

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-520797

(P2005-520797A)

(43) 公表日 平成17年7月14日(2005.7.14)

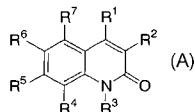
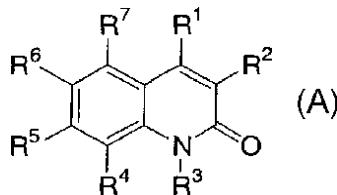
(51) Int.Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/437	A 61 K 31/437	4 C031
A61K 31/4704	A 61 K 31/4704	4 C063
A61K 31/4709	A 61 K 31/4709	4 C065
A61P 1/02	A 61 P 1/02	4 C086
A61P 1/04	A 61 P 1/04	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 60 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2003-552762 (P2003-552762)	(71) 出願人 599086618 メルク フロスト カナダ アンド カン パニー カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ ・3・エル・1、カークランド、トランス -カナダ・ハイウェイ・16711
(86) (22) 出願日	平成14年12月11日 (2002.12.11)	(74) 代理人 100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月5日 (2004.8.5)	(74) 代理人 100113332 弁理士 一入 章夫
(86) 國際出願番号	PCT/CA2002/001914	(74) 代理人 100114188 弁理士 小野 誠
(87) 國際公開番号	W02003/051878	(74) 代理人 100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 國際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)	
(31) 優先権主張番号	60/340,439	
(32) 優先日	平成13年12月14日 (2001.12.14)	
(33) 優先権主張国	米国(US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プロスタグラジン受容体リガンドとしてのキノリノン

(57) 【要約】

本発明は、プロスタグラジンEが媒介する疾患または状態を治療するための方法を包含し、方法はこのような治療を必要とする哺乳動物患者に式(A)の化合物をプロスタグラジンEが媒介する疾患または状態を治療するのに有効な量で投与することを含む。

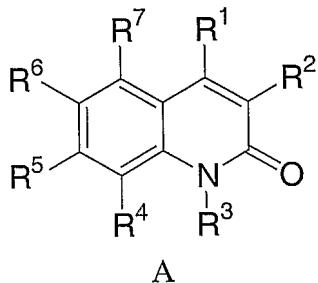


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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方法であって、このような治療を必要とする哺乳動物患者に式 A の化合物

【化 1】



10

20

30

40

50

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、プロスタグランジン E が媒介する疾患を治療するのに有効な量で投与することを含む前記方法。

[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) アラルコキシ、

(14) アリールチオ、

(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) C₁ ~ 6 アルキル、
- (j) C₁ ~ 6 アルケニル、
- (k) C₁ ~ 6 アルコキシ、
- (l) C₁ ~ 6 アルキル - S (O)_k - (式中、k は 0、1、または 2)、
- (m) C₁ ~ 6 アルキル - C (O) -、
- (n) C₁ ~ 6 アルコキシ - C (O)、
- (o) C₁ ~ 6 アルキル - C (O) - O -、
- (p) カルボキシ、
- (q) ヒドロキシ、
- (r) N (R⁸)₂、
- (s) SO₂ R⁸、および

(t) SO₂ N (R⁸)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、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 -、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 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 (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 C₁ ~ 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、C₃ ~ 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 C₁ ~ 7 アルキルまたは C₁ ~ 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 C₁ ~ 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、R² 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、R² 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、

R³ 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 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、

10

20

30

30

40

50

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は

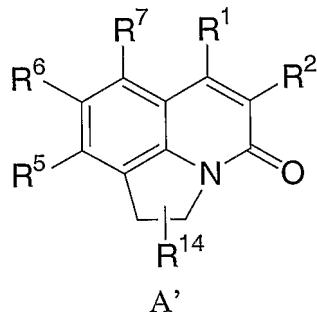
(1) 水素、

(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 $C_{1～6}$ 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】



10

(式中、 $R^{1～4}$ はハロ、 $C_{1～6}$ アルキル、またはアリールからなる群から選択され、 $C_{1～6}$ 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、 $C_{1～6}$ アルキル、 $C_{1～6}$ アルケニル、および $C_{1～6}$ 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】

20

【請求項2】

前記プロスタグランジン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、

30

(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、

40

(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、

50

(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に記載の方法。

【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に記載の方法。

10

【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に記載の方法。

【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に記載の方法。

【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

20

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-デソキシエフェ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に記載の方法。

30

【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に記載の方法。

【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に記載の方法。

40

【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に記載の方法。

【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、

50

- (f) アラルキル、
- (g) アロイル、
- (h) アロイルオキシ、
- (i) C_{1-6} 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

10

(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、

20

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 に記載の方法。

【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

30

(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 1 0 に記載の方法。

40

【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 に記載の方法。

【請求項 1 3】

50

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 に記載の方法。

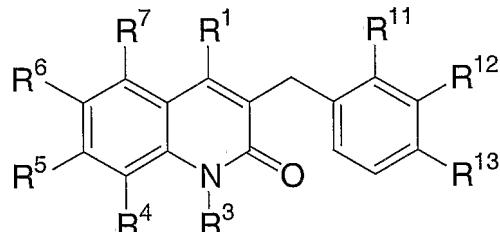
【請求項 1 4】

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 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記化合物が下表から選択される請求項 1 に記載の方法。

【表 1】



10

20

30

40

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

10

20

30

40

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	H	3-チエニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-チエニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-ナフチル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Clフェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2- ベンゾチオフェン
OH	Me	H	H	H	H	H	H	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	H	4-Me-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-ベンジル オキシフェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	α -OH-a-Me- ベンジル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	1-ナフチル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	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

10

20

30

40

OH	Me	H	H	H	H	H	2-ベンゾ チオフェン	H
OH	4-Cl-ベンジル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
NH2	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
2-(2-ピリジニル) エトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
カルベトキシ メトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
n-ブトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
2-(Meチオ) エトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
O-(3,4-F- ベンゾイル)	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OAc	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
Cl	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 スルホニル
OMs	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
カルボキシ メトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OCF2H	Me	H	H	H	H	H	H	プロモ
OCF2H	Me	H	H	H	H	H	プロモ	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	ジメチル カルビノール
OCF2H	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-フェニル
OCF2H	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me-フェニル
OCF2H	Me	H	H	H	H	H	4-Me- フェニル	H
OCF2H	Me	H	H	H	H	H	3-Me- フェニル	H
NH2	Me	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Me	H	H	H	H	H	CO2Et	H
OCF2H	アリル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	2-Me-2-プロペン	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	ジメチル カルビノール	H
OH	プロパルギル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル

10

20

30

40

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

10

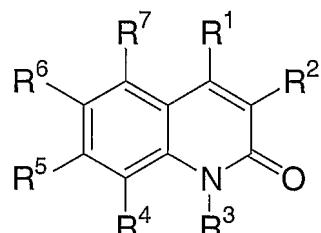
20

30

【請求項 16】

前記化合物が下表から選択される請求項 1 に記載の方法。

【表 2】



40

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

10

20

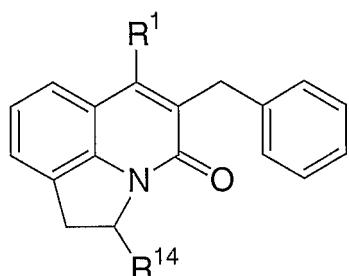
30

40

【請求項 1 7】

前記化合物が下表から選択される請求項 1 に記載の方法。

【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

10

20

30

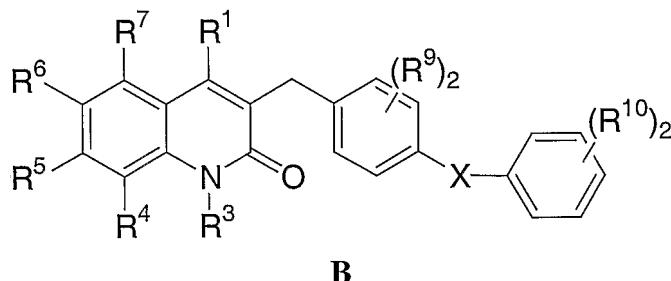
40

50

【請求項 18】

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)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) - 、(7)C₁ ~ 6 アルコキシ - C(O) - 、(9)C₁ ~ 6 アルキル - C(O) - O - 、

(10)アリール、

(11)アラルキル、

(12)アリールオキシ、

(13)アラルコキシ、

(14)アリールチオ、

(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 - 、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、

10

(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、

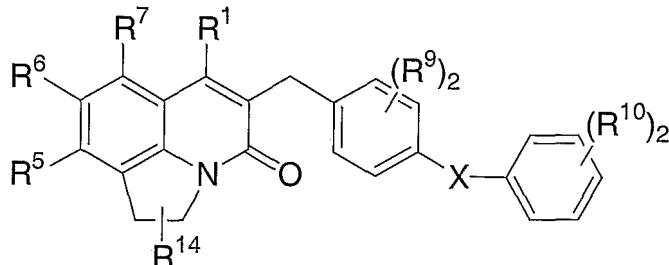
(2) ハロ、および

(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、

20

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】



30

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、

40

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、

50

(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

10

]

【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、

20

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

40

30

50

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】

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いて、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組成物。

【請求項 24】

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組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロスタグランジン E が媒介する疾患を治療するための化合物および方法、ならびにそのある種の薬剤組成物に関する。より詳細には、本発明の化合物は、NSAID およびオピエートとは構造的に異なり、E-型プロスタグランジンの疼痛および炎症作用の拮抗薬である。

【背景技術】

【0002】

2つの総説論文が、プロスタノイド受容体、ならびに最も一般的に使用されている選択的作動薬および拮抗薬の特徴付けおよび治療妥当性について述べている：「エイコサノイド：生物工学から治療適用例へ (From Biotechnology to Therapeutic Applications)」、Folco、Samuelsson、Maclouf、およびVelo編、Plenum Press、ニューヨーク、1996年第14章137～154ページ、ならびにJournal of Lipid Mediators and Cell Signalling (脂質メディエータおよび細胞シグナル伝達)、1996年、第14号83～87ページ。The British Journal of Pharmacology (1994年、第112号735～740ページ)の論文は、プロスタグランジン E2 (PGE2) がマウス脊髄において EP1 受容体サブタイプを介して異痛症に、また EP2 および EP3 受容体を介して痛覚過敏に影響を及ぼすことを示唆している。

【0003】

すなわち、選択的プロスタグランジンリガンド、作動薬、または拮抗薬は、どのプロスタグランジン E 受容体サブタイプが考慮されているかに応じて、従来の非ステロイド性抗炎症薬に類似する抗炎症、解熱、および鎮痛特性を有し、さらにホルモン誘発子宮収縮を阻害し抗癌作用を有する。これらの化合物が、無差別シクロオキシゲナーゼ阻害剤である NSAID の機構に基づく副作用の幾つかを誘発させる能力は低い。特に、この化合物は、胃腸毒性に対する潜在性が低く腎臓副作用に対する潜在性も低く出血時間に対する影響も低くアスピリン感受性喘息対象での喘息発作を誘発する能力も低い。

【0004】

アメリカ生理学会 (The American Physiological Society) (1994年第267回、R289～R294) で、いくつかの研究はラットでの PGE2 - 誘発温熱療法が大部分 EP1 受容体によって媒介されることを示唆している。国際特許出願公開 WO 96/06822 号 (1996年3月7日)、同 WO 96/11902 号 (1996年4月25日)、および EP 752421 - A1 号 (1997年1月8日) は、プロスタグランジンを媒介とする疾患の治療に有用である化合物を開示している。

10

20

30

40

50

【発明の開示】

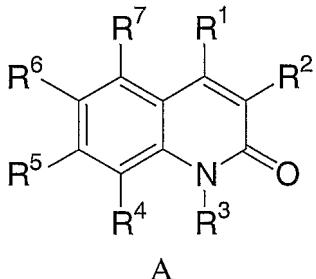
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、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方法を包含し、この方法はこのような治療を必要とする哺乳動物患者に式 A の化合物

【0006】

【化1】



10

を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のに有効な量で投与することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

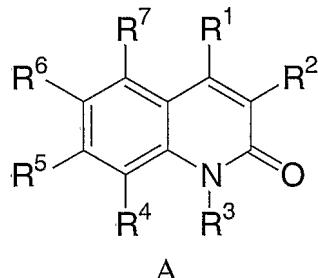
【0007】

20

本発明は、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方法であって、このような治療を必要とする哺乳動物患者に式 A の化合物

【0008】

【化2】



30

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、プロスタグランジン E が媒介する疾患を治療するのに有効な量で投与することを含む方法を包含する。

【0009】

式 A において、

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) - 、

(7) C₁ ~ 6 アルコキシ - C (O) - 、

(9) C₁ ~ 6 アルキル - C (O) - O - 、

(10) アリール、

(11) アラルキル、

40

50

- (12) アリールオキシ、
- (13) アラルコキシ、
- (14) アリールチオ、
- (15) アロイル、
- (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(0)_k-（式中、kは0、1、または2）、 $C_{1～6}$ 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、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ており、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、

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 $C_{1～6}$ アルキルで場合によっては置換されており、

- R^2 は(1)(a)ハロ、
(b)アリール、
(c)アリールオキシ、

(d)アリール-S(0)_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) $C_{1～6}$ 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(0)_k-（式中、kは0、1、または2）、

(m) $C_{1～6}$ アルキル-C(0)-、

(n) $C_{1～6}$ アルコキシ-C(0)、

(o) $C_{1～6}$ アルキル-C(0)-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、 $C_{1～6}$ アルコキシ、 $C_{1～6}$ アルキル-S(0)_k-（式中、kは0、1、または2）、 $C_{1～6}$ 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ており、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、

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

10

20

30

40

50

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、

(2) 各々がハロ、ヒドロキシ、C₃～₆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C₁～₇アルキルまたはC₁～₆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によって場合によっては独立に置換されたC₁～₆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、R²がフェニルとしてアリールにより一置換されたメチルである場合、R²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

R³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、

R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は

(1) 水素、

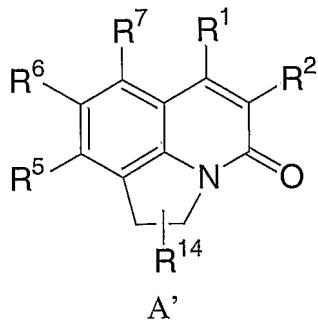
(2) ハロ、および

(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ぞれ独立に選択され、

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A'に示す単環を形成することができ、

【0010】

【化3】



(式中、R¹～⁴はハロ、C₁～₆アルキル、またはアリールからなる群から選択され、C₁～₆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)、R⁸はH、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルケニル、およびC₁～₆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。

【0011】

本明細書において「薬剤として許容される水和物」は、1つまたは複数の水分子と結晶化して水和体を形成した本発明の化合物を意味する。

【0012】

本明細書において「薬剤として許容されるエステル」の語は、実施例55など、温血動

10

20

30

40

50

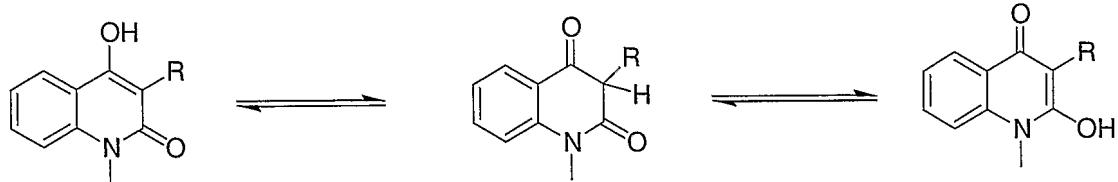
物の血流中に吸収された場合、薬物体を放出するような形で切斷され、薬物が向上した治療効力をもたらすことを可能にすることができるプロドラッグとして作用することができる、本発明の化合物の任意のカルボン酸で形成されたエステル誘導体を意味する。

【0013】

本明細書において「薬剤として許容される互変異性体」は、本発明のどの化合物のどんな互変異性体をも意味する。たとえば、本発明の化合物は以下に示す互変異性体を含む。

【0014】

【化4】



10

【0015】

本明細書において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」とは、この疾患または状態の症状の患者を治療するだけでなく、患者にこの疾患または状態の症状が現れる前に患者を「予防的に治療する」ことにより前記疾患または状態を予防することをも包含する。プロスタグランジンの疾患または状態を「治療する」の語は、プロスタグランジンEが媒介する疾患または状態の発症または進行を防止することも包含する。

20

【0016】

本発明の一実施形態は、プロスタグランジン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、

20

(2)細胞新生物の形質転換または転移性腫瘍増殖、

30

(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、

30

(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、

40

(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、および他の出血の問題から選択される凝固異常、

(14)腎臓病、

40

(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上記の方法を包含する。

50

【0017】

本発明の別の実施形態は、プロスタグラジンEが媒介する疾患が、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上記の方法を包含する。

【0018】

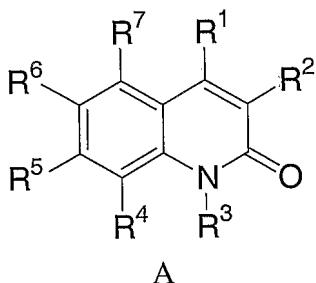
本発明の別の実施形態は、プロスタグラジンEが媒介する疾患または状態が、月経困難症に伴う疼痛、発熱、または炎症である上記の方法を包含する。 10

【0019】

本発明の別の実施形態は、式Aの化合物を他の薬剤または成分と同時投与する、プロスタグラジンEが媒介する疾患または状態を治療するための上記の方法を包含し、この方法は、このような治療を必要とする哺乳動物患者に式Aの化合物

【0020】

【化5】



20

または薬剤として許容されるその塩、先に定義した前記変形を投与することを含む。

【0021】

この実施形態には、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、
30

(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、プソイドフェドリン（pseudophedrine）、オキシメタゾリン、エフィネフリン（ephinephrine）、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-デソキシフェドリンから選択される鬱血除去剤、
40

(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)ミソブロストール、エンプロスチル、リオブロスチル、オルノブロストール、およびロサプロストー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、ならびに

(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方法も包含される。COX-2阻害剤の例は、米国特許第5,474,995号、同第5,633,272号、同第5,466,823号、およびWO96/25405号、WO97/38986号、WO98/03484号、WO97/14691号、WO95/0051号に開示されている。

40

【0022】

50

この実施形態には、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方法も包含される。

【 0 0 2 3 】

この実施形態には、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た従来の非ステロイド性抗炎症薬と同時投与する方法も包含される。

【 0 0 2 4 】

この実施形態には、前記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た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方法も包含される。

10

【 0 0 2 5 】

本発明の別の実施形態は、プロスタグラランジン E が媒介する疾患または状態の治療を必要とする哺乳動物患者に式 A の化合物または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む、プロスタグラランジン E が媒介する疾患または状態を治療するための方法を包含し

、式中、 R^2 は

- (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_{1-6} 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、

30

40

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。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の実施形態は、プロスタグラランジン E が媒介する疾患または状態の治療を必

50

要とする哺乳動物患者に式 A の化合物または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態を治療するための方法を包含し、

式中、R² は、

(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

10

(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。

20

【 0027 】

本発明の別の実施形態は、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態の治療を必要とする哺乳動物患者に式 A の化合物または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態を治療するための方法を包含し、式中、R² はモノ - 、ジ - 、またはトリ置換ベンジルであるが、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。

【 0028 】

本発明の別の実施形態は、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態の治療を必要とする哺乳動物患者に式 A の化合物または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態を治療するための方法を包含し、式中、R¹ は、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。

30

【 0029 】

本発明の別の実施形態は、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態の治療を必要とする哺乳動物患者に式 A の化合物または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態を治療するための方法を包含し、式中、R³ は、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。

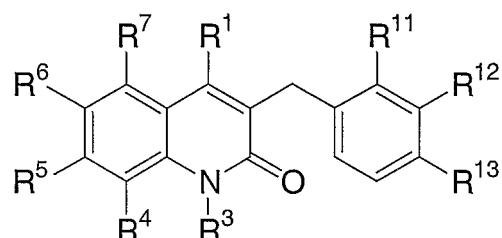
【 0030 】

本発明は、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態の治療が必要する哺乳動物患者に下表の化合物を投与することを含む、プロスタグラジン E が媒介する疾患または状態を治療するための方法も包含する。

40

【 0031 】

【表1】



10

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	H	H	OPh
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Ph

20

30

40

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	5-(2-Et- ピリジニル)	H
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

10

20

30

40

OH	Me	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -フェニル	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-チエニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-チエニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-ナフチル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-ベンゾチオフェン
OH	Me	H	H	H	H	H	H	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	H	4-Me-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-ベンジル オキシフェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	α -OH-a-Me- ベンジル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	1-ナフチル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	H	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	Me	H	H	H	H	H	2-ベンゾ チオフェン	H
OH	4-Cl-ベンジル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル

10

20

30

40

2-(2-ピリジニル) エトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
カルベトキシ メトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
n-ブトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
2-(Meチオ) エトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
O-(3,4-F- ベンゾイル)	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OAc	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
Cl	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル スルホニル
OMs	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
カルボキシ メトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	プロモ
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	プロモ	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	ジメチル カルビノール
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-フェニル
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me-フェニル
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	4-Me- フェニル	H
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	3-Me- フェニル	H
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ Et	H
OCF ₂ H	アリル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	2-Me-2-プロパン	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	Me	H	H	H	H	H	ジメチル カルビノール	H
OH	プロパルギル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
OH	2-プロモ-2- プロパン	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

10

20

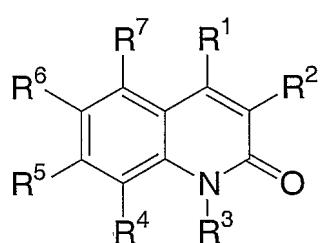
30

40

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	プロモ
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

【 0 0 3 2 】

【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

10

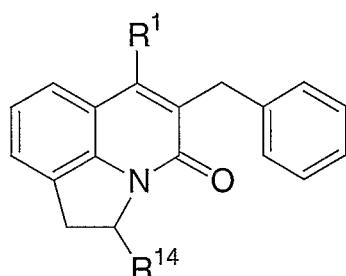
20

30

40

【0033】

【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

10

20

30

40

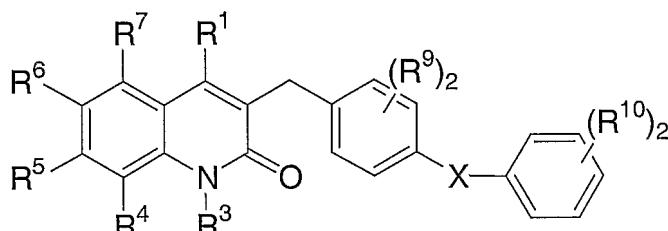
50

【0034】

本発明の別の実施形態は、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包含する。

【0035】

【化6】



B

【0036】

式Bにおいて、

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）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)-、

（7）C₁~₆アルコキシ-C(O)-、

（9）C₁~₆アルキル-C(O)-O-、

（10）アリール、

（11）アラルキル、

（12）アリールオキシ、

（13）アラルコキシ、

（14）アリールチオ、

（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-、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、

10

(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、

(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

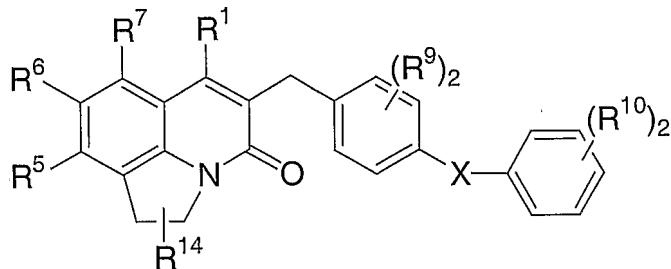
(3) 1 ~ 3 個のハロ基で場合によっては置換された C₁ ~₆ アルキル、からなる群からそれ各自立に選択され、

20

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、

【0037】

【化7】



B'

30

(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、SO₂ C₁ ~₃ アルキル、または SO₂ N (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、

40

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 - 、

50

(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

10

【0038】

この実施形態には、

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、

20

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 は、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 はそれぞれHであり、

R^{10} はHまたはハロである、式Bの化合物が包含される。

【0039】

本発明は、

(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化合物も包含する。

【0040】

本発明の別の実施形態は、式Bの化合物を薬剤として許容される担体と共に含む薬剤組成物を包含する。

【0041】

別段の指示がない限り以下の定義を使用して本発明を説明する。

50

【0042】

「ハロゲン」または「ハロ」の語には、F、Cl、Br、およびIが含まれる。

【0043】

「アルキル」の語は、示した数の炭素原子を有する線状または分枝構造、ならびにそれらの組合せを意味する。すなわち、たとえば、C₁ ~ 6 アルキルにはメチル、エチル、ブロピル、2-ブロピル、s-およびt-ブチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,1-ジメチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが含まれる。

【0044】

「アルコキシ」の語は、示した数の炭素原子を有する線状、分枝、または環状構造のアルコキシ基を意味する。C₁ ~ 6 アルコキシには、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどが含まれる。

10

【0045】

「アルキルチオ」の語は、示した数の炭素原子を有する線状、分枝、または環状構造のアルキルチオ基を意味する。C₁ ~ 6 アルキルチオには、たとえば、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなどが含まれる。

【0046】

「アルケニル」の語は、示した数の炭素原子を有する線状または分枝構造、ならびにそれらの組合せを意味し、少なくとも1個の炭素-炭素の二重結合を含み、水素は追加の炭素-炭素二重結合によって置換されていてもよい。C₂ ~ 6 アルケニルには、たとえば、エテニル、プロペニル、1-メチルエテニル、ブテニルなどが含まれる。

20

【0047】

「アルキニル」の語は、示した数の炭素原子を有する線状または分枝構造、ならびにそれらの組合せを意味し、少なくとも一個の炭素-炭素三重結合を含む。C₃ ~ 6 アルキニルには、たとえば、プロペニル、1-メチルエテニル、ブテニルなどが含まれる。

【0048】

「シクロアルキル」の語は、場合によっては示した数の炭素原子を有する線状または分枝構造と組み合わされた单環、二環、またはトリ-環構造を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2-エチル-1-ビシクロ[4.4.0]デシルが含まれる。

30

【0049】

「アリール」の語は、モノ-またはジ-環状芳香環系として定義され、たとえば、フェニルやナフチルなどが含まれる。

【0050】

「アラルキル」の語は、先に定義したアリール基によってアルキル基の水素原子の1個を置換された、先に定義した炭素原子1 ~ 6個のアルキル基、たとえばベンジルなどを意味する。

【0051】

「アリールオキシ」の語は、酸素原子によって分子に結合している先に定義したアリール基(アリール-O)を意味し、たとえば、フェノキシやナフトキシなどが含まれる。

40

【0052】

「アラルコキシ」の語は、酸素原子によって分子に結合している先に定義したアラルキル基(アラルキル-O)を意味し、たとえば、ベンジルオキシなどが含まれる。

【0053】

「アリールチオ」の語は、硫黄原子によって分子に結合している先に定義したアリール基(アリール-S)として定義し、たとえば、チオフェニオキシやチオナフトキシが含まれる。

【0054】

「アロイル」の語は、カルボニル基によって分子に結合している先に定義したアリール基(アリール-C(O)-)を意味し、たとえば、ベンゾイルやナフトイルなどが含まれ

50

る。

【0055】

「アロイルオキシ」の語は、酸素原子によって分子結合している先に定義したアロイル基（アロイル-O）を意味し、たとえば、ベンゾイルオキシ、ベンズオキシ、ナフトイルオキシなどが含まれる。

【0056】

「複素環」の語は、場合によっては1～2個のオキソ基によって置換された、O、S、およびNから選択された1～3個のヘテロ原子を含む、5員から10員の芳香族、部分的に芳香族、または非芳香族の単環式または二環式環として定義する。「複素環」は、O、S、およびNから選択された1～3個のヘテロ原子を含む5員または6員の、芳香族または非芳香族単環式環、たとえば、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾールなどであり、または複素環は、O、S、およびNから選択された1～3個のヘテロ原子を含む9員または10員の、芳香族または部分的に芳香族の二環式環、たとえば、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ピラノピロール、ベンゾピラン、キオノリン（quionoline）、ベンゾシクロヘキシル、ナフチリジンなどであることが好ましい。「複素環」には以下のものも含まれる：ベンゾイミダゾリル、ベンソフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチエニル。

【0057】

本明細書において以下の略語は表示した意味を有する。

【0058】

B O C	= t - ブチルオキシカルボニル	
B n	= ベンジル	
C B Z	= カルボベンズオキシ	
D C C	= 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	= ジクロロメタン	40
D I B A L	= ジイソブチルアルミニウムヒドリド	
D I E A	= N, N - ジイソプロイルエチルアミン	
D M A P	= 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン	
E D C I	= 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸	
塩		
E D T A	= エチレンジアミン四酢酸、四ナトリウム塩水和物	
F A B	= 高速原子衝撃法	
F M O C	= 9 - フルオレニルメトキシカルボニル	
H M P A	= ヘキサメチルホスホルアミド	
H A T U	= O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) N, N, N', N' -	50

テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
 H R M S = 高分解能質量分析
 I C B F = イソブチルクロロギ酸塩
 K H M D S = カリウムヘキサメチルジシラザン
 L D A = リチウムジイソプロピルアミド
 M C P B A = メタクロロ過安息香酸
 M s = メタンスルホニル = メシリル
 M s O = メタンフルホナート = メシラート
 N B S = N - ブロモスクシンイミド
 N M M = 4 - メチルモルホリン
 P C C = ピリジニウムクロロクロム酸塩
 P D C = ピリジニウムジクロム酸塩
 P h = フェニル
 P P T S = ピリジニウムp - トルエンスルホン酸塩
 p T S A = p - トルエンスルホン酸
 r . t . = 室温
 r a c . = ラセミ体
 T f O = トリフルオロメタンスルホン酸塩 = トリフラート
 T H F = テトラヒドロフラン
 T L C = 薄層クロマトグラフィ

10

20

30

アルキル基の略語

M e = メチル
 E t = エチル
 n - P r = ノルマルプロピル
 i - P r = イソプロピル
 n - B u = ノルマルブチル
 i - B u = イソブチル
 s - B u = 第2級ブチル
 t - B u = 第3級ブチル

40

【0059】

塩

本発明の薬剤組成物は、活性成分として式AまたはBの化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩を含み、薬剤として許容される担体、および場合によっては他の治療成分も含めてよい。「薬剤として許容される塩」の語は、無機塩基および有機塩基を含む薬剤として許容される無毒の塩基から調製した塩をさす。無機塩基由来の塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などの塩が含まれる。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、およびナトリウム塩が特に好ましい。薬剤として許容される無毒有機塩基由来の塩には、第1級、第2級、および第3級アミン、自然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - diベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロブアミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、ブリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる。

50

【0060】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機酸および有機酸を含む薬剤として許容される

50

無毒の酸から塩を調製することができる。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンフルスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモニ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸が特に好ましい。

【0061】

以下の治療方法の考察において、式AまたはBの化合物の言葉には薬剤として許容される塩も含むことが意図されることは理解されよう。

【0062】

用量範囲

もちろん、式AまたはBの化合物の予防用量または治療用量の量は、治療する病状の性質および重症度、特定の式Aの化合物、およびその投与経路によって異なる。さらに、それは、年齢、体重、身体の健康、性別、食事、投与時間、排泄の速度、薬物の組合せ、および個々の患者の応答を含む様々な要因にしたがって変化する。一般に、一日量は、哺乳動物の体重1kg当たり約0.001mg～約100mgであり、1kg当たり0.01mg～約10mgが好ましい。他方で場合によっては、これらの限度から外れた用量を使用する必要もあり得る。

【0063】

担体物質を組み合わせて単位製剤を製造することができる活性成分の量は、治療する宿主、および特定の投与モードに応じて変動する。たとえば、ヒト経口投与を意図した製剤は、総組成物の0.5mg～5gの活性剤を約5～約95%の範囲でよい適切かつ好都合な量の担体物質で調合して含むことができる。一般に、単位剤形は約1mg～約2gの活性成分を含み、通常25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mg含む。

【0064】

薬剤組成物

プロスタノイドを媒介とする疾患のいずれかの治療に、従来の無害な薬剤として許容される担体、アジュバンド、およびビヒクルを含む単位製剤で式AまたはBの化合物を経口的に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーで、経直腸的に投与することができる。本明細書では非経口の語には、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、胸骨内注射、または注入術式が含まれる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどの温血動物の治療他に本発明の化合物はヒトの治療にも有効である。

【0065】

活性成分を含む薬剤組成物は経口使用、たとえば、錠剤、トローチ、ドロップ、水性または油性懸濁液、分散可能な粉末または粒子、乳濁液、硬または軟カプセル、シロップまたはエリキシルとして適当な形にすることができる。経口使用を意図した組成物は、薬剤組成物製造の当技術分野で知られているどんな方法にしたがっても調製することができ、薬剤として洗練された口当たりのよい調製物を提供するために、このような組成物には甘味料、矯味料、着色料、および保存料からなる群から選択された1種または複数の薬剤を含めることができる。錠剤は活性成分を錠剤の製造に適当である、薬剤として許容される無毒な賦形剤との混合物として含む。これらの賦形剤は、たとえば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈液；造粒剤および崩壊剤、たとえば、コーンスタークやアルギン酸；結合剤、たとえば、デンプン、ゼラチン、アカシア；滑沢剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクでよい。錠剤は素錠でもよく、または錠剤を知られている技術によってコートして消化管での崩壊および吸収を遅らせ、それによって長期間にわたって持続作用を得ることもできる。たとえば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質を利用することもできる。米国特許第4,256,108号、同第4,166,452号、および同第4,265,874号に記載されている技術によって錠

10

20

30

40

50

剤をコートして、制御放出用の浸透圧性治療錠を形成することもできる。

【0066】

経口使用のための製剤は、活性成分を不活性固体希釈剤、たとえば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリンと混合する硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分をプロピレングリコール、PEG、エタノールなどの水溶性溶媒、または油性媒体、たとえば、ピーナッツ油、液体パラフィン、オリーブ油と混合する軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【0067】

水性懸濁液は、活性物質を水性懸濁液の製造に適当な賦形剤との混合物として含む。そのような賦形剤は懸濁化剤、たとえば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、アカシアガムであり；分散剤または湿潤剤は天然産のリン脂質、たとえば、レシチン；あるいはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンステアリン酸塩；エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、たとえば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール；ポリオキシエチレンソルビトールモノオレイン酸塩など、エチレンオキシドと脂肪酸やヘキシトール由来の部分エステルの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸やヘキシトール無水物由来の部分エステルの縮合生成物、たとえば、ポリエチレンソルビタンモノオレイン酸塩でよい。水性懸濁液には1種または複数の保存料、たとえば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、1種または複数の着色剤、1種または複数の矯味料、およびスクロース、サッカリン、アスパルテームなどの1種または複数の甘味料を含めてもよい。

10

20

30

40

50

【0068】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、たとえば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、ココナッツ油、または液体パラフィンなどの鉛油に懸濁させることによって調剤することができる。油性懸濁液には増粘剤、たとえば、蜜蠟、硬パラフィン、またはセチルアルコールを含めてもよい。上述した甘味料などの甘味料、および矯味料を添加して口当たりのよい経口調製物を得ることができる。アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによってこれらの組成物を保存することもできる。

【0069】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散可能な粉末および粒子は、活性成分を分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、ならびに1種または複数の保存料との混合物として提供する。適当な分散剤、湿潤剤または懸濁化剤は、既に上述したものによって例示される。追加の賦形剤、たとえば、甘味料、矯味剤および着色剤も存在させてよい。

【0070】

本発明の薬剤組成物は、水中油滴型乳濁液の形をとることもできる。油相は、植物油、たとえば、オリーブ油、落花生油、または鉛油、たとえば、液体パラフィン、またはこれらの混合物でよい。適当な乳化剤は天然産のリン脂質、たとえば、大豆、レシチン、および脂肪酸とヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル、たとえば、ソルビタンモノオレイン酸塩；前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸塩でよい。乳濁液には甘味料および矯味料も含めてよい。

【0071】

甘味料、たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロースを用いてシロップおよびエリキシルを調製することもできる。そのような製剤には粘滑剤、保存料、矯味剤、および着色剤も含めることができる。薬剤組成物は、無菌注入可能な水性または油性懸濁液の形をとることもできる。先に記述しているそれらの適当な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用し知られている技術にしたがってこの懸濁液を調製することができる。無菌注入可能な調製物は、無毒の非経口で許容される希釈剤または溶媒に溶かした無菌注入可能な溶液または懸濁液、たとえば、1,3-ブタンジオール溶液としてもよい。使用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リソゲル

液、等張塩化ナトリウム溶液がある。エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどの共溶媒も使用することができる。さらに、溶媒または懸濁化媒体として無菌不揮発性油が常法により利用される。この目的のために、合成のモノまたはジグリセリドを含むどんな飲みやすい不揮発性油を利用することもできる。さらに、注入可能剤の調製にオレイン酸などの脂肪酸が使用される。

【0072】

式AまたはBの化合物は、薬物の経直腸投与用の座薬の形で投与することもできる。こうした組成物は、適当な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができ、この賦形剤は周囲温度では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸で溶融して薬物を放出する。このような物質は、ココアバターやポリエチレングリコールである。

【0073】

局所使用には、式AまたはBの化合物を含むクリーム、軟膏、ゲル、溶液、懸濁液などが使用される。(本出願において、局所使用は口内洗浄剤および含嗽剤を含むものとする。)一般に、局所製剤は、製薬用担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系、および皮膚軟化剤を含むことができる。

【0074】

有用性

プロスタグランジン受容体と相互に作用することができる式AまたはBの化合物の能力が、哺乳動物、特にヒト対象におけるプロスタグランジンが原因の望ましくない症状の予防または逆転に化合物を有用なものにしている。その化合物および薬剤組成物が哺乳類、特にヒトにおける以下の治療、予防、または改善に有用であることをこのプロスタグランジンの作用の模倣または拮抗作用が示している:リウマチ熱を含む様々な状態の疼痛、発熱、および炎症;インフルエンザまたは他のウイルス感染症に伴う症状;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、外科治療および歯科治療に続く疼痛、ならびに免疫疾患および自己免疫疾患。さらに、このような化合物は、細胞新生物形質転換および転移性腫瘍増殖を阻害することができ、したがって癌の治療に使用することができる。糖尿病性網膜症および腫瘍血管新生で生じ得るものなど、プロスタグランジンEが媒介する増殖異常の治療および/または予防の際にも式Aの化合物を使用することができる。また、式AまたはBの化合物は、収縮性プロスタノイドを拮抗または弛緩性プロスタノイドを模倣することによってプロスタノイド誘発平滑筋収縮を阻害するので、したがって月経困難症、早期分娩、喘息、および好酸球に関連した異常の治療に使用することができる。アルツハイマー病の治療、縁内障の治療、骨喪失の防止(骨粗鬆症の治療)、骨形成の促進(骨折の治療)、およびページェット病などの他の骨疾患にもそれは有用である。

【0075】

本発明の化合物は、神経因性疼痛および尿失禁の治療にも有用である。

【0076】

そのプロスタノイド、またはプロスタノイドの拮抗薬活性の点で、式AまたはBの化合物は、従来の非ステロイド性抗炎症薬(N S A I D)の代替薬として有用であることが判明しており、特に、このような非ステロイド性抗炎症薬が禁忌であり得る消化性潰瘍、胃炎、限局性回腸炎、潰瘍性大腸炎、結腸憩室周囲炎の患者;またはG I出血などの胃腸病変の再発性病歴のある患者;低プロトロンビン血症、血友病、他の出血問題などの貧血を含む凝固異常;腎臓病;血栓症、閉塞性血管疾患を有する患者;手術または抗凝血剤摂取前の患者などの場合に有用である。式AまたはBの化合物は、化学療法下の患者に対して細胞保護剤としても有用である。

【0077】

他の薬物との合剤

10

20

30

40

50

式 A または B の化合物は、現在これらを他の薬剤または成分と同時投与している調剤物において、従来の抗炎症性化合物または鎮痛性化合物の部分的にまたは完全に代わる物として有用である。したがって、他の態様において本発明は、先に定義したプロスタグランジン E 2 を媒介とする疾患を治療するための薬剤組成物を包含し、この組成物は先に定義した無毒の治療有効量の式 A または B の化合物、ならびにアセトアミノフェンまたはフェナセチンを含む別の疼痛緩和剤；COX-2 選択的阻害剤；従来の NSAID；カフェインを含む増強剤；H2-拮抗物質、水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウム、シメチコン；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 (pseudoephedrine)、オキシメタゾリン、エフィネフリン (ephinephrine)、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-デソキシエフェドリンを含む鬱血除去剤；コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペタン、またはデクストラメトルファンを含む鎮咳薬；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、またはロサプロストルを含む別のプロスタグランジンリガンド；利尿剤；鎮静または非鎮静抗ヒスタミン薬などの1種または複数の成分を含む。さらに、本発明は、プロスタグランジン E 2 を媒介とする疾患の治療方法を包含し、この方法はこのような治療を必要とする患者に無毒の治療有効量の式 A の化合物を投与することを含み、場合によっては直前に掲載したような1種または複数のそのような成分と同時投与される。

【0078】

合成方法

本発明の化合物は以下の方法にしたがって調製することができる。

【0079】

本発明の化合物は、1992年3月19日に公開された特許公開WO92/04327号、1999年8月24日に付与された米国特許第5,942,522号、1995年5月2日に付与された米国特許第5,412,104号、1995年1月3日に付与された米国特許第5,378,694号に記載されており、それらはすべてその全体を参照により本明細書に組み込む方法にしたがって、または以下の方法によって調製することができる。

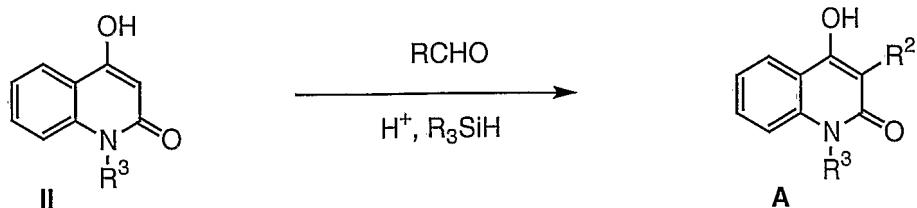
【0080】

方法 A

市販の N-メチル-4-ヒドロキシ-2-キノリノンの C3 で様々なアルデヒドで還元的アルキル化を行うことによって実施例を調製することができる

【0081】

【化8】



【0082】

トルエン、アセトニトリル、またはギ酸などの溶媒中で Et3SiH などの還元剤と共に TFA またはギ酸などの酸を使用する。

【0083】

方法 B

標準プロトコルを使用し酸塩化物やハロゲン化アルキルなどのアルキル化剤でアミノ基の順次アルキル化によって、式 I II の化合物（たとえば、アルキルアントラニル酸塩またはアントラニロニトリル）を使用して、アミノキノリノンまたはヒドロキシキノリノンを製造することができる。キノリノンへの環化反応は、THF などの溶媒中でカリウム tert-ブトキシドなどの塩基を用いて実施することができる。

10

20

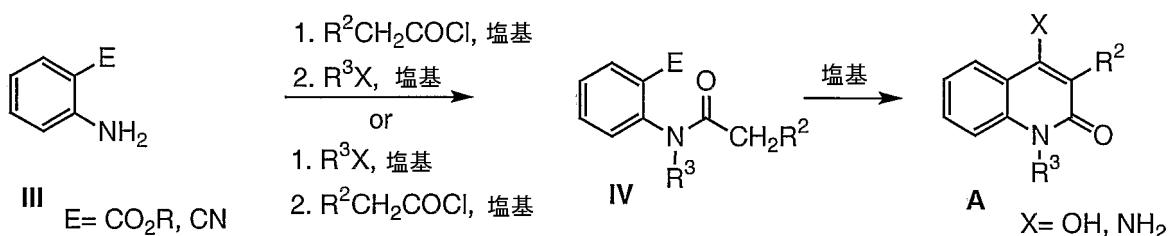
30

40

50

【0084】

【化9】



10

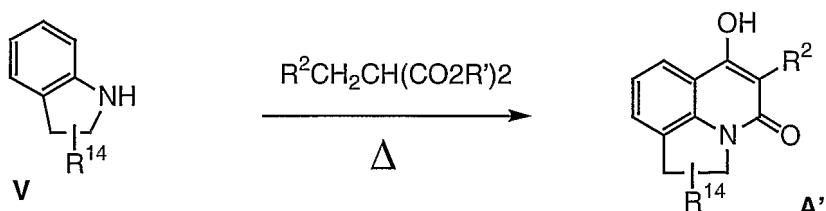
【0085】

方法C

(市販されている) インドリンを対応するインドールの還元(たとえば、B. F. Bowdenら、*Aust. J. Chem.*、1975年、第28号、65~80ページを参照のこと)を介してマロナートと反応させること(T. Kappé、C. O. Kappé、*J. Heterocyclic Chem.*、1989年、第26号、1555ページを参照のこと)によって式A'の化合物を調製することができる。

【0086】

【化10】



20

【実施例】

【0087】

代表的化合物

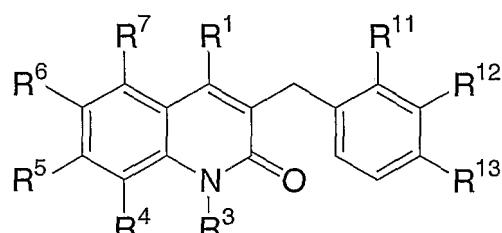
表1に本発明を代表する化合物を例示する。

30

【0088】

【表4】

表1



40

実施例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
1	OMe	ベンジル	H	H	H	H	H	H	H
2	OH	4-MeSO ₂ ベンジル	H	H	H	H	H	H	H
3	OH	ベンジル	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
4	OH	n-ブチル	H	H	H	H	H	H	H
5	Me	ベンジル	H	H	H	H	H	H	H
6	OH	イソプロピル	H	H	H	H	H	H	H
7	OH	Me	H	H	H	H	H	H	H
8	OH	フェニル	H	H	H	H	H	H	H
16	OH	Me	H	H	H	H	N	H	Me
17	OH	ベンジル	Me	H	H	H	H	H	H
18	OH	エチル	Me	H	H	H	H	H	H
19	OH	Me	H	Cl	H	H	H	H	フェニル
20	OH	Me	H	H	Cl	H	H	H	3-Cl-4-F- フェニル
21	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F- フェニル
22	OH	Me	H	H	H	H	H	H	OMe
23	OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ Me
24	OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H
25	OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ H
26	OH	Me	H	H	H	H	H		SMe
27	OH	Me	H	H	H	H	Me	H	H
28	OH	Me	H	H	H	H	H	Me	H
29	OH	Me	H	H	H	H	H	H	OPh

10

20

30

30	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Ph
31	OH	Me	H	H	H	H	H	H	CF3
32	OH	Me	H	H	H	H	H	H	F
33	OH	Me	H	H	H	H	H	H	NMe2
34	OH	Me	H	H	H	H	H	H	イソプロピル
35	OH	エチル	H	H	H	H	H	H	Me
36	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3,4-(OCF2H)2
37	OH	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル スルホニル
38	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオ フェノキシ
39	OH	Me	H	H	H	H	H	H	ベンゾイル
40	OH	Me	H	H	H	H	H	H	プロモ
41	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F- フェニル
42	OCF2H	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル
43	OH	Me	H	H	H	H	H	H	5-(2-Et- ピリジニル)
44	OH	Me	H	H	H	H	H	H	5-(2-Et- ピリジニル)
45	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-CF3- フェニル
46	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-CF3- フェニル
47	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-tert-ブチル フェニル
48	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-アセチル フェニル
49	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-アセチル フェニル
50	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-カルボキ シフェニル
51	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Et-フェニル
52	OH	Me	H	H	H	H	H	プロモ	H
53	OMs	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル
54	OH	Me	H	H	H	H	H	フェニル	H
55	OH	Me	H	H	H	H	H	4-カルボキシ フェニル	H
56	OH	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-フェニル	H

10

20

30

40

57	OH	Me	H	H	H	H	H	3-チエニル	H
58	OH	Me	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -フェニル	H
59	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-チエニル
60	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-チエニル
61	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-ナフチル
62	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-フェニル
63	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -フェニル
64	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-ベンゾチオフェン
65	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-F-フェニル
66	OH	Me	H	H	H	H	H	2-F-フェニル	H
67	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-フェニル
68	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-ベンジルオキシフェニル
69	OH	Me	H	H	H	H	H	H	α -OH-a-Me-ベンジル
70	OH	Me	H	H	H	H	H	H	1-ナフチル
71	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-F-フェニル
72	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-F-フェニル
73	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-フェニル
74	OH	Me	H	H	H	H	H	3-Cl-フェニル	H
75	OH	Me	H	H	H	H	H	3-F-フェニル	H
76	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-フェニルスルホニル
77	OH	Me	H	H	H	H	H	H	α -OH-a-Me-4-Cl-ベンジル
78	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
79	OH	エチル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
80	OH	アリル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
81	OH	n-プロピル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
82	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
83	OH	Me	H	H	H	H	H	2-ベンゾチオフェン	H

10

20

30

40

84	OH	4-Cl-ベンジル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
85	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
86	2-(2-ピリジニル)エトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
87	カルベトキシメトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
88	n-ブトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
89	2-(Meチオ)エトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
90	O-(3,4-F-ベンゾイル)	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
91	OAc	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
92	Cl	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
93	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	フェニルスルホニル
94	OMs	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
95	カルボキシメトキシ	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
96	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	プロモ
97	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	プロモ	H
98	OH	Me	H	H	H	H	H	H	ジメチルカルビノール
99	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-フェニル
100	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me-フェニル
101	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	4-Me-フェニル	H
102	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	3-Me-フェニル	H
103	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Me
104	OH	Me	H	N	H	H	H	CO ₂ Et	H
105	OCF ₂ H	アリル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
106	OH	2-Me-2-プロパン	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル

10

20

30

40

107	OH	Me	H	H	H	H	H	ジメチルカルビノール	H
108	OH	プロパルギル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
109	OH	2-プロモ-2-プロペン	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F
110	OH	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
111	OCF ₂ H	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
112	Me ₂ N	Me	H	H	H	H	H	H	Me
113	NHAc	Me	H	H	H	H	H	H	Me
114	NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
115	NHアリル	アリル	H	H	H	H	H	H	4-Cl-チオフェノキシ
116	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	プロモ
117	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
118	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
119	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	フェニル
120	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeS-フェニル
121	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂ -フェニル
122	NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-フェニル
123	NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	4-MeSO-フェニル
124	NH ₂	アリル	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂ -フェニル
125	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-ジメチルカルビノールフェニル

10

20

30

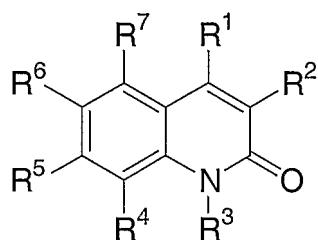
【0089】

さらに表2に本発明を代表する化合物を例示する。

【0090】

【表5】

表2



R⁴=H; R⁵=H, R⁶=H; R⁷=H

10

実施例	R ¹	R ²	R ³
126	OH	Me	ベンジル
127	OH	n-ブチル	ベンジル
128	OH	tert-ブチル	ベンジル
129	OH	フェネチル	ベンジル
130	OH	イソブチル	ベンジル
131	OH	α-メチルベンジル	ベンジル
132	OH	ベンゾイル	ベンジル
133	OMe	ベンゾイル	ベンジル
134	OH	α-ヒドロキシベンジル	ベンジル
135	OH	シクロヘキシリメチル	メチル
136	OH	ナフチルメチル	メチル
137	OH	n-ヘプチル	メチル
138	OH	n-ブチル	メチル
139	OH	3-フェニル-2-プロペニル	メチル
140	OH	3-フェニル-プロピル	メチル
141	OH	フェネチル	メチル
142	OH	1-ナフチルメチル	メチル
143	OH	4-(4-Cl-チオフェノキシ)ベンゾイル	メチル
144	NH ₂	2-(3-Cl-4-F-フェニル)-5-ピコリル	メチル

20

30

40

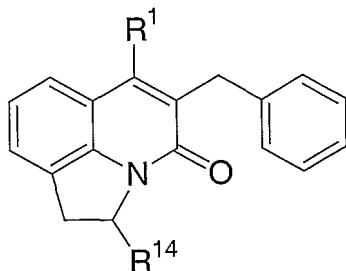
【0091】

さらに表3に本発明を代表する化合物を例示する。

【0092】

【表6】

表3



10

実施例	R¹	R¹⁴
9	OH	H
10	OMe	H
11	OBn	H
12	OH	メチル
13	OH	フェニル
14	OMe	フェニル
15	H	フェニル

20

【0093】

次に、本発明を以下の非限定的な実施例で説明する。実施例中、特に明記しない限り、1.式Aの最終生成物および中間生成物はすべて、NMRおよびTLCによって分析した。

2.ほとんどの化合物は、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ、再結晶化、および/またはスワイッシュ(swiss)（溶媒中で懸濁液を勢いよく攪拌し続いて固体のろ過）によって精製した。

3.反応過程に続いて薄層クロマトグラフィ(TLC)を行った。反応時間は例示のためのものにすぎない。

【0094】

一般的な手順

方法A

N-メチル-4-ヒドロキシ-2-キノロン(0.5g、2.8mmol)およびアルデヒド(4.3mmol)を含む22のトルエン(20mL)にトリエチルシラン(1.4mL、8.8mmol)およびTFA(1.0mL、13mmol)を加えた。反応混合物を還流下で3時間攪拌し22に冷却しNaHCO₃水溶液に注ぎEtOAcで抽出した。有機抽出物を洗浄(H₂O、塩水)し乾燥(MgSO₄)し、ろ過し濃縮した。フラッシュクロマトグラフィまたはヘキサン-EtOAc(またはヘキサン-Et₂O)からの結晶化によって精製して表題化合物を得た。

【0095】

方法B

ステップ1

アシリル塩化物(1.1当量)を含む室温の攪拌したDCM(0.5M)溶液にアントラニロニトリル(1当量)を加えた。15分後、トリエチルアミン(1.5当量)を加え混合物を終夜攪拌した。生成物をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈し水および塩化アンモニ

40

50

ウムの飽和溶液で抽出する。フラッシュクロマトグラフィ、またはヘキサン - EtOAc (またはヘキサン - Et₂O) からの結晶化によって精製した。

【 0 0 9 6 】

ステップ 2

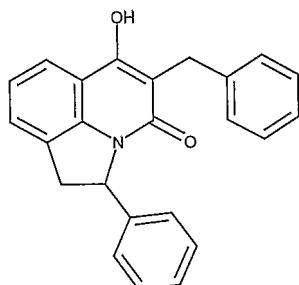
ステップ1で得られた化合物を室温のTHFに懸濁させ、次いでカリウムtert-ブトキシドを含むTHF(1当量)溶液で処理し20分間攪拌し、次いでヨウ化メチル(1当量)加え、アルキル化の進行に続いてTLCにかけた。反応の終了後、反応を再度カリウムtert-ブトキシドのTHE(1当量)溶液で処理した。TLCにより完了後、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、塩化アンモニウム飽和溶液、塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄する。フラッシュクロマトグラフィまたはヘキサン-EtOAc(またはヘキサン-Et₂O)からの結晶化により精製して表題化合物を得た。 10

(0 0 9 7)

(实施例 1 3)

(0 0 9 8)

【化 1 1】



5 - ベンジル - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン

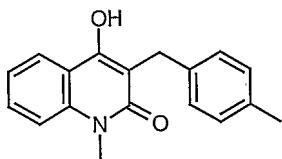
2-フェニルインドリンおよびジエチルベンジルマロナートを140°で1時間にわたって加熱しEtOHを留去する。混合物を280°まで徐々に加熱しこの温度で2時間維持した。冷却すると固体が得られ、この固体を熱い酢酸エチル中で1時間勢いよく攪拌した。ろ過後所望の化合物をベージュ色固体として単離した。融点252~254°。

(0 0 9 9)

(实施例 1 6)

[0 1 0 0]

【化 1 2】



4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (4 - メチルベンジル) キノリン - 2 (1 H) - オ

一般方法 A に記載した手順に従い 4 - メチルベンズアルデヒドを使用してフラッショナルマトグラフィ（ヘキサン - 酢酸エチル、8 : 2）による精製後、表題化合物を白色粉末として単離した。代替手順は、一般方法 B であり、アントラニコニトリルをメチル 2 - アミノベンゾアートおよび 3 - (4 - メチルフェニル) プロパンオイル塩化物で置き換える

[0 1 0 1]

¹ H NMR (400 MHz, アセトン-*d*₆) : 10.1 (s, OH)、8.09 (d, 1H) 7.56 (t, 1H) 7.54 (d, 1H) 7.22 (m, 3H) 7.50

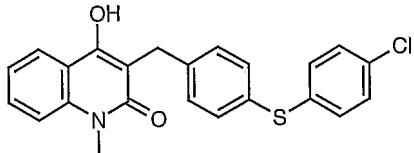
. 0 (d , 2 H) 、 4 . 0 (s , 2 H) 、 3 . 6 (s , 3 H) 、 2 . 0 3 (s , 3 H) 。

【 0 1 0 2 】

(実施例 3 8)

【 0 1 0 3 】

【 化 1 3 】



10

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 (1 H) - オン

一般方法 A に記載した手順に従い、実施例 114 ステップ 1 で得られた 4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] ベンズアルデヒドを使用してフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル、 3 : 2) による精製後、表題化合物を白色粉末として単離した。

【 0 1 0 4 】

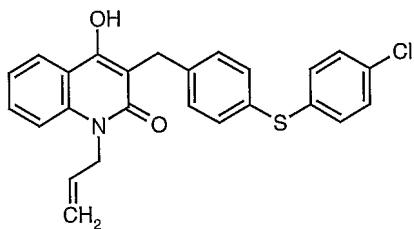
¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 5 (s , 1 H) 、 8 . 0 2 (d , 1 H) 、 7 . 6 2 (t , 1 H) 、 7 . 4 8 (d , 1 H) 、 7 . 3 6 (d , 2 H) 、 7 . 2 9 (m , 5 H) 、 7 . 1 7 (d , 2 H) 、 3 . 9 8 (s , 2 H) 、 3 . 5 8 (s , 3 H) 。

【 0 1 0 5 】

(実施例 110)

【 0 1 0 6 】

【 化 1 4 】



30

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 (1 H) - オン

実施例 114 に記載した手順に従い、一般方法 B ステップ 1 のアントラニロニトリルをメチル 2 - アミノベンゾアートで置き換えてフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル、 8 : 2) による精製後、表題化合物を白色粉末として単離した。

【 0 1 0 7 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , アセトン - d ₆) : 8 . 0 3 (d , 1 H) 、 7 . 5 5 (t , 1 H) 、 7 . 4 3 ~ 7 . 3 4 (m , 4 H) 、 7 . 3 0 ~ 7 . 1 4 (m , 6 H) 、 5 . 8 7 (m , 1 H) 、 5 . 0 9 (d , 1 H) 、 4 . 9 3 ~ 4 . 8 6 (m , 3 H) 、 3 . 9 8 (d , 2 H) 。

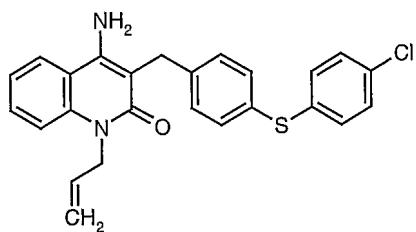
【 0 1 0 8 】

(実施例 114)

【 0 1 0 9 】

40

【化15】



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 (1 H) - オン 10

ステップ1：4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] ベンズアルデヒド

4 - フルオロ - ベンズアルデヒド (1 当量) 、 4 - クロロ - ベンゼンチオール (1 . 0 当量) 、 および炭酸ナトリウム (1 . 5 当量) を含む D M F (0 . 1 6 M) 溶液を 1 0 0 で 3 時間加熱し、次いで 1 8 時間室温に置いた。混合物をエーテルおよび水で希釈し、有機相を塩水で洗浄し溶媒を蒸発させた。残留物をヘキサン - エーテル中で勢いよく攪拌することによって精製し続いてろ過して白色固体として表題化合物を得た。

【0110】

ステップ2：メチル (2 E) - 3 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] フェニル } プロパ - 2 - エノアート 20

ステップ1で得られたアルデヒド (1 当量) およびメチルトリフェニルホスホラニリデンアセタート (1 . 4 当量) を含むトルエン (0 . 3 M) 溶液を 1 0 0 で 4 時間加熱した。溶媒の蒸発後、残留物をフラッショクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル、 9 : 1) によって精製して白色固体として表題化合物を得た。

【0111】

ステップ3：メチル 3 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] フェニル } プロパノアート

1 0 % P d / C (0 . 1 5 g / m m o l) を含むステップ2で得られたエステルの E t O A c (0 . 2 M) 溶液を水素下 (5 0 p s i 、 P a r r 社製装置) で 3 時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、溶媒を蒸発させて表題化合物を得た。 30

【0112】

ステップ4：3 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] フェニル } プロパン酸

ステップ3で得られたエステルおよび L i O H (2 N 、 3 当量) を含む M e O H (0 . 2 M) 溶液を還流下で 2 時間攪拌し室温に冷まし 1 0 % H C l で p H 3 に酸性化させた。混合物をエーテルで抽出し溶媒を蒸発させた。残留物をヘキサン中で勢いよく攪拌することによって精製し続いてろ過して白色固体として表題化合物を得た。

【0113】

ステップ5：3 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) チオ] フェニル } プロパノイルクロリド

ステップ4で得られた酸を含む C H ₂ C l ₂ (0 . 2 M) 溶液にオキサリルクロリド (1 . 2 当量) および 1 滴の D M F を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し溶媒を蒸発させた。粗製酸塩化物を次のステップでそのまま使用した。 40

【0114】

ステップ6：1 - 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 (1 H) - オン

一般方法 B に記載した手順に従い、前ステップ5で得られた酸塩化物を使用しヨウ化メチルを一般方法 B ステップ2の臭化アリルで置き換え、フラッショクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル、 8 : 2) による精製後、表題化合物を白色泡として単離した。

【0115】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , アセトン - d ₆) : 7 . 9 5 (d d , 1 H) 、 7 . 5 2 50

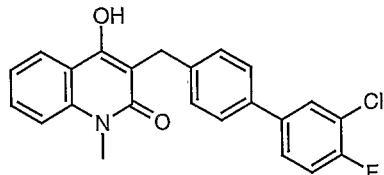
(d t , 1 H) 、 7 . 3 9 (m , 3 H) 、 7 . 3 0 (m , 4 H) 、 7 . 2 0 (m , 3 H) 、 5 . 9 8 ~ 5 . 9 2 (m , 1 H) 、 5 . 8 1 (s , 2 H) 、 5 . 1 2 ~ 5 . 0 (m , 2 H) 、 4 . 9 7 (m , 2 H) 、 4 . 0 7 (s , 2 H) 。

【 0 1 1 6 】

(実施例 1 4 5)

【 0 1 1 7 】

【 化 1 6 】



10

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 (1 H) - オン

一般方法 A に記載した手順に従い、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)] ベンズアルデヒドを使用し残留物をアセトン中で勢いよく攪拌し続いてろ過して、表題化合物を白色粉末として単離した。

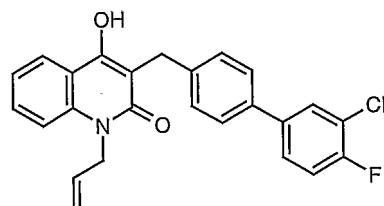
【 0 1 1 8 】

(実施例 1 4 6)

20

【 0 1 1 9 】

【 化 1 7 】



30

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 (1 H) - オン

実施例 1 1 0 に記載される手順に従い、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル , 8 : 2) により精製し、エーテル中で残留物を勢いよく攪拌し、続いてろ過した後表題化合物を白色粉末として単離した。

【 0 1 2 0 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , アセトン - d ₆) : 1 0 . 6 (s , O H) 、 8 . 0 4 (d , 1 H) 、 7 . 7 9 (d d , 1 H) 、 7 . 6 1 (m , 1 H) 、 7 . 5 4 ~ 7 . 3 1 (m , 7 H) 、 7 . 2 3 (t , 1 H) 、 5 . 8 8 (m , 1 H) 、 5 . 0 9 (d , 1 H) 、 4 . 9 2 (d , 1 H) 、 4 . 8 7 (s , 2 H) 、 4 . 0 2 (s , 2 H) 。

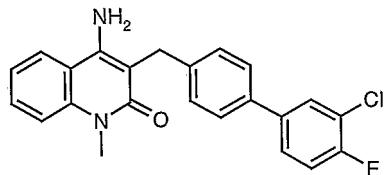
【 0 1 2 1 】

(実施例 1 4 7)

【 0 1 2 2 】

40

【化18】



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

10

実施例114に記載される手順に従い、フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン-酢酸エチル, 8:2)により精製し、エーテル中で残留物を勢いよく攪拌し、続けてろ過した後表題化合物を白色粉末として単離した。

【0123】

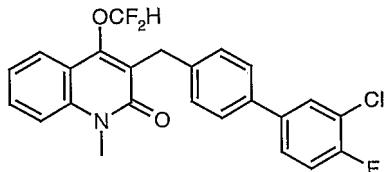
¹HNMR(300MHz, CDCl₃): 7.58~7.49(m, 3H)、7.41~7.24(m, 6H)、7.21~7.11(m, 2H)、4.45(s, NH₂)、4.11(s, 2H)、3.74(s, 3H)。

【0124】

(実施例148)

【0125】

【化19】



3-[3'-4'-フルオロ-4-イル-4-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

30

実施例145、Cs₂CO₃(2当量)のDMF(0.2M)溶液を100℃に加熱(開放フラスコ)し、次いでメチルクロロジフルオロアセタート(2当量)を加え混合物を90~110℃で3時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出し溶媒を蒸発させた。残留物をヘキサン-エーテル中の結晶化によって精製して白色粉末として表題化合物を得た。

【0126】

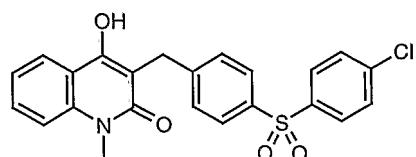
¹HNMR(400MHz, アセトン-d₆): 7.89(d, 1H)、7.76~7.68(m, 2H)、7.65~7.52(m, 4H)、7.48~7.33(m, 4H)、7.05(t, 1H)、4.15(s, 2H)、3.75(s, 3H)。

【0127】

(実施例149)

【0128】

【化20】



3-[4-[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-

50

メチルキノリン-2(1H)-オン

ステップ1: 4-[(4-(4-クロロフェニル)スルホニル]ベンズアルデヒド

実施例114ステップ1で得られた4-[(4-クロロフェニル)チオ]ベンズアルデヒドおよびmCPBA(2.2当量)を含むCH₂Cl₂溶液を室温で1時間攪拌し、次いでCa(OH)₂(2.2当量)を加えた。混合物を30分攪拌しろ過し溶媒を蒸発させた。残留物をヘキサン-エーテル中で勢いよく攪拌することによって精製し続いてろ過して白色固体として表題化合物を得た。

【0129】

ステップ2: 3-[(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

一般方法Aに記載した手順に従い、ステップ114で得られたアルデヒドを使用し、酢酸エチル-クロロホルム-エーテル中で勢いよく攪拌することによって精製し続いてろ過後表題化合物を白色粉末として単離した。

【0130】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.6(s, 1H)、8.02(d, 1H)、7.90(d, 2H)、7.82(d, 2H)、7.65(d, 2H)、7.58(dt, 1H)、7.44(m, 3H)、7.25(t, 1H)、4.03(s, 2H)、3.54(s, 3H)。

【0131】

生体活性定量検定

以下の検定を使用し式Aの化合物を試験してそれらのin vitroおよびin vivoでのプロスタノイド拮抗薬活性または作動薬活性ならびに選択性を定量することができる。実証したプロスタグランジン受容体活性はDP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、およびTPである。

【0132】

ヒト胚性腎臓(HEK)293(embna)細胞系での安定したプロスタノイド受容体の発現

完全長コード配列に相当するプロスタノイド受容体cDNAを哺乳動物発現ベクターの適切な部位中にサブクローニングしHEK293(embna)細胞中へ形質移入する。個々のcDNAを発現しているHEK293(embna)細胞を選択下で増殖させ、増殖の2~3週間後にクローニングリング法を使用して個々のコロニーを単離し、続いてクローニング細胞系中で増殖させた。

【0133】

プロスタノイド受容体結合検定

受容体結合検定で使用するためにHEK293(embna)細胞を培地で維持し採取し、プロテアーゼ阻害剤の存在下での細胞溶解に続き分画遠心法によって膜を調製する。1mMのEDTA、10mMの二価陽イオン、および適当な放射性リガンドを含む、10mMのMES/KOH(pH6.0)(EP、FPおよびTP)または10mMのヘペス/KOH(pH7.4)(DPおよびIP)でプロスタノイド受容体結合検定を実施する。膜蛋白質を加えることによって反応を開始させる。リガンドをジメチルスルホキシドに添加し、これを培養すべてにおいて1%(v/v)で一定に保つ。1μMの対応する非照射性プロスタノイドの存在下で非特異的結合を定量する。室温または30℃で60分間培養を実施し迅速なろ過によって停止させる。総結合から非特異的結合を引くことによって特異的結合を算出する。各リガンド濃度での残りの特異的結合を算出しリガンドの親和性を定量するためのS字形濃度-応答曲線を構築するためにリガンド濃度の関数として表す。

【0134】

プロスタノイド受容体作動薬および拮抗薬検定

細胞内cAMPの蓄積、または細胞内カルシウムの動員(アポエクオリンを安定して形質移入したHEK293(embna)細胞中のEP₁、FPおよびTP)の刺激(HEK293(embna)細胞中のEP₂、EP₄、DP、またはIP)または阻害(ヒト赤

10

20

30

40

50

白血病（H E L）細胞中のE P₃）を測定する全細胞第2メッセンジャー検定を実施して受容体リガンドが作動薬か拮抗薬かを判定する。c A M P 検定では細胞を採取し25mMのヘペスを含むpH7.4のH B S Sに再懸濁する。培養には100μMのR O - 20174（ホスホジエステラーゼ型IV阻害剤、B i o m o l社製）を含ませ、E P₃阻害検定のみの場合には、15μMのフルスコリンを含ませてc A M Pの産生を刺激する。試料を37℃で10分間培養し反応を停止させ、次いでc A M P濃度を測定する。カルシウム動員検定では、細胞に補助因子で還元したグルタチオンおよびセレンテラジンを充たし、採取しH a m ' s F 1 2 培地に再懸濁した。細胞内発光蛋白質エクオリンへカルシウムを結合させることによって誘発させた冷光現象をモニタリングすることによってカルシウム動員を測定した。リガンドをジメチルスルホキシドに加え培養すべてにおいてこれを1%（v/v）で一定に保つ。作動薬に対しては、第2メッセンジャー応答は、リガンド濃度の相関関係として表され、プロスタノイド基準と比べたE C₅₀値および最大応答を算出する。拮抗薬に対しては、リガンドが作動応答を阻害する能力をS c h i l d分析によって定量し、K_Bおよび勾配値を算出する。

10

20

30

40

50

【0135】

ラット足浮腫検定

方法は、C h a n ら（J . P h a r m a c o l . E x p . T h e r . 2 7 4 号、1 5 3 1 ~ 1 5 3 7 ページ、1 9 9 5 年）に記載されている方法と同じである。

【0136】

意識下ラットでのL P S 誘発発熱

方法は、C h a n ら（J . P h a r m a c o l . E x p . T h e r . 2 7 4 号、1 5 3 1 ~ 1 5 3 7 ページ、1 9 9 5 年）に記載されている方法と同じである。

【0137】

意識下リストザルでのL P S 誘発発熱

方法は、C h a n ら（E u r . J . P h a r m a c o l . 3 2 7 号、2 2 1 ~ 2 2 5 ページ、1 9 9 7 年）に記載されている方法と同じである。

【0138】

ラットでのカラギナンにより誘発した急性炎症性痛覚過敏

方法は、B o y c e ら（N e u r o p h a r m a c o l o g y 3 3 号、1 6 0 9 ~ 1 6 1 1 ページ、1 9 9 4 年）に記載されている方法と同じである。

【0139】

ラットでのアジュバント誘発関節炎

雌L e w i s ラット（体重146~170g）の体重を計測し、目印を付け、各グループ内で体重が同等になるようにグループに割り振る（関節炎が誘発されていない負の対照群、ビヒクル対照群、インドメタシンを総一日量1m g / k g 投与した正の対照群、および試験化合物を総一日量0.10~3.0m g / k g 投与した4群）。10匹のラットの6グループの各々に後ろ足に0.5m g のマイコバクテリウムブチリカム（M y c o b a c t e r i u m b u t y r i c u m ）を含む0.1m l の軽質鉱油（アジュバント）を注射し、負の対照群の10匹のラットにはアジュバントを注射しなかった。体重、（水銀置換脈波検査によって定量した）反対側の足の量、および（ケタミンおよびキシラジン麻酔下で得られた）側方位X線像をアジュバントの注射前（1日目）および続く21日目に定量し、主足の量をアジュバントの注射前（1日目）、続く4日目および21日目に定量した。X線像およびアジュバント注射のために、ラットに0.03~0.1m l のケタミン（87m g / k g ）およびキシラジン（13m g / k g ）の合剤の筋肉注射による麻酔をかけた。F a x i t r o n (4 5 k V p 、 3 0 秒) およびK o d a k X - O M A T T L フィルムを使用して当日および21日目に両後ろ足のX線像を作成し自動プロセッサで現像した。X線像の軟組織および硬組織の変化を実験処置を伏せた研究者に評価してもらった。以下のX線像変化を重症度により数的に等級を付けた：軟組織量の増加（0~4）、関節空間の狭小化または拡張（0~5）、軟骨下の侵食（0~3）、骨膜反応（0~4）、骨溶解（0~4）亜脱臼（0~3）、および退行性関節変化（0~3）。特定の判

定基準を使用して各X線像の変化について重症度の数的等級を確立した。1足当たり最高可能得点は26である。試験化合物総一日量0.1、0.3、1、および3mg/kg/日、インドメタシン総一日量1mg/kg/日、またはビヒクル(0.5%メトセルを含む無菌水)をアジュバント注射後から開始し21日間続けて左眼に1日2回投与した。化合物を毎週調製し、使用まで暗所で冷蔵し、投与直前にポルテックスで混合する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/CA 02/01914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/06 A61K31/47 C07D215/22 // (C07D471/06, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STADLBAUER, WOLFGANG ET AL: "Syntheses of 3-hydroxytetrahydroquinoline-2,4-diones" ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE (1982), 37B(9), 1196-200 , XP009006133 Compounds 1,2 e,h,j,l,m page 1196	1
X	LASCHOBER, RITA ET AL: "Synthesis of 3-heptyl- and 3-nonyl-2,4(1H,3H)-quinolinediones" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE (1990), (11), 1083-6 , XP001145757 Page 1083, 3b	1
	--- -/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

*& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

21 February 2003

11/03/2003

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

GOSS, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No.
PCT/CA 02/01914

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 265 421 B1 (HAIKALA HEIMO ET AL) 24 July 2001 (2001-07-24) claim 21 ---	1
X	US 6 184 231 B1 (HEWAWASAM PIYASENA ET AL) 6 February 2001 (2001-02-06) claims 1-6 ---	1
X	KAPPE, THOMAS ET AL: "A simple and effective method for the reduction of acyl substituted heterocyclic 1,3-dicarbonyl compounds to alkyl derivatives by zinc-acetic acid-hydrochloric acid" TETRAHEDRON (1995), 51(47), 12923-8 , XP002232168 Derivatives 2a-1 pages 12924 and R-key tables 1 and 2 ---	1
X	WO 97 37977 A (HOECHST AG ;KIRSCH REINHARD (DE); KLEIM JOERG PETER (DE); RIESS GU) 16 October 1997 (1997-10-16) table 3 ---	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
 PCT/CA 02/01914

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6265421	B1	24-07-2001	AU 7921698 A BR 9810335 A EP 1001774 A1 WO 9900132 A1 JP 2002506457 T ZA 9805512 A AU 735729 B2 AU 9350898 A BR 9813216 A CA 2304849 A1 CN 1271357 T EE 200000179 A EP 1017691 A1 WO 9915523 A1 HU 0003647 A2 NO 20001569 A NZ 503044 A PL 339493 A1 SK 3902000 A3 TR 200000764 T2 ZA 9808745 A	19-01-1999 05-09-2000 24-05-2000 07-01-1999 26-02-2002 20-01-1999 12-07-2001 12-04-1999 29-08-2000 01-04-1999 25-10-2000 16-04-2001 12-07-2000 01-04-1999 28-08-2001 24-03-2000 31-08-2001 18-12-2000 11-12-2000 21-03-2001 26-03-1999
US 6184231	B1	06-02-2001	AU 755202 B2 AU 1749100 A BR 9915744 A CN 1329599 T CZ 20011965 A3 EP 1133474 A1 HU 0201613 A2 JP 2002531549 T NO 20012739 A PL 348039 A1 TR 200101339 T2 WO 0034244 A1	05-12-2002 26-06-2000 21-08-2001 02-01-2002 12-09-2001 19-09-2001 28-09-2002 24-09-2002 01-06-2001 06-05-2002 21-02-2002 15-06-2000
WO 9737977	A	16-10-1997	DE 19613591 A1 AU 2291297 A WO 9737977 A1 EP 1003724 A1 JP 2000508299 T US 6114349 A	09-10-1997 29-10-1997 16-10-1997 31-05-2000 04-07-2000 05-09-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/10	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/16	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/16	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 7
C 0 7 D 215/22	A 6 1 P 43/00	1 1 2
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 215/22	
C 0 7 D 401/10	C 0 7 D 215/22	C S P
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 409/10	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 471/06	C 0 7 D 401/12	
	C 0 7 D 409/10	
	C 0 7 D 471/06	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ドユブ, ダニエル

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カーエランド、トランス・カナダ・ハイエイ・16711

(72)発明者 デシエンヌ, ドゥニ

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711

(72)発明者 フォルタン, ルジヤン

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711

(72)発明者 ジラール, イブ

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス - カナダ・ハ
イウエイ・16711

F ターム(参考) 4C031 EA08 EA11 EA17 EA20

4C063 AA01 BB03 BB04 BB08 CC14 CC92 CC94 DD12 DD14 EE01

4C065 AA07 BB04 CC09 DD01 EE02 HH02 HH09 JJ03 JJ05 KK01
KK02 KK09 LL01 PP03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 CB05 GA04 GA07 GA08 MA01 NA14
ZA02 ZA08 ZA16 ZA33 ZA45 ZA53 ZA54 ZA59 ZA67 ZA68
ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB15 ZB22 ZB26 ZB33 ZC31
ZC35