

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6132851号  
(P6132851)

(45) 発行日 平成29年5月24日(2017.5.24)

(24) 登録日 平成29年4月28日(2017.4.28)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 231/20	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 37/08	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)
C 07 D 231/20	31/415
A 61 K 31/415	29/00
A 61 P 37/08	37/08
A 61 P 11/06	11/06

請求項の数 14 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-548851 (P2014-548851)
(86) (22) 出願日	平成24年12月19日(2012.12.19)
(65) 公表番号	特表2015-500883 (P2015-500883A)
(43) 公表日	平成27年1月8日(2015.1.8)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/070710
(87) 國際公開番号	W02013/096501
(87) 國際公開日	平成25年6月27日(2013.6.27)
審査請求日	平成27年12月21日(2015.12.21)
(31) 優先権主張番号	61/578,456
(32) 優先日	平成23年12月21日(2011.12.21)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	591018268 アラーガン、インコーポレイテッド A L L E R G A N, I N C O R P O R A T E D アメリカ合衆国92612カリフォルニア 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252 5番
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

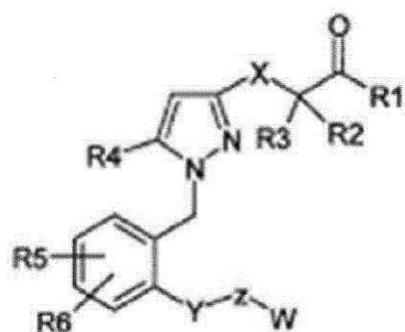
(54) 【発明の名称】一般的な抗炎症反応を与える複数のプロスタグランジン受容体において作用する化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式:

## 【化 1】



10

(式中、XはO、S、又はN R<sub>7</sub>であり；Yは(C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であって、nは0又は1～3の整数であり；ZはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、又は(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であって、mは、0又は1～3の整数であり；

；

Wはヒドロカルビル又はハロゲン置換ヒドロカルビルであり；

R<sub>1</sub>は、O Hであり；R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立に、H及びアルキルから成る群から選択され、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに結

20

合してシクロアルキル環を形成してもよく；

R<sub>4</sub>は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；

R<sub>5</sub>は、H、ヒドロキシル、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、及び置換アリールオキシから成る群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ又はシアノであり；

R<sub>6</sub>は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、及び置換アリールオキシから成る群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ又はシアノであり；

R<sub>7</sub>は、H及びヒドロカルビルから成る群から選択され；

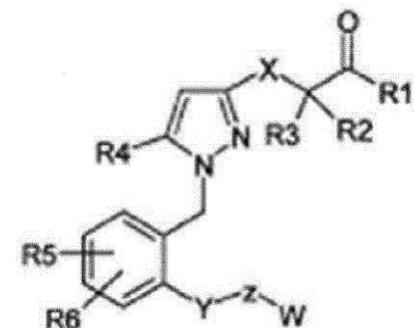
前記アルキルは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状の飽和脂肪族炭化水素基である)

を有する化合物、または薬理学的に許容されるその塩。

【請求項2】

一般式：

【化2】



(式中、XはO、S、又はNR<sub>7</sub>であり；

Yは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であって、nは0又は1～3の整数であり；

ZはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であって、mは、0又は1～3の整数であり；

Wはヒドロカルビル又はハロゲン置換ヒドロカルビルであり；

R<sub>1</sub>は、O-ヒドロカルビルであり；

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立に、H及びアルキルから成る群から選択され、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに結合してシクロアルキル環を形成してもよく；

R<sub>4</sub>は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；

R<sub>5</sub>は、H、ヒドロキシル、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、及び置換アリールオキシから成る群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ又はシアノであり；

R<sub>6</sub>は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、及び置換アリールオキシから成る群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ又はシアノであり；

R<sub>7</sub>は、H及びヒドロカルビルから成る群から選択され；

前記アルキルは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状の飽和脂肪族炭化水素基である)

を有する化合物、または薬理学的に許容されるその塩。

【請求項3】

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R<sub>4</sub>が、H、アルキル、及びフッ素置換アルキルから成る群から選択される、請求項1または3に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

R<sub>5</sub>が、フルオロ、クロロ、ブロモ、アルキル、アリール、アルコキシ、並びに、フッ素置換された、アルキル及びアルコキシから成る群から選択される、請求項 1、3、および4のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sub>6</sub>が、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、アルキル、アリール、アルコキシ、並びに、フッ素置換された、アルキル及びアルコキシから成る群から選択される、請求項 1 および3～5のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

X が〇である、請求項 1 および 3～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

## 【請求項 8】

Y が存在しない、請求項 1 および 3～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

Z が〇である、請求項 1 および 3～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

W が、分岐鎖アルキル及び炭素環式アリールから成る群から選択される、請求項 1 および 3～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

前記化合物が、

{ 1 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - エチル - ブトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸、  
 { 1 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - ベンジルオキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸、  
 { 1 - [ 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - エチル - ブトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸、及び  
 { 1 - ( 5 - クロロ - 2 - イソブトキシ - ベンジル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸、

20

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

請求項 1 および 3～11 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬理学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

30

## 【請求項 13】

請求項 1 および 3～11 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬理学的に許容されるその塩を含む、D P 1、F P、E P 1、T P 及び / 若しくは E P 4 受容体により媒介される疾患又は状態を治療するための医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記 D P 1、F P、E P 1、T P 及び / 若しくは E P 4 受容体により媒介される状態又は疾患が、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、ぶどう膜炎及び関連する障害、アテローム性動脈硬化症、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞の腫瘍性転化、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のその他の形態、うっ血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝血治療を必要とする疾患又は状態、骨形成と吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、脱疽、線内障、異常高熱、免疫及び自己免疫疾患、炎症状態、転移性 (metastatic) 腫瘍成長、偏頭痛、粘液分泌障害、鼻閉、鼻炎、閉塞性血管疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、疼痛、通年性鼻炎、肺うっ血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植及びバイパス手術における拒絶反応、呼吸状態、多毛、鼻漏、ショック、睡眠障害、並びに睡眠覚醒周期障害から成る群から選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

50

## 発明者

ユッシ J カンガスマッツア ( J U S S I J . K A N G A S M E T S A ) 、 ウィリアム R カーリング ( W I L L I A M R . C A R L I N G ) 、 ジョゼ L マルトス ( J O S E L . M A R T O S ) 、 ジェニー W ワン ( J E N N Y W . W A N G ) 、 及びデービッド F ウッドワード ( D A V I D F . W O O D W A R D )

## 関連出願

本出願は、 2011年12月21日に出願された、 米国仮出願第 61/578,456 号の利益を主張し、 その全体は、 参照により本明細書において援用される。

## 【 0 0 0 2 】

本発明は、 化合物、 それらの調製工程、 それらを含有する医薬組成物、 及び医薬におけるそれらの使用、 特に DP<sub>1</sub>、 FP、 TP、 EP<sub>1</sub> 及び EP<sub>4</sub> プロスタグラジン ( PG ) 受容体に対するリガンドの作用により媒介される状態の治療における、 それらの使用に関連する。 本化合物は、 以下に示す一般構造を有し、 異なるプロスタグラジン受容体において作用し、 これにより一般的な抗炎症反応を提供する。 10

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 3 】

## 関連技術の要約

EP<sub>1</sub>受容体は、 7回膜貫通型受容体であり、 その天然型リガンドは、 プロスタグラジン PG E<sub>2</sub> である。 PG E<sub>2</sub> はまた、 その他の EP 受容体 ( タイプ EP<sub>2</sub> 、 EP<sub>3</sub> 及び EP<sub>4</sub> ) への親和性を有する。 EP<sub>1</sub>受容体は、 平滑筋短縮、 疼痛 ( 特に炎症性、 神経障害性、 及び内臓性のもの ) 、 炎症、 アレルギー性活性、 腎臓の調節、 及び胃又は腸の粘液分泌に関連している。 20

## 【 0 0 0 4 】

プロスタグラジン EP<sub>2</sub> ( PG E<sub>2</sub> ) は、 EP<sub>1</sub> 及び EP<sub>4</sub> 受容体亜型を通じてアロディニアを発現し、 EP<sub>2</sub> 、 EP<sub>3</sub> 、 及び EP<sub>4</sub> 受容体を通じて痛覚過敏を発現する。 さらには、 EP<sub>1</sub> ノックアウトマウスにおいて、 痛覚感受性反応がおよそ 50 % 低減することが示されている。 EP<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト ( ONO - 8711 ) は、 痛覚過敏及びアロディニアを、 慢性絞扼損傷のラットモデルにおいて低減し、 機械的な痛覚過敏を、 手術後疼痛のげっ歯動物モデルにおいて阻害する。 過敏性のヒトモデルにおいては、 内臓痛の治療における EP<sub>1</sub>受容体アンタゴニストの有効性が実証されている。 このように、 選択性なプロスタグラジンリガンド、 アゴニスト、 又はアンタゴニストは、 どのプロスタグラジン EP 受容体亜型を考慮するかによって、 従来の非ステロイド系抗炎症薬物と同様な、 抗炎症剤、 解熱剤、 及び鎮痛剤としての特性を有し、 加えて、 ホルモン誘発性子宮収縮を阻害し、 制癌効果を有する。 これらの化合物は、 無差別のシクロオキシゲナーゼ阻害剤である NSAIDs のもつ、 機序に基づくいくつかの副作用を誘発する能力が減弱している。 特に、 これらの化合物は、 胃腸毒性の可能性が低減しており、 腎副作用の可能性が低減しており、 出血時間に及ぼす影響が低減しており、 そしてアスピリン感受性のある喘息対象における喘息発作を誘発する可能性が低下している。 更には、 有益となる可能性のあるプロスタグラジン経路を温存する結果として、 これらの作用物質は、 NSAIDs 及び / 又は COX - 2 阻害剤に勝る強化された有効性を有することもある ( 米国特許公開第 2005/0065200 号を見られたい。 これは、 EP<sub>4</sub>受容体アンタゴニストにより治療されうるその他の疾患に関して、 その全体が本明細書に援用される )。 30

## 【 0 0 0 5 】

TP ( TXA<sub>2</sub> としても知られる ) 受容体は、 内因性の伝達物質トロンボキサンで刺激されたプロスタノイド受容体の亜型である。 この受容体の活性化による結果、 その血小板凝集及び平滑筋収縮効果が主に招く様々な生理学的作用が生じ、 このように、 プロスタサイクリン受容体の活性化による効果に対抗する。

## 【 0 0 0 6 】

TP 受容体は、 ヒト腎臓において、 糸球体内、 及び糸球体外の血管組織に確認されている。 TP 受容体の活性化により、 糸球体毛細血管が収縮し、 糸球体濾過率が抑制されるが 50

、このことは、TP受容体アンタゴニストが、糸球体腎炎、糖尿病、及び敗血症における腎機能障害にとって有用である可能性があることを示している。

【0007】

TP受容体の活性化は、気管支収縮、微小血管浸透性の増加、粘膜浮腫の形成、及び粘液分泌を誘発し、これらは、気管支喘息の典型的な特徴である。TPアンタゴニストは、可能性のある喘息治療として探究されており、その結果としては、例えば、経口で有効なセラトロダスト(Seratrodast)(AA-2414)がある。ラマトロバン(Ramatroban)は現在、抗喘息化合物として第III相治験の段階にある別のTP受容体アンタゴニストである。

【0008】

DP<sub>1</sub>受容体は、特定の個体において喘息反応を惹起することがあるので、DP<sub>1</sub>アンタゴニストの特性を有する化合物は、抗喘息薬として有用である可能性がある。(特許公開第2004/0162323号を見られたい。これは、DPアンタゴニストにより治療されうるその他の疾患及び状態の開示に関して、その全体が参照により本明細書に援用される。)

10

【0009】

さらには、FP受容体は、眼内圧を調節し、胃腸管及び子宮における括約筋の平滑筋短縮を媒介する。このように、FP受容体のアンタゴニストは、生殖障害の治療に有用である。(米国特許第6,511,999号を見られたい。これは、FP受容体アンタゴニストを用いて治療されうるその他の疾患及び状態に関して、その全体が参照により本明細書に援用される。)

20

【0010】

本発明のさらなる背景技術として、米国公開特許出願第2007/0060596号を見られたい。これは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、1-[ (2- { (ヒドロカルビル若しくは置換ヒドロカルビル) オキサ, チア, スルフィニル, スルホニル若しくはアルキレニル } フェニル) メチル] - (5-ヒドロ若しくはアルキル若しくはフルオロアルキル) - 1H-ピラゾール - 3 - (オキサ酢酸若しくはアザ酢酸若しくはチア酢酸)、又はその、アルキル若しくはアリールエステル、若しくはスルホンアミド、例えば1-[ (2- { (ヒドロカルビル) オキサ } フェニル) メチル] - (5-アルキル) - 1H-ピラゾール - 3 - (オキサ酢酸)、又はその、アルキル若しくはアリールエステル、若しくはスルホンアミドである化合物を提供する。

30

【0012】

好ましくは、前記ヒドロカルビルは、分岐鎖アルキル、及び炭素環式アリール、例えばフェニルからなる群から選択され、より好ましくは、前記ヒドロカルビルは、4~7個の炭素を有する分岐鎖アルキルからなる群から選択される。

【0013】

本発明はさらに、薬剤的に許容できる賦形剤と組み合わせて上の化合物を含有する医薬組成物に関連し、医薬におけるそれらの使用、特に、DP<sub>1</sub>、FP、EP<sub>1</sub>、及びEP<sub>4</sub>ブロスタグラジン(PG)受容体に対するリガンドの作用により媒介される状態の治療における使用に関連する。本発明の化合物はまた、トロンボキサン(TP)受容体に対するリガンドの作用により媒介される状態を治療するのに有用である。

40

【0014】

本発明のいくつかの実施形態は、以下を含む:

【0015】

1. - [ (2- { (ヒドロカルビル若しくは置換ヒドロカルビル) オキサ, チア, スルフィニル, スルホニル若しくはアルキレニル } フェニル) メチル] - (5-ヒドロ若しくはアルキル若しくはフルオロアルキル) - 1H-ピラゾール - 3 - (オキサ酢酸若しくはアザ酢酸若しくはチア酢酸)、又はその、アルキル若しくはアリールエステル、若し

50

くはスルホンアミドである化合物（当業者は理解するであろうとおり、本発明の特定の化合物は、同一のものであってわずかに異なる名前を有していてもよい。一例では、その化合物は、「メチレンカルボン酸」又は「酢酸」を指し示す。それらは、術語は異なるものの同一である）。

## 【0016】

2. 1 - [ ( 2 - { ( ヒドロカルビル ) オキサ } フェニル ) メチル ] - ( 5 - アルキル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - ( オキサ酢酸 ) 、又はその、アルキル若しくはアリールエステル、若しくはスルホンアミドである、段落 1 に記載の化合物。

## 【0017】

3. 前記ヒドロカルビルが、アルキル及び炭素環式アリールから成る群から選択される、段落 1 に記載の化合物。 10

## 【0018】

4. 前記ヒドロカルビルが、分岐鎖アルキル及びフェニルから成る群から選択される、段落 3 に記載の化合物。

## 【0019】

5. 前記ヒドロカルビルが、4 ~ 7 個の炭素を有する分岐鎖アルキルから成る群から選択される、段落 4 に記載の化合物。

## 【0020】

6. 前記化合物が、1 H - ピラゾール - 3 - オキサ酢酸化合物、又はその低級アルキルエステルである、段落 1 に記載の化合物。 20

## 【0021】

7. 前記化合物が、5 - アルキル - 1 H - ピラゾールである、段落 6 に記載の化合物。

## 【0022】

8. 前記フェニルが、プロモフェニルである、段落 6 に記載の化合物。

## 【0023】

9. 前記化合物が、5 - アルキル - 1 H - ピラゾール - 3 - オキサ酢酸化合物、又はその低級アルキルエステルであって、前記ヒドロカルビルが、4 ~ 7 個の炭素を有する分岐鎖アルキルから成る群から選択され、前記フェニルがプロモフェニルである、段落 1 に記載の化合物。 30

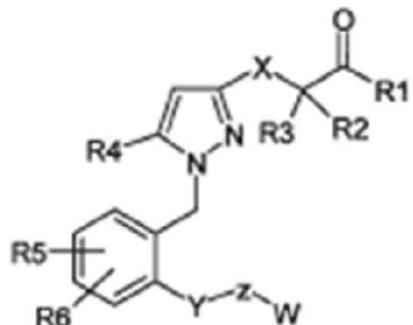
## 【0024】

10. 1 - [ ( 5 - プロモ - 2 - { 2 - エチルブチルオキシ } フェニル ) メチル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキサ酢酸から成る群から選択される、段落 1 に記載の化合物。

## 【0025】

11. 一般式：

## 【化1】



を有し、

式中、X は O 、 S 、 又は N R<sub>7</sub> であり；

Y は ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> であって、n は 0 又は 1 ~ 3 の整数であり；

Z は O 、 S 、 SO 、 SO<sub>2</sub> 、 又は ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> であって、m は、0 又は 1 ~ 3 の整数であり

10

20

30

40

50

;

Wはヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり：

R<sub>1</sub>は、OR<sub>7</sub>、N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、及びN(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>から成る群から選択され；

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立に、H及びアルキルから成る群から選択され、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに結合してシクロアルキル環を形成してもよく；

R<sub>4</sub>は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；

R<sub>5</sub>は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；

10

R<sub>6</sub>は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；且つ

R<sub>7</sub>は、H、ヒドロカルビル及び置換ヒドロカルビルから成る群から選択される化合物。

【0026】

12. R<sub>7</sub>が、炭素環式アリール及びアルキルから成る群から選択される、段落11に記載の化合物。

【0027】

13. R<sub>1</sub>がOHである、段落に記載の化合物。

20

【0028】

14. R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がHである、段落11に記載の化合物。

【0029】

15. R<sub>4</sub>が、H、アルキル、及びフッ素置換アルキルから成る群から選択される、段落11に記載の化合物。

【0030】

16. R<sub>5</sub>が、フルオロ、クロロ、ブロモ、アルキル、アリール、アルコキシ、並びに、フッ素置換された、アルキル及びアルコキシから成る群から選択される、段落11に記載の化合物。より好ましくは、R<sub>5</sub>は、クロロ又はブロモである。

30

【0031】

17. R<sub>6</sub>が、フルオロ、クロロ、ブロモ、アルキル、アリール、アルコキシ、並びに、フッ素置換された、アルキル及びアルコキシから成る群から選択される、段落11に記載の化合物。

【0032】

18. R<sub>6</sub>がHである、段落17に記載の化合物。

【0033】

19. R<sub>7</sub>がH及びアルキルから成る群から選択される、段落11に記載の化合物。

。

【0034】

20. R<sub>7</sub>がHである、段落19に記載の化合物。

40

【0035】

21. XがOである、段落11に記載の化合物。

【0036】

22. Yが存在しない、すなわちnが0である、段落11に記載の化合物。

【0037】

23. ZがOである、段落11に記載の化合物。

【0038】

24. Wが、アルキル、例えば、2-エチルブチル、2-メチルプロピル等の分岐鎖アルキル、及び炭素環式アリール、例えばフェニルから成る群から選択される、段落11に記載の化合物。

50

## 【0039】

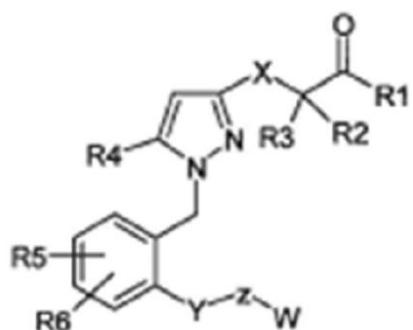
25. 前記化合物が、  
 {1-[5-クロロ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸、  
 {1-[5-クロロ-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸、  
 {1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸、及び  
 {1-(5-クロロ-2-イソブトキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸、  
 から成る群から選択される、段落11に記載の化合物。

10

## 【0040】

26. 以下の式

## 【化2】



20

を有し、

式中、XはO、S、又はNR<sub>7</sub>であり；Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であって、nは0又は1～3の整数であり；ZはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であって、mは、0又は1～3の整数であり；

Wはヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

R<sub>1</sub>は、OR<sub>7</sub>、N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、及びN(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>から成る群から選択され；

30

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立に、H及びアルキルから成る群から選択され、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに結合してシクロアルキル環を形成してもよく；R<sub>4</sub>は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；R<sub>5</sub>は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；R<sub>6</sub>は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；且つ

40

R<sub>7</sub>は、H、ヒドロカルビル及び置換ヒドロカルビルから成る群から選択される化合物を投与することを含む方法。

## 【0041】

27. 前記化合物を投与して、DP1、FP、EP1、TP及び／若しくはEP4受容体により媒介される疾患又は状態を治療する、段落26に記載の方法。

## 【0042】

28. 前記状態又は疾患が炎症に関連する、段落27に記載の方法。

## 【0043】

29. 前記DP1、FP、EP1、TP及び／若しくはEP4受容体により媒介さ

50

れる状態又は疾患が、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、ぶどう膜炎及び関連する障害、アテローム性動脈硬化症、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞の腫瘍性転化、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のその他の形態、うっ血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝血治療を必要とする疾患又は状態、骨形成と吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、脱疽、線内障、異常高熱、免疫及び自己免疫疾患、炎症状態、転移性(metastatic)腫瘍成長、偏頭痛、粘液分泌障害、鼻閉、鼻炎、閉塞性血管疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、疼痛、通年性鼻炎、肺うっ血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植及びバイパス手術における拒絶反応、呼吸状態、多毛、鼻漏、ショック、睡眠障害、並びに睡眠覚醒周期障害から成る群から選択される、段落27に記載の方法。

10

## 【0044】

30. 前記化合物を、白内障除去手術及び人工水晶体挿入手術、眼移植手技、光学的放射状角膜切開手術、並びにその他の眼科的レーザー手技のため、眼科における外科的補助として投与する、段落27に記載の方法。

## 【0045】

31. 前記化合物を、スポーツ損傷、及び筋肉と関節における一般的な痛みと疼痛を治療するための、皮膚切開、疼痛と炎症、及び外科手術後の瘢痕/ケロイド形成の緩和に関する手技における外科的補助として投与する、段落27に記載の方法。

## 【0046】

32. 前記DP<sub>1</sub>、FP、EP<sub>1</sub>、TP、及び/若しくはEP<sub>4</sub>受容体により媒介される状態又は疾患が、EP<sub>1</sub>及び/若しくはEP<sub>4</sub>受容体により媒介される状態又は疾患である、段落27に記載の方法。

20

## 【0047】

33. 前記DP<sub>1</sub>、FP、EP<sub>1</sub>、TP及び/若しくはEP<sub>4</sub>受容体により媒介される状態又は疾患が、アレルギー状態である、段落32に記載の方法。

## 【0048】

34. 前記状態が、皮膚アレルギーである、段落27に記載の方法。

## 【0049】

35. 前記状態が、眼アレルギーである、段落27に記載の方法。

## 【0050】

30

36. 前記状態が、呼吸アレルギーである、段落27に記載の方法。

## 【0051】

37. 前記状態又は疾患が、鼻閉、鼻炎、及び喘息から成る群から選択される、段落27に記載の方法。

## 【0052】

38. 前記状態又は疾患が、疼痛に関連する、段落27に記載の方法。

## 【0053】

39. 前記状態又は疾患が、関節炎、偏頭痛、及び頭痛から成る群から選択される、段落27に記載の方法。

## 【0054】

40

40. 前記状態又は疾患が、胃腸管に関連する、段落27に記載の方法。

## 【0055】

41. 前記状態又は疾患が、消化性潰瘍、胸焼け、逆流性食道炎、腐食性食道炎、非潰瘍性消化不良、ヘリコバクターピロリへの感染、喉頭炎(aryngitis)、及び過敏性腸症候群から成る群から選択される、段落27に記載の方法。

## 【0056】

42. 前記状態又は疾患が、痛覚過敏及びアロディニアから成る群から選択される、段落27に記載の方法。

## 【0057】

43. 前記状態又は疾患が、粘液分泌に関連する、段落27に記載の方法。

50

## 【0058】

44. 前記粘液分泌が、胃腸によるものである、段落27に記載の方法。

## 【0059】

45. 前記粘液分泌が、鼻、空洞、咽喉、又は肺に生じる、段落27に記載の方法。

## 【0060】

46. 前記状態又は疾患が、腹部痙攣に関連する、段落27に記載の方法。

## 【0061】

47. 前記状態又は疾患が、過敏性腸症候群である、段落27に記載の方法。

## 【0062】

48. 前記状態又は疾患が、出血性障害である、段落27に記載の方法。

10

## 【0063】

49. 前記状態又は疾患が、睡眠障害である、段落27に記載の方法。

## 【0064】

50. 前記状態又は疾患が、肥満細胞症である、段落27に記載の方法。

## 【0065】

51. 前記状態又は疾患が、高体温である、段落27に記載の方法。

## 【0066】

52. 前記状態又は疾患が、高眼圧症及び緑内障に関連する、段落27に記載の方法。

20

## 【0067】

53. 前記状態又は疾患が、低眼圧症に関連する、段落27に記載の方法。

## 【0068】

54. 前記状態が、疼痛、炎症、及びその他の望まない後遺症を治療する外科手技に関連し、前記外科手技が、切開、レーザー手術、又は移植を含む、段落27に記載の方法。

## 【0069】

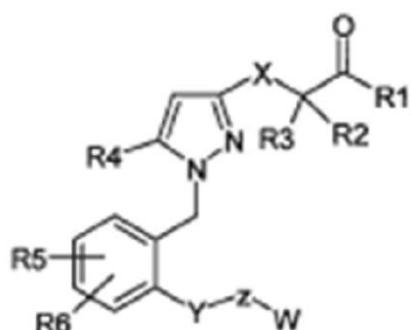
55. 前記状態が、疼痛及び炎症、並びに手術後の瘢痕及びケロイド形成に関連する、段落27に記載の方法。

## 【0070】

30

56. 以下の式

## 【化3】



40

を有し、

式中、Xは、O、S、又はNR<sub>7</sub>であり；

Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であって、nは0又は1～3の整数であり；

Zは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であって、mは、0又は1～3の整数であり；

Wはヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

R<sub>1</sub>は、OR<sub>7</sub>、N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、及びN(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>から成る群から選択され；

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立に、H及びアルキルから成る群から選択され、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに結合してシクロアルキル環を形成してもよく；

50

$R_4$ は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；

$R_5$ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；

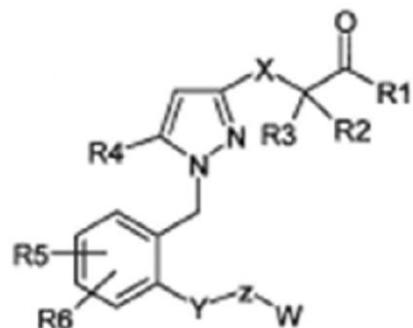
$R_6$ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；且つ

$R_7$ は、H、ヒドロカルビル及び置換ヒドロカルビルから成る群から選択される化合物、  
又はその、薬剤的に許容できる塩、若しくはプロドラッグを含む薬剤製造物であって、ぶどう膜炎、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アテローム性動脈硬化症、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞の腫瘍性転化、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のその他の形態、うっ血性心不全、糖尿病性網膜症、凝血治療を必要とする疾患又は状態、骨形成と吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、異常高熱、脱疽、線内障、低体温、免疫及び自己免疫疾患、炎症状態、転移性(metastatic)腫瘍成長、偏頭痛、粘液分泌障害、鼻閉、鼻炎、閉塞性血管疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗鬆症、疼痛、通年性鼻炎、肺うっ血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植及びバイパス手術における拒絶反応、呼吸状態、リウマチ性関節炎、鼻漏、ショック、睡眠障害、睡眠覚醒周期障害、スポーツ損傷、筋痛及び疼痛、並びに、疼痛、炎症、及び瘢痕/ケロイド形成を最小限に抑える外科的補助、から成る群から選択される疾患若しくは状態の治療又は予防用に包装及びラベルされた前記薬剤製造物。  
10

【0071】

57. 以下の式

【化4】



30

を有し、

式中、XはO、S、又はN $R_7$ であり；

Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であって、nは0又は1～3の整数であり；

Zは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であって、mは、0又は1～3の整数であり；

Wはヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；  
40

$R_1$ は、OR<sub>7</sub>、N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、及びN(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>から成る群から選択され；

$R_2$ 及び $R_3$ は独立に、H及びアルキルから成る群から選択され、 $R_2$ 及び $R_3$ は、互いに結合してシクロアルキル環を形成してもよく；

$R_4$ は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；

$R_5$ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；

$R_6$ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノ  
50

で置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；かつ

$R_7$ は、H、ヒドロカルビル及び置換ヒドロカルビルから成る群から選択される化合物、又はその、薬剤的に許容できる塩、若しくはプロドラッグ、及び薬剤的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【図面の簡単な説明】

【0072】

【図1】本発明の化合物を調製する反応スキームを示し、ここで、図中、Xは、一般式における $R_4$ 及び $R_5$ に対応する。

【図2】本発明の化合物を調製する反応スキームを示し、ここで、図中、Xは、一般式における $R_4$ 及び $R_5$ に対応する。 10

【発明を実施するための形態】

【0073】

発明の詳細な記載

以下の用語を用いて、開示された本発明を定義する。

【0074】

「ヒドロカルビル」は、炭素及び水素原子のみを有する炭化水素ラジカルをさす。好ましくは、ヒドロカルビルラジカルは、1～20個の炭素原子、より好ましくは1～12個の炭素原子、そして最も好ましくは1～7個の炭素原子を有する。

【0075】 20

「置換ヒドロカルビル」は、ヒドロカルビルラジカルであって、一つ又は複数の、しかしこれでない水素及び/又は炭素原子が、ハロゲン、窒素、酸素、硫黄、若しくはリン原子、又は、ハロゲン、窒素、酸素、硫黄、若しくはリン原子を含むラジカル、例えばフルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、ホスフェート、チオール等で置き換わっているものをさす。

【0076】

「メチレニル」は、-CH<sub>2</sub>-結合している基をさす。

【0077】

「アルキレニル」は、-(C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-結合している基をさし、ここで $R_7$ は、そしてpは整数、例えば1～10の範囲の整数であり、 $R_7$ は、以下に定義される。 30

【0078】

「アルキル」は、直鎖、分岐鎖、又は環状の脂肪族炭化水素をさす。好ましくは、アルキル基は、1～12個の炭素を有する。より好ましくは、それは、4～10個の炭素、最も好ましくは4～8個の炭素のアルキルである。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。アルキル基は、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、=O、=S、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、ジメチルアミノ、及びSHからなる群から選択される、一つ又は複数の置換基で随意に置換されてもよい。

【0079】

「シクロアルキル」は、環状飽和脂肪族炭化水素基をさす。好ましくは、シクロアルキル基は、3～12個の炭素を有する。より好ましくは、それは、4～7個の炭素、最も好ましくは5～6個の炭素を有する。 40

【0080】

「アリール」は、共役パイ電子系を有する少なくとも一つの環を有する芳香族基をさし、炭素環式アリール、複素環式アリール、及びビアリール基が挙げられる。アリール基は、アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、COOR<sup>7</sup>、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>7</sup>、スルホキシ、スルホン、CN、及びOR<sup>7</sup>から成る群から選択される、一つ又は複数の置換基で随意に置換されてもよく、ここで $R^7$ は、H、ヒドロカルビル、並びに置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリール、及びアルキルから成る群から選択される。 50

## 【0081】

「炭素環式アリール」は、環原子が炭素であるアリール基をさす。

## 【0082】

「ヘテロアリール、又は複素環式アリール」は、1～3個のヘテロ原子を環原子として有し、環原子の残りは炭素であるアリール基をさす。ヘテロ原子には、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。このように、複素環式アリール基には、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-低級アルキルピロロ、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル等が挙げられる。好ましくは、ヘテロアリール基は2～10個の炭素を有する。より好ましくは、それは3～10個の炭素、最も好ましくは3個の炭素を有する。

## 【0083】

10

「有効量」は、述べられた目的（例えば、その投与が目的としている効果を達成する、疾患を治療する、疾患又は状態の一つ又は複数の症状を低減する）を遂行するのに充分な量をさす。「有効量」の例は、疾患の一つの症状又は複数の症状の、治療、予防、低減に寄与するのに充分な量であり、これを「治療有効量」と称することが可能である。一つの症状又は複数の症状の「低減」（及びこの語句の文法的等価表現）は、症状の重症度若しくは頻度の減少、又は症状の除去を意味する。特定用途に有効な実際の量は、とりわけ、治療される状態に依存するであろう。

## 【0084】

投与される化合物の投与量及び頻度（単回又は複数回用量）は、多様な因子に依存して変化する可能性があり、それらの因子には、投与経路；レシピエントの、大きさ、年齢、性別、健康、体重、肥満度指数、及び食事；治療される疾患の症状の性質と程度（例えば、I P受容体アンタゴニストに反応する疾患）；その他の疾患、又は健康に関わるその他の問題の存在；同時治療の種類；及びあらゆる疾患又は治療計画から来る合併症、が挙げられる。その他の療法計画又は作用物質を、本発明の方法及び化合物と併用して使用することが可能である。

20

## 【0085】

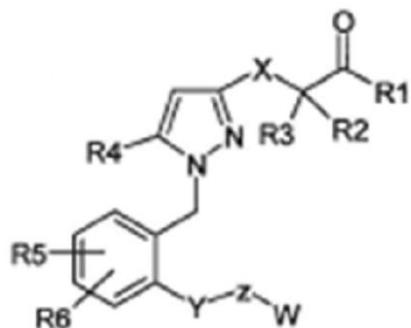
本明細書に記載のいかなる化合物又はその組合せについても、治療有効量を細胞培養アッセイから最初に決定することが可能である。ヒトにおける使用の治療有効量は、動物モデルから決定してもよい。例えば、ヒトへの用量は、動物で有効であることが見出された濃度を達成するように処方することが可能である。

30

## 【0086】

本発明は、一般式：

## 【化5】



40

を有し、

式中、Xは、O、S、又はN R<sub>7</sub>であり；

Yは(C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であって、nは、0又は1～3の整数であり；

Zは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、又は(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であって、mは、0又は1～3の整数であり；

Wはヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

R<sub>1</sub>は、OR<sub>7</sub>、N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、及びN(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>から成る群から選択され；

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立に、H及びアルキルから成る群から選択され、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに結

50

合してシクロアルキル環を形成してもよく；

$R_4$ は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；

$R_5$ は、H、ヒドロキシル、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；

$R_6$ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；且つ

$R_7$ は、H、ヒドロカルビル及び置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリール及びアルキルから成る群から選択される化合物を提供する。

【0087】

好ましくは、 $R_1$ はOHである。

【0088】

好ましくは、 $R_2$ 及び $R_3$ はHである；

【0089】

好ましくは、 $R_4$ は、H、アルキル及びフッ素置換アルキルから成る群から選択される。

【0090】

好ましくは、 $R_5$ は、フルオロ、クロロ、プロモ、アルキル、アリール、アルコキシ、及びフッ素で置換された、アルキル及びアルコキシから成る群から選択される。より好ましくは、 $R_5$ はクロロ又はプロモである。

【0091】

好ましくは、 $R_6$ は、フルオロ、クロロ、プロモ、アルキル、アリール、アルコキシ、及びフッ素で置換された、アルキル及びアルコキシから成る群から選択される。より好ましくは、 $R_6$ はHである。

【0092】

好ましくは、 $R_7$ は、H及びアルキル、例えば低級アルキルからなる群から選択される。より好ましくは、 $R_7$ はHである。

【0093】

好ましくは、XはOである。

【0094】

好ましくは、Yは存在しない、すなわちnは0である。

【0095】

好ましくは、ZはOである。

【0096】

好ましくは、Wは、アルキル、例えば、2-エチルブチル、2-メチルプロピル等の分岐鎖アルキル、及び炭素環式アリール、例えばフェニルから成る群から選択される。

【0097】

本発明の最も好ましい化合物は、

{1-[5-クロロ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸、

{1-[5-クロロ-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸、

{1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸、及び

{1-(5-クロロ-2-イソブトキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸から成る群から選択される

1-[ (5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル

10

20

30

40

50

- 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキサ酢酸、

【0098】

以下の実施例では、本発明を例示することが意図されている。

【0099】

図1、図2、及び実施例で使用されている試薬及び条件を、以下：

A c をアセチル；

D C M をジクロロメタン；

R T を室温；

P h をフェニル；

D M F をジメチルホルムアミド；

E t をエチル；

T H F をテトラヒドロフラン；

H E P E S を 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸)、

と省略することもある。

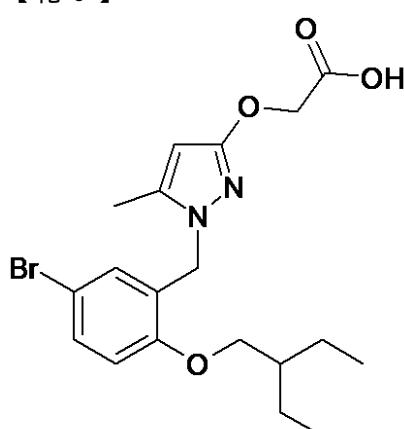
10

【実施例1】

【0100】

{ 1 - [ 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - エチル - プトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - オキサ酢酸 5

【化6】

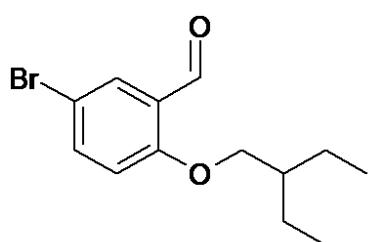


20

ステップ1

5 - ブロモ - 2 - ( 2 - エチル - プトキシ ) - ベンズアルデヒド、1

【化7】



30

5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド、2 . 1 g ( 13 . 4 mmol )、D M F ( 50 mL ) の溶液に、N<sub>2</sub> 霧囲気下、室温で、3 - ( クロロメチル ) ベンタン ( 1 . 92 g、15 . 6 mmol )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 . 5 g、32 . 6 mmol )、及びテトラブチルアンモニウムヨージド ( 0 . 35 g、0 . 9 mmol ) を加えた。得られた混合物を 120 で 5 時間、攪拌した。混合物を水 ( 80 mL ) と E t O A c ( 80 mL ) の間で分割した。有機層を、水 ( 80 mL ) で、続いてブライン ( 80 mL ) で洗浄した後、( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 上で乾燥させ、ろ過して、揮発物を真空中で除去した。粗生成物をシリカ上で精製して、2 . 83 g の 5 - クロロ - 2 - ( 2 - エチル - プトキシ ) - ベンズアルデヒド、1 を得た。

40

50

300 MHz) 10.46 (s, 1H, ArCHO<sub>2</sub>), 7.80 (d, 1H, ArH), 7.49 (dd, 1H, ArH), 6.97 (d, 1H, ArH), 3.99 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.75 (m, 1H, CH), 1.52 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.97 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)

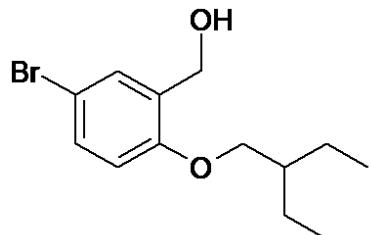
LC-MS: m/z 241 M + H<sup>+</sup>

【0101】

ステップ2

[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-フェニル]-メタノール, 2

【化8】



10

5-クロロ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンズアルデヒド, 1、(2.83 g、11.8 mmol)、MeOH (50 mL) の溶液を、N<sub>2</sub>雰囲気下で5に冷却し、NaBH<sub>4</sub> (0.54 g、14.2 mmol) を加えた。混合物を、室温に温まるまで2時間にわたり放置し、揮発物を真空中で除去した。反応混合物を、水とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の間で分割した。有機層を、飽和ブラインを用いて洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、蒸発乾固させて、2.61 g の5-クロロ-2-(2-エチル-ブトキシ)-フェニル]-メタノール, 2を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.30 (d, 1H, ArH), 7.22 (dd, 1H, ArH), 6.82 (d, 1H, ArH), 4.68 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.22 (t, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.71 (m, 1H, CH), 1.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)

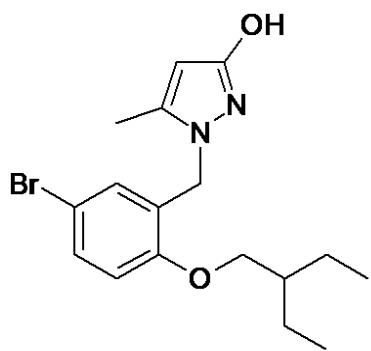
LC-MS: m/z 243 M + H<sup>+</sup>

【0102】

ステップ3

1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-オール, 3

【化9】



30

THF (5 mL) とトルエン (10 mL) の混合物中、[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-フェニル]-メタノール, 2、(1.2 g、4.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.6 g、6 mmol)、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキラート (1.4 g、6 mmol)、及び3-メチルピラゾリル-5-オン (0.75 g、7.7 mmol) の溶液を、エムリス(Emrys)マイクロ波反応器において120で20分間、加熱した。揮発物を真空中で除去した。粗生成物をシリカ上で精製して、1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-3-オール, 3を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.32 (dd, 1H, ArH), 6.80 (d, 1H, ArH), 6.74 (d, 1H,

40

50

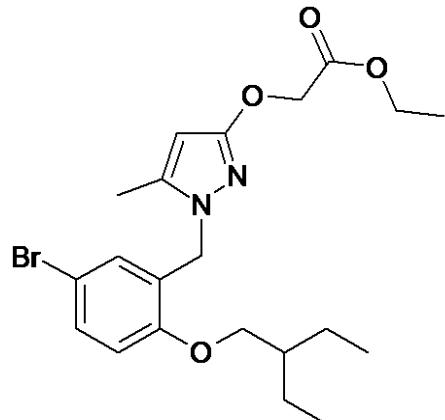
ArH), 5.48 (s, 1H, ArH), 5.06 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.88 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.72 (m, 1H, CH), 1.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)  
LC-MS: m/z 368 M + H<sup>+</sup>

## 【0103】

## ステップ4

{1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸エチルエステル, 4

## 【化10】



10

アセトン(3mL)中、1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-3-オール, 3.0.06g(0.15mmol)の溶液に、ブロモ酢酸エチル(24μL, 0.22mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.03g, 0.22mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(0.008g, 0.022mmol)を加えた。得られた混合物を、エムリスマイクロ波反応器において120°で20分間、加熱した。揮発物を真空中で除去し、粗生成物をシリカ上で精製して、{1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸エチルエステル, 4を得た。

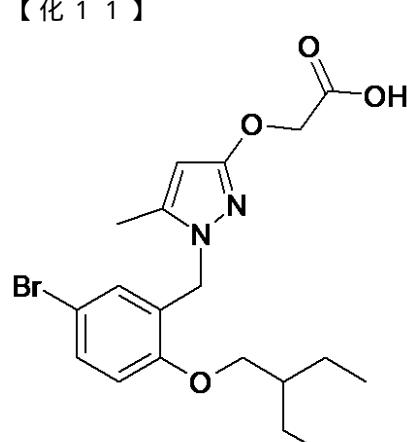
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.31 (dd, 1H, ArH), 6.74 (d, 1H, ArH), 6.69 (d, 1H, ArH), 5.62 (s, 1H, ArH), 5.08 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.77 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 4.27 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.71 (m, 1H, CH), 1.51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)  
LC-MS: m/z 454 M + H<sup>+</sup>.

## 【0104】

## ステップ5

{1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}-オキサ-酢酸5

## 【化11】



40

50

T H F ( 1 m L ) とメタノール ( 0 . 5 m l ) の混合物中、 { 1 - [ 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - エチル - ブトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸エチルエステル , 4、 ( 0 . 0 1 7 g, 0 . 0 3 8 m m o l ) の溶液に、 L i O H ( 1 m l ) の H<sub>2</sub>O 中、 0 . 0 5 g ) の溶液を加えた。得られた混合物を、エムリスマイクロ波反応器において 1 0 0 で 1 5 分間、加熱した。混合物を、水 ( 2 0 m L ) に注ぎ、 E t O A c ( 3 回 × 1 5 m L ) を用いて抽出した。有機層を一つに集めて、ブライン ( 3 0 m L ) を用いて洗浄し、乾燥 ( M g S O<sub>4</sub> ) させ、揮発物を真空中で除去した。粗生成物をシリカ上で精製して、 0 . 0 1 6 g の { 1 - [ 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - エチル - ブトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸 , 5 を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.33 (dd, 1H, ArH), 6.75 (d, 1H, ArH), 6.74 (d, 1H, ArH), 5.63 (s, 1H, ArH), 5.09 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.80 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.89 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.71 (m, 1H, CH), 1.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)

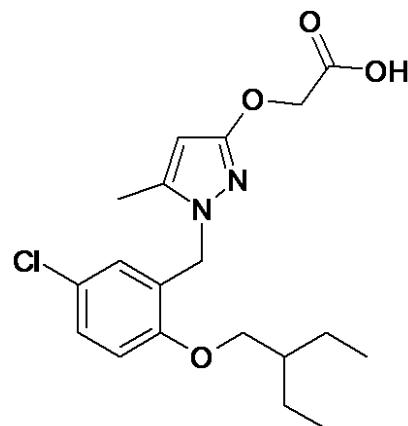
LC-MS: m/z 426 M + H<sup>+</sup>

【実施例 2】

【0105】

{ 1 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - エチル - ブトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸 , 1 1

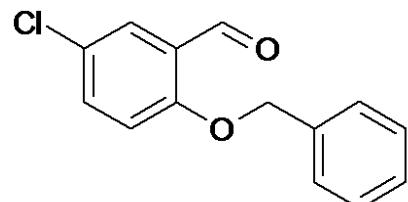
【化12】



ステップ 1

2 - ベンジルオキシ - 5 - クロロ - ベンズアルデヒド , 6

【化13】



表題化合物を、実施例 1、ステップ 1 の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 10.50 (s, 1H, ArCHO), 7.83 (d, 1H, ArH), 7.50-7.33 (m, 5H, ArH), 7.49 (dd, 1H, ArH), 7.02 (d, 1H, ArH), 5.02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph)

LC-MS: m/z 247 M + H<sup>+</sup>

【0106】

ステップ 2

1 - ( 2 - ベンジルオキシ - 5 - クロロ - ベンジル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - オール , 7

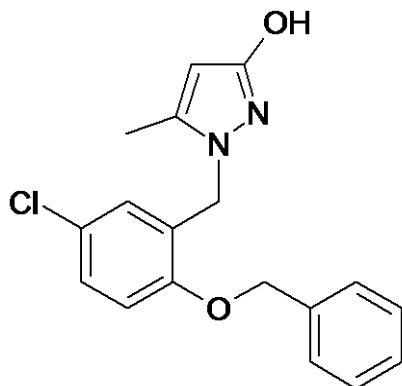
10

20

30

40

## 【化14】



10

エチルクロトン酸（4.08 mL、35 mmol）を滴下して、無水EtOH（42 mL）中、ヒドラジン水和物（1.8 mL、37.1 mmol）の溶液に加えた。溶液を室温で2時間、攪拌した後、3時間、還流させた。揮発物を真空中で除去し、5-メチルピラゾリジン-3-オンを、粘着性の黄色油として得た。この油をMeOH（20 mL）に溶解させ、N<sub>2</sub>雰囲気下で0℃に冷却し、MeOH中、ナトリウムメトキシド（4.4 Mを2 mL）を加えた。10分後、MeOH（100 mL）中、2-ベンジルオキシ-5-ブロモ-ベンズアルデヒド、6（7.66 g、31 mmol）を加え、混合物を室温で1時間、攪拌した。MeOH中、ナトリウムメトキシド（4.4 Mで7 mL）を加え、混合物を16時間、還流させた。揮発物を真空中で除去し、残渣をEtOAcとHCl（水溶液、2 M）の間で分画した。黄色の固体を集め、ジエチルエーテルを用いて粉碎し、クリーム色の固体を得、これを真空中で乾燥させて、9.2 gの1-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-オール、7を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.47-7.29 (m, 5H, ArH), 7.18 (dd, 1H, ArH), 6.85 (d, 1H, ArH), 6.77 (d, 1H, ArH), 5.45 (s, 1H, ArH), 5.09 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.07 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.48 (broad s, 1H, -OH), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

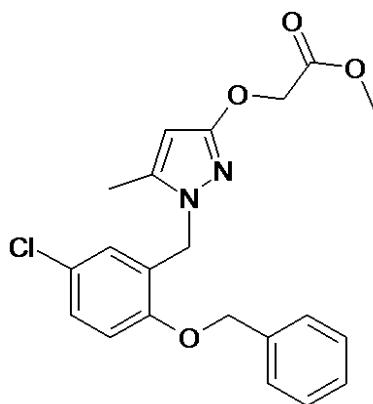
LC-MS: m/z 329 M + H<sup>+</sup>

## 【0107】

ステップ3

[1-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ]-酢酸メチルエステル、8

## 【化15】



30

表題化合物を、実施例1、ステップ4の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.44-7.22 (m, 5H, ArH), 7.11 (dd, 1H, ArH), 6.81 (d, 1H, ArH), 6.60 (d, 1H, ArH), 5.54 (s, 1H, ArH), 5.05 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.70 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

LC-MS: m/z 401 M + H<sup>+</sup>

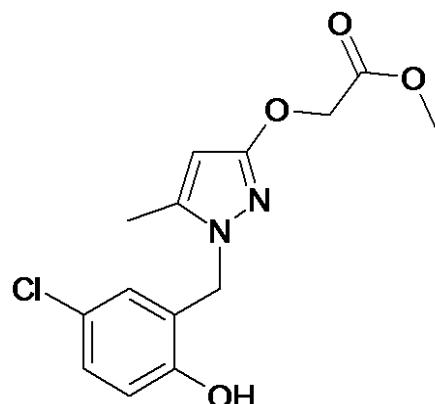
## 【0108】

40

50

## ステップ4

[1 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - 酢酸メチルエステル, 9  
【化16】



10

MeOH中、[1 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - クロロ - ベンジル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - 酢酸メチルエステル, 8、(1.19g、2.97mmol)、PtO<sub>2</sub>(0.17g)、及び濃HCl(2ml)の溶液を、H<sub>2</sub>雰囲気下で3時間、攪拌した。触媒をろ過により除去し、揮発物を真空中で除去し、粗生成物をシリカ上で精製して、[1 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - 酢酸メチルエステル, 9を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 9.76 (s, 1H, ArOH), 7.20 (dd, 1H, ArH), 7.11 (d, 1H, ArH), 6.91 (d, 1H, ArH), 5.54 (s, 1H, ArH), 4.95 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.73 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

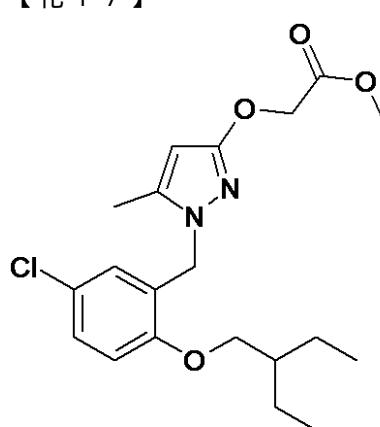
LC-MS: m/z 311 M + H<sup>+</sup>

## 【0109】

## ステップ5

{1 - [5 - クロロ - 2 - (2 - エチル - プトキシ) - ベンジル] - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルオキシ} - 酢酸メチルエステル, 10  
【化17】

30



40

表題化合物を、実施例1、ステップ3の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.16 (dd, 1H, ArH), 6.79 (d, 1H, ArH), 6.53 (d, 1H, ArH), 5.63 (s, 1H, ArH), 5.08 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.78 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.89 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.71 (m, 1H, CH), 1.52 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)

50

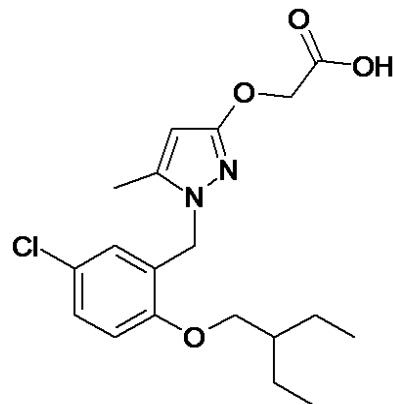
LC-MS: m/z 395 M + H<sup>+</sup>

【0110】

ステップ6

{1-[5-クロロ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸, 11

【化18】



10

表題化合物を、実施例1、ステップ5の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.15 (dd, 1H, ArH), 6.77 (d, 1H, ArH), 6.58 (d, 1H, ArH), 5.63 (s, 1H, ArH), 5.06 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.70 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.88 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.70 (m, 1H, CH), 1.49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.95 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)

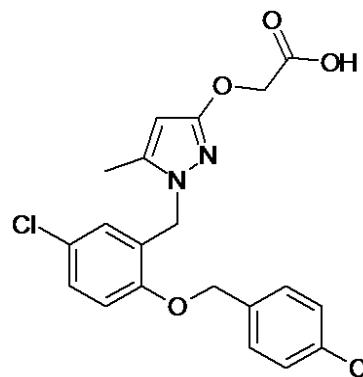
LC-MS: m/z 381 M + H<sup>+</sup>

【実施例3】

【0111】

{1-[5-クロロ-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸 13

【化19】



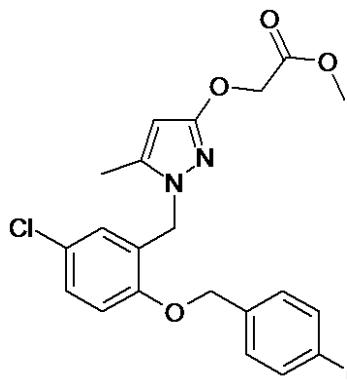
30

40

ステップ1

{1-[5-クロロ-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ}-酢酸メチルエステル, 12

## 【化 2 0】



10

表題化合物を、実施例 1、ステップ 3 の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.43-7.24 (m, 4H, ArH), 7.18 (dd, 1H, ArH), 6.82 (d, 1H, ArH), 6.64 (d, 1H, ArH), 5.60 (s, 1H, ArH), 5.08 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.05 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.76 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

LC-MS: m/z 436 M + H<sup>+</sup>

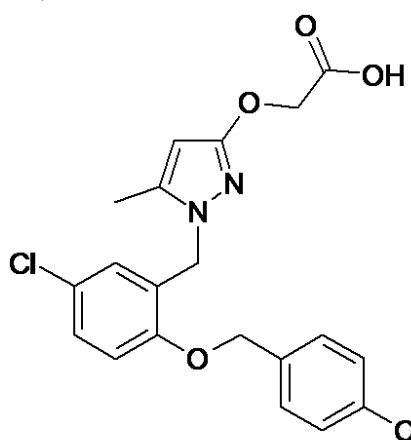
## 【0 1 1 2】

20

## ステップ 2

{ 1 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - ベンジルオキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸 1 3

## 【化 2 1】



30

表題化合物を、実施例 1、ステップ 5 の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.48-7.35 (m, 4H, ArH), 7.23 (dd, 1H, ArH), 7.03 (d, 1H, ArH), 6.64 (d, 1H, ArH), 5.61 (s, 1H, ArH), 5.13 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.11 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.53 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

LC-MS: m/z 422 M + H<sup>+</sup>

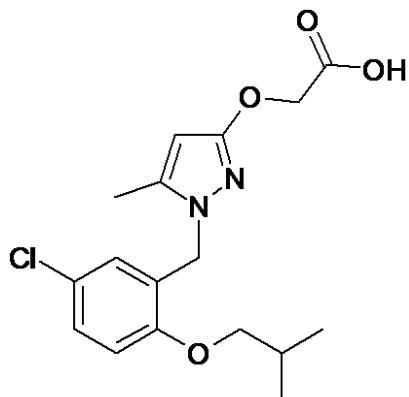
## 【実施例 4】

40

## 【0 1 1 3】

[ 1 - ( 5 - クロロ - 2 - イソブトキシ - ベンジル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - 酢酸 1 5

## 【化 2 2】

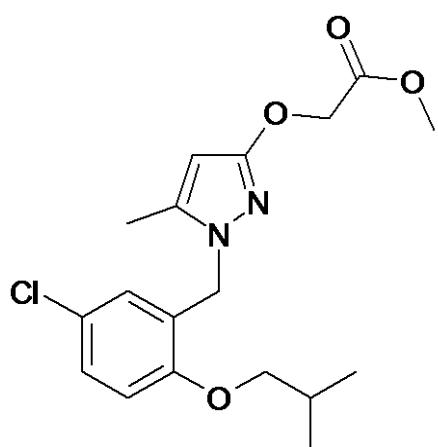


10

## ステップ 1

[ 1 - ( 5 - クロロ - 2 - イソブトキシ - ベンジル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - 酢酸メチルエステル 1 2

## 【化 2 3】



20

30

表題化合物を、実施例 1、ステップ 3 の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.16 (dd, 1H, ArH), 6.77 (d, 1H, ArH), 6.55 (d, 1H, ArH), 5.62 (s, 1H, ArH), 5.09 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.78 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 1H, CH), 1.07 (d, 6H, CH<sub>3</sub>)

LC-MS: m/z 367 M + H<sup>+</sup>

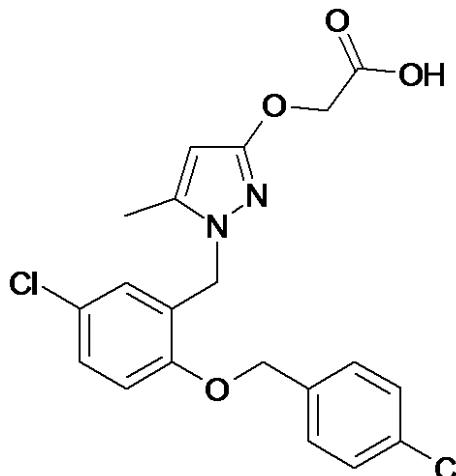
40

## 【 0 1 1 4 】

## ステップ 2

{ 1 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - ベンジルオキシ ) - ベンジル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ } - 酢酸 1 3

## 【化24】



10

表題化合物を、実施例1、ステップ5の方法に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.48-7.35 (m, 4H, ArH), 7.23 (dd, 1H, ArH), 7.03 (d, 1H, ArH), 6.64 (d, 1H, ArH), 5.61 (s, 1H, ArH), 5.13 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.11 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.53 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)  
LC-MS: m/z 353 M + H<sup>+</sup>

## 【0115】

上記化合物を、ヒト組み換えプロスタノイド受容体(DP<sub>1</sub>、EP<sub>1~4</sub>、FP、IP及びTP)の安定な細胞株を用いて、以下のとおりにPGアンタゴニスト活性に関して試験した：

## 【0116】

G<sub>s</sub>及びG<sub>i</sub>共役型プロスタノイド受容体の、Ca<sup>2+</sup>シグナルとしての応答を測定するために、キメラGタンパク質cDNAを使用した。ヒトプロスタノイドDP<sub>1</sub>、EP<sub>1~4</sub>、FP、IP、及びTP受容体を過剰発現する安定な細胞株を、以下のとおりに樹立した：簡潔に述べると、ヒトプロスタノイドDP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、及びEP<sub>4</sub>受容体cDNAを、ヘマグルチニン(HA)エピトープを含有するキメラG<sub>qs</sub>のcDNAを用いて同時トランスフェクトした；ヒトプロスタノイドEP<sub>3</sub>受容体を、キメラG<sub>qi</sub>-HAを用いて同時トランスフェクトした；ヒトEP<sub>1</sub>、FP、IP、及びTP受容体cDNAを、外因性Gタンパク質を用いずに発現させた。プロスタノイド受容体のcDNAだけでなく、G<sub>qs</sub>及びG<sub>qi</sub>キメラcDNA(モレキュラーデバイス社(Molecular Devices)、米国、カリフォルニア州、サニーヴェイル)を、ヒグロマイシンB選択マーカーを用いてpCEP<sub>4</sub>ベクター中にクローン化した。HEK-293 EBNA(エプスタイン-バーウイルス由来核抗原)細胞へのトランスフェクトは、FuGENE 6 transfection Reagent(トランスフェクション試薬)(ロッシュ社(Roche Applied Science)、米国、インディアナ州、インディアナポリス)により達成した。安定なトランスフェクタントは、ヒグロマイシン耐性に従って選択した。G<sub>qs</sub>及びG<sub>qi</sub>は、HAエピトープを含有していたので、Gタンパク質の発現を、抗マウスHAモノクローナル抗体及びホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)共役二次抗体を用いたウェスタンブロッティング分析により検出した一方、プロスタノイド受容体の機能発現は、FLIPRスクリーニング(Matias et al., 2004)により検出した。これらの安定な細胞株を、Ca<sup>2+</sup>信号伝達に関するFLIPR機能アッセイ(以下に記載するとおり)により、標準アゴニストの系列希釈に対し、これまでに公開されたアンタゴニストを10 μMで使用することによって実証した。

20

30

40

50

## 【0117】

$\text{Ca}^{2+}$ 信号伝達の研究を、384フォーマットでFLIPR TETRAシステム（モレキュラーデバイセズ社、米国、カリフォルニア州、サンノーヴェイル）を使用して実行した。これは、細胞ベースのアッセイ向けの高スループット機器であり、GPCRとイオンチャネルに関連した $\text{Ca}^{2+}$ 信号伝達をモニターする。細胞を、BioCoatポリ-D-リシンで被覆した、黒色壁、透明底の384ウェルプレート（BDバイオサイエンス社（BD Biosciences）、米国、ニュージャージー州、フランクリンレイクス）中に、 $5 \times 10^4$ 個の細胞/ウェルの密度で播種し、インキュベータ中、37で一晩放置して付着させた。その後、細胞を、ELx405 Select CW Microplate Washer（バイオテック社（Bioteck）、米国、バーモント州、ウィヌースキ）を用いて、HBSS-HEPES緩衝液（重炭酸塩とフェノールレッドを用いないハンクス平衡塩溶液、20mMのHEPES、pH 7.4）で2回、洗浄した。 $\text{Ca}^{2+}$ 選択的色素Fluo-4AM（インビトロジエン社（Invitrogen）、米国、カリフォルニア州、カールスバッド）を、 $2 \times 10^{-6}$ Mの最終濃度で使用し、暗所での60分の色素担持の後、プレートを4回、HBSS-HEPES緩衝液で洗浄して、余分な色素を除去し、各ウェルに50μlの緩衝液を残した。プレートをその後、FLIPR TETRA機器中に置いて放置し、37で平衡化した。化合物を、25μlの容積で各ウェルに加え、0.1μM、0.3μM、1μM、3μM、10μM、及び30μM；又はTP受容体を過剰発現している細胞に対しては0.067μM、0.1μM、0.2μM、0.3μM、0.67μM、及び1μMの最終濃度にした。4.5分後に、対応する受容体に対する標準アゴニストの7水準の系列希釈、25μlの容積を、ヒト組み換えDP<sub>1</sub>、EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>、FP、及びIP受容体を発現している細胞に対し10倍の系列希釈で增量させて、 $10^{-11}$ M～ $10^{-5}$ Mの最終濃度で注入した。ヒト組み換えTP受容体に対する標準アゴニストの用量範囲は、 $10^{-12}$ Mから $10^{-6}$ Mであった。HBSS-HEPES緩衝液を、標準アゴニストに対する陰性対照として使用した。細胞を、LED（発光ダイオード）を用いて470～495nmで刺激し、発光を、発光フィルターを通して515～575nmで測定した。アッセイプレートを3.5分間、FLIPR TETRAを用いて読み取った。蛍光強度のピーク増加を、各ウェルについて記録した。各プレート上で、各用量について、陰性対照、陽性対照の用量反応、及びアンタゴニスト-アゴニストの同時処置は、3通りであった。標準アゴニストは以下のとおりであった：DP<sub>1</sub> = BW 245C、EP<sub>1</sub>～EP<sub>4</sub> = PG E<sub>2</sub>、FP = 17-フェニル-PGF<sub>2</sub>、IP = シカプロスト、及びTP = U-46619。薬物を含有する各ウェルでの蛍光ピークの変化を、標準アゴニストを $10^{-6}$ Mで有するビヒクル対照（陽性対照）と比較して表現した。濃度-反応曲線を得るために、化合物を所望の濃度範囲にわたり、各ウェルにおいて3通り、試験した。

## 【0118】

ヒト組み換えプロスタノイド受容体DP<sub>2</sub>に関する $\text{Ca}^{2+}$ 信号伝達研究

FLIPR機能アッセイを、ミリポア社（Millipore）で実行し、ミリポア社が生成したChem-5専売（proprietary）宿主細胞株中で安定に発現したヒトDP<sub>2</sub>受容体に対する抗喘息活性をモニターした。標準アゴニストを加えるのに先立つて、化合物を、ビヒクル対照（HBSS-HEPES緩衝液中、1%エタノール）とともに、アッセイウェル全体に10μMでスポットした。アッセイプレートを、室温で10分間、暗所でインキュベートした。その後、 $10^{-12}$ M～ $10^{-5}$ Mの標準アゴニストPGD<sub>2</sub>の、8水準の系列希釈用量反応を実行した。アッセイプレートを、FLIPR TETRAを用いて90秒間読み取った。蛍光測定結果を収集して、IC<sub>50</sub>値を計算した。アッセイを少なくとも3回、実行して、n = 3を得た。

## 【0119】

データ処理

すべてのプレートに、適切なベースライン補正を施した。最大蛍光値を出力した。n = 1の生データを、非線形回帰曲線あてはめを用いActivity Baseによります

10

20

30

40

50

処理し、陽性対照（＝ $10^{-6}$ Mの標準アゴニスト）と比較して、各データ点の活性パーセントを計算した。その後、このn=3のデータをGraphPad Prism 4に出力して、標準アゴニストの平均EC<sub>50</sub>を計算し、IC<sub>50</sub>（標準アゴニスト活性の半分を阻害するのに必要なアンタゴニスト濃度）を、最低での定数が0に等しく最高での定数が100に等しいという制限付きで、非線形回帰曲線あてはめを用いて計算した。K<sub>b</sub>の計算 = [アンタゴニスト濃度] / (IC<sub>50</sub> / EC<sub>50</sub> - 1)。拮抗作用が検出されなかった場合、又はK<sub>b</sub>が10,000nM以上であった場合には、アンタゴニストは活性をもたない（N/A）と定義する。

## 【0120】

上の試験の結果を以下の表1に報告する。

10

## 【0121】

## 【表1】

実施例	FP	DP <sub>1</sub>	EP <sub>1</sub>	EP <sub>2</sub>	EP <sub>3</sub>	EP <sub>4</sub>	IP	TP
1	250	640	40	NA	NA	130	220	2
2	980	500	75	NA	NA	350	600	PAg
3	220	1000	9	340	3700	NA	500	1
4	1700	PAg	110	NA	NA	NA	NA	15

## 【0122】

20

表1に示すとおり、本発明の実施例1の上記化合物は、FP、DP<sub>1</sub>、EP<sub>1</sub>、EP<sub>4</sub>、及びTP受容体で活性を有する汎アンタゴニストであるが、EP<sub>2</sub>、及びEP<sub>3</sub>受容体、並びにIP受容体では、それぞれ、活性がない、又は活性が低い。このように、これらの化合物は、生物学的な選択的プロファイルを有し、これにより、これらの化合物は、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>及び/又はDP受容体によって媒介される疾患及び状態の治療において有用なものとなり、FP、EP<sub>1</sub>、EP<sub>4</sub>、及びTP受容体によって媒介される副作用はない。

## 【0123】

例えば、前記状態若しくは疾患は、炎症に関連することがあり、又は、前記DP<sub>1</sub>、FP、EP<sub>1</sub>、TP及び/若しくはEP<sub>4</sub>受容体により媒介される状態若しくは疾患は、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、ぶどう膜炎及び関連する障害、アテローム性動脈硬化症、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞の腫瘍性転化、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のその他の形態、うっ血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝血治療を必要とする疾患又は状態、骨形成と吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、脱疽、縁内障、異常高熱、免疫及び自己免疫疾患、炎症状態、転移性(metastatic)腫瘍成長、偏頭痛、粘液分泌障害、鼻閉、鼻炎、閉塞性血管疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、疼痛、通年性鼻炎、肺うっ血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植及びバイパス手術における拒絶反応、呼吸状態、多毛、鼻漏、ショック、睡眠障害、並びに睡眠覚醒周期障害からなる群から選択されることもある。

30

## 【0124】

前記化合物を、白内障除去手術及び人工水晶体挿入手術、眼移植手技、光学的放射状角膜切開手術、並びにその他の眼科的レーザー手技のための、眼科における外科的補助として、又は、スポーツ損傷及び筋肉と関節における一般的な痛みと疼痛を治療ための、皮膚切開、疼痛と炎症及び外科手術後の瘢痕/ケロイド形成の緩和に関する手技における外科的補助として、投与してもよい。

40

## 【0125】

好ましくは、前記DP<sub>1</sub>、FP、EP<sub>1</sub>、TP、及び/若しくはEP<sub>4</sub>受容体により媒介される状態又は疾患は、EP<sub>1</sub>及び/若しくはEP<sub>4</sub>受容体により媒介される状態又は疾患である。

## 【0126】

好ましくは、前記DP<sub>1</sub>、FP、EP<sub>1</sub>、TP及び/若しくはEP<sub>4</sub>受容体により媒介さ

50

れる状態又は疾患は、アレルギー状態、例えば皮膚アレルギー、又は眼アレルギー、又は呼吸アレルギー、例えば、鼻閉、鼻炎、及び喘息である。

【0127】

前記状態又は疾患は、疼痛に関連することがある。

【0128】

前記状態又は疾患は、関節炎、偏頭痛、及び頭痛から成る群から選択されることがある。

【0129】

前記状態又は疾患は、胃腸管に関連することがあり、ここで前記状態又は疾患は、消化性潰瘍、胸焼け、逆流性食道炎、腐食性食道炎、非潰瘍性消化不良、ヘリコバクターピロリへの感染、喉頭炎 (alrynitis) 、及び過敏性腸症候群であることもある。

10

【0130】

前記状態又は疾患は、痛覚過敏及びアロディニアから成る群から選択されることもあり、又は前記状態又は疾患は、粘液分泌に関連することもあり、ここで前記粘液分泌は、胃腸によるもの、又は鼻、空洞、咽喉、若しくは肺において生じるものである。

【0131】

前記状態又は疾患は、腹部痙攣に関連し、例えば前記状態又は疾患は、過敏性腸症候群であることもある。

【0132】

前記状態又は疾患は、出血性障害、若しくは睡眠障害、又は肥満細胞症であることもある。

20

【0133】

前記状態又は疾患は、高体温、又は高眼圧症及び緑内障、若しくは低眼圧症に関連することもある。

【0134】

前記状態は、疼痛、炎症、及びその他の望まない後遺症を治療する外科手技に関連することもあり、ここで、前記外科手技には、切開、レーザー手術、又は移植が挙げられる。

【0135】

本発明はまた、単球の浸潤を特徴とする炎症性疾患の結果生じる炎症を治療する方法に関連し、この浸潤は、前記治療を必要とする患者への本発明の化合物を含む医薬組成物の投与による、サイトカイン及び／又はケモカインの分泌によって生じるものである。

30

【0136】

本発明の化合物が、TNFファミリーサイトカイン (TNF) 、及び古典的なインターロイキン-1 (IL-1) ファミリーサイトカインの産生を減弱させるのに有効であるという現状の知見は、特に重要である。これらのサイトカインは、幅広いスペクトラムの生物学的及び病理学的影響を発揮する。これらは、NF-B情報伝達経路を通じて、それ自身を含む複数の炎症誘発性サイトカインの放出を刺激することにより、炎症及びRA発病において、基本的に重要な役割を果たす。TNF抗体は、50～65%の患者でRAの症状を緩和させるものの、化学合成された小分子と比較して、使用するには非常に高価であり、通常は注射を必要とし投与には不便であって、結核、リンパ腫、及びその他の有害作用に結び付けられてきた。系におけるTNF循環をすべて完全に排除するTNF抗体とは異なり；本発明の化合物は、炎症誘発性PG受容体を阻害することによって、TNFの産生を減弱させるだけである。従って、感染び癌の上昇傾向においてTNF抗体が関連する有害作用は、生じる可能性がさらに低い。

40

【0137】

炎症誘発性要因である、TNF、RANTES、及びMCP-1は、アテローム性動脈硬化症の初期及び後期段階におけるイベントカスケード (cascade of event) に関与している。血漿MCP-1レベルは、臨床研究において心血管疾患危険因子に結び付けられてきた。血小板の活性化により、MIP-1、RANTES、及びIL-8が放出され、これらは白血球を誘引し、その他の血小板をさらに活性化させる。これ

50

らの証拠から、ホメオスタシス、感染、及び炎症と、アテローム性動脈硬化症の発症とが、直接的に結び付けられる。本発明の化合物は、炎症、血栓症、アテローム血栓症の複数のバイオマーカーを同時に標的とすることができます、このことは、アテローム性動脈硬化症及びアテローム血栓症の治療において、本発明の化合物に薬剤としての可能性を付与するものである。結果として、本発明の化合物は、COXIBsの場合のような心血管的傾向に関連する可能性は低く、逆に、心血管機能に有益な影響を及ぼす可能性さえある。

【0138】

要約すると、本発明の化合物は、いくつかの基本的に重要な、炎症誘発性サイトカイン／ケモカイン IL-8、MCP-1、MDC、RANTES、及びTNF の合成を抑制する能力があることから、RA治療において少なくともCOXIBs 及びNSAIDs と同程度に有効であるだけでなく、RA治療においてさらに安全である。それらはまた、心血管疾患の治療となりうる。

【0139】

本発明の化合物は、患者を刺激物に曝露させた結果生じる特定のサイトカイン及び／又はケモカインの分泌量を減少させることにより、少なくとも部分的には、炎症を治療又は予防すると考えられる。

【0140】

特に、VEGF、MIP-1、IL-8、MCP-1、MDC、及びRANTES の分泌は、前記分泌がリポ多糖類(LPS)及び又はTNF により惹起される例では、減少することもある。

10

20

【0141】

インターロイキン-8(IL-8)：好中球の強力な化学誘引物質及び活性化因子として機能し、IL-8は、IL-1又はTNF のいずれかによる刺激に応答して産生される。IL-8は、リウマチ性関節炎(RA)滑液における好中球に関し遊走能のかなりの割合を占めるだけでなく、RA関節滑膜における強力な血管新生因子である。

【0142】

単球走化性タンパク質-1(MCP-1、又はCCL-2)：単球の浸潤、例えば、RA関節リューマチ、乾癬、及びアテローム性動脈硬化症を特徴とする炎症性疾患において役割を果たしていると考えられているだけでなく、その他の疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、腎疾患、胸膜炎、アレルギー及び喘息、大腸炎、子宮内膜症、多発性筋炎及び皮膚筋炎、ぶどう膜炎、再狭窄、脳炎、並びに肥満に関わっている。MCP-1はまた、糖尿病及び糖尿病性アテローム性動脈硬化症に関与する、血管細胞における白血球輸送を制御している。MCP-1抗体は、MCP-1/CCR2により媒介される複数の炎症性疾患を治療する治療薬剤となりうる。

30

【0143】

腫瘍壞死因子(TNF)：主にマクロファージにより分泌され、サイトカインカスケードの活性化におけるその重要性を認識されている。TNF は、炎症誘発性サイトカイン／ケモカイン、コラゲナーゼ、メタロプロテイナーゼ、及びその他の炎症性伝達物質の産生を刺激する；内皮細胞及び好中球を刺激する；骨吸収を刺激するだけでなくT-及びB-細胞の増殖を促進する。TNF 抗体インフリキシマブ(infliximab)は、局所的及び全身的な炎症誘発性サイトカイン／ケモカインの産生を減少させるだけでなく、炎症を起こした関節における、血漿MMP-3の産生、一酸化窒素合成酵素の活性、VEGF放出、及び血管新生を減少させる。

40

【0144】

マクロファージ由来のケモカイン(MDC)は、単球由来の樹状細胞、活性化T細胞、及び天然型キラー(NK)細胞に関して化学走性を誘発する(Ho et al., 2003)。MDCは、アトピー性皮膚炎において高度に発現する(Pivarcsi et al., 2005)だけでなく、アレルギー性炎症に関与する三つの主要細胞タイプ：好酸球、好塩基球、及びTh2リンパ球により高度に発現し(Garcia et al., 2005)、炎症性疾患、例えばアレルギー性喘息、及びアトピー性皮膚炎に

50

おいて役割を果たしている (Ho et al., 2003)。MDCは、アトピー性皮膚炎を有する患者の角化細胞において顕著に増加し、炎症性皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎に関して治療標的の候補となる可能性がある (Qi et al., 2009)。MDCはまた、RAの疾患活動性に関わっている。RA患者においては、疾患修飾性抗リューマチ薬であるレフルノミド (leflunomide) 及びメトトレキサート (methotrexate) を用いた併用療法の後、血漿MCP-1及びMDC濃度は、有意に低く、炎症部位への炎症細胞の補充もそうであった (Ho et al., 2003)。更に、MDCはまた、血小板の活性化を増幅し、血栓症を含むアテローム性硬化性疾患の発病に関連づけられてきた (Gleissner et al., 2008)。

10

#### 【0145】

活性化時に調節され、正常T細胞により発現し分泌される物質 (Regulated on Activation, Normal Cell Expressed and Secreted) (RANTES) は、血中単球、記憶T-ヘルパー細胞、及び好酸球に関する化学誘引物質であり、炎症部位への白血球の補充において積極的役割を果たしている。それはまた、好塩基球からのヒスタミン放出を刺激し、好酸球を活性化して低密度好酸球を引き起こし、これが、喘息及びアレルギー性鼻炎等の疾患に関係する。RANTES受容体CCR5はまた、アテローム性動脈硬化症に関与する細胞 (例えば、単球/マクロファージ、Tリンパ球、又はTh1型細胞) 上で発現し、RANTES惹起アテローム斑形成の媒介に特化している (Zernecke et al., 2008)。MCP-1と同様に、RANTESによる刺激は、RA線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6及びIL-8の産生；軟骨細胞によるMMP-3産生の上昇、並びに、軟骨細胞からのプロテオグリカン合成の阻害、及びプロテオグリカン放出の増強、を促進する (Iwamoto et al., 2008)。MCP-1とRANTESは両方とも、アレルギー性肺炎、肺白血球浸潤、気管支の反応性亢進、及び喘息発病における好酸球の補充、に重要な役割を果たしていることが見出された (Conti et al., 2001)。MCP-1と同様に、RANTESはまた、神経系内の炎症反応を促進し、この反応は、多発性硬化症の発病に明白な役割を果たしている (Conti et al., 2001)。RANTESに対する阻害剤は、炎症、CNS障害、寄生虫症、がん、自己免疫、及び心臓の疾患の治療において、臨床上の利益を提供することもある (Casteliani et al., 2007)。

20

#### 【0146】

本発明の化合物の使用は、上記サイトカインの分泌を減少させると考えられる一方、本発明の化合物は、ENA-7、PAI-1、CD-10、G-CSF、GM-CSF、IL-1、及びIL-18の分泌を減少させるのにも、同様に有効であるとも考えられる。

30

#### 【0147】

本発明の化合物を、以下に記載するとおり、ぶどう膜炎の治療における有効性について試験してもよい。

#### 【0148】

40

#### アラキドン酸誘発性ぶどう膜炎

このプロトコルの論理的根拠は、アラキドン酸を使用して前眼部ぶどう膜炎を直接的に產生することであり、これは、リポ多糖類 (LPS) を用いて間接的にアラキドン酸を放出するのとは対照的である。

#### 【0149】

#### ぶどう膜炎の誘発：

体重が2.5～3kgの、意識のある状態の (conscious) 雄又は雌の有色ダッヂベルトウサギを用いて、すべてインビボでのスリットランプ検査を行った。各試験群に動物を4羽ずつ用いた。35μlの局所投与試験を受けた各動物の右眼、及び35μlの局所投与ビヒクリを受けた各動物の反対側の左眼 (t = 0分) は、30後に両眼表面へ

50

の  $35\mu\text{l}$  の 0.5% アラキドン酸ナトリウムによる処置を受けた ( $t = 30$  分)。両眼を、アラキドン酸ナトリウム負荷の 60 分後 ( $t = 90$  分) に、スリットランプにより、およそ  $45^\circ$  の角度で 1 mm と 5 mm のスリット幅を通した白色光及び青色光の照明の下、16 倍の倍率で調べた。

## 【0150】

前眼房の白血球浸潤の測定：

前眼房の白血球浸潤を、数値点数化システムを用いて測定し、5 mm のスリット幅で画定されるフィールドごとの細胞数を算定した：0 = フィールドあたり細胞なし (反応なし)；1 = フィールドあたり 1 ~ 10 個の細胞 (軽度)；2 = フィールドあたり 11 ~ 20 個の細胞 (中程度)；3 = フィールドあたり 26 ~ 50 個の細胞 (重度)；4 = フィールドあたり 50 個以上の細胞 (鮮紅色)。結果を、平均スコア値 + 標準誤差 (S.E.M.) として報告した。 10

## 【0151】

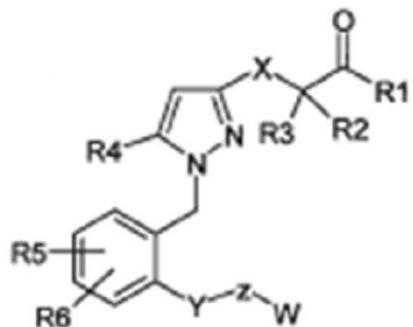
本発明の化合物を、かゆみの緩和におけるそれらの有効性に関して、「Prostaglandin-Induced Conjunctival Pruritis and Their Role in Mediating Conjunctival Itching」，Vol. 279, No. 1, (JPET) 279, 137-142, 1996 に記載の方法に従って試験してもよい。結果は、本発明の化合物の使用により、かゆみ引き掻きエピソード数が有意に低下することを示しており、これにより、本発明の化合物がアレルギー性結膜炎の治療に有用であることを示している。 20

## 【0152】

さらに、本発明の化合物を用いて治療してもよい前記状態は、疼痛及び炎症並びに手術後の瘢痕及びケロイド形成に関連することもある。

## 【0153】

本発明の化合物を用いて治療してもよい様々な疾患及び状態に鑑みて、以下の式



を有し、

式中、X は O、S、又は  $\text{NR}_7$  であり；

Y は、 $(\text{CH}_2)_m$  であって、m は、0 又は 1 ~ 3 の整数であり； 40

Z は、O、S、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、及び  $(\text{CH}_2)_p$  から成る群から選択され、p は、0 又は 1 ~ 3 の整数であり；

W はヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

$\text{R}_1$  は、 $\text{OR}_7$ 、 $\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、及び  $\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_7$  から成る群から選択され；

$\text{R}_2$  は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；

$\text{R}_4$  は、H、アルキル、及びハロゲン置換アルキルから成る群から選択され；

$\text{R}_5$  は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン 50

、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；

$R_6$ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、並びに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ及びシアノで置換された、アルキル、アリール、アルコキシ、又はアリールオキシから成る群から選択され；且つ

$R_7$ は、H、ヒドロカルビル及び置換ヒドロカルビル、例えば、炭素環式アリール及びアルキルから成る群から選択される化合物、

又はその、薬剤的に許容できる塩、若しくはプロドラッグを含む薬剤製造物を提供し、前記製造物は、ぶどう膜炎、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アテローム性動脈硬化症、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞の腫瘍性転化、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のその他の形態、うっ血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝血治療を必要とする疾患又は状態、骨形成と吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、異常高熱、脱疽、緑内障、低体温、免疫及び自己免疫疾患、炎症状態、転移性(metastatic)腫瘍成長、偏頭痛、粘液分泌障害、鼻閉、鼻炎、閉塞性血管疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗鬆症、疼痛、通年性鼻炎、肺うっ血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植及びバイパス手術における拒絶反応、呼吸状態、リウマチ性関節炎、鼻漏、ショック、睡眠障害、睡眠覚醒周期障害、スポーツ損傷、筋痛及び疼痛、並びに疼痛、炎症、及び瘢痕/ケロイド形成を最小限に抑える外科的補助、から成る群から選択される疾患若しくは状態の治療又は予防用に包装及びラベルされる。

#### 【0154】

当業者は、本明細書で開示される化合物を、投与のために、薬剤的に許容できる賦形剤と混合することが可能であり、それらの賦形剤は、それ自体が当該技術分野で周知であることを容易に理解するであろう。具体的には、全身投与される薬物は、粉末、丸剤、錠剤等として、又は、経口若しくは非経口の投与若しくは吸入に好適な、溶液、エマルジョン、懸濁液、エアロゾル、シロップ、若しくはエリキシル剤として処方してもよい。

#### 【0155】

固体投与形態として、非毒性固体担体には、医薬品グレードの、マンニトール、ラクトース、デンブン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、ポリアルキレングリコール、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、及び炭酸マグネシウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。固体の投与形態は被覆しなくともよく、又は既知の技術で被覆して、胃腸管での分解と吸収を遅延させ、それによりさらに長期にわたって作用を持続させてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル(glyceryl distearate)等の時間遅延物質を適用してもよい。それらもまた、米国特許第4,256,108号；同4,166,452号；及び同4,265,874号(これらは、参照により本明細書に援用される)に記載の技術により被覆して浸透療法錠剤を形成し、放出を制御してもよい。医薬的に投与可能な液体の投与形態は、例えば、本発明の一つ若しくは複数の化合物の溶液又は懸濁液、及び担体中の随意の薬剤的補助を含むことが可能であり、担体は、例えば、水、通常生理食塩水、ブドウ糖水溶液、グリセロール、エタノール等であり、これらにより溶液又は懸濁液が形成される。もし所望であれば、投与されることになる医薬組成物はまた、少量の無毒性補助物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝液等を含んでいてもよい。こうした補助物質の典型的な例は、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン等である。こうした投与形態を調製する実際の方法は、当業者には既知であるか、又は明らかになるであろう；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980を見られたい。いずれにしても、投与されることになる製剤の組成物は、一つ又は複数の現在有用な量の化合物を、所望の治療効果を得るのに有効な

10

20

30

40

50

量で含む。

【0156】

非経口投与は概して、皮下、筋肉内、又は静脈内のいずれかへの注射を特徴とする。注射可能な製剤を、溶液若しくは懸濁液、注射に先立ち溶液若しくは懸濁液用に液体中で好適な固体形態、又はエマルジョンのいずれかとして、従来の形態で調製することが可能である。好適な賦形剤は、例えば水、通常生理食塩水、ブドウ糖、グリセロール、エタノール等である。加えて、もし所望であれば、投与されることになる注射可能な医薬組成物はまた、少量の非毒性補助物質、例えば、湿润剤又は乳化剤、pH緩衝剤等を含有してもよい。

【0157】

投与される、本発明の現在有用な化合物の量は、もちろん、治療効果又は所望の効果に、治療されている特定の哺乳動物に、その哺乳動物の状態の重症度及び性質に、投与方法に、適用される特定の一つの化合物若しくは複数の化合物の有効性及び薬動力学に、並びに処方する医師の判断に、依存する。現在有用な一つの化合物又は複数の化合物の治療有効投与量は、好ましくは約0.5ng/kg/日又は約1ng/kg/日～約100mg/kg/日の範囲である。

【0158】

眼科的応用には、生理学的食塩水を主なビヒクルとして溶液が調製されることが多い。点眼液は、好ましくは、適切な緩衝系を用いて快適なpHに維持すべきである。この製剤はまた、従来の、薬剤的に許容できる防腐剤、安定化剤、及び界面活性剤を含有してもよい。

【0159】

本発明の医薬組成物において使用してもよい防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀、及び硝酸フェニル水銀が挙げられるが、これらに限定されるものではない。有用な界面活性剤は、例えばTween 80である。同様に、多様で有用なビヒクルを、本発明の点眼薬において使用してもよい。これらのビヒクルには、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及び純水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0160】

等張化調節剤を、必要に応じて、又は都合に応じて加えてよい。それらには、塩、具体的には塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、及びグリセリン、又はその他のあらゆる好適な眼科的に許容できる等張化調節剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0161】

様々な緩衝液及びpH調節手段を、得られる調製物が眼科的に許容できる限り使用してもよい。従って、緩衝液には、酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液、及びホウ酸塩緩衝液が挙げられる。酸又は塩基を使用して、これらの製剤のpHを必要に応じて調節してもよい。

【0162】

同様に、本発明で使用するのを眼科的に許容できる抗酸化剤には、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチル化ヒドロキシアニソール、及びブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0163】

点眼薬に含まれていてもよいその他の賦形剤成分は、キレート化剤である。有用なキレート化剤は、エデト酸2ナトリウムであるが、ただし、これにかわって、又はこれと共に、その他のキレート化剤を使用してもよい。

【0164】

局所使用には、本発明の化合物を含有する、クリーム、軟膏、ゲル、溶液、又は懸濁液等を適用する。局所製剤は、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐系、及び皮膚

10

20

30

40

50

軟化剤を概して含んでいてもよい。

【0165】

本発明の化合物の実際の用量は、特定の化合物、そして治療することになる状態に依存し；適切な用量の選択は、充分に当業者の知識の範囲内である。

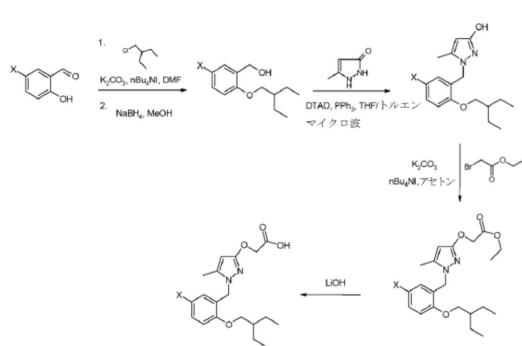
【0166】

本発明は、例示の実施形態によって範囲を制限されるものではなく、それらの実施形態は、本発明の特定の態様の例示として意図されているだけである。本明細書で開示されるものに加え本発明の様々な修正は、当初に出願された、請求項を含めた明細書を注意深く読むことによって当業者に明らかとなるであろう。例えば、オキサ酢酸の調製及び試験を開示する一方で、類似の方法により、対応するアザ酢酸及びチア酢酸を調製してもよく、上記プロスタグランジン受容体により媒介される様々な疾患及び状態の治療におけるそれらの活性を、上記試験手順により決定してもよい。そうしたあらゆる修正は、添付請求項の範囲内に収まるであろうことが意図される。

10

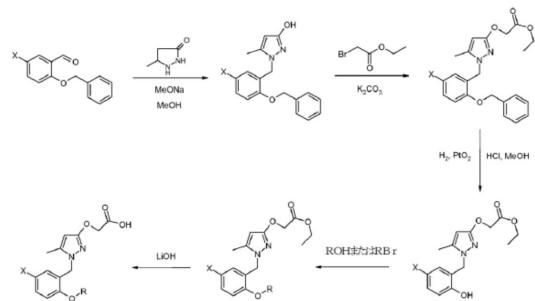
【図1】

図1



【図2】

図2



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	5/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	27/12	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
		A 6 1 P 11/02
		A 6 1 P 27/02
		A 6 1 P 9/10 1 0 1
		A 6 1 P 7/04
		A 6 1 P 19/08
		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 43/00 1 0 5
		A 6 1 P 11/00
		A 6 1 P 9/04
		A 6 1 P 9/10
		A 6 1 P 7/02
		A 6 1 P 15/08
		A 6 1 P 17/00
		A 6 1 P 27/06
		A 6 1 P 37/06
		A 6 1 P 35/04
		A 6 1 P 25/06
		A 6 1 P 9/00
		A 6 1 P 9/00
		A 6 1 P 19/10
		A 6 1 P 25/04 1 0 1
		A 6 1 P 19/02
		A 6 1 P 25/04
		A 6 1 P 9/08
		A 6 1 P 5/24
		A 6 1 P 9/08
		A 6 1 P 5/24
		A 6 1 P 25/20
		A 6 1 P 27/12
		A 6 1 P 21/00
		A 6 1 P 17/02
		A 6 1 P 1/04
		A 6 1 P 17/02
		A 6 1 P 31/04
		A 6 1 P 3/04

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72)発明者 カンガスマトサ ユッシ ジェイ

イギリス シービー11 4エルエイ エセックス サフラン ウェンデンズ アンボ レイルウェイ コテージズ 9

(72)発明者 カーリング ウィリアム アール

イギリス シーエム23 4イーユー ハートフォードシャー ビショップス ストートフォード ヨーマンズ クローズ 28

(72)発明者 マルトス ホセ エル

イギリス エスエス15 5エックスピー エセックス ベイシルトン ニューベリー サイド

(72)発明者 ワン ジェニー ダブリュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92657 ニューポート コースト ギブリン 2

(72)発明者 ウッドワード デイヴィッド エフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92630 レイク フォレスト イスラメア レーン 2  
2736

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特表2007-509104 (JP, A)

特表2008-539185 (JP, A)

特許第5922116 (JP, B2)

MCKEOWN STEPHEN C, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, ELSEVIER SCIENCE,  
2006年 9月15日, V16 N18, P4767-4771

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M A R P A T ( S T N )