

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4991520号
(P4991520)

(45) 発行日 平成24年8月1日(2012.8.1)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22

請求項の数 1 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-504030 (P2007-504030)	(73) 特許権者	505005049
(86) (22) 出願日	平成17年3月14日 (2005.3.14)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(65) 公表番号	特表2007-529537 (P2007-529537A)		ズ カンパニー
(43) 公表日	平成19年10月25日 (2007.10.25)		アメリカ合衆国, ミネソタ州 55133
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/008576		-3427, セント ポール, ポスト オ
(87) 国際公開番号	W02005/089317		フィス ボックス 33427, スリーエ
(87) 国際公開日	平成17年9月29日 (2005.9.29)		ム センター
審査請求日	平成20年2月21日 (2008.2.21)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	60/553,148		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成16年3月15日 (2004.3.15)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫応答調節剤製剤および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の：

0.001重量%～5.0重量%の、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン；

0.02重量%～0.2重量%の、ソルビン酸、そのエステル、その塩、およびそれらの組合せからなる群より選択される、ソルビン酸保存剤；

0～10.0重量%のプロピレングリコール；

0.05重量%～0.2重量%のメチルパラベン；

0.001重量%～0.2重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシルエン、またはそれらの組合せ；

0～0.1重量%のエチレンジアミン四酢酸、その水和物、その塩、その塩の水和物、またはそれらの組合せ；

1重量%～30重量%のイソステアリン酸；

1重量%～15重量%の、中鎖トリグリセリド；

0.2重量%～2.0重量%のカルボマー；

0.1重量%～6.0重量%のポロキサマー；および水；

を含む、医薬製剤であって、ここで、該製剤は、4.0～6.0のpHを有し、また上記重量パーセントは、前記製剤の全重量を基準としたものである、前記製剤。

10

20

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮特許出願第60/553148号(2004年3月15日出願)の優先権を主張するものであり、その仮出願を参照により本明細書に援用する。

【0002】

近年、免疫系を調節する化合物を発見するために、多大の努力が払われてきた。サイトカイン誘導および免疫調節活性が実証された、そのような化合物の例は、以下の特許に開示されている：米国特許第4,689,338号明細書；米国特許第4,929,624号明細書；米国特許第5,266,575号明細書；米国特許第5,268,376号明細書；米国特許第5,346,905号明細書；米国特許第5,352,784号明細書；米国特許第5,389,640号明細書；米国特許第5,446,153号明細書；米国特許第5,482,936号明細書；米国特許第5,756,747号明細書；米国特許第6,110,929号明細書；米国特許第6,194,425号明細書；米国特許第6,331,539号明細書；米国特許第6,376,669号明細書；米国特許第6,451,810号明細書；米国特許第6,525,064号明細書；米国特許第6,541,485号明細書；米国特許第6,545,016号明細書；米国特許第6,545,017号明細書；米国特許第6,573,273号明細書；米国特許第6,656,938号明細書；米国特許第6,660,735号明細書；米国特許第6,660,747号明細書；米国特許第6,664,260号明細書；米国特許第6,664,264号明細書；米国特許第6,664,265号明細書；米国特許第6,667,312号明細書；米国特許第6,670,372号明細書；米国特許第6,677,347号明細書；米国特許第6,677,348号明細書；米国特許第6,677,349号明細書；米国特許第6,683,088号明細書；米国特許第6,756,382号明細書；米国特許第6,797,718号明細書；米国特許第6,818,650号明細書；および米国特許出願公開第2004/0091491号明細書；米国特許出願公開第2004/0147543号明細書；および米国特許出願公開第2004/0176367号明細書。

【0003】

これらの化合物の多くは、免疫応答調節剤(IRM)とも呼ばれ、小さな有機分子、たとえばイミダゾキノリンアミン誘導体(たとえば米国特許第4,689,338号明細書参照)であるが、その他のタイプの化合物も数多く知られており(たとえば、米国特許第5,446,153号明細書参照)、さらに多くのものが見いだされつつある。

【0004】

IRM化合物を含む医薬製剤が、米国特許第5,238,944号明細書；米国特許第5,939,090号明細書；および米国特許第6,425,776号明細書；欧州特許第0394026号明細書；ならびに米国特許出願公開第2003/0199538号明細書に開示されている。そのような製剤の多くには、メチルパラベン、ソルビン酸、プロピレングリコールなどの保存剤が含まれる。

【0005】

それらのIRM化合物の抗ウイルス活性および抗腫瘍活性における機序は、実質的には、様々な重要なサイトカイン(たとえば、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子など)の誘導により免疫応答が亢進されることによると考えられている。そのような化合物は、ある種の単球/マクロファージ誘導サイトカインの迅速な放出を刺激して、B細胞を活性化して抗体を分泌させることができ、そのことが、それらIRM化合物の抗ウイルス活性および抗腫瘍活性における重要な役割を果たしていることが観察された。それらの化合物に対する主要な免疫活性化レスポンスの一つが、インターフェロン(IFN) - 産生の誘導であって、それは、急性の抗ウイルス活性および抗腫瘍活性において極めて重要であると考えられる。さらに、その他のサイトカイン、たとえば、腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン-1(IL-1)およびIL-6の上方制御もまた、有益

10

20

30

40

50

である可能性がある活性であって、それらの化合物の抗ウイルス性能および抗腫瘍性能に寄与していると考えられる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、それらの重要性ならびに有益可能性の観点から、それらユニークな化合物の新規な製剤が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

IRMの有益な効果がいくつか知られてはいるが、特定な部位における特定な症状を処置するために、IRM化合物を局所投与することにより治療的な効果を得る可能性が、各種の因子により妨害される恐れがある。そのような因子の例を挙げれば、たとえば、その製剤を適用した皮膚の刺激反応；製剤の洗い落とし；製剤におけるそのIRM化合物の不溶性および/または分解；製剤の物理的不安定性（たとえば、成分の分離、増粘、有効成分の沈降/凝集など）；賦形剤の分解；不十分な浸透性；および局所的に適用したIRM化合物の、好ましくない全身送達などである。

【0008】

ソルビン酸と組み合わせた、5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン部分を含むIRM化合物の製剤は、IRM化合物とソルビン酸の両方の安定性が損なわれる可能性があることが、今や見いだされた。しかしながら、製剤に対して薬学的に許容される抗酸化剤化合物を添加することによって、IRM化合物およびソルビン酸の分解を抑制し、それによって高い安定性が得られることもさらに見いだされた。ソルビン酸ならびに関連する塩およびエステルは、保存剤システムとして使用されることが多く、多回投与ディスプレイ製剤において使用するのには特に好適であるが（たとえば、米国特許第6,245,776号明細書（スクベルチンスキー（Skwierczyński）ら）参照）、製剤においては安定性が重要な問題となり、製品の有効期間を短縮したり、規制当局の承認が困難とさえなったりする可能性がある。

【0009】

具体的には、5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン部分を含むIRMが、ソルビン酸のような保存剤と相互作用して、その結果、IRMと保存剤の両方の濃度を（新たに調製した製剤における初期濃度に比較して）低下させると共に、望ましくない不純物を生成させる、と考えられる。いかなる特定の理論または機序に拘束されることを望むものではないが、それらのIRMが、ソルビン酸保存剤の自動酸化により生成する中間体および反応生成物と相互作用を有すると仮定される。

【0010】

抗酸化剤として機能する化合物を添加することにより、安定性を改良することが可能であることが見いだされた。抗酸化剤には、水素原子を供与する官能基を有しているのが、有利である。さらに、抗酸化剤化合物が、IRM化合物およびソルビン酸と共に含まれている場合には、キレート化剤を添加することにより、その製剤の安定性をさらに改良することが可能である。

【0011】

一つの実施態様において、本発明は以下のものを含む医薬製剤を提供する：5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン部分を有する免疫応答調節剤（IRM）化合物；ソルビン酸、そのエステル、その塩、またはそれらの組合せを含む保存剤システム；および抗酸化剤。

【0012】

本明細書に記載される各種の製剤において、キレート化剤が含まれていれば、さらに有利である。さらに、脂肪酸、その脂肪酸と混和性で、7個以上の炭素原子のヒドロカルビル基を有する疎水性、非プロトン性成分、またはそれらの組合せもまた、本明細書に記載される各種の製剤に含まれていてもよい。

10

20

30

40

50

【0013】

たとえば、別な実施態様においては、本発明は、以下のものを含む医薬製剤を提供する：5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン部分を有する免疫応答調節剤（IRM）化合物；ソルビン酸、そのエステル、その塩、およびそれらの組合せからなる群より選択されるソルビン酸保存剤を含む、保存剤システム；官能基を供与する水素原子を有する、抗酸化剤；脂肪酸；および前記脂肪酸と混和性があり、7個以上の炭素原子のヒドロカルビル基を有する、疎水性、非プロトン性成分。キレート化剤が含まれているのも有利である。

【0014】

別な実施態様においては、本発明は、以下のものを含む医薬製剤を提供する：0.001重量%～5.0重量%の、5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン部分を有する免疫応答調節剤（IRM）化合物（好ましくは、イミダゾナフチリジンアミン、より好ましくは、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン）；保存剤システム；0.001重量%～0.2重量%の、水素原子を供与する官能基を有する抗酸化剤；0～0.1重量%の、キレート化剤；1重量%～30重量%の、脂肪酸；1重量%～15重量%の、中鎖トリグリセリド；0.2重量%～2.0重量%の、増粘剤；0.1重量%～6.0重量%の、乳化剤；および水；ここで、その製剤は、4.0～6.0のpHを有し、またその重量パーセントは、製剤の全重量を基準としたものである。この実施態様においては、保存剤システムには以下のものが含まれる：0.02重量%～0.2重量%の、ソルビン酸、そのエステル、その塩、およびそれらの組合せからなる群より選択される、ソルビン酸保存剤；0～10.0重量%の、保存剤可溶性増強剤；および0.05重量%～0.2重量%の、二次的保存剤化合物。

【0015】

本発明のある種の実施態様には、たとえばセルロースエーテルおよびカルボマーから選択されるような、親水性粘度調節剤（hydrophilic viscosity agent）が含まれる。使用する場合には、親水性粘度調節剤を0.2重量%～2.0重量%の量で存在させるのが好ましい。その他の有用な添加物としては、たとえば、pH調節剤、乳化剤、またはそれらの組合せが挙げられる。

【0016】

本発明はさらに、方法も提供する。

【0017】

一つの実施態様において、本発明は、以下のものを含む医薬製剤を安定化させるための方法を提供する：5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン部分を有する免疫応答調節剤（IRM）化合物；およびソルビン酸、そのエステル、その塩、およびそれらの組合せからなる群より選択されるソルビン酸保存剤を含む、保存剤システム。その方法には、製剤に抗酸化剤および、場合によってはキレート化剤を添加することも含まれる。

【0018】

また別な実施態様においては、本発明は、皮膚表面に免疫応答調節剤（IRM）を送達させるための方法を提供する。その方法には、本発明の製剤を選択すること、および皮膚表面および/または粘膜表面へその選択された製剤を適用することが含まれる。

【0019】

また別な実施態様においては、本発明は、皮膚に関連する状態（特に、光線性角化症）を治療する方法を提供する。その方法には、それを必要とする患者の皮膚表面に、本発明の医薬製剤を適用することが含まれる。

【0020】

本明細書で使用するとき、「ソルビン酸保存剤」という用語は、ソルビン酸、ソルビン酸のエステル、ソルビン酸の塩、またはそれらの組合せを意味する。

【0021】

10

20

30

40

50

本明細書で使用するとき、「実質的に一定に保たれる」という用語は、少なくとも6ヶ月間、40%、相対湿度75%で貯蔵した場合に、IRM含有製剤の中のソルビン酸保存剤の濃度が、その初期濃度（すなわち、最初に製剤したときの濃度）の15%を超えて減少することがない、ということの意味する。

【0022】

本明細書で使用するとき、「a」または「an」または「the」は、「少なくとも1種」と言い換え可能に使用され、その表された要素の「1種または複数」を意味する。

【0023】

上述の本発明についてのまとめは、本発明の開示された実施態様のそれぞれ、またはすべての実施についての記述を意図したものでない。以下の記述において、実施態様の例を挙げてより具体的に説明する。本出願のいくつかの場所においては、例を列挙することによってして見本を示しているが、それらの例を種々組み合わせて使用することも可能である。それぞれの場合において、引用したリストは代表的な群を与えているだけのことであって、すべてを網羅したリストと受け取ってはならない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

本発明は、5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン、ソルビン酸保存剤（すなわち、ソルビン酸、ソルビン酸のエステル、ソルビン酸の塩、またはそれらの組合せ）を含む保存剤システムを含む、免疫応答調節剤を含む医薬製剤を提供する。驚くべきことには、そのような製剤は、抗酸化剤、より好ましくは水素原子を供与する官能基を有する抗酸化剤を組み入れることによって、安定化される。追加の安定性、特に抗酸化剤の安定性は、キレート化剤を組み入れることにより得ることができる。

【0025】

抗酸化剤および任意成分のキレート化剤を使用することによって、少なくとも6ヶ月間、40%、相対湿度75%で貯蔵した場合に、IRM含有製剤中のソルビン酸保存剤の濃度が、初期濃度（すなわち、最初に製剤したときの濃度）に対して、実質的に一定に保たれる。

【0026】

本明細書で使用するとき、「実質的に一定に保たれる」という用語は、少なくとも6ヶ月間、40%、相対湿度75%で貯蔵した場合に、IRM含有製剤の中のソルビン酸保存剤の濃度が、その初期濃度（すなわち、最初に製剤したときの濃度）の15%を超えて減少することがない、ということの意味する。少なくとも6ヶ月間、40%、相対湿度75%で貯蔵した場合に、IRM含有製剤の中のソルビン酸保存剤の濃度が、初期濃度の10%を超えて減少しないのが好ましい。少なくとも6ヶ月間、40%、相対湿度75%で貯蔵した場合に、IRM含有製剤の中のソルビン酸保存剤の濃度が、初期濃度の5%を超えて減少しないのがより好ましい。

【0027】

ある種の実施態様においては、本明細書に記載される製剤は、水中油型乳剤たとえばクリーム剤またはローション剤の形態とすることができる。そのような乳剤には、1種または複数のIRM化合物、そのIRM化合物（1種または複数）を可溶化させるに十分な量の脂肪酸、疎水性、非プロトン性成分を含む油相；ならびに保存剤システム、および親水性増粘剤を含む水相を含むことができる。そのような成分、さらには本明細書に記載される製剤のその他すべてが薬学的に許容されるものであるのが好ましい。

【0028】

免疫応答調節剤

一つの態様において、本発明は、5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジン部分を含む免疫応答調節剤を含む製剤を提供する。

【0029】

免疫応答調節剤化合物（「IRM」）としては、生理活性の強い免疫調節活性を有する化合物が挙げられ、そのような活性には抗ウイルス活性および抗腫瘍活性が含まれるが

10

20

30

40

50

、それらに限定される訳ではない。ある種のIRMは、サイトカインの産生および分泌を調節する。たとえば、ある種のIRM化合物は、サイトカイン、たとえば、I型インターフェロン、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、MIP-1、および/またはMCP-1の産生と分泌を誘導する。別な例を挙げれば、ある種のIRM化合物は、ある種のT_H2サイトカイン、たとえばIL-4およびIL-5の産生および分泌を抑制することができる。それらに加えて、いくつかのIRM化合物はIL-1およびTNFを抑制するとされている(米国特許第6,518,265号明細書)。

【0030】

本発明において使用するのに適したIRM化合物としては、5員の窒素含有複素環に縮合された2-アミノピリジンを含む化合物が挙げられる。そのような化合物の例としては以下のようなものが挙げられる：たとえばイミダゾキノリンアミンたとえば(これらに限定される訳ではない)、置換イミダゾキノリンアミン、たとえば、アミド置換イミダゾキノリンアミン、スルホンアミド置換イミダゾキノリンアミン、尿素置換イミダゾキノリンアミン、アリーールエーテル置換イミダゾキノリンアミン、ヘテロシクリックエーテル置換イミダゾキノリンアミン、アミドエーテル置換イミダゾキノリンアミン、スルホンアミドエーテル置換イミダゾキノリンアミン、尿素置換イミダゾキノリンエーテル、チオエーテル置換イミダゾキノリンアミン、および6-、7-、8-、もしくは9-アリーール置換またはヘテロアリーール置換イミダゾキノリンアミン；テトラヒドロイミダゾキノリンアミンたとえば(これらに限定される訳ではない)、アミド置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、スルホンアミド置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、尿素置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、アリーールエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、ヘテロシクリックエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、アミドエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、スルホンアミドエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、尿素置換テトラヒドロイミダゾキノリンエーテル、およびチオエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン；イミダゾピリジンアミンたとえば(これらに限定される訳ではない)、アミド置換イミダゾピリジンアミン、スルホンアミド置換イミダゾピリジンアミン、尿素置換イミダゾピリジンアミン、アリーールエーテル置換イミダゾピリジンアミン、ヘテロシクリックエーテル置換イミダゾピリジンアミン、アミドエーテル置換イミダゾピリジンアミン、スルホンアミドエーテル置換イミダゾピリジンアミン、尿素置換イミダゾピリジンエーテル、およびチオエーテル置換イミダゾピリジンアミン；1,2-架橋イミダゾキノリンアミン；6,7-縮合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン；イミダゾナフチリジンアミン；テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン；オキサゾロキノリンアミン；チアゾロキノリンアミン；オキサゾロピリジンアミン；チアゾロピリジンアミン；オキサゾロナフチリジンアミン；チアゾロナフチリジンアミン；イミダゾキノリン-1,4-ジアミン；およびピリジンアミン、キノリンアミン、テトラヒドロキノリンアミン、ナフチリジンアミン、またはテトラヒドロナフチリジンアミンに縮合した1H-イミダゾダイマー。

【0031】

それらの免疫応答調節剤化合物、それらの製造方法、それらの使用方法、およびそれらを含む組成物は、以下の特許に開示されている：米国特許第4,689,338号明細書；米国特許第4,929,624号明細書；米国特許第4,988,815号明細書；米国特許第5,037,986号明細書；米国特許第5,175,296号明細書；米国特許第5,238,944号明細書；米国特許第5,266,575号明細書；米国特許第5,268,376号明細書；米国特許第5,346,905号明細書；米国特許第5,352,784号明細書；米国特許第5,367,076号明細書；米国特許第5,389,640号明細書；米国特許第5,395,937号明細書；米国特許第5,446,153号明細書；米国特許第5,482,936号明細書；米国特許第5,693,811号明細書；米国特許第5,741,908号明細書；米国特許第5,756,747号明細書；米国特許第5,939,090号明細書；米国特許第6,039,969号明細

10

20

30

40

50

書；米国特許第6,069,149号明細書；米国特許第6,083,505号明細書；
 米国特許第6,110,929号明細書；米国特許第6,194,425号明細書；米国
 特許第6,245,776号明細書；米国特許第6,331,539号明細書；米国特許
 第6,376,669号明細書；米国特許第6,451,810号明細書；米国特許第6
 ,525,064号明細書；米国特許第6,541,485号明細書；米国特許第6,5
 45,016号明細書；米国特許第6,545,017号明細書；米国特許第6,558
 ,951号明細書；米国特許第6,573,273号明細書；米国特許第6,656,9
 38号明細書；米国特許第6,660,735号明細書；米国特許第6,660,747
 号明細書；米国特許第6,664,260号明細書；米国特許第6,664,264号明
 細書；米国特許第6,664,265号明細書；米国特許第6,667,312号明細書
 ；米国特許第6,670,372号明細書；米国特許第6,677,347号明細書；米
 国特許第6,677,348号明細書；米国特許第6,677,349号明細書；米国特
 許第6,683,088号明細書；米国特許第6,743,920号明細書；米国特許第
 6,756,382号明細書；米国特許第6,797,718号明細書；および米国特許
 第6,818,650号明細書；欧州特許第0394026号明細書；米国特許出願
 公開第2002/0016332号明細書；米国特許出願公開第2002/005551
 7号明細書；米国特許出願公開第2002/0110840号明細書；米国特許出願公開
 第2003/0133913号明細書；米国特許出願公開第2003/0161797号
 明細書；米国特許出願公開第2003/0199538号明細書；米国特許出願公開第2
 004/0014779号明細書；米国特許出願公開第2004/0147543号明細
 書；米国特許出願公開第2004/0175336号明細書；米国特許出願公開第200
 4/0176367号明細書；米国特許出願公開第2004/0180919号明細書；
 米国特許出願公開第2004/0181130号明細書；米国特許出願公開第2004/
 0181211号明細書；米国特許出願公開第2004/0192585号明細書。

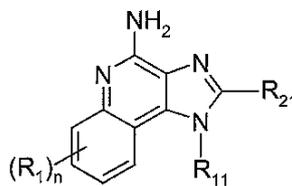
10

20

【0032】

上述のように、本発明において有用なIRM化合物の多くのものは免疫調節活性を示した。本発明のある種の実施態様においては、IRM化合物は、下記の式I~Vの一つにより定義される1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン：

【化1】



I

[式中、

R₁₁は、1~10個の炭素原子のアルキル、1~6個の炭素原子のヒドロキシアルキル、
 アシルオキシアルキル（ここでそのアシルオキシ部分は、2~4個の炭素原子のアルカ
 ノイルオキシまたはベンゾイルオキシであり、そしてそのアルキル部分は1~6個の炭素
 原子を含む）、ベンジル、（フェニル）エチルおよびフェニルから選択されるが、前記ベン
 ジル、（フェニル）エチルまたはフェニル置換基は、場合によっては、1~4個の炭素
 原子のアルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシおよびハロゲンから独立して選択され
 る1個または2個の部分によって前記ベンゼン環の上で置換されているが、ただし、前記
 ベンゼン環が2個の前記部分によって置換されている場合には、前記部分が合わせて6個
 以下の炭素原子を含み；

40

R₂₁は、水素、1~8個の炭素原子のアルキル、ベンジル、（フェニル）エチルおよび
 フェニルから選択されるが、前記ベンジル、（フェニル）エチルまたはフェニル置換基は

50

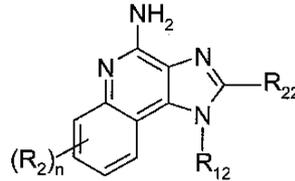
、場合によっては、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個または2個の部分によって前記ベンゼン環の上で置換されているが、ただし、前記ベンゼン環が2個の前記部分によって置換されている場合には、前記部分が合わせて6個以下の炭素原子を含み；

それぞれの R_1 は独立して、1～4個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、および1～4個の炭素原子のアルキルから選択され、 n は0～2の整数であるが、ただし、 n が2の場合には、前記 R_1 基は合わせて6個以下の炭素原子を含む]

【0033】

【化2】

10



II

[式中、

R_{12} は、2～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルケニルおよび置換された2～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルケニル（ここで前記置換基は、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルおよび3～6個の炭素原子を含むシクロアルキルから選択される）；および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルによって置換された3～6個の炭素原子を含むシクロアルキルから選択され；そして

R_{22} は、水素、1～8個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル、ベンジル、（フェニル）エチルおよびフェニルから選択されるが、前記ベンジル、（フェニル）エチルまたはフェニル置換基は、場合によっては、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルコキシ、およびハロゲンから独立して選択される1個または2個の部分によって前記ベンゼン環の上で置換されているが、ただし、前記ベンゼン環が2個のそのような部分によって置換されている場合には、前記部分が合わせて6個以下の炭素原子を含み；そして

それぞれの R_2 は独立して、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルコキシ、ハロゲン、および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルから選択され、そして、 n は0～2の整数であるが、ただし、 n が2の場合には、前記 R_2 基は合わせて6個以下の炭素原子を含む]

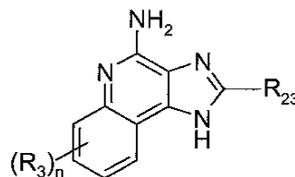
【0034】

【化3】

20

30

40



III

[式中、

R_{23} は、水素、1～8個の炭素原子の直鎖または分岐鎖のアルキル、ベンジル、（フェニル）エチルおよびフェニルから選択されるが、前記ベンジル、（フェニル）エチルまた

50

はフェニル置換基は、場合によっては、1～4個の炭素原子の直鎖または分岐鎖のアルキル、1～4個の炭素原子の直鎖または分岐鎖のアルコキシ、およびハロゲンから独立して選択される1個または2個の部分によって前記ベンゼン環の上で置換されているが、ただし、前記ベンゼン環が2個のそのような部分によって置換されている場合には、前記部分が合わせて6個以下の炭素原子を含み；そして

それぞれの R_3 は独立して、1～4個の炭素原子の直鎖または分岐鎖のアルコキシ、ハロゲン、および1～4個の炭素原子の直鎖または分岐鎖のアルキルから選択され、そして n は0～2の整数であるが、ただし、 n が2の場合には、前記 R_3 基は合わせて6個以下の炭素原子を含む]

【0035】

【化4】

10



IV

20

[式中、

R_{14} は、 $-CHR_xR_y$ であるが、ここで R_y は水素または炭素-炭素結合であるが、ただし、 R_y が水素である場合には、 R_x は、1～4個の炭素原子のアルコキシ、1～4個の炭素原子のヒドロキシルアルコキシ、2～10個の炭素原子の1-アルキニル、テトラヒドロピラニル、アルコキシアルキル(ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そしてそのアルキル部分は1～4個の炭素原子を含む)、または2-、3-、もしくは4-ピリジルであり、そしてさらに、ただし、 R_y が炭素-炭素結合の場合には、 R_y と R_x が合体して、場合によってはヒドロキシおよび1～4個の炭素原子のヒドロキシルアルキルから独立して選択される1個または複数の置換基を用いて置換された、テトラヒドロフラニル基を形成し；

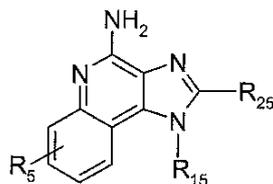
R_{24} は、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、フェニル、および置換フェニル(ここで、その置換基は、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、およびハロゲンから選択される)から選択され；そして

R_4 は、水素、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルコキシ、ハロゲン、および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルから選択される]

【0036】

【化5】

30



V

40

[式中、

R_{15} は、水素；1～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル、および置換された1～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル(ここで前記置換基は、

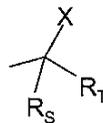
50

3～6個の炭素原子を含むシクロアルキル、および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルにより置換された3～6個の炭素原子を含むシクロアルキルから選択される)；

2～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルケニル、および置換された2～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル(ここで前記置換基は、3～6個の炭素原子を含むシクロアルキル、および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルにより置換された3～6個の炭素原子を含むシクロアルキルから選択される)；1～6個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル(ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そのアルキル部分は1～6個の炭素原子を含む)；アシルオキシアルキル(ここでそのアシルオキシ部分は2～4個の炭素原子のアルカノイルオキシまたはベンゾイルオキシであり、そしてそのアルキル部分は1～6個の炭素原子を含む)；ベンジル；(フェニル)エチル；およびフェニル；(前記ベンジル、(フェニル)エチルまたはフェニル置換基は、場合によっては、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、およびハロゲンから独立して選択される1個または2個の部分によって前記ベンゼン環の上で置換されているが、ただし、前記ベンゼン環が2個の前記部分によって置換されている場合には、前記部分が合わせて6個以下の炭素原子を含む)から選択され；

R₂₅は次式であるが、

【化6】



ここで、

R_SおよびR_Tは独立して、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、フェニル、および置換フェニル(ここで、その置換基は、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、およびハロゲンから選択される)から選択され；

Xは、1～4個の炭素原子を含むアルコキシ、アルコキシアルキル(ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そしてそのアルキル部分は1～4個の炭素原子を含む)、1～4個の炭素原子のヒドロキシアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル、アルキルアミド(ここでそのアルキル基は1～4個の炭素原子を含む)、アミノ、置換アミノ(ここでその置換基は、アルキルまたは1～4個の炭素原子のヒドロキシアルキルである)、アジド、クロロ、ヒドロキシ、1-モルホリノ、1-ピロジジノ、1～4個の炭素原子のアルキルチオから選択され；そして

R_Sは、水素、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルコキシ、ハロゲン、および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルから選択される] および、上述のすべてのものの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【0037】

別な実施態様においては、IRM化合物は、下記の式VIにより定義される6,7縮合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン：

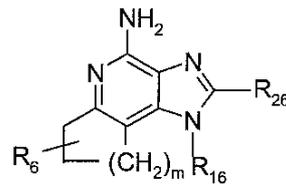
10

20

30

40

【化7】



VI

10

[式中、

mは、1、2、または3であり；

R₁₆は、水素；3個、4個または5個の炭素原子のシクリックアルキル；1～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル、および置換された1～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル（ここで前記置換基は、3～6個の炭素原子を含むシクロアルキル、および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルにより置換された3～6個の炭素原子を含むシクロアルキルから選択される）；1～10個の炭素原子と1個または複数のフッ素または塩素原子を含む、フルオロ-またはクロロアルキル；2～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルケニル、および置換された2～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル（ここで前記置換基は、3～6個の炭素原子を含むシクロアルキル、および1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキルにより置換された3～6個の炭素原子を含むシクロアルキルから選択される）；1～6個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル（ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そのアルキル部分は1～6個の炭素原子を含む）；アシルオキシアルキル（ここでそのアシルオキシ部分は、2～4個の炭素原子のアルカノイルオキシまたはベンゾイルオキシであり、そしてそのアルキル部分は1～6個の炭素原子を含む）、ただし、そのようなアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはアシルオキシアルキル基はいずれも、窒素原子に直接結合した完全に炭素置換された炭素原子を含まず；ベンジル；（フェニル）エチル；およびフェニル；（前記ベンジル、（フェニル）エチルまたはフェニル置換基は、場合によっては、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、およびハロゲンから独立して選択される1個または2個の部分によって前記ベンゼン環の上で置換されているが、ただし、前記ベンゼン環が2個の前記部分によって置換されている場合には、前記部分が合わせて6個以下の炭素原子を含む）；および - C H R_x R_y

20

30

（ここで、

R_yは、水素または炭素-炭素結合であるが、ただし、R_yが水素である場合には、R_xは、1～4個の炭素原子のアルコキシ、1～4個の炭素原子のヒドロキシアルコキシ、2～10個の炭素原子の1-アルキニル、テトラヒドロピラニル、アルコキシアルキル（ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そしてそのアルキル部分は1～4個の炭素原子を含む）、2-、3-、もしくは4-ピリジルであり、そしてさらに、ただし、R_yが炭素-炭素結合の場合には、R_yとR_xが合体して、場合によってはヒドロキシおよび1～4個の炭素原子のヒドロキシアルキルから独立して選択される1個または複数の置換基を用いて置換された、テトラヒドロフラニル基を形成する）から選択され；

40

R₂₆は、水素；1～8個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル；1～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のヒドロキシアルキル；モルホリノアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；およびフェニル（そのベンジル、（フェニル）エチル、またはフェニル置換基は、場合によっては、メチル、メトキシ、およびハロゲンから選択される部分によって、ベンゼン環の上で置換されている）；および - C (R_S) (R_T) X , （ここで、R_SおよびR_Tは独立して、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、フェニル、および置換フェニル（ここで、その置換基は、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原

50

子のアルコキシ、およびハロゲンから選択され；

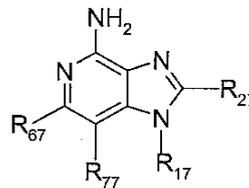
Xは、1～4個の炭素原子を含むアルコキシ、アルコキシアルキル（ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そしてそのアルキル部分は1～4個の炭素原子を含む）、1～4個の炭素原子のハロアルキル、アルキルアミド（ここでそのアルキル基は1～4個の炭素原子を含む）、アミノ、置換アミノ（ここでその置換基は、アルキルまたは1～4個の炭素原子のヒドロキシアルキルである）、アジド、1～4個の炭素原子のアルキルチオ、およびモルホリノアルキル（ここでそのアルキル部分は1～4個の炭素原子を含む）、から選択され；そして

R₆は、水素、フルオロ、クロロ、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル、ならびに1～4個の炭素原子および少なくとも1個のフッ素または塩素原子を含む直鎖または分岐鎖のフルオロ-またはクロロアルキルから選択される] 10
 ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【0038】

別の実施態様においては、IRM化合物は、下記の式VIIにより定義されるイミダゾピリジンアミン：

【化8】



VII

[式中、

R₁₇は、水素；-CH₂R_w（ここでR_wは、1～10個の炭素原子を含む直鎖、分岐鎖、またはシクリックアルキル、2～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルケニル、1～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル（ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そのアルキル部分は1～6個の炭素原子を含む）、およびフェニルエチル、から選択される）；および-CH=C R_zR_z（ここで、それぞれのR_zは独立して、1～6個の炭素原子の直鎖、分岐鎖、またはシクリックアルキルである）、から選択され； 30

R₂₇は、水素；1～8個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル；1～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル（ここでそのアルコキシ部分は1～4個の炭素原子を含み、そのアルキル部分は1～6個の炭素原子を含む）；ベンジル、（フェニル）エチルおよびフェニル（そのベンジル、（フェニル）エチルおよびフェニルは、場合によっては、メチル、メトキシ、およびハロゲンから選択される部分によって、ベンゼン環の上で置換されている）；およびモルホリノアルキル（ここでそのアルキル部分は1～4個の炭素原子を含む）、から選択され； 40

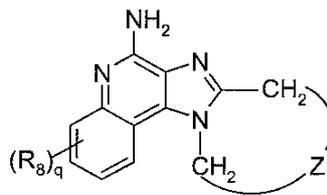
R₆₇およびR₇₇は独立して、水素および1～5個の炭素原子のアルキルから選択されるが、ただし、R₆₇とR₇₇は合わせて6個以下の炭素原子を含み、そしてさらに、ただし、R₇₇が水素である場合には、R₆₇は水素以外のものであり、またR₂₇は水素以外またはモルホリノアルキルであり、そしてさらに、ただし、R₆₇が水素である場合には、R₇₇およびR₂₇は水素以外のものである]

ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【0039】

別な実施態様においては、IRM化合物は、下記の式VIIIにより定義される1,2-架橋イミダゾキノリンアミン：

【化9】



VIII

10

[式中、

Z は、以下のものから選択され、

- (CH₂)_p - (ここで p は 1 ~ 4 である) ;

- (CH₂)_a - C(R_DR_E)(CH₂)_b - (ここで、a および b は整数であって、a + b が 0 ~ 3 であり、R_D は、水素または 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルであり、R_E は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、ヒドロキシ、-OR_F (ここで R_F は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである)、および -NR_GR'_G (ここで R_G および R'_G は独立して、水素または 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである) から選択される) ; および

- (CH₂)_a - (Y) - (CH₂)_b - (ここで、a および b は整数であって、a + b が 0 ~ 3 であり、そして Y は、O、S、または -NR_J- (ここで、R_J は水素または 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである) である) ;

q は、0 または 1 であり ; そして

R₈ は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシ、およびハロゲンから選択される]

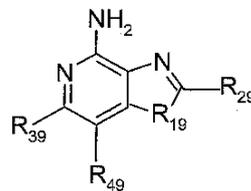
ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【0040】

別な実施態様においては、IRM 化合物は、下記の式 IX で定義される、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミンおよびオキサゾロナフチリジンアミン ;

30

【化10】



IX

40

[式中、

R₁₉ は、酸素、硫黄およびセレンから選択され ;R₂₉ は、以下のものから選択され、

- 水素

- アルキル ;

- アルキル - OH ;

- ハロアルキル ;

- アルケニル ;

- アルキル - X - アルキル ;

50

- アルキル - X - アルケニル ;
- アルケニル - X - アルキル ;
- アルケニル - X - アルケニル ;
- アルキル - N (R₅₉)₂ ;
- アルキル - N₃ ;
- アルキル - O - C (O) - N (R₅₉)₂ ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキル - X - ヘテロシクリル ;
- アルケニル - X - ヘテロシクリル ;
- アリール ;
- アルキル - X - アリール ;
- アルケニル - X - アリール ;
- ヘテロアリール ;
- アルキル - X - ヘテロアリール ; および
- アルケニル - X - ヘテロアリール ;

10

R₃₉ および R₄₉ はそれぞれ独立して以下のものであり :

- 水素
- X - アルキル ;
- ハロ ;
- ハロアルキル ;
- N (R₅₉)₂ ;

20

または、R₃₉ と R₄₉ とが合体して、縮合芳香族、ヘテロアロマティック、シクロアルキルまたは複素環を形成し ;

X は、 - O - 、 - S - 、 - N R₅₉ - 、 - C (O) - 、 - C (O) O - 、 - O C (O) - 、 および単結合から選択され ; そして

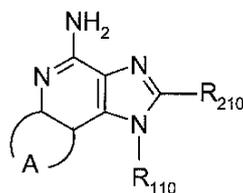
それぞれの R₅₉ は独立して、H または C₁₋₈ アルキルである]
 ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択することができる。

【 0 0 4 1 】

別な実施態様においては、IRM 化合物は、下記の式 X および X I により定義されるイミダゾナフチリジンアミンおよびイミダゾテトラヒドロナフチリジンアミン :

30

【 化 1 1 】



X

40

[式中、

A は、 = N - C R = C R - C R = ; = C R - N = C R - C R = ; = C R - C R = N - C R = ; または = C R - C R = C R - N = であり ;

R₁₁₀ は以下のものより選択され :

- 水素 ;

非置換であっても、以下のものから選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよい、 - C₁₋₂₀ アルキルまたは C₂₋₂₀ アルケニル :

- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;

50

- O - C_{1~20}アルキル ;
 - O - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - アリール ;
 - O - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
 - O - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
 - CO - O - C_{1~20}アルキル ;
 - S (O)_{0~2} - C_{1~20}アルキル ;
 - S (O)_{0~2} - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - アリール ;
 - S (O)_{0~2} - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
 - S (O)_{0~2} - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
 - N (R₃₁₀)₂ ;
 - N₃、
- オキソ ;
- ハロゲン ;
 - NO₂ ;
 - OH ; および
 - SH ; および
- C_{1~20}アルキル - NR₃₁₀ - Q - X - R₄₁₀または - C_{2~20}アルケニル - NR₃₁₀ - Q - X - R₄₁₀であって、ここでQは、 - CO - または - SO₂ - であり ; Xは、単結合、 - O - または - NR₃₁₀ - 、そしてR₄₁₀はアリール ; ヘテロアリール ; ヘテロシクリル ; または、非置換であっても、以下のものから選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよい、 - C_{1~20}アルキルまたはC_{2~20}アルケニルであり ;
- アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - ヘテロシクリル ;
 - O - C_{1~20}アルキル ;
 - O - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - アリール ;
 - O - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
 - O - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
 - CO - O - C_{1~20}アルキル ;
 - S (O)_{0~2} - C_{1~20}アルキル ;
 - S (O)_{0~2} - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - アリール ;
 - S (O)_{0~2} - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
 - S (O)_{0~2} - (C_{1~20}アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
 - N (R₃₁₀)₂ ;
 - NR₃₁₀ - CO - O - C_{1~20}アルキル ;
 - N₃、
- オキソ ;
- ハロゲン ;
 - NO₂ ;
 - OH ; および
 - SH ; またはR₄₁₀が

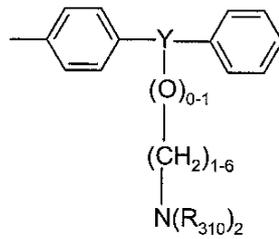
10

20

30

40

【化 1 2】



10

(ここでYは、- N - または - C R -) であり ;

R₂₁₀ は以下のものから選択され :

- 水素
- C₁₋₁₀ アルキル ;
- C₂₋₁₀ アルケニル ;
- アリール ;
- C₁₋₁₀ アルキル - O - C₁₋₁₀ アルキル ;
- C₁₋₁₀ アルキル - O - C₂₋₁₀ アルケニル ; および

以下のものより選択される 1 個または複数の置換基によって置換された - C₁₋₁₀ アルキルまたは C₂₋₁₀ アルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₃₁₀)₂ ;
- CO - N (R₃₁₀)₂ ;
- CO - C₁₋₁₀ アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

20

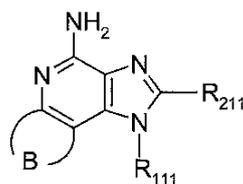
30

それぞれの R₃₁₀ は独立して、水素および C₁₋₁₀ アルキルから選択され ; そして

それぞれの R は独立して、水素、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ、ハロゲンおよびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 4 2】

【化 1 3】



40

XI

[式中、

B は、- NR - C (R)₂ - C (R)₂ - C (R)₂ - ; - C (R)₂ - NR - C (R)₂ - C (R)₂ - ; - C (R)₂ - C (R)₂ - NR - C (R)₂ -、または - C (R)₂ - C

50

(R)₂ - C(R)₂ - NR - であり；

R₁₁₁ は以下のものより選択され：

- 水素；

非置換であっても、以下のものから選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよい、- C₁₋₂₀ アルキルまたは C₂₋₂₀ アルケニル：

- アリール；

- ヘテロアリール；

- ヘテロシクリル；

- O - C₁₋₂₀ アルキル；

- O - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - アリール；

- O - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロアリール；

- O - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロシクリル；

- CO - O - C₁₋₂₀ アルキル；

- S(O)₀₋₂ - C₁₋₂₀ アルキル；

- S(O)₀₋₂ - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - アリール；

- S(O)₀₋₂ - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロアリール；

- S(O)₀₋₂ - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロシクリル；

- N(R₃₁₁)₂；

- N₃、

オキソ；

- ハロゲン；

- NO₂；

- OH；および

- SH；および

- C₁₋₂₀ アルキル - NR₃₁₁ - Q - X - R₄₁₁ または - C₂₋₂₀ アルケニル - NR₃₁₁ - Q - X - R₄₁₁ であって、ここで Q は、- CO - または - SO₂ - であり；X は、単結合、- O - または - NR₃₁₁ -、そして R₄₁₁ はアリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；または、非置換であっても、以下のものから選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよい、- C₁₋₂₀ アルキルまたは C₂₋₂₀ アルケニルであり：

- アリール；

- ヘテロアリール；

- ヘテロシクリル；

- O - C₁₋₂₀ アルキル；

- O - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - アリール；

- O - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロアリール；

- O - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロシクリル；

- CO - O - C₁₋₂₀ アルキル；

- S(O)₀₋₂ - C₁₋₂₀ アルキル；

- S(O)₀₋₂ - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - アリール；

- S(O)₀₋₂ - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロアリール；

- S(O)₀₋₂ - (C₁₋₂₀ アルキル)₀₋₁ - ヘテロシクリル；

- N(R₃₁₁)₂；

- NR₃₁₁ - CO - O - C₁₋₂₀ アルキル；

- N₃、

オキソ；

- ハロゲン；

- NO₂；

- OH；および

- SH；または R₄₁₁ は

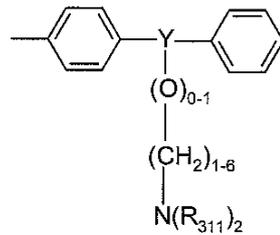
10

20

30

40

【化 1 4】



10

(ここでYは、- N - または - C R -) であり ;

R₂₁₁は以下のものより選択され :

- 水素
- C₁₋₁₀アルキル ;
- C₂₋₁₀アルケニル ;
- アリール ;
- C₁₋₁₀アルキル - O - C₁₋₁₀ - アルキル ;
- C₁₋₁₀アルキル - O - C₂₋₁₀アルケニル ; および

以下のものより選択される 1 個または複数の置換基によって置換された - C₁₋₁₀アルキルまたは C₂₋₁₀アルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₃₁₁)₂ ;
- CO - N (R₃₁₁)₂ ;
- CO - C₁₋₁₀アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

20

それぞれの R₃₁₁は独立して、水素および C₁₋₁₀アルキルから選択され ; そして

それぞれの R は独立して、水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

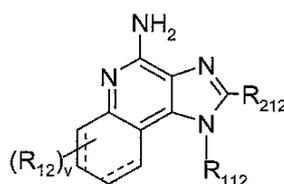
【 0 0 4 3】

別な実施態様においては、IRM化合物は、下記の式XII、XIII、およびXIVによって定義される、1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンおよびテトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン :

30

40

【化 15】



XII

10

[式中、

R_{112} は、-アルキル- NR_{312} -CO- R_{412} または-アルケニル- NR_{312} -CO- R_{412} であるが、ここで R_{412} は、アリール、ヘテロアリール、アルキルまたはアルケニルであって、それらのそれぞれは、非置換であっても、下記のものより選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよく：

- アルキル；
- アルケニル；
- アルキニル；
- (アルキル)_{0~1}-アリール；
- (アルキル)_{0~1}- (置換アリール)；
- (アルキル)_{0~1}-ヘテロアリール；
- (アルキル)_{0~1}- (置換ヘテロアリール)；
- O-アルキル；
- O-(アルキル)_{0~1}-アリール；
- O-(アルキル)_{0~1}- (置換アリール)；
- O-(アルキル)_{0~1}-ヘテロアリール；
- O-(アルキル)_{0~1}- (置換ヘテロアリール)；
- CO-アリール；
- CO-(置換アリール)；
- CO-ヘテロアリール；
- CO-(置換ヘテロアリール)；
- COOH；
- CO-O-アルキル；
- CO-アルキル；
- S(O)_{0~2}-アルキル；
- S(O)_{0~2}-(アルキル)_{0~1}-アリール；
- S(O)_{0~2}-(アルキル)_{0~1}- (置換アリール)；
- S(O)_{0~2}-(アルキル)_{0~1}-ヘテロアリール；
- S(O)_{0~2}-(アルキル)_{0~1}- (置換ヘテロアリール)；
- P(O)(OR₃₁₂)₂；
- NR₃₁₂-CO-O-アルキル；
- N₃、
- ハロゲン；
- NO₂；
- CN；
- ハロアルキル；
- O-ハロアルキル；
- CO-ハロアルキル；
- OH；

20

30

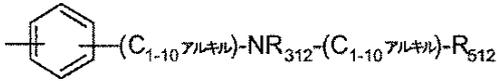
40

50

- SH ; および、 R_{412} がアルキル、アルケニル、またはヘテロシクリルの場合には、オキソ ;

または R_{412} は次式のもの、

【化 1 6】



10

ここで、 R_{512} は、アリール、(置換アリール)、ヘテロアリール、(置換ヘテロアリール)、ヘテロシクリルまたは(置換ヘテロシクリル)基であり ;

R_{212} は、以下のものから選択され :

- 水素
- アルキル ;
- アルケニル ;
- アリール ;
- (置換アリール) ;
- ヘテロアリール ;
- (置換ヘテロアリール) ;
- ヘテロシクリル ;
- (置換ヘテロシクリル) ;
- アルキル - O - アルキル ;
- アルキル - O - アルケニル ; および

20

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- $N(R_{312})_2$;
- $CO - N(R_{312})_2$;
- $CO - C_{1-10}\text{アルキル}$;
- $CO - O - C_{1-10}\text{アルキル}$;
- N_3 、
- アリール ;
- (置換アリール) ;
- ヘテロアリール ;
- (置換ヘテロアリール) ;
- ヘテロシクリル ;
- (置換ヘテロシクリル) ;
- $CO - \text{アリール}$; および
- $CO - \text{ヘテロアリール}$;

30

40

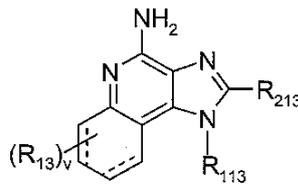
それぞれの R_{312} は独立して、水素 ; C_{1-10} アルキル - ヘテロアリール ; C_{1-10} アルキル - (置換ヘテロアリール) ; C_{1-10} アルキル - アリール ; C_{1-10} アルキル - (置換アリール) および C_{1-10} アルキル から選択され ;

v は 0 ~ 4 であり ;

そして、存在しているそれぞれの R_{12} は独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 4 4 】

【化 17】



XIII

10

[式中、

R_{113} は、 - アルキル - NR_{313} - SO_2 - X - R_{413} または - アルケニル - NR_{313} - SO_2 - X - R_{413} であり；

X は、単結合または - NR_{513} - であり；

R_{413} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはアルケニルであるが、それらそれぞれは、非置換であっても、以下のものから選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく；

- アルキル；
- アルケニル；
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- 置換シクロアルキル；
- 置換アリール；
- 置換ヘテロアリール；
- 置換ヘテロシクリル；
- O - アルキル；
- O - (アルキル)_{0~1} - アリール；
- O - (アルキル)_{0~1} - 置換アリール；
- O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール；
- O - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロアリール；
- O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル；
- O - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロシクリル；
- COOH；
- CO - O - アルキル；
- CO - アルキル；
- S(O)_{0~2} - アルキル；
- S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - アリール；
- S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - 置換アリール；
- S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール；
- S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロアリール；
- S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル；
- S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロシクリル；
- (アルキル)_{0~1} - $NR_{313}R_{313}$ ；
- (アルキル)_{0~1} - NR_{313} - CO - O - アルキル；
- (アルキル)_{0~1} - NR_{313} - CO - アルキル；
- (アルキル)_{0~1} - NR_{313} - CO - アリール；
- (アルキル)_{0~1} - NR_{313} - CO - 置換アリール；
- (アルキル)_{0~1} - NR_{313} - CO - ヘテロアリール；

50

- (アルキル)_{0~1} - NR₃₁₃ - CO - 置換ヘテロアリール ;
 - N₃、
 - ハロゲン ;
 - ハロアルキル ;
 - ハロアルコキシ ;
 - CO - ハロアルキル ;
 - CO - ハロアルコキシ ;
 - NO₂ ;
 - CN ;
 - OH ;
 - SH ; および、R₄₁₃がアルキル、アルケニル、またはヘテロシクリルの場合には、オキソ ;
- R₂₁₃は以下のものから選択され :
- 水素
 - アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アリール ;
 - 置換アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - 置換ヘテロアリール ;
 - アルキル - O - アルキル ;
 - アルキル - O - アルケニル ; および
- 以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :
- OH ;
 - ハロゲン ;
 - N (R₃₁₃)₂ ;
 - CO - N (R₃₁₃)₂ ;
 - CO - C_{1~10}アルキル ;
 - CO - O - C_{1~10}アルキル ;
 - N₃、
 - アリール ;
 - 置換アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - 置換ヘテロアリール ;
 - ヘテロシクリル ;
 - 置換ヘテロシクリル ;
 - CO - アリール ;
 - CO - (置換アリール) ;
 - CO - ヘテロアリール ; および
 - CO - (置換ヘテロアリール) ;
- それぞれの R₃₁₃は独立して、水素および C_{1~10}アルキルから選択されるか ; または、X が単結合の場合には、R₃₁₃と R₄₁₃が合体して 3 ~ 7 員の複素環または置換複素環を形成することが可能であり ;
- R₅₁₃は、水素および C_{1~10}アルキルから選択されるか、または、R₄₁₃と R₅₁₃が合体して 3 ~ 7 員の複素環または置換複素環を形成することが可能であり ;
- v は 0 ~ 4 であり ;
- そして、存在しているそれぞれの R₁₃は独立して、C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]
- 【 0 0 4 5 】

10

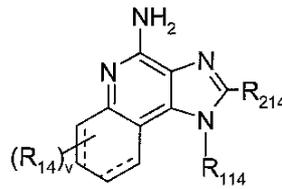
20

30

40

50

【化 18】



XIV

10

[式中、

R_{114} は、 - アルキル - NR_{314} - CY - NR_{514} - X - R_{414} または - アルケニル - NR_{314} - CY - NR_{514} - X - R_{414} であるが、
ここで、

Y は、 = O または = S であり；

X は、単結合、 - CO - または - SO_2 - であり；

R_{414} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはアルケニルであるが、それらそれぞれは、非置換であっても、以下のものから選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく；

- アルキル；

- アルケニル；

- アリール；

- ヘテロアリール；

- ヘテロシクリル；

- 置換アリール；

- 置換ヘテロアリール；

- 置換ヘテロシクリル；

- O - アルキル；

- O - (アルキル)_{0~1} - アリール；

- O - (アルキル)_{0~1} - 置換アリール；

- O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール；

- O - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロアリール；

- O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル；

- O - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロシクリル；

- $COOH$ ；

- CO - O - アルキル；

- CO - アルキル；

- $S(O)_{0~2}$ - アルキル；

- $S(O)_{0~2}$ - (アルキル)_{0~1} - アリール；

- $S(O)_{0~2}$ - (アルキル)_{0~1} - 置換アリール；

- $S(O)_{0~2}$ - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール；

- $S(O)_{0~2}$ - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロアリール；

- $S(O)_{0~2}$ - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル；

- $S(O)_{0~2}$ - (アルキル)_{0~1} - 置換ヘテロシクリル；

- (アルキル)_{0~1} - $NR_{314}R_{314}$ ；

- (アルキル)_{0~1} - NR_{314} - CO - O - アルキル；

- (アルキル)_{0~1} - NR_{314} - CO - アルキル；

- (アルキル)_{0~1} - NR_{314} - CO - アリール；

- (アルキル)_{0~1} - NR_{314} - CO - 置換アリール；

- (アルキル)_{0~1} - NR_{314} - CO - ヘテロアリール；

20

30

40

50

- (アルキル)₀₋₁ - N R₃₁₄ - C O - 置換ヘテロアリアル ;
 - N₃、
 - ハロゲン ;
 - ハロアルキル ;
 - ハロアルコキシ ;
 - C O - ハロアルコキシ ;
 - N O₂ ;
 - C N ;
 - O H ;
 - S H ; および、R₄₁₄がアルキル、アルケニルまたはヘテロシクリルの場合には
- オキシ ; 10

ただし、Xが単結合の場合には、R₄₁₄はさらに水素であってもよく ;

R₂₁₄は以下のものから選択され :

- 水素
 - アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アリアル ;
 - 置換アリアル ;
 - ヘテロアリアル ;
 - 置換ヘテロアリアル ;
 - アルキル - O - アルキル ;
 - アルキル - O - アルケニル ; および
- 20

以下のものから選択される1個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- O H ;
 - ハロゲン ;
 - N (R₃₁₄)₂ ;
 - C O - N (R₃₁₄)₂ ;
 - C O - C₁₋₁₀アルキル ;
 - C O - O - C₁₋₁₀アルキル ;
 - N₃、
 - アリアル ;
 - 置換アリアル ;
 - ヘテロアリアル ;
 - 置換ヘテロアリアル ;
 - ヘテロシクリル ;
 - 置換ヘテロシクリル ;
 - C O - アリアル ;
 - C O - (置換アリアル) ;
 - C O - ヘテロアリアル ; および
 - C O - (置換ヘテロアリアル) ;
- 30
- 40

それぞれのR₃₁₄は独立して、水素およびC₁₋₁₀アルキルから選択され ; そして R₅₁₄は、水素およびC₁₋₁₀アルキルから選択されるか、または、R₄₁₄とR₅₁₄が合体して3~7員の複素環または置換複素環を形成することが可能であり ;

vは0~4であり ;

そして、存在しているそれぞれのR₁₄は独立して、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

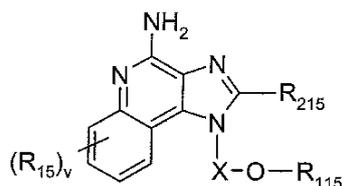
ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【 0 0 4 6 】

別な実施態様においては、IRM化合物は、下記の式XV、XVI、XVII、XVIII 50

II、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、およびXXVI
Iによって定義される1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンおよびテトラ
ヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン：

【化19】



10

XV

[式中、

Xは、-CHR₅₁₅-、-CHR₅₁₅-アルキル-、または-CHR₅₁₅-アルケニル-
であり；

R₁₁₅は以下のものから選択され：

- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-アルキル；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-アルケニル；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-アリール；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-ヘテロアリール；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-ヘテロシクリル；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-H；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-アルキル；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-アルケニル；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-アリール；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-ヘテロアリール；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-ヘテロシクリル；および
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₈₁₅；

20

30

Zは、-NR₅₁₅-、-O-、または-S-であり；

R₂₁₅は、以下のものから選択され：

- 水素
- アルキル；
- アルケニル；
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- アルキル-Y-アルキル；
- アルキル-Y-アルケニル；
- アルキル-Y-アリール；および

40

以下のものから選択される1個または複数の置換基により置換された-アルキルまたはアルケニル：

- OH；
- ハロゲン；
- N(R₅₁₅)₂；
- CO-N(R₅₁₅)₂；
- CO-C_{1~10}アルキル；
- CO-O-C_{1~10}アルキル；
- N₃、

50

- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

R₃₁₅ は、= O または = S であり ;

R₄₁₅ は、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

それぞれの R₅₁₅ は独立して、H または C₁₋₁₀ アルキルであり ;

R₆₁₅ は、単結合、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

R₇₁₅ は、H、C₁₋₁₀ アルキル、またはアリールアルキルであるか ; または R₄₁₅ と R₇₁₅ とが合体して環を形成することも可能であり ;

R₈₁₅ は、H または C₁₋₁₀ アルキルであるか ; または R₇₁₅ と R₈₁₅ とが合体して環を形成することも可能であり ;

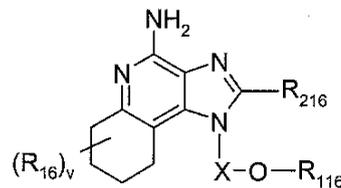
Y は、- O - または - S (O)₀₋₂ - であり ;

v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R₁₅ は独立して、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 4 7 】

【 化 2 0 】



XVI

[式中、

X は、- C H R₅₁₆ -、- C H R₅₁₆ - アルキル -、または - C H R₅₁₆ - アルケニル - であり ;

R₁₁₆ は、以下のものから選択され :

- R₄₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - アルキル ;
- R₄₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - アルケニル ;
- R₄₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - アリール ;
- R₄₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - ヘテロアリール ;
- R₄₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - ヘテロシクリル ;
- R₄₁₆ - C R₃₁₆ - Z - H ;
- R₄₁₆ - N R₇₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - アルキル ;
- R₄₁₆ - N R₇₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - アルケニル ;
- R₄₁₆ - N R₇₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - アリール ;
- R₄₁₆ - N R₇₁₆ - C R₃₁₆ - Z - R₆₁₆ - ヘテロアリール ;
- R₄₁₆ - N R₇₁₆ - C R₃₁₆ - R₆₁₆ - ヘテロシクリル ; および
- R₄₁₆ - N R₇₁₆ - C R₃₁₆ - R₈₁₆ ;

Z は、- N R₅₁₆ -、- O -、または - S - であり ;

R₂₁₆ は、以下のものから選択され :

- 水素
- アルキル ;

- アルケニル ;
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキル - Y - アルキル ;
- アルキル - Y - アルケニル ;
- アルキル - Y - アリール ; および

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ; 10
- ハロゲン ;
- N (R₅₁₆)₂ ;
- CO - N (R₅₁₆)₂ ;
- CO - C₁₋₁₀アルキル ;
- CO - O - C₁₋₁₀アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および 20
- CO - ヘテロアリール ;

R₃₁₆ は、= O または = S であり ;

R₄₁₆ は、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

それぞれの R₅₁₆ は独立して、H または C₁₋₁₀アルキルであり ;

R₆₁₆ は、単結合、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

R₇₁₆ は、H、C₁₋₁₀アルキル、またはアリールアルキルであるか ; または R₄₁₆ と R₇₁₆ とが合体して環を形成することも可能であり ;

R₈₁₆ は、H または C₁₋₁₀アルキルであるか ; または R₇₁₆ と R₈₁₆ とが合体して環を形成することも可能であり ; 30

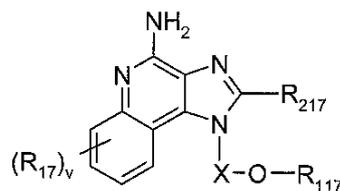
Y は、- O - または - S (O)₀₋₂ - であり ;

v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R₁₆ は独立して、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 4 8 】

【 化 2 1 】



XVII

[式中、

X は、- CHR₃₁₇ -、- CHR₃₁₇ - アルキル -、または - CHR₃₁₇ - アルケニル - であり ;

R₁₁₇ は、以下のものから選択され :

40

50

- アルケニル ;
- アリール ; および
- R₄₁₇ - アリール ;

R₂₁₇は、以下のものから選択され :

- 水素
- アルキル ;
- アルケニル ;
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキル - Y - アルキル ;
- アルキル - Y - アルケニル ;
- アルキル - Y - アリール ; および

10

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₃₁₇)₂ ;
- CO - N (R₃₁₇)₂ ;
- CO - C₁₋₁₀アルキル ;
- CO - O - C₁₋₁₀アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

20

R₄₁₇は、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

それぞれの R₃₁₇は独立して、H または C₁₋₁₀アルキルであり ;

それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O)₀₋₂ - であり ;

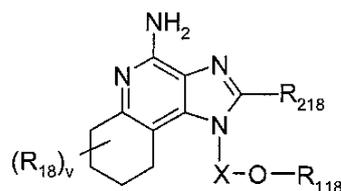
v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R₁₇は独立して、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 4 9 】

【 化 2 2 】

30



40

XVIII

[式中、

X は、- C H R₃₁₈ -、- C H R₃₁₈ - アルキル -、または - C H R₃₁₈ - アルケニル - であり ;

R₁₁₈は、以下のものから選択され :

- アリール ;

50

- アルケニル ; および
 - R_{418} - アリール ;
- R_{218} は、以下のものから選択され :

- 水素
- アルキル ;
- アルケニル ;
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキル - Y - アルキル ;
- アルキル - Y - アリール ;
- アルキル - Y - アルケニル ; および

10

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- $N(R_{318})_2$;
- $CO - N(R_{318})_2$;
- $CO - C_{1-10}$ アルキル ;
- $CO - O - C_{1-10}$ アルキル ;
- N_3 、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- $CO -$ アリール ; および
- $CO -$ ヘテロアリール ;

20

R_{418} は、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

それぞれの R_{318} は独立して、H または C_{1-10} アルキルであり ;

それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O) $_{0-2}$ - であり ;

30

v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R_{18} は独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 5 0 】

【 化 2 3 】



40

XIX

[式中、

X は、- CHR $_{319}$ -、- CHR $_{319}$ - アルキル -、または - CHR $_{319}$ - アルケニル - であり ;

R_{119} は、以下のものから選択され :

- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;

50

- R₄₁₉ - ヘテロアリール ; および
 - R₄₁₉ - ヘテロシクリル ;
- R₂₁₉ は、以下のものから選択され :
- 水素
 - アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - ヘテロシクリル ;
 - アルキル - Y - アルキル ;
 - アルキル - Y - アルケニル ;
 - アルキル - Y - アリール ; および

10

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₃₁₉)₂ ;
- CO - N (R₃₁₉)₂ ;
- CO - C_{1~10} アルキル ;
- CO - O - C_{1~10} アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

20

R₄₁₉ は、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

それぞれの R₃₁₉ は独立して、H または C_{1~10} アルキルであり ;

それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O)_{0~2} - であり ;

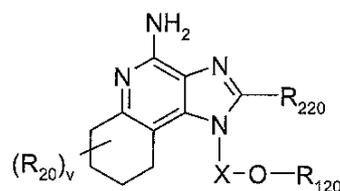
30

v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R₁₉ は独立して、C_{1~10} アルキル、C_{1~10} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 5 1 】

【 化 2 4 】



40

XX

[式中、

X は、- C H R₃₂₀ -、- C H R₃₂₀ - アルキル -、または - C H R₃₂₀ - アルケニル - であり ;

R₁₂₀ は、以下のものから選択され :

- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;

50

- R₄₂₀ - ヘテロアリール ; および
 - R₄₂₀ - ヘテロシクリル ;
- R₂₂₀ は、以下のものから選択され :
- 水素
 - アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - ヘテロシクリル ;
 - アルキル - Y - アルキル ;
 - アルキル - Y - アルケニル ;
 - アルキル - Y - アリール ; および

10

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₃₂₀)₂ ;
- CO - N (R₃₂₀)₂ ;
- CO - C_{1~10} アルキル ;
- CO - O - C_{1~10} アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

20

R₄₂₀ は、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

それぞれの R₃₂₀ は独立して、H または C_{1~10} アルキルであり ;

それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O)_{0~2} - であり ;

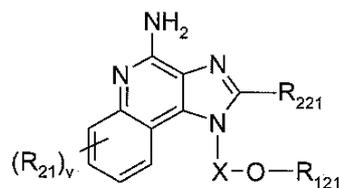
30

v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R₂₀ は独立して、C_{1~10} アルキル、C_{1~10} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 5 2 】

【 化 2 5 】



40

XXI

[式中、

X は、- C H R₅₂₁ -、- C H R₅₂₁ - アルキル -、または - C H R₅₂₁ - アルケニル - であり ;

R₁₂₁ は、以下のものから選択され :

- R₄₂₁ - N R₃₂₁ - SO₂ - R₆₂₁ - アルキル ;
- R₄₂₁ - N R₃₂₁ - SO₂ - R₆₂₁ - アルケニル ;

50

- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - R₆₂₁ - アリール ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - R₆₂₁ - ヘテロアリール ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - R₆₂₁ - ヘテロシクリル ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - R₇₂₁ ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - NR₅₂₁ - R₆₂₁ - アルキル ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - NR₅₂₁ - R₆₂₁ - アルケニル ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - NR₅₂₁ - R₆₂₁ - アリール ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - NR₅₂₁ - R₆₂₁ - ヘテロアリール ;
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - NR₅₂₁ - R₆₂₁ - ヘテロシクリル ; および
- R₄₂₁ - NR₃₂₁ - SO₂ - NH₂ ;

10

R₂₂₁は、以下のものから選択され：

- 水素
- アルキル ;
- アルケニル ;
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキル - Y - アルキル ;
- アルキル - Y - アルケニル ;
- アルキル - Y - アリール ; および

20

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル：

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₅₂₁)₂ ;
- CO - N (R₅₂₁)₂ ;
- CO - C_{1~10}アルキル ;
- CO - O - C_{1~10}アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

30

Yは、- O - または - S (O)_{0~2} - であり；

R₃₂₁は、H、C_{1~10}アルキル、またはアリールアルキルであり；

それぞれのR₄₂₁は独立して、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは、1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく；またはR₃₂₁とR₄₂₁とが合体して環を形成することも可能であり；

それぞれのR₅₂₁は独立して、H、C_{1~10}アルキル、またはC_{2~10}アルケニルであり；

40

R₆₂₁は、単結合、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく；

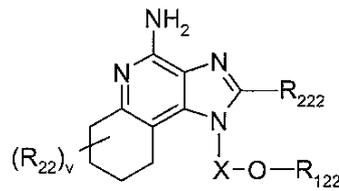
R₇₂₁は、C_{1~10}アルキルであるか；またはR₃₂₁とR₇₂₁とが合体して環を形成することも可能であり；

vは 0 ~ 4 であり；そして

存在しているそれぞれのR₂₁は独立して、C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 5 3 】

【化 26】



XXII

10

[式中、

X は、 $-CHR_{522}-$ 、 $-CHR_{522}-$ アルキル $-$ 、または $-CHR_{522}-$ アルケニル $-$ であり；

R_{122} は、以下のものから選択され：

- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-R_{622}$ - アルキル；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-R_{622}$ - アルケニル；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-R_{622}$ - アリール；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-R_{622}$ - ヘテロアリール；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-R_{622}$ - ヘテロシクリル；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-R_{722}$ ；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-NR_{522}-R_{622}$ - アルキル；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-NR_{522}-R_{622}$ - アルケニル；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-NR_{522}-R_{622}$ - アリール；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-NR_{522}-R_{622}$ - ヘテロアリール；
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-NR_{522}-R_{622}$ - ヘテロシクリル；および
- $R_{422}-NR_{322}-SO_2-NH_2$ ；

20

R_{222} は、以下のものから選択され：

- 水素
- アルキル；
- アルケニル；
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- アルキル - Y - アルキル；
- アルキル - Y - アルケニル；
- アルキル - Y - アリール；および

30

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル：

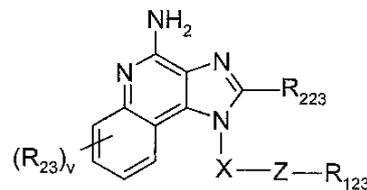
- OH；
- ハロゲン；
- $N(R_{522})_2$ ；
- $CO-N(R_{522})_2$ ；
- $CO-C_{1-10}$ アルキル；
- $CO-O-C_{1-10}$ アルキル；
- N_3 、
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- CO - アリール；および
- CO - ヘテロアリール；

40

50

Y は、 $-O-$ または $-S(O)_{0-2}-$ であり；
 R_{322} は、 H 、 C_{1-10} アルキル、またはアリールアルキルであり；
 それぞれの R_{422} は独立して、アルキルまたはアルケニルであるが、それらは、1 個または複数の $-O-$ 基によって中断されていてもよく；または R_{322} と R_{422} とが合体して環を形成することも可能であり；
 それぞれの R_{522} は独立して、 H 、 C_{1-10} アルキル、または C_{2-10} アルケニルであり；
 R_{622} は、単結合、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の $-O-$ 基によって中断されていてもよく；
 R_{722} は、 C_{1-10} アルキルであるか；または R_{322} と R_{722} とが合体して環を形成することも可能であり；
 v は 0 ~ 4 であり；そして
 存在しているそれぞれの R_{22} は独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]
 【 0 0 5 4 】
 【 化 2 7 】

10



20

XXIII

[式中、
 X は、 $-CHR_{323}-$ 、 $-CHR_{323}-$ アルキル -、または $-CHR_{323}-$ アルケニル - であり；
 Z は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり；
 R_{123} は、以下のものから選択され：
 - アルキル；
 - アリール；
 - ヘテロアリール；
 - ヘテロシクリル；
 - アルケニル；
 - R_{423} - アリール；
 - R_{423} - ヘテロアリール；および
 - R_{423} - ヘテロシクリル；
 R_{223} は、以下のものから選択され：
 - 水素
 - アルキル；
 - アルケニル；
 - アリール；
 - ヘテロアリール；
 - ヘテロシクリル；
 - アルキル - Y - アルキル；
 - アルキル - Y - アルケニル；
 - アルキル - Y - アリール；および
 以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル；

30

40

50

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₃₂₃)₂ ;
- CO - N (R₃₂₃)₂ ;
- CO - C_{1~10} アルキル ;
- CO - O - C_{1~10} アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

10

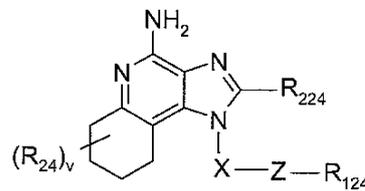
それぞれの R₃₂₃ は独立して、H または C_{1~10} アルキルであり ;
 それぞれの R₄₂₃ は独立して、アルキルまたはアルケニルであり ;
 それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O)_{0~2} - であり ;
 v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R₂₃ は独立して、C_{1~10} アルキル、C_{1~10} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 5 5 】

【 化 2 8 】

20



XXIV

30

[式中、

X は、- C H R₃₂₄ -、- C H R₃₂₄ - アルキル -、または - C H R₃₂₄ - アルケニル - であり ;

Z は、- S -、- S O -、または - S O₂ - であり ;

R₁₂₄ は、以下のものから選択され :

- アルキル ;
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- アルケニル ;
- R₄₂₄ - アリール ;
- R₄₂₄ - ヘテロアリール ; および
- R₄₂₄ - ヘテロシクリル ;

40

R₂₂₄ は、以下のものから選択され :

- 水素
- アルキル ;
- アルケニル ;
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;

50

- アルキル - Y - アルキル ;
- アルキル - Y - アルケニル ;
- アルキル - Y - アリール ; および

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₃₂₄)₂ ;
- CO - N (R₃₂₄)₂ ;
- CO - C_{1~10} アルキル ;
- CO - O - C_{1~10} アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ; および
- CO - ヘテロアリール ;

10

それぞれの R₃₂₄ は独立して、H または C_{1~10} アルキルであり ;

それぞれの R₄₂₄ は独立して、アルキルまたはアルケニルであり ;

それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O)_{0~2} - であり ;

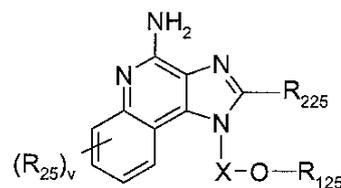
20

v は 0 ~ 4 であり ; そして

存在しているそれぞれの R₂₄ は独立して、C_{1~10} アルキル、C_{1~10} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

【 0 0 5 6 】

【 化 2 9 】



30

XXV

[式中、

X は、- C H R₅₂₅ -、- C H R₅₂₅ - アルキル -、または - C H R₅₂₅ - アルケニル - であり ;

R₁₂₅ は、以下のものから選択され :

- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₅₂₅ - Z - R₆₂₅ - アルキル ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₅₂₅ - Z - R₆₂₅ - アルケニル ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₅₂₅ - Z - R₆₂₅ - アリール ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₅₂₅ - Z - R₆₂₅ - ヘテロアリール ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₅₂₅ - Z - R₆₂₅ - ヘテロシクリル ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₅₂₅ R₇₂₅ ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₉₂₅ - Z - R₆₂₅ - アルキル ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₉₂₅ - Z - R₆₂₅ - アルケニル ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₉₂₅ - Z - R₆₂₅ - アリール ;
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₉₂₅ - Z - R₆₂₅ - ヘテロアリール ; および
- R₄₂₅ - N R₈₂₅ - C R₃₂₅ - N R₉₂₅ - Z - R₆₂₅ - ヘテロシクリル ;

40

R₂₂₅ は、以下のものから選択され :

50

- 水素
- アルキル；
- アルケニル；
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- アルキル - Y - アルキル；
- アルキル - Y - アルケニル；
- アルキル - Y - アリール；および

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル： 10

- OH；
- ハロゲン；
- N (R₅₂₅)₂；
- CO - N (R₅₂₅)₂；
- CO - C_{1~10}アルキル；
- CO - O - C_{1~10}アルキル；
- N₃、
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- CO - アリール；および
- CO - ヘテロアリール；

20

それぞれの R₃₂₅ は、= O または = S であり；

それぞれの R₄₂₅ は独立して、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく；

それぞれの R₅₂₅ は独立して、H または C_{1~10}アルキルであり；

R₆₂₅ は、単結合、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく；

R₇₂₅ は、H または C_{1~10}アルキルであるが、それらはヘテロ原子によって中断されていてもよく、あるいは R₇₂₅ が R₅₂₅ と合体して環を形成することも可能であり； 30

R₈₂₅ は、H、C_{1~10}アルキル、またはアリールアルキルであるか；または R₄₂₅ と R₈₂₅ とが合体して環を形成することも可能であり；

R₉₂₅ は、C_{1~10}アルキルであるが、それが R₈₂₅ と合体して環を形成することも可能であり；

それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O)_{0~2} - であり；

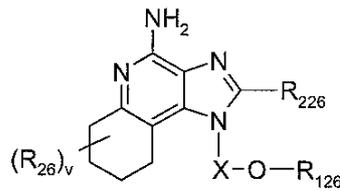
Z は、単結合、- CO - 、または - SO₂ - であり；

v は 0 ~ 4 であり；そして

存在しているそれぞれの R₂₅ は独立して、C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される] 40

【 0 0 5 7 】

【化 30】



XXVI

10

[式中、

X は、 $-CHR_{526}-$ 、 $-CHR_{526}-$ アルキル -、または $-CHR_{526}-$ アルケニル - であり；

R_{126} は、以下のものから選択され：

- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}-Z-R_{626}$ - アルキル；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}-Z-R_{626}$ - アルケニル；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}-Z-R_{626}$ - アリール；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}-Z-R_{626}$ - ヘテロアリール；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}-Z-R_{626}$ - ヘテロシクリル；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}R_{726}$ ；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ - アルキル；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ - アルケニル；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ - アリール；
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ - ヘテロアリール；および
- $R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ - ヘテロシクリル；

20

R_{226} は、以下のものから選択され：

- 水素
- アルキル；
- アルケニル；
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- アルキル - Y - アルキル；
- アルキル - Y - アルケニル；
- アルキル - Y - アリール；および

30

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル：

- OH；
- ハロゲン；
- $N(R_{526})_2$ ；
- $CO-N(R_{526})_2$ ；
- $CO-C_{1-10}$ アルキル；
- $CO-O-C_{1-10}$ アルキル；
- N_3 、
- アリール；
- ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- CO - アリール；および
- CO - ヘテロアリール；

40

それぞれの R_{326} は、 $=O$ または $=S$ であり；

50

それぞれの R_{426} は独立して、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく；

それぞれの R_{526} は独立して、H または C_{1-10} アルキルであり；

R_{626} は、単結合、アルキル、またはアルケニルであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく；

R_{726} は、H または C_{1-10} アルキルであるが、それらはヘテロ原子によって中断されていてもよく、あるいは R_{726} が R_{526} と合体して環を形成することも可能であり；

R_{826} は、H、 C_{1-10} アルキル、またはアリアルアルキルであるか；または R_{426} と R_{826} とが合体して環を形成することも可能であり；

R_{926} は、 C_{1-10} アルキルであるが、それが R_{826} と合体して環を形成することも可能であり；

それぞれの Y は独立して、- O - または - S (O) ₀₋₂ - であり；

Z は、単結合、- C O -、または - S O ₂ - であり；

v は 0 ~ 4 であり；そして

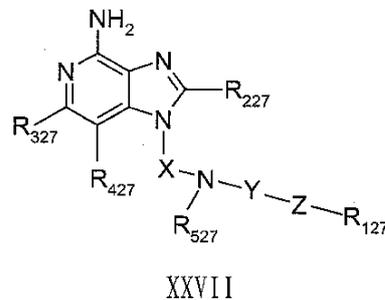
存在しているそれぞれの R_{26} は独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルから選択される]

および、上述のすべてのものの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【 0 0 5 8 】

別な実施態様においては、IRM 化合物は、下記の式 XXVII によって定義される 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - アミン；

【 化 3 1 】



[式中、

X は、アルキレンまたはアルケニレンであり；

Y は、- C O - または - C S であり；

Z は、単結合、- O -、または - S - であり；

R_{127} は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアルケニルであるが、それらそれぞれは、非置換であっても、以下のものから独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく；

- アルキル；
- アルケニル；
- アリアル；
- ヘテロアリアル；
- ヘテロシクリル；
- 置換シクロアルキル；
- 置換アリアル；
- 置換ヘテロアリアル；
- 置換ヘテロシクリル；
- O - アルキル；
- O - (アルキル) ₀₋₁ - アリアル；

- O - (アルキル)_{0~1} - (置換アリール) ;
- O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
- O - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロアリール) ;
- O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
- O - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロシクリル) ;
- COOH ;
- CO - O - アルキル ;
- CO - アルキル ;
- S (O)_{0~2} - アルキル ;
- S (O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - アリール ; 10
- S (O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - (置換アリール) ;
- S (O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
- S (O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロアリール) ;
- S (O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
- S (O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロシクリル) ;
- (アルキル)_{0~1} - N (R₆₂₇)₂ ;
- (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₇ - CO - O - アルキル ;
- (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₇ - CO - アルキル ;
- (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₇ - CO - アリール ;
- (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₇ - CO - (置換アリール) ; 20
- (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₇ - CO - ヘテロアリール ;
- (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₇ - CO - (置換ヘテロアリール) ;
- N₃、
- ハロゲン ;
- ハロアルキル ;
- ハロアルコキシ ;
- CO - ハロアルキル ;
- CO - ハロアルコキシ ;
- NO₂ ;
- CN ; 30
- OH ;
- SH ; ならびに、アルキル、アルケニル、およびヘテロシクリルの場合には、オキソ ;

R₂₂₇は、以下のものから選択され :

- 水素
- アルキル ;
- アルケニル ;
- アリール ;
- 置換アリール ;
- ヘテロアリール ; 40
- 置換ヘテロアリール ;
- アルキル - O - アルキル ;
- アルキル - S - アルキル ;
- アルキル - O - アリール ;
- アルキル - S - アリール ;
- アルキル - O - アルケニル ;
- アルキル - S - アルケニル ; および

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :

- OH ;

- ハロゲン ;
- N (R₆₂₇)₂ ;
- CO - N (R₆₂₇)₂ ;
- CS - N (R₆₂₇)₂ ;
- SO₂ - N (R₆₂₇)₂ ;
- NR₆₂₇ - CO - C_{1~10}アルキル ;
- NR₆₂₇ - CS - C_{1~10}アルキル ;
- NR₆₂₇ - SO₂ - C_{1~10}アルキル ;
- CO - C_{1~10}アルキル ;
- CO - O - C_{1~10}アルキル ;
- N₃、
- アリール ;
- 置換アリール ;
- ヘテロアリール ;
- 置換ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- 置換ヘテロシクリル ;
- CO - アリール ;
- CO - (置換アリール) ;
- CO - ヘテロアリール ; および
- CO - (置換ヘテロアリール) ;

10

20

R₃₂₇ および R₄₂₇ は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびアルキルチオから選択され ;

R₅₂₇ は、HもしくはC_{1~10}アルキルであるか、または、R₅₂₇ がXと合体して、1個または2個のヘテロ原子を含む環を形成することもでき、または、R₁₂₇がアルキルの場合、R₅₂₇とR₁₂₇とが合体して環を形成することもでき ;

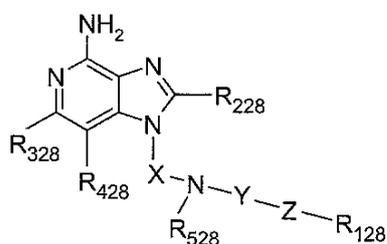
それぞれのR₆₂₇は独立して、HまたはC_{1~10}アルキルである]
 ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【 0 0 5 9 】

別な実施態様においては、IRM化合物は、下記の式XXVIIIIによって定義される1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン :

30

【 化 3 2 】



40

XXVIIII

[式中、

X は、アルキレンまたはアルケニレンであり ;

Y は、-SO₂- であり ;

Z は、単結合または -NR₆₂₈- であり ;

R₁₂₈ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはアルケニルであるが、それらそれぞれは、非置換であっても、以下のものから独立して選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよく ;

50

- アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - ヘテロシクリル ;
 - 置換シクロアルキル ;
 - 置換アリール ;
 - 置換ヘテロアリール ;
 - 置換ヘテロシクリル ;
 - O - アルキル ;
 - O - (アルキル)_{0~1} - アリール ;
 - O - (アルキル)_{0~1} - (置換アリール) ;
 - O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
 - O - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロアリール) ;
 - O - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
 - O - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロシクリル) ;
 - COOH ;
 - CO - O - アルキル ;
 - CO - アルキル ;
 - S(O)_{0~2} - アルキル ;
 - S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - アリール ;
 - S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - (置換アリール) ;
 - S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - ヘテロアリール ;
 - S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロアリール) ;
 - S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - ヘテロシクリル ;
 - S(O)_{0~2} - (アルキル)_{0~1} - (置換ヘテロシクリル) ;
 - (アルキル)_{0~1} - N(R₆₂₈)₂ ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₈ - CO - O - アルキル ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₈ - CO - アルキル ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₈ - CO - アリール ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₈ - CO - (置換アリール) ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₈ - CO - ヘテロアリール ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₈ - CO - (置換ヘテロアリール) ;
 - N₃、
 - ハロゲン ;
 - ハロアルキル ;
 - ハロアルコキシ ;
 - CO - ハロアルキル ;
 - CO - ハロアルコキシ ;
 - NO₂ ;
 - CN ;
 - OH ;
 - SH ; ならびに、アルキル、アルケニル、およびヘテロシクリルの場合には、オキソ ;
- R₂₂₈ は、以下のものから選択され :
- 水素
 - アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アリール ;
 - 置換アリール ;

10

20

30

40

50

- ヘテロアリール；
- 置換ヘテロアリール；
- アルキル - O - アルキル；
- アルキル - S - アルキル；
- アルキル - O - アリール；
- アルキル - S - アリール；
- アルキル - O - アルケニル；
- アルキル - S - アルケニル；および

以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル；

- OH；
- ハロゲン；
- N (R₆₂₈)₂；
- CO - N (R₆₂₈)₂；
- CS - N (R₆₂₈)₂；
- SO₂ - N (R₆₂₈)₂；
- NR₆₂₈ - CO - C_{1~10}アルキル；
- NR₆₂₈ - CS - C_{1~10}アルキル；
- NR₆₂₈ - SO₂ - C_{1~10}アルキル；
- CO - C_{1~10}アルキル；
- CO - O - C_{1~10}アルキル；
- N₃、
- アリール；
- 置換アリール；
- ヘテロアリール；
- 置換ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- 置換ヘテロシクリル；
- CO - アリール；
- CO - (置換アリール)；
- CO - ヘテロアリール；および
- CO - (置換ヘテロアリール)；

R₃₂₈ および R₄₂₈ は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびアルキルチオから選択され；

R₅₂₈ は、H もしくは C_{1~10}アルキルであるか、または、R₅₂₈ が X と合体して環を形成することもできるし、あるいは、R₁₂₈ がアルキルの場合には、R₅₂₈ と R₁₂₈ とが合体して環を形成することも可能であり；

それぞれの R₆₂₈ は独立して、H または C_{1~10}アルキルである]

ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【 0 0 6 0 】

別な実施態様においては、IRM 化合物は、下記の式 X X I X によって定義される 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - アミン；

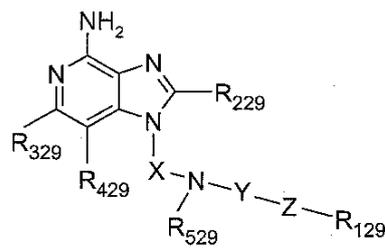
10

20

30

40

【化 3 3】



XXIX

10

[式中、

X は、アルキレンまたはアルケニレンであり；

Y は、-CO- または -CS であり；

Z は、-NR₆₂₉-、-NR₆₂₉-CO-、-NR₆₂₉-SO₂-、または -NR₇₂₉- であり；R₁₂₉ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはアルケニルであるが、それらそれぞれは、非置換であっても、以下のものから独立して選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく；

20

- アルキル；

- アルケニル；

- アリール；

- ヘテロアリール；

- ヘテロシクリル；

- 置換シクロアルキル；

- 置換アリール；

- 置換ヘテロアリール；

- 置換ヘテロシクリル；

- O - アルキル；

30

- O - (アルキル)₀₋₁ - アリール；- O - (アルキル)₀₋₁ - (置換アリール)；- O - (アルキル)₀₋₁ - ヘテロアリール；- O - (アルキル)₀₋₁ - (置換ヘテロアリール)；- O - (アルキル)₀₋₁ - ヘテロシクリル；- O - (アルキル)₀₋₁ - (置換ヘテロシクリル)；

- COOH；

- CO - O - アルキル；

- CO - アルキル；

- S(O)₀₋₂ - アルキル；

40

- S(O)₀₋₂ - (アルキル)₀₋₁ - アリール；- S(O)₀₋₂ - (アルキル)₀₋₁ - (置換アリール)；- S(O)₀₋₂ - (アルキル)₀₋₁ - ヘテロアリール；- S(O)₀₋₂ - (アルキル)₀₋₁ - (置換ヘテロアリール)；- S(O)₀₋₂ - (アルキル)₀₋₁ - ヘテロシクリル；- S(O)₀₋₂ - (アルキル)₀₋₁ - (置換ヘテロシクリル)；- (アルキル)₀₋₁ - N(R₆₂₉)₂；- (アルキル)₀₋₁ - NR₆₂₉ - CO - O - アルキル；- (アルキル)₀₋₁ - NR₆₂₉ - CO - アルキル；- (アルキル)₀₋₁ - NR₆₂₉ - CO - アリール；

50

- (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₉ - CO - (置換アリール) ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₉ - CO - ヘテロアリール ;
 - (アルキル)_{0~1} - NR₆₂₉ - CO - (置換ヘテロアリール) ;
 - P(O)(O-アルキル)₂ ;
 - N₃、
 - ハロゲン ;
 - ハロアルキル ;
 - ハロアルコキシ ;
 - CO - ハロアルキル ;
 - CO - ハロアルコキシ ;
 - NO₂ ;
 - CN ;
 - OH ;
 - SH ; ならびに、アルキル、アルケニル、およびヘテロシクリルの場合には、オキソ ;
- R₂₂₉は、以下のものから選択され :
- 水素
 - アルキル ;
 - アルケニル ;
 - アリール ;
 - 置換アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - 置換ヘテロアリール ;
 - アルキル - O - アルキル ;
 - アルキル - S - アルキル ;
 - アルキル - O - アリール ;
 - アルキル - S - アリール ;
 - アルキル - O - アルケニル ;
 - アルキル - S - アルケニル ; および
- 以下のものから選択される 1 個または複数の置換基により置換された - アルキルまたはアルケニル :
- OH ;
 - ハロゲン ;
 - N(R₆₂₉)₂ ;
 - CO - N(R₆₂₉)₂ ;
 - CS - N(R₆₂₉)₂ ;
 - SO₂ - N(R₆₂₉)₂ ;
 - NR₆₂₉ - CO - C_{1~10}アルキル ;
 - NR₆₂₉ - CS - C_{1~10}アルキル ;
 - NR₆₂₉ - SO₂ - C_{1~10}アルキル ;
 - CO - C_{1~10}アルキル ;
 - CO - O - C_{1~10}アルキル ;
 - N₃、
 - アリール ;
 - 置換アリール ;
 - ヘテロアリール ;
 - 置換ヘテロアリール ;
 - ヘテロシクリル ;
 - 置換ヘテロシクリル ;
 - CO - アリール ;

- CO - (置換アリール) ;
- CO - ヘテロアリール ; および
- CO - (置換ヘテロアリール) ;

R₃₂₉ および R₄₂₉ は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびアルキルチオから選択され ;

R₅₂₉ は、H もしくは C₁₋₁₀ アルキルであるか、または、R₅₂₉ が X と合体して、1 個または 2 個のヘテロ原子を含む環を形成することも可能であり ;

それぞれの R₆₂₉ は独立して、H または C₁₋₁₀ アルキルであり ;

R₇₂₉ は、H またはヘテロ原子によって中断されていてもよい C₁₋₁₀ アルキルであるか、または R₁₂₉ がアルキルの場合には、R₇₂₉ と R₁₂₉ とが合体して環を形成することも可能である]

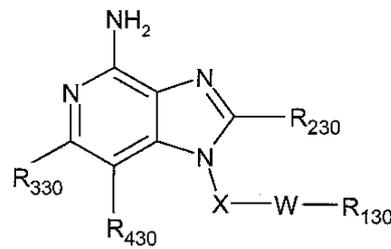
10

ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【 0 0 6 1 】

別な実施態様においては、IRM 化合物は、下記の式 XXX によって定義される、1 - 位をエーテルまたはチオエーテル置換した 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - アミン :

【 化 3 4 】



XXX

20

[式中、

X は、- CH (R₅₃₀) -、- CH (R₅₃₀) - アルキレン -、- CH (R₅₃₀) - アルケニレン -、または CH (R₅₃₀) - アルキレン - Y - アルキレン - であり ;

30

Y は、- O -、または - S (O)₀₋₂ - であり ;

- W - R₁₃₀ は、- O - R₁₃₀₋₁₋₅ および - S (O)₀₋₂ - R₁₃₀₋₆ から選択され ;

R₁₃₀₋₁₋₅ は、以下のものから選択され ;

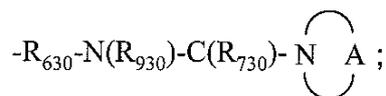
- R₆₃₀ - C (R₇₃₀) - Z - R₈₃₀ - アルキル ;
- R₆₃₀ - C (R₇₃₀) - Z - R₈₃₀ - アルケニル ;
- R₆₃₀ - C (R₇₃₀) - Z - R₈₃₀ - アリール ;
- R₆₃₀ - C (R₇₃₀) - Z - R₈₃₀ - ヘテロアリール ;
- R₆₃₀ - C (R₇₃₀) - Z - R₈₃₀ - ヘテロシクリル ;
- R₆₃₀ - C (R₇₃₀) - Z - H ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - R₈₃₀ - アルキル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - R₈₃₀ - アルケニル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - R₈₃₀ - アリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - R₈₃₀ - ヘテロアリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - R₈₃₀ - ヘテロシクリル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - R₁₀₃₀ ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - R₈₃₀ - アルキル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - R₈₃₀ - アルケニル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - R₈₃₀ - アリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - R₈₃₀ - ヘテロアリール ;

40

50

- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - R₈₃₀ - ヘテロシクリル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - R₁₀₃₀ ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - N (R₅₃₀) - R₈₃₀ - アルキル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - N (R₅₃₀) - R₈₃₀ - アルケニル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - N (R₅₃₀) - R₈₃₀ - アリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - N (R₅₃₀) - R₈₃₀ - ヘテロアリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - N (R₅₃₀) - R₈₃₀ - ヘテロシクリル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - S O₂ - N H₂ ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₅₃₀) - Q - R₈₃₀ - アルキル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₅₃₀) - Q - R₈₃₀ - アルケニル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₅₃₀) - Q - R₈₃₀ - アリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₅₃₀) - Q - R₈₃₀ - ヘテロアリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₅₃₀) - Q - R₈₃₀ - ヘテロシクリル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₅₃₀)₂ ;

【化 3 5】



- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₁₁₃₀) - Q - R₈₃₀ - アルキル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₁₁₃₀) - Q - R₈₃₀ - アルケニル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₁₁₃₀) - Q - R₈₃₀ - アリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₁₁₃₀) - Q - R₈₃₀ - ヘテロアリール ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₁₁₃₀) - Q - R₈₃₀ - ヘテロシクリル ;
- R₆₃₀ - N (R₉₃₀) - C (R₇₃₀) - N (R₁₁₃₀) H ;

- アルケニル ;

- アリール ;

- R₆₃₀ - アリール ;

- ヘテロアリール ;

- ヘテロシクリル ;

- R₆₃₀ - ヘテロアリール ; および- R₆₃₀ - ヘテロシクリル ;Z は、 - N (R₅₃₀) - 、 - O - 、または - S - であり ;Q は、単結合、 - C O - 、または - S O₂ - であり ;

A は、3 個までのヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の複素環またはヘテロ芳香環を得るのに必要な原子を表し ;

R₁₃₀₋₆ は、以下のものから選択され :

- アルキル ;

- アリール ;

- ヘテロアリール ;

- ヘテロシクリル ;

- アルケニル ;

- R₆₃₀ - アリール ;- R₆₃₀ - ヘテロアリール ; および- R₆₃₀ - ヘテロシクリル ;それぞれの R₅₃₀ は独立して、水素、C₁₋₁₀ アルキル、または C₂₋₁₀ アルケニルであり ;R₆₃₀ は、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであるが、それらは 1 個ま

10

20

30

40

50

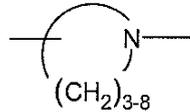
たは複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

R₇₃₀は、= Oまたは= Sであり ;

R₈₃₀は、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであるが、それらは 1 個または複数の - O - 基によって中断されていてもよく ;

R₉₃₀は、水素、C₁₋₁₀アルキル、またはアリールアルキルであるか ; または、R₉₃₀が R₆₃₀のいずれかの炭素原子と合体して、次式の環を形成することも可能であり ;

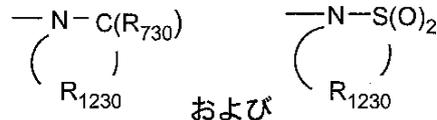
【化 3 6】



10

R₁₀₃₀は、水素またはC₁₋₁₀アルキルであるか ; または、R₉₃₀とR₁₀₃₀とが合体して、以下のものから選択される環を形成することも可能であり ;

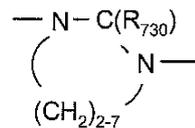
【化 3 7】



20

R₁₁₃₀は、C₁₋₁₀アルキルであるか ; または、R₉₃₀とR₁₁₃₀とが合体して、次の構造を有する環を形成することも可能であり ;

【化 3 8】



30

R₁₂₃₀は、直鎖または分岐状のC₂₋₇アルキレンであるが、ここでその分岐が環の形成を妨害することなく ; そして

R₂₃₀、R₃₃₀およびR₄₃₀は独立して、水素および非妨害置換基から選択される] ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【0 0 6 2】

非妨害 R₂₃₀置換基の例を挙げれば以下のようなものが挙げられる :

- アルキル ;
- アルケニル ;
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- アルキレン - Y - アルキル ;
- アルキレン - Y - アルケニル ;
- アルキレン - Y - アリール ; および

40

以下のものからなる群より選択される 1 個または複数の置換基により置換されたアルキルまたはアルケニル :

- OH ;
- ハロゲン ;
- N (R₅₃₀)₂ ;

50

- C (O) - C _{1~10} アルキル ;
- C (O) - O - C _{1~10} アルキル ;
- N ₃、
- アリール ;
- ヘテロアリール ;
- ヘテロシクリル ;
- C (O) - アリール ; および
- C (O) - ヘテロアリール。

【 0 0 6 3 】

非妨害 R₃₃₀ および R₄₃₀ 置換基の例を挙げれば以下のようなものが挙げられる :

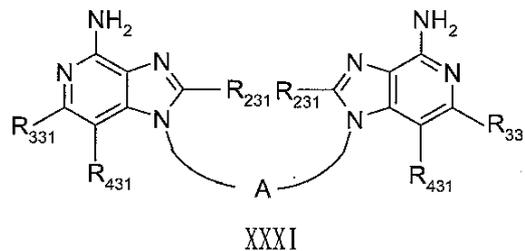
C_{1~10} アルキル、C_{2~10} アルケニル、C_{2~10} アルキニル、C_{1~10} アルコキシ、C_{1~10} アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン、およびニトロ。

【 0 0 6 4 】

別な実施態様においては、IRM化合物は、式 (XXXI) の 1H - イミダゾダイマー

:

【 化 3 9 】



[式中、

A は、以下のものからなる群より選択される 2 価の結合基であり :

- 直鎖または分岐鎖の C_{4~20} アルキレン ;
- 直鎖または分岐鎖の C_{4~20} アルケニレン ;
- 直鎖または分岐鎖の C_{4~20} アルキニレン ; および
- Z - Y - W - Y - Z - ;

それぞれの Z は独立して、以下のものからなる群より選択され :

- 直鎖または分岐鎖の C_{2~20} アルキレン ;
- 直鎖または分岐鎖の C_{4~20} アルケニレン ; および
- 直鎖または分岐鎖の C_{4~20} アルキニレン ;

それらのいずれにおいても、場合によっては - O - 、 - N (R₅₃₁) - 、または - S (O)₂ - によって中断されていてもよく、

それぞれの Y は独立して、以下のものからなる群より選択され :

- 単結合 ;
- N (R₅₃₁) C (O) - ;
- C (O) N (R₅₃₁) - ;
- N (R₅₃₁) C (O) N (R₅₃₁) - ;
- N (R₅₃₁) S (O)₂ - ;
- S (O)₂ N (R₅₃₁) - ;
- O C (O) O - ;
- O C (O) - ;
- C (O) O - ;
- N (R₅₃₁) C (O) O - ; および
- O C (O) N (R₅₃₁) - ;

10

20

30

40

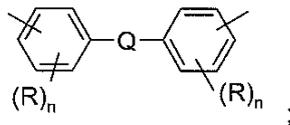
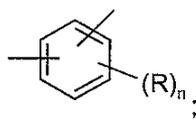
50

Wは、以下のものからなる群より選択され：

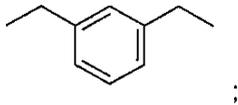
- 直鎖または分岐鎖の C_{2-20} アルキレン；
- 直鎖または分岐鎖の C_{2-20} アルケレン；
- 直鎖または分岐鎖の C_{4-20} アルキニレン；
- 直鎖または分岐鎖のペルフルオロ C_{2-20} アルキレン；
- C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキレン；
- C (O) - ；
- S (O) ₂ - ；
- O C (O) O - ；
- N (R₅₃₁) C (O) N (R₅₃₁) - ；

10

【化 4 0】



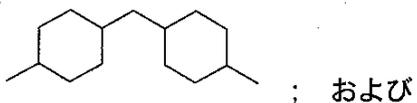
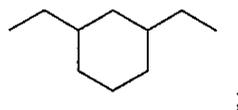
20



- 1, 5 - ナフチレン；
- 2, 6 - ピリジニレン；
- 1, 2 - シクロヘキシレン；
- 1, 3 - シクロヘキシレン；
- 1, 4 - シクロヘキシレン；
- トランス - 1, 4 - シクロヘキシレン；

30

【化 4 1】



40

トランス - 5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジイル；
 ここでnは0～4であり；それぞれのRは独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より選択され；そしてQは、単結合、-CH₂-、および-O-からなる群より選択され；

R₂₃₁は、以下のものからなる群より選択され：

- 水素
- アルキル；
- アルケニル；

50

- アリール；
- 置換アリール；
- ヘテロアリール；
- 置換ヘテロアリール；
- アルキル - X - アルキル；
- アルキル - X - アリール；
- アルキル - X - アルケニル；および

以下のものからなる群より選択される 1 個または複数の置換基により置換されたアルキルまたはアルケニル：

- OH； 10
- ハロゲン；
- N (R₆₃₁)₂；
- C (O) - N (R₆₃₁)₂；
- C (S) - N (R₆₃₁)₂；
- S (O)₂ - N (R₆₃₁)₂；
- N (R₆₃₁) - C (O) - C_{1~10}アルキル；
- N (R₆₃₁) - C (S) - C_{1~10}アルキル；
- N (R₆₃₁) - S (O)₂ - C_{1~10}アルキル；
- C (O) - C_{1~10}アルキル；
- C (O) - O - C_{1~10}アルキル； 20
- N₃、
- アリール；
- 置換アリール；
- ヘテロアリール；
- 置換ヘテロアリール；
- ヘテロシクリル；
- 置換ヘテロシクリル；
- C (O) - アリール；
- C (O) - (置換アリール) ；
- C (O) - ヘテロアリール；および 30
- C (O) - (置換ヘテロアリール) ；

R₃₃₁ および R₄₃₁ は、それぞれ独立して以下のものからなる群より選択され：

- 水素
- ハロゲン；
- アルキル；
- アルケニル；
- X - アルキル；および
- N (R₆₃₁)₂；

または、R₃₃₁ と R₄₃₁ とが合体して、縮合アリールまたはヘテロアリール環を形成するが、それらの環は非置換であっても、以下のものからなる群より選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく：

- ハロゲン；
- アルキル；
- アルケニル；
- X - アルキル；および
- N (R₆₃₁)₂；

または、R₃₃₁ と R₄₃₁ とが合体して、縮合 5 員 ~ 7 員飽和環を形成するが、その環には 0 ~ 2 個のヘテロ原子を含み、非置換であっても、以下のものからなる群より選択される 1 個または複数の置換基によって置換されていてもよく：

- ハロゲン；

10

20

30

40

50

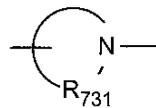
- アルキル ;
- アルケニル ;
- X - アルキル ; および
- N (R₆₃₁)₂ ;

それぞれの R₅₃₁ は独立して、以下のものからなる群より選択され :

- 水素 ;
- C₁₋₆ アルキル ;
- C₃₋₇ シクロアルキル ; および
- ベンジル ; または

Y が、 - N (R₅₃₁) C (O) - 、 - C (O) N (R₅₃₁) - 、 - N (R₅₃₁) C (O) N (R₅₃₁) - 、 - N (R₅₃₁) S (O)₂ - 、 - S (O)₂ N (R₅₃₁) - 、 - N (R₅₃₁) C (O) O - 、 または - O C (O) N (R₅₃₁) - であり、 N (R₅₃₁) 基の窒素が Z に結合している場合には、 R₅₃₁ が Z と合体して、次の構造を有する環を形成することも可能であり ;

【化 4 2】



10

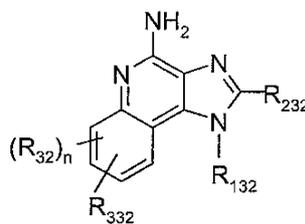
20

それぞれの R₆₃₁ は独立して、水素または C₁₋₁₀ アルキルであり ;
 R₇₃₁ は、 C₃₋₈ アルキレンであり ; そして
 X は、 - O - または - S - であるが ;
 ただし、 W が - C (O) - 、 - S (O)₂ - 、 - O C (O) O - 、 または - N (R₅₃₁) C (O) N (R₅₃₁) - の場合には、それぞれの Y は単結合である]
 ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【 0 0 6 5】

別な実施態様においては、 I R M 化合物は、以下の式 (X X X I I) の 6 - 、 7 - 、 8 - 、 または 9 - 位をアリールまたはヘテロアリール置換した 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン :

【化 4 3】



XXXII

30

40

[式中、

R₃₂ は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルからなる群より選択され ;

n は、 0 または 1 であり ;

R₁₃₂ および R₂₃₂ は独立して、水素および非妨害置換基からなる群より選択され ; そして

R₃₃₂ は、以下のものからなる群より選択され :

50

- Z - Ar、
- Z - Ar' - Y - R₄₃₂、
- Z - Ar' - X - Y - R₄₃₂、
- Z - Ar' - R₅₃₂、および
- Z - Ar' - X - R₅₃₂；

Arは、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択されるが、そのいずれもが、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、シアノ、カルボキシ、ホルミル、アリーール、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より独立して選択される1種または複数の置換基によって置換されていてもよく；

10

Ar'は、アリーレンおよびヘテロアリーレンからなる群より選択されるが、そのいずれもが、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、シアノ、カルボキシ、ホルミル、アリーール、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より独立して選択される1種または複数の置換基によって置換されていてもよく；

20

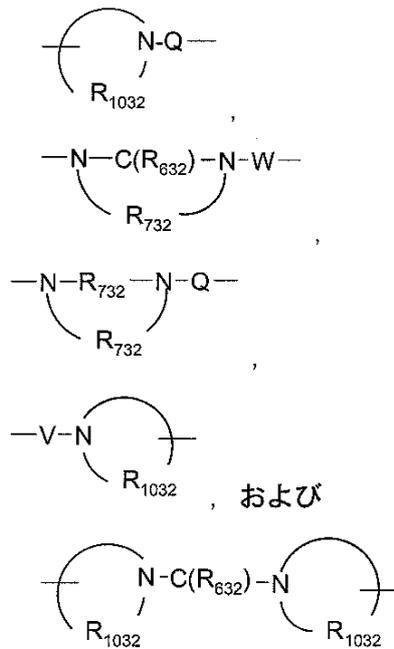
Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテリシクリレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテリシクリレンによって中断または末端封止されていたり、場合によっては1個または複数の-O-基によって中断されていたりしてもよく；

Yは、以下のものからなる群より選択され：

- S(O)₀₋₂ -、
- S(O)₂ - N(R₈₃₂) -、
- C(R₆₃₂) -、
- C(R₆₃₂) - O -、
- O - C(R₆₃₂) -、
- O - C(O) - O -、
- N(R₈₃₂) - Q -、
- C(R₆₃₂) - N(R₈₃₂) -、
- O - C(R₆₃₂) - N(R₈₃₂) -、
- C(R₆₃₂) - N(OR₉₃₂) -、

30

【化 4 4】



10

20

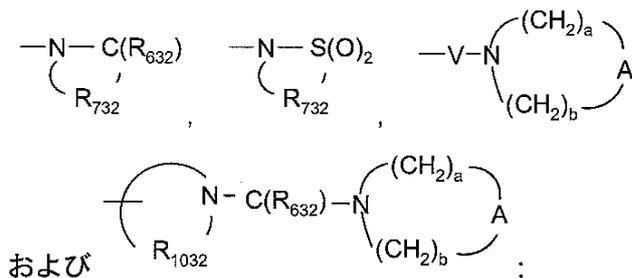
Zは、単結合、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンからなる群より選択され；

R₄₃₂は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシ、およびアルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、オキソ、からなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく；

30

R₅₃₂は、以下のものからなる群より選択され：

【化 4 5】



40

50

それぞれの R_{632} は独立して、 $=O$ および $=S$ からなる群より選択され；
 それぞれの R_{732} は独立して、 C_{2-7} アルキレンであり；
 それぞれの R_{832} は独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリー
 ルアルキレニルからなる群より選択され；

R_{932} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

それぞれの R_{1032} は独立して、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-N(R_{432})-$ からなる群より選択され；

Q は、単結合、 $-C(R_{632})-$ 、 $-C(R_{632})-C(R_{632})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_{632})-N(R_{832})-W-$ 、 $-S(O)_2-N(R_{832})-$ 、 $-C(R_{632})-O-$ 、
 および $-C(R_{632})-N(OR_{932})-$ からなる群より選択され；

10

V は、 $-C(R_{632})-$ 、 $-O-C(R_{632})-$ 、 $-N(R_{832})-C(R_{632})-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択され；

W は、単結合、 $-C(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択され；そして

a と b は独立して、1 ~ 6 の整数であるが、ただし $a + b = 7$ である]

ならびにそれらの薬学的に許容される塩、から選択することができる。

【0066】

非妨害 R_{132} 置換基の例を挙げれば以下のようなものが挙げられる：

- R_{432} 、
- $X-R_{432}$ 、
- $X-Y-R_{432}$ 、
- $X-Y-X-Y-R_{432}$ 、および
- $X-R_{532}$ ；

20

[式中、

それぞれの X は独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテリシクリレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテリシクリレンによって中断または末端封止されていたり、場合によっては1個または複数の $-O-$ 基によって中断されていたりしてもよく；

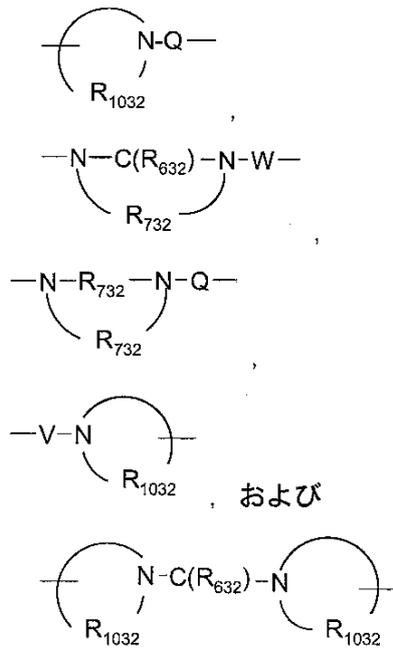
それぞれの Y は独立して、以下のものからなる群より選択され：

30

- $S(O)_{0-2}-$ 、
- $S(O)_2-N(R_{832})-$ 、
- $C(R_{632})-$ 、
- $C(R_{632})-O-$ 、
- $O-C(R_{632})-$ 、
- $O-C(O)-O-$ 、
- $N(R_{832})-Q-$ 、
- $C(R_{632})-N(R_{832})-$ 、
- $O-C(R_{632})-N(R_{832})-$ 、
- $C(R_{632})-N(OR_{932})-$ 、

40

【化 4 6】



10

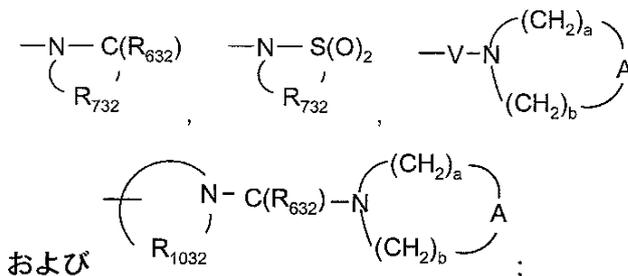
20

R_{432} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、

30

R_{532} は、以下のものからなる群より選択され：

【化 4 7】



40

それぞれの R_{632} は独立して、= O および = S からなる群より選択され；

それぞれの R_{732} は独立して、 C_{2-7} アルキレンであり；

それぞれの R_{832} は独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリ

50

ールアルキレニルからなる群より選択され；

それぞれの R_{932} は独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され；

それぞれの R_{1032} は独立して、 $C_{3\sim 8}$ アルキレンであり；

A は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-N(R_{432})-$ からなる群より選択され；

それぞれの Q は独立して、単結合、 $-C(R_{632})-$ 、 $-C(R_{632})-C(R_{632})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_{632})-N(R_{832})-W-$ 、 $-S(O)_2-N(R_{832})-$ 、 $-C(R_{632})-O-$ 、および $-C(R_{632})-N(OR_{932})-$ からなる群より選択され；

それぞれの V は独立して、 $-C(R_{632})-$ 、 $-O-C(R_{632})-$ 、 $-N(R_{832})-$ 、 $C(R_{632})-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択され；

それぞれの W は独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択され；そして

a と b は独立して、1 ~ 6 の整数であるが、ただし $a + b \leq 7$ である]。

【0067】

非妨害 R_{232} 置換基の例を挙げれば以下のようなものが挙げられる：

- R_{432} 、
- $X-R_{432}$ 、
- $X-Y-R_{432}$ 、および
- $X-R_{532}$ ；

[式中、

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテリシクリレンからなる群より選択されるが、ここで、前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、場合によってはアリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテリシクリレンによって中断または末端封止されていたり、場合によっては1個または複数の $-O-$ 基によって中断されていたりしてもよく；

Y は、以下のものからなる群より選択され：

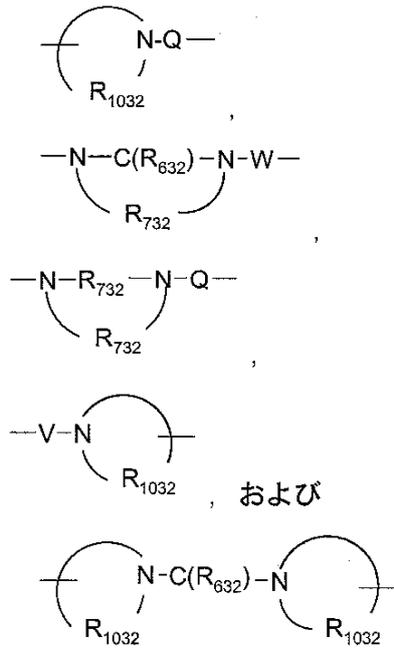
- $S(O)_{0\sim 2}-$ 、
- $S(O)_2-N(R_{832})-$ 、
- $C(R_{632})-$ 、
- $C(R_{632})-O-$ 、
- $O-C(R_{632})-$ 、
- $O-C(O)-O-$ 、
- $N(R_{832})-Q-$ 、
- $C(R_{632})-N(R_{832})-$ 、
- $O-C(R_{632})-N(R_{832})-$ 、
- $C(R_{632})-N(OR_{932})-$ 、

10

20

30

【化 4 8】



10

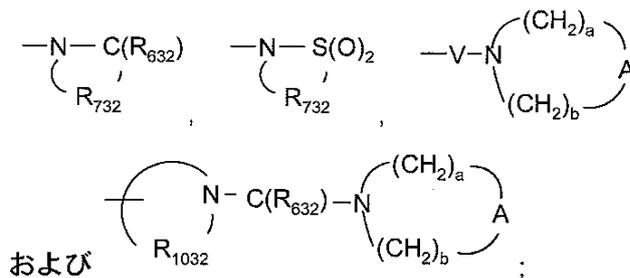
20

R_{432} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニル、およびヘテロシクリル基は、非置換であっても、あるいは、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、

30

R_{532} は、以下のものからなる群より選択され：

【化 4 9】



40

それぞれの R_{632} は独立して、= O および = S からなる群より選択され；

それぞれの R_{732} は独立して、 C_{2-7} アルキレンであり；

50

それぞれの R_{832} は独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、およびアリーアルキレニルからなる群より選択され；

R_{932} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

それぞれの R_{1032} は独立して、 C_{3-8} アルキレンであり；

A は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-N(R_{432})-$ からなる群より選択され；

Q は、単結合、 $-C(R_{632})-$ 、 $-C(R_{632})-C(R_{632})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_{632})-N(R_{832})-W-$ 、 $-S(O)_2-N(R_{832})-$ 、 $-C(R_{632})-O-$ 、および $-C(R_{632})-N(OR_{932})-$ からなる群より選択され；

V は、 $-C(R_{632})-$ 、 $-O-C(R_{632})-$ 、 $-N(R_{832})-C(R_{632})-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択され；

W は、単結合、 $-C(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群より選択され；そして a と b は独立して、1 ~ 6 の整数であるが、ただし $a + b = 7$ である]。

【0068】

本明細書においては、「非妨害」という用語は、1種または複数のサイトカインの生合成を調節する（たとえば、誘導するまたは阻害する）ための化合物または塩の性能が、その非妨害置換基によって破壊されることがない、ということの意味する。

【0069】

本明細書で使用する場合、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」および接頭辞の「alk-」は、直鎖基と分枝鎖基の両方を含み、また、環状基すなわちシクロアルキルおよびシクロアルケニルも含む。特に断らない限り、それらの基には1 ~ 20個の炭素原子、アルケニル基およびアルキニル基では2 ~ 20個の炭素原子を含む。いくつかの実施態様においては、それらの基には、合計して10個までの炭素原子、8個までの炭素原子、6個までの炭素原子、または4個までの炭素原子を含む。環状基は単環式であってもよいし、多環式であってもよいが、3 ~ 10個の炭素原子を含んでいるのが好ましい。環状基を例示すれば、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル、ならびに置換および非置換のボルニル、ノルボルニル、およびノルボルネニルなどが挙げられる。

【0070】

特に断らない限り、「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」という用語は、先に定義された「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」基の2価の形である。たとえば、アリーアルケニル基には、アリール基がついたアルキレン部分が含まれる。

【0071】

「ハロアルキル」という用語には、ペルフルオロ化された基も含めて、1個または複数のハロゲン原子で置換された基が含まれる。これは、接頭辞「halo-」を含む他の基についても同様である。好適なハロアルキル基の例としては、クロロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

【0072】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語には、炭素環式芳香族環および環状システムが含まれる。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニル、およびインデニルなどが挙げられる。

【0073】

「ヘテロ原子」という用語は、O、S、またはNを指す。

【0074】

「ヘテロアリール」という用語には、少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香族環または環構造が含まれる。ヘテロアリール基として好適なものを挙げると、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピリミジニル

10

20

30

40

50

、ベンズイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、プリニル、キナゾリニル、ピラジニル、1 - オキシドピリジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、などがある。

【 0 0 7 5 】

「ヘテロシクリル」という用語には、少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む非芳香族環または環状システムを含み、そして、上記のヘテロアリール基を完全に飽和させたものおよび部分的に不飽和のある誘導体はすべて含む。ヘテロシクリル基の例を挙げれば、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、などがある。

10

【 0 0 7 6 】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、および「ヘテロシクリレン」という用語は、先に定義された「アリール」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロシクリル」基の2価の形である。同様にして、「アリーレニル」、「ヘテロアリーレニル」、および「ヘテロシクリレニル」という用語は、先に定義された「アリール」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロシクリル」基の2価の形である。たとえば、アルキルアリーレニル基には、アルキル基がついた「アリーレン」部分が含まれる。

【 0 0 7 7 】

特に断らない限り、式 $IX \sim XXX$ のアリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、非置換であってもよいし、あるいは次のものから成る群から独立して選択される、1個または複数の置換基によって置換されていてもよい：アルキル、アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、ホルミル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアルコキシ、アリールアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルキルカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アリールチオカルボニル、ヘテロアリールチオカルボニル、アルカノイルオキシ、アルカノイルチオ、アルカノイルアミノ、アロイルオキシ、アロイルチオ、アロイルアミノ、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールジアジニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールアルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールアルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールアルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールアルキルスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールアルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルケニルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニルアミノ、およびヘテロシクリルの場合には、オキソ。他のいずれかの基が「置換」または「場合によっては置換」されているとされた場合には、それらの基が、上に列挙した置換基の1個または複数によって置換されていてもよい。

20

30

40

【 0 0 7 8 】

本明細書に記載される I R M 化合物およびその塩には、たとえば異性体（たとえば、ジ

50

アステレオマーおよび鏡像異性体)、溶媒和化合物、多形など、薬学的に許容される各種の形態が含まれる。具体的には、化合物が光学活性であるならば、本発明には、具体的には、その化合物の鏡像異性体のそれぞれ、さらには鏡像異性体のラセミ混合物の使用が含まれる。

【0079】

いくつかの実施態様においては、本発明の外用製剤は、IRM化合物の遊離塩基の形態を使用して調製される。

【0080】

ある種の実施態様においては、そのIRMがイミダゾナフチリジンアミンである。他の実施態様においては、そのIRMが、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンである。

10

【0081】

ある状況において治療的に有効なIRM化合物の量というのは、具体的な化合物の活性、その用法、適用部位、具体的な処方、処置すべき状態などに依存する。そのようなわけで、本明細書において特定の投与量を決定するのは一般論として実際的ではないが、本明細書において与えられる指針、それらの化合物に関連した技術における入手可能な情報、および日常的な試験に基づけば、当業者ならば治療有効量を適切に決めることができる。

「治療有効量」という用語は、たとえば、サイトカインの誘導、TH2免疫応答の阻害、抗ウイルス活性または抗腫瘍活性、術後癒痕化の抑制または除去、光線性角化症または前光線性角化症障害の抑制または解消、光線性角化症の再発抑制、またはUV誘導の表皮異常増殖に対する保護のような、治療効果または予防効果を誘導するに十分な化合物の量、または、DNA、細胞全体、タンパク質サブユニット、弱毒ウイルス、およびワクチンの送達前、送達中、および/または送達後にその製剤を適用する、その他すべてのワクチンを含めた、治療用および予防用ワクチンのためのアジュバントとしての化合物の量を意味する。

20

【0082】

一般的に、本発明の外用製剤中に存在させるIRM化合物の量は、目標とする病状を処置したり、病状の再発を防止したり、あるいは、病状に対する免疫を促進させたりするのに有効な量である。ある種の実施態様においては、IRM化合物の量または濃度は、製剤の全重量を基準にした重量で、少なくとも0.0001重量%、たとえば、少なくとも0.001%、少なくとも0.003%、少なくとも0.005%、少なくとも0.01%、少なくとも0.03%、少なくとも0.10%、少なくとも0.20%、少なくとも0.25%、少なくとも0.27%、少なくとも0.30%、そして少なくとも1.0%である。別な実施態様においては、IRM化合物の重量は、製剤の全重量を基準にした重量で、多くとも10重量%、たとえば、多くとも5.0%、多くとも3.0%、多くとも1.0%、多くとも0.5%、多くとも0.4%、多くとも0.35%、多くとも0.33%、そして多くとも0.3%である。

30

【0083】

保存剤システム

製剤には、保存剤システムが含まれる。保存剤システムには、(たとえば、生産中および使用中における)製剤の中での微生物の生育(たとえば、真菌および細菌の生育)を禁止する1種または複数の化合物が含まれる。保存剤システムとしては、ソルビン酸、そのエステルまたは塩、たとえば、ソルビン酸イソプロピル、ソルビン酸カルシウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウム、およびソルビン酸ナトリウムトリエタノールアンモニウムから選択される少なくとも1種の保存剤化合物などが挙げられる。本発明の製剤においては、それらを組み合わせたものも使用することができる。そのような保存剤は、本明細書に記載するように、製剤の安定性に悪影響を与える。

40

【0084】

本発明においては、ソルビン酸保存剤(すなわち、ソルビン酸、そのエステルもしくは塩、またはそれらの組合せ)は、製剤中の量として、製剤の全重量を基準として、好まし

50

くは少なくとも0.005重量%、より好ましくは少なくとも0.01重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.02重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.05重量%、そしてさらにより好ましくは少なくとも0.08重量%の量で存在させる。ソルビン酸保存剤は製剤中に、製剤の全重量を基準として、好ましくは1重量%以下、より好ましくは0.5重量%以下、さらにより好ましくは0.2重量%以下、さらにより好ましくは0.12重量%以下、そしてさらにより好ましくは0.10重量%以下の量で存在させる。

【0085】

ある種の実施態様においては、保存剤システムには一般に、ソルビン酸保存剤に加えて、少なくとも1種の追加の(すなわち、二次的)保存剤化合物、たとえば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、およびフェノキシエタノールが含まれる。保存剤システムには、それらの化合物を種々組み合わせて、加えることができる。本発明のいくつかの実施態様においては、二次的保存剤化合物がメチルパラベンである。

10

【0086】

本発明のいくつかの実施態様においては、二次的保存剤化合物を、製剤の全重量を基準にした重量で、少なくとも0.01重量%、たとえば、少なくとも0.02%、少なくとも0.03%、少なくとも0.04%、そして少なくとも0.05%の量で存在させる。本発明の別な実施態様においては、二次的保存剤化合物を、製剤の全重量を基準にした重量で、多くとも0.5%、たとえば、多くとも0.4%、多くとも0.3%、そして多くとも0.2%の量で存在させる。

20

【0087】

保存剤システムにはさらに、水相における保存剤の溶解度を上げるための、保存剤可溶性増強剤が含まれていてもよいが、そのようなものの例としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール、およびポリ(エチレングリコール)(4)モノラウレートなどが挙げられる。本発明の製剤においては、そのような可溶性増強剤を組み合わせて使用することも可能である。

【0088】

本発明のいくつかの実施態様においては、プロピレングリコールを、製剤の全重量を基準にした重量で、少なくとも1.0重量%、たとえば、少なくとも2.0%、少なくとも3.0%、少なくとも4.0%、そして少なくとも5.0%の量で存在させる。本発明の別な実施態様においては、プロピレングリコールを、製剤の全重量を基準にした重量で、多くとも10.0重量%、たとえば、多くとも8.0%、多くとも6.0%、そして多くとも5.0%の量で存在させる。

30

【0089】**抗酸化剤**

驚くべきことには、IRM/ソルビン酸保存剤を組み合わせた場合の安定性の問題が、1種または複数の抗酸化剤を添加することによって、対処できることが見いだされた。本明細書で用いるのに適した抗酸化剤は、ソルビン酸保存剤の自動酸化を禁止するようなものである。具体的には、官能基を供与する水素原子を有する抗酸化剤が、他のものよりはるかに大きな改良効果を示した。限定されることを望むものではないが、抗酸化剤がソルビン酸保存剤の自動酸化中間体(典型的には、ラジカル)と反応して、IRMとは反応しない生成物が形成されると考えられる。

40

【0090】

好適な抗酸化剤は、薬学的に許容されるものであって、インターナショナル・コスメティック・イングREDIENT・ディクショナリー・アンド・ハンドブック(International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook)、第9版、第4巻、2002、および米国薬局方NF2004:米国薬局方、改訂27版、および公定医薬品集、22版に記載されているようなものである。

50

【0091】

好適な抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸（Dおよび/またはL鏡像異性体）、パルミチン酸アスコルビル（Dおよび/またはL鏡像異性体）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、システイン（Dおよび/またはL鏡像異性体）、没食子酸プロピル、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、トコフェロール（その立体異性体すべてを含む）およびトコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート（その立体異性体すべてを含む）などが挙げられる。

【0092】

好適な抗酸化剤は、水素原子供与性官能基を含むものである。そのような抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、BHT、BHA、システイン、没食子酸プロピル、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、トコフェロール（その立体異性体すべてを含む）およびトコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート（その立体異性体すべてを含む）などが挙げられる。

10

【0093】

より好ましい抗酸化剤は、水素原子を供与することが可能な芳香族ヒドロキシ基を含むものである。そのような抗酸化剤の例としては、BHA、BHT、没食子酸プロピル、トコフェロール（その立体異性体すべてを含む）およびトコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート（その立体異性体すべてを含む）などが挙げられる。

【0094】

最も好ましい抗酸化剤は、BHAおよびBHTであり、それらを組み合わせて使用することもできる。

20

【0095】

本発明においては、抗酸化剤は、製剤中に、製剤の全重量を基準として、好ましくは少なくとも0.001重量%、より好ましくは少なくとも0.005重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.008重量%、そしてさらにより好ましくは少なくとも0.01重量%の量で存在させる。抗酸化剤は、製剤中に、製剤の全重量を基準として、好ましくは0.3重量%以下、より好ましくは0.2重量%以下、そしてさらにより好ましくは0.012重量%以下、さらにより好ましくは0.1重量%以下の量で存在させる。

【0096】

本発明においては、ソルビン酸保存剤（すなわち、ソルビン酸/エステル/塩）対抗酸化剤の重量比は、好ましくは少なくとも1:20、より好ましくは少なくとも1:1、さらにより好ましくは少なくとも5:1である。ソルビン酸対抗酸化剤の重量比は、好ましくは1000:1以下、より好ましくは20:1以下、さらにより好ましくは10:1以下である。

30

【0097】

キレート化剤

本発明のある種の実施態様においては、製剤に少なくとも1種のキレート化剤を含んでもよい。キレート化剤は、製剤中に存在する抗酸化剤（1種または複数）を安定化させる機能を有する。

40

【0098】

キレート化剤とは、金属イオンと錯体を形成する化合物である。好適なキレート化剤は、薬学的に許容され、インターナショナル・コスメチック・イングredient・ディクショナリー・アンド・ハンドブック（International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook）、第9版、第4巻、2002に記載されているようなものである。

【0099】

好適なキレート化剤としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびクエン酸、それらの水和物、それらの塩、それらの塩の水和物などが挙げられる。そのようなキレート化剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩、エチレンジアミン四酢酸

50

二ナトリウム塩二水和物、およびクエン酸一水和物などが挙げられる。所望により、キレート化剤を種々組み合わせて使用することもできる。

【0100】

本発明においては、所望によりキレート化剤は、製剤中に、製剤の全重量を基準として、好ましくは少なくとも0.001重量%、より好ましくは少なくとも0.005重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.01重量%、そしてさらにより好ましくは少なくとも0.05重量%の量で存在させる。キレート化剤は、製剤中に、製剤の全重量を基準として、好ましくは0.2重量%以下、より好ましくは0.1重量%以下の量で存在させる。

【0101】

本発明においては、存在させるならば、抗酸化剤対キレート化剤の重量比を、好ましくは少なくとも1:200、より好ましくは少なくとも1:10、さらにより好ましくは少なくとも1:5とする。抗酸化剤対キレート化剤の重量比を、好ましくは300:1以下、より好ましくは10:1以下、さらにより好ましくは2:1以下とする。

【0102】

脂肪酸

本発明の外用製剤には、脂肪酸をさらに加えてもよい。本明細書で使用するとき、「脂肪酸」という用語は、6~28個の炭素原子、たとえば10~22個の炭素原子を有する、飽和または不飽和いずれかのカルボン酸を意味する。そのような脂肪酸の例を非限定的に挙げれば、イソステアリン酸、オレイン酸、および6~18個の炭素原子の直鎖または分岐鎖のカルボン酸がある。

【0103】

脂肪酸は、製剤中に、そのIRM化合物を溶解させるに十分な量で存在させるのがよい。ある種の実施態様においては、脂肪酸の量は、製剤の全重量を基準として、少なくとも0.05重量%、少なくとも1.0重量%、少なくとも3.0重量%、少なくとも5.0重量%、少なくとも6.0重量%、少なくとも7.0重量%、少なくとも10重量%、少なくとも15重量%、または少なくとも25重量%である。ある種の実施態様においては、脂肪酸の量は、製剤の全重量を基準として、多くとも40重量%、多くとも30重量%、多くとも15重量%、多くとも10重量%、または多くとも8.0重量%である。製剤の脂肪酸成分には、1種または複数の脂肪酸を含むことができる。

【0104】

疎水性成分

本発明の外用製剤には、脂肪酸と混和性があり、7個以上の炭素原子のヒドロカルビル基を含む、少なくとも1種の疎水性、非プロトン性成分がさらに含まれていてもよい。「疎水性」という用語は、水に実質的に不溶性である、すなわち、水には非混和性で、水中でミセルを形成することができず、ポリオキシエチレンまたは酸塩の基を含まない成分を意味する。その疎水性、非プロトン性成分が、2未満の親水性親油性バランス(HLB)を有しているのが好ましい。成分のHLBは、たとえば、アトウッド・D.(Attwood, D.)、フローレンス・A.T.(Florence, A.T.)『サーファクタント・システムズ:ゼア・ケミストリー・ファーマシー・アンド・バイオロジー(Surfactant Systems: Their Chemistry, Pharmacy, and Biology)』(ニューヨーク(New York)、チャップマン・アンド・ホール(Chapman & Hall)、471~473、1983の記述に従って測定することができる。「非プロトン性」という用語は、その成分が、IRMに対してプロトンを供与することができず、たとえば、カルボキシル、ヒドロキシ、一級および二級アミノ、一級および二級アミド、または四級アンモニウム基のような基を含んでいないことを意味する。この成分が、少なくとも14.2のpKaを有し、たとえば酸塩基ペアのような錯体、またはIRM化合物と共に錯体もしくは水素結合錯体を実質的に可溶化したり、形成したりしないのが好ましい。「実質的に」という用語は、IRM化合物の親水性、非プロトン性成分中における溶解度と、イソステアリン酸の中における溶解度と

10

20

30

40

50

の比が、1 : 40未満である、ということの意味する。

【0105】

皮膚用途または局所用途のための製剤には、典型的には、大量の油相と、展延性や感触のような望ましい性質を与えるに十分な、疎水性、非プロトン性成分とが含まれる。

【0106】

有用な疎水性、非プロトン性成分としては、脂肪酸エステル、たとえば、ミスリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ジイソプロピルダイマージリノリエート；中鎖（たとえば、8～14個の炭素原子）トリグリセリド、たとえば、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；セチルエステル；炭素原子8個以上の炭化水素たとえば、軽油、白色ワセリン；ならびにワックス、たとえば、蜜ろうなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。いくつかの実施態様においては、疎水性、非プロトン性成分は、ミスリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、およびジイソプロピルダイマージリノリエートの1種または複数から選択される。所望により、それら疎水性、非プロトン性成分を各種組み合わせることで使用することができる。

10

【0107】

ある種の実施態様においては、疎水性、非プロトン性成分の量は、製剤の全重量を基準として、少なくとも1.0重量%、少なくとも3.0重量%、少なくとも3.5重量%、少なくとも4.0重量%、少なくとも4.5重量%、少なくとも5.0重量%、または少なくとも10重量%である。ある種の実施態様においては、疎水性、非プロトン性成分の量は、製剤の全重量を基準として、多くとも30重量%、多くとも15重量%、多くとも10重量%、または多くとも5.0重量%である。

20

【0108】

疎水性、非プロトン性成分対脂肪酸の重量比は、0.025 : 1から600 : 1まで、たとえば0.5 : 1から50 : 1まで、そして2 : 1から30 : 1までとすることができる。疎水性、非プロトン性成分と脂肪酸とを合計した量は（外用製剤の全重量の重量パーセントを基準にして）、2%～50重量%、たとえば2%～30%、5%～30%、5%～20%、そして10%～20%とすることができる。

【0109】

増粘剤

本発明の製剤には、増粘剤を含ませることもできる。水が連続相である場合には、その増粘剤は親水性増粘剤となるであろう。好適な親水性増粘剤を挙げれば、セルロースエーテルたとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびカルボキシメチルセルロース；多糖ガムたとえばキサンタンガム；およびアシルスクロースまたはアシルペンタエリスリオールを用いて架橋させたアクリル酸のホモポリマーおよびコポリマー、たとえば米国薬局方においてカルボマーと命名されているようなポリマー、などがある。好適なカルボマーとしては、たとえば、カルボポール（CARBOPOL）934P、カルボポール（CARBOPOL）971P、カルボポール（CARBOPOL）940、カルボポール（CARBOPOL）974P、カルボポール（CARBOPOL）980、およびペミュレン（PEMULEN）TR-1（米国薬局方/NFモノグラフ；カルボマー1342）として入手可能なもの（いずれも、オハイオ州クリーブランド（Cleveland, Ohio）のノベオン（Novelon）から入手可能）などが挙げられる。本発明の一つの実施態様においては、増粘剤がカルボポール（CARBOPOL）974Pおよび980から選択される。

30

40

【0110】

ある種の実施態様においては、増粘剤を使用する場合その量は、製剤の全重量を基準として、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.2重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも0.6重量%、少なくとも0.7重量%、少なくとも0.9重量%、または少なくとも1.0重量%である。ある種の実施態様においては、増粘剤を使用する場合その量は、製剤の全重量を基準として、多くとも10重量%、多くとも5.0重量%、多くとも

50

3.0重量%、多くとも2.0重量%、または多くとも1.5重量%である。

【0111】

乳化剤

本発明の製剤には、乳化剤がさらに含まれていてもよい。公的な乳化剤としては、ノニオン界面活性剤たとえば、ポリソルベート60、ソルビタンモノステアレート、ポリグリセリル-4オレエート、ポリオキシエチレン(4)ラウリルエーテル、などが挙げられる。ある種の実施態様においては、乳化剤は、ポロキサマー(たとえば、ブルロニック(PLURONIC)F68、別名ポロキサマー(POLOXAMER)188、ポリ(エチレングリコール)-ブロック-ポリ(プロピレングリコール)-ブロック-ポリ(エチレングリコール)、ドイツ国ルードビッヒスハーフェン(Ludwigshafen, Germany)のBASFから入手可能)およびソルビタントリオレエート(たとえば、スパン(SPAN)85、デラウェア州ニュー・キャスル(New Castle, DE)のユニケマ(Uniqema)から入手可能)から選択することができる。

10

【0112】

乳化剤を加えるとすれば、それは一般に、全製剤重量の0.1%~10重量%、たとえば0.5%~5.0重量%、そして0.75%~3.5重量%の量で存在させる。ある種の実施態様においては、乳化剤を使用する場合その量は、製剤の全重量を基準として、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも0.75重量%、少なくとも1.0重量%、少なくとも2.5重量%、少なくとも3.5重量%、または少なくとも5.0重量%の量で存在させる。ある種の実施態様においては、乳化剤を使用する場合その量は、製剤の全重量を基準として、多くとも10重量%、多くとも5.0重量%、または多くとも3.5重量%の量で存在させる。

20

【0113】

pH調節剤

本発明の製剤には、少なくとも1種のpH調節剤がさらに含まれていてもよい。好適なpH調節剤としては、有機塩基および無機塩基、たとえば、KOHおよびNaOH(たとえば、水性配合)などが挙げられる。本発明の外用製剤のpHは通常、3.5~7.0の範囲である。一つの実施態様において、本発明の外用製剤のpHを、4.0~6.0の範囲、好ましくは5.0とすることができる。

【0114】

製剤の例示

本発明の好適な製剤は、下記のとおりである。使用する水は、典型的には精製水である。

30

【0115】

本発明の一つの実施態様において、医薬製剤には以下のものが含まれる：

0.001重量%~5.0重量%のイミダゾナフチリジンアミン(好ましくは、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン)；

0.02重量%~0.2重量%の、ソルビン酸、そのエステル、その塩、およびそれらの組合せからなる群より選択される、ソルビン酸保存剤；

40

0~10.0重量%のプロピレングリコール；

0.05重量%~0.2重量%のメチルパラベン；

0.001重量%~0.2重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、またはそれらの組合せ；

0~0.1重量%のエチレンジアミン四酢酸、その水和物、その塩、その塩の水和物、またはそれらの組合せ；

1重量%~30重量%のイソステアリン酸；

1重量%~15重量%の、中鎖トリグリセリド；

0.2重量%~2.0重量%のカルボマー；

0.1重量%~6.0重量%のポロキサマー；および

50

水；

ここで、その製剤は、4.0～6.0のpHを有し、またその重量パーセントは、製剤の全重量を基準としたものである。

【0116】

一つの実施態様において、医薬製剤には以下のものが含まれる：

0.3重量%の2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン；

0.15重量%のソルビン酸；

5.0重量%のプロピレングリコール；

0.2重量%のメチルパラベン；

0.1重量%のブチル化ヒドロキシアニソール；

0.05重量%のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物；

7.0重量%のイソステアリン酸；

4.0重量%のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；

1.0重量%のカルボマー；

3.5重量%のポロキサマー；

0.8重量%の、水中20重量%のNaOH溶液；および

77.9重量%の水；

ここで、重量パーセントは、製剤の全重量を基準としたものである。

【0117】

一つの実施態様において、医薬製剤には以下のものが含まれる：

0.30重量%の2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン；

0.10重量%のソルビン酸；

5.00重量%のプロピレングリコール；

0.20重量%のメチルパラベン；

0.01重量%のブチル化ヒドロキシアニソール；

0.05重量%のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物；

7.00重量%のイソステアリン酸；

4.00重量%のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；

1.00重量%のカルボマー；

3.50重量%のポロキサマー；

0.80重量%の、水中20重量%のNaOH溶液；および

78.04重量%の水；

ここで、重量パーセントは、製剤の全重量を基準としたものである。

【0118】

一つの実施態様において、医薬製剤には以下のものが含まれる：

0.3重量%の2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン；

0.1重量%のソルビン酸；

5.0重量%のプロピレングリコール；

0.2重量%のメチルパラベン；

0.01重量%のブチル化ヒドロキシアニソール；

0.05重量%のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物；

7.0重量%のイソステアリン酸；

4.0重量%のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；

1.0重量%のカルボマー；

3.5重量%のポロキサマー；

0.8重量%の、水中20重量%のNaOH溶液；および

78.0重量%の水；

10

20

30

40

50

ここで、重量パーセントは、製剤の全重量を基準としたものである。

【0119】

一つの実施態様において、医薬製剤には以下のものが含まれる：

0.03重量%の2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン；

0.15重量%のソルビン酸；

5.0重量%のプロピレングリコール；

0.2重量%のメチルパラベン；

0.1重量%のブチル化ヒドロキシアニソール；

0.05重量%のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物；

5.0重量%のイソステアリン酸；

4.0重量%のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；

1.0重量%のカルボマー；

3.5重量%のポロキサマー；

0.8重量%の、水中20重量%のNaOH溶液；および

80.17重量%の水；

ここで、重量パーセントは、製剤の全重量を基準としたものである。

【0120】

一つの実施態様において、医薬製剤には以下のものが含まれる：

0.1重量%の2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン；

0.15重量%のソルビン酸；

5.0重量%のプロピレングリコール；

0.2重量%のメチルパラベン；

0.1重量%のブチル化ヒドロキシアニソール；

0.05重量%のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物；

5.0重量%のイソステアリン酸；

4.0重量%のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；

1.0重量%のカルボマー；

3.5重量%のポロキサマー；

0.8重量%の、水中20重量%のNaOH溶液；および

80.1重量%の水；

ここで、重量パーセントは、製剤の全重量を基準としたものである。

【0121】

適用方法

本発明による製剤は、各種適切な部位、たとえば皮膚表面および/または粘膜表面に局所的に、あるいは、特定の組織の部位に体内植込みで、適用することが可能である。皮膚適用の場合においては、たとえばIRM化合物の濃度、処方組成、および皮膚表面に応じて、そのIRM化合物の治療効果を、皮膚表面の表面層のみに及ぼすことも、あるいは皮膚表面より下の組織に及ぼすことも可能である。したがって、本発明のまた別な態様では、皮膚に前述の製剤の1種を適用することを含む、皮膚および/または粘膜に関連する症状を処置するための方法を対象とする。本明細書で使用するとき、「皮膚および/または粘膜に関連する症状」という用語は、皮膚表面および/または粘膜表面を含むか、または表面に局所的に適用された治療剤によって影響を受ける、皮膚表面および/または粘膜表面に十分に近い部分にある、炎症性、感染性、腫瘍性またはその他の症状を意味する。皮膚および/または粘膜に関連する症状の例としては、疣贅、アトピー性皮膚炎、術後瘢痕、ヘルペスウイルスが原因の病変、および表皮異常増殖、たとえば、光線性角化症、前光線性角化症病変、悪性黒色腫、基底細胞癌、および扁平上皮癌などが挙げられる。

【0122】

一つの実施態様において、その製剤は、光線性角化症(AK)の治療のために皮膚表面

10

20

30

40

50

に適用することができる。光線性角化症は、生物学的には、上皮内癌または扁平上皮内異常増殖のいずれかであると考えられる前癌性病変である。AKは、最も頻発する表皮腫瘍であり、典型的には日光による、紫外線(UV)照射によって誘発される。その前癌特性のために、AKは、日光により誘発される皮膚損傷の最も重要な発現であると考えてよい。

【0123】

いくつかの実施態様においては、上述の製剤は特に、望ましくないIRMの全身吸収を起こすことなく、所望の治療効果を得るに十分な時間、皮膚および/または粘膜に適用できるという利点を有している。

【0124】

皮膚および/または粘膜に関連する症状を処置するために有効な製剤の正確な量は、当業者には公知の因子によって変動するであろうが、そのような因子としてはたとえば、特定のIRM化合物、特定の製剤、意図する用法、治療される特定の症状病状、患者の免疫系の状態(たとえば、免疫抑制性、日和見性、誘導性)、およびその製剤が投与される種などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。いくつかの実施態様においては、製剤の量は、約0.02mg~約15mgのIRM化合物の用量を送達するに十分な量である。別な実施態様においては、製剤の量は、約0.2mg~約2.5mgのIRM化合物の用量を送達するに十分な量である。別な実施態様においては、製剤の量は、約0.5mg~約1.7mgのIRM化合物の用量を送達するに十分な量である。一つの具体的な実施態様においては、0.75mgのIRM化合物の用量を送達させる。別の具体的な実施態様においては、1.5mgのIRM化合物の用量を送達させる。

【0125】

用法は、当業者に公知の各種の因子に応じて少なくとも部分的に変化するが、そのような因子としては、たとえば、特定のIRM化合物、特定の製剤、投与される製剤の量、治療される特定の病状、患者の免疫系の状態(たとえば、免疫抑制性、日和見性、誘導性)、およびその製剤が投与される種などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。いくつかの実施態様においては、製剤は、少なくとも1週間に1回、少なくとも1週間に2回、または少なくとも1週間に3回投与される。別な実施態様においては、製剤は、多くとも1週間に7回、多くとも1週間に6回、多くとも1週間に5回、または多くとも1週間に4回投与される。いくつかの実施態様においては、製剤は、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、または少なくとも8週間にわたって投与される。別な実施態様においては、製剤は、多くとも16週間、多くとも12週間、または多くとも8週間にわたって投与される。いくつかの実施態様においては、約200~約600mgの製剤を、1週間に2回、8週間にわたって投与される。一つの具体的な実施態様においては、以下の実施例22に記載される製剤の約250mgを、1週間に2回、8週間にわたって投与される。また別な具体的な実施態様においては、以下の実施例22に記載される製剤の約500mgを、1週間に2回、8週間にわたって投与される。

【実施例】

【0126】

以下の実施例を提供することにより、本発明による種々のIRM製剤および方法についてさらに説明する。しかしながら、それらの実施例は、それら製剤および方法を本発明の精神と範囲内に限定しようとするものではない。

【0127】

試験方法

試験方法1：IRM1化合物含量およびソルビン酸含量

グラジエント逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を使用して、クリーム剤製剤中の2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン(IRM化合物1)およびソルビン酸の量を求めた。

【0128】

HPLCパラメーター：分析カラム：ゾルパックス(ZORBAX)RX-C8、5.

10

20

30

40

50

0ミクロン粒子、150×4.6mm(米国デラウェア州ウィルミントン(Wilmington, Delaware, USA)のアギレント・テクノロジーズ(Agilent Technologies)から入手可能);カラム温度:30;検出器:UV(254nm);流速:1.0mL/分;注入容積:25μL;移動相A:62%の水溶液(0.2%の1-オクタンスルホン酸ナトリウム、0.2%のトリエチルアミン、0.2%の85%リン酸)、21%のアセトニトリル、17%のメタノール;移動相B:20%の水溶液(0.2%の1-オクタンスルホン酸ナトリウム、0.2%のトリエチルアミン、0.2%の85%リン酸)、42%のアセトニトリル、38%のメタノール;データ取得時間:23分;HPLC操作時間:約30分。

【0129】

グラジエントプログラム:0分:100%移動相A、0%移動相B;2.5分:100%移動相A、0%移動相B;10分:49%移動相A、51%移動相B;14分:49%移動相A、51%移動相B;20分:0%移動相A、100%移動相B;23分:0%移動相A、100%移動相B;25分:100%移動相A、0%移動相B;30分:100%移動相A、0%移動相B。

【0130】

IRM化合物1の試料溶液:クリーム剤製剤(0.01、0.03、0.05および0.1%のIRMを含むクリーム剤1000mg、ならびに0.3、0.6、および1.0%のIRMを含むクリーム剤250mg)の一部を、メスフラスコ(1000mg試料の場合には50mL、250mg試料の場合には100mL)の中に精確に計り込んだ。約40mLの希釈剤(200部のアセトニトリル、790部の水、および10部のリン酸を組み合わせる調製したもの、すべて容積部)を50mLのフラスコに加えるか、またはその80mLを100mLのフラスコに加えた。そのフラスコを時々振り混ぜながら、20分またはクリーム剤が完全に分散されるまで、超音波処理した。その溶液を放冷して周囲温度としてから、希釈剤を用いて希釈定容した。0.2ミクロンのPTFEフィルターを取り付けた注射筒を用いてその溶液の一部を濾過し、試料溶液に供した。

【0131】

ソルビン酸試料溶液:クリーム剤の250mgを、100mLメスフラスコに精確に計り込んだ。約80mLの希釈剤(200部のアセトニトリル、790部の水、および10部のリン酸を組み合わせる調製したもの、すべて容積部)をフラスコに加えた。そのフラスコを時々振り混ぜながら、20分またはクリーム剤が完全に分散されるまで、超音波処理した。その溶液を放冷して周囲温度としてから、希釈剤を用いて希釈定容した。0.2ミクロンのPTFEフィルターを取り付けた注射筒を用いてその溶液の一部を濾過し、試料溶液に供した。

【0132】

試験方法2: BHA含量

グラジエント逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を使用して、IRM化合物1を含むクリーム剤製剤中のBHAの量を求めた。

【0133】

HPLCパラメーター:分析カラム:ゾルバックス・ボナス(ZORBAX Bonus)RP、3.5ミクロン粒子、150×3.0mm;カラム温度:40;検出器:UV(290nm);流速:0.5mL/分;注入容積:20μL;移動相A:水中0.1%ギ酸;移動相B:アセトニトリル中0.05%ギ酸;データ取得時間:12分;HPLC操作時間:約20分。

【0134】

グラジエントプログラム:0分:60%移動相A、40%移動相B;10分:5%移動相A、95%移動相B;12分:5%移動相A、95%移動相B;13分:60%移動相A、40%移動相B;20分:60%移動相A、40%移動相B。

【0135】

試料溶液:クリーム剤製剤の一部(約1000mg)を精確に100mLメスフラスコ

10

20

30

40

50

に計り込んだ。約80 mLの希釈剤(600部のアセトニトリル、400部の水、および1部のギ酸を組み合わせる調製したもの、すべて容積部)を加え、そのフラスコを、時々振り混ぜながら、10分またはクリーム剤が十分に分散されるまで、超音波処理した。その溶液を放冷して周囲温度としてから、希釈剤を用いて希釈定容した。0.2ミクロンのPTFEフィルターを取り付けた注射筒を用いてその溶液の一部を濾過し、試料溶液に供した。

【0136】

試験方法3:IRM化合物1の含量

グラジエント逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を使用して、クリーム剤製剤中の2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン(IRM化合物1)の量を求めたが、BHAおよびBHTを抗酸化剤として使用した。

10

【0137】

HPLCパラメーター:分析カラム:ゾルバックス・ボーナス(ZORBAX Bonus)RP、3.5ミクロン粒子、150×4.6mm(米国デラウェア州ウィルミントン(Wilmington, Delaware, USA)のアギレント・テクノロジーズ(Agilent Technologies)から入手可能);カラム温度:35;検出器:UV(240nm);流速:1.0mL/分;注入容積:30μL;移動相A:水中0.05%トリフルオロ酢酸;移動相B:アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸;データ取得時間:25分;HPLC操作時間:35分。

20

【0138】

グラジエントプログラム:0分:80%移動相A、20%移動相B;5分:80%移動相A、20%移動相B;15分:75%移動相A、25%移動相B;25分:35%移動相A、65%移動相B;28分:10%移動相A、90%移動相B;29分:80%移動相A、20%移動相B;35分:80%移動相A、20%移動相B。

【0139】

試料溶液:クリーム剤製剤の一部(0.03%のIRMを含むクリーム剤では2500mg;0.1%のIRMを含むクリーム剤では1500mg;そして0.3%のIRMを含むクリーム剤では500mg)をメスフラスコ(0.03%のIRMを含むクリーム剤では50mL;0.1%または0.3%のIRMを含むクリーム剤では100mL)の中に精確に計り込んだ。約40 mLの希釈剤(200部のアセトニトリル、790部の水、および10部のリン酸を組み合わせる調製したもの、すべて容積部)を50 mLのフラスコに加えるか、またはその80 mLを100 mLのフラスコに加えた。そのフラスコを振り混ぜるかまたはボルテックスして、フラスコの首部分からクリーム剤をすべて洗い落としてから、時々振り混ぜながら、10分またはクリーム剤が完全に分散されるまで、超音波処理した。その溶液を放冷して周囲温度としてから、希釈剤を用いて希釈定容した。0.2ミクロンのPTFEフィルターを取り付けた注射筒を用いてその溶液の一部を濾過し、試料溶液に供した。

30

【0140】

試験方法4:ソルビン酸およびBHA含量

40

グラジエント逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を使用して、IRM化合物1を含むクリーム剤製剤中のソルビン酸およびBHAの量を求めた。

【0141】

HPLCパラメーター:分析カラム:ゾルバックス・ボーナス(ZORBAX Bonus)RP、3.5ミクロン粒子、150×4.6mm;カラム温度:35;検出器:UV(285nm);流速:1.0mL/分;注入容積:25μL;移動相A:水中0.05%トリフルオロ酢酸;移動相B:アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸;データ取得時間:12分;HPLC操作時間:18分。

【0142】

グラジエントプログラム:0分:60%移動相A、40%移動相B;10分:5%移動

50

相 A、95% 移動相 B；12分：5% 移動相 A、95% 移動相 B；13分：60% 移動相 A、40% 移動相 B；18分：60% 移動相 A、40% 移動相 B。

【0143】

試料溶液：クリーム剤製剤の一部（約1000mg）を精確に100mLメスフラスコに計り込んだ。約80mLの希釈剤（600部のアセトニトリル、400部の水、および1部のトリフルオロ酢酸を組み合わせる調製したもの、すべて容積部）を加え、そのフラスコを、時々振り混ぜながら、10分またはクリーム剤が十分に分散されるまで、超音波処理した。その溶液を放冷して周囲温度としてから、希釈剤を用いて希釈定容した。0.45ミクロンのPTFEフィルターを取り付けた注射筒を用いてその溶液の一部を濾過し、試料溶液に供した。

10

【0144】

クリーム剤製剤の調製

下記の実施例におけるクリーム剤製剤は、以下の一般的な方法を用いて調製した。

【0145】

油相の調製：IRM化合物およびBHAまたはBHTを、イソステアリン酸および中鎖トリグリセリドの中に溶解させたが、必要に応じて加熱を用いた。次いで、一般的にはカルボポール（CARBOPOL）980をその油相の中に分散させた。

【0146】

水相の調製：エドト酸二ナトリウム二水和物、メチルパラベン、ソルビン酸、プロピレングリコール、およびポロキサマー（POLOXAMER）188を水に加え、溶解するまで混合したが、必要に応じて加熱を用いた。カルボポール（CARBOPOL）が油相中に分散しない場合には、それを水相に分散させた。

20

【0147】

相の組合せ：油相を水相に、周辺条件で添加した。次いでそのエマルジョンをホモジナイズした。水酸化ナトリウムを、相の組合せの前または後のいずれかにおいて添加した。クリーム剤を混合して、滑らかで均質とした。クリーム剤のpHを測定し、必要があれば追加の水酸化ナトリウムを用いてpHを調節して、製造工程の目標pHの5に合わせた。

【0148】

実施例1～6

表1に、本発明に従って製造した外用製剤をまとめた（パーセントは、重量-重量基準）。製剤は、エポキシフェノール系ラッカーのライナーを用いたアルミニウムチューブの中に充填した。

30

【0149】

【表 1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
IRM1	0.01	0.03	0.10	0.30	0.60	1.00
イソステアリン酸	5.00	5.00	5.00	7.00	10.00	10.00
*中鎖トリグリセリド	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
カルボポール (CARBOPOL) 980	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポロキサマー (POLOXAMER) 188	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
プロピレングリコール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
メチルパラベン	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
ソルビン酸	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
BHA	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
エドト酸二ナトリウム二水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化ナトリウム溶液 (20%w/w)	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
精製水	80.19	80.17	80.10	77.90	74.60	74.20

*カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド (クロダモール (CRODAMOL) GTCC-P N (クロダ・インコーポレーテッド (Croda, Inc)) およびミグリオール (MIGLYOL) 812N (サソール (Sasol)) の商品名で入手可能)

【0150】

実施例 1 ~ 6 のクリーム剤を、40℃、相対湿度 75% で貯蔵した。選択したタイムポイントで、IRM1、ソルビン酸 (SA)、および BHA 含量について、試料の分析を行った。結果を下記の表 2 に示す。初期値 (0 ヶ月) は、6 個 (3 本のチューブそれぞれから 2 試料ずつ) の独立した測定の平均値であり、それより後のタイムポイントにおける値は、2 個 (1 本のチューブから 2 試料) の独立した測定の平均値である。数値については、貯蔵の間に起きていたかもしれない重量損失についての基準化は行っていない。試験方法 1 を用いて、IRM1 含量およびソルビン酸含量を求めた。試験方法 2 を用いて、BHA 含量を求めた。

【0151】

10

20

30

【表 2】

表 2						
成分およびタイムポイント (40℃/75%RH)	含量 (%w/w) (初期値に対する%)					
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
IRM1-0ヶ月	0.01004 (100.0)	0.0302 (100.0)	0.1001 (100.0)	0.306 (100.0)	0.609 (100.0)	1.008 (100.0)
IRM1-1ヶ月	0.01009 (100.5)	0.0302 (100.0)	0.1004 (100.3)	0.306 (100.0)	0.612 (100.5)	1.017 (100.9)
IRM1-2ヶ月	0.00990 (98.6)	0.0301 (99.7)	0.0999 (99.8)	0.308 (100.7)	0.602 (98.9)	0.993 (98.5)
IRM1-3ヶ月	0.01012 (100.8)	0.0297 (98.3)	0.0985 (98.4)	0.301 (98.4)	0.615 (101.0)	1.026 (101.8)
IRM1-6ヶ月	0.01008 (100.4)	0.0301 (99.7)	0.1000 (99.9)	0.307 (100.3)	0.616 (101.1)	1.025 (101.7)
SA-0ヶ月	0.152 (100.0)	0.155 (100.0)	0.152 (100.0)	0.149 (100.0)	0.150 (100.0)	0.150 (100.0)
SA-1ヶ月	0.152 (100.0)	0.153 (98.7)	0.152 (100.0)	0.148 (99.3)	0.150 (100.0)	0.150 (100.0)
SA-2ヶ月	0.155 (102.0)	0.152 (98.1)	0.151 (99.3)	0.149 (100.0)	0.149 (99.3)	0.148 (98.7)
SA-3ヶ月	0.152 (100.0)	0.151 (97.4)	0.149 (98.0)	0.147 (98.7)	0.147 (98.0)	0.148 (98.7)
SA-6ヶ月	0.150 (98.7)	0.153 (98.7)	0.153 (100.7)	0.148 (99.3)	0.150 (100.0)	0.150 (100.0)
BHA-0ヶ月	0.1029 (100.0)	0.1057 (100.0)	0.1086 (100.0)	0.1030 (100.0)	0.1025 (100.0)	0.1030 (100.0)
BHA-1ヶ月	0.1049 (101.9)	0.1017 (96.2)	0.1019 (93.8)	0.1005 (97.6)	0.1019 (99.4)	0.1014 (98.4)
BHA-2ヶ月	0.0995 (96.7)	0.1026 (97.1)	0.1029 (94.8)	0.1002 (97.3)	0.1001 (97.7)	0.0975 (94.7)

【表 3】

(【表 2】のつづき)

表 2						
成分およびタイムポイント (40℃/75%RH)	含量 (%w/w) (初期値に対する%)					
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
BHA-3ヶ月	0.0978 (95.0)	0.1011 (95.6)	0.0984 (90.6)	0.0978 (95.0)	0.0984 (96.0)	0.0973 (94.5)
BHA-6ヶ月	0.1029 (100.0)	0.1004 (95.0)	0.1007 (92.7)	0.1001 (97.2)	0.1008 (98.3)	0.1018 (98.8)

実施例 7 および 8

表 3 に、本発明に従って製造した外用製剤についてまとめ（パーセントは、重量 - 重量基準）、また、抗酸化剤なしで調製した製剤（C 1）を示した。製剤はガラス容器の中に充填した。

【 0 1 5 3 】

【 表 4 】

成分	実施例 7	実施例 8	実施例 C 1
I R M 1	0.30	0.30	0.30
イソステアリン酸	7.00	7.00	7.00
*中鎖トリグリセリド	8.00	8.00	8.00
カルボポール (CARBOPOL) 980	1.00	1.00	1.00
ポロキサマー (POLOXAMER) 188	2.50	2.50	2.50
プロピレングリコール	5.00	5.00	5.00
メチルパラベン	0.20	0.20	0.20
ソルビン酸	0.15	0.15	0.15
BHA	0.10	-	-
BHT	-	0.10	-
エデト酸二ナトリウム二水和物	0.05	0.05	0.05
水酸化ナトリウム溶液 (20%w/w)	0.80	0.80	0.80
精製水	74.90	74.90	75.00

*カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド（クロダモール (CRODAMOL) GTCC-PN (クロダ・インコーポレーテッド (Croda, Inc)) およびミグリオール (MIGLYOL) 812N (サソール (Sasol)) の商品名で入手可能)

【 0 1 5 4 】

実施例 7、8 および C 1 のクリーム剤を、40 で相対湿度 75%、ならびに 55 で周辺湿度で貯蔵した。選択されたタイムポイントにおいて、上述の試験方法 1 を使用して、試料について I R M 1 およびソルビン酸含量の分析を行った。それらの結果を下記の表 4 に示すが、それぞれの数値は、クリーム剤の一つの容器からの一つの試料についてのものである。数値については、貯蔵の間に起きていたかもしれない重量損失についての基準化は行わなかった。

【 0 1 5 5 】

10

20

30

【表 5】

表 4			
成分-タイムポイント (条件)	含量 (%w/w) (初期値に対する%)		
	実施例 7	実施例 8	実施例 C 1
I R M 1 - 0 ヶ月 (40℃)	0.303 (100.0)	0.303 (100.0)	0.304 (100.0)
I R M 1 - 1 ヶ月 (40℃)	0.302 (99.7)	0.306 (101.0)	0.302 (99.3)
I R M 1 - 2 ヶ月 (40℃)	0.305 (100.7)	0.308 (101.7)	0.307 (101.0)
I R M 1 - 3 ヶ月 (40℃)	0.308 (101.7)	0.315 (104.0)	0.303 (99.7)
I R M 1 - 6 ヶ月 (40℃)	0.305 (100.7)	0.313 (103.3)	0.296 (97.4)
S A - 0 ヶ月 (40℃)	0.147 (100.0)	0.147 (100.0)	0.147 (100.0)
S A - 1 ヶ月 (40℃)	0.146 (99.3)	0.147 (100.0)	0.140 (95.2)
S A - 2 ヶ月 (40℃)	0.145 (98.6)	0.147 (100.0)	0.133 (90.5)
S A - 3 ヶ月 (40℃)	0.147 (100.0)	0.150 (102.0)	0.126 (85.7)
S A - 6 ヶ月 (40℃)	0.146 (99.3)	0.148 (100.7)	0.119 (81.0)
I R M 1 - 0 週 (55℃)	0.303 (100.0)	0.303 (100.0)	0.304 (100.0)
I R M 1 - 2 週 (55℃)	0.302 (99.7)	0.304 (100.3)	0.301 (99.0)
I R M 1 - 4 週 (55℃)	0.303 (100.0)	0.308 (101.7)	0.301 (99.0)

10

20

30

【表 6】

(〔表5〕のつづき)

表 4			
成分-タイムポイント (条件)	含量 (%w/w) (初期値に対する%)		
	実施例 7	実施例 8	実施例 C 1
I R M 1 - 6 週 (5 5℃)	0. 307 (101. 3)	0. 311 (102. 6)	0. 301 (99. 0)
I R M 1 - 8 週 (5 5℃)	0. 311 (102. 6)	0. 314 (103. 6)	0. 298 (98. 0)
S A - 0 週 (5 5℃)	0. 147 (100. 0)	0. 147 (100. 0)	0. 147 (100. 0)
S A - 2 週 (5 5℃)	0. 146 (99. 3)	0. 147 (100. 0)	0. 138 (93. 9)
S A - 4 週 (5 5℃)	0. 146 (99. 3)	0. 148 (100. 7)	0. 133 (90. 5)
S A - 6 週 (5 5℃)	0. 148 (100. 7)	0. 148 (100. 7)	0. 125 (85. 0)
S A - 8 週 (5 5℃)	0. 148 (100. 7)	0. 149 (101. 4)	0. 118 (80. 3)

10

20

【 0 1 5 6 】

実施例 9 ~ 1 8

表 5 に、本発明に従って製造した外用製剤をまとめた (パーセントは、重量 - 重量基準)。製剤は、エポキシフェノール系ラッカーのライナーを用いたアルミニウムチューブの中に充填した。実施例 9 ~ 1 8 の製剤を、4 0 、相対湿度 7 5 % で貯蔵した。選択したタイムポイントで、I R M 1、ソルビン酸 (S A)、および B H A 含量について、試料の分析を行った。それらの結果を下記の表 6 に示すが、I R M および S A の初期値は、6 個 (3 本のチューブそれぞれからの 2 試料) の独立した測定の平均値であり、B H A の初期値は、3 個 (3 本のチューブそれぞれからの 1 試料) の測定の平均値であり、それより後のタイムポイントにおける数値は、1 本のチューブからの 1 試料の値である。数値については、貯蔵の間に起きていたかもしれない重量損失についての基準化は行っていない。試験方法 1 を用いて、I R M 1 含量およびソルビン酸含量を求めた。試験方法 2 を用いて、B H A 含量を求めた。

30

【 0 1 5 7 】

【表 7】

表 5

成分	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18
IRM1	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
イソステアリン酸	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
*中鎖トリグリセリド	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
カルボポール (CARBOPOL) 980	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポロキサマー (Poloxamer) 188	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
プロピレングリコール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
メチルパラベン	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
ソルビン酸	0.01	0.10	0.06	0.10	0.06	0.10	0.08	0.08	0.08	0.08
BHA	0.06	0.10	0.006	0.01	0.011	0.018	0.08	0.008	0.015	0.015
エデト酸ナトリウム二水和物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
水酸化ナトリウム溶液 (20%w/w)	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
精製水	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***

*カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド (クロタモール (CRODAMOL) GTCC-PN (クローダ・インコーポレーテッド (Croda, Inc)) およびミグリオール (MIGLYOL) 812N (サンール (Sasol)) の商品名で入手可能)

** pHを5とする量

*** 合計を100とする量

【0158】

10

20

30

40

【表 8】

表 6

成分-タイムポイント	含量 (%w/w) (初期値に対する%)									
	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18
IRM1-0ヶ月	0.312 (100.0)	0.311 (100.0)	0.307 (100.0)	0.308 (100.0)	0.309 (100.0)	0.310 (100.0)	0.308 (100.0)	0.307 (100.0)	0.309 (100.0)	0.309 (100.0)
IRM1-2ヶ月	0.310 (99.4)	0.310 (99.7)	0.306 (99.7)	0.308 (100.0)	0.311 (100.6)	0.309 (99.7)	0.304 (98.7)	0.307 (100.0)	0.308 (99.7)	0.303 (98.1)
IRM1-4ヶ月	0.313 (100.3)	0.310 (99.7)	0.313 (102.0)	0.308 (100.0)	0.311 (100.6)	0.306 (98.7)	0.304 (98.7)	0.311 (101.3)	0.310 (100.2)	0.310 (100.3)
IRM1-6ヶ月	0.314 (100.6)	0.310 (99.7)	0.311 (101.3)	0.309 (100.3)	0.314 (101.6)	0.319 (102.9)	0.311 (101.0)	0.313 (102.0)	0.313 (101.3)	0.316 (102.3)
SA-0ヶ月	0.0598 (100.0)	0.1012 (100.0)	0.0600 (100.0)	0.1006 (100.0)	0.0608 (100.0)	0.1014 (100.0)	0.0808 (100.0)	0.0803 (100.0)	0.0809 (100.0)	0.0807 (100.0)
SA-2ヶ月	0.0580 (97.0)	0.0986 (97.4)	0.0586 (97.7)	0.0987 (98.1)	0.0596 (98.0)	0.0995 (98.1)	0.0784 (97.0)	0.0789 (98.3)	0.0794 (98.1)	0.0788 (97.6)
SA-4ヶ月	0.0571 (95.5)	0.0962 (95.1)	0.0582 (97.0)	0.0956 (95.0)	0.0585 (96.2)	0.0968 (95.5)	0.0767 (94.9)	0.0773 (96.3)	0.0779 (96.3)	0.0792 (98.1)
SA-6ヶ月	0.0565 (94.5)	0.0951 (94.0)	0.0578 (96.3)	0.0957 (95.1)	0.0590 (97.0)	0.0998 (98.4)	0.0773 (95.7)	0.0780 (97.1)	0.0776 (95.9)	0.0812 (100.6)

10

20

30

40

【表9】

(【表8】のつづき)

表6

成分-タイムポイント	含量 (%w/w) (初期値に対する%)									
	実施例 9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
BHA-0ヶ月	0.0610 (100.0)	0.1016 (100.0)	0.0058 (100.0)	0.0100 (100.0)	0.0110 (100.0)	0.0180 (100.0)	0.0935 (100.0)	0.0078 (100.0)	0.0150 (100.0)	0.0151 (100.0)
BHA-2ヶ月	0.0532 (87.2)	0.0865 (85.1)	0.0043 (73.9)	0.0078 (78.3)	0.0090 (81.7)	0.0148 (82.5)	0.0850 (90.9)	0.0063 (81.1)	0.0119 (79.3)	0.0156 (103.1)
BHA-4ヶ月	0.0430 (70.5)	0.0717 (70.6)	0.0036 (62.4)	0.0061 (60.9)	0.0077 (70.1)	0.0125 (69.7)	0.0706 (75.5)	0.0054 (69.5)	0.0099 (66.0)	0.0146 (96.8)
BHA-6ヶ月	0.0388 (63.6)	0.0690 (67.9)	0.0030 (51.7)	0.0055 (55.0)	0.0068 (61.8)	0.0114 (63.3)	0.0649 (69.4)	0.0043 (55.1)	0.0095 (63.3)	0.0147 (97.4)

10

20

30

40

【0159】

実施例19~24

表7に、本発明に従って製造した外用製剤をまとめた(パーセントは、重量-重量基準)。製剤は、エポキシフェノール系ラッカーのライナーを用いたアルミニウムチューブの中に充填した。実施例19~24の製剤を、40、相対湿度75%で貯蔵した。選択したタイムポイントで、IRM1、ソルビン酸(SA)、およびBHA含量について、試料

50

の分析を行った。それらの結果を下記の表 8 に示すが、IRM、SA、およびBHAの初期値は、3個の独立した測定の平均値であり、それより後のタイムポイントにおける値は、1本のチューブからのものである。数値については、貯蔵の間に起きていたかもしれない重量損失についての基準化は行っていない。試験方法3を使用して、IRM1含量を求めた。試験方法4を使用して、SA含量およびBHA含量を求めた。

【0160】

【表10】

成分	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24
IRM1	0.03	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
イソステアリン酸	5.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
*中鎖 トリグリセリド	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
カルボポール (CARBOPOL) 980	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポロキサマー (POLOXAMER) 188	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
プロピレングリコール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
メチルパラベン	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
ソルビン酸	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
BHA	0.01	-	0.01	0.01	0.01	0.01
エドト酸二ナトリウム二水和物	0.05	0.05	-	0.05	0.03	0.01
水酸化ナトリウム溶液 (20%w/w)	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
精製水	80.31	78.05	78.09	78.04	78.06	78.08

*カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド (クロダモール (CRODAMOL) GTCC-PN (クロダ・インコーポレーテッド (Croda, Inc)) およびミグリオール (MIGLYOL) 812N (サソール (Sasol)) の商品名で入手可能)

【0161】

10

20

30

【表 1 1】

成分-タイムポイント	含量 (%w/w) (初期値に対する%)					
	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24
I R M 1 - 0 ヶ月	0.0298 (100.0)	0.303 (100.0)	0.303 (100.0)	0.301 (100.0)	0.302 (100.0)	0.303 (100.0)
I R M 1 - 2 ヶ月	0.0299 (100.3)	0.300 (99.0)	0.306 (101.0)	0.303 (100.7)	0.306 (101.3)	0.305 (100.7)
I R M 1 - 4 ヶ月	0.0299 (100.3)	0.300 (99.0)	0.304 (100.3)	0.304 (101.0)	0.304 (100.7)	0.305 (100.7)
I R M 1 - 6 ヶ月	0.0299 (100.3)	0.296 (97.7)	0.302 (99.7)	0.305 (101.3)	0.306 (101.3)	0.306 (101.0)
S A - 0 ヶ月	0.0996 (100.0)	0.0966 (100.0)	0.0995 (100.0)	0.0997 (100.0)	0.1005 (100.0)	0.1007 (100.0)
S A - 2 ヶ月	0.0983 (98.7)	0.0909 (94.1)	0.0980 (98.5)	0.0994 (99.7)	0.1000 (99.5)	0.0996 (98.9)
S A - 4 ヶ月	0.1003 (100.7)	0.0825 (85.4)	0.0976 (98.1)	0.0996 (99.9)	0.0993 (98.8)	0.0988 (98.1)
S A - 6 ヶ月	0.0996 (100.0)	0.0756 (78.3)	0.0969 (97.4)	0.0997 (100.0)	0.0997 (99.2)	0.0999 (99.2)
B H A - 0 ヶ月	0.0095 (100)	*ND	0.0097 (100)	0.0098 (100)	0.0100 (100)	0.0099 (100)
B H A - 2 ヶ月	0.0092 (97)	ND	0.0085 (88)	0.0098 (100)	0.0100 (100)	0.0099 (100)
B H A - 4 ヶ月	0.0096 (101)	ND	0.0083 (86)	0.0101 (103)	0.0101 (101)	0.0094 (95)
B H A - 6 ヶ月	0.0094 (99)	ND	0.0076 (78)	0.0101 (103)	0.0102 (102)	0.0100 (101)

*ND=測定せず

【 0 1 6 2 】

表 9 に、本発明に従って製造した外用製剤をまとめた（パーセントは、重量 - 重量基準）。製剤は、エポキシフェノール系ラッカーのライナーを用いたアルミニウムチューブの中に充填した。

【 0 1 6 3 】

10

20

30

【表 1 2】

成分	実施例 2 5	実施例 2 6	実施例 2 7	実施例 2 8	実施例 2 9
IRM1	0.01	0.05	0.10	0.10	0.10
イソステアリン酸	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
*中鎖トリグリセリド	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
カルボポール (CARBOPOL) 980	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポロキサマー (POLOXAMER) 188	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
プロピレングリコール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
メチルパラベン	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
ソルビン酸	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
BHA	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
エドト酸二ナトリウム二水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化ナトリウム溶液 (20%w/w)	0.80	0.80	0.80	0.40	1.20
精製水	80.33	80.29	80.24	80.64	79.84

*カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(クロダモール(CRODAMOL)GTCC-PN(クローダ・インコーポレーテッド(Croda, Inc))およびミグリオール(MIGLYOL)812N(サソール(Sasol))の商品名で入手可能)

【0164】

本明細書に引用した、特許、特許文書、および公刊物におけるすべての開示を、あたかもそれぞれが個別に援用されたかのように、そのすべてにおいて参照により本明細書に援用するが、ただし、見かけ上なにかの矛盾、不一致がある場合には、本発明の開示が優先する。本発明の範囲と精神から外れることなく、本発明の様々な修正および変更が可能なことは当業者には自明であろう。本明細書に記載した、説明のための実施態様および実施例によって、本発明が不当に限定されるものではなく、そのような実施例および実施態様は例示のために提示されたものであり、本発明の範囲は、本明細書の冒頭に記載した特許請求項によってのみ限定されるということは、理解されたい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16	
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 7
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 7
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
C 0 7 D 471/14	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
		C 0 7 D 471/14	1 0 2

(74)代理人 100127085

弁理士 越阪部 倫子

(72)発明者 ブッシュ, テリー エフ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 クーパー, レオ ダブリュ. ザ サード

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第03/045391(WO, A1)

米国特許第06245776(US, B1)

特開平06-032720(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/4375

A61K 45/00

A61K 47/10

A61K 47/12

A61K 47/14

A61K 47/16

A61K 47/20

A61K 47/22

A61K 47/32

A61K 47/34

A61K 47/38

A61K 47/44

A61P 17/00

A61P 17/02

A61P 31/12

A61P 35/00

A61P 37/00

A61P 37/02

A61P 37/04

A61P 43/00

C07D 471/14

CApIus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPIus/JMEDPIus(JDreamII)