

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3705360号

(P3705360)

(45) 発行日 平成17年10月12日(2005.10.12)

(24) 登録日 平成17年8月5日(2005.8.5)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/08

請求項の数 8 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-539491 (P2001-539491)
 (86) (22) 出願日 平成12年11月22日(2000.11.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2000/008235
 (87) 国際公開番号 W02001/037877
 (87) 国際公開日 平成13年5月31日(2001.5.31)
 審査請求日 平成17年2月24日(2005.2.24)
 (31) 優先権主張番号 特願平11-333490
 (32) 優先日 平成11年11月24日(1999.11.24)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2000-56534 (P2000-56534)
 (32) 優先日 平成12年3月1日(2000.3.1)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2000-119188 (P2000-119188)
 (32) 優先日 平成12年4月20日(2000.4.20)
 (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 大家 邦久
 (72) 発明者 田中 雅治
 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート1丁
 目5番2号 小野薬品工業株式会社 福井
 総合研究所内
 (72) 発明者 茂田 浩次
 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート1丁
 目5番2号 小野薬品工業株式会社内

審査官 瀧野 留香

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨量低下疾患治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(11α, 15α, 13E) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・メチルエステルの α - シクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する骨量低下疾患の治療および／または予防剤。

【請求項2】

骨量低下疾患が、原発性骨粗鬆症である請求項1記載の治療および／または予防剤。

【請求項3】

原発性骨粗鬆症が、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症である請求項2記載の治療および／または予防剤。 10

【請求項4】

骨量低下疾患が、二次性骨粗鬆症である請求項1記載の治療および／または予防剤。

【請求項5】

二次性骨粗鬆症が、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、またはリウマチ性骨粗鬆症である請求項4記載の治療および／または予防剤。

【請求項6】

骨量低下疾患が、癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損、骨壊死である 20

請求項 1 記載の治療および／または予防剤。

【請求項 7】

骨量低下疾患が、歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損である請求項 1 または 6 記載の治療および／または予防剤。

【請求項 8】

骨量低下疾患の治療が、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、骨再建術後の骨形成、骨移植代替療法である請求項 1 記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

10

本発明は、E P₄アゴニストを有効成分として含有する骨量低下疾患治療剤に関する。

より詳細には、E P₄アゴニストを有効成分として含有する原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損、骨壊死等の骨量低下疾患の治療および／または予防剤、ならびに骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等の骨形成促進・治癒促進剤に関する。

背景技術

骨は、破骨細胞による骨吸収、骨芽細胞による骨形成と休止期を含め、約 120 から 150 日間でサイクルを繰り返している（リモデリングという。）。健常者の成人の場合、骨吸収と骨形成は、厳密にコントロールされ、総合骨量はほとんど変化しない。しかしながら、骨量低下疾患では、両者のバランスが崩れ、骨質量の低下、骨組織の劣化が生じる。骨質量の低下は、20 ないし 30 % に及び、骨折しやすくなり、これがもとで寝たきりになったり、身体が変形したり、股関節骨折など骨折部位によっては死に至ることもある。骨量低下疾患の代表的なものに骨粗鬆症がある。骨粗鬆症は、骨質量の低下、骨組織の劣化を主症状とする全身疾患である。

20

骨粗鬆症の原因は、種々考えられるが、最も多いのが、加齢、特に女性の閉経後のホルモンアンバランスであるため、現在の治療は、主にエストロジェン、ビタミン D やカルシトニンの投与が行なわれている。しかし、ホルモンの投与は、癌（特に、乳ガン、子宮癌等）を引き起こす危険があり、安全な治療方法とは言えない。

また、第二世代の治療剤として、ビスフォスフォネートの投与も行なわれつつあるが、投与を中断するとリバウンドが起こるという問題点を有している。

30

また、いずれの方法も、骨粗鬆症の進行を遅らせることはできても、いったん減少した骨を再生させることは難しい。

一方、プロスタグランジン E₂（P G E₂と略記する。）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、その作用は、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機能を有していることが知られている。

P G E₂は、骨吸収に関与しているとされている（J.Dent Res.59(10),1635(1980);Nature 266,6455(1977)）。

また、P G E₁および P G E₂がイヌの経口投与、静脈内投与で、肉眼的、もしくは顕微鏡下、骨組織の成長、骨量の増加が見られたとの特許出願もされているが、投与量が 1000 μg / kg / 日と、P G としてはかなりの量であり、本質的役割を担っているかどうか不明である。また、投与量から考えて、実用的な薬剤にはならないのではないかと考えられる。

40

近年の研究の中で、P G E₂受容体には、それぞれ役割の異なった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 つあり、それぞれ、E P₁、E P₂、E P₃、E P₄と呼ばれている（Negishi M.et al,J.Lipid Mediators Cell Signaling 12,379-391(1995)）。これらの役割分担を調べることによって、おの他のサブタイプ受容体に結合しない化合物を見出すことにより、より副作用の少ない薬剤を得ることが可能となった。

50

また、最近、 EP_2 アゴニストが骨粗鬆症に有用である (W098/279769)、 EP_4 アンタゴニストが、高骨吸収症に有用である (GB2,330,307) との特許出願も見られている。

また、一般式 (I A) で表わされる化合物は、 EP_4 受容体結合剤として有用である旨、ヨーロッパ特許公開番号855389号に記載されている。この出願には、式 (I A) で表わされる化合物が、骨形成異常の治療および予防に有用である旨の記載があるが、 EP_4 アゴニストもしくはアンタゴニストのいずれが、骨形成に対し、どのような働きを担うのかまでの記載または示唆はされていない。

この様に、 $PG E_2$ または $PG E_1$ が、骨代謝に関与しており、またそのうちのサブタイプが実際に関与しているとの示唆はあるが、具体的にどのサブタイプのアンタゴニストもしくはアゴニストが有用であるかは、諸説入り乱れ、混沌とした状態であった。

10

発明の開示

本発明者らは、骨量低下疾患の治療剤として、骨形成促進作用を有する化合物を見出すべく、各々の $PG E$ サブタイプに選択的に結合する化合物を種々合成し、それぞれについて、骨形成作用を有する化合物を見出すべく検討を重ねた。

その結果、従来は、 EP_4 アンタゴニストは、骨吸収を抑制するので骨量低下疾患に有用であり、 EP_4 アゴニストは骨吸収を増加させ、骨量を減少させるのでおそらく有用ではないと考えられていたが、意外にも EP_4 アゴニストが骨量・骨密度を低用量で増加させるとの知見を得、本発明を完成した。

また、代表的な EP_4 アゴニストである後述の式 (I A) から (I J) で示される化合物は、実験により、 EP_4 アゴニスト活性を有していることが確認されている。

20

本発明は、 EP_4 アゴニストを有効成分として含有する骨量低下疾患の治療および／または予防剤に関する。

本発明により、 EP_4 アゴニストが骨量増加、骨密度の増加、骨形成促進作用を有することが初めて確認された。

本発明でいう骨量低下疾患とは、骨密度の低下、骨組織の劣化等の症状を伴う骨量の低下が起こる疾患をいう。骨量低下疾患としては、例えば、

1) 原発性骨粗鬆症 (例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等)、

2) 二次性骨粗鬆症 (例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等)、

30

3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損 (歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等)、骨壊死等のような骨疾患が挙げられる。

本発明は、上記の疾患の治療以外に、骨の手術後の骨形成 (例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等) の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法も包含する。

本発明における EP_4 アゴニストとは、 $PG E_2$ 受容体の内、サブタイプ EP_4 受容体に特異的に結合し、その他のサブタイプ EP_1 、 EP_2 、 EP_3 等には、結合しないかほとんど結合せず、かつアゴニスト作用を有する全ての化合物を意味する。

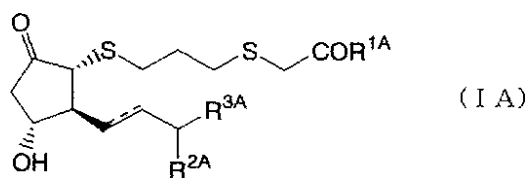
40

従って、現時点で公知の EP_4 アゴニストのみならず、今後新たに見出される EP_4 アゴニストも含むものであり、また、 PG 骨格を有している化合物のみならず、 PG 骨格を有さない EP_4 アゴニストも本発明の目的を達成できる。

これらの化合物は、 EP_4 に選択的に結合するため、 EP_1 によると考えられる発痛、 EP_2 によると考えられる子宮弛緩作用、 EP_3 によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤である。

EP_4 アゴニストは、後に示す実験で明らかのように、強力な骨形成促進作用を有し、そのため、骨粗鬆症をはじめとする上記に記載された骨量低下疾患に有用である。

本発明に用いる化合物の好ましい態様としては、例えば、以下の一般式 (I A)



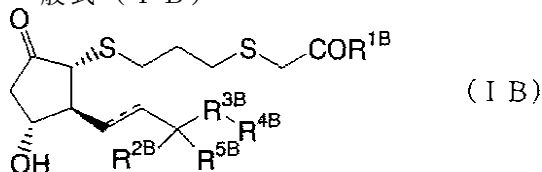
(式中、 R^{1A} は、ヒドロキシ、C 1～4 アルキルオキシ、または $NR^{6A}R^{7A}$ 基（基中、 R^{6A} および R^{7A} は、独立して水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。）を表わし、 R^{2A} は、水素原子またはヒドロキシを表わし、 R^{3A} は、

- (i) C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニル、または C 2～8 アルキニル基、
- (ii) フェニルまたは C 3～7 シクロアルキル基、
- (iii) フェニルまたは C 3～7 シクロアルキル基で置換されている C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニル、または C 2～8 アルキニル基（ただし、 R^{2A} が水素原子である場合、(i) および (ii) のアルキル、アルケニル、アルキニル基は一つのヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし、

記号

は二重結合または単結合であることを表わす。ただし、平衡混合物である 8-エピ体を含む。）で示される化合物、

一般式 (I B)



(式中、 R^{1B} は、ヒドロキシ、C 1～6 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 C 1～6 アルキルを表わす。）を表わし、 R^{2B} は水素原子またはヒドロキシを表わし、 R^{3B} は単結合または C 1～6 アルキレンを表わし、 R^{4B} は、

- (i) 1～3 個の C 1～6 アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されている C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニル、または C 2～8 アルキニル、
- (ii) フェニルオキシまたは C 3～7 シクロアルキルオキシ、
- (iii) 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、
- (iv) 1～3 個の以下の基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：

- C 1～6 アルキル、
- C 2～6 アルケニル、
- C 2～6 アルキニル、
- 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、
- C 1～6 アルキルオキシ-C 1～6 アルキルオキシ、
- C 2～6 アルケニルオキシ-C 1～6 アルキル、
- 1～3 個のヒドロキシで置換されている C 1～6 アルキル、
- 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、
- C 1～6 アルキルチオ、
- C 1～6 アルキルチオ-C 1～6 アルキル、
- C 1～6 アルキルチオ-C 1～6 アルキルオキシ、
- C 2～6 アルケニルチオ-C 1～6 アルキル、

30

50

アミノ、
 ヒドロキシ、
 C 3～7 シクロアルキル、
 C 3～7 シクロアルキルオキシ、
 C 3～7 シクロアルキル-C 1～6 アルキル、
 C 3～7 シクロアルキルオキシ-C 1～6 アルキル、
 フェニル、
 フェニルオキシ、
 フェニル-C 1～6 アルキル、
 フェニル-C 2～6 アルケニル、
 フェニル-C 2～6 アルキニル、
 フェニルオキシ-C 1～6 アルキル、
 フェニルオキシ-C 2～6 アルケニル、
 フェニルオキシ-C 2～6 アルキニル、
 フリル、
 フリルオキシ、
 フリル-C 1～6 アルキル、
 フリルオキシ-C 1～6 アルキル、
 チエニル、
 チエニルオキシ、
 チエニル-C 1～6 アルキル、または
 チエニルオキシ-C 1～6 アルキル

10

20

(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、トリハロメチル、アミノ、またはヒドロキシで置換されていてもよい。)を表わし、

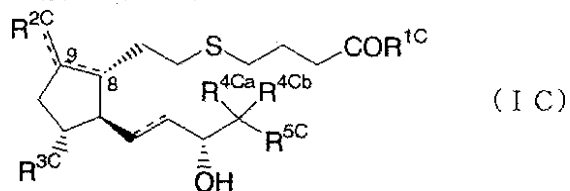
R^{5B}は水素原子またはC 1～6 アルキルを表わし、

記号

は、二重結合または単結合を表わす。

30

ただし、R^{2B}が水素原子であるとき、R^{3B}が表わす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く、平衡混合物である8-エピ体を含む。)で示される化合物、一般式 (I C)



(式中、R^{1C}は、ヒドロキシ、C 1～6 アルキルオキシ、またはNR^{6C}R^{7C}基(基中、R^{6C}およびR^{7C}は独立して、水素またはC 1～4 アルキルを表わす。)を表わし、

40

R^{2C}は、オキシ、ハロゲン、またはO-OCR^{8C}基(基中、R^{8C}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)を表わす。)を表わし、

R^{3C}は、水素またはヒドロキシを表わし、

R^{4Ca}およびR^{4Cb}は、それぞれ独立して、水素またはC 1～4 アルキルを表わし、

R^{5C}は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

(i) 1～3個の

C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、
 C 2～4 アルケニルオキシ-C 1～4 アルキル、
 C 2～4 アルキニルオキシ-C 1～4 アルキル、
 C 3～7 シクロアルキルオキシ-C 1～4 アルキル、

50

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、
 フェニルオキシ-C 1～4アルキル、
 フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、
 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、
 フェニルチオ-C 1～4アルキル、または
 フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、

10

(ii) 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、
 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 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
 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、
 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、
 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
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、

(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；

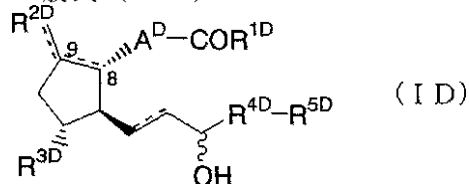
20

記号

は、単結合または二重結合を表わす。

ただし、 R^{2D} がO-COR^{8C}基である場合、8-9位は二重結合を表わす。)で示される化合物、および

一般式 (I D)



30

(式中、A^D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-フェニレンを表わし、

R^{1D}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NR^{6D}R^{7D}基 (基中、R^{6D}およびR^{7D}は独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)を表わし、

R^{2D}は、オキシ、ハロゲン、またはR^{8D}-COO-基 (基中、R^{8D}は、水素原子、C 1～4アルキル、フェニル、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アルケニルを表わす。)を表わし、

40

R^{3D}は、水素原子またはヒドロキシを表わし、

R^{4D}は、C 1～4アルキレンを表わし、

R^{5D}は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

(i) 1～3個の

C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルケニルオキシ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルキニルオキシ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～4アルキル、
 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、

50

フェニルオキシ-C 1～4アルキル、
 フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、
 C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、
 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、
 フェニルチオ-C 1～4アルキルまたは
 フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、

- (ii) 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、
 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 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
 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、
 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、
 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
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、
 (iii) ハロ-C 1～4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；

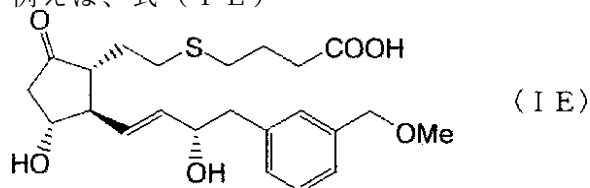
記号

は、単結合または二重結合を表わす。

ただし、 R^{2D} が式 $R^{8D}-COO-$ 基である場合、 R^{1D} 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わし、8-9位は二重結合を表わす。) で示される化合物からなるEP₄アゴニストから選ばれる化合物がある。

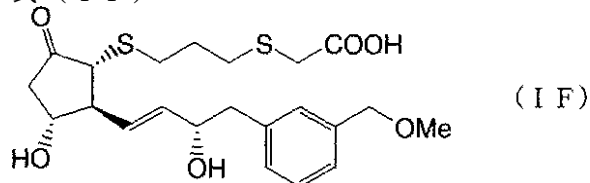
本発明に用いられる化合物の、より好ましい態様であるEP₄アゴニストとして以下の化合物が挙げられる (なお、各式下のカッコ内の記載は、その化合物を記載している特許公報明細書の実施例番号である。)。

例えば、式 (I E)



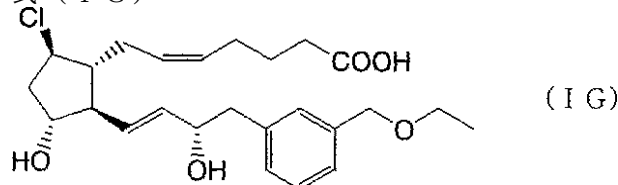
(W000/03980号、実施例 3)、

式 (I F)

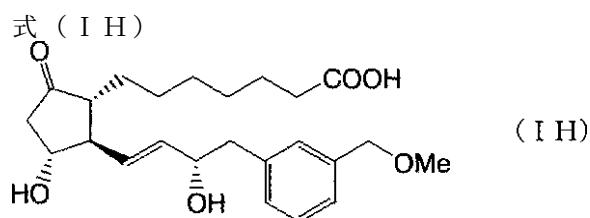


(EP985663号、実施例 2)、

式 (I G)

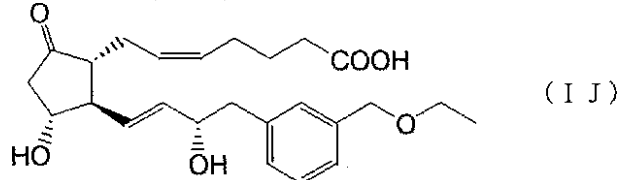


(PCT/JP99/04934号、実施例 8-6)、



(PCT/JP99/04934号、実施例 2)

および式 (I J)



(PCT/JP99/04934号、実施例 2-11)

で示されるプロスタグランジン誘導体、そのアルキルエステル、その非毒性塩およびそれらのシクロデキストリン包接化合物である。

[エステル]

式 (I A) から (I J) で示される本化合物は、公知の方法により、エステルとすることが出来る。エステルの形にすることにより、安定性、吸収性が増すため、医薬品としてより有用である。アルキルエステルが好ましく、C 1 ~ 4 のアルキルエステルがより好ましく、メチルエステルが最も好ましい。

[塩]

式 (I A) から (I J) で示される本化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）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、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、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、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）アミン、リジン、アルギニン、N-メチルーD-グルカミン等）の塩が挙げられる。また、式 (I A) から (I J) で示される本化合物は、公知の方法により水和物に変換することもできる。

[包接化合物]

式 (I A) から (I J) で示される本化合物、そのエステルは、 α -、 β -あるいは、 γ -シクロデキストリンあるいは、これらの混合物を用いて、GB1,351,238号または、GB1,419,221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。

[本化合物の製造方法]

一般式 (I A) から (I J) で表わされる化合物は、各々以下の出願にその製造方法と共に記載されている。

一般式 (I A) で表わされる化合物：ヨーロッパ特許公開番号 855389号

一般式 (I B) で表わされる化合物：ヨーロッパ特許公開番号 985663号

一般式 (I C) で表わされる化合物：国際特許公開番号 W000/03980号

一般式 (I D) で表わされる化合物：国際特許出願番号 PCT/JP99/04934号

式 (I E) で表わされる化合物：国際特許公開番号 W000/03980号

式 (I F) で表わされる化合物：ヨーロッパ特許公開番号 985663号

式 (I G) で表わされる化合物：国際特許出願番号 PCT/JP99/04934号

式 (I H) で表わされる化合物：国際特許出願番号 PCT/JP99/04934号

式 (I J) で表わされる化合物：国際特許出願番号 PCT/JP99/04934号

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1：骨形成促進作用

6ヶ月齢のビーグル／C S K系イヌを1群3から6匹を用いた。

(11 α , 15 α , 13E)－9－オキソ－11, 15－ジヒドロキシ－16－(3－メトキシメチルフェニル)－17, 18, 19, 20－テトラノール－5－チアプロスト－13－エン酸・メチルエステル(式(I E)で表わされる化合物のメチルエステル)の α －シクロデキストリン包接化合物(α －シクロデキストリン包接化合物中の有効成分含有率、25%w/w)、

(11 α , 15 α , 13E)－9－オキソ－11, 15－ジヒドロキシ－16－(3－メトキシメチルフェニル)－17, 18, 19, 20－テトラノール－3, 7－ジチアプロスト－13－エン酸(式(I F)で表わされる化合物)、

(9 β , 11 α , 15 α , 5Z, 13E)－9－クロロ－11, 15－ジヒドロキシ－16－(3－エトキシメチルフェニル)－17, 18, 19, 20－テトラノールプロスト－5, 13－ジエン酸(式(I G)で表わされる化合物)、

(11 α , 15 α , 13E)－9－オキソ－11, 15－ジヒドロキシ－16－(3－メトキシメチルフェニル)－17, 18, 19, 20－テトラノールプロスト－13－エン酸(式(I H)で表わされる化合物のメチルエステル)、および

(11 α , 15 α , 5Z, 13E)－9－オキソ－11, 15－ジヒドロキシ－16－(3－エトキシメチルフェニル)－17, 18, 19, 20－テトラノールプロスト－5, 13－ジエン酸(式(I J)で表わされる化合物)、

を生理食塩水に溶解し、有効投与量2、5、10および25 μ g/kg/日となるよう、1日24時間、4週間にわたり持続投与した。投与は、留置カテーテルを用いて大腿静脈より行ない、投与速度は、0.2ml/kg/時間とした。対照群には、等量の生理食塩水を投与した。投薬終了後、各群動物を屠殺し、剖検した。

(1) 骨面積の測定

摘出した大腿骨を10%緩衝ホルマリン液にて固定後、滑車溝より25mm中央よりで骨軸に垂直に巾10mmで輪切りし、骨端部に近い面を一定距離でカメラで撮影し、コンピュータに取り込み、骨面積を画像解析により測定した。結果を以下の表1に示す。

表 1

投与薬剤	投与量 (μ g/kg/日)	骨面積 (mm ²)
無処置対照 n=6	0	68.93 $\pm$ 6.64
本化合物 (I E) n=6	2	77.96 $\pm$ 6.94
本化合物 (I E) n=6	10	190.69 $\pm$ 19.03***
本化合物 (I E) n=4	25	502.76 $\pm$ 54.81***
本化合物 (I F) n=3	5	365.29 $\pm$ 73.63
本化合物 (I G) n=3	10	140.10 $\pm$ 28.08
本化合物 (I G) n=3	25	289.38 $\pm$ 120.50
本化合物 (I H) n=3	5	362.99 $\pm$ 89.56
本化合物 (I J) n=3	5	193.23 $\pm$ 11.32

***: p<0.001 (Dunnett 検定での有意差を表わす。)

考察：

式（I E）で示される本化合物は、用量 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の用量で、無処置群に対し、骨面積を2.8倍増加させた。特に $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量では、無処置群の7倍以上の骨面積増加が見られた。

式（I F）、（I H）および（I J）で表わされる化合物も、用量 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で、無処置群に対し、骨面積を2.8～5.3倍増加させた。また、式（I G）で表わされる化合物も用量 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で、無処置群の4.2倍の骨面積増加が見られた。

（2）骨密度の測定

（1）で用いた 1 cm 巾のサンプルを側面から、X線撮影した後、コンピュータに取り込み一定巾のエリアにおける単位面積あたりの放射線量を測定し、骨密度を求めた（マイクロフォーカスX線拡大撮影システム $\mu\text{FX}-1000$ （フジフィルム））。結果を表2に示す。

表 2

投与薬剤	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	骨密度 (PSL/mm^2)
無処置対照 n=6	0	5.93 ± 0.72
本化合物 (I E) n=6	2	5.63 ± 0.70
本化合物 (I E) n=6	10	$8.75 \pm 1.19^{***}$
本化合物 (I E) n=4	25	$10.34 \pm 1.58^{***}$

***: $p < 0.001$ (Dunnett 検定での有意差を表わす。)

考察：

式（I E）で示される本化合物は、 10 および $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量において、おのおの無処置群の1.5倍および1.7倍の骨密度の向上が見られた。これらのことから、 EP_4 アゴニストである本化合物は、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で、有意に骨面積ならびに骨密度を増加させ、骨形成促進作用を有していることが確認された。

実施例 2： EP_4 アゴニスト活性の測定

式（I A）から（I J）で表わされる化合物は、 EP_4 に結合し、かつアゴニスト活性を示すことは、以下の実験により、確認された。

EP_4 受容体を発現したCHO細胞を用いて、式（I A）から（I J）で示される本化合物のアゴニスト活性を測定した（FEBS Letters 364,339(1995)を参照し、一部改変して行なった）。その結果、全ての化合物は、cAMPを上昇させ、 EP_4 アゴニストであることが確認された。

実施例 3：骨形成促進作用

実験方法：

11週齢のSD系雌性ラット（平均 271 g ）を一群8匹で用いた。ペントバルビタール麻酔下、ラットの側腹部を切開し、卵巣を摘出し、縫合した。シャム群には、切開・縫合のみを行ない、卵巣摘出は行なわなかった。

摘出手術後、6日目より、（11 α ，15 α ，13E）-9-オキソ-11，15-ジヒドロキシ-16-（3-メトキシメチルフェニル）-17，18，19，20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル（式（I E）で表わされる化合物のメチルエステル）の α -シクロデキストリン包接化合物（ α -シクロデキストリン包接化合物中の有効成分含有率、 $25\% \text{ w/w}$ ）を生理食塩水に溶解したもの $30 \mu\text{g}/5 \text{ ml}/\text{kg}$ を頸背部に8時間おきに一日3回、2ヶ月間皮下投与した。コントロール群およびシャム群には、生理食塩水を投与した。試験終了後、各動物群を、屠殺し、剖検した。左大腿骨の海面骨領域の骨密度を末梢骨骨密度測定装置（XCT-960A、ノーランド／ストラテック社）を用いて測定した。結果を以下の表に示す。

表 3

群	骨密度 (mg/cm ³) Means ± SD
シャム群	404.1 ± 87.0
コントロール群	226.3 ± 38.9 ^{###}
本化合物 式 (IE) 投与群	794.0 ± 50.2 ^{***}

^{###} : p<0.001 v s シャム群

^{***} : p<0.001 v s コントロール群
いずれも、T検定。

10

考察：

表3から明らかなように、本化合物投与群は、コントロール群（非投与群）に較べ、有意に骨密度を増加させた。

〔毒性〕

式 (IE) で示される本化合物の毒性は、十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。例えば、式 (IE) で示される本化合物のメチルエステルの最大耐用量は、ラット静脈内投与で30mg/kg動物体重以上であった。産業上の利用可能性

20

〔医薬品への適用〕

本発明に用いられるEP₄アゴニストは、骨形成促進作用を有するため、骨量低下疾患の治療および／または予防に有用である。ここで骨量低下疾患とは、骨密度の低下、骨組織の劣化等の症状を伴う骨量の低下が起こる疾患をいい、例えば、

1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、

2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）、

30

3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等のような骨疾患が挙げられる。

また、本発明は、上記の疾患の治療以外に、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法も包含する。

本発明で用いられるEP₄アゴニスト、そのエステル、その非毒性塩、それらのシクロデキストリン包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、局所的に、経口または、非経口の形で投与される。プロドラッグにすることにより、刺激性がなくなる、吸収がよくなる、安定性がよくなる等の利点がある。

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、1μgから100mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または一回につき、0.1μgから10mgの範囲で、好ましくは、0.2mgから5mgの範囲で、一日一回から数回非経口投与（好ましくは、経皮投与、皮下投与、静脈内投与）される。

40

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。

本化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、軟膏等の外用剤、皮膚に貼り付けるパッチ剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる

50

。

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。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、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と混和される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、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セルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。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。

10

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、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不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

経口投与のための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、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な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安定化剤、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号明細書に詳しく記載されている。

20

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、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媒に溶解して使用することもできる。

30

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外用液剤、軟膏、塗布剤、パッチ剤、坐剤等が含まれる。

軟膏には、白色ワセリンのような基剤の他に、pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等が含まれていてもよい。

製剤例1：凍結乾燥製剤

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1mlずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mgの活性成分を含有する注射剤100本を得た。

40

・(11 α , 15 α , 13E)-9-オキゾ-11, 15-ジヒドロキシ-1

6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ

ール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル・ α -シクロデキ

ストリン 80mg (含有量20mg)

・マンニット 5g

・蒸留水 100ml

50

製剤例 2：軟膏

以下の各成分を、常法により混合し、10 g ずつチューブに充填し、1 g あたり、0.2mg の活性成分を含有する軟膏剤 100 本を得た。

・(11 α , 15 α , 13E)-9-オキゾ-11, 15-ジヒドロキシ-1

6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ

ル-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル・ α -シクロデキ

ストリン 800mg (含有量200mg)

・白色ワセリン 1kg

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 35/04

C 0 7 C 405/00

F I

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 35/04

C 0 7 C 405/00 5 0 4 A

C 0 7 C 405/00 5 0 4 J

早期審査対象出願

(56)参考文献 特開昭63-79870 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 31/5575

C07C405/00 504

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)