

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2010 年 4 月 22 日(22.04.2010)



(10) 国際公開番号  
**WO 2010/044403 A1**

(51) 国際特許分類:

C07D 207/34 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 333/38 (2006.01)  
A61P 13/04 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/067750

(22) 国際出願日: 2009 年 10 月 14 日(14.10.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2008-266099 2008 年 10 月 15 日(15.10.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について):  
キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 滝川 靖 (TAKIGAWA, Yasushi) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 飯塚雅人 (IIZUKA, Masato) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 清水和夫 (SHIMIZU, Kazuo) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬

品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 藤倉秀紀 (FUJIKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

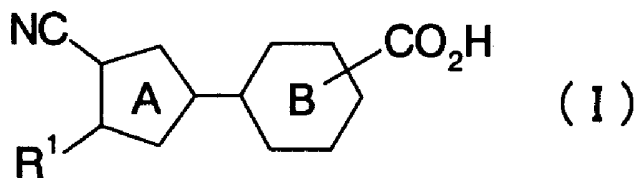
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: 5-MEMBERED HETEROARYL DERIVATIVE AND USE THEREOF FOR MEDICAL PURPOSES

(54) 発明の名称: 5 員環ヘテロアリール誘導体及びその医薬用途



(57) Abstract: Disclosed is a compound useful as a prophylactic or therapeutic agent for diseases associated with abnormal plasma uric acid level and the like. Specifically disclosed is a 5-membered heteroaryl derivative represented by formula (I), a prodrug or salt thereof, or the like, which has a xanthine oxidase inhibiting activity and is useful as a prophylactic or therapeutic agent for diseases associated with abnormal plasma uric acid level. In formula (I), the ring A represents a thiophene or a pyrrole; R<sup>1</sup> represents an aryl, an aryl-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), a hydroxy-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), a (C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), an amino-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), or the like; and the ring B represents a benzene, a pyridine or the like which may be substituted.

(57) 要約: 血漿尿酸値異常に起因する疾患等の予防又は治療薬として有用な化合物を提供する。本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有し、血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、下記式 (I) で表される 5 員環ヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグ又はその塩等に関する。式 (I) 中、環 A は、チオフェン又はピロール; R<sup>1</sup> は、アリール、アリール C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル等; 環 B は、置換されていてもよいベンゼン、ピリジン等である。

## 明 細 書

**発明の名称：** 5員環ヘテロアリール誘導体及びその医薬用途

### 技術分野

- [0001] 本発明は、医薬品として有用な5員環ヘテロアリール誘導体に関するものである。
- [0002] さらに詳しく述べれば、本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有し、血清尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ、又はその薬理学的に許容される塩等に関するものである。

### 背景技術

- [0003] 尿酸はヒトにおける、プリン体代謝の最終産物である。多くの哺乳類では、ヒトと異なり、肝臓の尿酸酸化酵素（ウリカーゼ）により尿酸がさらにアラントインに分解され、腎臓より排泄される。ヒトにおける尿酸排泄の主な経路は腎臓であり、約2/3が尿中に排泄され、残りは糞便より排泄される。尿酸産生が過剰になったり、尿酸排泄が低下することにより高尿酸血症が起こる。高尿酸血症は、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型及びその混合型に分類される。この高尿酸血症の分類は临床上重要であり、治療薬の副作用軽減を考慮して、各分類における治療薬が選択されている（例えば、非特許文献1参照）。
- [0004] 尿酸産生過剰型高尿酸血症では、尿中尿酸排泄量が増加しており、尿酸排泄促進薬の使用により尿中尿酸排泄量が更に増加すると、尿路結石の合併を引き起こす可能性がある。従って、原則として、尿酸産生過剰型には尿酸生成抑制薬（又は尿酸合成阻害薬とも呼ばれる、以下、「尿酸生成抑制薬」という）であるアロプリノールが使用される。

尿酸は食事由来及び内因性に産生されたプリン体より、最終的にキサンチンがキサンチンオキシダーゼによる酸化を受けて産生する。アロプリノールは、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として開発され、医療現場で用いられて

いる唯一の尿酸生成抑制薬である。しかしながら、アロプリノールは、高尿酸血症及びこれに起因する各種疾患への有効性が報告されている反面、中毒症候群（過敏性血管炎）、スティーブンス・ジョンソン症候群、剥脱性皮膚炎、再生不良性貧血、肝機能障害などの重篤な副作用も報告されている（例えば、非特許文献 2 参照）。この原因のひとつとして、アロプリノールが核酸類似構造を有し、ピリミジン代謝経路を阻害することが指摘されている（例えば、非特許文献 3 参照）。

[0005] 一方、尿酸排泄低下型高尿酸血症では、尿酸の排泄が低下しており、尿酸と同じ機構により腎臓から排泄されるオキシプリノールを代謝物とするアロプリノールを使用すると、オキシプリノールの排泄も低下し、肝障害の頻度が増加することが報告されている（例えば、非特許文献 4 参照）。従って、原則として、尿酸排泄低下型にはプロベネシド、ベンズブロマロン等の尿酸排泄促進薬が使用される。しかしながら、これらの尿酸排泄促進薬は胃腸障害や尿路結石などの副作用も発現する。特にベンズブロマロンは、特異体質患者の場合には、劇症肝炎を起こすこともあることが知られている（例えば、非特許文献 5 及び 6 参照）。

[0006] このように、既存の尿酸生成抑制薬及び尿酸排泄促進薬ともに患者に対する使用制限や重篤な副作用が存在するといわれており、使いやすい高尿酸血症等の治療薬の開発が切望されている。

[0007] 尿酸は主として腎臓から排泄されるが、腎臓における尿酸の動態については、これまで腎皮質より調製した刷子縁膜小胞（BBMV）を用いた実験により研究されてきた（例えば、非特許文献 7 及び 8 参照）。ヒトにおいて尿酸は腎臓糸球体を自由に通過し、近位尿細管において尿酸の再吸収及び分泌の機構が存在することが明らかになっている（例えば、非特許文献 9 参照）。

[0008] 近年、ヒト腎臓尿酸トランスポーターをコードする遺伝子(SLC22A12)が同定された（例えば、非特許文献 10 参照）。本遺伝子によりコードされるトランスポーター（urate transporter 1、以下、「URAT1」という）はO

A Tファミリーに属する12回膜貫通型の分子である。U R A T 1は腎臓に特異的にm R N Aが発現し、更にヒト腎臓組織切片での近位尿細管管腔側における局在が認められた。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた実験により、U R A T 1を介する尿酸の取り込みが示された。更にその尿酸取り込みは乳酸、ピラジンカルボン酸(P Z A)、ニコチン酸などの有機アニオンとの交換により輸送され、尿酸排泄促進薬である、プロベネシド及びベンズブロマロンにより、U R A T 1を介した尿酸取り込みが阻害されることも明らかとなった。従って、膜小胞を用いた実験により予想されていた、urate/anion exchangerであることが強く示唆された。即ちU R A T 1が腎臓における尿酸再吸収において重要な役割を担う輸送体であることが明らかとなった(例えば、非特許文献10参照)。

[0009] また、U R A T 1と疾患との関わりについても明らかとなっている。特発性腎性低尿酸血症は、腎臓における尿酸動態の異常により尿酸排泄が亢進し、血清尿酸値が低値を示す疾患である。この疾患においては、尿路結石や運動後急性腎不全の合併が多いことが知られている。この腎性低尿酸血症の原因遺伝子としてU R A T 1が同定された(例えば、非特許文献10参照)。以上のことからU R A T 1が血中尿酸値の調節に関与していることが強く示唆される。

[0010] 従って、U R A T 1阻害活性作用を有する物質は、高い血中尿酸値が関与する疾患、すなわち、高尿酸血症、痛風結節、痛風関節炎、高尿酸血症による腎障害、尿路結石等の治療薬及び予防薬として有用である。

[0011] 高尿酸血症の治療に際して、尿酸生成抑制薬であるアロプリノールと尿酸排泄促進作用を有する薬剤との併用により、アロプリノール単独に比べ、より強力な血清尿酸値の低下が認められたことが報告されている(例えば、非特許文献11及び12参照)。すなわち、従来の単剤による治療で効果が十分でない場合には、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬の併用により、より高い治療効果が期待できる。更に、尿酸排泄低下型高尿酸血症に対しては、血中尿酸値を低下させることにより尿中尿酸排泄量を減少させることができる

ため、尿酸排泄促進薬の単独治療による尿路結石の危険が軽減されと考えられる。また、混合型高尿酸血症に対しても、高い治療効果が期待できる。以上のように、尿酸生成抑制作用と尿酸排泄促進作用を併せ持つ薬剤は、非常に有用な高尿酸血症等の予防又は治療剤となると期待される。

[0012] なお、キサンチンオキシダーゼ阻害作用とURAT1阻害作用とを併せ持つ化合物として、天然物のモリン(morin)が知られている(非特許文献13参照)。また、尿酸排泄促進作用を有する化合物として、ビアリール又はジアリールエーテル化合物が知られている(特許文献1参照)。

[0013] 例えば、ビアリール構造を有するキサンチンオキシダーゼ阻害薬が知られている(例えば、特許文献2～4参照)。しかしながら、本発明の5員環ヘテロアリール誘導体とは構造が異なり、また、本発明の5員環ヘテロアリール誘導体が、優れたキサンチンオキシダーゼ及び/又はURAT1阻害活性を有することは記載も示唆もされていない。

特許文献1：特開2000-001431号公報

特許文献2：国際公開2006/022374号パンフレット

特許文献3：国際公開2007/043457号パンフレット

特許文献4：国際公開2007/097403号パンフレット

非特許文献1：谷口敦夫ほか1名、モダンフィジシャン、2004年、24巻第8号、p. 1309-1312

非特許文献2：荻野和秀ほか2名、日本臨床、2003年、61巻増刊号1、p. 197-201

非特許文献3：Hideki Horiuchiほか6名、Life Science、2000年、66巻、21号、p. 2051-2070

非特許文献4：山中寿ほか2名、高尿酸血症と痛風、メディカルレビュー社出版、1994年、2巻、1号、p. 103-111

非特許文献5：Robert A Terkeltaub、N. Engl. J. Med.、2003年、349巻、p. 1647-1655

非特許文献6：Ming-Han H. Leeほか3名、Drug Safety、2008年、31巻

、 p. 643－665

非特許文献7：Francoise Roch-Ramelほか2名、Am. J. Physiol.、1994年、266巻（Renal Fluid Electrolyte Physiol. 35巻）、F797－F805

非特許文献8：Francoise Roch-Ramelほか2名、J. Pharmacol. Exp. Ther.、1997年、280巻、p. 839－845

非特許文献9：Gim Gee Teng他2名、Drugs、2006年、66巻、p. 1547－1563

非特許文献10：Atsushi Enomotoほか18名、Nature、2002年、417巻、p. 447－452

非特許文献11：S Takahashiほか5名、Ann. Rheum. Dis.、2003年、62巻、p. 572－575

非特許文献12：M.D.Feherほか4名、Rheumatology、2003年、42巻、p. 321－325

非特許文献13：Zhifeng Yuほか2名、J. Pharmacol. Exp. Ther.、2006年、316巻、p. 169－175

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は、尿酸生成抑制作用を有する、血清尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬を提供することを課題とする。

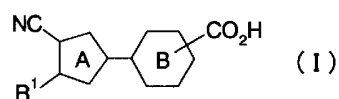
### 課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記式（I）で表される5員環ヘテロアリアル誘導体が、優れたキサンチンオキシダーゼを示し、血清尿酸値を顕著に低下させることから、新規な血清尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬となり得ることを見出し、本発明をなすに至った。

[0016] 即ち、本発明は、

〔1〕 式

[化1]



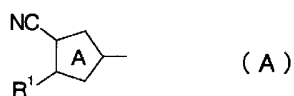
〔式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>6-10</sub>アリール、5又は6員環ヘテロアリール、C<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニル又は3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニル（ここで、当該C<sub>6-10</sub>アリール、5又は6員環ヘテロアリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル、並びにC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニル及び3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニルにおけるC<sub>6-10</sub>アリール、5又は6員環ヘテロアリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル部分は、それぞれハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノC<sub>1-6</sub>アルコキシ、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ）

)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ)、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル( $C_{1-6}$ アルキル)アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を1~3個有していてもよい) ;

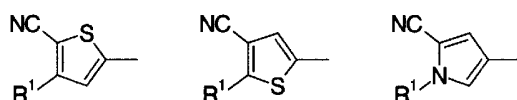
環Aは、式(A)

[化2]



で表される基が、式

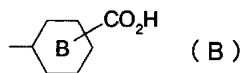
[化3]



で表される何れかの基であるチオフエン又はピロール環 ;

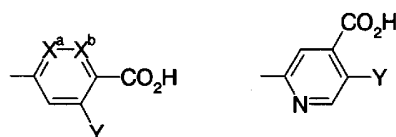
環Bは、式(B)

[化4]



で表される基が、式

[化5]



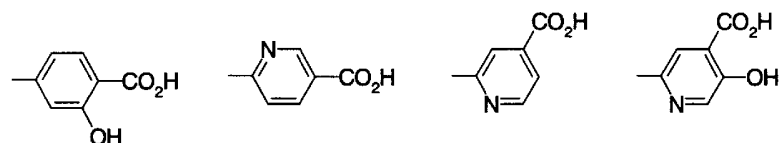
(式中、 $X^a$ 及び $X^b$ は、独立して、CH又はN ;

Yは、水素原子、水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基 ; をそれぞれ示す。  
。)で表される何れかの基であるベンゼン、ピリジン又はピリダジン環 ; である]で表される5員環ヘテロアリアル誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩 ;

[2] 環Bが、式(B)で表される基が、式



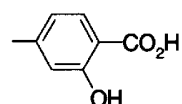
[化6]



で表される何れかの基であるベンゼン又はピリジン環である、前記〔1〕記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔3〕 環Bが、式（B）で表される基が、式

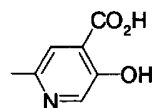
[化7]



で表される基であるベンゼン環である、前記〔2〕記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔4〕 環Bが、式（B）で表される基が、式

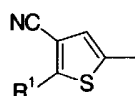
[化8]



で表される基であるピリジン環である、前記〔2〕記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔5〕 環Aが、式（A）で表される基が、式

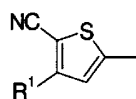
[化9]



で表される基であるチオフェン環である、前記〔1〕～〔4〕の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔6〕 環Aが、式（A）で表される基が、式

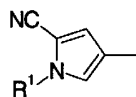
[化10]



で表される基であるチオフェン環である、前記〔１〕～〔４〕の何れかに記載の５員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔７〕 環Ａが、式（Ａ）で表される基が、式

[化11]



で表される基であるピロール環である、前記〔１〕～〔４〕の何れかに記載の５員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

[0017] 〔８〕 R¹が、C<sub>6-10</sub>アリール又は５又は６員環ヘテロアリール（ここで、当該C<sub>6-10</sub>アリール及び５又は６員環ヘテロアリールは、それぞれハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノC<sub>1-6</sub>アルコキシ、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ）、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ及びC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を１～３個有していてもよい）である前記〔１〕～〔７〕の何れかに記載の５員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔９〕 C<sub>6-10</sub>アリール又は５又は６員環ヘテロアリールが、ベンゼン又

はピリジンである前記〔8〕に記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔10〕  $R^1$ が、 $C_{3-8}$ シクロアルキル又は3～8員環ヘテロシクロアルキル（ここで、当該 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキルは、それぞれハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、フッ素化 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ）、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を1～3個有していてもよい）である前記〔1〕～〔7〕の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔11〕  $R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルキル、フッ素化 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル、5又は6員環ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル又は3～8員環ヘテロシクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル（ここで、当該 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル、5又は6員環ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルにおける $C_{6-10}$ アリール、5又は6員環ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル部分は、それぞれハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、フッ素化 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$

アルキル、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ）、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を1～3個有していてもよい）である前記〔1〕～〔7〕の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔12〕 キサンチンオキシダーゼ阻害薬である、前記〔1〕～〔11〕の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩；

〔13〕 前記〔1〕～〔11〕の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

〔14〕 高尿酸血症、痛風結節、痛風関節炎、高尿酸血症による腎障害及び尿路結石から選択される疾患の予防又は治療用である、前記〔13〕記載の医薬組成物；

〔15〕 高尿酸血症の予防又は治療用である、前記〔14〕記載の医薬組成物；

〔16〕 血漿尿酸値低下薬である、前記〔13〕記載の医薬組成物；

〔17〕 尿酸生成抑制薬である、前記〔13〕記載の医薬組成物；等に関するものである。

[0018] 本発明において、各用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

[0019] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子をいう。

「 $C_{1-6}$ アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキル基をいい、例えば、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、*tert*-ブチル等が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルキレン」とは、上記 $C_{1-6}$ アルキルから派生する2価の基をいう。

「 $C_{2-6}$ アルケニル」とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルケニル基をいい、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル等が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ」とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基をいい、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等が挙げられる。

「フッ素化 $C_{1-6}$ アルキル」とは、1～3個のフッ素原子で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルをいう。

「ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル」とは、1又は2個の水酸基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルをいう。

「アミノ $C_{1-6}$ アルキル」とは、1又は2個のアミノ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルをいう。

「フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ」とは、1～3個のフッ素原子で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシをいう。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル」とは、上記 $C_{1-6}$ アルコキシで置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルをいう。

「フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル」とは、1～3個のフッ素原子で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルをいう。

「ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ」とは、1又は2個の水酸基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシをいう。

「アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ」とは、1又は2個のアミノ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシをいう。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ」とは、上記 $C_{1-6}$ アルコキシで置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシをいう。

「フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ」とは、1～3個のフッ素原子

で置換された上記  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシをいう。

「 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ」とは、上記  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルで置換されたアミノをいう。

「 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ」とは、上記  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルと上記  $C_{1-6}$  アルキルで置換されたアミノをいう。

「モノ (ジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ」とは、上記  $C_{1-6}$  アルキルでモノ又はジ置換されたアミノをいう。

「ヒドロキシ (モノ (ジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ)」とは、1 又は 2 個の水酸基で置換された上記モノ (ジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノをいう。

「モノ (ジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル」とは、上記モノ (ジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノで置換された上記  $C_{1-6}$  アルキルをいう。

「モノ (ジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルコキシ」とは、上記モノ (ジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノで置換された上記  $C_{1-6}$  アルコキシをいう。

[0020] 「 $C_{6-10}$  アリール」とは、フェニル又はナフチルをいう。

「 $C_{3-8}$  シクロアルキル」とは、オキソ基を 1~2 個有していてもよく、環内に二重結合を 1 個有していてもよく、上記アリールと縮合していてもよい 3~8 員環のシクロアルキル基をいい、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルが挙げられる。

「3~8 員環ヘテロシクロアルキル」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を 1~2 個環内に含み、オキソ基を 1~2 個有していてもよく、環内に二重結合を 1 個有していてもよく、上記アリールと縮合していてもよい 3~8 員環のヘテロシクロアルキル基をいい、アジリジノ、アゼチジノ、モルホリノ、2-モルホリニル、チオモルホリノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-テトラヒドロフリル、4-テトラヒドロピラニル、1-インドリニル、1, 2, 3

4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル等が挙げられる。

「5又は6員環ヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～4個環内に含む5又は6員環の芳香族複素環基をいい、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニル等が挙げられる。

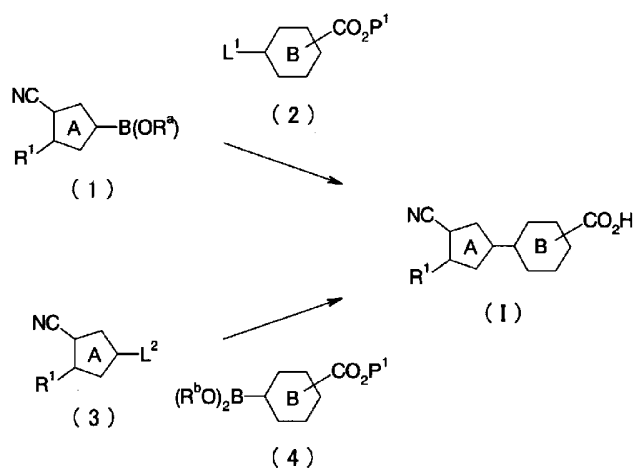
[0021] 「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル」、「5又は6員環ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル」、「 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル」及び「3～8員環ヘテロシクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル」とは、それぞれ、上記 $C_{6-10}$ アリール、5又は6員環ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキル又は3～8員環ヘテロシクロアルキルで置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルをいう。

「 $C_{6-10}$ アリール $C_{2-6}$ アルケニル」、「5又は6員環ヘテロアリール $C_{2-6}$ アルケニル」、「 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{2-6}$ アルケニル」及び「3～8員環ヘテロシクロアルキル $C_{2-6}$ アルケニル」とは、それぞれ、上記 $C_{6-10}$ アリール、5又は6員環ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキル又は3～8員環ヘテロシクロアルキルで置換された上記 $C_{2-6}$ アルケニルをいう。

[0022] 本発明の式(I)で表される5員環ヘテロアリール誘導体は、例えば、以下の方法もしくはそれに準じた方法、又はその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。尚、保護基が必要な場合は、常法（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis（第4版）に記載の方法）に従い、適宜導入及び脱離の操作を組み合わせることもできる。各反応の加熱には、必要に応じて、マイクロ波の照射を利用してもよい。

[0023] [製法1]

[化12]



式中、 $L^1$  及び  $L^2$  はハロゲン原子であり、 $P^1$  はカルボキシル基の保護基であり、 $R^a$  及び  $R^b$  は、独立して、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル（但し、2つの  $R^a$  又は  $R^b$  は互いに異なってもよく、また、互いに結合して環を形成していてもよい）であり、環A、環B及び  $R^1$  は前記と同様の意味をもつ。

[0024] 化合物(1)と化合物(2)とを、又は化合物(3)と化合物(4)とを、不活性溶媒中、塩基及び触媒量のパラジウム触媒存在下、ホスフィンリガンドの存在下又は非存在下、相間移動触媒の存在下又は非存在下、カップリング反応を行った後、保護基を除去することにより、本発明の5員環ヘテロアリール誘導体(I)を製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、水、これらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、りん酸カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、

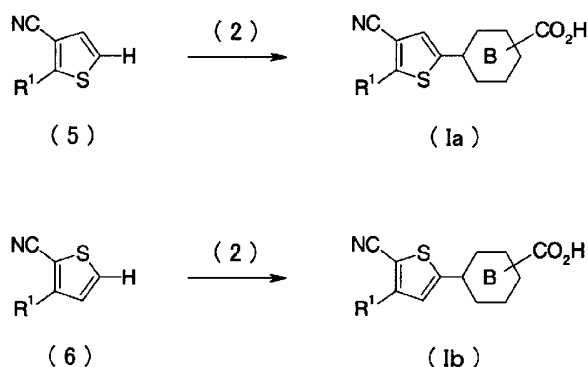


水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基が挙げられる。パラジウム触媒としては、パラジウムアセタート、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド等が挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、（2-ビフェニル）ジ-tert-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン等が挙げられる。相間移動触媒としては、塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム、18-クラウン-6等が挙げられる。反応温度は通常室温から還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分～7日間である。

[0025] 本発明の一般式（I）で表される5員環ヘテロアリール誘導体のうち、環Aがチオフェン環である化合物（I a）又は（I b）は、例えば、製法2の方法で製造することもできる。

[0026] [製法2]

[化13]



[0027] 式中、環B及びR<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもつ。

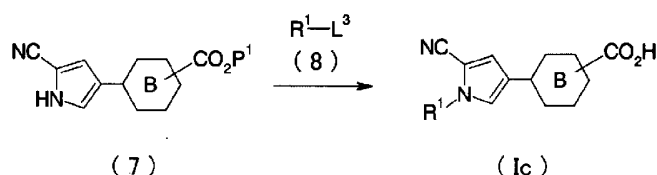
[0028] 化合物（5）又は化合物（6）と化合物（2）とを、カップリング反応に供することにより、化合物（I a）又は（I b）を製造することができる。カップリング反応は、前記製法1に記載の条件で行うこともできる。

[0029] 本発明の一般式（I）で表される5員環ヘテロアリール誘導体のうち、環Aがピロール環である化合物（I c）は、例えば、製法3の方法で製造する

こともできる。

〔製法 3〕

〔化14〕



[0030] 式中、 $\text{L}^3$ はハロゲン原子であり、 $\text{P}^1$ 、環B及び $\text{R}^1$ は前記と同じ意味をもつ。

[0031] 化合物(7)と、化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、相間移動触媒の存在下又は非存在下、置換反応を行った後、保護基を除去することにより、本発明の化合物(1c)を製造することができる。不活性溶媒としては、前記記載の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、NMP、DMSO、水、これらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基が挙げられる。相間移動触媒としては、塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム、18-クラウン-6等が挙げられる。反応温度は通常室温から還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～7日間である。

[0032] 前記製法の原料として用いられている化合物(5)及び(6)は、例えば、Tetrahedron Lett., Vol. 38, p. 8867 (1997)、J. Org. Chem., Vol. 72, p. 109 (2007)、J. Heterocyclic Chem., Vol. 42, p. 1345 (2005)、Synthesis, Vol. 4, p. 586 (1999)、Org. Lett. Vol. 9, p. 1711, (2007)、J. C

hem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, p. 232  
3 等に記載の方法やそれに準拠した方法に従って製造することもできる。

[0033] 前記製法の原料として用いられている化合物(7)は、前記製法1に記載の方法やそれに準拠した方法に従って製造することもできる。

[0034] 本発明において使用される保護基としては、一般的に有機合成反応において用いられる各種の保護基を用いることができる。例えば、水酸基の保護基としては、p-メトキシベンジル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の他、2つの水酸基が隣接する場合は、イソプロピリデン基、シクロペンチリデン基、シクロヘキシリデン基等を挙げることができる。チオール基の保護基としては、p-メトキシベンジル基、ベンジル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができる。アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、フタロイル基等を挙げることができる。カルボキシ基の保護基としては、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等を挙げることができる。

[0035] 本発明の式(I)で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

[0036] 本発明の式(I)で表される5員環ヘテロアリアル誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、安息香酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カ

リウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、リチウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基との塩、N-メチルーD-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン、リジン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、4-フェニルーシクロヘキサン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

[0037] 本発明の式（I）で表される5員環ヘテロアリアル誘導体のうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス（Z）体の化合物及びトランス（E）体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよく、それらの混合物であっても構わない。

[0038] 本発明の式（I）で表される5員環ヘテロアリアル誘導体のうち、不斉炭素原子を有する化合物には、1つの不斉炭素につきそれぞれR配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

[0039] 本発明の式（I）で表される5員環ヘテロアリアル誘導体には、種々の互変異性体が存在することがあるが、本発明の化合物にはそれらの互変異性体も含まれる。

[0040] 本発明において、プロドラッグとは、生体内において式（I）で表される化合物に変換される化合物をいう。本発明の式（I）で表される化合物のプロドラッグは、対応するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、式（I）で表される化合物における水酸基、アミノ基、カルボキシ基、その他プロドラッグ化の可能な基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる（「月刊薬事医薬品適正使用のための臨床薬物動態」、2000年3月臨時増刊号、第42巻、第4号、p. 669-707、「新・ドラッグデリバリーシステム」、株式会社シーエムシー発行、2000年1月31日、p. 67-173参照）。水酸基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例え

ば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル等の  $C_{1-6}$  アルキル-CO-；ベンゾイル等のアリール-CO-； $C_{1-6}$  アルキル-O-CO-； $C_{1-6}$  アルキレン-CO-； $C_{1-6}$  アルキル-O-CO-CO- $C_{1-6}$  アルキレン-CO-；メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル等の  $C_{1-6}$  アルキル-O-CO-； $C_{1-6}$  アルキル-O-CO- $C_{1-6}$  アルキレン-O-CO-；アセチルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-（アセチルオキシ）エチル、1-（ピバロイルオキシ）エチル等の  $C_{1-6}$  アルキル-COO- $C_{1-6}$  アルキレン；メトキシカルボニルオキシメチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル、1-（イソプロピルオキシカルボニルオキシ）エチル、tert-ブチルオキシカルボニルオキシメチル、1-（tert-ブチルオキシカルボニルオキシ）エチル等の  $C_{1-6}$  アルキル-O-COO- $C_{1-6}$  アルキレン；シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニル）エチル等のシクロアルキル-O-COO- $C_{1-6}$  アルキレン；グリシン等のアミノ酸とのエステル及びアミド；等を挙げることができる。

カルボキシ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等の  $C_{1-6}$  アルキル；ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、1-（ピバロイルオキシ）エチル、1-（アセチルオキシ）エチル等の  $C_{1-6}$  アルキル-COO- $C_{1-6}$  アルキレン；エチルオキシカルボニルオキシメチル、1-（エチルオキシカルボニルオキシ）エチル、イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル、1-（イソプロピルオキシカルボニルオキシ）エチル、tert-ブチルオキシカルボニルオキシメチル、1-（tert-ブチルオキシカルボニルオキシ）エチル等の  $C_{1-6}$  アルキル-O-COO- $C_{1-6}$  アルキレン；シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニル）エチル等のシクロアルキル-O-COO- $C_{1-6}$  アルキレン基

等を挙げることができる。

- [0041] 本発明において、薬理学的に許容される塩には、水又はエタノール等の薬理学的に許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。
- [0042] 本発明の医薬組成物は、高尿酸血症、痛風結節、痛風関節炎、高尿酸血症による腎障害、尿路結石などの高い血中尿酸値が関与する疾患の予防又は治療に有用であり、特に、高尿酸血症に有用である。
- [0043] 本発明の医薬組成物を実際の予防又は治療に用いる場合、その有効成分である式（I）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、又はその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患及び治療の程度等により適宜決定されるが、例えば、経口投与の場合成人1日当たり概ね1～2000mgの範囲で、一回又は数回に分けて投与することができる。
- [0044] 本発明の医薬組成物を実際の予防又は治療に用いる場合、用法に応じ、経口的又は非経口的に種々の剤型のものが使用されるが、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤などの経口投与製剤が好ましい。
- [0045] これらの医薬組成物は、通常の調剤学的手法に従い、その剤形に応じ適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの医薬品添加物を適宜混合し、常法に従い調剤することにより製造することができる。
- [0046] 例えば、散剤は、有効成分に必要な応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和して散剤とする。例えば、錠剤は、有効成分に、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを加え、常法に従い打錠して錠剤とし、さらに必要な応じ、適宜コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠などにする。例えば、カプセル剤は、有効成分に、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和した後、又は常法に従い顆粒又は細粒とした後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とする。さらに、このような経口投与製剤の場合は予防又は治療方法に応じて、速放性もしくは徐放性製剤とすることもできる。
- [0047] 本発明の式（I）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、又はその

薬理学的に許容される塩の他に、他の高尿酸血症治療薬又は痛風治療薬を組み合わせ使用することができる。本発明において使用できる高尿酸血症治療薬としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等の尿アルカリ化薬等を挙げることもできる。また痛風治療薬としてはコルヒチン、又はインドメタシン、ナプロキセン、フェンブフェン、プラノプロフェン、オキサプロジン、ケトプロフェン、エトリコキシブ、テノキシカム等の非ステロイド性抗炎症薬、及びステロイド等を挙げることもできる。本発明においては、本発明の有効成分の他に、少なくとも１種のこれら薬剤と組み合わせ使用することもできるが、少なくとも１種のこれら薬剤と組み合わせてなる医薬組成物とは、本発明の有効成分と同時に配合した単一の医薬組成物に限らず、本発明の有効成分を含有する医薬組成物とは別個に製造した医薬組成物として同時に又は間隔をずらして併用する投与形態も含む。また、本発明の有効成分以外の薬剤と組み合わせ使用する場合、本発明の化合物の投与量は、組み合わせ使用する他の薬剤の投与量に応じて減量することができ、場合により、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることや、組み合わせ使用する他の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

### 発明の効果

[0048] 本発明の式（Ⅰ）で表される５員環ヘテロアリール誘導体は、優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を発現して尿酸生成を抑制する。更に本発明の好ましい化合物は、優れたURAT1阻害活性をも発現して尿酸排泄を促進する。従って、本発明の式（Ⅰ）で表される５員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩は、血清尿酸値上昇を顕著に抑制することができ、高尿酸血症等の血清尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬として有用である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0049] 本発明の内容を以下の参考例、実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

## [0050] 参考例 1

4-ヨード-2-メトキシメトキシ安息香酸メチル

2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチル (5.56 g) のジクロロメタン (20.0 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.46 g) を加えた後、クロロメチルメチルエーテル (3.22 g) を 0°C で 10 分間かけて滴下し、室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に 1 mol/L 塩酸および水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン溶液) により精製し、標記化合物 (6.31 g) を得た。

## [0051] 参考例 2

2-ブロモ-5-メトキシメトキシイソニコチン酸エチル

ジイソプロピルアミン (9.49 g) のテトラヒドロフラン (210 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、-78°C で 2.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (35.7 mL) を滴下し、15 分間攪拌した。2-ブロモ-5-フルオロピリジン (15.0 g) のテトラヒドロフラン (210 mL) 溶液を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に過剰量のドライアイスを加え、室温にて 1 時間攪拌後、1 mol/L 塩酸および水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、2-ブロモ-5-フルオロイソニコチン酸 (15.9 g) を得た。

この化合物 (15.9 g) を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (144 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (11.5 g) を加え、130°C で 3 時間攪拌した。放冷後、反応溶液に 2 mol/L 塩酸 (144 mL) を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。これを減圧下、50°C で 12 時間乾燥し、2-ブロモ-5-ヒドロキシイソニコチン酸 (15.4 g) を得た。

この化合物 (15.4 g) をエタノール (140 mL) に溶解し、塩化チ



オニル（33.5 g）を0℃で15分間かけて滴下後、24時間過熱還流した。放冷後、反応溶液を減圧下、濃縮し、2-ブロモ-5-ヒドロキシイソニコチン酸エチル（17.3 g）を得た。

この化合物（17.3 g）をジクロロメタン（70.0 mL）に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（22.7 g）を加えた後、クロロメチルメチルエーテル（11.3 g）を0℃で10分間かけて滴下し、室温にて24時間攪拌した。反応溶液に1 mol/L 塩酸および水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン溶液）により精製し、標記化合物（14.9 g）を得た。

[0052] 参考例 3

2-フェニルチオフェン-3-カルボニトリル

3-ホルミル-2-チオフェンボロン酸（1.56 g）、ブロモベンゼン（1.57 g）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（0.01 g）およびフッ化カリウム（2.32 g）のテトラヒドロフラン（15.0 mL）溶液に、アルゴン雰囲気下で、トリ-tert-ブチルホスフィン（0.02 g）のジクロロメタン（0.50 mL）溶液を加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液に水を加え、不溶物をセライトに通し除去した後、ジエチルエーテルで抽出した。、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン溶液）により精製し、2-フェニルチオフェン-3-カルバルデヒド（1.26 g）を得た。

この化合物（1.26 g）をテトラヒドロフラン（30.0 mL）に溶解し、塩化ヒドロキシルアンモニウム（0.70 g）およびピリジン（3.19 g）を加え、80℃で8時間攪拌した後、無水酢酸（2.06 g）を加え、同温で13時間攪拌した。反応溶液に2 mol/L 水酸化ナトリウムを

加え、ジエチルエーテルで抽出した。、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン溶液）により精製し、標記化合物（0.69 g）を得た。

[0053] 参考例 4

4-（4-シアノ-5-フェニルチオフェン-2-イル）-2-メトキシメトキシ-安息香酸メチル

2-フェニルチオフェン-3-カルボニトリル（0.09 g）の O-キシレン（2.50 mL）溶液に、アルゴン雰囲気下、2-ヒドロキシ-4-ヨード-安息香酸メチル（0.14 g）、パラジウム（II）アセタート（0.01 g）、（2-ビフェニル）ジ-tert-ブチルホスフィン（0.03 g）および炭酸セシウム（0.25 g）を加え、マイクロ波を照射しながら 200℃で 20 分間攪拌した後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン溶液）により精製し、標記化合物（0.08 g）を得た。

[0054] 参考例 5

4-ブロモ-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ピロール-2-カルボニトリル

水素化ナトリウム（ミネラルオイル 40% 添加、2.13 g）のジメチルホルムアミド（150 mL）溶液に、氷冷下、1H-ピロール-2-カルボニトリル（4.09 g）のジメチルホルムアミド（50 mL）溶液を加え、10 分間攪拌した後、クロロトリイソプロピルシラン（10.3 g）を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロール-2-カルボニトリル（8.76 g）を得た。

この化合物（7.60 g）をテトラヒドロフラン（200 mL）溶液に溶

解し、氷冷下、N-ブロモスクシンイミド（5.45 g）を加え、70℃で2時間攪拌した。放冷後、反応混合物に1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボニトリル（3.65 g）を得た。

水素化ナトリウム（ミネラルオイル40%添加、0.38 g）のジメチルホルムアミド（25 mL）溶液に、4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボニトリル（1.38 g）のジメチルホルムアミド（25 mL）溶液を加え、10分間攪拌した後、（2-クロロメトキシエチル）トリメチルシラン（1.60 g）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（1.30 g）を得た。

[0055] 参考例 6

4-〔5-シアノ-1-〔2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル）エチル〕-1H-ピロール-3-イル〕-2-メトキシメトキシ安息香酸メチル

4-ヨード-2-メトキシメトキシ安息香酸メチル（0.97 g）のジメチルホルムアミド（9 mL）溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（0.84 g）、酢酸パラジウム（0.03 g）および酢酸カリウム（0.88 g）を加え、80℃で5時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水、酢酸エチルを加え、不溶物をセライトに通し除去した後、有機層を分離し、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、2-メトキシメトキシ-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸メチル（0.58 g）を得た。

この化合物（0.58 g）をジメチルホルムアミド（5 mL）に溶解し、4-ブロモ-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ピロール-2-カルボニトリル（0.53 g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.10 g）、炭酸セシウム（0.86 g）および水（1 mL）を加え、80℃で3時間撹拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、4-[5-シアノ-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ピロール-3-イル]-2-メトキシメトキシ安息香酸メチル（0.26 g）を得た。

この化合物（0.26 g）をテトラヒドロフラン（3 mL）に溶解し、テトラブチルアンモニウム フルオリド（0.33 g）を加え、80℃で5時間撹拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、4-（5-シアノ-1H-ピロール-3-イル）-2-メトキシメトキシ安息香酸メチル（0.09 g）を得た。

この化合物（0.05 g）をジメチルホルムアミド（1 mL）に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム（0.01 g）およびN-（2-ブromoエチル）フタルイミド（0.07 g）を加え、室温で2日間撹拌した後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（0.06 g）を得た。

[0056] 参考例 7～10

参考例 4 と同様の方法により参考例 7～9 を、参考例 6 と同様の方法により参考例 10 を、それぞれ対応する原料を用いて合成した。

## [0057] 実施例 1

4-（4-シアノ-5-フェニルチオフェン-2-イル）-2-ヒドロキシ-安息香酸

4-（4-シアノ-5-フェニルチオフェン-2-イル）-2-メトキシ-メトキシ-安息香酸メチル（0.08 g）のテトラヒドロフラン（4.0 mL）、エタノール（2.0 mL）および水（2.0 mL）混合溶液に、水酸化リチウム-水和物（0.04 g）を加え、室温で3時間攪拌した。塩酸および水を加えた後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。これを減圧下、50°Cで12時間乾燥し、4-（4-シアノ-5-フェニルチオフェン-2-イル）-2-メトキシ-メトキシ-安息香酸（0.06 g）を得た。

この化合物をメタノール（1.5 mL）に溶解した後、2 mol/L 塩酸（0.10 mL）を加え、50°Cで5時間攪拌した。放冷後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。これを減圧下、50°Cで12時間乾燥し、標記化合物（0.04 g）を得た。

## [0058] 実施例 2

2-（4-シアノ-5-フェニルチオフェン-2-イル）イソニコチン酸

2-（4-シアノ-5-フェニルチオフェン-2-イル）イソニコチン酸エチル（0.07 g）のテトラヒドロフラン（4.0 mL）、エタノール（2.0 mL）および水（2.0 mL）混合溶液に、水酸化リチウム-水和物（0.05 g）を加え、室温で3時間攪拌した。塩酸および水を加えた後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。これを減圧下、50°Cで12時間乾燥し、標記化合物（0.03 g）を得た。

## [0059] 実施例 3

4-〔1-（2-アミノエチル）-5-シアノ-1H-ピロール-3-イル〕-2-ヒドロキシ-安息香酸

4-〔5-シアノ-1-〔2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル）エチル〕-1H-ピロール-3-イル〕-2-メトキシ-メトキシ-安息香酸メチル（0.06 g）のテトラヒドロフラン（1

． 0 mL) および水 (0. 3 mL) 混合溶液に、ヒドラジン一水和物 (0. 04 g) を加え、室温で16時間攪拌した後、減圧下、濃縮した。、得られた残渣をテトラヒドロフラン (2. 0 mL) およびエタノール (0. 7 mL) に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (0. 03 g) を加え、室温で12時間攪拌した後、2 mol/L 塩酸 (0. 7 mL) を加え、50°Cで12時間攪拌した。反応溶液に1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液および水を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。これを減圧下、50°Cで4時間乾燥し、標記化合物 (0. 01 g) を得た。

[0060] 実施例 4 ～ 12

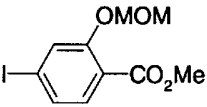
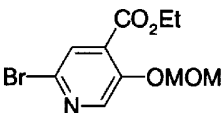
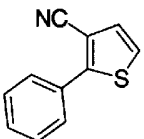
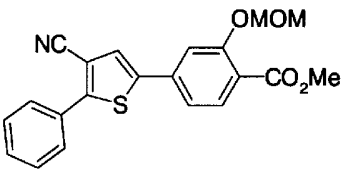
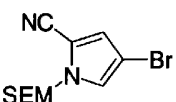
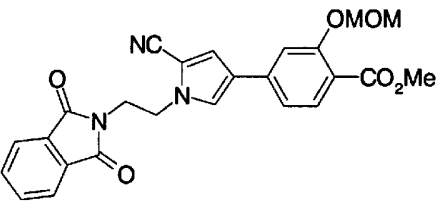
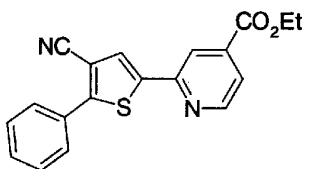
実施例 1 と同様の方法により実施例 4 ～ 8 の化合物を、実施例 2 と同様の方法により実施例 9 ～ 12 の化合物を、それぞれ対応する原料を用いて合成した。

[0061] 上記参考例化合物 1 ～ 10 及び実施例化合物 1 ～ 12 の化学構造式及び<sup>1</sup>H-NMR データを表 1 ～ 4 に示す。

[0062] 表中の略号は、R e f N o. は参考例番号、E x N o. は実施例番号、S t r c は化学構造式、S o l v は<sup>1</sup>H-NMR 測定溶媒、E t はエチル基、M e はメチル基、M O M はメトキシメチル基、S E M は2- (トリメチルシリル) エトキシメチル基を、それぞれ示す。

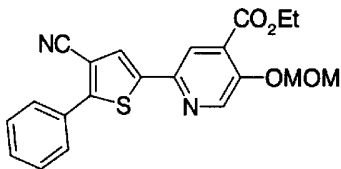
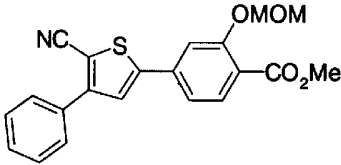
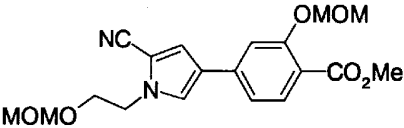
[0063]

[表1]

Ref No.	Strc	(Solv) <sup>1</sup> H-NMR δ (ppm) :
1		(CDCl <sub>3</sub> ) 3.52 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.30-7.70 (3H, m).
2		(CDCl <sub>3</sub> ) 1.30-1.50 (3H, m), 3.53 (3H, s), 4.30-4.50 (2H, m), 5.27 (2H, s), 7.72 (1H, s), 8.37 (1H, s).
3		(CDCl <sub>3</sub> ) 7.20-7.60 (5H, m), 7.65-7.85 (2H, m).
4		(CDCl <sub>3</sub> ) 3.57 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.15-7.65 (6H, m), 7.70-7.95 (3H, m).
5		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.96 (9H, s), 1.84 (2H, t, J=7.8Hz), 4.50 (2H, t, J=7.8Hz), 6.36 (2H, s), 7.21 (1H, d, J=1.8Hz), 7.60 (1H, d, J=1.8Hz).
6		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3.41 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.90-4.40 (4H, m), 5.29 (2H, s), 7.20-7.50 (3H, m), 7.60-8.00 (6H, m).
7		(CDCl <sub>3</sub> ) 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.47 (2H, d, J=7.1Hz), 7.40-7.60 (3H, m), 7.70-7.95 (4H, m), 8.10-8.30 (1H, m), 8.65-8.85 (1H, m).

[0064]

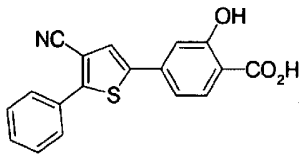
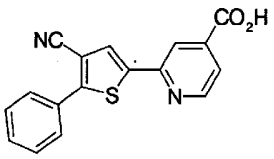
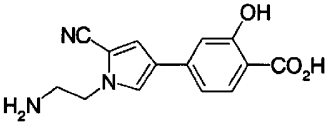
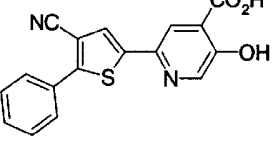
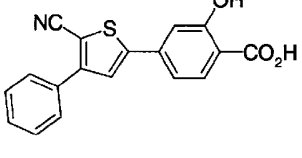
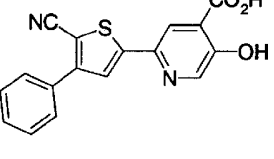
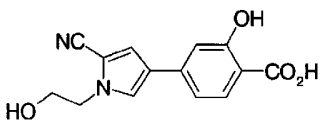
[表2]

Ref No.	Strc	(Solv) $^1\text{H-NMR}$ $\delta$ (ppm) :
8		(CDCl <sub>3</sub> ) 1.35-1.55 (3H, m), 3.56 (3H, s), 4.35-4.55 (2H, m), 5.32 (2H, s), 7.35-7.60 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.75-7.90 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.59 (1H, s).
9		(CDCl <sub>3</sub> ) 3.56 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.20-7.60 (6H, m), 7.65-7.95 (3H, m).
10		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3.13 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.82 (2H, t, J=5.1Hz), 4.27 (2H, t, J=5.1Hz), 4.54 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.25-7.55 (3H, m), 7.65-7.95 (2H, m).

[0065]

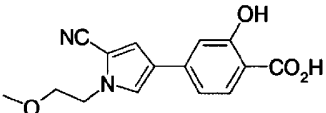
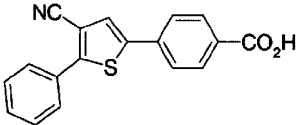
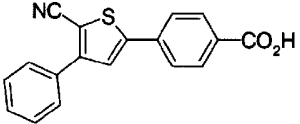
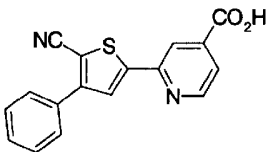
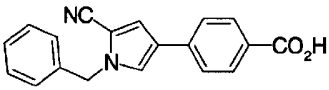


[表3]

Ex No.	Strc	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm ;
1		7.20-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.75-7.95 (3H, m), 8.18 (1H, s).
2		7.30-8.10 (6H, m), 8.30-8.60 (2H, m), 8.65-8.90 (1H, m), 13.93 (1H, br.s).
3		3.60-3.80 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=1.6Hz), 7.62 (1H, d, J=7.7Hz), 7.80 (1H, d, J=1.6Hz)
4		7.45-7.65 (3H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.10-8.45 (3H, m).
5		7.30-7.70 (5H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.19 (1H, s).
6		7.40-7.70 (3H, m), 7.75-7.95 (2H, m), 8.20-8.50 (3H, m).
7		3.60-3.80 (2H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.95-5.20 (1H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=1.8Hz), 7.74 (1H, d, J=8.2Hz), 7.85 (1H, d, J=1.8Hz).

[0066]

[表4]

Ex No.	Strc	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ ppm ;
8		3.26 (3H, s), 3.68 (2H, t, J=5.1Hz), 4.22 (2H, t, J=5.1Hz), 7.10-7.55 (3H, m), 7.70-7.90 (2H, m).
9		7.45-7.70 (3H, m), 7.75-8.10 (6H, m), 8.17 (1H, s), 13.12 (1H, brs).
10		7.45-7.70 (3H, m), 7.75-8.15 (6H, m), 8.18 (1H, s), 13.20(1H, brs).
11		7.40-7.70 (3H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.45-8.90 (3H, m), 13.95 (1H, brs).
12		5.33 (2H, s), 7.20-8.10 (11H, m), 12.84 (1H, brs).

## [0067] 試験例 1

## キサンチンオキシダーゼ阻害活性

## (1) 試験化合物の調製

試験化合物をDMSO（和光純薬社製）にて40mMの濃度になるように溶解した後、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）を用いて希釈して目的の濃度になるように調製した。

## [0068] (2) 測定方法

キサンチンオキシダーゼ（ウシミルク由来、シグマ社製）をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で0.02units/mLに調製し、96穴プレートに50μL/穴ずつ加えた。更にPBSを用いて希釈した試験化合物を50μL/穴ずつ加えた。PBSを用いて調製した200μMのキサンチン（和光純薬社製）を100μL/穴で加え、室温で10分間反応させた。290

nmの条件下において、マイクロプレートリーダースペクトラマックスプラス384（モレキュラーデバイス社製）を用いて吸光度を測定した。キサンチンを加えない条件下での吸光度を0%とし、試験化合物を加えていない対照を100%として、50%抑制する試験化合物の濃度（IC<sub>50</sub>）を算出した（表5）。表中、Ex. Noは実施例番号を示す。

[0069] [表5]

Ex No.	2	4	5	8
IC <sub>50</sub>	10nM	6nM	4nM	6nM

[0070] 試験例2

ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸輸送阻害活性

（1）ヒトURAT1一過的発現細胞の調製

ヒトURAT1完全長cDNA（NCBI Accession No. NM\_144585）を発現ベクターpcDNA3.1（インビトロジェン社製）にサブクローニングを行った。ヒトURAT1発現ベクターをCOS7細胞（RIKEN CELL BANK RCB0539）にリポフェクタミン2000（インビトロジェン社製）を用いて導入した。COS7細胞はコラーゲンコート24ウエルプレート（日本ベクトン・ディッキンソン社製）に90～95% confluentになるよう播種し、10%ウシ胎児血清（三光純薬社製）含有D-MEM培地（インビトロジェン社製）を用いて、2時間、37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下にて培養を行った。1穴あたり2μLのリポフェクタミン2000を50μLのOPTI-MEM（インビトロジェン社製）で希釈し、室温で7分間静置した（以下Lipo2000-OPTIとする）。1穴あたり0.8μgヒトURAT1発現ベクターを50μLのOPTI-MEM（インビトロジェン社製）で希釈し、Lipo2000-OPTIに加えて穏やかに混和し、室温にて25分間放置した後、1穴あたり100μLずつCOS7細胞に添加した。更にCOS7細胞は、37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下において2日間培養し、取り込み阻害活性の測定に供し

た。

[0071] (2) 試験化合物の調製

試験化合物をDMSO（和光純薬社製）にて10 mMの濃度になるように溶解した後、前処置用緩衝液（125 mMグルコン酸ナトリウム、4.8 mMグルコン酸カリウム、1.2 mMリン酸2水素カリウム、1.2 mM硫酸マグネシウム、1.3 mMグルコン酸カルシウム、5.6 mMグルコース、25 mMヘプス、pH 7.4）を用いて希釈して目的の2倍の濃度になるように調製した。試験化合物を含まない前処置用緩衝液を対照として用いた。更に $^{14}\text{C}$ で標識された尿酸（American Radio labeled Chemicals, Inc. 社製）を含む前処置用緩衝液を試験化合物及び対照に等量加えて、最終的に20  $\mu\text{M}$ の尿酸を含むアッセイ緩衝液を作製した。

[0072] (3) 測定方法

全ての試験は37°Cのホットプレート上において実施した。前処置用緩衝液及びアッセイ緩衝液は37°Cにて加温した後に用いた。プレートから培地を除去し、700  $\mu\text{L}$ の前処置用緩衝液を加えて、10分間プレインキュベーションした。同一操作を繰り返した後、前処置用緩衝液を取り除き、アッセイ緩衝液を400  $\mu\text{L}$ /穴で添加し、5分間取り込み反応を行った。反応終了後、直ちにアッセイ緩衝液を除去し、氷冷した前処置用緩衝液を1.2 mL/穴ずつ加えて、細胞を2回洗浄した。0.2 N水酸化ナトリウムを300  $\mu\text{L}$ /穴で添加して、細胞を溶解した。細胞溶解液はピコプレート（パーキンエルマー社製）に移し、マイクロシンチ40（パーキンエルマー社製）を600  $\mu\text{L}$ /穴で添加し、混合した後、液体シンチレーションカウンター（パーキンエルマー社製）にて放射活性を測定した。またURAT1発現ベクターを導入していないCOS7細胞も対照と同様の条件下において、放射活性を測定した。なお、試験化合物の阻害率は以下の式により算出した。その結果、実施例4の化合物は10  $\mu\text{M}$ の濃度において50%以上の阻害を示した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (B - C) / (A - C)] \times 100$$

A : 対照の放射活性

B : 試験化合物を加えた場合の放射活性

C : U R A T 1 発現ベクターを導入していない C O S 7 細胞の放射活性

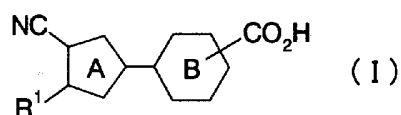
### 産業上の利用可能性

[0073] 本発明の式 ( I ) で表される 5 員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ、又はその薬理学的に許容される塩は、優れたキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有するので、尿酸生成抑制作用及び尿酸排泄促進作用を示し、血中尿酸値を低下させることができる。それ故、本発明により、高尿酸血症、痛風結節、痛風関節炎、高尿酸血症による腎障害、尿路結石等の予防又は治療剤を提供することができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 式

[化1]



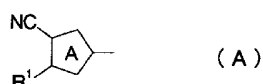
〔式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>6-10</sub>アリール、5又は6員環ヘテロアリール、C<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ（ジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニル又は3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニル（ここで、当該C<sub>6-10</sub>アリール、5又は6員環ヘテロアリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル、並びにC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、5又は6員環ヘテロアリールC<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニル及び3～8員環ヘテロシクロアルキルC<sub>2-6</sub>アルケニルにおけるC<sub>6-10</sub>アリール、5又は6員環ヘテロアリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル部分は、それぞれハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、フッ素化C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>

アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フッ素化  $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ、フッ素化  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ  $C_{1-6}$  アルコキシ、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ）、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル（ $C_{1-6}$  アルキル）アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を 1～3 個有していてもよい）；

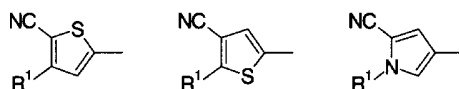
環 A は、式（A）

[化2]



で表される基が、式

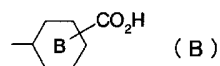
[化3]



で表される何れかの基であるチオフェン又はピロール環；

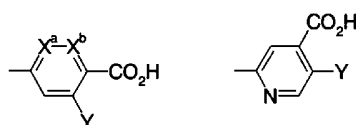
環 B は、式（B）

[化4]



で表される基が、式

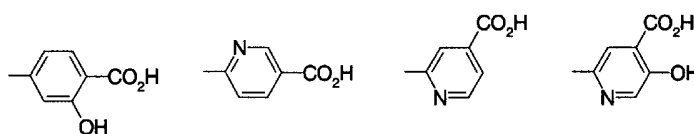
[化5]



（式中、 $X^a$  及び  $X^b$  は、独立して、CH 又は N；

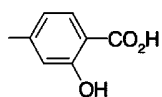
Yは、水素原子、水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基；をそれぞれ示す。）で表される何れかの基であるベンゼン、ピリジン又はピリダジン環；である〕で表される5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項2] 環Bが、式（B）で表される基が、式  
[化6]



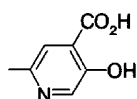
で表される何れかの基であるベンゼン又はピリジン環である、請求項1記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項3] 環Bが、式（B）で表される基が、式  
[化7]



で表される基であるベンゼン環である、請求項2記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項4] 環Bが、式（B）で表される基が、式  
[化8]

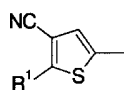


で表される基であるピリジン環である、請求項2記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] 環Aが、式（A）で表される基が、式



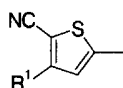
[化9]



で表される基であるチオフェン環である、請求項 1～4 の何れかに記載の 5 員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項6] 環 A が、式 (A) で表される基が、式

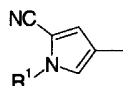
[化10]



で表される基であるチオフェン環である、請求項 1～4 の何れかに記載の 5 員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項7] 環 A が、式 (A) で表される基が、式

[化11]



で表される基であるピロール環である、請求項 1～4 の何れかに記載の 5 員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項8] R¹ が、C<sub>6-10</sub> アリール又は 5 又は 6 員環ヘテロアリール（ここで、当該 C<sub>6-10</sub> アリール及び 5 又は 6 員環ヘテロアリールは、それぞれハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル、フッ素化 C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、フッ素化 C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノ（ジ） C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、フッ素化 C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、フッ素化 C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、

アミノ  $C_{1-6}$  アルコキシ、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ）、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル（ $C_{1-6}$  アルキル）アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を 1～3 個有していてもよい）である請求項 1～7 の何れかに記載の 5 員環ヘテロアリアル誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項9]  $C_{6-10}$  アリアル又は 5 又は 6 員環ヘテロアリアルが、ベンゼン又はピリジンである請求項 8 に記載の 5 員環ヘテロアリアル誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項10]  $R^1$  が、 $C_{3-8}$  シクロアルキル又は 3～8 員環ヘテロシクロアルキル（ここで、当該  $C_{3-8}$  シクロアルキル及び 3～8 員環ヘテロシクロアルキルは、それぞれハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル、フッ素化  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル、フッ素化  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フッ素化  $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ、フッ素化  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ  $C_{1-6}$  アルコキシ、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ）、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル（ $C_{1-6}$  アルキル）アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を 1～3 個有していてもよい）である請求項 1～7 の何れかに記載の 5 員環ヘテロアリアル誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項11]  $R^1$  が、 $C_{1-6}$  アルキル、フッ素化  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$

アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル、5又は6員環ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル又は3～8員環ヘテロシクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル（ここで、当該 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル、5又は6員環ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルにおける $C_{6-10}$ アリール、5又は6員環ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び3～8員環ヘテロシクロアルキル部分は、それぞれハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、フッ素化 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、フッ素化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ヒドロキシ（モノ（ジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ）、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノからなる群から選択される同一又は異なる基を1～3個有していてもよい）である請求項1～7の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項12] キサンチンオキシダーゼ阻害薬である、請求項1～11の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項13] 請求項1～11の何れかに記載の5員環ヘテロアリール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- [請求項14] 高尿酸血症、痛風結節、痛風関節炎、高尿酸血症による腎障害及び尿路結石から選択される疾患の予防又は治療用である、請求項 1 3 記載の医薬組成物。
- [請求項15] 高尿酸血症の予防又は治療用である、請求項 1 4 記載の医薬組成物。
- [請求項16] 血漿尿酸値低下薬である、請求項 1 3 記載の医薬組成物。
- [請求項17] 尿酸生成抑制薬である、請求項 1 3 記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067750

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/34(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,  
 A61K31/4436(2006.01)i, A61P13/04(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,  
 A61P19/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i,  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D207/34, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/4436, A61P13/04, A61P13/12,  
 A61P19/06, A61P43/00, C07D333/38, C07D409/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2007/043400 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), compounds XO-B327~440; claim 37 (Family: none)	1, 5, 6, 11-17 1-17
Y	WO 2007/043401 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), claims & CA 2623327 A & EP 1932833 A1 & CN 101282936 A & KR 2008066938 A	1-17
Y	WO 2006/022375 A1 (Astellas Pharma Inc.), 02 March 2006 (02.03.2006), claims & EP 1783124 A1 & US 2008/0027048 A1	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November, 2009 (16.11.09)

Date of mailing of the international search report

24 November, 2009 (24.11.09)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067750

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/043457 A1 (Astellas Pharma Inc.), 19 April 2007 (19.04.2007), claims & AU 2006300422 A & CA 2621038 A & EP 1932832 A1 & US 2009/0018104 A1	1-17
P,A	WO 2008/126899 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), & AU 2008239018 A	1-17
P,A	WO 2008/126901 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), (Family: none)	1-17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/067750

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

C07D409/04(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D207/34(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4436(2006.01)i, A61P13/04(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i, C07D409/04(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D207/34, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/4436, A61P13/04, A61P13/12, A61P19/06, A61P43/00, C07D333/38, C07D409/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	WO 2007/043400 A1（キッセイ薬品工業株式会社）2007.04.19, 化合物 X0-B327~440、請求の範囲 3 7 等（ファミリーなし）	1, 5, 6, 11-17 1-17
Y	WO 2007/043401 A1（キッセイ薬品工業株式会社）2007.04.19, 請求の範囲等 & CA 2623327 A & EP 1932833 A1 & CN 101282936 A & KR 2008066938 A	1-17
Y	WO 2006/022375 A1（アステラス製薬株式会社）2006.03.02, 請求の範囲等 & EP 1783124 A1 & US 2008/0027048 A1	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 4 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

富永 保

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 1 5 9



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2007/043457 A1 (アステラス製薬株式会社) 2007. 04. 19, 請求の 範囲等 & AU 2006300422 A & CA 2621038 A & EP 1932832 A1 & US 2009/0018104 A1	1-17
P, A	WO 2008/126899 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2008. 10. 23, & AU 2008239018 A	1-17
P, A	WO 2008/126901 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2008. 10. 23, (フ ァミリーなし)	1-17