

(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
2012 年 4 月 5 日(05.04.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/043638 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/072201

(22) 国際出願日: 2011 年 9 月 28 日(28.09.2011)

(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 2010-219600 2010 年 9 月 29 日(29.09.2010) 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

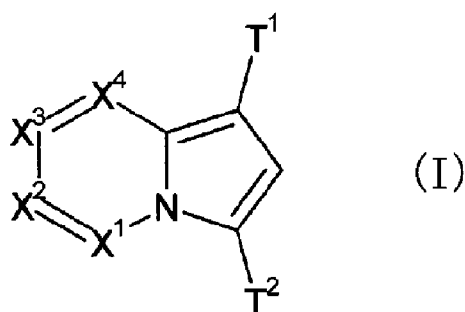
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯塚 雅人 (HIZUKA, Masato) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号 キッセイ薬品工業株式会社本社内 Nagano (JP). 清水 和夫 (SHIMIZU, Kazuo) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

(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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: (AZA)INDOLIZINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

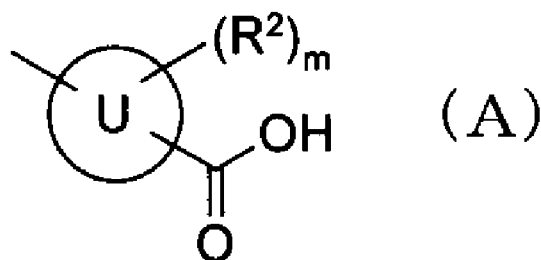
(54) 発明の名称: (アザ) インドリジン誘導体及びその医薬用途



(57) Abstract: Provided is a compound which is useful as a prophylactic or therapeutic agent for diseases or the like caused by abnormal serum urate level. An (aza)indolizine derivative represented by formula (I), said (aza)indolizine derivative having a xanthine oxidase inhibitory activity and being useful as a prophylactic or therapeutic agent for diseases caused by abnormal serum urate level, a prodrug thereof or a salt, etc. of the same. In formula (I), 0 to 2 of X¹ to X⁴ represent a nitrogen atom and the remainder represent CR¹; one of T¹ and T² represents cyano while the other represents a group represented by formula (A) [provided that when T¹ is cyano, at least one of X¹ to X⁴ represents a nitrogen atom]; R¹s independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, etc.; the ring U represents a benzene ring, etc.; m is an integer of 0 to 2; and R²s independently represent a fluorine atom, a hydroxyl group, etc.

(57) 要約:

[続葉有]





(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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 (AL, 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, RS, 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))

血清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、下記式 (I) で表される (アザ) インドリジン誘導体、そのプロドラッグ、又はその塩等に関するものである。式 (I) 中、 $X^1 \sim X^4$ の 0 ~ 2 個は窒素原子であり、残りは CR^1 であり; T^1 及び T^2 のいずれか一方がシアノであり、他方が下記式 (A) で表される基 (但し、 T^1 がシアノの場合、 $X^1 \sim X^4$ の少なくとも 1 個は窒素原子である); R^1 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ等; 環 U は、ベンゼン環等; m は 0 ~ 2 の整数; R^2 は独立してフッ素原子、水酸基等; である。

明 細 書

発明の名称：（アザ）インドリジン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（アザ）インドリジン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（アザ）インドリジン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。URAT1は腎臓に特異的にmRNA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、URAT1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(PZA)、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、URAT1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URAT1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、URAT1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URAT1が同定された(例えば、非特許文献10参照)。以上のことからURAT1が血清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、URAT1阻害活性作用を有する物質は、高い血清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、血清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ることが考えられる。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)。

[0013] キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する安息香酸又はサリチル酸誘導体が知られている (特許文献1-5参照)。しかしながら、いずれの文献にも本発明の (アザ) インドリジン誘導体は全く記載も示唆もない。

特許文献1：国際公開2007/043400号パンフレット

特許文献2：国際公開2007/043401号パンフレット

特許文献3：国際公開2008/126898号パンフレット

特許文献4：国際公開2008/126899号パンフレット

特許文献5：国際公開2008/126901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

発明の概要

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。

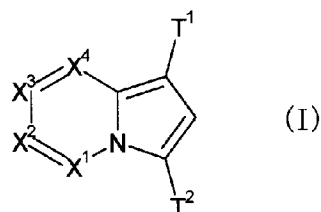
課題を解決するための手段

[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(1)で表される(アザ)インドリジン誘導体が、優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示し、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(1) :

[化1]

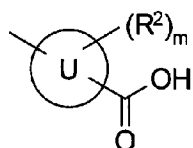


〔式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の0～2個は窒素原子であり、残りはC R¹であり；

T^1 及び T^2 のいずれか一方がシアノであり、他方が式：

[化2]



で表される基（但し、 T^1 がシアノの場合、 $X^1 \sim X^4$ の少なくとも1個は窒素原子である）；

R¹は、独立して、以下の（1）～（8）：

（1）水素原子；

（2）ハロゲン原子；

（3）水酸基；

（4）アミノ；

（5）カルバモイル；

（6）シアノ；

（7）カルボキシ；

（8）それぞれ置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₇アシル、C₂₋₇アシルアミノ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルカルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₁₋₆アルキルチオ、C₃₋₈シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、

C₅₋₈シクロアルケニル、5～8員環ヘテロシクロアルケニル、C₃₋₈シクロアルキルオキシ、C₃₋₈シクロアルキルアミノ、C₆アリール、5又は6員環ヘテロアリール、C₆アリールオキシ、C₆アリールアミノ、C₆アリールカルボニル又はC₆アリールカルボニルアミノ；の何れかであり；

置換基群Gは、フッ素原子、塩素原子、水酸基、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ及びモノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ；

環Uは、ベンゼン環又は5又は6員環ヘテロアリール；

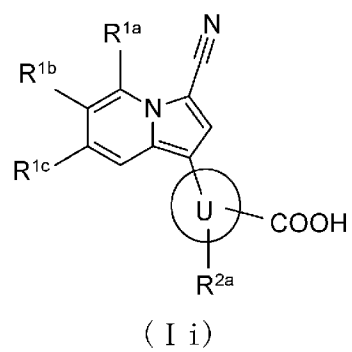
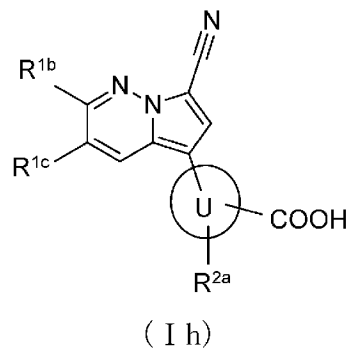
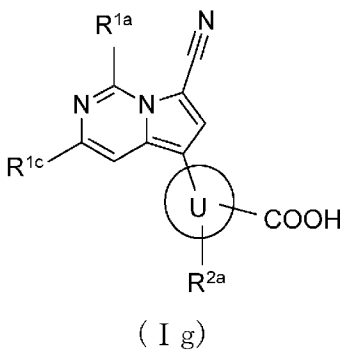
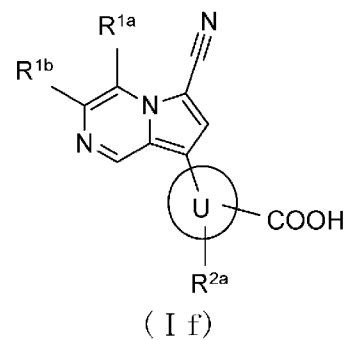
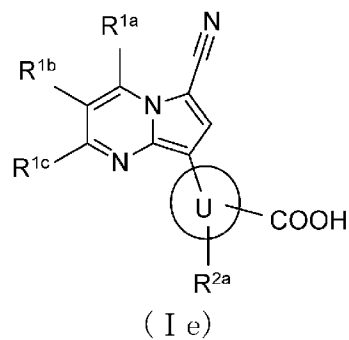
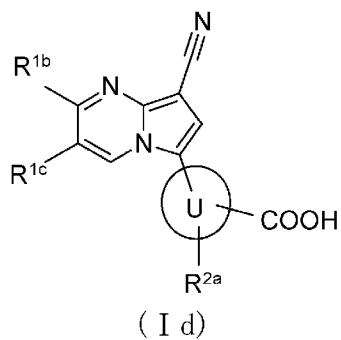
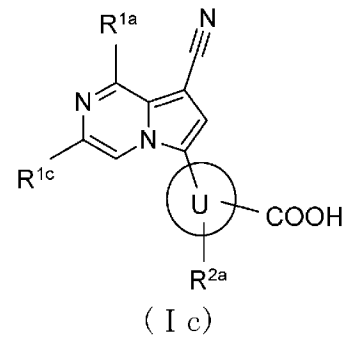
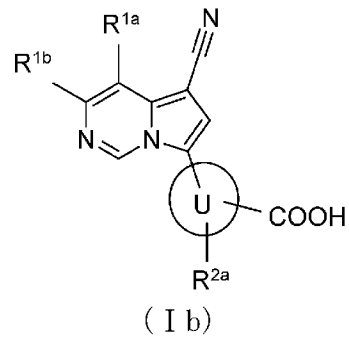
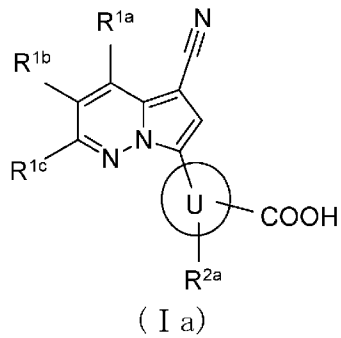
mは0～2の整数；

R²はフッ素原子、水酸基、アミノ、メチル又はトリフルオロメチル（mが2であるとき、2つのR²は互いに同一でも異なってもよい。）；

である。）で表される（アザ）インドリジン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] 〔2〕式（1）で表される（アザ）インドリジン誘導体が、式（1a）～（1i）：

[化3]



〔式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} は、独立して、以下の (a 1) ~ (a 4) :

(a 1) 水素原子 ;

(a 2) ハロゲン原子 ;

(a 3) 水酸基 ;

(a 4) それぞれ置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい以下の基 : C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ (ジ) C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-7} アシル、 C_{3-8} シクロアルキル、3~8員環ヘテロシクロアルキル、 C_6 アリール及び5又は6員環ヘテロアリール ; の何れかであり ;

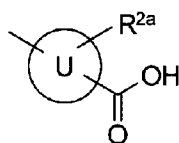
R^{2a} は、水素原子、フッ素原子、水酸基又はアミノ；

環U及び置換基群Gは前記〔1〕と同じ意味；である。〕の何れかで表される化合物である、前記〔1〕記載の（アザ）インドリジン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；

[0018] 〔3〕環Uがベンゼン環、ピリジン環又はチアゾール環である前記〔2〕記載の（アザ）インドリジン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；

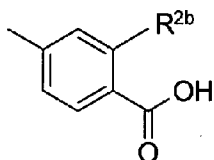
[0019] 〔4〕式：

[化4]



で表される基が、式：

[化5]



で表される基であり；

R^{2b} は水素原子又は水酸基；である、前記〔3〕記載の（アザ）インドリジン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；

[0020] 〔5〕 R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} が、独立して、以下の（b1）～（b4）：

（b1）水素原子；

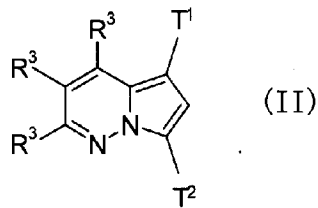
（b2）ハロゲン原子；

（b3）水酸基；

（b4）それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基： C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ（ジ） C_{1-6} アルキルアミノ又はヒドロキシ C_{1-6} アルキル；の何れかである前記〔3〕又は〔4〕記載の（アザ）インドリジン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；

[0021] [6] 式 (I I) :

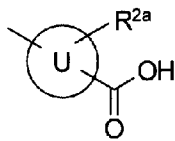
[化6]



[式中、

T¹及びT²のいずれか一方がシアノであり、他方が式：

[化7]



で表される基；

R³は、独立して、以下の(c 1)～(c 4)：

(c 1) 水素原子；

(c 2) ハロゲン原子；

(c 3) 水酸基；

(c 4) それぞれ置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ(ジ)C₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₇アシル、C₃₋₈シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、C₆アリール及び5又は6員環ヘテロアリール；の何れかであり；

R²ᵃは、水素原子、フッ素原子、水酸基又はアミノ；

環U及び置換基群Gは前記〔1〕と同じ意味；である。〕で表される前記〔1〕記載の(アザ)インドリジン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；

[0022] [7] R³が、独立して、以下の(d 1)～(d 4)：

(d 1) 水素原子；

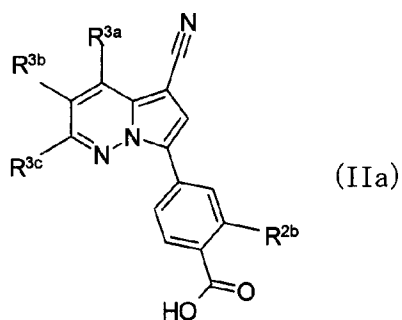
(d 2) ハロゲン原子；

(d 3) 水酸基；

(d 4) それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキル；の何れかである前記〔6〕記載の（アザ）インドリジン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；

[0023] 〔8〕式（IIa）：

[化8]



〔式中、

R^{2b}は水素原子又は水酸基；

R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、独立して、以下の（e 1）～（e 4）：

（e 1）水素原子；

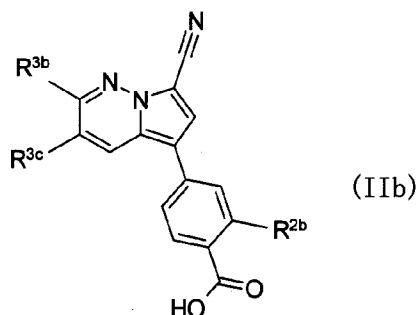
（e 2）ハロゲン原子；

（e 3）水酸基；

（e 4）それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキル；の何れかである。〕で表される、前記〔7〕記載の（アザ）インドリジン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；

[0024] 〔9〕式（IIb）：

[化9]



〔式中、

R^{2b}は水素原子又は水酸基；R^{3b}及びR^{3c}は、独立して、以下の（f 1）～（f 4）：

（f 1）水素原子；

（f 2）ハロゲン原子；

（f 3）水酸基；

（f 4）それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキル；の何れかである。〕で表される、前記〔7〕記載の（アザ）インドリジン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

；

[0025] 〔1 0〕 R^{2b}が水酸基；R^{3a}が水素原子、フッ素原子又は塩素原子；R^{3b}が水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシ；

R^{3c}が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル又はトリフルオロメチル；
である前記〔8〕記載の（アザ）インドリジン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；

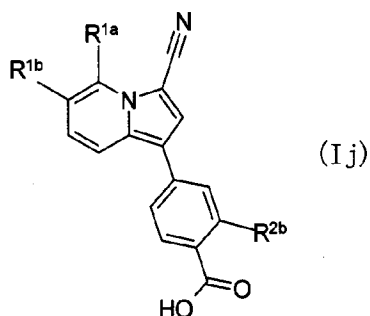
〔1 1〕 R^{2b}が水酸基；R^{3b}が水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシ；

R^{3c}が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル又はトリフルオロメチル；
である前記〔9〕記載の（アザ）インドリジン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；

[0026] 〔12〕式 (Ij)：

[化10]



〔式中、

R^{2b}は水素原子又は水酸基；

R^{1a}及びR^{1b}は前記〔5〕と同じ意味；である。〕で表される、前記〔5〕記載の（アザ）インドリジン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〕R^{2b}が水酸基；

R^{1a}が水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル；

R^{1b}が水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシ；

である前記〔12〕記載の（アザ）インドリジン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；

[0027] 〔14〕前記〔1〕～〔13〕の何れかに記載の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を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤；

〔15〕前記〔1〕～〔13〕の何れかに記載の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を有効成分として含有する医薬組成物；

〔16〕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〔15〕記載の医薬組成物；

〔17〕高尿酸血症の予防又は治療用である、前記〔16〕記載の医薬組成物；

〔18〕血清尿酸値低下薬である、前記〔15〕記載の医薬組成物；

〔19〕尿酸生成抑制薬である、前記〔15〕記載の医薬組成物；等に関するものである。

[0028] また別の態様として、本発明は、

〔20〕 R^1 が、独立して、以下の(1)～(7)：

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(4) アミノ；

(5) シアノ；

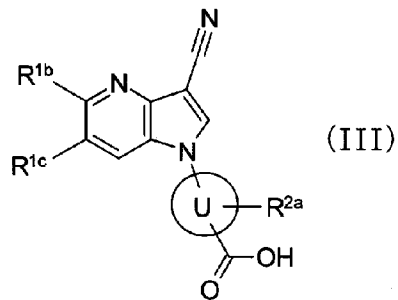
(6) カルボキシ；

(7) それぞれ置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい以下の基： C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ(ジ) C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-7} アシル、 C_{2-7} アシルアミノ、モノ(ジ) C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、モノ(ジ) C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、5～8員環ヘテロシクロアルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_6 アリール、5又は6員環ヘテロアリール、 C_6 アリールオキシ、 C_6 アリールアミノ、 C_6 アリールカルボニル又は C_6 アリールカルボニルアミノ；の何れかである前記〔1〕記載の(アザ)インドリジン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；及び
前記〔2〕～〔19〕において、〔1〕を〔20〕に読み替えた前記〔2〕～〔19〕；等に関するものである。

[0029] また別の態様として、本発明は、

〔21〕式（III）：

[化11]

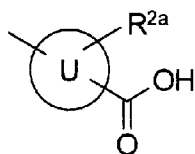


〔式中、

環U、 R^{2a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} は前記〔2〕と同じ意味；である。〕で表されるアザインド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；

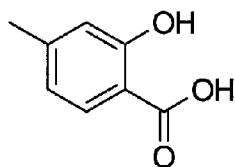
[0030] 〔22〕式：

[化12]



で表される基が、式：

[化13]



で表される基であり；

R^{1b} が水素原子、フッ素原子、メチル又はメトキシ；

R^{1c} が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル又はトリフルオロメチル；

である、前記〔21〕記載のアザインド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；及び

前記〔14〕～〔19〕において、〔1〕～〔13〕を〔21〕又は〔22〕

〕に読み替えた前記〔14〕～〔19〕；等に関するものである。

[0031] 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。

「5又は6員環ヘテロアリアル」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一又は異なるヘテロ原子を1～3個環内に含む5又は6員環の芳香族複素環をいい、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、ピリミジル、ピラジル、ピリダジル、ピロニル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル等が挙げられる。

「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。

「C₁₋₆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。

「C₁₋₆アルキレン」とは、上記C₁₋₆アルキルから派生する2価の基をいう。

「C₂₋₆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、ビニル、アリル、1-プロペニル等が挙げられる。

「C₂₋₆アルキニル」とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルキニル基をいい、エチニル、2-プロピニル等が挙げられる。

「C₁₋₆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。

「モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ」とは、上記C₁₋₆アルキルでモノ又はジ置換されたアミノ基をいう。

「C₂₋₇アシル」とは、（C₁₋₆アルキル）-C（O）-で表される基をいい、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル等が挙げられる。

「C₂₋₇アシルアミノ」とは、（C₁₋₆アルキル）-C（O）NH-で表される基をいう。

[0032] 「モノ（ジ） C_{1-6} アルキルカルバモイル」とは、上記 C_{1-6} アルキルでモノ又はジ置換されたカルバモイル基をいう。

「 C_{1-6} アルキルスルホニル」とは、 $(C_{1-6}\text{アルキル})-SO_2-$ で表される基をいい、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

「 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ」とは、 $(C_{1-6}\text{アルキル})-SO_2-NH-$ で表される基をいい、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「モノ（ジ） C_{1-6} アルキルスルファモイル」とは、上記 C_{1-6} アルキルでモノ又はジ置換されたスルファモイル基をいう。

「 C_{1-6} アルキルチオ」とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキルチオ基をいい、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

「 C_{3-8} シクロアルキル」とは、3～8員環の飽和環状炭化水素基をいい、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、シクロオクチルが挙げられる。

「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個環内に含む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-ピペラジル、1-ピロリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

「 C_{5-8} シクロアルケニル」とは、5～8員環のシクロアルケニル基をいい、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル等が挙げられる。

「5～8員環ヘテロシクロアルケニル」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個環内に含む5～8員環のヘテロシクロアルケニル基をいい、2, 3-ジヒドロフリル、2, 5-ジヒドロフリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラニル等が挙げられる。

「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ」とは、 $(C_{3-8}\text{シクロアルキル})-O-$ で表される基をいい、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロヘキ

シルオキシ等が挙げられる。

[0033] 「 C_{3-8} シクロアルキルアミノ」とは、(C_{3-8} シクロアルキル) - NH-で表される基をいう。

「 C_6 アリール」とは、フェニルをいう。

「 C_{6-10} アリール」とは、フェニル又はナフチルをいう。

「 C_6 アリールオキシ」とは、(C_6 アリール) - O-で表される基をいい、フェニルオキシ等が挙げられる。

「 C_6 アリールアミノ」とは、(C_6 アリール) - NH-で表される基をいう。

「 C_6 アリールカルボニル」とは、(C_6 アリール) - C (O) - で表される基をいい、ベンゾイル基等が挙げられる。

「 C_6 アリールカルボニルアミノ」とは、(C_6 アリール) - C (O) NH-で表される基をいう。

「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。

「フッ素原子で置換されていてもよい」とは、置換基として1～5個のフッ素原子を有していてもよいことをいう。なお、フッ素原子で置換されていてもよい基がメチル、メトキシ、N-メチルアミノである場合は、1～3個のフッ素原子を有していてもよいことをいい、ヒドロキシメチルである場合は、1又は2個のフッ素原子を有していてもよいことをいう。

「置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい」とは、置換基群G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ことをいい、無置換又は1個有するのが好ましい。但し、置換基群Gから選択される基がフッ素原子である場合は、上記「フッ素原子で置換されていてもよい」と同義である。

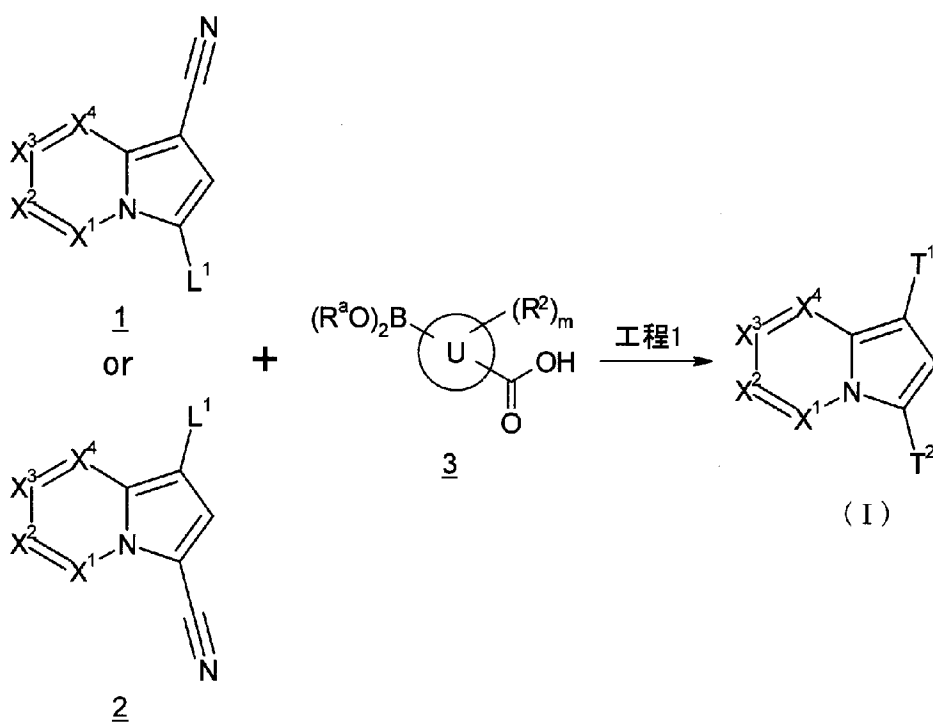
[0034] 本発明の式(1)で表される(アザ)インドリジン誘導体は、例えば、以下の製法1～4に記載の方法もしくはそれに準じた方法、又はその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法等に従い製造することもできる。尚、

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実施することもできる。各反応は、必要に応じて、耐圧反応容器を用いて行うこともできる。また、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。

[0035] 本発明の式（I）で表される（アザ）インドリジン誘導体は、以下の製法1の方法で製造することもできる。

[0036] [製法1]

[化14]



式中のL¹はヨウ素原子、臭素原子及び塩素原子等の脱離基であり、Rᵃは水素原子又はC₁-₆アルキル（但し、2つのRᵃはお互いに異なってもよく、また、お互いに結合して環を形成してもよい）であり、X¹～X⁴、環U、R²、m、T¹及びT²は前記と同じ意味をもつ。

[0037] 工程1

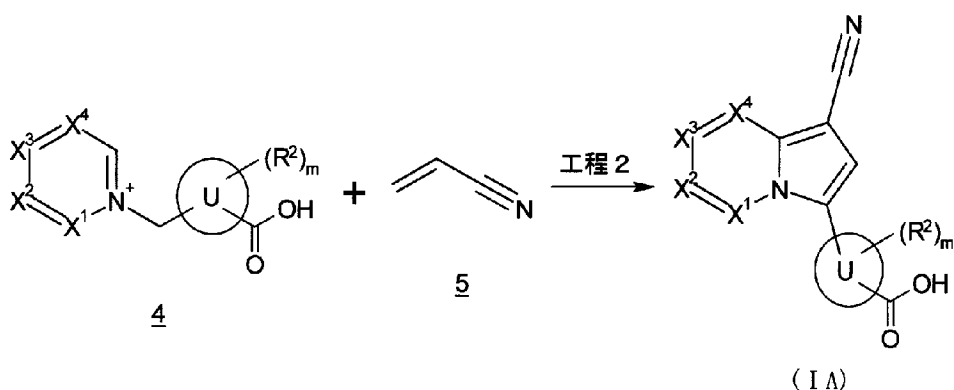
（アザ）インドリジン化合物（1）又は（2）とホウ素化合物（3）とを、不活性溶媒中、塩基及びパラジウム触媒等存在下、カップリング反応を行

い、本発明の（アザ）インドリジン誘導体（I）を製造することもできる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水、これらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、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、水酸化リチウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、フッ化カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、N, N-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]-7-ウンデセン等が挙げられる。パラジウム触媒等としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、酢酸パラジウム（II）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ニッケル（II）ジクロリド等が挙げられる。反応温度は通常0℃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。

[0038] 本発明の式（I）で表される（アザ）インドリジン誘導体のうちT¹がシアノである（アザ）インドリジン誘導体（IA）は、以下の製法2の方法で製造することもできる。

[0039] [製法2]

[化15]



式中の $X^1 \sim X^4$ 、環U、 R^2 及びmは前記と同じ意味をもつ。

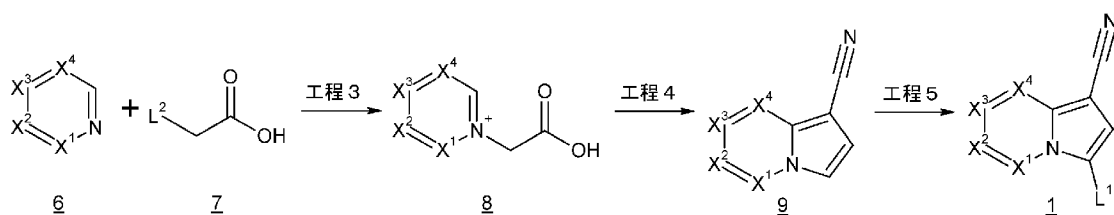
[0040] 工程 2

化合物(4)を不活性溶媒中、塩基及び二酸化マンガン存在下、アクリロニトリル(5)と反応させることにより、本発明の(アザ)インドリジン誘導体(1A)を製造することもできる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、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、N,N-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-ジアザビスクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等が挙げられる。反応温度は通常0℃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。

[0041] 前記製法1で使用される(アザ)インドリジン化合物(1)は、例えば、以下の製法3の方法で製造することもできる。

[0042] [製法3]

[化16]



式中の L^2 はヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基等の脱離基であり、 $X^1 \sim X^4$ 及び L^1 は前記と同じ意味をもつ。

[0043] 工程 3

ヘテロ環化合物(6)を不活性溶媒中、カルボン酸化合物(7)と反応させることにより、化合物(8)を製造することもできる。不活性溶媒としては、酢酸エチル、アセトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,2-ジ

クロロエタン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、2－プロパノール、水、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は通常0℃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。

[0044] 工程4

化合物(8)を不活性溶媒中、塩基及び二酸化マンガン存在下、アクリロニトリルと反応させることにより、化合物(9)を製造することもできる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、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、N，N－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－ジアザビスクロ[5，4，0]－7－ウンデセン等が挙げられる。反応温度は通常0℃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。

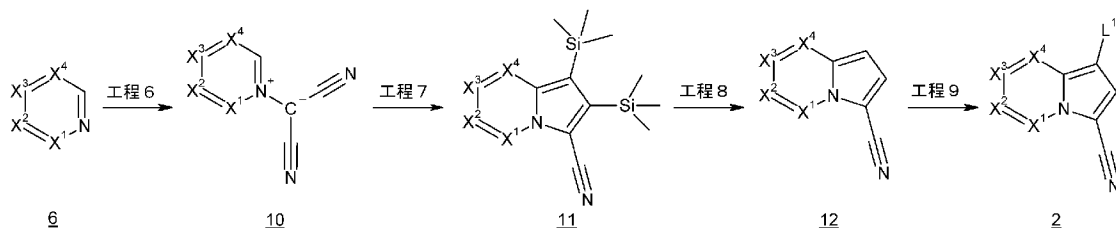
[0045] 工程5

化合物(9)を、不活性溶媒中、ハロゲン化試薬存在下、ハロゲン化することにより、化合物(1)を製造することもできる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸、アセトニトリル、メタノール、N，N－ジメチルホルムアミド、これらの混合溶媒等が挙げられる。ハロゲン化試薬としては、N－ブロモスクシンイミド、N－クロロスクシンイミド、N－ヨードスクシンイミド等が挙げられる。反応温度は通常0℃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。

[0046] 前記製法1で使用される(アザ)インドリジン化合物(2)は、例えば、以下の製法4の方法で製造することもできる。

[0047] [製法4]

[化17]



式中の $X^1 \sim X^4$ 及び L^1 は前記と同じ意味をもつ。

[0048] 工程 6

ヘテロ環化合物（6）を不活性溶媒中、テトラシアノエチレンオキシドと反応させることにより、化合物（10）を製造することもできる。不活性溶媒としては、酢酸エチル、アセトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は通常 0°C 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。

[0049] 工程 7

化合物（10）を、不活性溶媒中、ビス（トリメチルシリル）アセチレンと反応させることにより、化合物（11）を製造することもできる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は通常 0°C 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。

[0050] 工程 8

化合物（11）を、不活性溶媒中、フッ化物と反応させることにより、化合物（12）を製造することもできる。不活性溶媒としては、テトラヒドロ

フラン、1,4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、水、これらの混合溶媒等が挙げられる。フッ化物としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素酸、フッ化セシウム等が挙げられる。反応温度は通常0℃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。

[0051] 工程9

化合物(12)を、不活性溶媒中、ハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより、化合物(2)を製造することもできる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸、アセトニトリル、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、これらの混合溶媒等が挙げられる。ハロゲン化試薬としては、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等が挙げられる。反応温度は通常0℃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。

[0052] 前記製法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、C₁₋₆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。

[0053] 本発明の式(1)で表される(アザ)インドリジン誘導体は、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。

[0054] 本発明の式(1)で表される(アザ)インドリジン誘導体は、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、リチウム塩、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、アルミニウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-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-フェニルシクロヘキシルアミン等の有機塩基との付加塩等を挙げることができる。

[0055] 本発明の式(1)で表される(アザ)インドリジン誘導体のうち、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。

[0056] 本発明の式(1)で表される(アザ)インドリジン誘導体のうち、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。

[0057] 本発明の式(1)で表される(アザ)インドリジン誘導体には、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。

[0058] 本発明において、プロドラッグとは、生体内において式（１）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（１）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（１）で表される化合物における水酸基、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 C_{6-10} アリール-CO-； C_{1-6} アルキル-O- C_{1-6} アルキレン-CO-； C_{1-6} アルキル-O-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- 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オキシ）エチル等の C_{3-8} 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- $OCO-C_{1-6}$ 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オキシ）エチル等の C_{3-8} シクロアルキル- $COO-C_{1-6}$ アルキレン基等を挙げることができる。

[0059] 本発明において、薬理的に許容される塩には、水又はエタノール等の薬理的に許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0060] 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清尿酸値が関与する疾患の予防又は治療に有用であり、特には、高尿酸血症に有用である。

[0061] 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、より好ましくは、1～200mgの範囲で、非経口投与の場合成人1日当たり概ね0.5～1000mg、より好ましくは、0.5～100mgの範囲で、一回又は数回に分けて投与することができる。

[0062] 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。

[0063] これらの医薬組成物は、その剤形に応じ薬剤学的に公知の手法に従い、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの医薬品添加物と適宜混合することにより製剤化することができる。

[0064] 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。

[0065] 本発明の式(1)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もできる。本発明において使用できる他の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。また他の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。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場合、本発明の有効成分と同時に配合した単一の医薬組成物を用いてもよく、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してもよい。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。

[0066] 本発明の一つの態様として、式 (I) で表される (アザ) インドリジン誘導体において、好ましくは $X^1 \sim X^4$ の 0 又は 1 個が窒素原子であり、より好ましくは、1 個が窒素原子であり、より具体的には、好ましくは、式 (I a) ~ (I i) で表される化合物であり、より好ましくは、式 (I a) ~ (I h) で表される化合物であり、さらにより好ましくは、式 (I a) 又は (I h) で表される化合物である。

環 U は好ましくは、ベンゼン環、ピリジン環又はチアゾール環であり、より好ましくは、ベンゼン環である。

$(R^2)_m$ は好ましくは、m が 0 であるか、又は m が 1 でかつ R^2 がフッ素原子、水酸基、アミノ、メチル又はトリフルオロメチルであり、より好ましくは、m が 0 であるか、又は m が 1 でかつ R^2 がフッ素原子、水酸基又はアミノであり、さらにより好ましくは、m が 0 であるか、又は m が 1 でかつ R^2 が水酸基であり、さらにより好ましくは、m が 1 でかつ R^2 が水酸基である。

R^1 は好ましくは独立して、以下の (a 1) ~ (a 4) :

(a 1) 水素原子 ;

(a 2) ハロゲン原子 ;

(a 3) 水酸基 ;

(a 4) それぞれ置換基群 G から選択される任意の基を有していてもよい以下の基 : C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ (ジ) C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-7} アシル、 C_{3-8} シクロアルキル、3 ~ 8 員環ヘテロシクロアルキル、 C_6 アリール及び 5 又は 6 員環ヘテロアリール ; の何れかであり ;

より好ましくは、独立して、以下の (b 1) ~ (b 4) :

(b 1) 水素原子 ;

(b 2) ハロゲン原子 ;

(b 3) 水酸基 ;

(b 4) それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基 : C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ (ジ) C_{1-6} アルキルアミノ又はヒドロキシ C_{1-}

$_6$ アルキル；の何れかであり；より具体的には、

R^{1a} はより好ましくは水素原子又はハロゲン原子であり、さらにより好ましくは、水素原子、塩素原子又はフッ素原子である。

R^{1b} はより好ましくは水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、さらにより好ましくは、水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシである。

R^{1c} はより好ましくは水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル又は置換基群Gとしてフッ素原子もしくは塩素原子を有する C_{1-6} アルキルであり、さらにより好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル又はトリフルオロメチルである。

[0067] また、本発明の一つの態様として、式(11)で表される(アザ)インドリジン誘導体において、環Uは好ましくは、ベンゼン環、ピリジン環又はチアゾール環であり、より好ましくは、ベンゼン環である。

R^3 は好ましくは独立して、以下の(c1)～(c4)：

(c1) 水素原子；

(c2) ハロゲン原子；

(c3) 水酸基；

(c4) それぞれ置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい以下の基： C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ(ジ) C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-7} アシル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、 C_6 アリール及び5又は6員環ヘテロアリール；の何れかであり；

より好ましくは、独立して、以下の(d1)～(d4)：

(d1) 水素原子；

(d2) ハロゲン原子；

(d3) 水酸基；

(d4) それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基： C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ(ジ) C_{1-6} アルキルアミノ又はヒドロキシ C_{1-6} アルキル；の何れかであり；より具体的には、

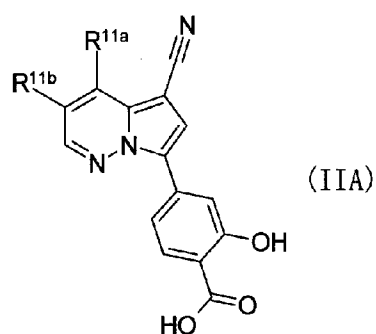
R^{3a} はより好ましくは水素原子又はハロゲン原子であり、さらにより好ましくは、水素原子、塩素原子又はフッ素原子である。

R^{3b} はより好ましくは水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり、さらにより好ましくは、水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシである。

R^{3c} はより好ましくは水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル又は置換基群Gとしてフッ素原子もしくは塩素原子を有する C_{1-6} アルキルであり、さらにより好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル又はトリフルオロメチルである。

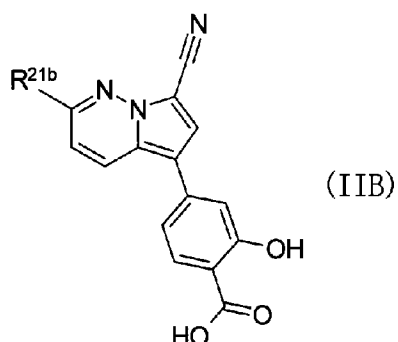
[0068] また、本発明の一つの態様として、式(I)で表される(アザ)インドリジン誘導体において、URAT1阻害活性をも有する化合物が好ましい。
このような化合物として例えば、下記一般式(IIA)：

[化18]



[式中の R^{11a} は水素原子、塩素原子又はフッ素原子； R^{11b} は水素原子、メチル又はメトキシ；である。]で表される(アザ)インドリジン誘導体；
下記の一般式(II B)：

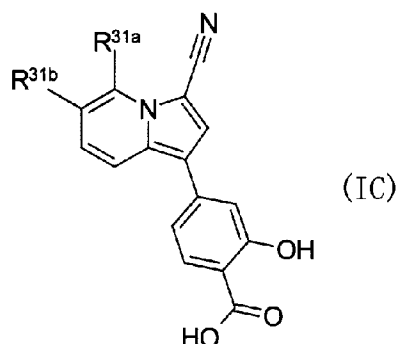
[化19]



〔式中の R^{21b} は水素原子、メチル又はメトキシ；である。〕で表される（アザ）インドリジン誘導体；

下記の一般式（IC）：

[化20]



〔式中の R^{31a} は水素原子、塩素原子、フッ素原子又はメチル； R^{31b} は水素原子、メチル又はメトキシ；である。〕で表されるインドリジン誘導体；等が挙げられる。

[0069] 本明細書において、式（I）で表される（アザ）インドリジン誘導体について述べたことは、特に支障のない限り、式（III）で表されるアザインドール誘導体についても同様である。

発明の効果

[0070] 本発明の式（I）で表される（アザ）インドリジン誘導体は、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。従って、本発明の式（I）で表される（アザ）インドリジン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形態

[0071] 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。

[0072] 参考例 1

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

4-ヨード-2-メトキシメトキシ-安息香酸メチル (1.29 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に室温にて、ビス (ピナコラート) ジボロン (1.12 g)、酢酸パラジウム (II) (0.05 g) 及び酢酸カリウム (1.18 g) を加え、80℃にて8時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、トルエンで抽出した。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した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (0.52 g) を得た。

[0073] 参考例 2

5-ブromoピロロ [1, 2-b] ピリダジン-7-カルボニトリル

ピリダジン (1.10 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に0℃にて、テトラシアノエチレンオキシド (2.00 g) を加え、同温にて一晩攪拌した。減圧下濃縮し、得られた固体をジクロロメタンで洗浄し、減圧下50℃にて乾燥した。得られた固体 (1.90 g) のトルエン (30 mL) 懸濁液に室温にて、ビス (トリメチルシリル) アセチレン (22.9 g) を加え、2日間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、5, 6-ビストリメチルシラニルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-7-カルボニトリル及び5-トリメチルシラニルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-7-カルボニトリルの混合物 (1.60 g) を得た。得られた混合物 (1.60 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に氷冷下、1 mol/L テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (5.7 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-7-カルボニトリル (1.10 g) を得た。得られた化合物 (1.10 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に室温にて、N-ブromosクシンイミド (1.50 g) を加え、同温にて3時間攪

拌した。反応混合物に、1 mol/L チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（1.23 g）を得た。

[0074] 参考例 3

5-ブロモ-2-メチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル

参考例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて標記化合物を得た。

[0075] 参考例 4

5-ブロモ-2-クロロ-3-メチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル

参考例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて標記化合物を得た。

[0076] 参考例 5

5-ブロモ-2-クロロピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル

参考例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて標記化合物を得た。

[0077] 参考例 6

5-ブロモ-2-メトキシピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル

参考例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて標記化合物を得た。

[0078] 参考例 7

1-ブロモインドリジン-3-カルボニトリル

ピリジン（2.00 g）の酢酸エチル（20 mL）溶液に室温にて、ブromoアセトニトリル（3.64 g）を加え、一晩加熱還流した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、減圧下 50℃にて乾燥した。得られた固体（4.9 g）のクロロベンゼン（30 mL）懸濁液に室温にて、アクリル酸ベンジル（7.99 g）、二酸化マンガン（10.70 g）及びトリエチルアミン（2.49 g）を加え、80℃にて5時間攪拌した。反応混合物をセ

ライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、3-シアノインドリジン-1-カルボン酸ベンジル（4.90 g）を得た。得られた化合物（2.50 g）のメタノール（15 mL）及びテトラヒドロフラン（15 mL）の混合溶液に、10%パラジウム／カーボン（約50%含水）（0.25 g）を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。水層に2 mol/L塩酸を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を減圧下50℃にて乾燥し、3-シアノインドリジン-1-カルボン酸（0.63 g）を得た。得られた化合物（0.63 g）のキノリン（5 mL）懸濁液に室温にて、銅（0.05 g）を加え、220℃にて45分間攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、インドリジン-3-カルボニトリル（0.23 g）を得た。得られた化合物（0.23 g）のジクロロメタン（5 mL）溶液に室温にて、N-ブロモスクシンイミド（0.37 g）を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物に、1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（0.30 g）を得た。

[0079] 参考例 8

1-ブロモ-6-フルオロインドリジン-3-カルボニトリル

参考例 7 と同様の方法により、対応する原料を用いて標記化合物を得た。

[0080] 参考例 9

7-ブロモピロロ [1, 2-b] ピリダジン-5-カルボニトリル

ピリダジン（25 g）の酢酸エチル（200 mL）溶液に室温にて、ブロモ酢酸（52 g）を加え、80℃にて一晩攪拌した。減圧下濃縮し、析出し

た固体を減圧下乾燥した。得られた固体（17 g）のクロロベンゼン（160 mL）懸濁液に室温にて、アクリロニトリル（8.28 g）、二酸化マンガ（33 g）及びトリエチルアミン（7.89 g）を加え、80℃にて5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン-5-カルボニトリル（0.30 g）を得た。得られた化合物（0.30 g）のジクロロメタン（10 mL）溶液に室温にて、N-ブロモスクシンイミド（0.41 g）を加え、同温にて3時間攪拌した。反応混合物に、1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（0.20 g）を得た。

[0081] 参考例 10

4-（5-シアノ-4-メチルピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル）安息香酸メチル

4-メチルピリダジン（1.00 g）の酢酸エチル（30 mL）溶液に室温にて、4-ブromoメチルー安息香酸メチル（2.92 g）を加え、80℃にて一晩攪拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥した。得られた固体（4.50 g）の1, 2-ジメトキシエタン（26 mL）溶液に室温にて、アクリロニトリル（3.69 g）、二酸化マンガ（6.05 g）及びトリエチルアミン（4.22 g）を加え、80℃にて7時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（0.330 g）を得た。

[0082] 参考例 11

4-（8-シアノピロロ[1, 2-a]ピラジン-6-イル）安息香酸メチル

参考例 10と同様の方法により、対応する原料を用いて標記化合物を得た

。

[0083] 参考例 1 2

8-ブロモピロロ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボニトリル

参考例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて標記化合物を得た。

[0084] 参考例 1 3

4-(3-シアノピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル)-2-メトキシメトキシ-安息香酸エチル

1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン (0.4 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に室温にて、4-フルオロ-2-メトキシメトキシ-安息香酸エチル (0.85 g) 及び炭酸セシウム (2.21 g) を加え、80℃にて一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、2-メトキシメトキシ-4-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル-安息香酸エチル (0.60 g) を得た。得られた化合物 (0.60 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、氷冷下、N-ブロモスクシンイミド (0.33 g) を加え、同温にて2時間撹拌した。反応混合物に、1 mol/L チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、4-(3-ブロモピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル)-2-メトキシメトキシ-安息香酸エチル (0.49 g) を得た。得られた化合物 (0.49 g) の N-メチルピロリドン (10 mL) 溶液に室温にて、シアン化亜鉛及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.28 g) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用い、150℃にて1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (0.25 g) を得た。

[0085] 実施例 1

4-(7-シアノピロロ[1, 2-b]ピリダジン-5-イル)安息香酸
5-ブロモピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル(0.022 g)の1, 2-ジメトキシエタン(2 mL)及び水(0.3 mL)の混合溶液に室温にて、4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(0.020 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.006 g)及び炭酸セシウム(0.048 g)を加え、アルゴン雰囲気下80℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5→10/90)にて精製し、4-(7-シアノピロロ[1, 2-b]ピリダジン-5-イル)安息香酸メチル(0.018 g)を得た。得られた化合物(0.018 g)のテトラヒドロフラン(2 mL)、エタノール(1 mL)及び水(1 mL)の混合溶液に室温にて、水酸化リチウム・1水和物(0.008 g)を加え、同温にて一晩攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を減圧下50℃にて乾燥し、標記化合物(0.002 g)を得た。

[0086] 実施例2

4-(7-シアノピロロ[1, 2-b]ピリダジン-5-イル)-2-ヒドロキシー安息香酸

5-ブロモピロロ[1, 2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル(0.38 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)及び水(0.5 mL)の混合溶液に室温にて、2-メトキシメトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(0.55 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.10 g)及び炭酸セシウム(0.83 g)を加え、80℃にて7時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5→10/90)にて精製し、4-(7-シアノピロ

ロ [1, 2-b] ピリダジン-5-イル) -2-メトキシメトキシ-安息香酸メチル (0.41 g) を得た。得られた固体 (0.41 g) のテトラヒドロフラン (12 mL)、エタノール (6 mL) 及び水 (6 mL) の混合溶液に水酸化リチウム・1水和物 (0.24 g) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を加え、50℃にて一晩攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。この固体を水で洗浄し、減圧下50℃にて乾燥して標記化合物 (0.30 g) を得た。

[0087] 実施例 3～6

実施例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて実施例 3～6 の化合物を得た。

[0088] 実施例 7

実施例 1 と同様の方法により、対応する原料を用いて実施例 7 の化合物を得た。

[0089] 実施例 8～9

実施例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて実施例 8～9 の化合物を得た。

[0090] 実施例 10

実施例 1 と同様の方法により、対応する原料を用いて実施例 10 の化合物を得た。

[0091] 実施例 11

4-(5-シアノ-4-メチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) 安息香酸

4-(5-シアノ-4-メチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) 安息香酸メチル (0.35 g) のテトラヒドロフラン (7 mL)、エタノール (3.5 mL) 及び水 (3.5 mL) の混合溶液に室温にて、水酸化リチウム・1水和物 (0.14 g) を加え、同温にて一晩攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を加え、析出した固体をろ取し、水及びメタノールで洗浄した。得られた固体を減圧下50℃にて乾燥し、標記化合物 (0.0

88 g)を得た。

[0092] 実施例 1 2

実施例 2 と同様の方法により、対応する原料を用いて実施例 1 2 の化合物を得た。

[0093] 実施例 1 3

実施例 1 1 と同様の方法により、対応する原料を用いて実施例 1 3 の化合物を得た。

[0094] 実施例 1 4

4-(6-シアノピロロ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-2-ヒドロキシー安息香酸

8-ブロモピロロ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボニトリル(0.038 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)及び水(0.2 mL)の混合溶液に室温にて、2-メトキシメトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(0.066 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.01 g)及び炭酸セシウム(0.084 g)を加え、80℃にて6時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。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した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5→10/90)にて精製し、4-(6-シアノピロロ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-2-メトキシメトキシ安息香酸メチル(0.016 g)を得た。得られた化合物(0.016 g)のテトラヒドロフラン(2 mL)、エタノール(1 mL)及び水(1 mL)の混合溶液に水酸化リチウム・1水和物(0.01 g)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸を加え、50℃にて一晩攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。この固体を水で洗浄し、減圧下50℃にて乾燥して4-(6-カルバモイルピロロ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)-2-ヒドロキシー安息香酸(0.013 g)を

得た。得られた化合物（0.01 g）のジクロロメタン溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物（0.035 g）及びトリエチルアミン（0.027 g）を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／ジクロロメタン＝30／70→50／50）にて精製した。得られた固体に酢酸エチル、1 mol/L 塩酸を加え、有機層を濃縮し、標記化合物（0.001 g）を得た。

[0095] 実施例 15

4-（3-シアノピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル）-2-ヒドロキシー安息香酸

4-（3-シアノピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル）-2-メトキシメトキシ安息香酸エチル（0.25 g）のテトラヒドロフラン（7.2 mL）、エタノール（3.6 mL）及び水（3.6 mL）の混合溶液に水酸化リチウム・1水和物（0.15 g）を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を加え、50℃にて一晩攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。この固体を水で洗浄し、減圧下50℃にて乾燥して標記化合物（0.15 g）を得た。

[0096] 実施例 16

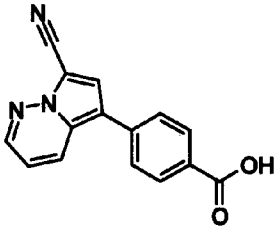
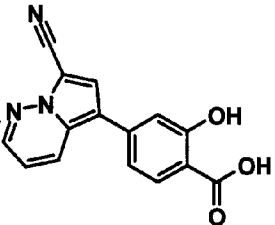
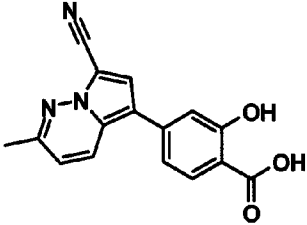
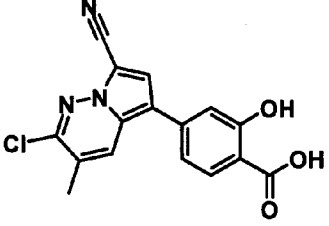
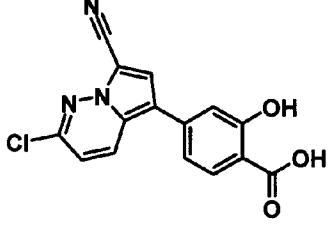
実施例2と同様の方法により、対応する原料を用いて実施例16の化合物を得た。

[0097] 上記実施例化合物1～16の化学構造式及び¹H-NMRデータを表1～3に示す。

[0098] 表中の略号は、Ex. No.は実施例番号、Str.は化学構造式を、それぞれ示す。

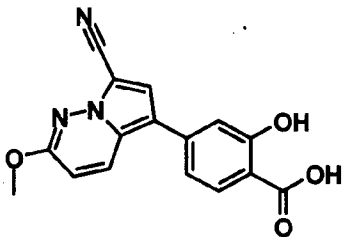
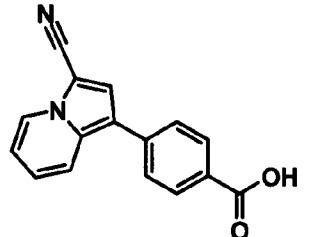
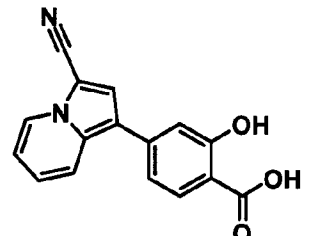
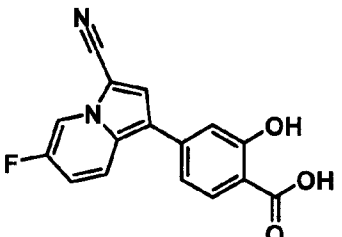
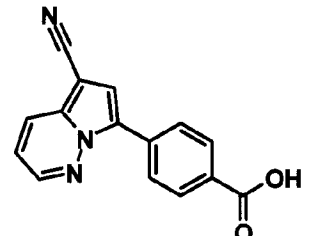
[0099]

[表1]

Ex. No.	Str.	¹ H-NMR δ ppm (DMSO-d ₆)
1		7.10-7.30 (1H, m), 7.70-8.05 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.45-8.65 (2H, m)
2		7.15-7.95 (4H, m), 8.09 (1H, s), 8.45-8.70 (2H, m)
3		2.56 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9.5Hz), 7.20-7.35 (2H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=9.5Hz)
4		2.20-2.35 (3H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.90-8.20 (2H, m)
5		7.55-7.70 (2H, m), 7.75-8.05 (3H, m), 8.15-8.30 (1H, m)

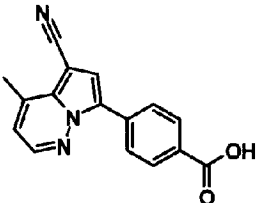
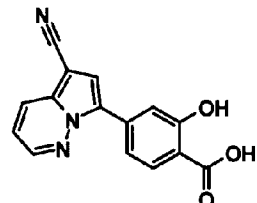
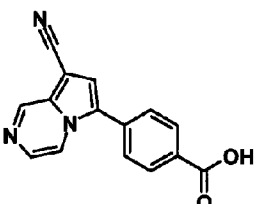
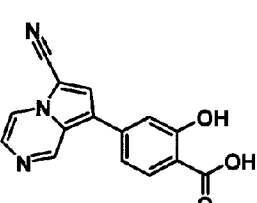
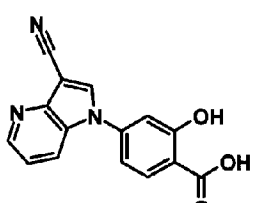
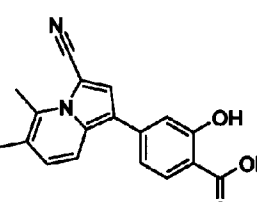
[0100]

[表2]

Ex. No.	Str.	¹ H-NMR δ ppm (DMSO-d ₆)
6		4.00 (3H, s), 6.80-7.30 (3H, m), 7.75-8.45 (3H, m)
7		7.00-7.40 (2H, m), 7.60-8.20 (6H, m), 8.45-8.65 (1H, m)
8		7.00-7.45 (4H, m), 7.75-8.15 (3H, m), 8.45-8.65 (1H, m)
9		7.10-7.45 (3H, m), 7.75-8.15 (3H, m), 8.70-8.85 (1H, m)
10		7.15-7.35 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.00-8.45 (5H, m), 8.55-8.70 (1H, m), 13.05 (1H, brs)

[0101]

[表3]

Ex. No.	Str.	¹ H-NMR δ ppm (DMSO-d ₆)
11		2.74 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=4.6Hz), 7.93 (1H, s), 7.95-8.30 (4H, m), 8.51 (1H, d, J=4.6Hz), 13.03 (1H, brs)
12		7.20-7.90 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.30-8.70 (2H, m)
13		7.78 (1H, s), 7.80-8.20 (5H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 9.15-9.30 (1H, m), 13.18 (1H, brs)
14		7.25-7.45 (2H, m), 7.80-8.20 (3H, m), 8.45-8.65 (1H, m), 9.30-9.50 (1H, m)
15		7.20-7.50 (3H, m), 7.95-8.25 (2H, m), 8.55-8.70 (1H, m), 8.90-9.05 (1H, m)
16		2.34 (3H, s), 2.90 (3H, s), 7.05-7.30 (3H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, s)

[0102] 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

試験化合物をジメチルスルホキシド（DMSO）（和光純薬社製）にて40 mM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。

[0103] (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0.02 units/mLに調製し、96穴プレートに50 μ L/穴ずつ加えた。更にPBSを用いて希釈した試験化合物を50 μ L/穴ずつ加えた。PBSを用いて調製した200 μ Mのキサンチン（和光純薬社製）を100 μ L/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（IC₅₀）を算出した（表4）。表中、Ex. No. は実施例番号を示す。

[0104] [表4]

Ex.No.	IC ₅₀ (nM)	Ex.No.	IC ₅₀ (nM)
1	7	9	4
2	5	10	12
3	5	11	10
6	3	12	4
7	8	15	10
8	12	16	13

[0105] 試験例 2

ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸輸送阻害活性

(1) 使用細胞

URAT1発現HEK293細胞（ヒトURAT1 cDNAを含むベクターをトランスフェクションしたHEK293細胞）及びコントロール細胞（ベクターのみをトランスフェクションしたHEK293細胞）を使用した。

コラーゲンIコート24ウェルプレート（BDFALCON社製）に、UR

AT1発現細胞及びコントロール細胞を $1 \sim 4 \times 10^5$ cells/wellの密度で播種し、CO₂インキュベーター（37℃、CO₂：5%）中で1～3日間培養した後、以下の尿酸輸送の測定を行った。なお、培養には9%ウシ胎児血清（Invitrogen社製）、抗生物質－抗真菌剤（Invitrogen社製）及び2 mmol/L L－グルタミンを含むDulbecco's Modified Eagle Medium（Invitrogen社製）を用いた。

[0106] （2）試験化合物の調製

¹⁴Cで標識された尿酸（¹⁴C尿酸）（American Radiolabeled Chemicals, Inc. 製）をハンス平衡塩溶液（HBSS）（Invitrogen社製）に溶解して、50 μMの¹⁴C尿酸を含むHBSSを調製した。試験化合物をDMSOに溶解した後、上記で作製した¹⁴C尿酸を含むHBSSで1000倍に希釈して、所定濃度の試験化合物含有¹⁴C尿酸溶液を調製した（最終DMSO濃度：0.1%）。対照として、0.1%DMSO含有¹⁴C尿酸溶液を調製した。

[0107] （3）尿酸輸送の測定

細胞を播種したプレートから培地を除去した後、細胞にHBSS 1 mLを加えた。HBSSを除去した後、細胞に新たにHBSS 0.3 mLを加え、37℃で15分間インキュベーションした。HBSSを除去した後、0.1%DMSO含有¹⁴C尿酸溶液、又は試験化合物含有¹⁴C尿酸溶液0.3 mLを細胞に添加し、37℃で2分間インキュベーションした。インキュベーション後、その溶液を除去し、氷冷した0.2%BSA含有リン酸緩衝生理食塩水 1 mLで1回、氷冷したPBS 1 mLで2回細胞を洗浄した。PBSを除去した後、0.1 mol/LのNaOH水溶液 0.5 mLを各ウェルに加え細胞を溶解した。細胞溶解液 0.3 mLを各ウェルからガラスバイアルに移し、シンチレーター（Hiionic-Fluor、パーキンエルマー社製）10 mLと混和し、液体シンチレーションカウンターで放射能活性を測定した。

[0108] (4) タンパク質定量

BCA Protein Assay Kit (Pierce社製) を用いて、細胞溶解液中のタンパク質濃度を求め、さらにタンパク質量 (mg/well) を算出した。

[0109] (5) 各化合物の尿酸取り込み阻害率の算出

各ウエルにおける尿酸取り込み活性は以下の式より算出した。

尿酸取り込み活性 (pmol/mg protein) = 放射能活性 (dpm/well) / [タンパク質量 (mg/well) × ^{14}C 尿酸を含む HBSS 中の放射能活性濃度 (dpm/pmol)]

阻害率は以下の式から算出した。

$$[0110] \text{阻害率 (\%)} = [1 - (B - C) / (A - C)] \times 100$$

A : 0.1% DMSO 存在下における URAT1 発現 HEK293 細胞での尿酸取り込み活性

B : 試験化合物存在下における URAT1 発現 HEK293 細胞での尿酸取り込み活性

C : 0.1% DMSO 存在下におけるコントロール細胞での尿酸取り込み活性

[0111] (6) 結果

実施例 2、3、6、8、9、12 及び 16 の化合物は、化合物濃度 10 μM において、50%以上の阻害率を示した。

[0112] 試験例 3

血清尿酸低下作用

(1) 測定方法

0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁した試験化合物 1 mg/kg を一晩絶食させた雄性 CD(SD) IGS ラット (5 週齢、日本チャールズリバー) に強制経口投与した。投与 2 時間後、エーテル麻酔下において腹部大動脈より採血を行い、常法に従い血清を分離した。血清尿酸値は尿酸測定キット (尿酸 C-テストワコー : 和光純薬社製) を用いて測定し、尿酸低下率を以

下の式により算出した。

$$\text{尿酸低下率 (\%)} = (\text{対照動物の血清尿酸値} - \text{試験化合物投与動物の血清尿酸値}) \times 100 / \text{対照動物の血清尿酸値}$$

[0113] (2) 結果

実施例 2 及び 12 の化合物は、試験化合物 3 mg / kg の経口投与で、60%以上の尿酸低下率を示した。

実施例 3 の化合物は、試験化合物 1 mg / kg の経口投与で、60%以上の尿酸低下率を示した。

[0114] 試験例 4

急性毒性試験

雄性 7 週齢 ICR マウス (1 群 5 例) に 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁した実施例 2 及び 12 の化合物 300 mg / kg を経口投与し、投与後一般状態を 24 時間観察した。その結果、死亡例はなく、一般状態に異常も認められなかった。

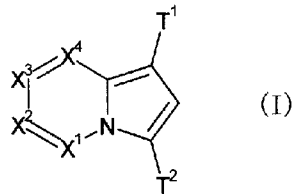
産業上の利用可能性

[0115] 本発明の式 (I) で表される (アザ) インドリジン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、尿酸生成抑制作用を示し、血清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 (I) :

[化1]

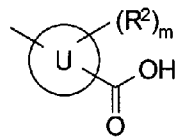


〔式中、

X¹、X²、X³及びX⁴の0～2個は窒素原子であり、残りはC R¹であり；

T¹及びT²のいずれか一方がシアノであり、他方が式：

[化2]



で表される基（但し、T¹がシアノの場合、X¹～X⁴の少なくとも1個は窒素原子である）；

R¹は、独立して、以下の(1)～(8)：

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(4) アミノ；

(5) カルバモイル；

(6) シアノ；

(7) カルボキシ；

(8) それぞれ置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₇アシ

ル、 C_{2-7} アシルアミノ、モノ（ジ） C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、モノ（ジ） C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、5～8員環ヘテロシクロアルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_6 アリール、5又は6員環ヘテロアリール、 C_6 アリールオキシ、 C_6 アリールアミノ、 C_6 アリールカルボニル又は C_6 アリールカルボニルアミノ；の何れかであり；

置換基群Gは、フッ素原子、塩素原子、水酸基、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ及びモノ（ジ） C_{1-6} アルキルアミノ；

環Uは、ベンゼン環又は5又は6員環ヘテロアリール；

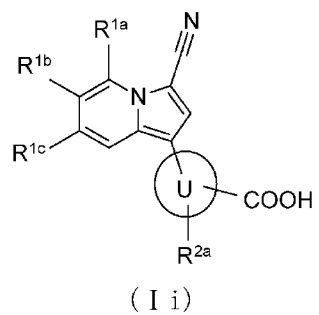
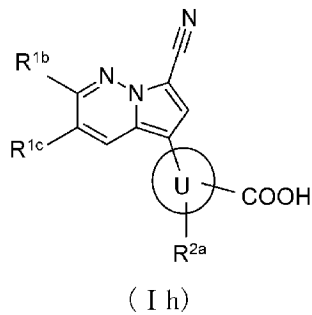
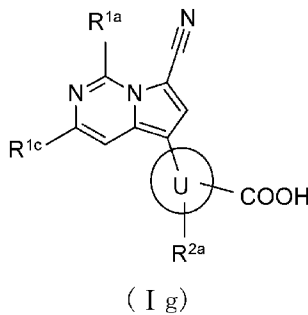
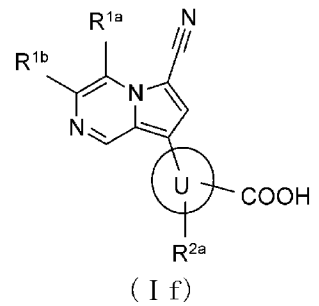
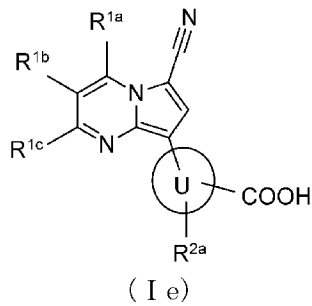
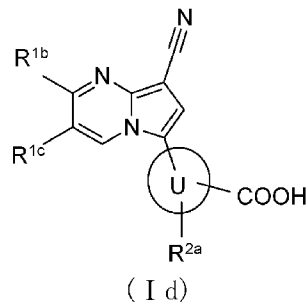
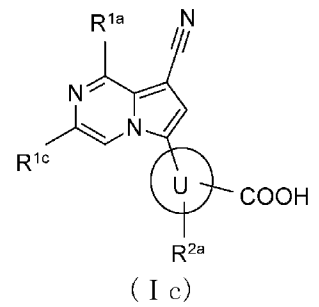
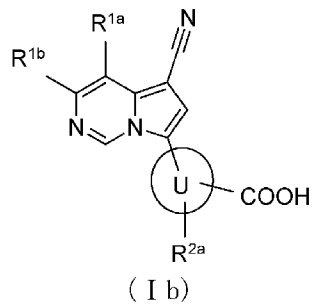
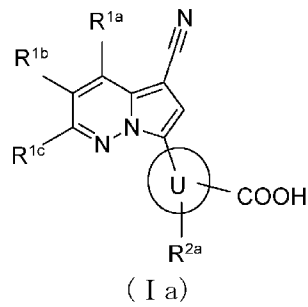
mは0～2の整数；

R^2 はフッ素原子、水酸基、アミノ、メチル又はトリフルオロメチル（mが2であるとき、2つの R^2 は互いに同一でも異なってもよい。）；

である。〕で表される（アザ）インドリジン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] 式（I）で表される（アザ）インドリジン誘導体が、式（I a）～（I i）：

[化3]



〔式中、

R^{1a}、R^{1b}及びR^{1c}は、独立して、以下の（a1）～（a4）：

（a1）水素原子；

（a2）ハロゲン原子；

（a3）水酸基；

（a4）それぞれ置換基群Gから選択される任意の基を有していてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ、C₂₋₇アシル、C₃₋₈シクロアルキル、3～8員環ヘテロシクロアルキル、C₆アリール及び5又は6員環ヘテロアリー

ル；の何れかであり；

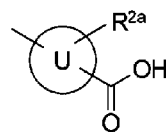
R^{2a} は、水素原子、フッ素原子、水酸基又はアミノ；

環U及び置換基群Gは請求項1と同じ意味；である。〕の何れかで表される化合物である、請求項1記載の（アザ）インドリジン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Uがベンゼン環、ピリジン環又はチアゾール環である請求項2記載の（アザ）インドリジン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。

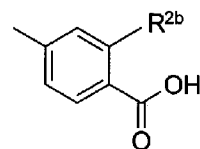
[請求項4] 式：

[化4]



で表される基が、式：

[化5]



で表される基であり；

R^{2b} は水素原子又は水酸基；である、請求項3記載の（アザ）インドリジン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] R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} が、独立して、以下の（b1）～（b4）：

（b1）水素原子；

（b2）ハロゲン原子；

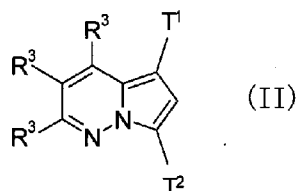
（b3）水酸基；

（b4）それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基： C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ（ジ） C_{1-6} アルキルアミノ又はヒドロキシ C_{1-6} アルキル；の何れかである請求項3又は4記載の

(アザ) インドリジン誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩。

[請求項6] 式 (I I) :

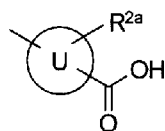
[化6]



[式中、

T¹ 及び T² のいずれか一方がシアノであり、他方が式 :

[化7]



で表される基 ;

R³ は、独立して、以下の (c 1) ~ (c 4) :

(c 1) 水素原子 ;

(c 2) ハロゲン原子 ;

(c 3) 水酸基 ;

(c 4) それぞれ置換基群 G から選択される任意の基を有していてもよい以下の基 : C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、モノ (ジ) C₁₋₆ アルキルアミノ、C₂₋₇ アシル、C₃₋₈ シクロアルキル、3 ~ 8 員環ヘテロシクロアルキル、C₆ アリール及び 5 又は 6 員環ヘテロアリール ; の何れかであり ;

R^{2a} は、水素原子、フッ素原子、水酸基又はアミノ ;

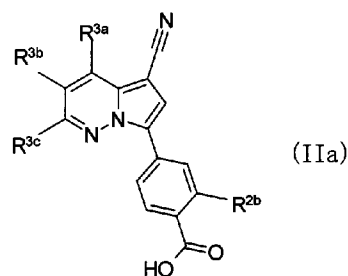
環 U 及び置換基群 G は請求項 1 と同じ意味 ; である。] で表される請求項 1 記載の (アザ) インドリジン誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩。

[請求項7] R³ が、独立して、以下の (d 1) ~ (d 4) :

- (d 1) 水素原子；
- (d 2) ハロゲン原子；
- (d 3) 水酸基；
- (d 4) それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキル；の何れかである請求項6記載の（アザ）インドリジン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] 式（IIa）：

[化8]



〔式中、

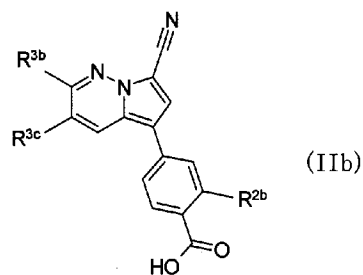
R^{2b}は水素原子又は水酸基；

R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、独立して、以下の（e 1）～（e 4）：

- （e 1）水素原子；
- （e 2）ハロゲン原子；
- （e 3）水酸基；
- （e 4）それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキル；の何れかである。〕で表される、請求項7記載の（アザ）インドリジン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] 式（IIb）：

[化9]



〔式中、

R^{2b}は水素原子又は水酸基；R^{3b}及びR^{3c}は、独立して、以下の（f 1）～（f 4）：

（f 1）水素原子；

（f 2）ハロゲン原子；

（f 3）水酸基；

（f 4）それぞれフッ素原子で置換されていてもよい以下の基：C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキル；の何れかである。〕で表される、請求項7記載の（アザ）インドリジン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^{2b}が水酸基；R^{3a}が水素原子、フッ素原子又は塩素原子；R^{3b}が水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシ；

R^{3c}が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル又はトリフルオロメチル；である請求項8記載の（アザ）インドリジン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。

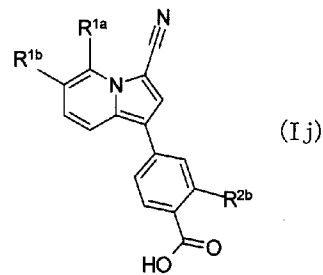
[請求項11]

R^{2b}が水酸基；R^{3b}が水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシ；

R^{3c}が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル又はトリフルオロメチル；である請求項9記載の（アザ）インドリジン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] 式 (Ij) :

[化10]



[式中、

R^{2b}は水素原子又は水酸基；

R^{1a}及びR^{1b}は請求項5と同じ意味；である。] で表される、請求項5記載の（アザ）インドリジン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] R^{2b}が水酸基；

R^{1a}が水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル；

R^{1b}が水素原子、フッ素原子、メチル、エチル又はメトキシ；

である請求項12記載の（アザ）インドリジン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14] 請求項1～13の何れかに記載の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を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

[請求項15] 請求項1～13の何れかに記載の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を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項16] 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15記載の医薬組成物。

[請求項17] 高尿酸血症の予防又は治療用である、請求項16記載の医薬組成物。

[請求項18] 血清尿酸値低下薬である、請求項15記載の医薬組成物。

[請求項19] 尿酸生成抑制薬である、請求項15記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/072201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i,
 A61K31/5025(2006.01)i, A61P13/04(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
 A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P43/00(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)

C07D471/04, A61K31/437, A61K31/4985, A61K31/5025, A61P13/04, A61P13/12,
 A61P19/02, A61P19/06, A61P43/00, C07D487/04

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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.
A	WO 2008/126901 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text (Family: none)	1-19
A	WO 2008/126898 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text & EP 2133332 A1 & KR 2009128488 A & US 2010/056521 A1	1-19

☒ 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
 06 December, 2011 (06.12.11)

Date of mailing of the international search report
 13 December, 2011 (13.12.11)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/072201

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/043401 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), entire text & EP 1932833 A1 & CN 101282936 A & KR 2008066938 A & US 2009/306396 A1	1-19
A	WO 2007/043400 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), entire text (Family: none)	1-19
A	JP 56-018979 A (LABAZ SANOFI N.V. S.A.), 23 February 1981 (23.02.1981), entire text & EP 22762 A & US 4400387 A	1-19
A	WO 2007/056170 A2 (BAYER HEALTHCARE AG., DE), 18 May 2007 (18.05.2007), entire text & EP 1945222 A2 & JP 2009-514882 A	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/072201

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

C07D487/04(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. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i, A61P13/04(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D487/04(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. C07D471/04, A61K31/437, A61K31/4985, A61K31/5025, A61P13/04, A61P13/12, A61P19/02, A61P19/06, A61P43/00, C07D487/04

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 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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
A	WO 2008/126901 A1（キッセイ薬品工業株式会社）2008.10.23, 全文（ファミリーなし）	1-19
A	WO 2008/126898 A1（キッセイ薬品工業株式会社）2008.10.23, 全文 & EP 2133332 A1 & KR 2009128488 A & US 2010/056521 A1	1-19
A	WO 2007/043401 A1（キッセイ薬品工業株式会社）2007.04.19, 全文 & EP 1932833 A1 & CN 101282936 A & KR 2008066938 A & US 2009/306396 A1	1-19

☒ 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

0 6 . 1 2 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

1 3 . 1 2 . 2 0 1 1

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）

早川 裕之

4 P

4 5 0 0

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

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
A	WO 2007/043400 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2007.04.19, 全文 (ファミリーなし)	1-19
A	JP 56-018979 A (LABAZ SANOFI NV SA) 1981.02.23, 全文 & EP 22762 A & US 4400387 A	1-19
A	WO 2007/056170 A2 (BAYER HEALTHCARE AG, DE) 2007.05.18, 全文 & EP 1945222 A2 & JP 2009-514882 A	1-19