

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年3月30日(2006.3.30)

【公表番号】特表2005-520797(P2005-520797A)

【公表日】平成17年7月14日(2005.7.14)

【年通号数】公開・登録公報2005-027

【出願番号】特願2003-552762(P2003-552762)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	31/4704	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/16	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 07 D	215/22	(2006.01)
C 07 D	401/06	(2006.01)
C 07 D	401/10	(2006.01)
C 07 D	401/12	(2006.01)
C 07 D	409/10	(2006.01)
C 07 D	471/06	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4704

A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 7/04
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/06
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/16
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 43/00 1 0 7
A 6 1 P 43/00 1 1 2
C 0 7 D 215/22
C 0 7 D 215/22 C S P
C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/10
C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 409/10
C 0 7 D 471/06

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月8日(2006.2.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

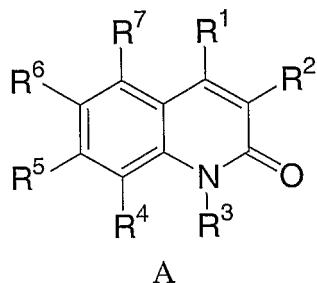
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Aの化合物

【化1】



または薬剤として許容されるその塩、水和物、エステルもしくは互変異性体を含むプロステタグランジンEが媒介する疾患または状態を治療するための医薬組成物。

[式中、

- R¹ は (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) ヒドロキシ、
- (4) C₁ ~ 6 アルキル、
- (5) C₁ ~ 6 アルケニル、
- (6) C₁ ~ 6 アルコキシ、
- (7) C₁ ~ 6 アルキル - S (O)_m - (式中、mは0、1、2、または3)、
- (8) C₁ ~ 6 アルキル - C (O) - 、
- (9) C₁ ~ 6 アルコキシ - C (O) - 、
- (10) C₁ ~ 6 アルキル - C (O) - O - 、
- (11) アリール、
- (12) アラルキル、
- (13) アリールオキシ、
- (14) アラルコキシ、
- (15) アロイル、
- (16) アロイルオキシ、および
- (17) N (R⁸)₂ からなる群から選択され、

上記の項目(4) ~ (16)のアルキル、アルケニル、およびアリール部分は1個から最大数までの置換可能な位置を、ハロ、複素環、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキル - S (O)_k - (式中、kは0、1、または2)、C₁ ~ 6 アルキル - C (O) - 、C₁ ~ 6 アルコキシ - C (O)、C₁ ~ 6 アルキル - C (O) - O、カルボキシ、ヒドロキシ、およびアラルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択されたメンバーで場合によっては置換され、前記C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキル - S (O)_k - 、C₁ ~ 6 アルキル - C (O) - 、C₁ ~ 6 アルコキシ - C (O)、およびC₁ ~ 6 アルキル - C (O) - O基のアルキル部分は、ハロおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択された1 ~ 3個の置換基で場合によっては置換され、

上記の項目(10) ~ (16)の前記アリール部分は、さらに1個から最大数までの置換可能な位置を、ハロおよびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立に選択された1 ~ 3個の置換基で場合によっては置換されたC₁ ~ 6 アルキルで場合によっては置換され、

- R² は (1) (a) ハロ、
- (b) アリール、
- (c) アリールオキシ、
- (d) アリール - S (O)_k - (式中、kは0、1、または2)、
- (e) 複素環、
- (f) アラルキル、
- (g) アロイル、

- (h) アロイルオキシ、
- (i) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、
- (j) $C_{1 \sim 6}$ アルケニル、
- (k) $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、
- (l) $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $S(O)_k$ - (式中、 k は 0、1、または 2)、
- (m) $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C(O)$ - 、
- (n) $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ - $C(O)$ 、
- (o) $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C(O)-O$ - 、
- (p) カルボキシ、
- (q) ヒドロキシ、
- (r) $N(R^8)_2$ 、
- (s) SO_2R^8 、および
- (t) $SO_2N(R^8)_2$ からなる群からそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されているベンジル、

上記の項目の (b) ~ (o) のアルキル、アルケニル、アリール、および複素環部分は 1 個から最大数までの置換可能な位置を、ハロ、複素環、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $S(O)_k$ - (式中、 k は 0、1、または 2)、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C(O)$ - 、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ - $C(O)$ - 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C(O)-O$ - 、アラルコキシ、カルボキシ、およびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立に選択されたメンバーで場合によっては置換されており、前記 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $S(O)_k$ - 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C(O)$ - 、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ - $C(O)$ 、および $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C(O)-O$ 基のアルキル部分は、ハロおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換され、

上記の項目 (b) ~ (h) の前記アリール部分および複素環部分は、さらに 1 個から最大数までの置換可能な位置を、ハロおよびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルで場合によっては置換されている、

(2) 各々がハロ、ヒドロキシ、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、アリール、および複素環からなる群からそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の基で場合によっては置換されている $C_{1 \sim 7}$ アルキルまたは $C_{1 \sim 6}$ アルケニル (前記アリールおよび複素環は

- (a) ハロ、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換されたアリール、および

(d) 1 ~ 3 個のハロ基または水酸基で場合によっては独立に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、からそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されている)、

(ただし、 R^2 がフェニルとしてアリールにより置換されたメチルである場合、 R^2 は上記 (1) で定義した通りである)、および

(3) アリールオキシまたはアリールチオで場合によっては置換されているアロイル (前記アリールオキシまたはアリールチオは 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換されている)、からなる群から選択され、

R^3 は (1) それぞれ 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、または $C_{3 \sim 6}$ アルキニル、

(2) 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換されたアリール、および
(3) $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニルおよびハロからなる群からそれぞれ独立に選択された置換基で場合によっては置換されているアラルキル、からなる群から選択され、

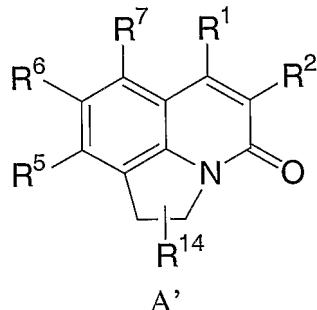
R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は

- (1) 水素、
- (2) ハロ、および
- (3) 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、からなる群か

らそれぞれ独立に選択され、

あるいは R^3 および R^4 は、それらが結合している原子と一緒にになって式 A' に示す単環を形成することができ、

【化 2】



(式中、 $R^{1 \sim 4}$ はハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、またはアリールからなる群から選択され、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよびアリールは 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換されている)

R^8 は H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルケニル、および $C_{1 \sim 6}$ アルキル - C (O) - からなる群から選択され、前記アルキルおよびアルケニル部分は 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換されている]

【請求項 2】

前記プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態が、

(1) リウマチ熱、インフルエンザまたは他のウイルス感染症、通常の風邪、腰痛および頸部痛、骨痛、分娩後疼痛、月経困難症、頭痛、偏頭痛、歯痛、筋違いや捻挫、筋炎、神経痛、滑膜炎、リューマチ性関節炎を含む関節炎、変形性関節症(骨関節炎)、痛風および強直性脊椎炎、滑液包炎、照射および腐食性化学的損傷を含む熱傷、日焼け、外科処置および歯科処置に続く疼痛、ならびに免疫および自己免疫疾患に伴う疼痛、発熱、または炎症、

(2) 細胞新生物の形質転換または転移性腫瘍増殖、

(3) 糖尿病性網膜症および腫瘍血管新生、

(4) 月経困難症、早期分娩、喘息、または好酸球が関係する異常に伴うプロスタノイド誘発平滑筋収縮、

(5) アルツハイマー病、

(6) 緑内障、

(7) 骨喪失、

(8) 骨粗鬆症、

(9) 骨形成の促進、

(10) ページェット病、

(11) 消化性潰瘍、胃炎、限局性回腸炎、潰瘍性大腸炎、結腸憩室周囲炎、または他の胃腸病変における細胞保護作用、

(12) 消化管出血および化学療法を受けた患者、

(13) 低プロトロンビン血症、血友病、および他の出血問題から選択される凝固異常、

(14) 腎臓病、

(15) 血栓症、

(16) 閉塞性血管疾患、

(17) 手術前、

(18) 抗凝固、

(19) 神経因性疼痛、および

(20) 尿失禁からなる群から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態が、リウマチ熱、インフルエンザ

または他のウイルス感染症、通常の風邪、腰痛および頸部痛、骨痛、分娩後疼痛、月経困難症、頭痛、偏頭痛、歯痛、筋違いや捻挫、筋炎、神経痛、滑膜炎、リューマチ性関節炎を含む関節炎、変形性関節症（骨関節炎）、痛風および強直性脊椎炎、滑液包炎、照射および腐食性化学的損傷を含む熱傷、日焼け、外科処置および歯科処置に続く疼痛、ならびに免疫および自己免疫疾患に伴う疼痛、発熱、または炎症からなる群から選択される請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記プロスタグラジンEが媒介する疾患または状態が、月経困難症に伴う疼痛、発熱、または炎症である請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

式Aの化合物を他の薬剤または成分と同時投与する請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

式Aの化合物を

(1)アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、麻薬から選択される鎮痛剤、
(2)シクロオキシゲナーゼ-2選択的非ステロイド性抗炎症薬、または従来の非ステロイド性抗炎症薬、

(3)カフェイン、

(4)H₂-拮抗薬、

(5)水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウム、

(6)シメチコン、

(7)フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ブソイドフェドリン、オキシメタゾリン、エフィネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボ-デソキシエドリンから選択される鬱血除去剤、

(8)コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタベンタンおよびデクストラメトルファンから選択される鎮咳薬、

(9)ミソプロストール、エンプロスチル、リオプロスチル、オルノプロストル、およびロサプロストルから選択される別のプロスタグラジンリガンド、利尿剤、および

(10)鎮静または非鎮静抗ヒスタミン薬、からなる群から選択された別の薬剤または成分と同時投与する請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

式Aの化合物をシクロオキシゲナーゼ-2選択的非ステロイド性抗炎症薬、または従来の非ステロイド性抗炎症薬と同時投与する請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

式Aの化合物をアスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、およびケトプロフェンからなる群から選択される従来の非ステロイド性抗炎症薬と同時投与する請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

式Aの化合物をロフェコキシブ、エトリコキシブ、ヴァルデコキシブ、パレコキシブ、およびセレコキシブから選択されるシクロオキシゲナーゼ-2選択的非ステロイド性抗炎症薬と同時投与する請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

R²が(a)ハロ、

(b)アリール、

(c)アリールオキシ、

(d)アリール-S(O)_k-（式中、kは0、1、または2）、

(e)複素環、

(f)アラルキル、

(g)アロイル、

(h)アロイルオキシ、

(i)C₁~₆アルキル、

(j) C_{1-6} アルケニル、

(k) C_{1-6} アルコキシ、

(l) C_{1-6} アルキル - $S(O)_k$ - (式中、k は 0、1、または 2)、

(m) C_{1-6} アルキル - $C(O)$ - 、

(n) C_{1-6} アルコキシ - $C(O)$ 、

(o) C_{1-6} アルキル - $C(O)-O$ - 、

(p) カルボキシ、

(q) ヒドロキシ、および

(r) $N(R^8)_2$ からなる群からそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されているベンジルであり、

上記の項目の (b) ~ (o) のアルキル、アルケニル、アリール、および複素環部分は 1 個から最大数までの置換可能な位置を、ハロ、複素環、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_k$ - 、 C_{1-6} アルキル - $C(O)$ - 、 C_{1-6} アルコキシ - $C(O)$ - 、 C_{1-6} アルキル - $C(O)-O$ - 、アラルコキシ、カルボキシ、およびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立に選択されたメンバーで場合によっては置換され、前記 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_k$ - 、 C_{1-6} アルキル - $C(O)$ - 、 C_{1-6} アルコキシ - $C(O)$ 、および C_{1-6} アルキル - $C(O)-O$ 基のアルキル部分はハロおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換され、

上記の項目 (b) ~ (h) の前記アリール部分および複素環部分は、さらに 1 個から最大数までの置換可能な位置を、ハロおよびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換された C_{1-6} アルキルで場合によっては置換されている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

R^2 が、

(a) アリール、

(b) アリールオキシ、

(c) アリール - $S(O)_k$ - (式中、k は 0、1、または 2)、

(d) 複素環、

(e) アラルキル、

(f) アロイル、および

(g) アロイルオキシ、からなる群からそれぞれ独立に選択されたモノ - 、ジ - 、またはトリ置換ベンジルであり、

上記の項目 (a) ~ (g) のアリール部分および複素環部分は、1 個から最大数までの置換可能な位置を、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_k$ - 、 C_{1-6} アルキル - $C(O)$ - 、 C_{1-6} アルコキシ - $C(O)$ - 、 C_{1-6} アルキル - $C(O)-O$ - 、アラルコキシ、カルボキシ、およびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立に選択されたメンバーで場合によっては置換され、前記 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_k$ - 、 C_{1-6} アルキル - $C(O)$ - 、 C_{1-6} アルコキシ - $C(O)$ 、および C_{1-6} アルキル - $C(O)-O$ 基のアルキル部分は、ハロおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されている、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

R^2 がモノ - 、ジ - 、またはトリ置換ベンジルであり、ただし置換基の少なくとも 1 つはベンジル基の 4 位に結合している、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

R^1 がメトキシ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシ、またはアミノである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

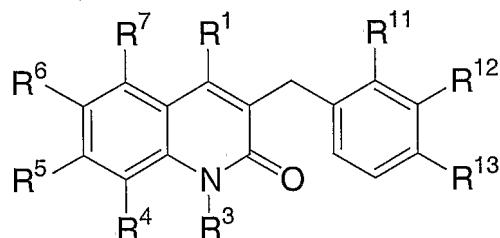
R^3 がベンジル、フェニル、エチル、プロピル、メチル、またはアリルである、請求項

1に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物が下表から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物。

【表 1】



R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
OMe	ベンジル	H	H	H	H	H	H	H
OH	4-MeSO ₂ ベンジル	H	H	H	H	H	H	H
OH	ベンジル	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
OH	n-ブチル	H	H	H	H	H	H	H
Me	ベンジル	H	H	H	H	H	H	H
OH	イソプロピル	H	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	H
OH	フェニル	H	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Me
OH	ベンジル	Me	H	H	H	H	H	H
OH	エチル	Me	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	Cl	H	H	H	H	フェニル
OH	Me	H	H	Cl	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
NH ₂	Me	H	H	H	H	F	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	OMe
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ Me
OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	SMe
OH	Me	H	H	H	H	Me	H	H

OH	Me	H	H	H	H	H	Me	H
OH	Me	H	H	H	H	x	H	OPh
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Ph
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CF3
OH	Me	H	H	H	H	H	H	F
OH	Me	H	H	H	H	H	H	NMe2
OH	Me	H	H	H	H	H	H	イソプロピル
OH	エチル	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3,4-(OCF2H)
OH	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル スルホニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl- チオフェノキシ
OH	Me	H	H	H	H	H	H	ベンゾイル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	プロモ
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OCF2H	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	5-(2-Et- ピリジニル)
OH	Me	H	H	H	H	H	H	5-(2-Et- ピリジニル)
OH	Me	H	H	H	H	H	4-CF3-フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-CF3-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-tert- ブチルフェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-アセチル フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	4-アセチル フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-カルボキシ フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Et-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	プロモ	H
OMs	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	フェニル	H

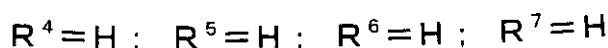
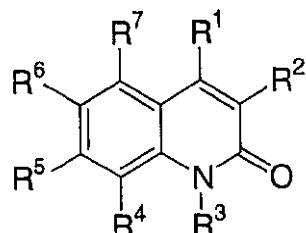
OH	Me	H	H	H	H	H	4-カルボキシフェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	3-チエニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	3-チエニル	3-チエニル
OH	Me	H	H	H	H	H	2-チエニル	2-チエニル
OH	Me	H	H	H	H	H	2-ナフチル	2-ナフチル
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-フェニル	4-Cl-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -フェニル	4-OCF ₃ -フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	2-ベンゾチオフェン	2-ベンゾチオフェン
OH	Me	H	H	H	H	H	4-F-フェニル	4-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	2-F-フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Me-フェニル	4-Me-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	4-ベンジルオキシフェニル	4-ベンジルオキシフェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	α -OH-a-Me-ベンジル	α -OH-a-Me-ベンジル
OH	Me	H	H	H	H	H	1-ナフチル	1-ナフチル
OH	Me	H	H	H	H	H	2-F-フェニル	2-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	3-F-フェニル	3-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	3-Cl-フェニル	3-Cl-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	3-Cl-フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	3-F-フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-フェニルスルホニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	α -OH-a-Me-4-Cl-ベンジル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	エチル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	アリル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	n-プロピル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂

OH	2-ブロモ-2-プロペン	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F
OH	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
OCF ₂ H	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
Me ₂ N	Me	H	H	H	H	H	H	Me
NHAc	Me	H	H	H	H	H	H	Me
NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
NHアリル	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	ブロモ
2-ヒドロキシエトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
NH ₂	2,2,2-トリフルオロエチル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeS-フェニル
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂ -フェニル
NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	4-MeSO-フェニル
NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂ -フェニル
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-ジメチルカルビノールフェニル

【請求項 16】

前記化合物が下表から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物。

【表 2】

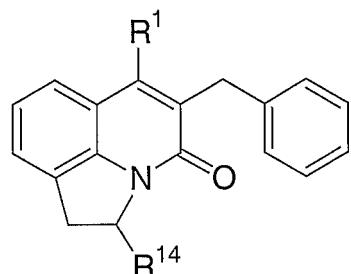


R ¹	R ²	R ³
OH	Me	ベンジル
OH	n-ブチル	ベンジル
OH	tert-ブチル	ベンジル
OH	フェネチル	ベンジル
OH	イソブチル	ベンジル
OH	α-メチルベンジル	ベンジル
OH	ベンゾイル	ベンジル
OMe	ベンゾイル	ベンジル
OH	α-ヒドロキシベンジル	ベンジル
OH	シクロヘキシリメチル	メチル
OH	ナフチルメチル	メチル
OH	n-ヘプチル	メチル
OH	n-ブチル	メチル
OH	3-フェニル-2-プロペニル	メチル
OH	3-フェニル-プロピル	メチル
OH	フェネチル	メチル
OH	1-ナフチルメチル	メチル
OH	4-(4-Cl-チオフェノキシ)ベンゾイル	メチル
NH ₂	2-(3-Cl-4-F-フェニル)-5-ピコリル	メチル

【請求項 17】

前記化合物が下表から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物。

【表3】

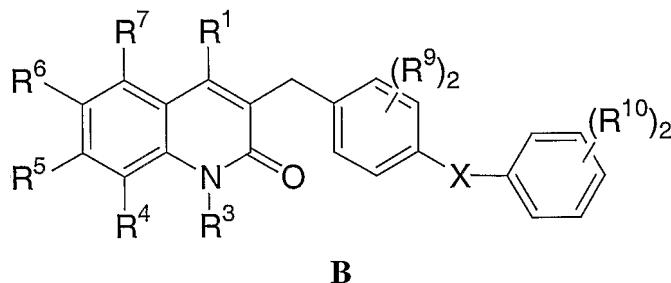


R^1	R^{14}
OH	H
OMe	H
OBn	H
OH	メチル
OH	フェニル
OMe	フェニル
H	フェニル

【請求項 1 8】

式 B の化合物、または薬剤として許容されるその塩、水和物、エステル、もしくは互変異性体。

【化 3】



[式中、

X は、結合、O、または $S(O)_k$ (式中、k は 0、1、または 2) から選択され、

R^1 は (1) 水素、

(2) ハロ、

(3) ヒドロキシ、

(4) C_{1-6} アルキル、

(5) C_{1-6} アルケニル、

(6) C_{1-6} アルコキシ、

(7) C_{1-6} アルキル - $S(O)_m$ - (式中、m は 0、1、2、または 3)、

(8) C_{1-6} アルキル - $C(O)$ -、

(9) C_{1-6} アルコキシ - $C(O)$ -、

(10) C_{1-6} アルキル - $C(O) - O -$ 、

(11) アリール、

(12) アラルキル、

(13) アリールオキシ、

(14) アラルコキシ、

(15) アリールチオ、

(16) アロイルオキシ、および

(17) $N(R^8)_2$ からなる群から選択され、

上記の項目 (4) ~ (16) のアルキル、アルケニル、およびアリール部分は 1 個から最大数までの置換可能な位置を、ハロ、複素環、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル - $S(O)_k$ -、 C_{1-6} アルキル - $C(O)$ -、 C_{1-6} アルコキシ - $C(O)$ -、 C_{1-6}

~₆ アルキル - C (O) - O、カルボキシ、ヒドロキシ、およびアラルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択されたメンバーで場合によっては置換され、前記 C₁ ~₆ アルコキシ、C₁ ~₆ アルキル - S (O)_k -、C₁ ~₆ アルキル - C (O) -、C₁ ~₆ アルコキシ - C (O)、および C₁ ~₆ アルキル - C (O) - O 基のアルキル部分はハロおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されており、

上記の項目 (10) ~ (16) の前記アリール部分は、さらに 1 個から最大数までの置換可能な位置を、ハロおよびヒドロキシからなる群からそれ各自立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~₆ アルキルで場合によっては置換され、

R³ は、

(1) それ各自立 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換された C₁ ~₆ アルキル、C₂ ~₆ アルケニル、または C₃ ~₆ アルキニル、

(2) 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換されたアリール、および

(3) C₁ ~₆ アルキルスルホニルおよびハロからなる群からそれ各自立に選択された置換基で場合によっては置換されたアラルキル、からなる群から選択され、

R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ は、

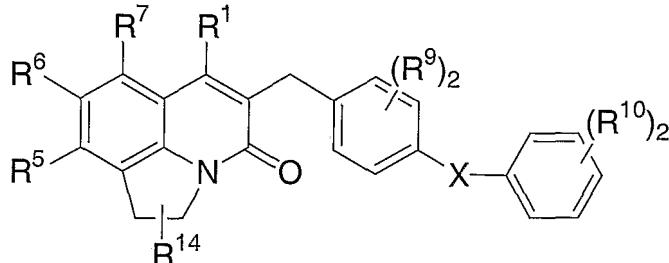
(1) 水素、

(2) ハロ、および

(3) 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換された C₁ ~₆ アルキル、からなる群からそれ各自立に選択され、

あるいは R³ および R⁴ は、それらが結合している原子と一緒にになって式 B' に示す単環を形成することができ、

【化 4】



B'

(式中、R¹ ~⁴ はハロ、C₁ ~₆ アルキル、アリール、または複素環からなる基から選択され、C₁ ~₆ アルキル、複素環、およびアリールはハロ、C₁ ~₃ アルキル、カルボキシ、SO₂C₁ ~₃ アルキル、または SO₂N(C₁ ~₃ アルキル)₂ からそれ各自立に選択された 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換され、前記 C₁ ~₃ アルキルは水酸基で場合によっては置換されている)

R⁸ は、H、C₁ ~₆ アルキル、C₁ ~₆ アルケニル、C₁ ~₆ アルキル - C (O) -、およびアリールからなる群から選択され、前記アリール、アルキル、およびアルケニル部分は 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換され、

R⁹ および R¹⁰ は、

(1) ハロ、

(2) C₁ ~₆ アルキル、

(3) C₁ ~₆ アルケニル、

(4) C₁ ~₆ アルコキシ、

(5) C₁ ~₆ アルキル - S (O)_k - (式中、k は 0、1、または 2)、

(6) C₁ ~₆ アルキル - C (O) -、

(7) C₁ ~₆ アルコキシ - C (O) -、

(8) C₁ ~₆ アルキル - C (O) - O -、

(9) カルボキシ、

(10) ヒドロキシ、および

(11) $N(R^8)_2$ 、からなる群からそれぞれ独立に選択され、

上記の項目(2)～(8)のアルキル部分およびアルケニル部分は1個から最大数までの置換可能な位置を、ハロ、複素環、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-S(0)_k-、 C_{1-6} アルキル-C(0)-、 C_{1-6} アルコキシ-C(0)-、 C_{1-6} アルキル-C(0)-O-、アラルコキシ、カルボキシ、およびヒドロキシからなる群からそれぞれ独立に選択されたメンバーで場合によっては置換され、前記 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-S(0)_k-、 C_{1-6} アルキル-C(0)-、 C_{1-6} アルコキシ-C(0)、および C_{1-6} アルキル-C(0)-O基のアルキル部分はハロおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択された1～3個の置換基で場合によっては置換されている】

【請求項19】

X が、結合、O、またはS(0)_k（式中、kは0、1、または2）から選択され、 R^1 が(1)ハロ、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-6} アルキル、

(4) C_{1-6} アルコキシ、および

(5) $N(R^8)_2$ （式中、 R^8 はHまたは C_{1-4} アルキルである）からなる群から選択され、

上記の項目(3)～(4)のアルキル部分は1～3個のハロ基で場合によっては置換され、

R^3 が、それぞれ1～3個のハロ基で場合によっては置換された C_{1-6} アルキルまたは C_{2-4} アルケニルであり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^9 がそれぞれHであり、

R^{10} がHまたはハロである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

(1) 3-[4-[4-(クロロフェニル)チオ]ベンジル]-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン、

(2) 1-アリル-3-[4-[4-(クロロフェニル)チオ]ベンジル]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン、

(3) 1-アリル-4-アミノ-3-[4-[4-(クロロフェニル)チオ]ベンジル]キノリン-2(1H)-オン、

(4) 3-[3'-クロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン、

(5) 1-アリル-3-[3'-クロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン、

(6) 4-アミノ-3-[3'-クロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-1-メチルキノリン-2(1H)-オン、

(7) 3-[3'-クロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-4-(ジフルオロメトキシ)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン、および

(8) 3-[4-[4-(クロロフェニル)スルホニル]ベンジル]-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オンからなる群から選択される請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

プロスタグランジンEが媒介する疾患または状態を治療するための薬剤の製造における請求項1から17のいずれか一項に記載の式Aの化合物、または薬剤として許容されるその塩、水和物、エステルもしくは互変異性体の使用。

【請求項22】

プロスタグランジンEが媒介する疾患または状態を治療するための薬剤の製造における、請求項18、19、または20のいずれかに記載の式Bの化合物、または薬剤として許

容されるその塩、水和物、エステルもしくは互変異性体の使用。

【請求項 23】

許容される有効量の、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の式 A の化合物、または薬剤として許容されるその塩、水和物、エステルもしくは互変異性体を、薬剤として許容される担体と共に含む、プロスタグラニン E が媒介する疾患または状態を治療するための薬剤組成物。

【請求項 24】

プロスタグラニン E が媒介する疾患または状態を治療するための薬剤の製造において、許容される有効量の、請求項 18、19、または 20 のいずれかに記載の式 B の化合物、または薬剤として許容されるその塩、水和物、エステルもしくは互変異性体を、薬剤として許容される担体と共に含む、プロスタグラニン E が媒介する疾患または状態を治療するための薬剤組成物。