

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02016/017708

発行日 平成29年4月27日 (2017. 4. 27)

(43) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016. 2. 4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 417/10</b> (2006.01)	C O 7 D 417/10	C S P 4 C O 6 3
<b>A61K 31/427</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/427	4 C O 8 6
<b>A61P 1/04</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
<b>A61P 3/06</b> (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

出願番号	特願2016-538406 (P2016-538406)	(71) 出願人	503369495 帝人ファーマ株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2015/071530		
(22) 国際出願日	平成27年7月29日 (2015. 7. 29)		
(31) 優先権主張番号	特願2014-155030 (P2014-155030)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成26年7月30日 (2014. 7. 30)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	特願2014-155032 (P2014-155032)	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成26年7月30日 (2014. 7. 30)	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100150810 弁理士 武居 良太郎
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アゾールベンゼン誘導体およびその結晶

## (57) 【要約】

本発明は、痛風、高尿酸血症等の治療薬または予防薬として有用な 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸およびそのナトリウム塩、ならびにそれらの結晶、ならびに製造方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の結晶。

## 【請求項 2】

A 晶である、請求項 1 に記載の結晶。

## 【請求項 3】

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 8.6^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.9^\circ$ 、 $21.8^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $26.6^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、および  $29.5^\circ$  に特徴的なピークを有する、請求項 2 に記載の結晶。

10

## 【請求項 4】

粉末 X 線回折スペクトルが、図 1 に示すパターンを有する、請求項 2 に記載の結晶。

## 【請求項 5】

固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $116.3\text{ ppm}$ 、 $117.6\text{ ppm}$ 、 $120.0\text{ ppm}$ 、 $123.6\text{ ppm}$ 、 $125.9\text{ ppm}$ 、 $127.4\text{ ppm}$ 、 $143.7\text{ ppm}$ 、 $151.8\text{ ppm}$ 、 $161.1\text{ ppm}$ 、 $162.3\text{ ppm}$ 、および  $165.5\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する、請求項 2 に記載の結晶。

## 【請求項 6】

固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) が、図 5 に示すパターンを有する、請求項 2 に記載の結晶。

20

## 【請求項 7】

赤外吸収スペクトル (KBr 法) において、波数  $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $822\text{ cm}^{-1}$ 、 $889\text{ cm}^{-1}$ 、 $975\text{ cm}^{-1}$ 、 $997\text{ cm}^{-1}$ 、 $1611\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1705\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する、請求項 2 に記載の結晶。

## 【請求項 8】

赤外吸収スペクトル (KBr 法) が、図 8 に示すパターンを有する、請求項 2 に記載の結晶。

## 【請求項 9】

熱重量測定・示差熱分析における発熱ピークが  $222$  である、請求項 2 に記載の結晶。

30

## 【請求項 10】

B 晶である、請求項 1 に記載の結晶。

## 【請求項 11】

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 10.1^\circ$ 、 $12.6^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $14.0^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $24.2^\circ$ 、 $25.2^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $27.2^\circ$ 、および  $30.5^\circ$  に特徴的なピークを有する、請求項 10 に記載の結晶。

## 【請求項 12】

粉末 X 線回折スペクトルが、図 2 に示すパターンを有する、請求項 10 に記載の結晶。

## 【請求項 13】

固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $115.4\text{ ppm}$ 、 $118.0\text{ ppm}$ 、 $119.8\text{ ppm}$ 、 $123.2\text{ ppm}$ 、 $126.4\text{ ppm}$ 、 $129.1\text{ ppm}$ 、 $142.7\text{ ppm}$ 、 $151.2\text{ ppm}$ 、 $160.9\text{ ppm}$ 、および  $166.6\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する、請求項 10 に記載の結晶。

40

## 【請求項 14】

固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) が、図 6 に示すパターンを有する、請求項 10 に記載の結晶。

## 【請求項 15】

赤外吸収スペクトル (KBr 法) において、波数  $744\text{ cm}^{-1}$ 、 $810\text{ cm}^{-1}$ 、 $972\text{ cm}^{-1}$ 、 $997\text{ cm}^{-1}$ 、 $1005\text{ cm}^{-1}$ 、 $1611\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1710\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する、請求項 10 に記載の結晶。

50

- 【請求項 16】  
赤外吸収スペクトル（KBr法）が、図9に示すパターンを有する、請求項10に記載の結晶。
- 【請求項 17】  
熱重量測定・示差熱分析における発熱ピークが225 であり、無水物晶である、請求項10に記載の結晶。
- 【請求項 18】  
C晶である、請求項1に記載の結晶。
- 【請求項 19】  
粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $12.5^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 、および  $26.0^\circ$  に特徴的なピークを有する、請求項18に記載の結晶。 10
- 【請求項 20】  
粉末X線回折スペクトルが、図3に示すパターンを有する、請求項18に記載の結晶。
- 【請求項 21】  
固体NMRスペクトル（ $^{13}\text{C}$ ）において、化学シフト  $116.1\text{ ppm}$ 、 $119.6\text{ ppm}$ 、 $123.1\text{ ppm}$ 、 $126.1\text{ ppm}$ 、 $127.1\text{ ppm}$ 、 $130.0\text{ ppm}$ 、 $143.6\text{ ppm}$ 、 $150.3\text{ ppm}$ 、 $158.3\text{ ppm}$ 、 $160.7\text{ ppm}$ 、 $163.9\text{ ppm}$ 、 $165.5\text{ ppm}$ 、および  $167.0\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する、請求項18に記載の結晶。 20
- 【請求項 22】  
固体NMRスペクトル（ $^{13}\text{C}$ ）が、図7に示すパターンを有する、請求項18に記載の結晶。
- 【請求項 23】  
赤外吸収スペクトル（KBr法）において、波数  $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $751\text{ cm}^{-1}$ 、 $809\text{ cm}^{-1}$ 、 $820\text{ cm}^{-1}$ 、 $971\text{ cm}^{-1}$ 、 $1006\text{ cm}^{-1}$ 、 $1613\text{ cm}^{-1}$ 、 $1682\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1710\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する、請求項18に記載の結晶。
- 【請求項 24】  
赤外吸収スペクトル（KBr法）が、図10に示すパターンを有する、請求項18に記載の結晶。 30
- 【請求項 25】  
熱重量測定・示差熱分析における吸熱ピークが88 であり、発熱ピークが225 である、請求項18に記載の結晶。
- 【請求項 26】  
ナトリウム 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 - カルボキシレート。
- 【請求項 27】  
請求項26に記載の化合物の結晶。 40
- 【請求項 28】  
粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $22.1^\circ$ 、 $25.2^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、および  $29.1^\circ$  に特徴的なピークを有する、請求項27に記載の結晶。
- 【請求項 29】  
粉末X線回折スペクトルが、図4に示すパターンを有する、請求項27に記載の結晶。
- 【請求項 30】  
熱重量測定・示差熱分析における発熱ピークが281 である、請求項27に記載の結晶。
- 【請求項 31】 50

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその結晶、および製薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその結晶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。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその結晶を有効成分として含有する、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、心血管疾患、腎疾患、呼吸器疾患、炎症性腸疾患および自己免疫性疾患からなる群より選ばれる一つ以上の疾患の治療薬または予防薬。

10

【請求項 34】

4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸のアルキルエステルを溶媒に懸濁し、塩基の水溶液を添加して加水分解する工程；および

反応物を中和する工程；

を含む、4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の結晶 ( A 晶 ) の製造方法。

【請求項 35】

中和物に水を加えて攪拌する工程をさらに含む、請求項 34 に記載の製造方法。

20

【請求項 36】

4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の A 晶を溶媒に懸濁する工程を含む、4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の結晶 ( B 晶 ) の製造方法。

【請求項 37】

懸濁液を加熱する工程をさらに含む、請求項 36 に記載の製造方法。

【請求項 38】

溶媒が、エーテル類、ケトン類、エステル類、アルコール類、水、またはこれらの混合溶媒である、請求項 36 または 37 に記載の製造方法。

30

【請求項 39】

4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の N , N - ジメチルホルムアミド溶液を晶析することを含む、4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の結晶 ( C 晶 ) の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、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、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、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、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として有用な、新規アゾールベンゼン誘導体およびその結晶、および結晶製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

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

50

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（日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会 編，「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版」，メディカルレビュー社，2010）。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）。

10

## 【0003】

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 - 201）。

## 【0004】

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。

20

## 【0005】

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、ピ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。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0006】

- 【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
- 【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

30

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本発明の目的は、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、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、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、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として有用な、新規化合物とその結晶を提供することである。また、化学的に安定で、かつ医薬原薬として適した結晶を再現性良く製造できる方法を提供することである。

40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明者らは上記目的で鋭意研究した結果、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（以下、化合物（I）と表すこともある）はキサンチンオキシダーゼ阻害剤として優れた尿酸低下作用を有すること、結晶化が可能であること、および少なくとも3種類の結晶多形体が存在することを見出した。またそれらの結晶多形体は、結晶化方法によりつくり分けることが可能であることを見出した。また、本発明者ら

50

は、ナトリウム 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボシキレート ( 以下、化合物 ( I I ) と表すこともある ) が、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として優れた尿酸低下作用を有すること、および化合物 ( I I ) は結晶化が可能であることを見出した。

【 0 0 0 9 】

すなわち、本発明は、

[ 1 ] 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の結晶；

[ 2 ] A 晶である、[ 1 ] に記載の結晶；

[ 3 ] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 8.6^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.9^\circ$ 、 $21.8^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $26.6^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、および  $29.5^\circ$  に特徴的なピークを有する、[ 2 ] に記載の結晶；

[ 4 ] 粉末 X 線回折スペクトルが、図 1 に示すパターンを有する、[ 2 ] に記載の結晶；

[ 5 ] 固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $116.3\text{ ppm}$ 、 $117.6\text{ ppm}$ 、 $120.0\text{ ppm}$ 、 $123.6\text{ ppm}$ 、 $125.9\text{ ppm}$ 、 $127.4\text{ ppm}$ 、 $143.7\text{ ppm}$ 、 $151.8\text{ ppm}$ 、 $161.1\text{ ppm}$ 、 $162.3\text{ ppm}$ 、および  $165.5\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する、[ 2 ] に記載の結晶；

[ 6 ] 固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) が、図 5 に示すパターンを有する、[ 2 ] に記載の結晶；

[ 7 ] 赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) において、波数  $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $822\text{ cm}^{-1}$ 、 $889\text{ cm}^{-1}$ 、 $975\text{ cm}^{-1}$ 、 $997\text{ cm}^{-1}$ 、 $1611\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1705\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する、[ 2 ] に記載の結晶；

[ 8 ] 赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) が、図 8 に示すパターンを有する、[ 2 ] に記載の結晶；

[ 9 ] 熱重量測定・示差熱分析における発熱ピークが  $222$  である、[ 2 ] に記載の結晶；

[ 10 ] B 晶である、[ 1 ] に記載の結晶；

[ 11 ] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 10.1^\circ$ 、 $12.6^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $14.0^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $24.2^\circ$ 、 $25.2^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $27.2^\circ$ 、および  $30.5^\circ$  に特徴的なピークを有する、[ 10 ] に記載の結晶；

[ 12 ] 粉末 X 線回折スペクトルが、図 2 に示すパターンを有する、[ 10 ] に記載の結晶；

[ 13 ] 固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $115.4\text{ ppm}$ 、 $118.0\text{ ppm}$ 、 $119.8\text{ ppm}$ 、 $123.2\text{ ppm}$ 、 $126.4\text{ ppm}$ 、 $129.1\text{ ppm}$ 、 $142.7\text{ ppm}$ 、 $151.2\text{ ppm}$ 、 $160.9\text{ ppm}$ 、および  $166.6\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する、[ 10 ] に記載の結晶；

[ 14 ] 固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) が、図 6 に示すパターンを有する、[ 10 ] に記載の結晶；

[ 15 ] 赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) において、波数  $744\text{ cm}^{-1}$ 、 $810\text{ cm}^{-1}$ 、 $972\text{ cm}^{-1}$ 、 $997\text{ cm}^{-1}$ 、 $1005\text{ cm}^{-1}$ 、 $1611\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1710\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する、[ 10 ] に記載の結晶；

[ 16 ] 赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) が、図 9 に示すパターンを有する、[ 10 ] に記載の結晶；

[ 17 ] 熱重量測定・示差熱分析における発熱ピークが  $225$  であり、無水物晶である、[ 6 ] に記載の結晶；

[ 18 ] C 晶である、[ 1 ] に記載の結晶；

[ 19 ] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $12.5^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 、お

10

20

30

40

50

よび  $26.0^\circ$  に特徴的なピークを有する、[18] に記載の結晶；

[20] 粉末 X 線回折スペクトルが、図 3 に示すパターンを有する、[18] に記載の結晶；

[21] 固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $116.1\text{ ppm}$ 、 $119.6\text{ ppm}$ 、 $123.1\text{ ppm}$ 、 $126.1\text{ ppm}$ 、 $127.1\text{ ppm}$ 、 $130.0\text{ ppm}$ 、 $143.6\text{ ppm}$ 、 $150.3\text{ ppm}$ 、 $158.3\text{ ppm}$ 、 $160.7\text{ ppm}$ 、 $163.9\text{ ppm}$ 、 $165.5\text{ ppm}$ 、および  $167.0\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する、[18] に記載の結晶；

[22] 固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) が、図 7 に示すパターンを有する、[18] に記載の結晶；

[23] 赤外吸収スペクトル (KBr 法) において、波数  $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $751\text{ cm}^{-1}$ 、 $809\text{ cm}^{-1}$ 、 $820\text{ cm}^{-1}$ 、 $971\text{ cm}^{-1}$ 、 $1006\text{ cm}^{-1}$ 、 $1613\text{ cm}^{-1}$ 、 $1682\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1710\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する、[18] に記載の結晶；

[24] 赤外吸収スペクトル (KBr 法) が、図 10 に示すパターンを有する、[18] に記載の結晶；

[25] 熱重量測定・示差熱分析における吸熱ピークが  $88$  であり、発熱ピークが  $225$  である、[18] に記載の結晶；

[26] ナトリウム 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 - カルボキシレート；

[27] [26] に記載の化合物の結晶；

[28] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $22.1^\circ$ 、 $25.2^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、および  $29.1^\circ$  に特徴的なピークを有する、[27] に記載の結晶；

[29] 粉末 X 線回折スペクトルが、図 4 に示すパターンを有する、[27] に記載の結晶；

[30] 熱重量測定・示差熱分析における発熱ピークが  $281$  である、[27] に記載の結晶；

[31] [1] ~ [30] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその結晶、および製薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物；

[32] [1] ~ [30] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその結晶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；

[33] [1] ~ [30] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその結晶を有効成分として含有する、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、心血管疾患、腎疾患、呼吸器疾患、炎症性腸疾患および自己免疫性疾患からなる群より選ばれる一つ以上の疾患の治療薬または予防薬；

[34] 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 - カルボン酸のアルキルエステルを溶媒に懸濁し、塩基の水溶液を添加して加水分解する工程；および反応物を中和する工程；

を含む、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 - カルボン酸の結晶 (A 晶) の製造方法；

[35] 中和物に水を加えて攪拌する工程をさらに含む、[34] に記載の製造方法；

[36] 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 - カルボン酸の A 晶を溶媒に懸濁する工程を含む、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 - カルボン酸の結晶 (B 晶) の製造方法；

10

20

30

40

50

[ 3 7 ] 懸濁液を加熱する工程をさらに含む、[ 3 6 ] に記載の製造方法；  
 [ 3 8 ] 溶媒が、エーテル類、ケトン類、エステル類、アルコール類、水、またはこれらの混合溶媒である、[ 3 6 ] または [ 3 7 ] に記載の製造方法；および  
 [ 3 9 ] 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の N , N - ジメチルホルムアミド溶液を晶析することを含む、4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 - カルボン酸の結晶 ( C 晶 ) の製造方法；  
 である。

**【発明の効果】**

10

**【0010】**

本発明により、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、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、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、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として有用な、アゾールベンゼン誘導体の結晶、およびその製造方法が提供される。本発明の化合物 ( I ) の結晶、または化合物 ( I I ) もしくはその結晶は、医薬品製造用原体として用いることができる。また、本発明の化合物 ( I ) の結晶、または化合物 ( I I ) もしくはその結晶の製造方法は、工業的な製造に適した方法である。

**【図面の簡単な説明】**

20

**【0011】**

**【図1】** 図1は、化合物 ( I ) の A 晶の粉末 X 線回折スペクトルである。  
**【図2】** 図2は、化合物 ( I ) の B 晶の粉末 X 線回折スペクトルである。  
**【図3】** 図3は、化合物 ( I ) の C 晶の粉末 X 線回折スペクトルである。  
**【図4】** 図4は、化合物 ( I I ) の A 晶の粉末 X 線回折スペクトルである。  
**【図5】** 図5は、化合物 ( I ) の A 晶の固体 N M R スペクトル (  $^{13}C$  ) である。  
**【図6】** 図6は、化合物 ( I ) の B 晶の固体 N M R スペクトル (  $^{13}C$  ) である。  
**【図7】** 図7は、化合物 ( I ) の C 晶の固体 N M R スペクトル (  $^{13}C$  ) である。  
**【図8】** 図8は、化合物 ( I ) の A 晶の赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) である。  
**【図9】** 図9は、化合物 ( I ) の B 晶の赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) である。  
**【図10】** 図10は、化合物 ( I ) の C 晶の赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) である。

30

**【発明を実施するための形態】**

**【0012】**

「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。

40

**【0013】**

本発明の結晶は、粉末 X 線回折スペクトル、固体 N M R スペクトル (  $^{13}C$  )、赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) 及び / 又は熱重量測定・示差熱分析 ( T G / D T A ) 等によって特徴付けられる。これらの結晶の粉末 X 線回折 ( X R D ) スペクトル、固体 N M R スペクトル (  $^{13}C$  ) 及び赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) は特徴的なパターンを示し、それぞれの結晶は特異的な回折角  $2\theta$  の値を有する。また、これらの結晶は、熱重量測定・示差熱分析 ( T G / D T A ) においても、それぞれに特徴的な熱挙動を示す。

**【0014】**

50

化合物 ( I ) の A 晶は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 8.6^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.9^\circ$ 、 $21.8^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $26.6^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、および  $29.5^\circ$  に特徴的なピークを有する。また、化合物 ( I ) の A 晶は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、図 1 に示すパターンを有する。

【 0 0 1 5 】

化合物 ( I ) の A 晶は、固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $116.3\text{ ppm}$ 、 $117.6\text{ ppm}$ 、 $120.0\text{ ppm}$ 、 $123.6\text{ ppm}$ 、 $125.9\text{ ppm}$ 、 $127.4\text{ ppm}$ 、 $143.7\text{ ppm}$ 、 $151.8\text{ ppm}$ 、 $161.1\text{ ppm}$ 、 $162.3\text{ ppm}$ 、および  $165.5\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する。また、化合物 ( I ) の A 晶は、固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、図 5 に示すパターンを有する。

10

【 0 0 1 6 】

化合物 ( I ) の A 晶は、赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) において、波数  $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $822\text{ cm}^{-1}$ 、 $889\text{ cm}^{-1}$ 、 $975\text{ cm}^{-1}$ 、 $997\text{ cm}^{-1}$ 、 $1611\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1705\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する。また、化合物 ( I ) の A 晶は、赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) において、図 8 に示すパターンを有する。

【 0 0 1 7 】

化合物 ( I ) の A 晶は、熱重量測定・示差熱分析 ( T G / D T A ) において、 $222$  に発熱ピークを有する。A 晶は無水物晶である。

【 0 0 1 8 】

化合物 ( I ) の B 晶は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 10.1^\circ$ 、 $12.6^\circ$ 、 $13.1^\circ$ 、 $14.0^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $24.2^\circ$ 、 $25.2^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $27.2^\circ$ 、および  $30.5^\circ$  に特徴的なピークを有する。また、化合物 ( I ) の B 晶は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、図 2 に示すパターンを有する。

20

【 0 0 1 9 】

化合物 ( I ) の B 晶は、固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $115.4\text{ ppm}$ 、 $118.0\text{ ppm}$ 、 $119.8\text{ ppm}$ 、 $123.2\text{ ppm}$ 、 $126.4\text{ ppm}$ 、 $129.1\text{ ppm}$ 、 $142.7\text{ ppm}$ 、 $151.2\text{ ppm}$ 、 $160.9\text{ ppm}$ 、および  $166.6\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する。また、化合物 ( I ) の B 晶は、固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、図 6 に示すパターンを有する。

30

【 0 0 2 0 】

化合物 ( I ) の B 晶は、赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) において、波数  $744\text{ cm}^{-1}$ 、 $810\text{ cm}^{-1}$ 、 $972\text{ cm}^{-1}$ 、 $997\text{ cm}^{-1}$ 、 $1005\text{ cm}^{-1}$ 、 $1611\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1710\text{ cm}^{-1}$  に特徴的な吸収ピークを有する。また、化合物 ( I ) の B 晶は、赤外吸収スペクトル ( K B r 法 ) において、図 9 に示すパターンを有する。

【 0 0 2 1 】

化合物 ( I ) の B 晶は、熱重量測定・示差熱分析 ( T G / D T A ) において、 $225$  に発熱ピークを有する。B 晶は無水物晶である。

【 0 0 2 2 】

化合物 ( I ) の C 晶は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角  $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $12.5^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 、および  $26.0^\circ$  に特徴的なピークを有する。また、化合物 ( I ) の C 晶は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、図 3 に示すパターンを有する。

40

【 0 0 2 3 】

化合物 ( I ) の C 晶は、固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、化学シフト  $116.1\text{ ppm}$ 、 $119.6\text{ ppm}$ 、 $123.1\text{ ppm}$ 、 $126.1\text{ ppm}$ 、 $127.1\text{ ppm}$ 、 $130.0\text{ ppm}$ 、 $143.6\text{ ppm}$ 、 $150.3\text{ ppm}$ 、 $158.3\text{ ppm}$ 、 $160.7\text{ ppm}$ 、 $163.9\text{ ppm}$ 、 $165.5\text{ ppm}$ 、および  $167.0\text{ ppm}$  に特徴的なピークを有する。また、化合物 ( I ) の C 晶は、固体 NMR スペクトル ( $^{13}\text{C}$ ) において、図 7 に示すパターンを有する。

50

## 【0024】

化合物(I)のC晶は、赤外吸収スペクトル(KBr法)において、波数 $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $751\text{ cm}^{-1}$ 、 $809\text{ cm}^{-1}$ 、 $820\text{ cm}^{-1}$ 、 $971\text{ cm}^{-1}$ 、 $1006\text{ cm}^{-1}$ 、 $1613\text{ cm}^{-1}$ 、 $1682\text{ cm}^{-1}$ 、および $1710\text{ cm}^{-1}$ に特徴的な吸収ピークを有する。また、化合物(I)のC晶は、赤外吸収スペクトル(KBr法)において、図10に示すパターンを有する。

## 【0025】

化合物(I)のC晶は、熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)において、88に吸熱ピーク、225に発熱ピークを有する。C晶はジメチルホルムアミドと1:1の割合で溶媒和物を形成しているものと考えられる。

10

## 【0026】

化合物(II)のA晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角 $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $22.1^\circ$ 、 $25.2^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、および $29.1^\circ$ に特徴的なピークを有する。また、化合物(II)のA晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、図4に示すパターンを有する。熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)において、281に発熱ピークを有する。A晶は無水物晶である。

## 【0027】

ここで「特徴的なピーク」とは各々の結晶多形の粉末X線回折スペクトル、固体NMRスペクトル( $^{13}\text{C}$ )及び赤外吸収スペクトル(KBr法)において主に認められるピーク及び固有のピークを意味する。本発明の回折角で特定される結晶には、上記の特徴的なピーク以外のピークを認めるものも含まれる。

20

## 【0028】

粉末X線回折スペクトルにおける回折角 $2\theta$ の位置および相対強度は測定条件によって多少変動しうるものであるため、 $2\theta$ がわずかに異なる場合であっても、適宜スペクトル全体のパターンを参照して結晶形の同一性は認定されるべきであり、かかる誤差の範囲の結晶も本発明に含まれる。 $2\theta$ の誤差としては、例えば、 $\pm 0.5^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ が考えられる。すなわち、上記回折角で特定される結晶には、 $\pm 0.5^\circ$ ないし $\pm 0.2^\circ$ の範囲で一致するものも含まれる。

## 【0029】

一般に、固体NMRスペクトル( $^{13}\text{C}$ )における化学シフトも、誤差が生じ得るものである。かかる誤差としては、例えば、 $\pm 0.25\text{ ppm}$ 、典型的には、 $\pm 0.5\text{ ppm}$ の範囲である。すなわち、上記化学シフトで特定される結晶形は、 $\pm 0.25\text{ ppm}$ ないし $\pm 0.5\text{ ppm}$ の範囲で一致するものも含まれる。

30

## 【0030】

一般に、赤外吸収スペクトル(KBr法)における吸収ピークも、誤差が生じ得るものである。かかる誤差としては、例えば、 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、典型的には、 $\pm 5\text{ cm}^{-1}$ の範囲である。すなわち、上記波数で特定される結晶形は、 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ ないし $\pm 5\text{ cm}^{-1}$ の範囲で一致するものも含まれる。

## 【0031】

熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)において、「発熱ピーク」および「吸熱ピーク」とは、ピークの開始点の温度であり、外挿により求めた発熱および吸熱開始温度をいう。TG/DTAにおける吸熱および発熱ピークも測定条件によって多少変動しうる。誤差としては、例えば、 $\pm 5$ 、 $\pm 2$ の範囲が考えられる。すなわち、上記ピークで特定される結晶は、 $\pm 5$ ないし $\pm 2$ の範囲で一致するものも含まれる。

40

## 【0032】

さらに、粉末X線回折スペクトル、固体 $^{13}\text{C}$ NMRスペクトル、赤外吸収スペクトル(KBr法)、TG/DTAいずれについても、結晶の標準品、例えば、本願実施例記載の方法により得られた各結晶の実測値と、本願記載の数値との差も、測定誤差として許容されうる。すなわち、かかる方法により算出された誤差範囲内で、回折角、化学シフト、

50

赤外吸収ピーク、または吸熱および発熱ピークが一致する結晶も本発明の結晶に含まれる。

【0033】

化合物(I)のA晶は、化合物(I)のアルキルエステルを溶媒に懸濁し、塩基の水溶液を添加して加水分解する工程；および反応物を中和する工程；を含む方法により製造することができる。

また、化合物(I)のA晶の製造方法は、さらに、中和物に水を添加する工程、次いで反応溶液を攪拌する工程を含むことができる。

【0034】

化合物(I)のアルキルエステルを懸濁する溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、メチルtert-ブチルエーテル等のエーテル類、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、ヘキサフルオロ-2-プロパノール、トリフルオロエタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、エーテル類もしくはアルコール類、水またはこれらの混合溶媒である。

10

【0035】

化合物(I)のアルキルエステルとしては、炭素数1~6のアルキルエステルが好ましく、エチルエステルがより好ましい。ここで、アルキルエステルとは、直鎖または分岐鎖の脂肪族飽和炭化水素エステルをいう。炭素数1~6のアルキルエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、t-ブチルエステル等を具体例として挙げるることができる。

20

【0036】

化合物(I)のアルキルエステルから化合物(I)への加水分解反応は、化合物(I)のアルキルエステルを上記溶媒(例えば、アルキルエステルの15倍量)に懸濁させた後、化合物(I)のアルキルエステルに等量、あるいは小過剰の塩基を反応させることで進行する。好ましい塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムを挙げることができる。本反応は0 から100 で進行するが、好ましくは20-30 である。

30

【0037】

加水分解反応後、使用した塩基と等量、あるいは小過剰の酸を反応させることで中和する。好ましい酸としては、塩酸を挙げることができる。中和反応は0 から100 で進行するが、好ましくは0-30 である。

【0038】

次いで、中和させた反応物に水(例えば、アルキルエステルの5倍量)を加え、1時間攪拌した後、析出物を濾取、乾燥して結晶を得る。溶媒量、水の添加量、攪拌条件、濾別までの時間は特に限定されないが、それらの条件が結晶の収率、化学純度、粒子径、粒度分布などに影響することがあるので、目的に応じて組み合わせて設定することが好ましい。濾取は通常の方法、例えば自然濾過、加圧濾過、減圧濾過、または遠心分離を用いることができる。乾燥は通常の方法、例えば自然乾燥、減圧乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥を用いることができる。

40

【0039】

化合物(I)のアルキルエステルの合成はいかなる方法で行っても良いが、例えば、以下の方法で合成することができる。

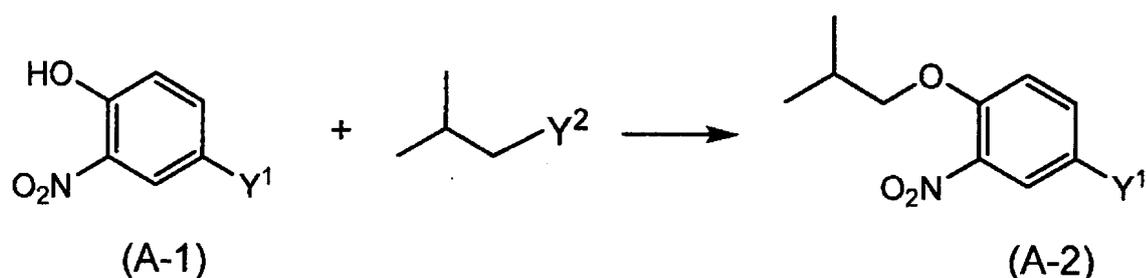
【0040】

化合物(A-2)の合成

【0041】

50

## 【化1】



10

## 【0042】

(式中、 $Y^1$  および  $Y^2$  は脱離基を表す。)

## 【0043】

$Y^1$  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(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 ~ 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-ジオキサソラン、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。

20

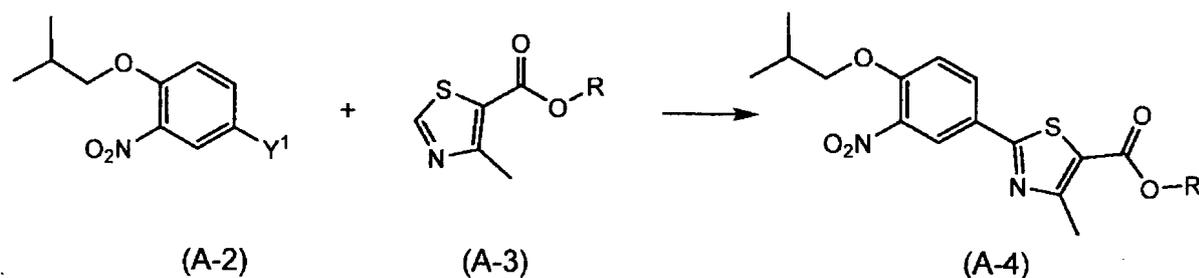
30

## 【0044】

化合物(A-4)の合成

## 【0045】

## 【化2】



40

## 【0046】

(式中、Rは炭素数1~6のアルキル基を表す。)

## 【0047】

50

本合成法は、化合物(A-2)と(A-3)とをカップリングさせることにより、化合物(A-4)を合成する方法である。Y<sup>1</sup>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-3)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

20

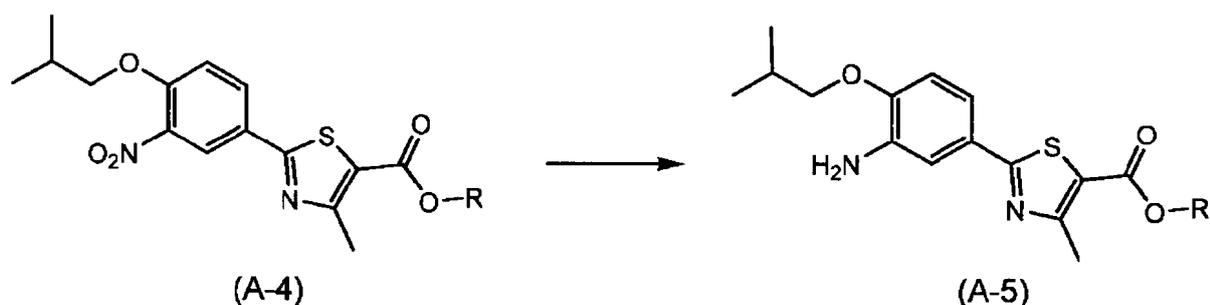
30

【0048】

化合物(A-5)の合成

【0049】

【化3】



40

【0050】

(式中、Rは炭素数1~6のアルキル基を表す。)

【0051】

本合成法は、化合物(A-4)のニトロ基を還元することにより、化合物(A-5)を

50

合成する方法である。本反応は、化合物(A-4)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、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。

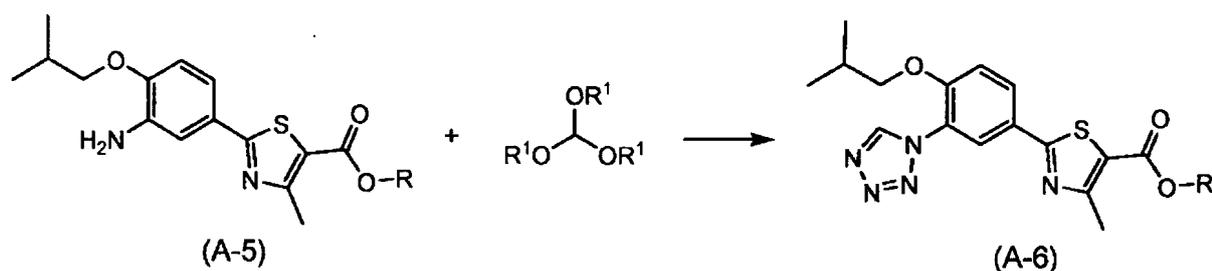
10

【0052】

化合物(A-6)の合成

【0053】

【化4】



20

【0054】

(式中、RおよびR<sup>1</sup>は、独立して、炭素数1～6のアルキル基を表す。)

【0055】

本合成法は、化合物(A-5)とオルト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(A-5)、オルト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使い、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、オルトギ酸トリメチル及びオルト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、イッテル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。

30

40

【0056】

上記の中間体化合物は、合成過程において、必要であれば、再結晶、再沈殿又は種々のクロマトグラフィー法などの常法により精製することができる。

【0057】

化合物(I)のB晶は、化合物(I)のA晶を溶媒に懸濁する工程を含む方法により製造することができる。

また、化合物(I)のB晶の製造方法は、さらに、次いで反応溶液を加熱する工程を含

50

むことができる。

【0058】

化合物(I)のB晶の製造において、A晶を懸濁する溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、メチル tert-ブチルエーテル等のエーテル類、アセトン、2-ブタノン等のケトン類、酢酸エチル、酢酸イソブチル等のエステル類、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、ヘキサフルオロ-2-プロパノール、トリフルオロエタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、メチルエチルケトン、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、エーテル類、ケトン類、エステル類、アルコール類、水またはこれらの混合溶媒である。

10

【0059】

化合物(I)のA晶の化合物(I)のB晶への変換は、化合物(I)のA晶を上記溶媒(例えば、化合物(I)のA晶の5~60倍量)に懸濁させた後、反応溶液を6時間加熱還流させることで進行する。

【0060】

次いで、反応溶液を25℃で攪拌した後、析出物を濾取、乾燥して結晶を得る。溶媒量、加熱時間、攪拌条件、濾別までの時間は特に限定されないが、それらの条件が結晶の収率、化学純度、粒子径、粒度分布などに影響することがあるので、目的に応じて組み合わせて設定することが好ましい。濾取は通常の方法、例えば自然濾過、加圧濾過、減圧濾過、または遠心分離を用いることができる。乾燥は通常の方法、例えば自然乾燥、減圧乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥を用いることができる。

20

【0061】

化合物(I)のC晶は、化合物(I)をN,N-ジメチルホルムアミド溶媒により晶析することによって得られる。

【0062】

化合物(I)にN,N-ジメチルホルムアミド(例えば、化合物(I)の10倍量)を加え、80℃で加熱攪拌して溶解させる。反応溶液を20-30℃に冷却させ、2時間攪拌する。析出物を濾取し、濾物をエタノール(例えば、化合物(I)の10倍量)で洗浄する。母液を20-30℃で7日間静置し、析出物を濾取、乾燥して結晶を得る。溶媒、攪拌条件、濾別までの時間は特に限定されないが、それらの条件が結晶の収率、化学純度、粒子径、粒度分布などに影響することがあるので、目的に応じて組み合わせて設定することが好ましい。濾取は通常の方法、例えば自然濾過、加圧濾過、減圧濾過、または遠心分離を用いることができる。乾燥は通常の方法、例えば自然乾燥、減圧乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥を用いることができる。

30

【0063】

また、化合物(I)のC晶は、化合物(I)のB晶を溶媒に懸濁する工程を含む方法によっても製造することができる。

40

【0064】

化合物(I)のB晶にN,N-ジメチルホルムアミドと酢酸エチルの1対1の混合溶液(例えば、化合物(I)の10倍量)を加え、室温で14日間攪拌させる。溶液を濾過し、濾物を室温で乾燥して結晶を得る。溶媒、攪拌条件、濾別までの時間は特に限定されないが、それらの条件が結晶の収率、化学純度、粒子径、粒度分布などに影響することがあるので、目的に応じて組み合わせて設定することが好ましい。濾取は通常の方法、例えば自然濾過、加圧濾過、減圧濾過、または遠心分離を用いることができる。乾燥は通常の方法、例えば自然乾燥、減圧乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥を用いることができる。

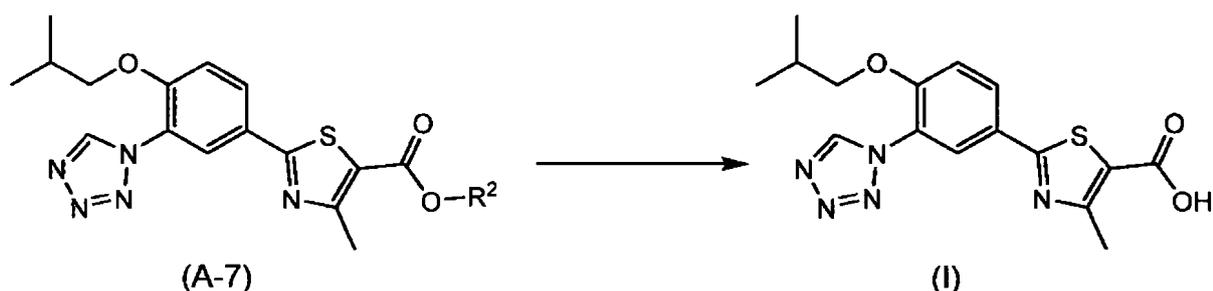
【0065】

50

化合物 ( I ) は、例えば、以下の方法により合成することができる。

【 0 0 6 6 】

【 化 5 】



10

【 0 0 6 7 】

( 式中、 $R^2$  はカルボキシル基の保護基を表す。 )

【 0 0 6 8 】

本合成法は、化合物 ( A - 7 ) の保護基  $R^2$  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 ( I ) を合成する方法である。「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。化合物 ( A - 7 ) は、上記化合物 ( A - 6 ) の合成方法における R を  $R^2$  に置きかえた方法により合成することができる。本反応は、化合物 ( A - 7 ) 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基、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。脱保護に塩基を用いた場合には、反応後に酸を加えて中和することで化合物 ( I ) が得られる。中和に用いる酸としては、先に例示した酸を用いることができる。得られた化合物 ( I ) は、必要であれば、再結晶、再沈殿又は種々のクロマトグラフィー法などの常法により精製することができる。

20

30

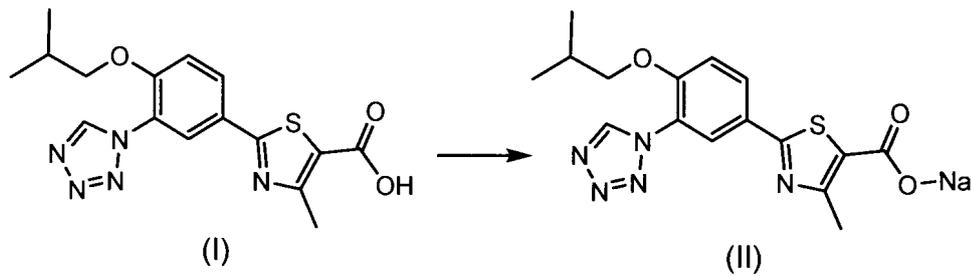
40

【 0 0 6 9 】

化合物 ( I I ) の A 晶は、例えば、以下の方法で合成することができる。

【 0 0 7 0 】

## 【化6】



10

## 【0071】

化合物(II)は、化合物(I)を溶媒に懸濁し、水酸化ナトリウムを添加する工程を含む方法により製造することができる。また、さらに、反応溶液を攪拌する工程を含むことができる。化合物(I)を懸濁する溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、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。好ましくは、エーテル類もしくはアルコール類、水またはこれらの混合溶媒である。化合物(I)から化合物(II)への塩形成反応は、化合物(I)を上記溶媒(例えば、カルボン酸の10倍量)に懸濁させた後、化合物(I)に等量、あるいは小過剰の水酸化ナトリウムを反応させることで進行する。本反応は0 から100 で進行するが、好ましくは0-30 である。

20

## 【0072】

次いで、1時間攪拌した後、析出物を濾取、乾燥して結晶を得る。溶媒量、攪拌条件、濾別までの時間は特に限定されないが、それらの条件が結晶の収率、化学純度、粒子径、粒度分布などに影響することがあるので、目的に応じて組み合わせて設定することが好ましい。濾取は通常の方法、例えば自然濾過、加圧濾過、減圧濾過、または遠心分離を用いることができる。乾燥は通常の方法、例えば自然乾燥、減圧乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥を用いることができる。

30

## 【0073】

上記合成法における中間体化合物は、合成過程において、必要であれば、再結晶、再沈殿又は種々のクロマトグラフィー法などの常法により精製することができる。

本発明のそれぞれの結晶は、特徴的な粉末X線回折スペクトル、固体NMRスペクトル( $^{13}\text{C}$ )、赤外吸収スペクトル(KBr法)や熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)によって他の結晶形と区別できるが、他の結晶形の混入率という点について言及するものではない。特定の結晶を単独で得る場合、少なくとも、これらの測定方法によって検出できない程度の混入であれば許容される。また、医薬としてそれぞれ特定の結晶を原体として使用する場合、他結晶の含有を許容しない趣旨でもない。

40

## 【0074】

本発明のそれぞれの結晶は、いずれも医薬の有効成分として用いることができる。また、単独の結晶のみならず、2種以上の混合物で用いることができる。

## 【0075】

本発明において、化合物(I)および化合物(II)の結晶は、結晶でないものに比べ、製造時の取り扱いや再現性、安定性、また、保存安定性などが有利となる。

## 【0076】

本発明の化合物(I)の結晶、または化合物(II)もしくはその結晶と、医薬上許容さ

50

れる担体を用いて医薬組成物とすることができる。

【0077】

本発明の化合物(I)の結晶、または化合物(II)もしくはその結晶を含有する製剤は、通常製剤化に用いられる添加剤を用いて調製される。それら添加剤としては、固形製剤の場合、乳糖、白糖、ブドウ糖、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、及びリン酸水素カルシウム等の賦形剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びポリビニルピロリドン等の結合剤；デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、及びカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤；タルク、及びステアリン酸類等の滑沢剤；ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びエチルセルロース等のコーティング剤；着色剤；半固形製剤の場合、白色ワセリン等の基剤、液状製剤の場合、エタノール等の溶剤、エタノール等の溶解補助剤、パラオキシ安息香酸エステル類等の保存剤、ブドウ糖等の等張化剤、クエン酸類等の緩衝剤、L-アスコルビン酸等の抗酸化剤、EDTA等のキレート剤、及びポリソルベート80等の懸濁化剤・乳化剤、等を挙げることができる。

10

【0078】

本発明の化合物(I)の結晶、または化合物(II)もしくはその結晶は、固形製剤、半固形製剤、及び液状製剤等のいずれの剤形、経口剤及び非経口剤(注射剤、経皮剤、点眼剤、坐剤、経鼻剤、および吸入剤等)のいずれの適用製剤であっても使用することができる。

20

【0079】

本発明の化合物(I)の結晶、または化合物(II)もしくはその結晶を有効成分として含有する医薬組成物は、キサンチンオキシダーゼ阻害薬、もしくは痛風、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、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、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、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として用いることができる。ここで、「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、疾患や症状を治癒、抑制または改善させることをいう。

30

【実施例】

【0080】

[測定方法]

本発明の結晶の粉末X線回折は、以下の条件で測定した。

装置：ブルカー・エイックスエス製 D8 DISCOVER With GADDS CS

線源：Cu・K $\alpha$  , 波長：1.541838 ( $10^{-10}$  m)、40 kV - 40 mA、入射側平板グラファイトモノクロメータ、コリメータ 300  $\mu$ m、2次元PSPC検出器、スキャン3~40°

40

[測定方法]

本発明の結晶の固体NMRスペクトル( $^{13}$ C)は、以下の条件で測定した。

装置：ブルカー製 DSX300WB

測定核： $^{13}$ C

パルス繰り返し時間：5秒

パルスモード：CP/MAS測定

[測定方法]

本発明の結晶の赤外吸収スペクトル(KBr法)は、日本薬局方の一般試験法に記載された赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法に従い、以下の条件で測定した。

装置：サーモフィッシャーサイエンティフィック製 AVATAR 320

50

測定範囲：4000～400 cm<sup>-1</sup>

分解能：4 cm<sup>-1</sup>

積算回数：64

本発明の結晶の熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)は、以下の条件で測定した。

装置：リガク製TG8120

昇温速度：毎分10、雰囲気：窒素、サンプルパン：アルミニウム、リファレンス：アルミナ、サンプリング：1.0秒、測定温度範囲：25～300

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>またはCDCl<sub>3</sub>)を測定したものについては、その化学シフト( : ppm)およびカップリング定数(J : Hz)を示す。以下の略号はそれぞれ次のものを表す。

装置：JEOL製JMTC-400/54/SS

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

【0081】

[参考例1]

エチル 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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

#### の製造

(1) 4 - プロモ - 2 - ニトロフェノール 20.0 g および炭酸カリウム 19.0 g をジメチルホルムアミド 200 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、臭化イソブチル 20.1 g を加えて、110 で22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、4 - プロモ - 1 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 2 - ニトロベンゼン 24.8 g を得た。

(2) 4 - プロモ - 1 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 2 - ニトロベンゼン 2.74 g に炭酸水素化カリウム 2.10 g、塩化パラジウム ( I I ) 43.5 mg、臭化銅 ( I ) 20.5 mg を加え、トルエン 35 mL に懸濁させた。その後にエチル 4 - メチル - 1 - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 2.05 g、イソ酪酸 92 μL 及びジ - t - ブチルシクロヘキシルホスフィン 230 μL 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、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 4 - メチル - 2 - [ 3 - ニトロ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 3.16 g を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1.07 ( 6 H , d , J = 6.8 Hz ) , 1.39 ( 3 H , t , J = 6.8 Hz ) , 2.14 - 2.22 ( 1 H , m ) , 2.77 ( 3 H , s ) , 3.92 ( 2 H , d , J = 6.0 Hz ) , 4.36 ( 2 H , q , J = 6.8 Hz ) , 7.12 ( 1 H , d , J = 8.8 Hz ) , 8.09 ( 1 H , dd , J = 2.0 , 8.8 Hz ) , 8.43 ( 1 H , d , J = 2.0 Hz )

(3) エチル 4 - メチル - 2 - [ 3 - ニトロ - 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) フェニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート 3.16 g をエタノール 30 mL に懸濁させ、パラジウム / 炭素 ( 10 % wt ) 200 mg を加えた後に、水素雰囲気下、50 で14時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、エチル 2 - [ 3 - アミノ - 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 2.12 g を得た。

(4) エチル 2 - [ 3 - アミノ - 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 2.12 g を酢酸 20 mL に懸濁させた後、アジ化ナトリウム 780 mg、オルトギ酸トリエチル 1.78 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 20 mL を加え、常法により精製し、エチル 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 2.25 g を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.02 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.40 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.10 - 2.17 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.95 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.36 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 9.21 (1H, s)

【0082】

[実施例1]

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(化合物(I))のA晶の製造

エチル 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-カルボキシレート 883 g をテトラヒドロフラン/メタノール = 1/1 の混合溶液 13.2 L に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 2.28 L を加えて、20-30 で3時間攪拌した。20-30 で攪拌しながら反応混合液に2 M 塩酸 2.28 L をゆっくりと加え、さらに水 4.4 L をゆっくりと加えた。反応溶液を20-30 で1時間攪拌した後、結晶を濾取した。得られた結晶を、メタノール/水 = 1/1 の混合溶媒 4.4 L および水 4.4 L で洗浄した。結晶を50 で減圧乾燥し、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-カルボン酸の結晶 811 g を得た。得られた結晶のXRDを図1に示す。回折角  $2\theta = 8.6^\circ, 10.2^\circ, 13.3^\circ, 14.4^\circ, 18.5^\circ, 19.9^\circ, 21.8^\circ, 25.1^\circ, 25.6^\circ, 26.6^\circ, 27.1^\circ$ 、および  $29.5^\circ$  にピークが観測された。得られた結晶の固体NMRスペクトル( $^{13}\text{C}$ )を図5に示す。化学シフト 116.3 ppm、117.6 ppm、120.0 ppm、123.6 ppm、125.9 ppm、127.4 ppm、143.7 ppm、151.8 ppm、161.1 ppm、162.3 ppm、および 165.5 ppm にピークが観測された。得られた結晶の赤外吸収スペクトル(KBr法)を図8に示す。波数  $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1705\text{ cm}^{-1}$  にピークが観測された。また、熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)における発熱ピークは、222 であった。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.85 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.93 - 2.00 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.96 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.18 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.79 (1H, s), 13.41 (1H, s)

【0083】

[実施例2]

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(化合物(I))のB晶の製造

化合物(I)のA晶 3.0 g を酢酸エチル 21.0 mL に懸濁させ、6時間還流した。25 に冷却した後に25 で30分攪拌した。結晶を濾取し、15 mL の酢酸エチルで洗浄した。結晶を45 で減圧乾燥し、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-カルボン酸の結晶 2.9 g を得た。得られた結晶のXRDを図2に示す。回折角  $2\theta = 10.1^\circ, 12.6^\circ, 13.1^\circ, 14.0^\circ, 18.6^\circ, 24.2^\circ, 25.2^\circ, 25.7^\circ, 27.2^\circ$ 、および  $30.5^\circ$  にピークが観測された。得られた結晶の固体NMRスペクトル( $^{13}\text{C}$ )を図6に示す。化学シフト 115.4 ppm、118.0 ppm、119.8 ppm、123.2 ppm、126.4 ppm、129.1 ppm、142.7 ppm、151.2 ppm、160.9 ppm、および 166.

6 ppmにピークが観測された。得られた結晶の赤外吸収スペクトル(KBr法)を図9に示す。波数 $744\text{ cm}^{-1}$ 、 $810\text{ cm}^{-1}$ 、 $972\text{ cm}^{-1}$ 、 $997\text{ cm}^{-1}$ 、 $1005\text{ cm}^{-1}$ 、 $1611\text{ cm}^{-1}$ 、および $1710\text{ cm}^{-1}$ にピークが観測された。また、熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)における発熱ピークは、225であった。

【0084】

[参考例2]

4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 ( I ) ) の製造

エチル 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 4.00 g をテトラヒドロフラン / メタノール = 1 / 1 の混合溶液 60 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 10.3 mL を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合液に2 M 塩酸 10.3 mL を加えて撹拌した後に、水 60 mL を加え、常法により精製し、4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 3.50 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $400\text{ MHz}$  ,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 0.85 ( 6 H , d ,  $J = 6.8\text{ Hz}$  ) , 1.93 - 2.00 ( 1 H , m ) , 2.66 ( 3 H , s ) , 3.96 ( 2 H , d ,  $J = 6.0\text{ Hz}$  ) , 7.48 ( 1 H , d ,  $J = 8.8\text{ Hz}$  ) , 8.18 ( 1 H , dd ,  $J = 2.4$  ,  $8.8\text{ Hz}$  ) , 8.27 ( 1 H , d ,  $J = 2.4\text{ Hz}$  ) , 9.79 ( 1 H , s )

【0085】

[実施例3]

4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 ( I ) ) のC晶の製造

4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 8.5 g に N , N - ジメチルホルムアミド 90 mL を加え、80 に加熱撹拌することで溶解した。室温に冷却後、室温で2時間撹拌した後に、濾過を行い、濾物をエタノール 90 mL で洗浄した。母液を室温で7日間静置し、得られた結晶をエタノール 30 mL で洗浄した。結晶を40 で減圧乾燥し、化合物 ( I ) の結晶 1.0 g を得た。得られた結晶のXRDを図3に示す。回折角  $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $12.5^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 、および $26.0^\circ$ にピークが観測された。得られた結晶の固体NMRスペクトル( $^{13}\text{C}$ )を図7に示す。化学シフト 116.1 ppm、119.6 ppm、123.1 ppm、126.1 ppm、127.1 ppm、130.0 ppm、143.6 ppm、150.3 ppm、158.3 ppm、160.7 ppm、163.9 ppm、165.5 ppm、および167.0 ppmにピークが観測された。得られた結晶の赤外吸収スペクトル(KBr法)を図10に示す。波数 $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $751\text{ cm}^{-1}$ 、 $809\text{ cm}^{-1}$ 、 $820\text{ cm}^{-1}$ 、 $971\text{ cm}^{-1}$ 、 $1006\text{ cm}^{-1}$ 、 $1613\text{ cm}^{-1}$ 、 $1682\text{ cm}^{-1}$ 、および $1710\text{ cm}^{-1}$ にピークが観測された。また、熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)における吸熱ピークは88、発熱ピークは、225であった。

【0086】

[実施例4]

ナトリウム 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロポキシ ) - 3 - ( 1 H - 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 ( 化合物 ( I I ) ) のA晶の製造

水酸化ナトリウム 400 mg をエタノール 36 mL に溶解し、化合物 ( I ) 3.59 g

を加えて、20 - 30 で1時間攪拌した。その後、結晶を濾取した。得られた結晶を、エタノール10 mLで洗浄した。結晶を50 で減圧乾燥し、化合物(II)の結晶3.53 gを得た。得られた結晶のXRDを図4に示す。回折角 $2\theta = 7.2^\circ$ 、 $10.9^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $22.1^\circ$ 、 $25.2^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、および $29.1^\circ$ にピークが観測された。また、熱重量測定・示差熱分析(TG/DTA)における発熱ピークは、281 であった。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.85 (6H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 1.92 - 1.99 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.92 (2H, d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 9.78 (1H, s)

【0087】

#### [実施例5]

##### 血中尿酸低下作用(正常ラット)

化合物(II)の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(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)  $\times$  100 / 対照動物の尿酸値

化合物(II)のA晶は、10 mg/kg、1 mg/kg、いずれ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、化合物(II)が強力な血中尿酸低下効果を有することが示された。

【0088】

#### [実施例6]

##### 血中尿酸低下作用の持続性(正常ラット)

化合物(II)のA晶を、実施例5と同じ方法でSprague-Dawley系雄性ラットに投与した。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(%)

= (対照動物の尿酸値 - 試験化合物投与動物の尿酸値)  $\times$  100 / 対照動物の尿酸値

化合物(II)のA晶は、投与後24時間において、10 mg/kgの用量で尿酸低下率50%以上を示し、3 mg/kgの用量で尿酸低下率40%以上を示した。

この結果から、化合物(II)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。

【0089】

#### [実施例7]

##### J P 2 液への溶解性

化合物(II)のJ P 2 液(pH 6.8)への溶解性を確認した。化合物(II)のA晶を乳鉢で軽く粉碎して、J P 2 液20 mLに約4 mg添加し、室温で攪拌した。この溶液につき、添加直後から紫外可視吸光度測定法により280 nmにおける吸光度( $A_t$ )を継時的に測定し、あらかじめ測定した標準溶液の280 nmにおける吸光度( $A_s$ )を指標にして、下式により各測定時間における溶解度を求めた。測定は120分まで続けた。

溶解度 =  $A_t / A_s \times C_s$  (ただし、 $C_s$ は標準溶液の濃度を示す)

測定条件

測定装置: Pion社製  $\mu\text{DISS Profiler}$

攪拌速度: 700 rpm

10

20

30

40

50

UV測定波長：280nm

測定間隔：測定開始～1分：3秒

1～8分：20秒

8～120分：2分

化合物(II)のA晶は、添加後30秒以内に添加した全量が溶解し、溶解度は187μg/mLであった。また、添加後120分における溶解度は189μg/mLであり、析出は認めず溶解状態を維持した。

この結果から、化合物(II)が優れた溶解性を有することが示された。

【0090】

[参考例3]

#### キサンチンオキシダーゼ阻害活性の測定

(1)試験化合物の調製

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

(2)測定方法

化合物(I)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行われた。すなわち、あらかじめ20mM水酸化ナトリウム溶液にて10mMに調製したキサンチン(シグマ社製)溶液を100mMリン酸緩衝液を用いて30μMに調製し、96穴プレートに75μL/穴ずつ加えた。最終濃度の100倍になるようにDMSOにて希釈した試験化合物を1.5μL/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SPECTRA max Plus 384(モレキュラーデバイス社製)にて290nm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、73.5μL/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。

化合物(I)は、1.0nM IC<sub>50</sub><5.0nMのキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示した。

【0091】

[参考例4]

#### 血中尿酸低下作用(正常ラット)

化合物(I)について、実施例5と同様の方法により血中尿酸低下作用を確認した。化合物(I)は、10mg/kg、1mg/kg、いずれ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、化合物(I)が強力な血中尿酸低下効果を有することが示された。

【0092】

[参考例5]

#### 血中尿酸低下作用の持続性(正常ラット)

化合物(I)について、実施例6と同様の方法により血中尿酸低下作用の持続性を確認した。化合物(I)は、投与後24時間において、10mg/kgの用量で尿酸低下率50%以上を示し、3mg/kgの用量で尿酸低下率40%以上を示した。

この結果から、化合物(I)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。

【0093】

[参考例6]

#### 血中尿酸低下作用(高尿酸血症ビーグル犬)

10

20

30

40

50

化合物 ( I ) 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 ( 5 0 m g / k g ) 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 L C - M S / M S 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 ) × 1 0 0 / 対照動物の尿酸値

投与 8 時間後において、化合物 ( I ) は 1 0 m g / k g の用量において尿酸低下作用を示した。

この結果から、化合物 ( I ) 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。

【 0 0 9 4 】

[ 参考例 7 ]

#### 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。

【 0 0 9 5 】

化合物 ( I ) 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 2 4 時間または 2 7 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。

【 0 0 9 6 】

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 : 2 5 m g / m L、腎臓 : 2 5 m g / m L、脂肪 : 5 m g / m L、腸 : 5 m g / m L、血管 : 3 0 m g / m L となるように、1 m M E D T A およびプロテアーゼ阻害剤を含んだ pH 7 . 4 のリン酸カリウム溶液でホモジナイズし、4、1 2 0 0 0 r p m で 1 5 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 5 0 μ M p t e r i n を含んだ溶液と混合し 3 7 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 5 0 μ M p t e r i n および 5 0 μ M M e t h y l e n e B l u e を含んだ溶液と混合し 3 7 で反応させた。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 ( パターミルク由来、C a l b i o c h e m 社製 ) と 5 0 μ M 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。

XO 阻害活性 ( % ) = ( 対照動物の XO 活性または XOR 活性 - 試験化合物投与動物の XO 活性または XOR 活性 ) × 1 0 0 / 対照動物の XO 活性または XOR 活性

投与約 2 7 時間後の組織および血漿 XO 阻害活性を次の表に示す。

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

【表 1】

**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)

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

10

20

## 【0098】

化合物(I)は、10mg/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、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、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。

化合物(I)は、1mg/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、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、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。

また、投与24時間後の組織XOおよびXOR阻害活性を次の表に示す。

30

## 【0099】

【表 2】

**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)**

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

10

20

## 【0100】

化合物(I)は10mg/kg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、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、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、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、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。

30

## 【0101】

化合物(I)は1mg/kg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、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、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、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、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。

40

## 【0102】

以上の結果から、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XO活性、XOR活性阻害作用を有することが示された。

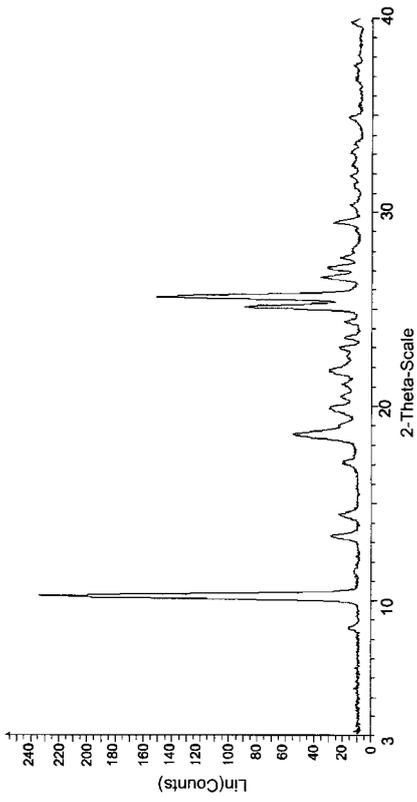
## 【産業上の利用可能性】

## 【0103】

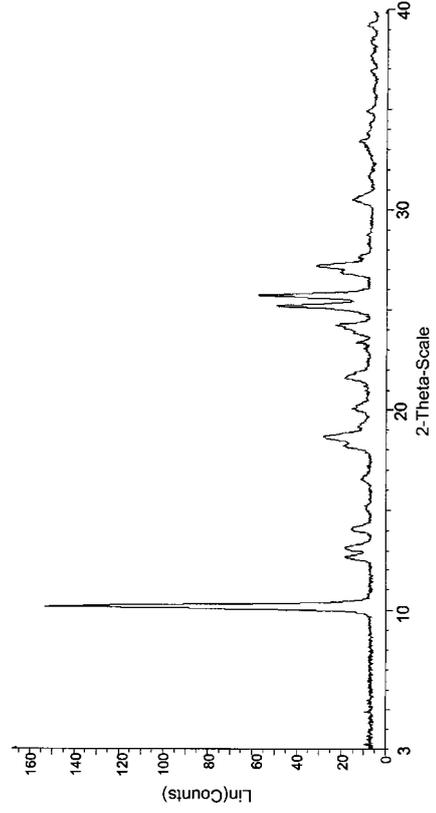
本発明の化合物(I)の結晶、および化合物(II)の塩ならびにその結晶は、医薬品として用いられる。さらに、これらの化合物は、医薬品製造用原体として用いることができる。

50

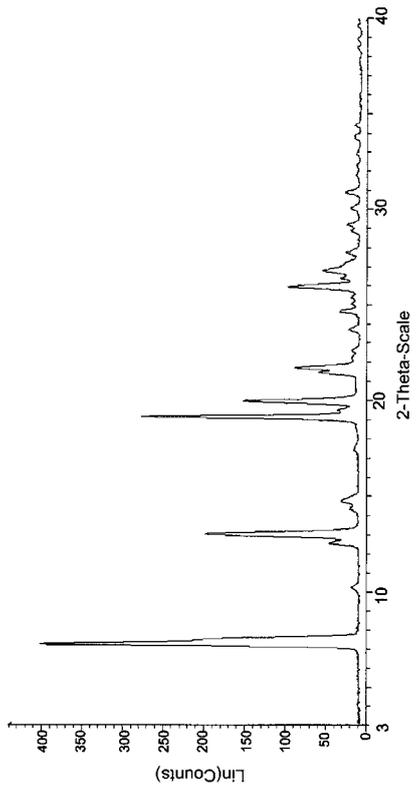
【 図 1 】



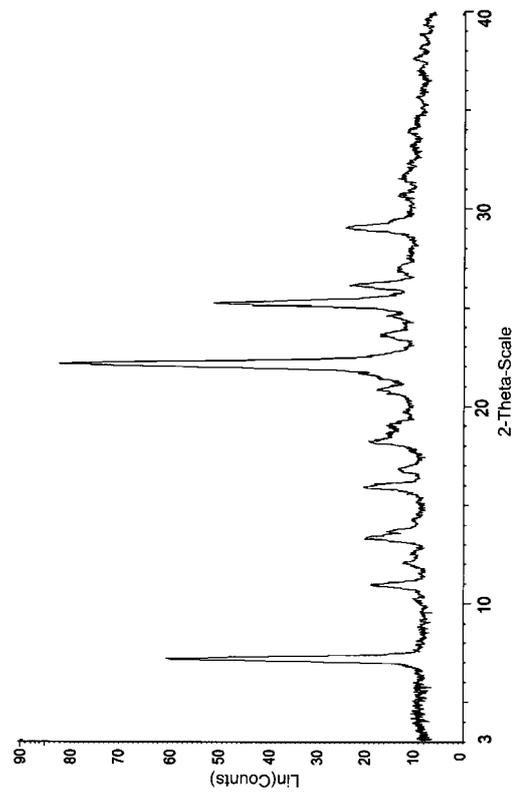
【 図 2 】



【 図 3 】

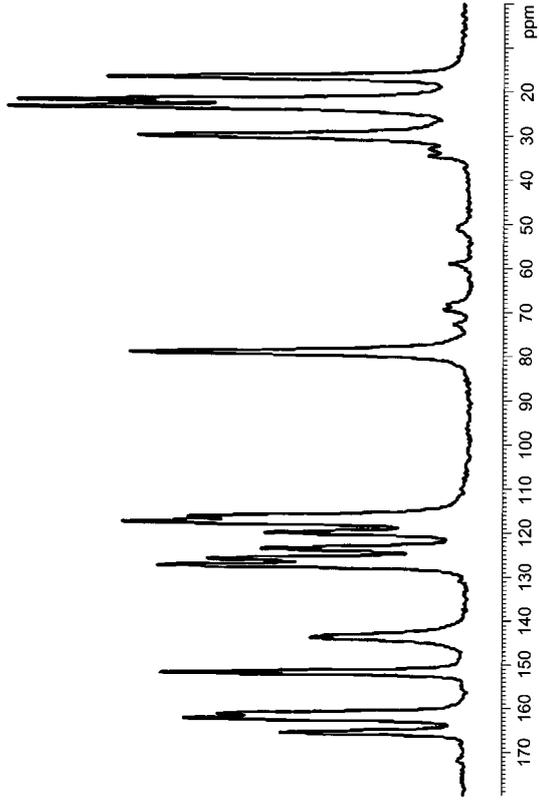


【 図 4 】



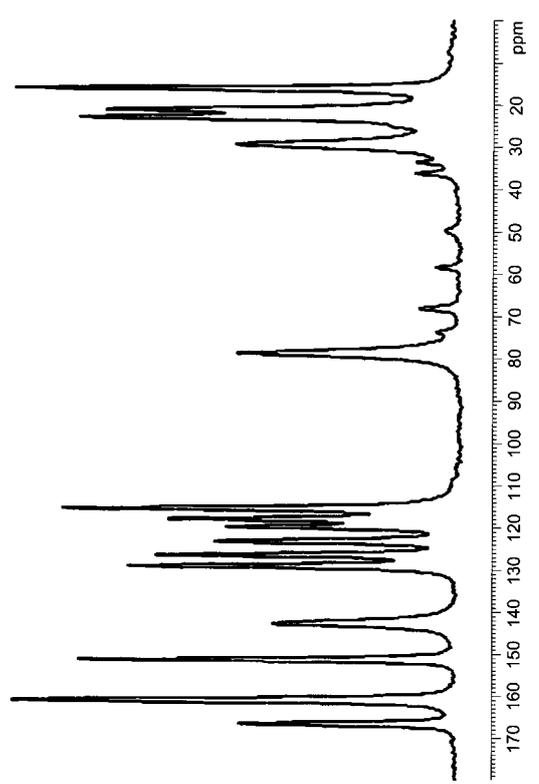
【 図 5 】

図5



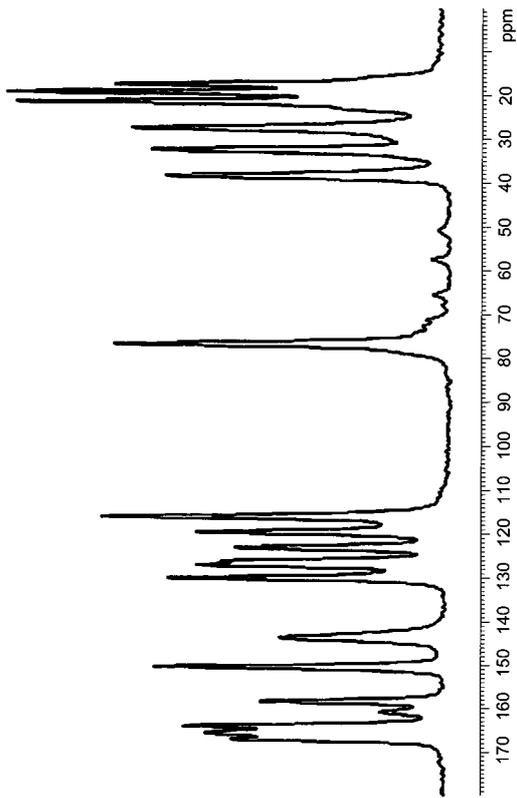
【 図 6 】

図6



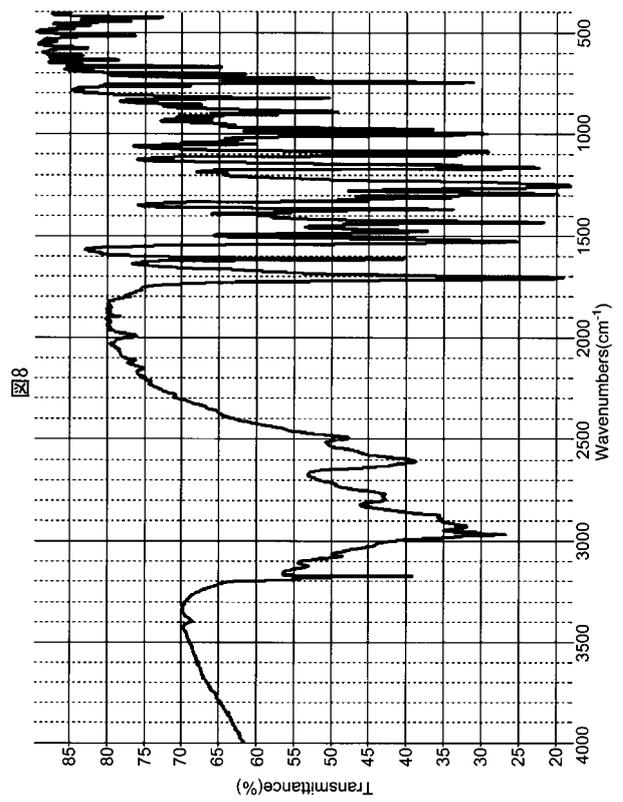
【 図 7 】

図7

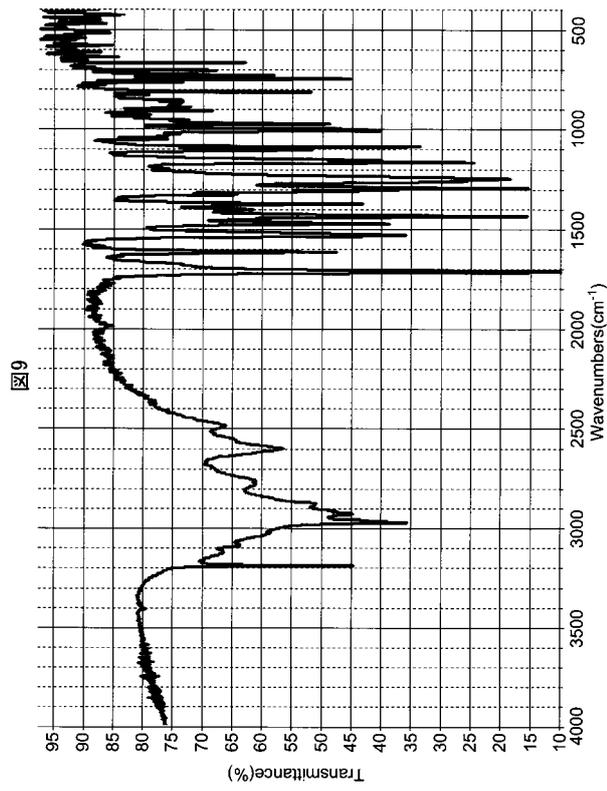


【 図 8 】

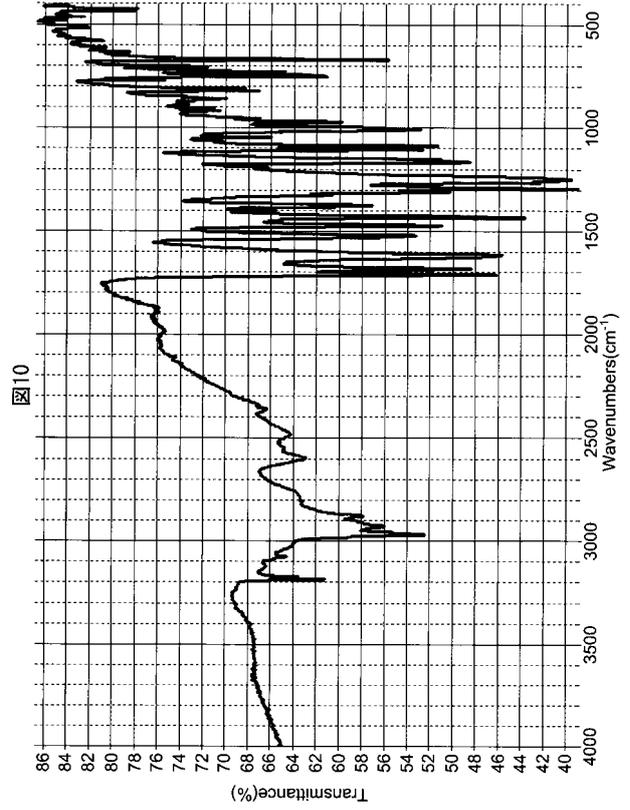
図8



【 図 9 】



【 図 10 】



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/JP2015/071530
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> See extra sheet.  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D417/10, A61K31/427, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/12, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/04, A61P13/12, A61P19/06, A61P35/00, A61P37/06, 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) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1996/031211 A1 (Teijin Ltd.), 10 October 1996 (10.10.1996), entire text; particularly, claims; examples & US 5843969 A & EP 779074 A1	1-39
A	WO 2007/043400 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), entire text; particularly, claims; tables 23 to 44 & US 2009/0306396 A1 & EP 1932833 A1 & KR 10-2008-0066938 A & CN 101282936 A	1-39
A	WO 2008/126770 A1 (Astellas Pharma Inc.), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-39
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 02 September 2015 (02.09.15)		Date of mailing of the international search report 15 September 2015 (15.09.15)
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/JP2015/071530

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 2008/126899 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text; particularly, claims; examples & US 2010/0227864 A1 & EP 2133331 A1 & KR 10-2009-0128489 A & CN 101679244 A	1-39
P,X	WO 2014/119681 A1 (Teijin Pharma Ltd.), 07 August 2014 (07.08.2014), entire text; particularly, claims; examples, compound no.25 (Family: none)	1-39

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/071530

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

*C07D417/10(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i,  
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,  
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,  
A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/04(2006.01)i,  
A61P13/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,  
A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i*

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

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 7 1 5 3 0									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D417/10, A61K31/427, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/12, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/04, A61P13/12, A61P19/06, A61P35/00, A61P37/06, 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2015年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2015年	日本国実用新案登録公報	1996-2015年	日本国登録実用新案公報	1994-2015年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2015年										
日本国実用新案登録公報	1996-2015年										
日本国登録実用新案公報	1994-2015年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用了用語) CAplus/REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
A	WO 1996/031211 A1 (帝人株式会社) 1996. 10. 10, 全文、特に請求の範囲、実施例 & US 5843969 A & EP 779074 A1	1-39									
A	WO 2007/043400 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2007. 04. 19, 全文、特に請求の範囲、表 23-44 & US 2009/0306396 A1 & EP 1932833 A1 & KR 10-2008-0066938 A & CN 101282936 A	1-39									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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		の日の後に公表された文献									
「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		「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									
「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		「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									
「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)		「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									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 02. 09. 2015		国際調査報告の発送日 15. 09. 2015									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 三上 晶子	4 P 4042								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492									

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 7 1 5 3 0
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/126770 A1 (アステラス製薬株式会社) 2008.10.23, 全文、特に請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-39
A	WO 2008/126899 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2008.10.23, 全文、特に請求の範囲、実施例 & US 2010/0227864 A1 & EP 2133331 A1 & KR 10-2009-0128489 A & CN 101679244 A	1-39
P, X	WO 2014/119681 A1 (帝人ファーマ株式会社) 2014.08.07, 全文、特に請求の範囲、実施例の化合物番号 25 (ファミリーなし)	1-39

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2015/071530

## 発明の属する分野の分類

C07D417/10(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,  
A61P1/12(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,  
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/04(2006.01)i,  
A61P13/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(74) 代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72) 発明者 河名 旭

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

(72) 発明者 野里 久江

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

(72) 発明者 金澤 親志

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

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC62 DD47 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC82 GA07 GA10 GA15 MA01 MA04

NA03 NA14 ZA36 ZA42 ZA51 ZA59 ZA66 ZA81 ZB26 ZC20

ZC33 ZC35

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。