-OC(O)C₁₋₃アルキル、-C(O)OC₁₋₃アルキル、カルボン酸、-C(O)C₁₋₃アルキル、-C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、-S(O)₂N(R^x)(R^y)、-NR^xS(O)₂R^y、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{25} は、ハロゲン、-OH、-NR^xR^y、OC₁₋₃アルキル、-SC₁₋₃アルキル、カルボン酸、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されている、化合物を提供する。

【0112】

実施形態(9)において、実施形態(1)～(3)のいずれか1つの化合物であって、式中、

各 R^{20} は、ハロゲン、-OH、-CN、ニトロ、-NR^xR^y、-OC₁₋₈アルキル、-SC₁₋₈アルキル、-OC(O)C₁₋₈アルキル、-C(O)OC₁₋₈アルキル、カルボン酸、-C(O)C₁₋₈アルキル、-C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、-S(O)₂N(R^x)(R^y)、-NR^xS(O)₂R^y、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-8} アルキルからそれぞれ独立して選択されている、化合物を提供する。

【0113】

実施形態(10)において、実施形態(1)～(3)のいずれか1つの化合物であって、式中、

各 R^{20} は、ハロゲン、-OH、-CN、ニトロ、-NR^xR^y、-OC₁₋₃アルキル、-SC₁₋₃アルキル、-OC(O)C₁₋₃アルキル、-C(O)OC₁₋₃アルキル、カルボン酸、-C(O)C₁₋₃アルキル、-C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、-S(O)₂N(R^x)(R^y)、-NR^xS(O)₂R^y、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されている、化合物を提供する。

【0114】

実施形態(11)において、実施形態(1)～(4)及び(9)のいずれか1つの化合物であって、式中、

各 R^{25} は、ハロゲン、-OH、-NR^xR^y、OC₁₋₈アルキル、-SC₁₋₈アルキル、カルボン酸、非置換 C_{3-8} シクロアルキル、非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、非置換 C_{1-6} アリール、非置換複素環、C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、スルホン酸、

ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換 C_{1-8} アルキルからそれぞれ独立して選択されている、化合物を提供する。

【0115】

実施形態(12)において、実施形態(1)～(4)及び(10)の化合物であって、式中、

各 R^{25} は、ハロゲン、-OH、-NR^xR^y、OC₁₋₃アルキル、-SC₁₋₃アルキル、カルボン酸、非置換C₃₋₈シクロアルキル、非置換C₃₋₈シクロアルケニル、非置換C₁₋₆アリール、非置換複素環、C(O)N(R^x)(R^y)、-NR^xC(O)R^y、スルホン酸、ホスホン酸、及びリン酸からそれぞれ独立して選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換C₁₋₃アルキルからそれぞれ独立して選択されている、化合物を提供する。 10

【0116】

実施形態(13)において、実施形態(1)～(4)のいずれか1つの化合物であって、式中、

各前記アルキル置換基は、ハロゲン、-OH、-CN、ニトロ、-NR^xR^y、-OC₁₋₃アルキル、-OC(O)C₁₋₃アルキル、-C(O)OC₁₋₃アルキル及びカルボン酸から選択されており、各 R^x 及び R^y は H 及び非置換C₁₋₃アルキルからそれぞれ独立して選択されている、化合物を提供する。

【0117】

実施形態(14)において、実施形態(1)～(4)のいずれか1つの化合物であって、各前記アルキル置換基はハロゲンである化合物を提供する。 20

【0118】

実施形態(15)において、実施形態(1)～(14)のいずれか1つの化合物であって、式中、R⁸はH、OR⁹及びNR¹⁰R¹¹から選択されている、化合物を提供する。

【0119】

実施形態(16)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であって、式中、

mは0であり、

nは0であり、及び

R⁸はHである、化合物を提供する。

【0120】

実施形態(17)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であって、式中、

mは1であり、

nは1であり、

R⁸はOR⁹であり、式中、R⁹は非置換C₁₋₈アルキルであり、

R¹⁸はHであり、及び

R¹⁹はHである、化合物を提供する。 30

【0121】

実施形態(18)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であって、式中、

mは1であり、

nは1であり、

R⁸はOR⁹であり、式中、R⁹はHであり、

R¹⁸はHであり、及び

R¹⁹はHである、化合物を提供する。 40

【0122】

実施形態(19)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であって、式中、

mは1であり、

nは1であり、

R^8 はO R^9 であり、式中、 R^9 は非置換C₁₋₈アルキルであり、
 R^{18} は非置換C₁₋₈アルキルであり、及び
 R^{19} はHである、化合物を提供する。

【0123】

実施形態(20)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であつて、式中、

m は1であり、

n は1であり、

R^8 はO R^9 であり、式中、 R^9 はHであり、

R^{18} は非置換C₁₋₈アルキルであり、及び

R^{19} はHである、化合物を提供する。

10

【0124】

実施形態(21)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であつて、式中、

m は1であり、

n は2であり、

R^8 はN R^{10} R^{11} であり、式中、 R^{10} はHまたは非置換C₁₋₈アルキルであり、 R^{11} はHまたは非置換もしくは置換C₁₋₈アルキルであり、

各 R^{18} はHであり、及び

各 R^{19} はHである、化合物を提供する。

20

【0125】

実施形態(22)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であつて、式中、

m は1であり、

n は2であり、

R^8 はO R^9 であり、式中、 R^9 は非置換C₁₋₈アルキルであり、

各 R^{18} はHであり、及び

各 R^{19} はHである、化合物を提供する。

【0126】

実施形態(23)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であつて、式中、

30

m は1であり、

n は2であり、

R^8 はO R^9 であり、式中、 R^9 はHであり、

各 R^{18} はHであり、及び

各 R^{19} はHである、化合物を提供する。

【0127】

実施形態(24)において、実施形態(1)～(15)のいずれか1つの化合物であつて、式中、

m は0であり、

n は2であり、

40

R^8 はO R^9 であり、式中、 R^9 はHであり、

各 R^{18} はHであり、及び

各 R^{19} はHである、化合物を提供する。

【0128】

実施形態(25)において、実施形態(1)～(24)のいずれか1つの化合物を提供するが、ただし R^6 はHでない。

【0129】

実施形態(26)において、実施形態(1)～(24)のいずれか1つの化合物を提供するが、ただし R^6 はHでなく、 R^{18} はHであり、及び R^{19} はHである。

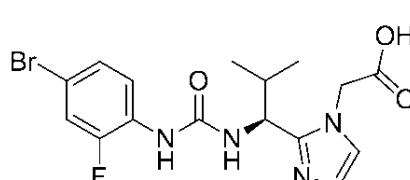
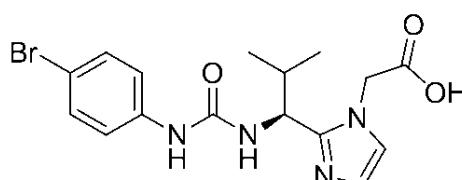
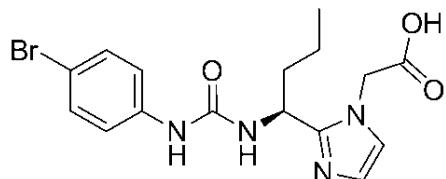
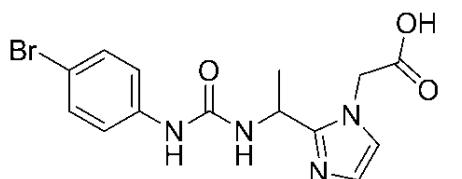
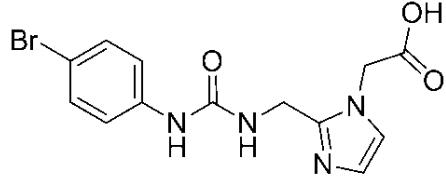
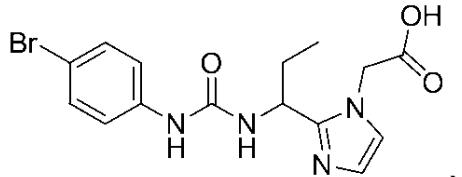
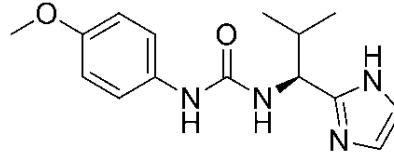
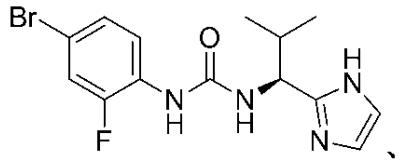
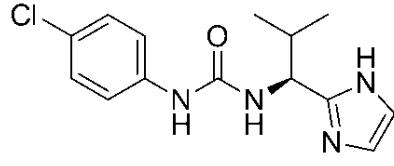
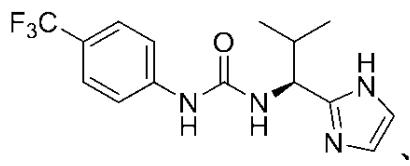
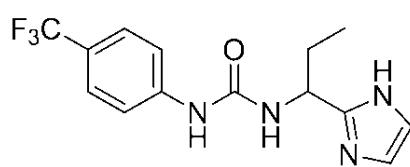
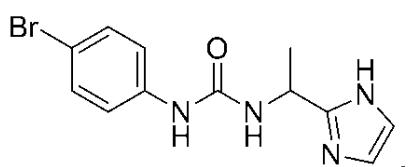
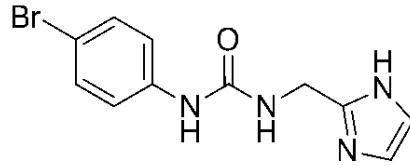
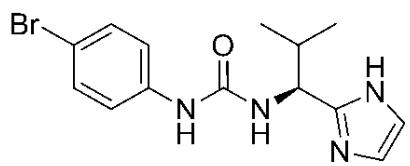
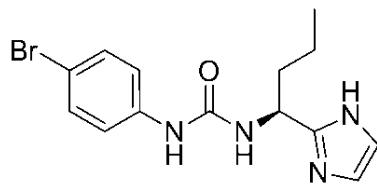
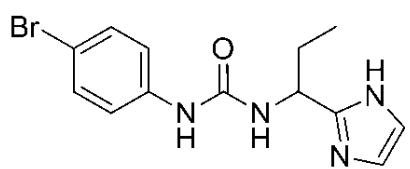
50

【0130】

実施形態(27)において、実施形態(1)～(26)のいずれか1つの化合物であつて、各C₁₋₈アルキルは任意にそれぞれ独立してC₁₋₄アルキルに置換されており、非置換のとき各C₁₋₄アルキルはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、t e r t-ブチル、イソブチル及びsec-ブチルからそれぞれ独立して選択される、化合物を提供する。

【0131】

実施形態(28)において、

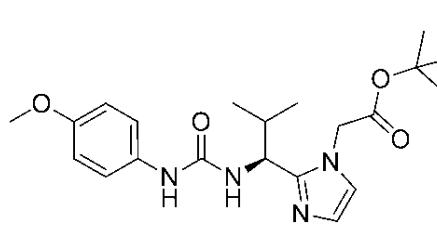
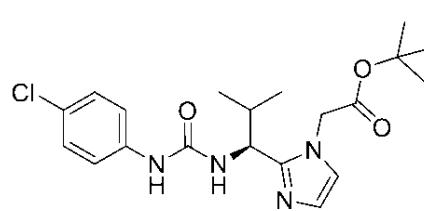
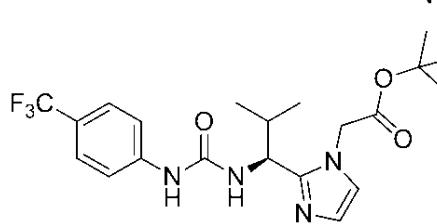
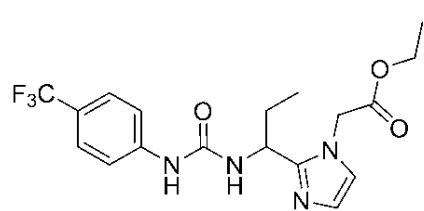
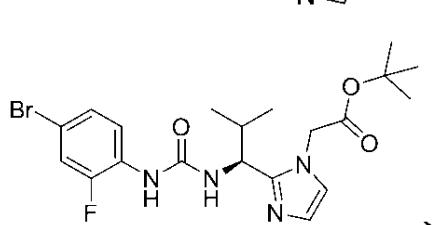
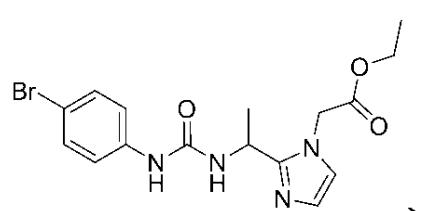
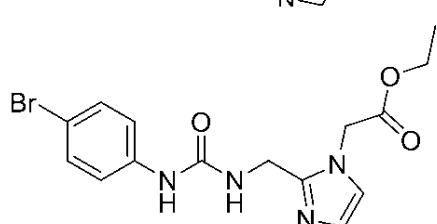
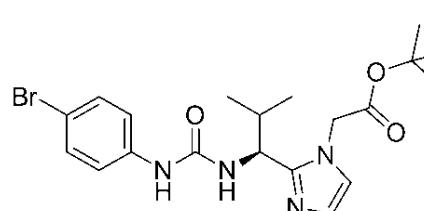
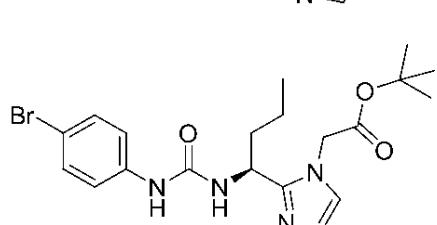
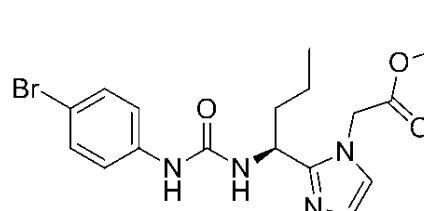
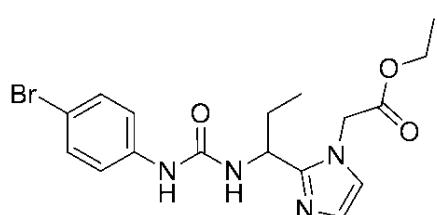
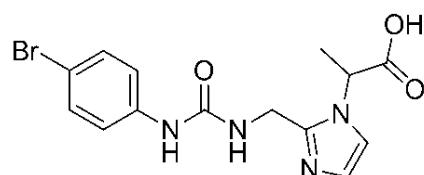
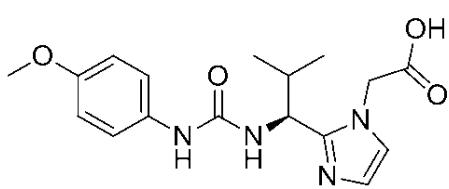
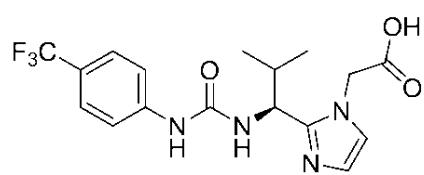
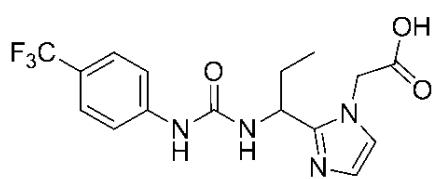
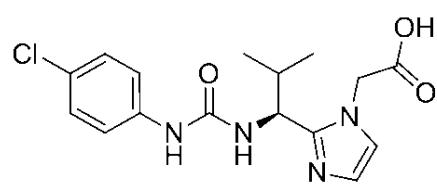


10

20

30

40

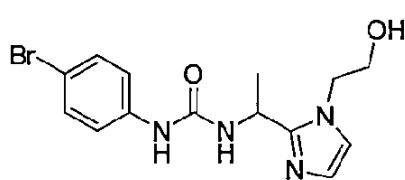
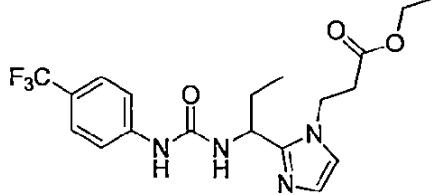
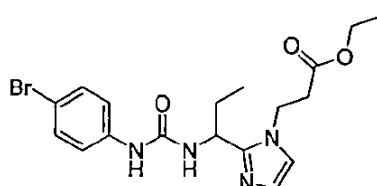
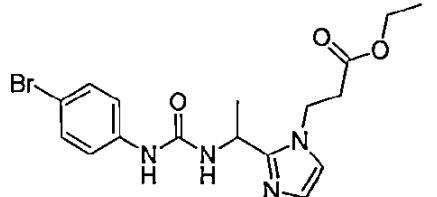
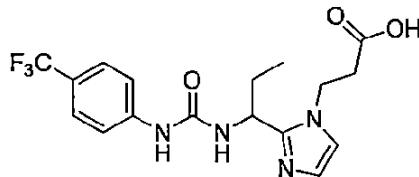
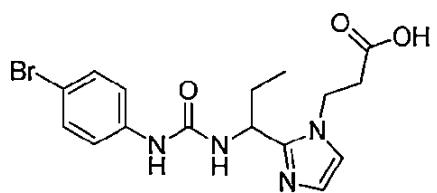
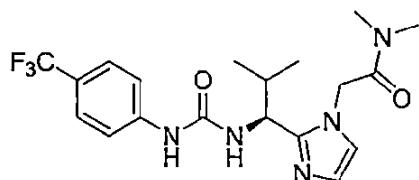
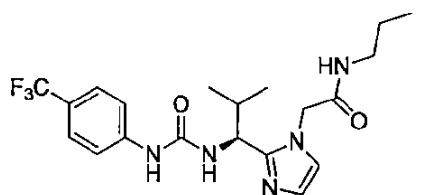
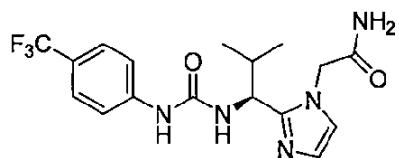
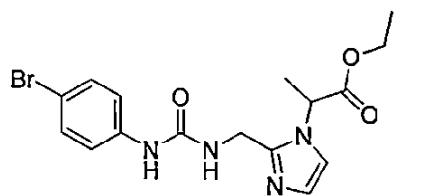


10

20

30

40



及び

10

20

30

から選択される化合物及びそれらの互変異性体、ならびにこれらのどれか1つの薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 1 3 2 】

実施形態（29）において、活性成分として、実施形態（1）～（28）のいずれか1つによる化合物及び薬学的に許容される担体の治療に有効な量を含む、医薬組成物を提供する。

[0 1 3 3]

実施形態（30）において、炎症性疾患もしくは状態の治療を必要とする患者においてそのような治療に使用するため、実施形態（1）～（29）のいずれか1つによる化合物または医薬組成物を提供する。

40

[0 1 3 4]

実施形態（31）において、炎症性疾患もしくは状態の治療を必要とする患者においてそのような治療に使用するため、実施形態（1）～（29）のいずれか1つによる化合物または医薬組成物を提供し、疾患または状態は、眼性炎症性疾患もしくは状態、または皮膚炎症性疾患もしくは状態である。

[0 1 3 5]

実施形態（32）において、疾患または状態の治療を必要とする患者においてそのような治療を行う方法が提供されており、前記方法は、患者に実施形態（1）～（29）のいずれか1つによる化合物または医薬組成物の治療に有効な量を投与すること、それによって疾患または状態を治療することを含む。

50

【0136】

実施形態（33）において、実施形態（32）の方法が提供されており、疾患または状態は（a）眼性炎症性疾患もしくは状態、または（b）皮膚炎症性疾患もしくは状態である。

【0137】

実施形態（34）において、実施形態（32）または（33）の方法が提供されており、疾患または状態は眼性炎症性疾患または状態であり、

更なる実施形態では前記疾患または状態は、加齢関連黄斑変性症、湿性黄斑変性症、乾性黄斑変性症、ブドウ膜炎、ドライアイ、角膜炎、非滲出型加齢黄斑変性症、滲出型加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、（増殖性）糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、囊胞様黄斑浮腫及び糖尿病性黄斑浮腫などを包含する黄斑変性症ならびに網膜変性などの眼の後方部に影響するアレルギー性眼疾患と状態；伝染性角膜炎、ヘルペス性角膜炎、角膜血管新生、リンパ脈管新生、網膜炎、及び急性多発性小板状色素上皮症、ベーチェット症候群、バードショット脈絡網膜症、感染症（梅毒、ライム、結核、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（M E W D S）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症、及びブドウ膜炎症候群などの脈絡膜炎、フォーアクト・小柳・原田症候群；網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞、囊胞様黄斑浮腫、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、コーシ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（C A D）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症及び他の異常血色素症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症、ならびにイールズ病などの血管疾患／滲出性疾患；交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザーが原因で起こる状態、光線力学的療法が原因で起こる状態、光凝固、手術時低灌流、放射線性網膜症、骨髓移植性網膜症、術後角膜創傷治癒または炎症、及び白内障術後炎症などの外傷性／外科的状態；増殖性硝子体網膜症、及び網膜上膜、増殖性糖尿病性網膜症などの増殖性疾患；眼ヒストラスマ症、眼トキソカラ症、推定眼ヒストラスマ症候群（P O H S）、眼内炎、トキソラスマ症、H I V 感染関連網膜疾患、H I V 感染関連脈絡膜疾患、H I V 感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壞死、進行性網膜外層壞死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎、蠅蛆病などの感染性疾患；網膜色素変性、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病及び黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、ソースピー眼底変性症、良性同心性黄斑症、B i e t t i 結晶性ジストロフィー、ならびに弾力纖維性仮性黄色腫などの遺伝性疾患；網膜剥離、黄斑円孔、及び巨大網膜裂傷などの網膜裂傷／裂孔；腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜及び網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、ならびに眼内リンパ腫などの腫瘍；及び斑状内部脈絡膜症状、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性症、及び急性網膜色素上皮炎などの後眼部に影響する様々な他の疾患、卒中、冠状動脈疾患、閉塞性気道疾患、H I V 媒介レトロウイルス感染症、冠状動脈疾患を含む心臓血管疾患、神経性炎症、神経疾患、疼痛及び免疫不全、ぜんそく、アレルギー疾患、炎症、全身エリテマトーデス、乾癬、アルツハイマー病などのC N S 疾患、関節炎、敗血症、炎症性大腸疾患、悪液質、狭心症などの全身性炎症性疾患、術後角膜炎症、眼瞼炎、M G D、皮膚創傷治癒、角膜創傷治癒熱傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、日光角化症、ウイルス性疣贅、光老化、リューマチ性関節炎及び関連する炎症性疾患、脱毛症、線内障、静脈分枝閉塞症、ベスト卵黄様黄斑変性症、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（P V R）、ならびに光受容体または網膜色素上皮の任意の他の変性疾患から選択される。

【0138】

実施形態（35）において、実施形態（34）の方法が提供されており、眼性炎症性疾

10

20

30

40

50

患または状態は、ドライアイ、術後角膜損傷、術後角膜炎症及び白内障術後炎症から選択される。

【0139】

実施形態(36)において、実施形態(32)または(33)の方法が提供されており、疾患または状態は皮膚炎症性疾患または状態であり、

更なる実施形態で、皮膚炎症性疾患または状態は、皮膚創傷、過形成性瘢痕、ケロイド、火傷、酒さ、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、黒色腫、ウイルス性疣、光老化、光損傷、黒皮症、炎症後色素沈着過剰症、色素異常症、脱毛症、瘢痕及び非瘢痕性形態を包含する皮膚炎症性疾患または状態から選択される

10

【0140】

実施形態(37)において、実施形態(36)の方法が提供されており、皮膚炎症性疾患または状態は乾癬または酒さである。

【0141】

実施形態(38)において、実施形態(32)～(37)のいずれか1つの方法が提供されており、対象はヒトである。

【0142】

実施形態(39)において、実施形態(32)の方法が提供されており、疾患または状態は、卒中、冠動脈疾患、閉塞性気道疾患、HIV媒介レトロウィルス感染症、冠動脈疾患などの心臓血管疾患、神経性炎症、神経疾患、疼痛、リューマチ性関節炎、ぜんそく、アレルギー疾患、全身性エリテマトーデス、アルツハイマー病、関節炎、敗血症、炎症性大腸疾患、悪液質、及び狭心症から選択される。

20

【0143】

実施形態(40)において、実施形態(39)の方法が提供されており、疾患または状態はリウマチ性関節炎である。

【0144】

実施形態(41)において、実施形態(39)または(40)の方法が提供されており、対象はヒトである。

【0145】

以下の実施例は、本発明による化合物をどのように作成することができるかを示し、かつある特定の化学転化の詳細を提供する。実施例は説明を目的とするだけであり、いかなる方法でも、本発明を制限するものとして意図されておらず、かつそう解釈されるべきではない。当業者は、式Iの範囲内に含まれる本発明の任意の化合物を合成するために、日常的に実施例を修正及び／または適応させることが可能であり、本発明の趣旨または範囲を逸脱することなく、実施例の変更及び修正が可能であることを理解するであろう。

30

【0146】

合成が記載されていない試薬、溶媒、触媒はすべて、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などの化学薬品販売会社から購入されるが、いくつかの公知の中間体は、公開されている方法に従って調製した。

40

【0147】

化合物名は、ACDLabバージョン12.5を使用して命名した。実施例で使用したいいくつかの中間体及び試薬名は、Chem Bio Draw Ultraバージョン12.0、ACDLabバージョン12.5またはMDL ISIS Draw 2.5 SP1からのAuto Nom 2000などのソフトウェアを使用して命名した。

【0148】

50

一般的に化合物の特性評価は、NMR分光法を使用して実行した。NMRスペクトルを300または600MHz Varian NMR分光計で記録し、室温で得た。ケミカルシフトは、内部TMSまたは溶媒シグナルのいずれかを参照してppmで表す。

【0149】

別に指示がない限り、通常、本発明の化合物は中圧液体クロマトグラフィーで精製した。

【実施例】

【0150】

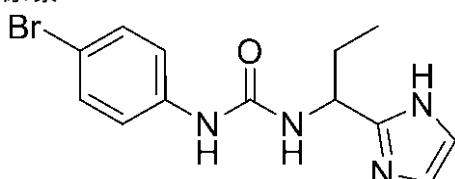
実施例1

化合物1

10

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - [1 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) プロピル]

尿素



【0151】

1 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン二塩酸塩 (23mg、0.12mmol) 及びピリジン2mLの25の溶液に、4 - ブロモ - フェニルイソシアネート (23mg、0.12mmol) を加えた。得られた混合物を25で1時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl (2mL) でクエンチして、生成物を酢酸エチル (10mL) で抽出した。層を分離して、有機層を水、塩水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥して、濾過して、濾液は減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル100%を使用してシリカゲル上で中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、化合物1を白色固体として得た。

20

【0152】

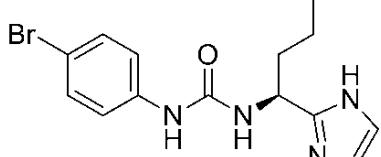
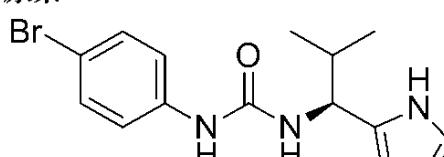
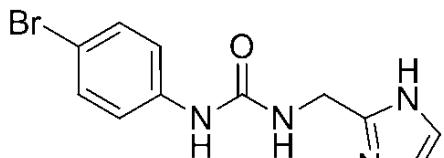
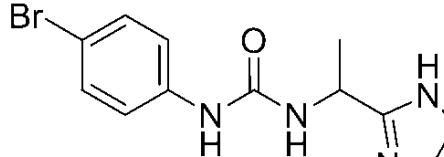
¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) ppm: 8.76 (s, 1H), 7.37 (q, J = 9.0Hz, 4H), 6.92 (br. s., 1H), 6.58 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 1.83 (dquin, J = 13.8, 7.1Hz, 1H), 1.73 (dquin, J = 13.8, 7.1Hz, 1H), 0.78 (t, J = 7.4Hz, 3H)。

30

【0153】

実施例1に記載された化合物1のための手法と同様の方法で、化合物2~6及び28~31を対応するアミノイミダゾールから調製した。結果を表1に示す。

表1

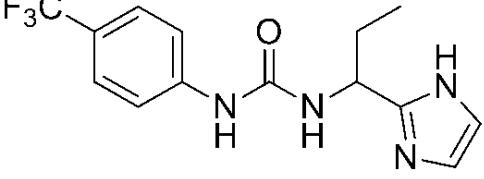
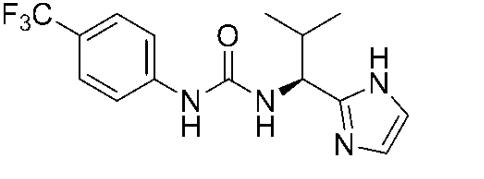
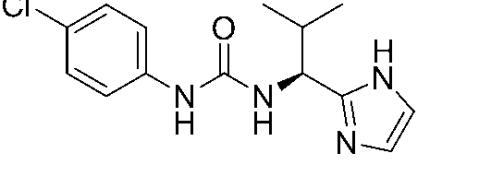
化合物番号	IUPAC名構造	¹ H NMR δ (ppm)、形態及び旋光度
2	1-(4-ブロモフェニル)-3-[(1S)-1-(1H-イミダゾール- -2-イル)ブチル]尿素 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz) δ: 7.46 (s, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.42 (ddt, 1H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)。 白色固体
3	1-(4-ブロモフェニル)-3-[(1S)-1-(1H-イミダゾール- -2-イル)-2-メチルプロピル] 尿素 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.22-7.44 (m, 4H), 6.96 (s, 2H), 4.71 (d, J=7.0Hz, 1H), 2.11-2.30 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.7Hz, 3H)。 白色固体
4	1-(4-ブロモフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) 尿素 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.22-7.47 (m, 4H), 6.96 (s, 2H), 4.42 (s, 2H)。 白色固体
5	1-(4-ブロモフェニル)-3-[1-(1H-イミダゾール-2-イル) エチル]尿素 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.22-7.48 (m, 4H), 6.96 (s, 2H), 4.97-5.08 (m, 1H), 1.54 (d, J=7.0Hz, 3H)。 白色固体

10

20

30

40

6	1-[1-(1H-イミダゾール-2-イル)プロピル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 	^1H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.47–7.59 (m, 4H), 7.00 (s, 2H), 5.48 (s, NH), 4.86–4.93 (m, 1H), 1.82–2.08 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。 淡黄色固体
28	1-[(1S) - 1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル] -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 	^1H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.47–7.59 (m, 4H), 6.97 (s, 2H), 4.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.15–2.32 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 白色固体 $[\alpha]_D = +68.8$, c = 1.0, MeOH
29	1-(4-クロロフェニル)-3-[(1S) - 1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]尿素 	^1H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.29–7.38 (m, 2H), 7.18–7.26 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.64–4.74 (m, 1H), 2.13–2.29 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 白色固体 $[\alpha]_D = +76.6$, c = 1.0, MeOH

10

20

30

30	1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]尿素 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.97 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.72 (d, J=6.7 Hz, 1H), 2.23 (dq, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 0.96 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H)。 白色固体 [α] D=+71.0, c=1.0, MeOH
31	1-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-3-(4-メトキシフェニル)尿素 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.22 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 4.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.12-2.31 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H)。 白色固体 [α] D=+69.9, c=1.0, MeOH

10

20

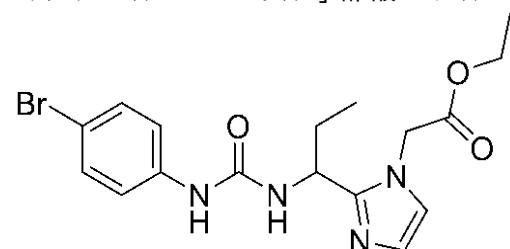
30

【0154】

実施例2

化合物7

[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル



40

【0155】

化合物1(257mg、0.80mmol)及びDMF 12mLの25%の溶液に、炭酸カリウム(220mg、1.60mmol)及び2-ブロモ酢酸エチル(0.18mL、1.04mmol)を加えた。得られた混合物を25%で2時間攪拌した。混合物を油状物へと濃縮して、水(4mL)でクエンチして、生成物を酢酸エチル(20mL)で抽出した。層を分離して、有機層を水、塩水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥して、濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル100%を使用してシリカゲル上で中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、化合物7を白色固体として得た。

50

【0156】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) ppm: 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.89 - 5.13 (m, 2H), 4.76 - 4.82 (m, 1H), 4.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.85 - 2.11 (m, 2H), 1.14 - 1.25 (m, 3H), 0.91 - 1.03 (m, 3H)。

【0157】

化合物7のための手法と同様の方法で、化合物8～12及び14、15、及び32～35を対応する尿素から調製した。結果を表2に示す。

化合物番号	IUPAC名構造	¹ H NMR δ (ppm)、形態及び旋光度
8	{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ブチル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸エチル	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.22-7.42 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.94-5.17 (m, 2H), 4.81-4.90 (m, 1H), 4.00-4.21 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 2H), 1.26-1.51 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H)。 白色固体
9	{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ブチル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸tert-ブチル	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.20-7.40 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 1.82-2.03 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H)。 白色固体
10	{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸tert-ブチル	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.23-7.41 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 4.57 (d, J=9.1Hz, 2H), 2.21-2.36 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.4Hz, 3H)。 白色固体

10

20

30

40

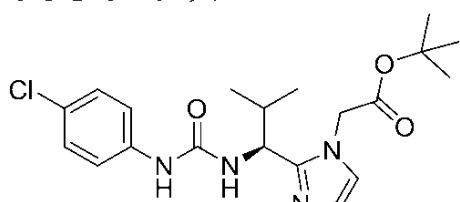
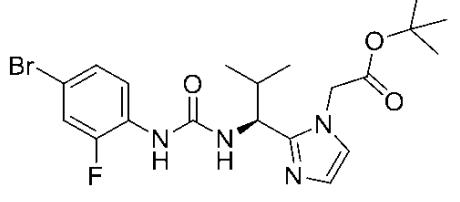
11	[2 - ({ [(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル) - 1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.23 - 7.47 (m, 4H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.00 - 4.17 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。 白色固体	10
12	[2 - (1 - { [(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}エチル) - 1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.25 - 7.38 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.97 - 5.09 (m, 3H), 4.04 - 4.18 (m, 2H), 1.52 - 1.58 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 白色固体	20
14	2 - [2 - ({ [(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル) - 1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.26 - 7.42 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.62 (m, 2H), 4.02 - 4.21 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。 白色固体	30

15	(2- {1- [({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} -1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸エチル	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.49-7.55 (m, 4H), 7.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.91-5.17 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.03-4.21 (m, 2H), 1.88-2.14 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H)。 淡黄色固体
32	(2- { (1S)-2-メチル-1- [({ [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} -1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸tert-ブチル尿素	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 7.45-7.59 (m, 4H), 7.02 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.95-5.08 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.59 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.22-2.40 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.7 Hz, 3H)。 黄色油 $[\alpha]_D = +51.6$, c = 1.0, MeOH

10

20

30

33	<p>{2-[(1S)-1-({[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸tert-ブチル</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7.28–7.37 (m, 2H), 7.15–7.25 (m, 2H), 7.01 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.94–5.06 (m, 1H), 4.79–4.87 (m, 1H), 4.57 (d, J=9.4 Hz, 1H), 2.23–2.39 (m, 1H), 1.39–1.47 (m, 9H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+57.8, c=1.0, MeOH</p>
34	<p>{2-[(1S)-1-({[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸tert-ブチル</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7.98 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=10.8, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.93–5.06 (m, 1H), 4.84–4.87 (m, 1H), 4.56 (d, J=9.4 Hz, 1H), 2.31 (dq, J=16.0, 6.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.7 Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+57.0, c=1.0, MeOH</p>

10

20

30

40

35	<p>{2-[(1S)-1-({[(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸tert-ブチル</p>	<p>¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.97-5.06 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 4.56 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (dd, J=16.0, 6.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.7 Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+47.5, c=1.0, MeOH</p>
----	---	--

10

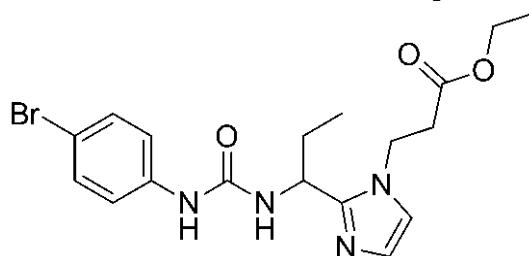
20

【0158】

実施例3

化合物23

3-[2-[1-{{[(4-プロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル



30

【0159】

化合物1 (137 mg、0.43 mmol) 及びEtOH 10 mLの25%の溶液に、DMAP (52 mg、0.43 mmol) 及びアクリル酸エチル (0.47 mL、4.3 mmol) を加えた。得られた混合物をマイクロ波中で130℃で3時間攪拌した。混合物を油状物へと濃縮して、残渣を酢酸エチル100%を使用してシリカゲル上で中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、化合物23を淡黄色固体として得た。

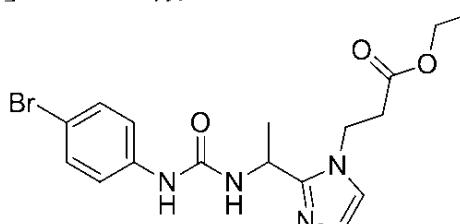
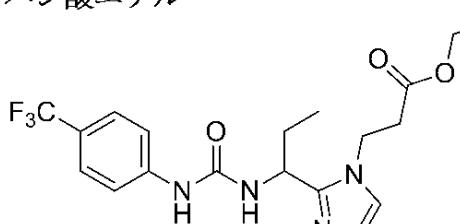
【0160】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) ppm: 7.24-7.39 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.99 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.41-4.54 (m, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

40

【0161】

化合物20のための手法と同様の方法で、化合物24及び25を対応する尿素から調製した。結果を表3に示す。

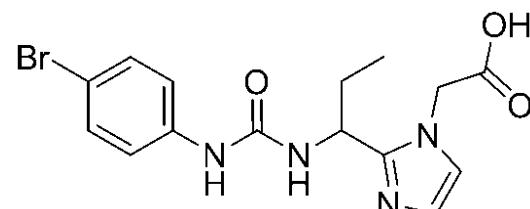
化合物番号	IUPAC名構造	¹ H NMR δ (ppm)、形態及び旋光度
24	3-[2-[1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ]エチル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz) δ: 7.36 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.22 (q, J=6.9Hz, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 1.55 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.17-1.20 (m, 3H)。 オフホワイト固体
25	3-(2-{1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]カルバモイル}アミノ]プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.52 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.01 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.41-4.57 (m, 1H), 4.25-4.38 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H)。 白色固体

【0162】

実施例4

化合物16

[2-(1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸



【0163】

化合物2 (99mg、0.24mmol) 及びエタノール10mLの溶液に、1N NaOH 1mLを加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。得られた反応物を10% HCl (1mL) でクエンチして、生成物を EtOAcで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥して、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を4回アセトン：ヘキサン (1:9) ですすぎ、化合物16を淡黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

【0164】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) ppm: 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.24 - 7.37 (m, 4 H), 5.07 - 5.17 (m, 1 H), 4.88 - 4.98 (m, 2 H), 1.94 - 2.11 (m, 2 H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

【0165】

化合物16のための手法と同様の方法で、化合物17~22を対応するエステルから調製した。結果を表4に示す。

表4

化合物番号	IUPAC名構造	¹ H NMR δ (ppm)、形態及び旋光度
17	[2-({[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31–7.40 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。 白色固体
18	[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.50–7.54 (m, 2H), 7.33–7.40 (m, 2H), 7.24–7.31 (m, 2H), 5.07–5.39 (m, 3H), 1.66 (d, J=7.0 Hz, 3H)。 オフホワイト固体
19	2-[2-({[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 5.48–5.60 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 1.87 (d, J=7.3 Hz, 3H)。 白色固体
20	3[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8.60 (s, NH), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26–7.41 (m, 4H), 6.94 (s, NH), 5.14 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.70 (d t, J=14.4, 6.9 Hz, 1H), 4.43–4.54 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.04 (quin, J=7.3 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 3H)。 白色固体

10

20

30

40

21	(2-{1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.50–7.58 (m, 6H), 5.14–5.44 (m, 2H), 5.01 (t, J=7.3 Hz, 1H), 1.96–2.13 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H)。 白色固体
22	3-(2-{1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.44–7.65 (m, 6H), 5.11–5.23 (m, 1H), 4.65–4.80 (m, 1H), 4.50 (dt, J=1.4, 5.9 Hz, 1H), 2.99–3.10 (m, 2H), 2.02–2.14 (m, 2H), 1.05–1.17 (m, 3H)。 白色固体

10

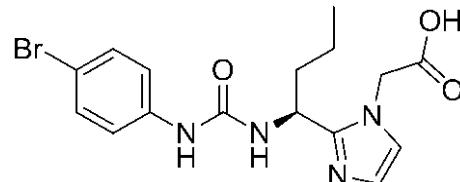
20

【0166】

実施例5

化合物26

{2-[({1S})-1-{[({4-ブロモフェニル}カルバモイル]アミノ}ブチル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸



30

【0167】

化合物9(100 mg、0.22 mmol)及びギ酸10 mLの溶液を、50で12時間攪拌した。得られた反応物を水(10 mL)でクエンチして、生成物をEtOAcで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥して、濾過して、減圧で濃縮した。残渣を2回アセトン：ヘキサン(5:95)ですすぎ、化合物26をオフホワイト固体として得た。

【0168】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33–7.39 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 2H), 5.13–5.27 (m, 1H), 4.96–5.11 (m, 2H), 1.90–2.04 (m, 2H), 1.32–1.64 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

40

【0169】

化合物26のための手法と同様の方法で、化合物27及び36～39を対応するエステル誘導体から調製した。結果を表5に示す。

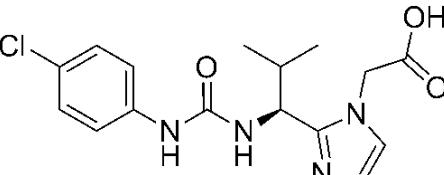
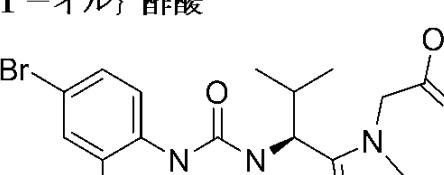
表5

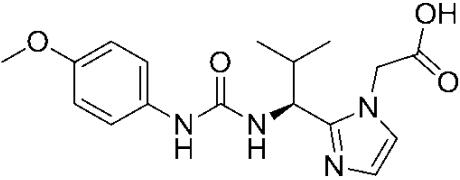
化合物番号	IUPAC名構造	¹ H NMR δ (ppm)、形態及び旋光度
27	{2-[{(1S)-1-[{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 5.16 (m, 1H), 4.89–5.02 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.52–3.52 (m, 1H), 2.25–2.46 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H)。 白色固体
36	(2-{(1S)-2-メチル-1-[{[(4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル]アミノ}プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7.44–7.58 (m, 4H), 7.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.01–5.14 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 2.29–2.47 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H)。 白色固体 [α] D=+12.2, c=1.0, MeOH

10

20

30

37	<p>{2-[(1S)-1-({[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7.41–7.51 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 2H), 7.13–7.24 (m, 2H), 5.14–5.28 (m, 1H), 4.94–5.08 (m, 1H), 4.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.26–2.45 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+16.6, c=0.5, MeOH</p>
38	<p>{2-[(1S)-1-({[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7.93 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.43–7.53 (m, 2H), 7.32 (dd, J=10.5, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.16–5.30 (m, 1H), 4.98–5.11 (m, 1H), 4.82–4.84 (m, 1H), 2.27–2.45 (m, 1H), 1.08–1.17 (m, 3H), 0.96 (d, J=6.7 Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+17.2, c=1.0, MeOH</p>

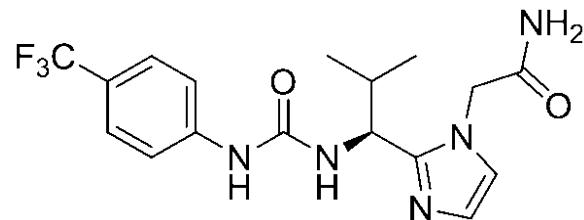
39	$\{2 - [(1S) - 1 - (\{[(4 - \text{メトキシフェニル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] \text{アミノ}) - 2 - \text{メチルプロピル}] - 1 \text{H} - \text{イミダゾール-1-イル}\} \text{酢酸}$ 	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7.44–7.52 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.17–5.29 (m, 1H), 4.98–5.10 (m, 1H), 4.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.28–2.44 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 白色固体 $[\alpha]_D = +13.4$, $c = 0.5$, MeOH
----	---	--

【0170】

実施例 6

化合物 40

2 - (2 - { (1S) - 2 - メチル - 1 - [({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} - 1H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド



【0171】

化合物 36 (50 mg, 0.13 mmol) 及び 6 mL の無水テトラヒドロフランの溶液に、-78 のアルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン (17 mg, 0.17 mmol) 及びクロロギ酸エチル (17 mg, 0.16 mmol) を加えた。混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次いでアンモニアガスを反応フラスコに 1 分間バーリングした。得られた混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を飽和水 (1 mL) でクエンチして、次に酢酸エチル (20 mL) で抽出した。層を分離して、有機層は水、塩水で洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥して、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた生成物をメタノール : ジクロロメタン (1 : 9) を使用してシリカゲル上で中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、化合物 40 を白色固体として得た。化合物 40 の物理化学的データを表 6 に示す。

【0172】

化合物 41

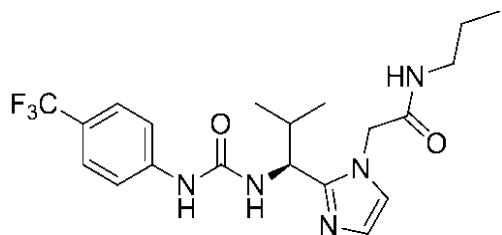
2 - (2 - { (1S) - 2 - メチル - 1 - [({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] プロピル} - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - プロピルアセトアミド

10

20

30

40



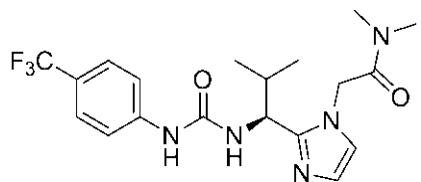
【 0 1 7 3 】

化合物 3 6 (4 7 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 E D C (3 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 H O B t (2 5 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 プロピルアミン (9 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 N - メチルモルホリン (2 5 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 及び 8 m L の無水ジクロロメタンの溶液を、 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を水 (1 0 m L) でクエンチして、生成物を E t O A c で抽出した。有機層を水、 塩水で洗浄して、 N a 2 S O 4 上で乾燥して、 濾過して、 減圧下で濃縮した。得られた生成物を、 酢酸エチル 1 0 0 % を使用してシリカゲル上で中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、 化合物 4 1 を白色固体として得た。化合物 4 1 の物理化学的データを表 6 に示す。

【 0 1 7 4 】

化合物 4 2

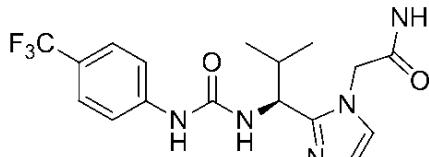
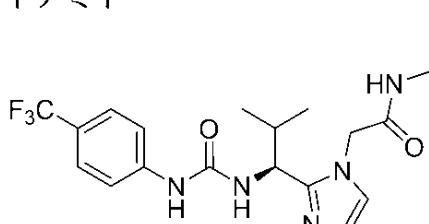
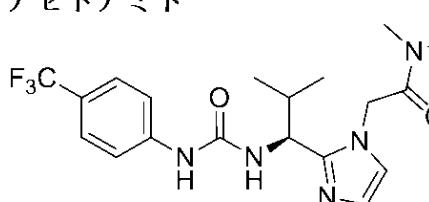
N, N - ジメチル - 2 - (2 - { (1 S) - 2 - メチル - 1 - [({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] プロピル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド



【 0 1 7 5 】

化合物 4-1 のための手法と同様の方法で、化合物 4-2 を対応する酸誘導体から調製した。化合物 4-2 の物理化学的データを表 6 に示す。

表 6

化合物番号	IUPAC名構造	¹ H NMR δ (ppm)、形態及び旋光度
40	<p>2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.46–7.58 (m, 4H), 7.33 (s, NH), 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.91–5.01 (m, 1H), 4.76–4.83 (m, 2H), 2.28–2.44 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+8.1, c=1.00, MeOH</p>
41	<p>2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)-N-プロピルアセトアミド</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.51 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.86–4.96 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.07–3.19 (m, 2H), 2.17–2.36 (m, 1H), 1.43–1.57 (m, 2H), 1.06–1.16 (m, 3H), 0.82–0.93 (m, 6H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+51.3, c=1.00, MeOH</p>
42	<p>N, N-ジメチル-2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) δ: 7.53 (br. s., 4H), 7.01–7.03 (m, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 5.07–5.22 (m, 2H), 4.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.5Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+59.6, c=0.66, MeOH</p>

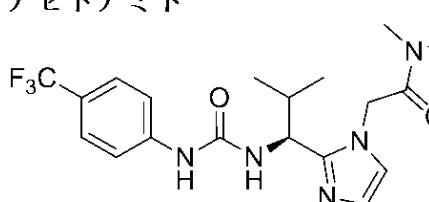
10

20

30

40

50

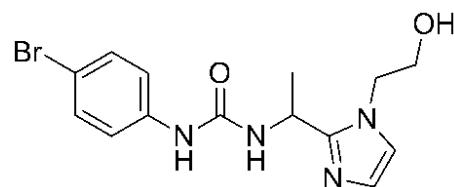
42	<p>N, N-ジメチル-2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド</p> 	<p>¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) δ: 7.53 (br. s., 4H), 7.01–7.03 (m, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 5.07–5.22 (m, 2H), 4.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.5Hz, 3H)。</p> <p>白色固体</p> <p>[α] D=+59.6, c=0.66, MeOH</p>
----	---	--

【0176】

実施例7

化合物13

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - { 1 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] エチル } 尿素



10

【0177】

密閉された管中の化合物5 (150 mg、0.49 mmol) 及びDMF 2 mLの25の溶液に、炭酸カリウム (100 mg、0.75 mmol) 及び2 - ブロモエタノール (0.10 mL、1.50 mmol) を加えた。得られた混合物を80 °Cで36時間攪拌した。混合物を油状物へと濃縮して、水 (4 mL) でクエンチして、生成物を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。層を分離して、有機層は水、塩水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥して、濾過して、濾液は減圧下で濃縮した。残渣をメタノール : ジクロロメタン (1 : 9) を使用してシリカゲル上で中圧液体クロマトグラフィーにより精製し、化合物13を白色固体として得た。

【0178】

20

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) : 7.22 - 7.40 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.21 - 4.37 (m, 1H), 4.01 - 4.15 (m, 1H), 3.72 - 3.89 (m, 2H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0179】

実施例8

生物学的データ

一般式Iによる化合物の生物活性を下の表7に示す。FPR2を安定して発現するCH₀-G16細胞を培養した (F12、10%FBS、1%PSA、400 μg / mLジエネテシン及び50 μg / mLハイグロマイシン)。一般的に実験の前日に、18,000細胞 / ウェルを、ポリ-D-リシンでコーティングされた384ウェルクリアボトムプレートに蒔いた。翌日、スクリーニング化合物誘導カルシウム活性をFLIPR^{Tetra}で測定した。EP3及びMu1t1PROBEロボット液体操作装置を使用して、薬剤プレートを384ウェルマイクロプレートに作製した。化合物を0.61 ~ 10,000 nMの範囲の濃度で試験した。結果を、EC₅₀ (nM) 及び有効値として示した。

30

表7

番号	IUPAC名	構造	F P R 2 G a 1 6 – C H O E C ₅₀ (% e f f)
1	1 – (4 – ブロモフェニル) – 3 – [1 – (1 H – イミダゾール – 2 – イル) プロピル] 尿素		898 nM (0.87)
2	1 – (4 – ブロモフェニル) – 3 – [(1 S) – 1 – (1 H – イミダゾール – 2 – イル) ブチル] 尿素		2071 nM (0.43)
3	1 – (4 – ブロモフェニル) – 3 – [(1 S) – 1 – (1 H – イミダゾール – 2 – イル) – 2 – メチルプロピル] 尿素		46 nM (0.98)
4	1 – (4 – ブロモフェニル) – 3 – (1 H – イミダゾール – 2 – イルメチル) 尿素		175 nM (0.83)
5	1 – (4 – ブロモフェニル) – 3 – [1 – (1 H – イミダゾール – 2 – イル) エチル] 尿素		401 nM (0.70)
6	1 – [1 – (1 H – イミダゾール – 2 – イル) プロピル] – 3 – [4 – (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素		199 nM (1.01)

10

20

30

7	[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル		439 nM (0.81)
8	{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ブチル]-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル		1091 nM (0.80)
9	{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}ブチル]-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸tert-ブチル		1288 nM (0.09)
10	{2-[(1S)-1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸tert-ブチル		20 1107 nM (0.86)
11	[2-({[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル		30 400 nM (0.72)

12	[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル		>2000 nM (0.43)
13	1-(4-ブロモフェニル)-3-{1-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチル}尿素		200 nM (0.87)
14	2-[2-({[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル		584 nM (0.76)
15	{2-[1-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル		332 nM (0.90)
16	[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸		47 nM (0.85)
17	[2-({[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸		3281 nM (0.72)

10

20

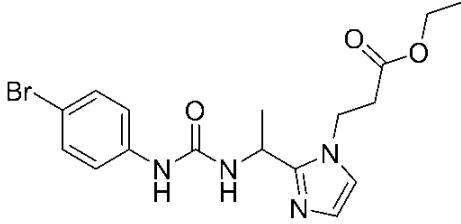
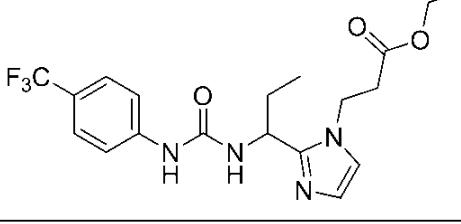
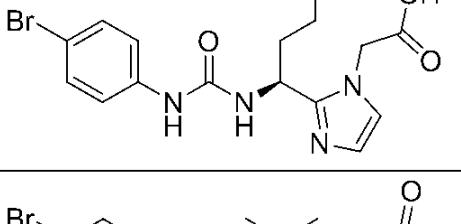
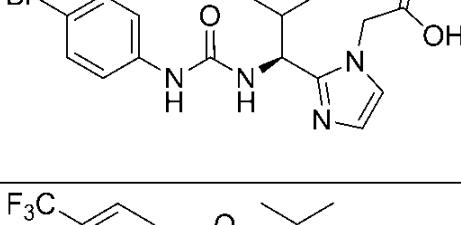
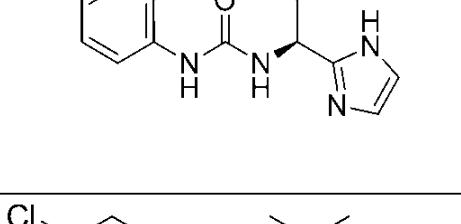
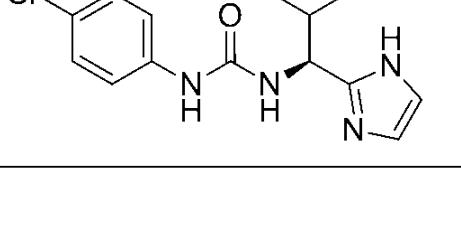
30

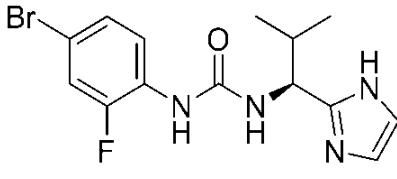
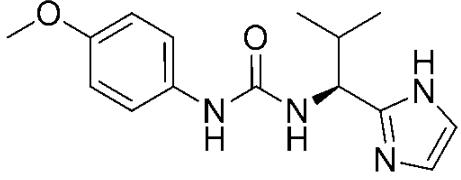
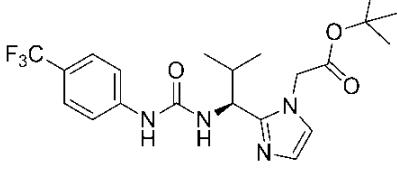
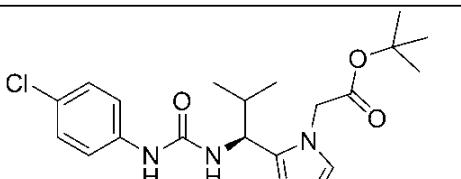
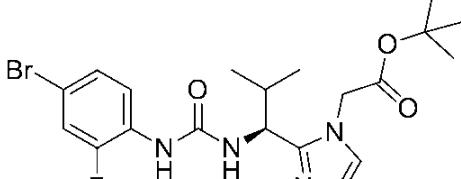
18	[2-(1-{[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸		30 nM (0.94)
19	2-[2-({[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸		270 nM (0.77)
20	3-[2-(1- {[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸		42 nM (1.12)
21	{2-[1- {[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸		6.6 nM (0.99)
22	3-{2-[1- {[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロパン酸		23 nM (0.91)
23	3-[2-(1- {[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ}プロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル		1212 nM (0.96)

10

20

30

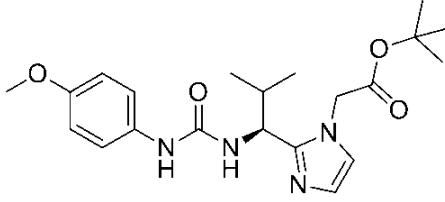
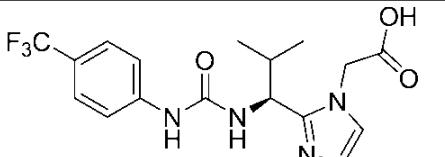
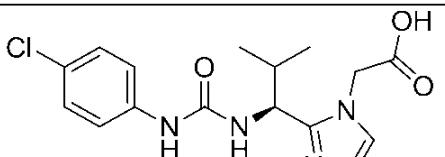
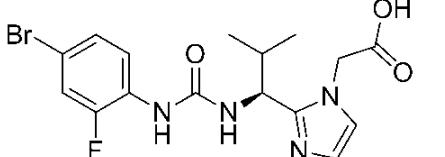
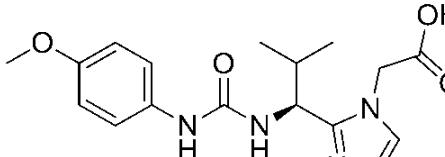
24	3-[2-(1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ)エチル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル		734 nM (0.31)	
25	3-[2-[1-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)プロピル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸エチル		1106 nM (0.93)	10
26	{2-[[(1S)-1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		173 nM (0.75)	
27	{2-[[(1S)-1-[(4-ブロモフェニル)カルバモイル]アミノ]-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		46 nM (0.95)	20
28	1-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素		4 nM (1.05)	
29	1-(4-クロロフェニル)-3-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]尿素		9 nM (0.96)	30

30	1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)- 2-メチルプロピル]尿素		8 nM (0.87)
31	1-[(1S)-1-(1H-イミダゾール-2-イル)- 2-メチルプロピル]-3-(4-メトキシフェニル)尿素		109 nM (1.24)
32	t e r t -ブチル(2-{ (1S)-2-メチル-1- -[[(4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ] プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸 尿素		ND
33	{2-[(1S)-1- {[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)- 2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸 t e r t -ブチル		361 nM (0.77)
34	{2-[(1S)-1- {[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)- 2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸 t e r t -ブチル		855 nM (0.87)

10

20

30

35	<chem>CC(C)(C)CC(C(=O)N[C@@H](C(C(=O)O)C1=CN=CC1)C(=O)Nc2ccc(O)cc2)C(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem> {2-[(1S)-1-({[(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸tert-ブチル		139 nM (0.78)
36	<chem>CC(C)(C)CC(C(=O)N[C@@H](C(C(=O)O)C1=CN=CC1)C(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem> {2-[(1S)-2-メチル-1-[({[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		3 nM (1.00)
37	<chem>CC(C)(C)CC(C(=O)N[C@@H](C(C(=O)O)C1=CN=CC1)C(=O)Nc2ccc(Cl)cc2)C(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem> {2-[(1S)-1-({[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		40 nM (0.95)
38	<chem>CC(C)(C)CC(C(=O)N[C@@H](C(C(=O)O)C1=CN=CC1)C(=O)Nc2ccc(F)cc2)C(=O)Nc3ccc(Br)cc3</chem> {2-[(1S)-1-({[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		14 nM (1.21)
39	<chem>CC(C)(C)CC(C(=O)N[C@@H](C(C(=O)O)C1=CN=CC1)C(=O)Nc2ccc(O)cc2)C(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem> {2-[(1S)-1-({[(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-2-メチルプロピル]-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸		106 nM (0.85)

10

20

30

40	2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド		43 nM (0.96)
41	2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)-N-プロピルアセトアミド		206 nM (1.01)
42	N, N-ジメチル-2-(2-{(1S)-2-メチル-1-[({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド		277 nM (0.96)

N D : 同定されず

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 27/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4172
A 6 1 K 31/417 (2006.01)	A 6 1 P 27/04
	A 6 1 K 31/417

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(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 100111796
弁理士 服部 博信

(74)代理人 100156982
弁理士 秋澤 慈

(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 92660 ニューポート ビーチ アズール アベニュー
2341

(72)発明者 ドゥオン ティエン ティー¹⁰
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92688 ランチョ サンタ マルガリータ ミスルト

(72)発明者 ガースト マイケル イー²
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92660 ニューポート ビーチ ラケタ ドライブ
627

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2013/062947 (WO, A1)
国際公開第2013/122953 (WO, A1)
特表2010-533158 (JP, A)
特表2010-501534 (JP, A)
国際公開第2007/086584 (WO, A1)
RN : 1549726-72-8, 1497615-40-3, 1496192-08-5, 1495589-21-3, 1492584-16-3, 1491331-55-5, 1483
807-63-1, 1481663-62-0, 1479511-24-4, 1479406-85-3, 1477542-70-3, 1466794-83-1, 1466226-97-0
, 1444645-49-1, 1428092-78-7, 1424349-94-9, 1423602-69-0, 1379170-34-9, 1378970-43-4, 1378482
-06-4, 1378391-54-8, 1378385-01-3, Registry(STN), 2014年 2月19日

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C 07 D 233 / 64
C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)