

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-527475

(P2012-527475A)

(43) 公表日 平成24年11月8日 (2012.11.8)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 231/18	(2006.01)	C O 7 D 231/18	C S P	4 C O 3 6
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3	4 C O 8 4
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06		4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		4 C 2 O 6
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00		
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 92 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2012-512030 (P2012-512030)	(71) 出願人	509097389
(86) (22) 出願日	平成22年5月20日 (2010. 5. 20)		アルディア バイオサイエンス, インク.
(85) 翻訳文提出日	平成24年1月13日 (2012. 1. 13)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/035573		121, サン ディエゴ, ディレクターズ
(87) 国際公開番号	W02010/135530		プレイス 4939
(87) 国際公開日	平成22年11月25日 (2010. 11. 25)	(74) 代理人	110000659
(31) 優先権主張番号	61/180, 102		特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(32) 優先日	平成21年5月20日 (2009. 5. 20)	(72) 発明者	デ ラ ロサ, マーサ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 ノース カロライナ州
			27713, ダーハム, カントリー レー
			ン 1026
		(72) 発明者	ジラルデット, ジャンーリュック
			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
			127, サン ディエゴ, サンタ コリー
			ナ コート 16763
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 尿酸値を調節するための化合物、組成物及び方法

(57) 【要約】

血中尿酸値の抑制に有用な化合物、それを含有する製剤及びそれを調製及び使用する方法が、本明細書に記載される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、尿酸の異常値に関連した疾患の治療又は予防に使用される。

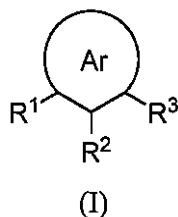
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



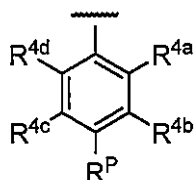
10

〔式中、

R^1 は、孤立電子対、H、Br、Cl、Br、I、 NH_2 、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、場合により置換されていてもよいメチル、場合により置換されていてもよいエチル、場合により置換されていてもよい n - プロピル、場合により置換されていてもよい i - プロピル、 CF_3 、 CHF_2 又は CH_2F であり、

 R^2 は、

【化 2】



20

であり、この式において、

R^{4a} 及び R^{4b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i - プロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、及び $NHCH_3$ から選択されるか、又は

30

R^{4a} 及び R^{4b} は、これらを結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、

R^{4c} 及び R^{4d} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i - プロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、及び $NHCH_3$ から選択され、

R^P は、H、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、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、シクロプロピルメチル又はCNであり、

R^3 は、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-(CR^{6a}R^{6b})_n-C(O)-O-R^M$ であり、

40

この式において、

 X は、S又はOであり、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 及び R^{6b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 及び CF_3 から選択され、

 n は、0又は1であり、及び

R^M は、H、製薬学的に許容される陽イオン、置換又は非置換 (C_{1-6}) アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、又はプロドラッグ部分であり、

Ar は、それぞれ独立してO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員芳香族複素環であり、

50

並びに式中の基 R^1 、 R^2 及び R^3 は、互いに直接に隣り合っている] の化合物。

【請求項 2】

Ar が、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール又はチアジアゾールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

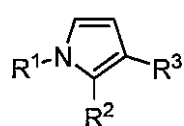
Ar が、式 (II-A)、(II-B)、(II-C) 又は (II-D) のピロールであるか、あるいは、

Ar が、式 (IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D) 又は (IV-E) のピラゾール又はイミダゾールであるか、あるいは

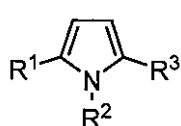
Ar が、式 (V-A) 又は (V-B) のトリアゾールであるか、あるいは

Ar が、式 (VI) のテトラゾールであるか、

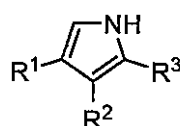
【化 3】



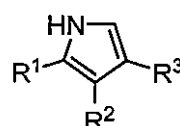
(II-A)



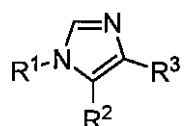
(II-B)



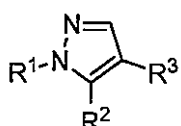
(II-C)



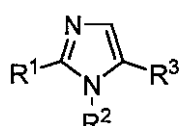
(II-D)



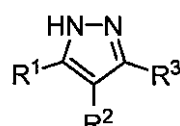
(IV-A)



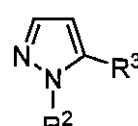
(IV-B)



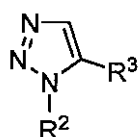
(IV-C)



(IV-D)



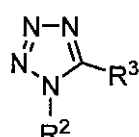
(IV-E)



(V-A)



(V-B)



(VI)

あるいはこれらの互変異性体である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

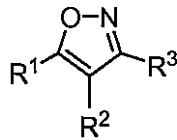
Ar が、式 (VII-A)、(VII-B)、(VII-C) 又は (VII-D) のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールであるか、あるいは、

R^1 が、H であり及び Ar が、式 (VIII-A)、(VIII-B)、(VIII-C)、(VIII-D)、(VIII-E)、(VIII-F)、(VIII-G)、(VIII-H)、(VIII-I)、(VIII-J)、(VIII-K) 又は (VIII-L) のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールであるか、あるいは、

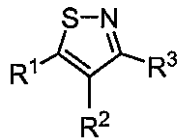
R^1 が、H であり及び Ar が、式 (IX-A)、(IX-B)、(IX-C)、(IX-D)、(IX-E) 又は (IX-F) のオキサジアゾール又はチアジアゾールであるか、

、

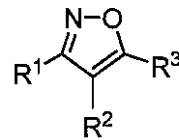
【化 4】



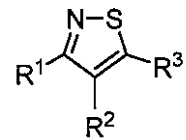
(VII-A)



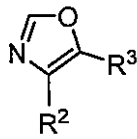
(VII-B)



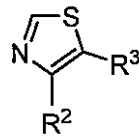
(VII-C)



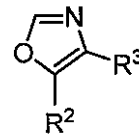
(VII-D)



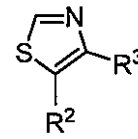
(VIII-A)



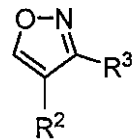
(VIII-B)



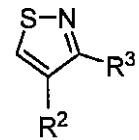
(VIII-C)



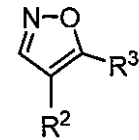
(VIII-D)



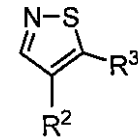
(VIII-E)



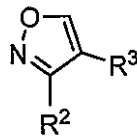
(VIII-F)



(VIII-G)



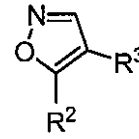
(VIII-H)



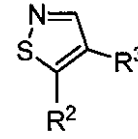
(VIII-I)



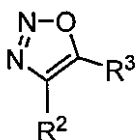
(VIII-J)



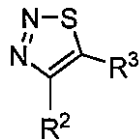
(VIII-K)



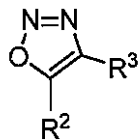
(VIII-L)



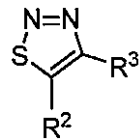
(IX-A)



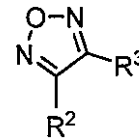
(IX-B)



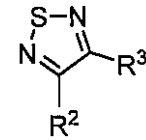
(IX-C)



(IX-D)



(IX-E)



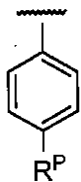
(IX-F)

あるいはこれらの互変異性体である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R² が、

【化 5】



である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{4a} 及び R^{4b} が、これらを結合している炭素原子と一緒に、それぞれ独立して O、S 及び N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有してもよい 5 員又は 6 員飽和、不飽和又は芳香族環を形成する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R² が、

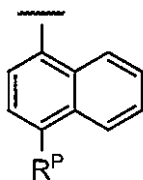
10

20

30

40

【化 6】



である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

10

R^P が、シクロプロピル又は CN である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

X が O である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 0 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{5a} が H であり、及び R^{5b} が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

n が 0 であり、 R^{5a} が H であり、及び R^{5b} が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

20

n が 0 であり、 R^{5a} が F であり、及び R^{5b} が F である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^M が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^M が製薬学的に許容される陽イオンである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

被験者に、尿酸値低下量の式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む、被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官の尿酸値を低下させる方法。

【請求項 17】

30

前記被験者が、1 つ又はそれ以上の組織又は器官において異常に高い尿酸量を特徴とする疾患を有する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記疾患が、尿酸の過剰産生、尿酸の排泄低下、腫瘍溶解、血液疾患、又はこれらの組み合わせを特徴とする、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記組織又は器官が、血液、血清又は血漿である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記尿酸値が、前記被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官において少なくとも約 10 % ~ 少なくとも約 50 % 低下する、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 21】

前記尿酸値の抑制が、高血圧症又は心臓血管イベントの抑制をもたらす、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 22】

被験者に、式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む、

a) 被験者において尿酸産生を抑制するか、尿酸排出を高めるか又はその両方を行なう、又は

b) 被験者の高尿酸血症を治療又は予防する、又は

c) 組織又は器官の異常尿酸値を特徴とする病気を患う被験者を治療する、又は

50

d) 組織の異常尿酸値を特徴とする病気を発症する危険性が高い被験者において前記病気を予防する、又は
 e) ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ (H P R T) 欠損症を治療する、又は
 f) 被験者において複数の痛風結節 / 1つの痛風結節の形成を予防するか又は複数の痛風結節 / 1つの痛風結節の大きさを縮小させる、
 方法。

【請求項 2 3】

前記方法が、痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスから選択される病気を治療するためのものである、前記請求項のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 2 4】

前記病気が痛風である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記病気が関節の炎症である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

さらに、前記病気の治療に有効な薬剤を投与することを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

前記薬剤が、組織の尿酸値を抑制するのに有効である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記薬剤が、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D s)、コルヒチン、コルチコステロイド、副腎皮質刺激ホルモン (A C T H)、プロベネシド、スルフィンピラゾン、フェブキソスタット又はアロプリノールである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記薬剤がアロプリノールである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記薬剤がフェブキソスタットである、請求項 2 6 に記載の方法。

30

【請求項 3 1】

医薬組成物であって、

i) 式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、

i i) アロプリノール、及び

i i i) 場合により 1つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体
 を含有してなる、医薬組成物。

【請求項 3 2】

医薬組成物であって、

i) 式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、

i i) フェブキソスタット、及び

i i i) 場合により 1つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体
 を含有してなる、医薬組成物。

40

【請求項 3 3】

医薬組成物であって、

i) 式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、

i i) 非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、イブプロフェン、ナプロキセン、コルヒチン、プロベネシド、降圧薬、抗癌剤、及びスルフィンピラゾンからなる群から選択され

50

る少なくとも1つの薬剤、及び

i i i) 場合により1つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体を含有してなる、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2009年5月20日付けで出願された米国仮出願第61/180,102号の利益を主張し、この米国出願は、参照することにより本明細書において援用される。

【背景技術】

【0002】

異常尿酸値は、幾つかの疾患、例えば、以下に限定されないが、痛風、痛風性関節炎、炎症性関節炎、腎疾患、腎結石症(腎臓結石)、関節の炎症、関節での尿酸結晶の沈着、尿路結石症(尿路での結石の形成)、腎実質での尿酸結晶の沈着、レッシュ・ナイハン症候群、及びケレー・シーグミラー症候群に関連する。

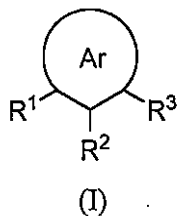
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

特定の実施形態において、式(I)：

【化1】

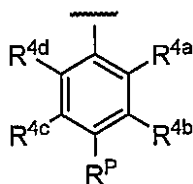


〔式中、

R^1 は、孤立電子対、H、Br、Cl、Br、I、 NH_2 、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、場合により置換されていてもよいメチル、場合により置換されていてもよいエチル、場合により置換されていてもよいn-プロピル、場合により置換されていてもよいi-プロピル、 CF_3 、 CHF_2 又は CH_2F であり、

R^2 は、

【化2】



であり、この式において R^{4a} 及び R^{4b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i-プロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ から選択されるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は、これらを結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、 R^{4c} 及び R^{4d} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i-プロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ から選択され、 R^P は、H、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン

10

20

30

40

50

チル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル又はCNであり、

R^3 は、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-(CR^{6a}R^{6b})_n-C(O)-O-R^M$ であり、この式においてXは、S又はOであり、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 及び R^{6b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 及び CF_3 から選択され、nは、0又は1であり、及び R^M は、H、製薬学的に許容される陽イオン、置換又は非置換(C_{1-6})アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、又はプロドラッグ部分であり、

Arは、それぞれ独立してO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員芳香族複素環であり、並びに

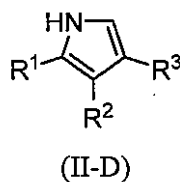
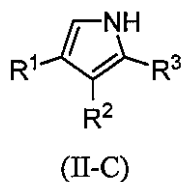
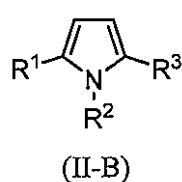
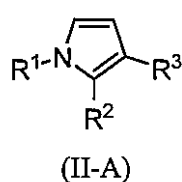
式中の基 R^1 、 R^2 及び R^3 は、互いに直接に隣り合っている
の化合物が、本明細書に開示される。

10

【0004】

幾つかの実施形態において、Arは、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール又はチアジアゾールである。幾つかの実施形態において、Arは、式(II-A)、(II-B)、(II-C)又は(II-D)：

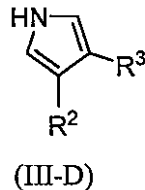
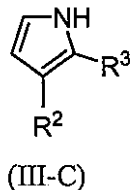
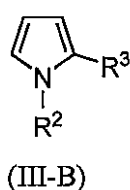
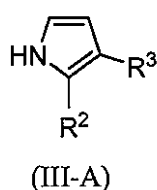
【化3】



20

のピロール又はその互変異性体である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、Hであり及びArは、式(III-A)、(III-B)、(III-C)又は(III-D)：

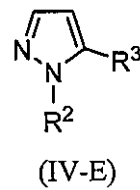
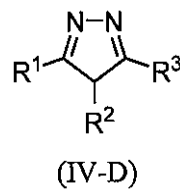
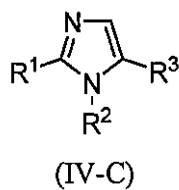
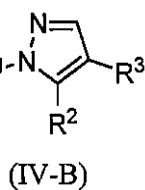
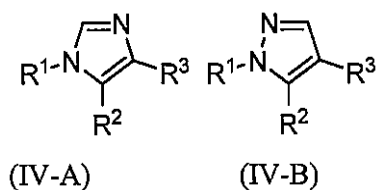
【化4】



30

のピロール又はその互変異性体である。幾つかの実施形態において、Arは、式(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)又は(IV-E)：

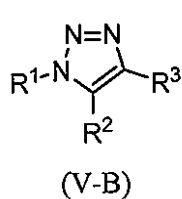
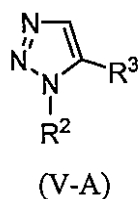
【化5】



40

のピラゾール又はイミダゾールあるいはこれらの互変異性体である。幾つかの実施形態において、Arは、式(V-A)又は(V-B)：

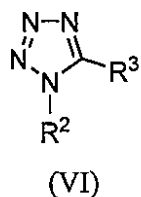
【化6】



50

のトリアゾール又はその互変異性体である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、Hであり及びArは、式(VI)：

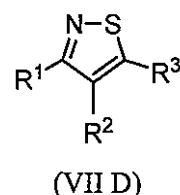
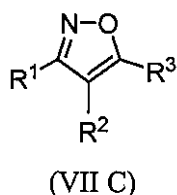
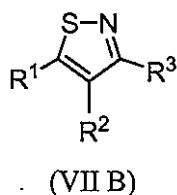
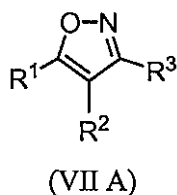
【化7】



10

のテトラゾール又はその互変異性体である。幾つかの実施形態において、Arは、式(VIIA-A)、(VIIA-B)、(VIIA-C)又は(VIIA-D)：

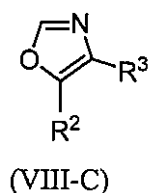
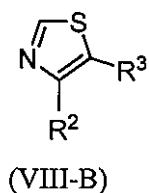
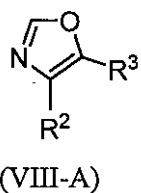
【化8】



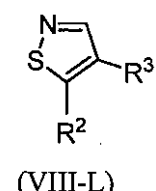
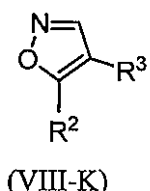
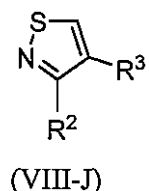
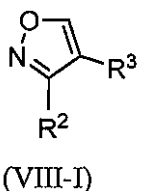
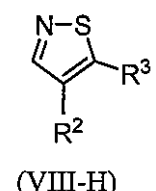
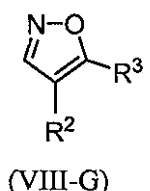
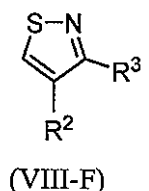
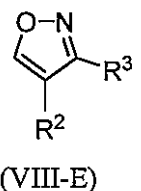
20

のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールあるいはこれらの互変異性体である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、Hであり及びArは、式(VIII-A)、(VIII-B)、(VIII-C)、(VIII-D)、(VIII-E)、(VIII-F)、(VIII-G)、(VIII-H)、(VIII-I)、(VIII-J)、(VIII-K)又は(VIII-L)：

【化9】



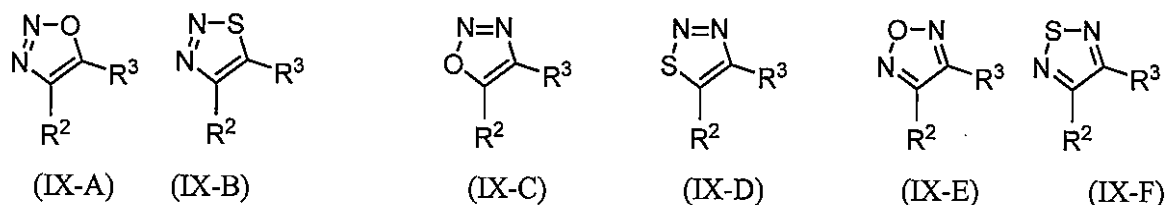
30



40

のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールあるいはこれらの互変異性体である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、Hであり及びArは、式(IX-A)、(IX-B)、(IX-C)、(IX-D)、(IX-E)又は(IX-F)：

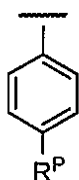
【化 1 0】



のオキサゾール又はチアゾールあるいはこれらの互変異性体である。幾つかの実施形態において、 R^1 は孤立電子対である。幾つかの実施形態において、 R^1 はHである。幾つかの実施形態において、 R^1 はBrである。幾つかの実施形態において、 R^2 は、

10

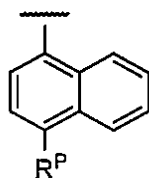
【化 1 1】



20

である。幾つかの実施形態において、 R^4 及び R^{4b} は、これらを結合している炭素原子と一緒に、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成する。幾つかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 2】



30

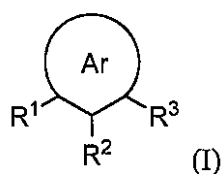
である。幾つかの実施形態において、 R^P は、シクロプロピル又はCNである。幾つかの実施形態において、XはOである。幾つかの実施形態において、XはSである。幾つかの実施形態において、nは0である。幾つかの実施形態において、nは1である。幾つかの実施形態において、 R^{5a} はHであり及び R^{5b} はHである。幾つかの実施形態において、 R^{5a} はFであり及び R^{5b} はFである。幾つかの実施形態において、nは0であり、 R^{5a} はHであり及び R^{5b} はHである。幾つかの実施形態において、nは0であり、 R^{5a} はFであり及び R^{5b} はFである。幾つかの実施形態において、 R^M はHである。幾つかの実施形態において、 R^M は製薬学的に許容される陽イオンである。幾つかの実施形態において、nは0であり、 R^{5a} はFであり及び R^{5b} はFである。

40

【0 0 0 5】

特定の実施形態において、URAT-1輸送体を阻害する方法であって、URAT-1輸送体を、式(I)：

【化 1 3】



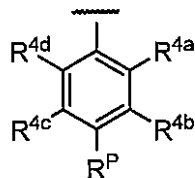
50

〔式中、

R^1 は、孤立電子対、H、Br、Cl、Br、I、 NH_2 、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、場合により置換されていてもよいメチル、場合により置換されていてもよいエチル、場合により置換されていてもよいn-プロピル、場合により置換されていてもよいi-プロピル、 CF_3 、 CHF_2 又は CH_2F であり、

R^2 は、

【化14】



10

であり、この式において R^{4a} 及び R^{4b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i-プロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ から選択されるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は、これらを結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、 R^{4c} 及び R^{4d} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i-プロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ から選択され、 R^P は、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、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、シクロプロピルメチル又はCNであり、

20

R^3 は、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-(CR^{6a}R^{6b})_n-C(O)-O-R^M$ であり、この式においてXは、S又はOであり、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 及び R^{6b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 及び CF_3 から選択され、nは、0又は1であり、及び R^M は、H、製薬学的に許容される陽イオン、置換又は非置換(C_{1-6})アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、又はプロドラッグ部分であり、

30

Arは、それぞれ独立してO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員芳香族複素環であり、並びに

式中の基 R^1 、 R^2 及び R^3 は、互いに直接に隣り合っている]

の化合物と接触させることを含む方法が、本明細書に開示される。

【0006】

特定の実施形態において、尿酸値の低下を必要とする被験者(subject)の1つ又はそれ以上の組織又は器官の尿酸値を低下させる方法であって、前記被験者に、尿酸値低下量の式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。幾つかの実施形態において、尿酸値の低下を必要とする被験者は、該被験者の1つ又はそれ以上の組織又は器官において異常に高い尿酸含有量を特徴とする疾患を有する。幾つかの実施形態において、前記疾患は、尿酸の過剰産生、尿酸の排泄低下、腫瘍溶解、血液疾患、又はこれらの組み合わせを特徴とする。幾つかの実施形態において、血液疾患は、赤血球増加症又は骨髓様異形成である。幾つかの実施形態において、尿酸値の低下を必要とする被験者は、痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症(joint inflammation)、関節炎(arthritis)、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスを患っている。幾つかの実施形態において、組織又は器官は、血液である。幾つかの実施形態において、血中尿酸値は、少なくとも約1mg/dL低下

40

50

する。幾つかの実施形態において、血中尿酸値は、少なくとも約 2 mg / d L 低下する。幾つかの実施形態において、尿酸値は、被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官において少なくとも約 10 % 低下する。幾つかの実施形態において、尿酸値は、被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官において少なくとも約 25 % 低下する。幾つかの実施形態において、尿酸値は、被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官において少なくとも約 50 % 低下する。

【0007】

特定の実施形態において、被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官の尿酸値を低下させる方法であって、前記被験者に、尿酸値低下量の式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含み、尿酸値の抑制が高血圧症又は心臓血管イベントの抑制をもたらすものである方法が、本明細書に開示される。

10

【0008】

特定の実施形態において、被験者において尿酸産生を抑制する、尿酸排出を高める又はその両方を行なう方法であって、前記被験者に、式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。

【0009】

特定の実施形態において、被験者の高尿酸血症を治療又は予防する方法であって、前記被験者に、有効量の式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。

20

【0010】

特定の実施形態において、組織又は器官の異常尿酸値を特徴とする病気を患う被験者を治療する方法であって、前記被験者に、有効量の式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。幾つかの実施形態において、前記病気は、組織の低い尿酸値を特徴とする。幾つかの実施形態において、前記病気は、組織の高い尿酸値を特徴とする。幾つかの実施形態において、前記病気は、痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスから選択される。幾つかの実施形態において、前記病気は、痛風である。幾つかの実施形態において、前記病気は、関節の炎症である。幾つかの実施形態において、関節の炎症は、関節での尿酸結晶の沈着によって引き起こされる。幾つかの実施形態において、尿酸結晶は、関節液 (滑液) 又は関節表層 (骨膜表層) に沈着する。幾つかの実施形態において、前記方法は、さらに前記病気の治療に有効な薬剤を投与することを含む。幾つかの実施形態において、前記薬剤は、組織の尿酸値を抑制するのに有効である。幾つかの実施形態において、前記薬剤は、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、コルヒチン、コルチコステロイド、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、プロベネシド、スルフィンピラゾン又はアロプリノールである。幾つかの実施形態において、前記薬剤は、アロプリノールである。

30

40

【0011】

特定の実施形態において、組織の異常尿酸値を特徴とする病気を発症する危険性が高い被験者において組織の異常尿酸値を特徴とする病気を予防する方法であって、前記被験者に、有効量の式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。幾つかの実施形態において、前記病気は、痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症、関

50

節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスから選択される。

【0012】

特定の実施形態において、被験者の痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスを治療する方法であって、前記被験者に、有効量の式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。

10

【0013】

特定の実施形態において、被験者の痛風を治療する方法であって、前記被験者に、有効量の式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。幾つかの実施形態において、前記方法は、さらに痛風の治療に有効な薬剤を投与することを含む。幾つかの実施形態において、前記薬剤は、アロプリノールである。

【0014】

特定の実施形態において、被験者の複数の痛風結節 / 1つの痛風結節の形成を予防する又は複数の痛風結節 / 1つの痛風結節の大きさを縮小させる方法であって、前記被験者に、有効量の式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。

20

【0015】

特定の実施形態において、被験者のヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ(HPR T)欠損症を治療する方法であって、前記被験者に、式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを投与することを含む方法が、本明細書に開示される。

【0016】

特定の実施形態において、式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、i i) アロプリノール、及びi i i) 場合により1つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体、を含有してなる医薬組成物が、本明細書に開示される。

30

【0017】

特定の実施形態において、式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、i i) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、イブプロフェン、ナプロキセン、コルヒチン、プロベネシド及びスルフィンピラゾンからなる群から選択される少なくとも1つの薬剤、及びi i i) 場合により1つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体、を含有してなる医薬組成物が、本明細書に開示される。

【0018】

特定の実施形態において、浮腫及び高血圧症の治療に有用であり尿酸値を予備治療レベルで維持するか又は尿酸値の低下も生じる医薬組成物であって、少なくとも1つの降圧薬、i i) 尿酸値維持又は低下量の式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、及びi i i) 場合により1つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体、を含有する医薬組成物が、本明細書に開示される。

40

【0019】

特定の実施形態において、癌の治療に有用であり尿酸値を予備治療レベルで維持するか又は尿酸値の低下も生じる医薬組成物であって、少なくとも1つの抗癌剤、i i) 尿酸値維持又は低下量の式(I)の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶

50

媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、及び i i i) 場合により 1 つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体、を含有する医薬組成物が、本明細書に開示される。

【0020】

特定の実施形態において、癌患者において化学療法の副作用を減少させるのに有用な医薬組成物であって、尿酸値維持又は低下量の式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、及び i i i) 場合により 1 つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体、を含有する医薬組成物が、本明細書に開示される。

【発明を実施するための形態】

【0021】

方法：異常尿酸値

また、本発明は、異常尿酸値に関連した疾患又は疾病に有用な方法を提供する。この方法は、有効量の本明細書に記載の組成物を、尿酸の異常値を有する被験者に、例えば尿酸値を許容される値又は正常値に戻すように投与することを含む。また、本発明は、尿酸値の低下を必要とする被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官の尿酸値を低下させるのに有用な方法であって、前記被験者に尿酸値低下量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、被験者において尿酸産生を抑制するか、尿酸排泄を高めるか又はその両方を行なうのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、被験者の高尿酸血症を治療又は予防するのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、組織又は器官の異常尿酸値を特徴とする病気を患う被験者を治療するのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスを患う被験者を治療するのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、組織の異常尿酸値を特徴とする病気を発症する危険性が高い被験者において組織の異常尿酸値を特徴とする病気を予防するのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、被験者の痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスを治療するのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、被験者の痛風を治療するのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、被験者の複数の痛風結節 / 1 つの痛風結節の形成を防止する又は複数の痛風結節 / 1 つの痛風結節の大きさを縮小させるのに有用な方法であって、前記被験者に有効量の本明細書に記載の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0022】

特定の化学用語

特に定義しない限りは、本明細書で使用する全ての技術及び科学用語は、特許請求される主題が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書において用語について複数の定義がある場合には、このセクションの用語の定義が優先する。URL 又はその他のこのような識別子又はアドレスを参照する場合には、このような識別子の変更できること、及びインターネット上の特定の情報は、移り変わることがあるが、同等の情報がインターネット又はその他の適切な情報源を検索することによ

10

20

30

40

50

て見出すことができることが理解される。これらに対する言及は、このような情報の利用性及び公表の証拠となる。

【0023】

前記の一般的な説明及び以下の詳細な説明は、単なる例示及び説明であり、特許請求する主題を限定するものでないことを理解されたい。本出願において、単数形の使用は、特に具体的に明記しない限りは、複数形を含む。本明細書及び付属の特許請求の範囲で使用するように、単数形（「a」、「an」、「the」）は、特に文脈に明示しない限りは、複数の指示対象を含むことに留意されたい。また、「又は」の使用は、特に明記しない限りは、「及び／又は」を意味することに留意されたい。さらにまた、用語「含む（including）」並びにその他の形、例えば「含む（include）」、「含む（includes）」、及び「含まれる（included）」の使用は、限定的ではない。

10

【0024】

標準的な化学用語の定義は、参考文献、例えば Carey and Sundberg「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th ED.」Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkに見出される。特に明示しない限りは、質量分析、NMR、HPLC、IR及びUV/Vis分光分析並びに薬理学の慣用の方法が用いられる。

【0025】

置換基がその慣用の化学式で明記され、左から右に書き表される場合には、該置換基は、その構造を右から左に書き表すことにより生じる化学的に同じ置換基を同じように含む。限定されない例として、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と均等である。

20

【0026】

特に明記しない限り、一般的な化学用語、例えば以下に限定されないが「アルキル」、「アミン」、「アリール」の使用は、これらの場合により置換されていてもよい形と均等である。例えば、本明細書で使用する「アルキル」は、場合により置換されていてもよいアルキルを含む。

【0027】

幾つかの実施形態において、本明細書に示す化合物は、1つ又はそれ以上の立体中心を有する。幾つかの実施形態において、それぞれの中心は、R配置又はS配置、あるいはこれらの組み合わせで存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に示す化合物は、1個又はそれ以上の二重結合を有する。幾つかの実施形態において、それぞれの二重結合は、E（トランス）配置又はZ（シス）配置、あるいはこれらの組み合わせで存在する。1つの具体的な立体異性体、位置異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体又はエピマーの提示は、全ての可能な立体異性体、位置異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体又はエピマー及びこれらの混合物を含むと理解すべきである。従って、本明細書に示す化合物は、全ての別個の配置の立体異性体、位置異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体及びエピマー並びにこれらの対応する混合物を含む。特定の立体中心を反転させるか又は変化させない方法、及び立体異性体の混合物を分割する方法は、例えば、Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5, sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816、及び Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128に見出される。

30

40

【0028】

本明細書で使用する「部分」、「化学部分」、「基」及び「化学基」という用語は、分子の特定のセグメント又は官能基を指す。化学部分とは、多くの場合、分子に埋め込まれているか又は付加されている化学実体と認識される。

【0029】

本明細書で使用する「反応剤」という用語は、共有結合を作るのに使用される求核試薬

50

又は求電子試薬を指す。

【0030】

「結合」又は「単結合」という用語は、2つの原子の間の化学結合、又は結合によって連結された原子同士がより大きな基礎構造の一部であるとみなされる場合の2つの部分の間の化学結合を指す。

【0031】

「任意の」又は「場合により」という用語は、以下に記載される事象又は状況が生じてもよい又は生じなくてもよいこと、並びに該記載が前記の事象又は状況が生じる場合及び生じない場合を含むことを意味する。例えば、「場合により置換されていてよいアルキル」とは、「アルキル」又は「置換されたアルキル」のいずれかを意味する。さらに、場合により置換されていてよい基とは、置換されていない基（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全に置換された基（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、モノ置換された基（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）又は完全置換とモノ置換の間のいずれかのレベルで置換された基（例えば、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ など）を意味する。1個又はそれ以上の置換基を含む基に関して、このような基は、立体的に実行不可能な及び/又は合成的に実現不可能な置換又は置換パターンを導入することを意図しない（例えば、置換アルキルは、場合により置換されていてよいシクロアルキル基を含み、同様に、このような基は、潜在的に無限に、場合により置換されていてよいアルキル基を含むものとして定義される）。従って、記載された置換基は、一般に、約1,000ダルトン、さらに典型的には最大約500ダルトンの最大分子量を有すると理解されるべきである（高分子置換基が明らかに意図される場合には、例えばポリペプチド、多糖類、ポリエチレングリコール、DNA、RNAなどを除く）。

10

20

【0032】

本明細書で使用する $C_1 - C_x$ とは、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 \dots 、 $C_1 - C_x$ を含む。単なる例として、「 $C_1 - C_4$ 」として指定される基は、その部分に1~4個の炭素原子が存在することを示す、すなわち1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子又は4個の炭素原子並びに範囲 $C_1 - C_2$ 及び $C_1 - C_3$ を含む基を示す。従って、単なる例として、「 $C_1 - C_4$ アルキル」とは、アルキル基に1~4個の炭素原子が存在することを示す、すなわち、このアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル及び *t*-ブチルの中から選択されることを示す。「1~10」などの数値範囲は、本明細書に現れる場合には、所定の範囲のそれぞれの整数を指す、例えば「1個~10個の炭素原子」とは、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、6個の炭素原子、7個の炭素原子、8個の炭素原子、9個の炭素原子、又は10個の炭素原子を意味する。

30

【0033】

本明細書でアルキル、アルケニル又はアルキニルなどの用語と組み合わせて使用する「低級」という用語（すなわち、「低級アルキル」、「低級アルケニル」又は「低級アルキニル」）は、1~約6個の炭素原子、さらに好ましくは1~3個の炭素原子を有する場合により置換されていてよい直鎖又は場合により置換されていてよい分岐鎖の一価飽和炭化水素基を指す。例として、以下に限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*sec*-ペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、*tert*-アミル及びヘキシルが挙げられる。

40

【0034】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「炭化水素」という用語は、炭素原子と水素原子だけを含む化合物又は化学基を指す。

50

【 0 0 3 5 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ヘテロ原子」又は「ヘテロ」という用語は、炭素原子又は水素原子以外の原子を指す。ヘテロ原子としては、以下に限定されないが、酸素原子、窒素原子、硫黄原子、リン原子、ケイ素原子、セレン原子及びスズ原子が挙げられる。2個又はそれ以上のヘテロ原子が存在する場合には、幾つかの実施形態において、2個又はそれ以上のヘテロ原子は、互いに同じである。2個又はそれ以上のヘテロ原子が存在する場合には、幾つかの実施形態において、2個又はそれ以上のヘテロ原子は、互いに異なる。

【 0 0 3 6 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アルキル」という用語は、1～約10個の炭素原子、さらに好ましくは1～6個の炭素原子を有する場合により置換されていてもよい直鎖又は場合により置換されていてもよい分岐鎖の一価飽和炭化水素基を指す。例として、以下に限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-アミル及びヘキシル、及びさらに長いアルキル基、例えばヘプチル、オクチルなどが挙げられる。「C₁-C₆アルキル」又は「C₁₋₆アルキル」などの数値範囲は、本明細書に表れる場合には、幾つかの実施形態において、アルキル基が1個の炭素原子のみからなること、幾つかの実施形態において、アルキル基が2個の炭素原子からなること、幾つかの実施形態において、アルキル基が3個の炭素原子からなること、幾つかの実施形態において、アルキル基が4個の炭素原子からなること、幾つかの実施形態において、アルキル基が5個の炭素原子からなること、幾つかの実施形態において、アルキル基が6個の炭素原子からなることを意味する。また、この定義は、数値範囲が示されていない場合の「アルキル」という用語の出現も保護する。

【 0 0 3 7 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アルキレン」という用語は、前記の一価の基アルキルから誘導される二価の基を指す。例として、以下に限定されないが、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、イソプロピレン(-CH(CH₃)CH₂-)などが挙げられる。

【 0 0 3 8 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アルケニル」という用語は、1個又はそれ以上の炭素-炭素二重結合を有し及び2～約10個の炭素原子、さらに好ましくは2～約6個の炭素原子を有する場合により置換されていてもよい直鎖又は場合により置換されていてもよい分岐鎖の一価炭化水素基を指す。この基は、二重結合についてシス配置又はトランス配置を含み、両方の異性体を含むことを理解されたい。例として、以下に限定されないが、エテニル(-CH=CH₂)、1-プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル[-C(CH₃)=CH₂]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられる。「C₂-C₆アルケニル」又は「C₂₋₆アルケニル」などの数値範囲は、本明細書に現れる場合には、幾つかの実施形態においては、アルケニル基が2個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルケニル基が3個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルケニル基が4個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルケニル基が5個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルケニル基が6個の炭素原子からなることを意味する。また、この定義は、数値範囲が示されていない場合の「アルケニル」という用語の出現も保護する。

【 0 0 3 9 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アルケニレン」という用語は、前記の一価の基アルケニルから誘導される二価の基を指す。例として、以下に限定されないが、エテニレン ($-CH=CH-$)、プロペニレン異性体 (例えば、 $-CH_2CH=CH-$ 及び $-C(CH_3)=CH-$) などが挙げられる。

【0040】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アルキニル」という用語は、1個又はそれ以上の炭素-炭素三重結合を有し及び2~約10個の炭素原子、さらに好ましくは2~約6個の炭素原子を有する場合により置換されていてもよい直鎖又は場合により置換されていてもよい分岐鎖の一価炭化水素基を指す。例として、以下に限定されないが、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニルなどが挙げられる。「 C_2 - C_6 アルキニル」又は「 C_2 - C_6 アルキニル」などの数値範囲は、本明細書に現れる場合には、幾つかの実施形態においては、アルキニル基が2個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルキニル基が3個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルキニル基が4個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルキニル基が5個の炭素原子からなることを意味し、幾つかの実施形態においては、アルキニル基が6個の炭素原子からなることを意味する。また、この定義は、数値範囲が示されていない場合の「アルキニル」という用語の出現も保護する。

10

【0041】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アルキニレン」という用語は、前記の一価の基アルキニルから誘導される二価の基を指す。例として、以下に限定されないが、エチニレン ($-C \equiv C-$)、プロパルギレン ($-CH_2C \equiv C-$) などが挙げられる。

20

【0042】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「脂肪族」という用語は、場合により置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖の非環状、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の非芳香族炭化水素を指す。従って、この用語は、集合的に、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を含む。

【0043】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」及び「ヘテロアルキニル」という用語は、前記のような、場合により置換されていてもよいアルキル構造、アルケニル構造及びアルキニル構造それぞれであって、その主鎖炭素原子の1つ又はそれ以上(及び必要に応じていずれかの結合された水素原子)が、それぞれ独立して、ヘテロ原子(すなわち、炭素以外の原子、例えば、以下に限定されないが、酸素原子、窒素原子、硫黄原子、ケイ素原子、リン原子、スズ原子又はこれらの組み合わせ)で置換されるか、あるいはヘテロ原子基(例えば、以下に限定されないが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-O-S-$ 、 $-S-O-$ 、 $=N-N=$ 、 $-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-P(O)_2-$ 、 $-O-P(O)_2-$ 、 $-P(O)_2-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SnH_2-$ など)で置換される、場合により置換されていてもよいアルキル構造、アルケニル構造及びアルキニル構造それぞれを指す。

30

【0044】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」及び「ハロアルキニル」という用語は、前記のような、場合により置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基それぞれであって、その1個又はそれ以上の水素原子が弗素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子、あるいはこれらの組み合わせで置換される場合により置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基それぞれを指す。幾つかの実施形態において、2個又はそれ以上の水素原子は、互いに同じ複数のハロゲン原子で置換される(例えば、ジフルオロメチル)、別の実施形態において、2個又はそれ以上の水素原子は、全部が互いに同じではない複数のハロゲン原子で置換される(例えば、1-クロロ-1-フルオロ-1-ヨードエチル)。ハロアルキル基の限定されない例は、フルオロメチル及びプロモエチルである。ハロアルケニル基の限定されない例は、プロモエテニルである。ハロアルキニル基の限定されない例は、クロロエチ

40

50

ニルである。

【 0 0 4 5 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「パーハロ (perhalo)」という用語は、全ての水素原子が弗素、塩素、臭素、ヨウ素、又はこれらの組み合わせで置換されている基を指す。従って、限定されない例として、「パーハロアルキル」という用語は、全ての水素原子が弗素、塩素、臭素、ヨウ素、又はこれらの組み合わせで置換されている本明細書で定義したようなアルキル基を指す。パーハロアルキル基の限定されない例は、プロモ、クロロ、フルオロメチルである。パーハロアルケニル基の限定されない例は、トリクロロエテニルである。パーハロアルキニル基の限定されない例は、トリプロモプロピニルである。

10

【 0 0 4 6 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「炭素鎖」という用語は、線状、環状又はこれらの任意の組み合わせであるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基又はヘテロアルキニル基を指す。炭素鎖がリンカーの一部であり、そのリンカーが1個又はそれ以上の環を主鎖の一部として含有する場合には、鎖長を計算するためには、前記炭素「鎖」のみが、所定の環の下部又は上部（両方ではない）を構成する炭素原子を含有し、及び環（1個又は複数）の上部又は下部の長さが同じでない場合には、短い方の距離が、鎖長を決定するために使用される。炭素鎖がヘテロ原子を主鎖の一部として含有する場合には、これらの原子は、炭素鎖長の一部として計算されない。

20

【 0 0 4 7 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「環 (cycle)」、「環状」、「環 (ring)」及び「員環」という用語は、共有結合閉環構造、例えば本明細書に記載のような脂環式、複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族及び多環式の縮合又は非縮合環系を指す。幾つかの実施形態において、環は、場合により置換されていてもよい。幾つかの実施形態において、環は、縮合環系の一部を形成する。「員」という用語は、環を構成する骨格原子の数を示すことを意味する。従って、単なる例として、シクロヘキサン、ピリジン、ピラン及びピリミジンは、6員環であり、シクロペンタン、ピロール、テトラヒドロフラン及びチオフェンは、5員環である。

【 0 0 4 8 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「縮合」という用語は、2個又はそれ以上の環が1つ又はそれ以上の結合を共有する環状構造を指す。

30

【 0 0 4 9 】

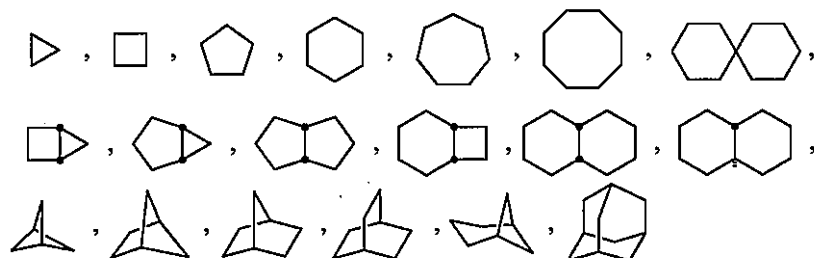
本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「シクロアルキル」という用語は、3～約15個の環炭素原子又は3～約10個の環炭素原子を含有する場合により置換されていてもよい一価飽和炭化水素環を指す。幾つかの実施形態において、前記化合物は、置換基として追加の非環炭素原子（例えば、メチルシクロプロピル）を含む。「C₃-C₆シクロアルキル」又は「C₃-₆シクロアルキル」などの数値範囲は、本明細書に現れる場合には、幾つかの実施形態においては、シクロアルキル基が3個の炭素原子からなる（例えば、シクロプロピル）ことを意味し、幾つかの実施形態においては、シクロアルキル基が4個の炭素原子からなる（例えば、シクロブチル）ことを意味し、幾つかの実施形態においては、シクロアルキル基が5個の炭素原子からなる（例えば、シクロペンチル）ことを意味し、幾つかの実施形態においては、シクロアルキル基が6個の炭素原子からなる（例えば、シクロヘキシル (cycloheptyl)）ことを意味する。また、この定義は、数値範囲が示されていない場合の「シクロアルキル」という用語の出現も保護する。さらに、この用語は、縮合基、非縮合基、架橋基及びスピロ基を含む。縮合シクロアルキルは、結合の環がシクロアルキル環であり、その他の個々の環が、脂環式環、複素環、芳香族環、ヘテロ芳香族環又はこれらの任意の組み合わせである2～4個の縮合した環を含む。例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカリニル、及びビシクロ[2.2.1]ヘプチル並びにアダマンチル環系が挙げられる。例示的な例

40

50

として、以下に限定されないが、以下の部分：

【化 1 5】



10

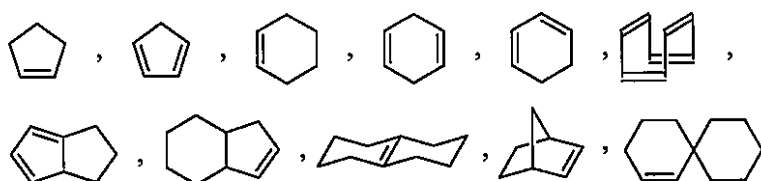
などが挙げられる。

【0050】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「シクロアルケニル」という用語は、1個又はそれ以上の炭素-炭素二重結合と、3～約20個の環炭素原子、3～約12個の環炭素原子、又は3個～約10個の環炭素原子とを有する場合により置換されていてもよい一価の炭化水素非芳香族環を指す。この用語は、縮合基、非縮合基、架橋基及びスピロ基を含む。縮合シクロアルケニルは、結合の環がシクロアルケニル環であり、その他の個々の環が、脂環式環、複素環、芳香族環、ヘテロ芳香族環又はこれらの任意の組み合わせである2～4個の縮合した環を含む。幾つかの実施形態において、縮合環系は、炭素-炭素単結合又は炭素-炭素二重結合である結合を横断して縮合する。シクロアルケニルの例としては、以下に限定されないが、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニル及びビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン環系が挙げられる。例示的な例として、以下に限定されないが、以下の部分：

20

【化 1 6】



30

などが挙げられる。

【0051】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「脂環」又は「脂環式」という用語は、3～約20個の環炭素原子、3～約12個の環炭素原子、又は3～約10個の環炭素原子を含有する場合により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、又は完全不飽和の非芳香族炭化水素環系を指す。従って、この用語は、集合的に、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基を含む。

40

【0052】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「非芳香族ヘテロシクリル」及び「ヘテロアリシクリル」という用語は、3～約20の環原子を含む場合により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、又は完全不飽和の一価非芳香族環式基を指し、前記環原子の1つ又はそれ以上は、独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレン及びスズの中から選択される炭素以外の原子であるが、これらの原子に限定されない。2個又はそれ以上のヘテロ原子が環内に存在する場合には、幾つかの実施形態において2個又はそれ以上のヘテロ原子は、互いに同一である、幾つかの実施形態において、2個又はそれ以上のヘテロ原子のうちの幾つか又は全部は、互いに異なる。この用語は、縮合基、非縮合基、架橋基及びスピロ基を含む。縮合非芳香族複素環式基は、結合環が非芳香族複素環であり、その他

50

20



40

50

【 0 0 5 4 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アリール」という用語は、6～約20個の環炭素原子の場合により置換されていてもよい芳香族炭化水素基を指し、縮合及び非縮合アリール環を含む。縮合アリール環基は、結合環がアリール環であり、その他の個々の環が、脂環式環、複素環、芳香族環、ヘテロ芳香族環又はこれらの任意の組み合わせである2～4個の縮合環を含む。さらに、アリールという用語は、6～約12個の環炭素原子を含む縮合及び非縮合環、並びに6～約10個の環炭素原子を含む縮合及び非縮合環を含む。単環アリール基の限定されない例としては、フェニルが挙げられる、縮合環アリール基としては、ナフチル、フェナントレニル、アントラセニル、アズレニルが挙げられる、非縮合ビアリール基としては、ビフェニルが挙げられる。

10

【 0 0 5 5 】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アリーレン」という用語は、前記の一価の基アリールから誘導される二価の基を指す。例として、以下に限定されないが、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、1,2-ナフチレンなどが挙げられる。

【 0 0 5 6 】

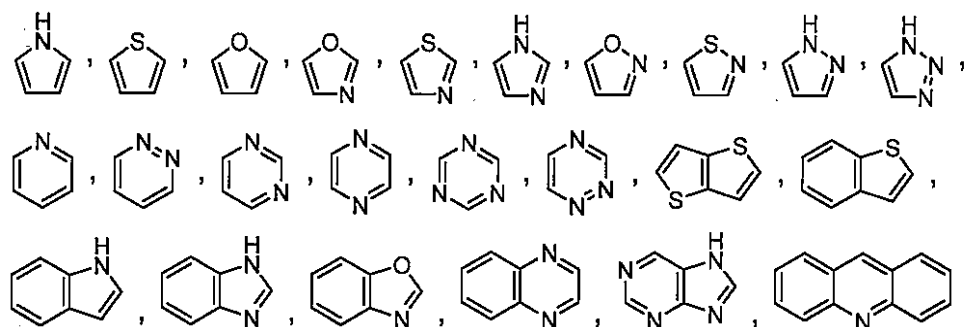
本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ヘテロアリール」という用語は、約5～約20個の骨格環原子を含む場合により置換されていてもよい一価芳香族基を指し、前記環原子の1つ又はそれ以上は、独立して酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレン及びスズの中から選択されるがこれらの原子に限定されないヘテロ原子であり、前記の基の環が、2つの隣り合ったO原子又はS原子を含まないことを条件とする。2個又はそれ以上のヘテロ原子が環に存在する場合には、幾つかの実施形態において、2個又はそれ以上のヘテロ原子は、互いに同一であり、幾つかの実施形態において、2個又はそれ以上のヘテロ原子のうちの幾つか又は全部は、互いに異なる。ヘテロアリールという用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する場合により置換されていてもよい縮合及び非縮合ヘテロアリール基を含む。また、ヘテロアリールという用語は、5～約12個の骨格環原子を有する縮合及び非縮合ヘテロアリール、並びに5～約10個の骨格環原子を有する縮合及び非縮合ヘテロアリールを含む。幾つかの実施形態において、ヘテロアリール基に対する結合は、炭素原子を介し、幾つかの実施形態においてはヘテロ原子を介する。従って、限定されない例として、イミダゾール基は、親分子に対してその炭素原子（イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、又はイミダゾール-5-イル）、又はその窒素原子（イミダゾール-1-イル又はイミダゾール-3-イル）のいずれかを介して結合される。また、幾つかの実施形態において、ヘテロアリール基は、その炭素原子のいずれか又は全て、及び/又はそのヘテロ原子のいずれか又は全てを介して置換される。縮合ヘテロアリール基は、結合の環がヘテロ芳香族環である2～4個の縮合環を含む。幾つかの実施形態において、その他の個々の環は、脂環式環、複素環、芳香族環、ヘテロ芳香族環又はこれらの任意の組み合わせである。単環ヘテロアリール基の限定されない例として、ピリジルが挙げられ、縮合環ヘテロアリール基としては、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、アクリジニルが挙げられ、また非縮合ビヘテロアリール基としては、ビピリジニルが挙げられる。ヘテロアリールの別の例としては、限定されることなく、フラニル、チエニル、オキサゾリル、アクリジニル、フェナジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、インドリジニル、イソチアゾリル、イソインドリルオキサジアゾリル、インダゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジニル、ピロリル、ピラジニル、ピラゾリル、プリニル、フタラジニル、プテリジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、トリアジニル、チアジアゾリルなど、及びこれらのオキシド、例えばピリジル-N-オキシドなどが挙げられる。ヘテロアリール基の例示的な例としては、以下の部分：

20

30

40

【化 18】



10

などが挙げられる。

【0057】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ヘテロアリーレン」という用語は、前記の一価の基ヘテロアールから誘導される二価の基を指す。例として、以下に限定されないが、ピリジニル及びピリミジニルが挙げられる。

【0058】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ヘテロシクリル」という用語は、集合的にヘテロアリシクリル基及びヘテロアール基を指す。本明細書において、複素環の炭素原子の数が示されている場合には（例えば、 $C_1 - C_6$ 複素環）、少なくとも1個の非炭素原子（ヘテロ原子）が、環に存在しなければならない。「 $C_1 - C_6$ 複素環」などの指定は、環の炭素原子の数のみを指し、環の原子の総数を指さない。「4～6員複素環」などの指定は、環（すなわち、少なくとも1個の原子が炭素原子であり、少なくとも1個の原子がヘテロ原子であり及び残りの2～4個の原子が炭素原子又はヘテロ原子である4員環、5員環又は6員環）に含まれる原子の総数を指す。2個又はそれ以上のヘテロ原子を有する複素環について、幾つかの実施形態において、これらの2個又はそれ以上のヘテロ原子は、同じ原子であり、幾つかの実施形態において、これらの2個又はそれ以上のヘテロ原子は、互いに異なる。幾つかの実施形態において、複素環は、置換される。非芳香族複素環式基は、環に3個の原子のみを有する基を含み、これに対して芳香族複素環式基は、環に少なくとも5個の原子を有していなければならない。幾つかの実施形態において、複素環に対する結合（すなわち、親分子に対する結合又はさらなる置換）は、ヘテロ原子を介する、幾つかの実施形態においては、炭素原子を介する。

20

30

【0059】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「炭素環」という用語は、集合的に脂環式基及びアール基、すなわち全ての炭素共有結合閉環構造を指す。幾つかの実施形態において、炭素環は、飽和、部分不飽和、完全不飽和又は芳香族環である。幾つかの実施形態において、炭素環は、3個の炭素原子によって形成され、幾つかの実施形態において、炭素環は、4個の炭素原子によって形成され、幾つかの実施形態において、炭素環は、5個の炭素原子によって形成され、幾つかの実施形態において、炭素環は、6個の炭素原子によって形成され、幾つかの実施形態において、炭素環は、7個の炭素原子によって形成され、幾つかの実施形態において、炭素環は、8個の炭素原子によって形成され、幾つかの実施形態において、炭素環は、9個の炭素原子によって形成され、幾つかの実施形態において、炭素環は、10個以上の炭素原子によって形成される。炭素環は、場合により置換されていてよい。この用語は、炭素環を、環骨格が炭素と異なる少なくとも1個の原子を含有する複素環と区別する。

40

【0060】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ハロゲン」、「ハロ」又は「ハロゲン化物」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを指す。

【0061】

50

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ヒドロキシ」という用語は、一価の基 - OH を指す。

【0062】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「シアノ」という用語は、一価の基 - CN を指す。

【0063】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「シアノメチル」という用語は、一価の基 - CH₂CN を指す。

【0064】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「ニトロ」という用語は、一価の基 - NO₂ を指す。

10

【0065】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「オキシ」という用語は、二価の基 - O - を指す。

【0066】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「オキソ」という用語は、二価の基 = O を指す。

【0067】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「カルボニル」という用語は、二価の基 - C(=O) - を指し、これは - C(O) - とも書き表される。

20

【0068】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語は、部分 - C(O)OH を指し、あるいはこれは - COOH として書き表される。

【0069】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「アルコキシ」という用語は、アルキルエーテル基、すなわち - O - アルキル、例えば - O - 脂肪族基及び - O - 炭素環式基を指し、この場合のアルキル基、脂肪族基及び炭素環式基は、場合により置換されていてもよく及びアルキル基、脂肪族基及び炭素環式という用語は、本明細書で定義した通りである。アルコキシ基の限定されない例として、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシなどが挙げられる。

30

【0070】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「スルフィニル」という用語は、二価の基 - S(=O) - を指す。

【0071】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「スルホニル」という用語は、二価の基 - S(=O)₂ - を指す。

【0072】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「スルホンアミド(sulfonamide)」、「スルホンアミド(sulfonamido)」及び「スルホンアミジル」という用語は、二価の基 - S(=O)₂ - NH - 及び - NH - S(=O)₂ - を指す。

40

【0073】

本明細書で単独で又は組み合わせて使用する「スルファミド(sulfamide)」、「スルファミド(sulfamido)」及び「スルファミジル」という用語は、二価の基 - NH - S(=O)₂ - NH - を指す。

【0074】

2個又はそれ以上の基が、ある構造に結合された置換基を定義するために連続して使用される場合には、最初の命名された基は、末端にあるとみなされ、最後の命名された基は、問題とする構造に結合されるとみなされることを理解されたい。従って、例えば、基アリールアルキルは、そのアルキル基によって問題とする構造に結合される。

50

【 0 0 7 5 】

特定の薬学用語

疾患を患う個人に関連して本明細書で使用する「被験者 (s u b j e c t)」、「患者」又は「個人 (i n d i v i d u a l)」という用語は、哺乳動物及び非哺乳動物を包含する。哺乳動物は、哺乳動物綱のメンバー、例えば、以下に限定されないがヒト、非ヒト霊長類、例えばチンパンジー、及びその他の類人猿及びサル種、家畜、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、家庭動物、例えばウサギ、イヌ及びネコ、実験動物、例えばげっ歯類、例えばラット、マウス及びモルモットである。非哺乳動物の例としては、以下に限定されないが、鳥類、魚類などが挙げられる。本明細書において提供される方法及び組成物の幾つかの実施形態において、被験者は、哺乳動物である。好ましい実施形態において、被験者はヒトである。

10

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用する「治療する」、「治療している」又は「治療」という用語及びその他の文法上の相当語句は、疾病又は病気の症状を緩和する、和らげる又は改善すること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある代謝の原因を改善又は予防すること、疾病又は病気を抑制すること、例えば疾病又は病気の発症を阻止すること、疾病又は病気を軽減すること、疾病又は病気の後退を生じること、疾病又は病気によって引き起こされる病気を軽減すること、あるいは疾病又は病気の症状を止めることを含み、予防を含むことを意図する。これらの用語は、さらに、治療効果及び/又は予防効果を達成することを含む。治療効果とは、治療する基礎疾患の根絶又は改善を意味する。また、治療効果は、幾つかの実施形態において、患者が基礎疾患に依然として苦しめられているにもかかわらず、患者において改善が認められるような基礎疾患に付随する生理学的症状の1つ又はそれ以上の根絶又は改善によって達成される。予防効果について、前記組成物は、疾病の診断が未だ行われない場合であっても、特定の疾病を発症する危険性がある患者、あるいは疾病の1つ又はそれ以上の生理学的症状を訴える患者に投与される。

20

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用する「投与する」、「投与している」、「投与」などの用語は、生物作用の所望の部位に化合物又は組成物の送達を可能にするために使用される方法を指す。これらの方法としては、以下に限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内又は注入を含む）、局所及び直腸投与が挙げられる。好ましい実施形態において、本明細書に記載の化合物及び組成物は、経口投与される。

30

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用する「有効量」、「治療有効量」又は「製薬学的有効量」という用語は、投与される少なくとも1つの薬物又は化合物の十分な量であって、治療する疾病又は病気の症状の1つ又はそれ以上をある程度まで軽減するであろう十分な量を指す。幾つかの実施形態において、その結果は、疾病の徴候、症状又は原因の抑制及び/又は緩和、あるいは生体系のその他の所望の変化である。例えば、治療使用の「有効量」は、疾病において臨床上有意な減少を提供するのに必要とされる本明細書に開示される化合物を含有してなる組成物の量である。幾つかの実施形態において、「有効」量は、個人間で異なる。幾つかの実施形態において、適切な「有効」量は、適当な方法（例えば、用量漸増試験）を使用して決定される。

40

【 0 0 7 9 】

製剤、組成物又は成分に関して本明細書で使用する「許容される」という用語は、治療する被験者の総体的な健康に対して持続的な有害作用がないことを意味する。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用する「製薬学的に許容される」という用語は、本明細書に開示される化合物の生物活性又は生物学的性質を無効にせず及び比較的毒性がない物質、例えば担体又は希釈剤を指す（すなわち、前記物質は、個人に投与されると、望まれない生物効果を生じないし、前記組成物に含まれる諸成分のいずれかと有害な方法で相互作用もしない）。

【 0 0 8 1 】

50

本明細書で使用する「プロドラッグ」という用語は、被験者に対する投与及びその後の吸収に続いて、代謝経路による転化などのあるプロセスによって活性な種又はより活性な種に転化される薬物前駆物質を指す。従って、この用語は、受容者に投与すると、本発明の化合物あるいはその製薬学的に活性な代謝産物又は残基を、直接的に又は間接的に提供できる化合物の誘導体を包含する。幾つかのプロドラッグは、プロドラッグに存在する化学基であって、プロドラッグの活性を小さくする及び/又は薬物に溶解性又はあるその他の特性を賦与する化学基を有する。前記化学基がプロドラッグから切断及び/又は修飾されると、活性薬物が生成される。特に好ましい誘導体又はプロドラッグは、このような化合物を患者に投与すると(例えば、経口投与された化合物が血中により容易に吸収されることを可能にすることによって)、本発明の化合物の生体利用性を増大させるもの、又は

10

20

30

40

50

【0082】

本明細書で使用する「製薬学的に許容される塩」という用語は、特定の化合物の遊離の酸及び塩基の生物学的有効性を保持する及び生物学的に又はその他の点で望ましくないものでない塩を指す。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、酸性基又は塩基性基を有し、従って多数の無機又は有機塩基、及び無機又は有機酸と反応して製薬学的に許容される塩を形成する。幾つかの実施形態において、これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離及び精製の間にその場で調製されるか、又は精製化合物をその遊離塩基の形態で、適当な有機又は無機酸と別個に反応させ、このようにして形成された塩を単離することによって調製される。

【0083】

本明細書で使用する「医薬組成物」という用語は、場合により少なくとも1つの製薬学的に許容される化学成分、例えば、以下に限定されないが担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、賦形剤などと混合されていてもよい生物活性化合物を指す。

【0084】

本明細書で使用する「担体」という用語は、細胞又は組織中への化合物の取り込みを促進する比較的毒性のない化合物又は薬剤を指す。

【0085】

本明細書で使用する「医薬の組み合わせ」、「追加療法を施す」、「追加治療薬を投与する」などの用語は、2つ以上の活性成分の混合又は組み合わせにより生じる薬物療法を指し、本明細書に開示される化合物又は組成物の固定併用(fixed combination)及び非固定併用(non-fixed combination)の両方を含む。「固定併用」という用語は、本明細書に開示される化合物の少なくとも1つと、少なくとも1つの併用薬剤との両方を、単一の実体又は調剤の形態で患者に同時投与することを意味する。「非固定併用」という用語は、本明細書に開示される化合物の少なくとも1つと、少なくとも1つの併用薬剤とを、患者に別個の実体として、同時に、共に、又は変化し得る介在時間制限で連続的に投与することを意味し、このような投与は、患者の体内に2種又はそれ以上の化合物の有効濃度を提供する。また、これらは、カクテル療法、例えば3種又はそれ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0086】

本明細書で使用する「同時投与」、「と組み合わせて投与される」及びこれらの文法上の相当語句などの用語は、1人の患者に対する選択した治療薬の投与を包含することを意味し、複数の治療薬を同じ投与経路で又は異なる投与経路で、あるいは同じ時間で又は異なる時間で投与する治療計画を含むことを意図する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、その他の薬剤と同時投与される。これらの用語は、2種又はそれ以上の薬剤及び/又はこれらの代謝産物の両方が動物中に同時に存在するように動物に対する2種又はそれ以上の薬剤の投与を包含する。これらの用語は、別個の組成物での同時投与、別個の組成物での異なる時間での投与、及び/又は両方の薬剤が存在する組成物での投与を含む。従って、幾つかの実施形態において、本発明の化合物及びその他の薬剤

(1つ又は複数)は、単一組成物で投与される。幾つかの実施形態において、本発明の化合物及びその他の薬剤(1つ又は複数)は、組成物に混合される。

【0087】

本明細書で使用する「代謝産物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の誘導体を指す。

【0088】

本明細書で使用する「活性代謝産物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の生物活性誘導体を指す。

【0089】

本明細書で使用する「代謝される」という用語は、特定の物質が生体によって変換されるプロセス(例えば、以下に限定されないが加水分解反応及び酵素によって触媒される反応)の総計を指す。幾つかの実施形態において、酵素は、化合物に対する構造代替物を生成する。例えば、チトクロームP450は、種々の酸化反応及び還元反応を触媒し、これに対してウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、活性化グルクロン酸分子の芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン及び遊離スルフヒドリル基への転移を触媒する。代謝に関するさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)に見出される。

10

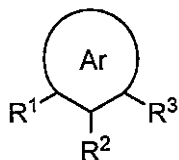
【0090】

化合物

20

式(I):

【化19】



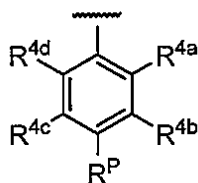
〔式中、

R¹は、孤立電子対、H、Br、Cl、Br、I、NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、場合により置換されていてもよいメチル、場合により置換されていてもよいエチル、場合により置換されていてもよいn-プロピル、場合により置換されていてもよいi-プロピル、CF₃、CHF₂又はCH₂Fであり、

30

R²は、

【化20】



40

であり、この式においてR^{4a}及びR^{4b}それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、CFH₂、CF₂H、エチル、i-プロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、OCF₃、NH₂、NHCH₃から選択されるか、又はR^{4a}及びR^{4b}は、これらを結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を場合により含有してもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、R^{4c}及びR^{4d}それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、CFH₂、CF₂H、エチル、i-プロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、OCF₃、NH₂、NHCH₃から選択され、R^Pは、H、

50

メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、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、シクロプロピルメチル又はCNであり、

R^3 は、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-(CR^{6a}R^{6b})_n-C(O)-O-R^M$ であり、この式においてXは、S又はOであり、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 及び R^{6b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 及び CF_3 から選択され、nは、0又は1であり、及び R^M は、H、製薬学的に許容される陽イオン、置換又は非置換 (C_{1-6}) アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、又はプロドラッグ部分であり、

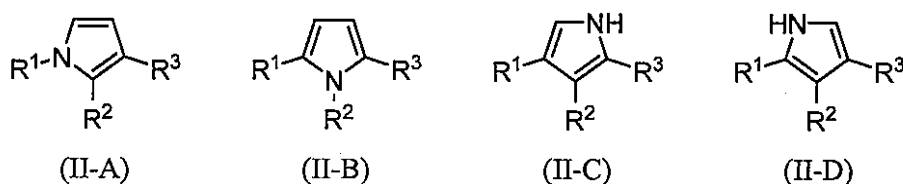
Ar は、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員芳香族複素環であり、並びに

式中の基 R^1 、 R^2 及び R^3 は、互いに直接に隣り合っている]の化合物が、本明細書に開示される。

【0091】

具体的な実施形態において、Ar は、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール又はチアジアゾールである。幾つかの実施形態において、Ar は、式 (II-A)、(II-B)、(II-C) 又は (II-D) :

【化21】

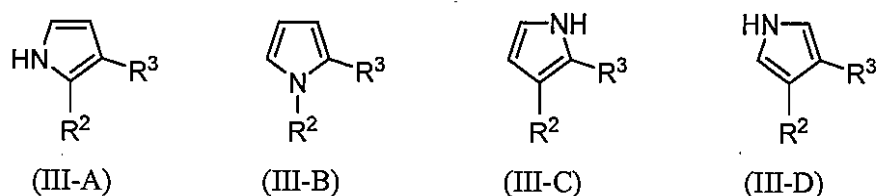


のピロール又はその互変異性体である。

【0092】

別の具体的な実施形態において、 R^1 はHであり及びAr は、式 (III-A)、(III-B)、(III-C) 又は (III-D) :

【化22】

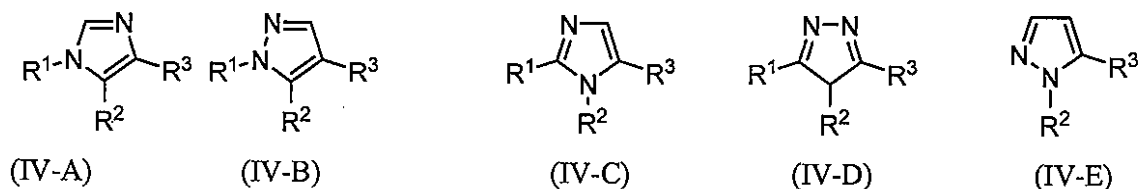


のピロール又はその互変異性体である。

【0093】

幾つかの実施形態において、Ar は、式 (IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D) 又は (IV-E) :

【化23】

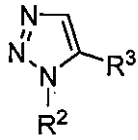


のピラゾール又はイミダゾールあるいはこれらの互変異性体である。

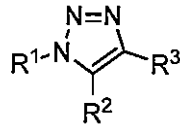
【 0 0 9 4 】

幾つかの実施形態において、Arは、式(V-A)又は(V-B)：

【化24】



(V-A)



(V-B)

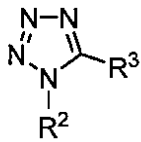
10

のトリアゾール又はその互変異性体である。

【 0 0 9 5 】

幾つかの実施形態において、R¹はHであり及びArは、式(VI)：

【化25】



(VI)

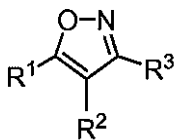
20

のテトラゾール又はその互変異性体である。

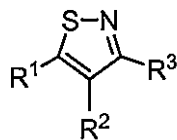
【 0 0 9 6 】

幾つかの実施形態において、Arは、式(VII-A)、(VII-B)、(VII-C)又は(VII-D)：

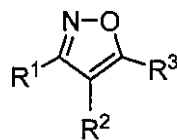
【化26】



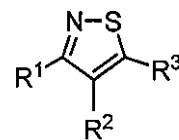
(VII A)



(VII B)



(VII C)



(VII D)

30

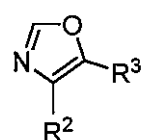
のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールあるいはこれらの互変異性体である。

【 0 0 9 7 】

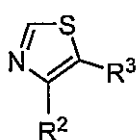
幾つかの実施形態において、R¹はHであり及びArは、式(VIII-A)、(VIII-B)、(VIII-C)、(VIII-D)、(VIII-E)、(VIII-F)、(VIII-G)、(VIII-H)、(VIII-I)、(VIII-J)、(VIII-K)又は(VIII-L)：

40

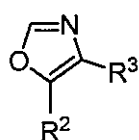
【化 2 7】



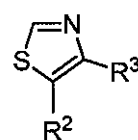
(VIII-A)



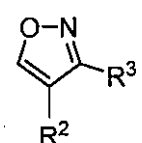
(VIII-B)



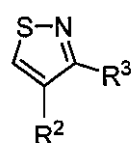
(VIII-C)



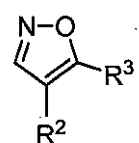
(VIII-D)



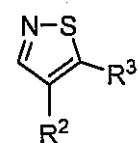
(VIII-E)



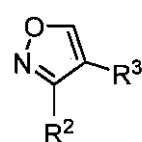
(VIII-F)



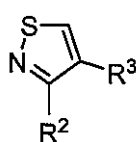
(VIII-G)



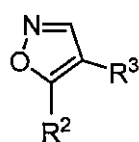
(VIII-H)



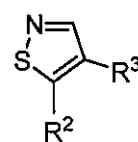
(VIII-I)



(VIII-J)



(VIII-K)



(VIII-L)

10

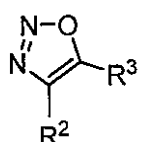
のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールあるいはこれらの互
変異性体である。

20

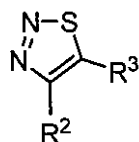
【0098】

幾つかの実施形態において、 R^1 はHであり及びArは、式(IX-A)、(IX-B)、(IX-C)、(IX-D)、(IX-E)又は(IX-F)：

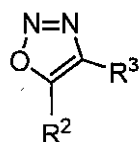
【化 2 8】



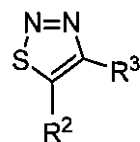
(IX-A)



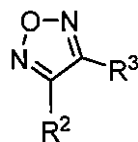
(IX-B)



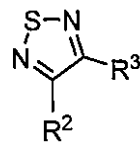
(IX-C)



(IX-D)



(IX-E)



(IX-F)

30

のオキサゾール又はチアゾールあるいはこれらの互変異性体である。

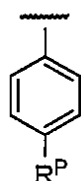
【0099】

幾つかの実施形態において、 R^1 は孤立電子対である。幾つかの実施形態において、 R^1 はHである。幾つかの実施形態において、 R^1 はBrである。

【0100】

幾つかの実施形態において、 R^2 は、

【化 2 9】



40

である。

【0101】

幾つかの実施形態において、 R^4 及び R^{4b} は、これらを結合している炭素原子と一緒に

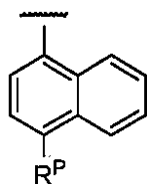
50

になって、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成する。

【0102】

幾つかの実施形態において、 R^2 は、

【化30】



10

である。

【0103】

幾つかの実施形態において、 R^P は、シクロプロピル又はCNである。

【0104】

幾つかの実施形態において、XはOである。幾つかの実施形態において、XはSである。

【0105】

幾つかの実施形態において、nは0である。幾つかの実施形態において、nは1である。

20

【0106】

幾つかの実施形態において、 R^{5a} はHであり及び R^{5b} はHである。幾つかの実施形態において、 R^{5a} はFであり及び R^{5b} はFである。

【0107】

幾つかの実施形態において、nは0であり、 R^{5a} はHであり及び R^{5b} はHである。幾つかの実施形態において、nは0であり、 R^{5a} はFであり及び R^{5b} はFである。

【0108】

幾つかの実施形態において、 R^M はHである。幾つかの実施形態において、 R^M は製薬学的に許容される陽イオンである。

30

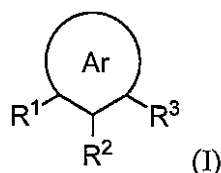
【0109】

幾つかの実施形態において、nは0であり、 R^{5a} はFであり及び R^{5b} はFである。

【0110】

特定の実施形態において、URAT-1輸送体を阻害する方法であって、URAT-1輸送体を、式(I)：

【化31】



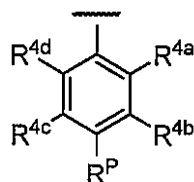
40

〔式中、

R^1 は、孤立電子対、H、Br、Cl、Br、I、 NH_2 、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、場合により置換されていてもよいメチル、場合により置換されていてもよいエチル、場合により置換されていてもよいn-プロピル、場合により置換されていてもよいi-プロピル、 CF_3 、 CHF_2 又は CH_2F であり、

R^2 は、

【化 3 2】



であり、この式において R^{4a} 及び R^{4b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、*i*-プロピル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ から選択されるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は、これらを結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、 R^{4c} 及び R^{4d} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、*i*-プロピル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ から選択され、 R^p は、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、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、シクロプロピルメチル又はCNであり、

R^3 は、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-(CR^{6a}R^{6b})_n-C(O)-O-R^M$ であり、この式においてXは、S又はOであり、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 及び R^{6b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 及び CF_3 から選択され、 n は、0又は1であり、及び R^M は、H、製薬学的に許容される陽イオン、置換又は非置換(C_{1-6})アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、又はプロドラッグ部分であり、

Ar は、それぞれ独立してO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員芳香族複素環であり、並びに

式中の基 R^1 、 R^2 及び R^3 は、互いに直接に隣り合っている]

の化合物と接触させることを含む方法が、本明細書に開示される。

【0111】

合成手順

別の態様において、本明細書に開示される化合物を合成する方法が提供される。本明細書に開示される化合物は、以下に記載する方法のいずれかで調製される。以下の手順及び実施例は、これらの方法を例証することを目的とする。以下の手順も実施例も、本発明を限定すると何ら解釈されるべきでない。本明細書に開示される化合物はまた、標準合成法を使用するか又はこのような方法を本明細書に記載の方法と組み合わせて使用して合成される。

【0112】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物の合成に使用する出発原料は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) などの商業的供給源から得られる。幾つかの実施形態において、出発原料は合成される。

【0113】

本明細書に開示される化合物、及び異なる置換基を有するその他の関連化合物は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992)、Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000、2001)、及びGreen and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)に記載されているような任意の適当な方法を使用し

て合成される（これらの全てが、このような開示について参照することにより援用される）。本明細書に提供される式に見出される種々の部分は、任意の適当な方法を使用して得られる。以下の合成法は、本明細書に開示される化合物を合成するための指針として役立つ。

【 0 1 1 4 】

求電子試薬と求核試薬の反応による共有結合の形成

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、新たな官能基又は置換基を形成するために種々の求電子試薬又は求核試薬を使用して修飾される。「共有結合及びその前駆物質の例」という表題の以下の表に、共有結合及び前駆物質官能基の選択された例を記載する。前駆物質官能基を、求電子性基及び求核性基として示す。

【表 1】

共有結合生成物	求電子試薬	求核試薬
カルボキサミド	活性化エステル	アミン/アニリン類
カルボキサミド	アシルアジド	アミン/アニリン類
カルボキサミド	ハロゲン化アシル	アミン/アニリン類
エステル	ハロゲン化アシル	アルコール/フェノール類
エステル	アシルニトリル	アルコール/フェノール類
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン/アニリン類
イミン	アルデヒド	アミン/アニリン類
ヒドラゾン	アルデヒド又はケトン	ヒドラジン類
オキシム	アルデヒド又はケトン	ヒドロキシシリアミン類
アルキルアミン	ハロゲン化アルキル	アミン/アニリン類
エステル	ハロゲン化アルキル	カルボン酸
チオエーテル	ハロゲン化アルキル	チオール
エーテル	ハロゲン化アルキル	アルコール/フェノール類
チオエーテル	スルホン酸アルキル	チオール
エステル	スルホン酸アルキル	カルボン酸
エステル	スルホン酸アルキル	アルコール/フェノール類
エステル	無水物	アルコール/フェノール類
カルボキサミド	無水物	アミン/アニリン類
チオフェノール	ハロゲン化アリール	チオール
アリールアミン	ハロゲン化アリール	アミン
チオエーテル	アジリジン	チオール
ボロン酸エステル	ボロン酸塩	グリコール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン/アニリン類
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジド	カルボン酸
N-アシル尿素又は 無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エポキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド	チオール
アンモトリアジン	ハロトリアジン	アミン/アニリン類
トリアジニルエーテル	ハロトリアジン	アルコール/フェノール類
アミジン	イミドエステル	アミン/アニリン類
尿素類	イソシアネート	アミン/アニリン類
ウレタン	イソシアネート	アルコール/フェノール類
チオ尿素類	イソチオシアネート	アミン/アニリン類
チオエーテル	マレイミド	チオール
亜リン酸エステル	ホスホラミダイト	アルコール
シリルエーテル	ハロゲン化シリル	アルコール
アルキルアミン	スルホン酸エステル	アミン/アニリン類
チオエーテル	スルホン酸エステル	チオール
エステル	スルホン酸エステル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸エステル	アルコール
スルホンアミド	スルホニルハライド	アミン/アニリン類
スルホン酸エステル	スルホニルハライド	フェノール/アルコール類

共有結合及びその前駆物質の例

保護基の使用

幾つかの実施形態において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基又はカルボキシ基は、これらの基が最終生成物に望まれる場合には、反応へのこれらの望まれない関与を避けるために保護することが必要である。保護基は、反応部分の幾つか又は全部をブロックし、このような基が、保護基が除去されるまで化学反応に関与しないようにするのに使用される。それぞれの保護基は、異なる手段で除去できることが好ましい。全く異なる反応条件下で切断される保護基が、特異的除去の要件を満たす。幾つかの実施形態において、保護基は、酸、塩基、水添分解、又はこれらの組み合わせによって除去される。幾つかの実施形態において、トリチル基、ジメトキシトリチル基、アセタール基及び *t*-ブチルジメチルシリル基などの基は、酸に不安定であり、*Cbz* 基（これは、水添分解により除去できる）及び *Fmoc* 基（これは、塩基に不安定である）で保護されたアミノ基の存在下でカルボキシ反応性部分及びヒドロキシ反応性部分を保護するのに使用される。幾つかの実施形態において、カルボン酸反応性部分及びヒドロキシ反応性部分は、*t*-ブチルカルバメートなどの酸不安定性基でブロックされるか又は酸及び塩基の両方に安定であるが加水分解除去できるカルバメートでブロックされたアミンの存在下で、塩基不安定性基、例えば、以下に限定されないがメチル、エチル、及びアセチルでブロックされる。

10

【0116】

幾つかの実施形態において、カルボン酸反応性部分及びヒドロキシ反応性部分は、ベンジル基などの加水分解除去できる保護基でブロックされる。幾つかの実施形態において、酸と水素結合することができるアミン基は、*Fmoc* などの塩基不安定性基でブロックされる。幾つかの実施形態において、カルボン酸反応性部分は、本明細書に例示されるような単純エステル化合物への転化によって保護される。幾つかの実施形態において、カルボン酸反応性部分は、2, 4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に除去できる保護基でブロックされ、これに対して共存するアミノ基は、弗化物不安定性カルバミン酸シリルでブロックされる。

20

【0117】

幾つかの実施形態において、アリルブロッキング基が、酸保護基及び塩基保護基の存在下で使用される。なぜならば前者が安定であるからである。幾つかの実施形態において、アリル保護基は、その後に金属触媒又は酸触媒で除去される。例えば、アリルブロッキングカルボン酸は、酸不安定性 *t*-ブチルカルバメート又は塩基不安定性酢酸アミン保護基の存在下で、*Pd* 触媒反応で脱保護される。

30

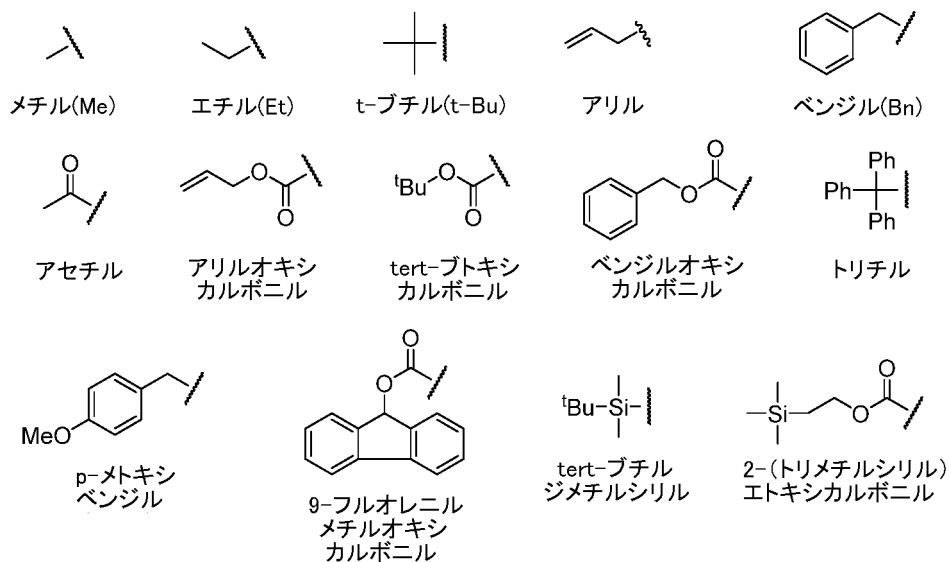
【0118】

幾つかの実施形態において、保護基は、化合物又は中間体が結合される樹脂である。ある場合には、残基が樹脂に結合されている限りは、官能基は、ブロックされ、反応できない。官能基は、いったん樹脂から解離すると反応させるのに利用できる。

【0119】

幾つかの実施形態において、保護基は、

【化 3 3】



10

である。

【0120】

20

その他の保護基、並びに保護基の作成及びその除去に応用できる技術の詳細な説明は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、及びKocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載されており、これらは、このような開示について参照することにより本明細書で援用される。

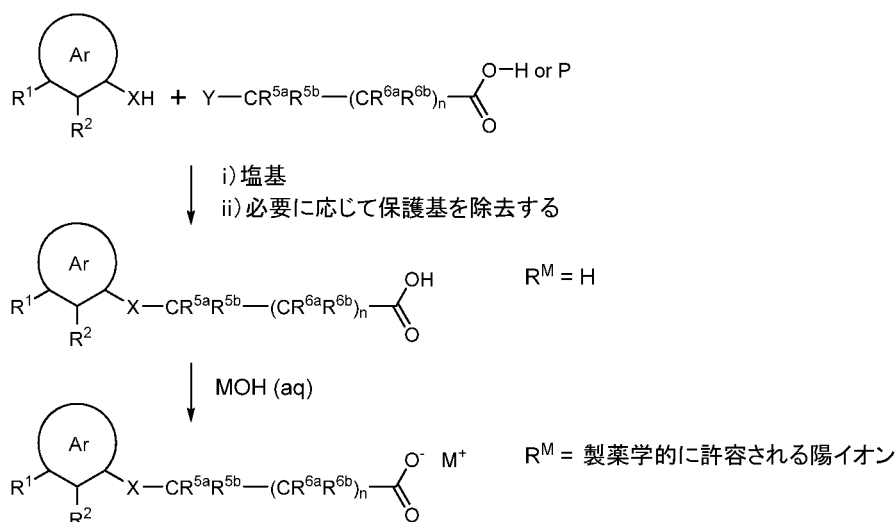
【0121】

式(I)の化合物の調製

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物(R^1) R^2 -Ar-X-CR^{5a} R^5 _b-(CR^{6a} R^6 _b)_n-C(O)OR^Mは、以下の一般的スキームに従って、アルコール(R^1) R^2 -Ar-OH又はチオール(R^1) R^2 -Ar-SHから出発し、必要とする保護基を用いて調製される：

30

【化 3 4】



40

【0122】

50

幾つかの実施形態において、アルコール ($X = O$) 又はチオール ($X = S$) である (R^1) $R^2 - Ar - XH$ は、 α -ハロ酢酸を用いて塩基の存在下で又は2工程法によって直接アルキル化される。幾つかの実施形態において、酸基の保護が必要な場合には、(R^1) $R^2 - Ar - XH$ は、 α -ハロ酢酸エステルを用いてアルキル化され、次いでエステル保護基の加水分解によって (R^1) $R^2 - Ar - X - CR^5aR^5b - (CR^6aR^6b)_n - C(O)OH$ に転化する。

【0123】

幾つかの実施形態において、得られる酸の金属水酸化物の水溶液による任意の処理は、対応する塩 (R^M はHでない)、すなわち (R^1) $R^2 - Ar - X - CR^5aR^5b - (CR^6aR^6b)_n - C(O)OR^M$ の形成をもたらす。

10

【0124】

別の形態

異性体

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、幾何異性体として存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、1個又はそれ以上の二重結合を有する。本明細書に示される化合物は、全てのシス異性体、トランス異性体、シン異性体、アンチ異性体、E (entgegen) 異性体、及びZ (zusammen) 異性体並びにこれらの対応混合物を含む。

【0125】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、互変異性体として存在する。本明細書に開示される化合物は、本明細書に記載の式の範囲内の全ての可能な互変異性体を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、1つ又はそれ以上の不斉中心を有する。幾つかの実施形態において、それぞれの中心は、R配置又はS配置で存在する。本明細書に開示される化合物は、全てのジアステレオマー体、エナンチオマー体、及びエピマー体並びにこれらの対応混合物を含む。本明細書において提供される化合物及び方法のさらなる実施形態において、単一の調製工程、組み合わせ、又は相互転換から得られるエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。

20

【0126】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、該化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて1対のジアステレオアイソマー化合物を形成し、これらのジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによってその個々の立体異性体として調製される。幾つかの実施形態において、エナンチオマーの分割は、本明細書に開示される化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を使用して行われる。幾つかの実施形態において、エナンチオマーの分割は、解離性複合体 (例えば、結晶性ジアステレオマー塩) を使用して行われる。ある場合には、ジアステレオマーは、異なる物理学的性質 (例えば、融点、沸点、溶解性、反応性など) を有する。幾つかの実施形態において、ジアステレオマーは、これらの相違を利用することによって分離される。幾つかの実施形態において、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーで、又は好ましくは溶解度の相違に基づいた分離/分割法で分離される。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーが、ラセミ化をもたらさない実用的な手法で、分割剤と共に回収される。

30

40

【0127】

標識化合物

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、その同位体標識された形で存在する。本発明は、このような同位体標識化合物を投与することによって疾病を治療する方法を提供する。本発明は、さらに、このような同位体標識化合物を、医薬組成物として投与することによって疾病を治療する方法を提供する。従って、式Iの化合物はまた、1個又はそれ以上の原子が、自然界に通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子に置換されていることを除いて、本明細書に記載された化合物と同一である同位体標識化合物を含む。本明細書に開示された方法又は化合物と共に使

50

用するための同位体としては、以下に限定されないが、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、弗素及び塩素の同位体、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl それぞれが挙げられる。前記同位体及び/又はその他の原子の同位体を含んでいる本明細書に開示される化合物及びその代謝産物、製薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体は、本発明の範囲内にある。特定の同位体標識化合物、例えば ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体を取り込まれている同位体標識化合物は、薬物及び/又は基質組織内分布アッセイに有用である。トリチウム化すなわち ^3H 同位体及び炭素 14 すなわち ^{14}C 同位体は、その調製のし易さや検出能から特に好ましい。幾つかの実施形態において、重同位体（例えば、重水素、すなわち ^2H ）による置換が、本明細書に開示される方法又は化合物について利用される。ある場合には、重同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば生体内（*in vivo*）半減期の増大又は投薬必要量の減少に起因するある治療的利点を提供する。幾つかの実施形態において、化合物、その製薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体は、本明細書に開示される任意の手順で、非同位体標識試薬を、容易に入手できる同位体標識試薬に置換することによって同位体標識される。

10

【0128】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、その他の手段、例えば以下に限定されないが発色団又は蛍光部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識の使用によって標識される。

20

【0129】

代謝産物

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、代謝産物として存在する。本発明は、このような代謝産物を投与することによって疾病を治療する方法を提供する。本発明は、さらに、このような代謝産物を医薬組成物として投与することによって疾病を治療する方法を提供する。

【0130】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、種々の代謝機構、例えば加水分解、酸化、解糖、リン酸化、アルキル化、脱ハロゲン化、又はこれらの組み合わせによって代謝される。

30

【0131】

製薬学的に許容される塩

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、製薬学的に許容される塩として存在する。本発明は、このような製薬学的に許容される塩を投与することによって疾病を治療する方法を提供する。本発明は、さらに、このような製薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を提供する。

【0132】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、酸性基又は塩基性基を有する。幾つかの実施形態において、酸性基又は塩基性基を有する本明細書に開示される化合物は、多数の無機塩基又は有機塩基、及び無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、製薬学的に許容される塩を形成する。幾つかの実施形態において、塩は、本発明の化合物の最終的な単離及び精製の間にその場で調製されるか、あるいは遊離の形態の精製化合物を、適当な酸又は塩基と別個に反応させ、このようにして形成された塩を単離することによって調製される。

40

【0133】

製薬学的に許容される塩の例として、本明細書に開示される化合物と無機物、有機酸又は無機塩基との反応によって調製される塩が挙げられ、このような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、プチン-1,4-二酸、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カブロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩

50

、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、二水素リン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヘキシン - 1, 6 - 二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、 - ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、一水素リン酸塩、1 - ナフタレンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレートウンデカン酸塩、及びキシレンスルホン酸塩が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0134】

また、本明細書に開示される化合物は、場合により、遊離塩基の形態の化合物を、製薬学的に許容される無機酸又は有機酸、例えば以下に限定されないが、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸など、及び有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、Q - トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - メチルビスクロ - [2.2.2]オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4' - メチレンビス - (3 - ヒドロキシ - 2 - エン - 1 - カルボン酸)、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸及びムコン酸と反応させることによって形成される製薬学的に許容される塩として調製される。それ自体は製薬学的に許容されるものではないが、シュウ酸などのその他の酸が、場合により、本発明の化合物及びその製薬学的に許容される酸付加塩を得るのに中間体として有用な塩の調製に用いられる。

【0135】

幾つかの実施形態において、遊離の酸基を含有する本明細書に開示される化合物は、適当な塩基、例えば製薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、アンモニア、あるいは製薬学的に許容される有機第一級、第二級又は第三級アミンと反応する。代表的なアルカリ塩又はアルカリ土類塩として、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、及びアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の例示的な例として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に開示される化合物はまた、該化合物が含有する塩基性窒素含有基の四級化も含むことを理解されたい。幾つかの実施形態において、水溶性又は油溶性あるいは分散性の生成物は、このような四級化によって得られる。本明細書に開示される化合物は、場合により、親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、又はアルミニウムイオンで置換されるか、あるいは有機塩基と配位する場合に形成される製薬学的に許容される塩として調製される。幾つかの実施形態において、塩基付加塩はまた、遊離酸の形態の本明細書に開示される化合物を、製薬学的に許容される無機又は有機塩基、例えば以下に限定されないが、有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルカミンなど、及び無機塩基、例

例えば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどと反応させることによって調製される。また、塩の形態の本明細書に開示される化合物は、場合により、出発原料又は中間体の塩を使用して調製される。

【0136】

溶媒和物

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、溶媒和物として存在する。本発明は、このような溶媒和物を投与することによって疾病を治療する方法を提供する。本発明は、さらに、このような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾病を治療する方法を提供する。

【0137】

ある場合には、溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含有する。幾つかの実施形態において、溶媒和物は、水、エタノールなどの製薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水である場合に形成される、又はアルコールは、溶媒がアルコールである場合に形成される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセスの間に調製又は形成される。単なる例として、本明細書に開示される化合物の水和物は、水性溶媒/有機溶媒の混合物から、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン又はメタノールを含むが、これらに限定されない）を使用して再結晶によって都合よく調製される。幾つかの実施形態において、本明細書において提供される化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和形態で存在する。一般に、溶媒和形態は、本明細書において提供される化合物及び方法の目的には非溶媒和形態と均等であるとみなされる。

【0138】

多形体

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、多形体として存在する。本発明は、このような多形体を投与することによって疾病を治療する方法を提供する。本発明は、さらに、このような多形体を医薬組成物として投与することによって疾病を治療する方法を提供する。

【0139】

従って、本明細書に開示される化合物は、多形体として公知の全ての結晶形を含む。多形体は、同じ元素組成の化合物の異なる結晶充填配置を含む。ある場合には、多形体は、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形体、光学的及び電気的性質、安定性、並びに溶解性を有する。ある場合には、再結晶溶媒、結晶化の速度、保存温度又はこれらの組み合わせを変化させると、優位である単一の結晶形をもたらす。

【0140】

プロドラッグ

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、プロドラッグとして存在する。本発明は、このようなプロドラッグを投与することによって疾病を治療する方法を提供する。本発明は、さらに、このようなプロドラッグを医薬組成物として投与することによって疾病を治療する方法を提供する。

【0141】

本明細書で使用する「プロドラッグ」とは、被験者への投与、その後の吸収の後に、代謝経路による転化などのあるプロセスによって活性な種又はより活性な種に転化される薬物前駆物質である。幾つかのプロドラッグは、プロドラッグ上に存在し、プロドラッグをより小さい活性にする及び/又は薬物に溶解性又はある他の特性を賦与する化学基を有する。前記化学基がプロドラッグから切断される及び/又は修飾されると、活性薬物が生成する。

【0142】

ある場合には、プロドラッグは、親薬物よりも投与が容易であるので有用である。ある場合には、プロドラッグは、経口投与によって生体利用できるが、これに対して親薬物は

、生体利用できない。幾つかの実施形態において、プロドラッグは、医薬組成物において親薬物よりも改善された溶解性を有する。プロドラッグの限定されない例は、水溶性が移動を害する細胞膜を横断して送達を促進するためにエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで水溶性が有益である細胞内にいったん入るとカルボン酸、すなわち活性実体に代謝的に加水分解される本明細書に記載の化合物である。プロドラッグの別の例は、酸基に結合され、代謝されて活性部分を現す短いペプチド（ポリアミノ酸）である。

【0143】

プロドラッグの種々の形態としては、例えば、Bundgaard, 「Design and Application of Prodrugs」 in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191（これは、このような開示について参照することにより本明細書で援用される）に見出されるプロドラッグが挙げられる。

10

【0144】

幾つかの実施形態において、プロドラッグは、部位特異的組織への薬物輸送を高める調節剤として使用するために、可逆性薬物誘導体としてデザインされる。これまでのプロドラッグのデザインは、水が主な溶媒である領域を標的とするために、治療化合物の効率的な水溶性を増大させるものであった。

20

【0145】

また、本明細書に開示される化合物のプロドラッグ誘導体は、Saulnier et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1985）に記載されている方法などの方法によって調製される。単なる例として、適切なプロドラッグは、誘導体化されていない化合物を、適当なカルバミル化剤、例えば、以下に限定されないが、1, 1 - アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、炭酸パラ - ニトロフェニルなどと反応させることによって調製される。プロドラッグが生体内で代謝されて本明細書に記載のような誘導体を生成する本明細書に開示される化合物のプロドラッグの形態は、特許請求の範囲内に含まれる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物の幾つかは、別の誘導体又は活性化合物のプロドラッグである。

30

【0146】

幾つかの実施形態において、プロドラッグとして、アミノ酸残基、あるいは2個又はそれ以上（例えば、2個、3個又は4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミド結合又はエステル結合を介して本発明の化合物の遊離のアミノ基、ヒドロキシ基又はカルボン酸基に共有結合されている化合物が挙げられる。アミノ酸残基としては、以下に限定されないが20種の天然アミノ酸が挙げられ、また4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、 - アラニン、 - アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンが挙げられる。他の実施形態において、プロドラッグとして、核酸残基、あるいは2個又はそれ以上（例えば、2個、3個又は4個）の核酸残基のオリゴヌクレオチドが、本発明の化合物に共有結合されている化合物が挙げられる。

40

【0147】

また、本明細書に開示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグとして、以下に限定されないが、エステル、炭酸エステル、チオ炭酸エステル、N - アシル誘導体、N - アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第四級誘導体、N - マンニッヒ塩基、 Schiff 塩基、アミノ酸複合体、リン酸エステル、金属塩及びスルホン酸エステルが挙げられる。幾つかの実施形態において、遊離のアミノ基、アミド基、ヒドロキシ基、又はカルボキシル基を有する化合物が、プロドラッグに転化される。例えば、遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化される。幾つかの実施形態において、プロドラッグ部分は、以下に限定されないが、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能性を含

50

む基を組み込む。

【0148】

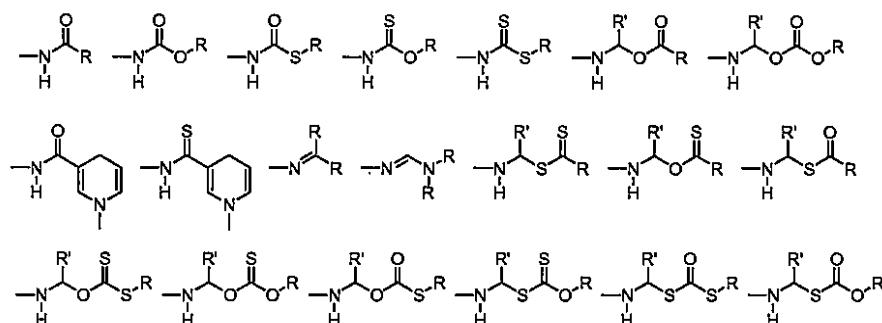
ヒドロキシプロドラッグとしては、例えばAdvanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115に概説されているようなエステル類、例えば、以下に限定されないがアシルオキシアルキル（例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル）エステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステル、硫酸エステル及びジスルフィド含有エステル、エーテル類、アミド類、カルバミン酸エステル、ヘミコハク酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステル及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルが挙げられる。

10

【0149】

アミン誘導プロドラッグとしては、以下に限定されないが、次の基：

【化35】



20

及びこれらの基の組み合わせ並びにスルホンアミド及びホスホンアミドが挙げられる。

【0150】

ある場合には、任意の芳香環部分の部位は、種々の代謝反応を受け易い。幾つかの実施形態において、芳香環構造への適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を抑制するか、最小限に抑えるか又は排除する。

【0151】

医薬組成物

医薬組成物が、本明細書に開示される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、有効量の式Iの化合物、あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、有効量の式Iの化合物、あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体と、少なくとも1つの製薬学的に許容される担体とを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、疾患を治療するためのものである。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、哺乳動物の疾患を治療するためのものである。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、ヒトの疾患を治療するためのものである。

30

【0152】

製剤

本明細書に記載の化合物又は組成物は、単独で又は製薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬組成物で、標準的な医薬プラクティスに従って投与される。本明細書に記載の化合物又は組成物の投与は、作用の部位への前記化合物の送達を可能にする方法で行われる。これらの方法として、以下に限定されないが、経腸経路（経口、胃又は十二指腸栄養管、直腸座剤及び直腸浣腸を含む）、非経口経路（注射又は点滴、例えば動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外及び皮下）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、口腔及び局所（経皮、皮膚、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、腔内を含む）投与による送達が挙げられる。幾つかの実施形態において、最も適した経路は、受容者の病気及び疾患に依存する。単なる例と

40

50

して、本明細書に開示される化合物は、治療を必要とする領域に、手術中の局所点滴、局所使用（例えば、クリーム又は軟膏）、注射（例えば、罹患組織又は器官の部位に直接的に）、カテーテル又はインプラントによって局所投与される。

【0153】

幾つかの実施形態において、経口投与に適した製剤は、それぞれ所定量の本明細書に開示される化合物又は組成物を含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤などの離散単位として、散剤又は顆粒剤として、水性液体又は非水性液体中の液剤又は懸濁剤として、あるいは水中油液エマルジョン又は油中水液エマルジョンとして提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、ポーラス、舐剤又はペーストとして提供される。

10

【0154】

経口投与用の医薬調剤としては、錠剤、液剤、懸濁剤、ゼラチン製押し込み式カプセル、並びにゼラチンと可塑剤、例えばグリセロール又はソルビトールとから調製される軟密封カプセルが挙げられる。幾つかの実施形態において、識別のために又は異なる用量を特定するために色素又は顔料が、経口投薬形態に加えられる。

【0155】

幾つかの実施形態において、錠剤は、場合により1種又はそれ以上の補助成分と共に圧縮又は成形することによって調製される。幾つかの実施形態において、圧縮錠剤は、場合により結合剤、不活性希釈剤、あるいは潤滑剤、界面活性剤又は分散剤と混合されていてもよい粉末又は顆粒などの自由流動形態の本明細書に開示される化合物又は組成物を、適当な成形機で圧縮することによって調製される。幾つかの実施形態において、成形錠剤は、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を、適当な成形機で成形することによって調製される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される錠剤は、被覆されるか又切れ目が付けられる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される錠剤は、その中の本明細書に開示される化合物又は組成物の徐放又は制御放出を提供するように製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される錠剤は、さらに賦形剤を含有してなる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される錠剤は、さらに、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム、造粒剤及び崩壊剤、例えば微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチ、又はアルギン酸、結合剤、例えばデンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン又はアラビアゴム、及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクを含有してなる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を含有してなる組成物は、さらに、甘味剤、着香剤、着色剤又は保存剤を含有してなる。

20

30

【0156】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、硬ゼラチンカプセルとして製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、不活性固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合される。

【0157】

幾つかの実施形態において、押し込み式カプセルは、本明細書に開示される化合物又は組成物を、充填剤（例えば、ラクトース、結合剤、例えばデンプン、及び/又は潤滑剤、例えばタルク又はステアリン酸マグネシウム並びに場合により安定剤）との混合物で含有する。

40

【0158】

幾つかの実施形態において、軟カプセルは、適当な液体、例えば脂肪油、流動パラフィン又は液状ポリエチレングリコールに溶解又は懸濁させた本明細書に開示される化合物又は組成物を含有してなる。幾つかの実施形態において、安定剤が加えられる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、水溶性担体、例えばポリエチレングリコール又は油性媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と

50

混合される。

【0159】

幾つかの実施形態において、糖衣錠コアは、適当なコーティングを有する。幾つかの実施形態において、濃厚糖溶液が使用される。幾つかの実施形態において、糖溶液は、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボールゲル、ポリエチレングリコール及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに適当な有機溶媒又は溶媒混合物を含有してなる。

【0160】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、水性懸濁物として製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、さらに、懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム、あるいは分散剤又は湿潤剤、例えば天然リン脂質、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレン-オキシセタノール、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、あるいはエチレンオキシドと、脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートを含有してなる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、さらに、防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル、着色剤、着香剤、甘味剤、例えばスクロース、サッカリン又はアスパルテーム、あるいはこれらの組み合わせを含有してなる。

【0161】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、油性懸濁液として製剤される。幾つかの実施形態において、油性懸濁液は、本明細書に開示される化合物又は組成物を、植物油、例えばピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油又はヤシ油に懸濁するか、あるいは流動パラフィンなどの鉱油に懸濁することによって製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される組成物又は化合物は、さらに、増粘剤、例えばミツロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有してなる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される組成物又は化合物は、さらに、甘味剤、着香剤、又はこれらの組み合わせを含有してなる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される組成物又は化合物は、さらに、酸化防止剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソール又は-トコフェロールを含有してなる。

【0162】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、水中油エマルジョンとして製剤される。幾つかの実施形態において、油相は、植物油、例えばオリーブ油又はピーナッツ油、あるいは鉱油、例えば流動パラフィン、あるいはこれらの混合物である。幾つかの実施形態において、水中油エマルジョンは、乳化剤を含有してなる。幾つかの実施形態において、乳化剤は、天然リン脂質、例えばダイズレシチン、及び脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートである。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される組成物は、さらに、甘味剤、着香剤、防腐剤又は酸化防止剤を含有してなる。

【0163】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される組成物又は化合物は、シロップ又はエリキシルとして製剤される。幾つかの実施形態において、シロップ又はエリキシルは、さらに、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを含有してなる。幾つかの実施形態において、シロップ又はエリキシルは、さらに、粘滑剤、防腐剤、着香剤、着色剤、及び酸化防止剤、又はこれらの組み合わせを含有して

なる。

【0164】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、非経口投与（例えば、ボラス注入又は持続点滴による）用に製剤される。幾つかの実施形態において、非経口投与用製剤は、懸濁剤（脂肪油、例えばゴマ油、あるいは合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチル又はトリグリセリド、あるいはリポソーム）、増粘剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストラン）、安定剤、分散剤、又はこれらの組み合わせを含有してなる。幾つかの実施形態において、非経口投与用製剤は、さらに、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、製剤を血液と等張にする溶質、又はこれらの組み合わせを含有してなる。幾つかの実施形態において、注射用製剤は、さらに防腐剤を含有してなる。

10

【0165】

幾つかの実施形態において、非経口投与用製剤は、水溶液である。幾つかの実施形態において、非経口投与用製剤は、水、リンゲル液、又は等張食塩溶液を含有してなる。

【0166】

幾つかの実施形態において、非経口投与用製剤は、本明細書に開示される化合物又は組成物が油相に溶解している水中油マイクロエマルジョンの形態である。幾つかの実施形態において、油相は、ダイズ油とレシチンとの混合物を含有してなる。幾つかの実施形態において、油相は、水及びグリセロール混合物に導入され、マイクロエマルジョンを形成するために加工される。

20

【0167】

幾つかの実施形態において非経口投与用製剤は、局所ボラス注入によって患者の血流中に投与される。幾つかの実施形態において、連続静脈内送達装置が利用される。このような装置の例は、D e l t e c C A D D - P L U S（商標）モデル5400静脈内ポンプである。

【0168】

幾つかの実施形態において、非経口投与用製剤は、単位用量又は多数回用量用容器、例えば、密封アンプル及びバイアルで提供される。幾つかの実施形態において、非経口投与用製剤は、使用前に滅菌液状担体、例えば生理食塩水又は滅菌発熱物質除去水の添加だけを必要とする粉末の形態で又は凍結乾燥状態で保存される。幾つかの実施形態において、非経口投与即時注射溶液及び懸濁液用製剤は、前記の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。

30

【0169】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、デポー製剤（持続性製剤）として製剤される。幾つかの実施形態において、デポー製剤は、注入（implantation）（例えば、皮下又は筋肉内）によるか又は筋肉内注射によって投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、適当な高分子又は疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョン）、イオン交換樹脂を用いて製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、難溶性誘導体、例えば難溶性塩として製剤される。

40

【0170】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、口腔又は舌下投与用に製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、錠剤、ロゼンジ、トローチ、又はゲルの形態である。幾つかの実施形態において、口腔又は舌下投与用の製剤は、さらに、着香剤（例えば、スクロース、アラビアゴム又はトラガカントゴム）を含有してなる。

【0171】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、直腸投与（例えば、坐薬又は停留浣腸）用に製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物又は組成物は、坐薬として製剤される。幾つかの実施形態において、直腸製剤は

50

、常温で固体であるが直腸温度では液体である非刺激性賦形剤を含有してなる。幾つかの実施形態において、直腸剤は、カカオバター、グリセリン化ゼラチン、水素添加植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを含有してなる。

【0172】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物又は組成物は、局所投与される、すなわち非全身投与によって投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物又は組成物は、表皮又は口腔に投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物又は組成物は、ゲル、リニメント、ローション、クリーム、軟膏、ペースト、又は溶液として（例えば、眼、耳又は鼻に投与するのに適した点滴薬として）製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、局所製剤の約0.001%～10%（w/w）を構成する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、局所製剤の約1重量%～2重量%を構成する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、局所製剤の約10%（w/w）、好ましくは5%（w/w）未満、さらに好ましくは0.1%～1%（w/w）を構成する。

10

【0173】

幾つかの実施形態において、吸入による投与用の医薬製剤は、吸入器、噴霧器加圧容器又はエアロゾルスプレーを送達するその他の手段から送達される。幾つかの実施形態において、加圧容器は、適当な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素）を含有してなる。幾つかの実施形態において、吸入可能製剤を投与するための装置は、計量器を含む。幾つかの実施形態において、吸入による投与用の医薬製剤は、乾燥粉末組成物、例えば化合物と、適当な粉末基剤、例えばラクトース又はデンプンとの粉末混合物の形態である。幾つかの実施形態において、粉末組成物は、単位投与形態で、例えば粉末を吸入器又は空気注入器を用いて投与するカプセル、カートリッジ、ゼラチン又はプリスターバックで提供される。

20

【0174】

上記で具体的に述べた成分の他に、本明細書に記載の化合物及び組成物は、当該製剤の種類を考慮して当該技術で用いる慣用のその他の薬剤を含有していてもよい、例えば経口投与に適した前記化合物及び組成物は、着香剤を含有していてもよいことを理解されたい。

30

【0175】

用量

投与される医薬組成物の量は、第一に、治療される個人に依存するであろう。医薬組成物がヒトに投与される場合には、1日投与量は、通常は処方医師によって決定され、その投与量は、一般に個々の患者の年齢、性別、食事、体重、全体的健康及び反応、患者の症状の重症度、治療する正確な徴候又は病気、治療する徴候又は病気の重症度、投与の時間、投与の経路、組成物の生体内分布、排泄の速度、薬物の組み合わせ、及び処方医師の裁量によって変化する。幾つかの実施形態において、治療は、化合物の最適用量よりも少ない投与量で開始され、その後投与量は、このような状況下で最適効果が達成されるまで少量ずつ増加される。幾つかの実施形態において、1日総投与量は、分割され、一部分ずつ投与される。本明細書に開示される化合物の投与の量及び頻度、及び適用可能ならばその他の治療薬及び/又は治療は、主治臨床医（内科医）の判断に従って調節されるであろう。

40

【0176】

幾つかの実施形態において、投与量は、1日当たり約0.001mg/kg体重～約100mg/kg体重（1回の用量又は分割された用量で投与される）、さらに好ましくは1日当たり少なくとも約0.1mg/kg体重である。幾つかの実施形態において、投与量は、1日当たり化合物約0.01mg～約7000mgであり、好ましくは、例えば約0.05mg～約2500mgを含む。幾つかの実施形態において、投与量は、具体的な適用に従って約0.1mg～1000mg、好ましくは約1mg～300mg、さらに好

50

ましくは10mg～200mgである。ある場合には、前記範囲の下限よりも少ない投与量レベルが、十分であり得るが、一方、他の場合には、さらに多い用量を、例えばこのような多い用量を、1日全体を通じて投与するために幾つかの少ない用量に分割することによって、何らの有害な副作用を引き起こすことなく使用し得る。投与する量は、使用する化合物の個々の IC_{50} 値に応じて変化するであろう。化合物が唯一の療法ではない併用適用において、より少ない量の化合物を投与し、さらに治療効果又は予防効果を有することが可能であり得る。

【0177】

併用療法

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、単独療法として投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物は、追加の活性薬物と組み合わせて投与される。

【0178】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物の治療有効性は、補助薬の投与によって高められる。幾つかの実施形態において、個人が受ける恩恵は、本明細書に開示される化合物又は組成物を、別の治療薬と共に投与することによって増大する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物の治療有効性は、物理療法、理学療法、放射線療法の投与、罹患領域に対する湿布の適用、休息、食事の変化などによって高められる。

【0179】

単なる例として、痛風の治療において、本明細書に開示される化合物の治療有効性は、痛風用の別の治療薬を患者に提供することによって増大する。あるいは、単なる例として、本明細書に開示される化合物の1つを受け入れる際に患者が経験する副作用の1つが悪心である場合には、抗悪心薬が、この化合物と組み合わせて投与される。

【0180】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、追加治療薬と同じ医薬組成物で投与されない。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、追加治療薬と異なる経路で投与される。例えば、本明細書に開示される化合物又は組成物は、経口投与され、これに対して追加治療薬は、静脈内投与される。

【0181】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物又は組成物と追加治療薬（又は追加療法）は、同時に（例えば、同時に、本質的に同時に又は同じ治療プロトコール内で）、連続的に又は別個に投与される。

【0182】

化合物及びその他の治療薬の具体的な選択は、主治医の診断及び主治医による個人の病気の判断並びに適切な治療プロトコールに依存するであろう。幾つかの実施形態において、追加治療薬は、URAT1阻害剤、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、キサンチンデヒドロゲナーゼ、キサンチンオキシドレダクターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）阻害剤、尿酸輸送体阻害剤、グルコース輸送体（GLUT）阻害剤、GLUT-9阻害剤、溶質キャリアファミリー2（促進グルコース輸送体）、メンバー9（SLC2A9）阻害剤、有機陰イオン輸送体（OAT）阻害剤、OAT-4阻害剤、又はこれらの組み合わせである。ある場合には、URAT1は、尿酸輸送に介在するイオン交換体である。ある場合には、URAT1は、近位尿細管において尿酸輸送に介在する。ある場合には、URAT1は、近位尿細管において尿酸塩を乳酸塩及びニコチン酸塩に交換する。ある場合には、キサンチンオキシダーゼは、ヒポキサンチンをキサンチンに酸化し、さらに尿酸に酸化する。ある場合には、キサンチンデヒドロゲナーゼは、キサンチン、 NAD^+ 、及び H_2O の尿酸塩、 $NADH$ 、及び H^+ への転化を触媒する。ある場合には、追加治療薬は、アロプリノール、フェブキソスタット（2-（3-シアノ-4-イソブトキシフェニル）-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸）、FYX-051（4-（5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール3-イル）ピリジン

10

20

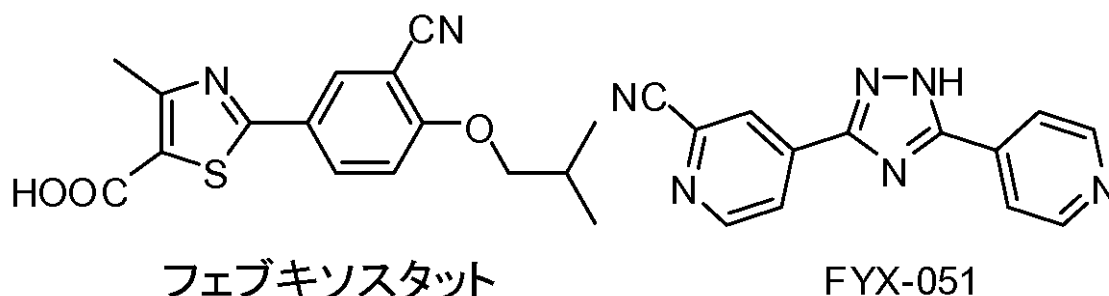
30

40

50

- 2 - カルボニトリル)、プロベネシド、サルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、アセトアミノフェン、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルヒチン、グルコルチコイド、アンドロゲン、*c o x* - 2 阻害剤、PPARアゴニスト、ナプロキセン、セベラマー、シブトマイン、トログリタゾン、プログリタゾン、別の尿酸低減剤、ロサルタン、フィブリン酸、ベンズイオダロン、サリチレート、アンロジピン、ビタミンC、又はこれらの組み合わせである。

【化36】



10

【0183】

疾病

疾病を患う個人の疾病を治療する方法であって、前記個人に、本明細書に開示される化合物あるいはその製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを含有してなる組成物の有効量を投与することを含む方法が、本明細書に記載される。

20

【0184】

また、疾病を発症する危険性がある個人において疾病の発症を予防するか又は遅らせる方法であって、前記個人に、本明細書に開示される化合物あるいはその製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを含有してなる組成物の前記疾病の発症を予防するか又は遅らせるのに有効な量を投与することを含む方法が、本明細書に記載される。

【0185】

さらにまた、尿酸の異常値が役割を果たす疾病又は疾患、例えば限定されることなく、ヒト又はその他の哺乳動物の高尿酸血症、痛風、痛風性関節炎、炎症性関節炎、腎疾患、腎結石症 (腎臓結石)、関節の炎症、関節での尿酸結晶の沈着、尿路結石症 (尿路での結石の形成)、腎実質での尿酸結晶の沈着、レッシュ・ナイハン症候群、ケレー・シーグミラー症候群、痛風発赤、結節性痛風、腎不全、又はこれらの組み合わせを含む予防又は治療方法が、本明細書に記載される。本明細書に開示される方法は、このような使用にまで及び、このような疾病又は疾患を治療する医薬を製造するための前記化合物の使用にまで及び。また、本明細書に開示される方法は、ヒトに対する有効量のこのような疾病又は疾患を治療するための本明細書に開示される化合物の投与にまで及び。

30

【0186】

本発明の方法に従って、本明細書に記載の化合物、あるいは前記化合物の製薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体を用いて治療することができる個人としては、例えば、痛風、痛風性関節炎、炎症性関節炎、腎疾患、腎結石症 (腎臓結石)、関節の炎症、関節での尿酸結晶の沈着、尿石症 (尿路中での結石形成)、腎実質での尿酸結晶の沈着、レッシュ・ナイハン症候群、ケレー・シーグミラー症候群、痛風発赤、結節性痛風、腎不全、又はこれらの組み合わせを有すると診断されている個人が挙げられる。

40

【0187】

幾つかの実施形態において、異常尿酸値を有する個人は、異常尿酸値を (例えば、医学的に許容される値まで) 調節するのに十分な量の本明細書に開示される少なくとも1つの化合物を投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて

50

治療される個人は、血中尿酸値が医学的に許容される範囲を超える異常尿酸値（すなわち、高尿酸血症）を示す。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、血中尿酸値が、女性については $360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) を超える又は男性については $400 \mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL) を超える異常尿酸値を示す。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、尿中尿酸値が医学的に許容される範囲を超える異常尿酸値（すなわち、高尿酸尿症）を示す。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、尿中尿酸値が 800 mg/日 を超える異常尿酸値（男性）及び 750 mg/日 を超える異常尿酸値（女性）を示す。

【0188】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）心臓血管疾患を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管疾患、鬱血性心不全、冠動脈疾患及び／又は心筋梗塞を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）（a）約 30 mg/L よりも高い c - 反応性タンパク質（CRP）値、（b）約 15.9 mmol/L よりも高いホモシステイン値、（c）約 160 mg/dL よりも高い LDL 値、（d）約 40 mg/dL よりも低い HDL 値、及び／又は（e）約 1.5 mg/dL よりも高い血清クレアチニン値を示す。

【0189】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）糖尿病を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）I 型糖尿病を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）II 型糖尿病を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）膵臓のランゲルハルス島のベータ細胞の喪失を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）インスリン抵抗性及び／又は低下インスリン感受性を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）（a） 126 mg/dL の空腹時血漿グルコース値、（b）ブドウ糖負荷試験の 2 時間後の 200 mg/dL の血漿グルコース値、及び／又は（c）高血糖の症状及び 200 mg/dL (11.1 mmol/L) の随時血漿グルコース値を示す。

【0190】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）代謝症候群を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）（a）糖尿病、耐糖能障害、空腹時グルコース障害及び／又はインスリン抵抗性と、（b）（i）血圧： $140/90 \text{ mmHg}$ 、（ii）脂質異常症：トリグリセリド（TG）： 1.695 mmol/L 及び高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C） 0.9 mmol/L （男性）、 1.0 mmol/L （女性）、（iii）中心性肥満： >0.90 （男性）、 >0.85 （女性）のウエスト：ヒップ比、及び／又は $>30 \text{ kg/m}^2$ の肥満度指数、並びに（iv）微量アルブミン尿： 20 mg/分 の尿中アルブミン排泄比又は 30 mg/g のアルブミン：クレアチニン比の少なくとも 2 つを患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、（１）異常尿酸値を示し、且つ（２）（a）インスリン抵抗性（すなわち、糖尿病でない個人の間での空腹時インスリン値のトップ 25 %）と、（b）（i）中心性肥満： 94 cm （男性）、 80 cm （女性）のウエスト回り、（ii）脂質異常症： 2.0 mmol/L

10

20

30

40

50

モル/LのTG、及び/又は<1.0ミリモル/LのHDL-Cあるいは脂質異常症について治療を受けている、(iii)高血圧症：140/90mmHgの血圧又は降圧薬の投薬、及び(iv)6.1ミリモル/Lの空腹時血漿グルコース、の少なくとも2つを患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、(1)異常尿酸値を示し、且つ(2)(a)大きいウエスト回り：男性40インチ(男性)及び35インチ(女性)、(b)高められたトリグリセリド(TG)：150mg/dL、(c)低下したHDL:<40mg/dL(男性)及び<50mg/dL(女性)、(d)高血圧：130/85mmHg又は高血圧症用の薬物の使用、並びに(e)上昇した空腹時グルコース：100mg/dL(5.6ミリモル/L)又は高血糖症用の薬物の使用、の少なくとも3つを示す。

10

【0191】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、(1)異常尿酸値を示し、且つ(2)腎疾患又は腎不全を患う。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、(1)異常尿酸値を示し、且つ(2)乏尿(尿産生の低下)を示す。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて治療される個人は、(1)異常尿酸値を示し、且つ(2)1日当たり400mL未満の尿を生じる(成人)、0.5mL/kg/時間未満の尿を生じる(小児)、又は1mL/kg/時間未満の尿を生じる(幼児)。

【0192】

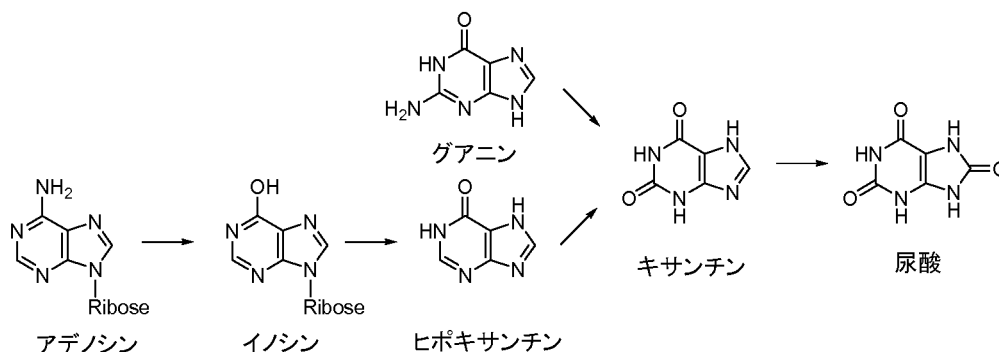
尿酸

20

ある場合には、食物又は組織代謝回転(細胞ヌクレオチドは、連続代謝回転を受ける)に由来するプリン類(アデニン、グアニン)は、ヒトにおいて代謝回転の最終酸化産物である尿酸に代謝分解される。ある場合には、グアニンは、酸化されてキサンチンになり、これはさらにキサンチンオキシダーゼの作用により酸化されて尿酸になる、アデノシンは、イノシンに転化され、これはさらに酸化されてヒポキサンチンになる。ある場合には、キサンチンオキシダーゼは、ヒポキサンチンをキサンチンに酸化し、さらに尿酸に酸化する。ある場合には、逆プロセスの一部として、酵素ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)は、グアニン及びヒポキサンチンを再生する。

【化37】

30

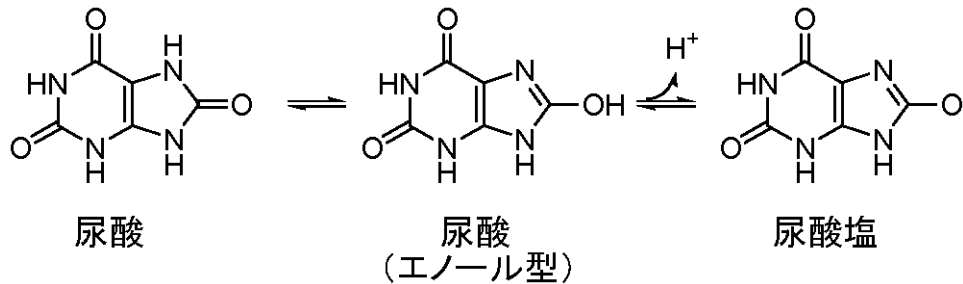


【0193】

40

ある場合には、尿酸のケト体は、生理学的pHでプロトンを失って尿酸塩を形成するエノール体と平衡状態にある。ある場合には、(例えば、血清条件(pH7.40、37)下で)、尿酸の約98%が尿酸ナトリウム塩としてイオン化される。ある場合には、尿酸塩は、強い還元剤及び強力な酸化防止剤である。ヒトでは、血漿の約半分の酸化防止能は、尿酸に由来する。

【化 3 8】



10

【0 1 9 4】

ある場合には、大部分の尿酸は、血液に溶解し、腎臓に移動し、そこで糸球体濾過及び尿細管分泌によって排泄される。ある場合には、尿酸のかかなりの部分が、尿細管によって再吸収される。尿酸輸送系の固有の特徴の1つは、尿細管機能の正味の活動は、尿酸の再吸収であるが、分子がネフロンを通過する間に分泌され且つ再吸収されることである。ある場合には、再吸収は、近位尿細管のS1及びS3セグメントで優位を占め、分泌はS2セグメントで優位を占める。ある場合には、双方向輸送は、尿酸の排泄を増加させるよりもむしろ低下させる尿酸輸送を阻害する薬物をもたらし、治療有用性を損なう。ある場合には、ヒト成人の正常尿酸値(5.1 ± 0.93 mg/dL)は、尿酸溶解度の限界値(37で~7 mg/dL)に近く、これは繊細な生理学的尿酸バランスを作り出す。ある場合には、女性の正常尿酸範囲は、男性の正常尿酸範囲よりも低い約1 mg/dLである。

20

【0 1 9 5】

高尿酸血症

ある場合には、高尿酸血症は、長期にわたって維持される正常血中尿酸値よりも高い尿酸値を特徴とする。ある場合には、上昇した血中尿酸値は、高められた尿酸産生(~10 - 20%)及び/又は尿酸の低下した腎排泄(~80 - 90%)に起因し得る。ある場合には、高尿酸血症の原因として、以下を挙げ得る：

- ・肥満/体重増加
- ・過度のアルコール摂取
- ・過度の食事プリン摂取(甲殻類、魚卵、ホタテ貝、エンドウ豆、レンズ豆、豆類及び赤身肉、特に臓物・脳、腎臓、胃袋、肝臓などの食物)
- ・特定の薬物、例えば低用量アスピリン、利尿薬、ナイアシン、シクロスポリン、ピラジンアミド、エタンブトール、幾つかの高血圧薬並びに幾つかの癌化学療法剤、免疫抑制剤及び細胞毒性薬、
- ・特定の疾患状態、特に高細胞代謝回転率に関連する疾患状態(悪性腫瘍、白血病、リンパ腫又は乾癬)、並びに高血圧症、ヘモグロビン症、溶血性貧血、鎌状赤血球貧血、種々の腎症、骨髄増殖性及びリンパ増殖性疾患、副甲状腺機能亢進症、腎疾患、インスリン耐性及び糖尿病に付随する状態、並びに移植レシピエントにおいて、及び場合により心疾患を含む疾患状態
- ・遺伝的酵素欠損
- ・異常腎機能(例えば、ATP代謝回転の上昇、糸球体の尿酸濾過の低下)
- ・鉛に対する暴露(鉛中毒又は「鉛毒性痛風」)

30

40

【0 1 9 6】

ある場合には、高尿酸血症は、無症状性であり得るが、次の状態：痛風、痛風性関節炎、尿路での尿酸結石(尿結石症)、軟組織での尿酸の沈着(痛風結節)、腎臓での尿酸の沈着(尿酸腎症)、及び場合によっては慢性及び急性腎不全に至る異常腎機能に付随する。

【0 1 9 7】

痛風

50

有病率

痛風の発生は、過去20年にわたって増加しており、米国では年齢20歳以上の人口の2.7%、総計5.1百万人を超える米国成人を襲う。痛風は、女性よりも男性でより一般的であり（男性では3.8%又は3.4百万人に対し、女性では1.6%又は1.7百万人）、典型的には40代及び50代の男性を襲う（しかし、痛風発作は、尿酸値の上昇が見られる思春期後に起こり得る）。1990年～1999年の期間に1000人当たり2.9人から5.2人に痛風の有病率の増加が認められ、増加の大部分は、65歳を超える人であった。痛風発作は、閉経後の女性により一般的である。ある場合には、痛風は、関節炎の最も一般的な形態の1つであり、全ての関節炎の症例の約5%を占める。ある場合には、腎不全及び尿路結石症は、痛風を有する個人の10～18%において生じ、疾患による罹患率及び死亡率の一般的原因である。

10

【0198】

主因

ほとんどの場合、痛風は、高尿酸血症に付随する。ある場合には、痛風を患う個人は、所定の血漿尿酸濃度について痛風でない個人よりも尿酸の排泄が約40%少ない。ある場合には、尿酸値は、飽和点に到達するまで上昇する。ある場合には、飽和点に到達したときに、尿酸結晶の沈殿が生じる。ある場合には、これらの硬い結晶化した沈着物（痛風結節）は、関節及び皮膚で形成され、関節の炎症（関節炎）を引き起こす。ある場合には、沈着物は、関節液（滑液）及び/又は関節表層（滑膜表層）で形成される。これらの沈着物について一般的な領域は、親指、足、足首及び手である（あまり一般的でない領域としては、耳及び目が挙げられる）。ある場合には、冒された関節の周辺の皮膚が、赤くなり、つややかになり、患部は痛みやすく、触ると痛む。ある場合には、痛風発作は、頻度を増す。ある場合には、治療を受けていない急性痛風発作は、永久的な関節損傷及び障害を招く。ある場合には、尿酸の組織沈着は、急性炎症性関節炎、慢性関節炎、腎実質での尿酸結晶の沈着及び尿路結石症を招く。ある場合には、痛風性関節炎の発生は、7～8.9 mg/dLの血清尿酸値を有する個人では5倍増加し、>9 mg/dL（530 μmol/L）の血清尿酸値を有する個人で最大50倍まで増加する。ある場合には、痛風を有する個人は、腎不全及び末期腎疾患（すなわち、「痛風性腎症」）を発症する。ある場合には、痛風性腎症は、尿酸-ナトリウムの骨髄沈着によって促進される慢性間質性腎症を特徴とする。

20

30

【0199】

ある場合には、痛風は、急性単関節炎症性関節炎、関節での尿酸結晶の沈着、腎実質での尿酸結晶の沈着、尿路結石症（尿路での結石の形成）、及び腎結石症（腎臓結石の形成）の疼痛のある発作を含む。ある場合には、続発性痛風が、癌、特に白血病を有する個人、及びその他の血液疾患（例えば、赤血球増加症、骨髄化生など）を有する個人で生じる。

【0200】

症状

ある場合には、痛風の発作は、極めて急速に、頻繁に生じ、最初の発作は夜に起こる。ある場合には、症状として、突然の激しい関節痛及び関節領域の極度の圧痛、関節の腫れ、並びに関節周辺のつややかな赤色又は紫色の皮膚が挙げられる。ある場合には、発作は、不定期に5～10日間続き、症状の発現の間は症状がない。ある場合には、発作は、より頻繁になり、特に疾患が抑制されていない場合には、さらに長く続き得る。ある場合には、症状の発現は、罹患関節を損傷し、凝り、腫れ、限定された動き及び/又は持続する軽度から中程度の疼痛を招く。

40

【0201】

治療

ある場合には、痛風は、尿酸の産生を低下させることによって治療される。ある場合には、痛風は、尿酸の排泄を増加させることによって治療される。ある場合には、痛風は、URAT1、キサンチンオキシダーゼ、キサンチンデヒドロゲナーゼ、キサンチンオキシ

50

ドレダクターゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) 阻害剤、尿酸輸送体 (URAT) 阻害剤、グルコース輸送体 (GLUT) 阻害剤、GLUT-9 阻害剤、溶質キャリアファミリー 2 (促進グルコース輸送体)、メンバー 9 (SLC2A9) 阻害剤、有機陰イオン輸送体 (OAT) 阻害剤、OAT-4 阻害剤、又はこれらの組み合わせによって治療される。一般に、痛風治療の目標は、i) 急性発作の疼痛、腫れ及び期間を減少させること、並びに ii) 将来の発作及び関節損傷を予防することにある。ある場合には、痛風の発作は、治療の組み合わせを使用して首尾よく治療される。ある場合には、痛風は、関節炎の最も治療可能な形態の 1 つである。

【0202】

i) 痛風発作の治療

ある場合には、痛風の急性発作に付随する疼痛及び腫れは、投薬、例えばアセトアミノフェン、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 又はコルヒチンを用いて処置できる。ある場合には、適切な投薬は、痛風を 12 ~ 24 時間以内に抑制し、治療は数日後に停止される。ある場合には、投薬は、休息、液体摂取量の増加、氷パック、患部の挙上及び / 又は保護と組み合わせて使用される。ある場合には、前述の処置は、再発性発作を予防せず、異常尿酸代謝の基礎疾患に影響を及ぼさない。

【0203】

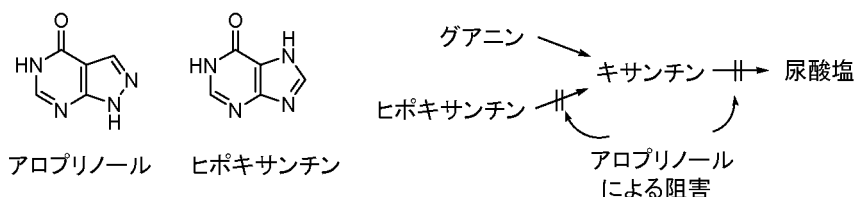
ii) 今後の発作の予防

ある場合には、飽和値よりも下方に血清尿酸値を抑制することが、さらなる痛風発作を予防するための目標である。幾つかの場合には、これは、尿酸の産生を低下させるにことよって (例えば、アロプリノール)、又は尿酸排泄薬 (例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン) を用いて尿酸排泄を増加させることによって達成される。

【0204】

ある場合には、アロプリノールは、尿酸形成を阻害し、血清尿酸値及び尿中尿酸値の両方の低下をもたらし、2 ~ 3 ヶ月後に十分に有効になる。

【化39】



ある場合には、アロプリノールは、ヒポキサンチンの構造類似物質であり (7 位及び 8 位の炭素原子及び窒素原子の転位においてのみ異なる)、キサンチンオキシダーゼ (ヒポキサンチンのキサンチンへの転化、及びキサンチンの尿酸への転化に関与する酵素) の作用を阻害する。ある場合には、アロプリノールは、対応するキサンチン類似物質、アロキサンチン (オキシプリノール) (これもまた、キサンチンオキシダーゼの阻害剤である) に代謝される。ある場合には、アロキサンチンは、キサンチンオキシダーゼの阻害においてより強力であるが、低い経口生体利用性のために、あまり製薬学的に許容されない。ある場合には、過敏性、骨髄抑制、肝炎、及び脈管炎による致命的作用が、アロプリノールに関して報告されている。ある場合には、副作用の発生は、薬物で治療された個人全体の 20 % であり得る。尿酸代謝の障害の治療は、アロプリノールの導入以来の 20 年間、有意に進展していない。

【0205】

ある場合には、尿酸排泄薬 (例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、及びベンズプロマロン) は、尿酸排泄を増加させる。ある場合には、プロベネシドは、尿細管による尿酸分泌の増加を生じ、慢性的に使用すると、尿酸の生体内蓄積を動員する。ある場合には、プロベネシドを用いて治療された個人の 25 ~ 50 % は、 $< 6 \text{ mg/dL}$ の血清尿酸

値の低下を達成することができない。ある場合には、プロベネシドに対する非感受性は、薬物不耐性、同時に起こるサリチル酸塩摂取、及び腎障害に起因する。ある場合には、個人の3分の1は、プロベネシドに対する不耐性を発現する。ある場合には、尿酸排泄薬の投与はまた、尿結石、消化管閉塞、黄疸及び貧血を招く。

【0206】

鉛中毒又は「鉛毒性痛風」

ある場合には、鉛に対する過度の暴露（鉛被毒又は鉛中毒）は、「鉛毒性痛風」、すなわち尿酸の腎排泄の低下を引き起こす尿細管尿酸輸送の鉛阻害に起因する鉛誘導高尿酸血症をもたらす。ある場合には、鉛腎症を患う個人の50%超が、痛風を患う。ある場合には、鉛毒性痛風の急性発作は、足の親指よりも膝でより頻繁に生じる。ある場合には、腎疾患は、原発性痛風よりも鉛毒性痛風でより頻度が高く、より重症である。ある場合には、治療は、鉛に対するさらなる暴露からの個人の遮断、鉛を除去するためのキレート剤の使用、及び急性痛風性関節炎及び高尿酸血症の抑制からなる。ある場合には、鉛毒性痛風は、原発性痛風よりも頻度の低い発作に特徴がある。ある場合には、鉛関連痛風は、閉経前の女性で起こり、非鉛関連痛風においてまれに起こる。

【0207】

レッシュ・ナイハン症候群

ある場合には、レッシュ・ナイハン症候群（LNS又はナイハン症候群）は、生児出生100,000人中の約1人を冒す。ある場合には、LNSは、酵素ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）の遺伝的欠損によって引き起こされる。ある場合には、LNSは、X染色体連鎖劣性疾患である。ある場合には、LNSは、男の赤ん坊の出生時に存在する。ある場合には、この障害は、重篤な痛風、不十分な筋肉制御、及び中程度の精神遅滞を招き、生後1年以内に現れる。ある場合には、この障害はまた、生後2年以内に始まる自傷挙動（例えば、唇及び指を噛む、頭部強打）をもたらす。ある場合には、この障害はまた、関節における痛風様の腫れ、及び重篤な腎障害を引き起こす。ある場合には、この障害は、ハンチントン舞踏病に見られる症状に似た顔を歪める、無意識の身悶え、並びに手足の反復運動を含む神経学的症状を招く。LNSを有する個人の予後は、不十分である。ある場合には、LNSを有し治療を受けていない個人の寿命は、約5年未満である。ある場合には、LNSを有し治療を受けている個人の寿命は、約40歳を超える。

【0208】

高尿酸血症及びその他の疾患

ある場合には、高尿酸血症は、心臓血管疾患（CVD）及び/又は腎疾患を有する個人において認められる。ある場合には、高尿酸血症は、高血圧前症、高血圧症、近位ナトリウム再吸収の上昇、微量アルブミン尿、タンパク質尿、腎疾患、肥満、高トリグリセリド血症、低高密度リポタンパク質コレステロール、高インスリン血症、高レブチン血症、低アディポネクチン血症、末梢、頸動脈及び冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、鬱血性心疾患、脳卒中、腫瘍溶解症候群、内皮機能不全、酸化ストレス、上昇レニン値、上昇エンドセリン値、及び/又は上昇C-反応性タンパク質値を有する個人において認められる。ある場合には、高尿酸血症は、肥満（例えば、中心性肥満）、高血圧症、脂質異常症、及び/又は空腹時グルコース障害を有する個人において認められる。ある場合には、高尿酸血症は、代謝症候群を有する個人において認められる。ある場合には、痛風性関節炎は、急性心筋梗塞の危険性の上昇を示す。幾つかの実施形態において、個人に対する本明細書に記載の化合物の投与は、高尿酸血症に関連した疾患又は病気に付随する臨床事象、例えば、以下に限定されないが、高血圧前症、高血圧症、近位ナトリウム再吸収の上昇、微量アルブミン尿、タンパク質尿、腎臓病、肥満、高トリグリセリド血症、低高密度リポタンパク質コレステロール、高インスリン血症、高レブチン血症、低アディポネクチン血症、末梢、頸動脈及び冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、鬱血性心疾患、脳卒中、腫瘍溶解症候群、内皮機能不全、酸化ストレス、上昇レニン値、上昇エンドセリン値、及び/又は上昇したC-反応性タンパク質値の可能性を低下させるのに有用である。

【0209】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、利尿薬である化合物を用いた治療を必要とする疾病又は病気を患う個人に投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、利尿薬（前記利尿薬は、尿酸の腎滞留を引き起こす）である化合物を用いた治療を必要とする疾病又は病気を患う個人に投与される。幾つかの実施形態において、疾病又は病気は、鬱血性心不全又は本態性高血圧症である。

【0210】

幾つかの実施形態において、個人に対する本明細書に記載の化合物の投与は、運動性の改善又は生活の質の改善に有用である。

【0211】

幾つかの実施形態において、個人に対する本明細書に記載の化合物の投与は、癌治療の副作用を治療するか又は低下させるのに有用である。

10

【0212】

幾つかの実施形態において、個人に対する本明細書に記載の化合物の投与は、シスプラチンの腎毒性を低下させるのに有用である。

【実施例】

【0213】

以下に提供する実施例及び調製は、本発明の化合物及びこのような化合物の調製方法をさらに例証し、例示する。本発明の範囲は、以下の実施例及び調製の範囲によって何ら限定されないことを理解されたい。以下の実施例において、単一の不斉中心を有する分子は、特に明記しない限りは、ラセミ混合物として存在する。2つ又はそれ以上の不斉中心を有する分子は、特に明記しない限りは、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一のエナンチオマー/ジアステレオマーは、当業者に公知の方法で得てもよい。

20

【0214】

I 化学合成

[実施例1A]

(R¹)R²-Ar-SHのアルキル化の一般的な合成手順

ピリジン（10.3ミリモル、1.1当量）とアリアルチオール（9.38ミリモル、1当量）とを、DMSO（50mL）中の2-プロモ酢酸メチル（10.3ミリモル、1.1当量）の溶液に加える。得られる溶液を、室温で2時間攪拌し、酢酸エチル（300mL）で希釈し、水（2×250mL）及び食塩水（100mL）で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製エステルを、THFに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（1N）を加え、得られる混合物を、室温で30分間攪拌する。THFを減圧下で除去し、得られる残留物を、水酸化ナトリウム水溶液（1N）に溶解する。得られる溶液を、HCl水溶液（1N）を加えることによって0でpH2に徐々に酸性にする。得られる懸濁液を、濾過し、単離した固体を水で洗浄し、減圧下で乾燥してアルキル化生成物を得る。

30

【0215】

[実施例1B]

(R¹)R²-Ar-X-CR^{5a}R^{5b}-(CR^{6a}R^{6b})_n-C(O)O⁻M⁺の塩を形成するための一般的な合成手順

40

金属水酸化物水溶液（1M、2.0mL、2.0ミリモル、1当量）を、エタノール（10mL）中の酸（2.0ミリモル、1当量）の溶液に、10で5分間にわたって滴加し、得られる混合物を10でさらに10分間攪拌する。揮発性溶媒を、真空中で除去して乾固して金属塩を得る。

【0216】

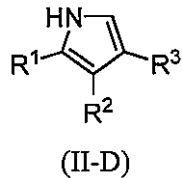
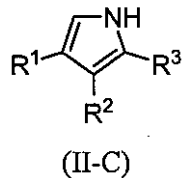
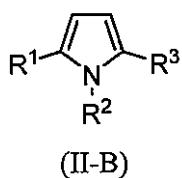
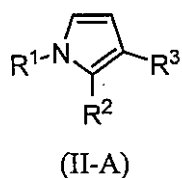
[実施例2]

式(II-A)、(II-B)、(II-C)及び(II-D)の化合物

式(II-A)、(II-B)、(II-C)及び(II-D)の化合物は、式中のArがピロールである式(I)の化合物である：

50

【化 4 0】

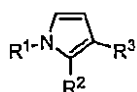


【 0 2 1 7】

[実施例 2 A]

式 (I I - A) :

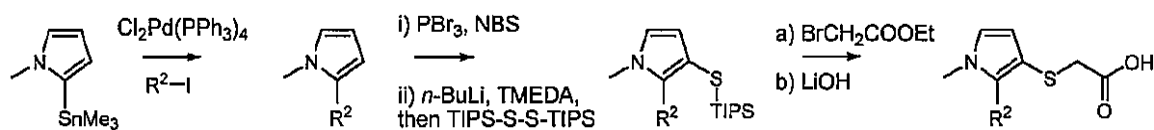
【化 4 1】



10

の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【化 4 2】



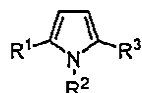
20

【 0 2 1 8】

[実施例 2 B]

式 (I I - B) :

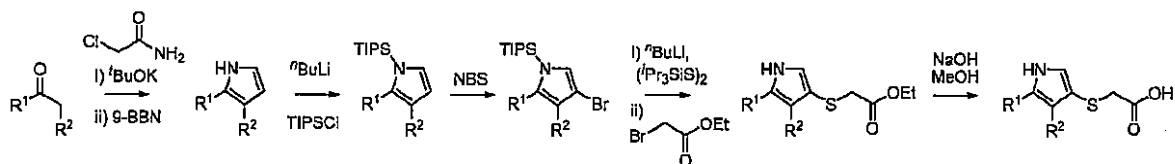
【化 4 3】



30

の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【化 4 4】

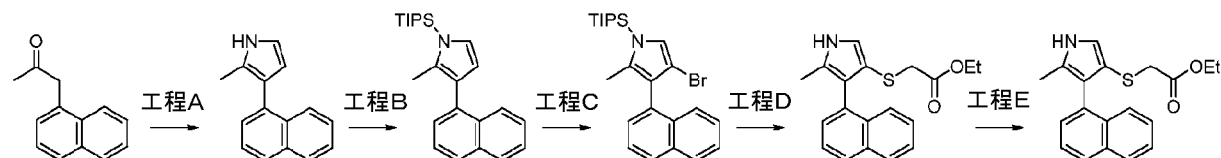


40

[実施例 2 B - 1]

2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸

【化 4 5】



50

【0219】

工程A：2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール

1 - (ナフタレン - 1 - イル) プロパン - 2 - オンを、DMSO中で2 - クロロアセトアミド及びカリウム *tert* - ブトキシドで処理し、公表された手順に従って加熱する。得られるピロリノンを、トルエン中で9 - BBNで、高温で処理することによって還元して(Verniest, et al., Synlett, 2003, 13, 2013 - 2017参照)、2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロールを得る。

【0220】

工程B：2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール

トリイソプロピルシリルクロリドを、THF中のⁿBuLiと2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロールとの混合物に - 78 で加え、得られる混合物を室温まで温める。2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを単離し、必要に応じて精製し、次の工程で使用する。

【0221】

工程C：4 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール

2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを、NBSで処理することによって臭素化し(Bray et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 6317 - 6328又はCarmona et al., J. Org. Chem., 1980, 45(26), 5336 - 5339参照)、4 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを得る。

【0222】

工程D：2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸エチル

4 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを、THF中でⁿBuLi(1当量)とTMEDA(1当量)とで - 78 で1時間処理してリチウム - ハロゲン交換を行い、次いで得られるリチウム化合物を、(ⁱPrSiS)₂(1当量)で、 - 78 から室温で2時間にわたって処理して、チオ誘導体を得る。トルエン/DMF(1/1)中のブロモ酢酸エチル(2.5当量)を0 で加え、次いでTBAF(トルエン中2.5当量)を加え、30分間反応させることによってブロモ酢酸エチルの存在下で保護基を除去して、2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸エチルを得る。

【0223】

工程E：2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸

2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸エチル、水酸化ナトリウム及びメタノールの混合物を、還流下で2時間攪拌する。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去する。水を加え、1N HClで中和し、酢酸エチルで抽出する。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(95%DCM/5%MeOH)で精製して、2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸を得る。

【0224】

[実施例3]

式(III - A)、(III - B)、(III - C)及び(III - D)の化合物

式(III - A)、(III - B)、(III - C)及び(III - D)の化合物は、式中のR¹がHであり及びArがピロールである式(I)の化合物である：

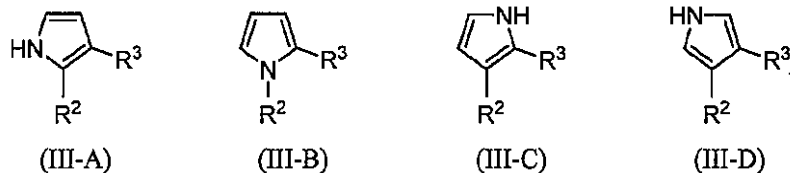
10

20

30

40

【化 4 6】

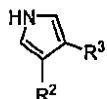


【 0 2 2 5】

[実施例 3 D]

式 (I I I - D) :

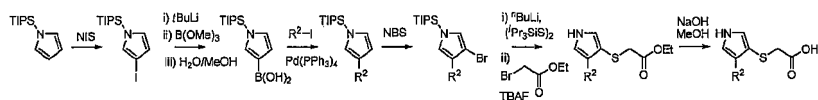
【化 4 7】



10

の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【化 4 8】

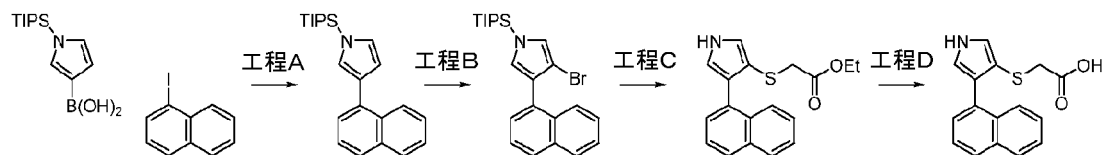


20

[実施例 3 D - 1]

2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸

【化 4 9】



30

【 0 2 2 6】

工程 A : 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール

1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを、N - ヨードスクシンイミドで処理することによって 3 - ヨード - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールにヨウ素化し、次いで THF 中で、- 78 で tert - ブチルリチウムと反応させることによってリチオ種に転化させ、次いでこれをホウ酸トリメチルで処理し、次いで加水分解することによって 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール - 3 - イルボロン酸に転化させる。粗製ボロン酸と 1 - ヨードナフタレンのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)触媒カップリングにより、3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを得る。(さらなる詳細については、Alvarez et al., J. Org. Chem., 1992, 57, 1653 - 1656. 参照)

40

【 0 2 2 7】

工程 B : 3 - ブロモ - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール

3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを、THF 中で PBr₃ (0. 当量) と NBS (1 当量) で、- 78 で 1 時間処理し、次いで室温で 3 時間処理することによって臭素化する。

【 0 2 2 8】

50

工程 C : 2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸エチル

3 - ブロモ - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを、THF 中、nBuLi (1 当量) と TMEDA (1 当量) で、- 78 °C で 1 時間処理してリチウム - ハロゲン交換を行い、次いで得られるリチウム化物を、(iPrSiS)₂ (1 当量) で - 78 °C から室温まで 2 時間にわたって処理して、チオ誘導体を得る。トルエン / DMF (1 / 1) 中のブロモ酢酸エチル (2 . 5 当量) を 0 °C で加え、次いで TBAF (トルエン中 2 . 5 当量) を加え、30 分間反応させることによってブロモ酢酸エチルの存在下で保護基を除去して、3 - ブロモ - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロールを得る。

【 0 2 2 9 】

工程 D : 2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸

2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸エチル、水酸化ナトリウム及びメタノールの混合物を、還流下で 2 時間攪拌する。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去する。水を加え、1 N HCl で中和し、酢酸エチルで抽出する。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (95 % DCM / 5 % MeOH) で精製して、2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イルチオ) 酢酸を得る。

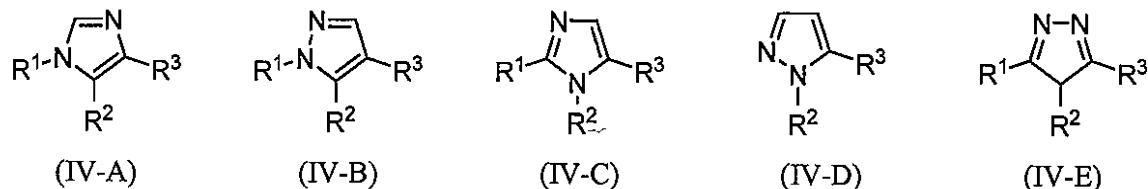
【 0 2 3 0 】

[実施例 4]

式 (IV - A)、(IV - B)、(IV - C)、(IV - D) 及び (IV - E) の化合物

式 (IV - A)、(IV - B)、(IV - C)、(IV - D) 及び (IV - E) の化合物は、式中の Ar がピラゾール又はイミダゾールである式 (I) の化合物である :

【 化 5 0 】

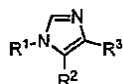


【 0 2 3 1 】

[実施例 4 A]

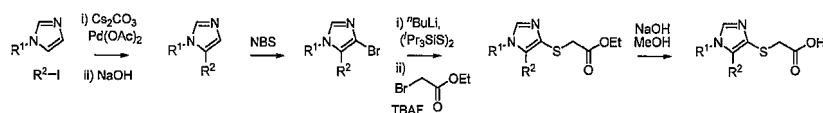
式 (IV - A) :

【 化 5 1 】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる :

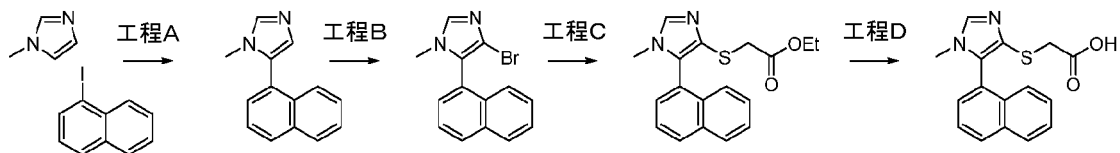
【 化 5 2 】



[実施例 4 A - 1]

2 - (1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イルチオ) 酢酸

【化 5 3】



【 0 2 3 2 】

工程 A : 1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール

1 - メチル - 1 H - イミダゾールと 1 - ヨードナフタレンとを Pd - 触媒反応で連結して、1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾールを形成する (Bellina et al. , Tetrahedron , 2008 , 64 (26) , 6060 - 6072 参照) 。

10

【 0 2 3 3 】

工程 B : 4 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール

1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾールと NBS との反応によって 1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾールを臭素化して、4 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾールを形成する。

20

【 0 2 3 4 】

工程 C : 2 - (1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルチオ) 酢酸エチル

4 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾールを、THF 中、ⁿBuLi (1 当量) と TMEDA (1 当量) で、-78℃ で 1 時間処理してリチウム - ハロゲン交換を行い、次いで得られるリチウム化合物を (ⁱPrSiS)₂ (1 当量) で -78℃ から室温まで 2 時間にわたって処理して、2 - (1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルチオ) 酢酸エチルを得る。

【 0 2 3 5 】

工程 D : 2 - (1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルチオ) 酢酸

30

2 - (1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルチオ) 酢酸エチル、水酸化ナトリウム及びメタノールの混合物を、還流下で 2 時間攪拌する。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去する。水を加え、1 N HCl で中和し、酢酸エチルで抽出する。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (95 % DCM / 5 % MeOH) で精製して、2 - (1 - メチル - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルチオ) 酢酸を得る。

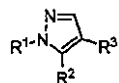
【 0 2 3 6 】

[実施例 4 B]

式 (IV - B) :

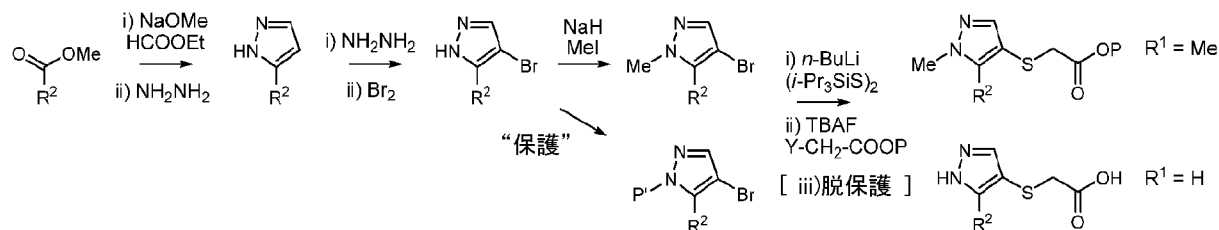
40

【化 5 4】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【化 5 5】



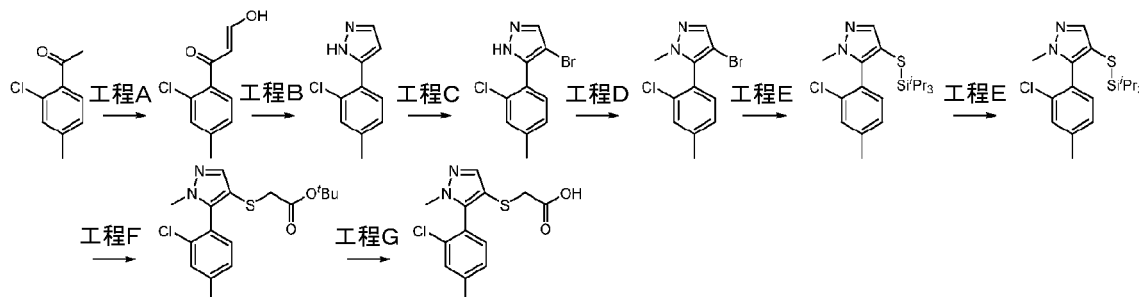
【 0 2 3 7 】

[実施例 4 B - 1]

2 - (5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルチオ) 酢酸

2 - (5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルチオ) 酢酸を、以下に概説する前述の手順 (米国特許出願公開第 U S 2 0 0 5 / 0 2 8 2 9 0 7 号明細書参照) に従って調製する。

【化 5 6】



【 0 2 3 8 】

工程 A : 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパ - 2 - エン - 1 - オン

THF (1 8 m L) 中のナトリウムメトキシド (3 8 4 m g 、 7 . 1 2 ミリモル) の懸濁液に、ギ酸エチル (5 7 4 . 9 μ L 、 7 . 1 2 ミリモル) を室温に加え、次いで THF (6 . 0 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - メチルアセトフェノン (1 . 0 0 g 、 5 . 9 3 ミリモル) の溶液を加える。この反応混合物を、室温で 1 6 時間攪拌し、次いで水酸化ナトリウム水溶液 (1 N 、 6 0 m L) を加える。水性相を、エーテルで洗浄し (2 × 2 m L) 、有機抽出液を廃棄する。水性相を、HCl 水溶液 (1 N 、 6 5 m L) で酸性にし、次いでエーテルで抽出する (3 × 4 0 m L) 。一緒にした有機抽出液を、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパ - 2 - エン - 1 - オンを得る。

【 0 2 3 9 】

工程 B : 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール

ヒドラジン水和物 (1 9 3 . 2 μ L 、 6 . 2 0 ミリモル) を、エタノール (1 5 . 0 m L) 中の 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパ - 2 - エン - 1 - オン (1 . 1 1 g 、 5 . 6 4 ミリモル) の冷却 (0) 溶液に滴加する。次いで、冷却浴を取り除き、反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。得られる混合物を減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタン (1 5 0 m L) に希釈する。得られる溶液を、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) で精製して 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾールを得る。

【 0 2 4 0 】

工程 C : 4 - ブロモ - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール

ジクロロメタン (1 0 m L) 中の臭素 (1 9 8 μ L 、 3 . 8 3 ミリモル) の溶液を、ジクロロメタン (2 0 m L) 中の 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール

10

20

30

40

50

ール (6 7 1 m g、3 . 4 8 ミリモル) の溶液に滴加し、室温で 1 時間攪拌する。得られる混合物をジクロロメタン (6 0 m L) で希釈し、得られる溶液を水、飽和 NaHCO_3 水溶液及び食塩水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) で精製して、4 - ブロモ - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾールを得る。

【 0 2 4 1 】

工程 D : 4 - ブロモ - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

水素化ナトリウム (油中 6 0 %、5 9 . 9 m g、1 . 5 0 ミリモル) を、DMF (5 m L) 中の 4 - ブロモ - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール (3 6 9 . 6 m g、1 . 3 6 ミリモル) の冷却 (0) 溶液に加え、0 で 3 0 分間攪拌する。ヨウ化メチル (9 3 . 2 μ L、1 . 5 0 ミリモル) を加え、得られる混合物を室温に温め、1 時間攪拌する。反応混合物を、酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) で精製して 4 - ブロモ - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを得る。

【 0 2 4 2 】

工程 E : 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルチオ) - 1 H - ピラゾール

n - B u L i のヘキサン溶液 (2 . 5 M、1 1 5 . 6 μ L、2 8 8 . 9 μ モル) を、THF (4 m L) 中の 4 - ブロモ - 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (7 5 . 0 m g、2 6 2 μ モル) の冷却 (- 7 8) 溶液に加える。1 5 分後に、THF (1 m L) 中の (i P r ₃ S i S)₂ (1 9 9 . 0 m g、5 2 5 . 3 μ モル) の溶液を、カニューレにより反応混合物に - 7 8 で加える。反応混合物を 1 5 分間攪拌し、冷却浴を取り除き、溶液をさらに 3 時間攪拌する。ジクロロメタン (5 0 m L) を加え、得られる混合物を、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルチオ) - 1 H - ピラゾールを得る。

【 0 2 4 3 】

工程 F : 2 - (5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルチオ) 酢酸 t e r t - ブチル

T B A F (THF 中 1 . 0 M、2 9 4 μ L、2 9 4 μ モル) を、DMF (3 m L) 中の 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルチオ) - 1 H - ピラゾール (4 6 . 4 m g、1 1 7 μ モル) とプロモ酢酸 t e r t - ブチル (4 3 . 4 μ L、2 9 4 μ モル) との溶液に加え、3 0 分間攪拌する。反応混合物を、水 (1 0 m L) で急冷し、酢酸エチル (6 0 m L) で希釈する。有機相を、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) で精製して、5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルチオ) - 1 H - ピラゾールを得る。

【 0 2 4 4 】

工程 G : 2 - (5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルチオ) 酢酸

トリフルオロ酢酸 (T F A、1 . 0 m L、1 3 . 0 ミリモル) を、ジクロロメタン (2 m L) 中の 5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - (トリイソプロピルシリルチオ) - 1 H - ピラゾール (3 4 . 8 m g、9 8 . 6 μ モル) の溶液に室温で滴加し、8 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を RP - H P L C で精製して 2 - (5 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルチオ) 酢酸を得る。

10

20

30

40

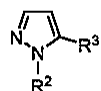
50

【 0 2 4 5 】

[実施例 4 D] :

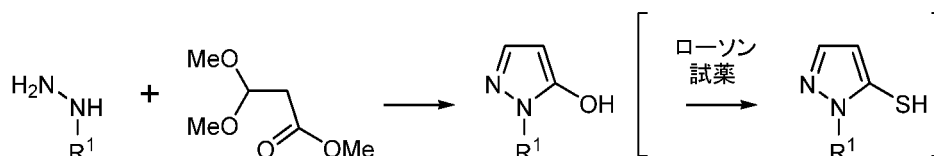
式 (I V - D) :

【 化 5 7 】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【 化 5 8 】

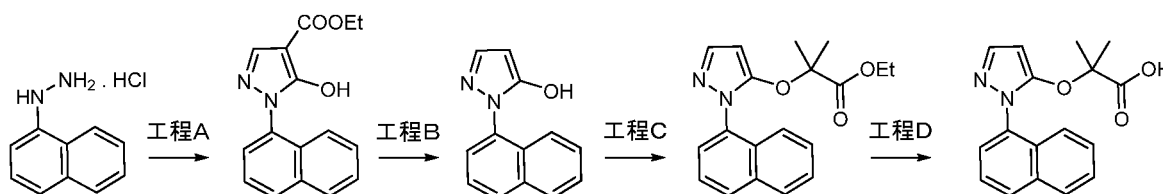


10

[実施例 4 D - 1]

2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルオキシ) プロパン酸

【 化 5 9 】



20

【 0 2 4 6 】

工程 A : 5 - ヒドロキシ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

水 (3 0 m L) 中のナフタレン - 1 - イルヒドラジン塩酸塩 (1 g 、 5 . 1 ミリモル) と炭酸カリウム (1 . 4 g 、 1 0 . 3 ミリモル) との混合物に、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (1 . 1 g 、 5 . 1 ミリモル) を室温で加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、次いで酢酸エチルで抽出した。水性層を 1 N H C l で p H 2 に酸性にし、次いで再度酢酸エチルで抽出した。この有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して 5 - ヒドロキシ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを固体として得た。

30

【 0 2 4 7 】

工程 B : 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール

5 - ヒドロキシ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (4 8 0 m g 、 1 . 8 ミリモル) 、 水酸化カリウム水溶液 (3 5 % 、 2 . 2 m L 、 1 3 . 5 ミリモル) 及びメタノール (5 m L) の混合物を、 2 4 時間加熱還流した。次いで、反応混合物を 0 に冷却し、濃 H C l で p H 2 に酸性にし、さらに 1 2 時間還流して脱炭酸を完結させた。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を、水に溶解し、酢酸エチルで抽出し、有機層を、水洗し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取 T L C (9 5 % ジクロロメタン / 5 % メタノール) で精製して 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オールを得た。

40

【 0 2 4 8 】

工程 C : 2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルオキシ) プロパン酸エチル

D M F (3 m L) 中の 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール

50

(250 mg、1.2ミリモル)、プロモイソ酪酸エチル(0.2 mL、1.3ミリモル)及び炭酸カリウム(318 mg、1.3ミリモル)の混合物を、室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー(95%ジクロロメタン/5%メタノール)で精製して、2-メチル-2-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イルオキシ)プロパン酸エチルを固体として得た。

【0249】

工程D：2-メチル-2-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イルオキシ)プロパン酸

2-メチル-2-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イルオキシ)プロパン酸エチル(80 mg、0.25ミリモル)、水酸化ナトリウム水溶液(10%、5 mL)及びメタノール(5 mL)の混合物を、還流下で2時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去した。水を加え、1N HClで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー(95%ジクロロメタン/5%メタノール)で精製して、2-メチル-2-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イルオキシ)プロパン酸を固体として得た。

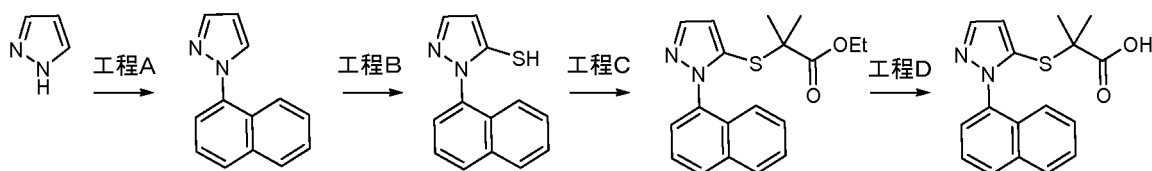
【0250】

¹H NMR(DMSO-d₆、400 MHz)：13.4(s、1H)、8.09(m、2H)、7.65(m、6H)、5.78(d、1H)、1.37(s、6H)

[実施例4D-2]

2-メチル-2-(1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イルチオ)プロパン酸

【化60】



【0251】

工程A：1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール

DMF(5 mL)中の1H-ピラゾール(300 mg、4.4ミリモル)、ヨードナフタレン(1.1 g、4.4ミリモル)、ヨウ化銅(I)(126 mg、0.66ミリモル)、CS₂CO₃(2.15 g、6.6ミリモル)の混合物を、排気し、窒素を2回満たした。次いで、反応物を、室温で30分間攪拌し、次いで120℃で2日間攪拌した。次いで、反応混合物を、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、シリカゲルで濾過し、濃縮して1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾールを純粋な固体として得た(800 mg、93%)。

【0252】

工程B：1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-チオール

THF(7 mL)中の1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール(796 mg、4.1ミリモル)の溶液に、-78℃で、n-BuLi(1.6Mヘキサン、2.8 mL、4.5ミリモル)を加え、混合物を-78℃で30分間攪拌した。次いで、硫黄(145 mg、4.5ミリモル)を加え、得られた混合物を室温に温め、0℃で7時間攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及び10%水性HClを加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を5%炭酸カリウム水溶液で抽出し、水性層を10%HClで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-チオールを固体として得た。

【0253】

10

20

30

40

50

工程 C : 2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸エチル

DMF (3 mL) 中の 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - チオール (120 mg、0.53 ミリモル)、プロモイソ酪酸エチル (0.09 mL、0.58 ミリモル) 及び炭酸カリウム (81 mg、0.58 ミリモル) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (95 % ジクロロメタン / 5 % アセトン) で精製して、2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸エチルを固体として得た (124 mg、69 %)。

【 0254 】

工程 D : 2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸

2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸エチル (124 mg、0.36 ミリモル)、水酸化ナトリウム水溶液 (10 %、5 mL) 及びメタノール (5 mL) の混合物を、還流下で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去した。水を加え、1 N HCl で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (95 % ジクロロメタン / 5 % メタノール) で精製して、2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸を固体として得た。

【 0255 】

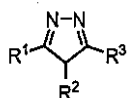
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 、400 MHz) : 13.2 (s、1 H)、8.14 (m、2 H)、7.91 (s、1 H)、7.69 (m、4 H)、7.09 (d、 $J = 8.3$ Hz、1 H)、6.79 (s、1 H)、1.21 (s、6 H)

【 0256 】

[実施例 4 E]

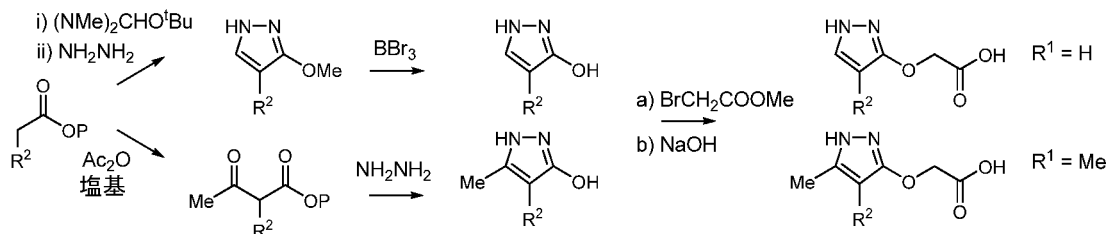
式 (IV - E) :

【 化 6 1 】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる :

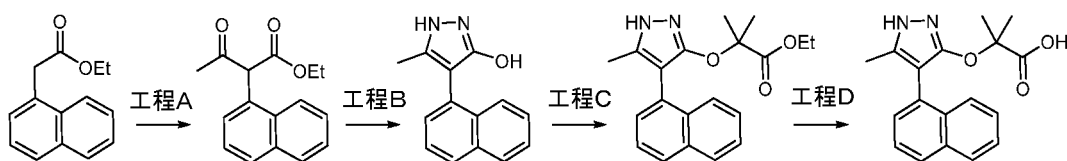
【 化 6 2 】



[実施例 4 E - 1]

2 - メチル - 2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) プロパン酸

【 化 6 3 】



10

20

30

40

50

【0257】

工程A：2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 - オキシブタン酸エチル

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 2 - (ナフタレン - 1 - イル) 酢酸エチル (1 g、4.7 ミリモル) の溶液に、-78 で、LiHMDS (1 M THF、9.4 mL、9.4 ミリモル) を加え、この反応混合物を -78 で 1 時間攪拌した。次いで、無水酢酸 (0.54 mL、5.64 ミリモル) を滴加し、反応物を室温まで温め、30 分間攪拌した。反応混合物に HCl 水溶液 (1 N、25 mL) を加え、次いで酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して化合物 2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 - オキシブタン酸エチルを淡黄色油状物として得、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0258】

工程B：5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - オール

エタノール (3 mL) 中の 2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 - オキシブタン酸エチル (500 mg、1.95 ミリモル) とヒドラジン水和物 (0.122 mL、3.9 ミリモル) との混合物を、還流下で 2 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、室温に冷却し、濃縮して、化合物メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - オールを放置すると固化する油状物として得た (400 mg、91%)。粗生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0259】

工程C：2 - メチル - 2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) プロパン酸エチル

DMF (3 mL) 中の 5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - オール (200 mg、0.89 ミリモル)、プロモイソ酪酸エチル (0.14 mL、0.89 ミリモル) 及び炭酸カリウム (136 mg、0.98 ミリモル) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (95% ジクロロメタン / 5% メタノール) で精製して、化合物 2 - メチル - 2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) プロパン酸エチルを固体として得た。

【0260】

工程D：2 - メチル - 2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) プロパン酸

2 - メチル - 2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) プロパン酸エチル (60 mg、0.18 ミリモル)、水酸化ナトリウム水溶液 (10%、5 mL) 及びメタノール (5 mL) の混合物を、還流下で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去した。水を加え、HCl 水溶液 (1 N) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (95% ジクロロメタン / 5% メタノール) で精製して、化合物 2 - メチル - 2 - (5 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) プロパン酸を固体として得た (40 mg、71%)。

【0261】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 、400 MHz) : 13.0 (s、1 H)、12.2 (s、1 H)、8.3 (d、 $J = 8.0$ Hz、1 H)、7.90 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、7.82 (d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、7.5 (m、4 H)、2.0 (s、3 H)、1.37 (s、6 H)

【0262】

[実施例5]

式 (V - A) 及び (V - B) の化合物

式 (V - A) 及び (V - B) の化合物は、式中の Ar がトリアゾールである式 (I) の化合物である：

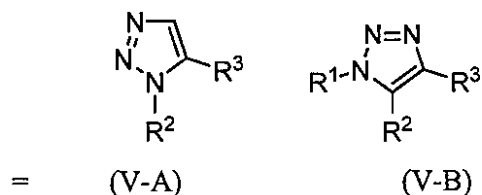
10

20

30

40

【化 6 4】

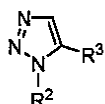


【 0 2 6 3】

[実施例 5 A]

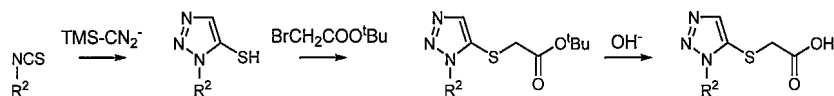
式 (V - A) :

【化 6 5】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【化 6 6】



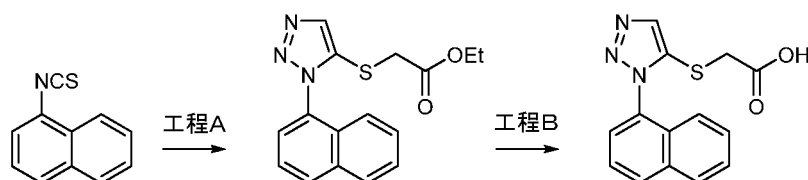
【 0 2 6 4】

R² - イソシアネートを、トリメチルシリルジアゾメタン陰イオンと反応させて、1 - R¹ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - チオールを形成し、これをプロモ酢酸エチルでアルキル化し、これをエステルの加水分解によって脱保護して所望のトリアゾールを得てもよい。

[実施例 5 A - 1]

2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (トリメチルシリル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸

【化 6 7】



【 0 2 6 5】

工程 A :

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (トリメチルシリル) ジアゾメタンのヘキサン溶液 (2 M、1.74 mL、3.5 ミリモル) に、-78 で n - BuLi を滴加し、得られた混合物を -78 で 1 時間攪拌した。THF (4 mL) 中のイソチオシアナトベンゼン (500 mg、2.9 ミリモル) を加え、得られた混合物を -78 で 1 時間攪拌した。プロモ酢酸エチル (484 mg、2.9 ミリモル) を加え、得られた混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次いで 0 でさらに 30 分間攪拌した。反応物に氷水を加え、混合物をエーテルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (トリメチルシリル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸エチルを黄色油状物として得、これはさらに精製することなく次の工程で使用した (1 g、89%)。

【 0 2 6 6】

10

20

30

40

50

工程 B :

化合物 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (トリメチルシリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸エチル (1 g 、 2 . 6 ミリモル) 、 水酸化ナトリウム水溶液 (10 % 、 12 mL) 及びメタノール (20 mL) の混合物を、還流下で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、濃縮して容量を減少させた。水を加え、反応物を HCl 水溶液 (1 N) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (トリメチルシリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸を固体として得た。

【 0 2 6 7 】

10

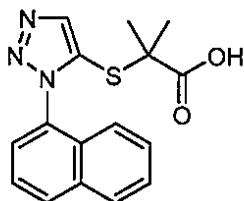
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 、 400 MHz) : 13.1 (s 、 1 H) 、 8.22 (d 、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 8.18 (d 、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 8.11 (s 、 1 H) 、 7.78 (m 、 2 H) 、 7.68 (m 、 1 H) 、 7.62 (m 、 1 H) 、 7.13 (d 、 $J = 8.04$ 、 1 H) 、 3.80 (s 、 2 H)

[実施例 5 A - 2]

2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸

【 化 6 8 】

20



【 0 2 6 8 】

2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸は、2 - プロモ酢酸に代えて 2 - プロモ - 2 - メチルプロパン酸を使用して実施例 5 A - 1 に記載した手順と同じ手順に従って調製した。

【 0 2 6 9 】

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 、 400 MHz) : 13.1 (s 、 1 H) 、 8.26 (d 、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 8.2 (s 、 1 H) 、 8.16 (d 、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7.78 (m 、 2 H) 、 7.68 (m 、 1 H) 、 7.62 (m 、 1 H) 、 7.03 (d 、 $J = 8.04$ 、 1 H) 、 1.27 (s 、 6 H)

【 0 2 7 0 】

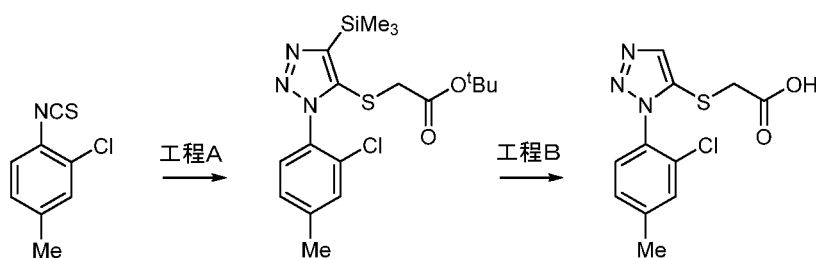
[実施例 5 A - 3]

2 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸

2 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸を、以下に概説するスキームに従って調製する。

40

【 化 6 9 】



【 0 2 7 1 】

50

工程 A :

n - BuLi のヘキサン溶液 (2 . 5 M、5 . 23 mL、13 . 07 ミリモル) を、THF (50 mL) 中の (トリメチルシリル) ジアゾメタンの冷却 (- 78) 溶液 (ヘキサン中 2 . 0 M、6 . 53 mL、13 . 07 ミリモル) に滴加する。20 分後に、THF (15 mL) 中の 2 - クロロ - 1 - イソチオシアナト - 4 - メチルベンゼン (2 . 0 g、10 . 89 ミリモル) の溶液を滴加し、反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌する。次いで、プロモ酢酸 tert - ブチル (1 . 93 mL、13 . 07 ミリモル) を加え、得られる混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、次いで 0 でさらに 30 分間攪拌する。氷水 (50 mL) とエーテル (300 mL) を加え、混合物を、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン 95 / 5) で精製して、2 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (トリメチルシリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸 tert - ブチルを得る。

10

【 0 2 7 2 】

工程 B :

メタノール (25 mL) 中の 2 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (トリメチルシリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸 tert - ブチル (1 . 0 g、2 . 43 ミリモル) と KOH 水溶液 (10 %、12 . 5 mL) の混合物を、2 時間加熱還流する。メタノールを減圧下で除去し、得られた混合物を HCl 水溶液 (1 N) で中和する。水性相をエーテルで抽出し (2 x 10 mL)、一緒にした有機抽出液を、食塩で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して 2 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸を得る。

20

【 0 2 7 3 】

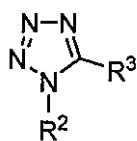
[実施例 6]

式 (VI) の化合物

式 (VI) の化合物は、式中の R¹ が H であり及び Ar が トリアゾール である式 (I) の化合物である :

【 化 7 0 】

30

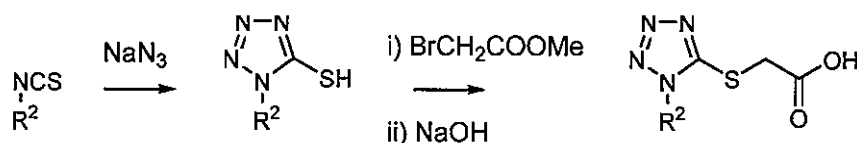


(VI)

【 0 2 7 4 】

式 (VI) の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる :

【 化 7 1 】



40

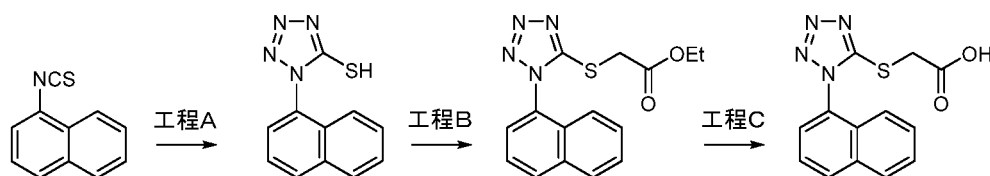
【 0 2 7 5 】

[実施例 6 - 1]

2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) 酢酸

2 - { { 1 - (1 - (ナフタレニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル } チオ } 酢酸は、以下に記載のようにして調製できる。

【化 7 2】



【 0 2 7 6 】

工程 A : 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - チオール

エタノール (1 5 0 m L) 中の 1 - ナフタレニルイソチオシアネート (5 0 0 m g 、 2 . 7 ミリモル) の溶液に、アジ化ナトリウム (2 . 8 g 、 4 3 ミリモル) を加え、得られた混合物を 7 9 に 2 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、H C l 水溶液 (1 2 N 、 1 . 5 m L) を加え、この混合物を濃縮した。得られた残留物を、酢酸エチルで希釈し、Na O H 水溶液 (1 N) で抽出し、水性層を、沈殿物が形成されるまで H C l 水溶液 (1 2 N) で酸性にした。沈殿物を収集し、さらに精製することなく次の工程で使した (5 2 0 m g 、 収率 8 5 %) 。

10

【 0 2 7 7 】

工程 B : 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) 酢酸エチル

D M F (3 m L) 中の 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - チオール (2 3 5 m g 、 1 . 0 3 ミリモル) 、プロモ酢酸エチル (1 8 9 m g 、 1 . 1 3 ミリモル) 及び炭酸カリウム (1 7 1 m g 、 1 . 2 4 ミリモル) の混合物を、室温で 1 6 時間撹拌した。次いで、反応混合物に水を加え、形成された沈殿物を収集して、2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) 酢酸エチルを固体として得た (3 0 6 m g 、 9 4 %) 。

20

【 0 2 7 8 】

工程 C : 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) 酢酸

2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) 酢酸エチル (2 6 9 m g 、 0 . 8 6 ミリモル) 、水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 % 、 5 m L) 及びメタノール (1 0 m L) の混合物を、還流下で 2 時間撹拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去した。水を加え、H C l 水溶液 (1 N) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (9 5 % ジクロロメタン / 5 % メタノール) で精製して、化合物 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) 酢酸を固体として得た。

30

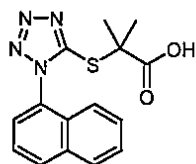
【 0 2 7 9 】

¹ H N M R (D M S O - d ₆ 、 4 0 0 M H z) : 1 3 . 1 (s 、 1 H) 、 8 . 4 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H) 、 8 . 2 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 9 (m 、 4 H) 、 7 . 5 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 1 H) 、 4 . 3 (s 、 2 H)

[実施例 6 - 2] : 2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸

40

【化 7 3】



【 0 2 8 0 】

2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチ

50

オ) プロパン酸は、2 - プロモ酢酸に代えて2 - プロモ - 2 - メチルプロパン酸を使用して実施例 6 - 1 に記載した手順と同じ手順に従って調製した。

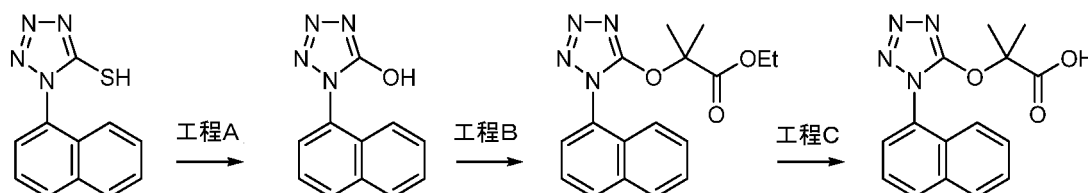
【0281】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.1 (s, 1H)、8.4 (d、 $J = 8.04$ Hz、1H)、8.2 (d、 $J = 8.04$ Hz、1H)、7.9 (m、4H)、7.1 (d、 $J = 8.3$ Hz、1H)、1.7 (s、6H)

[実施例 6 - 3]

2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸

【化 7 4】



10

【0282】

工程 A : 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - オール

水 (0.5 mL) 中の水酸化ナトリウム (114 mg、2.9 ミリモル) の混合物に、1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - チオール (490 mg、2.2 ミリモル) とエタノール (5 mL) とを加えた。次いで、反応混合物を 0 に冷却し、プロピレンオキシド (168 mg、2.9 ミリモル) を滴加し、得られた混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで室温で 5 時間攪拌した。この混合物を溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水性層を、HCl 水溶液 (1 N) で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して純 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - オールを得た (420 mg、90%)。

20

【0283】

工程 B : 2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルオキシ) プロパン酸エチル

DMF (3 mL) 中の 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - オール (200 mg、0.54 ミリモル)、プロモイソ酪酸エチル (0.16 mL、1.04 ミリモル) 及び炭酸カリウム (160 mg、1.12 ミリモル) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (95% ジクロロメタン / 5% メタノール) で精製して、2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルオキシ) プロパン酸エチルを得た。

30

【0284】

工程 C : 2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸

2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルオキシ) プロパン酸エチル (39 mg、0.12 ミリモル)、水酸化ナトリウム水溶液 (10%、5 mL) 及びメタノール (5 mL) の混合物を、還流下で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去した。水を加え、HCl 水溶液 (1 N) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (95% ジクロロメタン / 5% メタノール) で精製して、2 - メチル - 2 - (1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) プロパン酸を固体として得た (19 mg、55%)。

40

【0285】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.0 (s, 1H)、8.24 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、8.14 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、7.8 (m、5

50

H)、7.1 (d、J = 8.3 Hz、1H)、1.89 (s、6H)

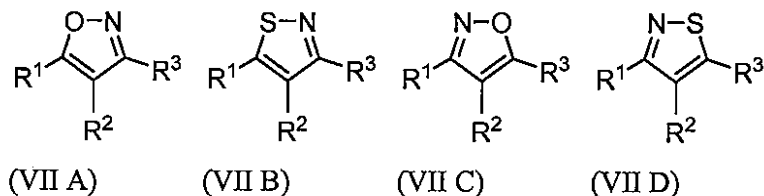
【0286】

[実施例7]

式(VII-A)、(VII-B)、(VII-C)及び(VII-D)の化合物

式(VII-A)、(VII-B)、(VII-C)及び(VII-D)の化合物は、
式中のArがオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールである式
(I)の化合物である：

【化75】



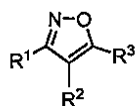
10

【0287】

[実施例7C]

式(VII-C)

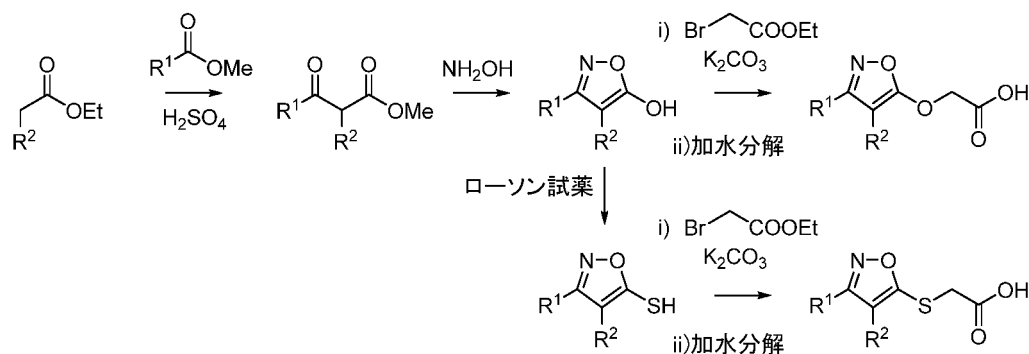
【化76】



20

の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【化77】

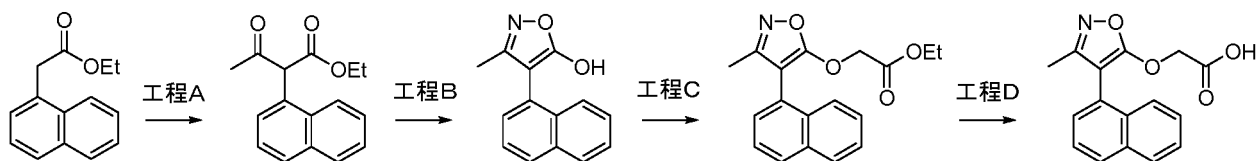


30

[実施例7C-1]

2-(3-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)イソオキサゾール-5-イルオキシ)
酢酸

【化78】



40

【0288】

工程A：2-(ナフタレン-1-イル)-3-オキソブタン酸エチル

酢酸エチル(1当量)と金属ナトリウム(0.5当量)を、2-(ナフタレン-1-イル)
酢酸エチル(1当量)に加え、この混合物を攪拌しながら、金属ナトリウムが完全に

50

溶解するまで加熱還流する。金属ナトリウムが溶解した際に、乾燥ジエチルエーテルを加え、得られる溶液を一夜還流する。冷却後に、溶媒を減圧下で除去し、得られる残留物を、硫酸（１５％、５０ｍＬ）で酸性にする。得られる溶液を、エーテルで抽出し、エーテル層を乾燥し（無水硫酸ナトリウム）、濃縮して２－（ナフタレン－１－イル）－３－オキソブタン酸エチルを得る。

【０２８９】

工程Ｂ：３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－オール

２－（ナフタレン－１－イル）－３－オキソブタン酸エチルを、メタノールとヒドロキシシルアミン塩酸塩（９７％）とに加え、この混合物を攪拌しながら６８時間還流し、次いで冷却する。水を加え、得られる溶液をジエチルエーテルで抽出し、エーテル層を炭酸水素ナトリウム水溶液（８％）で抽出する。水性層を、ＨＣｌ水溶液（３６％）でｐＨ２に酸性にし、エーテルで抽出し、エーテル層を乾燥し（無水硫酸ナトリウム）、濃縮して３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－オールを得る。

10

【０２９０】

工程Ｃ：２－（３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－イルオキシ）酢酸エチル

ＤＭＦ中の３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－オール（１当量）、２－プロモ酢酸エチル（２当量）及び炭酸カリウム（２当量）の混合物を、室温で１６時間攪拌する。水を加え、得られる混合物を、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。分取薄層クロマトグラフィー（９５％ジクロロメタン／５％メタノール）で精製して、２－（３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－イルオキシ）酢酸エチルを得る。

20

【０２９１】

工程Ｄ：２－（３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－イルオキシ）酢酸

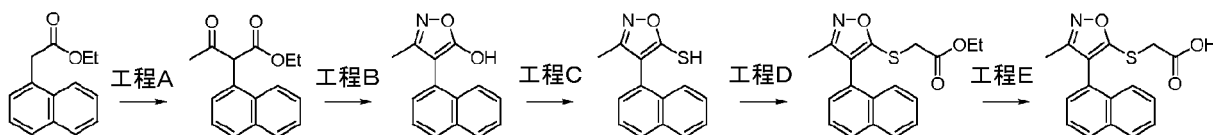
２－（３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－イルオキシ）酢酸エチル、水酸化ナトリウム水溶液（１０％）及びメタノールの混合物を、還流下で２時間攪拌し、冷却し、メタノールを除去する。水を加え、ＨＣｌ水溶液（１Ｎ）で中和し、酢酸エチルで抽出する。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。分取薄層クロマトグラフィー（９５％ジクロロメタン／５％メタノール）で精製して、２－（３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－イルオキシ）酢酸を得る。

30

[実施例 ７Ｃ－２]

２－（３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－イルチオ）酢酸

【化 ７ ９】



40

【０２９２】

工程Ａ及びＢ：３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－オール

工程Ａ及びＢを、本明細書、例えば７Ｃ－１に記載のように行い、３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－オールを得る。

【０２９３】

工程Ｃ：３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－チオール

トルエン中の３－メチル－４－（ナフタレン－１－イル）イソオキサゾール－５－オール

50

ルとローソン試薬の混合物を、4時間加熱還流する。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、95：5）で精製して3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール-5-チオールを得る。

【0294】

工程D：2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール-5-イルチオ）酢酸エチル

DMF中の3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール-5-チオール（1当量）、2-ブロモ酢酸エチル（2当量）及び炭酸カリウム（2当量）の混合物を、室温で16時間攪拌する。水を加え、得られる混合物を、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。分取薄層クロマトグラフィー（95%ジクロロメタン/5%メタノール）で精製して、2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール-5-イルチオ）酢酸エチルを得る。

10

【0295】

工程E：2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール-5-イルチオ）酢酸

2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール-5-イルチオ）酢酸エチル、水酸化ナトリウム水溶液（10%）及びメタノールの混合物を、還流下で2時間攪拌し、冷却し、メタノールを除去する。水を加え、HCl水溶液（1N）で中和し、酢酸エチルで抽出する。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。分取薄層クロマトグラフィー（95%ジクロロメタン/5%メタノール）で精製して、2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール-5-イルチオ）酢酸を得る。

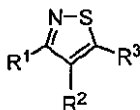
20

【0296】

[実施例7D]

式(VII-D)

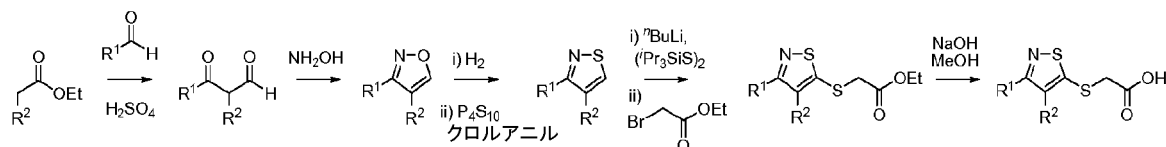
【化80】



30

の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

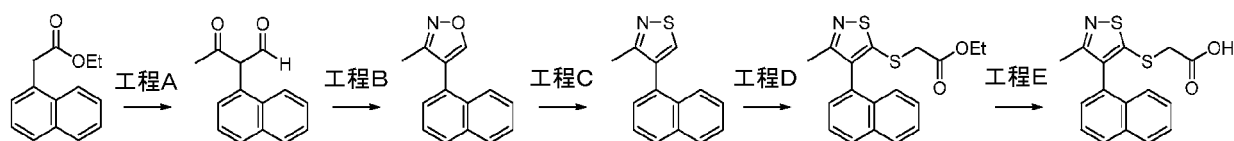
【化81】



[実施例7D-1]

2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾール-5-イルチオ）酢酸

【化82】



40

【0297】

工程A：2-（ナフタレン-1-イル）-3-オキソブタナール

ギ酸エチル（1当量）と金属ナトリウム（0.5当量）を、2-（ナフタレン-1-イル）酢酸エチル（1当量）に加え、これらの混合物を攪拌しながら、金属ナトリウムが完

50

全に溶解するまで加熱還流する。金属ナトリウムが溶解した際に、乾燥ジエチルエーテルを加え、得られる溶液を一夜還流する。冷却後に、溶媒を減圧下で除去し、得られる残留物を、硫酸（15%、50 mL）で酸性にする。得られる溶液を、エーテルで抽出し、エーテル層を乾燥し（無水硫酸ナトリウム）、濃縮して2-（ナフタレン-1-イル）-3-オキシブタナールを得る。

【0298】

工程B：3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾール

2-（ナフタレン-1-イル）-3-オキシブタナールを、メタノールとヒドロキシルアミン塩酸塩（97%）とに加え、これらの混合物を攪拌しながら68時間還流し、次いで冷却する。水を加え、得られる溶液をジエチルエーテルで抽出し、エーテル層を、炭酸水素ナトリウム水溶液（8%）で抽出する。水性層を、HCl水溶液（36%）でpH2に酸性にし、エーテルで抽出し、エーテル層を乾燥し（無水硫酸ナトリウム）、濃縮して3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾールを得る。

10

【0299】

工程C：3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾール

3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソオキサゾールを、ラネーニッケルで処理することによって還元し、得られるエナミノケトン、五硫化リンとクロラニルで処理して3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾールを得る（McGregor et al., Tetrahedron, 1969, 25(2), 389-395 参照）。

20

【0300】

工程D：2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾール-5-イルチオ）酢酸エチル

3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾールを、THF中PBr₃（0.1当量）及びNBS（1当量）で、-78℃で1時間処理し、次いで室温で3時間処理することによって臭素化する。ⁿBuLi（1当量）及びTMEDA（1当量）で、THF中-78℃で1時間処理してリチウム-ハロゲン交換を行い、次いでリチウム化合物をTIPS-S-S-TIPS（1当量）で、-78℃から室温で2時間にわたって処理してチオ誘導体を得る。トルエン/DMF（1/1）中のプロモ酢酸エチル（2.5当量）を0℃で加え、次いでTBAF（トルエン中2.5当量）を加え、30分間反応させることによってプロモ酢酸エチルの存在下で保護基を除去して、2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾール-5-イルチオ）酢酸エチルを得る。

30

【0301】

工程E：2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾール-5-イルチオ）酢酸

2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾール-5-イルチオ）酢酸エチル、水酸化ナトリウム水溶液（10%）及びメタノールの混合物を、還流下で2時間攪拌し、冷却し、メタノールを除去する。水を加え、HCl水溶液（1N）で中和し、酢酸エチルで抽出する。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。分取薄層クロマトグラフィー（95%ジクロロメタン/5%メタノール）で精製して、2-（3-メチル-4-（ナフタレン-1-イル）イソチアゾール-5-イルチオ）酢酸を得る。

40

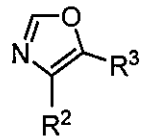
【0302】

[実施例8]

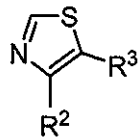
式(VIII-A)~(VIII-L)の化合物

式(VIII-A)~(VIII-L)の化合物は、式中のR¹がHであり及びArがオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールである式(I)の化合物である。

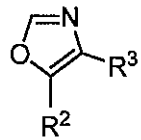
【化 8 3】



(VIII-A)



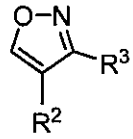
(VIII-B)



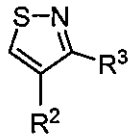
(VIII-C)



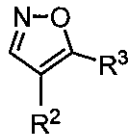
(VIII-D)



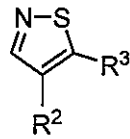
(VIII-E)



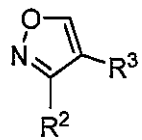
(VIII-F)



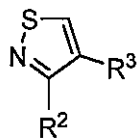
(VIII-G)



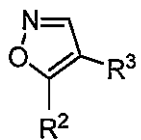
(VIII-H)



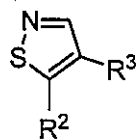
(VIII-I)



(VIII-J)



(VIII-K)



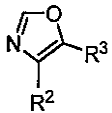
(VIII-L)

【 0 3 0 3 】

[実施例 8 A]

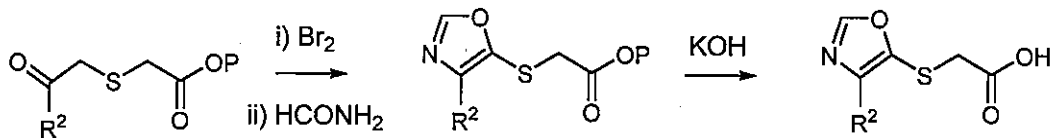
式 (V I I I - A)

【化 8 4】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

【化 8 5】

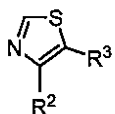


【 0 3 0 4 】

[実施例 8 B]

式 (V I I I - B)

【化 8 6】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる：

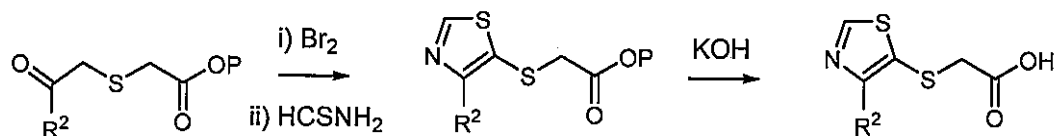
10

20

30

40

【化 8 7】



【 0 3 0 5 】

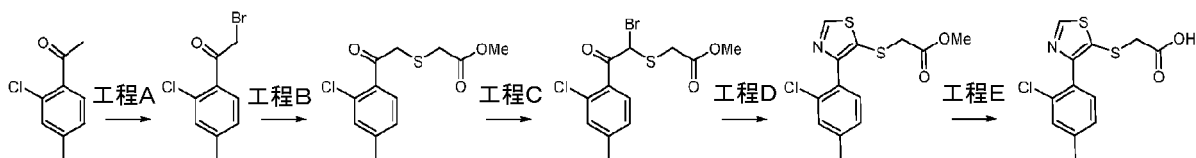
[実施例 8 B - 1]

2 - (4 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸

10

2 - (4 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸は、以下に概説するスキームに従って調製する。

【化 8 8】



【 0 3 0 6 】

工程 A : 2 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エタノン

20

1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中の臭素 (1.16 mL、22.4 ミリモル) の溶液を、1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エタノン 2 (3.45 g、20.4 ミリモル) の溶液に、室温で 1 時間にわたって加え、この反応混合物を室温で 20 分間攪拌する。1, 4 - ジオキサンを減圧下で除去し、残留物をエーテル (100 mL) に溶解し、得られる溶液を、水性飽和 NaHCO₃、水及び食塩水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : ヘキサン、7 : 3) で精製して、2 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エタノンを得る。

【 0 3 0 7 】

工程 B : 2 - (2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - オキシエチルチオ) 酢酸メチル

30

チオグリコール酸メチル (379 μL、4.24 ミリモル) を、ジクロロメタン中の 2 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エタノン (1.00 g、4.04 ミリモル) と Et₃N (619 μL、4.44 ミリモル) との溶液に加え、室温で 1 時間攪拌する。得られる混合物を、ジクロロメタン (100 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (0.1 N)、水性飽和 NaHCO₃、水及び食塩水で連続的に洗浄する。有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) で精製して、2 - (2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - オキシエチルチオ) 酢酸メチルを得る。

【 0 3 0 8 】

40

工程 C : 2 - (1 - ブロモ - 2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - オキシエチルチオ) 酢酸メチル

酢酸 (10 mL) 中の臭素 (202 μL、3.93 ミリモル) の溶液を、酢酸 (30 mL) 中の 2 - (2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - オキシエチルチオ) 酢酸メチル (1.07 g、3.93 ミリモル) の溶液に室温で 30 分間にわたって加え、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物をエーテル (200 mL) に注ぎ、有機相を、水、水性飽和 NaHCO₃、水及び食塩水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製して、2 - (1 - ブロモ - 2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - オキシエチルチオ) 酢酸メチルを得る。

50

【 0 3 0 9 】

工程 D : 2 - (4 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸メチル

チオホルムアミド (5 2 1 . 3 m g 、 8 . 5 3 ミリモル) を、イソプロパノール (2 0 m L) 中の 2 - (1 - ブロモ - 2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - オキシエチルチオ) 酢酸メチル (3 0 0 . 0 m g 、 8 5 3 . 1 μ モル) の溶液に加え、6 0 で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) で精製して、2 - (4 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸メチルを得る。

【 0 3 1 0 】

工程 E : 2 - (4 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸

水酸化ナトリウム水溶液 (1 N 、 2 . 0 m L 、 2 . 0 ミリモル) を、D M S O (6 . 0 m L) 中の 2 - (4 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸メチル (2 0 7 m g 、 6 6 0 . 9 μ モル) の溶液に加え、これらの混合物を室温で 1 時間攪拌する。次いで、この混合物を、T F A を加えることによって酸性にし (p H = 2) 、酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、水及び食塩水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して 2 - (4 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸を得る。

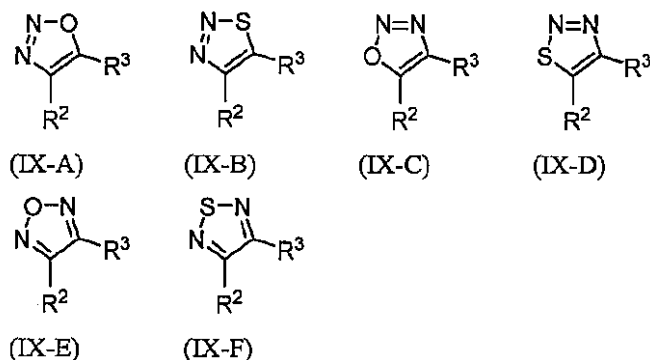
【 0 3 1 1 】

[実施例 9]

式 (I X - A) 、 (I X - B) 、 (I X - C) 、 (I X - D) 、 (I X - E) 及び (I X - F) の化合物

式 (I X - A) 、 (I X - B) 、 (I X - C) 、 (I X - D) 、 (I X - E) 及び (I X - F) の化合物は、式中の R^1 が H であり、A r がオキサジアゾール又はチアジアゾールである式 (I) の化合物である。

【 化 8 9 】

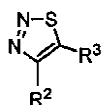


【 0 3 1 2 】

[実施例 9 B]

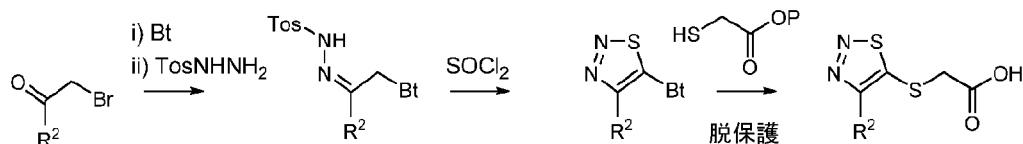
式 (I X - B) :

【 化 9 0 】



の化合物は、以下の一般的スキームに従って調製できる :

【化 9 1】

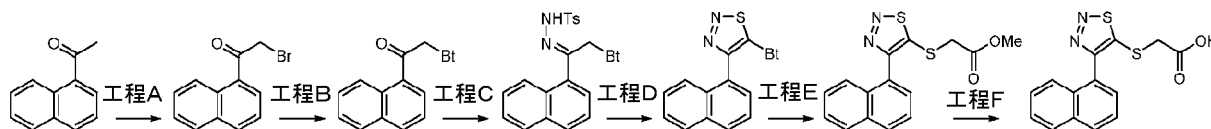


【実施例 9 B - 1】

2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イルチオ) 酢酸

【化 9 2】

10



【 0 3 1 3】

工程 A : 2 - ブロモ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタノン

ジオキサン (5 m L) 中の 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタノン (5 0 0 m g 、 2 . 9 ミリモル) の溶液に、ジオキサン (1 0 m L) 中の臭素 (5 1 0 m g 、 3 . 1 9 ミリモル) の溶液を室温で 3 0 分間にわたって加えた。次いで、これらの反応混合物を、室温で 2 0 分間攪拌し、濃縮した。得られた残留物を、エーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (7 0 % D C M / 3 0 % ヘキサン) で精製して 2 - ブロモ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタノン (6 7 3 m g 、 9 3 %) を得た。

20

【 0 3 1 4】

工程 B : 2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタノン

トルエン (1 0 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタノン (1 g 、 4 . 0 2 ミリモル) 、ベンゾトリアゾール (5 3 0 m g 、 4 . 4 2 ミリモル) 及び K_2CO_3 (5 6 0 m g 、 4 . 0 2 ミリモル) の混合物を、1 6 時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、水洗し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (1 0 0 % D C M) で精製して、2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタノンを褐色固体として得た。

30

【 0 3 1 5】

工程 C : (Z) - N ' - (2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エチリデン) - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド

トルエン (2 5 m L) 中の 2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタノン (7 7 0 m g 、 2 . 6 8 ミリモル) と p - トルエンスルホニルヒドラジド (5 0 0 m g 、 2 . 6 8 ミリモル) との溶液を、還流下で 2 日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して (Z) - N ' - (2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エチリデン) - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジドを褐色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

40

【 0 3 1 6】

工程 D : 5 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール

(Z) - N ' - (2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エチリデン) - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド

50

(1 g、2.19ミリモル)と SOCl_2 (25 mL)との混合物を、60 で18時間攪拌し、次いで濃縮し、TLC (100%DCM)で精製して、5-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-4-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾールを琥珀色固体として得た。

【0317】

工程E: 2-(4-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イルチオ)酢酸メチル

NaOH (60%油、30 mg、0.61ミリモル)を、DMF (3 mL)中の5-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-4-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾールとメチルチオグリコール酸 (64 mg、0.61ミリモル)の溶液に加え、これらの混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HClを加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。TLC (100%DCM)で精製して2-(4-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イルチオ)酢酸メチルを得た。

【0318】

工程F: 2-(4-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イルチオ)酢酸

2-(4-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イルチオ)酢酸メチル (60 mg、0.19ミリモル)、水酸化ナトリウム (10%水溶液、5 mL)及びメタノール (5 mL)の混合物を、還流下で2時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを除去した。水を加え、1N HClで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (95%DCM / 5%MeOH)で精製して2-(4-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イルチオ)酢酸を固体として得た。

【0319】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz): 13.3 (s、1H)、8.19 (d、 $J = 8.2\text{ Hz}$ 、1H)、8.13 (d、 $J = 8.2\text{ Hz}$ 、1H)、7.70 (m、4H)、4.12 (s、2H)

【0320】

II 生体外 (in vitro) 試験

[実施例10]

尿酸取り込みアッセイ (URAT-1 EC₅₀)

hURAT1輸送体を発現する安定な細胞株の作製: 完全長ヒトURAT1遺伝子 (SLC22A12)を、Not I制限部位を使用してプラスミドpCMV6-XL5 (Origene)から真核生物発現プラスミドpCMV6/Neo (Origene)にサブクローニングした。遺伝子配列決定により、Genbank (アクセッション#NM_144585.2)に概説されているようなhURAT1の配列を確認した。HEK293ヒト胚腎臓細胞 (ATCC#CRL-1573)を、ATCCによって記載されているようなEMEM組織培地で、5%CO₂及び95%空気の雰囲気増殖させた。pCMV6/Neo/URAT1組立て体を用いたHEK293細胞の形質移入を、製造者によって記載されているようなL2000形質移入試薬 (Invitrogen)を使用して行った。24時間後に、形質移入細胞を、10 cm組織培養プレートに分け、1日増殖させ、その後に培地を最終濃度0.5 mg/mlでG418 (Gibco)を含む新たな増殖培地と交換した。約8日後に、薬物耐性コロニーを選別し、次いで ^{14}C -尿酸輸送活性について試験した。HEK293/urat1細胞を、ポリ-D-リシン被覆96穴プレートに、1ウェル当たり75,000細胞の密度で平板培養した。細胞を、インキュベーター中で、37 で一夜 (20~26時間)増殖させた。プレートを室温に戻し、培地を、250 µlの洗浄緩衝液 (125 mMグルコン酸ナトリウム、10 mMのHepes pH 7.3)の1回洗浄で洗い流した。化合物又はビヒクルを、54 mCi/ミリモルの比活性を有する40 µM尿酸の最終濃度についてC14尿酸を有するアッセイ緩衝液に加

10

20

30

40

50

える。アッセイ緩衝液は、125 mM グルコン酸ナトリウム、4.8 mM グルコン酸カリウム、1.2 mM リン酸二水素カリウム、1.2 mM 硫酸マグネシウム、1.3 mM グルコン酸 Ca、5.6 mM グルコース、25 mM の HEPES、pH 7.3 である。プレートを、室温で10分間インキュベートし、次いで50 μ l の洗浄緩衝液で3回洗浄し、250 μ l の洗浄緩衝液で3回洗浄した。Microscint 20 シンチレーション液を加え、プレートを平衡に達するまで45 分で一夜インキュベートした。次いで、プレートを Top Count プレートリーダーで読み取り、EC₅₀ 値を算出した。(Enomoto et al., Nature, 2002, 417, 447-451 及び Anzai et al., J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950 参照。)

10

実施例 1 ~ 11 で前記のようにして調製した式 (I) の化合物を、前記の手順に従って調べ、EC₅₀ 値を算出した。以下の表に、尿酸取り込みアッセイにおける化合物の活性を要約する。表中の A は、1 nM ~ 1 μ M の EC₅₀ を表し、B は、1 μ M ~ 30 μ M の EC₅₀ を表し、C は、30 μ M よりも大きい EC₅₀ を表す (N/A は、入手できないデータを意味する)。

【0321】

[実施例 11]

選択化合物の URAT - 1 活性 (尿酸取り込みアッセイ)

前記のようにして調製した化合物を、本明細書に記載の手順に従って調べ、EC₅₀ 値を算出した。以下の表に、尿酸取り込みアッセイにおける化合物の活性を要約する。表中

20

- 、
- A は、EC₅₀ < 5 nM を表し、
 - B は、5 μ M ~ 20 μ M の EC₅₀ を表し、及び
 - C は、EC₅₀ > 20 μ M を表す。

【表 2】

実施例	構 造	EC ₅₀ (μM) (URAT-1)
4D-1		B
4D-2		A
4E-1(工程C)		A
4E-1(工程D)		A
5A-1		C
5A-2		A
6-1(工程C)		B
6-1(工程D)		C
6-2		A
6-3		C
9B-1		B

10

20

30

40

【手続補正書】

【提出日】平成24年6月29日(2012.6.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

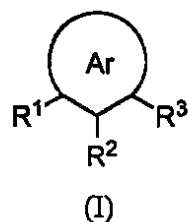
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

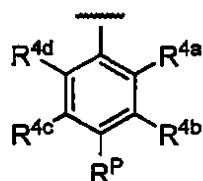


〔式中、

R^1 は、孤立電子対、H、Br、Cl、I、 NH_2 、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、場合により置換されていてもよいメチル、場合により置換されていてもよいエチル、場合により置換されていてもよい n - プロピル、場合により置換されていてもよい i - プロピル、 CF_3 、 CHF_2 又は CH_2F であり、

 R^2 は、

【化 2】



であり、この式において、

R^{4a} 及び R^{4b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i - プロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、及び $NHCH_3$ から選択されるか、又は

R^{4a} 及び R^{4b} は、これらを結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立してO、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい5員又は6員飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、

R^{4c} 及び R^{4d} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、エチル、i - プロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メトキシ、OH、 OCF_3 、 NH_2 、及び $NHCH_3$ から選択され、

R^P は、H、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、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、シクロプロピルメチル又はCNであり、

R^3 は、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-(CR^{6a}R^{6b})_n-C(O)-O-R^M$ であり、この式において、

 X は、S又はOであり、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 及び R^{6b} それぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、 CH_3 及び CF_3 から選択され、

 n は、0又は1であり、及び

R^M は、H、製薬学的に許容される陽イオン、置換又は非置換(C_{1-6})アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、又はプロドラッグ部分であり、

Ar は、それぞれ独立してO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員芳香族複素環であり、

並びに式中の基 R^1 、 R^2 及び R^3 は、互いに直接に隣り合っている]

の化合物。

【請求項 2】

Ar が、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール又はチアジアゾールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

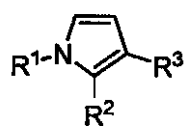
Ar が、式 (II-A)、(II-B)、(II-C) 又は (II-D) のピロールであるか、あるいは、

Ar が、式 (IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D) 又は (IV-E) のピラゾール又はイミダゾールであるか、あるいは

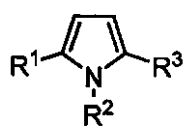
Ar が、式 (V-A) 又は (V-B) のトリアゾールであるか、あるいは

Ar が、式 (VI) のテトラゾールであるか、

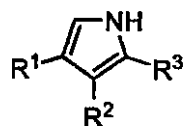
【化 3】



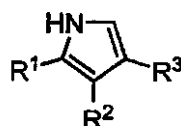
(II-A)



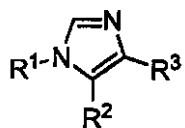
(II-B)



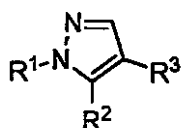
(II-C)



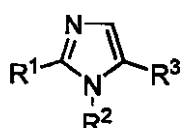
(II-D)



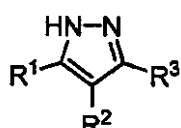
(IV-A)



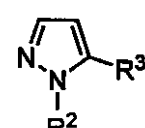
(IV-B)



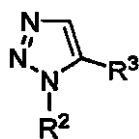
(IV-C)



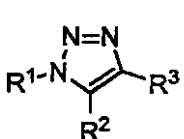
(IV-D)



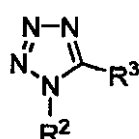
(IV-E)



(V-A)



(V-B)



(VI)

あるいはこれらの互変異性体である、請求項 2 に記載の化合物。

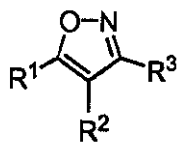
【請求項 4】

Ar が、式 (VII-A)、(VII-B)、(VII-C) 又は (VII-D) のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールであるか、あるいは、

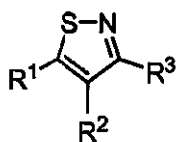
R¹ が、H であり及び Ar が、式 (VIII-A)、(VIII-B)、(VIII-C)、(VIII-D)、(VIII-E)、(VIII-F)、(VIII-G)、(VIII-H)、(VIII-I)、(VIII-J)、(VIII-K) 又は (VIII-L) のオキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール又はイソチアゾールであるか、あるいは、

R¹ が、H であり及び Ar が、式 (IX-A)、(IX-B)、(IX-C)、(IX-D)、(IX-E) 又は (IX-F) のオキサジアゾール又はチアジアゾールであるか、

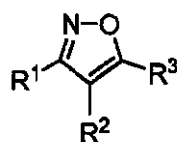
【化 4】



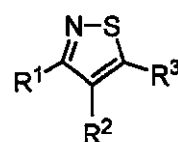
(VII-A)



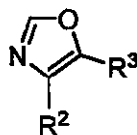
(VII-B)



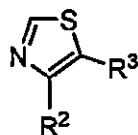
(VII-C)



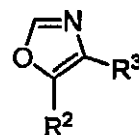
(VII-D)



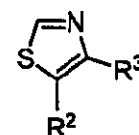
(VIII-A)



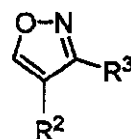
(VIII-B)



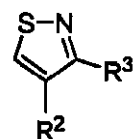
(VIII-C)



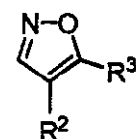
(VIII-D)



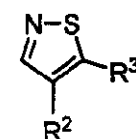
(VIII-E)



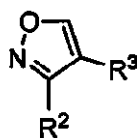
(VIII-F)



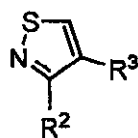
(VIII-G)



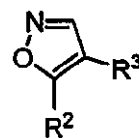
(VIII-H)



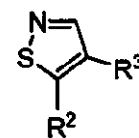
(VIII-I)



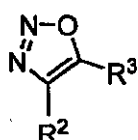
(VIII-J)



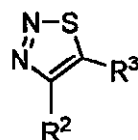
(VIII-K)



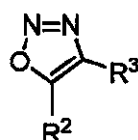
(VIII-L)



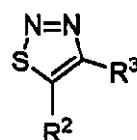
(IX-A)



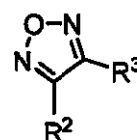
(IX-B)



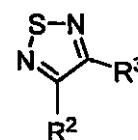
(IX-C)



(IX-D)



(IX-E)



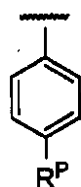
(IX-F)

あるいはこれらの互変異性体である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R² が、

【化 5】



である、請求項 2 に記載の化合物。

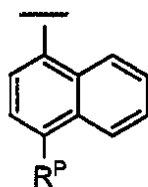
【請求項 6】

R^{4a} 及び R^{4b} が、これらを結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立して O、S 及び N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有していてもよい 5 員又は 6 員飽和、不飽和又は芳香族環を形成する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R² が、

【化 6】



である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^P が、シクロプロピル又は CN である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

X が O である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 0 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{5a} が H であり、及び R^{5b} が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

n が 0 であり、 R^{5a} が H であり、及び R^{5b} が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

n が 0 であり、 R^{5a} が F であり、及び R^{5b} が F である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^M が H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^M が製薬学的に許容される陽イオンである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

尿酸値低下量の式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを含む、被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官の尿酸値を低下させるために用いる医薬組成物。

【請求項 17】

前記被験者が、1 つ又はそれ以上の組織又は器官において異常に高い尿酸量の特徴とする疾患を有する、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記疾患が、尿酸の過剰産生、尿酸の排泄低下、腫瘍溶解、血液疾患、又はこれらの組み合わせを特徴とする、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記組織又は器官が、血液、血清又は血漿である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記尿酸値が、前記被験者の 1 つ又はそれ以上の組織又は器官において少なくとも約 10 % ~ 少なくとも約 50 % 低下する、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記尿酸値の抑制が、高血圧症又は心臓血管イベントの抑制をもたらす、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグを含む、

a) 被験者において尿酸産生を抑制するか、尿酸排出を高めるか又はその両方を行なう、又は

b) 被験者の高尿酸血症を治療又は予防する、又は

c) 組織又は器官の異常尿酸値を特徴とする病気を患う被験者を治療する、又は

d) 組織の異常尿酸値を特徴とする病気を発症する危険性が高い被験者において前記病気

を予防する、又は

e) ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ (H P R T) 欠損症を治療する、又は

f) 被験者において複数の痛風結節 / 1つの痛風結節の形成を予防するか又は複数の痛風結節 / 1つの痛風結節の大きさを縮小させる、
ために用いる医薬組成物。

【請求項 2 3】

痛風、再発性痛風発作、痛風性関節炎、高尿酸血症、高血圧症、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、腎疾患、腎臓結石、腎不全、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬又はサルコイドーシスから選択される病気を治療するために用いる、請求項 1 6 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記病気が痛風である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記病気が関節の炎症である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

さらに、前記病気の治療に有効な薬剤を含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記薬剤が、組織の尿酸値を抑制するのに有効である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記薬剤が、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D s)、コルヒチン、コルチコステロイド、副腎皮質刺激ホルモン (A C T H)、プロベネシド、スルフィンピラゾン、フェブキソスタット又はアロプリノールである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記薬剤がアロプリノールである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記薬剤がフェブキソスタットである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

医薬組成物であって、

i) 式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、

i i) アロプリノール、及び

i i i) 場合により 1 つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体を含有してなる、医薬組成物。

【請求項 3 2】

医薬組成物であって、

i) 式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、

i i) フェブキソスタット、及び

i i i) 場合により 1 つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体を含有してなる、医薬組成物。

【請求項 3 3】



医薬組成物であって、

i) 式 (I) の化合物あるいはその代謝産物、製薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体又はプロドラッグ、

i i) 非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、イブプロフェン、ナプロキセン、コルヒチン、プロベネシド、降圧薬、抗癌剤、及びスルフィンピラゾンからなる群から選択される少なくとも 1 つの薬剤、及び

i i i) 場合により 1 つ又はそれ以上の製薬学的に許容される担体を含有してなる、医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2010/035573
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07D 333/10(2006.01)i</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) C07D 333/10; C07D 413/10; A61K 31/381		
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) CAPLUS, eKOMPASS(KIPO internal)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GAGNON, A. et al. "Investigation on the role of the tetrazole in the binding of thiotetrazolylacetanilides with HIV-1 wild type and K103N/Y181C double mutant reverse transcriptases", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(4), 1199-1205, Available online 24 December 2008, CODEN: BMCLES; ISSN: 0960-894X	1-3,10-12,14
X	See compounds 21, 34	5-9,13,15,31-33
A	US 2008-0027048 A1 (MIYATA, J. et al.) 31 January 2008 See entire document	1-3,5-15,31-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 25 MARCH 2011 (25.03.2011)		Date of mailing of the international search report 28 MARCH 2011 (28.03.2011)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer LEE, Dong Wook Telephone No. 82-42-481-8163 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/035573

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16-30 pertain to a method for treatment of the human by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1-3(partly), 5-15(partly) and 31-33(partly) relate to aromatic heterocyclic compounds represented by 12 different formulas written in claim 3 (Formula II - A ~ VI) or a pharmaceutical composition comprising the compounds.

Claims 1-2(partly), 4-15(partly) and 31-33(partly) relate to aromatic heterocyclic compounds represented by 22 different formulas written in claim 4 (Formula VII- A ~ IX- F) or a pharmaceutical composition comprising the compounds.

Therefore it is considered that there are 34 different inventions claimed according to the structure of the aromatic heterocyclic compounds.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3(partly), 5-15(partly) and 31-33(partly) (the invention relating to a compound represented by Formula (II - A) or a pharmaceutical composition comprising the compound)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2010/035573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008-0027048 A1	31.01.2008	EP 1783124 A1	09.05.2007
		EP 1783124 A4	08.07.2009
		US 7612108 B2	03.11.2009
		WO 2006-022375 A1	02.03.2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	13/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/04	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	5/16	(2006.01)	A 6 1 P	5/16	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/165	(2006.01)	A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K	38/22	(2006.01)	A 6 1 K	37/32	
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/4152	(2006.01)	A 6 1 K	31/4152	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
C 0 7 D	249/04	(2006.01)	C 0 7 D	249/04	5 0 5
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
C 0 7 D	257/04	(2006.01)	C 0 7 D	257/04	M
A 6 1 K	31/395	(2006.01)	A 6 1 K	31/395	
C 0 7 D	285/06	(2006.01)	C 0 7 D	257/04	G
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	C 0 7 D	285/06	
			A 6 1 K	31/433	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(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, S E, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, I L, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ , OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4C036 AD04 AD26 AD27 AD30

4C084	AA19	NA05	NA14	NA15	ZA36	ZA42	ZA51	ZA81	ZA89	ZA96
	ZB11	ZB26	ZC06	ZC31	ZC37	ZC752				
4C086	AA01	AA02	AA03	BC36	BC60	BC62	BC82	BC85	CB06	MA01
	MA02	MA04	MA09	MA10	NA05	NA14	NA15	ZA36	ZA42	ZA51
	ZA81	ZA89	ZA96	ZB11	ZB26	ZC06	ZC31	ZC37	ZC75	
4C206	AA01	AA02	AA03	DA22	DA24	GA02	GA30	JA13	MA01	MA02
	MA05	MA14	NA05	NA14	NA15	ZA36	ZA42	ZA51	ZA81	ZA89
	ZA96	ZB11	ZB26	ZC06	ZC31	ZC37	ZC75			