



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I555744 B

(45) 公告日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：100107726

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 08 日

(51) Int. Cl. : C07D405/06 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P17/02 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30) 優先權：2010/03/08 日本

2010-051127

2010/11/02 日本

2010-246208

(71) 申請人：科研製藥股份有限公司 (日本) KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

旭硝子股份有限公司 (日本) ASAHI GLASS COMPANY, LIMITED (JP)

日本

(72) 發明人：村田隆彥 MURATA, TAKAHIKO (JP)；天川昌洋 AMAKAWA, MASAHIRO

(JP)；寺平晉 TERADAIRA, SHIN (JP)；松村靖 MATSUMURA, YASUSHI (JP)；

小西克彥 KONISHI, KATSUHIKO (JP)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

(56) 參考文獻：

US 5747531A

US 7192979B2

審查人員：陳瓊如

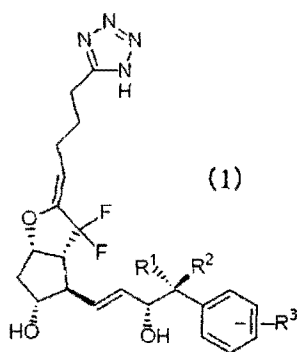
申請專利範圍項數：29 項 圖式數：11 共 93 頁

(54) 名稱

新穎之 EP4 促效劑

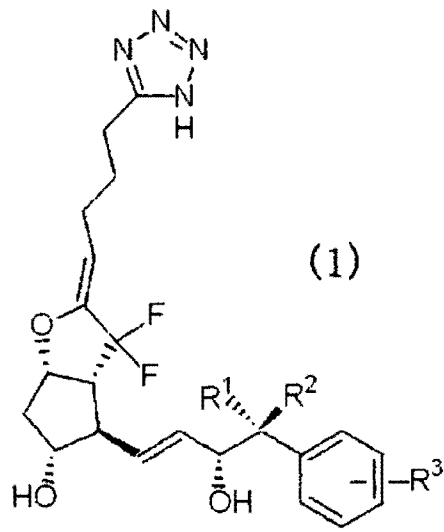
(57) 摘要

本發明提供一種代謝安定性優良且選擇性地結合到 EP4 受體之化合物及含有該化合物之醫藥。即，一種式(1)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽類(式中， R^1 及 R^2 各自獨立表示氫原子或碳原子數為 1 ~ 3 之直鏈烷基； R^3 表示氫原子、碳原子數為 1 ~ 4 之烷基、烷氧基烷基、芳基、鹵原子或鹵化烷基)：



其被發現與已知之 PGI₂ 類不同，具有選擇性 EP4 促效劑作用，因此，含有該化合物之醫藥可用於預防及/或治療免疫疾病、循環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、消化道疾病、神經疾病及皮膚疾病等。

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100107726

※申請日：100. 3. 8

※IPC 分類：

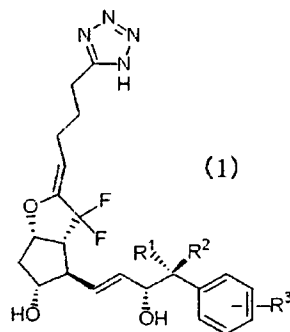
C07D	405/06	2006.01
A61K	31/41	2006.01
A61P	37/00	2006.01
A61P	17/02	2006.01
A61P	19/10	2006.01
A61P	1/04	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之EP4促效劑

二、中文發明摘要：

本發明提供一種代謝安定性優良且選擇性地結合到EP4受體之化合物及含有該化合物之醫藥。即，一種式(1)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽類(式中， R^1 及 R^2 各自獨立表示氫原子或碳原子數為1~3之直鏈烷基； R^3 表示氫原子、碳原子數為1~4之烷基、烷氧基烷基、芳基、鹵原子或鹵化烷基)：

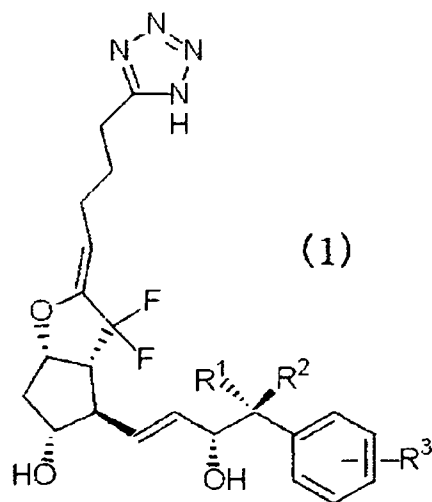


其被發現與已知之 PGI_2 類不同，具有選擇性EP4促效劑作用，因此，含有該化合物之醫藥可用於預防及/或治療免疫疾病、循環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、消化道疾病、神經疾病及皮膚疾病等。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：無。
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於一種7,7-二氟前列腺素I₂衍生物及其藥學上可容許的鹽類，其係將前列腺素(以下前列腺素以PG表示)之C-1上的羧基置換成四唑基且在PG之C-7上結合有2個氟原子；與其醫藥組成物及醫藥用途。詳言之，本發明係有關一種7,7-二氟前列腺素I₂衍生物，其係為可用於預防或治療免疫疾病、循環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、消化道疾病、神經疾病及皮膚疾病等之EP4促效劑。

【先前技術】

發明背景

天然型PG類各自會結合到特異的受體，發揮出各自具有特徵的作用。PGI₂、PGE₂、PGD₂、PGF₂α、凝血脂素A₂(TXA₂)各別的受體被稱為IP、EP、DP、FP、TP。EP進一步存在有4種亞型EP1、EP2、EP3、EP4。此等PG受體在器官或細胞中的表現型式不同，且即使在同一細胞中表現，所表現出來的作用也不同。

天然型PG類之衍生物雖會受到原來之碳骨架的影響，但伴隨著構造上的變化而可成為結合到各種受體(非專利文獻1及2)。

針對於具有將前列腺素(以下前列腺素以PG表示)之C-1上的羧基置換成四唑基之PG衍生物，已在下述之專利文

獻1-4及非專利文獻2等中提出報告。再者，關於7,7-二氟前列腺素I₂類及其製造方法方面的報告亦是存在的(專利文獻5及6)。又，7,7-二氟前列腺素I₂類已被記載可使用作為循環器官性疾病之預防劑或治療劑(專利文獻5)。7,7-二氟前列腺素I₂類一方面是對IP之結合性強，但對於EP1-4則雖弱但仍會結合(非專利文獻4及5)。但是，在7,7-二氟前列腺素I₂類中，未有任何報告指出對於IP或EP1、EP2、EP3之結合性為弱，而僅選擇性地對EP4具有強結合性之選擇性EP4促效劑。

EP4是在免疫細胞、炎症性細胞、消化器官、血管、神經細胞、眼、腎、骨等中表現，一直在研究開發將EP4促效劑作為免疫疾病、消化道疾病、循環器官疾病、心臟疾病、神經疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病等之醫藥。

EP4促效劑會抑制TNF- α 生成、促進IL-10生成、抑制炎症或免疫反應，故被認為可用於預防以及/或治療肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、休葛蘭氏症(Sjögren syndrome)、類風溼性關節炎、系統性紅斑性狼瘡等自體免疫疾病、器官移植後之排斥反應等、氣喘、神經細胞壞死、關節炎、肺損害、肺纖維症、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器官疾病、肝損害、急性肝炎、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎)、腎衰竭、全身性炎症反應症候、敗血症、嗜血症候群、巨噬細菌活化症候群、史笛兒氏症(Still disease)、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、

透析時之高細胞激素血症、多重器官衰竭、休克、乾癬等之免疫疾病或炎症性疾病的預防以及/或治療。

EP4促效劑可以抑制巨噬細菌之活化，故被認為可用於預防以及/或治療動脈硬化症（非特許文獻6）。

EP4促效劑對於心臟之缺血-再灌流性的損害具有保護作用，故被認為可使用作為狹心症或心肌梗塞之預防及/或治療劑（非專利文獻7）。

EP4促效劑即使是針對腦之缺血-再灌流性的損害亦具有保護作用，故被認為可使用作為腦出血、腦梗塞、蜘蛛網膜下腔出血等所造成之腦損害之預防及/或治療劑（非專利文獻9）。

EP4促效劑即使是針對肝亦被認為可使用作為缺血-再灌流性損害之預防及/或治療劑（非專利文獻9）。

EP4促效劑具有降低眼壓作用，故被認為可使用作為青光眼之預防及/或治療劑（非專利文獻10）。

EP4在腎絲球中多表現，EP4促效劑被認為可使用作為絲球體腎炎或糖尿病性腎炎之預防及/或治療劑（非專利文獻11）。

EP4是與發毛髮與育毛髮作用有關，故EP4促效劑被認為在禿頭症、脫毛症等之之預防以及/或治療上亦有用（非專利文獻12）。

EP4由於亦與子宮頸道之熟化有關，EP4促效劑被認為亦可使用作為子宮頸道熟化(促進)劑(非專利文獻13)。

EP4由於亦與骨形成作用有關，EP4促效劑被認為可使

用作為骨質疏鬆症之預防及／或治療劑或骨折之治癒促進劑(非專利文獻14及15)。

EP4是在血管中表現者，EP4促效劑對於使血管弛緩、血流增加上具有作用，被認為亦可使用作為肺動脈性肺高血壓症、末梢動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症或閉塞性血栓血管炎)及因末梢循環損害而有之各種症狀(伴隨著腰部脊柱管狹窄症之間歇性跛行、下肢麻痺、雷諾式症、勃起不全、痔瘡等)之預防及／或治療劑。(非專利文獻16-20)。

EP4是在纖維芽細胞中表現，EP4促效劑可促進鹼基性纖維芽細胞增殖因子之表現，故被認為在褥瘡或創傷之治癒促進上是有用的(非專利文獻21)。

EP4是在耳蝸中表現，亦有報告指出EP4促效劑在聲響為成因之重聽上的預防以及／或治療上亦有用(非專利文獻22)。

消化道之炎症係被認為是在口腔、食道、胃、小腸、大腸、肛門上的急性炎症或慢性炎症。黏膜上皮若受到物理上或化學上的刺激或者受到細菌或病毒的感染，就會生成炎症，依其發炎的程度上而會生成糜爛或潰瘍病變。壓力造成的胃酸過度分泌會生成胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍。又，酒精過量攝取會招致因黏膜血流鬱滯或胃運動降低而造成的胃酸逆流，進而生成胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍或食道炎。在整形外科患者或類風溼關節炎病患者等中，由於長期服用非類固醇性抗炎劑，其會生成藥劑性之胃潰瘍或十二指腸潰瘍。再者，在癌症患者中，則會有伴隨放

射線治療而發生之放射性腸炎，或有伴隨著抗癌劑治療而發生之藥劑性腸炎。又，在結核或阿米巴痢疾等感染的患者中，則會生成腸結核或阿米性大腸炎等感染性胃腸炎。除此之外，亦有基於血流阻礙而因缺血造成缺血性腸炎等。消化道之炎症性疾病患者中若有免疫異常時，即使是去除了原因，由於器官之修復受到妨礙，而使得病況變成慢性病。此等消化道炎症性疾病中，在腸道所生成之炎症被稱為廣義之炎症性腸疾病。

另一方面，亦有原因不明的炎症性腸疾病。潰瘍性大腸炎與克隆氏病症二種係為常知者，且為狹義之炎症性腸疾病。再者，其亦有屬類似疾病之腸道貝西氏病(Behcet's Disease)或單純性潰瘍。亦有會反覆寬解與再復發之難治性慢性消化道疾病，其被認為是病因主體在腸道上皮之防禦力降低，故對於進入腸道組織之腸內細菌具有異常的腸道免疫反應所造成者。

潰瘍性大腸炎係由直腸連續而到大腸黏膜形成糜爛、潰瘍之慢性大腸疾病，其症狀為腹痛、腹瀉、黏血便、發燒等。另一方面，克隆氏病則為由口腔而至大腸或肛門為止全部的消化道皆發生的病變。該病症之特徵為消化道之非連續性的縱向(縱長)潰瘍與鵝卵石狀，其症狀為腹痛、腹瀉、發燒或因營養吸收障礙而造成之低營養或貧血等症狀。

針對消化道炎症性疾病之炎症性疾病的預防及/或治療，若知悉原因時，是可進行原因之除去或抑制。例如，對於胃炎、胃或十二指腸潰瘍等炎症，可使用制酸劑、抗

膽素激導性劑、抗組織胺 H2 受體拮抗劑、質子泵抑制劑等，其目的是在抑制胃酸分泌或其作用。又，在非類固醇性抗炎症劑為原因之炎症中，則使用 PGE 衍生物等，其目的是用來補償因該藥劑而造成生成上所受到阻礙的 PGE₂。但是，PGI₂ 衍生物則未被使用過。

另一方面，狹義炎症性腸疾病的預防或治療則為藥物療法、營養(食物)療法、手術療法。藥物療法則可使用 5-氨基水楊酸製劑(頗得斯安(Pentasa)、斯樂腸溶錠(Salazopyrin))、類固醇(去氫皮質醇)、免疫抑制劑(硫唑嘌呤(azathioprine)、硫醇嘌呤(mercaptopurine)、他克莫司(tacrolimus))、抗 TNF- α 抗體(英夫利西抗體(Infliximab))等。最近，亦有報告指稱 EP4 促效劑對炎症性腸疾病是有效的(非專利文獻 23-25)。

再者，EP4 亦與黏膜保護作用有關，故被認為 EP4 促效劑在胃潰瘍、十二指腸潰瘍等消化導損傷或口內炎之預防及／或治療上是有用的(非專利文獻 26)。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻 1:DE2405255 號說明書

專利文獻 2:國際公開第 03/103664 號公開案

專利文獻 3:國際公開第 00/24727 號公開案

專利文獻 4:US7402605 號說明書

專利文獻 5:特開平 7-330752 號公報

專利文獻 6:特開 2004-256547 號公報

非專利文獻

非專利文獻 1:Biochim. Biophys. Acta, 1483: 285-293
(2000).

非專利文獻 2:Br. J. Pharmacol., 122: 217-224(1997).

非專利文獻 3:J. Med. Chem., 22: 1340-1346(1979).

非專利文獻 4:Prostaglandins, 53: 83-90(1997).

非專利文獻 5:Br. J. Pharmacol., 134: 313-324(2001)。

非專利文獻 6:J. Biol. Chem., 283: 9692-9703(2008).

非專利文獻 7:Cardiovasc. Res., 81: 123-132(2009).

非專利文獻 8:Neurosci. Lett., 438: 210-215(2008).

非專利文獻 9:Transplant. Proc., 37: 422-424(2005).

非專利文獻 10:Exp. Eye Res., 89: 608-617(2009).

非專利文獻 11:Kidney Int., 70: 1099-1106(2006).

非專利文獻 12:Biochem. Biophys. Res. Commun., 290:
696-700(2002).

非專利文獻 13:Biol. Reprod., 75: 297-305(2006).

非專利文獻 14:Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 99: 458
0-4585(2002).

非專利文獻 15:Expert Opin. Investig Drugs., 18: 746-7
66(2009).

非專利文獻 16:Hypertension, 50: 525-530(2007).

非專利文獻 17:Br. J. Pharmacol., 154: 1631-1639(200
8).

非專利文獻 18:Am. J. Respir. Crit. Care Med., 178: 18

8-196(2008).

非專利文獻 19:Spine, 31: 869-872(2006).

非專利文獻 20:Br. J. Pharmacol., 136: 23-30(2002).

非專利文獻 21:Kobe J. Med. Sci., 47: 35-45(2001).

非專利文獻 22:Neuroscience, 160: 813-819(2009).

非專利文獻 23:J. Clin Invest., 109: 883-893(2002).

非專利文獻 24:Scand. J. Immunol., 56: 66-75(2002).

非專利文獻 25:J. Pharmacol. Exp. Ther., 320: 22-28(2007).

非專利文獻 26:World J. Gastroenterol., 15: 5149-5156(2009).

【發明內容】

發明概要

發明所欲解決之課題

本發明之課題係為提供一種化合物，其為新穎之前列腺素 I₂ 衍生物，且在代謝安定性上優異，並可選擇性地結合至特定之前列腺素受體。

用以解決課題之手段

本發明者等人為解決上述課題，合成出一種新穎 PG 類，其被賦予一種具氟素原子之特殊性質，同時為明確其物性或生理活性而進行檢討。其結果發現，位在前列腺酸骨架的 C-1 上羧基置換成四唑基並結合有 2 個氟原子之新穎 7,7-二氟 PGI₂ 衍生物，具有非常優異的物性及藥理作用；且意外地，儘管為 PGI₂ 衍生物，C-1 羧酸體所被認知

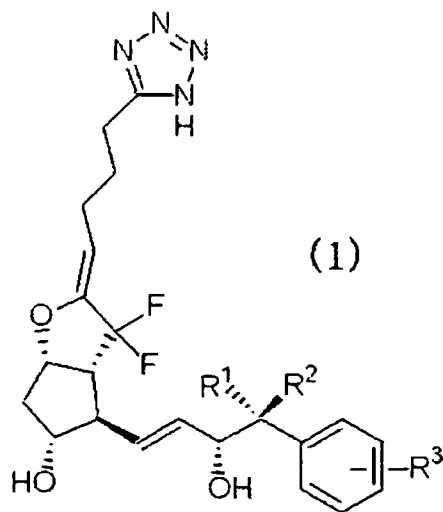
之 IP 促效作用是大幅地減弱，而具有選擇性地 EP4 促效劑作用；藉由具促效的作用，而在作為醫藥上是十分優異的化合物，進而完成本發明。選擇性的 EP4 促效劑可成為一種用以減輕經由其他受體之副作用之醫藥的有效成分。

又，就本發明人等所知者，就 PG 之 C-1 為四唑基且 C-7 具有 2 個氟原子的 PGI₂ 類而言，就其合成例、物性、生理活性等方面皆完全未曾被公開過。

即，本發明係提供一種為選擇性 EP4 促效劑並以下述通式(1)表示之 7,7-二氟 PGI₂ 衍生物(以下有簡稱為本發明之化合物(1)之情況)、其藥學上容許的鹽類，以及以其等作為有效成分之醫藥：

[1] 一種如式(1)所示之化合物或其藥學上容許的鹽類：

【化 1】



(式中，R¹ 及 R² 各自獨立表示氫原子或碳原子數為 1~3 之直鏈烷基；R³ 表示氫原子、碳原子數為 1~4 之烷基、烷氧基烷基、芳基、鹵原子或鹵化烷基)；

[2] 如 [1] 所記載之化合物或其藥學上容許的鹽類，其

中 R^1 為甲基；

[3] 如 [1] 或 [2] 所記載之化合物或其藥學上容許的鹽類，其中 R^3 為甲基；

[4] 如 [1] 至 [3] 中任一項所記載之化合物或其藥學上容許的鹽類，其中 R^2 為氫原子；

[5] 如 [1] 至 [4] 中任一項所記載之化合物或其藥學上容許的鹽類，其中 R^1 為甲基， R^2 為氫原子；

[6] 如 [1] 至 [5] 中任一項之所記載化合物或其藥學上容許的鹽類，其中 R^3 為 m-甲基；

[7] 如 [1] 所記載之化合物或其藥學上容許的鹽類，其中 R^1 為甲基， R^2 為氫原子，且 R^3 為甲基；

[8] 如 [1] 所記載之化合物或其藥學上容許的鹽類，其中 R^1 為氫原子， R^2 為甲基，且 R^3 為甲基；

[9] 一種 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-羥基-4-(間甲苯基)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛烷-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷，或其藥學上容許的鹽類；

[10] 一種 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(間甲苯基)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛烷-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷，或其藥學上容許的鹽類；

[11] 一種 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4S)-3-羥基-4-(間甲苯基)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛烷-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷，或其藥學上容許的鹽類。

[12] 一種醫藥，包含如 [1] 至 [11] 中任一項之化合物或其藥學上容許的鹽類作為有效成分；

[5]

[13] 一種用於預防或治療消化道疾病之醫藥，包含如 [1] 至 [11] 中任一項之化合物或其藥學上容許的鹽類作為有效成分；

[14] 如 [13] 所記載之醫藥，其中該消化道疾病為消化道炎症性疾病或消化道潰瘍性疾病；

[15] 如 [14] 所記載之醫藥，其中該消化道炎症性疾病為炎症性腸疾病；

[16] 如 [15] 所記載之醫藥，其中該炎症性腸病為潰瘍性大腸炎或克隆氏症；

[17] 如 [15] 所記載之醫藥，其中該炎症性腸病為腸道貝西氏病(Behcet's disease)或單純潰瘍。

[18] 如 [14] 所記載之醫藥，其中該消化道潰瘍性疾病為食道炎、食道潰瘍、胃炎或胃潰瘍。

[19] 如 [18] 所記載之醫藥，其中該胃炎或胃潰瘍為藥劑性胃炎或胃潰瘍。

[20] 如 [19] 所記載之醫藥，其中該藥劑性胃炎或胃潰瘍是由非類固醇性之抗炎劑所引起的胃炎或胃潰瘍。

[21] 如 [18] 所記載之醫藥，其中該胃炎或胃潰瘍是由酒精所引起的胃炎或胃潰瘍。

[22] 如 [14] 所記載之醫藥，其中該消化道潰瘍性疾病為小腸潰瘍。

[23] 如 [22] 所記載之醫藥，其中該小腸潰瘍為藥劑性小腸潰瘍。

[24] 如 [23] 所記載之醫藥，其中該藥劑性小腸潰瘍是

由非類固醇性之抗炎劑所引起的小腸潰瘍。

[25] 如 [22] 所記載之醫藥，其中該小腸潰瘍是由酒精所引起的小腸潰瘍。

[26] 一種 EP4 促效劑，其包含有如 [1] 至 [11] 中任一項之化合物或其藥學上容許的鹽類。

[27] 一種醫藥，包含如 [26] 之 EP4 促效劑作為有效成分。

[28] 如 [27] 所記載之醫藥，其係用於預防或治療與 EP4 相關之疾病。

[29] 如 [28] 所記載之醫藥，其用於預防或治療可以藉由選擇性 EP4 促效劑作用而可使得症狀緩和之疾病；

[30] 如 [29] 所記載之醫藥，其中該藉由選擇性 EP4 促效劑作用而可使得症狀緩和之疾病為免疫疾病、循環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、神經疾病或皮膚疾病；

[31] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該免疫疾病為肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、休葛蘭氏症(Sjögren syndrome)、類風溼性關節炎、系統性紅斑性狼瘡、器官移植後之排斥反應、關節炎、全身性炎症反應症候群、敗血症、嗜血症候群、巨噬細菌活化症候群、史笛兒氏症(Still disease)、川崎病、透析時之高細胞激素血症、多重器官衰竭、休克或乾癬；

[32] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該循環器官疾病或心臟疾病為動脈硬化症、狹心症、心肌梗塞、因腦出血造成

之腦損害、由腦梗塞所造成之腦損害、由蜘蛛網膜下腔出血所造成之腦損害、肺動脈性肺高血壓症或末梢動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症或閉塞性血栓血管炎)及因末梢循環損害而有之各種症狀(伴隨著腰部脊柱管狹窄症之間歇性跛行、下肢麻痺、雷諾式症、勃起不全、痔瘡等)；

[33] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該呼吸器疾病為氣喘、肺傷害、肺纖維症、肺氣腫、支氣管支或慢性閉塞性呼吸器官疾病；

[34] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該眼部疾病為青光眼或高眼壓；

[35] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該腎臟疾病為絲球體腎炎、糖尿病性腎症、IgA 腎症或者缺血-再灌流性腎損害；

[36] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該肝臟疾病為肝炎、肝損害或者缺血-再灌流性肝損害；

[37] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該骨骼疾病為骨質疏鬆症、骨折或切骨術後之回復期；

[38] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該神經疾病為神經細胞壞死；

[39] 如 [30] 所記載之醫藥，其中該皮膚疾病為褥瘡或創傷；

[40] 如 [28] 所記載之醫藥，該與 EP4 相關之疾病係選自於由禿頭症、脫毛症、子宮頸道熟化不全及重聽所構成群組中之疾病。

發明之效果

本發明所提供之新穎 7,7-二氟 PGI₂ 衍生物係藉由非經口投予或經口投予而長時間地維持血中濃度並發揮藥理作用，故可提供一種醫藥，其可預防及治療有關炎症性腸疾病之消化道炎症及腹瀉·血便等症狀發生，且可用於預防及治療有關胃炎、胃潰瘍或小腸潰瘍等潰瘍。再者，藉由 EP4 促效劑作用，可以提供一種用於預防或治療免疫疾病、循環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、消化管疾病、神經疾病及皮膚疾病等的醫藥。本發明之化合物，在臨床上，對於 EP4 促效劑可以奏效之疾病群而言，是可以期待具有同樣的藥效，同時由於其不帶有 IP 促效劑作用故對循環器官系統的作用也弱，故較不用擔心出血、低血壓、心悸亢進、顏面紅潮等副作用。特別是，本發明之化合物基於 EP4 促效劑作用，對於與免疫有關之消化道炎症、藥劑性消化管黏膜傷害、基於黏膜再生阻礙之消化道傷害或治癒之遲延、眼部疾病、腎臟疾病、及肝臟疾病是有效的。具體而言，對潰瘍性大腸炎、克隆氏症等炎症性腸疾病、酒精性胃炎·胃潰瘍或小腸潰瘍、腎炎、青光眼·高眼壓、肝炎等方面是有用的。

圖式簡單說明

【第 1A 圖】對於小鼠血壓之效果。

【第 1B 圖】對於小鼠心跳數之效果。

【第 2A 圖】在小鼠(BALB/c)DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 2B 圖】在小鼠(BALB/c)DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 3A 圖】在 BPS 之小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 3B 圖】在小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 3C 圖】在 BPS 之小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 3D 圖】在小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 4A 圖】在大鼠 DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 4B 圖】在大鼠 DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 4C 圖】在大鼠 DSS 大腸炎模式中對於大腸組織傷害的效果。

【第 5 圖】在小鼠 DSS 大腸炎寬解/再復發模式中對於排便阻礙的效果。

【第 6A 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於軟便分數的效果。

【第 6B 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於便潛血分數的效果。

【第 6C 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於體重減少分數的效果。

【第 6D 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於 DAI 分數的效果。

【第 7 圖】在大鼠酒精誘發胃黏膜傷害模式中對於胃潰瘍的效果。

【第 8 圖】在大鼠吲哚美洛辛(indomethacin)誘發小腸傷害模式中對於小腸潰瘍的效果。

【第 9A 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於尿量之效果。

【第 9B 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於尿蛋白量之效果。

【第 9C 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎臟相對重量之效果。

【第 9D 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎病理組織(絲球體總細胞數)的效果。

【第 9E 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎病理組織(絲球體膜領域)之效果。

【第 9F 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎病理組織(絲球體 PCNA 陽性細胞數)的效果。

【第 10 圖】對兔子眼壓之效果。

【第 11 圖】對伴刀豆球蛋白 A 誘發肝炎模式之預防效果。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

(定義)

本說明書中之「選擇性 EP4 促效劑」意指一種化合物，其其所具有之通常可見於 PGI₂ 類對 PGI₂ 受體(IP)的促效劑作用(藥理活性)甚弱，且與 IP 促效劑作用相比較，其對於 PGE₂ 受體亞型 EP4 顯示出優異之促效劑作用者。EP4 促效劑作用可以依據如後實施例 19 所記載促效劑活性之測定方法來測定。IP 促效劑作用則可以依據實施例 20 所記載之方法來測定。化合物是否為選擇性 EP4 促效劑，可以依實施例 18 所記載之測定方法，而藉由求出同一種化合物之 EP4 與 IP 的結合阻礙係數 Ki 值之比值(IP/EP4 比)進行評價。前述比值在 5 以上之化合物、較佳 10 以上之化合物、更佳在 50 以上之化合物、最佳為 100 以上之化合物係例示作為選擇性的 EP4 促效劑者。

本說明書中「前列腺素 I₂ 衍生物」意指基於天然型 PGI₂ 之構造，而以有機化學領域中所使用之通常技術對該構造進行修飾而得到之化合物。以下，則是就本發明之化合物作說明。

(本發明之化合物定義)

有關本說明書之化合物的命名，用以顯示 PG 骨架位置所使用的數字是使用對應於前列腺酸骨架上的數字之數字。在本說明書中，烷基上之氫原子經置換而構成之基則以置換烷基予以表示。其它的基團亦是相同的。

再者、烷基等有機基之「低級」指其碳數是在 1~6 者。又，「低級」有機基之碳數是以 1~4 為佳。

「烷基」可為直鏈，亦可為分支。烷基在沒有特別的

記載下，係以碳數在 1~6 之低級烷基為佳，以碳數 1~4 之低級烷基為特佳。烷基之例可列舉出甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基或己基等。

「烷氧基」較佳為碳數 1~6 的低級烷氧基，而以碳數 1~4 之烷氧基為特佳。烷氧基可為直鏈，亦可為分支者。烷氧基之例可列舉出甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基等。

「烷氧基烷基」指經烷氧基置換之烷基。烷氧基烷基之烷氧基以碳數 1~4 之低級烷氧基為佳，烷氧基烷基之烷基是以碳數 1~4 之低級烷基為佳。烷氧基烷基是以低級烷氧基烷基（即烷氧基烷基全體之碳數是在 1~6）為佳，而以碳數 1~4 之低級烷氧基烷基為更佳。烷氧基烷基之例可列舉出甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙氧基乙基等。

「芳基」指具有置換基亦可的芳香族烴基。沒有置換基之芳基是以苯基為佳。

「置換芳基」（指具有置換基之芳基）較佳是在芳基中 1 個以上的氫原子是被低級烷基、鹵原子、鹵化（低級烷）基或低級烷氧基等置換而得之基。置換芳基以置換苯基為佳，特別是可列舉出單鹵苯基（例如，氯苯基、氟苯基、溴苯基等）、（鹵化低級烷基）置換苯基（例如，三氟甲基苯基等）或（低級烷氧基）苯基（例如，甲氧基苯基、乙氧基苯基等）。

「鹵原子」指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

「鹵化烷基」則指烷基中之 1 個以上氫原子是被鹵原

子置換而得之基，其以碳數為 1~6 的低級鹵化烷基為佳。鹵化烷基之例可列舉氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、五氟乙基、氯甲基或溴甲基等。

本發明式(1)化合物，以藥理活性或物性之觀點看，則以下述之化合物為佳。

即 R^1 、 R^2 各自獨立為氫原子或碳數 1~3 之直鏈烷基，又以各自獨立為氫原子或甲基為佳。特別是， R^1 、 R^2 中一者為氫原子，則另一者為甲基是較佳的。

R^3 為氫原子、碳數 1~4 之烷基、烷氧基烷基、芳基、鹵原子或鹵化烷基，且其進一步以氫原子、碳數 1~4 烷基、甲氧基甲基等低級烷氧基烷基、氯原子、氟原子等鹵原子、或低級氟烷基等低級鹵化烷基為佳。特別是，其以氫原子、碳數 1~4 之烷基、氯原子或碳數 1~4 之鹵化烷基為特佳。又，碳數 1~4 之烷基較佳是甲基與乙基，而碳數 1~4 之鹵化烷基較佳則為三氟甲基。

又， R^3 則以氫原子、甲基、三氟甲基為最佳。

此外， R^3 在前列腺素骨格主鏈上相對於苯環之置換位置是可以在鄰位(o)、間位(m)或者對位(p)中任一個位置上置換。 R^3 以在間(m)位置上置換為特佳。

(本發明較佳之化合物態樣)

再者，本發明較佳的化合物中， R^1 、 R^2 及 R^3 之組合係如下所述者。

R^1 為氫原子； R^2 為氫原子； R^3 為氫原子。

R^1 為氫原子； R^2 為氫原子； R^3 為甲基。

R^1 為氫原子； R^2 為氫原子； R^3 為氯原子。

R^1 為氫原子； R^2 為氫原子； R^3 為三氟甲基。

R^1 為甲基； R^2 為氫原子； R^3 為氫原子。

R^1 為甲基； R^2 為氫原子； R^3 為甲基。

R^1 為甲基； R^2 為氫原子； R^3 為氯原子。

R^1 為甲基； R^2 為氫原子； R^3 為三氟甲基。

R^1 為氫原子； R^2 為甲基； R^3 為氫原子。

R^1 為氫原子； R^2 為甲基； R^3 為甲基。

R^1 為氫原子； R^2 為甲基； R^3 為氯原子。

R^1 為氫原子； R^2 為甲基； R^3 為三氟甲基。

R^1 為甲基； R^2 為甲基； R^3 為氫原子。

R^1 為甲基； R^2 為甲基； R^3 為甲基。

R^1 為甲基； R^2 為甲基； R^3 為氯原子。

R^1 為甲基； R^2 為甲基； R^3 為三氟甲基。

又，即使在上述組合中，由選擇性 EP4 促效劑作用高之觀點觀之，較佳的組合係如下所述者。

R^1 為甲基； R^2 為氫原子； R^3 為甲基。

R^1 為氫原子； R^2 為甲基； R^3 為甲基。

再者，最好的組合係如下所述者。

R^1 為甲基； R^2 為氫原子； R^3 為 m-甲基。

R^1 為氫原子； R^2 為甲基； R^3 為 m-甲基。

(本發明化合物(1)之製造方法)

本發明化合物(1)是可基於例如本發明人等人之相關發明特開平 07-324081 號公報或特開平 08-217772 號公報所記

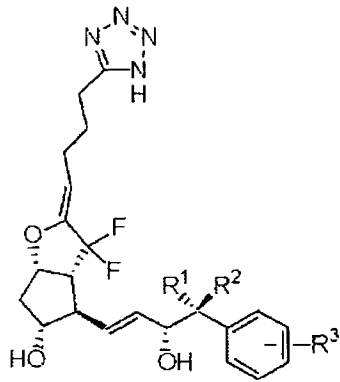
載之方法予以製造。例如，將科立內酯(Corey lactone)作為起始原料，立刻先導入 ω 鏈，再藉由氟化而變換成帶有 ω 鏈之二氟科立內酯。其次，藉由諸如在末端具有四唑基之有機金屬反應劑的加成反應與脫水反應或藉由使用在末端具有四唑基之磷鹽進行維蒂希反應(Wittig Reaction)等，而導入 α 鏈單元，並依所需，進行羥基脫保護作用，進而予以合成。

又，對於以科立內酯作為起始原料並藉由氟化而得到二氟科立內酯者，首先藉由諸如在末端具有四唑基之有機金屬反應劑的加成反應與脫水反應或藉由使用在末端具有四唑基之磷鹽進行維蒂希反應(Wittig Reaction)等，而導入 α 鏈單元，其後再導入 ω 鏈，並依所需，進行羥基脫保護作用，進而予以合成。

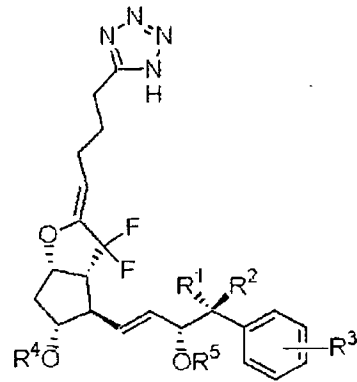
再者，其亦可由在特開平 07-324081 號公報所記之羧酸衍生物，藉由將羧基變成氰基之後，馬上再變換成四唑衍生物，而予以合成。

使用下述化學式來具體說明此等製造法中之代表性的方法。

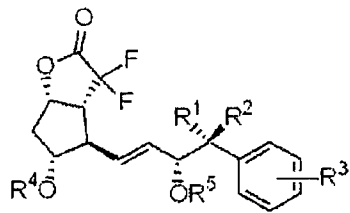
【化 2】



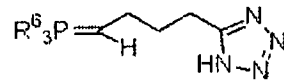
(1)



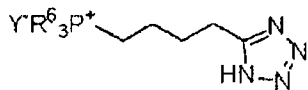
(2)



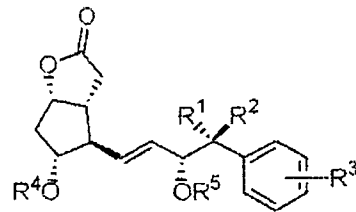
(3)



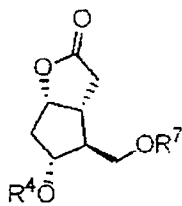
(4)



(5)



(6)



(7)

例如，以科立內酯(7)作為起始原料，首先導入 ω 鏈，其後對所得到之帶有 ω 鏈的科立內酯類(6)進行氟化反應，並製造出在羰基上之 α 位具有2個氟原子之帶有 ω 鏈的二

氟科立內酯類(3)，之後再令磷烷類與該二氟內酯類(3)起反應而導入 α 鏈單元，藉此得到羥基受到保護之 PGI_2 衍生物(2)。之後，對羥基保護基進行脫保護因而得到本發明化合物(1)。

又，磷烷類(4)(phosphoranes)係藉由磷鹽(5)而獲得者。

除了 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ 係為特定置換基之外，上述內酯類(6)係已知的化合物。 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ 為特定置換基之新穎上述內酯類(6)，可以利用與已知內酯類(6)同樣的方法予以製造。例如，3-芳基-2-雜氧烷基磷酸二酯可與含有甲醯基之科立內酯起反應而可製得新穎的內酯類(6)。在此烷基磷酸之烷基鏈係碳數3以上者。

R^4 、 R^5 及 R^7 各自獨立為羥基保護基。 R^4 、 R^5 及 R^7 為同一種保護基亦是可以的。保護基，可使用，例如在「新實驗化學講座14、有機化合物之合成與反應(V)」(丸善)、「有機合成上的保護基團(Protective Groups in Organic Synthesis)」(T.W.Greene 著，J.Wiley&Sons)等中記載之羥基保護基。具體地來說，可列舉出三有機矽烷基、烷氧烷基、具有環狀醚構造之1價基等。三有機矽烷基以在矽原子上結合有3個烷基、芳基、芳烷基或烷氧基之基為宜，而以在矽原子上結合3個低級烷基或芳基為特佳。保護基之具體例則以四氫吡喃基、第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基、三乙基矽烷基、三苯基矽烷基或三異丙基矽烷基等。又以四氫吡喃基、第三-丁基二甲基矽烷

基、第三-丁基二苯基矽烷基為特佳。

羥基保護基是可很容易脫保護者。受到保護之羥基的脫保護方法可採用一般方法。例如，可採用在「新實驗化學講座 14 有機化合物之合成與反應(I)、(II)、(V)」(丸善)、
「有機合成上的保護基團(Protective Groups in Organic Synthesis)」(T.W.Greene 著、J.Wiley&Sons)等中所記載之方法。

對於在內酯類(6)上進行氟化反應而作成二氟內酯類(3)而言，各種已知的氟化方法皆適用。例如，其可採用在不具活性溶媒中使用各種親電子的氟化劑進行反應之方法。其亦可依據本發明人等在與本發明相關之特開平 07-324081 號公報或特開平 09-110729 號公報中所記載之方法進行氟化作用。

在內酯類(6)上進行氟化反應上，以使用親電子的氟化劑者是較佳者。親電子的氟化劑可使用已知或一般知悉的親電子氟化劑。例如，可列舉出在北爪智也、石原孝、田口武夫著「氟原子化學」(講談社科學(Scientific))等中所記載之親電子的氟化劑。具體而言，N-氟磺醯胺類、N-磺醯亞胺類、乙醯次螢石(acetyl hypofluorite)、氟氣體等。

親電子的氟化劑較佳是在不具活性溶媒存在下使用。不具活性溶媒可列舉出醚系溶媒、烴系溶媒、極性溶媒或其等的混合溶媒等。

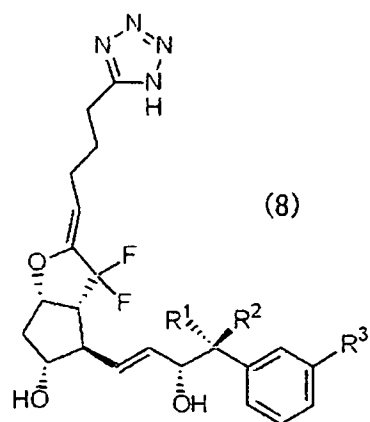
利用氟化反應所得到之二氟內酯類(3)，其後與磷烷類(4)起反應，而製得羥基受到保護之 PGI_2 衍生物(2)。磷烷

類(4)是可藉由對應之磷鹽類(5)，在不具活性溶媒中且鹼基存在下予以製造而生成磷烷類(4)，該磷烷類(4)較佳是不用單離即直接使用來與二氟內酯類(3)起維蒂希反應。磷烷類(4)及磷鹽類(5)之製造方法則可採用在 DE2242239 號說明書、DE2405255 號說明書等中所記載的方法。磷烷類(4)或磷鹽類(5)中的 R^6 是以苯基、甲苯基等芳基為佳，而以苯基為特佳。不具活性溶媒則可列舉出醚系溶媒、烴系溶媒、極性溶媒、水系溶媒、醇系溶媒或此等的混合溶媒等。

化合物(1)係可藉由將利用上述方法所得之羥基受到保護的 PGI_2 衍生物(2)之羥基保護基予以脫保護，而獲得之。

又，本發明之化合物(1)，由於其構造中具有不對稱碳原子，故存在有各種立體異構體、光學異構體，而本發明則是包含有此立體異構體、光學異構體以及其等混合物全部。

本發明之化合物(1)的具體例可列舉出以下述式(8)表示之化合物。



(本發明之化合物(1)的例子)

又，式(8)中之 R^1 、 R^2 及 R^3 則可以列舉出具有下述表

1 所示之構造的化合物。

【表 1】

	R ¹	R ²	R ³
化合物A	H	H	H
化合物B	H	H	Me
化合物C	H	H	Cl
化合物D	H	H	CF ₃
化合物E	Me	H	H
化合物F	Me	H	Me
化合物G	Me	H	Cl
化合物H	Me	H	CF ₃
化合物I	H	Me	H
化合物J	H	Me	Me
化合物K	H	Me	Cl
化合物L	H	Me	CF ₃
化合物M	Me	Me	H
化合物N	Me	Me	Me
化合物O	Me	Me	Cl
化合物P	Me	Me	CF ₃

(本發明化合物(1)的特性)

本發明之化合物(1)係在活體內難以代謝且安定性增高之 PGI₂ 衍生物。由於 PG 骨格之羧基被變換成四唑基，其難以受到已知作為 PG 等脂肪酸一般的代謝經路徑的 β 氧化代謝作用。因此，與 PG 骨格上具有羧基之化合物相比，其在血中半衰期長，而可以維持長時間的有效血中濃度。又，藉由如此增高在代謝上的安定性，可以改善藥物的生物利用率。

本發明之化合物(1)或其藥學上容許之鹽顯示出作為選擇性之 EP4 促效劑的作用。顯示出該作用之較佳化合物(1)的例子為與前述化合物(1)之較佳例相同。

(本發明之化合物(1)或其藥學上容許鹽類作為有效成分之醫藥)

本發明之醫藥係含有化合物(1)及/或藥學上容許之化合物(1)鹽類，其亦可進一步包含有作為藥劑上容許的擔體以及依情況而定之其他治療成分。

此外，本發明之醫藥係含有化合物(1)及/或藥學上容許之化合物(1)的鹽類或者其等水合物，其亦可進一步包含有藥劑上容許的擔體以及依情況而定之其他治療成分。

若將本發明之預防或治療劑投予患者時，1日之投予量是依患者年齡、體重、病況及重症度等而不同，通常是所希望的是以0.0001~10mg(較佳是0.01~1mg)量，1次或分成數次予以投藥。例如，經口投藥較佳是0.001~3mg，特佳是0.001~0.5mg。靜脈內投藥較佳則是0.0001~1mg，特佳則是0.001~0.1mg。其可依疾病或病況而作適當地增減。又，在投藥形態上，在注射劑的情況，亦希望有可以進行點滴持續投藥的情形。

作為醫藥使用之場合依經口的投藥、非經口的投藥(例如，血管(靜脈、動脈)內投藥、皮下投藥、直腸內投藥等)方式，而投藥至活體內。所希望的投藥形態例示有，諸如錠劑、膠囊劑、糖漿劑等經口投藥形態、溶液、乳劑、懸濁劑等液狀之注射劑、點滴劑、栓劑、點鼻劑、貼附劑、吸入劑等非經口投藥形態。特別想要的是經口投藥的方式。

前述投藥形態之製劑是在本發明之化合物(1)或其藥學的上容許的鹽類中，配合有通常之擔體、賦形劑、結合劑、

安定劑等製劑上必要的添加劑，而以一般方法進行製劑化所製得者。例如，製劑若為粉末、顆粒、錠劑等時，其可使用在固形製劑製造上適合之任何製藥擔體(例如，賦形劑、潤滑劑、崩壞劑、結合劑等)來予以製造。

此等賦形劑可為，諸如，不具活性之稀釋劑，例如，碳酸鈣、碳酸鈉、乳酸、磷酸鈣或磷酸鈉；顆粒化劑及崩壞劑，例如，玉米澱粉或藻酸；結合劑，例如，澱粉、明膠或阿拉伯膠；或潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。此等錠劑是可以沒有經過塗覆者，或者，此等錠劑利用已知技術進行塗覆者，俾使其延遲在胃腸道之崩壞及吸收並藉此賦予長時間下持續作用。例如，其可使用時間遲延材料，例如，單硬脂酸甘油酯或者二硬脂酸甘油酯。

又，本發明之化合物 (1)係可為不具活性固體稀釋劑，例如，與碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合而成之硬明膠膠囊。或者，其可與水混和性溶媒(例如，丙二醇、聚乙二醇及乙醇)，或者油媒質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合而得之軟明膠膠囊予以提供。

又，製劑係為糖漿或液劑時，可適當地選擇例如安定劑、懸濁化劑、矯味劑、芳香劑等來予以製造。製造注射劑時，鹽酸、氫氧化鈉、乳糖、乳酸鈉、酢酸、磷酸氫鈉、磷酸二氫鈉等 pH 調整劑、氯化鈉、葡萄糖等之類的張化劑作為有效成分，而被同時溶解於注射用蒸餾水，並將之調製成無菌。其亦可使用諸如丙二醇、聚乙二醇、橄欖油、乙醇、聚山梨醇酯 80 等不具活性之非水性稀釋劑而予以調

製。再者，其亦可進一步添加有甘露醇、糊精、環糊精、明膠等，進行真空凍結乾燥而作為使用時才溶解之注射劑。再者，其亦可藉由已知用來達成安定化及病巢到達性的方法，而調製成脂小體製劑、脂肪乳劑，以使用作為注射劑。

又，本發明可使用可可脂、脂肪酸之三甘油脂、脂肪酸之二甘油脂、脂肪酸之單甘油脂、聚乙二醇等栓劑用基劑調製出直腸內投藥的製劑。再者，可使用聚乙二醇、聚丙二醇、甘油、甘油明膠等水溶性基劑、白色凡士林、硬脂(hard fat)、石蠟、流動石蠟、塑性基材(Plastibase)、羊毛脂、精製羊毛脂等油性基劑等調製成適當的黏度，進而調製出直腸內注入軟膏。

本發明之化合物 (1)或其藥學容許之鹽類是可經局部地投藥至皮膚或黏膜，即經皮或經黏膜投藥。供此目的通常使用的劑型可列舉出凝膠、水凝膠、潔膚液、溶液、乳霜、軟膏、散布劑、敷料(dressing)劑、泡製劑、膜劑、皮膚貼片、歐布來特(oblaat)、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳化液等。通常擔體係可列舉出酒精、水、礦物油、流動石蠟、白色凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇等。

於前述投藥形態之任一者中使用且為改善其溶解度、溶解速度、生物利用性及安定性，本發明之化合物(1)係可以與環糊精及其適切的衍生物或含有聚乙二醇之聚合物等可溶性高分子單元相混合。例如，藥物-環糊精複合體等一般而言已被認為在大多的劑型及投藥路徑皆是有用的。內

含及非內含複合體任一者皆可使用。與藥物直接複合體化的其它方法，可為使用環糊精來作為補助添加劑，(即擔體、賦形劑或可溶化劑)。為了此等目的，一般是使用 α -、 β -及 γ -環糊精。

(本發明之化合物(1)之藥學上容許的鹽類)

本發明之化合物(1)之藥學上容許的鹽類係為該衍生物之四唑基部分與鹼性物質之鹽類，且為四唑基之氮原子被置換成陽離子之化合物。

該陽離子係為 Na^+ 、 K^+ 、等鹼金族陽離子、 $1/2\text{Ca}^{2+}$ 、 $1/2\text{Mg}^{2+}$ 、 $1/2\text{Zn}^{2+}$ 、 $1/3\text{Al}^{3+}$ 等非鹼金族之金屬陽離子、 NH_4^+ 、及三乙醇胺、二乙醇胺、乙醇胺、胺基丁三醇、離胺酸、精胺酸等有機胺或胺基酸之銨離子陽離子等。較佳的陽離子係為鈉離子與鉀離子。

更進一步詳言之，容許之鹽係指自容許之無毒鹽基所調製而得鹽類，作為含有無機鹽基及有機鹽基之藥劑。源自於藥學上容許之無毒無機鹽基之鹽類除前述鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋅鹽、鋁鹽、銨鹽等之外，可列舉出鋰鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、錳鹽、亞錳鹽(Mn^{+2})等鹽。在此等中是以鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及銨鹽為佳，而以鈉鹽與鉀鹽為特佳。源自於藥學上容許的無毒有機鹽基的鹽類包含有第1級、第2級及第3級胺、含有自然存在的置換胺之置換胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂之鹽類。前述之有機胺或胺基酸以外的具體例可列舉出異丙胺、二乙胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺、乙二胺、N,N'-二苯甲基

乙二胺、2-二乙胺乙醇、2-二甲胺乙醇、嗎啉、N-乙基-嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、還原葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海巴胺 (hydrabamine)、甲基還原葡糖胺、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌吟、可可豆鹼等。

(本發明之化合物(1)或其藥學上容許的鹽類作為有效成分之醫藥用途)

以本發明之化合物(1)或其藥學上容許的鹽類作為有效成分之醫藥是用於與 EP4 相關之疾病，較佳是適用於藉由選擇性 EP4 促效劑作用而可使得症狀緩和之疾病。具體而言，其對於免疫疾病、循環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、神經疾病或皮膚疾病是有用。

本發明之免疫疾病包含有肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、休葛蘭氏症(Sjögren syndrome)、類風溼性關節炎、系統性紅斑性狼瘡等自體免疫疾病、器官移植後之排斥反應等、氣喘、神經細胞壞死、關節炎、肺損害、肺纖維症、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器官疾病、肝損害、急性肝炎、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎)、腎衰竭、全身性炎症反應症候、敗血症、嗜血症候群、巨噬細菌活化症候群、史笛兒氏症(Still disease)、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、透析時之高細胞激素血症、多重器官衰竭、休克、乾癱等之免疫疾病或炎症性疾病。

本發明之消化道疾病係指：因物理性刺激、胃液等化學性刺激、非類固醇性抗炎症劑或類固醇等藥物性刺激、原因不明之免疫疾病或自體免疫疾病、精神疾病等，而在消化道上皮、黏膜、下部組織有炎症或潰瘍、黏膜上皮異常增殖及機能障害之疾病，包含消化道炎症性疾病及潰瘍性疾病。

該消化道之炎症性疾病包含有炎症性腸疾病，特別是潰瘍性大腸炎、伴隨有纖維化或潰瘍之非特異性肉芽腫性炎症性疾病的克隆氏病、腸管貝西氏病或單純性潰瘍。又，本發明之該潰瘍性疾病包含有口腔炎、口腔口瘡、食道炎、食道潰瘍、胃炎、胃潰瘍、小腸潰瘍。

再者，胃炎、胃潰瘍包含有藥劑性胃炎、胃潰瘍、酒精引起之胃炎、胃潰瘍，該藥劑性胃炎、胃潰瘍包含有因非類固醇性抗炎症劑所引起之胃炎或胃潰瘍。

又，小腸潰瘍包含有藥劑性小腸潰瘍、酒精引起之小腸潰瘍，該藥劑性小腸潰瘍包含有因非類固醇性抗炎症劑所引起之小腸潰瘍。

本發明之醫藥在作為潰瘍性大腸炎、克隆氏病、胃炎、胃潰瘍、小腸潰瘍之預防或治療上的醫藥是特別有用的。

該循環器官疾病或心臟疾病包含有動脈硬化症、狹心症、心肌梗塞、因腦出血造成之腦損害、由腦梗塞所造成之腦損害、因蜘蛛網膜下腔出血所造成之腦損害、肺動脈性肺高血壓症、末梢動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症或閉塞性血栓血管炎)及因末梢循環損害而有之各種症狀(伴隨著

腰部脊柱管狹窄症之間歇性跛行、下肢麻痺、雷諾式症、勃起不全、痔瘡等)。

呼吸器官疾病包含氣喘、肺傷害、肺纖維症、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器疾病。

神經疾病包含神經細胞壞死、肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、腦損害(腦出血、腦梗塞、以及因蜘蛛網膜下腔出血所造成之腦損害)。

眼部疾病包含青光眼、高眼壓。

腎臟疾病包含絲球體腎炎、糖尿病性腎症、IgA 腎症或者缺血-再灌流。

肝臟疾病包含肝炎、肝損害或者缺血-再灌流性肝損害。

骨骼疾病包含骨質疏鬆症、骨折或切骨術後之回復期。

皮膚疾病係包含褥瘡或創傷。

再者，以本發明之化合物(1)或其藥學上容許之鹽類作為有效成分的醫藥在即使作為禿頭症、脫毛症、子宮頸道熟化不全以及重聽(例、聲響之原因性重聽)之預防及／或治療劑亦是有用。

以下以列舉具體例來詳細說明本發明，但本發明不限於此等例子。

【實施例 1】

(2R)-2-(m-甲苯)丙酸甲酯之合成

在(2R)-2-(m-甲苯)丙酸 12.45g 中加入甲醇 14.83g、濃硫酸 6.46g，在回流下攪拌 6 小時。而後，以 10%碳酸鈉溶

液予以中和、己烷進行萃取。之後，在以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮因而得到標題化合物 12.79g。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3):\delta$

1.49(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 2.33(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.69(dd, $J=14.4, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.22(m, 4H).

【實施例 2】

(3R)-2-雜氧-3-(*m*-甲苯)丁基膦酸二甲酯合成

在甲基膦酸二甲酯 1.97g 加入四氫呋喃(THF)25mL，在冷卻至 -78°C 後，加入 *n*-丁基鋰(1.5M 己烷溶液)10mL、攪拌 1 小時。其後，在 -78°C 加入由實施例 1 所合成之甲酯{(2R)-2-(*m*-甲苯)丙酸甲酯}1.34g 之 THF(3.8mL)溶液，攪拌 2 小時。以 25mL 飽和碳酸氫鈉水溶液使反應停止，並以乙酸乙酯作萃取。而後，以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 5:1~1:5)進行純化，因而得到標題化合物 1.63g。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3):\delta$

1.39(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 2.34(s, 3H), 2.84(ddd, $J=22.3, 14.1, 0.6\text{Hz}$, 1H), 3.18(dd, $J=22.3, 14.1\text{Hz}$, 1H), 3.76(dd, $J=19.3, 11.1\text{Hz}$, 6H), 4.0(dd, $J=13.8, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.24(m, 4H).

【實施例 3】

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,4R)-3-雜氧-4-(*m*-甲基)-1-戊烯基]-7-苯甲醯氧基-2-雜氧-雙環[3.3.0]辛基-3-酮之合成

氫化鈉 (55%)8.75g 係被分散於 1,2-二甲氧基乙醇

[5]

(DME)300mL，並使之冰冷。在其中加入實施例 2 所合成之磷酸酯{(3R)-2-雜氧-3-(m-甲苯)丁基磷酸二甲酯}54.7g 的 DME(50mL)溶液，攪拌 1 小時。在上述溶液中加入(1S,5R,6R,7R)-6-甲醯基-7-苯甲醯基氧基-2-雜氧-雙環[3.3.0]辛基-3-酮 50.0g 之 DME(400mL)溶液，攪拌 1 小時後，以 350mL 之 10%食鹽水使反應停止，並以乙酸乙酯予以萃取。其後，以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。濃縮後之粗生成物在 t-丁基甲基醚中再結晶，因而得到出標題化合物 64.7g。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3):\delta$

1.39(d, J=7.0Hz, 3H), 2.20-2.28(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.34-2.41(m, 1H), 2.49-2.57(m, 1H), 2.76-2.85(m, 3H), 3.80(q, J=7.0Hz, 1H), 5.03(t, J=5.3Hz, 1H), 5.23(q, J=5.3Hz, 1H), 6.19(d, J=15.5Hz, 1H), 6.69(dd, J=15.6, 7.6Hz, 1H), 6.94-7.19(m, 4H), 7.42-7.95(m, 5H).

【實施例 4】

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-苯甲醯氧基-2-雜氧-雙環[3.3.0]辛基-3-酮的合成

由實施例 3 所合成之烯酮{(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,4R)-3-雜氧-4-(m-甲基)-1-戊烯基]-7-苯甲醯氧基-2-雜氧-雙環[3.3.0]辛基-3-酮}147.0g 的 THF(1480mL)溶液冷卻直到 -40°C ，加入(-)-B-氯二異苈烯基硼烷(1.7M 己烷溶液)721mL 後、在冰冷下攪拌 20 小時。加入丙酮 183mL 攪拌 3 小時後，加入碳酸氫鈉水溶液，以 t-

丁基甲基醚予以萃取。而後，以硫酸鎂乾燥後、減壓濃縮，因而得到粗製之標題化合物 649.9g。

【實施例 5】

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮的合成

實施例 4 所合成之粗製醇類 {(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮} 649.9g 溶解於甲醇 740mL，加入碳酸鉀 116.3g，在室溫下攪拌 17 小時。以乙酸調整成 pH 為 7 後，將甲醇蒸發，加入水，並以乙酸乙酯萃取。以矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯=4/1~0/1) 純化，因而得到標題化合物 22.3g。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.33(d, J=7.0Hz, 3H), 1.70(s, 1H(OH)), 1.86(ddd, J=11.3, 7.8, 3.2Hz, 1H), 2.07(d, J=4.4Hz, 1H(OH)), 2.13-2.23(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.35-2.44(m, 3H), 2.47(d, J=3.8Hz, 1H), 2.56(dd, J=18.2, 9.7Hz, 1H), 2.80(q, J=7.0Hz, 1H), 3.79-3.85(m, 1H), 4.12-4.16(m, 1H), 4.81(dt, J=7.0, 3.2Hz, 1H), 5.27(ddd, J=15.7, 8.5, 0.6Hz, 1H), 5.50(dd, J=15.2, 6.8Hz, 1H), 6.94-7.20(m, 4H).

【實施例 6】

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮的合成

室溫下在實施例 5 所合成之二醇
 {{{(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮}}988mg 之 N,N-二
 甲基甲醯胺(DMF)(10mL)溶液中加入 t-丁基二甲基矽烷氧
 化物 1.17g、咪唑 1.08g，攪拌 2 小時半。在飽和碳酸氫鈉
 水溶液中注入反應液，以己烷/乙酸乙酯=2/1 混合物予以萃
 取。用硫酸鎂乾燥後、減壓濃縮。以矽膠管柱層析法 (己
 烷/乙酸乙酯 20:1~10:1) 予以純化，因而合成出標題化合物
 1.56g。又，其構造特性係如下所示者。

¹H-NMR(CDCl₃): δ-0.09(d, J=6.4Hz, 6H), 0.02(d, J=2.4Hz, 6H),
 0.86(s, 9H), 0.89(s, 9H), 1.27(d, J=7.0Hz, 3H), 1.86-1.92(m, 1H), 1
 .96-2.02(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.31-2.47(m, 3H), 2.62-2.73(m, 2H)
 , 3.82(q, J=4.7Hz, 1H), 4.05(t, J=6.4Hz, 1H), 4.86(dt, J=8.0, 2.4Hz,
 1H), 5.16(dd, J=15.5, 7.4Hz, 1H), 5.30(dd, J=15.7, 6.3Hz, 1H), 6.9
 0-7.16(m, 4H).

【實施例 7】

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基
 -4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧
 -4,4-二氟-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮之合成

溴化錳 1.48g、N-氟苯磺醯亞胺 2.48g 加入四氫呋喃
 (THF)19mL 中攪拌 30 分鐘，並冷卻至 -78℃。加入實施例 6
 所合成之內酯 {(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-丁基二甲
 基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧
 基-2-雜氧-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮}0.5g 的 THF(5mL) 溶液，

而後，加入二(三甲基矽烷)醯胺鉀之甲苯溶液(0.5M、13mL)，花 3.5 小時予以昇溫直到為 0°C 為止。在飽和碳酸氫鈉水溶液中注入反應液，以己烷/乙酸乙酯=1/1 混合物予以萃取。用硫酸鎂乾燥後、減壓濃縮。以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 20:1)予以純化，因而合成出標題化合物 0.32g。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ -0.08-0.03(m,12H),0.82(s,9H),0.89(s,9H),1.28(d,J=7.0Hz,3H),1.70-1.77(m,1H),1.96-2.04(m,1H),2.31(s,3H),2.60-2.91(m,3H),3.82-3.87(m,1H),3.99-4.23(m,1H),5.00(t,J=6.4Hz,1H),5.06(dd,J=15.7,7.8Hz,1H),5.33(ddd,J=15.9,6.7,1.2Hz,1H),6.88-7.16(m,4H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$:-113.1(d,J=279.3Hz),-91.0(dd,J=279.3,25.9Hz)。

【實施例 8】

4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環 [3.3.0]辛-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷的合成

在 4-(四唑-5-基)丁基三苯磷溴化物 14.0g 之甲苯 (390mL)懸浮液加入雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀的甲苯溶液 (0.5M、120mL)，在 60°C 下攪拌 1 小時。在 -10°C 下加入實施例 7 所合成之二氟內酯

{(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮}4.32g 之甲苯(130mL)溶

液，一邊昇溫直到室溫一邊攪拌 18 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液使反應停止，以己烷/乙酸乙酯=1/1 混合物予以萃取。用硫酸鎂乾燥後、減壓濃縮。以矽膠管柱層析法（己烷/乙酸乙酯=5/1~0/1）予以純化，因而合成出標題化合物 4.1g。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ -0.14-0.01(m, 12H), 0.82(s, 9H), 0.89(s, 9H), 1.23-1.27(m, 3H), 1.82-2.09(m, 5H), 2.21-2.28(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.64-2.73(m, 2H), 2.93-2.97(m, 2H), 3.90(dd, $J=11.7, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.08-4.09(m, 1H), 4.84-4.87(m, 2H), 5.27(dd, $J=15.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.44(dd, $J=15.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 6.92-7.16(m, 4H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$: -112.3(d, $J=253.4\text{Hz}$), -81.4(dd, $J=253.4, 18.7\text{Hz}$)。

【實施例 9】

4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛基-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷的合成

在實施例 8 所合成之化合物 4.1g 中加入 THF 81mL、水 81mL、乙酸 244mL，在 35°C 攪拌 46 小時。加入水 500mL 並以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥後、減壓濃縮。以矽膠管柱層析法（己烷/乙酸乙酯=1/5~0/1）予以純化，在乙醚中進行再結晶，因而合成出標題化合物 1.1g。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ

1.30(d, J=7.0Hz, 3H), 1.69(dddd, J=14.6, 7.6, 3.0, 2.6Hz, 1H), 1.82-1.95(m, 2H), 2.10-2.16(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.31-2.41(m, 2H), 2.48-2.56(m, 1H), 2.72(q, J=7.0Hz, 1H), 2.93(t, J=7.6Hz, 2H), 3.78(q, J=7.6Hz, 1H), 4.04-4.10(m, 1H), 4.69(dt, J=6.48, 2.96Hz, 1H), 4.79(dt, J=7.6, 5.0Hz, 1H), 5.36-5.46(m, 2H), 6.95-7.13(m, 4H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: -116.6(d, J=250.5Hz), -84.8(ddd, J=251.9, 17.3, 14.4Hz)。

【實施例 10】

2-雜氧-3-(m-甲苯)丁基膦酸二甲酯的合成

使用為消旋體之 2-(m-甲苯)丙酸，以相同於實施例 1~2 之方法合成標題化合物。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.39(d, J=7.2Hz, 3H), 2.34(s, 3H), 2.83(dd, J=22.4, 14.4Hz, 1H), 3.18(dd, J=22.4, 14.0Hz, 1H), 3.76(dd, J=19.6, 11.2Hz, 6H), 3.99(dd, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 7.01-7.27(m, 4H).

【實施例 11】

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮之合成

使用為消旋體之 2-雜氧-3-(m-甲苯)丁基膦酸二甲酯，以相同於實施例 3~6 之方法合成標題化合物。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ -0.20-0.10(m, 12H), 0.80-0.90(m, 18H), 1.18-1.28(m, 3H), 1.85-2.20(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.30-2.80(m, 5

H), 3.80-4.15(m, 2H), 4.81-4.95(m, 1H), 5.12-5.42(m, 2H), 6.88-7.20(m, 4H).

【實施例 12】

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮之合成

使用實施例 11 所合成之

(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮，以相同於實施例 7 之方法合成標題化合物。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ -0.20-0.05(m, 12H), 0.80-0.90(m, 18H), 1.19-1.29(m, 3H), 1.70-2.10(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.60-3.05(m, 3H), 3.84-4.12(m, 2H), 4.95-5.50(m, 3H), 6.85-7.20(m, 4H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3): -113.6--112.8(\text{m}), -91.7--90.6(\text{m})$ 。

【實施例 13】

4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環 [3.3.0]辛-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷的合成

使用實施例 12 所合成之(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7-t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮，以相同於實施例 8 之方法合成標題化合物。又，其構造特

性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ -0.15-0.05(m,12H),0.80-0.89(m,18H),
1.20-1.28(m,3H),1.80-3.05(m,14H),3.90-4.15(m,2H),4.85-4.9
5(m,2H),5.23-5.58(m,2H),6.90-7.20(m,4H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$:-113.0--111.3(m),-82.0--80.7(m)。

【實施例 14】

4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-羥基-4-(m-甲苯)-1-
戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛-3-亞
基]-1-(四唑-5-基)丁烷的合成

使用實施例 13 所合成之 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-
[(1E,3R,4RS)-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯
基]-7- t-丁基二甲基矽烷氧基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環 [3.3.0]
辛基-3-酮]-1-(四唑-5-基)丁烷，以相同於實施例 9 之方法合
成標題化合物。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.15-1.35(m,3H),1.80-3.00(m,11H),
2.29(s,3H),4.05-4.20(m,2H),4.75-4.85(m,2H),5.35-5.70(m,2
H),6.95-7.25(m,4H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$:-114.5--112.7(m),-83.5--81.8(m)。

【實施例 15】

5-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-羥基-4-(m-甲苯)-1-
戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛基-3-亞基]
戊酸(碳酸體)的合成

利用實施例 12 所合成之 1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)
-3-t-丁基二甲基矽烷氧基-4-(m-甲苯)-1-戊烯基]-7- t-丁基

二甲基矽烷氧基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環 [3.3.0]辛基-3-酮與(4-羧基丁基)三苯磷溴化物，以相同於實施例 8~9 之方法合成標題化合物。又，其構造特性係如下所示者。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 1.17-1.30(m,3H),1.63-2.79(m,11H),2.29(s,3H),3.75-4.12(m,2H),4.66-4.85(m,2H),5.40-5.58(m,2H),6.95-7.15(m,4H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$:-118.3--117.7(d, $J=250.4\text{Hz}$),-86.1-85.3(m)。

【實施例 16】

本發明化合物之試管內代謝安定性

將表 1 所記載之本發明化合物 F 與化合物 J 的混合物(F:J=52:41，實施例 14 所合成者)、化合物 F 與化合物 J 之在第 1 位置上的四唑基被置換成羧酸之化合物的混合物(稱為碳酸體，F:J=54:34，實施例 15 所合成)進行試驗。

首先，大鼠肝臟依下述文獻 A 而調製出粒線體餾分。參考 YAMAGUCHI 等人在下述文獻 B、C 所記載的方法，檢討 NADPH 非依賴型 β 氧化反應。反應是在 37°C 進行 30 分間，以加入適當內部標準物質之甲醇溶液使反應停止。各化合物使用高分解能液相層析質量分析裝置(LC-MS/MS)並利用內部標準法予以定量。在粒腺體餾分中代謝反應後，化合物 F、J 及其等碳酸體等化合物殘存率是以實施三次的平均 \pm 標準偏差顯示於下記表 2。

【表 2】

β 氧化反應之親代化合物之殘存率

化合物	殘存率(%)
化合物 F	91.6±6.8
化合物 J	90.1±6.9
化合物 F 的碳酸體	27.8±2.2
化合物 J 的碳酸體	44.1±2.1

由上述表 2 明顯可知，本發明之代表化合物 F 或化合物 J 顯示在粒腺體餾分中不會受到 β 氧化作用。

文獻

A) 社團法人日本生化學會編集、生化學實驗講座 12 能量代謝與活體內氧化(上)、東京化學同人、P217-218、第 1 版第 2 刷 1979 年 7 月 11 日發行。

B) Drug Metabolism And Disposition 23(11): 1195-1201, 1995.

C) Xenobiotica 26(6): 613-626, 1996.

【實施例 17】

大鼠靜脈內投予後血中藥物動態

為了確定本發明化合物之活體內代謝的安定性，大鼠內靜脈內投予來進行血中藥物動態之評價。6 週大的雄性大鼠(體重 160~180g)以 1 週期間予以馴化，並使用被判斷是健康之動物。表 1 所記載之本發明化合物 F 與化合物 J 的混合物(F:J=52:41)、化合物 F 與化合物 J 之碳酸體(F:J=54:34)、化合物 F(實施例 9 所合成者)以少量的乙醇予以溶解，而後添加生理食鹽水，調製出被測驗之化合物溶液。對經施予淺乙醚麻醉之非絕食性大鼠自其大腿靜脈以 1mL/kg 之量瞬時靜脈內投予該被測驗化合物溶液。投藥後

5、15、30、45、60、90 及 120 分鐘時由尾靜脈採取靜脈血。混合肝素，以離心分離(3000rpm, 4°C, 15 分鐘方式)得到血漿。血漿中化合物濃度則使用 LC-MS/MS 並利用內標準法而予以測定。本分析法之定量範圍是在 0.1~100ng/mL。所得到之化合物濃度利用藥物動態解析軟體 WinNonlin (ver.3.3)依各個個體作非模型解析，而得到各群 3 隻之平均±標準偏差。消失相所可觀察到之半衰期($t_{1/2}$)是顯示於下述表 3。

【表 3】

在大鼠靜脈內投與後之消失相中所觀察到之半衰期

被測試化合物	投與量	$t_{1/2}$ (min)
以異構物混合物投予化合物 F	50 μ g/kg(異構物混合物)	115 \pm 31
以異構物混合物投予化合物 J	50 μ g/kg(異構物混合物)	77 \pm 19
化合物 F	50 μ g/kg(異構物混合物)	158 \pm 15
以異構物混合物投予化合物 F 之碳酸體	50 μ g/kg(異構物混合物)	9.6 \pm 1.7
以異構物混合物投予化合物 J 之碳酸體	50 μ g/kg(異構物混合物)	8.9 \pm 0.3

由述表 3 明顯可知，本發明之代表化合物 F 或化合物 J 之 $t_{1/2}$ 為 1~2 小時，與未滿 10 分鐘的碳酸體相較，大幅延長，此顯示其具有優異性的代謝安定性。

【實施例 18】

受體結合性

對本發明之化合物 F 與 J 的 PG 受體結合性作評價。化合物 F 是使用實施例 9 所合成者，而化合物 J 則為實施例 14 所合成者經管柱分離精製而調製成者(以下之實施例亦

是使用相同的調製物)。將小鼠之 EP4、人 EP1-4 及人 IP 的基因導入 COS-7 細胞中，使其強制表現出受體，並回收細胞膜。對 EP 而言使用氙標識 PGE₂，而對 IP 而言使用氙標識伊洛前列素(iloprost)，作為標識配位子。依據習知方法，得到解離常數 K_d 值後，求出各個被測驗化合物之結合阻礙常數 K_i 值。對 EP 使用 PGE₂ 而對 IP 則使用貝前列腺素鈉鹽 (Beraprost sodium BPS) 作為比較對照。

其結果為解離定數係接近於文獻值。如表 4 所示者，PGE₂ 是同樣地結合到 EP1-4，此等對於 EP 亞型是不具有選擇性的。BPS 則是選擇性地結合至 IP。化合物 F 與 J 會結合到小鼠以及人的 EP4。化合物 F 對人 EP4 結合性是其對於人 EP1、EP2 及 EP3 受體之結合強 60 倍以上，再者，其與 IP 相比，則強 100 倍以上。化合物 J 對人 EP4 之結合性與其對人 IP 之結合性相比，強 40 倍。

【表 4】

被測驗化合物對各種受體之結合活性

被測驗 化合物	Ki 值(nmol/L)					
	小鼠 EP 4	人 EP1	人 EP2	人 EP3	人 EP4	人 IP
PEG ₂	2.6	2.9	6.0	2.1	1.1	-
BPS	-	942	4989	946	6148	160
化合物 F	68	610	570	410	6.6	670
化合物 J	590	4600	5400	1500	83	3400

【實施例 19】

促效劑活性

依據一般的方法對本發明之化合物 F 與化合物 J 的 EP4 促效劑活性作評價。簡述之，將人 EP4 之基因與 CRE-LUC 報導基因導入 COS-7 細胞中，1 天後，添加被測驗之化合物，培養 3 小時。將細胞洗淨，加入發光基質，測定發光強度以當作為促效劑活性。比較對照則是使用 PGE₂，並以其最大活性當作 100%，算出顯示出 50% 之作用的濃度 (EC₅₀) 來比較被測驗化合物之促效劑活性效果。

其結果則如表 5 所示者，化合物 F 與 J 為 EP4 促效劑。

【表 5】

被測驗化合物之 EP4 活性

被測驗化合物	EC ₅₀ (nmol/L)
	EP4
PEG ₂	0.68
BPS	>1000
化合物 F	3.33
化合物 J	440

(值為 3 個例的幾何平均值)

【實施例 20】

有關血小板凝集之抑制效果

化合物 F 及 J 以及其等碳酸體對於血小板凝集之抑制效果進行評價。碳酸體係為實施例 15 所合成者，經管柱分離精製調製得到者。由 3 名健康人中採取以檸檬酸鈉作為抗凝血劑之血液，調製出富含血小板之血漿(platelet rich plasma)。富含血小板之血漿以生理食鹽水或被測驗化合物處理，2 分鐘後以腺核苷二磷酸 (ADP、終濃度 10 μ mol/L) 引起血小板凝集，並利用血小板凝集能測定裝置(比濁色法) 予以記錄。生理食鹽水處理群中最大凝集率作為 100%，算出其抑制 50% 抑制之被測驗化合物之濃度(IC₅₀)，來調查出其抑制效果。

其結果，如表 6 所示者，化合物 F 或 J 與屬於 IP 促效劑之 BPS 或碳酸體相比，具有相當弱的凝集抑制效果。

【表 6】

被測驗化合物之人類血小板凝集抑制效果

被測驗化合物	IC ₅₀ (nmol/L)
BPS	36
化合物 F	917
化合物 J	2725
化合物 F 之碳酸體	120
化合物 J 之碳酸體	190

(值為 3 個例的幾何平均值)

【實施例 21】

對於小鼠之血壓與跳數的影響

購入 ICR 小鼠、雄性、5 週大(日本 SLC 公司，經 6 日

151

的馴化飼育後使用於試驗中。處置與測定係為在異氟烷吸入麻醉下(麻醉導入 2.5%、麻醉維持 1.8-2.1%)並使用體溫控制器(ATC-402、UNIQUE MEDICAL CO.,Ltd)一邊保持體溫在 37°C 一邊進行之。左大腿靜脈插入導管作為藥物投予路徑，右大腿動脈插入導管並連接到壓力轉換器記錄循環動態之各個參數。化合物 F、化合物 F 之碳酸體及 BPS 則以 0.01mg/5mL/kg 之用量進行靜脈內投予，以循環動態解析軟體(フラクレット、大日本住友製藥)評價其所影響到之平均血壓心跳數。對照群中則是以溶媒(1.2%乙醇溶液)5mL/kg 下進行同樣的靜脈內投予。結果顯示藥物投予前後各參數之變化率。各群使用 3~6 隻之動物，結果是以平均±標準偏差來表現之。

其結果為，溶媒並沒有造成平均血壓的變化，而化合物 F 之碳酸體及 BPS 則在投予 1 分鐘後就使血壓顯著地降低，其最大降低率分別為 45%及 38% (第 1A 圖)。此血壓降低在 10 分鐘後就回復，但心跳數顯示出上昇傾向且即便是 10 分鐘後亦是高值(第 1B 圖)。另一方面，化合物 F 所造成之最大降低率為 16.2%，並沒有顯著意義 (第 1A 圖)。又，化合物 F 並不會影響到心跳數 (第 1B 圖)。因此，化合物 F 對於血壓及心跳數的影響是相較於碳酸體或身為 IP 促效劑之 BPS 是相當弱的。

【實施例 22】

對於炎症性細胞激素之生成的抑制效果

使用人末梢血液試管內檢討化合物 F 及 J 之抗炎症效

果。採取健康人 3 名之血液，調製出 CD4 陽性 T 細胞。添加抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體，24 時間後用 ELISA 測定游離於培養基中之 IL-2 及 TNF- α 量。再者，所採取之全血以培養基稀釋，異氟烷處理，除了抑制內因性 PGE₂ 生成，添加脂多醣，48 小時間後，以 ELISA 測定游離在培養基之 IP-10 量。在任何一種情況下，皆是在刺激 30 分鐘前添加被測驗化合物。溶媒對照群之生成量為 100%，以其抑制 50% 之濃度作為 IC₅₀。

其結果係如表 7 所示者，PGE₂ 與化合物 F 在極低濃度下就對於炎症性細胞激素 IL-2、TNF- α 及 IP-10 之生成具有強抑制作用。化合物 J，若與化合物 F 相比較，雖是比較弱，但同樣地可抑制細胞激素生成。任何一種化合物皆反映出 EP4 結合活性與 EP4 促效劑活性。

如此所示者，以化合物 F 為起始之本發明化合物，儘管其為 PGI₂ 衍生物，其大幅減弱被認為是 C-1 碳酸體之 IP 促效劑活性，而為 EP4 選擇性促效劑。本發明之化合物在臨床上，對於 EP4 促效劑可奏效之疾病群是可期待作為同樣的藥效。相對的，該化合物因 IP 促效劑作用所帶有之對循環器系的作用是相當弱，較不用擔心出血、低血壓、心悸亢進、顏面紅潮等副作用。例如，炎症性腸疾病係為伴隨著腸道出血之疾病，故使 IP 促效劑作用減弱是相當重要。使用化合物 F，以炎症性腸疾病為起始而檢討在各種病態模式下本發明之化合物的藥效。

【表 7】

被測驗化合物之 EP4 活性

被測驗化合物	IC ₅₀ (nmol/L)		
	IL-2	TNF- α	IP-10
PEG ₂	0.062	0.447	0.168
化合物 F	0.509	1.254	1.144
化合物 J	64.0	89.5	102

【實施例 23】

對於小鼠聚葡萄糖(dextran)硫酸鈉誘發大腸炎模式的預防效果

在聚葡萄糖(dextran)硫酸鈉誘發大腸炎模式下對化合物 F 對於潰瘍性大腸炎的預防效果進行檢討。本模式具有局限於大腸之炎症，並誘發腹瀉或血便，而為與臨床上潰瘍性大腸炎十分相似的病態(參照:文獻 D、E)。

購入 BALB/c 系小鼠、雌性、6 週大(日本 SLC 公司 (Japan SLC, Inc.))，經 1 週的馴化飼育後使用於試驗中。排除正常群，藉由 9 日期間使其等自由飲用被調製成 2.2w/v%之聚葡萄糖(dextran)硫酸鈉 (簡稱 DSS, MP Biochemicals, M.W. 36,000 - 50,000, 貨號 3439J)溶液的飲水誘發大腸炎。化合物 F 以 0.1、0.3 及 1mg/kg 之用量，自 DSS 飲水開始日(第 0 日)起直到解剖檢視日(第 9 日目)之前一天為止連日經口投予 1 天 1 次。對於對照群則以溶媒 (1vol%乙醇溶液)10mL/kg 進行同樣的經口投予。

小鼠的糞便在預備的檢討中了解到，該糞便之水分量及其形狀之相關事宜。在此，為了顯示腹瀉的程度，糞便

以 6 段階(即、正常(0 點)、球狀糞在 5 成以上(1 點)、香蕉狀糞便低於 5 成 (2 點)、香蕉狀糞便在 5 成以上(3 點)、泥狀糞便(4 點)、水樣糞便(6 點))來進行評點(軟便分數)。糞便潛血(含有出血)分數則使用糞便潛血載片(SLIDE) 5 鹽野義 II(鹽野義製藥)，其程度係分成 6 段階(即，陰性(載片的顏色黃色完全無變化、0 點)、弱陽性(少許的青綠色、1 點)、陽性(青綠色、2 點)、中等度陽性(明確的青綠色、3 點)、強陽性(呈色試藥馬上為深青色、4 點)、肛門出血(5 點)來進行評點。軟便分數與潛血分數之合計值作為排便障礙分數。各群使用 8~10 隻之動物，其結果是以平均±標準偏差加以顯示。

其結果為，體重任一群皆自始自終皆沒有差異，皆是緩慢增加。對照群在 DSS 飲水開始第 4 日以後顯示出明顯的軟便及潛血便。解剖檢驗日(第 9 日)則顯示，其大腸長度與正常群相比顯短縮。化合物 F 則對於排便障礙分數的上昇顯示出具有用量依存關係之抑制效果，0.1mg/kg 下有抑制傾向、0.3 及 1mg/kg 下則是有意義的(第 2A 圖)。又，即使是對大腸短縮，其被認為同樣地具有用量依存關係的抑制效果(第 2B 圖)。因此，化合物 F 明確地可以預防潰瘍性大腸炎之發生。

文獻

D)Lab. Invest. 69(2): 238-249, 1993

E)Inflamm Res. 45(4): 181-191, 1996

【實施例 24】

【5】

IP 促效劑對於小鼠聚葡萄糖(dextran)硫酸鈉誘發大腸炎模式的預防效果

IP 促效劑對於本病態模式是否具有效果，是以身為選擇性 IP 促效劑之 BPS 來進行檢討。

購入 C57BL/6 系小鼠、雌性、6 週大(日本 SLC 公司 (Japan SLC, Inc.))，經 1 週的馴化飼育後使用於試驗中。排除正常群，藉由 1 週期間使其等自由飲用 3 或 2w/v%DSS (MP Biochemicals、各自貨號為 5653H 及 5464H)溶液而誘發大腸炎。BPS 以 0.3mg/kg 之用量、化合物 F 以 0.3 及 1mg/kg 之用量，而自 DSS 飲水開始日(0 日目)起直到解剖檢視日之前一天為止連日經口投予 1 天 1 次。對於對照群則以溶媒(1vol%乙醇溶液)10mL/kg 進行同樣的經口投予。糞便之硬度為正常(0 點)、一部軟便(1 點)、軟便(2 點)、腹瀉(4 點)來進行評價，血便則以正常(0 點)、一部血便(1 點)、血便(2 點)、除了血便還有肛門出血(4 點)來進行評價，求出其等合計值(最大 8 點)，而作為排便障礙分數。再者，亦以同於實施例 23 方式測定大腸之長度。各群使用 6~10 隻動物，結果以平均±標準偏差表現之。其結果為，屬 IP 促效劑之 BPS 不僅對排便障礙分數無效，反而顯示出使其惡化之傾向，在大腸短縮上亦沒有顯示出任何效果(第 3A、3C 圖)。但是，化合物 F 則與實施例 23 同樣地顯示出對於大腸炎之發症具有優異之預防效果(第 3B、3D 圖)。因此，治療效果是藉由 EP4 促效劑作用所產生者，且其 IP 促效劑作用亦是相當弱。因此，其為選擇性 EP4 促效劑是重要的。

【實施例 25】

對於大鼠聚葡萄糖(dextran)硫酸鈉誘發大腸炎模式的預防效果

化合物 F 在大鼠中對於大腸炎的預防效果亦進行檢討。購入 SD 系大鼠、雄性、7 週大、體重 210g~240g 前後(Charles River Laboratories)，經 1 週的馴化飼育後使用於試驗中。排除正常群，藉由 8 日期間使其等自由飲用被調製成 5.5w/v%之 DSS(MP Biochemicals, M.W. 36,000 - 50,000, 貨號 4556J)溶液的飲水誘發大腸炎。化合物 F 以 0.3 mg/kg、1mg/kg、3mg/kg 之用量，自 DSS 飲水開始前一天起直到解剖檢視日之前一天(DSS 飲水第 7 日)為止連日經口投予，1 天 1 次。對於對照群則以溶媒(1 vol%乙醇溶液)5mL/kg 進行同樣的經口投予。

DSS 飲水開始第 8 日將 1.25w/v%之伊凡氏藍(Evans blue)溶液以 0.2mL/100g 自尾靜脈予以投藥，30 分後在乙醚麻醉下開腹使其放血致死。其後，摘出自盲腸正下方到肛門為止的大腸，以游標卡尺測定其長度。大腸在內容物除去後，自肛門 7cm 之組織利用生理食鹽液清洗 3 次後，用真空泵乾燥一晚。第二天測定其乾燥重量後、添加甲醯胺 2mL，在 50°C 下經過一晚抽出色素、在 620nm 下測定其程度。利用伊凡氏藍標準液作為出檢量線，算出 1g 中之大腸組織的伊凡氏藍量(mg)，評價此程度作為大腸組織之傷害。

為了顯示腹瀉的程度，糞便以 6 段階(即、正常(0 點)、

球狀糞在 5 成以上(1 點)、香蕉狀糞便低於 5 成 (2 點)、香蕉狀糞便在 5 成以上(3 點)、泥狀糞便(4 點)、水樣糞便(6 點))來進行評點(軟便分數)。潛血分數則以實施例 23 所記載之方法進行評價。軟便分數與潛血分數之合計值作為排便障礙分數。各群使用 7~10 隻動物，其結果是以平均±標準偏差加以顯示。

其結果為，對照群之體重自始自終是緩慢增加，但與正常群相比，是顯著地向低值推移。排便障礙分數自 DSS 飲水開始第 1 日就顯著地增加。又，解剖檢驗日(第 8 日)下，大腸被認為有明顯的組織傷害，亦被認為有顯著的短縮。相對於此，化合物 F 對投予 1mg/kg 及 3mg/kg 任一者皆顯示出有顯著的抑制傾向或有顯著的抑制效果 (第 4A、4B 與 4C 圖)。即，由此可了解到化合物 F 可藉由預防大腸潰瘍發生且使器官機能正常化，而抑制腹瀉或血便之症狀。

【實施例 26】

對於小鼠聚葡萄糖(dextran)硫酸鈉誘發大腸炎之寬解/再復發的治療效果

其次，以慢性模式就化合物 F 對大腸炎之治療效果進行檢討。購入 BALB/c 系小鼠、雌性、6 週大、體重 20g 前後(日本 SLC 公司)，經 1 週的馴化飼育後使用於試驗中。將小鼠分成大腸炎誘發群與正常群後，大腸炎誘發群是使用自由飲用 2.6w/v%之 DSS(MP Biochemicals, M.W. 36,000 - 50,000，貨號. 4556J)溶液的飲水來誘發大腸炎。實施例 23 所定義之大腸炎誘發群之排便障礙分數達到 4.5 之第 8

日，將小鼠分成對照群、1mg/kg 之化合物 F 投與群、100mg/kg 柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine)(SIGMA、貨號 085K1930，以下簡稱 SASP)投與群，DSS 溶液交換成蒸餾水，在其後的 9 日間使其等飲用(此為寬解期)。分群後，3~4 日每一個評價一次排便分數，在對照群之分數約為 1 之時點再使其飲用 DSS 溶液，使其病態再發生(此稱為再復發期)。以此等寬解與再復發作為 1 循環，反覆進行 5 循環。但是，第 5 循環僅實施寬解期。

自第一次寬解期(2.6w/v%DSS 之飲水開始第 8 日)至第 5 次之寬解期(2.6w/v%DSS 之飲水開始第 57 日)為止的 50 日，連日以每日 1 次經口投與 1mg/kg 之化合物 F 及 100mg/kg 之 SASP。對照群則是經口投與 10mL/kg 溶媒(1vol%乙醇液)。寬解率，是以各寬解期最終日之軟便分數及潛血分數同時達到 0 之個體作為寬解、各群中寬解個體數目之比例作為寬解率(%)而予以算出。各群使用 8~10 匹，結果是以平均值表現。

其結果為，對照群之排便障礙分數在再復發期中上昇，而在寬解期下降，但與正常群相比，終始皆是顯著有變高(第 5 圖)。寬解率，5 次寬解期之平均值為 35.5%(表 8)。化合物 F 則為寬解期之排便分數在早期就已降低，又再復發期中可抑制該分數之上昇。又，在任一個之寬解期的寬解率皆顯示在 60%以上，且平均為 66.0%，若與對照群相比，明顯為高。另一方面，SASP 則寬解期及再燃期任一者皆沒有顯示出對排便分數有明顯的效果。再者，寬解

率在第 1、3 及 4 循環下僅有顯示出比對照群為高之值，但在第 2 及 5 循環時反而顯示為低，平均值則與對照群同等。

如上所述，化合物 F 不僅是有預防效果，亦有治療效果，且顯示出寬解維持效果。再者，相較於臨床上使用的 SASP，其效果被認為是具有遠優於 SASP 者。

【表 8】

對小鼠 DDS 大腸炎之寬解/再復發的模式之寬解率

處置	例數	第 1 循環	第 2 循環	第 3 循環	第 4 循環	第 5 循環	平均
對照	9	33.3	66.7	11.1	33.3	33.3	35.5
化合物 F (1mg/kg)	10	60.0	80.0	70.0	60.0	60.0	66.0
SASP (100mg/kg)	8	50.0	50.0	37.5	50.0	12.5	40.0

【實施例 27】

對於小鼠 CD4⁺CD25⁻T 細胞移入腸炎的預防效果

對於屬炎症性腸疾病中之一種病態的克隆氏病效果進行檢討。T 淋巴球移入模式已知是作為克隆氏病模式，且會發展出慢性胃炎或腸炎之症狀(參照:文獻 F、G、H)。又，其亦被認是伴隨著 T 淋巴球活性化而生成之類似於腸潰瘍之腸管貝西氏病・單純性潰瘍的病態模式(參照:文獻 I、J)。

購入 BALB/cA Jcl 系小鼠、雌性、6 週大、體重 19~23g(CLEA Japan, Inc.)及 C.B-17/Icr-scid 系小鼠、雌性、6 週大(CLEA Japan, Inc.)經 1 週馴化飼育後使用於試驗中。

BALB/cA Jcl 系小鼠在乙醚麻醉下開腹後，由腹部大動靜脈放血使其死亡，取出脾臟。由脾臟調製出脾細胞，使用 CD4⁺T 細胞單離套組 (No.130-090-860、ミルキーバイ

オテク株式會社)及 CD25-生物素抗體(No.130-092-569、ミルキーバイオテク株式會社)，調製出 CD4⁺CD25⁻T 細胞。細胞之分離則是使用 The autoMACS 分離儀 (ミルキーバイオテク株式會社)來進行。分離出來的 CD4⁺CD25⁻T 細胞則懸浮於生理磷酸緩衝液，在 1 匹 C.B-17/Icr-scid 小鼠中腹腔內投予 2.5×10^5 細胞，因而誘發大腸炎。

化合物 F 或去氫皮質醇分別以 1mg/kg 量在 CD4⁺CD25⁻T 細胞移入 5 小時間之前作第一次投藥，以後的 20 日連續地 1 天 1 次經口投藥。對照群則經口投予 10mL/kg 之溶媒(1vol%乙醇液)。病態評價項目係為對軟便分數(0~5 點)、便潛血分數(0~4 點)及體重減少分數(0~5 點)作評分，其總合作為疾病活性之指數分數(以下簡稱 DAI 分數:最高分數 14)。軟便分數為糞便為硬的是正常(0 點)、只有一點點軟 (1 點)、稍稍軟(2 點)，軟(3 點)，相當軟(4 點)及與腹瀉(5 點)來作評分。便潛血分數則與實施例 18 作同樣的評價。體重減少分數則以體重變化為體重增加 (0 點)、體重變化為小於 3%之減少(1 點)、體重變化為 3%以上但小於 6%之減少(2 點)、體重變化為 6%以上但小於 9%之減少(3 點)、體重變化為 9%以上而小於 12%之減少(4 點)、體重變化為 12%以上之減少(5 點)來作評分。各群使用 8~10 匹，結果是以平均值表現。

其結果為對照群之軟便分數及便潛血分數在 T 細胞移入 12 日後開始明顯增加，且體重減少分數在第 19 天明顯增加，在 21 日後任一者皆是約呈最大。化合物 F 則會如第

6A 圖所示者抑制軟便分數及如第 6B 圖所示者抑制便潛血分數之增加，直到約一半為止，且如第 6C 圖所示者，其約可完全抑制體重減少分數之增加。另一方面，去氫皮質醇則如第 6B 圖所示者，對於便潛血分數之增加顯示出與化合物 F 投予差不多同程度之抑制作用，但如第 6A 圖所示者，其對於軟便分數，在第 21 天並沒有顯示出明確之效果。又，如第 6C 圖所示者，體重減少分數自始自終其較對照群向更高的值上推移，明顯可知去氫皮質醇會使之惡化。如第 6D 圖所示者，就 DAI 分數而言，化合物 F 相較於去氫皮質醇，綜合而言是顯示出優異性的。

據此，化合物 F 不僅是潰瘍性大腸炎，與對於針對克隆氏病、腸管貝西氏病・單純性潰瘍之病態之既有治療藥相較，具有優異的抑制作。

文獻

F)Immunol Rev., 182:190-200, 2001.

G)Int. Immunopharmacol., 6(8):1341-1354, 2006.

H)J. Immunol. 160(3):1212-1218, 1998.

I)Clin. Exp. Immunol 139(2): 371- 378, 2005.

J)Histopathology 45(4):377-383, 2004.

【實施例 28】

對於大鼠乙醇誘發胃黏膜傷害模式的效果

利用大鼠乙醇誘發胃黏膜傷害模式，就化合物 F 對於胃黏膜傷害之抑制效果進行檢討。本模式是多使用作為伴隨有鬱血性黏膜傷害之人類急性胃炎的動物模式（文獻

K)。

SD 系大鼠、雄性、7 週大(Charles River) 透過 Oriental BioService 公司購入經 1 週馴化飼育後使用於試驗中。大鼠以體重作指標進行分群，自試驗前一天開始移到已敷有金網之清潔的籠子中，使其絕食 19 小時 (絕食 16 時間後，再進行 3 時間絕水)後，整群經口投予乙醇 (特級、NACALAI TESQUE, INC.、貨號 V8A5862)1.5mL，以誘發胃黏膜傷害。化合物 F 則是以 0.01、0.1 及 1mg/kg 之用量在胃黏膜傷害誘發 30 分鐘前分別以 5mL/kg 之容量進行經口投藥。對照群則以溶媒(1vol%乙醇液)為 5mL/kg 下進行同樣的經口投藥。各群使用 8 匹動物。

大鼠，在乙醇投藥 1 小時用乙醚麻醉下藉由腹部大動靜脈放血而使之死亡，取出胃。所取出之胃馬上用 2vol% 中性福馬林溶液 6mL 填充固定 15 分鐘。將該胃自噴門部至幽門部為止沿著大彎中央部切開，並使之伸展於乙烯氣板上。利用實體顯微鏡測定各潰瘍之長與寬，並算出面積，此等合計值作為總潰瘍面積。

其結果為，對照群之總潰瘍面積的平均值為 103mm^2 。化合物 F 則自 0.01mg/kg 開始以用量依存關係呈有顯著性的潰瘍面積縮小作用，投予 1mg/kg 則可差不多可使其完全縮小(第 7 圖)。因此，化合物 F 可抑制胃黏膜傷害。

文獻

K)Dig Dis Sci. 31(2 Suppl),81S-85S.1986

【實施例 29】

ESF

對於大鼠吲哚美西辛(indomethacin)誘發小腸傷害模式的效
果

利用大鼠吲哚美西辛(indomethacin)誘發小腸傷害模
式，對於化合物 F 對小腸傷害之抑制效果進行檢討。已知
非類固醇系抗炎症劑(NSAIDs)之投藥對人體而言會引起小
腸之出血性傷害。本模式是藉由在大鼠上投藥以屬於非類
固醇系抗炎症劑(NSAIDs)的吲哚美西辛作為誘發腸黏膜傷
害當作特徵，而顯示出人類 NSAIDs 起因性小腸傷害或相
似於克隆氏病之病態(文獻 L、M)。

購入 SD 系大鼠、雄性、7 週大(Charles River)，經 1
週馴化飼育後使用於試驗中。大鼠以體重作為分群的指
標，全部的群皆被皮下投與吲哚美西辛 (SIGMA、貨號
19F0018) 15mg/5mL/kg，誘發小腸傷害。化合物 F 則以
0.01、0.1 及 1mg/kg 之用量在吲哚美西辛皮下投藥 30 分鐘
前以及 6 小時後分別以 5mL/kg 之體積經口投藥。對照群則
以溶媒(1vol%乙醇液)5mL/kg 作同樣的經口投藥。各群使用
8 匹動物。

大鼠在吲哚美西辛投藥 23.5 小時後在乙醚麻醉下靜脈
內投與 2mL 之 10mg/mL 伊凡氏藍溶液。在 30 分鐘後，乙
醚麻醉下藉由腹部大動靜脈放血而使之死亡，並取出小
腸。摘出之小腸，以適當量之 2vol%中性福馬林溶液 (約
35mL)填充且固定約 15 分鐘。而後，沿腸道膜附著部位切
開全部小腸，並使其在乙烯氣板上伸展開，並在實體顯微
鏡下測定出各潰瘍之長與寬，算出面積，此等合計值作為

總潰瘍面積。

其結果為，對照群之小腸總潰瘍面積約為 730mm²。相對於此，化合物 F 投與群自投與 0.1mg/kg 開始以用量依存關係呈有顯著性的潰瘍面積縮小作用，投與 1mg/kg 則差不多為完全縮小(第 8 圖)。據此，化合物 F 具有強的小腸傷害抑制作用。

文獻

L)Aliment Pharmacol Ther. 7(1)、29-39、1993

M)Acta Gastroenterol Belg.57(5-6)、306-309、1994

由上述內容可知，化合物對於酒精等造成消化道黏膜之直接傷害或由於 NSAIDs 等所造成的黏膜再生損害顯示出優異的抑制作用。即，對於消化道黏膜之傷害，可期待化合物 F 顯示出防禦效果與組織修復效果。

經由上述實施例所示者，被認為是如同化合物 F 般的本發明化合物，對於與免疫相關之消化道炎症、藥劑性消化道黏膜傷害、基於藥劑性黏膜再生損害而有的消化道傷害或者其等之延遲治癒方面是有效的。具體而言，本發明對於潰瘍性大腸炎、克隆氏病等炎症性腸疾病、酒精性胃炎・胃潰瘍或小腸潰瘍等皆是有用的。此等作用是基於 EP4 促效劑之作用而作用的，且不限於所例示之疾病。

【實施例 30】

對於大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式之效果

購入 Slc:Wistar 系雄性大鼠，6 週大(日本 SLC 公司)，經 1 週之預備飼育。除排正常群，對動物進行靜脈內投予

抗 Thy-1 抗體(小鼠抗 CD90 抗體(UK-Serotech Ltd. Code: MCA47XZ、clone No: MRC OX-7、貨號 0303))1 次。化合物 F 與化合物 J 之混合物(F:J=52:41、以化合物 F/J 稱之)則是自抗體投予該日(0 日)起直到其後 6 日為止連日 1 天 2 次，早晚經口投予 0.3mg/kg。抗體投与 3 日後採取 1 天之尿液。抗體投予 7 日後解剖檢視，並進行右腎摘出，測定重量後、以福馬林固定。各群使用 5~8 隻動物，結果是以平均±標準偏差來表現之。

其結果為，對照群之體重若與正常群相比，在抗體投予 1 日後，雖被認為有在增加上有抑制，但在 3 日後則顯示與正常群具有同樣的增加。化合物 F/J 投予群之體重則顯示出與對照群之增高有同樣推移。就 24 小時尿量而言，對照群與正常群相比有增加，化合物 F/J 投予群則是與正常群具有相同之程度(第 9A 圖)。24 小時尿蛋白量，則對照群有明顯增加，而化合物 F/J 投予群則顯示出較之為低之值(第 9B 圖)。腎臟相對重量則為對照群有明顯增加，而化合物 F/J 投予群則顯示其較之為低之值，且是接近於正常之值(第 9C 圖)。腎病理組織評價方面，對照群有絲球體總細胞數、絲球體膜領域及絲球體 PCNA 陽性細胞數上有顯著增加。化合物 F/J 投予群對此等任一者之增加皆有明顯的抑制作用(第 9D、9E、9F 圖)。

因此，本發明化合物可使尿量正常化、減輕蛋白尿，並抑制絲球體之免疫反應或增殖反應，而對腎炎是有效的。

【實施例 31】

對兔子眼壓之效果

購入日本白色兔子、雄性、10週大(Biotech 股份有限公司)，經1週間預備飼育後使用。使用微量吸管而將0.01w/v%之化合物F溶液以50 μ L/眼量一次點入眼中投藥。測定右眼眼壓，對左眼評價眼局部刺激作用。眼壓為在點眼投予前與在投予1、2、3、4、6及8小時後，以氧布拉洛爾(オキシプロロール)(倍諾善 (Benoxil) 0.4%點眼液)施行表面麻醉，之後使用氣壓式眼壓計(ALCON 公司)測定之。再者，眼局部刺激作用則就結膜充血、結膜浮腫、角膜混濁、虹彩充血、排泄物及閉眼動作等方面各自分數化並評價之。在溶媒對照群則是磷酸緩衝液，又、對照藥則為異丙基烏諾前列酮(Isopropyl unoprostone) (萊斯球樂(rescula)點眼液、參天製藥)，來進行評價。各群使用6隻動物，結果以平均來表現之。

其結果為，溶媒對照群之眼壓在投予8小時為止，由0時點在 ± 2 mmHg之範圍內推移。化合物F群則在投予1小時後顯示出6.9mmHg之眼壓降低，其後2小時間為9.3mmHg、6小時為6.6mmHg而維持在有意之降低。另一方面，rescula點眼液群則與化合物F群同樣地顯示出眼壓降低之推移(第10圖)。

眼局部刺激性而言，化合物F群在投予1小時後一部分個體認為有結膜浮腫及閉眼，其後回復。萊斯球樂(rescula)點眼液群則在1時間後一部分個體認為有結膜浮腫及閉眼，持續到2小時間為止，其後回復。

因此，本發明之化合物 F 係與點眼液具有同樣之眼壓降低作用，且眼局所刺激性亦是同等的，故作為青光眼·高眼壓治療劑是有用的。

【實施例 32】

對小鼠伴刀豆球蛋白 A 誘發肝炎模式之預防效果

化合物 F 對肝炎之預防效果是以伴刀豆球蛋白 A (以下、ConA) 誘發肝炎模式來進行檢討。本模式，係為肝實質細胞會受到 T 細胞依存性傷害的肝炎模式，臨床上為與自體免疫性肝炎或劇症肝炎相類似之病態(參照:文獻 N、O、P)。

購入 BALB/c 系小鼠、雌性、7 週大(日本 SLC 公司)，經 1 週馴化飼育後使用於試驗。排除病態不引起群，將溶解於生理食鹽水中之 ConA(型 IV、Sigma-Aldrich)以 12.5mg/10mL/kg 之用量經尾靜脈內投予動物，而誘發肝炎，在 20 小時後，乙醚麻醉下開腹、由腹部大靜脈採血 0.5mL，而得到肝素血漿。測定血漿 ALT 及 AST 活性。試驗物質，化合物 F 之 1mg/10mL 溶液、去氫皮質甾醇(Nacalai tesque)之 5mg/10mL 懸浮液(使用 0.5w/v% 甲基纖維素)及在對照群中所投予之注射用水，則是在 ConA 尾靜脈內投予 1 時間前以 10mL/kg 之體積經口投予。各群以 7-9 例來實行，進行對數變換而實施單因子變異數分析。

其結果為對照群之血漿 ALT 活性及血漿 AST 活性相較於未引起群有顯著上昇。化合物 F 及去氫皮質甾醇對此上昇則顯示出有意義之強抑制作用。第 11 圖則顯示血漿 ALT

之數值。

因此，化合物 F 對於與 T 細胞相關之肝炎是有效的。

文獻

N)Eur.J.Immunol.28(12):4105-4113(1998).

O)Proc.Natl.Acad. Sci.97(10):5498-5503(2000).

P)J.Exp.Med.191(1):105-114(2000).

產業上利用可能性

本發明之化合物(1)作為醫藥上之有效成分是有用的。以本發明之化合物(1)作為有效成分之醫藥對EP4相關之免疫疾病、消化道疾病、循環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、神經疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、皮膚疾病等是有用的。特別是在用於預防或治療潰瘍性大腸炎、克隆病、胃炎或胃潰瘍、小腸潰瘍、腎炎、青光眼或肝炎之醫藥是有用的。

以上、就本發明之幾個具體的態樣作詳細說明，但對本發明具有通常知識者而言，對於所示之特定態樣是可能在實質上不脫離本發明範圍下由本發明教示內容與利點而作出各種修正及變更。因此，此等修正及變更亦是被整個包含在後述之申請專利範圍中所請求之本發明精神與範圍內。

本申請案是以專利申請案第2010-51127號及專利申請案第2010-246208號為基礎，此等內容全部被包含在本說明書中。

【圖式簡單說明】

151

【第 1A 圖】對於小鼠血壓之效果。

【第 1B 圖】對於小鼠心跳數之效果。

【第 2A 圖】在小鼠(BALB/c)DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 2B 圖】在小鼠(BALB/c)DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 3A 圖】在 BPS 之小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 3B 圖】在小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 3C 圖】在 BPS 之小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 3D 圖】在小鼠(C57BL/6) DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 4A 圖】在大鼠 DSS 大腸炎模式中對於排便阻礙的效果。

【第 4B 圖】在大鼠 DSS 大腸炎模式中對於大腸短縮的效果。

【第 4C 圖】在大鼠 DSS 大腸炎模式中對於大腸組織傷害的效果。

【第 5 圖】在小鼠 DSS 大腸炎寬解/再復發模式中對於排便阻礙的效果。

【第 6A 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於軟便分數的效果。

【第 6B 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於便潛血分數的效果。

【第 6C 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於體重減少分數的效果。

【第 6D 圖】在小鼠 T 球移入腸炎模式中對於 DAI 分數的效果。

【第 7 圖】在大鼠酒精誘發胃黏膜傷害模式中對於胃潰瘍的效果。

【第 8 圖】在大鼠吲哚美辛(indomethacin)誘發小腸傷害模式中對於小腸潰瘍的效果。

【第 9A 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於尿量之效果。

【第 9B 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於尿蛋白量之效果。

【第 9C 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎臟相對重量之效果。

【第 9D 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎病理組織(絲球體總細胞數)的效果。

【第 9E 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎病理組織(絲球體膜領域)之效果。

【第 9F 圖】在大鼠抗 Thy-1 抗體誘發絲球體腎炎模式中對於腎病理組織(絲球體 PCNA 陽性細胞數)的效果。

【第 10 圖】對兔子眼壓之效果。

【第 11 圖】對伴刀豆球蛋白 A 誘發肝炎模式之預防效

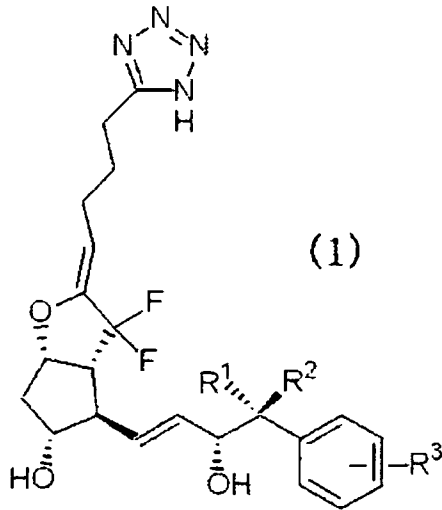
果。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種如式(1)所示之化合物或其藥學上容許的鹽類之用途：



(式中， R^1 及 R^2 各自獨立表示氫原子或碳原子數為 1 ~ 3 之直鏈烷基； R^3 表示氫原子、碳原子數為 1 ~ 4 之烷基、烷氧基烷基、芳基、鹵原子或鹵化烷基)，其係用於製造 EP4 促效劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R^1 為甲基。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中 R^3 為甲基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R^2 為氫原子。
5. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R^1 為甲基， R^2 為氫原子。
6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R^3 為間甲基。
7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R^1 為甲基， R^2 為氫原子，且 R^3 為甲基。
8. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R^1 為氫原子， R^2 為甲基，且 R^3 為甲基。

第 100107726 號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：105 年 8 月 15 日

9. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中前述如式(1)所示之化合物係 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4RS)-3-羥基-4-(間甲苯基)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛烷-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷，或其藥學上容許的鹽類。
10. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中前述如式(1)所示之化合物係 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(間甲苯基)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛烷-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷，或其藥學上容許的鹽類。
11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中前述如式(1)所示之化合物係 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4S)-3-羥基-4-(間甲苯基)-1-戊烯基]-7-羥基-2-雜氧-4,4-二氟-雙環[3.3.0]辛烷-3-亞基]-1-(四唑-5-基)丁烷，或其藥學上容許的鹽類。
12. 一種以如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之用途所獲得之 EP4 促效劑的用途，其係用於製造醫藥。
13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中前述醫藥係用於預防或治療與 EP4 相關之疾病的醫藥。
14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中前述醫藥係用於預防或治療可以藉由選擇性 EP4 促效劑作用而使得症狀緩和之疾病的醫藥。
15. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中前述藉由選擇性 EP4 促效劑作用而使得症狀緩和之疾病為免疫疾病、循

第 100107726 號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：105 年 8 月 15 日

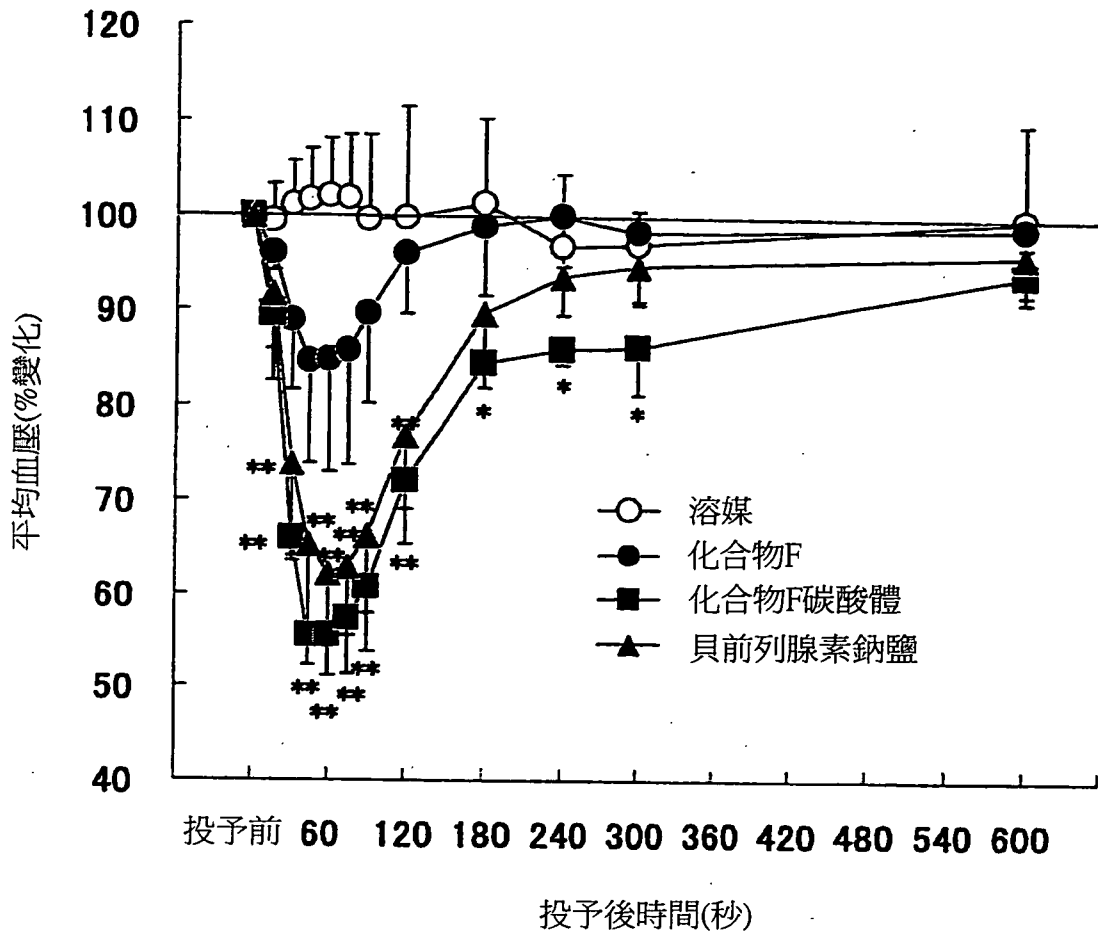
環器官疾病、心臟疾病、呼吸器官疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、骨骼疾病、神經疾病或皮膚疾病。

16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述免疫疾病為肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、休葛蘭氏症(Sjögren syndrome)、類風溼性關節炎、系統性紅斑性狼瘡、器官移植後之排斥反應、關節炎、全身性炎症反應症候群、敗血症、嗜血症候群、巨噬細菌活化症候群、史笛兒氏症(Still disease)、川崎病、透析時之高細胞激素血症、多重器官衰竭、休克或乾癱。
17. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述循環器官疾病或心臟疾病為動脈硬化症、狹心症、心肌梗塞、因腦出血造成之腦損害、由腦梗塞所造成之腦損害、由蜘蛛網膜下腔出血所造成之腦損害、肺動脈性肺高血壓症、末梢動脈閉塞症或基於末梢循環損害而造成之各種症狀。
18. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述呼吸器疾病為氣喘、肺傷害、肺纖維症、肺氣腫、支氣管支或慢性閉塞性呼吸器官疾病。
19. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述眼部疾病係為青光眼或高眼壓。
20. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述腎臟疾病為絲球體腎炎、糖尿病性腎症、IgA 腎症或者缺血-再灌流性腎損害。

第 100107726 號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：105 年 8 月 15 日

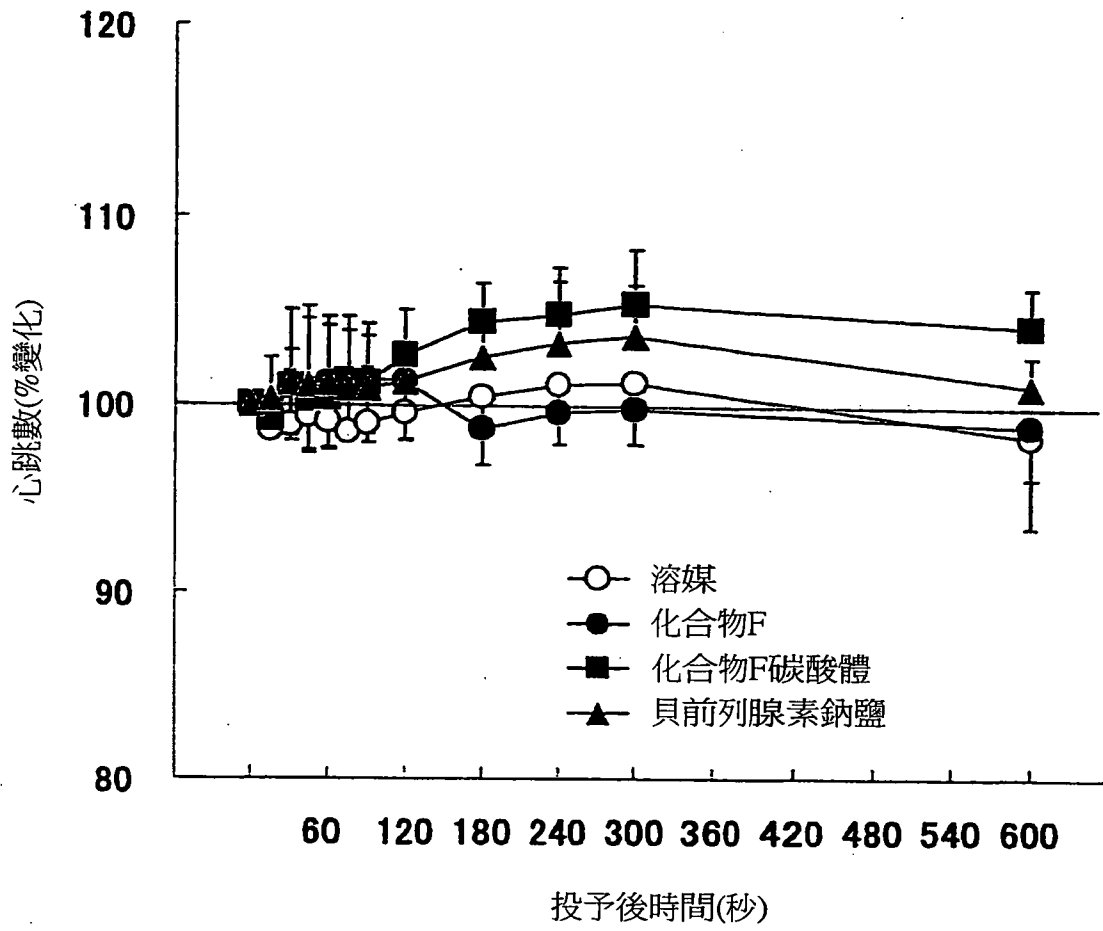
21. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述肝臟疾病為肝炎、肝損害或者缺血-再灌流性肝損害。
22. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述骨骼疾病為骨質疏鬆症、骨折或切骨術後之回復期。
23. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述神經疾病為神經細胞壞死。
24. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中前述皮膚疾病為褥瘡或創傷。
25. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中前述與 EP4 相關之疾病係選自於由禿頭症、脫毛症、子宮頸道熟化不全及重聽所構成群組中之疾病。
26. 一種以如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之用途所獲得之 EP4 促效劑的用途，其係用於製造用以預防或治療炎症性腸病。
27. 如申請專利範圍第 26 項之用途，其中前述炎症性腸病為潰瘍性大腸炎或克隆氏症。
28. 一種以如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之用途所獲得之 EP4 促效劑的用途，其係用於製造用以預防或治療消化道潰瘍性疾病。
29. 如申請專利範圍第 28 項之用途，其中前述消化道潰瘍性疾病為食道炎、食道潰瘍、胃炎、胃潰瘍或小腸潰瘍。

第1A圖

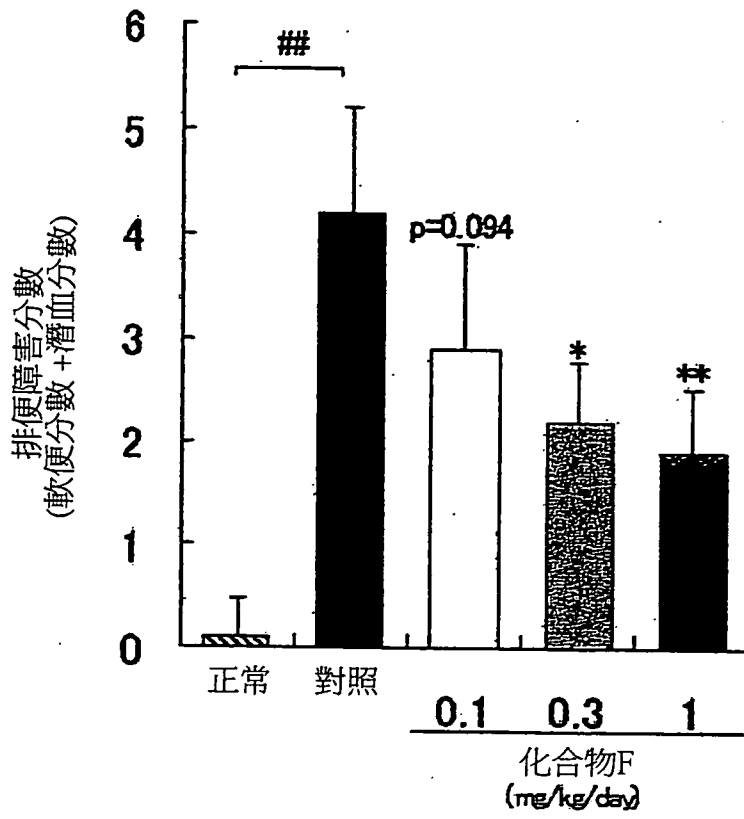


各時間一元分散分析DUNNET兩側檢定。
 *、** 對溶媒群 p<0.05、p<0.01

第1B圖



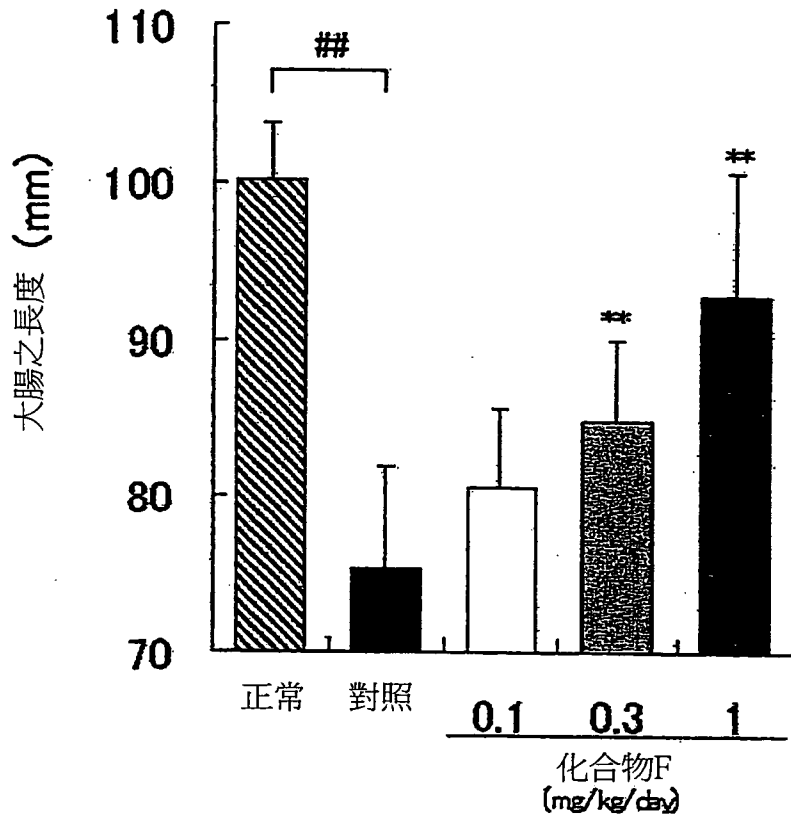
第2A圖



$p < 0.01$

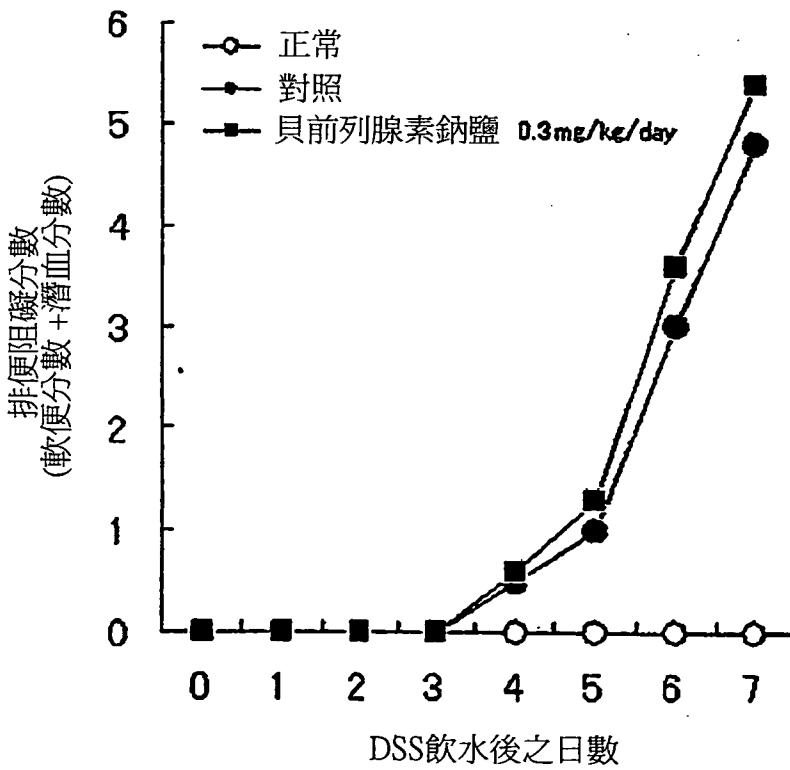
*, ** 相對於對照分別為 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$

第2B圖

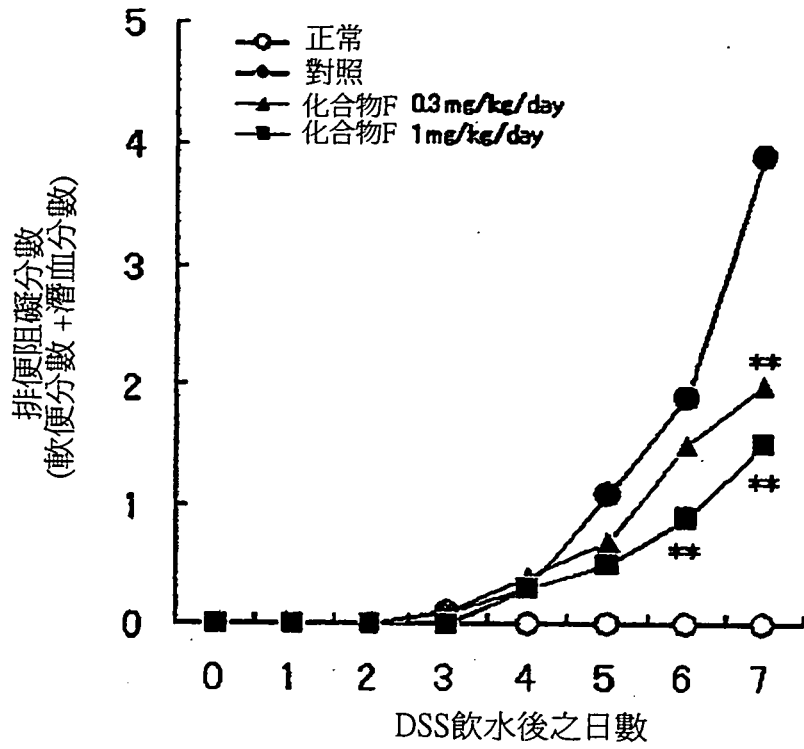


$p < 0.01$
** 相對於對照為 $p < 0.01$

第3A圖

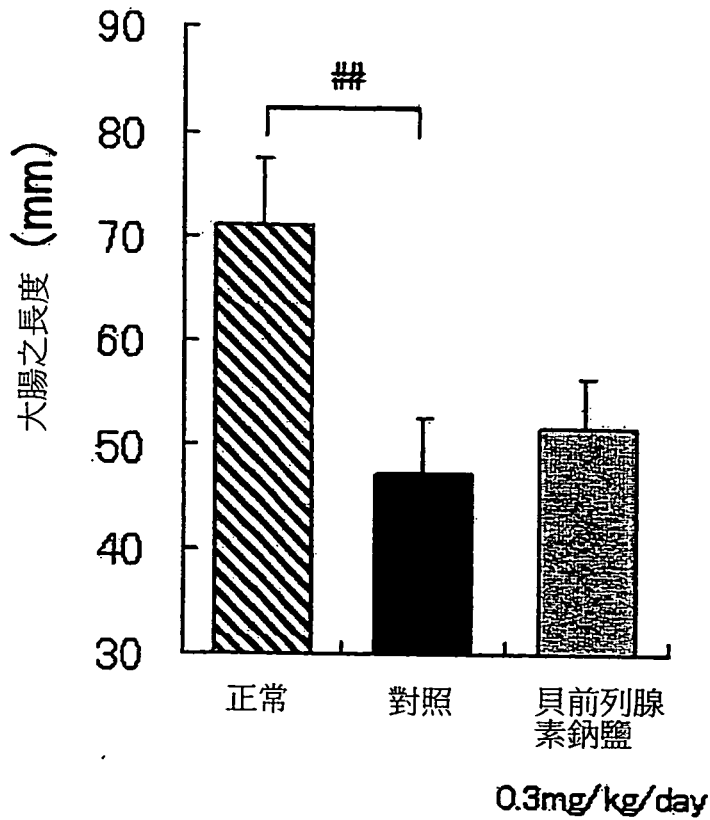


第3B圖



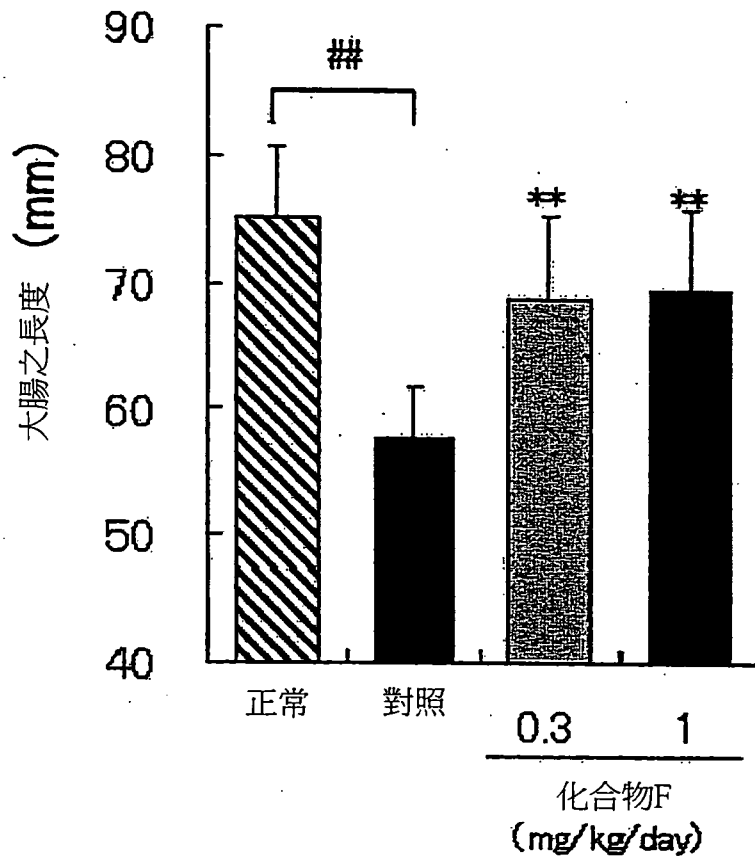
** 相對於對照為p<0.01

第3C圖



p<0.01

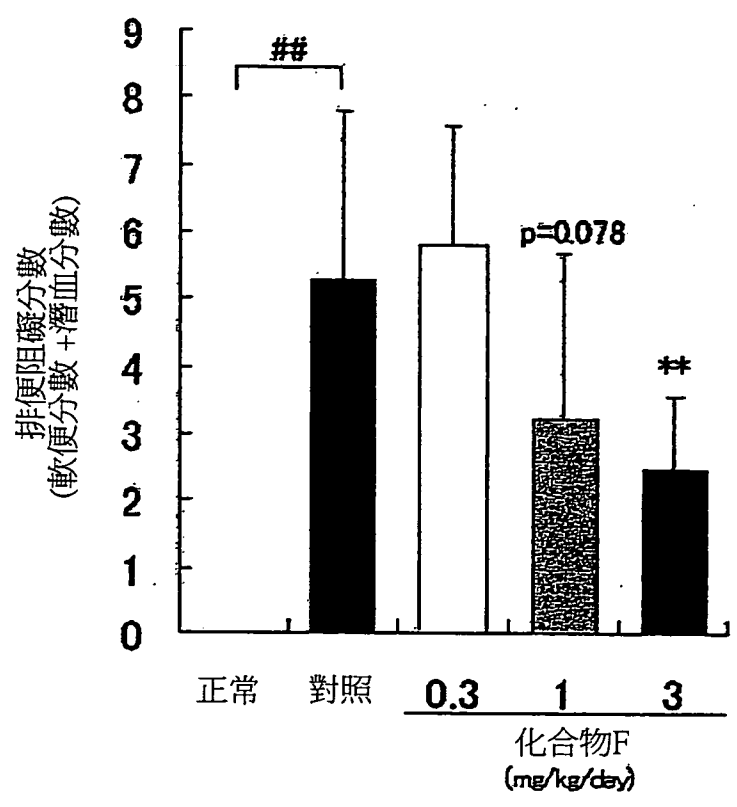
第3D圖



$p < 0.01$

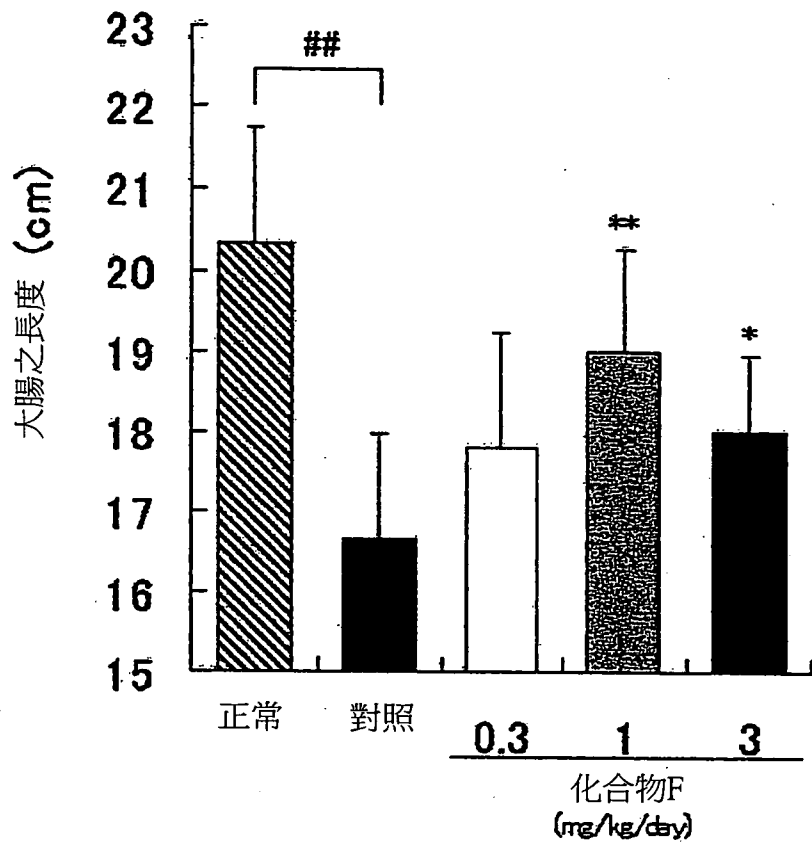
** 相對於對照為 $p < 0.01$

第4A圖



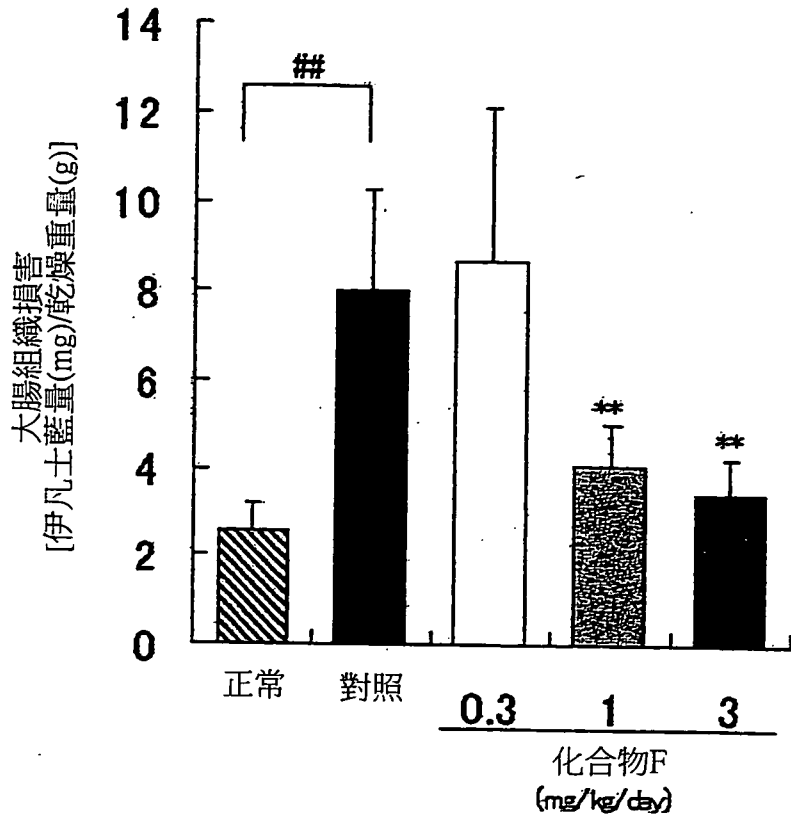
p < 0.01
** 相對於對照為 p < 0.01

第4B圖



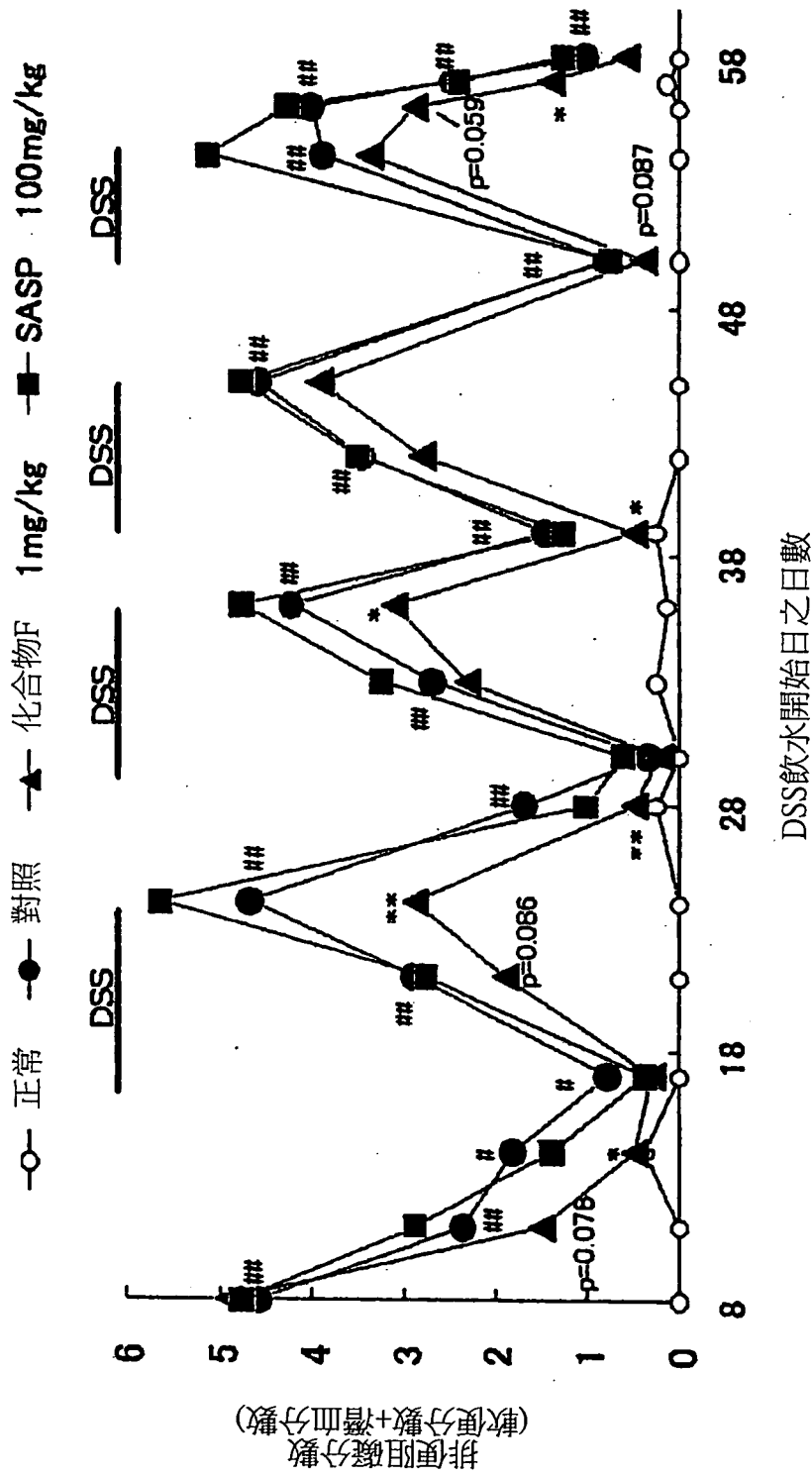
$p < 0.01$
* 相對於對照為 $p < 0.05$
** 相對於對照為 $p < 0.01$

第4C圖



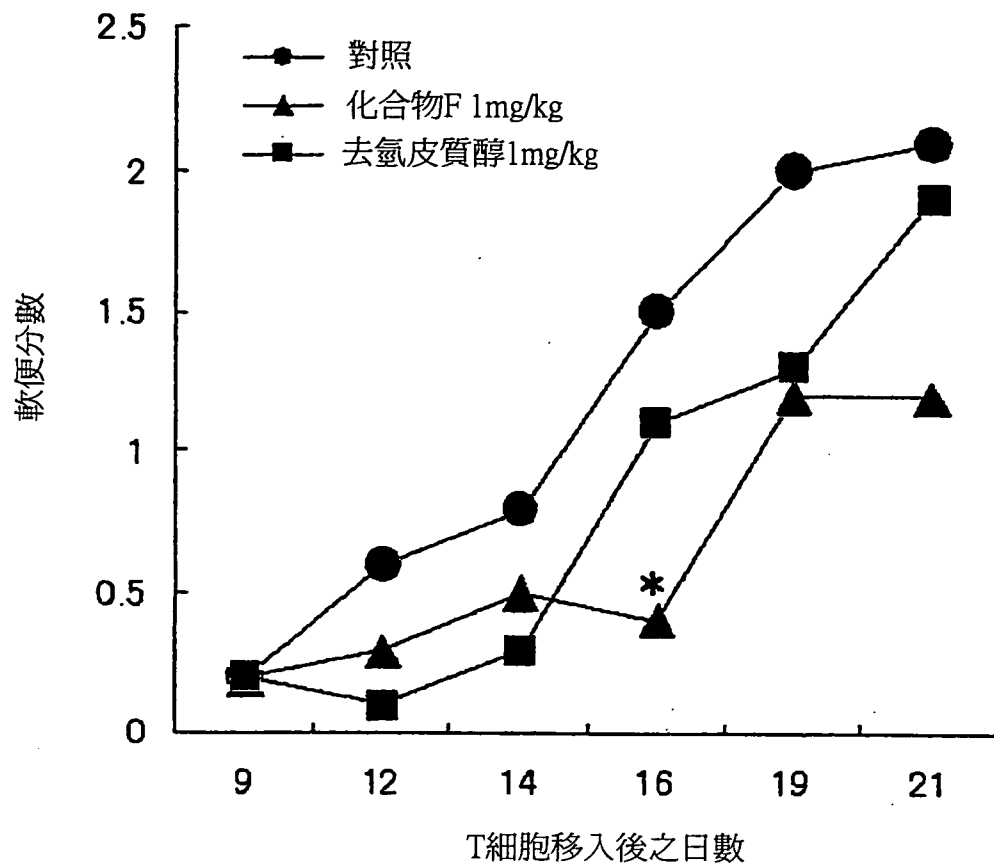
$p < 0.01$
** 相對於對照為 $p < 0.01$

第5圖



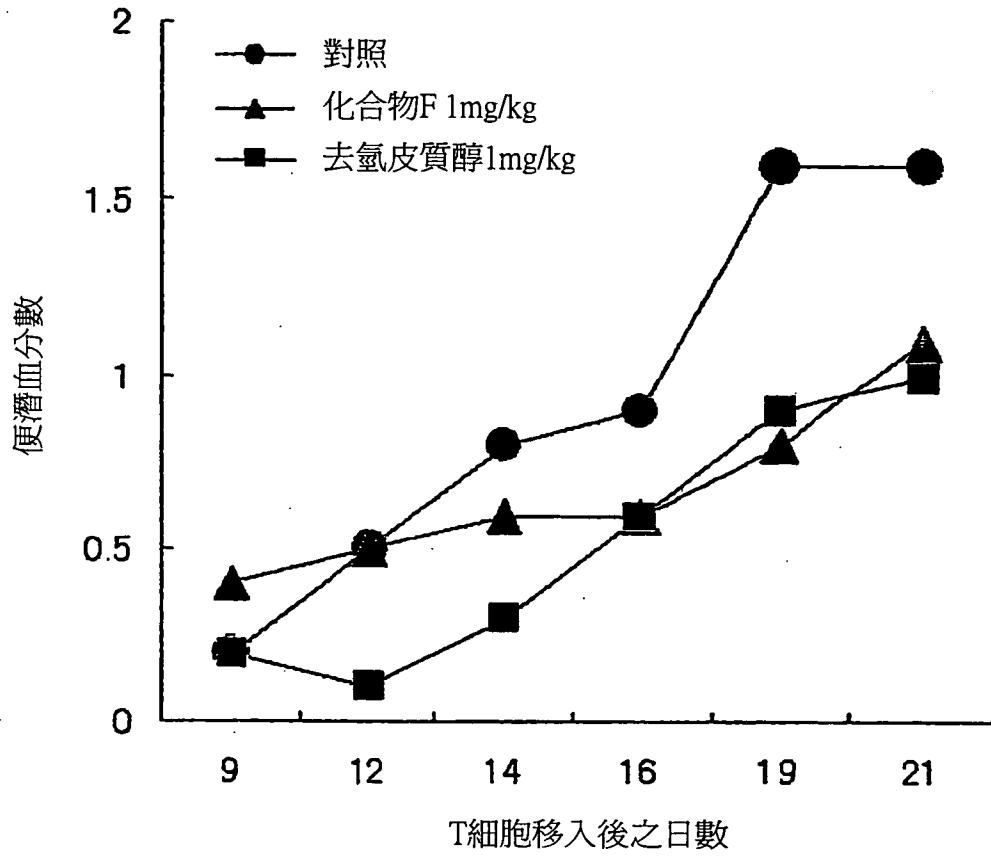
#、## 相對於正常對照各自為<0.05、0.01
*、** 相對於對照分別為<0.05、0.01

第6A圖

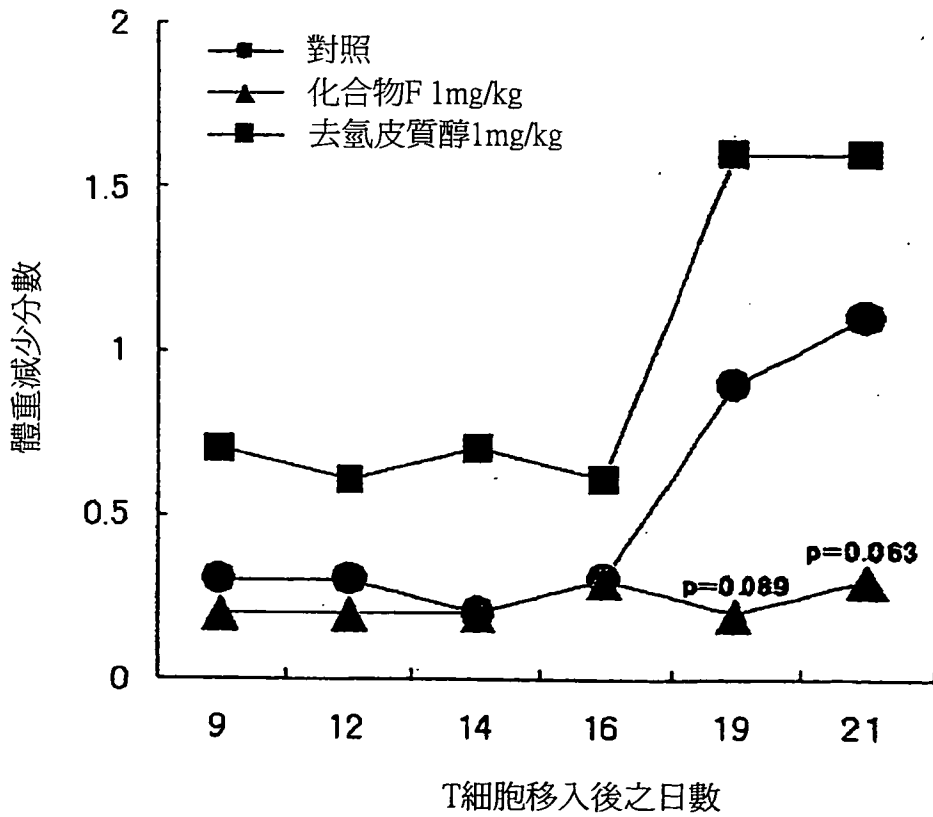


* 相對於對照為 $p < 0.05$

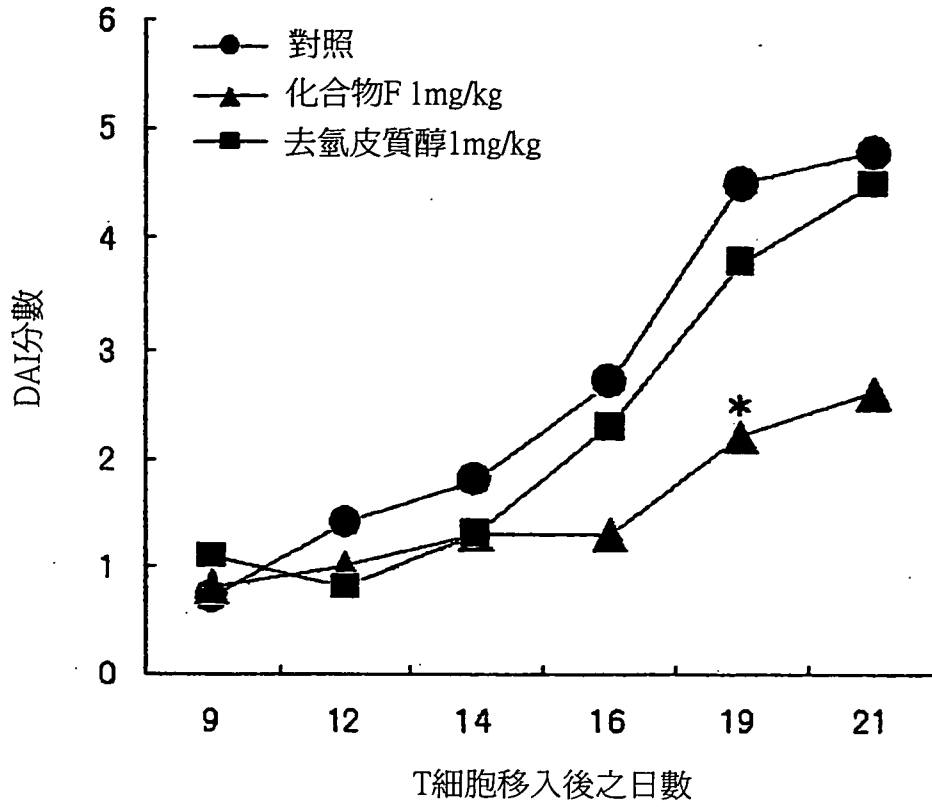
第6B圖



第6C圖

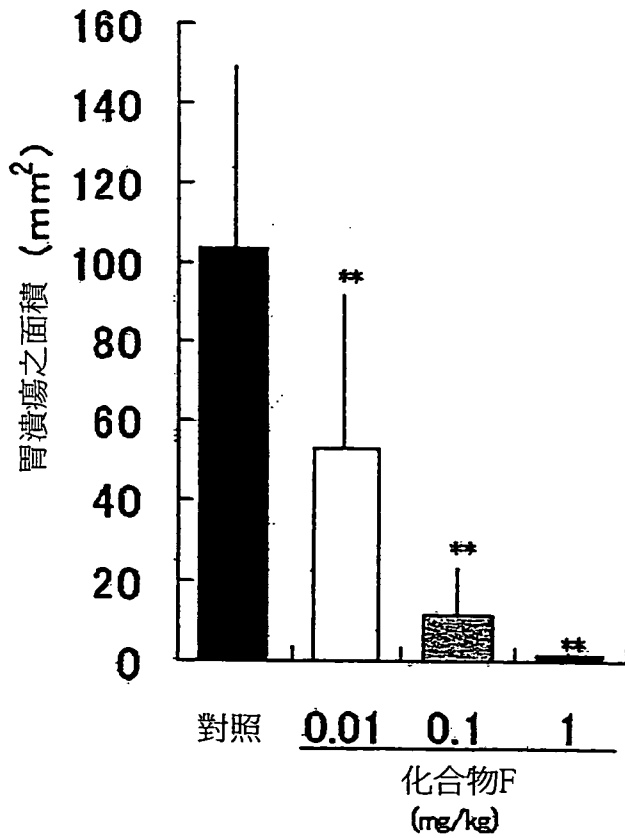


第6D圖



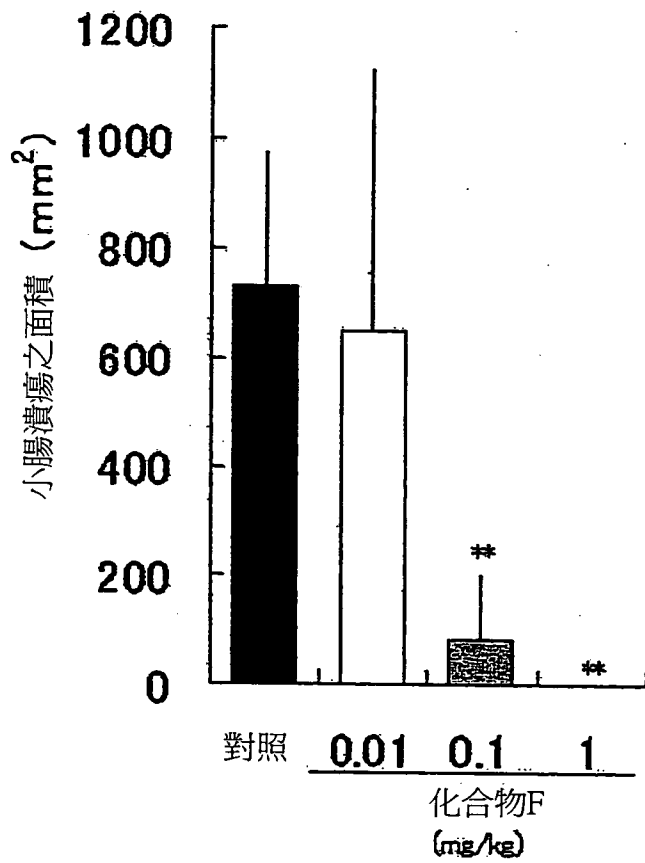
* 相對於對照為p<0.05

第7圖



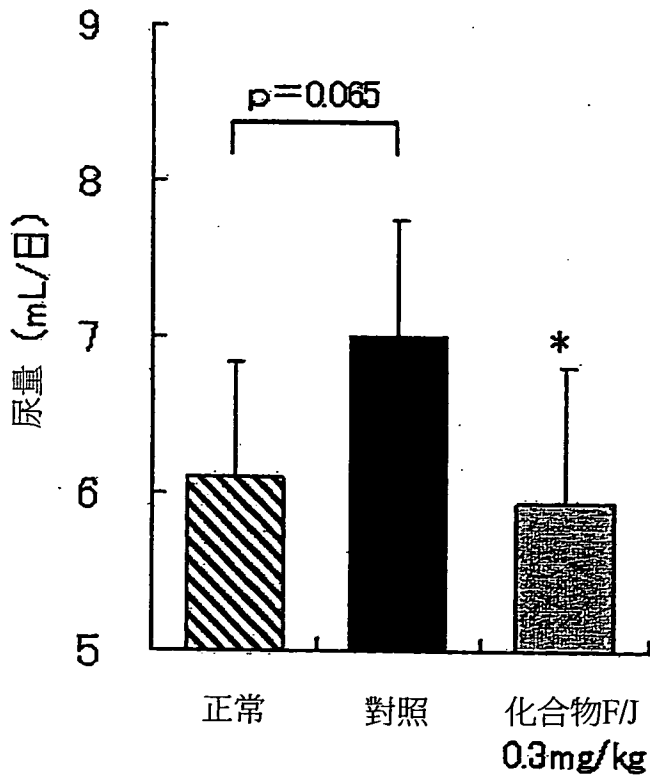
** 相對於對照為p<0.01

第8圖



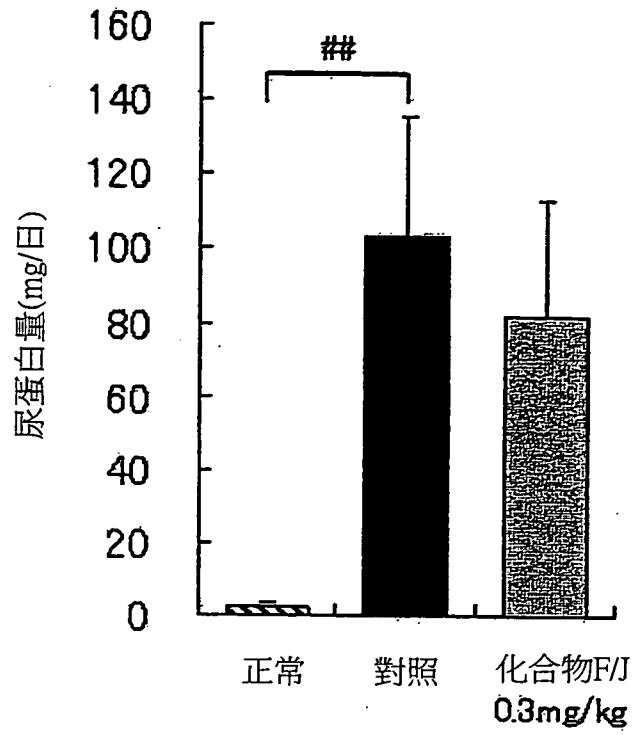
** 相對於對照為p<0.01

第9A圖



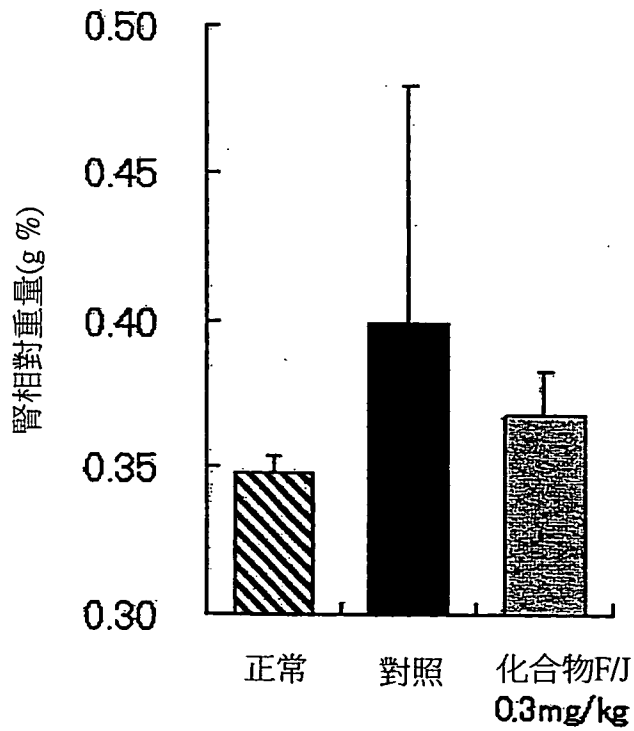
* 相對於對照為p<0.05

第9B圖

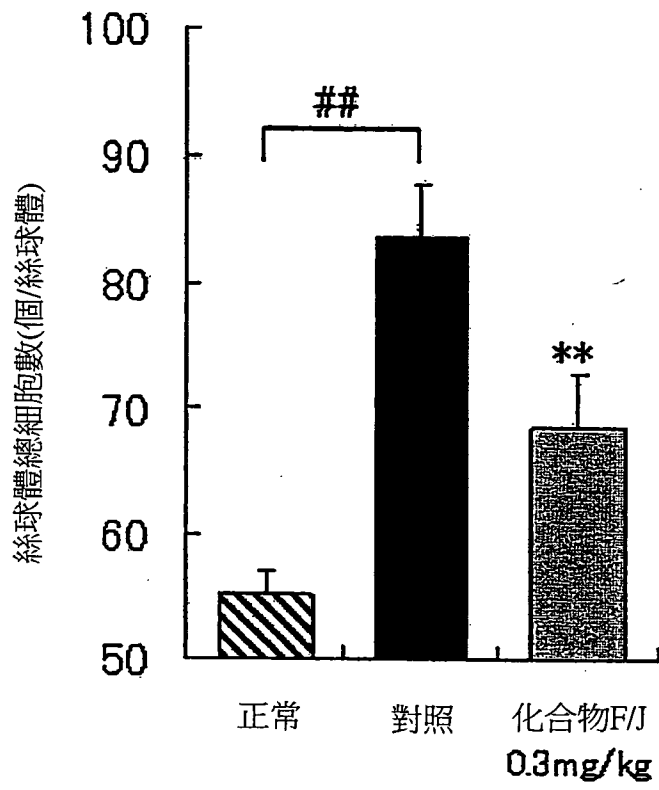


p < 0.01

第9C圖



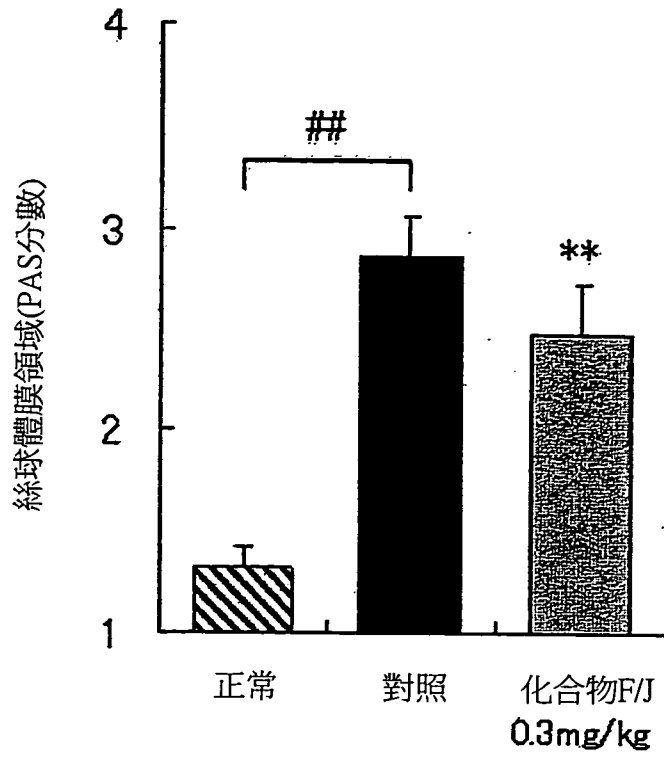
第9D圖



$p < 0.01$

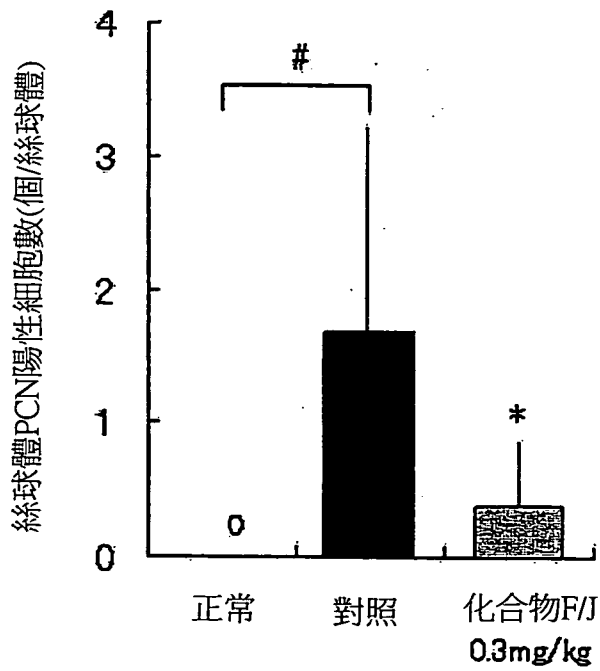
** 相對於對照為 $p < 0.01$

第9E圖



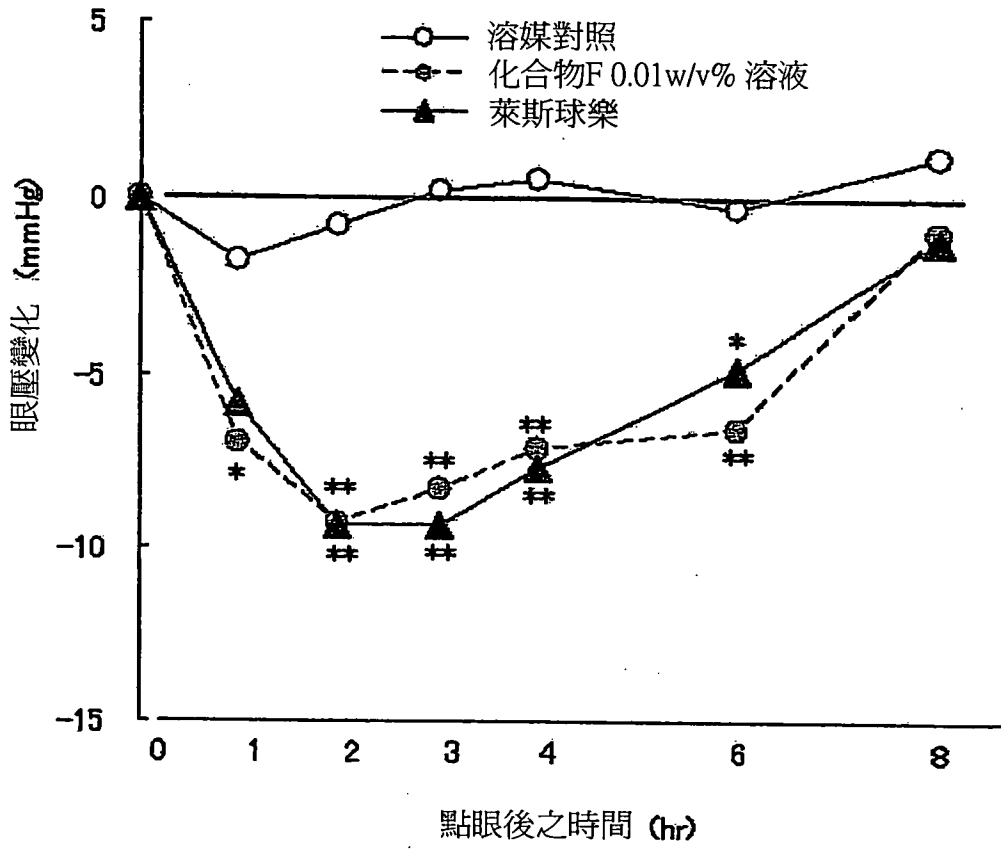
p < 0.01
** 相對於對照為p < 0.01

第9F圖



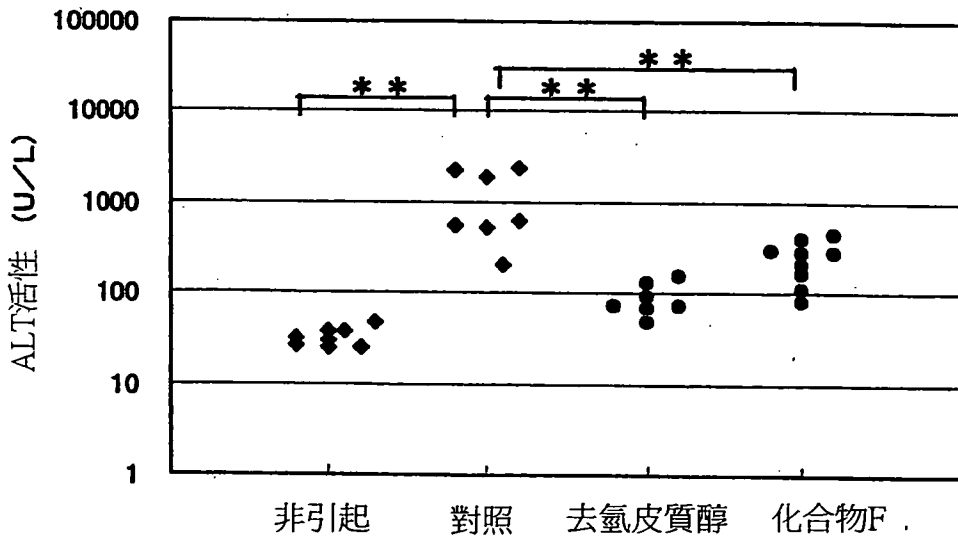
p < 0.05
* 相對於對照為p < 0.05

第10圖



*、** 相對於溶媒對照分別為 $p < 0.05$ 、 0.01

第11圖



** 相對於對照為 $p < 0.01$