

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年10月23日 (23.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/126772 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/381 (2006.01)	A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)	A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)	A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)	C07D 213/79 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)	C07D 231/14 (2006.01)

[続葉有]

(KAWAKAMI, Masakatsu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 所美雪 (TOKORO, Miyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 池田賢 (IKEDA, Ken) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 淳司 (SATO, Junji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/056711

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日:

2008年4月3日 (03.04.2008)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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:

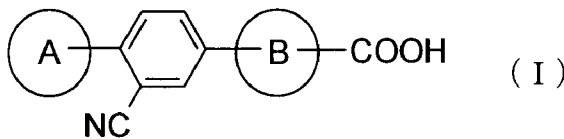
特願2007-099937 2007年4月5日 (05.04.2007) JP

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR HYPERTENSION

(54) 発明の名称: 高血圧治療剤



(57) Abstract: Disclosed is a novel therapeutic agent for prehypertension or hypertension, which has a different xanthine oxidase inhibitory activity from that of a conventional hypotensive agent used in clinical practice, and which is more effective compared to compounds which are reported to be xanthine oxidase inhibitors. Specifically disclosed is an aryl carboxylic acid derivative represented by the general formula (I),

which can be used as an active ingredient for the therapeutic agent, and which has a potent xanthine oxidase inhibitory activity and an excellent hypotensive activity relying on the xanthine oxidase inhibitory activity. The aryl carboxylic acid derivative is useful as a novel therapeutic agent for prehypertension or hypertension which is different from a conventional hypotensive agent. (I) wherein the ring A represents an aryl or heteroaryl which may be substituted by a specific group; and the ring B represents a monocyclic heteroaryl which may be substituted by a specific group.

(57) 要約: 本発明の課題は、従来、臨床に用いられている降圧薬とは異なるキサンチンオキシダーゼ阻害を作用機序とし、かつ、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として報告されている従来の化合物に比べて効果に勝る、新規な前高血圧又は高血圧の治療剤を提供することにある。発明の有効成分である下記一般式 (I) で示されるアリアルカルボン酸誘導体は、強力なキサンチンオキシダーゼ阻害とそれに基づく優れた降圧作用を有することから、従来の降圧薬とは異なる新規な前高血圧又は高血圧の治療剤として有用である。(式中、環Aは特定の基で置換されていてもよいアリアル又はヘテロアリアルを、環Bは特定の基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリアルを示す。)

WO 2008/126772 A1



IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(51) 国際特許分類 [統葉有]:

<i>C07D 261/18</i> (2006.01)	<i>C07D 401/10</i> (2006.01)
<i>C07D 275/02</i> (2006.01)	<i>C07D 405/10</i> (2006.01)
<i>C07D 277/20</i> (2006.01)	<i>C07D 409/10</i> (2006.01)
<i>C07D 277/56</i> (2006.01)	<i>C07D 413/10</i> (2006.01)
<i>C07D 333/38</i> (2006.01)	<i>C07D 417/10</i> (2006.01)

明 細 書

高血圧治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有するアリールカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤に関する。

背景技術

[0002] 血圧とは循環系が閉鎖系であるがゆえに生じる血管内腔側からの圧力であり、末梢組織に血液を送るのに重要な役割を果たしている。血圧は遺伝的要因と環境要因により過度に上昇することがあり、この状態を高血圧という。正常値よりも高い血圧は、さらにその値により前高血圧と高血圧に分類される。前高血圧は高血圧や心血管イベントの予測因子として考えられている(N Engl J Med. 2006 Apr 20;354(16):1685-97)。高血圧は脳、心臓、腎臓や血管などに重篤な障害をきたすことが知られている(Curr Pharm Des. 2006;12(13):1581-92)。

したがって、これまでに多くの種類の降圧薬が開発されてきた。例えば利尿剤、アドレナリン α 受容体阻害剤、アドレナリン β 受容体阻害剤、アドレナリン $\alpha\beta$ 受容体阻害剤、交感神経阻害剤、血管平滑筋作用剤、カルシウムチャネル阻害剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)、アンギオテンシンII受容体阻害剤(ARB)、レニン阻害剤(薬理学.p380-391南江堂、Lancet. 2006 Oct 21;368(9545):1449-56)などが知られている。しかし、多くの患者が治療目標値まで降圧作用を達成できない事が明らかになっており(Curr Hypertens Rep. 1999 Dec;1(6):495-501, J Hypertens. 2001 May;19(5):843-50)、より効果的な新しい降圧薬が望まれている(Am J Cardioasc Drugs. 2006;6(5):287-95)。

高尿酸血症は高血圧の増悪に関与している事が示唆されている(非特許文献1及び2)。尿酸産生酵素であるキサンチン酸化還元酵素(キサンチンオキシダーゼ)の阻害剤であるアロプリノールが、動物実験および臨床試験において降圧作用を示したとの報告がある(特許文献1、非特許文献3)。アロプリノールは古くから高尿酸血症の治療に用いられている化合物であるが、核酸に由来する構造(プリン様構造)を

有しており、核酸代謝の阻害に基づくと考えられる多くの副作用が報告されている(A m J Med. 1984 Jan;76(1):47-56、Isr Med Assoc J. 2005 Oct;7(10):656-60、Biol Pharm Bull. 1999 Aug;22(8):810-5)。近年、核酸に由来する構造をもたないキサンチンオキシダーゼであるフェブキソスタットも、降圧作用を示すことが報告された(特許文献2)。

フェブキソスタット以外にも核酸に由来する構造をもたないキサンチンオキシダーゼ阻害剤が多く知られている。例えば、2-フェニルピリジン誘導体(特許文献3)、2-フェニルチオフェン誘導体(特許文献4)、2-フェニルチアゾール誘導体(特許文献5)、フェニルピラゾール誘導体(特許文献6、非特許文献4)、等が挙げられる。しかしながら、これらのキサンチンオキシダーゼ阻害剤に関する文献には高血圧の用途に関しては開示が無い。

本願出願人により出願された国際特許出願(特許文献7)が、本願の優先日後であって出願日前に公開されている。当該明細書には、トリアリールカルボン酸誘導体が開示されているが、高血圧の用途に関しては開示が無い。

[0003] 特許文献1:国際公開第2002/00210号パンフレット

特許文献2:国際公開第2007/019153号パンフレット

特許文献3:国際公開第2006/022374号パンフレット

特許文献4:国際公開第2006/022375号パンフレット

特許文献5:国際公開第92/09279号パンフレット

特許文献6:国際公開第98/18765号パンフレット

特許文献7:国際公開第2007/043457号パンフレット

非特許文献1:Hypertension, 2006年 December; 第48巻, 第6号, p.1031-1036

非特許文献2:Hypertension, 2007年 February; 第49巻, 第2号, p.298-303

非特許文献3:American Journal of Kidney Disease, 2006年, January, 第47巻, 第1号, p.51-59

非特許文献4:Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2003年, 第13巻, p.2231-22

34

発明の開示

発明が解決しようとする課題

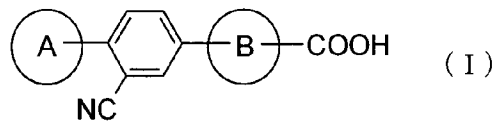
[0004] 本発明の課題は、従来、臨床に用いられている降圧薬とは異なるキサンチンオキシダーゼ阻害を作用機序とし、かつ、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として報告されている従来の化合物に比べて効果に勝る、新規な前高血圧又は高血圧の治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、鋭意検討した結果、アリールカルボン酸構造を有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤が、強力なキサンチンオキシダーゼ阻害作用とともに優れた降圧作用を有することを知見して本発明を完成した。本発明医薬の有効成分である化合物は、前記特許文献2に記載されているフェブキシソスタットと比べて有効性に勝る。また、プリン様構造を有しないことから、前記特許文献1に記載のアロプリノールで問題となっているピリミジン代謝系の副作用を示さないという利点がある。

すなわち、本発明の1つの態様としては、下記一般式(I)で示されるアリールカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤に関する。

[0006] [化1]



(式中の記号は以下の意味を有する。)

[化2]

(A) : アリール又はヘテロアリール、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、同一又は互いに異なって、下記G群より選択される1乃至3の基で置換されていてもよい、

G群: ハロゲン、-CN、-NO₂、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、-O-R¹、-O-ハロゲン低級アルキル、-O-CO-R¹、-O-ベンジル、-O-フェニル、-NR²R³、-NH-CO-R¹、-CO₂-R¹、-CO-R¹、-CO-NR²R³、-CO-フェニル、-S-R¹、-SO₂-低級アルキル、-S

O₂-フェニル、-NH-SO₂-ナフタレン-NR²R³、フェニル、シクロアルキル及び-低級アルキレン-O-R¹、

R¹: H又は低級アルキル、

R²及びR³: 同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、ここで、R²及びR³は一体となって、これらが結合する窒素原子と共に単環式含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよい、及び、

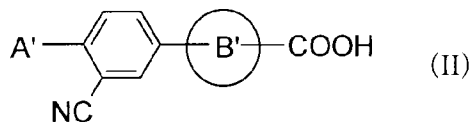
[化3]

(B) : 単環式ヘテロアリアル、

ここで、当該単環式ヘテロアリアルは、低級アルキル、-OH、及びハロゲンからなる群より選択される基で置換されているもよい。))

本発明の別の態様としては、下記一般式(II)で示されるアリアルカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤に関する。

[0007] [化4]



(式中の記号は以下の意味を有する。

A': -O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)低級アルキル、-O-シクロアルキル、-NH-シクロアルキル、単環式含窒素飽和ヘテロ環、ここで、低級アルキルは同一又は互いに異なってもよく、シクロアルキル及び単環式含窒素飽和ヘテロ環は、同一又は互いに異なって、計1乃至4のハロゲン又は低級アルキルで置換されているもよい、

[化5]

(B') : ピリジン又はチオフェン、

ここで、ピリジン及びチオフェンは、低級アルキル又はハロゲンで置換されていてもよい。)

一般式(I)の化合物は前記特許文献7に、また、一般式(II)の化合物は前記特許文献3及び4に記載されている。

なお、特に記載がない限り、本明細書中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を表す。

[0008] また、本発明は以下の態様をも包含する。

[1]前高血圧又は高血圧の治療剤製造のための、一般式(I)又は(II)で示されるアリアルカルボン酸誘導体又はその塩の使用。

[2]一般式(I)又は(II)で示されるアリアルカルボン酸誘導体の有効量を患者に投与することを含む前高血圧又は高血圧の治療方法。

[3]他の降圧薬の投与を受けている患者に投与される、一般式(I)又は(II)で示されるアリアルカルボン酸誘導体を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤。

[4]一般式(I)又は(II)で示されるアリアルカルボン酸誘導体と他の降圧薬とを含有する、前高血圧又は高血圧の治療用合剤。

[5]一般式(I)又は(II)で示されるアリアルカルボン酸誘導体を有効成分とする製剤、及び、他の降圧薬を有効成分とする製剤からなり、当該製剤が同時もしくは別々に投与されるものである前高血圧又は高血圧の治療用キット。

発明の効果

[0009] 本発明の医薬組成物は、キサンチンオキシダーゼ阻害に基づく優れた降圧作用を有する点で、従来の降圧薬とは異なる特性を有する。さらに、本発明の医薬組成物は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として報告されている従来の化合物と比べて良好な降圧作用を有する。さらに、本発明の医薬組成物は核酸に類似する構造を有しないことから、アロプリノールで見られる副作用の懸念が少ない。したがって、本発明の医薬組成物は、前高血圧又は高血圧の治療剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]実施例1のラット高尿酸誘発高血圧モデルにおいて、製造例137の化合物投与時の血圧を測定した結果を示すグラフである。統計的検定はstudentのt検定により行

い、#はノーマル群に対して有意($p < 0.05$)、*はコントロール群に対し有意($p < 0.05$)である事を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 以下、本発明について詳述する。

「前高血圧」とは、前高血圧とは収縮期血圧が120mmHgから139mmHgまで、または、拡張期血圧が80mmHgから89mmHgまでの範囲の値を示す病態を意味する。前高血圧は、高血圧や心血管イベントの予測因子として考えられている(N Engl J Med. 2006 Apr 20;354(16):1685-97)。

「高血圧」とは収縮期血圧が140mmHg以上、または、拡張期血圧が90mmHg以上の値を示す病態を意味する(J Hypertens. 2001 May;19(5):843-50)。高血圧は脳、心臓、腎臓や血管などに重篤な障害をきたすことが知られている(Curr Pharm Des. 2006;12(13):1581-92)。

本発明の「前高血圧又は高血圧の治療剤」とは、慢性的に前高血圧又は高血圧状態にある患者に処方される薬剤であって、これらの状態にある血圧を正常値に低下させるために投与される場合のみならず、予防的に投与されるものも含まれる。

本願出願時明細書中で用いている「治療剤」は、治療用医薬組成物及び予防用医薬組成物の概念を含むものである。

「他の降圧薬」とは、本発明以外の血圧を低下させる薬剤であって、具体的には、ヒドロクロチアジド等の利尿剤、プラズシン等のアドレナリン α 受容体阻害剤、プロプラノール等のアドレナリン β 受容体阻害剤、ラベタロール等のアドレナリン α β 受容体阻害剤、レセルピン等の交感神経阻害剤、ヒドラジン等の血管平滑筋作用剤、ペルジピン、ニルバジピン、アムロジピン等のカルシウムチャネル阻害剤、カプトプリル、エナラプリル等のアンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)、テルミサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、ロサルタン等のアンギオテンシンII受容体阻害剤(ARB)、アリスキレン等のレニン阻害剤が挙げられる(薬理学.p380-391南江堂, Lancet. 2006 Oct 21;368(9545):1449-56)。

「前高血圧又は高血圧の治療用合剤」及び「前高血圧又は高血圧の治療用キット」の態様において、本発明の「前高血圧又は高血圧の治療剤」と一緒に用いられる他

の降圧薬として好ましくは、前記の具体的薬剤であり、好ましくは、エナラプリル等のACE阻害剤である。

[0012] 本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1~6(以後、 C_{1-6} と略す)の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」は C_{1-6} アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル基等の直鎖状のアルキル、及びイソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ネオペンチル基等の分枝状のアルキルである。 C_{1-4} アルキルがより好ましく、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル及びtert-ブチル基が特に好ましい。「低級アルキレン」は C_{1-6} アルキレンであり、好ましくはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基等の直鎖状のアルキレン、及びプロピレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基等の分枝状のアルキレンである。 C_{1-4} アルキレンがより好ましい。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示す。好ましくはFである。「ハロゲン低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキルを意味し、好ましくは1個以上のFで置換された C_{1-6} アルキルであり、より好ましくは、トリフルオロメチル基である。

[0013] 「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。好ましくは C_{3-8} シクロアルキルであり、より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル基、特に好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基である。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至三環式芳香族炭化水素環基であり、フェニル基が単環式含酸素飽和ヘテロ環または単環式シクロアルキル環と縮合した2環基を包含する。好ましくは、フェニル、ナフチル、及び単環式含酸素飽和ヘテロ環と縮合したフェニル基であり、より好ましくは、フェニル、ナフチル及び2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル基、さらに好ましくはフェニル基である。

「ヘテロアリール」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1~3個含有する5~6員単環式芳香環基(単環式ヘテロアリール)、並びに単環式ヘテロアリール同士又はベンゼン環と単環式ヘテロアリールが縮環した二環又は三環式ヘテロアリールの総称である。単環式ヘテロアリールとして好ましくは、ピリジル、ピロリル、ピラジニル

、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル及びイソオキサゾリル基、より好ましくは、チエニル、フリル、ピリジル、ピロール-3-イル、ピラゾール-4-イル基が挙げられる。二環式ヘテロアリールとして好ましくは、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インダゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリル、キノキサリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル及びフタラジニル基、より好ましくは、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル及びインダゾリル基が挙げられる。三環式ヘテロアリールとして好ましくはカルバゾリル、ジベンゾ[b,d]フラニル及びジベンゾ[b,d]チエニル基が挙げられる。

[0014] 前記「ヘテロアリール」において、環原子であるSが酸化されてオキシドやジオキシド、又はNが酸化されてオキシドを形成してもよい。

環基Aにおけるヘテロアリールとして好ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンゾピラゾリル、1,3-ベンゾジオキサリル、インドリル、キノリル、フルオレニル、ナフタレニル、キノキサリニル、ジベンゾ[b,d]フラニル、及びジベンゾ[b,d]チエニル基、より好ましくは、チエニル、ピリジル、フリル、ベンゾチエニル、及びベンゾフリルが挙げられる。

環基Bにおける単環式ヘテロアリールとして好ましくは、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル及びイソオキサゾリル基、より好ましくは、ピリジル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル及びピラゾリル基が挙げられる。なお、上記の「環基Bにおける単環式ヘテロアリール」は、便宜上一価基の命名法で記載しているが、当該環基はベンゼン環及びカルボキシル基と結合する二価基である。

「単環式含酸素飽和ヘテロ環」としては、1又は2つのO原子を含む5～7員飽和の単環式ヘテロ環であり、好ましくは、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン及び1,4-ジオキセピン環である。

「単環式含窒素飽和ヘテロ環」としては、1つのN原子を含み、更にN、S及びOからなるヘテロ原子を1つ含んでもよい5～8員飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環を示す。好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、ジアゼパン、

アゾカン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリジン環である。特に好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、及びモルホリン環である。

前記「単環式含窒素飽和ヘテロ環」において、環原子であるSが酸化されてオキシドやジオキシド、又はNが酸化されてオキシドを形成してもよい。

[0015] 前記一般式(I)で示される化合物(以下、化合物(I)と略す。)中、好ましい態様としては、以下に示される化合物又はその塩である。

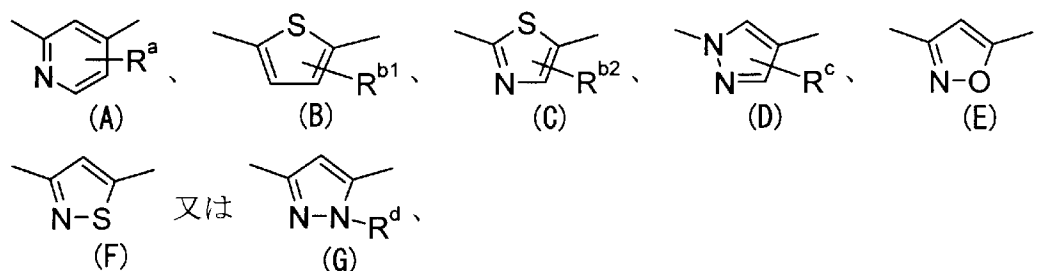
1) Aが、フェニル、ナフチル、チエニル、ピリジル、フリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル及び2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルから選択され、G群に示される基で置換されていてもよい環基である化合物。

2) Aが、G群に示される基で置換されていてもよいフェニルである化合物。

3) 環基Bに結合するベンゼン環及びカルボキシル基が、互いに隣接する位置以外で環基Bと結合する化合物。

4) Bが、下記式で示される二価基である前記1)記載の化合物。

[化6]



(式中の記号は以下の意味を有する:

R^a , R^{b1} , R^{b2} , R^c 及び R^d : H又はメチル。)

5) Bが、(A)、(B)、(C)、(D)、(F)及び(G)環から選択される環基、より好ましくは(C)、(D)及び(G)環から選択される環基、さらに好ましくは(C)及び(D)環から選択される環基である前記4)記載の化合物。

G群に示される置換基において、好ましくは、ハロゲン、-CN、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、-O- R^1 、-O-ハロゲン低級アルキル、-S- R^1 、-NR²R³、-CO₂- R^1 、及び低級アルキレン-O- R^1 である。

R^a から R^c に示される置換基において、好ましくはH及びメチルである。

特に好ましい化合物又はその塩としては、下記群より選ばれる少なくとも一種の化合物又はその塩である。

2-(2-シアノビフェニル-4-イル)イソニコチン酸、2-(2-シアノ-4'-メキシビフェニル-4-イル)イソニコチン酸、2-(4'-クロロ-2-シアノビフェニル-4-イル)イソニコチン酸、5-(2-シアノビフェニル-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸、2-(2-シアノ-4'-メチルビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノ-4'-メチルビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-[2-シアノ-4'-(トリフルオロメキシ)ビフェニル-4-イル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノ-4'-メキシビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノ-3'-メキシビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノ-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、1-(2-シアノビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-(2-シアノ-4'-メチルビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-(2-シアノ-4'-メキシビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、2-(2-シアノビフェニル-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、3-(2-シアノビフェニル-4-イル)イソチアゾール-5-カルボン酸、3-(4'-tert-ブチル-2-シアノビフェニル-4-イル)イソチアゾール-5-カルボン酸、及び3-(2-シアノビフェニル-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

[0016] 前記一般式(II)で示される化合物(以下、化合物(II)と略す。)又はその塩中、好ましい態様としては、以下に示される化合物又はその塩である。

2-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)イソニコチン酸、2-(3-シアノ-4-ピペリジン-1-イルフェニル)イソニコチン酸、2-(3-シアノ-4-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)オキシ]フェニル)イソニコチン酸、2-(4-アゼパン-1-イル-3-シアノフェニル)イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(イソブチルチオ)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(イソブチルアミノ)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-[ヘキシル(メチル)アミノ]フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(シクロヘキシルアミノ)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(シクロヘプチルアミノ)フェニル]イソニコチン酸、5-(3-シアノ-4-n-プロポキシフェニル)チオフェン-2-カ

ルボン酸、5-(3-シアノ-4-イソプトキシフェニル)チオフェン-2-カルボン酸、5-[4-[ブチル(メチル)アミノ]-3-シアノフェニル]チオフェン-2-カルボン酸、5-(3-シアノ-4-ピペリジン-1-イルフェニル)チオフェン-2-カルボン酸、5-(3-シアノ-4-イソプトキシフェニル)-3-フルオロチオフェン-2-カルボン酸、5-[3-シアノ-4-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-3-フルオロチオフェン-2-カルボン酸。

[0017] また、本発明医薬の有効成分である化合物には、置換基の種類によって互変異性体及び光学異性体などが存在する場合があるが、本発明はこれら異性体の混合物や単離されたものを包含する。

更に、本発明医薬の有効成分である化合物には、「製薬学的に許容されるプロドラッグ」も含まれる。「製薬学的に許容されるプロドラッグ」とは、生体内において代謝されて CO_2 、 NH_2 、 OH 等の基へ変換されることにより、本発明医薬の有効成分である化合物を生成せしめる化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0018] 本発明医薬の有効成分である化合物の塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。また、置換基の種類によっては、塩基との塩を形成する場合もあり、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム等の金属を含む無機塩基、或いはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明医薬の有効成分である化合物及びその塩には、各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質が包含される。

[0019] (製造法)

本発明医薬の有効成分として使用される化合物(I)は、その基本骨格或いは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することがで

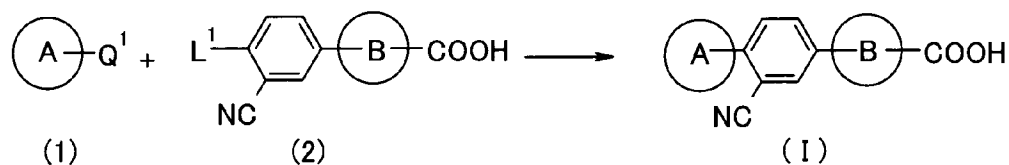
きる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(T. W. Greene)及びウツツ(P. G. M. Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、或いは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)或いはその塩のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、或いは化合物(I)に直接反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、アシル化等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

なお、一般式(II)に示される化合物は、前記特許文献3及び前記特許文献4を参照して製造することができる。

[0020] 第1製法

[化7]



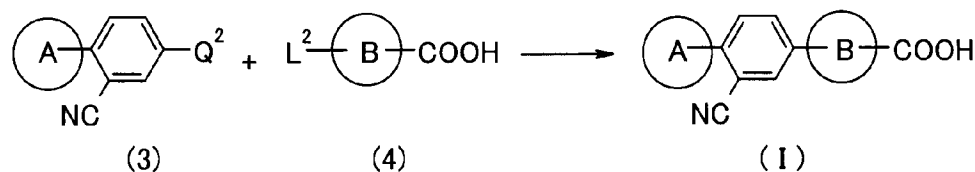
(式中、 Q^1 は $-\text{B}(\text{OH})_2$ 又は $-\text{B}(\text{OR}^4)\text{OR}^5$ を、 L^1 は脱離基を示す。ここで、 R^4 及び R^5 は同一又は互いに異なって低級アルキル、又は、 R^4 及び R^5 が一体となって低級アルキレンを示す。) 本製法は、化合物(1)と化合物(2)とをカップリングさせることにより、化合物(I)を製造する方法である。

L^1 で示される脱離基としてはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが挙げられる。本反応は、化合物(1)と(2)を等量、或いは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基及

びパラジウム触媒の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応させることによって行なわれる。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。また、本反応の加熱にはマイクロ波の照射を利用することが好ましい場合がある。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(NMP)、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、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の無機塩基が好ましい。また、フッ化カリウム、フッ化セシウム等の塩基も用いることができるが、この場合、非プロトン性溶媒中で反応を行うことが好ましい。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が好ましい。

[0021] 第2製法

[化8]

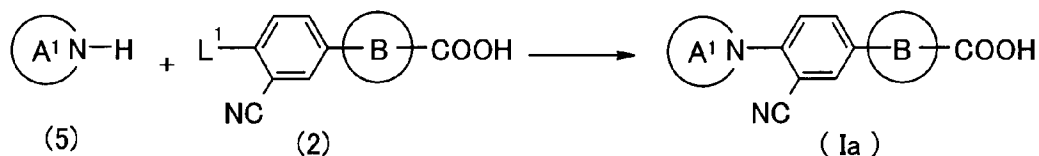


(式中、 Q^2 は前記 Q^1 と、 L^2 は前記 L^1 と同様の基を示す。)

本製法は、化合物(3)と化合物(4)とをカップリングさせることにより、化合物(I)を製造する方法である。本反応は、前記第1製法に記載の条件が適用できる。

[0022] 第3製法

[化9]



(式中、A¹は、前記式(I)中のAで示される環基のうち、環構成原子として窒素原子を有し、当該窒素原子においてベンゼン環と結合する単環乃至三環式ヘテロアリアル基を示す。)

本製法は、化合物(5)と化合物(2)とを置換反応に付し、化合物(Ia)を製造する方法である。

本反応は化合物(5)と化合物(2)を等量或いは化合物(5)を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下に、通常0.1時間～5日間反応させ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、例えば前記のような、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、NMP、DMSO、又はそれらの混合溶媒などが挙げられる。本反応は、塩基又は相間移動触媒の存在下で行うことが好ましい場合がある。この場合の塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基が挙げられる。また、相間移動触媒としては塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム、18-クラウン-6等が挙げられる。

[0023] なお、第1製法、第2製法及び第3製法記載の反応において、予めCO₂H基を保護基で保護しておき、目的の反応後に当該保護基を除去することが好ましい。このような保護基の選択、並びに保護及び除去の条件としては、前出の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」記載の方法を参考にすることができる。

[0024] その他の製法

種々の官能基を有する本発明の化合物は、当業者に自明の方法又は公知の製造法、或いはその変法を適用することによっても製造することができる。例えば、前記製法により得られた本発明化合物を更に置換基修飾反応に付すことにより、所望の本発明化合物を製造することができる。代表的な反応を以下に示す。

(1) アミド化及びエステル化

化合物(I)中、アミド基を有する化合物又はエステル基を有する化合物は、水酸基又はアミノ基を有する化合物を原料として、カルボン酸又はそれらの反応性誘導体と反応させることにより製造できる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22巻(1992年)(丸善)等に記載の方法を参考に実施できる。

(2) 酸化

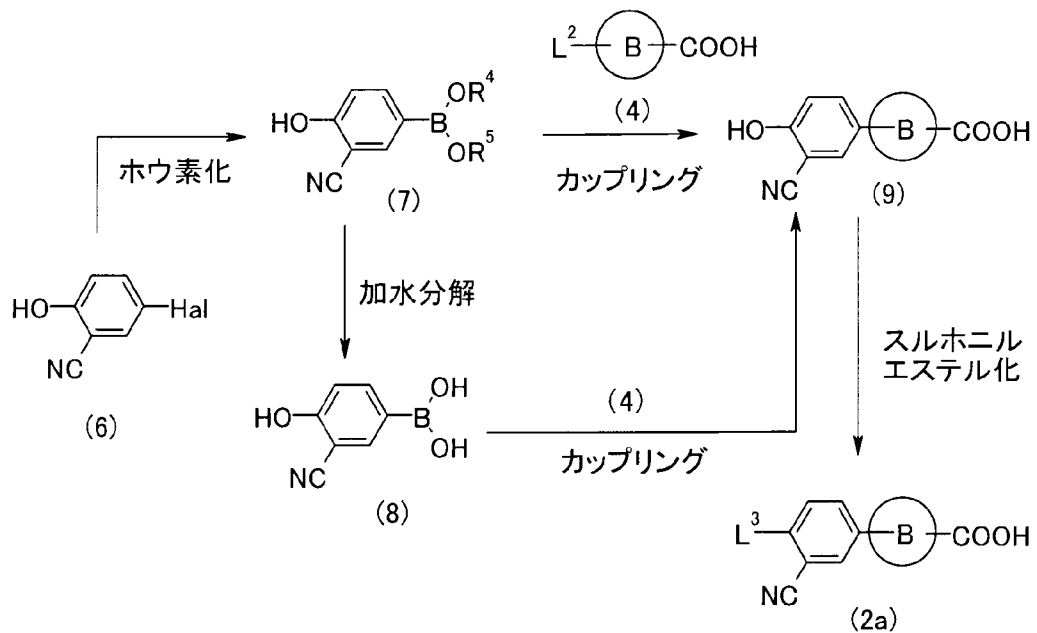
化合物(I)中、スルホニル基またはスルフェニル基を有する化合物は、スルフィド基を有する化合物の酸化反応により製造できる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」23巻(1991年)(丸善)等に記載の方法で行なうことができる。

(3) アルキル化

化合物(I)中、低級アルコキシ基または低級アルキルアミノ基を有する化合物は、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物をアルキル化反応に付すことにより製造できる。反応は第3製法と同様の条件で行えばよい。

[0025] 原料化合物の製造法

[化10]

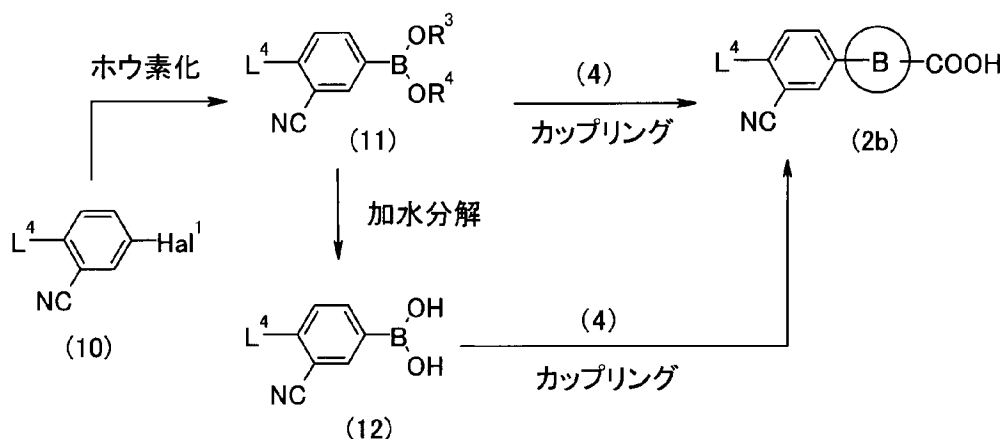


(式中、L³はメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基を、Halはハロゲンを示す。)

原料化合物(2a)は、上記の反応経路により製造することができる。

上記反応経路中、ホウ素化は、「Chem. Rev. 95, 2547-2483(1995)」、「J. Org. Chem. 67, 5394-5397 (2002)」、「J. Org. Chem. 65, 164-168 (2000)」又は「J. Org. Chem. 60, 7508-7510 (1995)」に記載の方法に従って行うことができる。加水分解は、「Chem. Rev. 95, 2547-2483 (1995)」又は「J. Org. Chem. 67, 5394-5397 (2002)」に記載の方法に従って行うことができる。カップリング反応は、前記第1製法に記載した条件で反応を行えばよい。スルホンルエステル化は、常法を用いて実施することができる。上記反応経路において、化合物(6)のフェノール性水酸基及び化合物(4)のカルボキシル基は、保護基で保護しておくことが好ましい。このような保護基及び保護、脱保護の条件としては、前出の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」記載の方法を参考にすることができる。

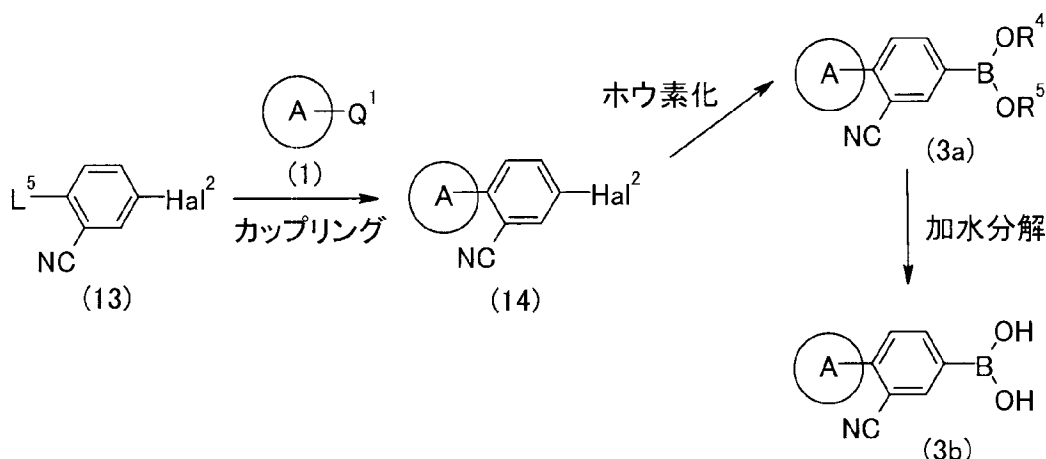
[0026] [化11]



(式中 L^4 はF又はClを、 Hal^1 はBr又はIを示す。)

原料化合物(2b)は、上記の反応経路により製造することができる。ここで、ホウ素化及び加水分解は原料化合物(7)及び(8)の製造法と同様の条件が、また、カップリング反応は前記第1製法と同様の条件が適用できる。

[0027] [化12]



(式中L⁵はI又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を、Hal²はBr又はClを示す。)

原料化合物(3a)及び(3b)は、上記の反応経路により製造することができる。上記反応経路中、カップリング反応は前記第1製法と同様の条件が、また、ホウ素化及び加水分解は原料化合物(7)及び(8)の製造法と同様の条件が、適用できる。

[0028] このようにして製造された化合物(I)は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば光学異性体は、ラセミ化合物を光学活性な有機酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導いた後に分別結晶化する方法、或いはキラル充填材を用いたカラムクロマトグラフィー等の手法により、各々分離精製することができる。また、光学活性化合物は適切な光学活性化合物を原料として用いることにより製造することもできる。尚、ジアステレオマーの混合物についても、分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離することができる。

[0029] 本発明におけるアリアルカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤は、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。

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、或いは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤或いは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個

々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg、より好ましくは、0.01 mg/kg乃至30 mg/kgであり、これを1回で、或いは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈内投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kg、より好ましくは、0.001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。製剤中の有効成分の含有量としては、0.0001-80%、より好ましくは0.001-50%である。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

[0030] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用する。

ることもできる。

[0031] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、若しくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。或いは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

坐剤の製造に際しては、低融点のワックス、例えば脂肪酸グリセリドの混合物またはココアバターを融解し、活性成分を加え、攪拌によって一様に分散する。その後、適切な型に注入して冷却し固化させる。液状の製剤は、溶液、懸濁液、保持浣腸及びエマルジョン、例えば水またはプロピレングリコール水溶液を包含する。

本発明の医薬組成物が、前高血圧又は高血圧治療剤と他の降圧剤の合剤或いはキットである場合、各々の配合量は各々単剤として処方した場合の臨床有効量において、患者個々の症状に応じて適宜決定される。

[0032] (製造例)

以下、製造例に、本発明医薬の有効成分である式(I)で示される化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、原料化合物の製造方法を製造参考例として示す。

また、製造参考例、製造例及び後記表中以下の略号を用いる。

Ex: 製造例番号、REx: 製造参考例番号、Dat: 物理化学的データ (F: FAB-MS(M+H)⁺、FN: FAB-MS(M-H)⁻、ES: ESI-MS(M+H)⁺、EI: EI-MS(M)⁺、AP: API-ES-MS(M+H)⁺、APN: API-ES-MS(M-H)⁻、[上記の質量分析測定値の後に(Na)と記載した化合物は、Na塩もしくはNa付加物として観測されたものを、また、(G-2W)と記載したものは、グリセリン付加物二脱水物として観測されたものであることを示す]、NMR: DMSO-d₆ 中

^1H NMRにおける特徴的なピークの δ (ppm)、NMRC: CDCl_3 中の ^1H NMRにおける特徴的なピークの δ (ppm)、Anal: 元素分析、Calc. : 計算値、Found: 実測値、H: 後記の条件にて測定したHPLCでの保持時間(分)、[HPLC条件; カラム: Wakosil-II 5C 18AR $5\ \mu\text{m}$ 2.0x30 mm、検出波長: 254 nm、測定温度: 35.0°C 、溶媒: 5 mM トリフルオロ酢酸水溶液/MeOH=9/1で開始、4分間で比率を0/10まで変更、以後0/10で0.5分溶出、流速1.2 ml/min]、Str: 構造式、Syn: 製造法(数字は製造方法を参照した製造例番号を示す)、Sal: 塩(記載のない化合物はフリー体を示す。なお、0.3HClと記載した化合物は、1塩酸塩とフリー体の混合物[モル比が0.3:0.7]であることを意味する。また、Naと記載した化合物は、カルボキシル基のプロトンをナトリウムイオンに置き換えた塩であることを意味する。)、No: 化合物番号、Me: メチル、Et: エチル、iPr: イソプロピル、nBu: n-ブチル、iBu: イソブチル、tBu: tert-ブチル、cHex: シクロヘキシル、Bn: ベンジル、Ph: フェニル、3Py: 3-ピリジル、4Py: 4-ピリジル、2Thie: 2-チエニル、3Thie: 3-チエニル、2Fur: 2-フリル、3Fur: 3-フリル、1Naph: 1-ナフチル、2Naph: 2-ナフチル、Ac: アセチル及びTf: トリフルオロメタンスルホニル。なお、置換基を有するフェニル基は、表中、「置換位置を表す数字-置換基の略記-Ph」の形式で記載した。また、置換基の略記の前に示した「di」は、当該置換基を2個有することを示す。例えば、4-MeO-3,5-diMe-Ph-は、4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル基を示す。

後記表中の製造法に関するカラム「Syn」において、造塩工程、すなわち塩形態が異なるが同種の反応により製造した化合物については同一の製造例番号を付した。フリー体と塩の間の相互変換は当業者の技術常識である。

[0033] 製造参考例1

5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾニトリル、臭化ベンジル及び炭酸カリウムをDMF中、室温で反応させることにより、2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモベンゾニトリルを得た。EI: 287,289

[0034] 製造参考例2

2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモベンゾニトリル及びホウ酸トリイソプロピルをTHF及びトルエンの混合溶媒に溶解し、 -78°C で溶液にn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液を滴下した。室温に昇温後反応混合物に1M塩酸を加え、攪拌することにより、[4-(ベン

ジルオキシ)-3-シアノフェニル]ホウ酸を得た。ES: 254

[0035] 製造参考例3

[4-(ベンジルオキシ)-3-シアノフェニル]ホウ酸及び2-クロロイソニコチン酸メチルをトルエンと2 M 炭酸ナトリウム水溶液の混合物に加え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム存在下、この混合物をアルゴン雰囲気下、100°C で加熱攪拌することにより、2-[4-(ベンジルオキシ)-3-シアノフェニル]イソニコチン酸メチルを得た。F: 345

[0036] 製造参考例4

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-シアノフェニル]イソニコチン酸メチルとペンタメチルベンゼンを、トリフルオロ酢酸中、加熱還流することにより、2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)イソニコチン酸メチルを得た。F: 255

[0037] 製造参考例5

4-(ベンジルオキシ)イソフタロニトリルとチオアセトアミドのDMF溶液に4 M HCl - 1, 4-ジオキサン溶液を加え、60°C にて攪拌することにより、4-(ベンジルオキシ)-3-シアノベンゼンカルボチオアミドを得た。AP: 291(Na)

[0038] 製造参考例6

4-(ベンジルオキシ)-3-シアノベンゼンカルボチオアミドと2-クロロアセト酢酸エチルをエタノール中、75°C にて攪拌することにより、2-[4-(ベンジルオキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。AP: 401(Na)

[0039] 製造参考例7

4-(ベンジルオキシ)-3-シアノベンゼンカルボチオアミドと2-クロロ-3-オキソプロピオン酸メチルをモレキュラーシーブス4A存在下、1-ブタノール中で加熱還流することにより、2-[4-(ベンジルオキシ)-3-シアノフェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチルを得た。AP: 373(Na)

[0040] 製造参考例8

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-シアノフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチルをTHFとエタノールの混合物に懸濁し、パラジウム-炭素を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で攪拌することにより、2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-メ

チル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。APN: 287

[0041] 製造参考例9

2-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)イソニコチン酸メチルとトリフルオロメタンスルホン酸無水物をDIPEA存在下、ジクロロメタン中、0°C で反応させることにより、2-(3-シアノ-4-[[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ}フェニル)イソニコチン酸メチルを得た。

F: 387

[0042] 製造参考例10

(3-シアノ-4-フルオロフェニル)ホウ酸と2-クロロイソニコチン酸メチルの1,2-ジメトキシエタン溶液に、フッ化セシウムおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加え、混合物をアルゴン雰囲気下加熱還流することにより、2-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)イソニコチン酸メチルを得た。F: 257

[0043] 製造参考例11

5-ブロモ-2-ヨードベンゾニトリル、3-ピリジルホウ酸を2M炭酸ナトリウム水溶液とトルエンの混合物に加え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加え、混合物をアルゴン雰囲気下100°C で3日間加熱攪拌することにより、5-ブロモ-2-ピリジン-3-イルベンゾニトリルを得た。EI: 258, 260

[0044] 製造参考例12

2-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)イソニコチン酸メチルとアジ化ナトリウムをDMFに溶解し、50°C で4時間攪拌することにより、2-(4-アジド-3-シアノフェニル)イソニコチン酸メチルを得た。NMRC:7.38(1H, d), 7.84(1H, dd), 8.46(1H, d)

[0045] 製造参考例13

5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル、酢酸ナトリウム及びヒドロキシアミンをエタノールに溶解し、80°C で6時間攪拌することにより、5-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-メトキシベンゾニトリルを得た。APN: 175

[0046] 製造参考例14

5-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-メトキシベンゾニトリル、4M 塩酸、オキソン(登録商標)をDMFに溶解し、室温で12時間攪拌することにより、3-シアノ-N-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼンカルボキシイミドイルクロライドを得た。NMRC: 7.01 (1H, d), 8.03 (1H, dd)

, 8.07 (1H, d)

[0047] 製造参考例15

3-シアノ-N-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼンカルボキシイミドイルクロライド、プロピオール酸エチル、トリエチルアミンをTHFに溶解し、40°C で攪拌することにより、3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-5-イソオキサゾールカルボン酸エチルを得た。AP: 295

[0048] 製造参考例16

3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-5-イソオキサゾールカルボン酸エチルとトリブromoボランをジクロロメタンに溶解し、氷冷下2時間攪拌した。さらに、混合物を40°C で30分攪拌することにより、3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-イソオキサゾールカルボン酸エチルを得た。APN: 257

[0049] 製造参考例17

2-(4-アジド-3-シアノフェニル)イソニコチン酸メチルのメタノール溶液にパラジウム-炭素を加え、混合物を水素ガス存在下、室温で5時間攪拌し、2-(4-アミノ-3-シアノフェニル)イソニコチン酸メチルを得た。AP: 254

[0050] 製造参考例18

5-(シアノメチル)-2-メトキシベンズニトリルのエタノール溶液に、20%ナトリウムエトキシド、亜硝酸イソアミルを加え溶解した。その溶液にイソプロピルアルコールを加えた後、生じた沈殿を濾取した。得られた固体と4-メチルベンゼンスルホニルクロライドをエタノールに溶解し、溶液を5時間還流することで5-[シアノ([(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ)イミノ)メチル]-2-メトキシベンズニトリルを得た。AP: 378

[0051] 製造参考例19

5-[シアノ([(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ)イミノ)メチル]-2-メトキシベンズニトリルのエタノール溶液に、スルファニル酢酸エチル、トリエチルアミンを溶解し、氷冷下5時間攪拌することで4-アミノ-3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。AP: 378

[0052] 製造参考例20

4-アミノ-3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-カルボン酸エチルのテトラヒドロフラン溶液に3-メチルブチルナイトレート溶解し、5時間加熱還流するこ

とで3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。AP : 311

[0053] 製造参考例21

3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-カルボン酸エチルのジクロロメタン溶液に氷冷下、三臭化ホウ素を加え、1時間攪拌した後、40°Cで3時間攪拌することで3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)イソチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。AP: 297

製造参考例22～35

製造参考例2の方法と同様にして製造参考例22の化合物を、製造参考例3の方法と同様にして製造参考例23の化合物を、製造参考例4の方法と同様にして製造参考例24の化合物を、製造参考例6の方法と同様にして製造参考例25の化合物を、製造参考例8の方法と同様にして製造参考例26～27の化合物を、製造参考例9の方法と同様にして製造参考例28～35の化合物を、各々対応する原料を使用して製造した。なお、製造参考例32及び34の原料としてそれぞれ特許文献6及びJP10-310578に記載されているフェノール化合物を用いた。製造参考例22～35の化合物の構造及び物理化学的データを後記表1に示す。

[0054] 製造例1

(1) 2-(3-シアノ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル)イソニコチン酸メチル 966 mg、フェニルボロン酸 610 mg及び炭酸カリウム 518 mgのトルエン25 ml懸濁液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 87 mgを加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで2時間加熱した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=95:5-70:30)で精製することにより、2-(2-シアノビフェニル-4-イル)イソニコチン酸メチル 758 mgを得た。

(2) この化合物 758 mgをメタノール 10 mlとTHF 10 mlの混合物に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液7.2 mlを加え、60°Cにて13時間加熱した。反応混合物を室温に冷却後、1 M塩酸で中和し、減圧濃縮を行った。残渣をエタノールと水の混合物より再結晶し、2-(2-シアノビフェニル-4-イル)イソニコチン酸 472 mgを得た。

(3)この化合物414 mgをエタノール15 mlに溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を 1.5 ml 加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、2-(2-シアノビフェニル-4-イル)イソニコチン酸 ナトリウム 430 mg を得た。

[0055] 製造例2

(1)2-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)イソニコチン酸メチル 212 mg とピラゾール 68 mg をDMSO 4 ml に溶解し、カリウム tert-ブトキシド 102 mg を加え、室温にて30分攪拌した。反応混合物を水で希釈し、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、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=67:33)で精製することにより、2-[3-シアノ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸メチル251 mg を得た。

(2)この化合物 236 mg をメタノール 10 ml とTHF 5 ml の混合液に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を 1.16 ml 加え、80°C にて 40分加熱した。反応液を室温に冷却後、水で希釈し、有機溶媒を減圧留去した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を得た。水層を1 M 塩酸で中和した後、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、得られた残渣をエタノールと水の混合物より再結晶することにより、2-[3-シアノ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸 103 mg を得た。

(3)この化合物 92 mg をエタノールに溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を 0.317 ml 加え、室温で15分攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を2-プロパノールに懸濁させ、析出物を濾取することにより、2-[3-シアノ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸 ナトリウム 93 mg を得た。

[0056] 製造例3

(1)[4-(ベンジルオキシ)-3-シアノフェニル]ホウ酸と2-(3-シアノ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル)イソニコチン酸メチルを用いて製造例1(1)と同様にして得られた2-[4'-(ベンジルオキシ)-2,3'-ジシアノビフェニル-4-イル]イソニコチン酸メチル1.32 gを、THF50 mlとメタノール50 mlの混合物に溶解し、パラジウム炭素0.5 gを加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮することにより、2-(2,3'-ジシアノ-4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)イソニコ

チン酸メチル0.5gを得た。

(2)この化合物230 mgをDMFに溶解し、ヨードメタン50 μ Lおよび炭酸カリウム108 mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行った。残渣にクロロホルムを加え、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄することにより、2-(2,3'-ジシアノ-4'-メキシビフェニル-4-イル)イソニコチン酸メチル73 mgを得た。

(3)この化合物73 mgをメタノール2 mlとTHF 2 mlの混合物に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液を220 μ l加え、60°Cにて2時間加熱した。冷却後、溶媒を減圧下除去し、残渣に水を加え、1M塩酸で中和した。析出した結晶をろ取し、エタノールと水の混合溶液で洗浄することにより、2-(2,3'-ジシアノ-4'-メキシビフェニル-4-イル)イソニコチン酸 64 mg を得た。

[0057] 製造例4

(1)2-(3-シアノ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル)イソニコチン酸メチル 386 mg と1-(トリイソプロピルシリル)ピロール-3-ボロン酸 534 mgのトルエン10 ml溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 58 mg 及び炭酸カリウム 208 mgを加え、窒素雰囲気下、マイクロ波照射を行い、130°C で1時間加熱した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5-70:30)で精製することにより、2-[3-シアノ-4-[1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-3-イル]フェニル]イソニコチン酸メチル24 mgを得た。

(2)この化合物24 mgをTHF 1 mlに溶解し、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液63 μ Lを加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10-70:30)で精製することにより、2-[3-シアノ-4-(1H-ピロール-3-イル)フェニル]イソニコチン酸メチル6 mgを得た。

(3)この化合物6 mgをメタノール0.5 mlとTHF 0.5 mlの混合物に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液を22 μ l加え、60°Cにて2時間加熱した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下除去し、残渣に水を加え、1M塩酸で中和した。析出した結晶をろ取し、エタノール

ールと水の混合物で洗浄することにより、2-[3-シアノ-4-(1H-ピロール-3-イル)フェニル]イソニコチン酸1.5 mgを得た。

[0058] 製造例5

(1) 2-(4-アミノ-3-シアノフェニル)イソニコチン酸メチル131mg、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン67 μ lを酢酸溶液1.3mlに溶解させ、100°Cで4時間加熱攪拌した。その溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機層の溶媒を減圧留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1-1:1）で精製することにより、2-[3-シアノ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸メチル100mgを得た。

(2) 2-[3-シアノ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸メチル100mgをメタノール2mlとTHF 3mlの混合物に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液66 μ lを加え、3時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、1M塩酸66 μ lで中和し、2-プロパノールとクロロホルム(1:4)の混合溶液で抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。有機層の溶媒を減圧留去後、得られた残渣を2-プロパノールとクロロホルム(1:4)の混合物を用いて再結晶を行うことにより、2-[3-シアノ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸95mgを得た。

[0059] 製造例6

(1) 2-(4-アジド-3-シアノフェニル)イソニコチン酸メチル200mg、エチルベンゼン54 μ l、1M L(+)-アスコルビン酸ナトリウム水溶液72 μ l及び硫酸銅2mgを水1.4mlと2-プロパノール1.4mlの混合物に加え、一晚室温で激しく攪拌した。この反応混合物を水5mlで希釈し、生じた沈殿を濾取し、氷冷水で洗浄後、減圧乾燥することにより、2-[3-シアノ-4-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸メチル12mgを得た。

(2) 2-[3-シアノ-4-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸メチル12mgを、メタノール234 μ lとTHF351 μ lの混合物に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液61 μ lを加え、3時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、1M塩酸61 μ lで中和し、2-プロパノールとクロロホルム(1:4)の混合物で抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。有機層の溶媒を減圧除去後、得られた残渣を2-プロパノールとクロロホルム(1:4)の混合物を用いて再結晶を行うことにより、2-[3-シアノ-4-(4-フェニル-1

H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]イソニコチン酸4mgを得た。

[0060] 製造例7

(1) 3-アミノベンゼンボロン酸一水和物15mgに5-(3-シアノ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシフェニル)チオフェン-2-カルボン酸メチル20mg、炭酸カリウム10mgのトルエン0.5ml懸濁液を加えアルゴン雰囲気下テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム8mgを加えた。混合物を100°Cにて一晩攪拌後、室温まで放冷しセライト濾過した後に溶媒を減圧留去することにより、5-(3'-アミノ-2-シアノビフェニル-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸メチルを得た。

(2) 5-(3'-アミノ-2-シアノビフェニル-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸メチルのメタノール0.25ml、テトラヒドロフラン0.25ml溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液0.2mlを加え、60°Cにて一晩攪拌した。反応液に1M 塩酸を加え酸性とした後に、溶媒を減圧留去した。残渣をHPLC(カラム: サンファイア[SunFire](登録商標))C18 5 μ m 19mmx100mm、溶媒: MeOH/0.1% ギ酸水溶液=10/90で1分間溶出、8分間で比率を95/5まで変更、以後95/5で3分溶出、流速: 25 mL/min)にて分取精製を行うことにより、5-(3'-アミノ-2-シアノビフェニル-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸 2.5mgを得た。

[0061] 製造例8

3-アミノベンゼンボロン酸一水和物の代わりに{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェニル}ボロン酸 25mgを用いて製造例7と同様に反応を行い、5-{4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-シアノ-3'-フルオロビフェニル-4-イル}チオフェン-2-カルボン酸を得た。この化合物をジクロロメタン0.5mlとトリフルオロ酢酸0.5mlの混合溶媒に溶解し室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧留去した後に、製造例7の精製処理と同様に分取精製を行うことにより、5-(4'-アミノ-2-シアノ-3'-フルオロビフェニル-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸 9.2mgを得た。

[0062] 製造例9

(1) (3-シアノ-4-ピリジン-3-イルフェニル)ボロン酸 450 mg、2-クロロイソニコチン酸メチル 412 mgのトルエン15 ml 溶液に2M炭酸ナトリウム水溶液 6 ml及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 70 mg を加え、アルゴン雰囲気下、100°C で 2時間加熱した。エタノール 3mlを加え、さらに100°C で 1時間加熱した。反応混合物に水

を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1-93:7)で精製後、2-(3-シアノ-4-ピリジン-3-イルフェニル)イソニコチン酸エチル 127 mg を得た。F: 330

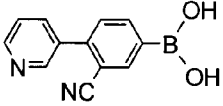
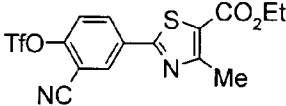
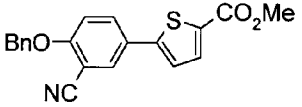
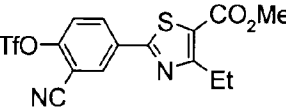
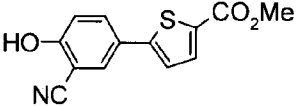
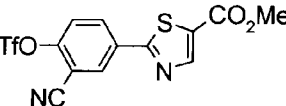
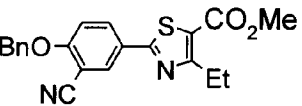
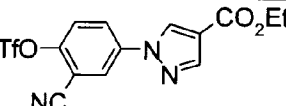
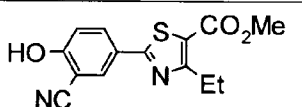
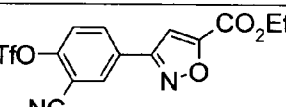
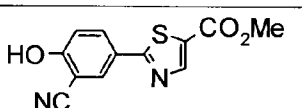
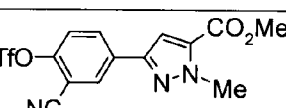
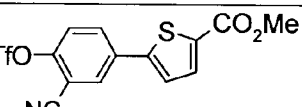
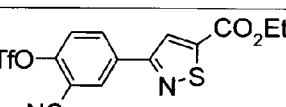
(2)この化合物 100 mg をメタノール 10 ml とTHF 3 ml の混合物に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を 3 ml 加え、60°C にて 1.5 時間加熱した。室温に冷却後、1 M 塩酸を用い反応混合物の液性をpH=3~4にし、減圧濃縮を行った。残渣をエタノールと水の混合物で洗浄し、2-(3-シアノ-4-ピリジン-3-イルフェニル)イソニコチン酸 0.3塩酸塩 54 mgを得た。

[0063] 製造例10~153

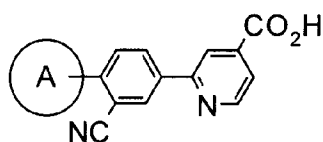
製造例1乃至8の方法と同様にして後記表2乃至11に示す製造例10~153の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。製造例1~153の化合物の構造及び物理化学的データを表2乃至11に示す。また、表12乃至13に本発明医薬の有効成分である別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。





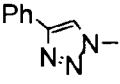
表14に一般式(II)に含まれる好ましい化合物の構造を示す。これらは、前記特許文献3及び前記特許文献4を参照して製造することができる。

[0064] [表1]

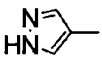

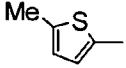
REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
22		F: 281 (G-2W)	29		F: 421
23		F: 350	30		AP: 443(Na)
24		FN : 258	31		AP: 415(Na)
25		AP: 401(Na)	32		AP: 412(Na)
26		APN: 287	33		AP: 413(Na)
27		APN: 259	34		AP: 412(Na)
28		F: 392	35		AP: 429(Na)

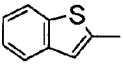
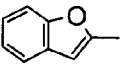
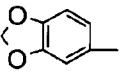
[0065] [表2]



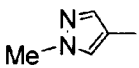
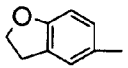


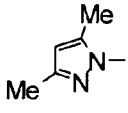
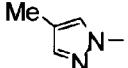


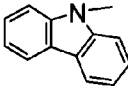

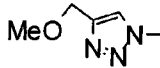
Ex	Syn		Sal	Dat
1	1	Ph-	Na	F: 301; NMR: 8.33 (1H, s), 8.55 (1H, dd), 8.64 (1H, d)
2	2		Na	FN: 289; NMR: 6.67(1H, t), 7.95 (1H, d), 8.66 (1H, d)
3	3	4-MeO-3-CN-Ph-		APN: 354; NMR: 4.01 (3H, s), 8.47 (1H, s), 8.87 (1H, d)
4	4			APN: 288; NMR: 7.84 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.79 (1H, d)
5	5			APN:288; NMR: 6.39 (2H, t), 7.76 (1H, d), 8.50 (1H, s)
6	6			APN:366; NMR: 8.59 (1H, s), 8.76 (1H, dd), 9.34 (1H, s)
9	9	3Py-	0.3HCl	ES: 302; NMR: 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, dd), 8.93 (1H, d)
10	1	4-F-Ph-		FN: 317; NMR: 8.50 (1H, s), 8.46 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
11	1	3-MeO-Ph-		FN: 329; NMR: 3.85 (3H, s), 7.86 (1H, dd), 8.54 (1H, dd)
12	1	4-MeO-Ph-	Na	F: 331; NMR: 3.85 (3H, s), 7.12 (2H, d), 8.42 (1H, dd)
13	1	4-Cl-Ph-		FN: 333; NMR: 8.50(1H, s), 8.56 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
14	1	4-CF ₃ -Ph-	Na	FN: 367; NMR: 8.37 (1H, s), 8.51 (1H, dd), 8.67 (1H, d)
15	1	2-MeO-Ph-		F: 331; NMR: 3.80 (3H, s), 7.65 (1H, d), 8.91 (1H, dd)
16	1	4-Me-Ph-	Na	F: 315; NMR: 2.40 (3H, s), 7.37 (2H, d), 8.44 (1H, dd)
17	1	2Thie-		F: 307; NMR: 7.29 (1H, dd), 8.49 (1H, s), 8.51 (1H, dd)

[0066] [表3]

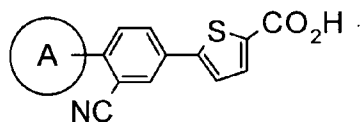
18	1	3Thie-	Na	ES: 307; NMR: 7.57 (1H, dd), 8.34 (1H, s), 8.43 (1H, dd)
19	1	3Fur-		F: 291; NMR: 7.10 (1H, dd), 8.50 (1H, dd), 8.66 (1H, d)
20	1	4-NC-Ph-		FN: 324; NMR: 8.52 (1H, s), 8.59 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
21	1	4-HOOC-Ph-		F: 345; NMR: 8.11 (2H, d), 8.59 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
22	1	2Fur-		FN: 289; NMR: 6.78 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 8.57 (1H, dd)
23	1		0.3HCl	FN: 289; NMR: 7.83 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.89 (1H, d)
24	1	4-iBuO-Ph-		FN: 371; NMR: 1.01 (6H, s), 7.12 (2H, d), 8.51 (1H, dd)
25	1	4-Et-Ph-		FN: 327; NMR: 1.25 (3H, t), 7.41 (2H, d), 8.53 (1H, dd)
26	1	3-Me-Ph-		FN: 313; NMR: 2.42 (3H, s), 7.86 (1H, dd), 8.54 (1H, dd)
27	1	2-Me-Ph-		FN: 313; NMR: 2.19 (3H, s), 7.87(1H, dd), 8.53 (1H, dd)
28	1	3-Cl-Ph-		Anal: Calc. C;68.17%, H; 3.31%, N; 8.37%, Cl; 10.59% Found C;67.90%, H; 3.51%, N; 8.23%, Cl; 10.43%; NMR: 8.51 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.92 (1H, d)
29	1	2-Cl-Ph-	Na	FN: 333; NMR: 7.74(1H, dd), 8.44 (1H, dd), 8.68 (1H, d)
30	1	4-tBu-Ph-	Na	FN: 355; NMR: 1.35 (9H, s), 7.86 (1H, dd), 8.69 (1H, d)
31	1			FN: 319; NMR: 2.17 (3H, s), 7.86 (1H, d), 8.92 (1H, d)
32	1	4-HO-Ph-		FN: 315; NMR: 6.94 (2H, d), 8.49 (1H, dd), 8.90 (1H, d)
33	1		Na	FN: 319; NMR: 2.54 (3H, s), 7.54 (1H, d), 8.64 (1H, d)
34	1	3,5-di(CF ₃)-Ph-		APN: 435; NMR: 8.30 (1H, s), 8.61 (1H, dd), 8.93 (1H, d)


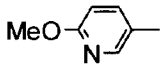
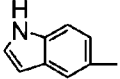
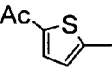
35	1	2Naph-		APN: 349; NMR: 7.59-7.69 (2H, m), 8.61 (1H, dd), 8.93 (1H, d)
36	1			APN: 367; NMR: 8.03 (1H, s), 8.58 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
37	1			APN: 375; NMR: 7.37-7.59 (2H, m), 8.57 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
38	1	4-BnO-3-NC-Ph-		APN: 430; NMR: 5.40 (2H, s), 7.99 (1H, dd), 8.91 (1H, d)
39	1	2,4-diMeO-Ph-		APN: 359; NMR: 3.85 (3H, s), 7.85 (1H, dd), 8.90 (1H, d)
40	1	4-MeS-Ph-		APN: 345; NMR: 2.56 (3H, s), 8.53 (1H, dd), 8.91 (1H, d)
41	1	4-(CF ₃)O-Ph-		APN: 383; NMR: 7.58 (2H, d), 8.57 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
42	1	4-EtO-Ph-		APN: 343; NMR: 4.12 (2H, q), 7.85 (1H, dd), 8.90 (1H, d)
43	1	4-PhO-Ph-		APN: 391; NMR: 7.12-7.18 (4H, m), 7.86 (1H, dd), 8.53 (1H, dd)
44	1	3,4-diMeO-Ph-		APN: 359; NMR: 3.85 (6H, d), 7.85 (1H, dd), 8.90 (1H, d)
45	1	4-Me ₂ N-Ph-		APN: 342; NMR: 3.00 (6H, s), 7.83 (1H, dd), 8.89 (1H, d)
46	1			APN: 343; NMR: 6.14 (2H, s), 7.85 (1H, dd), 8.91 (1H, d)
47	1	3-Ph-Ph-		APN: 375; NMR: 7.35-7.60 (3H, m), 8.57 (1H, dd), 8.91 (1H, d)
48	1	4-MeO-3-Me-Ph-		APN: 343; NMR: 2.24 (3H, s), 7.85 (1H, dd), 8.90 (1H, d)
49	1	4-MeO-3,5-diMe-Ph-		APN: 357; NMR: 3.74 (3H, s), 7.85 (1H, dd), 8.90 (1H, d)
50	1	3-Me-4-(CF ₃)O-Ph-		APN: 397; NMR: 2.39 (3H, s), 8.56 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
51	1	2-Ph-Ph-		APN: 375; NMR: 8.36 (1H, dd), 8.53 (1H, d), 8.87 (1H, d)

[0068] [表5]

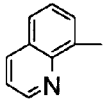
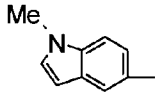
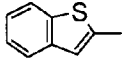
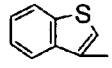
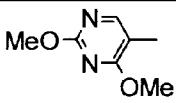
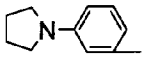
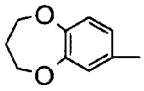
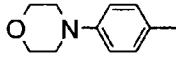
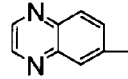
52	1	4Py-		APN: 300; NMR: 8.51 (1H, s), 8.60 (1H, dd), 8.91 (1H, d)
53	1	4-MeO-2,5-diMe-Ph-		APN: 357; NMR: 2.16 (6H, s), 7.86 (1H, dd), 8.91 (1H, d)
54	1	4-nBuO-Ph-		APN: 371; NMR: 0.96 (3H, t), 7.85 (1H, dd), 8.90 (1H, d)
55	1			APN: 303; NMR: 3.95 (3H, s), 8.06 (1H, s), 8.87 (1H, d)
56	1			APN:341; NMR: 4.63 (2H, t), 7.72 (1H, d), 8.90 (1H, dd)
57	2		Na	F: 363(Na); NMR: 7.25-7.43 (2H, m), 7.94 (1H, d), 8.68(1H, s)
58	2		Na	F: 341; NMR: 7.35 (1H, t), 8.41 (1H, s), 8.69 (1H, d)
59	2		Na	F: 319; NMR: 2.22 (3H, s), 8.38 (1H, s), 8.67(1H, d)
60	2			APN:303; NMR: 7.74 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.88 (1H, d)
61	2			AP:328; NMR: 7.26 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.60 (1H, d)
62	2			APN:290; NMR: 7.89 (1H, dd), 8.42 (1H, s), 9.29 (1H, s)
63	2			APN:388; NMR: 8.28 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.59 (1H, s)
64	2			APN:313; NMR: 7.69 (1H, dd), 8.56 (1H, s), 8.69 (1H, dd)
65	6			APN:334; NMR: 4.61 (2H, s), 8.03 (1H, d), 8.57 (1H, s)
66	1	3-CF ₃ -Ph-		APN: 367; NMR: 8.03 (1H, s), 8.58 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
67	1	4-Ph-Ph-		APN: 375; NMR: 7.37-7.59 (2H, m), 8.57 (1H, dd), 8.92 (1H, d)

[0069] [表6]

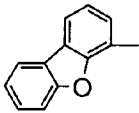
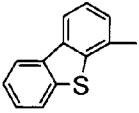
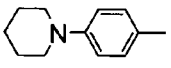
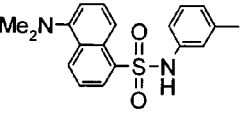
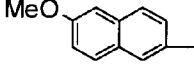
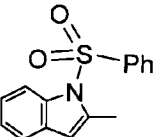
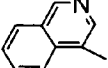


Ex	Syn		Sal	Dat
7	7	3-H ₂ N-Ph-		ES: 321; H: 1.93
8	8	4-H ₂ N-3-F-Ph-		ES: 339; H: 2.51
68	1	Ph-	Na	FN: 304; NMR: 7.23 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 8.21 (1H, d)
69	1	4-Me-Ph-	Na	FN: 318; NMR: 2.39 (3H, s), 7.24 (1H, d), 7.35 (2H, d)
70	1	4-MeO-Ph-	Na	FN: 334; NMR: 3.84 (3H, s), 7.22 (1H, d), 7.95 (1H, dd)
71	1	4-CF ₃ -Ph-	Na	F: 374; NMR: 7.25 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 8.27 (1H, d)
72	1	4-Cl-Ph-	Na	FN: 338; NMR: 7.20 (1H, d), 7.58-7.68 (5H, m), 8.22 (1H, d)
73	7	3Py-		ES: 307
74	7	3-Me-Ph-		ES: 320
75	7	2-Me-Ph-		ES: 320; H: 2.94
76	7	3-HO-Ph-		ES: 322; H: 2.50
77	7	2,3-diMe-Ph-		ES: 334
78	7	3-MeO-Ph-		ES: 336; H: 2.91
79	7	2-MeO-Ph-		ES: 336
80	7			ES: 337
81	7	2-Cl-Ph-		ES: 340; H: 2.90
82	7			ES: 345; H: 2.80
83	7	4-Ac-Ph-		ES: 348; H: 2.68
84	7	4-Me ₂ N-Ph-		ES: 349; H: 2.92
85	7	3-Me ₂ N-Ph-		ES: 349; H: 2.49
86	7	3-HOOC-Ph-		ES: 350
87	7			ES: 354

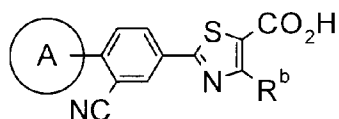
[0070] [表7]

88	7	1Naph-		ES: 356
89	7	2Naph-		ES: 356; H: 3.38
90	7			ES: 357
91	7			ES: 359; H: 3.15
92	7			ES: 362; H: 3.67
93	7			ES: 362; H: 3.15
94	7	4-tBu-Ph-		ES: 362; H: 3.54
95	7	3-AcNH-Ph-		ES: 363; H: 2.44
96	7	3-HOOC-Ph-		ES: 350
97	7	3,4-diMeO-Ph-		ES: 366
98	7			ES: 368
99	7	2-CF ₃ -Ph-		ES: 374; H: 2.92
100	7			ES: 375
101	7	3-[Me ₂ N(CO)]-Ph-		ES: 377
102	7			ES: 378; H: 2.96
103	7	3-Ph-Ph-		ES: 382; H: 3.46
104	7	3-[MeS(O) ₂]-Ph-		ES: 384
105	7	4-cHex-Ph-		ES: 388; H: 3.84
106	7	2-(CF ₃)O-Ph-		ES: 390
107	7			ES: 391; H: 2.96
108	7			ES: 358

[0071] [表8]

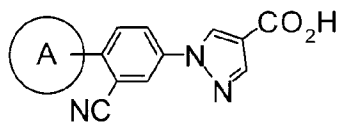
109	7			ES: 396; H: 3.37
110	7	4-PhO-Ph-		ES: 398; H: 3.46
111	7			ES: 412; H: 3.46
112	7			ES: 389
113	8	4-H ₂ N-3-MeO-Ph-		ES: 351; H: 3.19
114	7			ES: 554; H: 3.02
115	7	4-AcNH-Ph-		ES: 363; H: 2.43
116	7			ES: 386; H: 3.43
117	7	2-PhO-Ph-		ES: 398
118	7	4-[Ph(CO)]-Ph-		ES: 410; H: 3.20
119	7			ES: 485
120	7	4-iPrO-Ph-		ES: 364; H: 3.26
121	7	4-BnO-Ph-		ES: 412; H: 3.51
122	7			ES: 357; H: 2.07

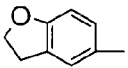
[0072] [表9]



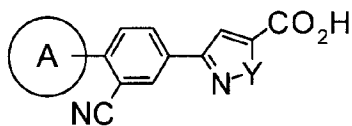
Ex	Syn	A	R ^b -	Sal	Dat
123	1	Ph-	Me-		AP: 321; NMR: 2.71 (3H, s), 7.78 (1H, d), 8.49 (1H, d)
124	1	4-Me-Ph-	Me-	Na	F: 335; NMR: 2.40 (3H, s), 7.37 (2H, d), 8.20 (1H, dd)
125	1	4-Et-Ph-	Me-		AP: 349; NMR: 2.65 - 2.76 (5H, m), 7.41 (2H, d), 8.47 (1H, d)
126	1	4-(CF ₃)O-Ph-	Me-		AP: 405; NMRC: 2.70 (3H, s), 7.58 (2H, d), 8.51 (1H, d)
127	1	4-MeO-Ph-	Me-		AP: 351; NMR: 2.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 8.44 (1H, d)
128	1	3-MeO-Ph-	Me-		AP: 373(Na); NMR: 2.71 (3H, s), 3.84 (3H, s), 8.48 (1H, d)
129	1	3-Me-Ph-	Me-		AP: 335; NMR: 2.41 (3H, s), 2.70 (3H, s), 8.32 (1H, dd)
130	1	4-tBu-Ph-	Me-		APN:375; NMR: 1.35 (9H, s), 2.71 (3H, s), 7.77 (1H, d)
131	1	3Fur-	Me-		APN:309; NMR: 2.70 (3H, s), 7.10 (1H, dd), 8.29 (1H, dd)
132	1	3Thie-	Me-		APN:325; NMR: 2.70 (3H, s), 7.57 (1H, dd), 7.87 (1H, d)
133	1	4-Me ₂ N-Ph-	Me-		APN:362; NMR: 2.70 (3H, s), 3.00 (6H, s), 7.71 (1H, d)
134	1	Ph-	Et-		AP: 357(Na); NMR: 3.14 (2H, q), 7.52-7.70 (5H, m), 7.78 (1H, d)
135	1	4-Me-Ph-	Et-		AP: 371(Na); NMR: 1.29 (3H, t), 2.40 (3H, s), 7.75 (1H, d)
136	1	Ph-	H-		APN: 305; NMR: 7.52-7.61 (3H, m), 7.81 (1H, d), 8.50 (1H, s)

[0073] [表10]



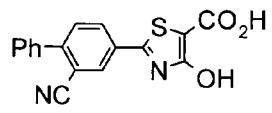
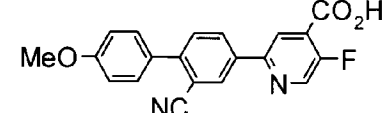
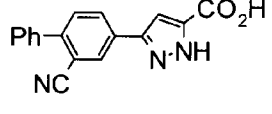
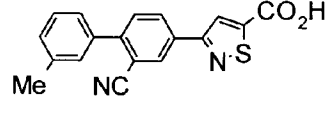
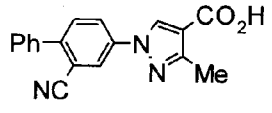
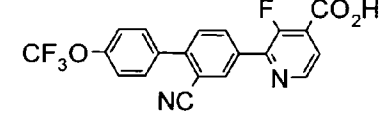
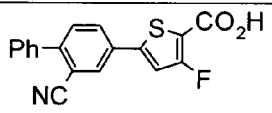
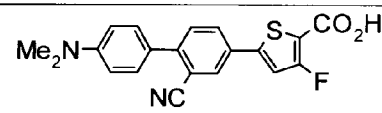
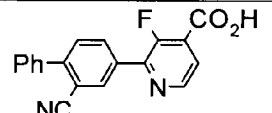
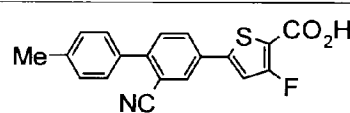
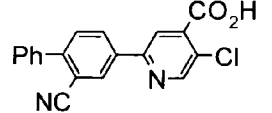
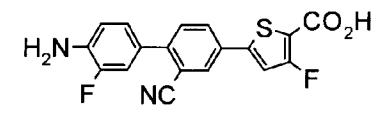
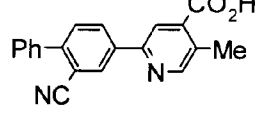
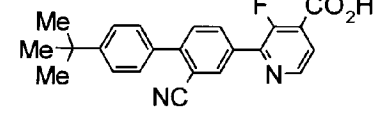
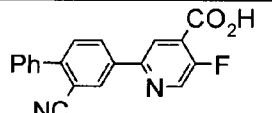
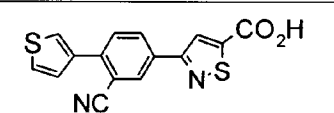
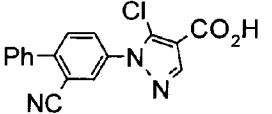
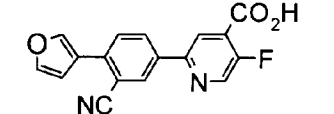
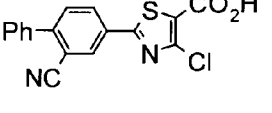
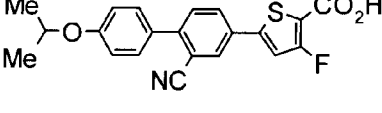
Ex	Syn	A	Dat
137	1	Ph-	APN: 288; NMR: 7.46-7.69 (5H, m), 8.55 (1H, d), 9.23 (1H, s)
138	1	4-Me-Ph-	APN: 302; NMR: 2.40 (3H, s), 8.52 (1H, d), 9.22 (1H, s)
139	1	2Thie-	APN: 294; NMR: 7.28 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.16 (1H, s)
140	1	4-MeO-Ph-	APN:318; NMR: 3.84 (3H, s), 7.75 (1H, d), 8.51 (1H, d)
141	1	3-Me-Ph-	APN:302; NMR: 2.41 (3H, s), 7.77 (1H, d), 8.17 (1H, s)
142	1	4-tBu-Ph-	APN: 344; NMR: 1.35 (9H, s), 7.58 (4H, s), 8.16 (1H, s)
143	1	3Fur-	APN: 278; NMR: 7.08 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 9.21 (1H, s)
144	1		APN: 330; NMR: 4.62 (2H, t), 7.72 (1H, d), 8.19 (1H, s)
145	1	3Thie-	APN:294; NMR: 7.55 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 9.22 (1H, s)

[0074] [表11]



Ex	Syn	A	Y	Dat
146	1	Ph-	NMe	AP: 326(Na); NMR: 4.16 (3H, s), 8.25 (1H, dd), 8.39 (1H, d)
147	1	Ph-	O	APN:289; NMR: 7.81 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.57 (1H, d)
148	1	4-Me-Ph-	O	APN:303; NMR: 2.40 (3H, s), 7.78 (1H, d), 7.91 (1H, s)
149	1	4-tBu-Ph-	O	APN:345; NMR: 1.35 (9H, s), 7.80 (1H, d), 7.97 (1H, s)
150	1	3Thie-	O	APN:295; NMR: 7.67 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 8.03 (1H, s)
151	1	3Fur-	O	APN:279; NMR: 7.91 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.50 (1H, d)
152	1	Ph-	S	APN:305; NMR: 7.78 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.68 (1H, d)
153	1	4-tBu-Ph-	S	APN: 361; NMR: 1.35 (9H, s), 7.77 (1H, d), 8.62 (1H, s)

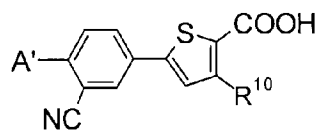
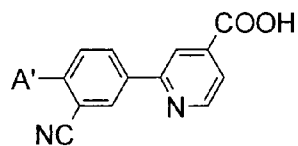
[0075] [表12]

No	Str	No	Str
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[0076] [表13]

No	Str	No	Str
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

[0077] [表14]



No	A'	Sal	No	A'	R ¹⁰	Sal
41	iBuO-		52	nPrO-	H	
42			53	iBuO-	H	
43			54	nBu-N(Me)-	H	Na
44		HCl	55		H	
45	iBuS-	Na	56	iBuO-	F	
46		HCl	57	cPenO-	F	
47		Na				
48	iBu-NH-	Na				
49	nHex-N(Me)-	Na				
50	cHex-NH-	Na				
51	cHep-NH-	Na				

このようにして製造された本発明医薬の有効成分である式(I)で示される化合物は、例えば、以下に示される処方により製剤化することができる。

(処方例)

100gの薬物を採り、652gの乳糖および163gのコーンスターチと混合する。この混合物を10%ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、商品名HPC-SL、日本曹達製)水溶液300gで流動層造粒機を用いて造粒、乾燥する。乾燥品に50gの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、商品名L-HPC、信越化学製)を混合し、さらに5gのステアリン酸マグネシウムと混合して打錠用混合末とする。この混合末をロータリー打錠機(例えば、菊水社製)、直径8mmの打錠用杵および臼を用いて打錠し、200mgの錠剤を得る。

実施例

[0078] 以下、実施例により、本発明のアリールカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤の薬理作用を説明する。また、一般式(I)に示される化合物につき、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を確認した試験結果を参考例に示す。

参考例 キサンチンオキシダーゼ阻害活性

(1) 試験化合物の調整

試験化合物をDMSO(ナカライ社製)に10 mMの濃度になるように溶解した後、使用時に目的の濃度に調整して用いた。

(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(Free Radic. Biol. Med. 6, 607-615, 1992)を一部改変して実施した。すなわち、キサンチンオキシダーゼ(バターミルク由来、シグマ社製)を50 mMリン酸緩衝液を用いて0.03 units/mlに調整し、96穴プレートに50 μ l/穴ずつ加えた。最終濃度になるように希釈した各試験化合物を2 μ l/穴ずつ添加し室温で20分間処理した。プテリン(シグマ社製)を最終濃度5 μ Mになるように50 μ l/穴ずつ加え、室温で10分間反応させた。励起345 nm、発光 390 nm(キサンチンオキシダーゼによりプテリンが酸化されイソキサントプテリンになり、この条件で発光するようになる)の条件においてマイクロプレートリーダーサファイア(テカン社製)を用いて測定した。

キサンチンオキシダーゼ有り、無しの条件下でのイソキサントプテリンの発光をそれぞれ0%抑制、100%抑制とし、50%抑制する試験化合物の濃度(IC₅₀ 値)を算出した。

一般式(I)に示される化合物は良好なキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有していた。例えば、製造例94の化合物は0.5nMのIC₅₀ 値を、製造例129の化合物は0.9nMのIC₅₀ 値を、製造例140の化合物は1.4nMのIC₅₀ 値を各々示した。また、製造例1~5、7~9、12~14、17、19、21、29、35~41、43、46、49、58、63、68、82、84、102、105、107、123~128、136~138、146、152及び153の化合物はいずれも10nM以下のIC₅₀ 値を示した。

一般式(II)に示される化合物も良好なキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する(前記特許文献3及び特許文献4)。なお、表14に記載の具体的化合物はいずれも1

～5nMのIC₅₀値を有する。

以上の試験より、本発明医薬の有効成分である化合物が強力なキサンチンオキシダーゼの阻害活性を有することが確認された。

[0079] 本発明医薬の有効成分である化合物の前高血圧又は高血圧における治療効果を以下の試験法により評価した。

実施例1. 高尿酸誘発高血圧モデルにおける薬理作用

Wistarラットに通常餌(ノーマル群)または2%オキソン酸カリウム(東京化成)配合餌を給餌した。8週間後、2%オキソン酸カリウム配合餌群で通常餌群に比べ収縮期血圧(SBP)が有意に上昇していることをテールカフ法で確認した(測定器: SoftronBP-98A)。2%オキソン酸カリウム配合餌を給餌した群について、体重、SBPが均一になるようにコントロール群(化合物を投与しない群)、及び、試験化合物投与群に群分けした(各群n=6)。試験化合物を0.5%MC(メチルセルロース)溶液に懸濁させた薬液を各群に1日1回経口投与した(5ml/kg)。薬液は、試験化合物投与群では0.3mg/kg、対照化合物投与群では3mg/kgとなるように調整した。なお、ノーマル群またはコントロール群では0.5%MC溶液を1日1回経口投与した(5ml/kg)。経口投与2週間後、各群のSBPを測定した。

試験化合物として製造例137の化合物を、対照化合物としてフェブキシostatを用い、SBPの値を比較した結果を図1に示した。まず、ノーマル群に比べコントロール群は有意なSBP上昇が認められた。製造例137の化合物を投与した群では、コントロール群に比べ有意な降圧作用が認められた。一方、製造例137の化合物投与群の10倍量を投与した対照化合物投与群は、血圧低下傾向は認められたものの、本試験では有意な変化が認められなかった。以上の結果より、製造例137の化合物の降圧作用は対照化合物よりも高いことが明らかとなった。

以上の結果より、本発明医薬の有効成分である化合物は、強いキサンチンオキシダーゼ阻害活性と優れた降圧作用を有していることがわかる。

[0080] 本発明医薬の有効成分である化合物をACE阻害剤と併用した場合の降圧作用を、以下の試験法により評価することができる。

実施例2. 降圧剤と併用した場合の5/6腎摘出高尿酸モデルにおける薬理作用

ラット5/6腎摘出モデルにオキソン酸カリウム配合餌を給餌すると、通常餌を給餌した群よりも早期に血圧が上昇する事が知られている。(J Am Soc Nephrol. 2002 Dec; 13(12):2888-97)。このモデルを用いて、試験化合物の降圧作用を検討することができる。

SDラットの左腎の2/3を切除し、さらに1週間後に右腎を摘出して5/6腎摘ラットを作成する。ノーマル群(0.5%MCのみ投与)には通常餌を給餌し、その他の群には2%オキソン酸カリウム配合餌を給餌する。群構成は、コントロール群(0.5%MCのみ投与)、試験化合物投与群、ACE阻害薬投与群、試験化合物およびACE阻害薬投与群とする。これらの群に経口投与し、テールカフ法(SoftronBP-98A)により血圧測定を行う。(Am J Hypertens. 2006 Jan;19(1):80-6、Nephrol Dial Transplant. 1993;8(12):1338-43)。

このプロトコルにより、本発明医薬の有効成分である化合物と種々の薬剤、例えば、エナラプリルとの併用効果を試験することができる。

[0081] 既存の高尿酸血症治療薬であるアロプリノールは、望ましくない作用として腎機能障害が見られることが知られている。先に述べたように、アロプリノールが核酸類似の構造を有することから、この要因の一つとして、ピリミジン合成系路を阻害することが推察されている。BUN(Blood Urea Nitrogen:血中尿素窒素)の濃度上昇作用を測定することにより腎機能に与える影響を測定することができる(Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology, 104(3), 293-305, (1999))。当該文献記載の方法に従い、本発明化合物のBUN値に与える影響を確認した結果、本発明化合物のBUN値に与える影響は少ないことが判明した。

[0082] 上記実施例に示された試験結果より、本発明医薬の有効成分である化合物は強力なキサンチンオキシダーゼ阻害を有し、動物実験においても優れた降圧作用を示すことが判明した。したがって、これらの化合物は、前高血圧又は高血圧の治療剤、特に本態性高血圧、二次性高血圧(主なものとして腎性高血圧、内分泌性高血圧、心血管性高血圧、薬物誘発性高血圧等(Lancet. 2003 10;361(9369):1629-41、Curr Hypertens Rep. 2006 Aug;8(4):309-16、Mil Med. 2005 Feb;170(2):130-2)が挙げられる)の治療剤として期待できる。さらに、本発明医薬の有効成分である化合物は、プリ

ン構造を持たないために毒性が低く、アロプリノールと比べて有効性に勝る。

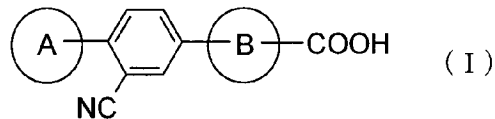
産業上の利用可能性

[0083] 本発明の医薬組成物は、キサンチンオキシダーゼ阻害に基づく優れた降圧作用を有する点で、従来の降圧薬とは異なる特性を有する。さらに、本発明の医薬組成物は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として報告されている従来の化合物と比べて良好な降圧作用を有する。さらに、本発明の医薬組成物は核酸に類似する構造を有しないことから、アロプリノールで見られる副作用の懸念が少ない。したがって、本発明の医薬組成物は、前高血圧又は高血圧の治療剤として有用である。

請求の範囲

- [1] 下記一般式(I)で示されるアリールカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤。

[化13]



(式中の記号は以下の意味を有する。)

[化14]

(A) : アリール又はヘテロアリール、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、同一又は互いに異なって、下記G群より選択される1乃至3の基で置換されていてもよい、

G群: ハロゲン、-CN、-NO₂、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、-O-R¹、-O-ハロゲン低級アルキル、-O-CO-R¹、-O-ベンジル、-O-フェニル、-NR²R³、-NH-CO-R¹、-CO₂-R¹、-CO-R¹、-CO-NR²R³、-CO-フェニル、-S-R¹、-SO₂-低級アルキル、-SO₂-フェニル、-NH-SO₂-ナフタレン-NR²R³、フェニル、シクロアルキル及び低級アルキレン-O-R¹、

R¹: H又は低級アルキル、

R²及びR³: 同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、ここで、R²及びR³は一体となって、これらが結合する窒素原子と共に単環式含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよい、及び、

[化15]

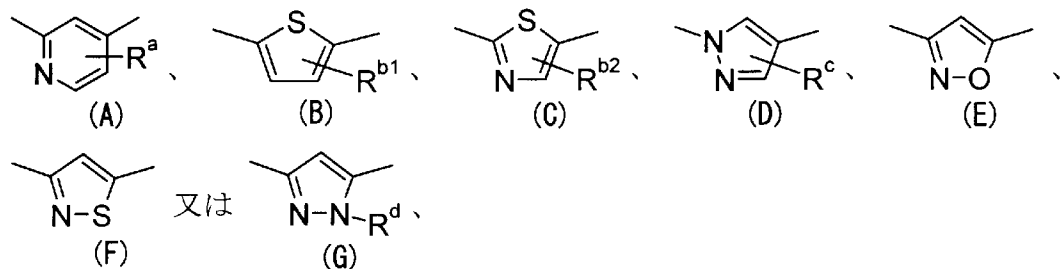
(B) : 単環式ヘテロアリール、

ここで、当該単環式ヘテロアリールは、低級アルキル、-OH、及びハロゲンからなる群

より選択される基で置換されていてもよい。)

- [2] Aが、フェニル、ナフチル、チエニル、ピリジル、フリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル及び2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルから選択され、G群に示される基で置換されていてもよい環基である化合物又はその塩を有効成分とする、請求項1記載の前高血圧又は高血圧の治療剤。
- [3] Aが、G群に示される基で置換されていてもよいフェニルである化合物又はその塩を有効成分とする、請求項1記載の前高血圧又は高血圧の治療剤。
- [4] 環基Bに結合するベンゼン環及びカルボキシル基が、互いに隣接する位置以外で環基Bと結合する化合物又はその塩を有効成分とする、請求項3記載の前高血圧又は高血圧の治療剤。
- [5] Bが、下記式で示される二価基である化合物又はその塩を有効成分とする、請求項4記載の前高血圧又は高血圧の治療剤。

[化16]



(式中の記号は以下の意味を有する:

R^a 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^c 及び R^d :H又はメチル。)

- [6] Bが、(A)、(B)、(C)、(D)、(F)及び(G)環から選択される環基である化合物又はその塩を有効成分とする、請求項5記載の前高血圧又は高血圧の治療剤。
- [7] Bが、(C)及び(D)から選択される環基である化合物又はその塩を有効成分とする、請求項6記載の前高血圧又は高血圧の治療剤。
- [8] 2-(2-シアノビフェニル-4-イル)イソニコチン酸、2-(2-シアノ-4'-メキシビフェニル-4-イル)イソニコチン酸、2-(4'-クロロ-2-シアノビフェニル-4-イル)イソニコチン酸、5-(2-シアノビフェニル-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸、2-(2-シアノ-4'-メチルビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノビフェニル-4-イル

)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-[2-シアノ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノ-4'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、2-(2-シアノ-3'-メチルビフェニル-4-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、1-(2-シアノビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-(2-シアノ-4'-メチルビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-(2-シアノ-4'-メトキシビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、2-(2-シアノビフェニル-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、3-(2-シアノビフェニル-4-イル)イソチアゾール-5-カルボン酸、3-(4'-tert-ブチル-2-シアノビフェニル-4-イル)イソチアゾール-5-カルボン酸、及び3-(2-シアノビフェニル-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸からなる群より選択される化合物又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤。

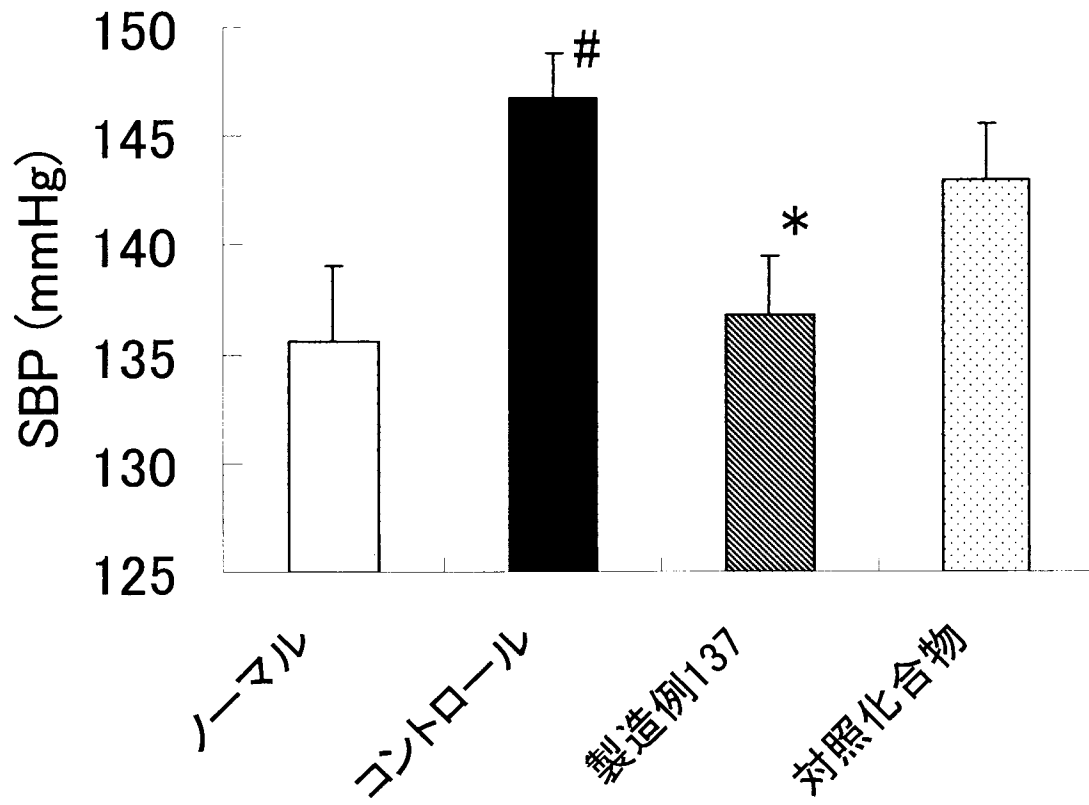
- [9] 2-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)イソニコチン酸、2-(3-シアノ-4-ペリリジン-1-イルフェニル)イソニコチン酸、2-{3-シアノ-4-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)オキシ]フェニル}イソニコチン酸、2-(4-アゼパン-1-イル-3-シアノフェニル)イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(イソブチルチオ)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(4-メチルペリリジン-1-イル)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(4-フルオロペリリジン-1-イル)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(イソブチルアミノ)フェニル]イソニコチン酸、2-{3-シアノ-4-[ヘキシル(メチル)アミノ]フェニル}イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(シクロヘキシルアミノ)フェニル]イソニコチン酸、2-[3-シアノ-4-(シクロヘプチルアミノ)フェニル]イソニコチン酸、5-(3-シアノ-4-n-プロポキシフェニル)チオフェン-2-カルボン酸、5-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)チオフェン-2-カルボン酸、5-[4-[ブチル(メチル)アミノ]-3-シアノフェニル]チオフェン-2-カルボン酸、5-(3-シアノ-4-ペリリジン-1-イルフェニル)チオフェン-2-カルボン酸、5-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-3-フルオロチオフェン-2-カルボン酸、5-[3-シアノ-4-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-3-フルオロチオフェン-2-カルボン酸からなる群より選択される化合物又はその塩を有効成分とする前高血圧又は高血圧の治療剤。

- [10] 前高血圧又は高血圧の治療剤製造のための、請求項1記載の一般式(I)で示される

アリールカルボン酸誘導体又はその塩の使用。

- [11] 請求項1記載の一般式(I)で示されるアリールカルボン酸誘導体の有効量を患者に投与することを含む前高血圧又は高血圧の治療方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/381(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/42(2006.01)i, A61K31/425(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/443(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)
A61K31/381, A61K31/404, A61K31/415, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/426,
A61K31/427, A61K31/44, A61K31/443, A61K31/4436, A61K31/4439, A61K31/4709,
A61K31/4725, A61K31/498, A61K31/506, A61K31/5377, A61P9/12, 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 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/019153 A2 (TAP PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.), 15 February, 2007 (15.02.07), Full text; particularly, Claims; examples & US 2007/0167454 A1	1-10
A	WO 92/09279 A1 (Teijin Ltd.), 11 June, 1992 (11.06.92), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2725886 B & US 5614520 A & EP 513379 A1 & CA 2073981 A & AU 8952291 A & KR 10-0221041 B	1-10
P,A	WO 2007/043457 A1 (Astellas Pharma Inc.), 19 April, 2007 (19.04.07), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1-10

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 16 June, 2008 (16.06.08)	Date of mailing of the international search report 24 June, 2008 (24.06.08)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056711

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

A61K31/4436(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i,
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D213/79(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i, C07D261/18(2006.01)i,
C07D275/02(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i,
C07D333/38(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i, C07D405/10(2006.01)i,
C07D409/10(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i, C07D417/10(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D213/79, C07D231/14, C07D261/18, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/56,
C07D333/38, C07D401/10, C07D405/10, C07D409/10, C07D413/10, C07D417/10

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056711

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

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

1. Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 pertains to a method for treatment of a human body by therapy.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

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

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. 特別ページ参照			
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	WO 2007/019153 A2 (TAP PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.) 2007.02.15, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例参照 & US 2007/0167454 A1	1-10	
A	WO 92/09279 A1 (帝人株式会社) 1992.06.11, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例参照 & JP 2725886 B & US 5614520 A & EP 513379 A1 & CA 2073981 A & AU 8952291 A & KR 10-0221041 B	1-10	
<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 「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 16.06.2008		国際調査報告の発送日 24.06.2008	
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) 榎本 佳子	4 P 9638
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492

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 請求の範囲の番号
PA	WO 2007/043457 A1 (アステラス製薬株式会社) 2007. 04. 19, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例参照 (ファミリーなし)	1-10

発明の属する分野の分類

A61K31/381(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/42(2006.01)i, A61K31/425(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i,
A61K31/4436(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i,
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D213/79(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i, C07D261/18(2006.01)i,
C07D275/02(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i,
C07D333/38(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i, C07D405/10(2006.01)i,
C07D409/10(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i, C07D417/10(2006.01)i

調査を行った最小限資料

A61K31/381, A61K31/404, A61K31/415, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/426, A61K31/427, A61K31/44, A61K31/443, A61K31/4436, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/498, A61K31/506, A61K31/5377, A61P9/12, A61P43/00, C07D213/79, C07D231/14, C07D261/18, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/56, C07D333/38, C07D401/10, C07D405/10, C07D409/10, C07D413/10, C07D417/10

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 1 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 1 1 は治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。