

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4888775号  
(P4888775)

(45) 発行日 平成24年2月29日(2012.2.29)

(24) 登録日 平成23年12月22日(2011.12.22)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)		A 6 1 K 31/4015
A 6 1 P 13/02 (2006.01)		A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 13/10 (2006.01)		A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 13/00 (2006.01)		A 6 1 P 13/00

請求項の数 7 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-531778 (P2006-531778)  
 (86) (22) 出願日 平成17年8月9日(2005.8.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2005/014875  
 (87) 国際公開番号 W02006/016689  
 (87) 国際公開日 平成18年2月16日(2006.2.16)  
 審査請求日 平成20年8月1日(2008.8.1)  
 (31) 優先権主張番号 特願2004-232985 (P2004-232985)  
 (32) 優先日 平成16年8月10日(2004.8.10)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000185983  
 小野薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
 (74) 代理人 100081086  
 弁理士 大冢 邦久  
 (74) 代理人 100121050  
 弁理士 林 篤史  
 (72) 発明者 岡田 啓希  
 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号  
 小野薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 丸山 隆幸  
 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号  
 小野薬品工業株式会社内

審査官 吉田 佳代子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 EP4アゴニストを含有してなる下部尿路系疾患の予防および/または治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) エチル ] スルファニル } ブタン酸、メチル 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) エチル ] スルファニル } ブタノエートおよび 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸からなる群から選択される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を含有してなる膀胱炎の予防および/または治療剤。

【請求項2】

膀胱炎が間質性膀胱炎である請求項1記載の予防および/または治療剤。

【請求項3】

( 1 ) 頻尿、( 2 ) 尿意切迫感、( 3 ) 血尿および( 4 ) 膀胱痛からなる群から選択される1以上の症状を改善することを特徴とする請求項1記載の予防および/または治療剤。

【請求項4】

4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 -

ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタン酸、メチル 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノエートおよび 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル}エチル)スルファニル]ブタン酸からなる群から選択される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を含有してなる膀胱コンプライアンスおよび / または膀胱容量の改善剤。

【請求項 5】

4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタン酸、メチル 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノエートおよび 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル}エチル)スルファニル]ブタン酸からなる群から選択される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのシクロデキストリン包接化合物とヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシン製剤、ボツリヌス・トキシン製剤、ペント酸多硫酸ナトリウム製剤、抗うつ薬、抗生物質、鎮痛・抗炎症薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、EP<sub>1</sub>アンタゴニストおよびEP<sub>3</sub>アンタゴニストから選択される 1 種以上の薬とを組み合わせる請求項 1 または 4 記載の剤。

【請求項 6】

膀胱炎の予防および / または治療剤を製造するための 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタン酸、メチル 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノエートおよび 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル}エチル)スルファニル]ブタン酸からなる群から選択される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのシクロデキストリン包接化合物の使用。

【請求項 7】

膀胱コンプライアンスおよび / または膀胱容量の改善剤を製造するための 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタン酸、メチル 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノエートおよび 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル}エチル)スルファニル]ブタン酸からなる群から選択される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのシクロデキストリン包接化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、医薬として有用な EP<sub>4</sub> アゴニストを含有してなる ( 1 ) 下部尿路系疾患の予防および / または治療剤、( 2 ) 膀胱容量および / または膀胱コンプライアンスの改善剤、および ( 3 ) 膀胱粘膜および / または膀胱上皮細胞の保護および / または再生促進剤

10

20

30

40

50

に関する。

【背景技術】

下部尿路系疾患とは膀胱およびその排出路のどこかに障害のある状態であり、下部尿路症状として認知および診断される。下部尿路症状は、排尿症状、排尿後症状、蓄尿症状、生殖器および/または下部尿路痛などに分類される。排尿症状とは、排尿相にみられ、尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下などの症状をいう。排尿後症状とは、排尿直後にみられる症状で残尿感、排尿後尿滴下などの症状をいう。蓄尿症状とは、蓄尿相にみられ、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁、膀胱知覚亢進あるいは低下などの症状をいう。生殖器および/または下部尿路痛には、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、陰痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛などがある。

10

下部尿路症状の原因としては、(1) 脊髄損傷、脳脊髄腫瘍、脳脊髄血管障害、脊髄炎、多発性硬化症、パーキンソン病、脊髄髄膜瘤、子宮癌根治手術、直腸癌根治手術等に起因する膀胱および/または尿道括約筋を支配する神経の障害、(2) 膀胱炎、前立腺炎、尿管下端結石、膀胱癌等の膀胱壁の病変による膀胱粘膜への刺激、膀胱筋層の炎症または線維化、(3) 尿道括約筋の損傷、(4) 前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱頸部硬化症、尿道狭窄等による尿道の閉塞性病変の存在等が考えられる。治療にはそれぞれの原因疾患の治療が基本となるが、それが不可能なときは対症療法を行う。

下部尿路系疾患のうち膀胱炎とは、主に膀胱粘膜および粘膜下組織内の感染性または非感染性の炎症のことであるが、ときに筋層にまで及ぶことがある。通常、臨床経過により急性膀胱炎と慢性膀胱炎に分類され、下部尿路の閉塞性疾患等の有無により単純性膀胱炎と複雑性膀胱炎に分類される。一般に、単純性膀胱炎は急性に経過し抗菌薬によく反応するが、複雑性膀胱炎は慢性に経過し、抗菌薬に対して反応しがたいことが多く、それらは難治性膀胱炎と呼ばれることがある。難治性膀胱炎は、原因を同定できない場合に原発性間質性膀胱炎と呼ばれるのに対して、下記の(1)～(5)に記載したような原因からなる間質性膀胱炎、細菌性難治性膀胱炎、出血性膀胱炎、好酸球性膀胱炎等は続発性間質性膀胱炎と呼ばれる。(1) 膀胱、尿道、前立腺、膣の感染症、(2) 結核性またはパチルス・カラメット・ゲラン菌(以下、BCGということがある。)性の膀胱炎、(3) シクロホスファミドを含む薬剤性の膀胱炎、(4) 放射線性膀胱炎、(5) 膀胱、子宮、膣、尿道の癌(医薬ジャーナル, 31巻, 3号, 81頁, 1995年刊、排尿障害プラクティス, 12巻, 1号, 36頁, 2004年刊参照)。

20

30

細菌性難治性膀胱炎としては、膀胱結核が代表である。膀胱結核は強い膀胱炎症状と膿尿を呈するが、通常の抗菌薬は無効である。出血性膀胱炎とは、強い血尿を主訴とする膀胱炎のことでその原因は種々であり、単一の疾患ではない。主な原因としては、(1) アデノウイルス、インフルエンザウイルス等のウイルス、(2) 大腸菌、プロテウス、緑膿菌等の細菌およびその他の微生物、(3) 放射線照射や薬物投与(シクロホスファミド、マンデル酸ヘキサミン、メチシリン等)等の物理的および/または化学的刺激が挙げられる。従来はアレルギー性とされる場合もあったが、一般的に確実にアレルギー性であることを証明するのは容易でなく、その頻度も明らかでない。好酸球性膀胱炎は、急性細菌性膀胱炎と同様の症状および膿尿を呈するが、尿培養は陰性で、抗菌薬は効かない。この病態は、抗アレルギー作用を有する薬剤に対するアレルギー反応で、代表的薬剤としてはトラニラストがあるが、他の抗アレルギー薬も同様の膀胱炎を起こし得る。病理学的には、特徴のない慢性炎症所見が主体である。原因となる薬剤の投与中止で容易に軽快することが多いが、なかなか軽快しないときはステロイド投与、さらには膀胱摘出も止むを得ないことがある。

40

また、原発性間質性膀胱炎とは、強度の頻尿(例えば、1日に6～70回程度の排尿の必要な場合もある)および尿意切迫感などの蓄尿症状、膀胱蓄尿時、排尿時および排尿後における生殖器および/または下部尿路痛や不快感などを主症状とする、尿路感染や特異的な病理所見を伴わない原因不明の膀胱間質の慢性炎症性疾患と位置づけられている。1987年に米国のNIH(National Institute of Health)において原発性間質性膀胱炎の研究上の診断基準が示されたが、未だ十分ではないと言

50

われている。また、米国では、患者数が約70万人も存在し、その90%は女性であると報告されているにもかかわらず、この疾患については、あまりよく知られておらず、その病因としては、リンパ系の障害、慢性感染症、神経系の障害、精神的障害、自己免疫疾患、血管炎、尿中の毒性因子、膀胱の防御機構の破壊、肥満細胞などが挙げられているが、未だ明確ではない(臨床泌尿器科, 52巻, 9号, 635頁, 1998年刊)。なかでも膀胱粘膜バリアーであるグリコースアミノグリカン(以下、GAGと略記する。)の損傷は重要な要因と考えられている。GAGの欠落により膀胱粘膜の透過性が高まり、カリウムをはじめとして尿中の正常な物質までもが粘膜を越えて浸透することによって知覚神経のC-ファイバー(C-fiber)が刺激され、肥満細胞が活性化される。これらのカスケードが次々と惹起されて症状が起こると考えられている。この原発性間質性膀胱炎の現在の治療方法としては、完全に治癒するものではなく、対症療法であり、例えば、線維化して萎縮した膀胱を機械的に拡張する水圧拡張術、粘膜修復、抗炎症作用、抗アレルギー作用、C-fiberの活性化抑制などを期待してヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシン製剤、ボツリヌス・トキシン製剤などの膀胱内注入療法などが行われている。内服薬としては、膀胱平滑筋の運動を抑制する頻尿治療薬の抗コリン薬による症状の改善は例外的であり、粘膜修復、抗炎症作用などを期待してヘパリンアナログのペント酸多硫酸ナトリウム製剤(Elmiron:登録商標)の投与、鎮痛作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用などを期待して抗うつ薬、鎮痛・抗炎症薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬の投与等が行われているが、未だ有用な治療薬は見出されていない。

10

20

一方、プロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等の多彩な生理的、薬理的機能を有していることが知られている。

近年の研究によれば、PGE<sub>2</sub>受容体には、それぞれ生理的あるいは薬理的に異なった役割を担うサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4種類あり、それぞれ、EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>と呼ばれている(Negishi M. et al., J Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391(1995))。

PGと排尿症状に関する知見としては、既に抗癌薬であるシクロホスファミドの服用による出血性膀胱炎に対してPGE<sub>1</sub>あるいはPGE<sub>2</sub>膀胱内局所療法が試行され、膀胱炎の重症化防止あるいは止血効果等は認められたが、同時に膀胱刺激症状も誘発されること(臨床血液, 36巻, 8号, 728頁, 1995年刊)、健常人にPGE<sub>2</sub>およびEP<sub>1</sub>およびEP<sub>3</sub>アゴニストを膀胱内注入すると、膀胱刺激症状が誘発されること(ユーロロジカル・リサーチ(Urol. Res.), 18巻, 5号, 349頁, 1990年刊)、尿閉患者に排尿を促進する目的で行うPGE<sub>2</sub>の膀胱内注入療法が有効であること(ヨーロッパ・ユーロロジー(Eur. Urol.), 4巻, 5号, 366頁, 1978年刊)などが知られている。これらは、PGE<sub>2</sub>受容体に作用する化合物が排尿機能亢進(蓄尿症状の増悪)と膀胱炎治癒(蓄尿症状の軽減)の相反する作用を有することを示している。

30

40

PGE<sub>2</sub>受容体のうち、EP<sub>1</sub>に対して拮抗作用を有する化合物が頻尿の予防および/または治療剤として有用であること(国際公開第03/43655号パンフレット参照)、尿失禁の予防および/または治療剤として有用であること(国際公開第02/15902号パンフレット参照)が開示されている。

しかしながら、EP<sub>4</sub>アゴニストが下部尿路系疾患に関与することは報告されていない。

#### 【発明の開示】

下部尿路系疾患のうち、膀胱炎は、頻尿、尿意切迫感、生殖器および/または下部尿路の痛みおよび/または不快感の症状があり、特に、生殖器および/または下部尿路の痛みに関しては、現在までは、痛みを軽減する対処療法しか知られていない。すなわち、下部

50

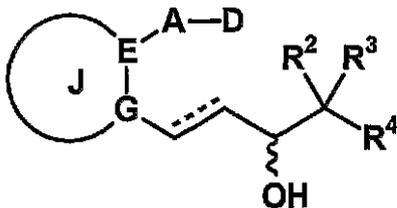
尿路系疾患の治療が可能な有効な治療薬の開発が望まれているにもかかわらず、現状においても、有用な治療薬は見出されていない。

このようなことから、新しいメカニズムによる副作用のない安全な下部尿路系疾患の予防および/または治療剤の開発が切望されている。

本発明者らは、鋭意検討した結果、(1)  $EP_4$  アゴニストがシクロホスファミド誘発の下部尿路系疾患モデルにおいて、排尿機能亢進を示さず、その頻尿症状を改善すること、(2)  $EP_1$  および  $EP_3$  アゴニストを膀胱内注入すると、膀胱刺激症状が誘発されることから、特に、選択的な  $EP_4$  アゴニストを用いれば、副作用のない下部尿路系疾患の予防および/または治療剤となり有用であること、(3)  $EP_4$  アゴニストが膀胱容量および/または膀胱コンプライアンスを改善すること、および(4)  $EP_4$  アゴニストが膀胱粘膜および/または膀胱上皮細胞を保護および/または再生促進することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1.  $EP_4$  アゴニストを含有してなる下部尿路系疾患の予防および/または治療剤、
2. 下部尿路系疾患が下部尿路の炎症である前記1記載の予防および/または治療剤、
3. 下部尿路系疾患が膀胱炎および/または尿道炎である前記2記載の予防および/または治療剤、
4. 膀胱炎が間質性膀胱炎である前記3記載の予防および/または治療剤、
5. (1) 頻尿、(2) 尿意切迫感、(3) 血尿および(4) 生殖器および/または下部尿路の痛みおよび/または不快感からなる群から選択される1以上の症状を改善することを特徴とする前記1記載の予防および/または治療剤、
6. 生殖器および/または下部尿路の痛みが膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰囊痛、会陰痛、骨盤痛である前記5記載の予防および/または治療剤、
7. 下部尿路系疾患が膀胱の刺激、膀胱の炎症および膀胱の線維化からなる群から選択される1以上から引き起こされる疾患である前記1記載の予防および/または治療剤、
8.  $EP_4$  アゴニストを含有してなる膀胱コンプライアンスおよび/または膀胱容量の改善剤、
9.  $EP_4$  アゴニストを含有してなる膀胱粘膜および/または膀胱上皮細胞の保護および/または再生促進剤、
10.  $EP_4$  アゴニストとヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシン製剤、ボツリヌス・トキシン製剤、ペント酸多硫酸ナトリウム製剤、抗うつ薬、抗生物質、鎮痛・抗炎症薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、 $EP_1$  アンタゴニストおよび  $EP_3$  アンタゴニストから選択される1種以上の薬と組み合わせる前記1、8または9記載の剤、
11.  $EP_4$  アゴニストが、一般式(I)



(I)

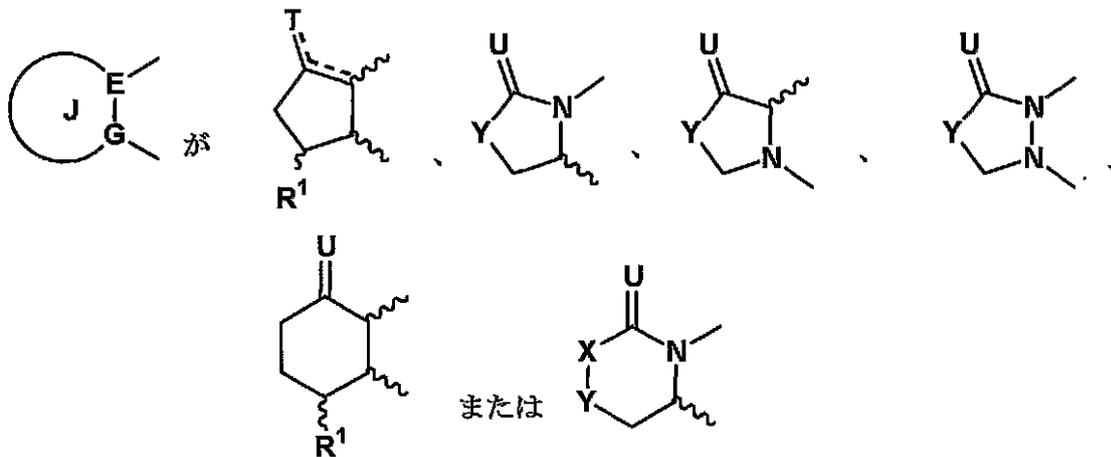
[式中、

10

20

30

40



10

(基中、Tは酸素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアシルオキシ基を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、C1~6アルキルオキシ基またはC1~6アシルオキシ基を表し、Uは酸素原子または硫黄原子を表し、XおよびYはそれぞれ独立してメチレン基、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表すが、XおよびYは同時に酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表さない。)を表し、Aは置換基を有していてもよい主鎖の原子数1~8のスペーサーを表し、Dは保護されていてもよい酸性基を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基またはハロゲン原子を表し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基

20

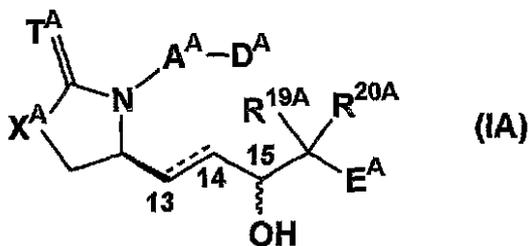
を表し、は一重結合または二重結合を表すが、同時に連続して二重結合

を表さず、はα-配置またはβ-配置またはそれらの任意の割合の混合

物を表す。]で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である前記1、8または9記載の剤、

12. EP<sub>4</sub>アゴニストが、一般式(IA)

30



[式中、は(1)一重結合または(2)二重結合を表し、R<sup>19A</sup>およびR<sup>20A</sup>

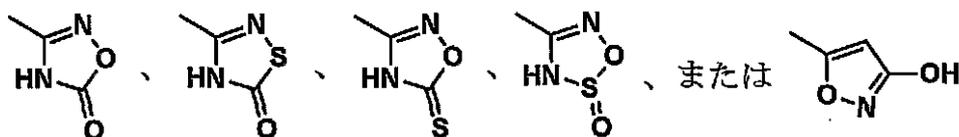
はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1~10アルキル基、または(3)ハロゲン原子を表し、T<sup>A</sup>は(1)酸素原子または(2)硫黄原子を表し、X<sup>A</sup>は(1)-CH<sub>2</sub>-基、(2)-O-基、または(3)-S-基を表し、A<sup>A</sup>はA<sup>1A</sup>またはA<sup>2A</sup>を表し、A<sup>1A</sup>は(1)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキレン基、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルケニレン基、または(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキニレン基を表し、A<sup>2A</sup>は-G<sup>1A</sup>-G<sup>2A</sup>-G<sup>3A</sup>-基を表し、G<sup>1A</sup>は(1)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表し、G<sup>2A</sup>は(1)-Y<sup>A</sup>-基、(2)-(r

40

50

ring 1<sup>A</sup>) - 基、(3) - Y<sup>A</sup> - (ring 1<sup>A</sup>) - 基、(4) - (ring 1<sup>A</sup>) - Y<sup>A</sup> - 基、または(5) - Y<sup>A</sup> - (C1~4アルキレン) - (ring 1<sup>A</sup>) - 基を表し、Y<sup>A</sup>は(1) - S - 基、(2) - SO - 基、(3) - SO<sub>2</sub> - 基、(4) - O - 基、または(5) - NR<sup>1A</sup> - 基を表し、R<sup>1A</sup>は(1)水素原子、(2)C1~10アルキル基、または(3)C2~10アシル基を表し、G<sup>3A</sup>は(1)単結合、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または(4)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表し、D<sup>A</sup>はD<sup>1A</sup>またはD<sup>2A</sup>を表し、D<sup>1A</sup>は(1) - COOH基、(2) - COOR<sup>2A</sup>基、(3)テトラゾール - 5 - イル基、または(4)CONR<sup>3A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>基を表し、R<sup>2A</sup>は(1)C1~10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表し、R<sup>3A</sup>は(1)水素原子または(2)C1~10アルキル基を表し、R<sup>4A</sup>は(1)C1~10アルキル基または(2)フェニル基を表し、D<sup>2A</sup>は(1) - CH<sub>2</sub>OH基、(2) - CH<sub>2</sub>OR<sup>5A</sup>基、(3)水酸基、(4) - OR<sup>5A</sup>基、(5)ホルミル基、(6) - CONR<sup>6A</sup>R<sup>7A</sup>基、(7) - CONR<sup>6A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8A</sup>基、(8) - CO - (NH - アミノ酸残基 - CO)<sub>m<sub>A</sub></sub> - OH基、(9) - O - (CO - アミノ酸残基 - NH)<sub>m<sub>A</sub></sub> - H基、(10) - COOR<sup>9A</sup>基、(11) - OCO - R<sup>10A</sup>基、(12) - COO - Z<sup>1A</sup> - Z<sup>2A</sup> - Z<sup>3A</sup>基、(13)

10



20

を表し、R<sup>5A</sup>はC1~10アルキル基を表し、R<sup>6A</sup>およびR<sup>7A</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1~10アルキル基を表し、R<sup>8A</sup>はフェニル基で置換されたC1~10アルキル基を表し、R<sup>9A</sup>は(1)1~3個のC1~10アルキル基、C1~10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または(2)1~3個のC1~10アルキル基、C1~10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表し、R<sup>10A</sup>は(1)フェニル基または(2)C1~10アルキル基を表し、m<sub>A</sub>は1または2を表し、Z<sup>1A</sup>は(1)C1~15アルキレン基、(2)C2~15アルケニレン基、または(3)C2~15アルキニレン基を表し、Z<sup>2A</sup>は(1) - CO - 基、(2) - OCO - 基、(3) - COO - 基、(4) - CONR<sup>11A</sup> - 基、(5) - NR<sup>12A</sup>CO - 基、(6) - O - 基、(7) - S - 基、(8) - SO - 基、(9) - SO<sub>2</sub> - 基、(10) - NR<sup>13A</sup> - 基、(11) - NR<sup>14A</sup>CONR<sup>15A</sup> - 基、(12) - NR<sup>16A</sup>COO - 基、(13) - OCONR<sup>17A</sup> - 基、または(14) - OCOO - 基を表し、Z<sup>3A</sup>は(1)水素原子、(2)C1~15アルキル基、(3)C2~15アルケニル基、(4)C2~15アルキニル基、(5)ring 2<sup>A</sup>、または(6)C1~10アルコキシ基、C1~10アルキルチオ基、C1~10アルキル - NR<sup>18A</sup> - 基、またはring 2<sup>A</sup>で置換されたC1~10アルキル基を表し、R<sup>11A</sup>、R<sup>12A</sup>、R<sup>13A</sup>、R<sup>14A</sup>、R<sup>15A</sup>、R<sup>16A</sup>、R<sup>17A</sup>およびR<sup>18A</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1~15アルキル基を表し、R<sup>11A</sup>とZ<sup>3A</sup>基はそれらが結合している窒素原子と一緒に、5~7員の単環式飽和ヘテロ環を表してもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、E<sup>A</sup>はE<sup>1A</sup>またはE<sup>2A</sup>を表し、E<sup>1A</sup>は(1)C3~7シクロアルキル基、または(2)ring 3<sup>A</sup>を表し、E<sup>2A</sup>は(1)C3~7シクロアルキル基、(2)ring 4<sup>A</sup>、または(3)ring 5<sup>A</sup>を表し、ring 1<sup>A</sup>、およびring 5<sup>A</sup>は、1~3個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、ring 3<sup>A</sup>は1~2個のR<sup>21A</sup>で置換されてもよく、E<sup>2A</sup>によって表されるC3~7シクロアルキル基は、必ず1個のR

30

40

50

$R^{21A}$  または  $R^{22A}$  で置換されており、さらに 1 ~ 2 個の  $R^{21A}$  および / または  $R^{22A}$  で置換されてもよく、 $ring 4^A$  は必ず 1 個の  $R^{22A}$  で置換されており、さらに 1 ~ 2 個の  $R^{21A}$  および / または  $R^{22A}$  で置換されてもよく、 $R^{11A}$  と  $Z^3A$  基が結合している窒素原子と一緒に表すヘテロ環、または  $ring 2^A$  は  $R^{23A}$  で置換されてもよく、 $R^{21A}$  は (1) C1 ~ 10 アルキル基、(2) C1 ~ 10 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) ニトロ基、(5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C1 ~ 10 アルキル基、または (6) フェニル基を表し、 $R^{22A}$  は (1) C2 ~ 10 アルケニル基、(2) C2 ~ 10 アルキニル基、(3) C1 ~ 10 アルキルチオ基、(4) 水酸基、(5)  $-NR^{24A}R^{25A}$  基、(6) C1 ~ 10 アルコキシ基で置換された C1 ~ 10 アルキル基、(7) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C1 ~ 10 アルコキシ基で置換された C1 ~ 10 アルキル基、(8)  $-NR^{24A}R^{25A}$  基で置換された C1 ~ 10 アルキル基、(9)  $ring 6^A$ 、(10)  $-O-ring 7^A$ 、(11)  $ring 7^A$  で置換された C1 ~ 10 アルキル基、(12)  $ring 7^A$  で置換された C2 ~ 10 アルケニル基、(13)  $ring 7^A$  で置換された C2 ~ 10 アルキニル基、(14)  $ring 7^A$  で置換された C1 ~ 10 アルコキシ基、(15)  $-O-ring 7^A$  で置換された C1 ~ 10 アルキル基、(16)  $-COOR^{26A}$  基、または (17) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C1 ~ 10 アルコキシ基を表し、 $R^{24A}$ 、 $R^{25A}$  および  $R^{26A}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子または (2) C1 ~ 10 アルキル基を表し、 $R^{23A}$  は (1) C1 ~ 15 アルキル基、(2) C2 ~ 15 アルケニル基、(3) C2 ~ 15 アルキニル基、または (4) C1 ~ 10 アルコキシ基、C1 ~ 10 アルキルチオ基または C1 ~ 10 アルキル  $-NR^{27A}$  - 基で置換された C1 ~ 10 アルキル基を表し、 $R^{27A}$  は (1) 水素原子または (2) C1 ~ 10 アルキル基を表し、 $ring 1^A$ 、 $ring 2^A$ 、 $ring 5^A$ 、 $ring 6^A$ 、および  $ring 7^A$  は (1) 一部または全部が飽和されていてもよい C3 ~ 15 の単環、二環または三環式炭素環アリアル、または (2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3 ~ 15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表し、 $ring 3^A$  および  $ring 4^A$  は、(1) チエニル基、(2) フェニル基、または (3) フリル基を表し、 $ring 6^A$ 、および  $ring 7^A$  は 1 ~ 3 個の  $R^{28A}$  で置換されてもよく、 $R^{28A}$  は、(1) C1 ~ 10 アルキル基、(2) C2 ~ 10 アルケニル基、(3) C2 ~ 10 アルキニル基、(4) C1 ~ 10 アルコキシ基、(5) C1 ~ 10 アルコキシ基で置換された C1 ~ 10 アルキル基、(6) ハロゲン原子、(7) 水酸基、(8) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C1 ~ 10 アルキル基、または (9) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C1 ~ 10 アルコキシ基で置換された C1 ~ 10 アルキル基を表す。

10

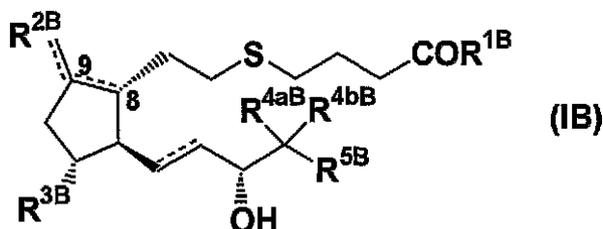
20

30

ただし、(1)  $T^A$  が酸素原子であり、かつ  $X^A$  が  $-CH_2-$  基であり、かつ  $A^A$  が  $A^1$  を表し、かつ  $D^A$  が  $D^1$  を表すとき、 $E^A$  は  $E^2$  を表し、(2)  $ring 5^A$  は C3 ~ 7 シクロアルキル基、フェニル基、チエニル基、またはフリル基を表さず、(3)  $ring 6^A$  がフェニル基を表すとき、フェニル基は少なくとも 1 個の  $R^{28A}$  で置換されているものとする。] で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である

40

13. EP<sub>4</sub> アゴニストが、一般式 (IB)



[ 式中、 $R^1B$  はヒドロキシ、C1 ~ 6 アルキルオキシ、または  $NR^6B R^7B$  基 ( 基中

50

、 $R^{6B}$  および  $R^{7B}$  は独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表す。) を表し、 $R^{2B}$  は酸素原子、ハロゲン原子または O - COR<sup>8B</sup> 基 (基中、 $R^{8B}$  は C 1 ~ 4 アルキル、フェニルまたはフェニル (C 1 ~ 4 アルキル) を表す。) を表し、 $R^{3B}$  は水素原子またはヒドロキシを表し、 $R^{4aB}$  および  $R^{4bB}$  はそれぞれ独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表し、 $R^{5B}$  は以下の基で置換されているフェニル基を表す：

i) 1 ~ 3 個の (a) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(b) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(c) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(d) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(e) C 3 ~ 7 シクロアルキル (C 1 ~ 4 アルキルオキシ) - C 1 ~ 4 アルキル、(f) フェニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(g) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(h) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、(i) C 2 ~ 4 アルケニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、(j) C 2 ~ 4 アルキニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、(k) C 3 ~ 7 シクロアルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、(l) C 3 ~ 7 シクロアルキル (C 1 ~ 4 アルキルチオ) - C 1 ~ 4 アルキル、(m) フェニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、または (n) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、

ii) (a) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、(b) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、(c) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ、(d) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン、(e) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、(f) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、(g) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ、または (h) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン原子、

iii) (a) ハロアルキル、または (b) ヒドロキシ - C 1 ~ 4 アルキル、または、

iv) C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ；

 は、一重結合または二重結合を表すが、連続した二重結合を表さない。

ただし、 $R^{2B}$  が O - COR<sup>8B</sup> 基である場合、8 - 9 位は二重結合を表す。] で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である前記 1、8 または 9 記載の剤、

14. EP<sub>4</sub> アゴニストが ( { 3 - [ ( ( 1 R , 2 S , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) スルファニル ] プロピル } スルファニル ) 酢酸 ; 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) エチル ] スルファニル } ブタン酸 ; 7 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) ヘブタン酸 ; ( 5 Z ) - 7 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 4 - [ 3 - ( エトキシメチル ) フェニル ] - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - オキソシクロペンチル ) ヘブタ - 5 - エン酸 ; ( 5 Z ) - 7 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - クロロ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 4 - [ 3 - ( エトキシメチル ) フェニル ] - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル } - 3 - ヒドロキシシクロペンチル ) ヘブタ - 5 - エン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル ) ブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソシクロペンチル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 ; メチル 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) エチル ] スルファニル } ブタノエート ; 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) エチル ] スルファニル } ブタン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) -

10

20

30

40

50

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 ; 4 - { [ 2 - ( ( 2 R ) - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) エチル ] スルファニル } ブタン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ナフチル ) ブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 4 S ) - 4 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - プテニル ] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 ; 2 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - メチルフェニル ) ブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 ; 2 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 ; 2 - { [ 2 - ( ( 2 R ) - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 4 - [ 3 - ( 1 - ベンゾフラン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) エチル ] スルファニル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 ; { [ 3 - ( { ( 1 R , 2 S , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソシクロペンチル } スルファニル ) プロピル ] スルファニル } 酢酸 ; および 2 - [ ( 2 - { ( 4 S ) - 4 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } エチル ) スルファニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸からなる群から選択される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である前記 1、8 または 9 記載の剤、

10

20

- 15 . EP<sub>4</sub> アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする下部尿路系疾患の予防および / または治療方法、
- 16 . EP<sub>4</sub> アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする膀胱コンプライアンスおよび / または膀胱容量の改善方法、
- 17 . EP<sub>4</sub> アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする膀胱粘膜および / または膀胱上皮細胞の保護および / または再生促進方法、
- 18 . 下部尿路系疾患の予防および / または治療剤を製造するための EP<sub>4</sub> アゴニストの使用、
- 19 . 膀胱コンプライアンスおよび / または膀胱容量の改善剤を製造するための EP<sub>4</sub> アゴニストの使用、 および
- 20 . 膀胱粘膜および / または膀胱上皮細胞の保護および / または再生促進剤を製造するための EP<sub>4</sub> アゴニストの使用に関する。

30

40

本明細書中、R<sup>4</sup> によって表される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。炭素環としては、例えば C<sub>3</sub> ~ 15 の単環または多環式炭素環、スピロ結合した多環式炭素環または架橋した多環式炭素環等が挙げられる。C<sub>3</sub> ~ 15 の単環または多環式炭素環には、C<sub>3</sub> ~ 15 の単環または多環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタ

50

レン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ピフェニレン、a s - インダセン、s - インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。スピロ結合した多環式炭素環としては、例えば、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン環等が挙げられる。架橋した多環式炭素環としては、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。このうち、C3~15の単環または多環式芳香族炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~15員の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環または架橋した多環式複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む3~15員の単環または多環式複素環には、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む3~15員の単環または多環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキサセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサソ、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサソ、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。スピロ結合した二環式複素環としては、例えば、アザスピロ[4.4]ノナン、アザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン環等が挙げられる。架橋した二環式複素環としては、例えば、アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザピシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザピシクロ[3.2.1]オクタン、アザピシクロ[2.2.2]オクタン環等が挙げられる。このうち、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~15員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

R<sup>4</sup>によって表される「置換基を有してもよい環状基」における「置換基」としては、例えば(a)置換基を有してもよいアルキル基、(b)置換基を有してもよいアルケニル基、(c)置換基を有してもよいアルキニル基、(d)置換基を有してもよい炭素環基、(e)置換基を有してもよい複素環基、(f)置換基を有してもよい水酸基、(g)置換基を有してもよいチオール基、(h)置換基を有してもよいアミノ基、(i)置換基を有してもよいカルバモイル基、(j)置換基を有してもよいスルファモイル基、(k)カルボキシル基、(l)アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等の

10

20

30

40

50

C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基等)、(m)スルホ基(-SO<sub>3</sub>H)、(n)スルフィノ基(-SO<sub>2</sub>H)、(o)ホスホノ基(-PO(OH)<sub>2</sub>)、(p)ニトロ基、(q)オキソ基、(r)チオキソ基、(s)シアノ基、(t)アミジノ基、(u)イミノ基、(v)-B(OH)<sub>2</sub>基、(w)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(x)アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC 1 ~ 6 アルキルスルフィニル基等)、(y)アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC 6 ~ 10 アリールスルフィニル基等)、(z)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1 ~ 6 アルキルスルホニル基等)、(aa)アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC 6 ~ 10 アリールスルホニル基等)、(bb)アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC 1 ~ 10 アルカノイル基、例えばベンゾイル等のC 6 ~ 10 アリールカルボニル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1 ~ 5 個置換していてもよい。

10

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基等の直鎖状または分枝状のC 1 ~ 15 アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C 1 ~ 10 アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C 1 ~ 10 アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デカニルオキシ等)、C 1 ~ 6 アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等)C 1 ~ 10 アルキルカルボニルオキシ基(例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、炭素環(前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表す。)、複素環(前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表す。)、ハロゲン原子(前記したものと同一の意味を表す。)、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されたC 1 ~ 10 アルコキシ基(例えば、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等)、-O-炭素環(前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表す。)、および-O-複素環(前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表す。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1 ~ 4 個置換していてもよい。

20

30

置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル基等の直鎖状または分枝状のC 2 ~ 15 アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。

40

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル基等の直鎖状または分枝状のC 2 ~ 15 アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。

置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表

50

す。ここで炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝状のC 1 ~ 15 アルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表す。）、直鎖状または分枝状C 2 ~ 15 アルケニル基（前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表す。）、直鎖状または分枝状C 2 ~ 15 アルキニル基（前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表す。）、水酸基、C 1 ~ 6 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、チオール基、C 1 ~ 6 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert - ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、アミノ基、モノ - またはジ - C 1 ~ 6 アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert - ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ等）、ハロゲン原子（前記したものと同一の意味を表す。）、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1 ~ 5 個置換していてもよい。

10

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表す。ここで複素環の置換基としては前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表す。

20

置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば (i) 置換基を有していてもよいアルキル基（前記したものと同一の意味を表す。）、(ii) 置換基を有していてもよいアルケニル基（前記したものと同一の意味を表す。）、(iii) 置換基を有していてもよいアルキニル基（前記したものと同一の意味を表す。）、(iv) 置換基を有していてもよい炭素環基（前記したものと同一の意味を表す。）、(v) 置換基を有していてもよい複素環基（前記したものと同一の意味を表す。）、(vi) アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピパロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等のC 1 ~ 6 アルカノイル基またはそれらの異性体基またはベンゾイル等のC 6 ~ 10 芳香族炭素環カルボニル等）、(vii) 置換基を有していてもよいカルバモイル基（後記したものと同一の意味を表す。）、(viii) アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1 ~ 6 アルキルスルホニル基等）、(ix) アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6 ~ 10 アリールスルホニル基等）等が挙げられる。

30

置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N - モノ - C 1 ~ 6 アルキルカルバモイル（例えば、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N - プロピルカルバモイル、N - イソプロピルカルバモイル、N - ブチルカルバモイル、N - イソブチルカルバモイル、N - (tert - ブチル)カルバモイル、N - ペンチルカルバモイル、N - ヘキシルカルバモイル等）、N - フェニルカルバモイル等のN - モノ - C 6 ~ 10 アリールカルバモイル、N, N - ジC 1 ~ 6 アルキルカルバモイル（例えば、N, N - ジメチルカルバモイル、N, N - ジエチルカルバモイル、N, N - ジプロピルカルバモイル、N, N - ジブチルカルバモイル、N, N - ジペンチルカルバモイル、N, N - ジヘキシルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル等）、N, N - ジフェニルカルバモイル等のN - ジ - C 6 ~ 10 アリールカルバモイル、N - C 6 ~ 10 アリール - N - C 1 ~ 6 アルキルカルバモイル（例えば、N - フェニル - N - メチルカルバモイル、N - フェニル - N - エチルカルバモイル、N - フェニル - N - プロピルカルバモイル、N - フェニル - N - ブチルカルバモイル、N - フェニル - N - ペンチルカルバモイル、N - フェニル - N - ヘキシルカルバモイル等）等が挙げられる。

40

置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のス

50

ルファモイル基、N - モノ - C 1 ~ 6 アルキルスルファモイル (例えば、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N - プロピルスルファモイル、N - イソプロピルスルファモイル、N - ブチルスルファモイル、N - イソブチルスルファモイル、N - (tert - ブチル)スルファモイル、N - ペンチルスルファモイル、N - ヘキシルスルファモイル等)、N - フェニルスルファモイル等のN - モノ - C 6 ~ 10 アリールスルファモイル、N, N - ジC 1 ~ 6 アルキルスルファモイル (例えば、N, N - ジメチルスルファモイル、N, N - ジエチルスルファモイル、N, N - ジプロピルスルファモイル、N, N - ジブチルスルファモイル、N, N - ジペンチルスルファモイル、N, N - ジヘキシルスルファモイル、N - メチル - N - エチルスルファモイル等)、N, N - ジフェニルスルファモイル等のN - ジ - C 6 ~ 10 アリールスルファモイル、N - C 6 ~ 10 アリール - N - C 1 ~ 6 アルキルスルファモイル (例えば、N - フェニル - N - メチルスルファモイル、N - フェニル - N - エチルスルファモイル、N - フェニル - N - プロピルスルファモイル、N - フェニル - N - ブチルスルファモイル、N - フェニル - N - ペンチルスルファモイル、N - フェニル - N - ヘキシルスルファモイル等) 等が挙げられる。

10

本明細書中、R<sup>4</sup> によって表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基等を表し、ここでの「置換基を有していてもよいアルキル基」、「置換基を有していてもよいアルケニル基」または「置換基を有していてもよいアルキニル基」は、前記した環状基中の置換基において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」、「置換基を有していてもよいアルケニル基」または「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表す。

20

本明細書中、R<sup>1</sup> によって表される「C 1 ~ 6 アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

本明細書中、R<sup>1</sup> によって表される「C 1 ~ 6 アシルオキシ基」としては、例えば、アセチルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。

本明細書中、R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> によって表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、前記した R<sup>4</sup> において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。

30

本明細書中、R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> によって表される「ハロゲン原子」は、前記と同じ意味を表す。

本明細書中、T によって表される「ハロゲン原子」は、前記と同じ意味を表す。

本明細書中、T によって表される「置換基を有していてもよいアシルオキシ基」における「アシルオキシ基」としては、例えばアセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシ等のC 1 ~ 10 アルカノイルオキシ基等が挙げられる。T によって表される「置換基を有していてもよいアシルオキシ基」における「置換基」としては、前記した R<sup>4</sup> において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。

本明細書中、X および Y によって表される「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」としては、「置換基を有していてもよいアルキル基」または「置換基を有していてもよい環状基」を表し、ここでの「置換基を有していてもよいアルキル基」または「置換基を有していてもよい環状基」は、R<sup>4</sup> において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」または「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表す。

40

本明細書中、A によって表される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数 1 ~ 8 のスペーサー」における「主鎖の原子数 1 ~ 8 のスペーサー」とは、原子が 1 ~ 8 個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば、1, 4 - フェニレンの原子数を 4 個、1, 3 - フェニレンの原子数を 3 個として数える。「主鎖の原子数 1 ~ 8 のスペーサー」としては、例えば、C 1 ~ 8 アルキレン、C 2 ~ 8 アルケニレン基、C 2 ~ 8 アルキニレン基、環状基等が挙げられ、

50

これらの基中の炭素原子は、構造的に可能な位置に、酸素原子、窒素原子、硫黄原子、カルボニル基、チオカルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基に1～5個置き換わっていてもよい。C1～8アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基等が挙げられる。C2～8アルケニレン基としては、例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、プタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン基等が挙げられる。C2～8アルキニレン基としては、例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、プタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン基等が挙げられる。環状基としては、前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」と同じ意味を表す。「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1～8のスペーサー」が表す「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と同じ意味を表す。これら任意の置換基は置換可能な位置に1～10個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個置換していてもよい。

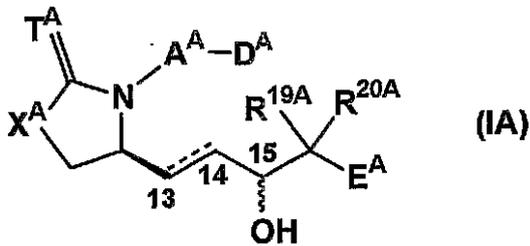
10

本明細書中、Dによって表される「保護されていてもよい酸性基」とは「保護基」によって保護されていてもよい「酸性基」を表し、「酸性基」としては、例えば、(a)水酸基、(b)ホルミル基(-CHO)、(c)アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC1～6アルコキシ基、フェノキシ等のC6～10アリールオキシ基等)、(d)カルボキシル基(-COOH)、(e)スルホ基(-SO<sub>3</sub>H)、(f)スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>3</sub>H(R<sup>101</sup>は水素原子、または置換基を有していてもよいアルキル基(前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。))を表す。))、(g)ホスホノ基(-PO(OH)<sub>2</sub>)、(h)フェノール(-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH)、(i)-CONR<sup>101</sup>SO<sub>3</sub>H(R<sup>101</sup>は前記と同じ意味を表す。))、(j)アミド(-CONH<sub>2</sub>)または(k)脱プロトン化する水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレステッド酸を表す。「プレステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質を示す。「脱プロトン化する水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば

20

30





[式中、 は、(1)一重結合または(2)二重結合を表し、 $R^{19A}$ および $R^{20}$

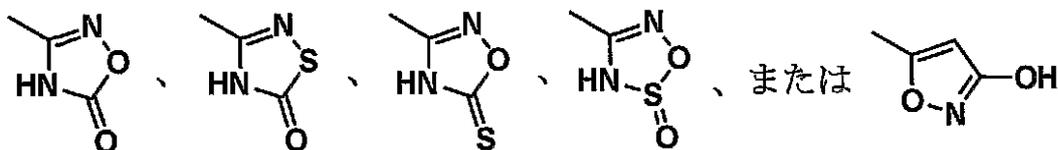
10

$A$  はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1~10アルキル基、または(3)ハロゲン原子を表し、 $T^A$  は、(1)酸素原子または(2)硫黄原子を表し、 $X^A$  は、(1) -CH<sub>2</sub>-基、(2) -O-基、または(3) -S-基を表し、 $A^A$  は、 $A^{1A}$  または  $A^{2A}$  を表し、 $A^{1A}$  は(1)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキレン基、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルケニレン基、または(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキニレン基を表し、 $A^{2A}$  は -G<sup>1A</sup> - G<sup>2A</sup> - G<sup>3A</sup> - 基を表し、 $G^{1A}$  は(1)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表し、 $G^{2A}$  は(1) -Y<sup>A</sup> - 基、(2) - (ring<sup>1A</sup>) - 基、(3) - Y<sup>A</sup> - (ring<sup>1A</sup>) - 基、(4) - (ring<sup>1A</sup>) - Y<sup>A</sup> - 基、または(5) - Y<sup>A</sup> - (C1~4アルキレン) - (ring<sup>1A</sup>) - 基を表し、 $Y^A$  は、(1) -S-基、(2) -SO-基、(3) -SO<sub>2</sub>-基、(4) -O-基、または(5) -NR<sup>1A</sup> - 基を表し、 $R^{1A}$  は、(1)水素原子、(2)C1~10アルキル基、または(3)C2~10アシル基を表し、 $G^{3A}$  は(1)単結合、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または(4)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表し、 $D^A$  は、 $D^{1A}$  または  $D^{2A}$  を表し、 $D^{1A}$  は(1) -COOH基、(2) -COOR<sup>2A</sup>基、(3)テトラゾール-5-イル基、または(4)CONR<sup>3A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>基を表し、 $R^{2A}$  は、(1)C1~10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または(4)ピフェニル基を表し、 $R^{3A}$  は、(1)水素原子または(2)C1~10アルキル基を表し、 $R^{4A}$  は、(1)C1~10アルキル基または(2)フェニル基を表し、 $D^{2A}$  は(1) -CH<sub>2</sub>OH基、(2) -CH<sub>2</sub>OR<sup>5A</sup>基、(3)水酸基、(4) -OR<sup>5A</sup>基、(5)ホルミル基、(6) -CONR<sup>6A</sup>R<sup>7A</sup>基、(7) -CONR<sup>6A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8A</sup>基、(8) -CO-(NH-アミノ酸残基-CO)<sub>m<sub>A</sub></sub>-OH基、(9) -O-(CO-アミノ酸残基-NH)<sub>m<sub>A</sub></sub>-H基、(10) -COOR<sup>9A</sup>基、(11) -OCO-R<sup>10A</sup>基、(12) -COO-Z<sup>1A</sup>-Z<sup>2A</sup>-Z<sup>3A</sup>基、(13)

20

30

40



を表し、 $R^{5A}$  はC1~10アルキル基を表し、 $R^{6A}$  および  $R^{7A}$  はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1~10アルキル基を表し、 $R^{8A}$  はフェニル基で置換されたC1~10アルキル基を表し、 $R^{9A}$  は、(1)1~3個のC1~10アルキル基、C1~10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいピフェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または(2)1~3個のC1~10アルキル基、C1~

50

10 アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表し、 $R^{10A}$ は、(1)フェニル基または(2)C1~10アルキル基を表し、 $m_A$ は、1または2を表し、 $Z^{1A}$ は、(1)C1~15アルキレン基、(2)C2~15アルケニレン基、または(3)C2~15アルキニレン基を表し、 $Z^{2A}$ は、(1)-CO-基、(2)-OCO-基、(3)-COO-基、(4)-CONR<sup>11A</sup>-基、(5)-NR<sup>12A</sup>CO-基、(6)-O-基、(7)-S-基、(8)-SO-基、(9)-SO<sub>2</sub>-基、(10)-NR<sup>13A</sup>-基、(11)-NR<sup>14A</sup>CONR<sup>15A</sup>-基、(12)-NR<sup>16A</sup>COO-基、(13)-OCONR<sup>17A</sup>-基、または(14)-OCOO-基を表し、 $Z^3$ は、(1)水素原子、(2)C1~15アルキル基、(3)C2~15アルケニル基、(4)C2~15アルキニル基、(5)ring<sup>2A</sup>、または(6)C1~10アルコキシ基、C1~10アルキルチオ基、C1~10アルキル-NR<sup>18A</sup>-基、またはring<sup>2A</sup>で置換されたC1~10アルキル基を表し、 $R^{11A}$ 、 $R^{12A}$ 、 $R^{13A}$ 、 $R^{14A}$ 、 $R^{15A}$ 、 $R^{16A}$ 、 $R^{17A}$ および $R^{18A}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1~15アルキル基を表し、 $R^{11A}$ と $Z^3$ 基が結合している窒素原子と一緒に、5~7員の単環式飽和ヘテロ環を表してもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、 $E^A$ は、 $E^1A$ または $E^2A$ を表し、 $E^1A$ は(1)C3~7シクロアルキル基、または(2)ring<sup>3A</sup>を表し、 $E^2A$ は(1)C3~7シクロアルキル基、(2)ring<sup>4A</sup>、または(3)ring<sup>5A</sup>を表し、ring<sup>1A</sup>、およびring<sup>5A</sup>は、1~3個の $R^{21A}$ および/または $R^{22A}$ で置換されてもよく、ring<sup>3A</sup>は1~2個の $R^{21A}$ で置換されてもよく、 $E^2A$ によって表されるC3~7シクロアルキル基は、必ず1個の $R^{21A}$ または $R^{22A}$ で置換されており、さらに1~2個の $R^{21A}$ および/または $R^{22A}$ で置換されてもよく、ring<sup>4A</sup>は必ず1個の $R^{22A}$ で置換されており、さらに1~2個の $R^{21A}$ および/または $R^{22A}$ で置換されてもよく、 $R^{11A}$ と $Z^3$ 基が結合している窒素原子と一緒に表すヘテロ環、またはring<sup>2A</sup>は $R^{23A}$ で置換されてもよく、 $R^{21A}$ は、(1)C1~10アルキル基、(2)C1~10アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基、(5)1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルキル基、または(6)フェニル基を表し、 $R^{22A}$ は、(1)C2~10アルケニル基、(2)C2~10アルキニル基、(3)C1~10アルキルチオ基、(4)水酸基、(5)-NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup>基、(6)C1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、(7)1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、(8)-NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup>基で置換されたC1~10アルキル基、(9)ring<sup>6A</sup>、(10)-O-ring<sup>7A</sup>、(11)ring<sup>7A</sup>で置換されたC1~10アルキル基、(12)ring<sup>7A</sup>で置換されたC2~10アルケニル基、(13)ring<sup>7A</sup>で置換されたC2~10アルキニル基、(14)ring<sup>7A</sup>で置換されたC1~10アルコキシ基、(15)-O-ring<sup>7A</sup>で置換されたC1~10アルキル基、(16)-COOR<sup>26A</sup>基、または(17)1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルコキシ基を表し、 $R^{24A}$ 、 $R^{25A}$ および $R^{26A}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1~10アルキル基を表し、 $R^{23A}$ は、(1)C1~15アルキル基、(2)C2~15アルケニル基、(3)C2~15アルキニル基、または(4)C1~10アルコキシ基、C1~10アルキルチオ基またはC1~10アルキル-NR<sup>27A</sup>-基で置換されたC1~10アルキル基を表し、 $R^{27A}$ は、(1)水素原子または(2)C1~10アルキル基を表し、ring<sup>1A</sup>、ring<sup>2A</sup>、ring<sup>5A</sup>、ring<sup>6A</sup>、およびring<sup>7A</sup>は(1)一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリアル、または(2)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表し、ring<sup>3A</sup>およびring<sup>4A</sup>は、(1)チエニル基、(2)フェニル基、または(3)フリル基を表し、ring<sup>6A</sup>、およびring<sup>7A</sup>は1~3個の $R^{28A}$ で置換されてもよく、 $R^{28A}$ は、

10

20

30

40

50

(1) C1～10アルキル基、(2) C2～10アルケニル基、(3) C2～10アルキニル基、(4) C1～10アルコキシ基、(5) C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(6) ハロゲン原子、(7) 水酸基、(8) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、または(9) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基を表す。

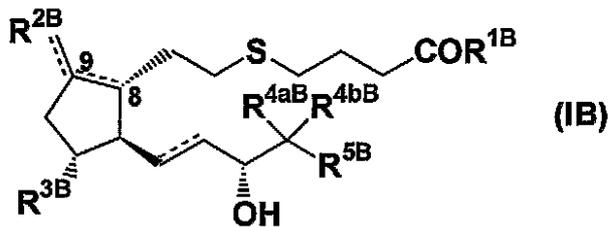
ただし、

(1)  $T^A$  が酸素原子であり、かつ  $X^A$  が  $-CH_2-$  基であり、かつ  $A^A$  が  $A^{1A}$  を表し、かつ  $D^A$  が  $D^{1A}$  を表すとき、 $E^A$  は  $E^{2A}$  を表し、(2)  $ring\ 5^A$  は C3～7シクロアルキル基、フェニル基、チエニル基、またはフリル基を表さず、(3)  $ring\ 6^A$  がフェニル基を表すとき、フェニル基は少なくとも1個の  $R^{2\ 8\ A}$  で置換されているものとする。]

10

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(B) 国際公開第00/003980号パンフレットには、以下の一般式(IB)で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IB)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第00/003980号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、一般式(IB)



20

[式中、 $R^{1B}$  は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシ、または  $NR^{6B}R^{7B}$  基(基中、 $R^{6B}$  および  $R^{7B}$  は独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表す。)を表し、 $R^{2B}$  は、酸素原子、ハロゲン原子または  $O-COR^{8B}$  基(基中、 $R^{8B}$  は、C1～4アルキル、フェニルまたはフェニル(C1～4アルキル)を表す。)を表し、 $R^{3B}$  は、水素原子またはヒドロキシを表し、 $R^{4aB}$  および  $R^{4bB}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表し、 $R^{5B}$  は、以下の i)～iv) で置換されているフェニル基を表す：

30

i) 1～3個の (a) C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、(b) C2～4アルケニルオキシ-C1～4アルキル、(c) C2～4アルキニルオキシ-C1～4アルキル、(d) C3～7シクロアルキルオキシ-C1～4アルキル、(e) C3～7シクロアルキル(C1～4アルキルオキシ)-C1～4アルキル、(f) フェニルオキシ-C1～4アルキル、(g) フェニル-C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、(h) C1～4アルキルチオ-C1～4アルキル、(i) C2～4アルケニルチオ-C1～4アルキル、(j) C2～4アルキニルチオ-C1～4アルキル、(k) C3～7シクロアルキルチオ-C1～4アルキル、(l) C3～7シクロアルキル(C1～4アルキルチオ)-C1～4アルキル、(m) フェニルチオ-C1～4アルキル、または (n) フェニル-C1～4アルキルチオ-C1～4アルキル、

40

ii) (a) C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキル、(b) C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキルオキシ、(c) C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびヒドロキシ、(d) C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびハロゲン原子、(e) C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキル、(f) C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキルオキシ、(g) C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびヒドロキシ、または (h) C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびハロゲン原子、

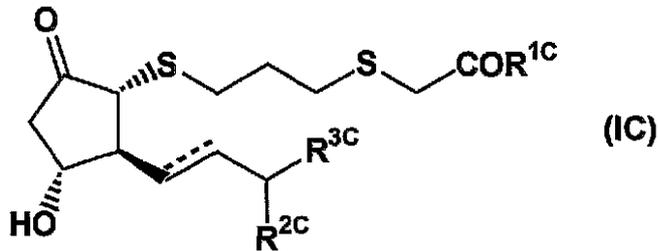
iii) (a) ハロアルキル、または (b) ヒドロキシ-C1～4アルキル、または、

iv) C1～4アルキルおよびヒドロキシ；

50

 は、一重結合または二重結合を表し、ただし、同時に連続して二重結合を表さず、 $R^{2B}$  が  $O-COR^{8B}$  基である場合、8 - 9 位は二重結合を表す。] で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(C) 欧州特許出願公開第 855389 号明細書には、以下の一般式 (IC) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IC) で示される化合物の各基の定義は、欧州特許出願公開第 855389 号明細書に詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、一般式 (IC)



[ 式中、 $R^{1C}$  は水酸基、 $C1 \sim 4$  アルコキシまたは  $NR^{6C}R^{7C}$  ( 式中、 $R^{6C}$  および  $R^{7C}$  は独立して水素原子または  $C1 \sim 4$  アルキル基を表す。 ) で示される基を表し、 $R^{2C}$  は水素原子または水酸基を表し、

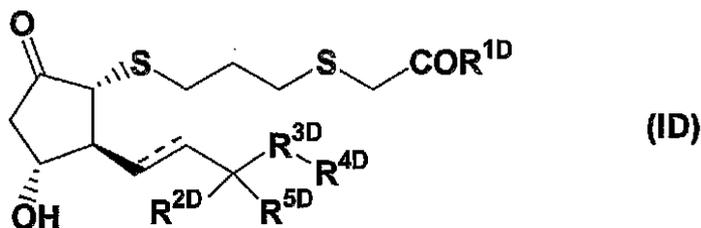
$R^{3C}$  は ( i )  $C1 \sim 8$  アルキル、 $C2 \sim 8$  アルケニル、または  $C2 \sim 8$  アルキニル基、( ii ) フェニルまたは  $C3 \sim 7$  シクロアルキル基、( iii ) フェニルまたは  $C3 \sim 7$  シクロアルキル基で置換されている  $C1 \sim 8$  アルキル、 $C2 \sim 8$  アルケニル、または  $C2 \sim 8$  アルキニル基 (ただし、 $R^{2C}$  が水素原子である場合、( i ) および ( iii ) のアルキル、アルケニル、アルキニル基は一つの水酸基で置換されていてもよい。 ) を表し、

 は二重結合または一重結合であることを表す。ただし、平衡化合物で

ある 8 - エピ体を含む。 ]

で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(D) 欧州特許出願公開第 985663 号明細書には、以下の一般式 (ID) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (ID) で示される化合物の各基の定義は、欧州特許出願公開第 985663 号明細書に詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、一般式 (ID)



[ 式中、 $R^{1D}$  は、ヒドロキシ、 $C1 \sim 6$  アルキルオキシまたは  $NR^{6D}R^{7D}$  ( 式中、 $R^{6D}$ 、 $R^{7D}$  は独立して、水素原子または  $C1 \sim 6$  アルキルを表す。 ) で示される基を表し；

$R^{2D}$  は水素原子またはヒドロキシを表し；

$R^{3D}$  は単結合または  $C1 \sim 6$  アルキレンを表し；

$R^{4D}$  は、

( i ) 1 ~ 3 個の  $C1 \sim 6$  アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されている  $C1 \sim 8$  アルキル、 $C2 \sim 8$  アルケニルまたは  $C2 \sim 8$  アルキニル、

10

20

30

40

50

( i i ) フェニルオキシまたは C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ、  
 ( i i i ) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、

( i v ) 1 ~ 3 個の以下の ( 1 ) ~ ( 4 0 ) で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C 3 ~ 7 シクロアルキルまたは C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ： ( 1 ) C 1 ~ 6 アルキル、( 2 ) C 2 ~ 6 アルケニル、( 3 ) C 2 ~ 6 アルキニル、( 4 ) C 1 ~ 6 アルキルオキシ、( 5 ) C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 6 ) C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキルオキシ、( 7 ) C 2 ~ 6 アルケニルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 8 ) 1 ~ 3 個のヒドロキシで置換されている C 1 ~ 6 アルキル、( 9 ) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている C 1 ~ 6 アルキル、( 1 0 ) C 1 ~ 6 アルキルチオ、( 1 1 ) C 1 ~ 6 アルキルチオ - C 1 ~ 6 アルキル、( 1 2 ) C 1 ~ 6 アルキルチオ - C 1 ~ 6 アルキルオキシ、( 1 3 ) C 2 ~ 6 アルケニルチオ - C 1 ~ 6 アルキル、( 1 4 ) C 1 ~ 6 アルキルスルフォニル、( 1 5 ) ハロゲン原子、( 1 6 ) トリハロメチル、( 1 7 ) シアノ、( 1 8 ) ニトロ、( 1 9 ) アミノ、( 2 0 ) ヒドロキシ、( 2 1 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル、( 2 2 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ、( 2 3 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 6 アルキル、( 2 4 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 2 5 ) フェニル、( 2 6 ) フェニルオキシ、( 2 7 ) フェニル - C 1 ~ 6 アルキル、( 2 8 ) フェニル - C 2 ~ 6 アルケニル、( 2 9 ) フェニル - C 2 ~ 6 アルキニル、( 3 0 ) フェニルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 3 1 ) フェニルオキシ - C 2 ~ 6 アルケニル、( 3 2 ) フェニルオキシ - C 2 ~ 6 アルキニル、( 3 3 ) フリル、( 3 4 ) フリルオキシ、( 3 5 ) フリル - C 1 ~ 6 アルキル、( 3 6 ) フリルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 3 7 ) チエニル、( 3 8 ) チエニルオキシ、( 3 9 ) チエニル - C 1 ~ 6 アルキル、または ( 4 0 ) チエニルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル ( 上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1 ~ 3 個の C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 アルキルオキシ、C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。 ) ; または

( v ) 1 ~ 3 個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ： ( 1 ) C 1 ~ 6 アルキル、( 2 ) C 2 ~ 6 アルケニル、( 3 ) C 2 ~ 6 アルキニル、( 4 ) C 1 ~ 6 アルキルオキシ、( 5 ) C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 6 ) C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキルオキシ、( 7 ) C 2 ~ 6 アルケニルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 8 ) 1 ~ 3 個のヒドロキシで置換されている C 1 ~ 6 アルキル、( 9 ) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている C 1 ~ 6 アルキル、( 1 0 ) C 1 ~ 6 アルキルチオ、( 1 1 ) C 1 ~ 6 アルキルチオ - C 1 ~ 6 アルキル、( 1 2 ) C 1 ~ 6 アルキルチオ - C 1 ~ 6 アルキルオキシ、( 1 3 ) C 2 ~ 6 アルケニルチオ - C 1 ~ 6 アルキル、( 1 4 ) C 1 ~ 6 アルキルスルフォニル、( 1 5 ) ハロゲン原子、( 1 6 ) トリハロメチル、( 1 7 ) シアノ、( 1 8 ) ニトロ、( 1 9 ) アミノ、( 2 0 ) ヒドロキシ、( 2 1 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル、( 2 2 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ、( 2 3 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 6 アルキル、( 2 4 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 2 5 ) フェニル、( 2 6 ) フェニルオキシ、( 2 7 ) フェニル - C 1 ~ 6 アルキル、( 2 8 ) フェニル - C 2 ~ 6 アルケニル、( 2 9 ) フェニル - C 2 ~ 6 アルキニル、( 3 0 ) フェニルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 3 1 ) フェニルオキシ - C 2 ~ 6 アルケニル、( 3 2 ) フェニルオキシ - C 2 ~ 6 アルキニル、( 3 3 ) フリル、( 3 4 ) フリルオキシ、( 3 5 ) フリル - C 1 ~ 6 アルキル、( 3 6 ) フリルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、( 3 7 ) チエニル、( 3 8 ) チエニルオキシ、( 3 9 ) チエニル - C 1 ~ 6 アルキル、または ( 4 0 ) チエニルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル ( 上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1 ~ 3 個の C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 アルキルオキシ、C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。 ) を表し；

R<sup>5 D</sup> は水素原子または C 1 ~ 6 アルキルを表し；

10

20

30

40

50

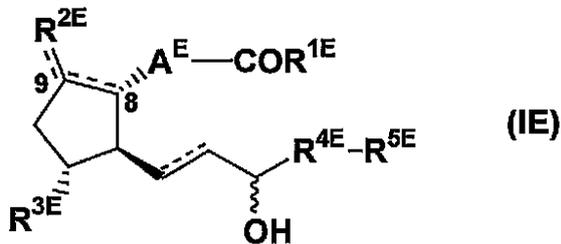
は、二重結合または一重結合を表す。

ただし、 $R^{2D}$  が水素原子であるとき、 $R^{3D}$  が表す C 1 ~ 6 アルキレンは 1 個のヒドロキシで置換されていてもよい。]

で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(E) 国際公開第 00 / 015608 号パンフレットには、以下の一般式 (IE) で示される化合物が EP<sub>4</sub> アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IE) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 00 / 015608 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の EP<sub>4</sub> アゴニストとしては、一般式 (IE)

10



[ 式中、 $A^E$  は、C 2 ~ 8 アルキレン、C 2 ~ 8 アルケニレン、C 1 ~ 4 アルキレン - フェニレン、または C 2 ~ 4 アルケニレン - フェニレンを表し、

20

$R^{1E}$  は、ヒドロキシ、C 1 ~ 6 アルキルオキシ、C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキルオキシ、HO - C 1 ~ 6 アルキルオキシ、または式  $NR^{6E}R^{7E}$  ( 式中、 $R^{6E}$  および  $R^{7E}$  は独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表す。 ) を表し、

$R^{2E}$  は、酸素原子、ハロゲン原子または  $R^{8E} - COO -$  ( 式中、 $R^{8E}$  は、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル、フェニルまたはフェニル ( C 1 ~ 4 アルキル )、C 1 ~ 4 アルキルオキシ、 $HOOC - C 1 ~ 4$  アルキル、C 1 ~ 4 アルキルオキシ - カルボニル - C 1 ~ 4 アルキル、 $HOOC - C 2 ~ 4$  アルケニル、または C 1 ~ 4 アルキルオキシ - カルボニル - C 2 ~ 4 アルケニルを表す。 ) で示される基を表し、

$R^{3E}$  は、水素原子またはヒドロキシを表し、

$R^{4E}$  は、C 1 ~ 4 アルキレンを表し、

30

$R^{5E}$  は、以下の i ) ~ iv ) 基で置換されているフェニル基を表す：

i ) 1 ~ 3 個の ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 2 ) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 3 ) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 4 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 5 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル ( C 1 ~ 4 アルキルオキシ ) - C 1 ~ 4 アルキル、( 6 ) フェニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 7 ) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 8 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 9 ) C 2 ~ 4 アルケニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 10 ) C 2 ~ 4 アルキニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 11 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 12 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル ( C 1 ~ 4 アルキルチオ ) - C 1 ~ 4 アルキル、( 13 ) フェニルチオ - C 1 ~ 4 アルキルまたは ( 14 ) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、

40

ii ) ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、( 2 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、( 3 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ、( 4 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン原子、( 5 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、( 6 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、( 7 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシまたは ( 8 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン原子、

iii ) ( 1 ) ハロ - C 1 ~ 4 アルキルまたは ( 2 ) ヒドロキシ - C 1 ~ 4 アルキル、または

50

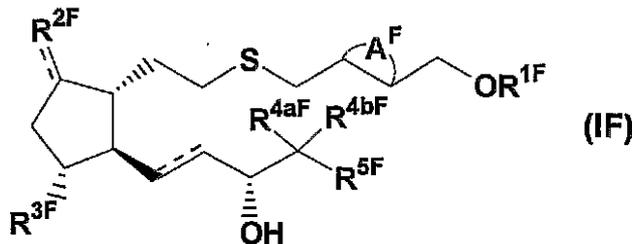
i v) C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ ;

--- は、一重結合または二重結合を表すが、同時に連続して二重結合を表さない。

ただし、 $R^{2E}$  が  $R^{8E} - COO -$  で示される基である場合、 $R^{1E}$  は、C 1 ~ 6 アルキルオキシ、C 1 ~ 6 アルキルオキシ - C 1 ~ 6 アルキルオキシ、または  $HO - C 1 ~ 6$  アルキルオキシを表し、8 - 9 位は二重結合を表す。]

で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(F) 国際公開第 01 / 149661 号パンフレットには、以下の一般式 (IF) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IF) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 01 / 149661 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、一般式 (IF)



[ 式中、- -  $A^F$  - - は、何も存在ないか、またはメチレンまたはエチレンを表し、 $R^{1F}$  は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル、フェニル - C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルカノイル、またはフェニル - C 2 ~ 6 アルカノイルを表し、

$R^{2F}$  は、酸素原子またはハロゲン原子を表し、

$R^{3F}$  は、水素原子またはヒドロキシを表し、

$R^{4aF}$  よび  $R^{4bF}$  は、それぞれ独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表し、

$R^{5F}$  は、以下の i) ~ i v) 基で置換されているフェニル基を表す :

i) 1 ~ 3 個の ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 2 ) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 3 ) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 4 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 5 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル ( C 1 ~ 4 アルキルオキシ ) - C 1 ~ 4 アルキル、( 6 ) フェニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 7 ) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 8 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 9 ) C 2 ~ 4 アルケニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 10 ) C 2 ~ 4 アルキニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 11 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 12 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル ( C 1 ~ 4 アルキルチオ ) - C 1 ~ 4 アルキル、( 13 ) フェニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、または ( 14 ) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、

ii) ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、( 2 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、( 3 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ、( 4 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン原子、( 5 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、( 6 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、( 7 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ、または ( 8 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン原子、

iii) ハロアルキルまたはヒドロキシ - C 1 ~ 4 アルキル、または

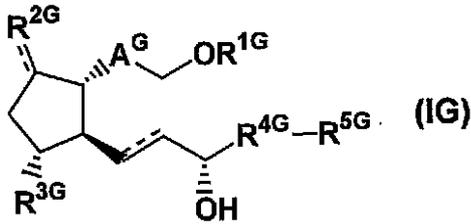
iv) C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ ;

--- は、一重結合または二重結合を表す。]

で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロ

ドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(G) 国際公開第 01/166518 号パンフレットには、以下の一般式 (IG) で示される化合物が EP<sub>4</sub> アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IG) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 01/166518 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の EP<sub>4</sub> アゴニストとしては、一般式 (IG)



10

[ 式中、A<sup>G</sup> は C 2 ~ 8 アルキレン、C 2 ~ 8 アルケニレン、C 1 ~ 4 アルキレン - フェニレン、または C 2 ~ 4 アルケニレン - フェニレンを表し、

R<sup>1G</sup> は水素原子、C 1 ~ 6 アルキル、フェニル - C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルカノイル、フェニル - C 2 ~ 6 アルカノイルを表し、

R<sup>2G</sup> は酸素原子またはハロゲン原子を表し、

R<sup>3G</sup> は水素原子または水酸基を表し、

R<sup>4G</sup> は C 1 ~ 4 アルキレンを表し、

R<sup>5G</sup> は以下の i) ~ iv) 基で置換されているフェニル基を表す：

i) 1 ~ 3 個の ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 2 ) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 3 ) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 4 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 5 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル ( C 1 ~ 4 アルキルオキシ ) - C 1 ~ 4 アルキル、( 6 ) フェニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 7 ) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、( 8 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 9 ) C 2 ~ 4 アルケニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 10 ) C 2 ~ 4 アルキニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 11 ) C 3 ~ 7 シクロアルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、( 12 ) C 3 ~ 7 シクロアルキル ( C 1 ~ 4 アルキルチオ ) - C 1 ~ 4 アルキル、( 13 ) フェニルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、または ( 14 ) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、

ii) ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、( 2 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、( 3 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよび水酸基、( 4 ) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン原子、( 5 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキル、( 6 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび C 1 ~ 4 アルキルオキシ、( 7 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよび水酸基、または ( 8 ) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキルおよびハロゲン原子、

iii) ( 1 ) ハロ C 1 ~ 4 アルキル、または ( 2 ) ヒドロキシ C 1 ~ 4 アルキル、または

iv) C 1 ~ 4 アルキルおよび水酸基；

— — — は、一重結合または二重結合を表す。]

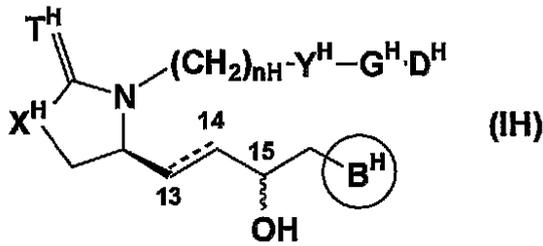
で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(H) 国際公開第 2004/065365 号パンフレットには、以下の一般式 (IH) で示される化合物が EP<sub>4</sub> アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IH) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 2004/065365 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の EP<sub>4</sub> アゴニストとしては、一般式 (IH)

20

30

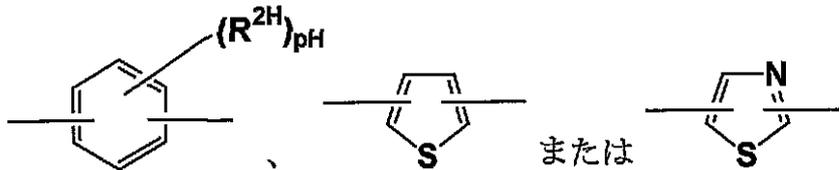
40



[式中、 は一重結合または二重結合を表し、 はα配置、β配置ま

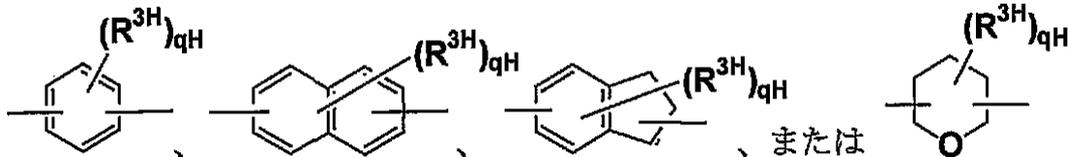
たはそれらの任意の比の混合物であることを表し、 $D^H$  は  $-COOR^1H$  またはテトラゾ  
リル基を表し、 $R^1H$  は水素原子またはC1~4アルキル基を表し、 $G^H$  は環 $A^H$ または  
C1~4アルキレン基を表し、環 $A^H$ は

10



(式中、 $R^2H$  はハロゲン原子、C1~4アルキル基またはC1~4アルコキシ基を表し  
、 $pH$ は0または1~4の整数を表し、 $pH$ が2以上のときそれぞれの $R^2H$ は同じでも  
異なってもよい。)を表し、 $Y^H$ は結合手または $-S-$ を表し、 $T^H$ は酸素原子また  
は硫黄原子を表し、 $X^H$ は $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を表し、環 $B^H$ は置換基を有  
していてもよいC3~7シクロアルキル基、

20



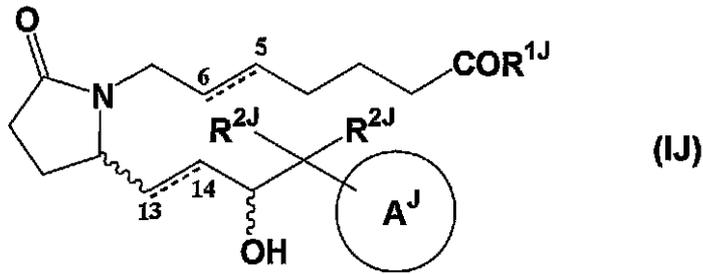
(式中、 $R^3H$ は(1)ハロゲン原子、(2)1~5個のハロゲン原子によって置換され  
ていてもよいC1~4アルキル基、(3)1~5個のハロゲン原子によって置換されてい  
てもよいC1~4アルコキシ基、(4)C1~4アルコキシ基で置換されたC1~4アル  
キル基、(5)フェニル基、または(6)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択さ  
れる1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員  
の単環、二環または三環式ヘテロ環を表し、 $R^3H$ 中の(5)フェニル基または(6)ヘテ  
ロ環は、1~3個の(a)ハロゲン原子、(b)C1~4アルキル基、(c)C1~4アル  
コキシ基および/または(d)ニトロ基で置換されていてもよく、 $qH$ は0または1~  
5の整数を表し、 $qH$ が2以上のときそれぞれの $R^3H$ は同じでも異なってもよい。  
)を表し、 $nH$ は1~4の整数を表す。]

30

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロ  
ドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(J)国際公開第02/24647号パンフレットには、以下の一般式(IJ)で示さ  
れる化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IJ)  
)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第02/24647号パンフレットに詳細  
に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式(IJ)

40



[ 式中、 $R^{1J}$  は水酸基、 $C1 \sim 4$  アルコキシ基、 $NHSO_2 - C1 \sim 4$  アルキル基または  $NHCO -$  フェニル基を表し、 $A^J$  環はベンゼン環またはチオフェン環を表し、ふたつの  $R^{2J}$  は同時に水素原子またはフッ素原子を表し、

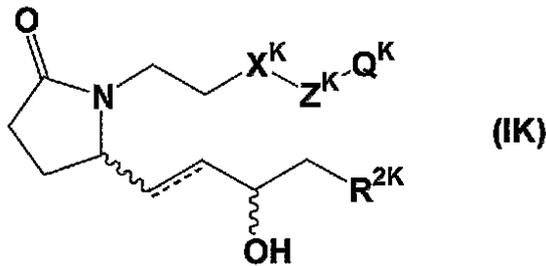
10

----- は一重結合または二重結合を表す。

ただし、 $R^{2J}$  がフッ素原子を表すとき、 $A^J$  環はベンゼン環のみを表すものとする。] で示される化合物、その塩、その  $N$ -オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(K) 国際公開第 02/042268 号パンフレットには、以下の一般式 (IK) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IK) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 02/042268 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストには、一般式 (IK)

20



[ 式中、点線は、結合または無結合を表し、

$X^K$  は、 $-CH_2-$  または  $-O-$  を表し、

30

$Z^K$  は  $-(CH_2)_3-$ 、チエニル、チアゾリルまたはフェニル基を表し、ただし、 $X^K$  が  $O$  の場合は、 $Z^K$  はフェニル基であり、

$Q^K$  は、カルボキシル基、 $C1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基またはテトラゾリル基を表し、

$R^{2K}$  は  $-Ar^K$  または  $-Ar^{1K} - V^K - Ar^{2K}$  を表し、

$V^K$  は結合、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$  または  $-CH_2O-$  を表し、

$Ar^K$  は、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から任意に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有していてもよい 5 ~ 8 員の一部飽和した、全部飽和したまたは全部不飽和な環状基または酸素原子、硫黄原子、窒素原子から任意に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有していてもよい 5 または 6 員の一部飽和した、全部飽和したまたは全部不飽和な環状基の 2 つが縮合してなる二環式環状基を表し、ここで、一部または全部飽和した環状基または二環式環状基は、炭素上に 1 または 2 個のオキシ基または硫黄原子上に 1 または 2 個のオキシ基を有していてもよく、

40

$Ar^{1K}$  および  $Ar^{2K}$  は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から任意に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有していてもよい 5 ~ 8 員の一部飽和した、全部飽和したまたは全部不飽和な環状基を表し、ここで、一部または全部飽和した環状基は、炭素上に 1 または 2 個のオキシ基または硫黄原子上に 1 または 2 個のオキシ基を有していてもよく、

該  $Ar^K$  は、単環の場合は一つの環上、二環式の場合は、一つの環または両方の環上に、以下の (1) ~ (29) から選ばれる基によって、3 個までの置換基によって、炭素また

50

は窒素上に置換基を有していてもよく；(1)ヒドロキシ、(2)ハロゲン原子、(3)カルボキシル、(4)C1~7アルコキシ、(5)C1~4アルコキシC1~4アルキル、(6)C1~7アルキル、(7)C2~7アルケニル、(8)C3~7シクロアルキル、(9)C3~7シクロアルキルC1~4アルキル、(10)C3~7シクロアルキルC1~4アルカノイル、(11)ホルミル、(12)C1~8アルカノイル、(13)C1~6アルカノイルC1~6アルキル、(14)C1~4アルカノイルアミノ、(15)C1~4アルコキシカルボニルアミノ、(16)ヒドロキシルホニル、(17)アミノカルボニルアミノまたはC1~4アルキルで置換したモノ-N-、ジ-N、N-、ジ-N、N'-、またはトリ-N、N、N'-アミノカルボニルアミノ、(18)スルホンアミド、(19)C1~4アルキルスルホンアミド、(20)アミノ、(21)モノ-N-またはジ-N、N-C1~4アルキルアミノ、(22)カルバモイル、(23)モノ-N-またはジ-N、N-C1~4アルキルカルバモイル、(24)シアノ、(25)チオール、(26)C1~6アルキルチオ、(27)C1~6アルキルスルフィニル、(28)C1~4アルキルスルホニル、(29)モノ-N-またはジ-N、N-C1~4アルキルアミノスルフィニル、該Ar<sup>K</sup>の定義中のアルキルおよびアルコキシ置換基は、フッ素原子によって3個まで置換してもよく、

該Ar<sup>1K</sup>およびAr<sup>2K</sup>は、以下の(1)~(29)から選ばれる基によって、3個までの置換基によって、炭素または窒素上に置換基を有していてもよく；(1)ヒドロキシ、(2)ハロゲン原子、(3)カルボキシル、(4)C1~7アルコキシ、(5)C1~4アルコキシC1~4アルキル、(6)C1~7アルキル、(7)C2~7アルケニル、(8)C3~7シクロアルキル、(9)C3~7シクロアルキルC1~4アルキル、(10)C3~7シクロアルキルC1~4アルカノイル、(11)ホルミル、(12)C1~8アルカノイル、(13)C1~6アルカノイルC1~6アルキル、(14)C1~4アルカノイルアミノ、(15)C1~4アルコキシカルボニルアミノ、(16)ヒドロキシルホニル、(17)アミノカルボニルアミノまたはC1~4アルキルで置換したモノ-N-、ジ-N、N-、ジ-N、N'-、またはトリ-N、N、N'-アミノカルボニルアミノ、(18)スルホンアミド、(19)C1~4アルキルスルホンアミド、(20)アミノ、(21)モノ-N-またはジ-N、N-C1~4アルキルアミノ、(22)カルバモイル、(23)モノ-N-またはジ-N、N-C1~4アルキルカルバモイル、(24)シアノ、(25)チオール、(26)C1~6アルキルチオ、(27)C1~6アルキルスルフィニル、(28)C1~4アルキルスルホニル、(29)モノ-N-またはジ-N、N-C1~4アルキルアミノスルフィニル、該Ar<sup>1K</sup>およびAr<sup>2K</sup>の定義中のアルキルおよびアルコキシ置換基は、フッ素原子によって3個まで置換してもよく、ただし、

(a) X<sup>K</sup>が-(CH<sub>2</sub>)-を表し、かつZ<sup>K</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-を表す場合、R<sup>2K</sup>は、チエニル、フェニルまたは塩素、フッ素、フェニル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはC1~4アルキルによってモノ置換したフェニルを表さず、

(b) X<sup>K</sup>が-(CH<sub>2</sub>)-を表し、Z<sup>K</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-を表し、かつQ<sup>K</sup>がカルボキシルまたはC1~4アルコキシカルボニルを表す場合、R<sup>2K</sup>は、(i)C5~7シクロアルキルまたは(ii)フェニル、チエニルまたはフリル、ここでのそれぞれは、(1)ハロゲン原子または(2)1またはそれ以上のハロゲン原子またはC1~4アルコキシによって置換してもよいC1~3アルキルから選択される置換基によってモノ置換またはジ置換してもよい環を表さない。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

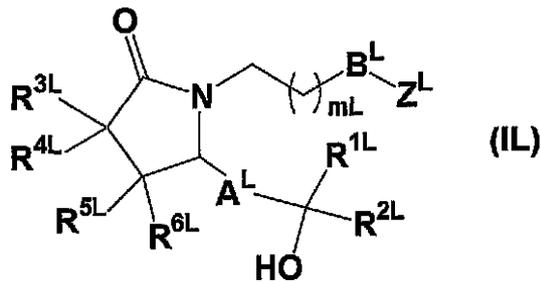
(L)国際公開第03/008377号パンフレットには、以下の一般式(IL)で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IL)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第03/008377号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストには、一般式(IL)

10

20

30

40



[ 式中、 $A^L$  は、 $-CH_2-CH_2-$  または  $-CH=CH-$  を表し、  
 $B^L$  は単結合、アリールまたはヘテロアリールを表し、  
 $Z^L$  は、 $-C(O)OR'^L$ 、 $-C(O)NR'^LR''^L$ 、 $-C(O)NSO_2R'^L$ 、  
 $-PR'^L(O)(OR'^L)$ 、 $-PO(OR'^L)_2$  またはテトラゾール-5-イル(基中、 $R'^L$  および  $R''^L$  は、それぞれ独立して、水素原子または C1~6 アルキルを表す。) を表し、

10

$m^L$  は、1、2、3、4、5 または 6 を表し、

$R^{1L}$  は、 $B^L$  がアリールまたはヘテロアリールであり、 $R^{3L}$ 、 $R^{4L}$ 、 $R^{5L}$  および  $R^{6L}$  が同時に水素原子を表さない場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールを表し、または  $B^L$  が単結合であり、 $R^{3L}$ 、 $R^{4L}$ 、 $R^{5L}$  および  $R^{6L}$  は同時に水素原子を表す場合、ヘテロ環アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールを表し、  
 $R^{2L}$  は、水素原子、C1~6 アルキル、C1~6 アルケニルまたは C1~6 アルキニルを表し、

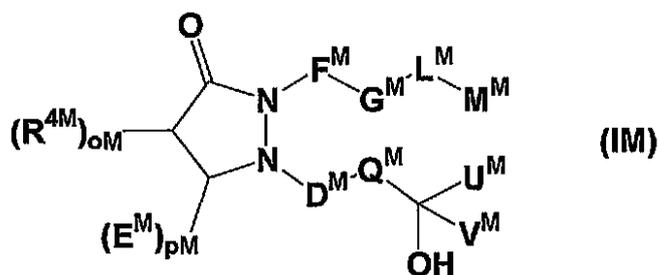
20

$R^{3L}$ 、 $R^{4L}$ 、 $R^{5L}$  および  $R^{6L}$  はそれぞれ独立して水素原子または C1~6 アルキルを表し、 $R^{3L}$  と  $R^{4L}$ 、 $R^{5L}$  と  $R^{6L}$  または  $R^{3L}$  と  $R^{5L}$  は結合する原子と一緒になって C3~7 アルキル環を形成してもよい。]

で示される化合物、その塩、その N-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(M) 国際公開第 03/035064 号パンフレットには、以下の一般式 (IM) で示される化合物が  $EP_4$  に結合することが記載されている。なお、一般式 (IM) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/035064 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストには、一般式 (IM)

30



[ 式中、 $R^{4M}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよい炭素環アリールまたは置換基を有してもよい芳香族ヘテロ環を表し、

40

$E^M$  は、水素原子、ヒドロキシ、置換基を有してもよいアルコキシまたは置換基を有してもよいアルキルチオを表し、

$o^M$  および  $p^M$  はそれぞれ独立して、0、1 または 2 を表し、 $o^M$  および  $p^M$  の和は少なくとも 1 であり、

$F^M$  は、 $-(CH_2)_{n^M}$  を表し (基中、 $n^M$  は 1~6 の整数を表す。)、

$G^M$  は、 $-C-C-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ 、置換基を有してもよい炭素環アリールまたは置換基を有してもよい芳香族ヘテロ環を表し、

$L^M$  は、 $(CH_2)_{n'^M}$  を表し (基中、 $n'^M$  は 0~3 の整数を表す。)、

50

$M^M$  は、 $COX^M$ 、 $SO_2X^M$  (基中、 $X^M$  は、 $OR'^M$  または  $NHR'^M$  を表し、 $R'^M$  は H または置換基を有していてもよいアルキルを表す。)、置換基を有していてもよいテトラゾール、 $NO_2$ 、 $NHSO_2R^M$  または  $NHC(O)R^M$  を表し (基中、 $R^M$  は H、置換基を有していてもよいアルキルを表す。)、

$D^M$  は、 $(CH_2)_{n''M}$  を表し (基中、 $n''M$  は 0 ~ 2 の整数を表す。)、

$Q^M$  は、 $(CH_2)_{n'''M}$  (基中、 $n'''M$  は 0 または 1 を表す。)、 $-CH=CH-$  または置換基を有していてもよい炭素環アリール、好ましくは置換基を有していてもよいフェニルを表し、

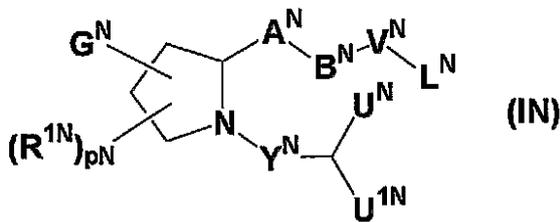
$U^M$  および  $V^M$  はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよい炭素環アリールまたは置換基を有していてもよい芳香族ヘテロ環を表す。

10

ただし、 $G^M$  が  $CH_2$ 、 $n^M$  が 3、 $E^M$  が水素原子で  $p^M$  が 2、 $R^{4M}$  が水素原子で  $o^M$  が 2、 $n''M$  が 2、 $n'''M$  が 0、 $V^M$  がアルキルである化合物を除く。] で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(N) 国際公開第 03 / 053923 号パンフレットには、以下の一般式 (IN) で示される化合物が  $EP_4$  に結合することが記載されている。なお、一般式 (IN) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03 / 053923 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストには、一般式 (IN)

20



[ 式中、 $R^{1N}$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアルケニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキニル、置換基を有していてもよい炭素環アリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロ脂環式環状基、置換基を有していてもよいヘテロアリーール、置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロ脂環式環状基アルキルを表し、

30

$G^N$  はオキシ、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシレート、置換基を有していてもよいアルキルカルボキシレートエステルを表し、

$P^N$  は、0 ~ 4 の整数を表し、

$Y^N$  は、 $C=C$  の二重結合を 0 または 1 含んでいてもよい  $(CR^{2N}R^{3N})_{qN}$  を表し (基中、 $qN$  は、1 ~ 6 の整数を表し、 $R^{2N}$  および  $R^{3N}$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアルコキシを表す。)、

40

$U^N$  および  $U^{1N}$  はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよいアルキルを表し、

$A^N$  は、O、S、 $(CR^{2N}R^{3N})_{q'N}$  を表し (基中、 $q'N$  は、1 ~ 6 の整数を表す。)、

$B^N$  は、 $(CR^{2N}R^{3N})_{nN}$  または単結合を表し、

$A^N$  および  $B^N$  は一緒になって、置換基を有していてもよい 1, 2 - ビニレンまたはエチニレンを形成し、

$V^N$  は、 $(CR^{2N}R^{3N})_{mN}$ 、置換基を有していてもよい二価アリール、または置換

50

基を有していてもよい二価ヘテロアリアルを表し、

$L^N$  は  $C(O)Z^N$  を表し、

$Z^N$  は、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアルケニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキニル、アミノ、 $NR^{4N}R^{5N}$ 、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル、置換基を有していてもよい炭素環アリアル、置換基を有していてもよいヘテロアリアル、置換基を有していてもよいアリアルアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリアルアルキルを表し、

$nN$  は、0 ~ 3 の整数を表し、

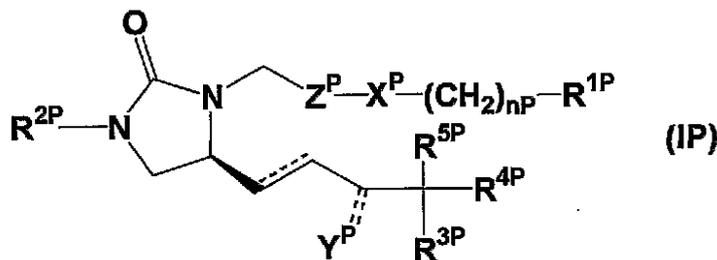
$mN$  は、1 ~ 6 の整数を表し、

$R^{4N}$  および  $R^{5N}$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアルケニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキニル、置換基を有していてもよい炭素環アリアル、置換基を有していてもよいヘテロアリアル、置換基を有していてもよいアリアルアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリアルアルキルを表すか、

$R^{4N}$  および  $R^{5N}$  が一緒になって、ヘテロシクロアルキルを表す。]

で示される化合物、その塩、その  $N$ -オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(P) 国際公開第 03/103664 号パンフレットには、以下の一般式 (IP) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IP) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/103664 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストには、一般式 (IP)



[ 式中、 $X^P$  は、単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、

$Y^P$  は  $=O$  または  $-OH$  を表し、

$R^{1P}$  は、ヒドロキシ、 $CN$ 、 $(CH_2)_{pP}CO_2R^{6P}$ 、 $(CH_2)_{nP}SO_3R^{6P}$ 、 $-CF_2SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CHNHSO_2R^{2P}$ 、 $-SO_2NHCOR^{6P}$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $CONHPO_2R^{6P}$ 、 $CONHR^{8P}$ 、 $C1\sim 4$  アルコキシ、 $-(CH_2)_{nP}NR^{6P}R^{7P}$ 、ヒドロキシメチルケトンまたは  $-(CH_2)_{nP}$  ヘテロ環を表し、該ヘテロ環は、酸性な水素原子を含んでいてもよく、 $R^{aP}$  によって 1 ~ 3 個置換されたまたは置換していないものであり、

$R^{2P}$  は、水素原子、 $C6\sim 10$  アリアルまたは  $C1\sim 4$  アルキルを表し、

$R^{3P}$  および  $R^{4P}$  はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子または  $C1\sim 6$  アルキルを表し、

$R^{5P}$  は、 $(CH_2)_{mP}C6\sim 10$  アリアル、 $(CH_2)_{mP}C5\sim 10$  ヘテロアリアル、 $(CH_2)_{mP}C3\sim 10$  ヘテロシクロアルキルまたは  $(CH_2)_{mP}C3\sim 10$  シクロアルキルを表し、該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルは  $R^{aP}$  によって 1 ~ 3 個置換されたまたは置換していないものであり、

$R^{6P}$  および  $R^{7P}$  は水素原子または  $C1\sim 4$  アルキルを表し、

$R^{8P}$  は水素原子またはスルホニルを表し、

10

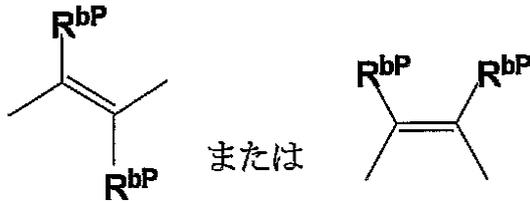
20

30

40

50

$Z^P$  は  $(C(R^{bP})_2)_{nP}$ 、



$R^{bP}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C1 \sim 6$ アルキルまたは $C3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、

$R^{aP}$  は $C1 \sim 6$ アルコキシ、 $C1 \sim 6$ アルキル、 $CF_3$ 、ニトロ、アミノ、シアノ、 $C1 \sim 6$ アルキルアミノまたはハロゲン原子を表し、

$\equiv$  は、二重結合または一重結合を表し、

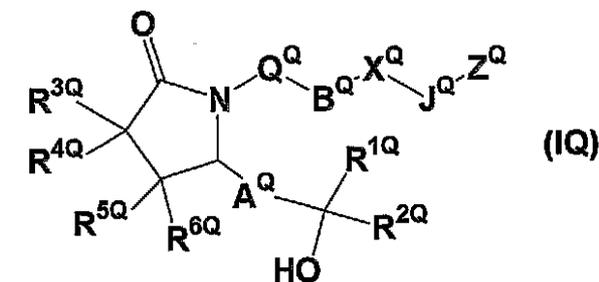
$pP$  は $1 \sim 3$ を表し、

$nP$  は $0 \sim 4$ を表し、

$mP$  は $0 \sim 8$ を表す。]

で示される化合物、その塩、その $N$ -オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

( $Q$ ) 国際公開第 $03/007941$ 号パンフレットには、以下の一般式( $IQ$ )で示される化合物が $EP_4$ アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式( $IQ$ )で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 $03/007941$ 号パンフレットに



[ 式中、 $Q^Q$  は、 $CH_2$ 、酸素原子を表し、

$B^Q$  は、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ または $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ を表し、ただし、 $B^Q$  が $-CH=CH-$ 、または $-CH=CH-CH_2-$ の場合、 $Q^Q$  は、 $CH_2$ であり、

$X^Q$  は、 $-NR^{aQ}-$  ( $R^{aQ}$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $C1 \sim 6$ アルキル、 $C1 \sim 6$ アシルを表す。)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または単結合を表し、ただし、 $X^Q$  が単結合の場合、 $Q^Q$  は酸素原子であり、

$J^Q$  は、 $-(CR^{bQ}R^{cQ})_{nQ}-$  (基中、 $nQ$  は $1 \sim 4$ の整数を表し、 $R^{bQ}$  および  $R^{cQ}$  は、両方が水素原子か、 $R^{bQ}$  および  $R^{cQ}$  の1つまたは2つが低級アルキルで残りが水素原子を表すか、 $R^{bQ}$  および  $R^{cQ}$  が同一炭素に結合する場合、 $C2 \sim 5$ ポリメチレンを形成する) または  $-CH_2-CH=CH-$  を表し、

$A^Q$  は  $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$  または  $-C-C-$  を表し、

$Z^Q$  は、 $CH_2OH$ 、 $-C(O)OR'^Q$ 、 $-C(O)NR'^QR''^Q$ 、 $-C(O)NSO_2R'^Q$ 、 $-P(C1 \sim 6アルキル)(O)(OR'^Q)$ 、 $-PO(OR'^Q)_2$  またはテトラゾール-5-イル (基中、 $R'^Q$  および  $R''^Q$  は、それぞれ独立して、水素原子または $C1 \sim 6$ アルキルを表す。) を表し、

$nQ$  は $1, 2, 3$ または $4$ を表し、

$R^{1Q}$  は  $-(CH_2)_{pQ}R^{7Q}$  または  $-(CH_2)_{qQ}OR^{8Q}$  (基中、 $R^{7Q}$  および  $R^{8Q}$  はそれぞれ独立して、 $C1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン $C1 \sim 6$ アルキル、 $C3 \sim 6$ シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールを表し、 $p$  Qおよび $q$  Qはそれぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表す。)を表し、

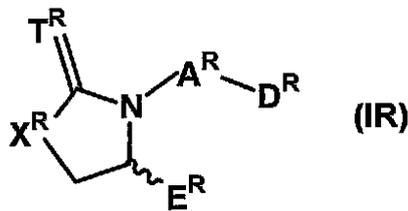
$R^2 Q$ は、水素原子、C1~6アルキル、C1~6アルケニル、C1~6アルキニルを表し、

$R^3 Q$ 、 $R^4 Q$ 、 $R^5 Q$ および $R^6 Q$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~6アルキルを表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(R)国際公開第03/074483号パンフレットには、以下の一般式(IR)で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IR)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第03/074483号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストには、一般式(IR)

10



[式中、 $T^R$ は、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表し、

$X^R$ は、(1)- $CH_2$ -基、(2)-O-基、または(3)-S-基を表し、

20

$A^R$ は $A^1 R$ または $A^2 R$ を表し、

$A^1 R$ は、(1)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキレン基、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルケニレン基、または(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキニレン基を表し、

$A^2 R$ は $-G^1 R - G^2 R - G^3 R$ -基を表し、

$G^1 R$ は、(1)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表し、

30

$G^2 R$ は、(1)- $Y^R$ -基、(2)-環 $1^R$ -基、(3)- $Y^R$ -環 $1^R$ -基、(4)-環 $1^R - Y^R$ -基、または(5)- $Y^R - C1~4$ アルキレン-環 $1^R$ -基を表し、

$Y^R$ は、(1)-S-基、(2)-SO-基、(3)-SO<sub>2</sub>-基、(4)-O-基、または(5)-NR<sup>1R</sup>-基を表し、

$R^1 R$ は、(1)水素原子、(2)C1~10アルキル基、または(3)C2~10アリル基を表し、

$G^3 R$ は、(1)単結合、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、(3)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または(4)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表し、

40

$D^R$ は、 $D^1 R$ または $D^2 R$ を表し、

$D^1 R$ は、(1)-COOH基、(2)-COOR<sup>2R</sup>基、(3)テトラゾール-5-イル基、または(4)-CONR<sup>3R</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4R</sup>基を表し、

$R^2 R$ は、(1)C1~10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または(4)ピフェニル基を表し、

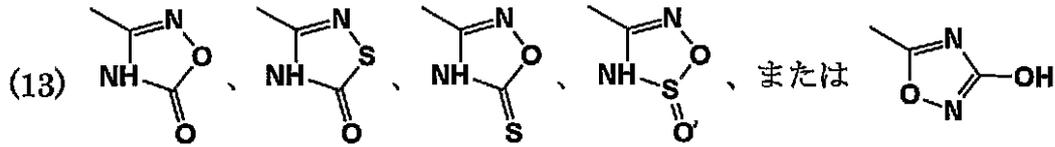
$R^3 R$ は、(1)水素原子、または(2)C1~10アルキル基を表し、

$R^4 R$ は、(1)C1~10アルキル基、または(2)フェニル基を表し、

$D^2 R$ は、(1)-CH<sub>2</sub>OH基、(2)-CH<sub>2</sub>OR<sup>5R</sup>基、(3)水酸基、(4)-OR<sup>5R</sup>基、(5)ホルミル基、(6)-CONR<sup>6R</sup>R<sup>7R</sup>基、(7)-CONR<sup>6R</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8R</sup>基、(8)-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)<sub>mR</sub>-OH基、(9)-

50

O - (CO - アミノ酸残基 - NH)<sub>m</sub>R - H基、(10) - COOR<sup>9R</sup>基、(11) - OCO - R<sup>10R</sup>基、(12) - COO - Z<sup>1R</sup> - Z<sup>2R</sup> - Z<sup>3R</sup>基、または



を表し、

R<sup>5R</sup>はC1～10アルキル基を表し、

R<sup>6R</sup>およびR<sup>7R</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1～10アルキル基を表し、

R<sup>8R</sup>はフェニル基で置換されたC1～10アルキル基を表し、

R<sup>9R</sup>は、(1)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、または(2)C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を表し、

R<sup>10R</sup>は、(1)フェニル基、または(2)C1～10アルキル基を表し、

mRは1または2を表し、

Z<sup>1R</sup>は、(1)C1～15アルキレン基、(2)C2～15アルケニレン基、または(3)C2～15アルキニレン基を表し、

Z<sup>2R</sup>は、(1) - CO - 基、(2) - OCO - 基、(3) - COO - 基、(4) - CONR<sup>Z1R</sup> - 基、(5) - NR<sup>Z2R</sup>CO - 基、(6) - O - 基、(7) - S - 基、(8) - SO<sub>2</sub> - 基、(9) - SO<sub>2</sub> - NR<sup>Z2R</sup> - 基、(10) - NR<sup>Z2R</sup>SO<sub>2</sub> - 基、(11) - NR<sup>Z3R</sup> - 基、(12) - NR<sup>Z4R</sup>CONR<sup>Z5R</sup> - 基、(13) - NR<sup>Z6R</sup>COO - 基、(14) - OCONR<sup>Z7R</sup> - 基、または(15) - OCOO - 基を表し、

Z<sup>3R</sup>は、(1)水素原子、(2)C1～15アルキル基、(3)C2～15アルケニル基、(4)C2～15アルキニル基、(5)環Z<sup>R</sup>、または(6)C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、C1～10アルキル - NR<sup>Z8R</sup> - 基、または環Z<sup>R</sup>で置換されたC1～10アルキル基を表し、

環Z<sup>R</sup>は、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表し、

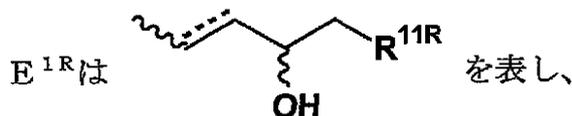
R<sup>Z1R</sup>、R<sup>Z2R</sup>、R<sup>Z3R</sup>、R<sup>Z4R</sup>、R<sup>Z5R</sup>、R<sup>Z6R</sup>、R<sup>Z7R</sup>、およびR<sup>Z8R</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～15アルキル基を表し、

R<sup>Z1R</sup>とZ<sup>3R</sup>基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5～7員の単環飽和ヘテロ環を表してもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、

環Z<sup>R</sup>、およびR<sup>Z1R</sup>とZ<sup>3R</sup>が結合している窒素原子と一緒に表される単環飽和ヘテロ環は、下記(1)～(4)から選択される、1～3個の基で置換されてもよく；(1)C1～15アルキル基、(2)C2～15アルケニル基、(3)C2～15アルキニル基、(4)C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、またはC1～10アルキル - NR<sup>Z9R</sup> - 基で置換されたC1～10アルキル基；

R<sup>Z9R</sup>は水素原子、またはC1～10アルキル基を表し、

E<sup>R</sup>は、E<sup>1R</sup>またはE<sup>2R</sup>を表し、



10

20

30

40

50

$R^{11R}$  は、(1)  $C1 \sim 10$  アルキル基、(2)  $C1 \sim 10$  アルキルチオ基、(3)  $C3 \sim 8$  シクロアルキル基で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、(4) 環  $2^R$  で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、または(5)  $-W^{1R} - W^{2R} -$  環  $2^R$  で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基を表し、

$W^{1R}$  は、(1)  $-O-$  基、(2)  $-S-$  基、(3)  $-SO-$  基、(4)  $-SO_2-$  基、(5)  $-NR^{11-1R}-$  基、(6) カルボニル基、(7)  $-NR^{11-1R}SO_2-$  基、(8) カルボニルアミノ基、または(9) アミノカルボニル基を表し、

$R^{11-1R}$  は、(1) 水素原子、(2)  $C1 \sim 10$  アルキル基、または(3)  $C2 \sim 10$  アシル基を表し、

$W^{2R}$  は、(1) 単結合、または(2)  $C1 \sim 4$  アルキル基、ハロゲン原子、または水酸基で置換されていてもよい  $C1 \sim 8$  アルキル基を表し、

$E^{2R}$  は、(1)  $U^{1R} - U^{2R} - U^{3R}$  基、または(2) 環  $4^R$  基を表し、

$U^{1R}$  は、(1)  $C1 \sim 4$  アルキレン基、(2)  $C2 \sim 4$  アルケニレン基、(3)  $C2 \sim 4$  アルキニレン基、(4)  $-環3^R-$  基、(5)  $C1 \sim 4$  アルキレン基  $-環3^R-$  基、(6)  $C2 \sim 4$  アルケニレン基  $-環3^R-$  基、または(7)  $C2 \sim 4$  アルキニレン基  $-環3^R-$  基を表し、

$U^{2R}$  は、(1) 単結合、(2)  $-CH_2-$  基、(3)  $-CHOH-$  基、(4)  $-O-$  基、(5)  $-S-$  基、(6)  $-SO-$  基、(7)  $-SO_2-$  基、(8)  $NR^{12R}$  基、(9) カルボニル基、(10)  $-NR^{12R}SO_2-$  基、(11) カルボニルアミノ基、または(12) アミノカルボニル基を表し、

$R^{12R}$  は、(1) 水素原子、(2)  $C1 \sim 10$  アルキル基、または(3)  $C2 \sim 10$  アシル基を表し、

$U^{3R}$  は、(1)  $C1 \sim 10$  アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および  $NR^{13R}R^{14R}$  基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C1 \sim 8$  アルキル基、(2)  $C1 \sim 10$  アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および  $-NR^{13R}R^{14R}$  基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C2 \sim 8$  アルケニル基、(3)  $C1 \sim 10$  アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および  $-NR^{13R}R^{14R}$  基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C2 \sim 8$  アルキニル基、(4) 環  $4^R$  基で置換されている  $C1 \sim 8$  アルキル基、または(5) 環  $4^R$  基を表し、

$R^{13R}$  および  $R^{14R}$  は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2)  $C1 \sim 10$  アルキル基を表し、

環  $1^R$ 、環  $2^R$ 、環  $3^R$ 、または環  $4^R$  は、1 ~ 5 個の  $R^R$  で置換されていてもよく、

$R^R$  は、(1)  $C1 \sim 10$  アルキル基、(2)  $C2 \sim 10$  アルケニル基、(3)  $C2 \sim 10$  アルキニル基、(4)  $C1 \sim 10$  アルコキシ基、(5)  $C1 \sim 10$  アルキルチオ基、(6) ハロゲン原子、(7) 水酸基、(8) ニトロ基、(9)  $-NR^{15R}R^{16R}$  基、(10)  $C1 \sim 10$  アルコキシ基で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、(11) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、(12) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された  $C1 \sim 10$  アルコキシ基で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、(13)  $-NR^{15R}R^{16R}$  基で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、(14) 環  $5^R$  基、(15)  $-O-$  環  $5^R$  基、(16) 環  $5^R$  基で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、(17) 環  $5^R$  基で置換された  $C2 \sim 10$  アルケニル基、(18) 環  $5^R$  基で置換された  $C2 \sim 10$  アルキニル基、(19) 環  $5^R$  基で置換された  $C1 \sim 10$  アルコキシ基、(20)  $-O-$  環  $5^R$  基で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、(21)  $COOR^{17R}$  基、(22) 1 ~ 4 個のハロゲン原子で置換された  $C1 \sim 10$  アルコキシ基、(23) ホルミル基、(24) ヒドロキシ基で置換された  $C1 \sim 10$  アルキル基、または(25)  $C2 \sim 10$  アシル基を表し、

$R^{15R}$ 、 $R^{16R}$ 、および  $R^{17R}$  は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2)  $C1 \sim 10$  アルキル基を表し、

環  $5^R$  は、下記(1) ~ (9) から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく

;

10

20

30

40

50

(1) C<sub>1</sub>~10アルキル基、(2) C<sub>2</sub>~10アルケニル基、(3) C<sub>2</sub>~10アルキニル基、(4) C<sub>1</sub>~10アルコキシ基、(5) C<sub>1</sub>~10アルコキシ基で置換されたC<sub>1</sub>~10アルキル基、(6) ハロゲン原子、(7) 水酸基、(8) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>~10アルキル基、(9) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>~10アルコキシ基で置換されたC<sub>1</sub>~10アルキル基；

環1<sup>R</sup>、環2<sup>R</sup>、環3<sup>R</sup>、環4<sup>R</sup>、および環5<sup>R</sup>は、それぞれ独立して

(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC<sub>3</sub>~15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表す。

10

ただし、

1) E<sup>R</sup>がE<sup>2R</sup>を表し、E<sup>2R</sup>がU<sup>1R</sup>-U<sup>2R</sup>-U<sup>3R</sup>基を表し、かつU<sup>1R</sup>がC<sub>2</sub>アルキレン基またはC<sub>2</sub>アルケニレン基を表すとき、U<sup>2R</sup>は-CHOH-基を表さず、  
2) U<sup>3R</sup>が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC<sub>1</sub>~8アルキル基を表すとき、U<sup>1R</sup>-U<sup>2R</sup>はC<sub>2</sub>アルキレン基またはC<sub>2</sub>アルケニレン基を表さず、

3) A<sup>R</sup>がA<sup>1R</sup>を表し、かつD<sup>R</sup>がD<sup>1R</sup>を表すとき、E<sup>R</sup>はE<sup>1R</sup>を表さず、

4) T<sup>R</sup>が酸素原子を表し、X<sup>R</sup>が-CH<sub>2</sub>-基を表し、D<sup>R</sup>がD<sup>1R</sup>を表し、D<sup>1R</sup>がCOOH基を表し、A<sup>R</sup>がA<sup>1R</sup>を表し、A<sup>1R</sup>が直鎖のC<sub>2</sub>-8アルキレン基を表し、E<sup>R</sup>がE<sup>2R</sup>を表し、E<sup>2R</sup>がU<sup>1R</sup>-U<sup>2R</sup>-U<sup>3R</sup>を表し、U<sup>1R</sup>がC<sub>1</sub>~4アルキレン基を表し、かつU<sup>3R</sup>がC<sub>1</sub>~8アルキル基を表すとき、U<sup>2R</sup>は単結合、-CH<sub>2</sub>-基、-NR<sup>1 2R</sup>-基、またはカルボニル基を表さず、

20

5) T<sup>R</sup>が酸素原子を表し、X<sup>R</sup>が-CH<sub>2</sub>-基を表し、D<sup>R</sup>がD<sup>1R</sup>を表し、D<sup>1R</sup>がCOOH基を表し、A<sup>R</sup>がA<sup>2R</sup>を表し、G<sup>1R</sup>がC<sub>1</sub>~4アルキレン基を表し、G<sup>2R</sup>が-O-基または-NR<sup>1R</sup>-基を表し、G<sup>3R</sup>が単結合またはC<sub>1</sub>~4アルキレン基を表し、E<sup>R</sup>がE<sup>2R</sup>を表し、E<sup>2R</sup>がU<sup>1R</sup>-U<sup>2R</sup>-U<sup>3R</sup>を表し、U<sup>1R</sup>がC<sub>1</sub>~4アルキレン基を表し、かつU<sup>3R</sup>がC<sub>1</sub>~8アルキル基を表すとき、U<sup>2R</sup>は単結合、-CH<sub>2</sub>-基、-NR<sup>1 2R</sup>-基、またはカルボニル基を表さず、

6) T<sup>R</sup>が酸素原子を表し、X<sup>R</sup>が-CH<sub>2</sub>-基を表し、D<sup>R</sup>がD<sup>1R</sup>を表し、E<sup>R</sup>がE<sup>2R</sup>を表し、E<sup>2R</sup>がU<sup>1R</sup>-U<sup>2R</sup>-U<sup>3R</sup>を表し、U<sup>1R</sup>がC<sub>2</sub>アルキレン基またはC<sub>2</sub>アルケニレン基を表し、かつU<sup>2R</sup>が-CO-基を表すとき、A<sup>R</sup>がA<sup>1R</sup>を表さず、

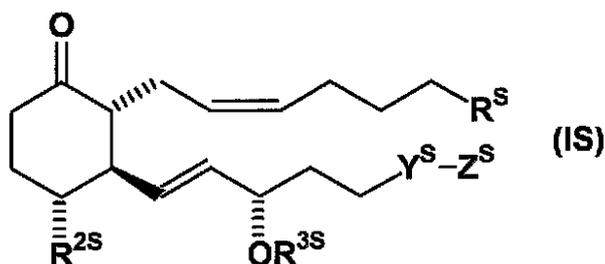
30

7) 4-[ (2-{ (2R)-2-[ (1E, 3S)-3-ヒドロキシ-オクト-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}エチル)チオ]ブタン酸および4-{2-[ (R)-2-( (E)-3-ヒドロキシ-オクト-1-エニル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル]-エチル}-安息香酸を除く。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

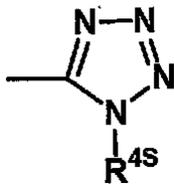
(S) 米国特許出願公開第2005/0049227号明細書には、以下の一般式(IS)で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IS)で示される化合物の各基の定義は、米国特許出願公開第2005/0049227号明細書に詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式(IS)

40



50

[式中、 $R^S$ は、 $CO_2R^{4S}$ 、 $CONR^{4S}_2$ 、 $CH_2OR^{4S}$ 、 $CONR^{4S}SO_2R^{4S}$ 、 $P(O)(OR^{4S})$ 、



を表し、

$R^{4S}$ は、水素原子、フェニル、 $C1\sim6$ アルキルを表し、

$R^{1S}$ および $R^{2S}$ は、それぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、 $C1\sim6$ アルキルオキシ、 $C1\sim6$ アシルオキシを表し、

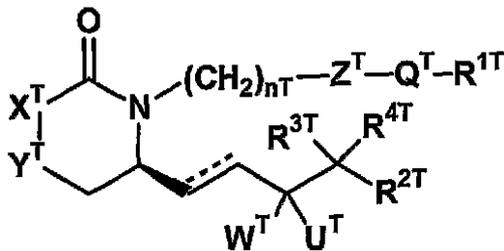
$R^{3S}$ は、水素原子、 $C1\sim6$ アルキル、 $C1\sim6$ アシルを表し、

$Y^S$ は、単結合、または $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ を表し、

$Z^S$ は、 $C3\sim10$ アルキル、 $C3\sim10$ シクロアルキル、 $6\sim10$ 員の芳香族炭素環、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より選ばれる1つのヘテロ原子を含む $4\sim10$ 員の芳香族ヘテロ環を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(T)国際公開第2004/085430号パンフレットには、以下の一般式(IT)で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IT)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第2004/085430号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式(IT)



(IT)

[式中、 $Q^T$ は、 $(CH_2)_{mT}$ 、 $(CH_2)_{mT}-C6\sim10$ アリール、 $(CH_2)_{mT}-C5\sim10$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{mT}-C3\sim10$ ヘテロ環アルキル、 $(CH_2)_{mT}-C3\sim8$ シクロアルキル、2つのハロゲンで置換されたメチレンを表し、該シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロ環は、 $1\sim3$ 個の $R_aT$ で置換されていてもよく、

$X^T$ および $Y^T$ は、それぞれ独立してメチレン基、酸素原子、 $R^9T$ で置換された窒素原子、硫黄原子を表し、ただし、 $X^T$ および $Y^T$ は同時に酸素原子、 $R^9T$ で置換された窒素原子、硫黄原子を表さず、

$U^T$ は、水素原子、 $C1\sim3$ アルキルを表し、 $W^T$ がオキシ基を表すときは存在せず、

$W^T$ は、水酸基、オキシ基を表し、ただし、 $W^T$ がオキシ基を表すとき $U^T$ は存在せず、

$R^{1T}$ は、 $-(CH_2)_pT$ -ヒドロキシ、 $-(CH_2)_pT$ -シアノ、 $-(CH_2)_pT-CO_2R^{10T}$ 、 $-(CH_2)_nT-SO_3R^{6T}$ 、 $-(CH_2)_pT-CF_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_pT-SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_pT-CONHSO_2R^{2T}$ 、 $-(CH_2)_pT-SO_2NHCOR^{2T}$ 、 $-(CH_2)_pT-PO(OH)_2$ 、 $(CH_2)_pT-CONHPO_2R^{6T}$ 、 $-(CH_2)_pT-CONHR^{8T}$ 、 $-(CH_2)_pT-C1\sim4$ アルコキシ、 $-(CH_2)_pT$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_pT$ -ヒドロキシメチルケトン、 $-(CH_2)_nT$ -ヘテロ環を表し、該ヘテロ環は、 $1\sim3$ 個の $R_aT$ で置換されていてもよく、酸性のヒドロキシ基を含んでいてもよく、

$R^{2T}$ は、独立して $C1\sim10$ アルキル、 $(CH_2)_{mT}-C6\sim10$ アリール、 $(CH$

10

20

30

40

50

$2) m_T - C5 \sim 10$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{m_T} - C3 \sim 10$ ヘテロ環アルキル、 $(CH_2)_{m_T} - C3 \sim 8$ シクロアルキル、 $O - C1 \sim 10$ アルキル、 $O - C6 \sim 10$ アリール、 $O - C3 \sim 10$ シクロアルキル、 $O - C3 \sim 10$ ヘテロ環アルキルを表し、ただし、 $R^{2T}$ が $O - C1 \sim 10$ アルキル、 $O - C6 \sim 10$ アリール、 $O - C3 \sim 10$ シクロアルキル、 $O - C3 \sim 10$ ヘテロ環アルキルを表すとき、 $R^{3T}$ および $R^{4T}$ はハロゲンを表さず、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロ環は、1～3個の $R^{aT}$ で置換されていてもよく、

$R^{3T}$ および $R^{4T}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、 $C1 \sim 6$ アルキルを表し、 $R^{3T}$ および $R^{4T}$ は、一緒になって酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ および $R^{9T}$ で置換された窒素原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子が含まれていてもよい3～7員の炭素環を形成してもよく、

$R^{6T}$ および $R^{7T}$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C1 \sim 4$ アルキルを表し、

$R^{8T}$ は、水素原子、アシル、スルフォニルを表し、

$R^{9T}$ は、水素原子、 $C1 \sim 6$ アルキルを表し、該アルキルは、1～3個のハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C1 \sim 6$ アルコキシ、 $C1 \sim 6$ アシルオキシ、アミノ基で置換されていてもよく、

$R^{10T}$ は、水素原子、 $C1 \sim 10$ アルキル、 $C3 \sim 10$ シクロアルキル、 $(CH_2)_p - C6 \sim 10$ アリール、 $(CH_2)_p - C5 \sim 10$ ヘテロ環、 $CR^{6T}R^{7T}OC(O)O - C3 \sim 10$ シクロアルキル、 $CR^{6T}R^{7T}OC(O)O - C1 \sim 10$ アルキルを表し、

$Z^T$ は、三重結合、酸素原子、硫黄原子、 $(C(R^{bT}))_2)_n - CH=CH-$ を表し、

$R^{bT}$ は、水素原子、 $C1 \sim 6$ アルキル、ハロゲンを表し、

$R^{aT}$ は、 $C1 \sim 6$ アルコキシ、 $C1 \sim 6$ アルキル、 $CF_3$ 、ニトロ、アミノ、シアノ、 $C1 \sim 6$ アルキルアミノ、ハロゲンを表し、 $R^{aT}$ はさらに、アリール、ヘテロ環、 $S - C1 \sim 6$ アルキル、 $S - C6 \sim 10$ アリール、 $S - C5 \sim 10$ ヘテロ環、 $CO_2R^{6T}$ 、 $O - C6 \sim 10$ アリール、 $O - C5 \sim 10$ ヘテロ環、 $CH_2O - C1 \sim 6$ アルキル、 $CH_2S - C1 \sim 6$ アルキル、 $CH_2O -$ アリール、 $CH_2S -$ アリールを表し、

----- は二重結合または一重結合を表し、

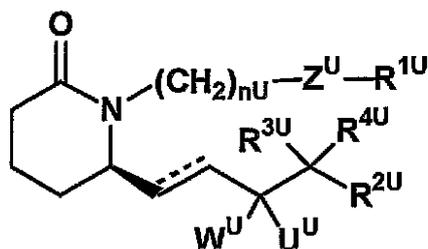
$p_T$ は、0～3を表し、

$n_T$ は、0～4を表し、

$m_T$ は、0～8を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(U) 国際公開第2004/085431号パンフレットには、以下の一般式(IU)で示される化合物が $EP_4$ アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IU)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第2004/085431号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の $EP_4$ アゴニストには、一般式(IU)



(IU)

[式中、 $U^U$ は、水素原子、 $C1 \sim 3$ アルキルを表し、 $W^U$ がオキシ基を表すときは存在せず、

10

20

30

40

50

$W^U$  は、水酸基、オキソ基を表し、ただし、 $W^U$  がオキソ基を表すとき  $U^U$  は存在せず、  
 $Z^U$  は、 $(CH_2)_{nU}$ 、 $-CH=CH-$  を表し、

$R^{1U}$  は、 $(CH_2)_{pU}$  - ヒドロキシ、 $(CH_2)_{pU} - CO_2 R^{10U}$ 、 $(CH_2)_{nU}$  ヘテロ環を表し、該ヘテロ環は 1 ~ 3 個の  $R^{aU}$  で置換されていてもよく、酸性のヒドロキシ基を含んでいてもよく、

$R^{2U}$  は、独立して C 1 ~ 10 アルキル、 $(CH_2)_{mU} - C 6 \sim 10$  アリール、 $(CH_2)_{mU} - C 5 \sim 10$  ヘテロ環、 $(CH_2)_{mU} - C 3 \sim 10$  ヘテロ環アルキル、 $(CH_2)_{mU} - C 3 \sim 8$  シクロアルキルを表し、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロ環は、1 ~ 3 個の  $R^{aU}$  で置換されていてもよく、

$R^{3U}$  および  $R^{4U}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、C 1 ~ 6 アルキルを表し、

$R^{6U}$  は、水素原子、C 1 ~ 4 アルキルを表し、

$R^{10U}$  は、水素原子、C 1 ~ 10 アルキル、C 3 ~ 10 シクロアルキル、 $(CH_2)_{pU} - C 6 \sim 10$  アリール、 $(CH_2)_{pU} - C 5 \sim 10$  ヘテロ環を表し、

$R^{aU}$  は、C 1 ~ 6 アルコキシ、C 1 ~ 6 アルキル、 $CF_3$ 、ニトロ、アミノ、シアノ、C 1 ~ 6 アルキルアミノ、ハロゲンを表し、 $R^{aU}$  は、さらにアリール、ヘテロ環、S - C 1 ~ 6 アルキル、S - C 6 ~ 10 アリール、S - C 5 ~ 10 ヘテロ環、O - C 6 ~ 10 アリール、O - C 5 ~ 10 ヘテロ環、 $CO_2 R^{6U}$ 、 $CH_2O - C 1 \sim 6$  アルキル、 $CH_2S - C 1 \sim 6$  アルキル、 $CH_2O -$  アリール、 $CH_2S -$  アリールを表し、

----- は二重結合または一重結合を表し、

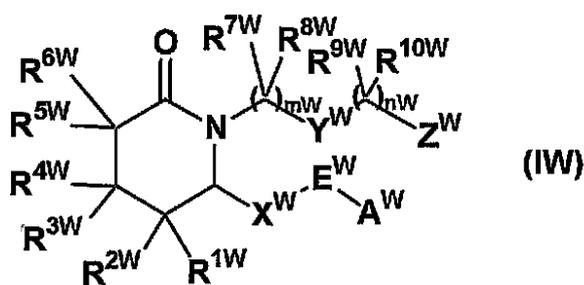
$pU$  は、0 ~ 3 を表し、

$nU$  は、0 ~ 4 を表し、

$mU$  は、0 ~ 8 を表す。]

で示される化合物、その塩、その N - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(W) 国際公開第 2004/063158 号パンフレットには、以下の一般式 (IW) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IW) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 2004/063158 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストには、一般式 (IW)



[ 式中、 $mW$  は、1 ~ 4 を表し、

$nW$  は、0 ~ 4 を表し、

$A^W$  は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキルを表し、

$E^W$  は、 $-CHOH-$ 、 $-C(O)-$  を表し、

$X^W$  は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$  を表し、

$Y^W$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-O-$ 、 $-S(O)_{pW}$  (ここで、 $pW$  は 0 ~ 2 を表す。)、 $-NR^{aW}$  (ここで、 $R^{aW}$  は水素原子、アルキルを表す。) を表し、

$Z^W$  は、 $-CH_2OH$ 、 $-CHO$ 、テトラゾール - 5 - イル、 $-COOR^{bW}$  (ここで、 $R^{bW}$  は、水素原子、アルキルを表す。) を表し、

10

20

30

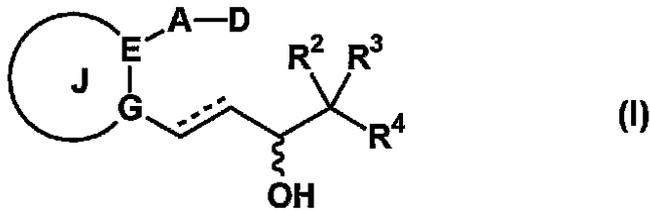
40

50

$R^{1W}$ 、 $R^{2W}$ 、 $R^{3W}$ 、 $R^{4W}$ 、 $R^{5W}$ 、 $R^{6W}$ 、 $R^{7W}$ 、 $R^{8W}$ 、 $R^{9W}$  および  $R^{10W}$  は、それぞれ独立して水素原子、アルキルを表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、一般式 (I)



10

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]で示される化合物が好ましく、より好ましくは、一般式 (IA) ~ (IW) で示される化合物であり、さらに好ましくは、一般式 (IA)、(IB)、(IQ) で示される化合物である。

特に好ましい化合物としては、( { 3 - [ ( ( 1R, 2S, 3R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル)スルファニル]プロピル } スルファニル) 酢酸 ; 4 - { [ 2 - ( ( 1R, 2R, 3R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル } - 5 - オ

20

キソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタン酸 ; 7 - ( ( 1R, 2R, 3R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル)ヘブタン酸 ; ( 5Z ) - 7 - ( ( 1R, 2R, 3R ) - 2 - { ( 1E, 3S ) - 4 - [ 3 - (エトキシメチル)フェニル] - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - オキソシクロペンチル)ヘブタ - 5 - エン酸 ; ( 5Z ) - 7 - ( ( 1R, 2R, 3R, 5R ) - 5 - クロロ - 2 - { ( 1E, 3S ) - 4 - [ 3 - (エトキシメチル)フェニル] - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル } - 3 - ヒドロキシシクロペンチル)ヘブタ - 5 - エン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 1R, 2R, 3R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル)ブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソシクロペンチル } エチル)スルファニル]ブタン酸 ; メチル 4 - { [ 2 - ( ( 1R, 2R, 3R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル } ブタノエート ; 4 - { [ 2 - ( ( 1R, 2R ) - 2 - { ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル } ブタン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 2R ) - 2 - [ ( 1E, 3S ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル)スルファニル]ブタン酸 ; 4 - { [ 2 - ( ( 2R ) - 2 - { ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル)エチル]スルファニル } ブタン酸 ;

30

4 - [ ( 2 - { ( 2R ) - 2 - [ ( 1E, 3S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル)スルファニル]ブタン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 2R ) - 2 - [ ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ナフチル)ブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル)スルファニル]ブタン酸 ; 4 - [ ( 2 - { ( 4S ) - 4 - [ ( 1E, 3S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ブテニル ] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } エチル)スルファニル]ブタン酸 ; 2 - [ ( 2 - { ( 2R ) - 2 - [ ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - メチルフェニル)ブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル)スルファニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 ; 2 - [ ( 2 - { ( 2R ) - 2 - [ ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - エ

40

ン酸 ; 2 - [ ( 2 - { ( 2R ) - 2 - [ ( 1E, 3S ) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - エ

50

ニル] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル}エチル)スルファニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸; 2 - {[ 2 - ((2R) - 2 - {(1E, 3S) - 4 - [ 3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル)フェニル] - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル)エチル]スルファニル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸; 4 - [(2 - {(2R) - 2 - [(1E, 3S) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - エニル] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル}エチル)スルファニル]ブタン酸; {[ 3 - ( {(1R, 2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(1E, 3S) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - エニル] - 5 - オキソシクロペンチル}スルファニル)プロピル]スルファニル}酢酸; および 2 - [(2 - {(4S) - 4 - [(1E, 3S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル}エチル)スルファニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸から選択される化合物、その塩、そのN - オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物であり、最も好ましい化合物としては、( { 3 - [ ( (1R, 2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { (1E, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)スルファニル]プロピル}スルファニル)酢酸、メチル 4 - {[ 2 - ( (1R, 2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { (1E, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - (メトキシメチル)フェニル]ブタ - 1 - エニル} - 5 - オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノエート、および 4 - [(2 - {(2R) - 2 - [(1E, 3S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル}エチル)スルファニル]ブタン酸から選択される化合物、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である。

10

20

#### [異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アシル基およびアシルオキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E体、Z体、シス体、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R体、S体、配置、配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D体、L体、d体、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、およびこれらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

30

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように

記号  は紙面の向こう側(すなわち $\alpha$ -配置)に結合していることを表わ

し、 は紙面の手前側(すなわち $\beta$ -配置)に結合していることを表わし、

 は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを

40

表わし、 は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の任意の比率の混合物であることを表

わす。

#### [塩および溶媒和物]

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。本発明化合物の塩としては、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン

50

、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。

一般式(I)で示される化合物、その塩またはそのN-オキシド本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。本発明化合物の溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。

#### [シクロデキストリン包接化合物]

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、-、-あるいは-シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

#### [プロドラッグ]

本発明化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換する化合物をいう。本発明化合物のプロドラッグとしては、例えば、本発明化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、本発明化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);本発明化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);本発明化合物がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、本発明化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等);等が挙げられる。これらの化合物はそれら自体公知の方法によって製造することができる。また、本発明化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、本発明化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような、生理的条件下で本発明化合物に変化するものであってもよい。さらに、本発明化合物は同位元素(例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I等)等で標識されていてもよい。

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物(以下、一括して本発明化合物と略記することがある。)は、溶解性、吸収性および代謝安定性に優れ、かつ長時間薬理活性(EP<sub>4</sub>アゴニスト活性)が持続し、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、循環器への作用等の毒性も低い化合物である。これらの性質は医薬品として開発するにあたって要求される最も重要な物理的、化学的、薬学的性質であり、本発明化合物はこれらの条件を満たし、大変優れた医薬品となる可能性を有している[ザ・メルク

10

20

30

40

50

・マニュアル・オブ・ダイアグノシス・アンド・セラピー（第17版）、メルク&Co.出版（The Merck Manual of Diagnosis and Therapy（17th Ed.）, Merck & Co.）参照]。

本発明化合物が、医薬品として有用であることは、後記する各種実験系、生物学的実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法により評価することができる。また、本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティ等の点において優れているということは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ（評価と改善の科学）」、現代医療社、1998年7月6日発行に記載の方法等によっても容易に評価することができる。

[本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、国際公開第03/009872号パンフレット、国際公開第00/003980号パンフレット、欧州特許公開第855389号明細書、欧州特許公開第985663号明細書、国際公開第00/015608号パンフレット、国際公開第01/149661号パンフレット、国際公開第01/166518号パンフレット、国際出願PCT/JP2004/000419号明細書（国際公開第2004/065365号パンフレット）、国際公開第01/24647号パンフレット、国際公開第02/042268号パンフレット、国際公開第03/008377号パンフレット、国際公開第03/035064号パンフレット、国際公開第03/053923号パンフレット、国際公開第03/103664号パンフレットまたは国際公開第03/007941号パンフレット、米国特許出願公開第2005/0049227号明細書、国際公開第2004/085430号パンフレット、国際公開第2004/085431号パンフレットまたは国際公開第2004/063158号パンフレットに記載された方法が、それに準じた方法で製造することができる。

[毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[医薬品への適用]

EP<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および/または治療薬として有用である。特に、膀胱炎および/または尿道炎の予防および/または治療薬として有用である。また、EP<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および/または治療薬として有用であるため、下部尿路系疾患の症状である（1）頻尿、（2）尿意切迫感、（3）生殖器および/または下部尿路痛（例えば、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛等）および/または（4）生殖器および/または下部尿路の不快感等を改善することに有用である。

さらに、EP<sub>4</sub>アゴニストは、膀胱容量および/または膀胱コンプライアンスを改善すること、および膀胱粘膜および/または膀胱上皮細胞を保護および/または再生促進するので、有用である。

本発明の下部尿路系疾患の予防および/または治療剤であるEP<sub>4</sub>アゴニストは、1)下部尿路系疾患の治療効果の補完および/または増強、2)該本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストの動態・吸収改善、投与量の低減、および/または3)該本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストの副作用の軽減のために、他の薬物と組み合わせ、併用剤として投与してもよい。

本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストと他の薬物の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストを先に投与し、他の薬物を後に投与してもよいし、他の薬物を先に投与し、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストを後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

該他の薬物は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準と

10

20

30

40

50

して適宜選択することができる。また、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストと他の薬物の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間などにより適宜選択することができる。例えば、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニスト1質量部に対し、他の薬物を0.01乃至100質量部用いればよい。他の薬物は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせ投与してもよい。また、本発明の下部尿路系疾患の治療効果を補完および/または増強する他の薬物には、下記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

他の薬物としては、例えば、ヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシシン製剤、ボツリヌス・トキシシン製剤、ペント酸多硫酸ナトリウム製剤、抗うつ薬、抗生物質、鎮痛・抗炎症薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、その他の尿路系疾患薬（例えば、抗コリン薬、 $\alpha_1$ アゴニスト、 $\alpha_1$ アンタゴニスト、GABAアゴニスト、抗利尿薬、抗男性ホルモン、黄体ホルモン、NK<sub>1</sub>アンタゴニスト、 $\beta_3$ アゴニスト、P2Xアンタゴニスト、カリウムチャネルオープナー、LPA、カプサイシン（レジニフェラトキシシン）、ムスカリン（M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>）アンタゴニスト、5-HT再取り込み阻害薬、5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト、AChアンタゴニスト、Caチャネルアンタゴニスト、EP<sub>1</sub>アンタゴニスト、EP<sub>3</sub>アンタゴニスト）等が挙げられる。

抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬（例えば、塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、アモキサピン、塩酸ドスレピン等）、四環式抗うつ薬（例えば、マプロチリン、ミアンセリン等）等が挙げられる。

抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロベネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルピシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生物質としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルピシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

抗痙攣薬としては、例えば、カルバマゼピン、フェニトイン、エトトイン、メホバルピタール、メタルピタール、プリミドン、トリメタジオン、アセチルフェネトライド、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、アセタゾラミド、クロナゼパム、ゾニサミド、ジアゼパム等が挙げられる。

鎮痛・抗炎症薬としては、エルゴタミン製剤（例えば、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン等）、オピオイドレセプターアゴニスト（例えば、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、塩酸ペチジン、フェンタニール、ペンタゾシン、塩酸ブプレノルフィン等）、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬等が挙げられる。

ステロイド薬としては、外用ステロイド薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられ、内服用・注射用ステロイド薬としては、例えば、酪酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタ

10

20

30

40

50

ゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられ、吸入用ステロイド薬としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレブタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、プフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピロ-N、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合薬、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

抗アレルギー薬としては、例えば、アレルゲンエキス、アンレキサノクス、塩酸アゼラスチン、ベシル酸ベボタスチン、塩酸セチリジン、エバスチン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、塩酸フェキソフェナジン、イブジラスト、フマル酸ケトチフェン、ロラタジン、モンテルカストナトリウム、塩酸オロパタジン、オキサトミド、塩酸オザグレル、ペミロラストカリウム、プランルカスト水和物、ラマトロバン、レピリナスト、セラトロダスト、クロモグリク酸ナトリウム、トシル酸スプラタスト、タザノラスト、トラニラスト、ザフィルルカスト等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、K-112166-04、ONO-8025、ダリフェナシン、YM-905などが挙げられる。

ムスカリンアンタゴニストとしては、例えば、YM905、ONO-8025などが挙げられる。

<sub>1</sub> アゴニストとしては、例えば、塩酸ミドドリン等が挙げられる。

<sub>1</sub> アンタゴニストとしては、例えば、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラピジル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸ブラゾシン、インドラミン、ナフトピジル、塩酸アルフゾシン、AIO-8507L等が挙げられる。

GABAアゴニストとしては、例えば、ほとんどのマイナートランクライザーの他、バクロフェンやミダゾラム等が挙げられる。

利尿薬としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

EP<sub>1</sub>アンタゴニストとしては、例えば、WO98/27053号明細書に記載された

10

20

30

40

50

化合物、EP 878465号明細書に記載された化合物、またはWO 02/72564号明細書に記載された化合物等が挙げられる。

EP<sub>3</sub> アнтаゴニストとしては、WO 02/16311号明細書に記載された化合物、およびWO 02/20462号明細書に記載された化合物等が挙げられる。

本発明のEP<sub>4</sub> アゴニスト、または本発明のEP<sub>4</sub> アゴニストと他の薬物の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 1000 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明のEP<sub>4</sub> アゴニスト、または本発明のEP<sub>4</sub> アゴニストと他の薬物の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

舌下錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、膨潤剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等）、膨潤補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）、安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊

10

20

30

40

50

維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆して

10

いてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカル

20

メルメロスナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

30

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレ

40

50

ピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

10

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

20

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

30

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

40

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤(リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、等張化剤(塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

50

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

10

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

また、膀胱炎の治療のために、膀胱内へ上記した注射剤を注入することもできる。

#### 【発明の効果】

20

EP<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および/または治療薬として有用である。特に、膀胱炎および/または尿道炎の予防および/または治療薬として有用である。また、EP<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および/または治療薬として有用であるため、下部尿路系疾患の症状である（1）頻尿、（2）尿意切迫感、（3）生殖器および/または下部尿路痛（例えば、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛等）および/または（4）生殖器および/または下部尿路の不快感等を改善することに有用である。また、EP<sub>1</sub>およびEP<sub>3</sub>アゴニストを膀胱内注入すると、膀胱刺激症状が誘発されることから、特に、選択的なEP<sub>4</sub>アゴニストを用いれば、副作用のない下部尿路系疾患の予防および/または治療剤となり有用である。

また、EP<sub>4</sub>アゴニストは、膀胱容量および/または膀胱コンプライアンスの改善剤として有用である。

30

さらに、EP<sub>4</sub>アゴニストは、膀胱粘膜および/または膀胱上皮細胞の保護および/または再生促進剤として有用である。

#### 【図面の簡単な説明】

図1は、膀胱容量に対する化合物1（4-[（2-（（2R）-2-[（1E,3S）-4-（4-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシブタ-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル）エチル）スルファニル]ブタン酸）の効果（シクロホスファミド誘発ラット膀胱炎モデル）を示すグラフである。

図2は、膀胱コンプライアンスに対する化合物1の効果（シクロホスファミド誘発ラット膀胱炎モデル）を示すグラフである。

40

図3は、排尿圧に対する化合物1の効果（シクロホスファミド誘発ラット膀胱炎モデル）を示すグラフである。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

EP<sub>4</sub>アゴニストが本発明の効果を示すことは、以下の実験によって証明された。なお、本発明は以下に示す実施例に限定されるものではない。

#### 【生物学の実施例】

##### 【実施例1】

シクロホスファミド誘発膀胱炎モデルにおける効果

##### （1）カテーテルの留置

雌性ウイスター（Wistar）系ラット（9週齢前後）の腹腔内に、ペントバルビタ

50

ールナトリウム (40 mg/kg) を注入して麻酔し、下腹部を正中切開後、膀胱頂部を切開した。生理食塩液を満たした膀胱内圧測定用カテーテルを頂部孔より膀胱内に挿入した。カテーテルの他端は、背部皮下で固定した。100 mg 力価/mL となるように蒸留水で溶解したピクシリン S500 (明治製菓) を、ラット殿部の筋肉内に 0.1 mL 注入し、6 日間以上飼育した後以下の処置に付した。

(2) シクロホスファミド誘発膀胱炎モデルの作成および被験化合物の投与

シクロホスファミド誘発膀胱炎モデルは、シクロホスファミド (Sigma) を、150 mg/kg の用量で単回腹腔内投与することにより作成した。なお、対照群 (Control) には蒸留水を腹腔内投与した。

被験化合物は、シクロホスファミド処置の30分前、およびシクロホスファミド処置の4、20、30、45時間後にそれぞれ各用量で経口投与した。なお、溶媒群 (以下、Vehicle ということがある。) には被験化合物の媒体である蒸留水を経口投与した。シクロホスファミド処置の48時間後に、以下のシストメトリーを行った。

(3) シストメトリー

ラットを、ジエチルエーテルによる麻酔下、ボールマンケージに収容し、予め留置しておいた膀胱内圧測定用カテーテルの先端に三方活栓を連結し、その一端を圧トランスデューサーに、もう一端をインフュージョンポンプにセットした膀胱内注入用シリンジに連結した。圧トランスデューサーからの膀胱内圧信号は、ひずみ圧力用アンプレコーダーを用いて記録した。

ラット覚醒後、生理食塩液を 2.85 mL/h の流速で膀胱内に注入し、排尿反射のターンが安定した後、残尿を除去した。その後、再び生理食塩液を 2.85 mL/h の流速で膀胱内に注入し、排尿圧と排尿間隔を測定した。膀胱容量は排尿間隔から算出し、また、膀胱コンプライアンスは膀胱容量を排尿圧で除することにより算出した。

[結果]

シクロホスファミド処置によって膀胱容量は減少し、その容量はシクロホスファミド処理を行わなかった Control の約 1/4 となった (図1)。

また、同処置によって膀胱の伸展性を示す膀胱コンプライアンスも顕著に低下した (図2)。

被験化合物として、EP<sub>4</sub> アゴニストである 4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 (以下、化合物1と略記することがある。) を 300 μg/kg 経口投与した結果、シクロホスファミドによって誘発される膀胱容量の減少や膀胱コンプライアンスの低下に対し、改善効果を示した (図1、図2)。

なお、排尿圧については、化合物1は、シクロホスファミド処置の有無に関わらず、低下するという結果が得られた (図3)。

さらに、EP<sub>4</sub> アゴニストであるメチル 4 - { [ 2 - ( ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { ( 1 E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( メトキシメチル ) フェニル ] ブタ - 1 - エニル } - 5 - オキソシクロペンチル ) エチル ] スルファニル } ブタノエートの - シクロデキストリン包接化合物 (以下、化合物2と略記することがある。) を 1000 μg/kg 経口投与した結果、シクロホスファミドによって誘発される膀胱容量の減少や膀胱コンプライアンスの低下に対し、改善効果を示した。

製剤例1：錠剤

4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 (30 mg) のエタノール溶液 (100 mL) 溶液、ステアリン酸マグネシウム (1000 mg)、二酸化珪素 (200 mg)、タルク (100 mg)、線維素グリコール酸カルシウム (2000 mg) を常法により混合し、乾燥後、微結晶セルロース (50.0 g) を加え、全量を 100 g とし、均一になるまで良く混合した後、常法により打錠し、1錠中に 30 μg の活性成分を含有する錠剤 1000 錠を得た。

製剤例 2 : 注射剤

4 - [ ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 E , 3 S ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - エニル ] - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル } エチル ) スルファニル ] ブタン酸 ( 5 m g ) の - シクロデキストリン包接化合物 ( 6 0 m g ) を注射用蒸留水 ( 3 0 0 0 m l ) に溶解し、溶液をメンブランフィルターで滅菌濾過した後、5 m l 用量の注射用アンプルに 3 m l ずつ注入して、1 アンプル中に、5 μ g の活性成分を含有する注射剤 ( 1 0 0 0 アンプル ) を得た。

【産業上の利用可能性】

EP<sub>4</sub> アゴニストは以下の点で医薬品として有用である。例えば、EP<sub>4</sub> アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および/または治療薬として有用である。特に、膀胱炎および/または尿道炎の予防および/または治療薬として有用である。また、EP<sub>4</sub> アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および/または治療薬として有用であるため、下部尿路系疾患の症状である ( 1 ) 頻尿、( 2 ) 尿意切迫感、( 3 ) 生殖器および/または下部尿路痛 ( 例えば、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰囊痛、会陰痛、骨盤痛等 ) および/または ( 4 ) 生殖器および/または下部尿路の不快感等を改善することに有用である。

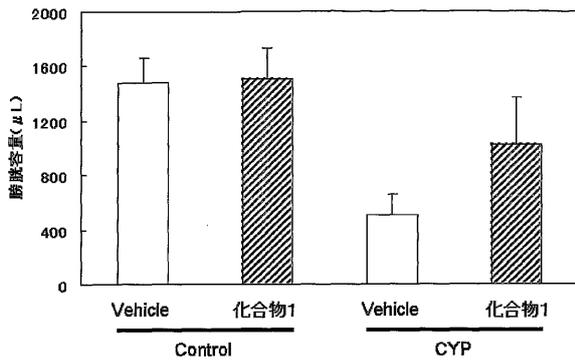
また、EP<sub>4</sub> アゴニストは、膀胱容量および/または膀胱コンプライアンスの改善剤として有用である。

さらに、EP<sub>4</sub> アゴニストは、膀胱粘膜および/または膀胱上皮細胞の保護および/または再生促進剤として有用である。

10

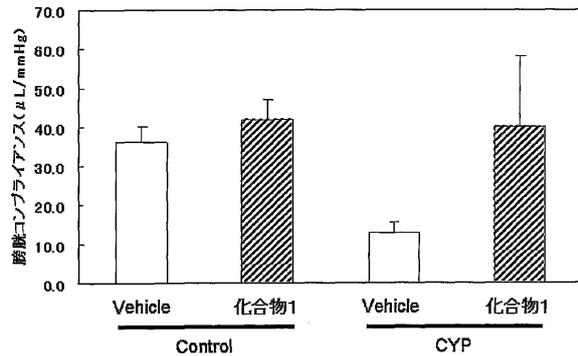
【図 1】

図 1



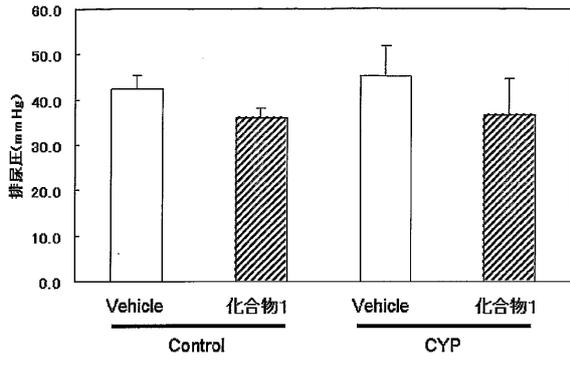
【図 2】

図 2



【 図 3 】

図 3



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 31/675 (2006.01) A 6 1 K 31/675

(56)参考文献 国際公開第2002/015902(WO,A1)  
国際公開第00/003980(WO,A1)  
NEUROREPORT, 2002年, VOL.13, NO.12, P.1557-1562  
日本パラプレジア医学会雑誌, 2001年, VOL.14, NO.1, P.206-207  
自律神経, 2004年 6月15日, VOL.41, NO.3, P.316-319

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 9/00 - 9/72  
A61K 31/00 -33/44  
A61K 38/00 -49/22  
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)