

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 2 月 4 日(04.02.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/017826 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/427 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/072153
- (22) 国際出願日: 2015 年 7 月 29 日(29.07.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-155029 2014 年 7 月 30 日(30.07.2014) JP
- (71) 出願人: 帝人ファーマ株式会社(TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 白倉 尚 (SHIRAKURA, Takashi); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 良昌 (TAKAHASHI, Yoshimasa); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 河名 旭 (KAWANA, Asahi); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 金澤 親志 (KANAZAWA, Chikashi); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 為山 太郎 (TAMEYAMA, Taro); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: XANTHINE OXIDASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: キサンチンオキシダーゼ阻害薬

(57) Abstract: Provided are: a xanthine oxidase inhibitor containing, as an active ingredient, a compound represented by formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; an agent to improve endothelial function; and an agent suitable for the treatment and/or prevention of disorders relating to xanthine oxidase, such as gout and hyperuricemia, and disorders relating to disorders in endothelial function.

(57) 要約: 式 (I) で表される化合物もしくはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害薬、血管内皮機能改善薬、ならびに痛風、高尿酸血症等のキサンチンオキシダーゼの関連する疾患、および血管内皮機能障害に関連する疾患の良好な治療薬または予防薬を提供する。



WO 2016/017826 A1

明 細 書

発明の名称

キサンチンオキシダーゼ阻害薬

5

技術分野

本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する新規化合物の新規用途に関する。

背景技術

- 10 キサンチンオキシダーゼは核酸代謝においてヒポキサンチンからキサンチン、さらに尿酸への変換を触媒する酵素である。

キサンチンオキシダーゼの作用に対して、キサンチンオキシダーゼ阻害剤は尿酸合成を阻害することで血中尿酸値を低下させる。すなわち高尿酸血症およびこれに起因する各種疾患の治療に有効である。一方、高尿酸血症が持続して尿酸塩結晶が沈着した結果として起こる

15 病態として、痛風と呼ばれる痛風関節炎、痛風結節がある。また、高尿酸血症は肥満、高血圧、脂質異常症および糖尿病などに関連した生活習慣病やメタボリックシンドロームの因子として重要視されており、最近では疫学調査により腎障害、尿路結石、心血管疾患の危険因子であることが明らかにされつつある（高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版）。また、キサンチンオキシダーゼ阻害剤は、その活性酸素種発生阻害活性により、活性酸素種が

20 関与する疾患の治療への有用性、例えば、血管機能改善作用を通じた心血管疾患の治療への有用性、が期待されている（Circulation. 2006;114:2508-2516）。

臨床では、高尿酸血症の治療薬としてアロプリノール、フェブキソスタットが使用されているが、アロプリノールには、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、肝障害、腎機能障害等の副作用が報告されている（Nippon Rinsho, 2003; 61, Suppl.1:197-

25 201）。

キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する化合物としては、例えば、2-フェニルチアゾール誘導体（特許文献1～3）が報告されている。

一方、特許文献4および特許文献5には、中央にベンゼン環を有するジチアゾールカルボン酸誘導体が報告されている。また、特許文献6および特許文献7には、ビフェニルチアゾールカルボン酸誘導体が報告されている。

5 先行技術文献

特許文献

特許文献1：国際公開第92/09279号

特許文献2：特開2002-105067号

特許文献3：国際公開第96/31211号

10 特許文献4：国際公開第2011/139886号

特許文献5：国際公開第2011/101867号

特許文献6：国際公開第2010/018458号

特許文献7：国際公開第2010/128163号

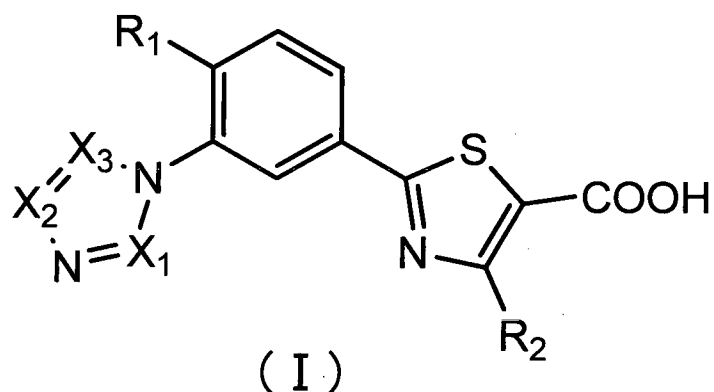
15 発明の概要

発明が解決しようとする課題

本発明が解決しようとする課題は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する新規化合物の新規用途を提供することである。

課題を解決するための手段

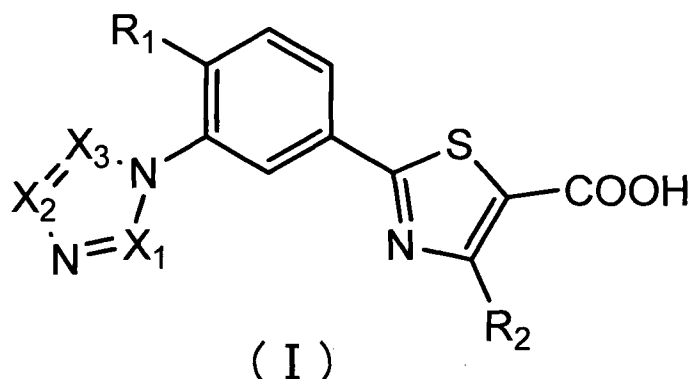
20 発明者らは鋭意研究を行った結果、下記式(I)



で表される化合物、すなわち、3つの置換基を有するベンゼン構造であり、1位に2-チアゾール環を有し、3位に1,3-含窒素アゾール環を有するアゾールベンゼン誘導体が、キ

サンチンオキシダーゼ阻害薬として、また血管内皮機能改善薬として有用であることを見出して本発明を完成した。更に、このアゾールベンゼン誘導体は、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患、自己免疫性疾患等のキサンチンオキシダーゼの関連する疾患、および動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、脳血管性痴呆等の血管内皮機能障害に関連する疾患の良好な治療薬または予防薬になりうることを見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害薬である。



10 [式中、

R_1 は、OR、環を形成していてもよいNRR'、またはSRを表し、ここで、RおよびR'は独立して、水素原子、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、1もしくは複数の炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、または1もしくは複数の炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。

R_2 は、水素原子または炭素数1～8のアルキル基を表す。

X_1 、 X_2 、および X_3 は、独立して、CR₃もしくは窒素原子であるか、または X_1 がCR₃もしくは窒素原子であり、 X_2 と X_3 が一緒になってベンゼン環を形成する。ここで、 R_3 は、

20 水素原子または炭素数1～8のアルキル基を表す。]

また、本発明は、上記式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、キサンチンオキシダーゼに関連する疾患の治療薬または予防薬である。

また、本発明は、上記式（I）で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、血管内皮機能改善薬である。

また、本発明は、上記式（I）で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、血管内皮機能障害に関連する疾患の治療薬または予防薬である。

5

発明の効果

本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する新規化合物の新規用途を提供する。さらに本発明化合物は、キサンチンオキシダーゼ阻害薬、血管内皮機能改善薬、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患、自己免疫性疾患等のキサンチンオキシダーゼの関連する疾患、および動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、脳血管性痴呆等の血管内皮機能障害に関連する疾患の良好な治療薬または予防薬として有用である。

10

発明を実施するための形態

15

本明細書で単独または組み合わせて用いられる用語を以下に説明する。特段の記載がない限り、各置換基の説明は、各部位において共通するものとする。なお、いずれかの変数が、任意の構成要素においてそれぞれ存在するとき、その定義はそれぞれの構成要素において独立している。また、置換基および変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす限り許される。

20

「キサンチンオキシダーゼ」は、一般に、ヒポキサンチンからキサンチン、さらに尿酸への酸化反応を触媒する酵素という広義と、同反応を触媒する酵素の1つであるオキシダーゼ型のキサンチンオキシドレダクターゼという狭義で用いられるが、本発明において、「キサンチンオキシダーゼ」とは、特に断りのない限り、ヒポキサンチンからキサンチン、さらに尿酸への酸化反応を触媒する酵素を総称する。この反応を担うキサンチンオキシドレダクターゼには、オキシダーゼ型とデヒドロゲナーゼ型の2つの型が存在するが、いずれの型も本発明のキサンチンオキシダーゼに含まれる。「キサンチンオキシダーゼ阻害活性」、「キサンチンオキシダーゼ阻害剤」等においても、特に断りのない限り、「キサンチンオキシダーゼ」は上記定義と同じ意味を有する。

25

本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

本発明において「アルキル基」とは、1 価の飽和の直鎖、環状または分岐状脂肪族炭化水素基を意味し、「炭素数 1～8 のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、
5 n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、
10 2, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、t-ペンチル基、イソヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、およびシクロヘプチルメチル基等が挙げられる。「炭素数 1～3 のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル
15 基が挙げられる。

本発明において「アルコキシ基」とは、1 価の飽和の直鎖、環状または分岐状脂肪族炭化水素オキシ基を意味する。「炭素数 1～8 のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-ペンチロキシ基、n-ヘキサオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、イソペンチル
20 オキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、およびシクロヘキシルメトキシ基等が挙げられる。

本発明において「アリール基」とは、炭素数が 6～10 個の単環性または二環性の芳香族
25 炭化水素基を意味する。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、およびアズレニル基等が挙げられる

本発明において「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子より選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する単環性または二環性の芳香族複素環基を意味する。

ヘテロアリール基としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピラニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基等が挙げられる。

本発明において「置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基」とは、置換可能な位置に1または複数の置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を表す。炭素数1～8のアルキル基の置換基としては、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

本発明において「置換されていてもよいアリール基」とは、置換可能な位置に1または複数の置換基を有していてもよいアリール基を意味する。アリール基の置換基としては、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

本発明において「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換可能な位置に1または複数の置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリール基の置換基としては、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

本発明において「カルボキシル基の保護基」とは、例えば、PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc. に記載の一般的なカルボキシル基の保護基であり、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ヘプチル基、t-ブチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、メトキシエトキシメチル基、メトキシエチル基、ベンジル基等を挙げることができる。

本発明において「フェノール性水酸基の保護基」とは、例えば、PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc. に記載の一般的なフェノール性水酸基の保護基であり、例えば、メチル基、イソプロピル基、アリル基、t-ブチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、メトキシエトキシメチル基、1-エトキシエチル基、ベンジル基、4

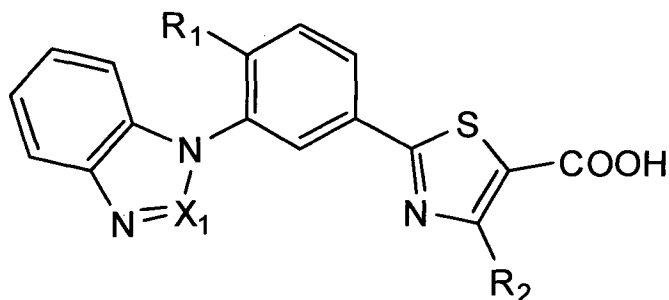
ーメトキシベンジル基、アセチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等を挙げることができる。

- 前記式 (I) 中、 R_1 は、OR、環を形成していてもよい NRR' 、または SR を表す。ここで、R 及び R' は独立して、水素原子、1 もしくは複数の炭素数 1~8 のアルコキシ基、
- 5 ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数 1~8 のアルキル基、1 もしくは複数の炭素数 1~8 のアルキル基、炭素数 1~8 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、または 1 もしくは複数の炭素数 1~8 のアルキル基、炭素数 1~8 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。 R_1 は、好ましくは、OR である。 R_1 が OR または SR のとき、R は、好ましくは、
- 10 1 もしくは複数の炭素数 1~8 のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数 1~8 のアルキル基、または 1 もしくは複数の炭素数 1~8 のアルキル基、炭素数 1~8 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である。より好ましくは、1 もしくは複数の炭素数 1~8 のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数 1~8 のアルキル基である。特に好ましくは、イソプロピル基、イ
- 15 ソブチル基、ネオペンチル基である。 R_1 が環を形成していてもよい NRR' において、「 NRR' が環を形成する」とは、R および R' が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって含窒素飽和環を形成することをいう。 R_1 が環を形成していてもよい NRR' のとき、R および R' は、独立して、水酸基で置換されていてもよい炭素数 1~8 のアルキル基であることが好ましく、R および R' が、独立して、メチル基、エチル基、イソプロピル基であるか、
- 20 または R および R' が、それらが結合する窒素原子と一緒にあってピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-1-イル基を形成する場合はより好ましい。

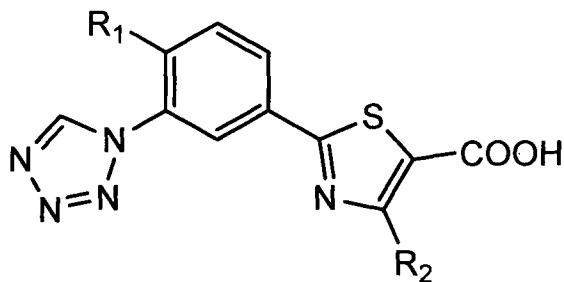
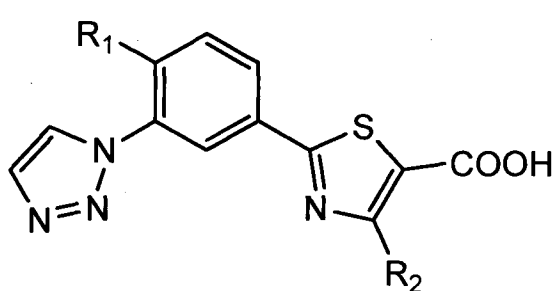
- 前記式 (I) 中、 R_2 は、水素原子または炭素数 1~8 のアルキル基を表す。「炭素数 1~8 のアルキル基」の具体例は、前記の定義の通りである。好ましくは、水素原子または炭素数 1~3 のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソ
- 25 プロピル基が挙げられる。より好ましくは、水素原子およびメチル基である。特に好ましくは、メチル基である。

前記式 (I) 中、 X_1 、 X_2 、および X_3 は、独立して、 CR_3 もしくは窒素原子であるか、または X_1 が CR_3 もしくは窒素原子であり、 X_2 と X_3 が一緒になってベンゼン環を形成する。

R_3 は、水素原子または炭素数1～8のアルキル基を表す。 X_1 が CR_3 もしくは窒素原子であり、 X_2 と X_3 が一緒になってベンゼン環を形成する場合、以下の構造式で表すことができる。



- 5 X_1 、 X_2 、および X_3 は、独立して、 CR_3 もしくは窒素原子であることが好ましい。より好ましくは、 X_1 は窒素原子であり、 X_2 は CR_3 もしくは窒素原子であり、 X_3 は CR_3 である組み合わせである。いずれの組み合わせにおいても、 R_3 は水素原子であることが好ましい。 X_1 は窒素原子であり、 X_2 はCHもしくは窒素原子であり、 X_3 はCHである場合、以下の構造式で表すことができる。



10

前記式(I)において、 R_1 がOR、環を形成していてもよいNRR'、またはSR、いずれの場合でも、好ましいR、R'、 R_2 、 X_1 、 X_2 、および X_3 の組み合わせは、それぞれについて上述した好ましい基同士を組み合わせたものであり、ここで R_3 は、水素原子または炭素数1～8のアルキル基である。かかる好ましいR、R'、 R_2 、 X_1 、 X_2 、および X_3 の組み合わせにおいて、 R_3 が水素原子であることがより好ましい。

15

より好ましいR、R'、 R_2 、 X_1 、 X_2 、および X_3 の組み合わせは、より好ましいとした基を組み合わせたものであり、ここで R_3 は、水素原子または炭素数1～8のアルキル基である。かかるより好ましいR、R'、 R_2 、 X_1 、 X_2 、および X_3 の組み合わせにおいて、 R_3 が水素原子であることがより好ましい。

さらに好ましい R 、 R' 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、および X_3 の組み合わせは、 R がイソプロピル基、イソブチル基またはネオペンチル基であり、 R_2 がメチル基であり、 X_1 は窒素原子であり、 X_2 は CR_3 もしくは窒素原子であり、 X_3 は CR_3 である組み合わせであり、ここで、 R_3 は水素原子である。

- 5 上述の R 、 R' 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、および X_3 の好ましい組み合わせ、より好ましい組み合わせ、およびさらに好ましい組み合わせのいずれについても、 R_1 がORであることが好ましい。

本発明による式(I)における、 R_1 、 R 、 R' 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、および X_3 の好ましい組み合わせの具体的なものとして、下記の組み合わせ1)～9)を挙げることができる。

- 10 1) R_1 がORであり； R が、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、または1もしくは複数の炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であり； R_2 が水素原子または炭素数1～3のアルキル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；
- 15 2) R_1 がORであり； R が1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基であり； R_2 が水素原子または炭素数1～3のアルキル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；
- 20 3) R_1 がORであり； R がイソプロピル基、イソブチル基、ネオペンチル基であり； R_2 が水素原子およびメチル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；
- 25 4) R_1 がSRであり； R が、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、または1もしくは複数の炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であり； R_2 が水素原子または炭素数1～3のアルキル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；

5) R_1 がSRであり；Rが1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基であり； R_2 が水素原子または炭素数1～3のアルキル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；

5 6) R_1 がSRであり；Rがイソプロピル基、イソブチル基、ネオペンチル基であり； R_2 が水素原子およびメチル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；

7) R_1 が環を形成していてもよいNRR'であり；RおよびR'は、独立して、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基であり； R_2 が水素原子または炭素数1～3のアルキル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；

8) R_1 が環を形成していてもよいNRR'であり；RおよびR'が、独立して、メチル基、エチル基もしくはイソプロピル基であるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-1-イル基を形成し； R_2 が水素原子または炭素数1～3のアルキル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である；

9) R_1 が環を形成していてもよいNRR'であり；RおよびR'が、独立して、メチル基、エチル基もしくはイソプロピル基であるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-1-イル基を形成し； R_2 が水素原子およびメチル基であり； X_1 が窒素原子であり； X_2 が CR_3 または窒素原子であり； X_3 が CR_3 であり； R_3 が水素原子である。

本発明の化合物は優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示す化合物である。また、本発明の化合物は、優れた尿酸低下作用を有する。さらに、本発明の化合物は、長時間にわたる持続的な尿酸低下作用を有する。

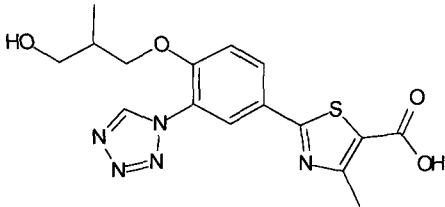
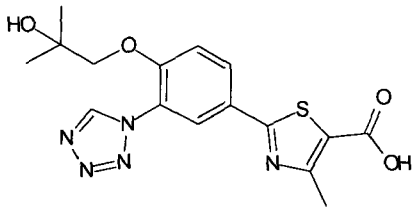
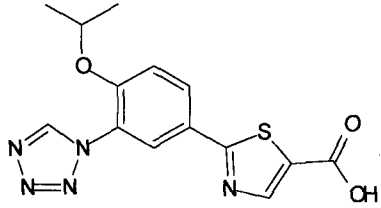
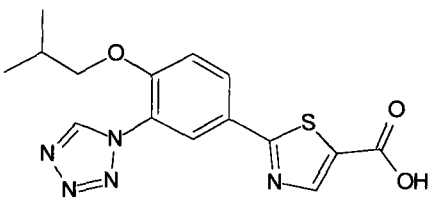
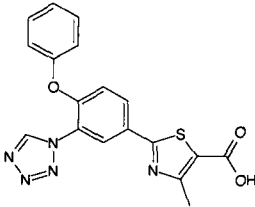
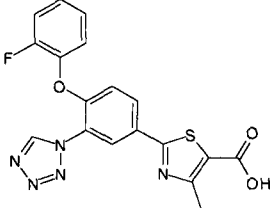
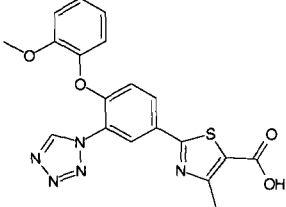
25 好ましい化合物の具体例としては、以下の化合物を挙げることができる。

化合物番号	構造	名称
1		2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
2		2-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
3		2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
4		2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
5		2-[4-(シクロペンチルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
6		2-[4-(シクロヘキシルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
7		2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

化合物番号	構造	名称
8		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
9		4-メチル-2-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
10		4-メチル-2-[3-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
11		2-[3-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
12		4-メチル-2-[3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
13		4-メチル-2-[4-(2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
14		4-メチル-2-[3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

化合物番号	構造	名称
15		4-メチル-2-[4-フェノキシ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
16		4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
17		4-メチル-2-[4-(2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
18		2-[4-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
19		2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
20		2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
21		2-[4-(2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

化合物番号	構造	名称
22		4-メチル-2-[4-フェノキシ-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
23		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
24		4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
25		4-メチル-2-[4-(2-メチルプロボキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
26		2-[4-(2, 2-ジメチルプロボキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
27		2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
28		2-[4-(シクロペンチルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

化合物番号	構造	名称
29		2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
30		2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
31		2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
32		2-[4-(2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
33		4-メチル-2-[4-フェノキシ-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
34		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
35		2-[4-(2-メトキシフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

化合物番号	構造	名称
36		2-[4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
37		2-[4-(3-フルオロフェノキシ)-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
38		2-[4-(3-メチルフェノキシ)-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
39		2-[4-(2-クロロフェノキシ)-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
40		2-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェノキシ)-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
41		2-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
42		2-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

化合物番号	構造	名称
43		2-[4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
44		2-[4-(2-メチルフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
45		2-[4-(4-メチルフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
46		2-[4-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
47		2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
48		2-[4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
49		4-メチル-2-[4-[(2-メチルプロピル)スルファニル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

化合物番号	構造	名称
50		4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルスルファニル)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
51		4-メチル-2-[4-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
52		2-[4-(N, N-ジエチルアミノ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
53		4-メチル-2-[4-(ピロリジン-1-イル)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

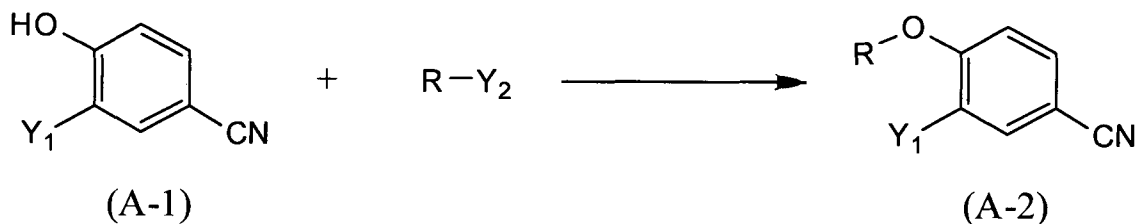
このうち、より好ましい化合物は、化合物番号1、2、3、4、5、6、9、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52および53であり、さらに好ましくは、化合物番号1、9、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52および53であり、特に好ましくは、化合物番号17、24、25および26である。

<一般的合成法>

本発明の式 (I) の化合物は、例えば、以下に記載されるような合成法のいずれかに従って合成することができる。なお、各式中、 R_1 、 R 、 R' 、 R_2 、 X_1 、 X_2 および X_3 は、式 (I) の定義のとおりである。また、化学式中に記載の条件としての試薬または溶媒などは、本文にも記載のとおり例示にすぎない。各置換基は必要に応じて、適切な保護基で保護されていても良く、適切な段階において脱保護を行ってよい。なお、適切な保護基およびその除去方法は、この分野で汎用される各置換基の保護基および公知の方法を採用することができ、例えば、PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION、John Wiley & Sons, Inc. に記載されている。

合成法 (A)

化合物 (A-2) の合成

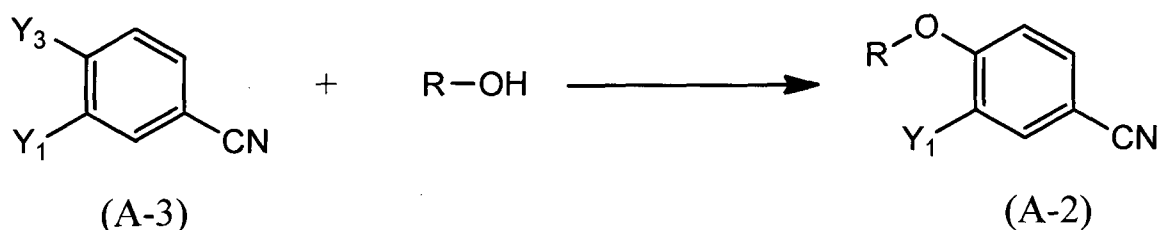


(式中、 Y_1 および Y_2 は脱離基を表す。) Y_1 および Y_2 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (A-1) におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬と反応させることにより化合物 (A-2) を合成する方法である。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミンが用いられる。本反応は、 0°C ~ 140°C 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物 (A-1) に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0.5~16時間反応させることによって行われる。本反

応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、化合物（A-2）は、例えば、以下に記載されるような合成法に従っても合成することができる。

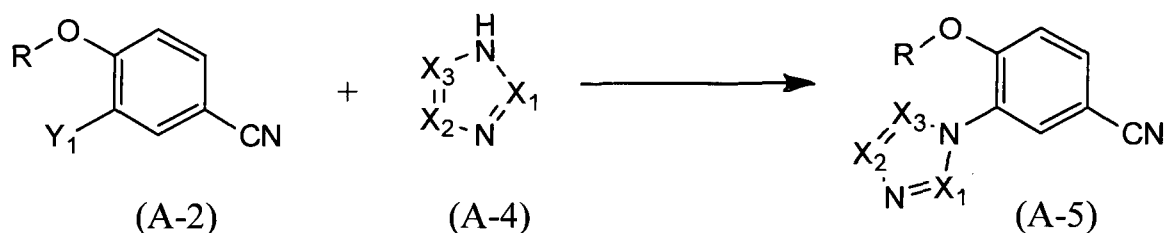
化合物（A-2）の合成



- （式中、Y₁およびY₃は脱離基を表す。）Y₁およびY₃で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、アルコール類を塩基によりリチウム化、ナトリウム化あるいはカリウム化させた後に、化合物（A-3）と反応させることにより化合物（A-2）を合成する方法である。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン（DIPEA）、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。本反応は、-20℃～120℃下で、反応に不活性な溶媒中、等量あるいは過剰量のアルコール類に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、化合物（A-3）を加え、通常0.5～16時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド（D

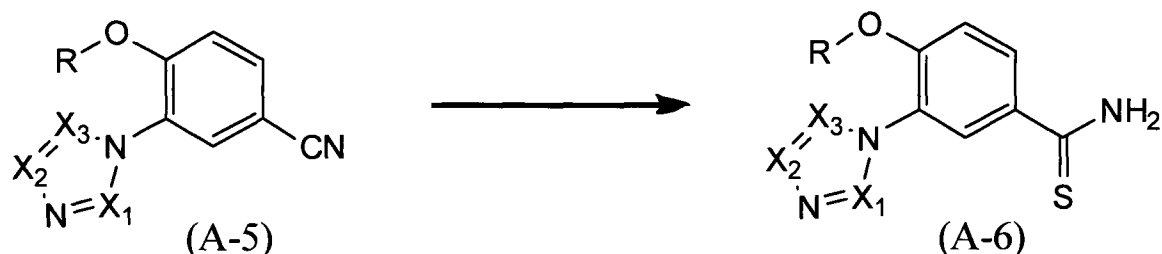
MF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物(A-5)の合成



- 5 (式中、Y₁は脱離基を表す。)本反応は、化合物(A-2)と(A-4)との置換反応により、化合物(A-5)を合成する方法である。Y₁で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(A-2)と(A-4)を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5
- 10 時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(DIPEA)、1,8-
- 15 ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等の有機アミンが用いられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルム
- 20 アミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物 (A-6) の合成



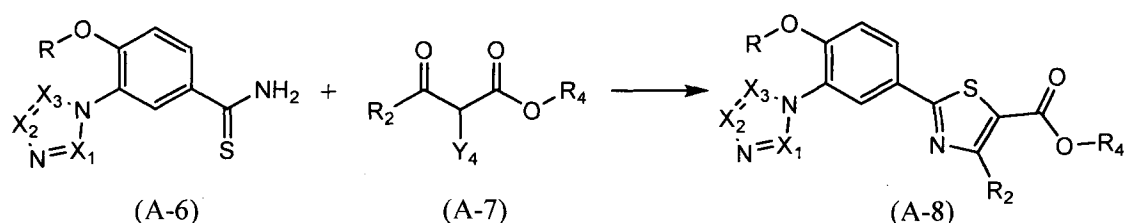
本反応は、シアノ基からチオアミド基への変換反応であり、上記式 (A-5) で表される芳香族シアノ基誘導体と硫黄源とを酸性条件下で反応させることにより行われる。本反応は、

- 5 化合物 (A-5) と硫黄源を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。

本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。硫黄源としては、硫化水素、チオアセトアミドまたはチオ酢酸を用いる。用いる酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸、酢酸等の有機酸、またはこれらの酸の水溶液が用いられる。ここに、溶媒としては特に限定は

- 10 されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、酢酸等の酸を溶媒として用いることもできる。

- 15 化合物 (A-8) の合成

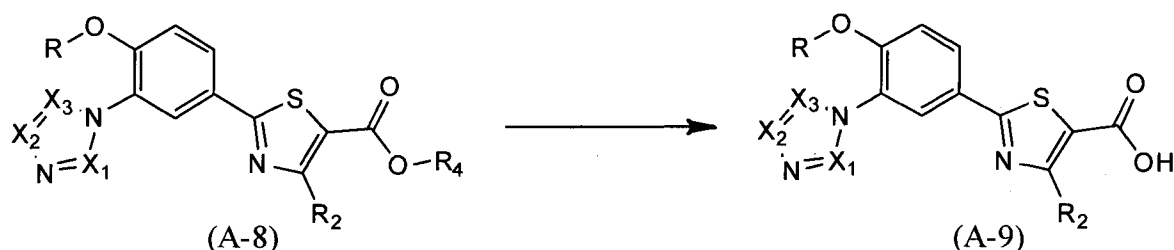


(式中、 R_4 はカルボキシ基の保護基を表す。また、 Y_4 は脱離基を表す。) Y_4 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、チアゾール環の

20 環形成反応であり、化合物 (A-6) と (A-7) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行なわれる。また、等量あるいは過剰量の塩基を加えることもできる。本反応は窒素等の

不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン（DIPEA）、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）などが挙げられる。

化合物（A-9）の合成



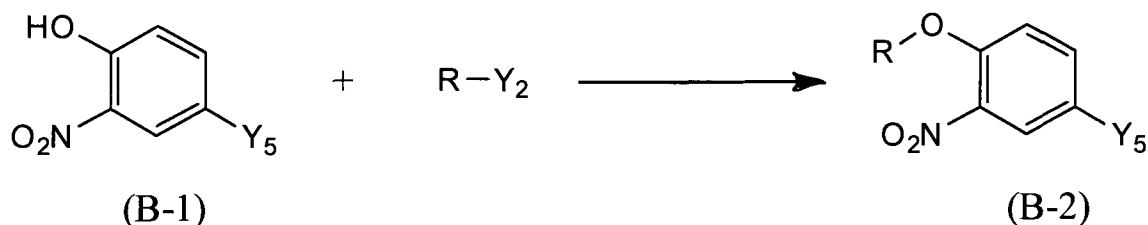
（式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基を表す。）本合成法は、化合物（A-8）の保護基 R_4 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（A-9）を合成する方法である。本反応は、化合物（A-8）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、

リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。

5

合成法 (B)

化合物 (B-2) の合成

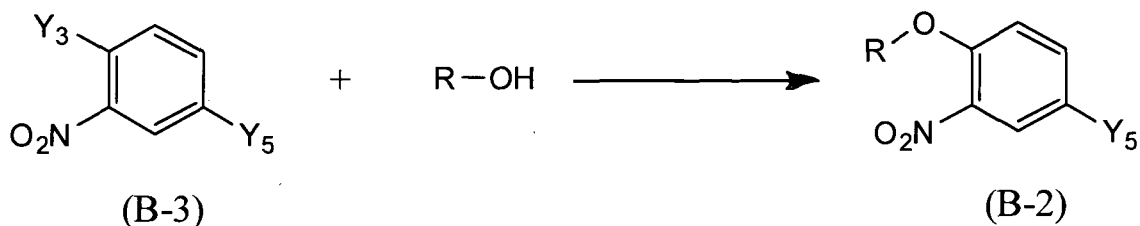


(式中、 Y_2 および Y_5 は脱離基を表す。) Y_2 および Y_5 で示される脱離基としてはハロゲン

- 10 原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (B-1) におけるフェノール性水酸基に塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物 (B-2) を合成する方法である。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機
- 15 塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミンが用いられる。本反応は、 $0^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物 (B-1) に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰
- 20 量のアシル化試薬を加え、通常0.5~16時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。
- 25

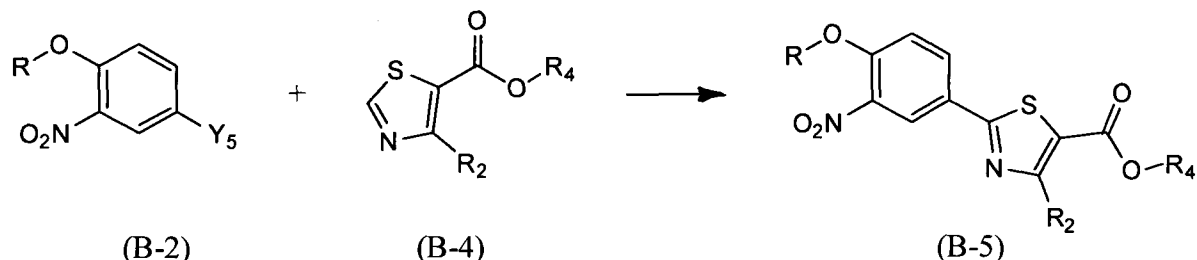
また、化合物（B-2）は、例えば、以下に記載されるような合成法に従っても合成することができる。

化合物（B-2）の合成



- 5 （式中、 Y_3 および Y_5 は脱離基を表す。） Y_3 および Y_5 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、アルコール類を塩基によりリチウム化、ナトリウム化あるいはカリウム化させた後に、化合物（B-3）と反応させることにより化合物（B-2）を合成する方法である。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIPEA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。本反応は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 下で、反応に
- 10 不活性な溶媒中、等量あるいは過剰量のアルコール類等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、化合物（B-3）を加え、通常0.5～12時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。
- 20

化合物 (B-5) の合成



(式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基、 Y_5 は脱離基を表す。) 本合成法は、化合物 (B-

2) と (B-4) とをカップリングさせることにより、化合物 (B-5) を合成する方法で

ある。 Y_5 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエ
 ンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は
 化合物 (B-2) と (B-4) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、
 塩基および遷移金属触媒存在下、場合により配位子、カルボン酸および銅 (I 価または II

価) 塩を加えて、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行

われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒として
 は特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、
 ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメト
 キシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロ
 ロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパ

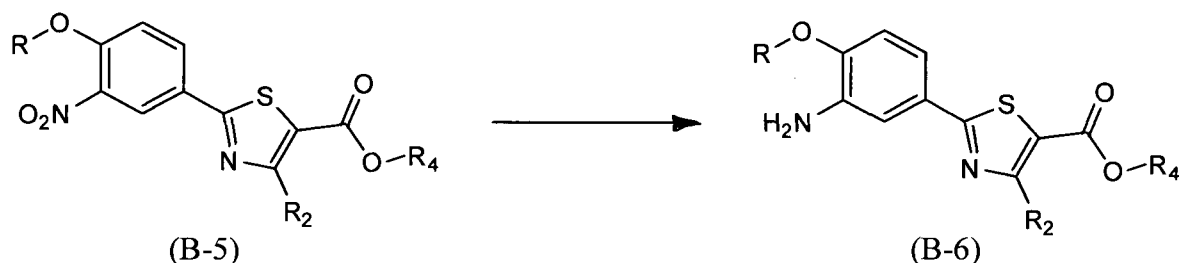
ノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メ
 チルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げ
 られる。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナト
 リウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、
 フッ化セシウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等、炭素数 1～6 のア

ルコキシドの金属塩 (リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩)、炭素数
 1～6 のアルキルアニオンの金属塩 (リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウ
 ム塩)、テトラ (炭素数 1～4 のアルキル) アンモニウム塩 (フッ化塩、塩化塩、臭化塩)、
 ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロ
 ウンデセン、ジアザビスクロオクタン、又はイミダゾール等が挙げられる。遷移金属触媒と

しては、銅、パラジウム、コバルト、鉄、ロジウム、ルテニウム、及びイリジウム等が挙げ

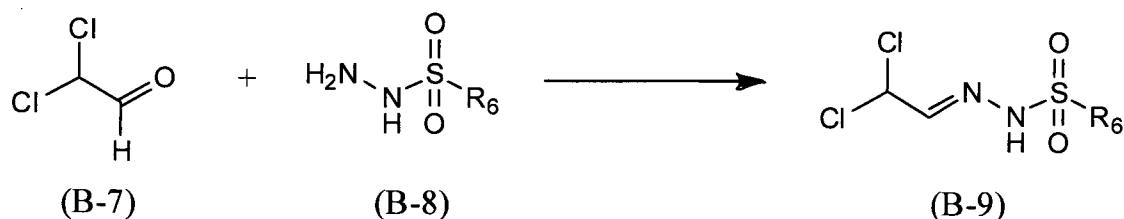
られる。配位子としては、トリ（*t*-ブチル）ホスフィン、トリ（シクロヘキシル）ホスフィン、*t*-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ（*t*-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、又はジ（*t*-ブチル）メチルホスフィン等が挙げられる。銅（I 価または II 価）塩としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）、酢酸銅（I）、フッ化銅（II）、
 5 塩化銅（II）、臭化銅（II）、ヨウ化銅（II）、酢酸銅（II）及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。カルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、*n*-ブチル酸、イソブチル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、ピバル酸、及びトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

化合物（B-6）の合成



（式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基を表す。）本合成法は、化合物（B-5）のニトロ基を還元することにより、化合物（B-6）を合成する方法である。本反応は、化合物（B-5）を、反応に不活性な溶媒中、遷移金属触媒存在下、水素ガス雰囲気下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。ここに、溶媒としては特
 15 限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル
 20 ピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒等が挙げられる。遷移金属触媒としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、白金-炭素、ラネーニッケル等が好ましい。

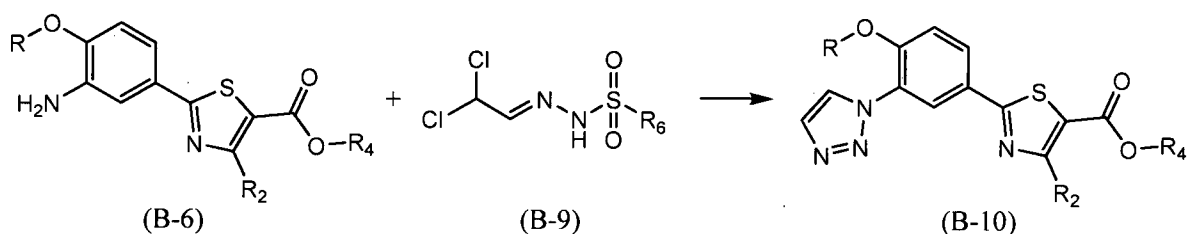
化合物 (B-9) の合成



(式中、 R_6 はメチル基または p-トリル基を表す。) 本合成法は、HETEROCYCLES, Vol. 48, No. 4, 1998 P 695-702を参考にすることができる。すなわち、化合物 (B-7) と (B-8) を縮合させることにより、化合物 (B-9) を合成する方法である。本反応は化合物 (B-7) と (B-8) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、 0°C ～加熱還流下で、通常0.5時間～1日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭

10 化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸、プロピオン酸またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

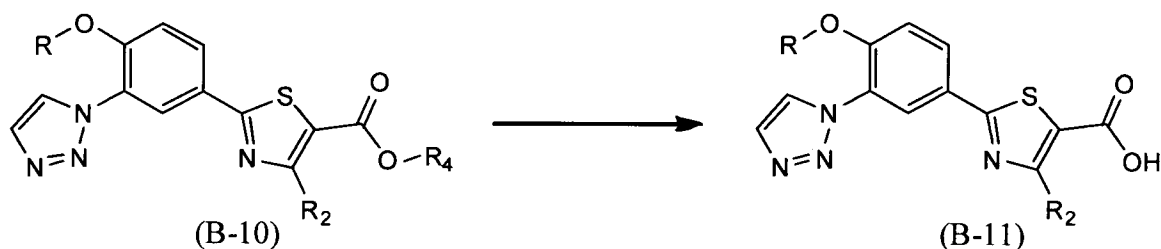
15 化合物 (B-10) の合成



(式中、 R_4 はカルボキシ基の保護基、 R_6 はメチル基または p-トリル基を表す。) 本合成法は、化合物 (B-6) と化合物 (B-9) を反応させて1,2,3-トリアゾール環を合成する方法である。本反応は、化合物 (B-6) と化合物 (B-9) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウ

ム等の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1,8-ジアザビスクロ[5,4,0]-7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミンが用いられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

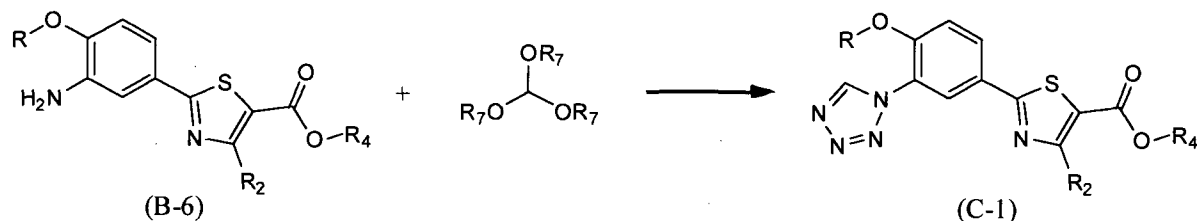
化合物 (B-11) の合成



(式中、 R_4 はカルボキシ基の保護基を表す。) 本合成法は、化合物 (B-10) の保護基 R_4 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (B-11) を合成する方法である。本反応は、化合物 (B-10) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることにより行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。

合成法 (C)

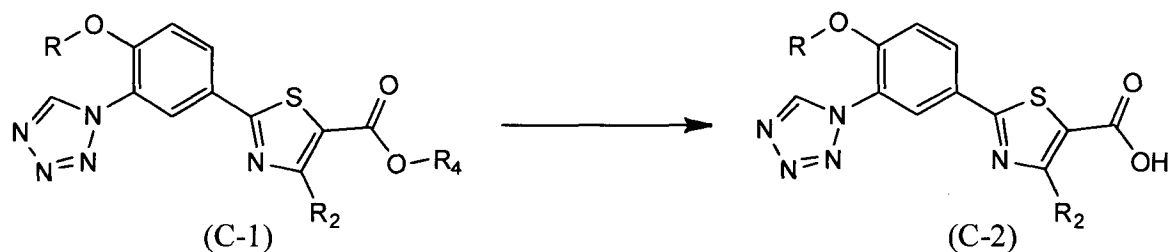
化合物 (C-1) の合成



(式中、R₄はカルボキシ基の保護基、R₇はメチル基またはエチル基等のアルキル基を表

- 5 す。) 本合成法は、化合物 (B-6) とオルソギ酸エステルとアジド化合物を反応させてテ
トラゾール環を合成する方法である。本反応は、化合物 (B-6)、オルソギ酸エステルと
アジド化合物を等量、あるいはいずれかを過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、
室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は
窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。オルトギ酸エステルとしては、オルソ
10 ギ酸トリメチル及びオルソギ酸トリエチル等が挙げられる。また、アジド化合物としては、
ナトリウムアジド、トリメチルシリルアジド等が挙げられる。用いる酸としてはギ酸、酢酸
等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸、インジウムトリフラート、イットリビウムトリフラ
ート、亜鉛トリフラート、トリクロロインジウム等のルイス酸が挙げられる。これらの反応に
用いられる溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、ジクロロメ
15 タン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラ
ン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタ
ン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキ
シド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、酢酸等の酸を溶媒として用いても
よい。

20 化合物 (C-2) の合成

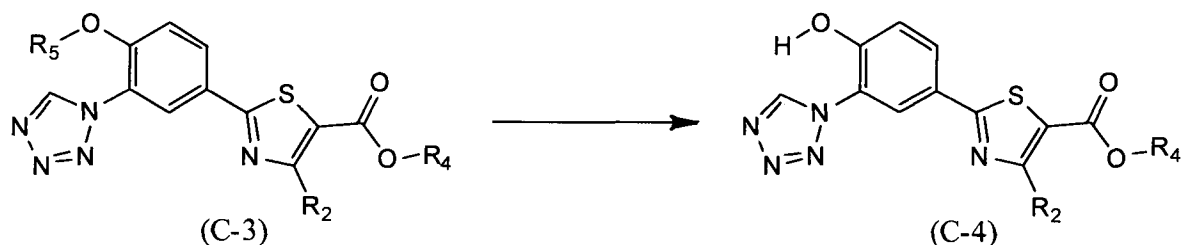


(式中、R₄はカルボキシ基の保護基を表す。) 本合成法は、化合物 (C-1) の保護基R

4を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（C-2）を合成する方法である。本反応は、化合物（C-1）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、

- 5 キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水
- 10 またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。

15 化合物（C-4）の合成



（式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基を表し、 R_5 はフェノール性水酸基の保護基を表す。）

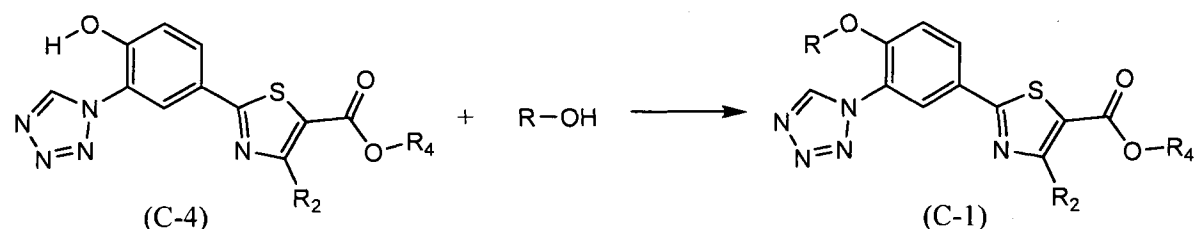
本合成法は、化合物（C-3）の保護基 R_5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、化合物（C-4）を合成する方法である。本反応は、化合物（C-3）に、反応に不活性な

- 20 溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等の
- 25 のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のア

ルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。

また、化合物 (C-1) は、例えば、以下に記載されるような合成法に従っても合成することができる。

10 化合物 (C-1) の合成



(式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基を表す。) 本合成法は、化合物 (C-4) とアルコール類を光延反応等により反応させることにより、化合物 (C-1) を合成する方法である。

本反応は、アルコール類をトリフェニルホスフィン、カルボジイミドと反応させた後に、化

合物 (C-4) と反応させることにより化合物 (C-1) を合成する方法である。用いるカルボジイミドとしては、ジエチルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド等が挙げ

られる。本反応は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物 (C-4) に等量、あるいは過剰量のアルコール類、トリフェニルホスフィン及びカルボジイミドを通常

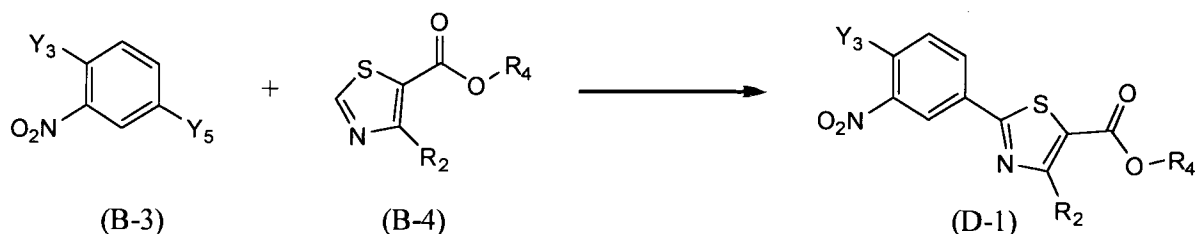
0.5～12時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下

で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、

トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

合成法 (D)

化合物 (D-1) の合成

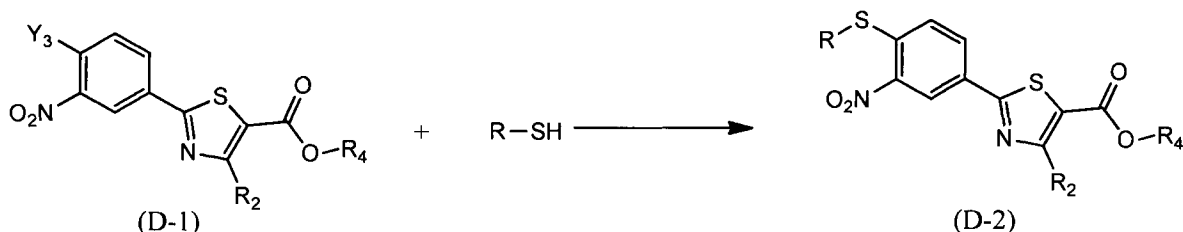


(式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基、 Y_3 および Y_5 は脱離基を表す。) Y_3 および Y_5 で

- 5 示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本合成法は、化合物 (B-3) と (B-4) をカップリングさせることにより、化合物 (D-1) を合成する方法である。本反応は化合物 (B-3) と (B-4) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基および遷移金属触媒存在下、場合により配位子、カルボン酸及び
- 10 銅 (I 価または II 価) 塩を加えて、室温〜加熱還流下で、通常 0.5 時間〜2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等、炭素数 1〜6 のアルコキシドの金属塩 (リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩)、炭素数 1〜6 のアルキルアニオンの金属塩 (リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩)、テトラ (炭素数 1〜4 のアルキル) アンモニウム塩 (フッ化塩、塩化塩、臭化塩)、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロオクタン、又はイミダゾール等が挙げ
- 25

られる。遷移金属触媒としては、銅、パラジウム、コバルト、鉄、ロジウム、ルテニウム、及びイリジウム等が挙げられる。配位子としては、トリ（*t*-ブチル）ホスフィン、トリ（シクロヘキシル）ホスフィン、*t*-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ（*t*-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、又はジ（*t*-ブチル）メチルホスフィン等が挙げられる。銅（I価またはII価）塩としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）、酢酸銅（I）、フッ化銅（II）、塩化銅（II）、臭化銅（II）、ヨウ化銅（II）、酢酸銅（II）及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。カルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、*n*-ブチル酸、イソブチル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、ピバル酸、及びトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

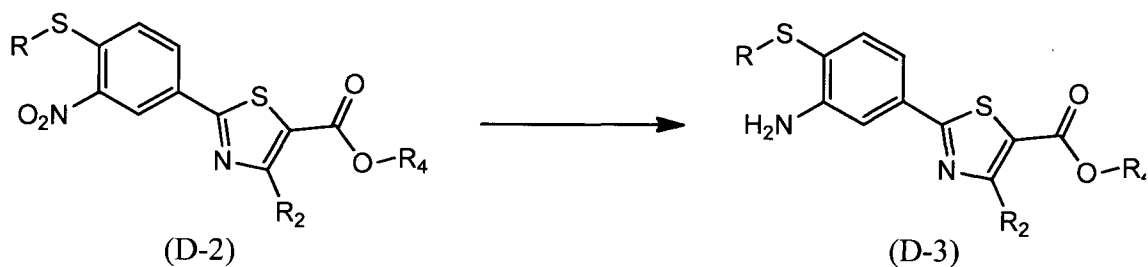
10 化合物（D-2）の合成



（式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基、 Y_3 は脱離基を表す。） Y_3 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホンイルオキシ基、*p*-トルエンスルホンイルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンイルオキシ基等が挙げられる。本反応は、チオール類を塩基によりリチウム化、ナトリウム化、カリウム化あるいはセシウム化させた後に、化合物（D-1）と反応させることにより化合物（D-2）を合成する方法である。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、*N*-エチル-*N*, *N*-ジイソプロピルアミン（DIEA）、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。本反応は、 $-20^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物（D-1）に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のチオール類を加え、通常0.5～12時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン

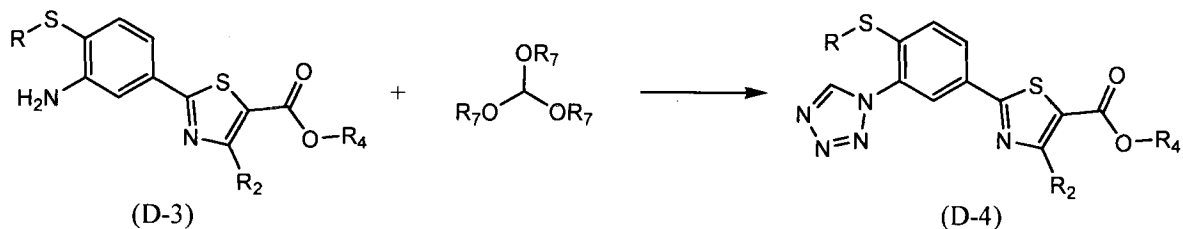
等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、1，2－ジエトキシエタン等のエーテル類、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

5 化合物（D－3）の合成



（式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基を表す。）本合成法は、化合物（D－2）のニトロ基を還元することにより、化合物（D－3）を合成する方法である。本反応は、化合物（D－2）を、反応に不活性な溶媒中、遷移金属触媒存在下、水素ガス雰囲気下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、1，2－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2－プロパノール、ブタノール等のアルコール類、酢酸エチル、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。遷移金属触媒としては、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、白金－炭素、ラネーニッケル等が好ましい。

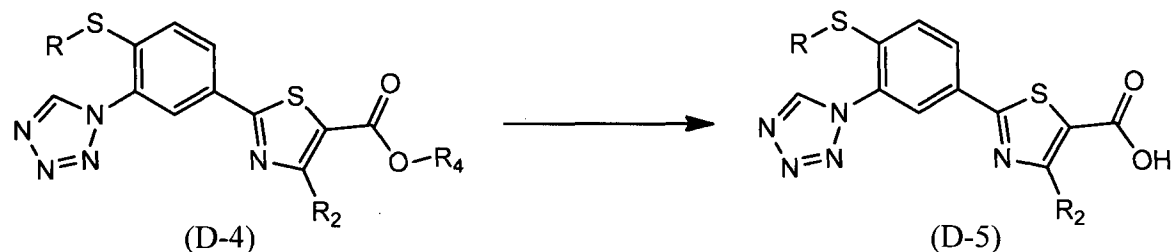
化合物（D－4）の合成



（式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基、 R_7 はメチル基またはエチル基等のアルキル基を表

す。) 本合成法は、化合物 (D-3) とオルソギ酸エステルとアジド化合物を反応させてテトラゾール環を合成する方法である。本反応は、化合物 (D-3)、オルソギ酸エステルとアジド化合物を等量、あるいはいずれかを過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。オルトギ酸エステルとしては、オルソギ酸トリメチル及びオルソギ酸トリエチル等が挙げられる。また、アジド化合物としては、ナトリウムアジド、トリメチルシリルアジド等が挙げられる。用いる酸としてはギ酸、酢酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸、インジウムトリフラート、イットリビウムトリフラート、亜鉛トリフラート、トリクロロインジウム等のルイス酸が挙げられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、酢酸等の酸を溶媒として用いてもよい。

化合物 (D-5) の合成



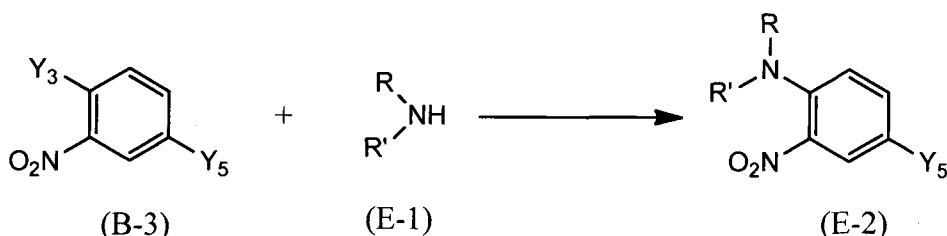
(式中、 R_4 はカルボキシ基の保護基を表す。) 本合成法は、化合物 (D-4) の保護基 R_4 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (D-5) を合成する方法である。本反応は、化合物 (D-4) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～5 日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチル

ホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。

合成法 (E)

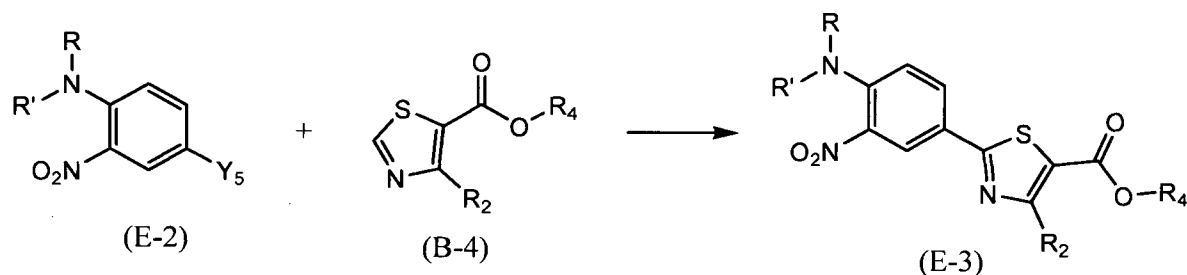
化合物 (E-2) の合成



(式中、Y₃およびY₅は脱離基を表す。) Y₃およびY₅で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、アミン類を塩基によりリチウム化、ナトリウム化あるいはカリウム化させた後に、化合物 (B-3) と反応させることにより化合物 (E-2) を合成する方法である。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミン塩が用いられる。本反応は、-20℃~120℃下で、反応に不活性な溶媒中、アミン類 (E-1) に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、化合物 (B-3) を加え、通常0.5~12時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジ

エトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物（E-3）の合成



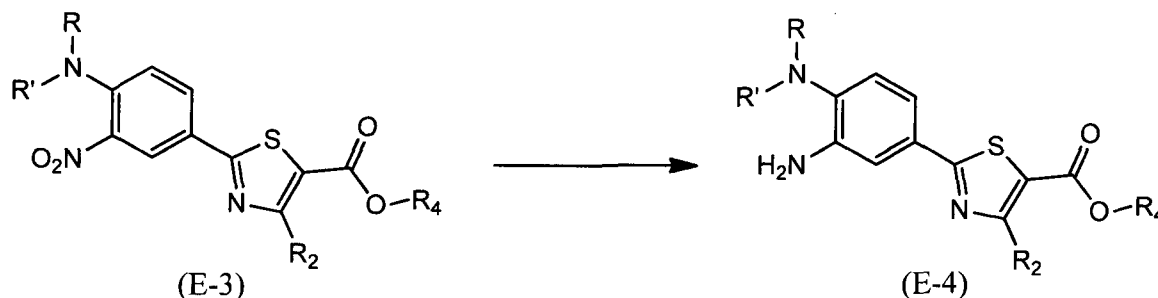
- 5 （式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基、 Y_5 は脱離基を表す。）本合成法は、化合物（E-2）と（B-4）とをカップリングさせることにより、化合物（E-3）を合成する方法である。 Y_5 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は化合物（E-2）と（B-4）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、
- 10 塩基および遷移金属触媒存在下、場合により配位子、カルボン酸及び銅（I 価または II 価）塩を加えて、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等、炭素数1～6のアルコキシドの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、炭素数1～6のアルキルアニオンの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、テトラ（炭素数1～4のアルキル）アンモニウム塩（フッ化塩、塩化塩、臭化塩）、ジイソブ
- 20

ロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロウンデセン、ジアザビスクロオクタン、又はイミダゾール等が挙げられる。遷移金属触媒としては、銅、パラジウム、コバルト、鉄、ロジウム、ルテニウム、及びイリジウム等が挙げられる。

配位子としては、トリ (t-ブチル) ホスフィン、トリ (シクロヘキシル) ホスフィン、t-

- 5 ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ (t-ブチル) シクロヘキシルホスフィン、又はジ (t-ブチル) メチルホスフィン等が挙げられる。銅 (I 価または II 価) 塩としては、塩化銅 (I)、臭化銅 (I)、ヨウ化銅 (I)、酢酸銅 (I)、フッ化銅 (II)、塩化銅 (II)、臭化銅 (II)、ヨウ化銅 (II)、酢酸銅 (II) 及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。カルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、n-
- 10 ブチル酸、イソブチル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、ピバル酸、及びトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

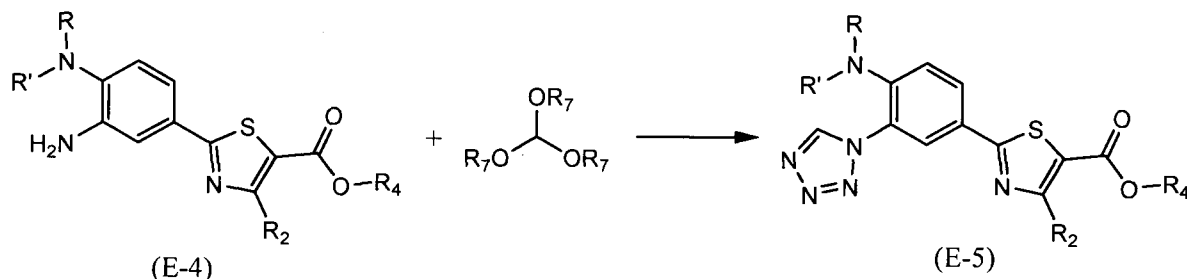
化合物 (E-4) の合成



(式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基を表す。) 本合成法は、化合物 (E-3) のニトロ基を還元することにより、化合物 (E-4) を合成する方法である。本反応は、化合物 (E-3) を反応に不活性な溶媒中、遷移金属触媒存在下、水素ガス雰囲気下で室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

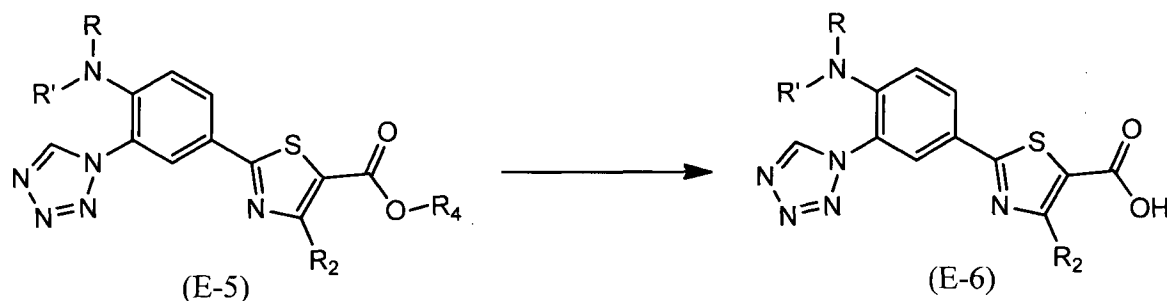
遷移金属触媒としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、白金-炭素、ラネーニッケル等が好ましい。

化合物 (E-5) の合成



- 5 (式中、 R_4 はカルボキシ基の保護基、 R_7 はメチル基またはエチル基等のアルキル基を表す。) 本合成法は、化合物 (E-4) とオルソギ酸エステルとアジド化合物を反応させてテトラゾール環を合成する方法である。本反応は、化合物 (E-4)、オルソギ酸エステルとアジド化合物を等量、あるいはいずれかを過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は
- 10 窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。オルトギ酸エステルとしては、オルソギ酸トリメチル及びオルソギ酸トリエチル等が挙げられる。また、アジド化合物としては、ナトリウムアジド、トリメチルシリルアジド等が挙げられる。用いる酸としてはギ酸、酢酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸、インジウムトリフラート、イットリビウムトリフラート、亜鉛トリフラート、トリクロロインジウム等のルイス酸が挙げられる。これらの反応に
- 15 用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、酢酸等の酸を溶媒として用いてもよい。

化合物 (E-6) の合成



(式中、 R_4 はカルボキシ基の保護基を表す。) 本合成法は、化合物 (E-5) の保護基 R_4 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (E-6) を合成する方法である。本反応は、化合物 (E-5) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基として

5 10 15

は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

以下、前記式 (I) で表される化合物のうち、好ましい化合物およびその製薬学的に許容される塩としては、製薬学的に許容される塩であれば特に限定されないが、かかる塩としては、例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸などの無機酸との塩；マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、安息香酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸などの有機酸との塩；グリシン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン、グルタミン酸、アスパラギン酸などのアミノ酸との塩；ナトリウム、カリウム、リチウムなどの

20

アルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アルミニウム、亜鉛、鉄などの金属との塩；テトラメチルアンモニウム、コリンなどのような有機オニウムとの塩；アンモニア、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピリジン、エタノールアミン、N，N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、
5 チルアミン、ジベンジルアミン、モルホリン、グルコサミン、フェニルグリシルアルキルエステル、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、グアニジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、プロカイン、ジエタノールアミン、N-ベンジルフェニルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどの有機塩基との塩が挙げられる。

- 10 さらに、式（I）で表される化合物およびその塩には、各種の水和物や溶媒和物が含まれる。溶媒和物の溶媒としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、*t*-ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4-ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、
15 1，2-ジエトキシエタン、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSO等を挙げることができる。

式（I）で表される化合物の製薬学的に許容される前記各種の塩は、当技術分野の通常
の知識に基づいて適宜製造することができる。

- 20 本発明の化合物には、式（I）で表される化合物およびその塩の立体異性体、ラセミ体、および可能なすべての光学活性体も含まれる。

本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、特に優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する。その優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性から、本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として有用である。

- 25 本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として臨床で応用可能な、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸

器疾患、炎症性腸疾患、自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療または予防のための医薬として使用することができる。

本発明において、「予防」とは、未だ罹患または発症をしていない個体において、罹患または発症を未然に防ぐことであり、「治療」とは既に罹患または発症した個体において、疾

5 患や症状を治癒、抑制または改善させることをいう

本発明において、血管内皮機能とは、血管内皮から放出されるさまざまな血管作動物質により引き起こされる血管壁の収縮および弛緩、血管壁への炎症細胞の接着、血管透過性、凝固・線溶系を調節する機能のことであり、血管内皮機能障害とは何らかの要因により、これらの調節機能が障害を受けて正常に機能しない状態をいう。

10 本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、血管においてキサンチンオキシダーゼ阻害による活性酸素種発生阻害を介した血管内皮機能改善薬として有用である。ここで、血管内皮機能改善とは、血管内皮機能を正常な状態に近づけることをいう。

15 本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、血管内皮機能障害に関連する疾患の治療薬または予防薬として有用である。血管内皮機能障害に関連する疾患とは、血管内皮機能障害することにより引き起こされる疾患であり、例えば、動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、脳血管性痴呆が挙げられる。

20 前記式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、製薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに、医薬組成物とすることができる。この医薬組成物は種々の剤形に成形して、経口的または非経口的に投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、または直腸内への投与が挙げられる。

25 本発明の式（I）で表される化合物またはその塩の1種または2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体または液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明の式 (I) で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、通常成人1日あたり、0.01～1000mgの範囲で、1回または数回に分けて、投与することができる。しかし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

実施例

本発明を以下、具体的な実施例に基づいて説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- 10 単離された新規化合物の構造は、 ^1H NMRおよび/または電子スプレー源を備えた単一四重極装置 (single quadrupole instrumentation) を用いる質量分析、その他適切な分析法により確認した。

- ^1H NMRスペクトル (300MHzまたは400MHz、DMSO- d_6 またはCDCl₃) を測定したものについては、その化学シフト (δ : ppm) およびカップリング定数 (J: Hz) を示す。質量分析の結果については、 $\text{M}^+ + \text{H}$ 、すなわち化合物分子質量 (M) にプロトン (H^+) が付加した値として観測された測定値を示す。なお、以下の略号はそれぞれ次のものを表す。

s=singlet、d=doublet、t=triplet、q=quartet、brs=broad singlet、m=multiplet。

- 20 以下の実施例の方法に従って合成された化合物について、さらに高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析、および電子スプレーイオン源を備えた飛行時間型質量分析計 (TOF-MS: Time Of Flight-Mass Spectroscopy) を用いる質量分析法によっても分析を行った。

- 25 下記分析条件でのHPLC分析における化合物の保持時間 (単位: 分) を、HPLC保持時間として示す。

HPLC測定条件

測定装置: Hewlett-Packard 1100HPLC

カラム: Imtakt Cadenza CD-C18 100mm×4.6mm 3 μm

UV : PDA検出 (254 nm)

カラム温度 : 40度

グラジエント条件 :

溶媒 : A : H₂O / アセトニトリル = 95 / 5

5 0.05% TFA (トリフルオロ酢酸)

B : H₂O / アセトニトリル = 5 / 95

0.05% TFA (トリフルオロ酢酸)

流速 : 1.0 mL / 分

勾配 : 0 ~ 1分、溶媒B : 2% 溶媒A : 98%

10 1 ~ 14分、溶媒B : 2% → 100% 溶媒A : 98% → 0%

14 ~ 17分、溶媒B : 100% 溶媒A : 0%

17 ~ 19分、溶媒B : 100% → 2% 溶媒A : 0% → 98%

また、質量分析の結果については、以下に示す装置および分析条件により観測された「M⁺ + H」の値 (Obs. Mass : すなわち化合物の分子質量 (M) にプロトン (H⁺) が付加した実測値)、「M⁺ + H」の計算値 (Pred. Mass) と共に、実測された「M⁺ + H」の値から算出された組成式 (Formula) も示す。

15

TOF-MS測定条件

質量分析装置 : 島津製作所 LCMS-IT-TOF

LC : Prominence

20 カラム : Phenomenex Synergi Hydro-RP 4.0 mm × 20 mm 2.5 μm

UV : PDA検出 (254 nm)

流量 : 0.6 mL / 分

カラム温度 : 40度

25 検出電圧 : 1.63 kV

グラジエント条件 :

溶媒 : A : H₂O / アセトニトリル = 95 / 5

0.1% HCOOH

B : H₂O / アセトニトリル = 5 / 95

0. 1% HCOOH

流速 : 0. 5 mL / 分

勾配 : 0 ~ 0. 2 分、溶媒 B : 2% 溶媒 A : 98%

5 0. 2 ~ 2. 5 分、溶媒 B : 2% → 100% 溶媒 A : 98% → 0%

2. 5 ~ 3. 8 分、溶媒 B : 100% 溶媒 A : 0%

3. 8 ~ 4. 0 分、溶媒 B : 100% → 2% 溶媒 A : 0% → 98%

4. 0 ~ 5. 0 分、溶媒 B : 2% 溶媒 A : 98%

[参考例] N' - [(1E) - 2, 2-ジクロロエチリデン] - 4-メチルベンゼン-1-ス

10 ルホンヒドラジン (参考例化合物) の合成

p-トルエンスルホンヒドラジン 1. 86 g をプロピオン酸 4 mL に溶解し、0℃に冷却させた後に、ジクロロアセトアルデヒド水和物 1. 36 g をプロピオン酸 8 mL に溶解させた溶液をゆっくりと滴下させた。この反応溶液を 0℃で 1 時間攪拌させた後に、析出した固体を濾過し、トルエン 10 mL で洗浄後、減圧乾燥させることで、N' - [(1E) - 2,

15 2-ジクロロエチリデン] - 4-メチルベンゼン-1-スルホンヒドラジン 1. 98 g を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2. 45 (3H, s), 6. 11 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 19 (1H, d, J = 4. 0 Hz), 7. 35 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 92 (1H, s)

[実施例 1] 2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)

20 フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 1) の合成 (合成法 (A))

(1) 3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル 41. 1 mg、臭化イソブチル 33.

4 mg および炭酸カリウム 62. 2 mg をジメチルホルムアミド 1 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、110℃で 5 時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、3-フルオロ-4-(2-メチルプロポキシ)ベンゾニトリルの粗体を得た。

25 層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、3-フルオロ-4-(2-メチルプロポキシ)ベンゾニトリルの粗体を得た。

(2) 上記で得られた 3-フルオロ-4-(2-メチルプロポキシ)ベンゾニトリルの粗体に水素化ナトリウム 15. 7 mg、イミダゾール 24. 5 mg を加え、ジメチルスルホキシ

ド1 mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、110℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)ベンゾニトリルの粗体を得た。

ESI/MS m/e : 242.1 ($M^+ + H$, $C_{14}H_{16}N_3O$).

- 5 (3) 上記で得られた3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)ベンゾニトリルの粗体を酢酸0.2 mL、チオ酢酸0.5 mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、50℃で14時間加熱した。その後、減圧濃縮を行い、3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)ベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体を得た。

ESI/MS m/e : 276.1 ($M^+ + H$, $C_{14}H_{18}N_3OS$).

- 10 (4) 上記で得られた3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)ベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体にエチル-2-クロロアセトアセテート74.1 mgを加え、エタノール1 mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、エチル 2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

ESI/MS m/e : 386.1 ($M^+ + H$, $C_{20}H_{24}N_3O_3S$).

- (5) 上記で得られたエチル 2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液1 mLに溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液0.2 mLを加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合液に2M塩酸0.2 mLを加えて攪拌した後に、水3 mLを加え、酢酸エチル4 mLで抽出した。有機相を濃縮した後に常法により精製し、2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸2.50 mgを得た。

- 25 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 0.89 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.96-2.02 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.92 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.95-8.07 (3H, m)

HPLC保持時間：8.15分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 358.1215Pred Mass ($M^+ + H$) : 358.1220Formula (M) : $C_{18}H_{19}N_3O_3S$

5 [実施例2-6]

実施例1と同様にして、化合物番号2~6を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	1H NMR
2	<u>2</u>	8.61	372.1380	372.1376	C19H21N3O3S	
3	<u>3</u>	8.39	370.1234	370.1220	C19H19N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.78-2.03(7H, m), 2.64(3H, s), 4.10(2H, d, J = 6.4Hz), 7.07(1H, s), 7.36(1H, d, J = 8.8Hz), 7.53(1H, s), 7.91-7.98(3H, m)
4	<u>4</u>	8.90	384.1376	384.1376	C20H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.25-1.73(9H, m), 2.64(3H, s), 4.02(2H, d, J = 6.8Hz), 7.07(1H, s), 7.36(1H, d, J = 8.8Hz), 7.52(1H, t, J = 1.6Hz), 7.92(1H, d, J = 2.0Hz), 7.97-7.99(2H, m)
5	<u>5</u>	8.23	370.1214	370.1220	C19H19N3O3S	
6	<u>6</u>	8.71	384.1377	384.1376	C20H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.25-1.57(8H, m), 1.84-1.90(2H, m), 2.65(3H, s), 4.57-4.61(1H, m), 7.07(1H, s), 7.40(1H, d, J = 8.8Hz), 7.52(1H, s), 7.92-7.99(3H, m)

[実施例7] 2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号7)の合成(合成法(A))

- (1) 3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル77.8mg、フェノール51.8mgおよび炭酸カリウム82.9mgをジメチルスルホキシド2mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で14時間加熱した。続いて、反応混合液に水素化ナトリウム24.0mg、イミダゾール40.8mgを加え、窒素雰囲気下、140℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシベンゾニトリル65.2mgを得た。

ESI/MS m/e : 262.2 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{12}N_3O$).

(2) 上記で得られた3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシベンゾニトリル65.2mgを酢酸0.3mL、チオ酢酸1.0mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、50℃で14時間加熱した。その後、減圧濃縮を行い、3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体を得た。

ESI/MS m/e : 296.1 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{14}N_3OS$).

(3) 上記で得られた3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体にエチル-2-クロロアセトアセテート123.2mgを加え、エタノール2mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル-2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート72.2mgを得た。

ESI/MS m/e : 406.1 ($M^+ + H$, $C_{22}H_{20}N_3O_3S$).

(4) 上記で得られたエチル-2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート20.2mgをテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液1mLに溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液0.2mLを加えて、50℃で2時間撹拌した。反応混合液に2M塩酸0.2mLを加えて撹拌した後に、水3mLを加え、酢酸エチル4mLで抽出した。有機相を濃縮した後に常法により精製し、2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸9.0mgを得た。

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.61 (3H, s), 7.07-7.13 (3H, m), 7.20 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.42 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.59 (2H, s), 7.74 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=1.2, 8.4$ Hz), 8.08 (1H, s)

HPLC保持時間: 7.86分

Obs Mass ($M^+ + H$): 378.0906

Pred Mass ($M^+ + H$): 378.0907

Formula (M) : $C_{20}H_{15}N_3O_3S$

[実施例 8]

実施例 7 と同様にして、化合物番号 8 を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	1H NMR
8	<u>8</u>	7.81	396.0815	396.0813	C20H14FN3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.60(3H, s), 7.10(1H, s), 7.24-7.47(4H, m), 7.50(1H, d, J = 1.2Hz), 7.61(1H, s), 7.75(1H, t, J = 8.4Hz), 7.85(1H, dd, J = 1.2, 8.0Hz), 8.09(1H, s)

[実施例 9 - 1 4]

5 実施例 1 と同様にして、化合物番号 9 - 1 4 を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	1H NMR
9	<u>9</u>	8.36	372.1380	372.1376	C19H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.83(6H, d, J = 6.8Hz), 1.86-1.94(1H, m), 2.41(3H, s), 2.65(3H, s), 3.93(2H, d, J = 6.4Hz), 7.46(1H, d, J = 8.8Hz), 7.77(1H, d, J = 2.0Hz), 7.82(1H, d, J = 2.0Hz), 8.18-8.22(2H, m)
10	<u>10</u>	11.10	374.1272	374.1281	C17H19N5O3S	400MHz (DMSO d6) 0.98(6H, d, J = 6.8Hz), 2.01-2.08(1H, m), 2.39(3H, s), 2.50(3H, s), 3.90(2H, d, J = 6.8Hz), 7.24(1H, t, J = 8.4Hz), 7.64(1H, dd, J = 2.0, 7.6Hz), 7.72(1H, d, J = 8.4Hz)
11	<u>11</u>	9.49	408.1388	408.1376	C22H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.72(6H, d, J = 6.8Hz), 1.45-1.83(1H, m), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.4Hz), 7.25- 7.29(3H, m), 7.44(1H, d, J = 8.8Hz), 7.74- 7.76(1H, m), 8.08- 8.13(2H, m), 8.40(1H, s), 13.35(1H, s)

実施例	化合物 番号	HPLC 保 持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	1H NMR
12	<u>12</u>	10.85	373.1341	373.1329	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.95(6H, d, J = 6.4Hz), 2.04-2.11(1H, m), 2.37(3H, s), 2.65(3H, s), 3.98(2H, d, J = 6.4Hz), 7.38(1H, d, J = 8.8Hz), 7.94(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.24(1H, d, J = 2.4Hz), 8.81(1H, s)
13	<u>13</u>	10.71	359.1165	359.1172	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.93(6H, d, J = 6.8Hz), 2.01-2.11(1H, m), 2.65(3H, s), 3.98(2H, d, J = 6.8Hz), 7.41(1H, d, J = 8.8Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.23- 8.25(2H, m), 8.95(1H, s)
14	<u>14</u>	9.82	373.1335	373.1329	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.81(6H, d, J = 6.4Hz), 1.85-1.90(1H, m), 2.25(3H, s), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.4Hz), 7.39(1H, d, J = 8.8Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.11- 8.13(1H, m)

[実施例 15]

実施例 7 と同様にして、化合物番号 15 を合成した。

実施例	化合物 番号	HPLC 保 持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	1H NMR
15	<u>15</u>	10.51	379.0871	379.0859	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.61(3H, s), 7.16- 7.25(3H, m), 7.44(2H, t, J = 7.6Hz), 7.60(1H, s), 7.92(2H, dd, J = 8.4Hz), 8.24(1H, s), 9.09(1H, s)

[実施例 16] 4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2,

3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番

5 号 16) の合成 (合成法 (B))

(1) 4-ブロモ-2-ニトロフェノール 2.18 g および炭酸カリウム 2.07 g をジメチルホルムアミド 40 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、ヨウ化イソプロピル 2.04 g を加えて、110℃で14時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーで分離精製することで、4-ブロモ-2-ニトロ-1-(プロパン-2-イルオキシ)ベンゼン 2.08 gを得た。

(2) 上記で得られた4-ブロモ-2-ニトロ-1-(プロパン-2-イルオキシ)ベンゼン 2.08 gに炭酸水素化カリウム 1.05 g、塩化パラジウム(II) 22 mg、臭化銅

- 5 (I) ジメチルスフイド錯体 102 mgを加え、トルエン 15 mLに懸濁させた。その後にエチル 4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.02 g、イソ酪酸 46.2 μ L及びジ-*t*-ブチルシクロヘキシルホスフィン 114 mgを加えて、窒素雰囲気下、120°Cで14時間加熱した。反応混合液をセライトろ過して不溶物を取り除き、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に
- 10 常法により精製し、エチル 4-メチル-2-[3-ニトロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.38 gを得た。

ESI/MS m/e : 351.0 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{19}N_2O_5S$).

- (3) エチル 4-メチル-2-[3-ニトロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.38 gをエタノール 15 mLに懸濁させ、パラジウム/炭素(10% w t) 100 mgを加えた後に、水素雰囲気下、50°Cで14時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、エチル 2-[3-アミノ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.26 gを得た。
- 15

ESI/MS m/e : 321.1 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{21}N_2O_3S$).

- (4) エチル 2-[3-アミノ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.26 gをメタノール 10 mLに懸濁させた後、トリエチルアミン 1.12 mLを加え、反応溶液を0°Cに冷却した。その後にN'-[(1E)-2,2-ジクロロエチリデン]-4-メチルベンゼン-1-スルホンヒドラジン 1.01 gをメタノール 10 mLに溶解させた溶液をゆっくり加えて、窒素雰囲気下、4
- 25 0°Cで2時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-

(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート501mgを得た。

ESI/MS m/e : 373.1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{21}N_4O_3S$).

(5) エチル 4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート501mgをテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液10mLに溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液1.35mLを加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合液に2M塩酸1.35mLを加えて攪拌した後に、水8mLを加え、酢酸エチル20mLで抽出した。有機相を濃縮した後に常法により精製し、4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸415mgを得た。

^1H -NMR (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 1.28 (6H, d, $J=5.6$ Hz), 2.66 (3H, s), 4.83-4.89 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.52 (1H, s), 13.39 (1H, s)

HPLC保持時間: 9.96分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 345.1005

Pred Mass ($M^+ + H$) : 345.1016

Formula (M) : $C_{16}H_{16}N_4O_3S$

[実施例17-21]

実施例16と同様にして、化合物番号17-21を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
17	<u>17</u>	10.91	359.1168	359.1172	C17H18N4O3S	400MHz (DMSO d6) 0.88(6H, d, J = 6.8Hz), 1.95-2.02(1H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, d, J = 6.4Hz), 7.44(1H, d, J = 8.8Hz), 7.97(1H, s), 8.10(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.21(1H, d, J = 2.4Hz), 8.51(1H, d, J = 0.8Hz), 13.40(1H, s)
18	<u>18</u>	11.44	373.1340	373.1329	C18H20N4O3S	400MHz (DMSO d6) 0.87(9H, m), 2.66(3H, s), 3.98(2H, s), 7.44(1H, d, J = 8.8Hz), 7.98(1H, s), 8.11(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.19(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(1H, s), 13.37(1H, brs)
19	<u>19</u>	11.29	371.1173	371.1172	C18H18N4O3S	400MHz (DMSO d6) 1.78-1.99(7H, m), 2.66(3H, s), 4.15(2H, d, J = 6.4Hz), 7.45(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, s), 8.10(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.24(1H, d, J = 2.0Hz), 8.49(1H, s), 13.40(1H, brs)
20	<u>20</u>	9.29	331.0847	331.0859	C15H14N4O3S	400MHz (DMSO d6) 1.29(6H, d, J = 6.0Hz), 4.83-4.89(1H, m), 7.49(1H, d, J = 8.8Hz), 7.95(1H, d, J = 0.8Hz), 8.11(1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz), 8.25(1H, d, J = 2.4Hz), 8.39(1H, d, J = 2.0Hz), 8.52(1H, d, J = 1.2Hz), 13.58(1H, brs)
21	<u>21</u>	10.26	345.1011	345.1016	C16H16N4O3S	400MHz (DMSO d6) 0.88(6H, d, J = 6.8Hz), 1.95-2.02(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.0Hz), 7.45(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, d, J = 0.8Hz), 8.14(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.23(1H, d, J = 2.4Hz), 8.39(1H, s), 8.50(1H, d, J = 0.8Hz), 13.59(1H, brs)

[実施例 22-23]

実施例 7 と同様にして、化合物番号 22、23 を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
22	<u>22</u>	10.68	379.0851	379.0859	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.62(3H, s), 7.15(2H, d, J = 7.6Hz), 7.21-7.25(1H, m), 7.44(2H, t, J = 8.0Hz), 7.62(1H, d, J = 0.8Hz), 7.91-7.98(3H, m), 8.64(1H, s), 13.50(1H, brs)
23	<u>23</u>	10.63	397.0777	397.0765	C ₁₉ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.62(3H, s), 7.26-7.47(4H, m), 7.54(1H, s), 7.91-7.98(3H, m), 8.64(1H, d, J = 0.8Hz), 13.50(1H, brs)

[実施例 24] 4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 24) の合成 (合成法 (C))

- 5 (1) エチル 2-[3-アミノ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.23 g を酢酸 20 mL に懸濁させた後、アジ化ナトリウム 478 mg、オルソギ酸トリエチル 1.09 g を加え、窒素雰囲気下、70℃で2時間加熱した。室温まで冷却させた後に反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.13 g を得た。
- 10 ESI/MS m/e : 374.1 (M⁺+H, C₁₇H₂₀N₅O₃S) .

- (2) エチル 4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.13 g をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 15 mL に溶解し、2M 水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合液に 2M 塩酸 3.0 mL を加えて撹拌した後に、水 7 mL を加え、酢酸エチル 30 mL で抽出した。有機相を濃縮した後に常法により精製し、4-メチル-2-[4-(プロパン-2-イルオキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 920 mg を得た。
- 15
- 20

^1H -NMR (400MHz, DMSO d6) δ (ppm) : 1.28 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.65 (3H, s), 4.84-4.90 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.79 (1H, s), 13.41 (1H, s)

5 HPLC保持時間 : 9.99分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 346.0958

Pred Mass ($M^+ + H$) : 346.0968

Formula (M) : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

10 [実施例25-28]

実施例24と同様にして、化合物番号25-28を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	^1H NMR
25	<u>25</u>	10.87	360.1124	360.1125	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	400MHz (DMSO d6) 0.85(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.93-2.00(1H, m), 2.66(3H, s), 3.96(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.79(1H, s), 13.41(1H, s)
26	<u>26</u>	11.35	374.1287	374.1281	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	400MHz (DMSO d6) 0.83(9H, s), 2.66(3H, s), 3.83(2H, s), 7.47(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.78(1H, s), 13.40(1H, s)
27	<u>27</u>	11.22	372.1104	372.1125	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	400MHz (DMSO d6) 1.72-1.97(7H, m), 2.66(3H, s), 4.16(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.16(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.75(1H, s), 13.38(1H, s)
28	<u>28</u>	10.99	372.1114	372.1125	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	400MHz (DMSO d6) 1.53-1.57(4H, m), 1.66-1.73(2H, m), 1.88-1.93(2H, m), 2.65(3H, s), 5.06-5.10(1H, m), 7.47(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.74(1H, s)

[実施例 29] 2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 29) の合成 (合成法 (C))

(1) 実施例 16 および 24 と同様にして、4-ブロモ-2-ニトロフェノール 4.36 g からエチル [4-(メトキシメトキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.97 g を得た。

ESI/MS m/e : 376.0 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{18}N_5O_4S$).

^1H -NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.40 (6H, d, J=7.2Hz), 2.78 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=6.8Hz), 5.34 (2H, s), 7.45 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz), 9.17 (1H, s)

(2) エチル [4-(メトキシメトキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.97 g を 1, 4-ジオキサン 25 mL に溶解し、2M 塩酸 5.0 mL を加えて、60°C で 8 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、析出した固体をろ過することにより、エチル 2-[4-ヒドロキシ-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1.49 g を得た。

ESI/MS m/e : 332.0 ($M^+ + H$, $C_{14}H_{14}N_5O_3S$).

^1H -NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.39 (6H, d, J=7.2Hz), 2.76 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7.2Hz), 7.22 (1H, d, J=8.4Hz), 7.39 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=2.8Hz), 9.44 (1H, s)

(3) 2-メチルプロパン-1, 3-ジオール 13.5 mg をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解し、トリフェニルホスフィン 39.3 mg、ジエチル アゾジカルボキシレートの 40% トルエン溶液 65 μ L を加えて、室温で 30 分間攪拌した後、エチル 2-[4-ヒドロキシ-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1,

3-チアゾール-5-カルボキシレート 33. 1 mg を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 67. 7 mg を得た。

ESI/MS m/e : 404. 1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{22}N_5O_4S$).

(4) エチル 2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 34. 1 mg をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液1.0 mL に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液0.2 mLを加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合液に2M塩酸0.2 mLを加えて攪拌した後に、水3 mLを加え、酢酸エチル4 mLで抽出した。有機相を濃縮した後に常法により精製し、2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 15. 4 mg を得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 0. 82 (3H, d, $J=6. 8$ Hz), 1. 90-1. 98 (1H, m), 2. 66 (3H, s), 3. 25-3. 28 (2H, m), 4. 04-4. 15 (2H, m), 4. 62 (1H, m), 7. 48 (1H, d, $J=8. 8$ Hz), 8. 17 (1H, dd, $J=2. 0, 8. 8$ Hz), 8. 28 (1H, d, $J=2. 0$ Hz), 9. 80 (1H, s), 13. 37 (1H, br s)

HPLC保持時間 : 8. 23分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 376. 1074

Pred Mass ($M^+ + H$) : 376. 1074

Formula (M) : $C_{16}H_{17}N_5O_4S$

[実施例30] 2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号30) の合成 (合成法 (C))

(1) エチル 2-[4-ヒドロキシ-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 33. 1 mg をジメチルホルムアミド 1. 0 mL に溶解し、炭酸カリウム 20. 7 mg、3-ブロモ-2-メチルプロペン 16. 2 mg を加えて、100℃で4時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後に、水 3 mL、酢酸エチル 4 mL を加えて攪拌し、有機相を濃縮し、エチル 4-メチル-2-{4-[(2-メチルプロペン-1-イル) オキシ]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル}-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 34. 1 mg を得た。

(2) エチル 4-メチル-2-{4-[(2-メチルプロペン-1-イル) オキシ]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル}-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 34. 1 mg に 35% 硫酸水溶液 1. 0 mL を加えて、80℃で4時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後に、水 3 mL、酢酸エチル 4 mL を加えて攪拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製し、エチル 2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 9. 9 mg を得た。

ESI/MS m/e : 404. 1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{22}N_5O_4S$).

(3) エチル 2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 9. 9 mg をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 1. 0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0. 2 mL を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0. 2 mL を加えて攪拌した後に、水 3 mL を加え、酢酸エチル 4 mL で抽出した。有機相を濃縮した後に常法により精製し、2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 4. 8 mg を得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 1. 08 (6H, s), 2. 66 (3H, s), 3. 96 (2H, s), 4. 80 (1H, s), 7. 50 (1H, d, $J=8. 8$ Hz), 8. 15 (1H, dd, $J=2. 8, 8. 8$ Hz), 8. 31 (1H, d, $J=2. 4$ Hz), 9. 90 (1H, s), 13. 44 (1H, brs)

HPLC保持時間：8. 29分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 376. 1073Pred Mass ($M^+ + H$) : 376. 1074Formula (M) : $C_{16}H_{17}N_5O_4S$

5

[実施例31-32]

実施例24と同様にして、化合物番号31および32を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	¹ H NMR
31	<u>31</u>	9.32	332.0824	332.0812	$C_{14}H_{13}N_5O_3S$	400MHz (DMSO d6) 1.28(6H, d, J = 6.0Hz), 4.85-4.91(1H, m), 7.53(1H, d, J = 8.8Hz), 8.18(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.27(1H, d, J = 2.0Hz), 8.39(1H, s), 9.80(1H, s), 13.60(1H, brs)
32	<u>32</u>	10.23	346.0951	346.0968	$C_{15}H_{15}N_5O_3S$	400MHz (DMSO d6) 0.85(6H, d, J = 6.8Hz), 1.93-2.01(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.4Hz), 7.49(1H, d, J = 9.2Hz), 8.20(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.30(1H, d, J = 2.4Hz), 8.40(1H, s), 9.78(1H, s), 13.59(1H, brs)

[実施例33] 4-メチルー2-[4-フェノキシ-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号33)の合成(合成法(C))

(1) 5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン2.20gに炭酸水素化カリウム2.10g、塩化パラジウム(II)44mg、臭化銅(I)ジメチルスルフィド錯体205mgを加え、トルエン20mLに懸濁させた。その後にエチル 4-メチルー1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート2.05g、イソ酪酸92.5 μ L及びジ-*t*-ブチルシクロヘキシルホスフィン228mgを加えて、窒素雰囲気下、120℃で14時間加熱した。反応混合液をセライトろ過して不溶物を取り除き、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機

層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 2-（4-フルオロ-3-ニトロフェニル）-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 2. 28 g を得た。

ESI/MS m/e : 311. 0 ($M^+ + H$, $C_{13}H_{12}FN_2O_4S$).

- 5 (2) エチル 2-（4-フルオロ-3-ニトロフェニル）-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 931 mg、フェノール 339 mg および炭酸カリウム 622 mg をジメチルホルムアミド 15 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で14時間加熱した。室温まで冷却させた後に反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 2-（3-ニトロ-4-フェノキシフェニル）-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1. 14 g を得た。

ESI/MS m/e : 385. 0 ($M^+ + H$, $C_{19}H_{17}N_2O_5S$).

- (3) エチル 2-（3-ニトロ-4-フェノキシフェニル）-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1. 14 g をエタノール 15 mL に懸濁させ、パラジウム/炭素（10% w t）300 mg を加えた後に、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、エチル 2-（3-アミノ-4-フェノキシフェニル）-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1. 05 g を得た。

ESI/MS m/e : 355. 1 ($M^+ + H$, $C_{19}H_{19}N_2O_3S$).

- 20 (4) エチル 2-（3-アミノ-4-フェノキシフェニル）-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1. 05 g を用いて、実施例 24 と同様にして、4-メチル-2-[4-フェノキシ-3-（1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル）フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 458 mg を得た。

- ^1H -NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 2. 67 (3H, s), 7. 11-7. 29 (4H, m), 7. 43-7. 48 (2H, m), 8. 15 (1H, dd, $J=2. 4, 8. 8$ Hz), 8. 42 (1H, d, $J=2. 0$ Hz), 9. 97 (1H, s)
HPLC 保持時間 : 10. 79 分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 380. 0803

Pred Mass ($M^+ + H$) : 380.0812Formula (M) : $C_{18}H_{13}N_5O_3S$

[実施例 34-48]

5 実施例 33 と同様にして、化合物番号 34-48 を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	^1H NMR
34	<u>34</u>	10.67	398.0722	398.0718	$C_{18}H_{12}FN_5O_3S$	400MHz (DMSO d_6) 2.67(3H, s), 7.11(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30-7.48(4H, m), 8.16(1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 8.44(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.99(1H, s)
35	<u>35</u>	10.80	410.0908	410.0918	$C_{19}H_{15}N_5O_4S$	400MHz (DMSO d_6) 2.68(3H, s), 3.71(3H, s), 6.90(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03-7.31(4H, m), 8.10(1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 8.38(1H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.94(1H, s)
36	<u>36</u>	10.63	416.0620	416.0623	$C_{18}H_{11}F_2N_5O_3S$	400MHz (DMSO d_6) 2.66(3H, s), 7.18(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35-7.45(3H, m), 8.18(1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 8.43(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.00(1H, s)
37	<u>37</u>	10.87	398.0717	398.0718	$C_{18}H_{12}FN_5O_3S$	300MHz (DMSO d_6) 2.68(3H, s), 7.02-7.18(3H, m), 7.27(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50(1H, q, $J = 8.1$ Hz), 8.18(1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 8.43(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.98(1H, s)
38	<u>38</u>	11.49	394.0958	394.0968	$C_{19}H_{15}N_5O_3S$	300MHz (DMSO d_6) 2.31(3H, s), 2.68(3H, s), 6.97-7.16(4H, m), 7.32-7.37(1H, m), 8.16(1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 8.41(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.98(1H, s)
39	<u>39</u>	11.17	414.0421	414.0422	$C_{18}H_{12}ClN_5O_3S$	300MHz (DMSO d_6) 2.68(3H, s), 7.02(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14-7.81(4H, m), 8.18(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.46(1H, s), 9.98(1H, s), 13.37(1H, brs)
40	<u>40</u>	11.56	412.0884	412.0874	$C_{19}H_{14}FN_5O_3S$	300MHz (DMSO d_6) 2.23(3H, s), 2.68(3H, s), 7.07-7.28(4H, m), 8.15(1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 8.42(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.99(1H, s)

実施例	化合物 番号	HPLC 保 持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
41	<u>41</u>	11.39	412.0873	412.0874	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.21(3H, s), 2.68(3H, s), 6.92(1H, d, J = 8.7Hz), 7.15- 7.30(3H, m), 8.13(1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 8.42(1H, d, J = 2.1Hz), 10.00(1H, s)
42	<u>42</u>	10.83	416.0607	416.0623	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.68(3H, s), 7.13-7.61(4H, m), 8.15(1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 8.44(1H, d, J = 2.1Hz), 10.01(1H, s)
43	<u>43</u>	10.80	428.0819	428.0823	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₄ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 3.77(3H, s), 6.97-7.10(3H, m), 7.32- 7.40(1H, m), 8.10(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.40(1H, d, J = 2.1Hz), 9.92(1H, s)
44	<u>44</u>	11.36	394.0973	394.0968	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.12(3H, s), 2.65(3H, s), 6.91(1H, d, J = 8.7Hz), 7.11- 7.38(4H, m), 8.10(1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 8.39(1H, d, J = 2.1Hz), 9.98(1H, s)
45	<u>45</u>	11.54	394.0963	394.0968	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.11(3H, s), 2.66(3H, s), 7.07-7.28(5H, m), 8.11(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.37(1H, d, J = 2.1Hz), 9.98(1H, s)
46	<u>46</u>	11.58	412.0876	412.0874	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.31(3H, s), 2.67(3H, s), 6.86-6.97(3H, m), 7.27(1H, d, J = 9.0Hz), 8.16(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.41(1H, d, J = 2.1Hz), 9.92(1H, s)
47	<u>47</u>	10.76	416.0629	416.0623	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 7.07-7.40(4H, m), 8.11(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 8.44(1H, d, J = 2.1Hz), 9.71(1H, s)
48	<u>48</u>	11.36	412.0871	412.0874	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.30(3H, s), 2.68(3H, s), 7.11-7.36(4H, m), 8.16(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.44(1H, d, J = 2.1Hz), 9.99(1H, s)

[実施例 49] 4-メチル-2-{4-[(2-メチルプロピル)スルファニル]-3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 49) の合成 (合成法 (D))

(1) エチル 2-[4-フルオロ-3-ニトロフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 155.2 mg と炭酸セシウム 244.4 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 mL に懸濁させ、2-メチルプロピルチオール 49.6 mg を加え、窒素雰囲気下、80℃で5時間加熱した。室温まで冷却させた後に反応混合液に水 3 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮することでエチル 2-[4-(2-メチルプロピルチオ)-3-ニトロフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

(2) 上記で得られたエチル 2-[4-(2-メチルプロピルチオ)-3-ニトロフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を水素雰囲気下、パラジウム炭素で還元することによりエチル 2-[3-アミノ-4-(2-メチルプロピルチオ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを得た。

(3) 上記で得られたエチル 2-[3-アミノ-4-(2-メチルプロピルチオ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを酢酸 2.0 mL に懸濁させた後、アジ化ナトリウム 65 mg、オルソギ酸トリエチル 148 mg を加え、窒素雰囲気下、70℃で5時間加熱した。室温まで冷却させた後に反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 4-メチル-2-{4-[(2-メチルプロピル)スルファニル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル}-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 123 mg を得た。

(4) 上記で得られたエチル 4-メチル-2-{4-[(2-メチルプロピル)スルファニル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル}-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 123 mg をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 2 mL に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合液に2M塩酸 0.5 mL を加えて攪拌した後に、水 3 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮した後に常法により精製し、4-メチル-2-{4-[(2-メチルプロピル)スルファニル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 67.9 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d6) δ (ppm) : 0.91 (6H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 1.75 (1H, septet, $J=8.0\text{Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.93 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.17–8.19 (2H, m), 9.89 (1H, s), 13.48 (1H, brs)

5 HPLC保持時間: 11.19分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 376.0887

Pred Mass ($M^+ + H$) : 376.0896

Formula (M) : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$

[実施例50–51]

10 実施例49と同様にして、化合物番号50、51を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	$^1\text{H NMR}$
50	<u>50</u>	10.45	362.0736	362.0740	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$	400MHz (DMSO d6) 1.15(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 3.56–3.63(1H, m), 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.14–8.18(2H, m), 9.82(1H, s)
51	<u>51</u>	11.83	410.0730	410.0740	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$	400MHz (DMSO d6) 2.33(3H, s), 2.65(3H, s), 7.18–7.37(5H, m), 8.10(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.26(1H, s), 9.96(1H, s), 13.49(1H, brs)

[実施例52] 4-メチル-2-[4-(N, N-ジエチルアミノ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号52) の合成

15 (1) 5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン220mgと炭酸カリウム276mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mLに懸濁させ、N, N-ジエチルアミン88mgを加え、窒素雰囲気下、40℃で14時間加熱した。室温まで冷却させた後に反応混合液に水3mLを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮することで5-ブロモ-2-(N, N-ジエチルアミノ)ニトロベンゼンの粗体を得た。

20 (2) 上記で得られた5-ブロモ-2-(N, N-ジエチルアミノ)ニトロベンゼンの粗体に炭酸水素化カリウム210.3mg、塩化パラジウム(II) 5.3mg、臭化銅(I)ジ

メチルスルフィド錯体 49. 3 mg、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル 21. 5 mg を加え、トルエン 2 mL に懸濁させた。その後にエチル 4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 188. 3 mg、イソ酪酸 10. 6 mg を加え、窒素雰囲気下、130℃で13時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

- 5 有機層を減圧濃縮した後に、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 2-[4-(N, N-ジエチルアミノ)-3-ニトロフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 256. 1 mg を得た

- (3) 上記で得られたエチル 2-[4-(N, N-ジエチルアミノ)-3-ニトロフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを水素雰囲気下、パラジウム炭素で還元することによりエチル 2-[3-アミノ-4-(N, N-ジエチルアミノ) フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを得た。

- (4) 上記で得られたエチル 2-[3-アミノ-4-(N, N-ジエチルアミノ) フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを酢酸 3. 0 mL に懸濁させた後、アジ化ナトリウム 91. 6 mg、オルソギ酸トリエチル 209. 2 mg を加え、窒素雰囲気下、70℃で5時間加熱した。室温まで冷却させた後に反応混合液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 2-[4-(N, N-ジエチルアミノ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 295. 9 mg を得た。

- 20 (5) 上記で得られたエチル 2-[4-(N, N-ジエチルアミノ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 295. 9 mg をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 3 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 2. 0 mL を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 2. 0 mL を加え、常法により精製することで4-メチル-2-[4-(N, N-ジエチルアミノ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 199. 9 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0. 85 (6H, d, J=8. 0 Hz), 2. 64 (3H, s), 2. 80 (4H, d, J=8. 0 Hz), 7. 41 (1

H, d, J=8.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.0, 4.0 Hz), 9.82 (1H, s)

HPLC保持時間: 10.50分

obs Mass ($M^+ + H$): 359.1289

5 Pred Mass ($M^+ + H$): 359.1285

Formula (M): $C_{16}H_{18}N_6O_2S$

[実施例53]

実施例52と同様にして、化合物番号53を合成した。

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	¹ H NMR
53	<u>53</u>	9.75	357.1124	357.1128	$C_{16}H_{16}N_6O_2S$	400MHz (DMSO d6) 1.75(4H, s), 2.61(3H, s), 2.81(4H, s), 7.01(1H, d, J = 9.2Hz), 7.83(1H, s), 7.98(1H, d, J = 8.8Hz), 9.80(1H, s)

10 [実施例54]

以上の実施例の方法に従って合成された化合物について、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を測定した。

(1) 試験化合物の調製

試験化合物をDMSO (シグマ社製) に20 mMの濃度になるように溶解した後、使用
15 時の目的の濃度に調製して用いた。

(2) 測定方法

本発明化合物のキサンチンオキシダーゼ阻害活性評価を文献記載の方法 (Method
Enzymatic Analysis, 1, 521-522, 1974) を一部改変して
実施した。本評価は、オキシダーゼ型のキサンチンオキシドレダクターゼ活性の測定により
20 行われた。すなわち、あらかじめ20 mM水酸化ナトリウム溶液にて10 mMに調製したキ
サンチン (シグマ社製) 溶液を100 mMリン酸緩衝液を用いて30 μ Mに調製し、96穴
プレートに75 μ L/穴ずつ加えた。最終濃度の100倍になるようにDMSOにて希釈した
各試験化合物を1.5 μ L/穴ずつ添加し、ミキシング後にマイクロプレートリーダーSPE
CTRA max Plus 384 (モレキュラーデバイス社製) にて290 nmの吸光度

を測定した。続けてオキシダーゼ型キサンチンオキシドレダクターゼ（バターミルク由来、Calbiochem社製）を100mMリン酸緩衝液を用いて30.6mU/mLに調製し、73.5 μ L/穴ずつ加えた。ミキシング後速やかに290nmにおける吸光度変化を5分間測定した。試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を100%として

- 5 試験化合物の阻害率を計算し、用量応答曲線にフィットさせてオキシダーゼ型キサンチンオキシドレダクターゼに対する50%阻害濃度を計算した。

この結果を以下の表に示す。但し、表中の記号（+、++、+++）は以下の通りの阻害活性値を表しているものとする。

10.0nM $\leq$ IC₅₀:+

- 10 5.0nM $\leq$ IC₅₀<10.0nM:++

1.0nM $\leq$ IC₅₀<5.0nM:+++

化合物 番号	阻害 活性	化合物 番号	阻害 活性	化合物 番号	阻害 活性	化合物 番号	阻害 活性
<u>1</u>	+++	<u>15</u>	+	<u>28</u>	+++	<u>41</u>	+++
<u>2</u>	++	<u>16</u>	+++	<u>29</u>	+++	<u>42</u>	+++
<u>3</u>	++	<u>17</u>	+++	<u>30</u>	+++	<u>43</u>	+++
<u>4</u>	++	<u>18</u>	+++	<u>31</u>	+++	<u>44</u>	+++
<u>5</u>	++	<u>19</u>	+++	<u>32</u>	+++	<u>45</u>	+++
<u>6</u>	++	<u>20</u>	+++	<u>33</u>	+++	<u>46</u>	+++
<u>7</u>	+	<u>21</u>	+++	<u>34</u>	+++	<u>47</u>	+++
<u>8</u>	+	<u>22</u>	+	<u>35</u>	+++	<u>48</u>	+++
<u>9</u>	+++	<u>23</u>	+	<u>36</u>	+++	<u>49</u>	+++
<u>10</u>	++	<u>24</u>	+++	<u>37</u>	+++	<u>50</u>	+++
<u>11</u>	+++	<u>25</u>	+++	<u>38</u>	+++	<u>51</u>	+++
<u>12</u>	+++	<u>26</u>	+++	<u>39</u>	+++	<u>52</u>	+++
<u>13</u>	+++	<u>27</u>	+++	<u>40</u>	+++	<u>53</u>	+++
<u>14</u>	+++						

[実施例55]

- 15 血中尿酸低下作用（正常ラット）

化合物番号17、24、25および26の化合物について、血中尿酸低下作用を確認した。
8～9週齢のSprague-Dawley系雄性ラット（日本チャールス・リバー株式会社）に0.5%メチルセルロース液に懸濁した試験化合物を経口ゾンデを用いて強制投与した。投与後2時間に尾静脈より採血した後、血漿を分離した。血中尿酸値は尿酸測定キット
5 （LタイプワコーUA・F：和光純薬工業）を用いて、ウリカーゼ法にて吸光度計を用いて測定し、尿酸低下率を下式により求めた。

尿酸低下率（%）＝（対照動物の尿酸値－試験化合物投与動物の尿酸値）×100／対照動物の尿酸値

化合物番号17、24、25および26の化合物はいずれも、10mg/kgの用量において尿酸低下率50%以上を示した。
10

さらに、化合物番号24、25及び26の化合物は1mg/kgの用量においても、尿酸低下率50%以上を示した。

この結果から、本発明の化合物が強力な血中尿酸低下効果を有することが示された。

〔実施例56〕

15 血中尿酸低下作用の持続性（正常ラット）

化合物番号17、25及び26の化合物を用いて、実施例55と同じ方法でSprague-Dawley系雄性ラットに試験化合物を投与した。投与後24時間に尾静脈より採血した後、血漿を分離した。血中尿酸値は尿酸測定キット（LタイプワコーUA・F：和光純薬工業）を用いて、ウリカーゼ法にて吸光度計を用いて測定し、尿酸低下率を下式により求めた。尿酸低下率（%）
20

＝（対照動物の尿酸値－試験化合物投与動物の尿酸値）×100／対照動物の尿酸値 化合物番号17、25及び26の化合物はいずれも、10mg/kgの用量において、投与後24時間において、尿酸低下率50%以上を示した。

さらに、化合物番号25及び26の化合物はいずれも、3mg/kgの用量においても、
25 投与後24時間において、尿酸低下率40%以上を示した。

この結果から、本発明の化合物が長時間にわたる持続的な血中尿酸低下効果を有することが示された。

〔実施例57〕

血中尿酸低下作用（高尿酸血症ビーグル犬）

化合物番号25について、オキソン酸により高尿酸血症を惹起したビーグル犬における血中尿酸低下作用を確認した。ビーグル犬（北山ラベス）に0.5%メチルセルロース液に懸濁した試験化合物を強制経口投与した。化合物投与前および投与4時間後にオキソン酸カリウム（50mg/kg）を皮下投与した。化合物投与8時間後、橈側皮静脈より採血した後、血漿を分離した。血中尿酸値はLC-MS/MS法を用いて測定し、尿酸低下率を下式により求めた。

尿酸低下率（%）＝（対照動物の尿酸値－試験化合物投与動物の尿酸値）×100／対照動物の尿酸値

- 10 投与8時間後において、化合物25は10mg/kgの用量において尿酸低下作用を示した。

この結果から、本発明の化合物がイヌにおいて強力な血中尿酸低下効果を有することが示された。

[実施例58]

- 15 組織および血漿におけるキサンチンオキシダーゼ阻害活性の持続性

本発明の「キサンチンオキシダーゼ」について、本実施例に限り、オキシダーゼ型のキサンチンオキシドレダクターゼが担う酸化反応触媒活性と、オキシダーゼ型とデヒドロゲナーゼ型両方のキサンチンオキシドレダクターゼが担う酸化反応触媒活性とを区別するために、前者を「XO活性」、後者を「XOR活性」と称する。「組織XO活性」、「血漿XO活性」、「組織XO阻害活性」、「組織XOR阻害活性」等についても、「XO活性」および「XOR活性」は同じ意味を有する。「組織」には、肝臓、腎臓、脂肪組織、腸、血管が含まれる。なお、下記の結果より、本発明の化合物について、同一サンプルにおけるXOR活性阻害率とXO活性阻害率は同程度の数値となるものと解される。

- 25 化合物番号17、25および26の化合物について、組織XO活性、組織XOR活性および血漿XO活性を確認した。7～9週齢のSprague-Dawley系雄性ラット（日本チャールス・リバー株式会社）に0.5%メチルセルロース液に懸濁した試験化合物を経口ゾンデを用いて強制投与した。投与後24時間または27時間後に腹大動脈からの採血および組織の採材を行った。得られた血液は遠心分離し、血漿を採取した。

組織XO活性、組織XOR活性および血漿XO活性は、p t e r i nがそれぞれの型のキサンチンオキシドレダクターゼにより酸化され蛍光物質である i s o x a n t h o p t e r i nが生成される反応を用いて測定した。組織を各組織濃度が肝臓：25mg/mL、腎臓：25mg/mL、脂肪：5mg/mL、腸：5mg/mL、血管：30mg/mLとなるように、1mMEDTAおよびプロテアーゼ阻害剤を含んだpH7.4のリン酸カリウム溶液でホモジナイズし、4℃、12000rpmで15分遠心した。XO活性の測定時は組織ホモジネートの上清または血漿を50μM p t e r i nを含んだ溶液と混合し37℃で反応させた。XOR活性の測定時は、組織ホモジネートの上清を50μM p t e r i nおよび50μM M e t h y l e n e B l u eを含んだ溶液と混合し37℃で反応させた。

5 コントロールとしてオキシダーゼ型キサンチンオキシドレダクターゼ（バターミルク由来、Calbiochem社製）と50μM p t e r i nを含んだ溶液を同様の方法で反応させた。生成された i s o x a n t h o p t e r i nの蛍光強度を測定し、コントロールの酵素活性およびタンパク濃度で補正しXOまたはXOR活性として算出した。

XO阻害活性およびXOR阻害活性は下式により求めた。

$$15 \quad \text{XO阻害活性 (\%)} = (\text{対照動物のXO活性またはXOR活性} - \text{試験化合物投与動物のXO活性またはXOR活性}) \times 100 / \text{対照動物のXO活性またはXOR活性}$$

化合物17、25、および26投与約27時間後の組織および血漿XO阻害活性を次の表に示す。

組織及び血漿中XO阻害活性(投与後約27時間解剖時)

% of inhibition (vs. vehicle)

化合物	17		25		26	
用量 (mg/kg)	1	10	1	10	1	10
肝臓	80%以上	80%以上	80%以上	80%以上	80%以上	80%以上
腎臓	60%以上	70%以上	60%以上	70%以上	60%以上	70%以上
血漿	25%以上	40%以上	25%以上	40%以上	25%以上	40%以上

化合物 25 および 26 投与 24 時間後の各組織の XO および XOR 阻害活性を次の表に示す。

組織中XOおよびXOR阻害活性 (投与後24時間解剖時) % of inhibition (vs. vehicle)			
化合物	活性	25	
用量 (mg/kg)		1	10
肝臓	XOR	80%以上	80%以上
肝臓	XO	80%以上	80%以上
腎臓	XOR	60%以上	70%以上
腎臓	XO	60%以上	70%以上
腸	XOR	60%以上	80%以上
脂肪	XOR	30%以上	60%以上
血管	XOR	25%以上	40%以上

組織中XOR阻害活性 (投与後24時間解剖時) % of inhibition (vs. vehicle)		
化合物	26	
用量 (mg/kg)	1	10
血管	30%以上	50%以上

5 化合物番号 17、25 及び 26 の化合物はいずれも、10 mg/kg の用量において、投与後 27 時間の肝臓の XO 活性を対照動物と比較して 80% 以上阻害した。

化合物番号 17、25 及び 26 の化合物はいずれも、10 mg/kg の用量において、投与後 27 時間の腎臓の XO 活性を対照動物と比較して 70% 以上阻害した。

10 化合物番号 17、25 及び 26 の化合物はいずれも、10 mg/kg の用量において、投与後 27 時間の血漿の XO 活性を対照動物と比較して 40% 以上阻害した。

また、化合物 25 は 10 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の肝臓の XOR 活性および XO 活性それぞれを対照動物と比較して 80 % 以上阻害した。

化合物 25 は 10 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の腎臓の XOR 活性および XO 活性それぞれを対照動物と比較して 70 % 以上阻害した。

- 5 化合物 25 は 10 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の腸の XOR 活性を対照動物と比較して 80 % 以上阻害した。

化合物 25 は 10 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の脂肪組織の XOR 活性を対照動物と比較して 60 % 以上阻害した。

- 10 化合物 25 は 10 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の血管の XOR 活性を対照動物と比較して 40 % 以上阻害した。

化合物 26 は 10 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の血管の XOR 活性を対照動物と比較して 50 % 以上阻害した。

さらに、化合物番号 17、25 及び 26 の化合物はいずれも、1 mg / k g の用量において、投与後 27 時間の肝臓の XO 活性を対照動物と比較して 80 % 以上阻害した。

- 15 化合物番号 17、25 及び 26 の化合物はいずれも、1 mg / k g の用量において、投与後 27 時間の腎臓の XO 活性を対照動物と比較して 60 % 以上阻害した。

化合物番号 17、25 及び 26 の化合物はいずれも、1 mg / k g の用量において、投与後 27 時間の血漿の XO 活性を対照動物と比較して 25 % 以上阻害した。

- 20 また、化合物 25 は 1 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の肝臓の XOR 活性および XO 活性それぞれを対照動物と比較して 80 % 以上阻害した。

化合物 25 は 1 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の腎臓の XOR 活性および XO 活性それぞれを対照動物と比較して 60 % 以上阻害した。

化合物 25 は 1 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の腸 XOR 活性を対照動物と比較して 60 % 以上阻害した。

- 25 化合物 25 は 1 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の脂肪組織 XOR 活性を対照動物と比較して 30 % 以上阻害した。

化合物 25 は 1 mg / k g の用量において、投与後 24 時間の血管 XOR 活性を対照動物と比較して 25 % 以上阻害した。

化合物 26 は 1 mg / kg の用量において、投与後 24 時間の血管の X O R 活性を対照動物と比較して 30 % 以上阻害した。

この結果から、本発明の化合物が各組織において長時間にわたる持続的な X O 活性、X O R 活性阻害作用を有することが示された。

5

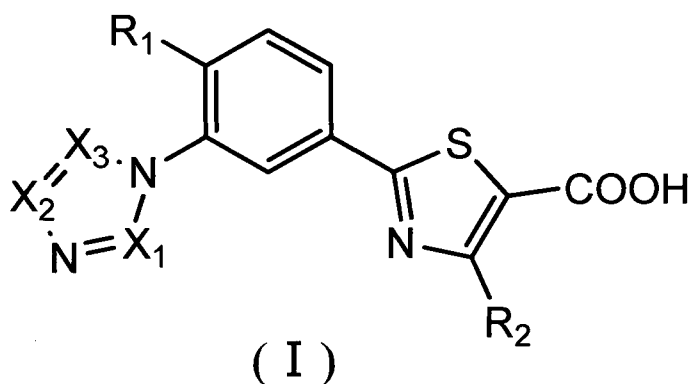
産業上の利用可能性

本発明の前記式 (I) で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、キサンチンオキシダーゼ阻害薬、血管内皮機能改善薬、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患、自己免疫性疾患等のキサンチンオキシダーゼの関連する疾患、および動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、脳血管性痴呆等の血管内皮機能障害に関連する疾患の良好な治療薬または予防薬として使用することができる。

10

請 求 の 範 囲

1. 式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、キサンチンオキシダーゼ阻害薬。



5

[式中、

R_1 は、OR、環を形成していてもよい NRR' 、またはSRを表し、ここで、RおよびR'は、独立して、水素原子、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、1もしくは複数の炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、または1もしくは複数の炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。

10

R_2 は、水素原子または炭素数1～8のアルキル基を表す。

X_1 、 X_2 、および X_3 は、独立して、 CR_3 もしくは窒素原子であるか、または X_1 が CR_3 もしくは窒素原子であり、 X_2 と X_3 が一緒になってベンゼン環を形成する。ここで、 R_3 は、水素原子または炭素数1～8のアルキル基を表す。]

15

2. 式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、キサンチンオキシダーゼに関連する疾患の治療薬または予防薬。

3. 疾患が、痛風、高尿酸血症または腫瘍崩壊症候群である、請求項2に記載の治療薬または予防薬。

20

4. 式 (I) で表される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、血管内皮機能改善薬。

5. 式 (I) で表される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、血管内皮機能障害に関連する疾患の治療薬または予防薬。
6. 疾患が、動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞または脳血管性痴呆である、請求項 5 に記載の治療薬または予防薬。
- 5 7. R_1 が OR である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の薬。
8. R_1 が SR である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の薬。
9. R_1 が、環を形成していてもよい NRR' である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の薬。
- 10 10. R および R' が、独立して、1 もしくは複数の炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、または 1 もしくは複数の炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の薬。
11. R および R' が、独立して、1 もしくは複数の炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキル基である、請求項 10 に記載の薬。
- 15 12. R_1 が、OR または SR であり、R が、イソプロピル基、イソブチル基またはネオペンチル基である、請求項 11 に記載の薬。
13. R_2 が、水素原子または炭素数 1 ～ 3 のアルキル基である、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の薬。
- 20 14. R_2 がメチル基である、請求項 13 に記載の薬
15. X_1 、 X_2 、および X_3 が、独立して、 CR_3 または窒素原子である、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の薬。
16. X_1 が窒素原子であり、 X_2 が CR_3 または窒素原子であり、 X_3 が CR_3 である、請求項 15 に記載の薬。
- 25 17. R_3 が水素原子である、請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の薬。
18. 式 (I) で表される化合物が、4-メチル-2-[4-(2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸、4-メチル-2-[4-(2-メチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3,

4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸、または2-[4-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸である、請求項1～6のいずれかに記載の薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/072153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/427(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/427, A61P9/00, A61P9/10, A61P19/06, A61P25/28, A61P35/00, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

WPI, CApus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/031211 A1 (Teijin Ltd.), 10 October 1996 (10.10.1996), entire text & US 5843969 A whole document & EP 779074 A1 & DE 69632854 D & AU 5162396 A & CA 2190993 A & TW 425284 B & AT 270550 T & ES 2224160 T & AU 703609 B	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 October 2015 (21.10.15)

Date of mailing of the international search report
02 November 2015 (02.11.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/072153

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/009279 A1 (Teijin Ltd.), 11 June 1992 (11.06.1992), entire text & US 5614520 A whole document & EP 513379 A1 & DE 69122084 C & CA 2073981 A & ES 2092580 T & DK 513379 T & AT 142494 T & AU 645867 B & HU 63838 A & SG 86971 A & KR 10-0221041 B	1-18
A	JP 2006-514051 A (Tap Pharmaceutical Products, Inc.), 27 April 2006 (27.04.2006), entire text & US 2004/0122067 A1 whole document & WO 2004/060489 A2 & EP 1581308 A1 & CA 2506719 A & PL 375893 A & MX PA05006628 A	1-18
A	WO 2008/126899 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text & US 2010/0227864 A1 whole document & EP 2133331 A1 & CA 2682393 A & KR 10-2009-0128489 A & CN 101679244 A & MX 2009010491 A & AU 2008239018 A & RU 2009141613 A	1-18
A	WO 2007/043400 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), entire text & US 2009/0306396 A1 whole document & EP 1932833 A1 & KR 10-2008-0066938 A & CA 2623327 A & CN 101282936 A	1-18
A	WO 2008/126770 A1 (Astellas Pharma Inc.), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text (Family: none)	1-18
A	WO 2013/054940 A1 (Osaka University), 18 April 2013 (18.04.2013), entire text & US 2014/0249318 A1 whole document & EP 2767283 A1 & CA 2863176 A & TW 201328692 A & AR 88287 A	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/072153

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-519258 A (IRM LLC), 03 June 2010 (03.06.2010), entire text & US 2010/0022592 A1 whole document & WO 2008/103500 A1 & EP 2121675 A1 & CA 2677705 A & KR 10-2009-0113382 A & CN 101663298 A & EA 200901098 A & AU 2008218950 A & MX 2009008921 A	1-18
P, X	WO 2014/119681 A1 (Teijin Pharma Ltd.), 07 August 2014 (07.08.2014), claims 15 to 17; examples & AU 2014213396 A claims 15 to 17; examples & CA 2897928 A & TW 201443047 A	1-18

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/427(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/427, A61P9/00, A61P9/10, A61P19/06, A61P25/28, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

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

WPI, C Aplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 96/031211 A1 (帝人株式会社) 1996. 10. 10, 全文 & US 5843969 A, whole document & EP 779074 A1 & DE 69632854 D & AU 5162396 A & CA 2190993 A & TW 425284 B & AT 270550 T & ES 2224160 T & AU 703609 B	1 - 1 8
A	WO 92/009279 A1 (帝人株式会社) 1992. 06. 11, 全文 & US 5614520 A, whole document & EP 513379 A1 & DE 69122084 C & CA 2073981 A & ES 2092580 T & DK 513379 T & AT 142494 T & AU 645867 B & HU 63838 A & SG 86971 A & KR 10-0221041 B	1 - 1 8

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

2 1 . 1 0 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

0 2 . 1 1 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

牧野 晃久

4 C

4 4 3 8

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-514051 A (タツプ・フアーマシユータイカル・プロダクツ・インコーポレイテッド) 2006.04.27, 全文 & US 2004/0122067 A1, whole document & WO 2004/060489 A2 & EP 1581308 A1 & CA 2506719 A & PL 375893 A & MX PA05006628 A	1 - 1 8
A	WO 2008/126899 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2008.10.23, 全文 & US 2010/0227864 A1, whole document & EP 2133331 A1 & CA 2682393 A & KR 10-2009-0128489 A & CN 101679244 A & MX 2009010491 A & AU 2008239018 A & RU 2009141613 A	1 - 1 8
A	WO 2007/043400 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2007.04.19, 全文 & US 2009/0306396 A1, whole document & EP 1932833 A1 & KR 10-2008-0066938 A & CA 2623327 A & CN 101282936 A	1 - 1 8
A	WO 2008/126770 A1 (アステラス製薬株式会社) 2008.10.23, 全文 (ファミリーなし)	1 - 1 8
A	WO 2013/054940 A1 (国立大学法人大阪大学) 2013.04.18, 全文 & US 2014/0249318 A1, whole document & EP 2767283 A1 & CA 2863176 A & TW 201328692 A & AR 88287 A	1 - 1 8
A	JP 2010-519258 A (アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー) 2010.06.03, 全文 & US 2010/0022592 A1, whole document & WO 2008/103500 A1 & EP 2121675 A1 & CA 2677705 A & KR 10-2009-0113382 A & CN 101663298 A & EA 200901098 A & AU 2008218950 A & MX 2009008921 A	1 - 1 8
P X	WO 2014/119681 A1 (帝人ファーマ株式会社) 2014.08.07, [請求項 1 5] - [請求項 1 7]、実施例 & AU 2014213396 A, claims 15-17, examples & CA 2897928 A & TW 201443047 A	1 - 1 8