



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

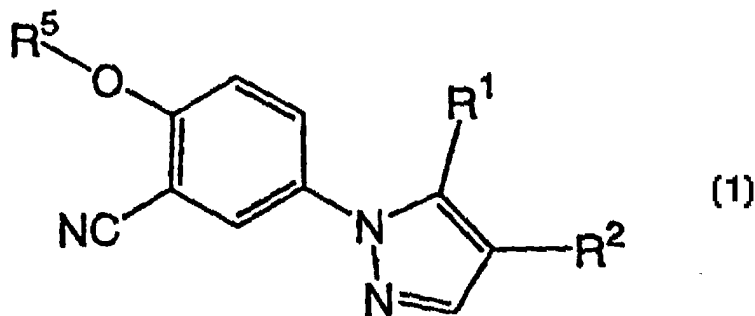
(51) 国際特許分類6 C07D 231/14, A61K 31/415	A1	(11) 国際公開番号 WO98/18765 (43) 国際公開日 1998年5月7日 (07.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03840 (22) 国際出願日 1997年10月22日 (22.10.97) (30) 優先権データ 特願平8/284479 1996年10月25日 (25.10.96) JP 特願平9/55786 1997年3月11日 (11.03.97) JP 特願平9/261305 1997年9月26日 (26.09.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 石渕正剛 (ISHIBUCHI, Seigo) [JP/JP] 森本浩司 (MORIMOTO, Hiroshi) [JP/JP] 井上浩義 (INOUE, Hiroyoshi) [JP/JP] 中 洋一 (NAKA, Yoichi) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 創薬第二研究所内 Fukuoka, (JP)		福成 篤 (FUKUNARI, Atsushi) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 開発研究所内 Fukuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: 1-PHENYLPYRAZOLE COMPOUNDS AND MEDICINAL APPLICATION THEREOF

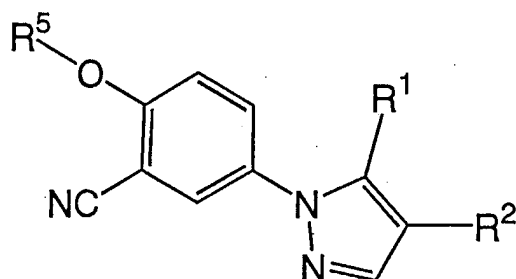
(54) 発明の名称 1-フェニルピラゾール化合物およびその医薬用途

(57) Abstract

1-Phenylpyrazole compounds represented by general formula (1) such as 5-amino-1-(3-cyano-4-isobutoxyphenyl)pyrazole-4-carboxylic acid, optical isomers thereof, and medicinally acceptable salts thereof. These compounds have a xanthine oxidase inhibitory effect and are useful as remedies for diseases such as hyperuricemia and gout.



5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソプロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸など式(1):



で表される1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩。これらの化合物は、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有し、高尿酸血症および痛風などの疾患の治療薬として有用な化合物である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MW	モザンビーク	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CF	中央アフリカ	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	JP	日本	PL	ポーランド		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CN	中国	KR	韓国	RU	ロシア		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
CY	キプロス	LC	セント・ルシア	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SI	スロヴェニア		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SK	スロバキア		
EE	エストニア	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		
ES	スペイン						

明細書

1-フェニルピラゾール化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明はキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有し、高尿酸血症および痛風の治療薬、および活性酸素の発生に起因する障害に伴う種々の疾患の治療薬または防御薬として使用しうる新規な1-フェニルピラゾール化合物、およびそれらを含む有する医薬組成物およびそれらからなる医薬に関する。

背景技術

キサンチンオキシダーゼ阻害剤について、たとえば以下のような特許出願が公開されている。特開昭59-95272号には、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する3-フェニルピラゾール誘導体が開示されている。特開昭57-85379号には、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する3-フェニルイソチアゾール誘導体が開示され、国際特許出願公開WO92/09279号には、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する2-フェニルチアゾール誘導体が開示され、特開平6-211815号には、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する3-フェニルイソチアゾール誘導体および3-フェニルイソキサゾール誘導体が開示されている。また、日本国特許第2504659号には、医薬の合成中間体として用いられる1-フェニルピラゾールカルボン酸エステル類が開示されているが、キサンチンオキシダーゼ阻害作用、高尿酸血症および痛風治療薬としての記載はない。

高尿酸血症およびこの結果起こる痛風（急性関節炎）は中年男性に高発する疾患であるが、近年食生活の変化に伴い老年者、若年者にも同様の増加傾向があるといわれている。高尿酸血症の治療薬には、尿酸排泄剤と尿酸合成阻害剤の2種類があり、高尿酸血症の病態により適宜選択される。尿酸排泄剤としては、ベンズブロマロン、プロベネシッド、スルフィンピラゾンが使用されており、尿酸合成阻害剤として治療に用いられているのはアロプリノールのみである。このアロプリノールはヒポキサンチンの構造異性体でキサンチンオキシダーゼを阻害する

ことにより尿酸の産生を抑制し、血中の尿酸値を低下させる。しかしながら、アロプリノールは皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎および肝障害などの副作用を起こすことが知られている。特に過敏症状においては、アロプリノールの代謝物であるオキシプリノールなどが原因であるとの報告もあり〔ザ・アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン、第76巻、47頁（1984）〕、ヒポキサンチン類似の構造を有さない化合物であれば副作用を回避できる可能性があると考えられる。

これらのことから、ヒポキサンチン類似ではない新規な構造を有し、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を示す化合物は、副作用の少ない高尿酸血症および痛風の治療薬として期待できる。本発明は、強いキサンチンオキシダーゼ阻害作用と持続的な血中尿酸値低下作用を有し、従来の化合物と比べて副作用の少ない高尿酸血症および痛風の治療薬を提供することを目的とする。

ところで、活性酸素の発生は多くの病態、すなわち各種の虚血灌流障害、炎症性疾患、糖尿病、ガン、動脈硬化、神経疾患などとの関わりが指摘されている。したがって、活性酸素の発生を抑制する物質はこれら病態の治療または予防に有用であると考えられる。一方、キサンチンオキシダーゼは活性酸素の発生に関与する酵素として注目されていることから、キサンチンオキシダーゼの阻害剤は活性酸素の発生を抑制する物質として期待される。

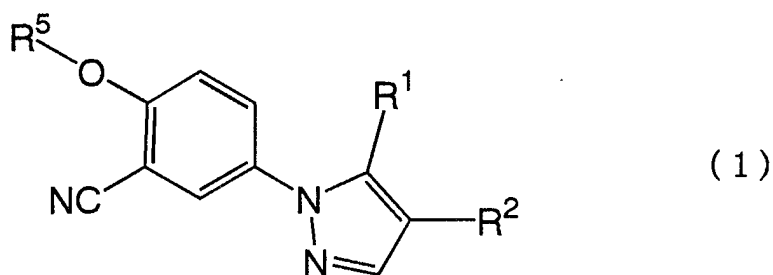
そこで、特に虚血灌流による活性酸素の発生に起因する臓器障害に対する抑制効果について、キサンチンオキシダーゼ阻害剤であって高尿酸血症、痛風の治療薬として用いられているアロプリノールや、特開平3-157385号公報記載のキサンチンオキシダーゼ阻害剤の効果が検討されている。しかしながら、虚血灌流障害の動物モデルを用いた結果では有効であるというものと、必ずしも有効ではないというものがあって未だ一定の結論が得られていない。また、現在のところ活性酸素の発生を抑制する物質の実用化には至っていない。

発明の開示

本発明者等は高尿酸血症および痛風の治療薬、あるいは活性酸素の発生に起因

する各種臓器障害の治療薬または防御薬を開発することを目的として鋭意検討を行った結果、下記の一般式(1)により表される1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体およびその医薬上許容しうる塩がキサンチンオキシダーゼに対し選択的に強い阻害作用を有し、しかも *in vivo* 試験において強力かつ持続的な血中尿酸値低下作用を有することから、高尿酸血症およびこの結果起こる痛風に対して効果を示す有用な薬物であること、また、ヒポキサンチン類似である従来の高尿酸血症および痛風治療薬を投与した場合に見られる、皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎および肝障害といった副作用が軽減された安全性の高い高尿酸血症および痛風治療薬になり得ること、および活性酸素の発生に起因する各種臓器障害の治療薬または防御薬になり得ることを見出して本発明の完成に至った。

すなわち本発明は一般式(1)



〔式中、 R^1 は水素、ハロゲンまたはアミノを示す。

R^2 はカルボキシまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを示す。

R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよびアシルオキシから選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{4-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルを示す。〕

により表される1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩に関する。

また、本発明は一般式(1)の1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性

体もしくはその医薬上許容しうる塩と製薬上許容しうる担体とを含む医薬組成物、ならびに一般式(1)の1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩を含む医薬およびキサンチンオキシダーゼ阻害剤も提供する。

上記一般式(1)に関し、 R^1 におけるハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

R^2 における C_{1-4} アルコキシカルボニルとは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部が炭素数1~4であるアルコキシカルボニルを示す。

R^5 における C_{4-6} アルキルは直鎖状または分枝状の炭素数4~6のアルキルを表し、たとえば、2-エチルプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-エチルブチルなどが挙げられる。 C_{3-6} シクロアルキルは炭素数3~6のシクロアルキルを意味し、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。また C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルの C_{3-6} シクロアルキル部は上記したのと同じ基が例示でき、 C_{1-4} アルキル部は直鎖状でも分枝状でもよく、たとえば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチルなどの炭素数1~4のアルキルが例示される。 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルの具体例として、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、4-シクロヘキシルブチルなどが挙げられる。

R^5 に置換してもよい置換基であるハロゲンとして、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。 C_{1-4} アルコキシとしては炭素数1~4のアルコキシを意味し、たとえば、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、第2級ブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられる。 C_{1-4} アルコキシカルボニルとは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシ

カルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部が炭素数1～4のアルコキシカルボニルを示す。アシルオキシとは、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ベンゾイルオキシなどが挙げられる。

ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよびアシルオキシから選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{4-6} アルキルとしては、たとえば、3-フルオロ-3-フルオロメチルプロピル、3-フルオロ-2,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、2,2-ジメチル-3-メトキシプロピル、2-カルボキシ-2-メチルプロピル、3-アセチルオキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-ベンゾイルオキシ-2,2-ジメチルプロピルなどが挙げられる。

R^1 として特に水素が好ましい。 R^2 として特にカルボキシが好ましい。 R^5 として特に C_{4-6} アルキルが好ましい。

一般式(1)の好ましい化合物としては、

(2) 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(3) 1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル、

(4) 1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(8) 1-(4-ブトキシ-3-シアノフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(10) 1-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(12) 1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(14) 1-(3-シアノ-4-(2-エチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(16) 1-(3-シアノ-4-(1-エチルプロポキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(18) 1-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(28) 1-(3-シアノ-4-((S)-2-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

(32) 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、および

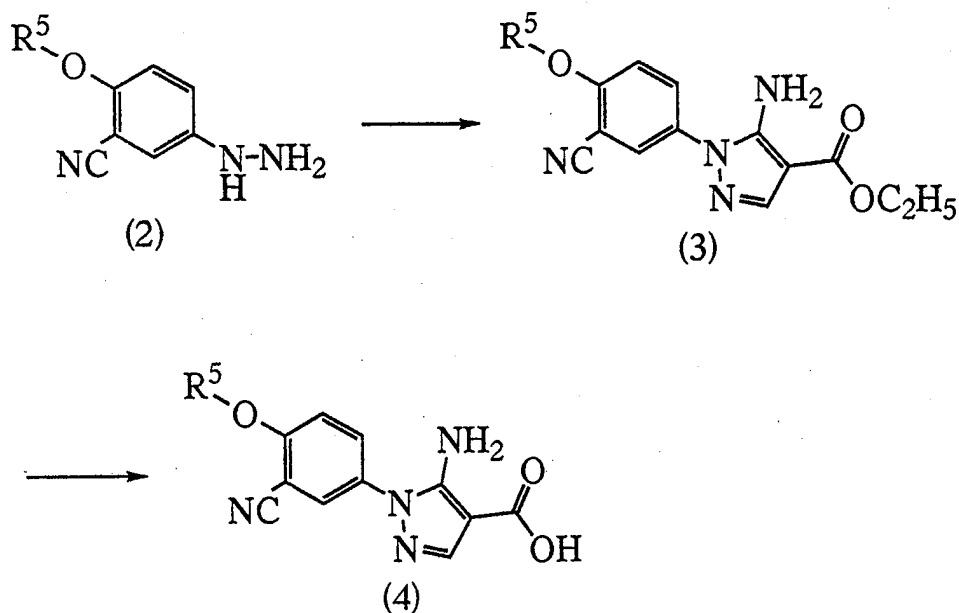
(36) 5-クロロ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、その光学異性体およびその医薬上許容しうる塩が挙げられる。なお、番号は実施例番号を示す。

一般式(1)の化合物の医薬上許容しうる塩としては、カルボキシ基における金属(ナトリウム、カリウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛など)、有機塩基(ジエタノールアミン、エチレンジアミンなど)との塩が挙げられる。

一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物(1/2水和物、1水和物、2水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

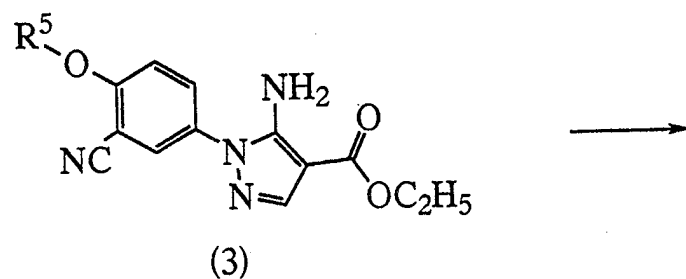
一般式(1)の化合物および一般式(1)に含まれる本発明化合物は以下に示す方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さないかぎり前記と同義である。

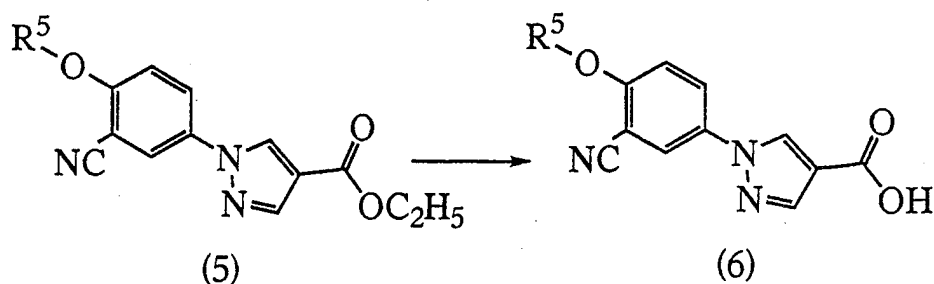
方法(1)



一般式 (2) の化合物を適当な溶媒 (メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコールまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、2-シアノ-3-エトキシアクリル酸エチルと溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式 (3) の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒 (エタノール、テトラヒドロフラン、水、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、アルカリ (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど) または酸 (塩酸、硫酸、酢酸など) と室温または溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式 (4) の化合物が得られる。

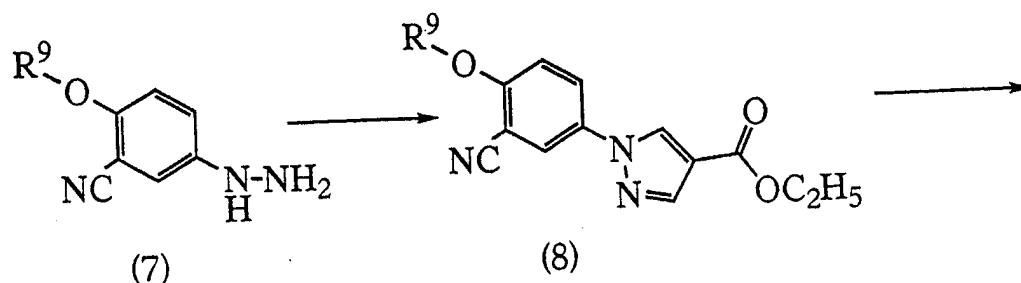
方法 (2)

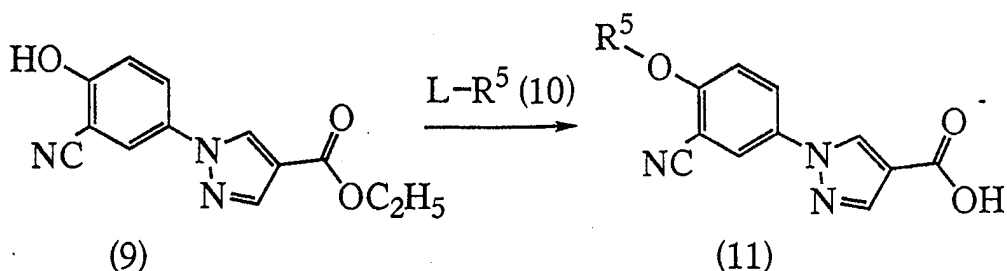




一般式 (3) の化合物をアルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）水溶液中、ヒドロキシルアミン—O—スルホン酸と氷冷下または室温で 1～24 時間反応させるか、または常法に従って亜硝酸塩を反応させて得られるジアゾニウム塩を次亜リン酸と氷冷下または室温で 1～24 時間反応させるか、あるいは適当な溶媒（テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコールまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、亜硝酸イソアミルと溶媒の還流温度で 1～24 時間反応させることにより、一般式 (5) の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒（エタノール、テトラヒドロフラン、水、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど）または酸（塩酸、硫酸、酢酸など）と室温または溶媒の還流温度で 1～24 時間反応させることにより、一般式 (6) の化合物が得られる。

方法 (3)

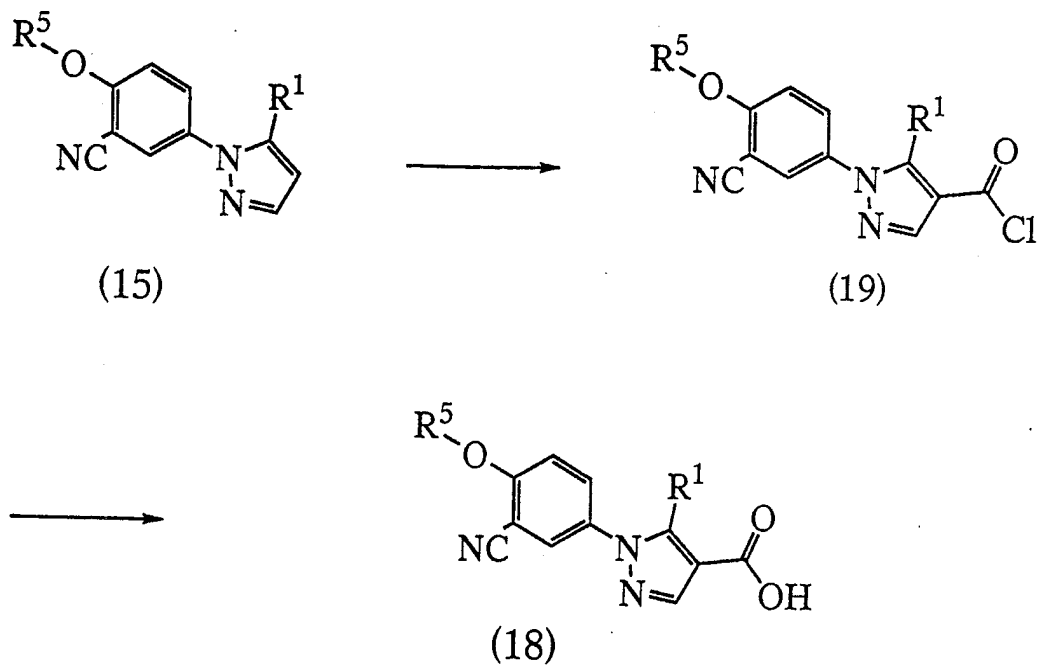




一般式 (7) (式中、 R^9 はメチル基あるいはベンジル基などの反応に影響しない保護基を示す。) の化合物を適当な溶媒 (メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコールまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、2-シアノー 3-エトキシアクリル酸エチルと溶媒の還流温度で 1~24 時間反応させて得られる化合物をアルカリ (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) 水溶液中、ヒドロキシルアミン- O -スルホン酸と氷冷または室温で 1~24 時間反応させるか、あるいは適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコールまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、亜硝酸イソアミルと溶媒の還流温度で 1~24 時間反応させることにより、一般式 (8) の化合物が得られる。この化合物を常法に従い、接触水素添加あるいはルイス酸 (塩化アルミニウムなど) を作用させて脱保護を行うことにより、一般式 (9) の化合物が得られる。この化合物を反応を阻害しない適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、一般式 (10) (式中、 L は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示す。) の化合物と、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、室温あるいは溶媒の還流温度で 1~24 時間反応させた後、適当な溶媒 (エタノール、テトラヒドロフラン、水、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、アルカリ (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど) または酸 (塩酸、硫酸、酢酸など) と室温または溶媒の還流温度で 1~24 時間反応させることにより、一般式 (11) の化合物が得ら

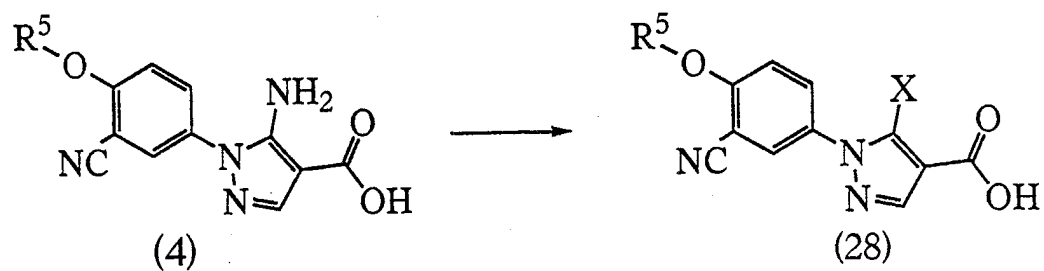
れる。

方法 (4)



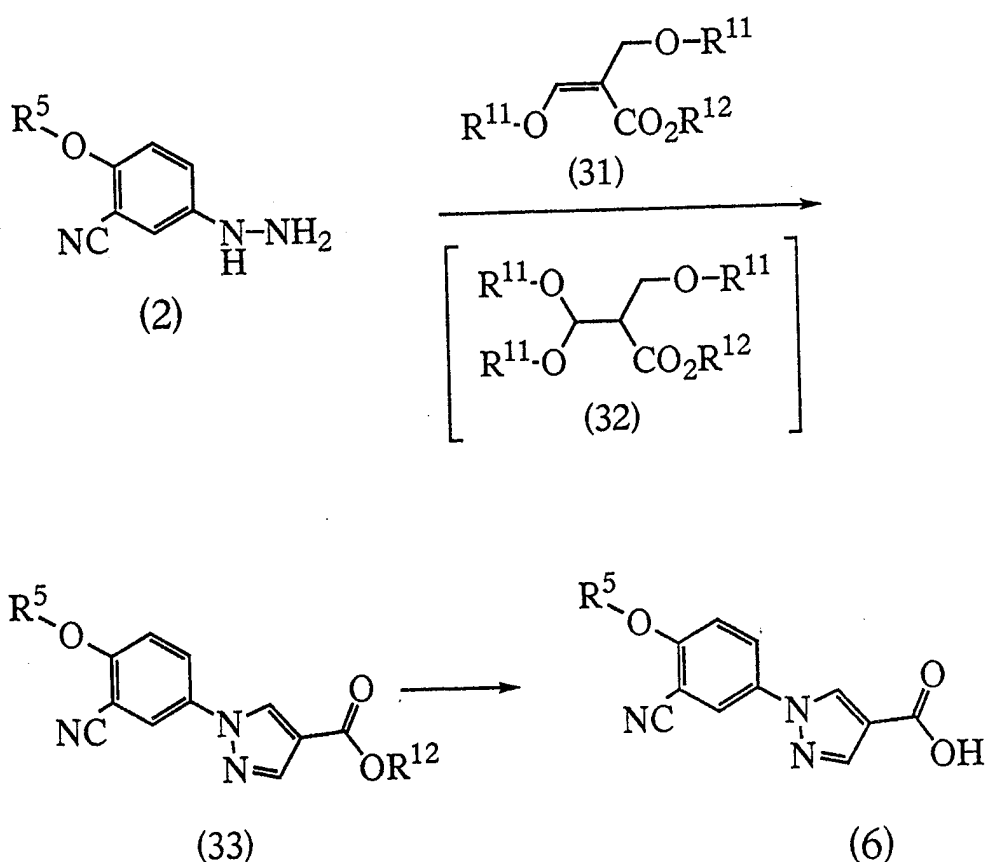
一般式 (15) の化合物とオキサリルクロライドを室温または還流温度で 1 ~ 24 時間反応させることにより、一般式 (19) の化合物が得られる。この化合物を氷水中に加え、1 ~ 24 時間反応させることにより、一般式 (18) の化合物が得られる。

方法 (5)



常法に従い、一般式（４）の化合物の水溶液を酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸）の存在下、亜硝酸塩を反応させることにより、対応するジアゾニウム塩溶液が得られる。この化合物の水溶液を塩化第一銅溶液、臭化第一銅溶液、ヨウ化カリウムまたはフルオロホウ酸ナトリウムと氷冷下または加熱下で１～２４時間反応させることにより、一般式（２８）（式中、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子を示す。）の化合物が得られる。

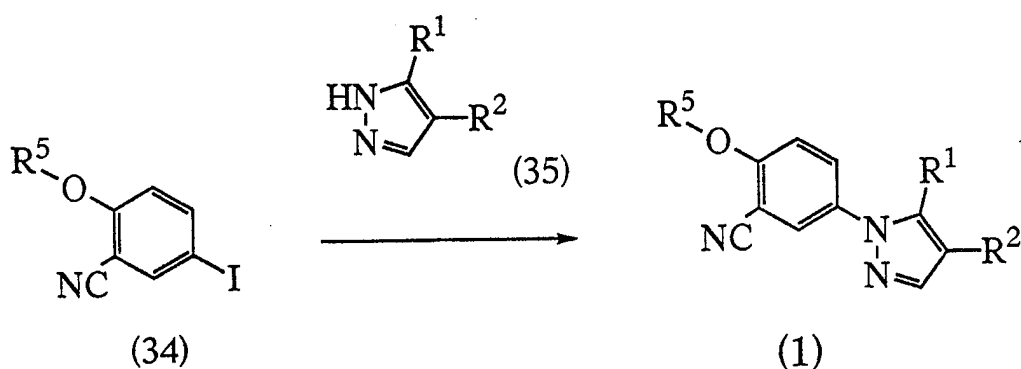
方法（６）



一般式（２）の化合物を適当な溶媒（メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコールまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、触媒量の酸の存在下、一般式（３１）または（３２）（式中、R¹¹はアルキルまたはアラルキル基、R¹²は水素、アルキルまたはアラルキル基を示す。）の化合物と溶媒の還流温度で１～２４時間反応させることにより、一般式（３３）の化合物が得られる。こ

の化合物を適当な溶媒（エタノール、テトラヒドロフラン、水、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど）または酸（塩酸、硫酸、酢酸など）と室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式（6）の化合物が得られる。

方法（7）



一般式（34）の化合物を適当な溶媒（ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、フッ化カリウム、銅粉の存在下、一般式（35）の化合物と、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基を溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式（1）の化合物が得られる。

方法（8）

一般式（18）の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒（テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、

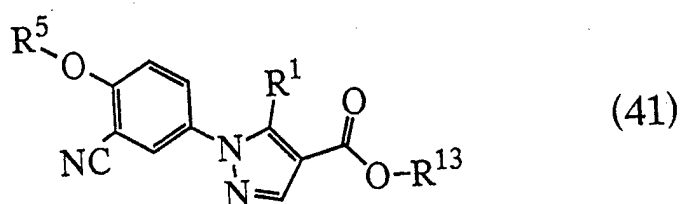
一般式（40）



（式中、 R^{13} は C_{1-4} アルキルを示す。）

により表される化合物とトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下、1，3

ージシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノホスホン酸ジエステルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、一般式(41)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。なお、一般式(18)の化合物の反応性誘導体(酸クロリド、アシルイミダゾールなど)を用いた場合、反応は、反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、またはこれら任意の混合溶媒など)中、トリエチルアミンなどの第3級アミンあるはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、反応が進行する。

方法(9)

一般式(18)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(42)

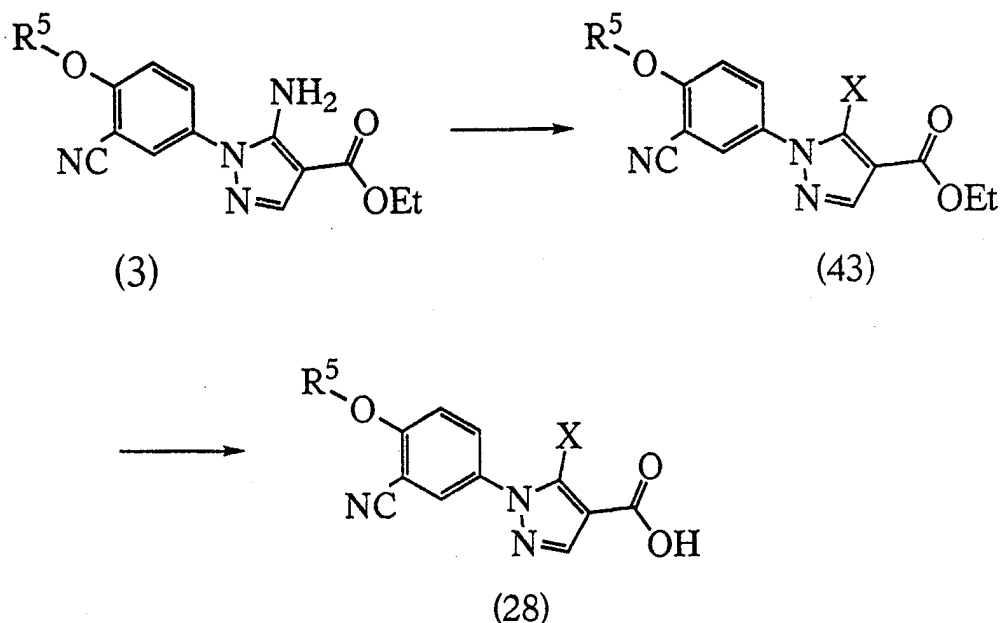


(式中、 R^{13} とLは前記と同義である。)

により表される化合物とトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウムなどの塩基

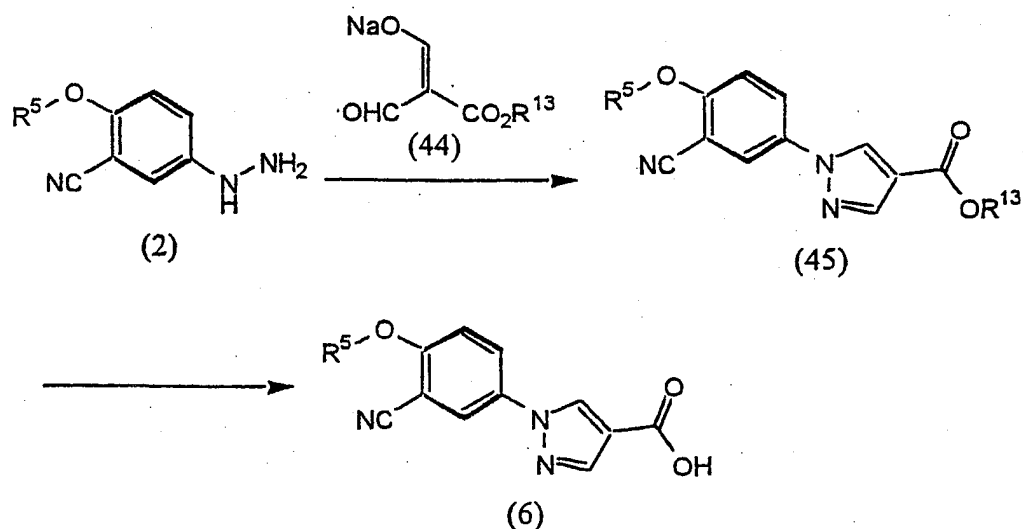
の存在下、氷冷下または加熱下で1～24時間反応させることにより、一般式(41)の化合物が得られる。

方法(10)



常法に従い、一般式(3)の化合物の水溶液を酸(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸)の存在下、亜硝酸塩を反応させることにより対応するジアゾニウム塩溶液が得られる。この化合物の水溶液を塩化第一銅溶液、臭化第一銅溶液、ヨウ化カリウムまたはフルオロホウ酸ナトリウムと氷冷下または加熱下で1～24時間反応させることにより、一般式(43)が得られる。この化合物を適当な溶媒(エタノール、テトラヒドロフラン、水、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど)または酸(塩酸、硫酸、酢酸など)と室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式(28)(式中、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子を示す。)の化合物が得られる。

方法(11)



一般式(2)の化合物を適当な溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、酸(酢酸、塩酸、硫酸など)の存在下、J. Am. Chem. Soc., 75, 4048(1953)に記載の方法に従って得られる一般式(44)(式中、R¹³は前記と同義である。)の化合物と室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(45)の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(エタノール、テトラヒドロフラン、水、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど)または酸(塩酸、硫酸、酢酸など)と室温または溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(6)の化合物が得られる。

一般式(1)の化合物は、金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化亜鉛など)、アルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、有機塩基(ジエタノールアミン、エチレンジアミンなど)と処理することにより塩とすることができる。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常

法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸、塩基との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明の1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩はキサンチンオキシダーゼに対して選択的に強い阻害作用を有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤であり、しかも、*in vivo*試験において強力かつ持続的な血中尿酸値低下作用を有することから高尿酸血症およびこの結果起こる痛風に対して効果を示す有用な薬物である。また、ヒポキサンチン類似である従来の高尿酸血症および痛風治療薬を投与した場合に見られる、皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎および肝障害といった副作用が軽減された安全性の高い高尿酸血症および痛風治療薬として期待される。本発明化合物は高尿酸血症および痛風などの疾患に対し、1日1回投与が可能な持続性を有する治療薬として用いることが期待される。また、本発明化合物は臓器または組織における活性酸素の発生に起因する各種障害に伴う疾患の治療または防御に適用される。たとえば、活性酸素の発生に起因する各種臓器の虚血再灌流障害に伴う疾患にも適用される。具体的には心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓症、その他腎、肝等の虚血性臓器疾患、または一時的に虚血状態に陥る可能性の高い経皮経管的冠動脈形成術、血管バイパス術、あるいは臓器移植等の手術、処置に伴う予後の悪化が例示される。

本発明化合物を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など）、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤化して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。

経口投与のために錠剤を用いる場合、通常用いられる担体にはショ糖、乳糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、コーンスターチがあり、また通常ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やパラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤などが加えられる。錠剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。カプセルとして経口投与する場合、有効な希釈剤は乳糖や乾燥コーンスターチである。経口使用のための液剤は、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。またこれらは甘味付与剤、およびまたは風味剤を加えてもよい。

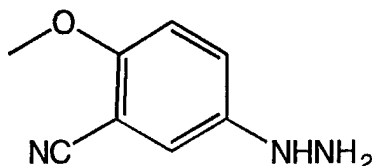
皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などの非経口投与の場合は、通常、活性成分の滅菌液を調製し、液のpHを適当に調節し、緩衝させる。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。静注使用には溶質の合計濃度を調節し、その溶液が等張的であるようにする。

坐剤は、薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。

投与量は、年齢、体重、投与時間、投与方法、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば経口的には約0.01~150mg/人/日、好ましくは0.1~100mg/人/日投与され、また非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に約0.01~50mg/人/日、好ましくは0.01~20mg/人/日投与されることが望ましい。

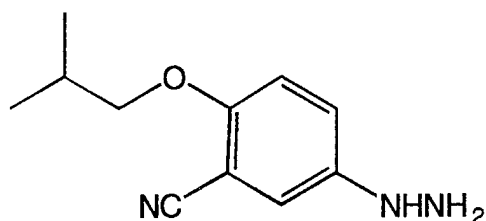
以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

原料合成例 1



3-シアノ-4-メトキシアニリン・塩酸塩 72 g の水溶液 150 ml へ攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 29.7 g、塩化第一スズ二水和物 266 g、濃塩酸 437 ml を加えた。反応終了後、析出した結晶を濾取した。この結晶を水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、トルエンと第三級ブタノールの混合溶媒にて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、3-シアノ-4-メトキシフェニルヒドラジン 44 g が得られた。

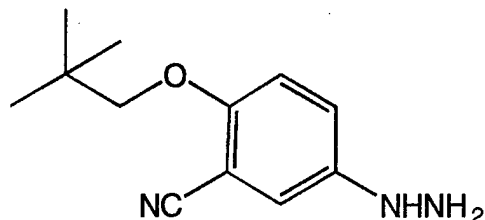
原料合成例 2



3-シアノ-4-イソブトキシアニリン・塩酸塩 20 g の水溶液 34 ml へ攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 6.8 g、塩化第一スズ二水和物 61 g、濃塩酸 100 ml を加えた。反応終了後、析出した結晶を濾取した。この結晶を水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、トルエンと第三級ブタノールの混合溶媒にて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、3-シアノ-4-イソブトキシフェニルヒドラジン 15 g が

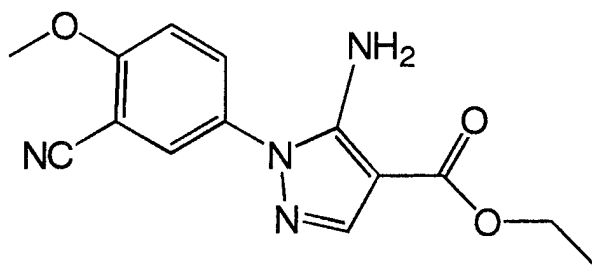
得られた。

原料合成例 3



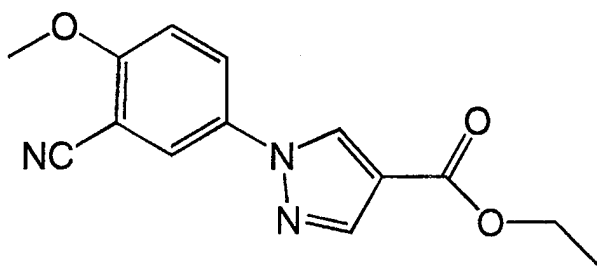
3-シアノー-4-ネオペンチルオキシアニリン・塩酸塩 21 g の水溶液 33 ml へ攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 6.7 g、塩化第一スズ二水和物 59.5 g、濃塩酸 100 ml を加えた。反応終了後、析出した結晶を濾取した。この結晶に水を加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、トルエンと第三級ブタノールの混合溶媒にて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、3-シアノー-4-ネオペンチルオキシフェニルヒドラジン 17 g が得られた。

原料合成例 4

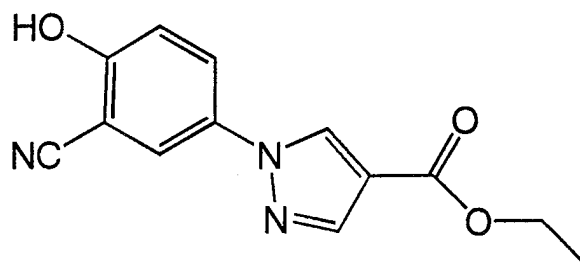


原料合成例 1 で得た 3-シアノー-4-メトキシフェニルヒドラジン 44 g のエタノール溶液 300 ml へ攪拌しながら 2-シアノー-3-エトキシアクリル酸エチル 45 g を加え、2 時間加熱還流した。反応終了後、冷却し、析出してくる結晶をジクロロエタンから再結晶を行うことにより、5-アミノ-1-(3-シアノー-4-メトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 67.2 g が得

られた。融点 195 ~ 196 °C

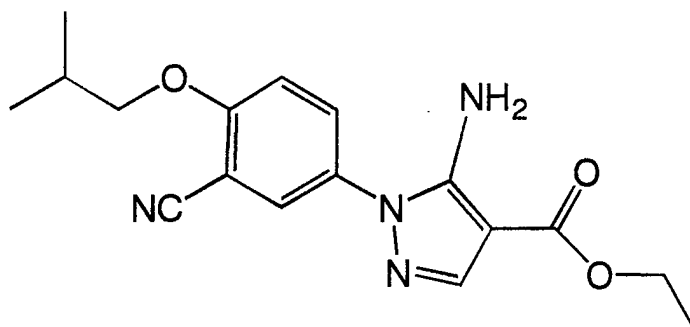


次いで 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 28.6 g のテトラヒドロフラン溶液 286 ml へ攪拌しながら、亜硝酸イソアミル 35 g を加え、7 時間加熱還流した。反応終了後、冷却し、析出してくる結晶を濾取することにより、1-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 24 g が得られた。融点 192 ~ 193 °C



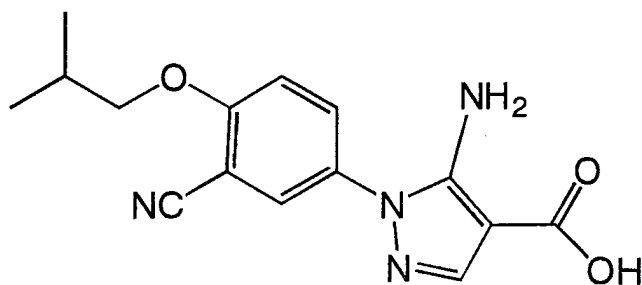
1-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 28 g のジクロロエタン 280 ml 溶液へ攪拌しながら塩化アルミニウム 47.6 g を加え、70 °C で 4 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 22.5 g が得られた。融点 233 ~ 234 °C

実施例 1



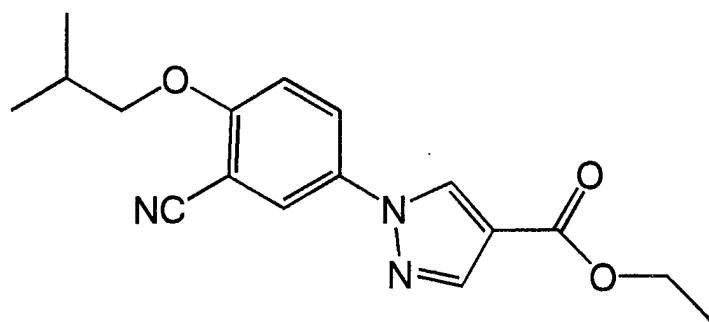
原料合成例 1 で得た 3-シアノ-4-イソブトキシフェニルヒドラジン 5 g のエタノール溶液 50 ml へ攪拌しながら 2-シアノ-3-エトキシアクリル酸エチル 4.2 g を加え、2 時間加熱還流した。冷却後析出してくる結晶を濾取することにより、5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 5.1 g が得られた。融点 115~117℃

実施例 2



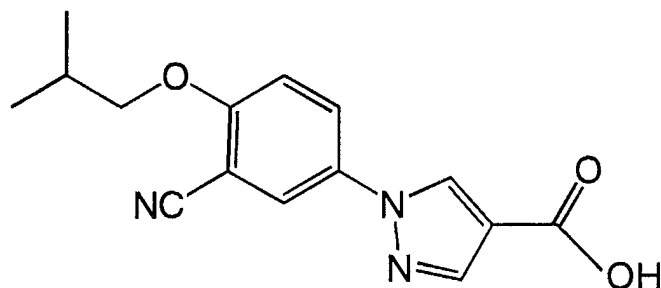
5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1 g のエタノール溶液 10 ml へ攪拌しながら、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、2 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後、析出してくる結晶をジオキサンと水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.4 g が得られた。融点 204℃ (分解)

実施例 3



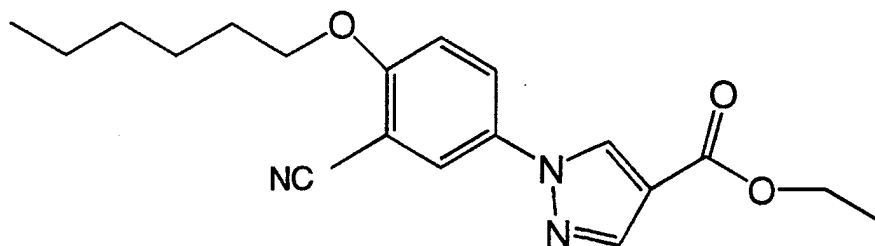
実施例 1 で得た 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.64 g のテトラヒドロフラン溶液 16 ml へ攪拌しながら、亜硝酸イソアミル 1.75 g を加え、1.5 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエチルアルコールから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.38 g が得られた。融点 138~139℃

実施例 4



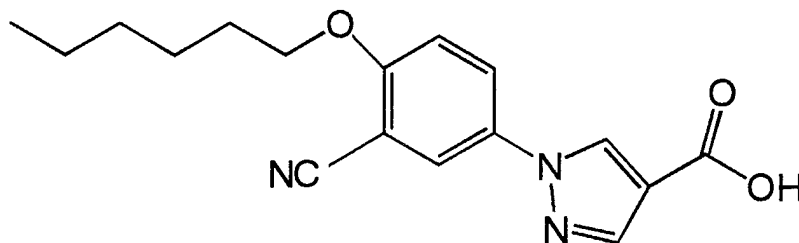
1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.38 g のエタノール溶液 15 ml へ攪拌しながら、1.75 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、80℃で30分間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後析出してくる結晶をジオキサンと水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.7 g が得られた。融点 192~194℃

実施例 5



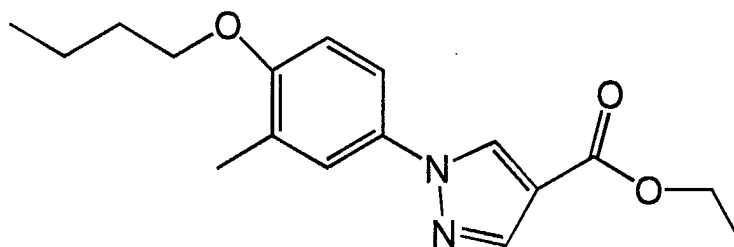
原料合成例 4 で得た 1 - (3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 1.5 g のジメチルホルムアミド溶液 10 ml へ攪拌しながら炭酸カリウム 1.2 g、臭化ヘキシル 1.25 g を加え、100℃で 1 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、トルエンにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶を行うことにより、1 - (3 - シアノ - 4 - ヘキシルオキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 1.8 g が得られた。融点 93 ~ 94℃

実施例 6



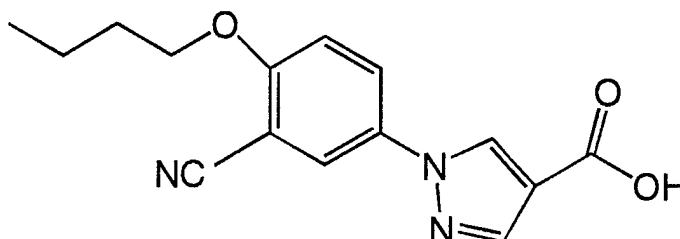
1 - (3 - シアノ - 4 - ヘキシルオキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 1.8 g のエタノール溶液 20 ml へ攪拌しながら、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を加え、50℃で 1 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後、析出してくる結晶をジオキサンと水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、1 - (3 - シアノ - 4 - ヘキシルオキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 1.2 g が得られた。融点 164 ~ 165℃

実施例 7



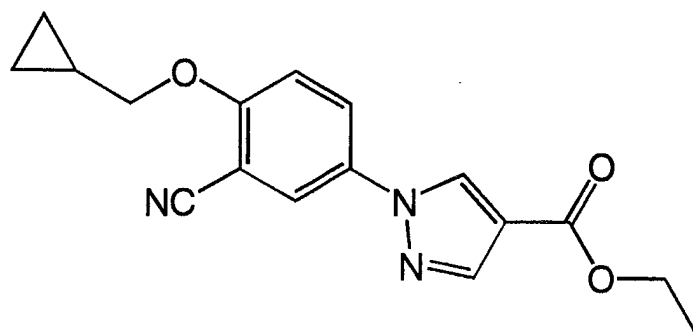
原料合成例 4 で得た 1 - (3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 1.5 g のジメチルホルムアミド溶液 10 ml へ攪拌しながら炭酸カリウム 1.2 g、臭化ブチル 1.04 g を加え、100℃で 1 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、析出してくる結晶をエチルアルコールから再結晶を行うことにより、1 - (4 - ブトキシ - 3 - シアノフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 1.5 g が得られた。融点 132℃

実施例 8



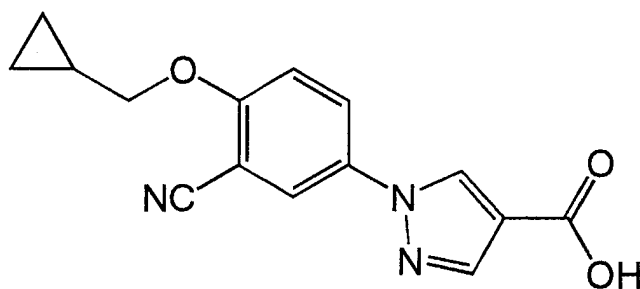
1 - (4 - ブトキシ - 3 - シアノフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 1.5 g のエタノール溶液 15 ml へ攪拌しながら、1.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 ml を加え、80℃で 1 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後、析出してくる結晶を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、1 - (4 - ブトキシ - 3 - シアノフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 0.75 g が得られた。融点 200 ~ 202℃

実施例 9



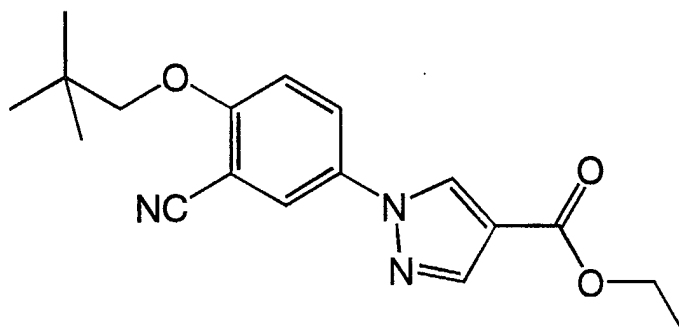
原料合成例 4 で得た 1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.5 g のジメチルホルムアミド溶液 10 ml へ攪拌しながら炭酸カリウム 1.2 g、シクロプロピルメチルプロマイド 1.03 g を加え、100℃で 1 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、析出してくる結晶をエチルアルコールから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.6 g が得られた。融点 147~149℃

実施例 10



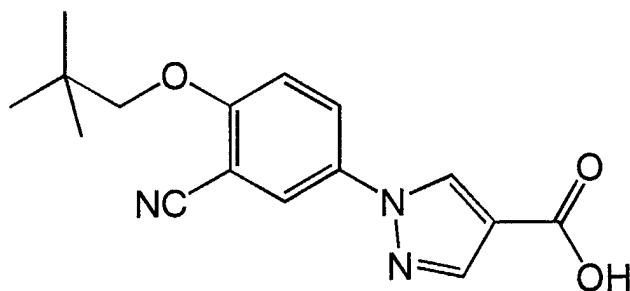
1-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.6 g のエタノール溶液 15 ml へ攪拌しながら、1.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 ml を加え、80℃で 1 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後、析出してくる結晶を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.7 g が得られた。融点 210~211℃

実施例 1 1



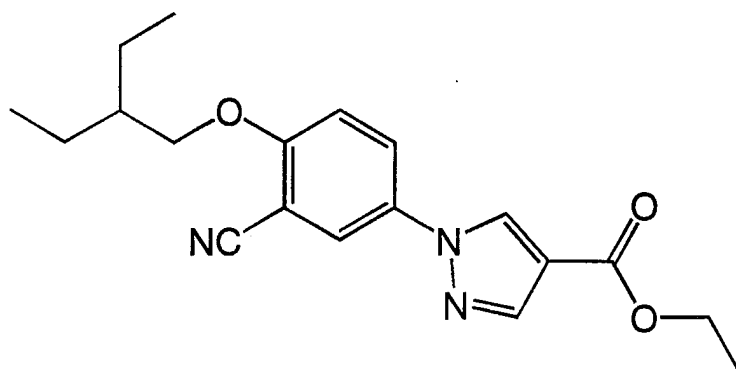
実施例 9 9 で得られた 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 5 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml へ攪拌しながら、亜硝酸イソアミル 5.1 g を加え、2 時間加熱環流した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエチルアルコールから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 4.4 g が得られた。融点 154~155℃

実施例 1 2



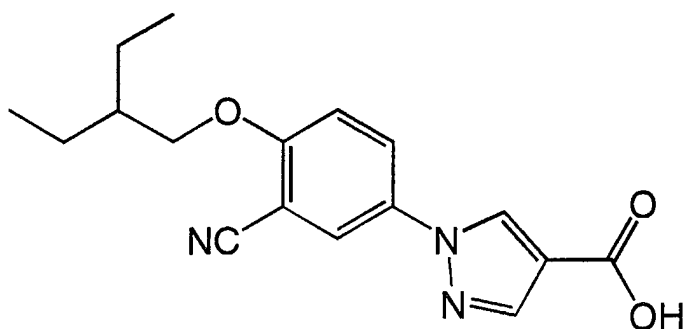
1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 2 g のエタノール溶液 20 ml へ攪拌しながら、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.7 ml を加え、80℃で30分間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後析出してくる結晶をエチルアルコールと水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.7 g が得られた。融点 199~200℃

実施例 13



原料合成例4で得た1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル1.5gのジメチルホルムアミド溶液10mlへ攪拌しながら、炭酸カリウム1.2g、1-クロロ-2-エチルブタン1.4gを加え、100℃で2時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、トルエンにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(2-エチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル0.88gが得られた。融点114~115℃

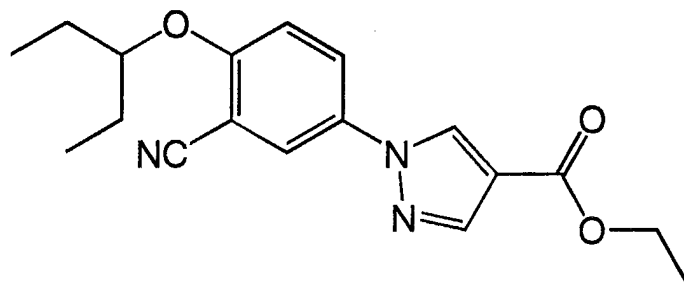
実施例 14



1-(3-シアノ-4-(2-エチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル0.88gのエタノール溶液10mlへ攪拌しながら、2N水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、70℃で1時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後、析出してくる結晶を酢酸エチルから再結晶

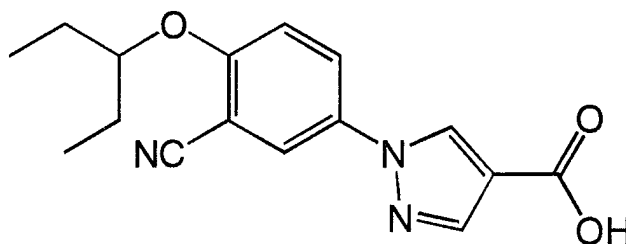
を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(2-エチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸0.21gが得られた。融点180~182℃

実施例15



原料合成例4で得た1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル1gのジメチルホルムアミド溶液15mlへ攪拌しながら炭酸カリウム1.2g、3-ブロモペンタン1.15gを加え、90℃で2時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、トルエンにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(1-エチルプロポキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル0.8gが得られた。融点104℃

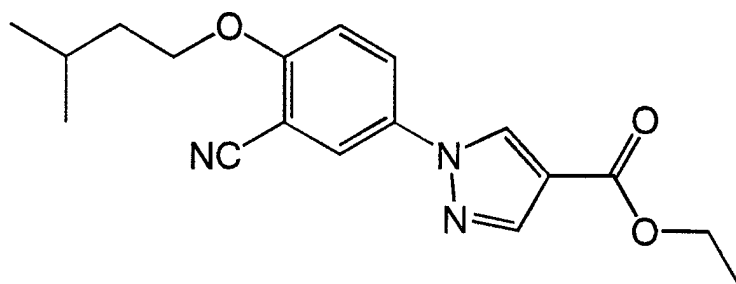
実施例16



1-(3-シアノ-4-(1-エチルプロポキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル0.8gのエタノール溶液10mlへ攪拌しながら、2N水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、80℃で30分間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後析出してくる結晶をエチルアルコールと

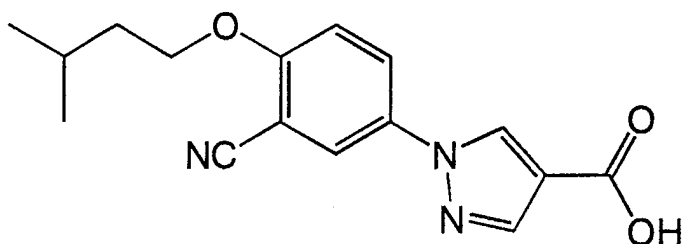
水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(1-エチルプロポキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸0.6gが得られた。融点142~144℃

実施例17



原料合成例4で得た1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル1.5gのジメチルホルムアミド溶液15mlへ攪拌しながら炭酸カリウム1.2g、1-ブロモ-3-メチルブタン1.15gを加え、90℃で1時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取後、エチルアルコールから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル1.6gが得られた。融点125~126℃

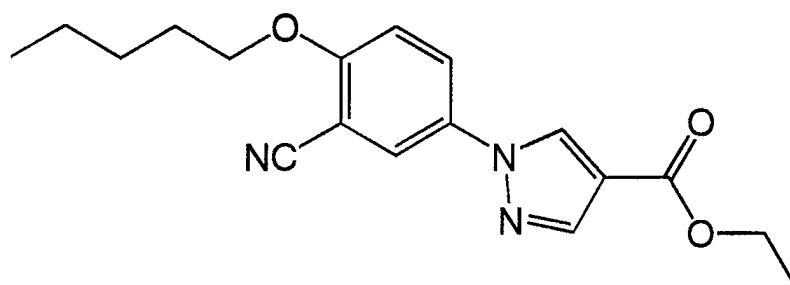
実施例18



1-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル1.6gのエタノール溶液15mlへ攪拌しながら、1.5N水酸化ナトリウム水溶液4mlを加え、80℃で30分間加熱した。反応終了後、

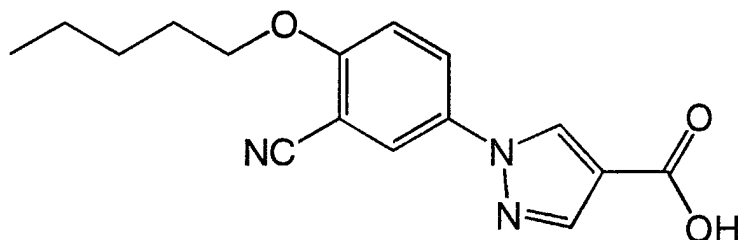
反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和した後、析出してくる結晶を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸0.97 gが得られた。融点210~211℃

実施例 19



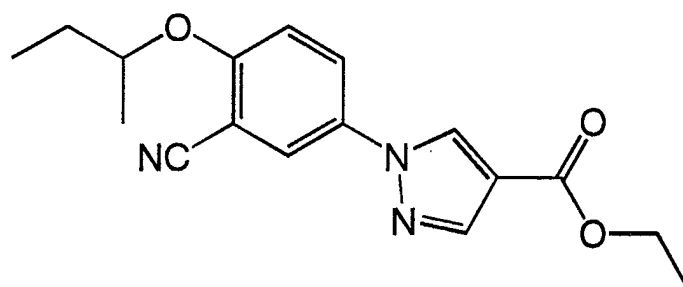
原料合成例4で得た1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルおよび1-ブロモペンタンを用いて実施例5と同様な反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-ペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得る。

実施例 20



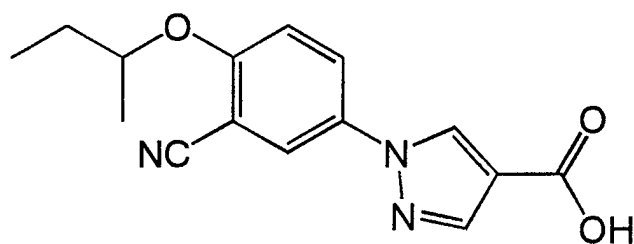
1-(3-シアノ-4-ペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを用いて実施例6と同様の反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-ペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸を得る。

実施例 21



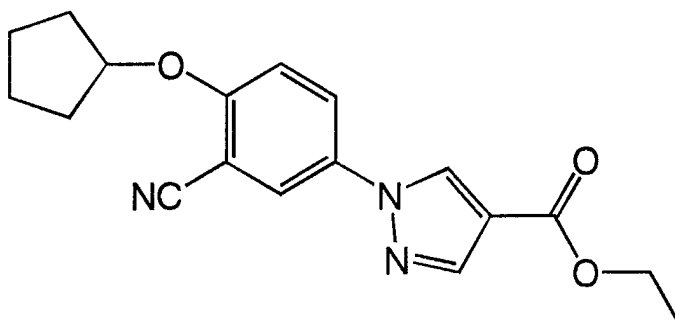
1 - (3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルおよび 1 - ブロモ - 1 - メチルプロパンを用いて実施例 5 と同様な反応および処理を行うことにより、1 - (3 - シアノ - 4 - 第 2 級ブトキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを得る。

実施例 2 2



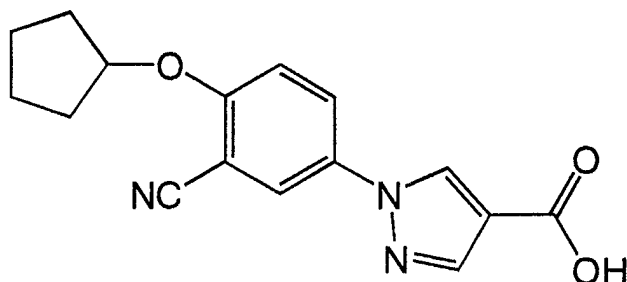
1 - (3 - シアノ - 4 - 第 2 級ブトキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを用いて実施例 6 と同様な反応および処理を行うことにより、1 - (3 - シアノ - 4 - 第 2 級ブトキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸を得る。

実施例 2 3



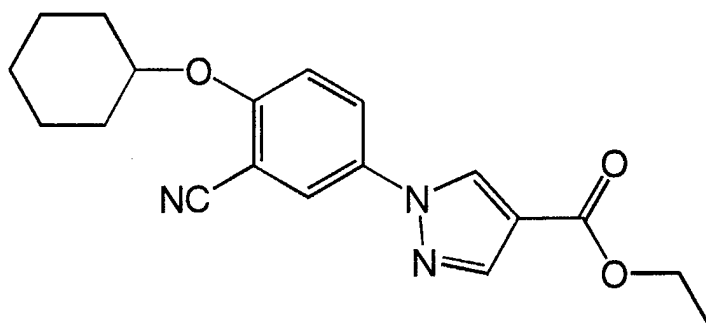
1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルおよびシクロペンチルブロマイドを用いて実施例5と同様な反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-シクロペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得る。

実施例24



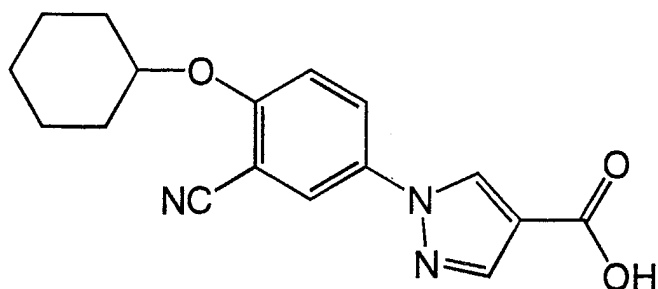
1-(3-シアノ-4-シクロペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを用いて実施例6と同様な反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-シクロペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸を得る。

実施例25



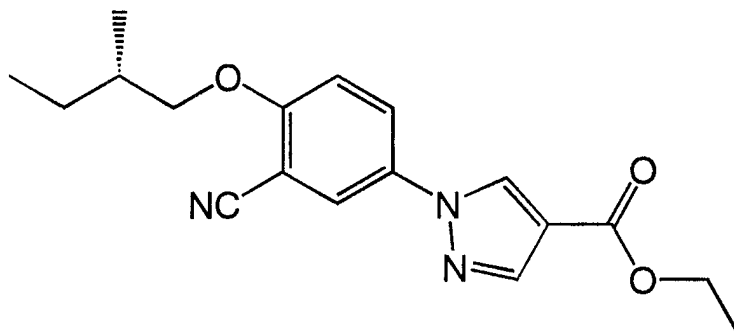
1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルおよびシクロヘキシルブロマイドを用いて実施例5と同様な反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-シクロヘキシルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得る。

実施例26



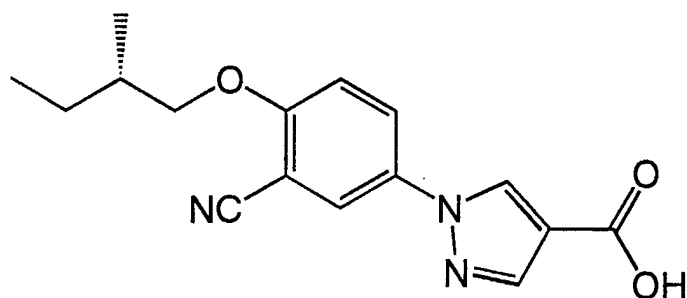
1-(3-シアノ-4-シクロヘキシルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを用いて実施例6と同様な反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-シクロヘキシルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸を得る。

実施例 27



1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.5 g のジメチルホルムアミド溶液 10 ml へ攪拌しながら炭酸カリウム 0.91 g、(S)-(+)-1-ブロモ-2-メチルブタン 1 g を加え、90℃で2時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-((S)-2-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.7 g が得られた。融点 105~106℃

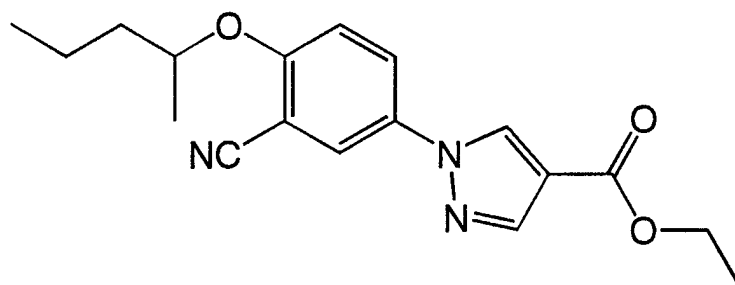
実施例 28



1-(3-シアノ-4-((S)-2-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.7 g のエタノール溶液 10 ml へ攪拌しながら、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6.3 ml を加え、80℃で30分間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後析出してくる結晶をエチルアルコールと水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、1-(3-シアノ-4-((S)-2-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.8 g が得られた。融点 184~186℃

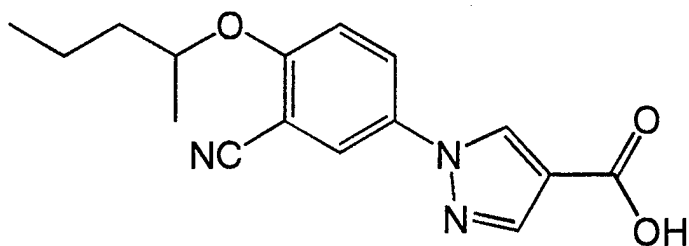
$[\alpha]_{D_{25}} +10.49^{\circ}$ ($c=0.5$, MeOH)

実施例 29



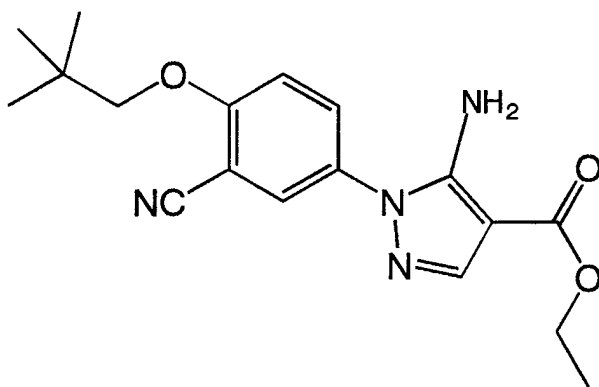
1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルおよび2-ブロモペンタンを用いて実施例5と同様な反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(1-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得る。

実施例 30



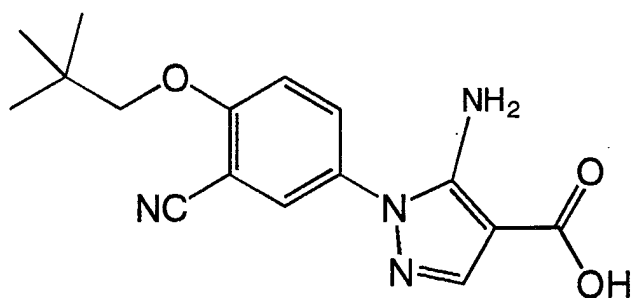
1-(3-シアノ-4-(1-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを用いて実施例6と同様な反応および処理を行うことにより、1-(3-シアノ-4-(1-メチルブトキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸を得る。

実施例 3 1



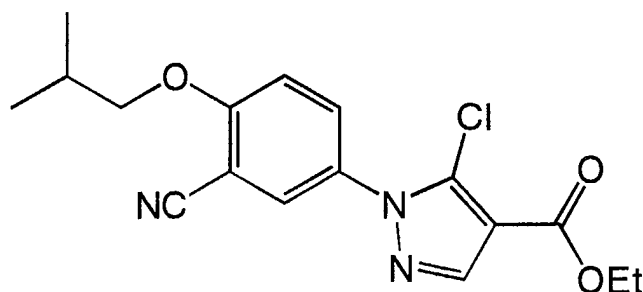
原料合成例3で得た3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニルヒドラジン17gのエタノール溶液100mlへ攪拌しながら2-シアノ-3-エトキシアクリル酸エチル14.4gを加え、2時間加熱還流した。冷却後析出してくる結晶を濾取することにより、5-アミノ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル18gが得られた。融点160~162℃

実施例 3 2



5-アミノ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.7 g のエタノール溶液 17 ml へ攪拌しながら、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、2 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後、析出してくる結晶をジオキサンと水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、5-アミノ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.64 g が得られた。融点 212°C (分解)

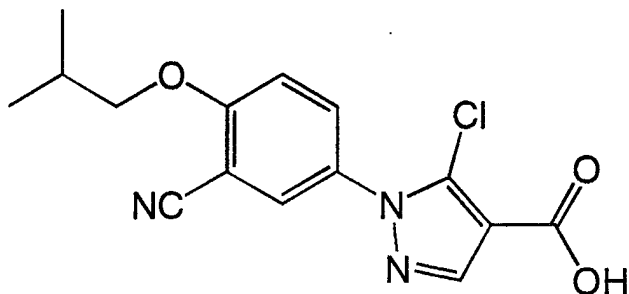
実施例 33



実施例 1 で得られた 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 2 g の濃塩酸 15 ml 溶液へ攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.62 g の水溶液 4 ml を加えた。このジアゾニウム塩溶液を氷冷下、塩化第一銅 1.49 g に徐々に加えた。滴下終了後、反応液を 60°C で 1 時間加熱した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、5-クロロ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェ

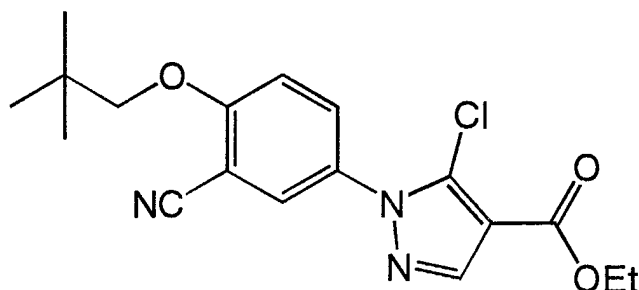
ニル) ピラゾール-4-カルボン酸エチル 0.76 g が得られた。融点 87℃

実施例 3 4



5-クロロ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.05 g のエタノール溶液 10 ml へ攪拌しながら、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.6 ml を加え、60℃で1時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後析出してくる結晶を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、5-クロロ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.5 g が得られた。融点 216~218℃

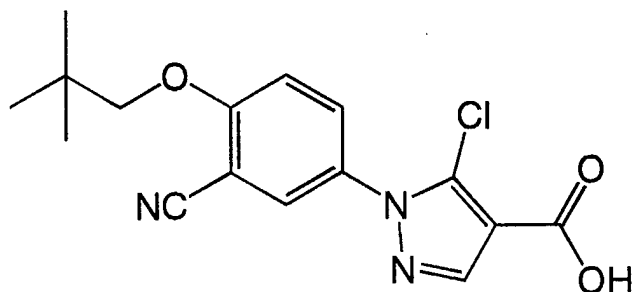
実施例 3 5



実施例 3 1 で得られた 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 2.09 g の濃塩酸 15 ml 溶液へ攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.62 g の水溶液 4 ml を加えた。このジアゾニウム塩溶液を氷冷下、塩化第一銅 1.49 g に徐々に加えた。滴下終了後、反応液を 60℃で1時間加熱した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、5-クロロ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 0.74 g が得

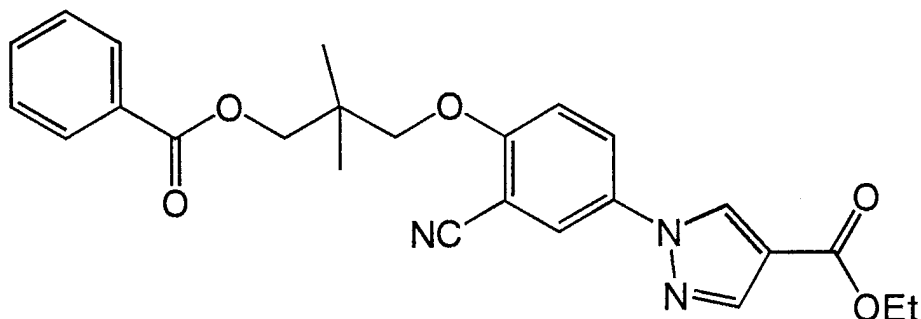
られた。融点 90～92℃

実施例 36



5-クロロ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 1.01 g のエタノール溶液 10 ml へ攪拌しながら、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.4 ml を加え、60℃で1時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸で中和後析出してくる結晶を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、5-クロロ-1-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.46 g が得られた。融点 212℃

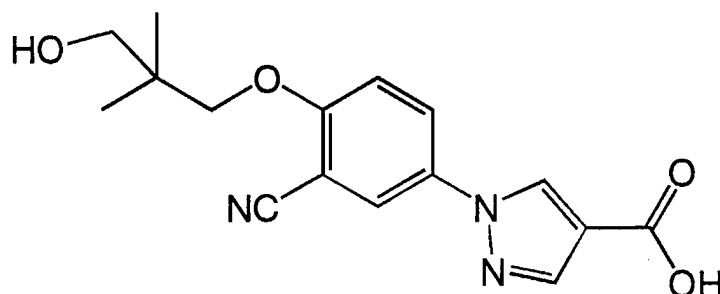
実施例 37



原料合成例 4 で得た 1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 2.6 g のジメチルホルムアミド溶液 25 ml へ攪拌しながら炭酸カリウム 1.66 g、安息香酸 2,2-ジメチル-3-ヨードプロピル 1 g を加え、90℃で2時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、1-(4-(3-ベンゾイルオキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-3-シアノフェニル)ピラゾール

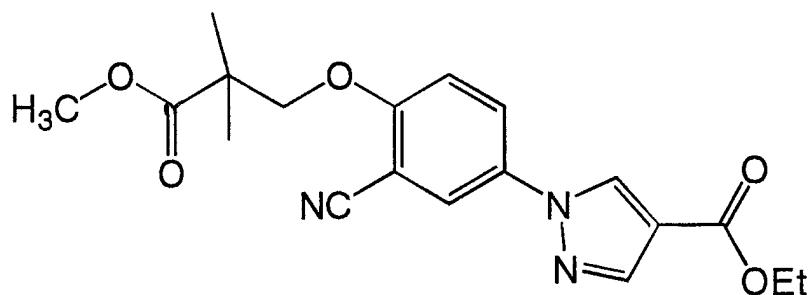
ルー 4 - カルボン酸エチル 2.89 g が得られた。融点 112 ~ 114 °C

実施例 38



実施例 37 で得られた 1 - (4 - (3 - ベンゾイルオキシ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 3 - シアノフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 2.89 g のエタノール溶液 20 ml へ攪拌しながら、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 14.2 ml を加え、50 °C で 3 時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、1 N 塩酸 15 ml で中和後、析出してくる結晶を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、1 - (3 - シアノ - 4 - (2, 2 - ジメチル - 3 - ハイドロキシプロポキシ) フェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 0.3 g が得られた。融点 188 ~ 190 °C

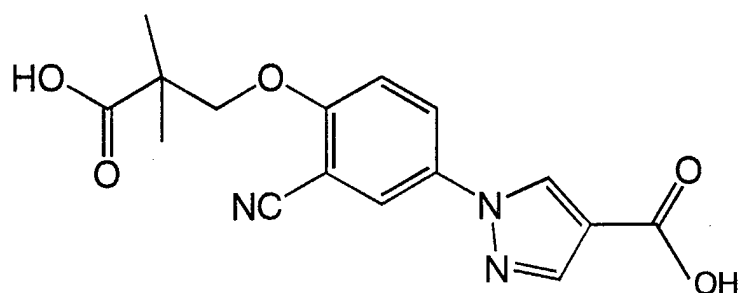
実施例 39



原料合成例 4 で得た 1 - (3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル 1.0 g のジメチルホルムアミド溶液 10 ml へ攪拌しながら、炭酸カリウム 0.81 g、2, 2 - ジメチル - 3 - ヨードプロピオン酸

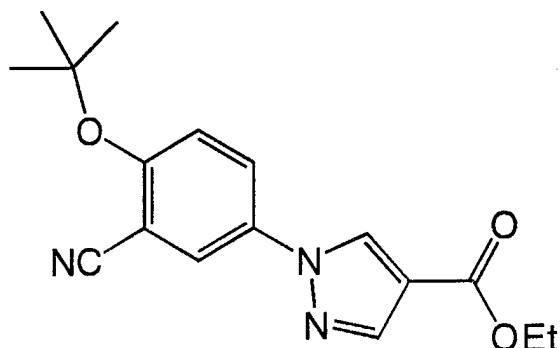
メチル 1.9 g を加え、130℃で1時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、1-(3-シアノ-4-(2-メチル-2-メトキシカルボニルプロポキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 0.64 g が得られた。融点 95~96℃

実施例 40



実施例 39 で得られた 1-(3-シアノ-4-(2-メチル-2-メトキシカルボニルプロポキシ)フェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル 0.64 g のエタノール溶液 6.4 ml へ攪拌しながら、2N 水酸化ナトリウム水溶液 2.15 ml を加え、50℃で8時間加熱した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、1N 塩酸 3.8 ml で中和後、析出してくる結晶をエチルアルコールと水の混合溶媒から再結晶を行うことにより、1-(4-(2-カルボキシー-2-メチルプロポキシ)-3-シアノフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸 0.26 g が得られた。融点 230~233℃

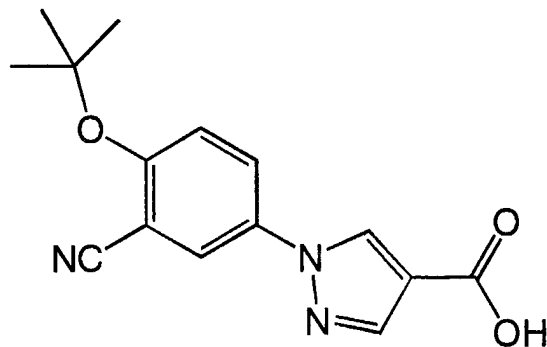
実施例 41



1-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エ

チルおよび 1-ブromo-1, 1-ジメチルエタンを用いて実施例 5 と同様な反応および処理を行うことにより、1-(4-第 3 級ブトキシ-3-シアノフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得る。

実施例 4 2



1-(4-第 3 級ブトキシ-3-シアノフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを用いて実施例 6 と同様にして、1-(4-第 3 級ブトキシ-3-シアノフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸を得る。

製剤処方例 1

本発明化合物 50 mg を乳糖 98 mg と トウモロコシデンプン 45 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3 mg と練合機中で十分に練合する。練合物を 200 メッシュの篩に通し、50℃で乾燥し、さらに 24 メッシュの篩に通す。タルク 3 mg およびステアリン酸マグネシウム 1 mg と混合し、直径 9 mm の杵を用いて重量 200 mg の錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

一般式 (1) の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例 1 : キサンチンオキシダーゼに対する阻害活性

0.136 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.1) 0.95 ml に、試料溶液 0.15 ml およびキサンチンオキシダーゼ溶液 0.10 ml を加え、さらにキサンチン溶液 0.3 ml を加えて酵素反応液とした。酵素反応液は 37℃でインキュベーションした。インキュベーション開始 30 分後、酵素反応液に 20% トリク

ロロ酢酸水溶液 1.5 ml を加えて反応を停止させた。この溶液を石英セルに移して分光光度計（日本分光社製）で 290 nm の吸光度を測定した。得られた測定値を用いて次式により、キサンチンオキシダーゼ阻害率を算出し、その値からキサンチンオキシダーゼ阻害活性の IC_{50} 値を求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = (1 - \text{試料を添加した場合の吸光度} / \text{試料無添加の場合の吸光度}) \times 100$$

その結果、アロプリノールの IC_{50} 値は 300 nM であったのに対し、本発明化合物の IC_{50} 値は 30 nM 以下の強い阻害活性を示した。

実験例 2：マウス血清尿酸値の低下作用

0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）水溶液に懸濁した試料を投与量 0.3 mg/kg となるように、4 から 6 週齢の雄性 ICR マウス（1 群 4 匹）の胃内に経口ゾンデを用いて強制的に投与した。試料投与 2 および 6 時間後にマウスをハロタン麻酔し、両側頸動脈より採血後、放血致死させた。血液を室温で 20～30 分間放置後、2000×g で 15 分間遠沈し、血清を採取した。尿酸値は尿酸測定用キット（和光純薬社製）を用い、リンタングステン酸法で測定した。得られた測定値を用いて次式により、試料投与 2 時間後および 6 時間後における尿酸値低下率を算出した。

$$\text{尿酸値低下率(\%)} = (1 - \text{試料投与群の平均尿酸値} / \text{HPMC 投与群の平均尿酸値}) \times 100$$

その結果、アロプリノール投与から 2 時間後および 6 時間後における尿酸値低下率はそれぞれ 33% と 14% であった。一方、本発明化合物は投与 2 時間後で 40% 以上、6 時間後で 20% 以上の強い尿酸低下率を示した。

実験例 3：オキシソル酸処置ラット血清尿酸値の低下作用

試料の投与 1 時間前、投与 3 および 9 時間後にウリカーゼ阻害薬であるオキシソル酸を 250 mg/kg となるように 6～8 週齢の雄性 SD ラット背部皮下に注射し、血中尿酸値を高めておいた。

0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）水溶液に懸濁した

試料を投与量 1 mg/kg となるように、ラット（1群4匹）の胃内に経口ゾンデを用いて強制的に投与した。試料投与前、0、2、4、6および12時間後にラット眼窩静脈より採血した。血液を室温で20～30分間放置後、 $2000 \times g$ で15分間遠沈し、血清を採取した。尿酸値は尿酸測定用キット（和光純薬社製）を用い、リントングステン酸法で測定した。得られた測定値を用いて次式により、試料投与後2、4、6および12時間における尿酸値低下率を算出した。

$$\text{尿酸値低下率(\%)} = (1 - \text{試料投与群の平均尿酸値} / \text{HPMC投与群の平均尿酸値}) \times 100$$

その結果、本発明化合物は、それぞれの時間において37%、36%、20%および18%の低下率を示し、12時間後においても明らかな尿酸値低下作用を示した。

実験例4：新世界ザル(マーモセット)血清尿酸値の低下作用

0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）水溶液に懸濁した試料を投与量 10 mg/kg となるように、成熟雄性マーモセットの胃内に経口ゾンデを用いて強制的に投与した。試料投与6および24時間後に尾静脈より採血した。血液を室温で20～30分間放置後、 $2000 \times g$ で15分間遠沈し、血清を採取した。尿酸値は尿酸測定用キット（和光純薬社製）を用い、リントングステン酸法で測定した。得られた測定値を用いて次式により、試料投与6時間後および24時間後における尿酸値低下率を算出した。

$$\text{尿酸値低下率(\%)} = (1 - \text{試料投与群の平均尿酸値} / \text{HPMC投与群の平均尿酸値}) \times 100$$

その結果、本発明化合物は投与24時間後でも20%以上の尿酸値低下率を示し、持続的な血中尿酸値低下作用を示した。

実験例5：キサンチンオキシダーゼに起因するスーパーオキシドラジカル産生に対する阻害効果

$10 \mu\text{M}$ のルシゲニン、 $10 \mu\text{M}$ のキサンチンおよび0～ $10 \mu\text{M}$ の試料を含む50 mMのトリス-塩酸緩衝液（pH 7.5）に 20 mU/ml になるようにミル

ク由来キサンチンオキシダーゼを添加し、化学発光を測定する。試料のスーパーオキシドラジカル産生抑制効果は、次式にて算出することにより判定する。

$$\text{抑制率 (\%)} = (1 - \text{試料添加による化学発光強度の10分間の積算値} \\ \text{／試料無添加の場合の化学発光強度の10分間の積算値}) \times 100$$

実験例6：虚血再灌流障害に対する阻害効果

雄性SDラット（7－8週齢、4－5匹）を用いる。試料は腎臓虚血60分前に10、30および100mg/kgとなるように経口投与する。対照群および偽手術群には溶媒である0.5%ヒドロキシメチルセルロース水溶液を2ml/kgとなるように経口投与する。ラットをペントバルビタール麻酔下で開腹し、両側腎動脈血流をクレンメで完全に途絶させて腎虚血状態とする。虚血60分後にクレンメを外して血流を再開通させ、開腹部を縫合し、自由摂食・摂水させる。腎血流の再開通24時間後にエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血し、血清を分離する。腎機能障害の指標として血中尿素窒素（BUN）および血清クレアチニン（CRE）を自動分析装置（日立製作所）を用いて測定する。

腎臓の虚血再灌流障害に対する試料の阻害効果は、次式にて算出することにより判定する。

$$\text{BUNおよびCRE増加抑制率 (\%)} = (1 - \text{試料投与群における平均値} \\ \text{／対照群における平均値}) \times 100$$

実験例7：ロイコトリエン- B_4 （LT B_4 ）産生に対する阻害効果

RBL-1細胞（ 1×10^6 個/ml、大日本製薬）を、10%ウシ胎仔血清含有ダルベッコ改変イーグル培地中で培養し、ジメチルホルムアミドに溶解した試料を最終濃度0－10 μ Mとなるように添加する。それらを37℃で5分間インキュベートした後、氷中にて10分間放置する。次に、Ca-イオノフォアであるA23187を最終濃度25 nMとなるように添加し、37℃で15分間インキュベートした後、再び氷中にて10分間放置する。その後、細胞上清を3000 rpmで10分間遠心分離後、上清中に遊離したLT B_4 を酵素免疫測定法

を用いて定量する。虚血再灌流障害の病態に関与する因子の1つとされているLTB₄産生に対する試料の産生抑制作用は、次式にて算出することにより判定する。

$$\text{産生抑制率 (\%)} = (1 - \text{試料添加による L T B}_4 \text{ 産生量} / \text{試料無添加の場合の L T B}_4 \text{ 産生量}) \times 100$$

実験例 8：急性毒性

4匹のマウスに本発明化合物 300 mg/kg を単回投与して5日間観察したところ、何ら死亡例はみられなかった。

産業上の利用可能性

本発明の1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩はキサンチンオキシダーゼに対して選択的に強い阻害作用を有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤であり、しかも *in vivo* 試験において強力かつ持続的な血中尿酸値低下作用を有することから、高尿酸血症およびこの結果起こる痛風に対して効果を示す有用な薬物である。また、ヒポキサンチン類似である従来の高尿酸血症および痛風治療薬を投与した場合に見られる、皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎および肝障害といった副作用が軽減された安全性の高い高尿酸血症および痛風治療薬として期待される。本発明化合物は高尿酸血症および痛風などの疾患に対し、1日1回投与が可能な持続性を有する治療薬として用いることが期待される。

また、本発明化合物は臓器または組織における活性酸素の発生に起因する各種障害に伴う疾患の治療または防御に適用される。たとえば、活性酸素の発生に起因する各種臓器の虚血再灌流障害に伴う疾患にも適用される。具体的には心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓症、その他腎、肝等の虚血性臓器疾患、または一時的に虚血状態に陥る可能性の高い経皮経管的冠動脈形成術、血管バイパス術、あるいは臓器移植等の手術、処置に伴う予後の悪化が例示される。

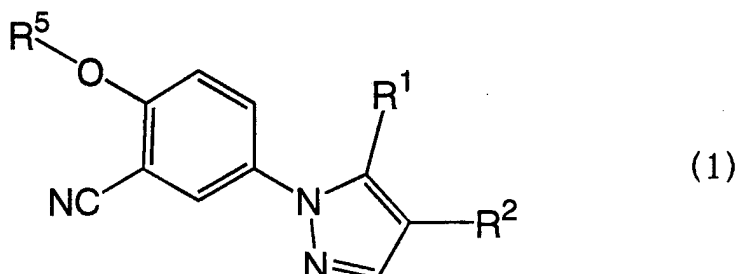
さらに、本発明化合物はすみやかに血中に移行する反面、代謝を受けにくく、高いバイオアベイラビリティを示す。また、本発明化合物は光および熱に対し

て安定であるなど、物性的にも優れた特徴を有している。

本出願は日本で出願された平成8年特許願第284479号、平成9年特許願第55786号および平成9年特許願第261305号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



〔式中、 R^1 は水素、ハロゲンまたはアミノを示す。

R^2 はカルボキシまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを示す。

R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよびアシルオキシから選ばれる1～2個の置換基で置換されているもよい C_{4-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルを示す。〕

により表される1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩。

2. R^5 が C_{4-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルである請求の範囲第1項記載の1-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩。

3. 5-アミノ-1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸エチル、

1-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

1-(4-ブトキシ-3-シアノフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸、

1-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)ピラゾール-4-

カルボン酸、

1 - (3 - シアノ - 4 - ネオペンチルオキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - (3 - シアノ - 4 - (2 - エチルブトキシ) フェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - (3 - シアノ - 4 - (1 - エチルプロポキシ) フェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - (3 - シアノ - 4 - (3 - メチルブトキシ) フェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - (3 - シアノ - 4 - ((S) - 2 - メチルブトキシ) フェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - アミノ - 1 - (3 - シアノ - 4 - ネオペンチルオキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸、および

5 - クロロ - 1 - (3 - シアノ - 4 - ネオペンチルオキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸

から選ばれる請求の範囲第1項記載の1 - フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩。

4. 請求の範囲第1項記載の1 - フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤とを含む医薬組成物。

5. 請求の範囲第1項記載の1 - フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩を含む医薬。

6. 請求の範囲第1項記載の1 - フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩を含むキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D231/14, A61K31/415

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)

Int. Cl⁶ C07D231/14, A61K31/415

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

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

CA (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.
A	JP, 59-95272, A (Eli Lilly and Co.), June 1, 1984 (01. 06. 84) & EP, 112623, A & US, 4495195, A	1 - 6
A	JP, 49-101373, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), September 25, 1974 (25. 09. 74)	1 - 6
A	JP, 60-97948, A (Bayer AG.), May 31, 1985 (31. 05. 85) & EP, 138149, A & US, 4791212, A	1 - 6

☐ 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 document 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

December 16, 1997 (16. 12. 97)

Date of mailing of the international search report

December 24, 1997 (24. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D231/14, A61K31/415

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 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D231/14, A61K31/415

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

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)

CA (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 請求の範囲の番号
A	J P, 59-95272, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1. 6月. 1984 (01. 06. 81) & EP, 112623, A&US, 4495195 , A	1-6
A	J P, 49-101373, A (吉富製薬株式会社) 25. 9月. 1974 (25. 09. 74) (ファミリーなし)	1-6
A	J P, 60-97948, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 31. 5月. 1985 (31. 05. 85) & EP, 138149, A&US, 4791212 , A	1-6

☐ 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」 先行文献ではあるが、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

16. 12. 97

国際調査報告の発送日

24. 12. 97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

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)

佐野 整 博



4C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452