

明 細 書

発明の名称：

慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、m P G E S - 1 阻害剤を有効成分として含有する、慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] 前立腺炎は、米国 N I H により 4 つのカテゴリー（急性細菌性前立腺炎、慢性細菌性前立腺炎、慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群、無症候性炎症性前立腺炎）に分類されている（非特許文献 1）。カテゴリー I は、細菌感染により排尿症状や疼痛、発熱などの全身症状を伴う急性細菌性前立腺炎である。カテゴリー II は、慢性細菌性前立腺炎であり、カテゴリー I が慢性化したものであり、再発性細菌感染としての症状が認められる。カテゴリー III は慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群であり、会陰部、精巣部、陰茎部、下腹部などの骨盤部の疼痛／不快感と残尿感、頻尿などの排尿症状を主症状とする疾患として分類されている。なお、カテゴリー IV の無症候性炎症性前立腺炎は無症状であるが、前立腺生検組織標本や前立腺圧出液・精液中に炎症所見が認められるものである。また、慢性前立腺炎患者の精漿中では I L - 1 β の発現が有意に上昇していることや、慢性前立腺炎患者の前立腺圧出液中では、M I P - 1 α 及び M C P - 1 の発現が有意に上昇していることが報告されている（非特許文献 2 及び 3）。

[0003] しかしながら、カテゴリー III の慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群は、カテゴリー I の急性細菌性前立腺炎及びカテゴリー II の慢性細菌性前立腺炎と異なり、病因が不明であるため有効な治療方法が見出されていない。

[0004] P G E 2 合成酵素（P G E S）には、膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素 - 1（m P G E S - 1）、m P G E S - 2 及び細胞質型 P G E S（c P G E S）の 3 つのサブタイプの存在が知られている（非特許文献 4 ～ 6）。

mPGE₂ - 1 はCOX-2と同様に主に炎症時に誘導され、炎症病変のPGE₂ 産生に関与している。また、mPGE₂ - 1 は、悪性腫瘍（例えば、結腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌など）に関与することが知られている（非特許文献7、非特許文献8、非特許文献9を参照）。

[0005] 特許文献1には、一般式〔1〕で表されるヘテロ環誘導体若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩が、mPGE₂ - 1 阻害活性を有することが記載されている。また、特許文献2及び3には、mPGE₂ - 1 阻害活性を有する低分子化合物が記載されている。非特許文献10には、カネフロン（登録商標）Nは植物由来成分を含有し、mPGE₂ - 1 阻害活性を有することが記載されている。

[0006] しかしながら、これまでに慢性前立腺炎とmPGE₂ - 1 経路の関係については報告されていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：WO2013/024898

特許文献2：WO2011/023812

特許文献3：WO2017/073709

非特許文献

[0008] 非特許文献1：JAMA, 1999 Jul. 21; 282 (3) : 236-7.

非特許文献2：Int. J. Urol. 2001 Sep; 8 (9) : 495-499

非特許文献3：J. Urol. 2008 May; 179 (5) : 1857-1862.

非特許文献4：Jakobssonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 7220-7225

非特許文献5：Biochem. Biophys. Res. Commun. , 2002, 291, 884-889

非特許文献6：J. Biol. Chem. , 2000, 275, 327
75-32782

非特許文献7：J. Biol. Chem. , 2003, 278 (21)
, 19396-19405

非特許文献8：Oncogene, 2012, 31 (24), 2943
-2952

非特許文献9：Cancer Res. , 2008, 68 (9), 32
51-3259

非特許文献10：j. phymed. 2019, 60, 152987

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明が解決しようとする課題は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の病態解明に着手し、mPGE S-1経路が慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群に関与することを見出した。更に、本発明者らは、mPGE S-1阻害剤を用いることによって、慢性前立腺炎の動物モデルの痛みと炎症を低減できることを見出して、本発明を完成した。

[0011] 本発明は、以下に関する

[0012] (1)

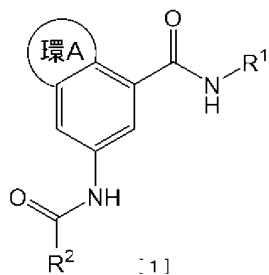
mPGE S-1阻害剤を有効成分として含有する、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

(2)

mPGE S-1阻害剤が、式[1]の化合物(以下、本化合物ともいう)若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩である、前記(1)に記載の慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤、ここで式[1]の化合物は、以下：

式 [1] :

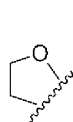
[化1]



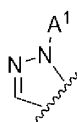
[式中、

環Aは、式 [2] 、 [3] 、又は [4] :

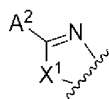
[化2]



[2]



[3]



[4]

(式中、

X¹は、NH、N-アルキル、又はOであり、

A¹は、水素、又はアルキルであり、

A²は、

i) 水素、

i i) ハロゲン、

i i i) ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、飽和環状アミノカルボニル、アルコキシ、アルコシアルコキシ、及びアルキルカルボニルオキシからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル、

i v) アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル、該アルキルは、1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよく、

v) アルコキシ、

v i) アルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル、
若しくはオキソで置換されていてもよい飽和複素環基、

v i i) アルキルチオ、

v i i i) アルキルスルホニル、

i x) アルキルスルフィニル、

x) 式 [5] :

[化3]



[5]

(式中、 R^3 、 R^4 は、同一又は異なって、

a) 水素、

b) モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和環状アミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和複素環基、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシル、アルキルオキシカルボニル、及びアルキルチオからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、又は

c) シクロアルキル

である) 又は、

i x) アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、若しくはヒドロキシルで置換されていてもよい飽和環状アミノである) で表される基であり、

R^1 は、フェニル、ベンジル、ナフチル、シクロアルキル、シクロアルキルメチル、ヘテロアリール、ヘテロアリールメチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-3-イル、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-4-イル、又はアルキルで

あり、該フェニル、ベンジル、シクロアルキル、シクロアルキルメチル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールメチルは、

i) ハロゲン、

ii) ハロゲン、ヒドロキシ、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル、

iii) アルコキシ、

iv) ヒドロキシ、並びに

v) シアノ

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよく、

R^2 は、フェニル、又はピリジルであり、該フェニル、ピリジルは、

i) ハロゲン、

ii) アルキルスルホニル、

iii) 1個ないし3個のハロゲン、又はアルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、

iv) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに、

v) アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、フェニル、及びハロゲンからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい]のとおりである。

(3)

環Aが、式[4]で表される基であり、 X^1 がNHである、前記(2)に記載の慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

(4)

R^1 が、フェニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル

、1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-3-イル、又は1, 2-ジヒドロシクロブタベンゼン-4-イルであり、該フェニルが、

- i) ハロゲン、
- ii) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、
- iii) アルコキシ、及び
- iv) シアノ

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい、

前記(2)又は(3)に記載の慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

(5)

R^2 がフェニルであり、

該フェニルが、

- i) ハロゲン、
- ii) アルキルスルホニル、
- iii) アルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、
- iv) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに

v) ハロゲン、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよい、

前記(2)～(4)のいずれかに記載の慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

(6)

環Aが、一般式[4]で表される基であり、 X^1 が、NHであり、

A^2 が、

- i) 水素、
- ii) ハロゲン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキ

ルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、飽和環状アミノカルボニル、アルコキシ、アルコシアルコキシ、及びアルキルカルボニルオキシからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、

i i i) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいシクロアルキル、

i v) アルコキシ

v) アルキル若しくはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい飽和複素環基、v i) アルキルチオ、

v i i) アルキルスルホニル、

v i i i) アルキルスルフィニル、

i x) モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルで置換されていてもよい飽和環状アミノ、テトラヒドロフリル、モルホリノ、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシル、及びアルキルチオからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキルで置換されているアミノ、

x) シクロアルキルで置換されているアミノ、又は

x i) アルキル、ジアルキルアミノ、アルコキシ、若しくはヒドロキシルで置換されていてもよい飽和環状アミノであり、

R¹が、

i) ハロゲン、1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいフェニル、

i i) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、

i i i) 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、

i v) ハロゲン、若しくは、1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいベンジル、

v) シクロアルキル、

v i) シクロアルキルメチル、

v i i) ナフチル、

v i i i) 1個ないし3個のハロゲンで置換されていてもよいアルキルで置換されていてもよいピリジルメチル、

i x) チエニル、

x) チエニルメチル、

x i) ベンゾチアゾリル、

x i i) ベンゾチアジアゾリル、

x i i i) インドリル、又は

x i v) アルキルであり、

R^2 が、フェニル又はピリジルを表し、

該フェニルは、

i) ハロゲン、

i i) アルキルスルホニル、

i i i) アルコキシで置換されていてもよいアルコキシ、

i v) アルコキシアルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル、並びに

v) ハロゲン、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよいアルキル

からなる群から選択される1個ないし3個の基で置換されていてもよく、

該ピリジルは、ハロゲンで置換されていてもよい、

前記(2)～(5)のいずれかに記載の慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

(7)

環Aが、一般式[4]で表される基であり、 X^1 が、NHであり、

A^2 が、アルコキシで置換されているアルキル、ジアルキルアミノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロフリルメチル、アルコキシアルキルアミノ、又は無置換若しくは1個ないし3個のハロゲン置換のアルキルで置換されていてもよいシクロアルキルであり、

R¹が、1個のハロゲン、及び1個のメチルで置換されているフェニルであり、

R²が、1個のトリフルオロメチル、又は2個のハロゲンで置換されているフェニルである、

前記(2)～(6)のいずれか一項に記載の慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

(8)

mPGE S-1阻害剤が、

(1) N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(2) N-シクロヘキシル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(3) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (4) N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(5) N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(6) N-シクロヘキシル-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(7) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

(8) N-シクロヘキシル-5-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-インダゾール-7-カルボキサミド

(9) N-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] -5-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-インダゾール-7-カルボキサミド

(10) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-(メトキシメチル) -6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(11) 2-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル] -6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(12) N-シクロヘキシル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(13) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(14) N-シクロペンチル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(15) N-シクロブチル-2-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(16) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(17) N-シクロヘキシル-2-エチル-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-

4-カルボキサミド

(18) 2-エチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(19) N-シクロヘキシル-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(20) 2-(メトキシメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(21) 2-(メトキシメチル)-N-(2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(22) 2-(メトキシメチル)-N-(4-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(23) N-(2-クロロベンジル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(24) 2-(メトキシメチル)-N-(4-メチルベンジル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(25) N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(26) N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(27) 2-(メトキシメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(28) N-(2,4-ジメチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(29) N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(30) N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(31) N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(32) N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(33) 2-(メトキシメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(34) N-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(35) 2-(メトキシメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(36) 2-(メトキシメチル)-N-(4-メトキシフェニル)-6-

({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(37) N- (3-ブromo-2-メチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(38) N- (3-クロロ-2-メチルベンジル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(39) N- (2, 6-ジフルオロフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(40) N- (3-シアノ-2-メチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(41) 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - N- { [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(42) N- (2-クロロ-6-メチルフェニル) - 2- (メトキシメチル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(43) 2- (2-アミノ-2-オキソエチル) - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(44) 2- (2-アミノ-2-オキソエチル) - N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(45) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 1-メチル-6- (

{ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(46) N-シクロヘキシル-1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(47) 1-メチル-N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(48) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1-エチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(49) N-シクロヘキシル-1-エチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(50) 1-エチル-N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(51) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(52) 2-メチル-N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(53) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-エチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキサミド

(54) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2-エトキシ-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H

ーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド

(55) 2ーエトキシーNー[2ー(トリフルオロメチル)ベンジル]ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド

(56) Nー(3ークロロー2ーメチルフェニル)ー2ー(1ークロロー2ーメチルプロパンー2ーイル)ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド

(57) Nー(3ークロロー2ーメチルフェニル)ー2ー[(ジメチルアミノ)メチル]ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド

(58) Nー(3ークロロー2ーメチルフェニル)ー2ー(2ーメチルプロピル)ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド

(59) 2ー(2ーメチルプロピル)ーNー[2ー(トリフルオロメチル)ベンジル]ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド

(60) tertーブチル 3ー{4ー[(3ークロロー2ーメチルフェニル)カルバモイル]ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー2ーイル}アゼチジンー1ーカルボキシレート

(61) Nー(3ークロロー2ーメチルフェニル)ー2ー[(メチルアミノ)メチル]ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボキサミド

(62) {4ー[(3ークロロー2ーメチルフェニル)カルバモイル]ー6ー({[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)ー1Hーベンズイミダゾールー2ーイル}メチル アセテート

(63) Nー(3ークロロー2ーメチルフェニル)ー2ー[(2R)ーテ

トラヒドロフラン-2-イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(64) 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イル] - N - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(65) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2 S) - テトラヒドロフラン-2-イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(66) 2 - [(2 S) - テトラヒドロフラン-2-イル] - N - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(67) 2 - (1-アセチルアゼチジン-3-イル) - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(68) tert-ブチル (2 S) - 2 - {4 - [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモイル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} ピロリジン-1-カルボキシレート

(69) tert-ブチル (2 R) - 2 - {4 - [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモイル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} ピロリジン-1-カルボキシレート

(70) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2 S) - ピロリジン-2-イル] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル]

カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
(71) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-1-
メチルピロリジン-2-イル] -6-({ [2-(トリフルオロメチル)
フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボ
キサミド

(72) 2-[(2S)-1-アセチルピロリジン-2-イル] -N-(
3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({ [2-(トリフルオロメチル)
) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カル
ボキサミド

(73) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メトキシ
エトキシ) メチル] -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル]
カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(74) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メトキシ
-2-メチルプロパン-2-イル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル)
) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カル
ボキサミド

(75) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)
)-6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ
) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(76) 2-tert-ブチル-6-({ [2-(トリフルオロメチル)
フェニル] カルボニル} アミノ) -N-{ [3-(トリフルオロメチル) ピ
リジン-2-イル] メチル} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサ
ミド

(77) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-エトキシ
エチル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル}
アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(78) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(エトキシメチ
ル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミ

ノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(79) 2-(エトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(80) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシエチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(81) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2, 2-ジメチルプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(82) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(83) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メチルペンタン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(84) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(85) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(86) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(87) 2-tert-ブチル-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-

ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(88) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(89) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(90) N-(2-クロロベンジル)-2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(91) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(92) 6-{ [(2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メトキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(93) 6-{ [(2-クロロ-5-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(94) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(95) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(96) 6-{ [(2-ブロモフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベン

ズイミダゾール-4-カルボキサミド

(97) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(98) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(99) 6-{[(2-クロロ-3-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(100) 6-{[(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(101) 6-{[(2-ブロモ-6-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(102) 6-{[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(103) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(104) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2-クロロ-4-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(105) 6-{[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(106) 6- { [(2-ブロモ-5-クロロフェニル) カルボニル] アミノ } -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(107) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- { [(2-クロロ-5-メチルフェニル) カルボニル] アミノ } -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(108) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -6- ({ [5-メチル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(109) 6- ({ [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(110) 6- ({ [2, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(111) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({ [5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(112) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({ [2-クロロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(113) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- [({2-クロロ-5- [2- (プロパン-2-イルオキシ) エトキシ] フェニル } カルボニル) アミノ] -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(114) 6- ({ [2-クロロ-5- (2-エトキシエトキシ) フェニル] カルボニル } アミノ) -N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(115) 6-({[2-クロロ-5-(3-メトキシプロピル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(116) 6-({[5-(3-tert-ブトキシプロパ-1-イン-1-イル)-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(117) 6-({[5-(3-tert-ブトキシプロピル)-2-クロロフェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(118) 6-({[2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(119) 6-({[2-クロロ-5-(エトキシメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(120) 6-[({2-クロロ-5-[(2-エトキシエトキシ)メチル]フェニル}カルボニル)アミノ]-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(121) 6-({[2-クロロ-5-(2-シクロプロピルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(122) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-クロロ-5-(2-フェニルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2-

- (メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (123) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロペンチル-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (124) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロペンチル-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (125) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロペンチル-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (126) 6-{ [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (127) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (128) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (129) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド
- (130) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(131) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(132) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(133) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(134) 2-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(135) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メトキシエチル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(136) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(137) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(138) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(エチルアミノ)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(139) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2, 2-

ジメチルプロピル) アミノ] - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(140) N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 2 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(141) N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 2 - (ピペリジン-1 -イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(142) N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 2 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(143) 2 - [ビス (2 -ヒドロキシエチル) アミノ] - N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(144) N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(145) N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 2 - { [2 - (モルホリン-4 -イル) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(146) N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4 -カルボキサミド

(147) N - (3 -クロロ-2 -メチルフェニル) - 2 - (3 -ヒドロ

キシアゼチジン-1-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(148) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(149) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(150) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(151) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(152) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(153) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(154) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [2-(ジ

プロパン-2-イルアミノ) エチル] アミノ} -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(155) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (モルホリン-4-イル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(156) 2-アミノ-N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(157) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(158) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- { [(3-メチルオキセタン-3-イル) メチル] アミノ} -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(159) tert-ブチル N- {4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモイル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシネート

(160) N- {4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) カルバモイル] -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} グリシン

(161) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -1-メチル-6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(162) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(163) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(164) 2-(アゼチジン-1-イル) -N-(3-クロロ-2-メチルフェニル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(165) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(166) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(167) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(168) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} -6-({ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(169) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{ [(2S) -1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ} -6-({ [2-

ー（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズ
イミダゾール-4-カルボキサミド

(170) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[(2R)-
1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ}-6-({[2-
ー（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズ
イミダゾール-4-カルボキサミド

(171) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[(2S)-
1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-6-(
{[2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-
ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(172) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メト
キシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ]-6-({[2-（
トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミ
ダゾール-4-カルボキサミド

(173) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(3-メト
キシプロピル) アミノ]-6-({[2-（トリフルオロメチル）フェニル]
] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(174) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-（プロ
パン-2-イルオキシ）エチル] アミノ}-6-({[2-（トリフルオ
ロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-
4-カルボキサミド

(175) 2-[(2-tert-ブトキシエチル) アミノ]-N-(3-
クロロ-2-メチルフェニル)-6-({[2-（トリフルオロメチル）
フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボ
キサミド

(176) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[(2-メト
キシ-2-メチルプロピル) アミノ]-6-({[2-（トリフルオロメチ
ル）フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カ

ルボキサミド

(177) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-{[2-(メチルスルファニル)エチル]アミノ}-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(178) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(179) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(180) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(181) 6-{[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(182) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(183) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,4-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(184) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(185) 6-{[(2-ブromo-6-フルオロフェニル)カルボニル]アミノ}-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミ

ノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(186) 6- {[(2-ブロモ-6-クロロフェニル) カルボニル] アミノ} - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2- (ジメチルアミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(187) 6- ({[2-クロロ-5- (シクロプロピルエチニル) フェニル] カルボニル} アミノ) - N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2- (ジメチルアミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(188) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- {[(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2- [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(189) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- {[(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(190) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- {[(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2- [(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(191) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- {[(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2- [(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(192) N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- {[(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2- {[2- (プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(193) 6- {[(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル]

アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [2 - (プロパン-2-イルオキシ) エチル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(194) 2 - [(2-tert-ブトキシエチル) アミノ] - 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(195) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(196) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(197) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2S) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(198) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(199) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(200) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル]

アミノ} - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - { [(2S) - 1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] アミノ} - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(201) N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(202) N - (4-tert-ブチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(203) N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(204) 6 - { [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) カルボニル] アミノ} - N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(205) N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(206) N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (ジメチルアミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(207) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-シクロプロピル-6 - { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(208) N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2-シクロプロピル-6 - { [(2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(209) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5

ージクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(210) N - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5 - ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(211) N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (メチルスルホニル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(212) N - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5 - ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(213) 2 - (メトキシメチル) - N - フェニル - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(214) 2 - (メトキシメチル) - N - プロピル - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(215) 2 - (メトキシメチル) - N - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(216) N - ベンジル - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(217) N - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

(218) 2 - (メトキシメチル) - N - (ナフタレン - 1 - イル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1

H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(219) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフエン-3-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(220) N-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(221) N-(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチオフエン-6-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(222) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフエン-2-イルメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(223) N-(1H-インドール-5-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(224) N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(225) N-(2,2-ジメチルプロピル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(226) 2-(メトキシメチル)-N-(チオフエン-2-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(227) N-(5-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

ル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(228) N-(2-ベンジルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(229) 2-(メトキシメチル)-N-(キノリン-8-イル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(230) N-(シクロヘプチルメチル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(231) N-(1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(232) N-(6-クロロ-1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(233) N-[3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル) フェニル]-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(234) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(3-フルオロピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} - 2-(メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(235) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(3-クロロピリジン-4-イル) カルボニル] アミノ} - 2-(メトキシメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(236) N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-{ [(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) カルボニル] アミノ} - 2-(メトキシメ

チル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(237) 6 - { [(5-ブトキシ-2-クロロフェニル) カルボニル] アミノ } - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

(238) 6 - ({ [2-クロロ-5 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) フェニル] カルボニル } アミノ) - N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、及び

(239) N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - ({ [2-クロロ-5 - (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) フェニル] カルボニル } アミノ) - 2 - (メトキシメチル) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

からなる群より選択される化合物若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩である、前記(2)～(7)のいずれかに記載の慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

(9)

mPGEs-1 阻害剤が、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド メタンスルホン酸塩、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1

H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 硫酸塩、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド メタンスルホン酸塩、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩、および

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 硫酸塩、

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-2-(ジメチルアミノ)-1-H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩、

N-（3-クロロ-4-メチルフェニル）-6- { [（2, 5-ジクロロフェニル）カルボニル] アミノ} -2-（ジメチルアミノ）-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド メタンスルホン酸塩、

N-（3-クロロ-4-メチルフェニル）-6- { [（2, 5-ジクロロフェニル）カルボニル] アミノ} -2-（ジメチルアミノ）-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩、及び

N-（3-クロロ-4-メチルフェニル）-6- { [（2, 5-ジクロロフェニル）カルボニル] アミノ} -2-（ジメチルアミノ）-1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 硫酸

からなる群より選択される化合物若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩である、前記（2）～（8）のいずれかに記載の慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤。

（10）

m P G E S - 1 阻害剤及び医薬上許容される担体を含有する、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療のための医薬組成物

（11）

慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療における使用のための、m P G E S - 1 阻害剤。

（12）

慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療のための医薬の製造における、m P G E S - 1 阻害剤の使用。

（13）

m P G E S - 1 阻害剤をそれを必要とする対象に投与することを含む、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療方法。

[0013] 前記の各構成は、任意に選択して組み合わせることができる。

発明の効果

[0014] 本発明の治療及び／又は治療剤は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群に対して、治療及び／又は予防効果を示すことから、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候

群の治療及び／又は予防に有用である。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]試験化合物 1 ～ 5 について自己免疫性慢性前立腺炎モデルにおける鎮痛作用の評価を行った結果を示す。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明の実施形態について説明する。

[0017] 本発明の一態様において、m P G E S - 1 阻害剤を有効成分として含有する、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤が提供される。

[0018] 本発明の一態様において、m P G E S - 1 阻害剤は、市販されているものと及び／又は有機合成化学の分野における通常の方法に従って製造することができるものを使用することができる。

[0019] 本発明の一態様において、m P G E S - 1 阻害剤は、そのまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

例えば、m P G E S - 1 阻害剤の塩酸塩は、m P G E S - 1 阻害剤を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0020] 本発明の一態様において、m P G E S - 1 阻害剤は、不斉炭素を有してもよく、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも、本発明の予防及び／又は治療剤に使用することができる。光学異性体は、例えば、後述の実施例のようにして得られたラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。

また、m P G E S - 1 阻害剤のうち、互変異性体を形成し得るものは、各互変異性体及び、それらの混合物のいずれも、本発明の予防及び／又は治療剤に使用することができる。

[0021] 本発明の一態様において、m P G E S - 1 阻害剤は、例えば、上記式 [I] の化合物（本化合物）又はその医薬上許容される塩である。本化合物は、公知化合物及び／又は容易に合成可能な中間体から、WO 2 0 1 3 / 0 2 4 8 9 8 に記載の方法及び／又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0022] 前記式 [I] の化合物（本化合物）において、各置換基は以下のように例示される。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

「アルキル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1 ～ 8 のもの、具体的には、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、n - ヘキシル、イソヘキシル、n - ヘプチル、イソヘプチル、n - オクチルを挙げることができる。なかでも、炭素数 1 ～ 6 のアルキルが好ましく、炭素数 1 ～ 3 のアルキルがより好ましい。

「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルアミノカルボニル」、「ジアルキルアミノカルボニル」、「アルキルカルボニルオキシ」、「アルキルオキシカルボニル」、「アルキルカルボニル」、「アルキルチオ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルフィニル」、「アルコキシアリル」、「アルコキシアリルアミノ」のアルキル部分としては、上記の「アルキル」と同様のものを挙げることができる。

「アルコキシ」のアルコキシ部分としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1 ～ 8 のもの、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、n - ペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシ、n - ヘプチルオキシ、n - オクチルオキシを挙げることができる。

「アルコキシアルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシアルキルアミノ」のアルコキシ部分としては、上記の「アルコキシ」と同様のものを挙げることができる。

「ヘテロアリアル」としては、1～2環性であって、構成原子として、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有する芳香環を挙げることができる。具体的には、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ベンゾチアジアゾリル（例えば、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、）、ベンゾチアゾリル（例えば、ベンゾチアゾール-2-イル

、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル、)、インドリル(例えば、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル、)、ベンゾチオフエニル(例えば、1-ベンゾチオフエン-2-イル、1-ベンゾチオフエン-3-イル、1-ベンゾチオフエン-4-イル、1-ベンゾチオフエン-5-イル、1-ベンゾチオフエン-6-イル、1-ベンゾチオフエン-7-イル、)、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエニル(例えば、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-2-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-3-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-4-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-5-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-6-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-7-イル)、キノリル(キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル)、1, 3-ベンズオキサゾール-2-イルを挙げることができる。

「ヘテロアリアルメチル」のヘテロアリアル部分としては、上記の「ヘテロアリアル」と同様のものを挙げることができる。

「飽和環状アミノ」としては、例えば、環構成原子として、O又はSを1個有していてもよく、オキソで置換されていてもよい、Nを1個又は2個有する4員～7員の飽和環状アミノ基、具体的には、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-テトラヒドロピリミジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ホモピペラジニル、2-オキソオキサゾリジン-3-イルを挙げることができる。

「飽和環状アミノカルボニル」の飽和環状アミノ部分としては、上記の「飽和環状アミノ」と同様のものを挙げることができる。

「飽和複素環基」としては、例えば、環構成原子として、N又はOを1個

有する4員ないし6員の飽和複素環基、具体的には、例えば、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニルを挙げることができる。

「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数3～8のもの、具体的には、例えば、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、シクロヘブチル、シクロオクチルを挙げることができる。

「シクロアルキルメチル」のシクロアルキル部分としては、上記の「シクロアルキル」と同様のものを挙げることができる。

「ナフチル」としては、例えば、1-ナフチル、2-ナフチルを挙げることができる。

「ピリジル」としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルを挙げることができる。

「アルキニル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のアルキニルを挙げることができる。具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニルを挙げることができる。

[0023] 本発明の一態様において、m P G E S-1 阻害剤は、例えば、前記の化合物(1)～(239)若しくはその互変異性体又はその医薬上許容される塩であり、好ましくは、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、若しくは

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-6-{ [(2, 5-ジクロロ

フェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 H-ベンズ
イミダゾール-4-カルボキサミド又はその医薬上許容される塩であり、更
に好ましくは、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6
- ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1
H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 -
({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H
-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 -
({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) - 1 H
-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド4-メチルベンゼンスルホネー
ト、

N - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (1-メチルシクロプロピ
ル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミ
ノ) - 1 H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩、又は

N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 6 - { [(2, 5-ジクロロフ
ェニル) カルボニル] アミノ} - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 H-ベンズイ
ミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩である。

[0024] 本化合物又はその医薬上許容される塩を医薬として投与する場合、本化合
物又はその医薬上許容される塩をそのまま又は医薬的に許容される無毒性か
つ不活性の担体中に、例えば、0.001%~99.5%、好ましくは0.
1%~90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

[0025] 担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の
処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位
形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静
脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に
投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはも

ちろんである。

- [0026] 医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01 mg～5 g／成人の範囲内、好ましくは、1 mg～500 mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内に持続的に投与することができる。

実施例

- [0027] 以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

- [0028] 試験例1及び2に使用した試験化合物は以下のとおりである。

WO 2013/024898の実施例1～249の記載にしたがって、試験例1及び2に使用した化合物を調製して使用した。試験例1及び2に使用した化合物の活性データは、WO 2013/024898の表1～17に記載のとおりである。

- [0029] 試験例1 mPGE₂-1 阻害活性試験

ヒトmPGE₂-1 cDNAをコードするプラスミドを一過的にトランスフェクトしたCHO-K1細胞からmPGE₂-1ミクロソーム標本を調製した。mPGE₂-1ミクロソーム標本を、還元型グルタチオンを含んだリン酸カリウム緩衝液pH7.4中で希釈し、試験化合物のDMSO溶液、もしくは、DMSO（いずれもDMSO終濃度1%）を加え、20分間4℃でインキュベートした。次にPGH2基質を終濃度1 μMに調製した溶液を添加することにより酵素反応を開始し、4℃で60秒間インキュベートした。塩化第二鉄及びクエン酸塩溶液（終濃度でそれぞれ1 mg/mL及び50 mM）を加えることにより反応を終了した。形成されたPGE₂をHTRFキ

ット (Cisbio International 製品カタログ # 62P2 APEC) を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及びマイクロソーム標本のない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照におけるPGE₂産生を差し引いた陽性対照におけるPGE₂産生として定義した。次いで、標準的な方法を用いてIC₅₀値を測定した。

[0030] 試験例2 A549細胞を用いたPGE₂及びPGF₂αの産生阻害試験

ヒトA549細胞 2×10^4 個を100μL/ウェル(96ウェルプレート)で播種し、一晩インキュベートした。次に培地を除去してリン酸緩衝生理食塩液で洗浄した後、試験化合物のDMSO溶液、もしくはDMSO(いずれもDMSO終濃度0.1%)を含む3%FBS含有RPMI培地に置換した。60分インキュベートした後、IL-1β(5ng/ウェル)を加えて、24時間37℃でインキュベートした。その後、培地中のPGE₂をHTRFキット(Cisbio International 製品カタログ # 62P2 APEC)を用いて、PGF₂αをEIAキット(Cayman chemical company 製品カタログ # 516011)を用いて定量化した。試験化合物のない溶液を陽性の対照として用い、試験化合物及びIL-1βのない溶液を陰性の対照として用いた。100%活性を、陰性対照におけるPGE₂及びPGF₂α産生を差し引いた陽性対照におけるPGE₂及びPGF₂α産生として定義した。次いで、標準的な方法を用いてIC₅₀値を測定した。

[0031] 試験例3から8に使用した試験化合物は以下のとおりである。

[0032] 試験化合物1及び試験化合物2:

WO2013/024898の実施例239及び実施例89の記載にしたがって、試験化合物1: N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル} アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩、試験化合物2: N-(3-クロロ-2-メチ

ルフェニル) - 2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 6 -
({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H
- ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの化合物を調製して使用した (以下、試験化合物 1 及び試験化合物 2 ともいう)。

試験化合物 3 :

WO 2011 / 023812 の実施例 9 の記載にしたがって、試験化合物 3 : N - シクロペンチル - 1 - (1 - イソプロピル - 5, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを調製して使用した。

試験化合物 4 :

WO 2017 / 073709 の実施例 2 の記載にしたがって、試験化合物 4 : N - [4 - クロロ - 3 - (5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) ベンジル] - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミドを調製して使用した。

カネフロン (登録商標) N は、市販品を購入して使用した。

[0033] <試験例 3 : 自己免疫性慢性前立腺炎モデルにおける鎮痛作用の評価>

慢性前立腺炎モデルとして一般的に用いられるモデルである自己免疫性慢性前立腺炎 (experimental autoimmune prostatitis ; EAP) モデルを用いて試験化合物 1 ~ 4 の鎮痛作用を以下の方法で評価した。

1. 前立腺特異的抗原 (Prostate Antigen ; PAg) 調製方法

雄性 Wistar ラット 14 週齢 (日本エスエルシー株式会社製) の前立腺を摘出し、cOmplete (商標) Mini, EDTA-free (Cat. No. 11836170001、Roche Diagnostics GmbH 製) を加え氷冷した PBS (Cat. No. 045-29795、富士フイルム和光純薬株式会社製) 中でハンディーマイクロホモジナイザー (NS-310E、マイクロテック・ニチオン株式会社製) を用いてホ

モジナイズした後、遠心機（A l l e g r a X-30R、Beckman Coulter製）を用いて10000×g、4℃で30分間遠心して上清を回収した。DC（商標）protein assay kit（Cat. No. 500-0112、BIO-RAD Laboratories社製）およびマイクロプレートリーダーSpectraMax（登録商標）M5（Molecular Devices社製）を用いてタンパク質濃度を定量した後、-20℃で保管した。

2. EAPモデル作製方法

P AgとComplete Freund's adjuvant（Cat. No. 263810、Becton Dickinson社製）を等量混合して、P Agのタンパク質濃度が5mg/250μLのエマルジョンを作製した。イソフルラン麻酔下にて雄性Wistarラット9週齢（日本エスエルシー株式会社製）の両後肢足底および尾根部に作製したエマルジョンをラット1匹あたり250μL皮内投与し初回免疫とした。初回免疫から28日後に同様の処置を行い追加免疫とした。Sham処置群には生理食塩液（Cat. No. 35081517、大塚製薬工場製）とComplete Freund's adjuvantを等量混合したエマルジョンを投与した（参考：Prostate, 2018 Nov;78(15):1157-1165.）。

3. 群分け方法

初回免疫から37日後に下記の疼痛評価の方法を用いてpre値を測定し、各刺激強度における疼痛反応率およびAUCいずれも有意差がないように群分けした。群分けはSAS version 9.3およびEXSUS version 8.1を用いて、層別無作為化割付により実施した。

4. 疼痛評価方法

初回免疫から42日後に被験物質をフリー体換算で100mg/kgとなるように0.5%メチルセルロース水溶液を媒体として調製し、10mL/kgで経口投与し、投与4時間後に疼痛評価を行った。評価前に30分間ラットを金網の上に置き、馴化させた。金網の下からラットの下腹部に刺激強

度の異なる0.4、1、4gの3種類のvon Freyフィラメント（Touch Test（登録商標）、Cat. No. NC12775-06、NC12775-08、NC12775-11、North Coast Medical社製）を1～2秒押し当て、逃避反応（逃げる、刺激部位を舐める等）の有無を観察した。刺激強度の弱いフィラメントから順番に、各刺激強度において5回ずつ刺激を行い、逃避反応を示した割合を算出し逃避反応率（％）とし、刺激強度と逃避反応率から作成した折れ線グラフより曲線下面積（AUC）を算出した。

5. 統計解析

要約統計量算出および統計解析はMicrosoft Office Excel 2016（登録商標）、SAS version 9.3およびEXSUS version 8.1を用いて行った。各群のAUCの平均値および標準誤差を求め、Sham群とEAPモデルー媒体投与群の間、およびEAPモデルー媒体投与群とEAPモデルー薬物投与群の間でStudentのt検定を実施した。

6. 試験結果

EAPモデルにおける試験化合物1～5の鎮痛作用を図1に示した。

[0034] <試験例4：正常ヒト前立腺間質細胞における抗炎症作用評価>

1. 細胞培養

ATCC（登録商標）より購入した正常ヒト前立腺間質細胞（WPMY-1細胞、Cat. No. CRL-2854（商標））を37℃、5%CO₂の条件下で増殖培地を用いて継代培養した。増殖培地として、最終濃度5%の非働化ウシ胎児血清（Cat. No. SH30910、GEヘルスケア社製）、最終濃度20 U/mLのペニシリン及び20 µg/mLのストレプトマイシン（ペニシリンーストレプトマイシン混合溶液、Cat. No. 26253-84、ナカライテスク株式会社製）を含むDMEM（Cat. No. 08458-45、ナカライテスク株式会社製）を用いた。

2. 細胞播種および薬物処置

各被験化合物処置の前日に、増殖培地にWPMY-1細胞を懸濁し、57,000個/ウェルとなるようにFalcon（登録商標）セルカルチャー12ウェルマルチウェルプレート（Cat. No. 353043、Corning社製）に播種した。12ウェルプレートに播種したWPMY-1細胞を37℃、5%CO₂の条件下で一晩培養した。

播種翌日に各被験物質を処置した。まず、DMSO（Cat. No. 13445-74、ナカライテスク株式会社製）を用いて10mMのDMSO溶液を調製し、アッセイ培地を用いて10μMに希釈した。ただし、カネフロンは1000mg/mLのDMSO溶液を調製し、アッセイ培地を用いて1000μg/mLに希釈した。アッセイ培地として最終濃度2%の非働化ウシ胎児血清（Cat. No. SH30910、GEヘルスケア社製）、最終濃度20U/mLのペニシリン及び20μg/mLのストレプトマイシン（ペニシリン-ストレプトマイシン混合溶液、Cat. No. 26253-84、ナカライテスク株式会社製）を含むDMEM（Cat. No. 08458-45、ナカライテスク株式会社製）を用いた。増殖培地を除去し、各被験物質を含むアッセイ培地に交換した後、37℃、5%CO₂の条件下で24時間培養した。

3. サイトカイン刺激

各被験物質処置の24時間後に、サイトカイン刺激を行った。IL-17（Cat. No. 200-17、Pepr o T e c h社製）、TNF-α（Cat. No. 300-01A、Pepr o T e c h社製）、IFN-γ（Cat. No. 300-02、Pepr o T e c h社製）を各1ng/mL含むアッセイ培地を調製し、サイトカイン刺激用培地とした。サイトカイン刺激用培地を用いて前日と同様の方法で各被験物質を希釈し、細胞に各被験物質とサイトカインを処置した。37℃、5%CO₂の条件下で5時間培養し、細胞を回収した。

4. 遺伝子発現解析

RNeasy（登録商標）Mini Kit（Cat. No. 7410

6、Qiagen社製）を用いて、メーカープロトコルに従い、細胞からTotal RNAを抽出し、NanoDrop（商標）ONE（Cat. No. ND-ONE-W、Thermo scientific社製）でRNA濃度を測定した。RNA 500ngをReverTra Ace（登録商標）qPCR RT Master Mix（Cat. No. FSQ-201、東洋紡製）およびBiometra Tadvanced 96SG（ピーエム機器株式会社製）を用いて逆転写した。逆転写で得られたcDNAおよびTB Green（登録商標）Premix Ex Taq II（Cat. No. RR820、タカラバイオ株式会社製）、LightCycler（登録商標）480リアルタイムPCRシステム（Roche Diagnostics GmbH製）を用いてCCL2の遺伝子発現レベルを評価した。CCL2のプライマーはFw: AGCAGCAAGTGTC CCAAAGA、Rv: GGTGGTCCATGGAATCCTGAを使用した。

Δ threshold cycle (Ct) 法 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) を使用して、NT（無処置）群の値に対する各処置群のmRNAレベルの比率を算出することにより、変化率を計算した。すべてのデータをGAPDHにより補正した。PCR条件は、95℃で10分間保持した後、95℃で15秒間と60℃で1分間を45サイクル繰り返した。

5. 試験結果

試験化合物は正常ヒト前立腺間質細胞（WPMY-1細胞）において炎症性サイトカイン／ケモカイン（CCL2）の発現を抑制し、抗炎症作用を示した（表1）。

[表1]

試験化合物	ピークルのCCL2発現レベル を1としたときの発現量
1	0.6792
2	0.7813
3	1.0119
4	1.2215
カネフロン [®] N	0.9571

[0035] <試験例5：自己免疫性慢性前立腺炎モデルにおける抗炎症作用の評価>

1. タンパク溶液調製

試験例1と同様の方法でEAPモデルラットを作製し、初回免疫から42日間被験物質を投与した。初回免疫から42日後に前立腺腹葉を採材し、2mLチューブに入れ液体窒素で凍結後、-80℃で保存した。

前立腺の入った2mLチューブにcOmplete（商標）Mini, EDTA-freeを含むT-PER（Cat. No. 78510、Thermo scientific社製）を前立腺組織重量100mgに対して1mL加え、ハンディーマイクロホモジナイザー（NS-310E、マイクロテック・ニチオン株式会社製）を用いてホモジナイズし、himac（登録商標）CT15RE（工機ホールディングス株式会社製）を用いて14000×g、4℃で30分間遠心し、上清を回収することでタンパク溶液を調製した。

2. サイトカイン／ケモカイン量測定

サイトカインアッセイキット（Rat 23-plex panel）及びBio-Plex system（Bio-Rad社製）を用いて製造元のプロトコルに従い、23種類のサイトカイン／ケモカイン量を測定した。また、DC（商標）protein assay kit（Cat. No. 500-0112、BIO-RAD Laboratories社製）およびマイクロプレートリーダーSpectraMax（登録商標）M5（BIO

—RAD Laboratories Molecular Devices 社製)を用いて総タンパク質量を定量した後、総タンパク1mgあたりのサイトカイン／ケモカイン濃度を計算した。

2. 試験結果

試験化合物はEAPモデルにおいて炎症性サイトカイン／ケモカイン (IL-1 β 、CCL2、CCL3、CCL5) の発現を抑制し、抗炎症作用を示した。

[0036] <試験例6：ホルモン誘発性慢性前立腺炎 (hormone/castration-induced prostatitis; HCP) モデルにおける鎮痛作用の評価>

1. HCPモデル作製方法

イソフルラン麻酔下にて雄性Wistarリタイアラット (日本チャールスリバー株式会社製) に去勢手術を行い、手術当日から1日1回30日間、セサミオイル (Cat. No. S3547、Sigma-Aldrich社製) を媒体とし、17 β -エストラジオール (Cat. No. 14541-61、ナカライテスク株式会社製) 0.25mg/kgを2mL/kgで皮下投与した。Sham処置群は偽手術を行い、媒体のセサミオイルを同様に投与した (参考: Prostate. 2019 Apr;79(5):446-453.)。

2. 薬物処置

手術当日から30日間被験物質を投与した。

3. 疼痛評価方法

試験例3と同様の方法で評価した。

4. 統計解析

試験例3と同様の方法で評価した。

5. 試験結果

試験化合物はHCPモデルにおいて鎮痛作用を示した。

[0037] <試験例7：ホルマリン誘発性前立腺炎モデルにおける鎮痛作用の評価>

1. ホルマリン誘発性前立腺炎モデル作製方法

イソフルラン麻酔下にて雄性SDラット7週齢（日本エスエルシー株式会社製）の下腹部を正中切開し前立腺を露出させ、10%中性緩衝ホルマリン液（Cat. No. 062-01661、富士フイルム和光純薬株式会社製）と生理食塩液（Cat. No. 35081517、大塚製薬工場製）を等量混合して作製した5%ホルマリン液を左右の前立腺腹葉に25 μ Lずつ注入後、縫合し抗生物質セファレキシン（Cat. No. 034-11052、富士フイルム和光純薬株式会社製）を15 mg/kg皮下投与した。Sham処置群には生理食塩液を左右の前立腺腹葉に25 μ Lずつ注入した（参考：Int Neurourol J. 2018 Jun;22(2):90-98.）。

2. 薬物処置

モデル作製当日から7日間被験物質を1日2回投与した。

3. 疼痛評価方法

モデル作製7日後に試験例1と同様の方法で評価した。

4. 統計解析

試験例3と同様の方法で評価した。

5. 試験結果

試験化合物はホルマリン誘発性前立腺炎モデルにおいて鎮痛作用を示した。

[0038] <試験例8：前立腺肥大症患者由来前立腺上皮細胞におけるPGE₂産生評価>

1. 細胞培養

DSMZより購入した前立腺肥大症患者由来前立腺上皮細胞（BPH-1細胞、Cat. No. ACC143）を37℃、5%CO₂の条件下で増殖培地を用いて継代培養した。増殖培地として、最終濃度20%の非働化ウシ胎児血清（Cat. No. SH30910、GEヘルスケア社製）、最終濃度20 ng/mLのテストステロン（Cat. No. 32811-61、ナカライテスク株式会社製）、最終濃度4.2 μ g/mLの組み換えヒトインスリン及び最終濃度3.8 μ g/mLのヒトトランスフェリン及び最終濃度

5 ng/mLの亜セレン酸ナトリウム（インスリンートランスフェリンー亜セレン酸ナトリウム培地サプリメント、Cat. No. 11884、Sigma-Aldrich社製）を含むRPMI-1640（Cat. No. 189-02025、富士フイルム和光純薬株式会社製）を用いた。

2. 細胞播種および薬物処置

各被験化合物処置の前日に、増殖培地にBPH-1細胞を懸濁し、9,600個/ウェルとなるようにFalcon（登録商標）セルカルチャー96ウェルマルチウェルプレート（Cat. No. 353072、Corning社製）に播種した。ただし、コントロール用のウェルはコントロール培地を用いて細胞を播種した。コントロール培地として、最終濃度2%の非働化ウシ胎児血清（Cat. No. SH30910、GEヘルスケア社製）、最終濃度20 ng/mLのテストステロン（Cat. No. 32811-61、ナカライテスク株式会社製）、最終濃度4.2 μg/mLの組み換えヒトインスリン及び最終濃度3.8 μg/mLのヒトトランスフェリン及び最終濃度5 ng/mLの亜セレン酸ナトリウム（インスリンートランスフェリンー亜セレン酸ナトリウム培地サプリメント、Cat. No. 11884、Sigma-Aldrich社製）を含むRPMI-1640（Cat. No. 189-02025、富士フイルム和光純薬株式会社製）を用いた。96ウェルプレートに播種したBPH-1細胞を37℃、5%CO₂の条件下で一晩培養した。

播種翌日に各被験物質を処置した。まず、DMSO（Cat. No 13445-74、ナカライテスク株式会社製）を用いて10mMのDMSO溶液を調製し、増殖培地を用いて10, 1, 0.1 μMに希釈した。増殖培地またはコントロール培地を除去し、各被験物質を含む増殖培地またはコントロール用のウェルは被験物質を含まないコントロール培地に交換した後、37℃、5%CO₂の条件下で48時間培養し、上清を回収した。

3. PGE2量測定

細胞培養上清中のPGE2量をProstaglandin E2 ki

ts (Cat. No. 62P2APEG、Cisbio社製) およびマイクロプレートリーダーSpectraMax (登録商標) M5 (Molecular Devices社製) を用いて、メーカープロトコルに従い測定した。

4. 試験結果

試験化合物はBPH-1細胞におけるPGE₂産生を抑制した。

[0039] 製剤例 1

錠剤 (内服錠)

処方1錠80mg 中

試験化合物	5.0mg
トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg
メチルセルロース	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

産業上の利用可能性

[0040] 本発明は、mPGE₂-1阻害剤を有効成分として含有する、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の予防及び／又は治療剤に関し、産業上利用可能性がある。