

明 細 書

発明の名称：ピリミジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、新規なピリミジン誘導体に関する。より具体的には、mPGES-1阻害作用を有し、炎症、疼痛、及びリウマチなどの疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用なピリミジン誘導体に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジンE2(PGE2)は、PGE受容体を介して炎症、疼痛、及び発熱などに関与しており、PGE2産生を抑制することにより炎症を抑制することができる。非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)は、プロスタグランジン生合成経路の上流においてシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより抗炎症作用を発揮するが、プロスタグランジン生合成経路においてCOXが関与するプロスタノイド産生より下流の生合成経路をすべて抑制してしまうことから、胃粘液の分泌や胃粘膜血流の抑制による胃粘膜障害が副作用として生じる。

[0003] COXには、COX-1とCOX-2の2つのアイソザイムが存在する。このうち、COX-2は様々な炎症促進性の刺激(例えば、interleukin-1 β 等のサイトカイン)により炎症組織において発現誘導される。このCOX-2を選択的に阻害する薬剤においては、血管拡張作用や血小板凝集作用を有するPGI2の産生を抑制するものの、一方でCOX-1が触媒し血管収縮・血小板凝集をおこすトロンボキサンA2(TXA2)産生を阻害しないことから血栓症のリスクを高め、さらに心血管イベントを増大させると考えられている。

[0004] PGE2の生合成経路の下流において、PGE2はPGH2からプロスタグランジンE合成酵素(PGE Synthase, PGES)により生合成されている。PGESにはmPGES-1(microsomal prostaglandin E2 synthase-1)、mPGES-2(microsomal prostaglandin E2 synthase-2)、及びcPGES(cytosolic PGE Synthase)の3種類の酵素が存在しているが、これらのうち、mPGES-1は炎症刺激によって発現が上昇する3量体の誘導型酵素であり(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, pp.7220-7225,

1999)、癌や炎症、疼痛、発熱、組織修復などに関与することが知られている。

[0005] mPGES-1の阻害剤は、炎症部位においてPGE2の生合成経路の最終段階を選択的に抑制できることから(Pharmacol. Rev., 59, pp.207-224, 2007; J. Biol. Chem., 279, pp.33684-33695, 2004)、非ステロイド系抗炎症剤のような胃粘膜障害を引き起こさない抗炎症剤として期待されている。また、mPGES-1阻害剤は、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、緑内障などの高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸がんなどの悪性腫瘍、あるいはPGE2産生抑制が有効性を示す疾患の予防及び/又は治療に対する有効性が期待されている(PGE2、PGES、及びmPGES-1、並びにmPGES-1阻害剤の用途などについては国際公開W02015/125842を参照のこと)。なお、mPGES-1阻害剤は、PGE2産生抑制に伴って他のプロスタノイド産生を増加させることも知られている(J. Biol. Chem., 280, pp.16579-16585, 2005)。

[0006] mPGES-1阻害剤としては、特許第5601422号に開示された複素環誘導体、国際公開W02015/59618に開示された置換ピリミジン化合物、及び国際公開W02015/125842に開示されたトリアジン化合物などが知られている。国際公開W02015/59618には、p-トリフルオロメチルフェニル基及び2-クロロ-5-イソブチルアミドベンジル基で置換されたピリミジン化合物(実施例2)が開示されており、国際公開W02015/125842 にはp-トリフルオロメチルフェニル基及び2-クロロ-5-イソブチルアミドベンジル基で置換されたトリアジン化合物が開示されている(実施例1-28)。

[0007] また、国際公開W02017/73709にはm-フェニレン基で置換されたmPGES-1阻害作用を有するピリミジン誘導体が開示されており、国際公開W02019/44868にはヘテロ環で置換されたmPGES-1阻害作用を有するピリミジン誘導体が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特許第5601422号

特許文献2：国際公開W02015/59618

特許文献3：国際公開W02015/125842

特許文献4：国際公開W02017/73709

特許文献5：国際公開W02019/44868

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, pp.7220-7225, 1999

非特許文献2：Pharmacol. Rev., 59, pp.207-224, 2007

非特許文献3：J. Biol. Chem., 279, pp.33684-33695, 2004

非特許文献4：J. Biol. Chem., 280, pp.16579-16585, 2005

発明の概要

発明が解決しようとする課題

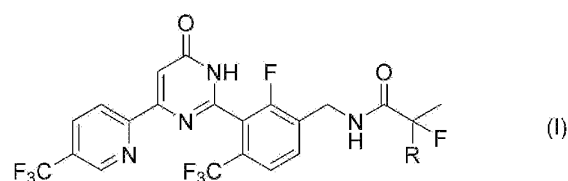
[0010] 本発明の課題は、mPGES-1阻害作用を有し、炎症、疼痛、又はリウマチなどの疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは上記の課題を解決すべき鋭意研究を行い、m-フェニレン基で置換されたピリミジン誘導体について種々の評価を行っていたが、下記一般式(I)で表されるピリミジン誘導体がmPGES-1に対して強い阻害作用を有しており、炎症、疼痛、又はリウマチなどの疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用であること、及び該ピリミジン誘導体が高い溶解性を有しており、経口投与において速やかに高い血中濃度を与え、確実な薬効発現を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、国際公開W02017/73709には下記式で表されるピリミジン誘導体は具体的に開示されていない。

[0012] すなわち、本発明により、下記の一般式(I)：

[化1]



(式中、Rはメチル基又はフッ素原子を示す)で表される化合物又はその塩が提供される。

- [0013] 上記発明の好ましい態様によれば、Rがメチル基である上記一般式(I)で表される化合物又はその塩が提供される。
- [0014] 別の観点からは、本発明により、上記一般式(I)で表される化合物又はその塩を含むmPGES-1阻害剤；及び上記一般式(I)で表される化合物又はその塩を含むPGE2生合成阻害剤が提供される。
- [0015] さらに別の観点からは、本発明により、上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。上記の医薬は、例えば、炎症、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、緑内障などの高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸がんなどの悪性腫瘍、あるいはPGE2産生抑制が有効性を示す疾患の予防及び/又は治療に用いることができる。
- [0016] また、本発明により、上記mPGES-1阻害剤、上記PGE2生合成阻害剤、又は上記医薬の製造のための上記一般式(I)で表される化合物又はその塩の使用；ヒトを含む哺乳類動物の生体内においてmPGES-1を阻害する方法であって、上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物の生体内においてPGE2の生合成を阻害する方法であって、上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；及びヒトを含む哺乳類動物の生体内においてPGE2の生合成を阻害することにより他のプロスタノイドの産生を促進する方法であって、上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の

有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明の効果

[0017] 本発明により提供される上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、mPGES-1に対して強い阻害作用を発揮し、PGE2の生合成を阻害することができる。また、上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は高い溶解性を有しており、経口投与により速やかに吸収され短時間に高い血中濃度を与え、生物学的利用能に優れるという特徴がある。また、代謝安定性（シトクロムP450：CYPまたはUDP-グルクロン酸転移酵素：UGTに対する安定性）に優れるという特徴がある。

従って、上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、例えば、炎症、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、緑内障などの高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸がんなどの悪性腫瘍、あるいはPGE2産生抑制が有効性を示す疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]本発明の例1の化合物(□)と国際公開W02017/73709に開示された実施例182の化合物(◇)を雄性モルモットに経口投与した後の血漿中未変化体濃度推移を示した図である。

発明を実施するための形態

[0019] 上記一般式(I)において、Rはメチル基又はフッ素原子を示すが、Rはメチル基であることが好ましい。

[0020] 本発明の化合物は、例えば、国際公開W02017/73709に開示されているピリミジン誘導体の合成方法に従って容易に製造することができる。本明細書の実施例には本発明の化合物の合成方法が具体的に示されている。

[0021] 一般式(I)で表される化合物は、塩の状態であってもよい。塩としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩；メチルアミン、エチルアミン、ジエタノールアミンなどの有

機アミン塩など、あるいは塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、p-トルエンスルホン酸塩やマレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。

[0022] 一般式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物の状態として存在していてもよい。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、酢酸エチル、アセトンなどを例示することができる。

[0023] 一般式(I)で表される本発明の化合物はmPGES-1阻害作用を有しており、その阻害作用に基づいてPGE2合成を阻害することができる。従って、一般式(I)で表される本発明の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む本発明の医薬は、mPGES-1阻害作用に基づいて、例えば、炎症、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、緑内障などの高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、大腸がんなどの悪性腫瘍、あるいはPGE2産生抑制が有効性を示す疾患の予防及び/又は治療に用いることができる。

[0024] より具体的には、本発明の医薬は、例えば、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動膀胱、前立腺肥大に伴う排尿障害、夜間頻尿、尿失禁、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、尿路結石、前立腺肥大症、慢性前立腺炎、骨盤内疼痛症候群、勃起障害、認知障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、肺高血圧症、乾癬、関節リウマチ、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、虚血性心疾患、高血圧、狭心症、ウイルス感染症、細菌性感染症、真菌感染症、火傷、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、血栓症、塞栓症、I型糖尿病、II型糖尿病、脳卒中、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、強直性脊椎炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリテマトーデス、脈管炎、腭炎、腎炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、

皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、家族性大腸腺腫症、強皮症、滑液包炎、子宮筋腫又は癌における痛みの予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。mPGES-1阻害作用と医薬用途との関連については、例えば、国際公開W02015/125842を参照することができる。上記国際公開の開示及びそこに引用された文献の全てを参照により本明細書の開示に含める。

[0025] 本発明の医薬としては、有効成分である上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって経口用又は非経口用の医薬組成物を調製して投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、細粒剤、液剤、顆粒剤、及びシロップ剤等を挙げることができるが、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、静脈内注射剤や筋肉内注射剤などの注射剤、点滴剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

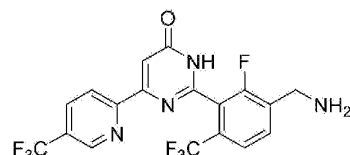
[0026] 上記の医薬組成物は、当業界で医薬組成物の調製に汎用される製剤用添加物を用いて当業者に周知の方法により製造することができる。製剤用添加物は特に限定されず、医薬組成物の形態や徐放性の付与などの目的に応じて適宜選択することができる。例えば、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

[0027] 本発明の医薬の投与量は特に限定されず、予防又は治療すべき疾患の種類、予防又は治療の目的、有効成分の種類、患者の体重や年齢、症状、投与経路などに応じて適宜選択することができるが、例えば、経口投与の場合には成人一日あたり有効成分の重量として0.01～500 mg程度の範囲で用いることができる。もっとも投与量は当業者に適宜選択可能であり、上記の範囲に限定されることはない。

実施例

[0028] 以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

[0029] 参考例：2-[3-(アミノメチル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4(3H)-オン
[化2]

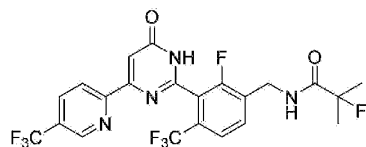


[0030] N-(2-フルオロ-3-{6-オキソ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソブチルアミド 8 gの濃塩酸40 mL溶液を封管下、130℃で9時間攪拌した。反応を一度止め、翌日再び同条件下、8時間攪拌した。反応溶液に水50 mL入れたのち、氷冷下、水酸化ナトリウム17.9 gの水120 mL溶液を滴下してしばらく攪拌し、析出した固体をろ取して水洗した。再びt-ブチルメチルエーテル130 mLに懸濁させて、1時間加熱還流後、30分室温で攪拌させた後、懸濁した固体をろ取して表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 4.25(2H, s), 7.42(1H, brs), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.03(1H, t, J=7.6Hz), 8.32(1H, d, J=8.4Hz), 8.39(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 8.62(2H, brs), 9.15(1H, s)

MS(m/z): 432(M⁺)

[0031] 例1：2-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-{6-オキソ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルプロパンアミド
[化3]



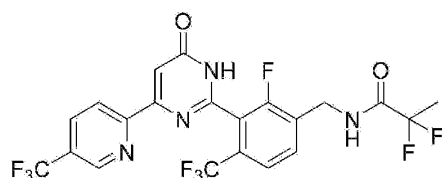
[0032] 2-[3-(アミノメチル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4(3H)-オン170 mgのN,Nジメチルホルムアミド3 mL、テトラヒドロフラン3 mL混合溶液へ、2-フルオロイソ酪酸45 μ L、トリエチルアミン109 μ L、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩164 mgを加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで抽出後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順に1回ずつ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、減圧下で溶媒を留去した。t-ブチルメチルエーテルで懸濁してろ取し、表題化合物119 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.51(6H, d, $J=22.0\text{Hz}$), 4.46(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.35(1H, brs), 7.67(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.36(2H, s), 8.87(1H, m), 9.14(1H, s), 13.51(1H, brs)

MS(m/z): 520(M^+)

[0033] 例2: 2,2-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-3-{6-オキソ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)プロパンアミド

[化4]



[0034] 2-[3-(アミノメチル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4(3H)-オン170 mgのN,Nジメチルホルムアミド3 mL、テトラヒドロフラン3 mL混合溶液へ、2,2-ジフルオロプロピオン酸40 μ L、トリエチルアミン109 μ L、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩164 mgを加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで抽出後、飽和塩化ア

ンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順に1回ずつ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、減圧下で溶媒を留去した。t-ブチルメチルエーテル、ヘキサンの混合溶媒で懸濁してろ取し、表題化合物173 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.80 (3H, t, $J=19.6\text{Hz}$), 4.51 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, brs), 7.71 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.36 (2H, m), 9.14 (1H, s), 9.46 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 13.52 (1H, brs)

MS(m/z): 524(M^+)

[0035] 試験例1: mPGES-1阻害活性試験

ヒトmPGES-1 cDNAをコードするプラスミドを一過性にトランスフェクトしたCOS-1細胞からミクロソームを調製し、mPGES-1酵素として用いた。mPGES-1酵素を還元型グルタチオン(2.5 mM)及びEDTA(1 mM)を含んだリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.2)にて希釈し、DMSO又は試験化合物のDMSO溶液(DMSOの終濃度1%)を加え、4℃で15分間ブレインキュベートした。次に、基質であるPGH2を終濃度1 μM となるよう添加して酵素反応を開始させ、4℃で4分間インキュベートした後、塩化第二鉄(25 mM)及びクエン酸(50 mM)溶液を加えて酵素反応を停止させた。生成したPGE2をProstaglandin E2 Express EIA kit (Cayman Chemical)を用いて測定した。標準的な方法を用いて IC_{50} 値を測定した。

[0036] その結果、例1の化合物の IC_{50} 値は1.8 nMであった。比較のため国際公開W02 017/73709に開示されているピリミジン誘導体(表1-11に記載された実施例182の化合物)の IC_{50} 値を同様に測定したところ1.2 nMであった。

[0037] 試験例2: 血中濃度

例1の化合物および国際公開W02017/73709に開示された実施例182の化合物を10 mg/kgの用量で10 mg秤取し、メノウ製乳鉢でそれぞれ約30秒間微細化した。0.5% Methyl cellulose 400溶液(富士フィルム和光純薬(株)製)を少量ずつ加えて懸濁化し、最後に少量の0.5% MC400溶液で乳鉢を洗いこみ全量を10 mLとした。約1分間超音波処理し、1 mg/mLの投与液とした。2匹の雌性モルモットにフレキシブル経口ゾンデ(日本クレア、RZ-1)を用いて10 mL/k

gの用量で投与し、経口投与後0.5、1、2、4、6、10及び24時間に血液を採取し、遠心分離により血漿を得た。LC-MS/MS(液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析)法により、血漿中の濃度を測定した。薬物動態学的パラメータを以下の表1に示す。

[0038] [表1]

PK parameters	Units	Compounds	
		実施例 182	例 1
T _{max}	hr	0.5	1.5
C _{max}	nmol/L	1263.4	5630.0
AUC _{0-t}	nmol*hr/L	4704.7	42352.0
AUC _{0-∞}	nmol*hr/L	4995.4	62092.0
t _{1/2}	hr	6.0	13.3
MRT _{0-∞}	hr	7.3	18.3

Mean (n=2)

[0039] 血漿中の未変化体濃度推移を図1に示す。以上の結果から、本発明の化合物は比較化合物に比べて経口投与時の生物学的利用性に優れていることが明らかである。

[0040] 試験例3：代謝安定性試験（UGT）

例1の化合物にDMSOを加えて溶解後、アセトニトリル及び水を添加して試験化合物溶液（10 μM）を調製した。氷冷下にて試験化合物溶液（終濃度1 μM）、MgCl₂（9 mM）及びalamethicin（25 μg/mL）を含んだリン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）並びにラット及びモルモット肝臓又は小腸ミクロソーム懸濁液を混合した（終濃度0.5 mg protein/mL）。攪拌しながら37°Cで5分間プレインキュベーションした後、UDPGA溶液（終濃度2 mM）を添加して反応を開始した。攪拌しながら37°Cで5分間インキュベーションした後、3倍容のアセトニトリルを添加、攪拌して酵素反応を停止させた。反応液を遠心分離（1500 ×g、10分、4°C）後、上清を内部標準溶液と混合して測定試料とした。LC-MS/MSにて試料中化合物濃度を測定した。別途、酵素未反応の試料を調製し初期値とした。比較のため国際公開W02017/73709に開示された実施例1

82の化合物について同様に試験を行った。代謝安定性の結果を以下の表2に示す。本発明の化合物は比較化合物に比べて代謝安定性に優れていることが明らかである。

[0041] [表2]

	Units	Species	Compounds	
			実施例 182	例 1
UGT 代謝安定性	$\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$	rat	279	124
		guinea pig	230	130

[0042] 試験例4：溶解性試験

例1の化合物10 mM DMSO溶液を調製し、JP2液 (pH 6.8) にて50倍希釈した。16~24時間インキュベーション後、試験溶液をフィルターろ過し、HPLC-UVもしくはプレートリーダーにてろ液中濃度を測定した。比較のため国際公開W 02017/73709に開示された実施例182の化合物について同様に試験を行った。溶解性試験の結果を以下の表3に示す。本発明の化合物は比較化合物に比べて溶解性に優れていることが明らかである。

[0043] [表3]

	Units	Compounds	
		実施例 182	例 1
Solubility	$\mu\text{g}/\text{mL}$	5.3	high >110

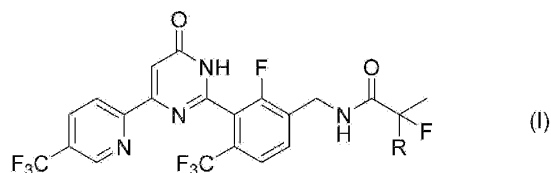
産業上の利用可能性

[0044] 本発明の一般式(I)で表される化合物はmPGES-1阻害作用を有し、炎症、疼痛、又はリウマチなどの疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記の一般式(I)：

[化1]



(式中、Rはメチル基又はフッ素原子を示す)で表される化合物又はその塩。

[請求項2] Rがメチル基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 請求項1又は2に記載の一般式(I)で表される化合物又はその塩を含むmPGES-1阻害剤。

[請求項4] 請求項1又は2に記載の一般式(I)で表される化合物又はその塩を含むPGE2生成阻害剤。

[請求項5] 請求項1又は2に記載の上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を含む医薬。

[請求項6] 炎症、疼痛、リウマチ、変形性関節症、発熱、アルツハイマー病、多発性硬化症、動脈硬化、高眼圧症、虚血性網膜疾患、全身性強皮症、悪性腫瘍、過活動膀胱、前立腺肥大に伴う排尿障害、夜間頻尿、尿失禁、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、尿路結石、前立腺肥大症、又はPGE2産生抑制が有効性を示す疾患の予防及び/又は治療に用いるための請求項5に記載の医薬。