

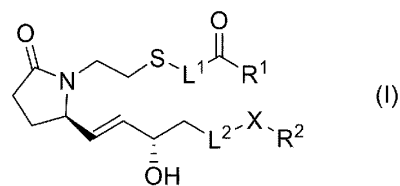
明 細 書

発明の名称： E P 4 アゴニスト

技術分野

[0001] 本開示は、E P 4 アゴニスト作用を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、およびそれらを有効成分として含有する医薬に関する。詳しくは、一般式 (I)：

[0002] [化1]



(式中、全ての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩(以下、本開示化合物という。)、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物等に関する。

背景技術

[0003] プロスタグランジンE2 (PGE2と略記する。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

[0004] PGE受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かっており、現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP1、EP2、EP3、EP4と呼ばれている(非特許文献1)。

[0005] EP4受容体は、TNF- α 産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられているため、EP4受容体に結合する化合物は、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応

など)、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、EP4受容体は粘膜保護作用にも関係しており(非特許文献2)、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。

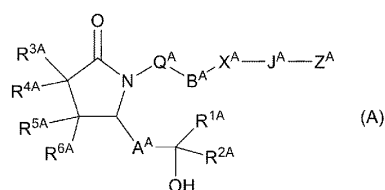
[0006] EP4に選択的に結合する化合物は、EP1によると考えられる発痛、EP3によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

[0007] これまでにEP4アゴニスト作用を有する化合物が数多く見出されており、経口投与や静脈内投与等の全身投与を行った際には、血圧低下や心拍数増加などの循環器系への影響が懸念される(非特許文献3)。

[0008] 一方、特許文献1には、下記一般式(A)で示される化合物は、EP4アゴニスト活性を有する化合物であることが記載されている。

[0009] 一般式(A)は、

[化2]



(式中、QAは、CH₂又は酸素原子であり；

BAは-CH₂-基、-(CH₂)₂-基、-(CH₂)₃-基、-(CH₂)₄-基、-(CH₂)₅-基、-CH=CH-基、-CH₂-CH=CH-基、CH=CH-CH₂-基、又は-CH₂-CH=CH-CH₂-基であり、但し、BAが-CH=CH-基又は-CH=CH-CH₂-基である場合、QAは-CH

$_2$ —基であり；

X^A は、 $-NR^{aA}-$ 基（ここで R^{aA} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアシル基である）、 $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基又は単結合であり、但し、 X^A が単結合である場合、 Q^A は酸素原子であり；

J^A は、 $-(CR^{bA}R^{cA})_{nA}-$ 基（ここで nA は1～4の整数であり、そして R^{bA} および R^{cA} は両者とも水素原子であるか、又は R^{bA} および R^{cA} の1つ又は両者は低級アルキル基であり、そして残りは水素原子であるか、又は R^{bA} および R^{cA} は、同じ原子に結合される場合、 C_2-C_5 —ポリメチレン基を形成する）、又は $-CH_2-CH=CH-$ 基であり；

A^A は、 $-CH_2-CH_2-$ 基、 $-CH=CH-$ 基、又は $-C\equiv C-$ 基であり；

Z^A は、 CH_2OH 基、 $-C(O)OR'$ 基、 $-C(O)NR'R''$ 基、 $-C(O)NSO_2R'$ 基、 $-P(C_1-C_6)$ アルキル(O)(OR')基、($-PO(OR')$) $_2$ 基、又はテトラゾール—5—イル基であり、ここで R' および R'' はそれぞれお互い独立して、水素原子又はアルキル基であり；

nA は1、2、3又は4であり；

R^{1A} は、 $-(CH_2)_{pA}R^{7A}$ 基又は $-(CH_2)_{qA}OR^{8A}$ 基であり、ここで R^{7A} および R^{8A} は、それぞれお互い独立して、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基であり；

pA および qA は、それぞれお互い独立して、0、1、2、3、4又は5であり；

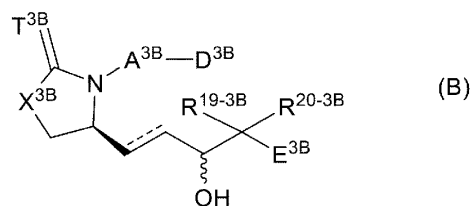
R^{2A} は、水素原子、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基であり；

R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} および R^{6A} は、それぞれお互い独立して、水素原子又はアルキル基を表す。)である。

[0010] また、特許文献2中の下記一般式(B)で示される化合物は、EP4アゴニスト活性を有する化合物であることが記載されている。

[0011] 一般式(B)は、

[化3]



(式中、 R^{19-3B} および R^{20-3B} はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、またはハロゲン原子を表わし、

T^{3B} は、酸素原子または硫黄原子を表わし、

X^{3B} は、 $-CH_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-S-$ 基を表わし、

A^{3B} は、 A^{1-3B} または A^{2-3B} を表わし、

A^{1-3B} は、アルキル基で置換されていてもよいアルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基を表わし、 A^{2-3B} は $-G^{1-3B}-G^{2-3B}-G^{3-3B}-$ 基を表わし、

G^{1-3B} はアルキレン基等を表わし、 G^{2-3B} は、 $-Y^{3B}-$ 基、 $-(ring\ 1^{3B})-$ 基、 $-Y^{3B}-(ring\ 1^{3B})-$ 基等を表わし、 Y^{3B} は、 $-S-$ 基等

を表わし、 G^{3-3B} は、単結合、アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基等

を表わし、 D^{3B} は、 D^{1-3B} または D^{2-3B} を表わし、

D^{1-3B} は、 $-COOH$ 基、 $-COOR^{2-3B}$ 基、テトラゾール-5-イル基、または $CONR^{3-3B}SO_2R^{4-3B}$ 基を表わし、 D^{2-3B} は、 $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OR^{5-3B}$ 基、水酸基、 $-OR^{5-3B}$ 基、ホルミル基、 $-CONR^{6-3B}R^{7-3B}$ 基、 $-CONR^{6-3B}SO_2R^{8-3B}$ 基等

を表わし、 E^{3B} は、 E^{1-3B} または E^{2-3B} を表わし、

E^{1-3B} は、シクロアルキル基、または $ring\ 3^{3B}$ を表わし、 E^{2-3B} は、シクロアルキル基、 $ring\ 4^{3B}$ 、または $ring\ 5^{3B}$ を表わし、

$ring\ 1^{3B}$ 、および $ring\ 5^{3B}$ は、 R^{21-3B} および／または R^{22-3B} で置換されてもよく、

ring 3^{3B}はR^{21-3B}で置換されてもよく、

ring 4^{3B}は必ず1個のR^{22-3B}で置換されており、さらにR^{21-3B}および／またはR^{22-3B}で置換されてもよく、

R^{21-3B}は、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはフェニル基等を表わし、

R^{22-3B}は、アルケニル基、アルキニル基、アルキルチオ基、水酸基、-NR^{24-3B}R^{25-3B}基、アルコキシ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基で置換されたアルキル基、-NR^{24-3B}R^{25-3B}基で置換されたアルキル基、ring 6^{3B}、-O-ring 7^{3B}、ring 7^{3B}で置換されたアルキル基、ring 7^{3B}で置換されたアルコキシ基、-O-ring 7^{3B}で置換されたアルキル基、-COOR^{26-3B}基等を表わし、ring 1^{3B}、ring 5^{3B}、ring 6^{3B}、およびring 7^{3B}は一部または全部が飽和されていてもよいC₃～C₁₅の単環、二環または三環式炭素環アリール、または

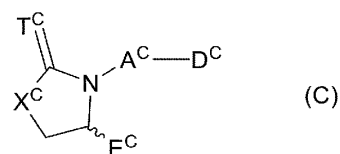
酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリールを表わし、

ring 3^{3B}およびring 4^{3B}は、チエニル基、フェニル基、またはフリル基を表わす。(基の定義を一部抜粋した。))である。

[0012] また、特許文献3中の下記一般式(C)で示される化合物は、EP2およびEP4アゴニスト活性を有する化合物であることが記載されている。

[0013] 一般式(C)は、

[化4]



(式中、T[°]は、酸素原子、または硫黄原子を表わし、

X[°]は、-CH₂-基、-O-基、または-S-基を表わし、

A^C は A^{1C} または A^{2C} を表わし、

A^{1C} は、アルキル基で置換されていてもよいアルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基を表わし、 A^{2C} は $-G^{1C}-G^{2C}-G^{3C}-$ 基を表わし、

G^{1C} は、アルキレン基等を表わし、 G^{2C} は、 $-Y^C-$ 基、 $-環1^C-$ 基、 $-Y^C-環1^C-$ 基等を表わし、 Y^C は、 $-S-$ 基等を表わし、 G^{3C} は、単結合、アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基等を表わし、

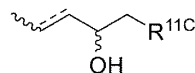
D^C は、 D^{1C} または D^{2C} を表わし、

D^{1C} は、 $-COOH$ 基、 $-COOR^{2C}$ 基、テトラゾール-5-イル基、または $-CONR^{3C}SO_2R^{4C}$ 基を表わし、 D^{2C} は、 $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OR^{5C}$ 基、水酸基、 $-OR^{5C}$ 基、ホルミル基、 $-CONR^{6C}R^{7C}$ 基、 $-CONR^{6C}SO_2R^{8C}$ 基等を表わし、

E^C は、 E^{1C} または E^{2C} を表わし、

E^{1C} は

[化5]



を表わし、

R^{11C} は、アルキル基、アルキルチオ基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、環 2^C で置換されたアルキル基、または $-W^{1C}-W^{2C}-環2^C$ で置換されたアルキル基を表わし、

W^{1C} は、 $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-NR^{11-1C}-$ 基、カルボニル基、 $-NR^{11-1C}SO_2-$ 基、カルボニルアミノ基、またはアミノカルボニル基を表わし、 W^{2C} は、単結合、または置換されていてもよいアルキル基を表わし、

環 1^C 、または環 2^C は、1～5個の R^C で置換されていてもよく、

R^C は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $-NR^{15C}R^{16C}$ 基、アルコキシ

基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基で置換されたアルキル基、 $-NR^{15}C^{16}$ 基で置換されたアルキル基、環 5° 基、 $-O-$ 環 5° 基、環 5° 基で置換されたアルキル基、環 5° 基で置換されたアルケニル基、環 5° 基で置換されたアルキニル基、環 5° 基で置換されたアルコキシ基、 $-O-$ 環 5° 基で置換されたアルキル基、 $COOR^{17}$ 基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、ホルミル基、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基、またはアシル基を表わし、環 5° は、下記から選択される置換基で置換されていてもよく；

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルコキシ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基で置換されたアルキル基；

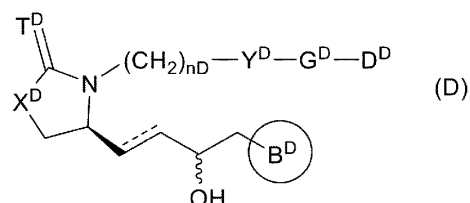
環 1° 、環 2° 、および環 5° は、各々独立して

(1) 一部または全部が飽和されていてもよい $C^3 \sim C^{15}$ の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい $3 \sim 15$ 員の単環、二環または三環式複素環アリールを表わす。(基の定義を一部抜粋した。))である。

[0014] また、特許文献4中の下記一般式(D)で示される化合物は、EP2およびEP4アゴニスト活性を有する化合物であることが記載されている。

[0015] 一般式(D)は、

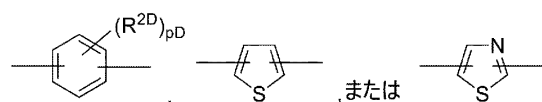
[化6]



(式中、 D° は $-COOR^{1^\circ}$ またはテトラゾリル基を表わし、 R^{1° は水素原子またはアルキル基を表わし、 G° は環 A° またはアルキレン基を表わし、環 A°

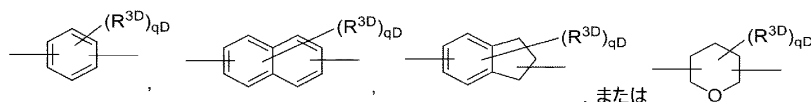
は

[化7]



(式中、 R^{2D} はハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を表わす。) を表わし、 Y^D は結合手または $-S-$ を表わし、 T^D は酸素原子または硫黄原子を表わし、 X^D は $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を表わし、環 B^D は置換基を有していてもよいC3～7シクロアルキル基、

[化8]

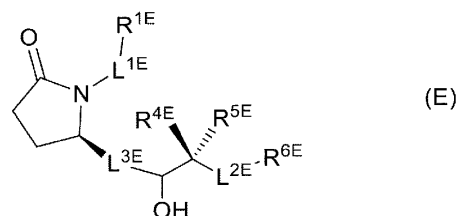


(式中、 R^{3D} はハロゲン原子、ハロゲン原子によって置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子によって置換されていてもよいアルコキシ基、アルコキシ基で置換されたアルキル基、フェニル基、または一部もしくは全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、 R^{3D} 中のフェニル基または複素環は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基および／またはニトロ基で置換されていてもよい。) を表わし、 n^D は1～4の整数を表わす。(基の定義を一部抜粋した。)) である。

[0016] また、特許文献5中の下記一般式(E)で示される化合物は、EP4アゴニスト活性を有する化合物であることが記載されている。

[0017] 一般式(E)は、

[化9]



(式中、 L^{1E} は

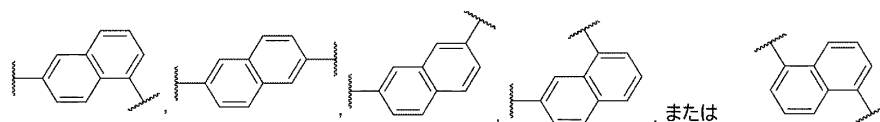
a) アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基を表し、ここで、該アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基は1～4つのフッ素置換基で任意に置換されていてもよく、

b) $-(CH_2)_{tE}-G^E-(CH_2)_{pE}-$ を表し、ここで tE は0～2を表し、 pE は0～3を表し、かつ $tE+pE=0\sim4$ であり、または

c) $-(CH_2)_{nE}-G^{1E}-(CH_2)_{pE}-$ 、 $-(CH_2)_{nE}-G^{2E}-(CH_2)_{pE}-$ 、 $-(CH_2)_{nE}-C\equiv C-G^{2E}-$ 、または、 $-(CH_2)_{nE}-C(R^{12E})=C(R^{12E})-G^{2E}-$ を表し、ここで nE は1～5を表し、 pE は0～3を表し、かつ $nE+pE=1\sim6$ であり、

G^E は

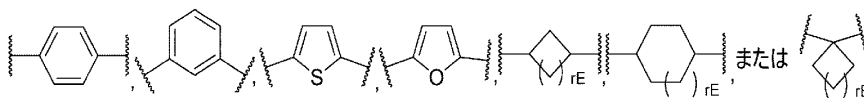
[化10]



G^{1E} はO、CO、S、SO、SO₂、またはNR^{7E}を表し、

G^{2E} は

[化11]



ここで、 G^{2E} はアルキル基、ハロアルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、およびハロアルコキシ基からなる群から選択される1～3つの置換基で任意に置換されていてもよく、

R^{1E} はCOOR^{9E}基、CONR^{9E}R^{10E}基、CH₂OR^{9E}基、SO₃R^{9E}基、SO₂NR^{9E}R^{10E}基、PO(OR^{9E})₂基、またはテトラゾール-5-イル基を表し、

L^{3E} は $-C(R^{2E})_2-C(R^{3E})_2-$ 基、 $-C(R^{2E})=C(R^{3E})-$ 基

、 $-C \equiv C-$ 基、または

[化12]



を表し、

R^{4E} および R^{5E} はそれぞれ独立してHまたはアルキル基を表し、または R^{4E} および R^{5E} は、それらが結合する炭素原子と一緒にシクロアルキル基を形成してもよく、

L^{2E} はアルキレン基、またはアルケニレン基を表し、ここで、該アルキレン基およびアルケニレン基は1～4つのフッ素置換基で任意に置換されているもよく、

R^{6E} はアリール基またはヘテロアリール基を表し、ここで、該アリール基またはヘテロアリール基はアルキル基、ハロアルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、およびーアルキレンーアルコキシ基からなる群から選択される1～4つの置換基で任意に置換されているもよく、および

r^E は0または1を表す。(基の定義を一部抜粋した。)) である。

先行技術文献

特許文献

- [0018] 特許文献1：国際公開第2003/007941号パンフレット
- 特許文献2：国際公開第2003/009872号パンフレット
- 特許文献3：国際公開第2003/074483号パンフレット
- 特許文献4：国際公開第2004/065365号パンフレット
- 特許文献5：国際公開第2014/144610号パンフレット

非特許文献

- [0019] 非特許文献1：J. Lipid Mediators Cell Signaling, 379-391 (1995)

非特許文献2: The Journal of Clinical Investigation, 883-893 (2002)

非特許文献3: International Heart Journal, 107-114 (2017)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0020] 本開示の課題は、EP4 アゴニストとして有用な化合物、特にEP4 アゴニスト活性を有し、その他のPGE受容体サブタイプに対する選択性を有し、かつ循環器系の毒性リスクの少ない化合物を提供することを包含する。

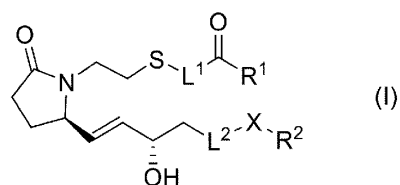
課題を解決するための手段

- [0021] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意研究した結果、後述の一般式 (I) で示される化合物が、EP4 アゴニストとして有用であること、特に強力なEP4 アゴニスト活性を有するにもかかわらず、大腸選択性に優れるため、循環器系の毒性リスクが少ないという特性を有することを見出した。

- [0022] 本開示は、一態様において、

[1] 一般式 (I) :

[化13]



(式中、

R¹は、(1) -OH基、(2) -NHCH₂CH₂SO₃H基、(3) -NHCH₂COOH基、または(4) -NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH基を表し、

L¹は、(1) チアゾール環、または(2) C1-4アルキレンを表し、

L²は、(1) C3-5アルキレン、または(2) ベンゼン環を表し、

Xは、(1) $-\text{CO}-$ 、(2) $-\text{NR}^x-$ 、または(3) 硫黄原子を表し、
R^xは、(1) 水素原子または(2) C 1-4 アルキル基を表し、
R²は、(1) メチル基、(2) ベンゼン環、(3) 5-10員の複素環、(4) $-\text{COR}^{2-1}$ 基、(5) $-\text{CO}-$ (ベンゼン環) 基、(6) $-\text{CO}-$ (5-10員の複素環) 基、(7) $-\text{NH}-$ (ベンゼン環) 基、または(8) $-\text{OH}$ 基を表し、
R²が、ベンゼン環、5-10員の複素環、 $-\text{CO}-$ (ベンゼン環) 基、 $-\text{CO}-$ (5-10員の複素環) 基、または $-\text{NH}-$ (ベンゼン環) 基を表すとき、該ベンゼン環、または該5-10員の複素環は、1~5個のR²⁻²で置換されていてもよく、
R²⁻¹は、(1) C 1-4 アルコキシ基で置換されていてもよいC 1-4 アルキル基、または(2) $-\text{NH}-$ (C 1-4 アルキル) 基を表し、
R²⁻²は、(1) ハロゲン原子、(2) C 1-4 アルキル基、(3) C 1-4 ハロアルキル基、(4) C 1-4 アルコキシ基、(5) C 1-4 ハロアルコキシ基、または(6) ベンゼン環を表す。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[2] 前記[1]に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有し、さらに薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物、

[3] EP4 アゴニストである、前記[2]に記載の医薬組成物等の実施態様を提供する。

発明の効果

[0023] 本開示化合物は、EP4 アゴニストとして有用であり、特にEP4 アゴニスト活性を有し、かつその他のPGE受容体サブタイプに対する選択性を有する。さらに、本開示化合物は、大腸選択性に優れるため、循環器系の毒性リスクが少ない。本開示化合物は、EP4 受容体に関連する疾患の予防および/または治療剤の有効成分として使用できる。

発明を実施するための形態

[0024] 以下、本開示を詳細に説明する。

- [0025] 本明細書中、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素原子が挙げられる。
- [0026] 本明細書中、C 1－4 アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチル基が挙げられる。
- [0027] 本明細書中、C 3－5 アルキル基としては、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル基、およびそれらの異性体が挙げられる。
- [0028] 本明細書中、C 1－4 アルキレンとしては、メチレン、エチレン、プロピレン（トリメチレン）、ブチレン（テトラメチレン）、イソプロピレン、イソブチレン、およびそれらの異性体が挙げられる。
- [0029] 本明細書中、C 3－5 アルキレンとしては、プロピレン（トリメチレン）、ブチレン（テトラメチレン）、ペンチレン（ペンタメチレン）、イソプロピレン、イソブチレン、イソペンチレン、およびそれらの異性体が挙げられる。
- [0030] 本明細書中、C 1－4 ハロアルキル基とは、例えば、1つまたは複数のハロゲン原子によって置換されたアルキル基を意味し、具体的にはフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、4-ブロモブチル基、およびそれらの異性体等が挙げられる。
- [0031] 本明細書中、C 1－4 アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、およびtert-ブトキシ基が挙げられる。
- [0032] 本明細書中、C 1－4 ハロアルコキシ基とは、例えば、1つまたは複数の

ハロゲン原子によって置換されたアルコキシ基を意味し、具体的にはフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ヨードメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、1-フルオロプロポキシ基、2-クロロプロポキシ基、3-フルオロプロポキシ基、3-クロロプロポキシ基、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ基、4-ブロモブトキシ基、およびそれらの異性体等が挙げられる。

[0033] 本明細書中、5-6員の複素環は、非芳香族複素環であっても芳香族複素環であってもよい。5-6員の複素環は、例えば、環構成原子として、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有していてもよい。5-6員の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサ

ジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、およびチアン環などが挙げられる。

[0034] 本明細書中、5－10員の複素環は、非芳香族複素環であっても芳香族複素環であってもよい。5－10員の複素環は、単環式複素環であっても2－4環式複素環等の縮合環式複素環であってもよい。5－10員の複素環は、例えば、環構成原子として、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有していてもよい。5－10員の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テ

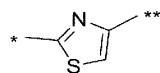
トラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリ

ン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、チエノ [3, 2-c] ピラゾール、チエノ [2, 3-c] ピラゾール、チエノ [2, 3-d] チアゾール、チエノ [2, 3-d] [1. 2. 3] トリアゾール、ジヒドロピラノ [3, 4-d] チアゾール、ジヒドロチエノ [2, 3-b] ピラン、ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピラン、ジヒドロチエノ [3, 2-b] ピラン、ジヒドロチエノ [3, 2-c] チオピラン、テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン、テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、およびチエノ [3, 2-c] ピリジン環などが挙げられる。

[0035] 本開示において、 R^1 は、 $-OH$ 基、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 基、 $-NHCH_2COOH$ 基、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ 基を表す。 R^1 として好ましくは $-OH$ 基、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 基、または $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ 基であり、さらに好ましくは $-OH$ 基、または $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 基である。

[0036] 本開示において、 L^1 は、チアゾール環、またはC 1－4 アルキレンを表す。 L^1 として好ましくはチアゾール環であり、チアゾール環の置換パターンとして好ましくは、

[0037] [化14]



(式中、*は硫黄原子との結合部位を表し、**は $-COR^1$ との結合部位を表す。)である。

[0038] 本開示において、 L^2 は、C 3－5 アルキレン、またはベンゼン環を表す。 L^2 として好ましくはプロピレン (トリメチレン)、ブチレン (テトラメチレン)、ペンチレン (ペンタメチレン)、またはベンゼン環であり、さらに好ましくはブチレン (テトラメチレン)、またはベンゼン環である。

[0039] 本開示において、Xは、 $-CO-$ 、 $-NR^x-$ 、または硫黄原子を表す。Xとして好ましくは $-NR^x-$ 、または硫黄原子であり、より好ましくは硫黄原子である。

[0040] 本開示において、 R^x は、水素原子またはC 1－4 アルキル基を表す。 R^x として好ましくは水素原子、またはメチル基である。

[0041] 本開示において、 R^2 は、メチル基、ベンゼン環、5－10員の複素環、 $-COR^{2-1}$ 基、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、 $-CO-$ (5－10員の複素環) 基、 $-NH-$ (ベンゼン環) 基、または $-OH$ 基を表す。 R^2 として好ましくはベンゼン環、5－10員の複素環、 $-COR^{2-1}$ 基、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、 $-CO-$ (5－10員の複素環) 基、または $-NH-$ (ベンゼン環) 基であり、より好ましくはベンゼン環、5－10員の複素環、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、または $-CO-$ (5－10員の複素環) 基であり、さらに好ましくはベンゼン環、5－6員の複素環、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、または $-CO-$ (5－6員の複素環) 基であり、さらにより好ましくはベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、キノリン環、 $-CO-$ (ベンゼン環)

) 基、 $-CO-$ (ピリジン環) 基、 $-CO-$ (ピラジン環) 基、または $-CO-$ (フラン環) 基であり、特に好ましくはベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、または $-CO-$ (ベンゼン環) 基である。

[0042] R^2 は、 X の種類に応じて選択することも好ましい。例えば、 X が $-CO-$ であるとき、 R^2 は、メチル基、ベンゼン環、5-10員の複素環、 $-NH-$ (ベンゼン環) 基、または $-OH$ 基であることが好ましく、 $-NH-$ (ベンゼン環) 基であることがより好ましい。 X が $-NR^X-$ であるとき、 R^2 は、メチル基、ベンゼン環、5-10員の複素環、 $-COR^{2-1}$ 基、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、または $-CO-$ (5-10員の複素環) 基であることが好ましく、ベンゼン環、 $-COR^{2-1}$ 基、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、または $-CO-$ (5-10員の複素環) 基であることがより好ましく、ベンゼン環、 $-COCH_2OCH_3$ 基、 $-CONHCH_2CH_3$ 基、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、 $-CO-$ (ピリジン環) 基、 $-CO-$ (ピラジン環)、または $-CO-$ (フラン環) 基であることがさらに好ましい。 X が硫黄原子であるとき、 R^2 は、メチル基、ベンゼン環、または5-10員の複素環であることが好ましく、ベンゼン環、または5-10員の複素環であることがより好ましく、5-10員の複素環であることがさらに好ましく、ピリジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、またはキノリン環であることがさらに好ましい。

[0043] 本開示において、5-10員の複素環として好ましくはピリジン環、ピラジン環、ピラゾール環、プリミジン環、イミダゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、フラン環、またはキノリン環であり、より好ましくはピリジン環、ピラジン環、プリミジン環、イミダゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、フラン環、またはキノリン環であり、さらに好ましくはピリジン環またはピラジン環である。

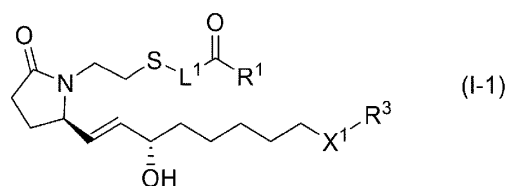
[0044] 本開示において、 R^{2-1} は、C1-4アルコキシ基で置換されていてもよいC1-4アルキル基、または $-NH-$ (C1-4アルキル) 基を表す。 R^{2-1} として好ましくはC1-4アルコキシ基で置換されているC1-4アルキル

基、または —NH— （C 1－4 アルキル）基であり、より好ましくは $\text{—CH}_2\text{OCH}_3$ 基、または $\text{—NHCH}_2\text{CH}_3$ 基である。

[0045] 本開示において、 R^{2-2} は、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、C 1－4 ハロアルキル基、C 1－4 アルコキシ基、C 1－4 ハロアルコキシ基、またはベンゼン環を表す。 R^{2-2} として好ましくは、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、C 1－4 ハロアルコキシ基、またはベンゼン環であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、またはベンゼン環であり、さらに好ましくはフッ素原子、メチル基、またはメトキシ基である。

[0046] 本開示において、一般式（I）で示される化合物として好ましくは、一般式（I-1）：

[化15]



（式中、 R^3 は（１）ベンゼン環、（２）ピリジン環、（３）ピラジン環、（４）ピリミジン環、（５）イミダゾール環、（６）チアゾール環、（７）トリアゾール環、（８）テトラゾール環、（９）フラン環、（１０）キノリン環、または（１１）ピラゾール環を表し、

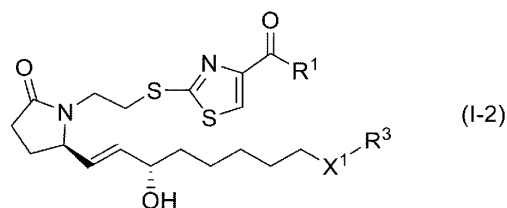
R^3 は、１～５個の R^{3-1} で置換されていてもよく、

R^{3-1} は、（１）ハロゲン原子、（２）C 1－4 アルキル基、（３）C 1－4 ハロアルキル基、（４）C 1－4 アルコキシ基、（５）C 1－4 ハロアルコキシ基、または（６）ベンゼン環を表し、

X^1 は、（１） $\text{—NR}^x\text{—}$ 、または（２）硫黄原子を表し、

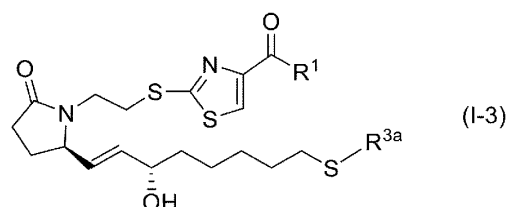
その他の記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物であり、より好ましくは一般式（I-2）：

[化16]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物であり、さらに好ましくは一般式(1-3)：

[化17]



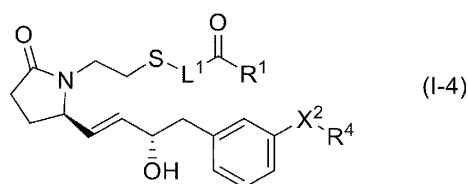
(式中、R^{3a}は、(1)ピリジン環、または(2)ピラジン環を表し、R^{3a}は、1～3個のR³⁻¹で置換されていてもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物である。

[0047] 本開示において、R³として好ましくはベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、またはキノリン環であり、より好ましくはベンゼン環、ピリジン環、またはピラジン環であり、さらに好ましくはピリジン環、またはピラジン環である。

[0048] 本開示において、R³⁻¹として好ましくは、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4ハロアルコキシ基、またはベンゼン環であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、またはベンゼン環であり、さらに好ましくはフッ素原子、メチル基、またはメトキシ基である。

[0049] 本開示において、一般式(1)で示される化合物の別の態様として好ましくは、一般式(1-4)：

[化18]



(式中、 R^4 は、(1) $-COR^{4-1}$ 基、(2) $-CO-$ (ベンゼン環) 基、(3) $-CO-$ (ピリジン環) 基、(4) $-CO-$ (ピラジン環) 基、(5) $-CO-$ (フラン環) 基、(6) $-NH-$ (ベンゼン環) 基、または(7) $-OH$ 基を表し、

R^4 が、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、 $-CO-$ (ピリジン環) 基、 $-CO-$ (ピラジン環) 基、 $-CO-$ (フラン環) 基、または $-NH-$ (ベンゼン環) 基を表すとき、該ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、またはフラン環は、1～5個の R^{4-2} で置換されていてもよく、

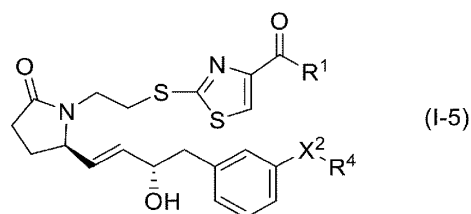
R^{4-1} は、(1) C1～4アルコキシ基で置換されていてもよいC1～4アルキル基、または(2) $-NH-$ (C1～4アルキル) 基を表し、

R^{4-2} は、(1) ハロゲン原子、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4ハロアルキル基、(4) C1～4アルコキシ基、(5) C1～4ハロアルコキシ基、または(6) ベンゼン環を表し、

X^2 は、(1) $-CO-$ 、または(2) $-NR^x-$ を表し、

その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物であり、一般式 (I-5) :

[化19]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物であって

もよい。

- [0050] 本開示において、 R^4 として好ましくは、 $-CO-$ （ベンゼン環）基、 $-CO-$ （ピリジン環）基、または $-CO-$ （ピラジン環）基であり、より好ましくは $-CO-$ （ベンゼン環）基、または $-CO-$ （ピリジン環）基であり、さらに好ましくは $-CO-$ （ベンゼン環）基である。
- [0051] 本開示において、 R^{4-2} として好ましくは、 $C1-4$ アルキル基、または $C1-4$ アルコキシ基であり、より好ましくはメチル基、またはメトキシ基である。
- [0052] 本開示において、一般式（I）で示される化合物として好ましくは、前記の R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、および X の各々の好ましい定義の組み合わせである。
- [0053] 本開示において、一般式（I）で示される化合物の別の態様として最も好ましくは、後記の実施例に記載の実施例化合物、またはその薬学的に許容される塩である。
- [0054] 本開示においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基などには直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在などによる異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本開示に含まれる。また、本開示においては、互変異性による異性体をもすべて包含する。
- [0055] 本開示においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[化20]



は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表し、

[化21]



は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表し、

[化22]



は、 α -配置と β -配置の任意の混合物であることを表す。

[0056] [塩]

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。

[0057] 塩としては薬学的に許容される塩である。

[0058] 塩は、水溶性のものが好ましい。

[0059] 薬学的に許容される塩としては、例えば、酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またはアミン塩などが挙げられる。

[0060] 酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、またはグルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

[0061] アルカリ金属塩としては、例えば、カリウム塩およびナトリウム塩などが挙げられる。

[0062] アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩などが挙げられる。

[0063] アンモニウム塩としては、例えば、テトラメチルアンモニウム塩などが挙げられる。

[0064] アミン塩としては、例えば、トリエチルアミン塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロペンチルアミン塩、ベンジルアミン塩、フェネチルアミン塩、ピペリジン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、

トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩、リジン塩、アルギニン塩、およびN-メチル-L-グルカミン塩などが挙げられる。

[0065] また、一般式（I）で示される化合物は、任意の方法でN-オキシド体とすることができる。N-オキシド体とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。

[0066] 一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩は、溶媒和していない形態で存在してもよいし、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒と溶媒和した形態で存在してもよい。溶媒和物として好ましくは水和物である。一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩は、溶媒和物に変換することができる。

[0067] 一般式（I）で示される化合物は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成することができる。共結晶としては、薬学的に許容される共結晶形成剤と形成される、薬学的に許容されるものが好ましい。共結晶は、典型的に、2種以上の異なる分子がイオン結合とは異なる分子間相互作用で形成される結晶として定義される。また、共結晶は中性分子と塩の複合体であってもよい。共結晶は、公知の方法、例えば、融解結晶化により、溶媒からの再結晶により、又は成分と一緒に物理的に粉碎することにより、調製することができる。適当な共結晶形成剤としては、WO 2006/007448に記載のものを含む。

[0068] 本開示において、本開示化合物に関する言及はすべて、一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物（例えば、水和物）、もしくはその共結晶、または一般式（I）で示される化合物の薬学的に許容される塩のN-オキシド体、その溶媒和物（例えば、水和物）、もしくはその共結晶を包含する。

[0069] [プロドラッグ]

一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により一般式（I）で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、例え

ば、一般式(1)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(1)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；一般式(1)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(1)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)が挙げられ；一般式(1)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(1)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1-{(エトキシカルボニル)オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、1-{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物、アミノ酸(例えば、タウリン、グルタミン酸など)とアミド化された化合物など)などが挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件において一般式(1)で示される化合物に変化するものであってもよい。

[0070] さらに、一般式(1)で示される化合物を構成する各原子は、その同位元素(例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 18

F、³⁵S、³⁶Cl、⁷⁷Br、¹²⁵I など)などで置換されていてもよい。

[0071] 本明細書中、大腸選択性とは、化合物投与時の血漿中濃度に対する大腸中濃度の比（大腸中濃度／血漿中濃度）を意味する。

[0072] [本開示化合物の製造方法]

本開示化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 2018)に記載された方法、または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。出発原料は、塩を用いてもよい。それぞれの反応を行う順序は、導入されている保護基や反応条件によって適宜いれかえることができる。

[0073] また、アミノ基、カルボキシル基、または水酸基を有する化合物は、必要に応じて、これらの基に対して汎用される保護基、例えばT. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 5th Edition, 2014に記載の保護基で保護された化合物を用いて、適切な反応工程の後、公知の脱保護反応を行って製造することができる。

[0074] カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、トリクロロエチル、ベンジル (Bn)、フェナシル、p-メトキシベンジル、トリチル、2-クロロトリチル等が挙げられる。

[0075] アミノ基、またはテトラゾリル基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (S

EM) 基等が挙げられる。

[0076] 水酸基またはヒドロキサム酸の保護基としては、例えば、メチル、トリチル、メトキシメチル (MOM)、1-エトキシエチル (EE)、メトキシエトキシメチル (MEM)、2-テトラヒドロピラニル (THP)、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMs)、tert-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、アセチル (Ac)、ピバロイル、ベンゾイル、ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル、アリルオキシカルボニル (Alloc)、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 等が挙げられる。

[0077] 脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。例えば、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応、等が挙げられる。

[0078] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン（以下、THF）、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃で行われる。

[0079] (2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、イソプロピルアルコール、THF、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば

、塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(例えば、臭化水素/酢酸等)中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0~100℃で行われる。

[0080] (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒(例えば、エーテル系(例えば、THF、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、アミド系(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド(以下、DMF)等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃で行われる。

[0081] (4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒(例えば、THF、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0~40℃で行われる。また、例えば、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(例えば、臭化水素/酢酸等)中、-10~100℃で行われる。

[0082] (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば酸性溶媒(例えば、酢酸、pH 4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とTHF等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40℃で行われる。

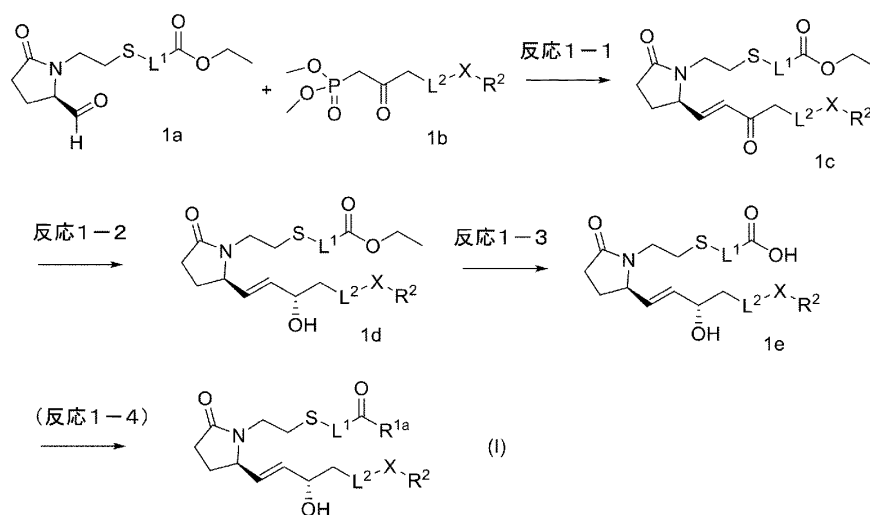
[0083] (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、DMF、THF、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン

酸等)および／または有機酸塩(例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(例えば、トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0～40℃で行われる。

[0084] 一般式(1)で示される化合物は、反応工程1で製造することができる。

[0085] [化23]

反応工程式 1



(反応工程式 1 中、R^{1a}は、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 基、 $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 基、または $-\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

[0086] 反応工程式 1 中、反応 1-1 は公知であり、例えば、一般式 1 a で示される化合物と、一般式 1 b で示される化合物を、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメトキシエタン（DME）、ジオキサン、アセトニトリル、エタノール、ジクロロメタン

等)中、又は水中、もしくはその混合液中で、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、三級アミン+塩化リチウム等)の存在下、 $-20\sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることによって行われる。

[0087] 反応工程式1中、反応1-2は公知であり、反応1-1で得られた一般式1cで示される化合物を、有機溶媒(例えば、THF、DME、トルエン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等)中、塩化セリウムの存在下又は非存在下、還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛等)を用いて、 $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行われる。また、一方の立体異性体のみを選択的に製造する場合には、不斉還元剤(例えば、クロロジイソピノカンフェニルボラン等)、又は不斉補助剤と還元剤の組み合わせ((R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンと水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体又はボランジメチルスルフィド錯体、(S)-(-)-ビナフトールと水素化アルミニウムリチウム等)を用いて、 $-100\sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

[0088] 反応工程式1中、反応1-3は脱保護反応であり、前記の脱保護反応と同様の条件で行われる。

[0089] 反応工程式1中、反応1-4はアミド化反応である。アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法、

等が挙げられる。

[0090] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、THF等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキサリルクロライド、チオニルクロライド等)と -20°C ~還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリ

エチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、THF等)中、0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(ジオキサン、THF等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンと0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。

[0091] (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、THF等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、THF等)中、アミンと0~40℃で反応させることにより行なわれる。

[0092] (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、ジエチルエーテル、THF等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)、O-(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ホスファート(HATU)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)の存在下または非存在下、0

～40℃で反応させることにより行なわれる。

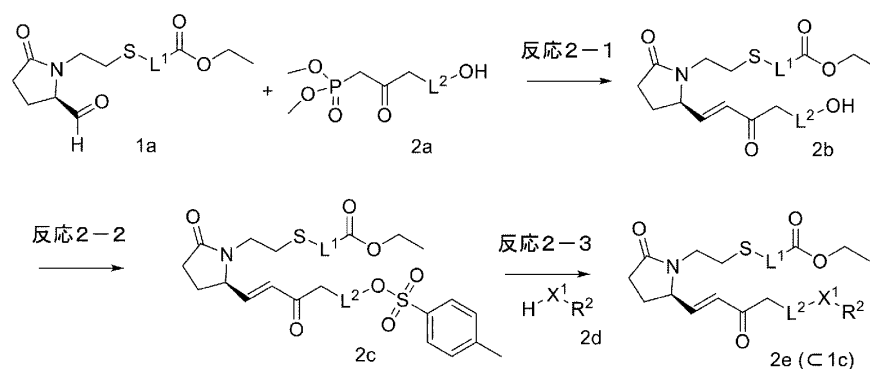
[0093] これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[0094] 反応工程式1中、反応1-4は取得したい化合物や用いる中間体によって、適宜省略することができる。

[0095] また、一般式(1c)で示される化合物のうち、XがX¹である化合物は、反応工程式2によっても製造することができる。

[0096] [化24]

反応工程式2



(反応工程式2中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

[0097] 反応工程式2中、反応2-1は公知であり、前記の反応1-1と同様の条件に付することにより行うことができる。

[0098] 反応工程式2中、反応2-2は公知であり、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、THF、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン)中で塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、塩化p-トルエンスルホン酸を0～100℃の温度で反応させることで実施することができる。

[0099] 反応工程式2中、反応2-3は公知であり、例えば有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル等)中、ア

ルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）もしくは炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0～100℃で反応させることにより行なわれる。

- [0100] 本明細書中の各反応において、出発原料として用いた、各々一般式1a、一般式1b、一般式2aで示される化合物、および一般式2dで示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、WO2003007941（特許文献1）、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 2018)等に記載された方法、または公知の方法を一部改変した方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。
- [0101] 本開示化合物のうち、光学活性を有する化合物は、光学活性を有する出発原料または試薬を用いて製造するか、ラセミ体の製造中間体を光学分割し、次いで本開示化合物に導くか、あるいはラセミ体の本開示化合物を光学分割することで製造することができる。
- [0102] この光学分割は公知であり、例えば、他の光学活性な化合物と塩・錯体などを形成させ、再結晶を行った後、目的とする化合物を単離するか、あるいは直接キラルカラムなどを用いて分離する方法などが挙げられる。
- [0103] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。
- [0104] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。
- [0105] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常

圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0106] [毒性]

本開示化合物の毒性は低いものであるため、医薬品として安全に使用することができる。

[0107] [医薬品への適用]

本開示化合物は、EP4受容体に対してアゴニスト活性を有するため、EP4受容体に関連する疾患、例えば、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であり得る。また、EP4受容体は粘膜保護作用にも関係しており、本開示化合物は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であり得る。

[0108] EP4に選択的に結合する化合物は、EP1によると考えられる発痛、EP3によると考えられる子宮収縮作用等がないため、本開示化合物は、これらによる副作用がない薬剤であり得る。

[0109] 本開示化合物を上記の疾患の予防および／または治療の目的に用いるには、有効成分である当該物質を、通常、各種の添加剤または溶媒などの薬学的に許容される担体とともに製剤化したうえで、全身的または局所的に、経口

または非経口の形で投与される。ここで、薬学的に許容される担体とは、一般的に医薬品の製剤に用いられる、有効成分以外の物質を意味する。薬学的に許容される担体は、その製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害で、有効成分の治療効果を妨げないものが好ましい。また、薬学的に許容される担体は、有効成分および製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または使用性を向上させるなどの目的で用いることもできる。具体的には、薬事日報社2021年刊「医薬品添加物事典」（日本医薬品添加剤協会編集）などに記載されているような物質を、適宜目的に応じて選択すればよい。

- [0110] 本開示化合物は、薬学的有効量で哺乳動物（好ましくはヒト、より好ましくはヒト患者）へ投与される。
- [0111] 本開示化合物の投与量は年令、体重、症状、望まれる治療効果、投与の経路、治療の期間等に依存するため、必然的に変動が生じる。一般的に、患者一人当たり、一回につき、0.1 ng から 1000 mg の範囲で経口投与されるか、または患者一人当たり、一回につき、0.01 ng から 100 mg の範囲で非経口投与されるか、または静脈内に持続投与される。
- [0112] もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。
- [0113] 投与に用いられる剤型としては、例えば、経口投与用製剤（例：錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口服液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤など）、口腔用製剤（例：口腔用錠剤、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤など）、注射用製剤（例：注射剤など）、透析用製剤（例：透析用剤など）、吸入用製剤（例：吸入剤など）、眼科用製剤（例：点眼剤、眼軟膏剤など）、耳科用製剤（例：点耳剤など）、鼻科用製剤（例：点鼻剤など）、直腸用製剤（例：坐剤、直腸用半固形剤、腸注剤など）、腔用製剤（例：腔錠、腔用坐剤など）、および皮膚用製剤（例：外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤など）などが挙げられる。

[0114] [経口投与用製剤]

経口投与用製剤には、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口服液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤等が含まれる。また、経口投与用製剤には、製剤からの有効成分の放出性を特に調節していない速崩性製剤と、固有の製剤設計および製法により放出性を目的にあわせて調節した、例えば、腸溶性製剤や徐放性製剤等の放出調節製剤がある。腸溶性製剤は、有効成分の胃内での分解を防ぐ、または有効成分の胃に対する刺激作用を低減させる等の目的で、有効成分を胃内で放出せず、主として小腸内で放出するように設計された製剤をいい、通常、酸不溶性の腸溶性基剤を用いて皮膜を施すことにより製造することができる。徐放性製剤は、投与回数の減少または副作用の低減を図る等の目的で、製剤からの有効成分の放出速度、放出時間、放出部位を調節した製剤をいい、通常、適切な徐放化剤を用いることにより製造することができる。経口投与用製剤のうち、カプセル剤、顆粒剤、錠剤等では、服用を容易にする、または有効成分の分解を防ぐ等の目的で、糖類または糖アルコール類、高分子化合物等適切なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。

[0115] (1) 錠剤

錠剤は、経口的に投与される一定の形状を有する固形の製剤であり、素錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠、多層錠、有核錠等の一般的に錠剤と称されるもののほか、口腔内速崩錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠等が含まれる。素錠を製造する際には、通常、下記の(a)、(b)、または(c)の手法：

(a) 有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤等の添加剤を加えて混和して均質とし、水または結合剤を含む溶液を用いて適切な方法で粒状とした後、滑沢剤等を加えて混和し、圧縮成形する；

(b) 有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤等の添加剤を加えて混和して均質としたものを、直接圧縮成形するか、または予め添加剤で製した顆粒に有効成分および滑沢剤等を加えて混和して均質とした後、圧縮成形する；

(c) 有効成分に賦形剤、結合剤等の添加剤を加えて混和して均質とし、溶媒で湿潤させた練合物を一定の型に流し込んで成形した後、適切な方法で乾燥する；

が用いられる。フィルムコーティング錠は、通常、素錠に高分子化合物等の適切なコーティング剤で薄く剤皮を施すことにより製造することができる。糖衣錠は、通常、素錠に糖類または糖アルコールを含むコーティング剤で剤皮を施すことにより製造することができる。多層錠は、適切な方法により、組成の異なる粉粒体を層状に積み重ね、圧縮成形することにより製造することができる。有核錠は、内核錠を組成の異なる外層で覆うことにより製造することができる。また、錠剤は、公知の適切な手法を用いて腸溶錠または徐放錠とすることもできる。口腔内速崩錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、および溶解錠は、添加剤の適切な選択により錠剤に独特の機能を付与したものであり、前記錠剤の製造手法に準じて製造することができる。なお、口腔内速崩錠とは、口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用できる錠剤を；チュアブル錠とは、咀嚼して服用する錠剤を；発泡錠とは、水中で急速に発泡しながら溶解または分散する錠剤を；分散錠とは、水に分散して服用する錠剤を；溶解錠とは、水に溶解して服用する錠剤をいう。発泡錠は、適切な酸性物質、炭酸塩、炭酸水素塩等を添加剤に用いることにより製造することができる。

[0116] (2) カプセル剤

カプセル剤は、カプセルに充填またはカプセル基剤で被包成形した製剤であり、硬カプセル剤、軟カプセル剤等が含まれる。硬カプセル剤は、有効成分に賦形剤等の添加剤を加えて混和して均質としたもの、または適切な方法で粒状もしくは成形物としたものを、カプセルにそのまま、または軽く成形して充填することにより製造することができる。軟カプセル剤は、有効成分に添加剤を加えたものを、グリセリン、D-ソルビトール等を加えて塑性を増したゼラチン等の適切なカプセル基剤で、一定の形状に被包成形することにより製造することができる。カプセル剤は、公知の適切な手法を用いて腸

溶性カプセル剤または徐放性カプセル剤とすることもでき、また、カプセル基剤に着色剤または保存剤等を加えることもできる。

[0117] (3) 顆粒剤

顆粒剤は、粒状に造粒した製剤であり、一般的に顆粒剤と称されるもののほか、発泡性顆粒剤等も含まれる。顆粒剤を製造する際には、通常、下記の(a)、(b)、または(c)の手法：

(a) 粉末状の有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤、またはその他の添加剤を加えて混和して均質にした後、適切な方法により粒状とする；

(b) 予め粒状に製した有効成分に賦形剤等の添加剤を加えて混和し、均質とする；

(c) 予め粒状に製した有効成分に賦形剤等の添加剤を加えて混和し、適切な方法により粒状とする；

が用いられる。顆粒剤には、必要に応じて剤皮を施すこともでき、また、公知の適切な手法を用いて腸溶性顆粒剤または徐放性顆粒剤とすることもできる。発泡顆粒剤は、適切な酸性物質、炭酸塩、炭酸水素塩等を添加剤に用いることにより製造することができる。なお、発泡顆粒剤とは、水中で急速に発泡しながら溶解または分散する顆粒剤をいう。顆粒剤は、粒子の大きさを調節することにより、細粒剤とすることもできる。

[0118] (4) 散剤

散剤は、粉末状の製剤であり、通常、有効成分に賦形剤またはその他の添加剤を加えて混和し、均質とすることにより製造することができる。

[0119] (5) 経口液剤

経口液剤は、液状または流動性のある粘稠なゲル状の製剤であり、一般的に経口液剤と称されるもののほか、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤等が含まれる。経口液剤は、通常、有効成分に添加剤および精製水を加え、混和して均質に溶解、または乳化もしくは懸濁し、必要に応じて濾過することにより製造することができる。エリキシル剤とは、甘味および芳香のあるエタノールを含む澄明な液状の経口液剤をいい、通常、固形の有効成分

またはその浸出液に、エタノール、精製水、着香剤、および白糖、その他の糖類、または甘味剤を加えて溶かし、濾過またはその他の方法によって澄明な液とすることにより製造することができる。懸濁剤とは、有効成分を微細均質に懸濁した経口液剤をいい、通常、固形の有効成分に懸濁化剤またはその他の添加剤と精製水または油を加え、適切な方法で懸濁し、全体を均質とすることにより製造することができる。乳剤とは、有効成分を微細均質に乳化した経口液剤をいい、通常、液状の有効成分に乳化剤と精製水を加え、適切な方法で乳化し、全体を均質とすることにより製造することができる。なお、リモナーゼ剤とは、甘味および酸味のある澄明な液状の経口液剤をいう。

[0120] (6) シロップ剤

シロップ剤は、糖類または甘味剤を含む粘稠性のある液状または固形の製剤であり、シロップ用剤等が含まれる。シロップ剤は、通常、白糖、その他の糖類、もしくは甘味剤の溶液、または単シロップに有効成分を加えて溶解、混和、懸濁、または乳化し、必要に応じて混液を煮沸した後、熱時濾過することにより製造することができる。シロップ用剤とは、水を加えるとシロップ剤となる顆粒状または粉末状の製剤をいい、ドライシロップ剤とも称されることがある。シロップ用剤は、通常、糖類または甘味剤を添加剤として用いて、前記顆粒剤または散剤の製造手法に準じて製造することができる。

[0121] (7) 経口ゼリー剤

経口ゼリー剤は、流動性のない成形したゲル状の製剤であり、通常、有効成分に添加剤および高分子ゲル基剤を加えて混和し、適切な方法でゲル化させ一定の形状に成形することにより製造することができる。

[0122] [注射用製剤]

(1) 注射剤

注射剤は、皮下、筋肉内、または血管等の体内組織や器官に直接投与する、溶液、懸濁液、もしくは乳濁液、または用時溶解もしくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤であり、一般的に注射剤と称されるもののほか、凍結乾

乾燥注射剤、粉末注射剤、充填済みシリンジ剤、カートリッジ剤、輸液剤、埋め込み注射剤、および持続性注射剤等が含まれる。注射剤を製造する際には、通常、下記の（a）または（b）の手法：

（a）有効成分をそのまま、または有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、他の水性溶剤、または非水性溶剤等に溶解、懸濁、もしくは乳化して均質としたものを注射剤用の容器に充填して密封し、滅菌する；

（b）有効成分をそのまま、または有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、他の水性溶剤、または非水性溶剤等に溶解、懸濁、もしくは乳化して均質としたものを無菌濾過するか、無菌的に調製して均質としたものを注射剤用の容器に充填して密封する；

が用いられる。凍結乾燥注射剤は、通常、有効成分をそのまま、または有効成分および賦形剤等の添加剤を注射用水に溶解し、無菌濾過し、注射剤用の容器に充填した後に凍結乾燥するか、または専用容器で凍結乾燥した後に直接の容器に充填することにより製造することができる。粉末注射剤は、通常、無菌濾過により処理した後、晶析により得た粉末またはその粉末に滅菌処理した添加剤を加えて注射剤用の容器に充填することにより製造することができる。充填済みシリンジ剤は、通常、有効成分をそのまま、または有効成分および添加剤を用いて溶液、懸濁液、または乳濁液を調製して注射筒に充填することにより製造することができる。カートリッジ剤とは、薬液が充填されたカートリッジを専用の注射器に入れて用いる注射剤をいい、薬液が充填されたカートリッジは、通常、有効成分をそのまま、または有効成分および添加剤を用いて溶液、懸濁液、または乳濁液を調製してカートリッジに充填することにより製造することができる。輸液剤とは、静脈内に投与される通常100mL以上の注射剤をいう。埋め込み注射剤とは、長期にわたる有効成分の放出を目的として、皮下、筋肉内等に埋め込み用の器具を用いて、または手術により適用する固形またはゲル状の注射をいう。埋め込み注射剤は、通常、生分解性高分子化合物を用い、ペレット、マイクロスフェア、またはゲル状にすることにより製造することができる。持続性注射剤とは、長

期にわたる有効成分の放出を目的として、筋肉内等に適用する注射剤をいい、通常、有効成分を植物油等に溶解もしくは懸濁するか、または生分解性高分子化合物を用いたマイクロスフェアの懸濁液とすることにより製造することができる。

[0123] 本開示化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

[0124] 本開示化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本開示化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本開示化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0125] 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本開示化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

[0126] 例えば、一般式(1)で示される化合物の炎症性腸疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節剤、免疫抑制剤、抗TNF- α 抗体、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体、JAK阻害剤等が挙げられる。

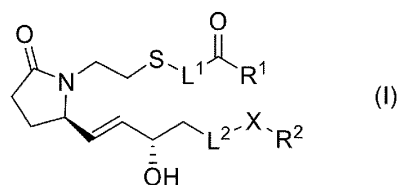
[0127] 5-アミノサリチル酸製剤としてはサラゾスルファピリジン、メサラジン等が挙げられる。

[0128] ステロイドとしてはプレドニゾロン、ベタメタゾン、ブデソニド、コルチゾール等が挙げられる。

- [0129] 免疫調節剤としてはアザチオプリン、6-メルカプトプリン等が挙げられる。
- [0130] 免疫抑制剤としてはタクロリムス、シクロスポリン等が挙げられる。
- [0131] 抗TNF- α 抗体としてはインフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ等が挙げられる。
- [0132] 抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体としてはベドリズマブ等が挙げられる。
- [0133] JAK阻害剤としてはトファシチニブ等が挙げられる。
- [0134] 一般式(1)で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。
- [0135] 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。
- [0136] また、本開示化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。
- [0137] 他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的、科学的用語、および略語は、本開示の分野に属する当業者によって普通に理解されるものと同様の意味を有する。
- [0138] また、本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得る。
- [0139] 本開示は、一態様において、下記の実施態様を提供する。

[1] 一般式(1)：

[化25]



(式中、

R¹は、(1) -OH基、(2) -NHCH₂CH₂SO₃H基、(3) -NHCH₂COOH基、または(4) -NHCH(COOH)CH₂CH₂COOH

基を表し、

L^1 は、(1) チアゾール環、または(2) C1-4アルキレンを表し、

L^2 は、(1) C3-5アルキレン、または(2) ベンゼン環を表し、

Xは、(1) $-CO-$ 、(2) $-NR^x-$ 、または(3) 硫黄原子を表し、

R^x は、(1) 水素原子または(2) C1-4アルキル基を表し、

R^2 は、(1) メチル基、(2) ベンゼン環、(3) 5-10員の複素環、(4) $-COR^{2-1}$ 基、(5) $-CO-$ (ベンゼン環)基、(6) $-CO-$ (5-10員の複素環)基、(7) $-NH-$ (ベンゼン環)基、または(8) $-OH$ 基を表し、

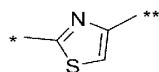
R^2 が、ベンゼン環、5-10員の複素環、 $-CO-$ (ベンゼン環)基、 $-CO-$ (5-10員の複素環)基、または $-NH-$ (ベンゼン環)基を表すとき、該ベンゼン環、または該5-10員の複素環は、1~5個の R^{2-2} で置換されていてもよく、

R^{2-1} は、(1) C1-4アルコキシ基で置換されていてもよいC1-4アルキル基、または(2) $-NH-$ (C1-4アルキル)基を表し、

R^{2-2} は、(1) ハロゲン原子、(2) C1-4アルキル基、(3) C1-4ハロアルキル基、(4) C1-4アルコキシ基、(5) C1-4ハロアルコキシ基、または(6) ベンゼン環を表す。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0140] [2] L^1 がチアゾール環であり、該チアゾール環が、

[化26]



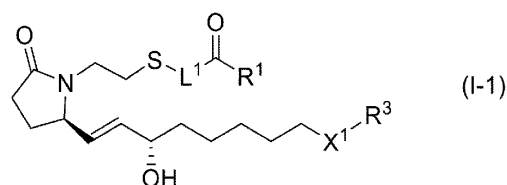
(式中、*は硫黄原子との結合部位を表し、**は $-COR^1$ との結合部位を表す。)で示される、前記[1]に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0141] [3] R^2 中の5-10員の複素環が、(1) ピリジン環、(2) ピラジン環、(3) ピリミジン環、(4) イミダゾール環、(5) チアゾール環、(

6) トリアゾール環、(7) テトラゾール環、(8) フラン環、(9) キノリン環、および(10) ピラゾール環からなる群から選択される複素環である、前記〔1〕もしくは〔2〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0142] 〔4〕 一般式 (I-1) :

[化27]



(式中、 R^3 は(1)ベンゼン環、(2)ピリジン環、(3)ピラジン環、(4)ピリミジン環、(5)イミダゾール環、(6)チアゾール環、(7)トリアゾール環、(8)テトラゾール環、(9)フラン環、(10)キノリン環、または(11)ピラゾール環を表し、

R^3 は、1~5個の R^{3-1} で置換されていてもよく、

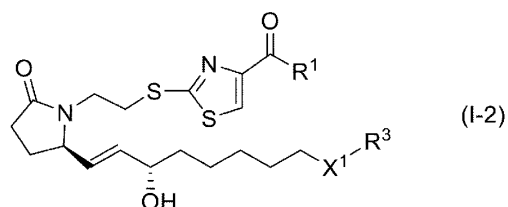
R^{3-1} は、(1)ハロゲン原子、(2)C1-4アルキル基、(3)C1-4ハロアルキル基、(4)C1-4アルコキシ基、(5)C1-4ハロアルコキシ基、または(6)ベンゼン環を表し、

X^1 は、(1) $-NR^x-$ 、または(2)硫黄原子を表し、

その他の記号は前記〔1〕または〔2〕に記載の記号と同じ意味を表す。)である、前記〔1〕もしくは〔2〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0143] 〔5〕 一般式 (I-2) :

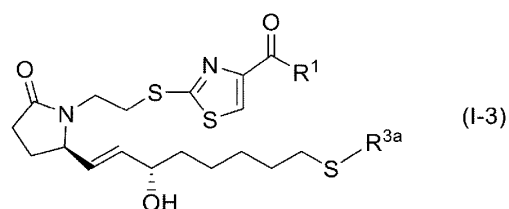
[化28]



(式中、全ての記号は前記〔４〕に記載の記号と同じ意味を表す。)である、前記〔４〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0144] 〔６〕 一般式（１－３）：

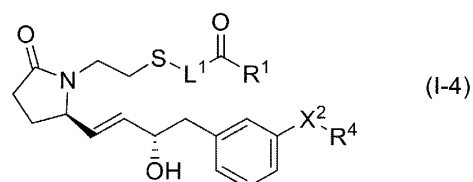
[化29]



(式中、 R^{3a} は、(１)ピリジン環、または(２)ピラジン環を表し、 R^{3a} は、１～３個の R^{3-1} で置換されていてもよく、その他の記号は前記〔１〕～〔５〕のいずれか一項に記載の記号と同じ意味を表す。)である、前記〔１〕～〔５〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0145] 〔７〕 一般式（１－４）：

[化30]



(式中、 R^4 は、(１) $-COR^{4-1}$ 基、(２) $-CO-$ (ベンゼン環) 基、(３) $-CO-$ (ピリジン環) 基、(４) $-CO-$ (ピラジン環) 基、(５) $-CO-$ (フラン環) 基、(６) $-NH-$ (ベンゼン環) 基、または(７) $-OH$ 基を表し、

R^4 が、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、 $-CO-$ (ピリジン環) 基、 $-CO-$ (ピラジン環) 基、 $-CO-$ (フラン環) 基、または $-NH-$ (ベンゼン環) 基を表すとき、該ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、またはフラン環は、１～５個の R^{4-2} で置換されていてもよく、

R^{4-1} は、(１) $C1-4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C1-4$ アル

キル基、または (2) -NH- (C 1-4 アルキル) 基を表し、

R⁴⁻²は、(1) ハロゲン原子、(2) C 1-4 アルキル基、(3) C 1-4 ハロアルキル基、(4) C 1-4 アルコキシ基、(5) C 1-4 ハロアルコキシ基、または (6) ベンゼン環を表し、

X²は、(1) -CO-、または (2) -NR^x-を表し、

その他の記号は前記〔1〕または〔2〕に記載の記号と同じ意味を表す。))

である、前記〔1〕もしくは〔2〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0146] 〔8〕 一般式 (1) で示される化合物が、

(1) 2- [(2- {(2R)-2- [(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-(2-ピリジニルチオ)-1-オクテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、

(2) 2- [(2- {(2R)-2- [(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-(2-ピラジニルチオ)-1-オクテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、

(3) 2- ({2- [(2R)-2- {(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-[メチル(フェニル)アミノ]-1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、

(4) 2- ({2- [(2R)-2- {(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-[(3-メトキシ-2-ピラジニル)チオ]-1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、

(5) 2- [(2- {(2R)-2- [(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-9-(2-ピリジニルチオ)-1-ノネン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、

(6) 4- ({2- [(2R)-2- {(1E, 3S)-4-[3-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル} -5

ーオキソー１－ピロリジニル〕エチル〕チオ〕ブタン酸、

(7) 2－〔〔〔2－〔〔2－〔〔2R〕－2－〔〔1E, 3S〕－3－ヒドロキシ－8－〔2－ピリジニルチオ〕－1－オクテンー1－イル〕－5－オキソー１－ピロリジニル〕エチル〕チオ〕－1, 3－チアゾール－4－イル〕カルボニル〕アミノ〕エタンスルホン酸、

(8) 2－〔〔〔2－〔〔2－〔〔2R〕－2－〔〔1E, 3S〕－3－ヒドロキシ－8－〔〔3－メトキシ－2－ピラジニル〕チオ〕－1－オクテンー1－イル〕－5－オキソー１－ピロリジニル〕エチル〕チオ〕－1, 3－チアゾール－4－イル〕カルボニル〕アミノ〕エタンスルホン酸、

および

(9) 2－〔〔4－〔〔2－〔〔2R〕－2－〔〔1E, 3S〕－4－〔3－〔ベンゾイルアミノ〕フェニル〕－3－ヒドロキシ－1－ブテンー1－イル〕－5－オキソー１－ピロリジニル〕エチル〕チオ〕ブタノイル〕アミノ〕エタンスルホン酸からなる群から選択される化合物である、前記〔1〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

[0147] 〔9〕 前記〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有し、さらに薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物、

[0148] 〔10〕 EP4 アゴニストである、前記〔9〕に記載の医薬組成物、

[0149] 〔11〕 EP4 受容体に関連する疾患の治療および／または予防剤である、前記〔9〕に記載の医薬組成物、

[0150] 〔12〕 EP4 受容体に関連する疾患が、免疫疾患、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、炎症性腸疾患、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショックである、前記〔11〕に記載の医薬組成物、

- [0151] [1 3] E P 4 受容体に関連する疾患が炎症性腸疾患である、前記 [1 1] に記載の医薬組成物、
- [0152] [1 4] E P 4 受容体に関連する疾患が炎症性腸疾患であり、炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎、またはクローン病である、前記 [1 1] に記載の医薬組成物、
- [0153] [1 5] 前記 [1] ～ [8] のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する、E P 4 受容体に関連する疾患の治療および／または予防剤、
- [0154] [1 6] 前記 [1] ～ [8] のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを有効成分として含有し、さらに薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を、E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療を必要とする患者に投与することを特徴とする、E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療方法、
- [0155] [1 7] E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療に使用される、前記 [1] ～ [8] のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、
- [0156] [1 8] E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、前記 [1] ～ [8] のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [0157] 以下、本開示化合物を実施例に基づいて詳細に説明するが、本開示化合物はこれらの実施例に限定されるものではない。
- [0158] [合成実施例]
- クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。
- [0159] NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示す。
- [0160] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標）を用いる

か、Chemdraw Ultra (バージョン12.0、Cambridge Soft 社製) を用いるか、または IUPAC 命名法に準じて命名したものである。

[0161] LC-MS/ELSD は、下記条件で行った。

条件；

カラム：YMC Triart C₁₈ (粒子径：1.9 × 10⁻⁶ m；カラム長：30 × 2.0 mm I.D.)；流速：1.0 mL/min；カラム温度：30℃；移動相 (A)：0.1% トリフルオロ酢酸水溶液；移動相 (B)：0.1% トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液；グラジエント (移動相 (A)：移動相 (B) の比率を記載)：[0分] 95：5；[0.1分] 95：5；[1.2分] 5：95；[1.6分] 5：95；検出器：UV (PDA)、ELSD、MS。

[0162] HPLC 保持時間は、別途記載がなければ前記 LC-MS/ELSD に記載の条件での保持時間を示す。HPLC 保持時間の箇所に示されているカッコ内の記載は、測定条件を示す。

[0163] 参考例 1：ホスホン酸ジメチル (7-ヒドロキシ-2-オキソヘプチル)

メチルホスホン酸ジメチル (CAS 番号：756-79-6、18 g) のテトラヒドロフラン (以下、THF) (120 mL) 溶液に、-78℃で *n*-ブチルリチウムの 1.59 M *n*-ヘキサン溶液 (CAS 番号：109-72-8、100 mL) を滴下し、-78℃で 1 時間攪拌した。イプシロンカプロラクトン (CAS 番号：502-44-3、8.3 g) の THF (20 mL) 溶液を -78℃で滴下し、1 時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (16.7 g、純度 79%) を得た。
TLC：R_f 0.31 (酢酸エチル：メタノール = 19：1)。

[0164] 参考例 2：エチル 2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-8-ヒドロキシ-3-オキソ-1-オクテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジ

ニル} エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート

エチル 2- ({ 2- [(2 R) - 2- (ホルミル) - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート (CAS番号: 1355026-69-5、10 g) のTHF (210 mL) 溶液に、参考例1で製造した化合物 (7.2 g)、塩化リチウム (3.9 g)、トリエチルアミン (11 mL) を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: メタノール = 50: 50: 0 → 0: 100: 0 → 0: 90: 10) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (9.1 g) を得た。

TLC: R_f 0.2 (酢酸エチル)。

[0165] 参考例3: エチル 2- [(2- { (2 R) - 2- [(1 E) - 8- { [(4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ} - 3-オキソ-1-オクテン-1-イル] - 5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート

参考例2で製造した化合物 (8 g) のジクロロメタン (56 mL) 溶液に、トリメチルアミン塩酸塩 (694 mg)、トリエチルアミン (7.6 mL)、パラトルエンスルホニルクロリド (4.5 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 80 → 0: 100) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (9.3 g) を得た。

HPLC保持時間 (分): 1.17。

[0166] 参考例4: エチル 2- [(2- { (2 R) - 2- [(1 E) - 3-ヒドロキシ-8- { [(4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ} - 1-オクテン-1-イル] - 5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] - 1, 3-

ーチアゾールー４ーカルボキシラート

参考例３で製造した化合物（２．５ｇ）のＴＨＦ（１８ｍＬ）溶液に、－１５℃で（Ｒ）－（＋）－２－メチルーＣＢＳ－オキサザボロリジンの１Ｍトルエン溶液（５ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリンボラン（０．８６ｍＬ）を加え、－１５℃で４時間撹拌した。反応混合物に水、１Ｎ塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（１．８６ｇ）をジアステレオマー混合物として得た。

TLC：R_f ０．２（酢酸エチル）。

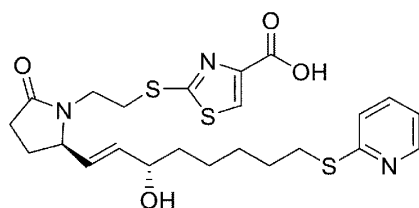
[0167] 参考例５：エチル ２－〔（２－〔（２Ｒ）－２－〔（１Ｅ）－３－ヒドロキシ－８－（２－ピリジニルチオ）－１－オクテン－１－イル〕－５－オキソ－１－ピロリジニル〕エチル）チオ〕－１，３－チアゾールー４ーカルボキシラート

参考例４で製造した化合物（１２０ｍｇ）のアセトニトリル（２．４ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（４２ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（４５ｍｇ）、２－メルカプトピリジン（ＣＡＳ番号：２６３７－３４－５、３４ｍｇ）を加え、６０℃で６時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（８７ｍｇ）をジアステレオマー混合物として得た。

HPLC保持時間（分）：０．９４。

[0168] 実施例１：２－〔（２－〔（２Ｒ）－２－〔（１Ｅ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－（２－ピリジニルチオ）－１－オクテン－１－イル〕－５－オキソ－１－ピロリジニル〕エチル）チオ〕－１，３－チアゾールー４ーカルボン酸

[化31]



参考例5で製造した化合物（86 mg）のジメトキシエタン（0.8 mL）－メタノール（0.8 mL）溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液（0.34 mL）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製することにより2種類のジアステレオマーを分離し、低極性体（70 mg）を得た。

HPLC保持時間（分）：0.83；

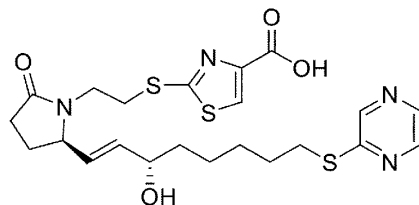
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.35, 8.23, 7.57-7.62, 7.25, 7.06, 5.74, 5.45-5.52, 4.29-4.35, 3.97-4.03, 3.79, 3.32-3.51, 3.24-3.29, 3.07-3.14, 2.18-2.43, 1.58-1.81, 1.24-1.50。

[0169] 実施例1-1～1-16：

2-メルカプトピリジンの代わりに対応するチオール化合物を用いて、参考例5→実施例1と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

[0170] 実施例1-1：2-〔（2-〔（2R）-2-〔（1E, 3S）-3-ヒドロキシ-8-（2-ピラジニルチオ）-1-オクテン-1-イル〕-5-オキソ-1-ピロリジニル〕エチル）チオ〕-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化32]

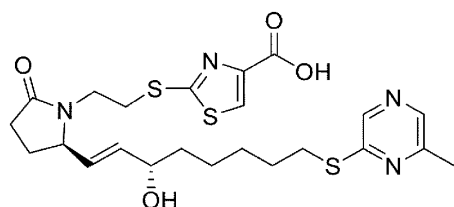


HPLC保持時間(分) : 0.923 ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.56, 8.47, 8.30, 5.66, 5.38, 4.10-4.23, 3.88, 3.67, 3.06-3.23, 2.55, 2.34-2.47, 2.07-2.32, 1.51-1.68, 1.15-1.39。

[0171] 実施例1-2 : 2- ({ 2- [(2R) - 2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-8- [(6-メチル-2-ピラジニル) チオ] -1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化33]

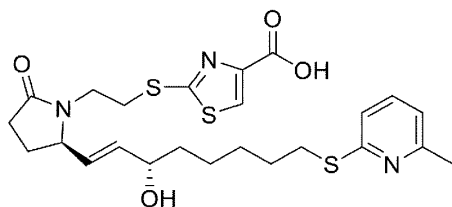


HPLC保持時間(分) : 0.956 ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.34, 8.26, 8.19, 5.67, 5.39, 4.06-4.19, 3.88, 3.61-3.73, 3.08-3.18, 2.41-2.47, 2.07-2.30, 1.48-1.68, 1.15-1.40。

[0172] 実施例1-3 : 2- ({ 2- [(2R) - 2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-8- [(6-メチル-2-ピリジニル) チオ] -1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化34]

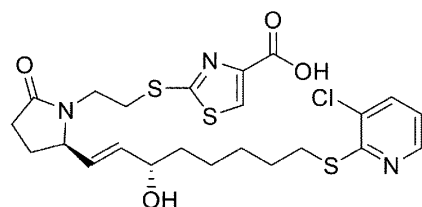


HPLC保持時間(分) : 0.827 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.22, 7.49, 7.04, 6.92, 5.74, 5.48, 4.28-4.35, 4.01, 3.78, 3.32-3.51, 3.24-3.30, 3.08, 2.45, 2.15-2.43, 1.60-1.81, 1.23-1.52。

[0173] 実施例 1-4 : 2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 8- [(3-クロロ-2-ピリジニル) チオ] - 3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル} - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化35]

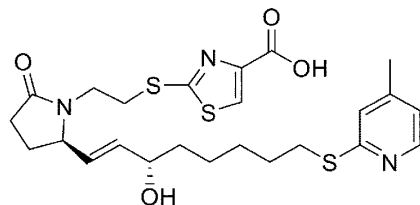


HPLC保持時間 (分) : 1.064 ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.43, 8.31, 7.83, 7.16, 5.66, 5.39, 4.72, 3.99-4.23, 3.88, 3.67, 3.07-3.22, 2.04-2.31, 1.46-1.74, 1.17-1.42。

[0174] 実施例 1-5 : 2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 3-ヒドロキシ-8- [(4-メチル-2-ピリジニル) チオ] - 1-オクテン-1-イル} - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化36]



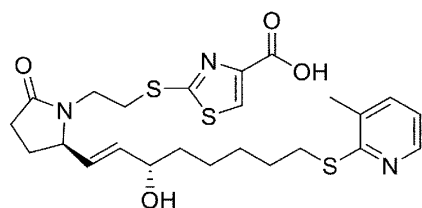
HPLC保持時間 (分) : 0.834 ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.26, 7.09, 6.91, 5.65, 5.31-5.47, 4.62-4.87, 4.15, 3.87, 3.54-3.76, 2.98-3.21, 2.03-2.28, 1.50-1.68, 1.1

4-1.39。

[0175] 実施例 1-6 : 2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 3-ヒドロキシ-8- [(3-メチル-2-ピリジニル) チオ] -1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化37]

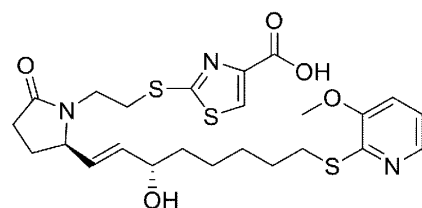


HPLC保持時間 (分) : 1. 011 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.24-8.34, 7.48, 7.02, 5.66, 5.39, 4.72, 4.09-4.20, 3.79-3.94, 3.63-3.72, 3.08-3.19, 2.05-2.31, 1.48-1.70, 1.16-1.43。

[0176] 実施例 1-7 : 2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 3-ヒドロキシ-8- [(3-メトキシ-2-ピリジニル) チオ] -1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化38]

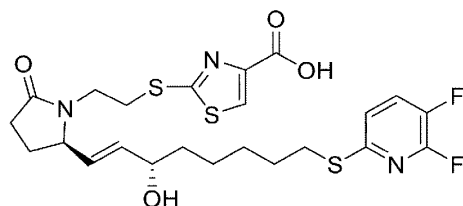


HPLC保持時間 (分) : 0. 984 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.50-13.46, 8.33, 8.03, 7.24, 7.08, 5.65, 5.38, 4.70, 4.10-4.20, 4.05-4.24, 3.85-3.92, 3.79-3.84, 3.63-3.73, 3.36-3.41, 2.98-3.23, 2.06-2.34, 1.44-1.70, 1.16-1.42。

[0177] 実施例 1-8 : 2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 8- [(5, 6-ジフルオロ-2-ピリジニル) チオ] - 3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル} - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化39]

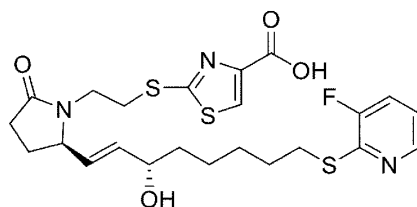


HPLC保持時間 (分) : 1.049 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.33, 7.82, 6.94, 5.66, 5.39, 4.72, 4.08-4.20, 3.89, 3.67, 3.03-3.24, 2.06-2.32, 1.53-1.69, 1.16-1.39。

[0178] 実施例 1-9 : 2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 8- [(3-フルオロ-2-ピリジニル) チオ] - 3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル} - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化40]

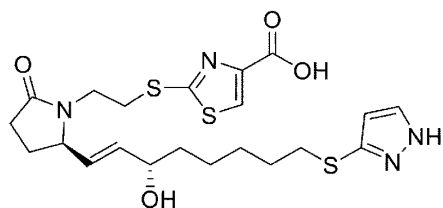


HPLC保持時間 (分) : 1.018 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.33, 7.53-7.66, 7.20, 5.65, 5.39, 4.71, 4.00-4.23, 3.88, 3.67, 3.08-3.21, 2.04-2.32, 1.47-1.75, 1.16-1.42。

[0179] 実施例 1-10 : 2- [(2- { (2 R) - 2- [(1 E, 3 S) - 3-ヒドロキシ-8- (3-ピリジニルチオ) - 1-オクテン-1-イル] - 5-

[化43]

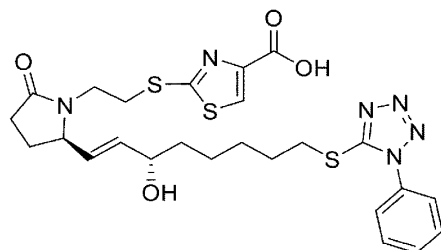


HPLC保持時間(分) : 0.882 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.31, 7.66, 6.25, 5.65, 5.38, 4.71, 3.99-4.27, 3.83-3.92, 3.66, 3.09-3.22, 2.82, 2.06-2.32, 1.58-1.69, 1.41-1.56, 1.10-1.36。

[0182] 実施例 1-13 : 2- ({ 2- [(2R)-2- { (1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8- [(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル) チオ] -1-オクテン-1-イル } -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル } チオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化44]

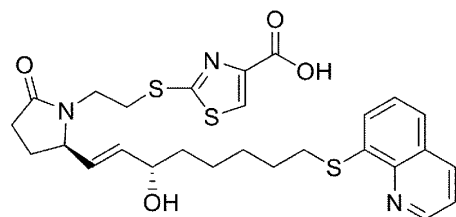


HPLC保持時間(分) : 1.008 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.30, 7.59-7.71, 5.65, 5.38, 4.72, 4.00-4.24, 3.87, 3.62-3.71, 3.11-3.19, 2.05-2.30, 1.58-1.80, 1.16-1.41。

[0183] 実施例 1-14 : 2- [(2- { (2R)-2- [(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8- (8-キノリニルチオ) -1-オクテン-1-イル] -5-オキソ-1-ピロリジニル } エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化45]

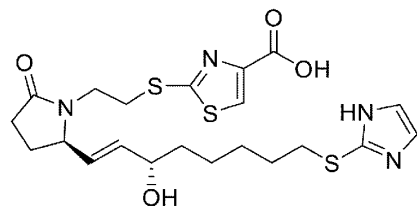


HPLC保持時間(分) : 0.969 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.88, 8.28-8.38, 7.70, 7.49-7.60, 5.66, 5.38, 4.73, 4.00-4.24, 3.90, 3.62-3.71, 3.09-3.19, 2.97-3.04, 2.04-2.30, 1.52-1.77, 1.21-1.48。

[0184] 実施例1-15 : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-(1H-イミダゾール-2-イルチオ)-1-オクテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化46]

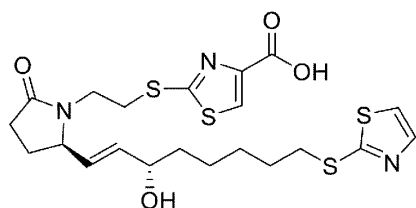


HPLC保持時間(分) : 0.721 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.33, 7.03, 5.63, 5.38, 4.55-4.90, 4.09-4.18, 3.81-3.89, 3.66, 3.07-3.14, 2.93, 2.06-2.30, 1.55-1.70, 1.39-1.55, 1.21-1.35。

[0185] 実施例1-16 : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-(1, 3-チアゾール-2-イルチオ)-1-オクテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化47]

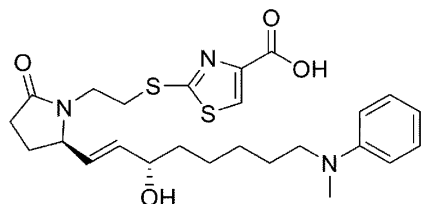


HPLC保持時間（分）：0.947；

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.77-13.47, 8.35, 7.71, 7.64, 5.65, 5.39, 4.71, 4.11-4.19, 3.83-3.92, 3.65-3.72, 3.08-3.21, 2.53-2.60, 2.05-2.31, 1.54-1.73, 1.15-1.40。

[0186] 実施例2：2-（{2-〔（2R）-2-〔（1E，3S）-3-ヒドロキシ-8-〔メチル（フェニル）アミノ〕-1-オクテン-1-イル〕-5-オキソ-1-ピロリジニル〕エチル}チオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

[化48]



2-メルカプトピリジンの代わりにN-メチルアニリンを用いて、参考例5→実施例1と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.69（クロロホルム：メタノール＝4：1）；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.14, 7.14-7.21, 6.75-6.80, 6.68, 5.67-5.77, 5.39-5.51, 4.26-4.34, 3.98, 3.72-3.81, 3.39-3.48, 2.91, 2.16-2.40, 1.69-1.80, 1.35-1.55, 1.21-1.35。

[0187] 参考例6：エチル 2-〔（2-〔（2R）-2-〔（1E，3S）-8-（アセチルチオ）-3-〔ジメチル（2-メチル-2-プロパニル）シリ

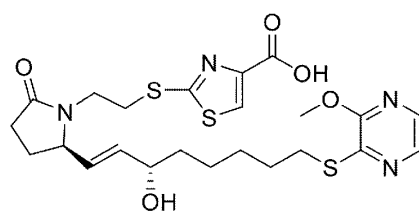
ル] オキシ} - 1 - オクテン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル
} エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラート

参考例 4 で製造した化合物 (133 mg) の DMF (2.6 mL) 溶液に、イミダゾール (23 mg)、t-ブチルジメチルシリルクロリド (37 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さのジメチルアセトアミド (1.3 mL) 溶液にチオ酢酸カリウム (CAS 番号: 10387-40-3、28 mg) を加え、60℃で 30 分攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (91 mg) を得た。

HPLC 保持時間 (分): 1.491。

[0188] 実施例 3: 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - { (1 E, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - [(3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) チオ] - 1 - オクテン - 1 - イル} - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル} チオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

[化 49]



参考例 6 で製造した化合物 (30 mg) のエタノール (0.9 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (14 mg)、炭酸カリウム (10 mg)、2-ブromo-3-メトキシピラジン (CAS 番号: 1209905-41-8、10 mg) を加え、60℃で一昼夜攪拌した。反応混合液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ

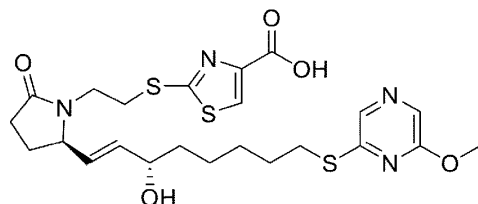
液を減圧濃縮した。得られた残さのTHF（0.2 mL）溶液に1 N テトラブチルアンモニウムフルオリド（0.2 mL）溶液を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応混合液にメタノール（0.5 mL）、2 N 水酸化ナトリウム水溶液（0.2 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製することにより2種類のジアステレオマーを分離し、低極性体（17 mg）を得た。

HPLC保持時間（分）：1.01；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 8.09, 7.94, 7.75, 5.76, 5.58, 4.10-4.17, 4.02, 3.78, 3.41-3.55, 3.29-3.36, 3.13-3.18, 2.19-2.57, 1.74, 1.34-1.54。

[0189] 実施例3-1：2-（{2-〔（2R）-2-〔（1E，3S）-3-ヒドロキシ-8-〔（6-メトキシ-2-ピラジニル）チオ〕-1-オクテン-1-イル〕-5-オキソ-1-ピロリジニル〕エチル}チオ）-1，3-チアゾール-4-カルボン酸

[化50]



2-ブロモ-3-メトキシピラジンの代わりに2-ブロモ-6-メトキシピラジンを用いて、実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC保持時間（分）：0.476；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 8.24-8.35, 8.11, 7.95, 5.66, 5.38, 4.06-4.23, 3.86-3.94, 3.50-3.77, 2.97-3.24, 2.65, 2.06-2.33, 1.51-1.69, 1.14-1.40。

[0190] 参考例7：ホスホン酸ジメチル（6-ヒドロキシ-2-オキソヘキシル）

イプシロンカプロラク톤の代わりにデルタバレロラクトン（CAS番号

: 542-28-9) を用いて、参考例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

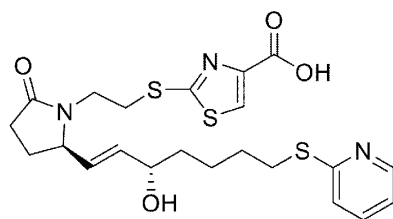
TLC: R_f 0.3 (酢酸エチル: メタノール = 20:1)。

[0191] 実施例 4-1 ~ 4-4:

参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 7 で製造した化合物を用い、2-メルカプトピリジンの代わりに相当するチオール化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

[0192] 実施例 4-1: 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-7-(2-ピリジニルチオ)-1-ヘプテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

[化51]

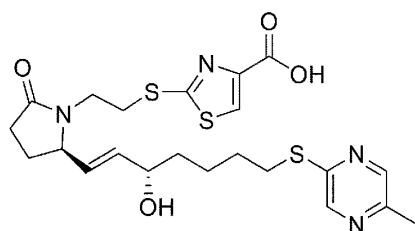


TLC: R_f 0.29 (メタノール: クロロホルム: 酢酸 = 1:8:0.1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.52, 8.25, 8.15, 7.76, 7.58-7.46, 5.74, 5.50, 4.36-4.25, 4.10-3.97, 3.87-3.73, 3.46, 3.40-3.20, 2.48-2.13, 1.87-1.64, 1.63-1.37。

[0193] 実施例 4-2: 2-({2-[(2R)-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-7-[(5-メチル-2-ピラジニル)チオ]-1-ヘプテン-1-イル}-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

[化52]

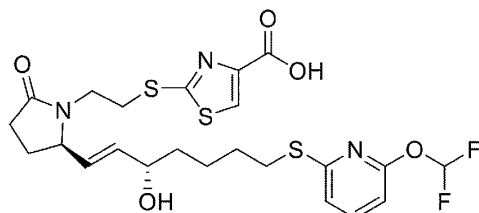


HPLC保持時間(分) : 0.91 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.38, 8.27, 8.01, 5.81, 5.54, 4.08-4.19, 3.63-3.73, 3.35-3.50, 3.27, 3.04-3.15, 2.49, 2.28-2.47, 2.19-2.27, 1.57-1.82, 1.33-1.56, 0.96。

[0194] 実施例4-3 : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-7-{[6-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジニル]チオ}-3-ヒドロキシ-1-ヘプテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化53]

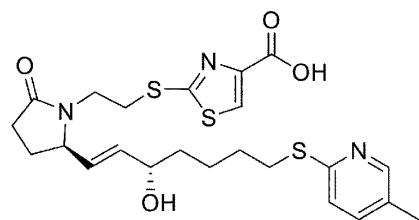


HPLC保持時間(分) : 1.04 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.92, 7.28-7.75, 7.02, 6.58-6.61, 5.73, 5.43-5.52, 4.58, 4.29-4.42, 3.95-4.08, 3.73-3.88, 3.40-3.52, 3.33-3.36, 2.10-2.42, 1.58-1.78, 1.37-1.55, 1.29。

[0195] 実施例4-4 : 2-({2-[(2R)-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-7-[(5-メチル-2-ピリジニル)チオ]-1-ヘプテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化54]



HPLC保持時間(分) : 0.894 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.23, 8.21, 7.46, 7.16, 5.73, 5.48, 4.28
-4.34, 4.01, 3.80, 3.39-3.54, 3.32-3.37, 3.07, 2.17-2.43, 1.60-1.81,
1.35-1.54。

[0196] 参考例8 : ホスホン酸ジメチル (8 - { [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ} - 2 - オキソオクチル)

イプシロンカプロラク톤の代わりに7 - { [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ} ヘプタン酸メチル (CAS番号 : 181274-06-6) を用いて、実施例1と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.4 (酢酸エチル)。

[0197] 参考例9 : エチル 2 - [(2 - { (2R) - 2 - [(1E) - 9 - { [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ} - 3 - ヒドロキシ - 1 - ノネン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル} エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラート

参考例1で製造した化合物の代わりに参考例8で製造した化合物を用いて、参考例2→参考例4と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

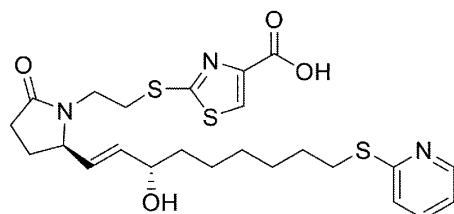
HPLC保持時間(分) : 1.413。

[0198] 参考例10 : エチル 2 - [(2 - { (2R) - 2 - [(1E) - 3 - アセトキシ - 9 - ヒドロキシ - 1 - ノネン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル} エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラート

参考例 9 で製造した化合物 (360 mg) のピリジン (3.6 mL) 溶液に、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (7.7 mg)、無水酢酸 (77 mg) を加え、反応混合物を室温で一昼夜攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をエタノール (3.6 mL) に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物 (17 mg) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (265 mg) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1.091。

[0199] 実施例 5 : 2 - [(2 - { (2R) - 2 - [(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-9 - (2-ピリジニルチオ) - 1-ノネン-1-イル] - 5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸
[化55]



参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 10 で製造した化合物を用いて、参考例 3 → 参考例 5 → 実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

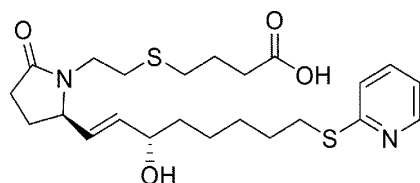
HPLC 保持時間 (分) : 0.985 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.41, 8.30, 7.59-7.64, 7.26, 7.08, 5.65, 5.38, 4.71, 4.09-4.20, 3.78-3.94, 3.67, 3.06-3.17, 2.05-2.31, 1.53-1.67, 1.13-1.38。

[0200] 実施例 6 : 4 - [(2 - { (2R) - 2 - [(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ

シー 8 - (2-ピリジニルチオ) - 1-オクテン-1-イル] - 5-オキソ
- 1-ピロリジニル} エチル) チオ] ブタン酸

[化56]



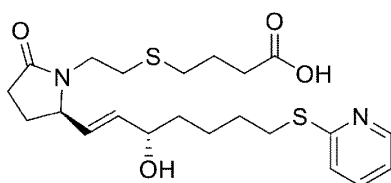
エチル 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - (ホルミル) - 5 - オキソ - 1 -
ピロリジニル] エチル } チオ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラ-
トの代わりにブチル 4 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - ホルミル - 5 - オキソ
- 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) ブタン酸 (C A S 番号 : 1 3 6 5 3 9
3 - 2 1 - 0) を用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施
例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合
物を得た。

H P L C 保持時間 (分) : 0 . 8 4 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.43-8.46, 7.51, 7.21, 7.01, 5.76, 5.54,
4.10-4.21, 3.53-3.65, 3.12-3.23, 2.64-2.72, 2.34-2.62, 2.19-2.30,
1.86-1.94, 1.70-1.78, 1.40-1.60.

[0201] 実施例 7 : 4 - [(2 - { (2 R) - 2 - [(1 E , 3 S) - 3 - ヒドロキ
シー 7 - (2 - ピリジニルチオ) - 1 - ヘプテン-1-イル] - 5 - オキソ
- 1 - ピロリジニル } エチル) チオ] ブタン酸

[化57]



エチル 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - (ホルミル) - 5 - オキソ - 1 -
ピロリジニル] エチル } チオ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラ-

トの代わりにブチル 4-({2-[(2R)-2-ホルミル-5-オキソ-1-ピロリジニル]エチル}チオ)ブタン酸(CAS番号:1365393-21-0)を用い、参考例1で製造した化合物の代わりに参考例7で製造した化合物を用いて、参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→実施例1と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。

HPLC保持時間(分):0.817;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.45, 7.51, 7.21, 7.02, 5.75, 5.53, 4.09-4.22, 3.66, 3.07-3.20, 2.70, 2.34-2.63, 2.20-2.29, 1.85-2.02, 1.71-1.81, 1.42-1.65。

[0202] 参考例11:メチル [3-(2-{[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}エチル)フェニル]アセタート

2-(3-(ヒドロキシエチル)フェニル)酢酸メチル(CAS番号:1260900-49-9、1g)のDMF(10mL)溶液に、イミダゾール(490mg)、t-ブチルジメチルシリルクロリド(1.05g)を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0→10:90)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(1.5g)を得た。

TLC:Rf 0.5(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)。

[0203] 参考例12:ホスホン酸ジメチル {3-[3-(2-{[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}エチル)フェニル]-2-オキソプロピル}

イプシロンカプロラク톤の代わりに参考例11で製造した化合物(1g)を用いて、参考例1と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物(1g)を得た。

TLC:Rf 0.43(ヘキサン:酢酸エチル=33:67);

[0204] 参考例 13 : 4 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - { (1 E , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 - ブテン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) ブタン酸

エチル 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - (ホルミル) - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラートの代わりにブチル 4 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - ホルミル - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) ブタン酸を用い、参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 12 で製造した化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 4 → 参考例 10 → 実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.824 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.27-7.31, 7.06-7.14, 5.81, 5.58, 4.36-4.47, 4.05-4.17, 3.87, 3.46-3.57, 3.10, 2.83-2.91, 2.73-2.82, 2.60-2.69, 2.31-2.58, 2.18-2.28, 1.87, 1.67-1.79, 1.13-1.34, 0.73-0.94。

[0205] 参考例 14 : 3 - { 2 - [メトキシ (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - N - フェニルベンズアミド

[3 - (フェニルカルバモイル) フェニル] 酢酸 (CAS 番号 : 50961-58-5、1.1g) のアセトニトリル (35mL) 溶液に、EDCI-HCl (1g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (526mg)、トリエチルアミン (1.3mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 → 34 : 66) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (750mg) を得た。

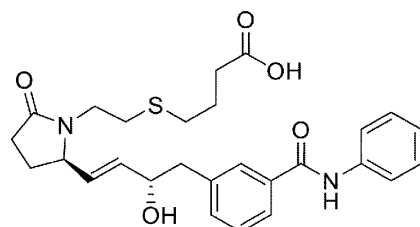
HPLC 保持時間 (分) : 0.974。

[0206] 参考例 15 : ホスホン酸ジメチル { 2 - オキソ - 3 - [3 - (フェニルカルバモイル) フェニル] プロピル }

参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 4 で製造した化合物を用いて、参考例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.923。

[0207] 実施例 8 : 4 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - { (1 E , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [3 - (フェニルカルバモイル) フェニル] - 1 - ブテン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) ブタン酸
[化58]



エチル 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - (ホルミル) - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラートの代わりにブチル 4 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - ホルミル - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) ブタン酸を用い、参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 5 で製造した化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 4 → 実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.939 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.73-7.85, 7.66-7.72, 7.40-7.49, 7.33-7.40, 7.12-7.17, 5.74-5.83, 5.38-5.46, 4.90-5.07, 4.38-4.45, 4.13-4.22, 4.10, 3.43-3.65, 3.32-3.41, 2.85-3.07, 2.70-2.82, 2.44-2.67, 2.17-2.41, 2.00, 1.76-1.87, 1.58-1.74, 1.21-1.36, 0.93。

[0208] 参考例 1 6 : [3 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - オキソプロピル] ホスホン酸ジメチル

イプシロンカプロラク톤の代わりに N - メトキシ - N - メチル - 2 - (

3-ニトロフェニル) アセトアミド (CAS 番号: 1036397-64-4) を用いて、参考例1と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル)。

[0209] 参考例17: ブチル 4-[(2-{(2R)-2-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-(3-ニトロフェニル)-1-ブテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] ブタン酸エステル

エチル 2-({2-[(2R)-2-(ホルミル)-5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートの代わりにブチル 4-({2-[(2R)-2-ホルミル-5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) ブタン酸を用い、参考例1で製造した化合物の代わりに参考例16で製造した化合物を用いて、参考例2→参考例4と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC保持時間(分): 1.137。

[0210] 参考例18: ブチル 4-[(2-{(2R)-2-[(1E)-3-アセトキシ-4-(3-ニトロフェニル)-1-ブテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] ブタン酸エステル

参考例17で製造した化合物(260mg)のジクロロメタン(2.7mL)溶液に、塩化アセチル(86mg)、トリエチルアミン(0.23mL)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(6.6mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=20:80)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(200mg)を得た。

TLC: Rf 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル=20:80)。

[0211] 参考例19: ブチル 4-[(2-{(2R)-2-[(1E)-3-アセ

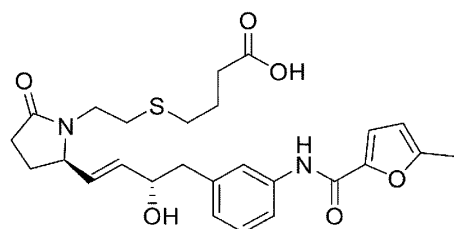
トキシ-4-(3-アミノフェニル)-1-ブテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] ブタン酸エステル

参考例 18 で製造した化合物 (278 mg) のメタノール (11 mL) 溶液に、水 (1 mL)、THF (2.1 mL)、塩化アンモニウム (500 mg)、亜鉛粉末 (611 mg) を加え、65℃で15時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=80：20：0→0：100：0→0：90：10) で精製した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィーで精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (32 mg) を得た。

TLC : R_f 0.22 (ヘキサン：酢酸エチル=20：80)。

[0212] 実施例 9 : 4-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-{3-[(5-メチル-2-フロイル) アミノ]}フェニル}-1-ブテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] ブタン酸

[化59]



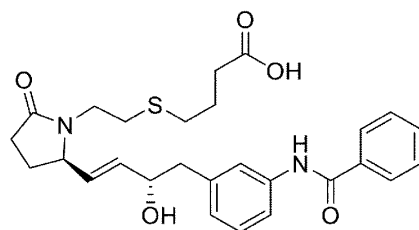
参考例 19 で製造した化合物 (25 mg) の DMF (0.2 mL) 溶液に、5-メチル-2-フランカルボン酸 (CAS 番号：1917-13-2、9.6 mg)、トリエチルアミン (0.014 mL)、HATU (25 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.13 mL) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応混合物に2N 塩酸水溶液 (0.25 mL)、ジメチルスルホキシド (0.1 mL) を加えた。

反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製することにより2種類のジアステレオマーを分離し、低極性体（16mg）を得た。

HPLC保持時間（分）：0.908；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 9.91, 7.54-7.61, 7.19-7.27, 6.91, 6.31, 5.64-5.78, 5.31, 5.02, 4.17-4.27, 4.04, 2.74-2.83, 2.58-2.72, 2.42-2.47, 2.36-2.41, 2.07-2.29, 1.69, 1.41-1.62。

[0213] 実施例10：4-（{2-[(2R)-2-（{1E, 3S）-4-〔3-（ベンゾイルアミノ）フェニル〕-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル}]-5-オキソ-1-ピロリジニル〕エチル}チオ）ブタン酸
[化60]



5-メチル-2-フランカルボン酸の代わりに安息香酸を用いて、実施例9と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC保持時間（分）：0.929；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 11.92-12.33, 10.17, 7.93-7.97, 7.50-7.66, 7.24, 6.94, 5.69, 5.32, 5.02, 4.23, 4.00-4.07, 2.74-2.83, 2.60-2.74, 2.37-2.48, 2.07-2.33, 1.52-1.76。

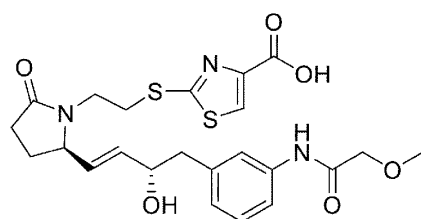
[0214] 実施例10-1～10-4：

ブチル 4-（{2-[(2R)-2-ホルミル-5-オキソ-1-ピロリジニル〕エチル}チオ）ブタン酸の代わりにエチル 2-（{2-[(2R)-2-（ホルミル）-5-オキソ-1-ピロリジニル〕エチル}チオ）-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートを用い、5-メチル-2-フランカルボン酸の代わりに対応するカルボン酸化合物を用いて、参考例17

→参考例 18→参考例 19→実施例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

[0215] 実施例 10-1 : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-{3-[(メトキシアセチル)アミノ]フェニル}-1-ブテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化61]

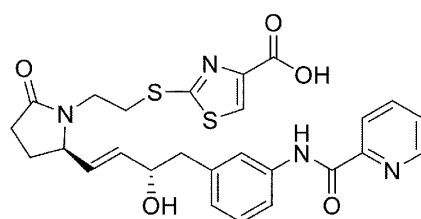


HPLC保持時間(分) : 0.812 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.21, 7.42-7.47, 7.22, 6.93, 5.69, 5.29-5.37, 4.27-4.35, 4.15-4.26, 3.98-4.04, 3.70-3.77, 3.52-3.63, 3.43-3.46, 2.82-2.95, 2.65, 2.11-2.36, 1.84-1.89, 1.62-1.72。

[0216] 実施例 10-2 : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-{3-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]フェニル}-1-ブテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化62]



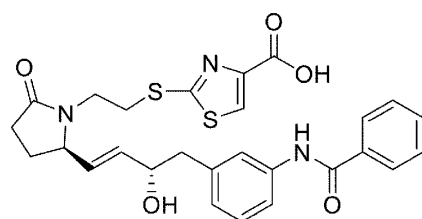
HPLC保持時間(分) : 0.903 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.66, 8.16-8.20, 7.99, 7.63-7.67, 7.57, 7.29, 6.98, 5.74, 5.32-5.40, 4.32-4.39, 4.19-4.27, 3.52-3.65, 2.88-3.

01, 2.72, 2.11-2.35, 1.64-1.72。

[0217] 実施例 10-3 : 2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 4- [3- (ベンゾイルアミノ) フェニル] - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル } - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル } チオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化63]

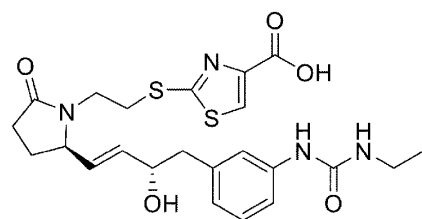


HPLC保持時間 (分) : 0.943 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.32, 8.08, 8.02, 7.87-7.94, 7.82, 7.44-7.57, 7.27-7.37, 6.94-7.00, 5.76-5.87, 5.51, 4.43, 4.08-4.17, 3.57-3.68, 3.14-3.42, 3.06-3.12, 2.75-2.90, 2.28-2.44, 2.15-2.25, 1.68-1.77, 1.49-1.67, 1.26-1.37。

[0218] 実施例 10-4 : 2- [(2- { (2 R) - 2- [(1 E, 3 S) - 4- { 3- [(エチルカルバモイル) アミノ] フェニル } - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] - 5-オキソ-1-ピロリジニル } エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

[化64]



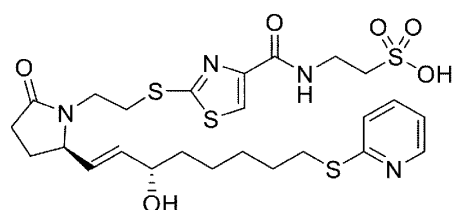
HPLC保持時間 (分) : 0.943 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.32, 8.08, 8.02, 7.87-7.94, 7.82, 7.44-7.57, 7.27-7.37, 6.94-7.00, 5.76-5.87, 5.51, 4.43, 4.08-4.17, 3.57-

3.68, 3.14-3.42, 3.06-3.12, 2.75-2.90, 2.28-2.44, 2.15-2.25, 1.68-1.77, 1.49-1.67, 1.26-1.37。

[0219] 実施例 11 : 2-[(2-[(2-[(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-(2-ピリジニルチオ)-1-オクテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ]-1, 3-チアゾール-4-イル} カルボニル) アミノ] エタンスルホン酸

[化65]



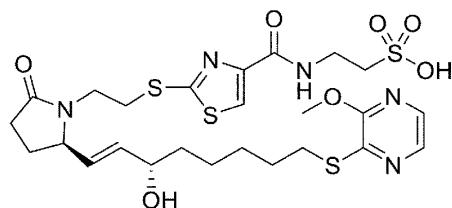
実施例 1 で製造した化合物 (27 mg) の DMF (0.3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.02 mL)、タウリン (CAS 番号 : 107-35-7、10 mg)、HATU (22 mg) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (14 mg) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.786 ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 8.27-8.47, 8.01, 7.54-7.72, 7.33-7.51, 5.50, 5.43, 4.22-4.34, 3.88-4.02, 3.67-3.73, 3.53-3.66, 3.31, 3.04-3.16, 2.02-2.41, 1.15-1.77, 1.07。

[0220] 実施例 12 : 2-([2-([2-[(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-[(3-メトキシ-2-ピラジニル) チオ]-1-オクテン-1-イル]-5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル) チオ)-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル) アミノ) エタンスルホン酸

[化66]



実施例3で製造した化合物（540mg）のDMF（5.4mL）溶液に、トリエチルアミン（0.56mL）、タウリン（188mg）、HATU（419mg）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（210mg）を得た。

HPLC保持時間（分）：0.844；

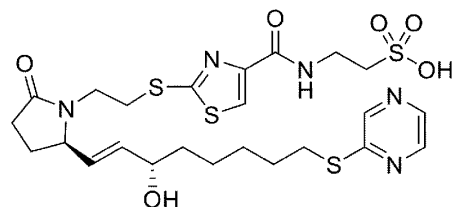
$^1\text{H-NMR}$ （ D_2O ）： δ 7.96, 7.85, 7.67, 5.55, 5.41, 4.23-4.29, 3.95-4.01, 3.88, 3.70, 3.59, 3.26, 3.07-3.15, 2.96, 2.24-2.37, 2.10-2.20, 1.63-1.73, 1.40-1.56, 1.23-1.37, 1.05。

[0221] 実施例12-1～12-6：

実施例1で製造した化合物の代わりに対応する前記した実施例化合物を用いて、実施例11と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

実施例12-1：2-〔（{2-〔（2-〔（2R）-2-〔（1E, 3S）-3-ヒドロキシ-8-（2-ピラジニルチオ）-1-オクテン-1-イル〕-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル）チオ〕-1, 3-チアゾール-4-イル} カルボニル）アミノ〕エタンスルホン酸

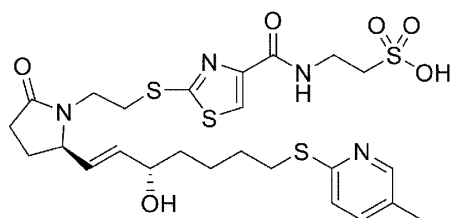
[化67]



HPLC保持時間 (分) : 0.855 :

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 8.27–8.47, 8.01, 7.54–7.72, 7.33–7.51, 5.50, 5.43, 4.22–4.34, 3.88–4.02, 3.67–3.73, 3.53–3.66, 3.31, 3.04–3.16, 2.02–2.41, 1.15–1.77, 1.07.

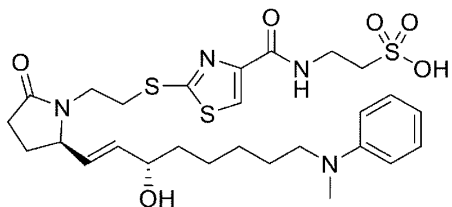
[0222] 実施例 1 2-2 : 2- ({ [2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E , 3 S
) - 3-ヒドロキシ-7- [(5-メチル-2-ピリジニル) チオ] -1-
ヘプテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) -
1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} アミノ) エタンスルホン酸
 [化68]



HPLC保持時間 (分) : 0.801 ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 8.20, 8.00, 7.84, 7.46, 5.49-5.57, 5.40, 4.27, 3.97, 3.62-3.74, 3.34, 3.13-3.24, 2.99-3.11, 2.21-2.38, 2.04-2.17, 1.50-1.71, 1.44, 1.11-1.32.

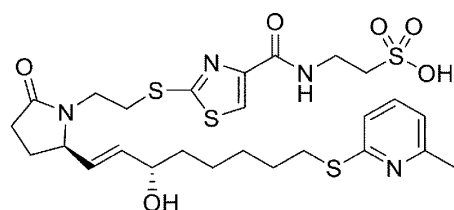
[0223] 実施例 1 2-3 : 2- ({ [2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E , 3 S
) - 3-ヒドロキシ-8- [メチル (フェニル) アミノ] - 1-オクテン-
1-イル} - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) - 1, 3-チ
アゾール-4-イル] カルボニル} アミノ) エタンスルホン酸
 [化69]



HPLC保持時間 (分) : 0.745 ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 7.99, 7.51, 7.44, 5.44, 5.35, 4.20-4.30, 3.81-3.92, 3.66-3.72, 3.56-3.65, 3.44, 3.24-3.33, 2.95-3.16, 2.25, 2.03-2.16, 1.59-1.71, 1.30, 1.04-1.16, 0.82-1.00。

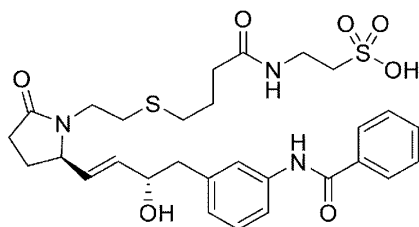
[0224] 実施例 12-4 : 2-({[2-({2-[(2R)-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-[(6-メチル-2-ピリジニル)チオ]-1-オクテン-1-イル}-5-オキソ-1-ピロリジニル]エチル}チオ)-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)エタンスルホン酸
[化70]



HPLC保持時間(分) : 0.755 ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 7.95-8.03, 7.46, 7.28, 5.52, 5.41, 4.27, 3.97, 3.70, 3.56-3.65, 3.31, 3.05-3.17, 2.53, 2.22-2.39, 2.12, 1.69, 1.55, 1.36-1.46, 1.16-1.36, 1.01-1.11。

[0225] 実施例 12-5 : 2-{[4-({2-[(2R)-2-{(1E, 3S)-4-[3-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル}-5-オキソ-1-ピロリジニル]エチル}チオ)ブタノイル]アミノ}エタンスルホン酸
[化71]

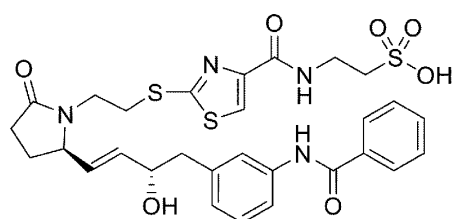


HPLC保持時間(分) : 0.81 ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 7.81, 7.54-7.62, 7.47-7.53, 7.31-7.39, 7.07,

5.65, 5.31, 4.39, 4.09, 3.42, 3.22-3.29, 2.99-3.07, 2.94, 2.73, 2.51-2.58, 2.25-2.36, 2.03-2.20, 1.44-1.67。

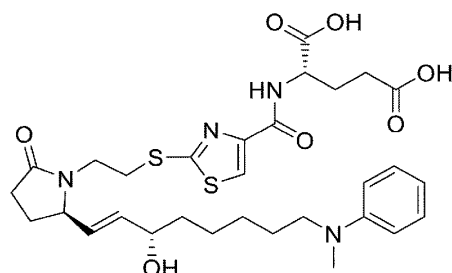
[0226] 実施例 1 2-6 : 2- ({ [2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E , 3 S) - 4- [3- (ベンゾイルアミノ) フェニル] - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル } - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル } チオ) - 1 , 3-チアゾール-4-イル] カルボニル } アミノ) エタンスルホン酸
[化72]



HPLC保持時間 (分) : 0.836 ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 7.89, 7.71, 7.49-7.52, 7.41, 7.28-7.34, 6.98-7.05, 5.55-5.64, 5.23-5.33, 4.31-4.43, 4.06-4.18, 3.63, 3.39-3.50, 3.11, 3.03, 2.59-2.75, 2.13-2.35, 1.97-2.10, 1.53-1.69。

[0227] 実施例 1 3 : (2 S) - 2- ({ [2- ({ 2- [(2 R) - 2- { (1 E , 3 S) - 3-ヒドロキシ-8- [メチル (フェニル) アミノ] - 1-オクテン-1-イル } - 5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル } チオ) - 1 , 3-チアゾール-4-イル] カルボニル } アミノ) ペンタン二酸
[化73]



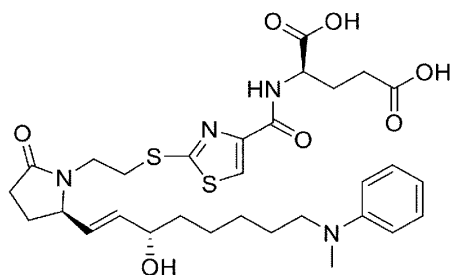
実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 2 で製造した化合物を用い、
タウリンの代わりに L-グルタミン酸を用いて、実施例 1 1 と同様の目的の

操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC保持時間(分) : 0.808 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.03-8.11, 7.17, 6.76, 6.66, 5.66-5.74, 5.49, 4.60, 4.24-4.31, 4.01, 3.86, 3.42-3.51, 2.86-2.92, 2.28-2.48, 2.14-2.26, 1.75, 1.34-1.62, 1.22-1.34。

[0228] 実施例14 : (2R)-2-({[2-({2-[(2R)-2- { (1E, 3S)-3-ヒドロキシ-8-[メチル(フェニル)アミノ]-1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル]エチル} チオ)-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン二酸
[化74]



実施例1で製造した化合物の代わりに実施例2で製造した化合物を用い、タウリンの代わりにD-グルタミン酸を用いて、実施例11と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC保持時間(分) : 0.802 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.10, 8.03-8.07, 7.17, 6.73-6.78, 6.66, 5.68-5.75, 5.48, 4.60, 4.25-4.32, 4.00, 3.85, 3.40-3.53, 2.89-2.92, 2.27-2.48, 2.14-2.25, 1.75, 1.34-1.60, 1.22-1.33。

[0229] 薬理実施例1 : 各種ヒトプロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性の測定

各種ヒトプロスタノイド受容体をそれぞれ強制発現させたCHO細胞又はChem1細胞(EP1-CHO、EP2-CHO、EP3-Chem1、EP4-CHOおよびIP-CHO)を用いて、EP1およびEP3については細胞内カルシウム濃度、EP2、EP4およびIPについては細胞内サ

イクリックAMP（以下、cAMPと略記する。）産生量を指標に、各種プロスタノイド受容体に対する被験化合物のアゴニスト活性を検討した。

[0230] <化合物処理>

被験化合物および対照物質（PGE2およびイロプロスト）は、ジメチルスルホキシド（DMSO）にて溶解し、10mmol/L溶液を調製した。調製した10mmol/L溶液は、使用時に解凍し、DMSOを用いて段階希釈を行い、測定用緩衝溶液1（1w/v% ヒト血清アルブミン（Sigma社）、2μmol/L インドメタシン（Sigma社）、2.5mmol/L プロベネシドおよび10mmol/L HEPES-NaOH（pH7.4）を含有したハンス液（Hank's balanced salt solution）（Thermofischer scientific社））もしくは測定用緩衝溶液2（0.1w/v% ヒト血清アルブミン、2μmol/L ジクロフェナク（Sigma社）および1mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチン（Sigma社）を含有したD-PBS（ナカライテスク社））にて希釈して実験に供した。

[0231] <アゴニスト活性測定>

（1）EP1およびEP3活性測定（細胞内カルシウム濃度測定）

細胞内カルシウム濃度は、Calcium 6 Assay Kit（モレキュラーデバイス社）を用いて測定した。EP1-CHOおよびEP3-Chem1は、測定の前日に、凍結細胞を解凍し、非働化（56℃、30分）した9.8vol% FBS（Thermofischer scientific社）およびペニシリナーstreptomycin（ナカライテスク社）を含むHam's F-12培地（Thermofischer scientific社）を用いて懸濁し、96穴UVプレートに1ウェルあたり 1.0×10^5 個の細胞数となるよう播種し、5%CO₂存在下、37℃で静置培養した。測定日に、培地を除き、測定用緩衝液1で溶解したCalcium指示溶液を120μL加え、約1時間室温・遮光下にてインキュベーションした。1時間のインキュベーション後に、96穴UVプレートを蛍光分

光光度計（FDSS-7000、浜松ホトニクス社）にセットし、細胞内カルシウム濃度の測定をした。種々の濃度のアゴニストを含む測定用緩衝溶液1を30 μ L添加し、反応させた。細胞内カルシウム濃度測定は、細胞に480 nmの励起光を照射し、540 nmの蛍光強度を測定することで行った。

[0232] (2) EP2、EP4およびIPアゴニスト活性測定（cAMP濃度の測定）

EP2-CHO、EP4-CHOおよびIP-CHOは、測定日に、凍結細胞を解凍し、2 μ mol/L ジクロフェナクを含有したD-PBSにて懸濁し、500 g、3分間室温で遠心分離した後、上清を除去した。測定用緩衝溶液2にて懸濁し、384穴プレートに1ウェル当たり2.0 $\times 10^5$ 個（EP2）、5.0 $\times 10^4$ 個（EP4）および1.0 $\times 10^5$ 個（IP）の細胞数となるように10 μ Lずつ分注した。種々の濃度のアゴニストを含む測定用緩衝溶液2を20 μ L添加し、室温で1時間反応させた。cAMP濃度の測定は、cAMP HTRF HiRangeキット（CIS bio International社）を用いて行った。キット説明書のTwo step protocolに従い、ライシス緩衝液（Lysis Buffer）にて希釈したcAMP-D2およびクリプターゼ（Cryptase）を5 μ Lずつ添加し、1時間室温にてインキュベーションした。1時間のインキュベーション後に、Synergy Neo（Bio teck社）を用いて340 nmにて励起した時の620 nmおよび660 nmにおける時間分解蛍光を測定し、その比（TRF ratio）を求めることで、検量線よりcAMP濃度を算出した。

[0233] <結果>

以上の方法を用いて本開示化合物の各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性を測定した。EP4受容体に対するアゴニスト活性（EC₅₀値）の測定結果を表1に、EP1、EP2、EP3およびIP受容体に対するアゴニスト活性（EC₅₀値）の測定結果を表2に示す。表中に記載した本開

示化合物は、強力なEP4受容体アゴニスト活性を有し、またEP1、EP2、EP3およびIPに対する選択性を有することを確認した。

[0234] [表1]

実施例	EC50 ($\mu\text{mol/L}$)
	EP4
1	0.03
1-1	0.04
2	0.08
3	0.04
5	0.32
10	0.03

[0235] [表2]

実施例	EC50 ($\mu\text{mol/L}$)			
	EP1	EP2	EP3	IP
1	>10	0.92	>10	>10
1-1	>10	0.26	>10	>10
2	>10	1.30	>10	>10
3	>10	1.37	>10	>10
5	>10	6.00	9.20	>10
10	>10	>10	>10	>10

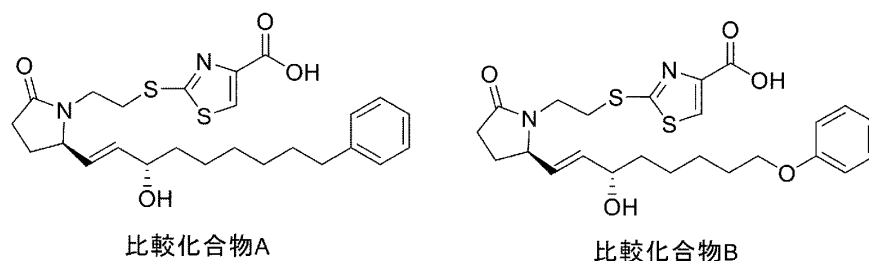
[0236] 薬理実施例2：マウスPKによる大腸選択性の算出

被験化合物を、0.5%メチルセルロースの水溶液に溶解し、経口投与方法によって1、3または10mg/kgでC57BL/6マウスに投与した。投与後の様々な時点（0.5、1、2、4、7、または9時間後）における血液サンプルを12000rpmで5分間遠心分離して、血漿を回収した。大腸を採取して生理食塩水で洗浄し、大腸重量当たり4倍量の精製水にてホモジナイズした。被験化合物の血漿中濃度および大腸中濃度を、LC/MS/MS解析によって決定した。大腸選択性を、最高血漿中濃度に対する最高大腸中濃度の比として決定した。例えば、実施例1、実施例2、実施例3、および実施例10で製造した化合物はそれぞれ302倍、440倍、391倍、および620倍の大腸選択性を示した。また、実施例11、実施例1

2-3、および実施例12-5で製造した化合物を投与した際のカルボン酸体（それぞれ、実施例1、実施例2、実施例10で製造した化合物）は、それぞれ248倍、318倍、および395倍の大腸選択性を示した。

一方、比較化合物として、下記構造を有する特許文献3に記載の実施例6（22）の化合物（比較化合物A）および特許文献3に記載の実施例6（92）の化合物（比較化合物B）の大腸選択性を測定したところ、その大腸選択性は20倍および133倍であった。

[0237] [化75]



[0238] 薬理実施例3：DSS（デキストラン硫酸ナトリウム）誘発潰瘍性大腸炎マウスモデル

本アッセイには成体C57BL/6マウスを使用した。2%DSS飲水開始日をDay0とした。DSS溶液を透明プラスチック製給水瓶に入れ、金属製ノズルを介してDay0からDay7まで自由飲水させ、潰瘍性大腸炎を誘発した。被験物質はDay0からDay6までの7日間、1日1回、10mL/kgの用量で経口投与した。Day0からDay7まで毎日便状態を観察し、基準スコア（下痢スコア0：正常便、1：軟便、2：下痢便、3：水様便。血便スコア0：正常便、1：褐色の軽度の血便、2：赤みがかった色調の便、3：下血）に従って疾患活動性指標（DAI）を評価した；DAIスコア＝下痢スコア＋血便スコアおよび両スコアの総和。

本開示化合物をこのアッセイにおいて試験した。このモデルにおける有効性は、ビヒクルで処置された動物（対照群）のスコアと比べたときのDAIスコアの減少によって証明される。実施例1（0.3mpk）、実施例2（0.3mpk）、実施例10（1mpk）、実施例11（0.3mpk）、

実施例 12 (3 mpk)、実施例 12-3 (0.3 mpk) および実施例 12-5 (3 mpk) の化合物は、0.3、1 または 3 mg/kg の用量で DSS 大腸炎マウスモデルにおいて、対照群スコアの 50% 抑制を示した。

[0239] 薬理実施例 4 : マウステールカフによる循環器作用濃度の算出と安全域の算出

覚醒下マウス循環器作用は、無加温型非観血式血圧計 (MK-2000) を用いてテールカフ法にて評価できる。予め測定操作に馴化させたマウスの尾部にカフパルスセンサを装着し、尾動脈の脈波から算出される収縮期血圧を測定する。測定は連続して複数回実施し、その平均値を採用する。被験物質は、10 mL/kg の用量で単回経口投与する。被験物質投与前および投与一定時間後に測定し、投与前収縮期血圧と比較して投与後収縮期血圧が 10% 以上変動した場合を循環器影響と判断する。血圧測定後速やかに採血を行い、循環器影響時の血漿中被験物質濃度を循環器作用濃度とする。DSS 誘発大腸炎のマウスモデルにおいて有意な抗大腸炎効果が認められた被験物質濃度と比較することで安全域を算出できる。

[0240] 薬理実施例 5 : ラット po 循環器評価試験による安全域の算出

無拘束覚醒下におけるラット循環器作用について、テレメトリー送信器 (HD-S10、DSI 社) を埋め込んだ、または左頸動脈内にカテーテルを留置した CrI:CD (SD) 系雄性ラット (4 例/群) に被験物質を単回経口投与し、血圧 (収縮期、拡張期および平均血圧) および心拍数を連続的に測定した。評価時点は、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、7、12 または 24 時間とし、評価時点の 10 秒間の平均値を解析した。

[0241] 本開示化合物をこのアッセイにおいて試験した結果、ラット循環器 (血圧及び心拍数) に対する無影響量は、実施例 11、実施例 12、実施例 12-3 および実施例 12-5 の化合物では、いずれも 30 mg/kg であった。薬理実施例 3 に記載した DSS 誘発大腸炎のマウスモデルにおいて有意な抗大腸炎効果が認められた有効量と比較して、本開示化合物の安全域 (投与量ベース) は、実施例 11 の化合物では 100 倍、実施例 12 の化合物では 1

0倍、実施例12-3の化合物では100倍、実施例12-5の化合物では10倍と計算された。以上の結果から、ラット循環器に対する無影響量とマウスモデルの有効量を比較した安全域から、本開示化合物は循環器系の毒性リスクの小さい化合物であると考えられた。

[0242] 薬理実施例6：サルp oテレメトリー試験による安全域の算出

無拘束覚醒下におけるサル循環器作用について、テレメトリー送信器（M11、Data Sciences International社）を埋め込んだ雄性カニクイザル（2例／用量）に被験物質を単回経口投与し、血圧（収縮期、拡張期および平均血圧）および心拍数を連続的に測定した。評価時点は、投与前、投与後0.5、1、2、4、8、10、12、16、または24時間とし、評価時点の1分間の平均値を解析した。

[0243] 本開示化合物をこのアッセイにおいて試験した結果、サル循環器（血圧及び心拍数）に対する無影響量は、実施例11の化合物では0.3mg/kg、実施例12の化合物では30mg/kg、実施例12-3の化合物では3mg/kgであった。薬理実施例3に記載したDSS誘発大腸炎のマウスモデルにおいて有意な抗大腸炎効果が認められた有効量と比較して、本開示化合物の安全域（投与量ベース）は、実施例11の化合物では1倍、実施例12の化合物では10倍、実施例12-3の化合物では10倍と計算された。

[0244] 一方、比較化合物Bを同様の方法にて評価した結果、サル循環器（血圧および心拍数）に対する無影響量は0.01mg/kg未満であり、薬理実施例3に記載したDSS誘発大腸炎のマウスモデルにおいて有意な抗大腸炎効果が認められた有効量と比較した安全域（投与量ベース）は、0.03倍未満と計算された。以上の結果から、サル循環器に対する無影響量とマウスモデルの有効量を比較した安全域から、本開示化合物は比較化合物Bと比較して安全域が広がった。

[0245] [製剤例]

製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性

成分を含有する錠剤約 1 万錠が得られる。

- ・ 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - { (1 E , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 -
[メチル (フェニル) アミノ] - 1 - オクテン - 1 - イル } - 5 - オキソ -
1 - ピロリジニル] エチル } チオ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸
..... 1 0 0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 2 0 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 1 0 g
- ・ 微結晶セルロース 8 7 0 g

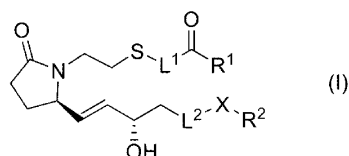
産業上の利用可能性

[0246] 本開示化合物は、EP4 アゴニストとして有用であり、特にEP4 アゴニスト活性を有し、その他のサブタイプに対する選択性を有する。さらに、本開示化合物は、大腸選択性に優れるため、循環器系の毒性リスクが少ないことから、EP4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療剤の有効成分として使用できる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



(式中、

R^1 は、(1) $-OH$ 基、(2) $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 基、(3) $-NHCH_2COOH$ 基、または(4) $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ 基を表し、

L^1 は、(1) チアゾール環、または(2) $C1-4$ アルキレンを表し、

L^2 は、(1) $C3-5$ アルキレン、または(2) ベンゼン環を表し、

X は、(1) $-CO-$ 、(2) $-NR^x-$ 、または(3) 硫黄原子を表し、

R^x は、(1) 水素原子または(2) $C1-4$ アルキル基を表し、

R^2 は、(1) メチル基、(2) ベンゼン環、(3) $5-10$ 員の複素環、(4) $-COR^{2-1}$ 基、(5) $-CO-$ (ベンゼン環)基、(6) $-CO-$ ($5-10$ 員の複素環)基、(7) $-NH-$ (ベンゼン環)基、または(8) $-OH$ 基を表し、

R^2 が、ベンゼン環、 $5-10$ 員の複素環、 $-CO-$ (ベンゼン環)基、 $-CO-$ ($5-10$ 員の複素環)基、または $-NH-$ (ベンゼン環)基を表すとき、該ベンゼン環、または該 $5-10$ 員の複素環は、 $1-5$ 個の R^{2-2} で置換されていてもよく、

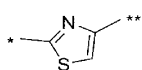
R^{2-1} は、(1) $C1-4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C1-4$ アルキル基、または(2) $-NH-$ ($C1-4$ アルキル)基を表

し、

R^{2-2} は、(1) ハロゲン原子、(2) C 1－4 アルキル基、(3) C 1－4 ハロアルキル基、(4) C 1－4 アルコキシ基、(5) C 1－4 ハロアルコキシ基、または(6) ベンゼン環を表す。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2] L^1 がチアゾール環であり、該チアゾール環が、

[化2]

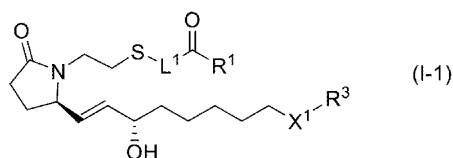


(式中、*は硫黄原子との結合部位を表し、**は $-COR^1$ との結合部位を表す。)で示される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] R^2 中の5－10員の複素環が、(1) ピリジン環、(2) ピラジン環、(3) プリミジン環、(4) イミダゾール環、(5) チアゾール環、(6) トリアゾール環、(7) テトラゾール環、(8) フラン環、(9) キノリン環、および(10) ピラゾール環からなる群から選択される複素環である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4] 一般式(I-1)：

[化3]



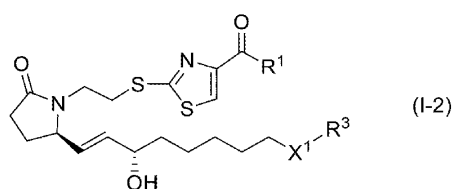
(式中、 R^3 は(1) ベンゼン環、(2) ピリジン環、(3) ピラジン環、(4) プリミジン環、(5) イミダゾール環、(6) チアゾール環、(7) トリアゾール環、(8) テトラゾール環、(9) フラン環、(10) キノリン環、または(11) ピラゾール環を表し、 R^3 は、1～5個の R^{3-1} で置換されていてもよく、

R^{3-1} は、(1) ハロゲン原子、(2) C 1-4 アルキル基、(3) C 1-4 ハロアルキル基、(4) C 1-4 アルコキシ基、(5) C 1-4 ハロアルコキシ基、または(6) ベンゼン環を表し、
 X^1 は、(1) $-NR^x-$ 、または(2) 硫黄原子を表し、
 その他の記号は請求項 1 に記載の記号と同じ意味を表す。) である、
 請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項5]

一般式 (I-2) :

[化4]

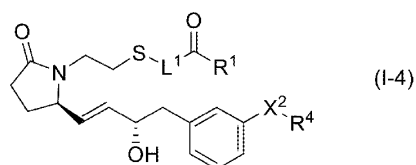


(式中、全ての記号は請求項 4 に記載の記号と同じ意味を表す。) である、請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項6]

一般式 (I-4) :

[化5]



(式中、 R^4 は、(1) $-COR^{4-1}$ 基、(2) $-CO-$ (ベンゼン環) 基、(3) $-CO-$ (ピリジン環) 基、(4) $-CO-$ (ピラジン環) 基、(5) $-CO-$ (フラン環) 基、(6) $-NH-$ (ベンゼン環) 基、または(7) $-OH$ 基を表し、
 R^4 が、 $-CO-$ (ベンゼン環) 基、 $-CO-$ (ピリジン環) 基、 $-CO-$ (ピラジン環) 基、 $-CO-$ (フラン環) 基、または $-NH-$ (ベンゼン環) 基を表すとき、該ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、またはフラン環は、1~5 個の R^{4-2} で置換されていてもよく、

R^{4-1} は、(1) C 1 - 4 アルコキシ基で置換されていてもよい C 1 - 4 アルキル基、または (2) -NH- (C 1 - 4 アルキル) 基を表し、

R^{4-2} は、(1) ハロゲン原子、(2) C 1 - 4 アルキル基、(3) C 1 - 4 ハロアルキル基、(4) C 1 - 4 アルコキシ基、(5) C 1 - 4 ハロアルコキシ基、または (6) ベンゼン環を表し、

X^2 は、(1) -CO-、または (2) -NR^x-を表し、

その他の記号は請求項 1 に記載の記号と同じ意味を表す。) である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項 7]

一般式 (1) で示される化合物が、

(1) 2 - [(2 - { (2 R) - 2 - [(1 E, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (2 - ピリジニルチオ) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸、

(2) 2 - [(2 - { (2 R) - 2 - [(1 E, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - (2 - ピラジニルチオ) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸、

(3) 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - { (1 E, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - [メチル (フェニル) アミノ] - 1 - オクテン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸、

(4) 2 - ({ 2 - [(2 R) - 2 - { (1 E, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - [(3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) チオ] - 1 - オクテン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 1 - ピロリジニル] エチル } チオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸、

(5) 2 - [(2 - { (2 R) - 2 - [(1 E, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 9 - (2 - ピリジニルチオ) - 1 - ノネン - 1 - イル] - 5 -

オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、

(6) 4- ({2- [(2 R) -2- { (1 E, 3 S) -4- [3- (ベンゾイルアミノ) フェニル] -3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) ブタン酸、

(7) 2- [({2- [(2- { (2 R) -2- [(1 E, 3 S) -3-ヒドロキシ-8- (2-ピリジニルチオ) -1-オクテン-1-イル] -5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-イル} カルボニル) アミノ] エタンスルホン酸、

(8) 2- ({ [2- ({2- [(2 R) -2- { (1 E, 3 S) -3-ヒドロキシ-8- [(3-メトキシ-2-ピラジニル) チオ] -1-オクテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) -1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} アミノ) エタンスルホン酸、

および

(9) 2- { [4- ({2- [(2 R) -2- { (1 E, 3 S) -4- [3- (ベンゾイルアミノ) フェニル] -3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル} -5-オキソ-1-ピロリジニル] エチル} チオ) ブタノイル] アミノ} エタンスルホン酸からなる群から選択される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有し、さらに薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

[請求項9] E P 4 アゴニストである、請求項8に記載の医薬組成物。

[請求項10] E P 4 受容体に関連する疾患の治療および／または予防剤である、請求項8に記載の医薬組成物。

- [請求項11] E P 4 受容体に関連する疾患が、免疫疾患、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（S t i l l）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、炎症性腸疾患、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショックである、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。
- [請求項12] E P 4 受容体に関連する疾患が炎症性腸疾患であり、炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎、またはクローン病である、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する、E P 4 受容体に関連する疾患の治療および／または予防剤。
- [請求項14] 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを有効成分として含有し、さらに薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を、E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療を必要とする患者に投与することの特徴とする、E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療方法。
- [請求項15] E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療に使用される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項16] E P 4 受容体に関連する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。