

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年4月7日(2005.4.7)

【公表番号】特表2004-511518(P2004-511518A)

【公表日】平成16年4月15日(2004.4.15)

【年通号数】公開・登録公報2004-015

【出願番号】特願2002-535660(P2002-535660)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/52

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

G 0 1 N 33/15

G 0 1 N 33/48

G 0 1 N 33/50

// C 0 7 D 235/06

C 0 7 D 235/08

C 0 7 D 235/12

C 0 7 D 235/14

C 0 7 D 235/16

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 417/04

C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 473/00

C 0 7 D 491/048

C 0 7 D 491/056

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/506  
 A 6 1 K 31/52  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 43/00 1 0 1  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 43/00 1 1 2  
 G 0 1 N 33/15 Z  
 G 0 1 N 33/48 N  
 G 0 1 N 33/50 Z  
 C 0 7 D 235/06  
 C 0 7 D 235/08  
 C 0 7 D 235/12  
 C 0 7 D 235/14  
 C 0 7 D 235/16  
 C 0 7 D 401/04  
 C 0 7 D 401/06  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 403/04  
 C 0 7 D 403/06  
 C 0 7 D 403/12  
 C 0 7 D 417/04  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 A  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 E  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 K  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z  
 C 0 7 D 473/00  
 C 0 7 D 491/048  
 C 0 7 D 491/056

## 【手続補正書】

【提出日】平成15年4月30日(2003.4.30)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する剤を含む、哺乳動物におけるリウマチ様関節炎の治療用医薬組成物。

【請求項2】

前記剤が、インターロイキン(IL)-6レベルを低下させ、血清アミロイドA(SAA)レベルを低下させ、関節炎症を低下させ、関節過形成を低下させ、関節強直を低下させ、そして/又は関節の可動性を高めるために十分な量で、投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記哺乳動物がヒトである、請求項1に記載の医薬組成物。

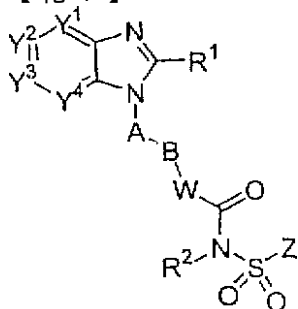
## 【請求項 4】

前記剤が、E P 4 選択的である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記剤が、以下の式 (I) :

## 【化 1】



## (I)

[ 式中、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、及び Y<sup>4</sup> は、窒素原子、C H 基、又は C ( L ) 基から独立して選択され；

R<sup>1</sup> は、水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基、C<sub>2-8</sub>アルキニル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-8</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C<sub>1-8</sub>アルコキシ基、C<sub>1-8</sub>アルキル - S ( O ) m - 基、Q<sup>1</sup> - 基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジニル基、アミノ基、モノ - 又はジ - ( C<sub>1-8</sub>アルキル ) アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル - C ( = O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - 基、又は C<sub>1-4</sub>アルキル - S ( O ) m - N ( R<sup>3</sup> ) - 基であり、ここで、前記 C<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基、及び C<sub>2-8</sub>アルキニル基は、場合により、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、オキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ - 基、C<sub>1-4</sub>アルキル - S ( O ) m - 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル - 基、シアノ基、インダニル基、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル基、1, 2 - ジヒドロナフチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジニル基、Q<sup>1</sup> - 基、Q<sup>1</sup> - C ( = O ) - 基、Q<sup>1</sup> - O - 基、Q<sup>1</sup> - S ( O ) m - 基、Q<sup>1</sup> - C<sub>1-4</sub>アルキル - O - 基、Q<sup>1</sup> - C<sub>1-4</sub>アルキル - S ( O ) m - 基、Q<sup>1</sup> - C<sub>1-4</sub>アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - 基、Q<sup>1</sup> - C<sub>1-4</sub>アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - 基、又は C<sub>1-4</sub>アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - 基で置換されていることがあり；

Q<sup>1</sup> は、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 4 つ以下を含むことがあり、且つ場合により、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換された C<sub>1-4</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - ( C<sub>1-4</sub>アルキル ) アミノ基、シアノ基、H O - C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ - C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-4</sub>アルキル C ( = O ) - 基、H O ( O = ) C - 基、C<sub>1-4</sub>アルキル - O ( O = ) C - 基、R<sup>3</sup> N ( R<sup>4</sup> ) C ( = O ) - 基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、R<sup>3</sup> C ( = O ) N ( R<sup>4</sup> ) - 基、又は N H<sub>2</sub> ( H N = ) C - 基で置換されていることがある 5 ~ 12 員の単環式又は二環式芳香族環基であり；

A は、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 3 つ以下を含むことがある 5 ~ 6 員の単環式芳香族環基であり、ここで、前記 5 ~ 6 員の単環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換された C<sub>1-4</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - ( C<sub>1-4</sub>アルキル ) アミノ基、シアノ基、H O - C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ - C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、アセチル基、R<sup>3</sup> N ( R<sup>4</sup> ) C ( = O ) - 基、H O ( O = ) C - 基、C<sub>1-4</sub>アルキル - O ( O = ) C - 基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、R<sup>3</sup> C ( = O ) N ( R<sup>4</sup> ) - 基、及び N

$H_2(HN=)$  C - 基から選択される置換基 3 つ以下で置換されていることがあり；

B は、ハロゲン原子で置換された  $C_{1-6}$  アルキレン基、 $C_{3-7}$  シクロアルキレン基、 $C_{2-6}$  アルケニレン基、 $C_{2-6}$  アルキニレン基、 $-O-C_{1-5}$  アルキレン基、 $C_{1-2}$  アルキレン -  $O-C_{1-2}$  アルキレン基、又は  $C_{1-6}$  アルキレン基であって、場合により、オキソ基又は  $C_{1-3}$  アルキル基で置換されていることがあり；

W は、NH 基、N -  $C_{1-4}$  アルキル基、酸素原子、イオウ原子、N -  $OR^5$  基、又は共有結合であり；

$R^2$  は、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、OH 基、又は  $C_{1-4}$  アルコキシ基であり；

Z は、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 3 つ以下を含むことがある 5 ~ 12 員の単環式又は二環式芳香族環基であり、ここで、前記 5 ~ 12 員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン原子で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルケニル基、 $C_{1-4}$  アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された  $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ -  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-4}$  アルキル  $C(=O)$  - 基、 $R^3C(=O)N(R^4)$  - 基、 $HO(O=)C$  - 基、 $C_{1-4}$  アルキル -  $O(O=)C$  - 基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $NH_2(HN=)C$  - 基、 $Q^2-S(O)m$  - 基、 $Q^2-O$  - 基、 $Q^2-N(R^3)$  - 基、又は  $Q^2$  - 基で置換されていることがあり；

L は、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン原子で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された  $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ -  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-4}$  アルキル  $C(=O)$  - 基、 $HO(O=)C$  - 基、 $C_{1-4}$  アルキル -  $O(O=)C$  - 基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $R^3C(=O)N(R^4)$  - 基、 $NH_2(HN=)C$  - 基、 $R^3N(R^4)C(=O)$  - 基、 $R^3N(R^4)S(O)m$  - 基、 $Q^2$  - 基、 $Q^2-C(=O)$  - 基、 $Q^2-O$  - 基、 $Q^2-C_{1-4}$  アルキル -  $O$  - 基であるか、あるいは隣接する L 基 2 つが、場合により一緒になって、環メンバー 3 又は 4 つを有し、前記環メンバーの内の炭素原子 1 つ又は (隣接していない) 炭素原子 2 つが酸素原子で場合により置換されていることがあるアルキレン鎖を形成することがあり；

m は、0、1、又は 2 であり；

$R^3$  及び  $R^4$  は、水素原子及び  $C_{1-4}$  アルキル基から独立して選択され；

$R^5$  は、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルキル -  $(O=)C$  - 基、又は  $C_{1-4}$  アルキル -  $O-(O=)C$  - 基であり；そして

$Q^2$  は、5 ~ 12 員の単環式若しくは二環式芳香族環基、又は 5 ~ 12 員の三環式環基であって、場合により、酸素原子、窒素原子、及びイオウ原子から選択されるヘテロ原子 3 つ以下を含むことがあり、ここで、前記 5 ~ 12 員の単環式又は二環式芳香族環基は、場合により、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン原子で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルケニル基、 $C_{1-4}$  アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された  $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ基、シアノ基、 $HO-C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ -  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-4}$  アルキル -  $(O=)C$  - 基、 $R^3(R^4)C(=O)N$  - 基、 $HO(O=)C$  - 基、 $C_{1-4}$  アルキル -  $O(O=)C$  - 基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{1-4}$  アルキル -  $C(=O)NH$  - 基、又は  $NH_2(HN=)C$  - 基で置換されていることがある] で表されるアリール又はヘテロアリール縮合イミダゾール化合物又は薬剤学的に許容することのできるその塩である、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

#### 【請求項 6】

インビボにおいて EP 4 活性を選択的に阻害する剤の同定方法であって、以下のステップ

:

リウマチ様関節炎をもつ動物モデルに、剤を、投与し、ここで、上記剤は、EP4活性を選択的に阻害するか又はEP4に選択的に結合するものとして同定され；そして関節炎症、関節の膨れ、関節強直、インターロイキン(IL)-6、SAAタンパク質、及び/又は関節可動性を計測する；

を含み、ここで、上記剤が、上記動物において、低下した関節炎症、低下した関節の膨れ、低下した関節強直、低下したインターロイキン(IL)-6、低下したSAAタンパク質、及び/又は高まった関節可動性を引き起こす場合、上記剤は、インビボにおいてEP4活性を選択的に阻害するものとして同定される、前記方法。