(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年4 月17 日 (17.04.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/044777 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 38/28* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/070014

(22) 国際出願日: 2007 年10 月5 日 (05.10.2007)

(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2006-275824 2006 年10 月6 日 (06.10.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目１３番１２号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 憲明 (HASHIMOTO, Noriaki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保３番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 相良 由布 (SAGARA, Yufu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保３番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 浅井 雅則 (ASAI, Masanori) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保３番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保３番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

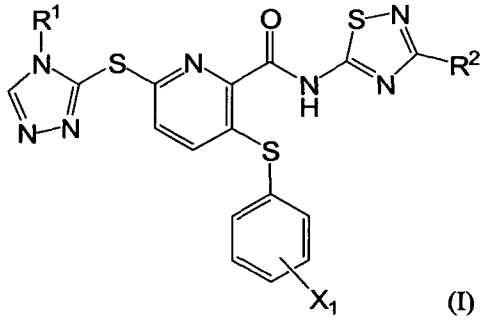
(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目１３番１２号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, 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,

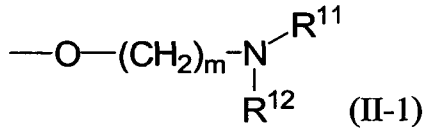
[続葉有]

(54) **Title:** 2-PYRIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVE HAVING GK-ACTIVATING ACTIVITY

(54) 発明の名称: ＧＫ活性化作用を有する２－ピリジンカルボキサミド誘導体



(I)



(II-1)

(57) **Abstract:** Disclosed is a compound represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has a glucokinase-activating activity and is therefore useful for the treatment of diabetes or obesity. (I) wherein R^1 and R^2 independently represent a lower alkyl group; and X_1 represents a group represented by the formula (II-1): (II-1) where R^{11} and R^{12} independently represent a hydrogen atom or a lower alkyl group, or R^{11} and R^{12} together with a nitrogen atom to which R^{11} and R^{12} are bonded may form a 4- to 7-membered nitrogenated aliphatic ring (wherein one of the carbon atoms constituting the 4- to 7-membered nitrogenated aliphatic ring may be substituted by an oxygen atom), or R^{11} and R^{12} together with any carbon atom in the group $(CH_2)_m$ may form a 4- to 7-membered nitrogenated aliphatic ring or the like; and m represents an integer of 1 to 3.

(57) 要約: 本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病又は肥満症の治療に有用な式（Ｉ）［式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立して、低級アルキル基を示し、Ｘ$_{1}$は、式（ＩＩ－１）（式中、Ｒ^{11}及びＲ^{12}は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって形成する４乃至７員の含窒素脂肪族環（該４乃至7員の含窒素脂肪族環を構成する炭素原子の１つが、酸素原子に置き換わっていてもよい）を示す、或いは、（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$の任意の炭素原子とＲ^{11}又はＲ^{12}とが一緒になって形成する４乃至７員の含窒素脂肪族環等を示し、ｍは、１乃至３の整数を示す］で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

WO 2008/044777 A1

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.

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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

明　細　書

ＧＫ活性化作用を有する２－ピリジンカルボキサミド誘導体

技 術 分 野

本発明は、２－ピリジンカルボキサミド誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規な２－ピリジンカルボキサミド誘導体に関する。

背 景 技 術

グルコキナーゼ（ＧＫ）（ＡＴＰ：Ｄ－ｈｅｘｏｓｅ　６－ｐｈｏｓｐｈｏｔｒａｎｓｆｅｒａｚｅ，ＥＣ２．７．１．１）は、哺乳類の４種のヘキソキナーゼのうちの一つ（ヘキソキナーゼＩＶ）である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース６燐酸への反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりＮ末１５アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の３つのヘキソキナーゼ（Ｉ，ＩＩ，ＩＩＩ）は、１mM以下のグルコース濃度で酵素-活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するＫｍは、８mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖（５mM）から、食後血糖上昇（１０－１５mM）の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

１０年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された（例えば、ガーフィンケル（Ｇａｒｆｉｎｋｅｌ　Ｄ）ら著、「コンピュータ　モデリング　アイデンティファイズ　グルコキナーゼ　アズ　グルコース　センサー　オブ　パンクレアティック　ベータ　セルズ（Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　ｍｏｄｅｌｉｎｇ　ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ　ｇｌｕｃｏｋｉｎａｓｅ　ａｓ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｓｅｎｓｏｒ　ｏｆ　ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｂｅｔａ－ｃｅｌｌｓ）」、アメリカン　ジャーナル　フィジオロジー（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ）、第２

４７巻（３Ｐｔ２）１９８４年、ｐ５２７－５３６参照）。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する（例えば、グルペ（Ｇｒｕｐｅ　Ａ）ら著、「トランスジェニック　ノックアウツ　リビール　ア　クリティカル　リクワイヤメント　フォー　パンクレアティク　ベータ　セルズ　グルコキナーゼ　インメインテイニング　グルコース　ホメオスタシス（Ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ　ｋｎｏｃｋｏｕｔｓ　ｒｅｖｅａｌ　ａ　ｃｒｉｔｉｃａｌ　ｒｅｑｕｉｒｅｍｅｎｔ　ｆｏｒ　ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｂｅｔａ　ｃｅｌｌ　ｇｌｕｃｏｋｉｎａｓｅ　ｉｎ　ｍａｉｎｔａｉｎｉｎｇ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｈｏｍｅｏｓｔａｓｉｓ）」、セル（Ｃｅｌｌ）、第８３巻、１９９５年、ｐ６９－７８参照。）が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる（例えば、フェレ（Ｆｅｒｒｅ　Ｔ）ら著、「コレクション　ディアベティック　アルターネイションズ　バイ　グルコキナーゼ（Ｃｏｒｒｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　ｄｉａｂｅｔｉｃ　ａｌｔｅｒａｔｉｏｎｓ　ｂｙ　ｇｌｕｃｏｋｉｎａｓｅ）」、プロシーディングズ　オブ　ザ　ナショナル　アカデミー　オブ　サイエンシィズ　オブ　ザ　ユーエスエー（Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｕ．Ｓ．Ａ．）、第９３巻、１９９６年、ｐ７２２５－７２３０参照。）。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。ＭＯＤＹ２（ｍａｔｕｒｉｔｙ－ｏｎｓｅｔ　ｄｉａｂｅｔｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｙｏｕｎｇ）と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている（例えば、ビオンネット（Ｖｉｏｎｎｅｔ　Ｎ）ら著、「ノンセンス

ミューテイション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コージィーズ アーリーーオンセット ノンーインシュリンーディペンデント ディアベテス メリィタス（Ｎｏｎｓｅｎｓｅ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｇｌｕｃｏｋｉｎａｓｅ ｇｅｎｅ ｃａｕｓｅｓ ｅａｒｌｙ－ｏｎｓｅｔ ｎｏｎ－ｉｎｓｕｌｉｎ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｄｉａｂｅｔｅｓ ｍｅｌｌｉｔｕｓ）、ネイチャー ジェネティクス（Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）、第３５６巻、１９９２年、ｐ７２１－７２２参照。）。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す（例えば、グレイサー（Ｇｌａｓｅｒ Ｂ）ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテイション（Ｆａｍｉｌｉａｌ ｈｙｐｅｒｉｎｓｕｌｉｎｉｓｍ ｃａｕｓｅｄ ｂｙ ａｎ ａｃｔｉｖａｔｉｎｇ ｇｌｕｃｏｋｉｎａｓｅ ｍｕｔａｔｉｏｎ）」、ニュー イングランド ジャーナル メディスン（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、第３３８巻、１９９８年、ｐ２２６－２３０参照。）。

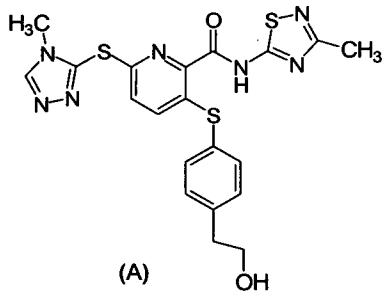
これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのＩＩ型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、ＩＩ型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢（Ｖｅｎｔｒｏｍｅｄｉａｌ ｈｙｐｏｔｈａｌａｍｕｓ，ＶＭＨ）に限局して発現していることが明らかにされた。ＶＭＨの約２割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化（５－２０ｍＭ）に呼応して活性化されるが

グルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。ＶＨＭのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えＶＨＭのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのＩＩ型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本発明に係る２－ピリジンカルボキサミド誘導体に構造上近似する化合物としては、例えば、下記式（Ａ）



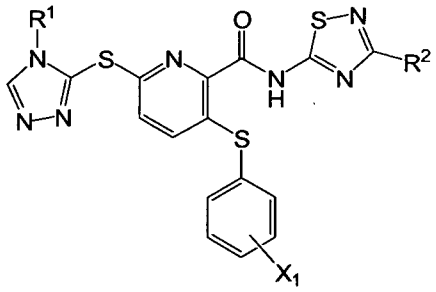
(A)

で表される化合物が開示されている（ＷＯ２００４／０８１００１号公報参照）。式（Ａ）で表される化合物は、トリアゾール基の４位にメチル基、及びチアジアゾール基の３－位にメチル基を有する点で共通しているが、本願発明に係る化合物は、フェニル基上に、ヒドロキシアルキル基を有してはいない。

また、特許文献１には、トリアゾール基の４位にメチル基を有し、かつ、チアジアゾール基の３位にメチル基を有する具体的化合物は、式（Ａ）以外には、開示されていない。

発明の開示

本発明者らは、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼの活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させることにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。また、薬効の他、医薬としてよりよい物性を備えた化合物をも提供することを目的として、鋭意検討を行った結果、式（Ｉ）

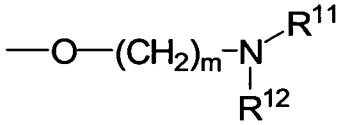


(I)

[式中、

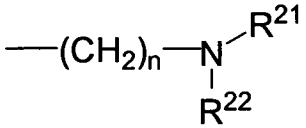
R^1及びR^2は、それぞれ独立して、低級アルキル基であり、

X_1は、式（ＩＩ－１）



(II-1)

（式中、R^{11}及びR^{12}は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、R^{11}、R^{12}及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環（該４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成する炭素原子の１つが、酸素原子に置き換わっていてもよい）を構成するか、或いは、$(CH_2)_m$の任意の炭素原子とR^{11}又はR^{12}とが一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成していてもよく、さらに、該４乃至７員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよく、R^{11}及びR^{12}が互いに結合する窒素原子は、酸素が付加していてもよく、$(CH_2)_m$中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、また、mは、１乃至３の整数を示す）で表される基、又は式（ＩＩ－２）



(II-2)

（式中、R^{21}及びR^{22}は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、或いは、R^{21}、R^{22}及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族を形成していてもよい）で表される基を示し、$(CH_2)_n$中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、nは０又は１の整数を示す）で表される基を示す］で表される化合物又はその薬学

的に許容される塩が、既存の糖尿病薬に優る薬効を有していること、また、既存の２－ピリジンカルボキサミド誘導体よりも溶解度及び／又は薬効の点において、大幅に改善されることを見出し、本発明を完成するに至った。

また、本発明は、式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

さらに、本発明は、また、式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病又は肥満の治療及び／又は予防剤にも関する。

本発明の化合物は、インスリン依存性糖尿病（IDDM, insulindependent diabetes mellitus）とインスリン非依存性糖尿病（NIDDM, non-insulindependent diabetes mellitus）のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、具体的には、例えば、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

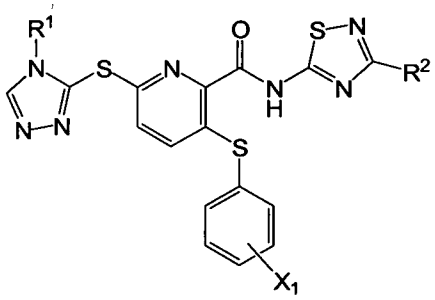
以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、炭素数１乃至６の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、１，１－ジメチルプロピル基、１－メチルブチル基、２－メチルブチル基、１，２－ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、１，２，２－トリメチルプロピル基、１－エチル－２－メチルプロピル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

本発明に係る式（Ｉ）



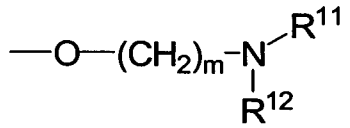
(I)

［式中、各記号は前記に同じ］で表される化合物について、更に具体的に開示するために、式（Ｉ）において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立して、低級アルキル基を示す。

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が示す「低級アルキル基」としては、前記定義の「低級アルキル基」と同様の基が挙げられ、これらのうち、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基又はイソピロピル基である場合が好ましく、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基がより好ましく、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が共にメチル基である場合が特に好ましい。

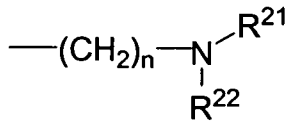
Ｘ$_1$は、式（ＩＩ－１）



(II-1)

［式中、各記号は前記に同じ］で表される基、又は

式（ＩＩ－２）



(II-2)

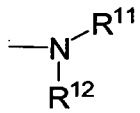
［式中、各記号は前記に同じ］で表される基を示す。

式（ＩＩ－１）で表される基について説明する。

Ｒ^{11}及びＲ^{12}は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示す。

Ｒ^{11}及びＲ^{12}が示す「低級アルキル基」とは、前記定義の「低級アルキル基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ｎ－プロピル基等が挙げられる。

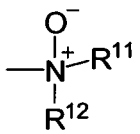
Ｒ^{11}及びＲ^{12}が、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基である場合の式



で表される基としては、具体的には、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。

また、Ｒ^{11}及びＲ^{12}が、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基である場合には、Ｒ^{11}及びＲ^{12}が互いに結合する窒素原子は、酸素原子が付加していてもよい。

酸素原子が付加した式



で表される基としては、具体的には、例えば、ジメチルニトロリル基、ジエチルニトロリル基、エチルメチルニトロリル基等が挙げられる。

また、Ｒ^{11}及びＲ^{12}は、これらが互いに結合する窒素原子と一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成していてもよく、該４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成する炭素原子の１つが、酸素原子に置き換わっていてもよい。

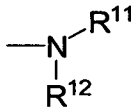
Ｒ^{11}及びＲ^{12}が、これらが互いに結合する窒素原子と一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成する場合には、Ｒ^{11}及びＲ^{12}の結合可能な任意の位置で結合できる。

また、Ｒ^{11}又はＲ^{12}の一方が、式（ＩＩ－１）の（CH_2）$_m$中の任意の炭素原子と一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成していてもよい。

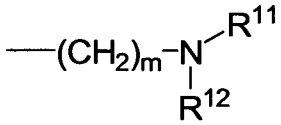
R^{11}及びR^{12}が、これらが互いに結合する窒素原子と一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環（該環を構成する炭素原子の１つが酸素原子で置き換わっていてもよい）を構成する場合の「４乃至７員の含窒素脂肪族環」としては、具体的には、例えば、アゼチジン－１－イル基、ピロリジン－１－イル基、（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル基、（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル基、ピペリジン－１－イル基、ヘキサメチレンイミン－１－イル基、モルホリン－４－イル基等が挙げられる。

R^{11}又はR^{12}の一方が、式（ＩＩ－１）の$(CH_2)_m$中の任意の炭素原子と一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成する場合の該４乃至７員の含窒素脂肪族環としては、具体的には、例えば、１－メチルアゼチジン－３－イル基、１－エチルアゼチジン－３－イル基、１－イソプロピルアゼチジン－３－イル基、１－イソプロピルピロリジン－３－イル基、１－メチルピロリジン－２－イル基、ピロリジン－３－イル基、１－メチルピロリジン－３－イル基、１－エチルピロリジン－３－イル基、１－メチルピペリジン－４－イル基等が挙げられる。

式（ＩＩ－１）中の式



において、R^{11}、R^{12}及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を形成する場合、又は式



において、$(CH_2)_m$の任意の炭素原子とR^{11}又はR^{12}とが一になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成する場合には、これらの４乃至７員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成する窒素原子は、酸素原子が付加していてもよい。

オキソ基で置換された４乃至７員の含窒素脂肪族環としては、例えば、２－オキソピロリジン－１－イル基、２－オキソピペリジン－１－イル基、２－オキソヘキサメチレンイミン－１－イル基等が挙げられる。

該酸素原子が付加した４乃至７員の含窒素脂肪族環としては、具体的には、例えば、２－メチル－１－オキシドピロリジン－１－イル基等が挙げられる。

また、$(CH_2)_m$中の任意の炭素原子は、前記定義の低級アルキル基で置換されていてもよい。

mは、１乃至３の整数を示す。

以上より、式（ＩＩ－１）で表される基としては、具体的には、例えば、１－メチルアゼチジン－３－イルオキシ基、（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ基、（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）オキシ基、２－アゼチジン－１－イルエトキシ基、２－ピロリジン－１－イルエトキシ基、２－（２－メチルピロリジン－１－イル）エトキシ基、２－（（２Ｓ）－メチルピロリジン－１－イル）エトキシ基、２－（（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）エトキシ基、ピロリジン－３－イルオキシ基、（３Ｒ）－ピロリジン－３－イルオキシ基、（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ基、（（２Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ基、（（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ基、（１－メチルピロリジン－３－イル）メトキシ基、（（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）メトキシ基、（（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）メトキシ基、（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ基、（（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ基、（（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ基、ピロリジン－３－イルオキシ基、（１－イソプロピルピロリジン－３－イル）オキシ基、１－エチルピロリジン－３－イルオキシ基、（（３Ｒ）－１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ基、２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ基、（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ基、２－ピペリジン－１－イルエトキシ基、２－（ジエチルアミノ）エトキシ基、２－（ジメチルアミノ）エトキシ基、２－（エチルメチルアミノ）エトキシ基、２－（メチルアミノ）エトキシ基、２－アミノエトキシ基、３－ピロリジン－１－イルプロポキシ基、３－（ジメチルアミノ）－プロポキシ基、２－モルホリン－４－イルエトキシ基、２－（ジメチルニトロリル）エトキシ基、２－（２－メチル－１－オキシドピロリジン－１－イル）エトキシ基、２－（（２Ｒ）２－メチル－１－オキシドピロリジン－１－イ

ル）エトキシ基等が挙げられ、これらのうち、（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ基、（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）オキシ基、２－ピロリジン－１－イルエトキシ基、２－（２－メチルピロリジン－１－イル）エトキシ基、（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ基、２－（ジメチルアミノ）エトキシ基が好ましい。

次に、式（ＩＩ－２）で表される基について説明する。

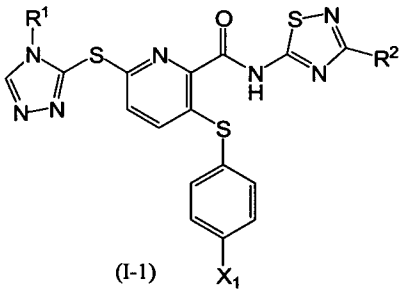
R^{21}及びR^{22}は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、或いは、R^{21}、R^{22}及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族を形成していてもよく、さらに、該４乃至７員の含窒素脂肪族は、オキソ基で置換されていてもよい。

式（ＩＩ－２）中の$(CH_2)_n$中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい。

ｎは、０又は１の整数を示す。

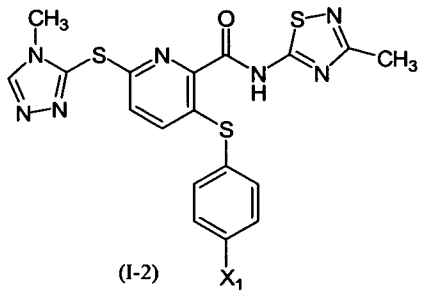
式（ＩＩ－２）で表される基としては、具体的には、例えば、（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル基等が挙げられる。

前記式（Ｉ）で表される化合物のうち、式（Ｉ－１）



(I-1)

［式中、各記号は前記に同じ］で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましく、更に、式（Ｉ－２）

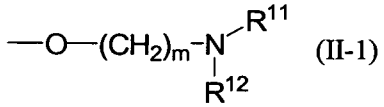


(I-2)

［式中、各記号は前記に同じ］で表わされる化合物又はその薬学的に許容され

る塩がより好ましい。

また、X_1のうち、式（ＩＩ－１）



(II-1)

［式中、各記号は前記に同じ］で表わされる基が好ましい。

以上で説明したR^1、R^2、R^{11}、R^{12}、R^{21}、R^{22}、X_1、m及びnの好ましい態様は、いずれを組み合わせてもよい。

式（Ｉ）で表される化合物としては、具体的には、例えば、

３－（｛４－〔２－（ジメチルアミノ）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－｛〔４－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）フェニル〕チオ｝ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛２－〔（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛２－〔（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛〔（２Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル〕メトキシ｝フェ

ニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－｛［４－（２－アゼチジン－１－イルエトキシ）フェニル］チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－

［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－｛［４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－〔２－（メチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－｛〔４－（２－アミノエトキシ）フェニル］チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－（｛４－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イルオキシ］フェニル｝チオ）ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

3－［（4－｛［（3R）－1－イソプロピルピロリジン－3－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］－3－（｛4－〔（2－オキソピロリジン－1－イル）メチル］フェニル｝チオ）ピリジン－2－カルボキサミド、

3－（｛4－〔2－（ジメチルニトロリル）エトキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

3－〔（4－｛2－〔エチル（メチル）アミノ］エトキシ｝フェニル）チオ］－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

3－（｛4－〔2－（ジエチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

3－（｛4－［（1－エチルアゼチジン－3－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］－3－｛〔4－（2－ピペリジン－1－イルエトキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－2－カルボキサミド、

N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メ

チル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－｛［４－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｒ）－１－エチルピロリジン－３－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－（｛４－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ］フェニル｝チオ）ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛２－［（２Ｒ）－２－メチル－１－オキシドピロリジン－１－イル］エトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド等が挙げられ、これらのうち、

３－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛２－［エチル（メチル）アミノ］エトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［２－（ジエチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛２－［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル］エトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イ

ル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛２－〔（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

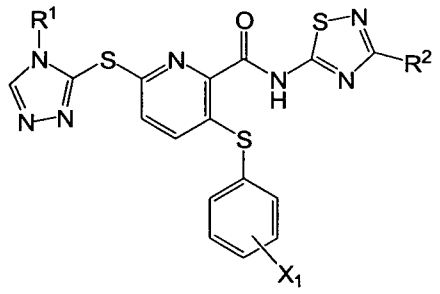
３－［（４－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－〔２－（メチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－｛〔４－（２－アミノエトキシ）フェニル〕チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドが好ましい。

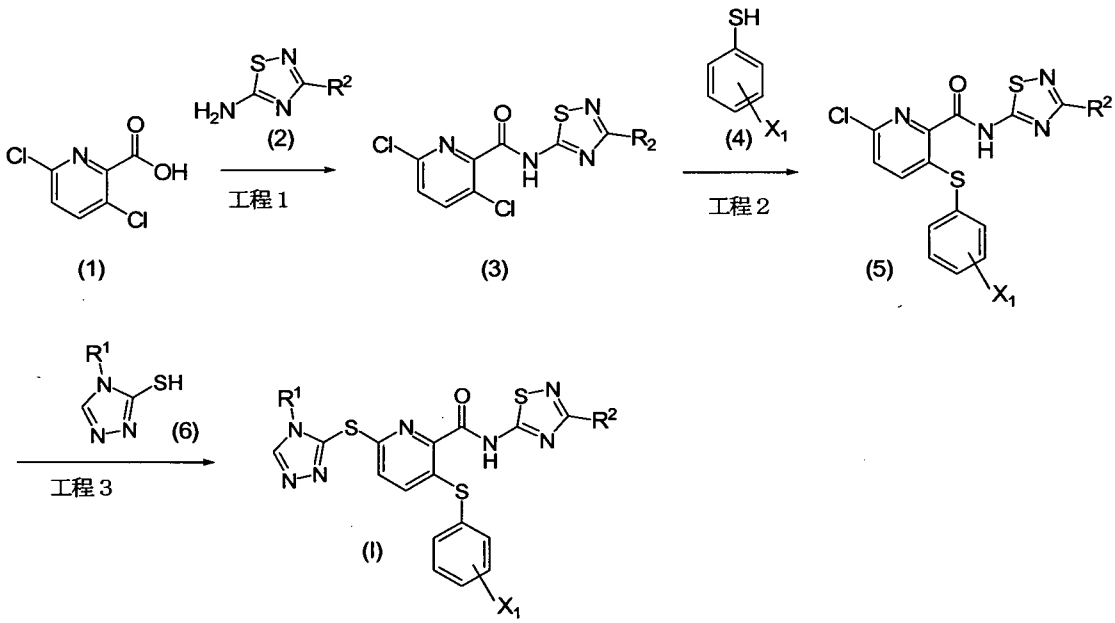
次に、本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

本発明に係る式（Ｉ）



(I)

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程1)

本工程は、ジクロロピリジンカルボン酸（1）又はその反応性誘導体とアミノ化合物（2）とを反応させることにより、化合物（3）を製造する方法である。

本反応は、文献記載の方法（例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、１９８３年、コンプリヘンシブ　オーガニック　シンセシス（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）、第6巻、Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ社、１９９１年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことが

できる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N，N－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－メチル－２－ブロモピリジニウムアイオダイド、N，N’－カルボニルジイミダゾール、ジフェニルフォスフォリルクロリド、ジフェニルフォスフォリルアジド、N，N’－ジスクシニミジルカルボネート、N，N’－ジスクシニミジルオキザレート、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はベンゾトリアゾ－１－イル－オキシ－トリス（ジメチルアミノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、N，N－ジシクロヘキシルカルボジイミド又はベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス（ジメチルアミノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。

用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピロリジン、N－メチルピペリジン、N，N－ジメチルアニリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、１，５－アザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン（ＤＢＮ）等の第３級脂肪族アミン；例えばピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも例えば第３級脂肪族アミン等が好ましく、特に例えばトリエチルアミン又はN，N－ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。

用いられる縮合補助剤としては、例えばN－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N－ヒドロキシスクシンイミド、N－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボキシイミド又は３－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でも例えばN－ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。

用いられる化合物（２）としては、具体的には、例えば、５－アミノ－３－メチル－１，２，４－チアジアゾール、５－アミノ－３－エチル－１，２，４－チ

アジアゾール、５－アミノ－３－プロピル－１，２，４－チアジアゾール等が挙げられる。

用いられる化合物（２）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（１）又はその反応性誘導体１当量に対して、通常、１乃至１０当量、好ましくは、１乃至３当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常１乃至１０当量、好ましくは１乃至５当量である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、例えば不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、好適な反応温度確保の点から、例えば塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、アセトニトリル又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が好ましい。

反応時間は、通常０．５乃至９６時間、好ましくは３乃至２４時間である。

反応温度は、通常０度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは室温乃至８０度である。

本工程において用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、１種又はそれ以上組み合わせて、使用することができる。

このようにして得られる化合物（３）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

（工程２）

本工程は、塩基の存在下、前記工程１で得られた化合物（３）とチオール化合物（４）とを反応させることにより、化合物（５）を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物（４）の量は、化合物（３）１当量に対して、通常０．２乃至２０当量、好ましくは１乃至１０当量である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモ

ルホリン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、１，５－アザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン（ＤＢＮ）等の第３級脂肪族アミン；例えばピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム－ｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第３級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属アルコキシドが好ましく、特に例えば、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム、カリウム－ｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物（３）１当量に対して、通常１乃至１０当量、好ましくは１乃至５当量である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば不活性有機溶媒が好ましい。さらに具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトン、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル、ｔｅｒｔ－アミルアルコール等が好ましく、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル等がより好ましい。

反応時間は、通常０．２乃至１００時間、好ましくは１乃至４０時間である。

反応温度は、通常－２０度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは０度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物（５）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

（工程３）

本工程は、塩基の存在下、前記工程２とで得られた化合物（５）と化合物（６）とを反応させることにより、本発明に係る化合物（Ｉ）を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物（６）としては、具体的には、例えば、４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオール、４－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオール、４－プロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオール、４－（１－メチルエチル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオール等が挙げられる。

用いられる化合物（６）の量は、化合物（５）１当量に対して、通常０．２乃至２０当量、好ましくは、１乃至１０当量である。

本工程において用いられる塩基としては、前記工程２と同様の塩基が挙げられ、これらのうち、カリウム－ｔｅｒｔ－ブトキシド又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物（５）１当量に対して、通常０．２乃至１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば不活性有機溶媒が好ましい。さらに具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、ジメチルホルムアミド、

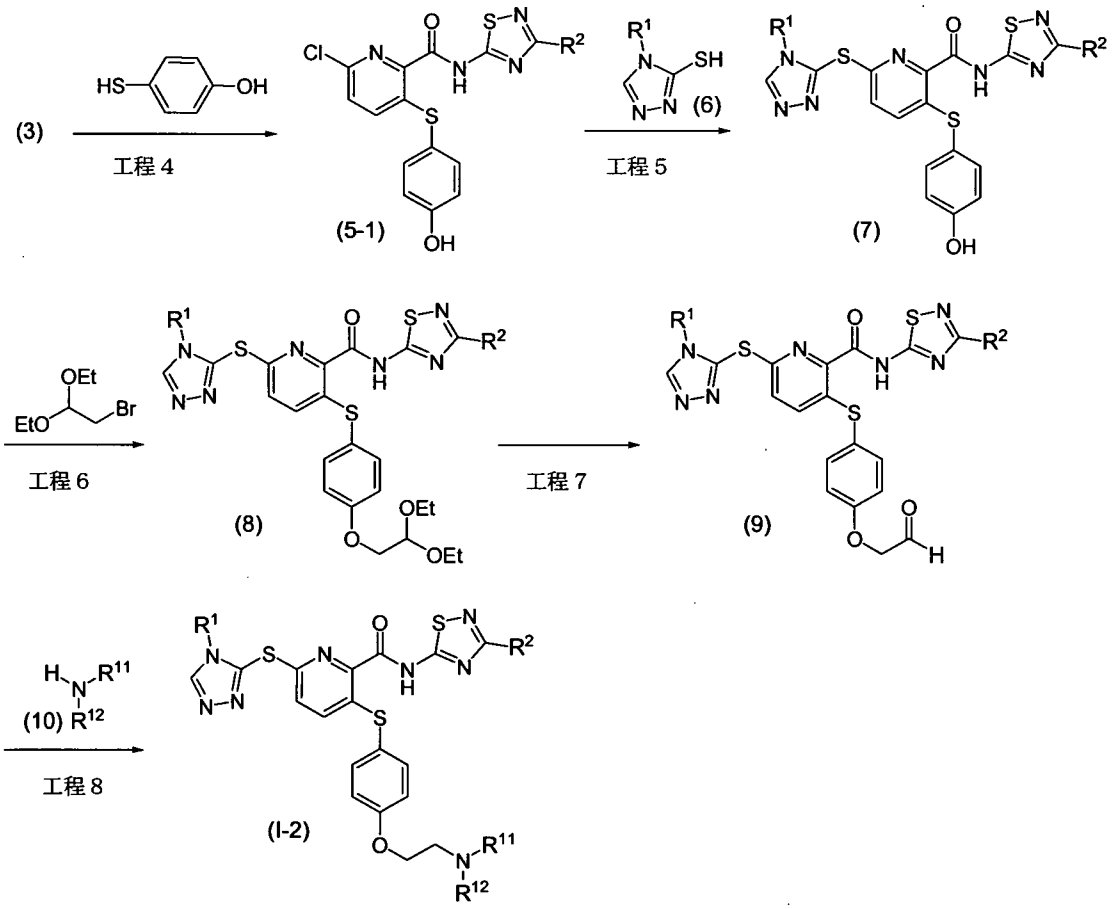
Ｎ－メチルピロリドン、又はジメチルアセトアミドが好ましい。

反応時間は、通常０．２乃至１００時間、好ましくは１乃至４０時間である。

反応温度は、通常０度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは室温乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物（Ｉ）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る（Ｉ－２）は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

（工程４）本工程は、塩基の存在下、前記工程１で得られた化合物（３）と４－ヒドロキシチオフェノールとを反応させることにより、化合物（５－１）を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルア

ミン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウムーｔｅｒｔーブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、水素化ナトリウム、カリウムーｔｅｒｔーブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム等が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物（３）１当量に対して、通常０．２乃至１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

用いられる４－ヒドロキシチオフェノールの量は、化合物（３）１当量に対して、通常０．２乃至１０当量、好ましくは、１乃至３当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔーブタノール、ｔｅｒｔーアミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル、イソプロパノール、ｔｅｒｔーアミルアルコール等が好ましく、N，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル等がより好ましい。

反応時間は、通常０．２乃至１００時間、好ましくは、１乃至４０時間である。

反応温度は、通常０度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは室温乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物（５－１）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

（工程５）

本工程は、塩基の存在下、前記工程４で得られた化合物（５－１）と化合物（６）とを反応させることにより、化合物（７）を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］ウンデカ－7－エン（DBU）、1，5－アザビシクロ［4．3．0］ノナ－5－エン（DBN）、水素化ナトリウム、カリウム－tert－ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］ウンデカ－7－エン（DBU）、カリウム－tert－ブトキシドが好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物（5－1）1当量に対して、通常0．2乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる化合物（6）の量は、化合物（5－1）1当量に対して、通常0．2乃至20当量、好ましくは、1乃至10当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert－ブタノール、tert－アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、アセトニトリル、イソプロパノール、tert－アミルアルコール等が好ましく、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、アセトニトリル等が好ましい。

反応時間は、通常0．2乃至100時間、好ましくは、1乃至40時間である。

反応温度は、通常－20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物（7）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

（工程６）

本工程は、塩基の存在下、前記工程５で得られた化合物（７）とブロモアセトアルデヒドジエチルアセタールとを反応させることにより、化合物（８）を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物（７）１当量に対して、通常０．２乃至１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

用いられるブロモアセトアルデヒドジエチルアセタールの量は、化合物（７）１当量に対して、通常１乃至１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

反応時間は、通常０．２乃至１００時間、好ましくは、１乃至４０時間である。

反応温度は、通常－２０度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは０度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物（８）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程７）

本工程は、前記工程６で得られた化合物（８）を酸により加水分解することにより、化合物（９）を製造する方法である。

用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

用いられる酸の量は、１乃至溶媒量、好ましくは、１乃至１００当量である。

反応時間は、通常０．２乃至１０時間、好ましくは、０．２乃至５時間である。

反応温度は、通常０度乃至６０度、好ましくは０乃至室温である。

このようにして得られる化合物（９）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製す

るか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程８）

本工程は、前記工程７で得られた化合物（９）及び化合物（１０）を、還元剤の存在下反応させることにより、本発明に係る化合物（Ｉ－２）を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物（１０）の量は、化合物（９）１当量に対して、通常１乃至　１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

用いられる還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等が挙げられる。

用いられる還元剤の量は、化合物（９）１当量に対して、通常１乃至１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

また、本反応系中に、塩化亜鉛、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化マグネシウム、三フッ化ホウ素等を加えてもよく、これらの量は、化合物（９）１当量に対して、通常１乃至１０当量、好ましくは、１乃至３当量である。

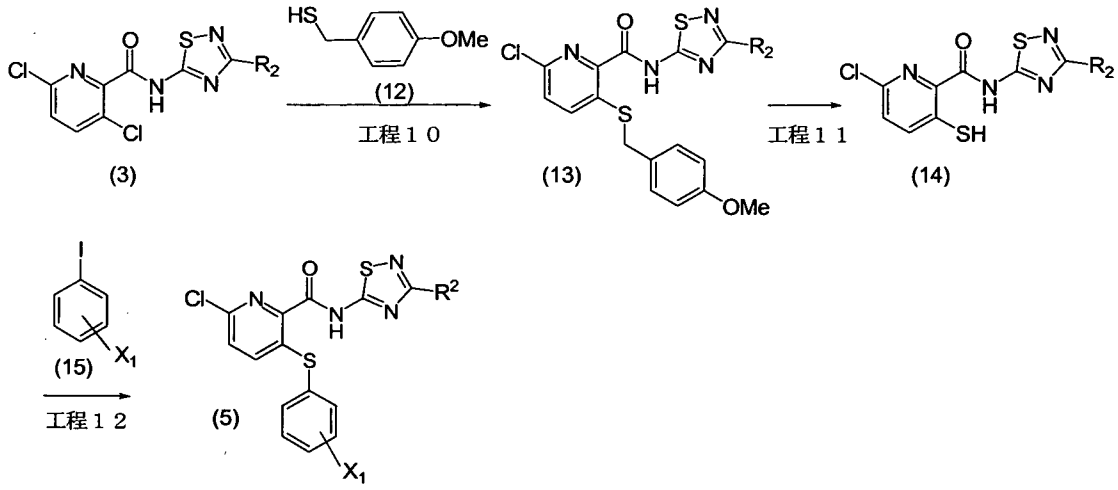
反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられ、これらのうち、例えば、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メタノール等が好ましい。

反応時間は、通常１時間乃至２４時間、好ましくは、１時間乃至８時間である。

反応温度は、通常０度乃至１００度、好ましくは、０度乃至４０度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物（Ｉ－２）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、前記化合物（５）は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

（工程１０）

本工程は、塩基の存在下、前記工程１で得られた化合物（３）と（４－メトキシフェニル）メタンチオールとを反応させることにより、化合物（１３）を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、１，５－アザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン（ＤＢＮ）、水素化ナトリウム、カリウム－ｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、カリウム－ｔｅｒｔ－ブトキシドが好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物（３）１当量に対して、通常０．２乃至１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば不活性有機溶媒が好ましい。さらに具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キ

シレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、又はジメチルアセトアミドが好ましい。

反応時間は、通常０．２乃至１００時間、好ましくは１乃至４０時間である。

反応温度は、通常０度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは室温乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物（１３）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程１１）

本工程は、前記工程１０で得られた化合物（１３）を酸により、チオールの保護基を除去して、化合物（１４）を製造する方法である。

本工程において用いられる酸としては、具体的には、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸等が挙げられる。

用いられる酸の量は、化合物（１３）に対して、１当量乃至溶媒量である。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、クロロホルム等が挙げられ、これらのうち、１，４－ジオキサン、クロロホルムが好ましい。また、酸として、トリフルオロ酢酸を用いる場合には、トリフルオロ酢酸を酸及び溶媒として用いてもよい。

反応時間は、通常０．２乃至１０時間、好ましくは、１乃至５時間である。

反応温度は、通常０度乃至１００度、好ましくは、室温乃至８０度である。

このようにして得られる化合物（１４）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程１２）

本工程は、塩基の存在下、前記工程１１で得られた化合物（１４）と化合物（１５）とを反応させることにより、化合物（５）を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルア

ミン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウムーｔｅｒｔーブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムが好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物（１４）１当量に対して、通常０．２乃至１０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

また、反応系中にヨウ化銅を加えてよく、ヨウ化銅の量は、化合物（１４）１当量に対して、通常０．０１乃至５当量、好ましくは、０．１乃至２当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔーブタノール、ｔｅｒｔーアミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール等が好ましく、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル等が好ましい。

反応時間は、通常１時間乃至８時間、好ましくは、１時間乃至２４時間である。

反応温度は、通常０度乃至１５０度、好ましくは、０度乃至１００度である。

このようにして得られる化合物（５）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、前記工程３の原料として用いることにより、本発明に係る化合物（Ｉ）を製造することができる。

以上で説明した反応において、X_1に、保護基を有している場合には、文献記載の方法（例えばプロテクティブ　グループス　イン　オーガニック　シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ著、第2版、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ

社、１９９１年、等）、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、保護基を除去して、本発明に係る化合物へと変換することができる。

本発明によって提供される２－ピリジンカルボキサミド誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物（Ｉ）に包含される前記式（Ｉ－１）又は（Ｉ－２）で表される化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

具体的には、上記式（Ｉ）、（Ｉ－１）又は（Ｉ－２）の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。さらに、これらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含さ

れることは言うまでもない。

２型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物と担体物質とを組み合わせて用いることができる。

本発明に係る式（Ｉ）の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、１日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重１ｋｇあたり、約０．００１ｍｇから約１００ｍｇであり、好ましくは、体重１ｋｇあたり、約０．０１ｍｇから約５０ｍｇであり、より好ましくは約０．１ｍｇから１０ｍｇである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

適切な経口投与量の例としては、単回又は１日あたり、２乃至４回の複数回投与としては、少なくとも約０．０１ｍｇから多くとも２．０ｇである。好ましくは、投与量の範囲は、１日に１回又は２回の投与で、約１．０ｍｇから約２００ｍｇである。より好ましくは、投与量の範囲は、１日１回の投与で約１０ｍｇから１００ｍｇである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、１日あたり、体重１ｋｇあたり、式（Ｉ）の化合物を約０．００１ｍｇから約１００ｍｇ（好ましくは０．０１ｍｇから約１０ｍｇ）であり、より好ましくは１日あたり、体重１ｋｇあたり、式（Ｉ）の化合物を約０．１ｍｇから１０ｍｇである。

上述したように、医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、２又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、１又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせて、２型糖尿病の治療、予防或いその発症を遅らせるのに有効な量の式（Ｉ）の化合物が含まれる組成物が好ましい。

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、

いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

上記の通常の投与形態に加えて、式（Ｉ）に係る化合物は、例えば、Ｕ．Ｓ．特許番号３，８４５，７７０、３，９１６，８９９、３，５３６，８０９、３，５９８，１２３、３，６３０，２００及び４，００８，７１９に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と１又は２以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ充分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、１又は２以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応

じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約１ｍｇ乃至１ｇ含み、各カシュー剤又はカプセル剤は、活性成分を約１ｍｇ乃至５００ｍｇ含む。

式（Ｉ）の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

[表１]

注射用懸濁液（Ｉ．Ｍ．）	
	mg/ml
式（Ｉ）の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Ｔｗｅｅｎ８０	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0
注射用水を加えて、1.0ml とする。	

[表２]

錠剤	
	mg/tablet
式（Ｉ）の化合物	25
メチルセルロース	415
Ｔｗｅｅｎ８０	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
合計	500mg

[表３]

カプセル剤	
	mg/capsule
式（Ｉ）の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合計	600mg

[表４]

エアロゾール	
	１容器あたり
式（Ｉ）の化合物	24mg

レシチン、ＮＦ　Ｌｉｑ．Ｃｏｎｃ．	1.2ｍｇ
トリクロロフルオロメタン、ＮＦ	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、ＮＦ	12.15ｇ

式（Ｉ）の化合物は、２型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、２型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式（Ｉ）の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

式（Ｉ）の化合物は、１又は２以上の薬剤と同時に使用する場合には、式（Ｉ）の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物に加えて、１又は２以上の他の活性成分も含む。式（Ｉ）の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

（ａ）他のグルコキナーゼ活性化剤

（ｂ）ビグアニド（例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン）

（ｃ）ＰＰＡＲアゴニスト（例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン）

（ｄ）インスリン

（ｅ）ソマトスタチン

（ｆ）α－グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース）、

（ｇ）インスリン分泌促進剤（例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド）、及び

（ｈ）ＤＰＰ－ＩＶ（ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤）

２番目の活性成分に対する式（Ｉ）の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内

で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式（Ｉ）の化合物をＰＰＡＲアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式（Ｉ）の化合物のＰＰＡＲアゴニストに対する重量比は、一般的に、約１０００：１乃至１：１０００であり、好ましくは、約２００：１乃至１：２００である。式（Ｉ）の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

本発明に係る化合物が有するグルコキナーゼ活性化作用及びそれに基づく血糖降下作用は、例えば、以下に述べる薬理試験例により証明される。

薬理試験例１（グルコキナーゼ活性化作用）

次に本発明に係る化合物（Ｉ）で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

前記式（Ｉ）で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法（例えば、ディアベテス（Ｄｉａｂｅｔｅｓ）、第４５巻、第１６７１頁－１６７７頁、１９９６年等）又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース－６－リン酸を直接測定するのではなく、リポーターエンザイムであるグルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース－６－リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるＴｈｉｏ－ＮＡＤＨの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

このアッセイで使用するｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ｈｕｍａｎ ｌｉｖｅｒ ＧＫはＦＬＡＧ ｆｕｓｉｏｎ ｐｒｏｔｅｉｎとしてＥ．ｃｏｌｉに発現させ、ＡＮＴＩＦＬＡＧ Ｍ２ ＡＦＦＩＮＩＴＹ ＧＥＬ（Ｓｉｇｍａ）で精製した。

アッセイは平底９６－ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅを用いて３０℃で行った。Ａｓｓａｙ ｂｕｆｆｅｒ（２５ｍＭ Ｈｅｐｅｓ Ｂｕｆｆｅｒ：ｐＨ＝７．２、２ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＡＴＰ、０．５ｍＭ ＴＮＡＤ、１ｍＭ ｄｉｔｈｉｏｔｈｒｅｉｔｏｌ）を６９μｌ分注し、化合物のＤＭＳＯ溶液またはコントロールとしてＤＭＳＯを１μｌ加えた。次に、氷中で冷やしておいたＥｎｚｙｍｅ ｍｉｘｔｕｒｅ（ＦＬＡＧ－ＧＫ、２０Ｕ／ｍｌＧ６ＰＤＨ）２０μｌを分

注した後、基質である２５ｍＭグルコースを１０μｌ加え、反応を開始させる（最終グルコース濃度＝２．５ｍＭ）。

反応開始後、４０５ｎｍの吸光度の増加を３０秒ごとに１２分間測定し、最初の５分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。ＦＬＡＧ－ＧＫは１％ＤＭＳＯ存在下で５分後の吸光度増加分が０．０４から０．０６の間になるように加えた。

ＤＭＳＯコントロールでのＯＤ値を１００％とし、評価化合物の各濃度におけるＯＤ値を測定した。各濃度のＯＤ値より、Ｅｍａｘ（％）及びＥＣ５０（μＭ）を算出し、化合物のＧＫ活性化能の指標として用いた。

本方法により本発明に係る化合物のＧＫ活性化能を測定した。その結果を下記表５に示す。

［表５］

化合物番号	Ｅｍａｘ（％）	ＥＣ５０（μＭ）
実施例１	１１０５	０．０９
実施例４	１２６３	０．１５
実施例７	１２１０	０．０６
実施例２０	９６４	０．０４
実施例２３	１０８６	０．０６
実施例２４	１０７４	０．０４
実施例２５	１２１２	０．０５
実施例２６	１２１９	０．０７

本発明に係る化合物は上記表に示したように、Ｅｍａｘ及びＥＣ５０を指標として、優れたＧＫ活性化能を有している。

次に本発明に係る化合物が有する血糖降下作用及びその試験方法について説明する。

薬理試験例２（犬における薬効試験）

一晩絶食した雄性のビーグル犬（体重９．６－１３．８　ｋｇ）の橈側皮静脈より投与前採血を行った。その後、０．５％メチルセルロース溶液に懸濁した被験薬物を経口投与した（実施例１の化合物は０．２５，　０．５および１　ｍｇ／ｋｇ、実施例４、２５及び化合物Ｂは１　ｍｇ／ｋｇ）。対照群には、０．

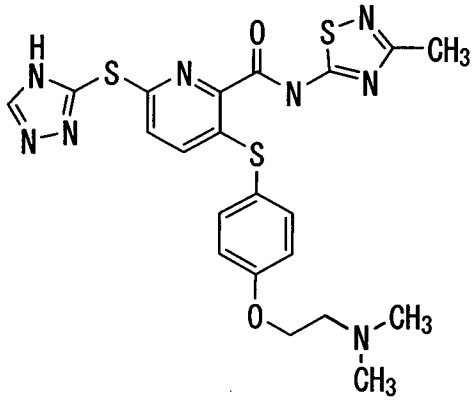
５％メチルセルロース溶液を経口投与した。被験薬投与０．５もしくは１時間毎に採血を行った。得られた血液より血漿を分離し、デタミナーＧＬ－Ｅ（共和メディックス）を用いて血漿グルコース値を測定した。

投与４時間後までの対照群に対する血漿グルコース値ＡＵＣの減少率を下記に記す。

［表６］

実施例番号	用量（mg/kg）	血漿グルコース値 AUC の減少率（%）
実施例１	0.25	7.9
	0.5	10.6
	1	15.7
実施例４	1	26.8
実施例２５	1	42.1
化合物Ｂ	1	7.4

なお、本発明に係る化合物との対比に用いた化合物（Ｂ）は、前記ＷＯ２００４／０８１００１号公報に記載された以下の式



で表される化合物である。

以上の結果より、本発明に係る化合物は、優れた薬効を有している。

次に、本発明に係る化合物と、既存のＧＫ活性化作用を有する化合物とで、溶解度の比較を行った。

試験例３（溶解度の比較試験）

サンプル１ｍｇに溶媒（ＪＰ－１、水、２００ｍＭリン酸緩衝液）を１ｍｌ加

え、１０００ｒｐｍで７５分間振とうした。振とう後、遠心し、ＨＰＬＣにて上澄み液の濃度を測定した。

用いた溶媒は、下記のように調製した。

ＪＰ－１：塩化ナトリウム２．０ｇに塩酸７．０ｍｌ及び水を加えて溶かし１０００ｍｌとした（ｐＨは約１．２）。

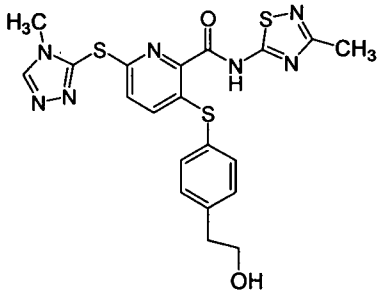
２００ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）：２００ｍＭのK_2HPO_4ａｑ．とKH_2PO_4ａｑ．を混合しｐＨ７．４に調製した。

溶解度（μｇ／ｍｌ）の結果を下記に示す。

［表７］

用いた化合物	ＪＰ－１に対する溶解度	２００ｍＭリン酸緩衝液に対する溶解度	水に対する溶解度
化合物Ａ	６．２	３．４	２．４
実施例１	＞１０００	１７．５	１５．２
実施例４	＞１０００	４７．３	４７．４
実施例７	＞１０００	３０７．８	５８２．９
実施例２０	＞１０００	８６．８	１２６．９
実施例２３	＞１０００	１２２．４	２０８．１
実施例２４	＞１０００	２９８．２	２３０．３
実施例２５	＞１０００	１３．８	１６．４
実施例２６	＞１０００	２３９．４	１７５．６

なお、本発明に係る化合物との対比に用いた化合物（Ａ）は、前記ＷＯ２００４／０８１００１号公報に記載された以下の式



で表される化合物である。

以上の結果より、本発明に係る化合物は、溶解度において、大幅な向上が見られ、医薬としてより優れている。

実施例

以下において、製剤例、実施例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例１

実施例１の化合物１０部、重質酸化マグネシウム１５部及び乳糖７５部を均一に混合して、３５０μｍ以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例２

実施例１の化合物４５部、澱粉１５部、乳糖１６部、結晶性セルロース２１部、ポリビニルアルコール３部及び蒸留水３０部を均一に混合した後、破砕造粒して乾燥し、次いで篩別して直径１４１０乃至１７７μｍの大きさの顆粒剤とする。

製剤例３

製剤例２と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤９６部に対してステアリン酸カルシウム３部を加えて圧縮成形し直径１０ｍｍの錠剤を作製する。

製剤例４

製剤例２の方法で得られた顆粒剤９０部に対して結晶性セルロース１０部及びステアリン酸カルシウム３部を加えて圧縮成形し、直径８ｍｍの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとしてＳｉｌｉｃａｇｅｌ　６０Ｆ$_{245}$（Ｍｅｒｃｋ）を、検出法としてＵＶ検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Ｗａｋｏｇｅｌ™　Ｃ－３００（和光純薬）を、逆相カラム用シリカゲルとしては、ＬＣ－ＳＯＲＢ™　ＳＰ－Ｂ－ＯＤＳ（Ｃｈｅｍｃｏ）又はＹＭＣ－ＧＥＬ™　ＯＤＳ－ＡＱ　１２０－Ｓ５０（山村化学研究所）を用いた。

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

ｉ－Ｂｕ：イソブチル基

ｎ－Ｂｕ：ｎ－ブチル基

ｔ－Ｂｕ：ｔ－ブチル基

Ｍｅ：メチル基

Ｅｔ：エチル基

Ｐｈ：フェニル基

ｉ－Ｐｒ：イソプロピル基

ｎ－Ｐｒ：ｎ－プロピル基

$CDCl_3$：重クロロホルム

CD_3OD：重メタノール

DMSO－d_6：重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

ｓ　：シングレット

ｄ　：ダブレット

ｄｄ：ダブルダブレット

ｔ　：トリプレット

ｍ　：マルチプレット

ｂｒ：ブロード

ｂｒｓ：ブロードシングレット

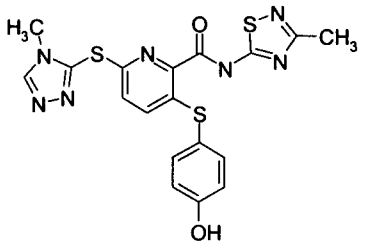
ｑ：カルテット

Ｊ　：カップリング定数

Ｈｚ：ヘルツ

参考例

3－〔（4－ヒドロキシフェニル）チオ〕－Ｎ－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4Ｈ－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ〕ピリジン－2－カルボキサミドの合成



（工程1）3，6－ジクロロ－Ｎ－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）ピリジン－2－カルボキサミドの合成

３，６－ジクロロ－２－ピリジンカルボン酸２１ｇのクロロホルム５００ｍｌ溶液に、５－アミノ－３－メチル－１，２，４－チアジアゾール１２ｇ、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物２１．１ｇ及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩２９．８ｇを順次加えた後、室温で１時間攪拌し、さらに５０℃で終夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、０．２Ｎ塩酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルをくわえ、結晶化することにより、表題化合物２２．７ｇを白色固体として得た。

（工程２）６－クロロ－３－〔（４－ヒドロキシフェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ピリジン－２－カルボキサミドの合成

３，６－ジクロロ－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ピリジン－２－カルボキサミド１５ｇのジメチルホルムアミド１５０ｍｌ溶液に４－ヒドロキシチオフェノール１２ｇ及び炭酸カリウム１６ｇを加え、５０℃で１．５時間攪拌した。室温でクロロホルム、水を加え、２Ｎ塩酸水溶液でｐＨ３に調製した。クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ｔ－ブチルメチルエーテル３００ｍｌを加え、生じた固体をろ取し、表題化合物１４．１ｇを黄色固体として得た。

（工程３）３－〔（４－ヒドロキシフェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成

６－クロロ－３－〔（４－ヒドロキシフェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ピリジン－２－カルボキサミド１３ｇのジメチルアセトアミド１３０ｍｌ溶液に４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－チオール２０ｇ及びカリウムｔ－ブトキシド１９ｇを加え、１６０℃で８時間加熱攪拌した。室温でクロロホルム、水を加え、１Ｎ塩酸水溶液でｐＨ３に調製した。クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロ

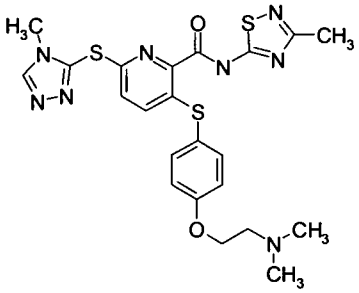
マトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物１０．０ｇを黄色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：２．５４（３Ｈ，ｓ），３．６４（３Ｈ，ｓ），６．９０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｓ），８．８５（１Ｈ，ｓ），１３．０（１Ｈ，ｂｒ）

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：４５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

実施例１

３－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成



（工程１）Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－｛［４－（２－オキソエトキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カルボキサミドの合成

参考例（工程３）で得られた３－［（４－ヒドロキシフェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド０．５ｇのジメチルホルムアミド１０ｍｌ溶液にブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール０．４２ｍｌ及び炭酸セシウム１．０７ｇを加え、９０℃で６時間攪拌した。室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒

を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）で精製し、黄色固体０．４８ｇを得た。

得られた黄色固体０．４８ｇに水１ｍｌ及びトリフルオロ酢酸５ｍｌ加え、室温で１５分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、クロロホルム及び飽和食塩水を加え、重曹水で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物０．３５ｇを黄色固体として得た。

（工程２）３－（｛４－〔２－（ジメチルアミノ）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成

工程１で得られたＮ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－｛〔４－（２－オキソエトキシ）フェニル〕チオ｝－ピリジン－２－カルボキサミド１６６ｍｇのテトラヒドロフラン溶液にジメチルアミン２Ｍテトラヒドロフラン溶液０．２５ｍｌ及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム０．２１ｍｇを加え、室温で３０分間攪拌した。クロロホルム及び飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー［ＯＤＳ－ＡＳ－３６０－ＣＣ（ＹＭＣ社製）移動相：水－アセトニトリル－０．１％トリフルオロ酢酸］にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物１９０ｍｇをトリフルオロ酢酸塩として得た。得られた塩を中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、分取用薄層クロマトグラフィー（ＮＨ－ＰＬＣ０５（富士シリシア化学製）、クロロホルム／メタノール＝９５／５）にて精製し、表題化合物１１５ｍｇを黄色固体として得た。

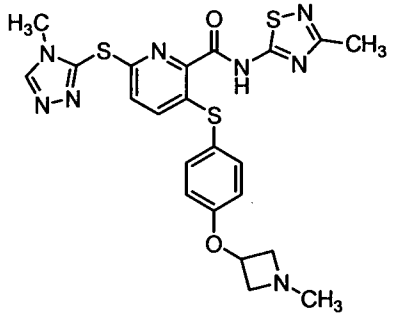
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：２．３６（６Ｈ，ｓ），２．６１（３Ｈ，ｓ），２．７７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），４．１１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），７．０１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．０４

（1H，d，J＝8．8Hz），7．12（1H，d，J＝8．8Hz），7．44（2H，d，J＝8．4Hz），8．41（1H，s）

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５２９〔M+H〕$^+$

実施例２

３－（｛４－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成



（工程１）ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（メチルスルフォニル）オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート１０７ｍｇのクロロホルム１ｍｌ溶液に、トリエチルアミン１０２μｌ及び塩化メタンスルホニル５７μｌを加え、室温で３０分撹拌した。室温で、酢酸エチル、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗精製物１５０ｍｇを無色オイルとして得た。

（工程２）３－｛［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）フェニル］チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成

工程１で得られたｔｅｒｔ－ブチル　３－［（メチルスルフォニル）オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート１５０ｍｇと参考例（工程３）で得られた３－〔（４－ヒドロキシフェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリア

ゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド１００ｍｇのジメチルホルムアミド６００μｌ溶液に炭酸セシウム２８７ｍｇを加え、９０℃で４時間撹拌した。室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー［ＯＤＳ－ＡＳ－３６０－ＣＣ（ＹＭＣ社製）移動相：水－アセトニトリル－０．１％トリフルオロ酢酸］にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、黄色固体９９ｍｇを得た。得られた９９ｍｇに４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液１ｍｌを加え、室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧留去後、クロロホルム及び１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えｐＨ＝９とし、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物６７ｍｇを黄色固体として得た。

（工程３）３－（｛４－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成

工程２で得られた３－｛［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）フェニル］チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド１３ｍｇのメタノール０．４０ｍｌ溶液に３７％ホルムアルデヒド水溶液０．２０ｍｌ及び０．３Ｍ塩化亜鉛－シアノトリヒドロホウ酸ナトリウムメタノール溶液（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８５，５０，１９２７－１９３２．）０．１０ｍｌを加え、室温で３０分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ＮＨ－ＰＬＣ０５（富士シリシア化学製）、クロロホルム／メタノール＝９５／５）にて精製し、表題化合物１２ｍｇを黄色固体として得た。

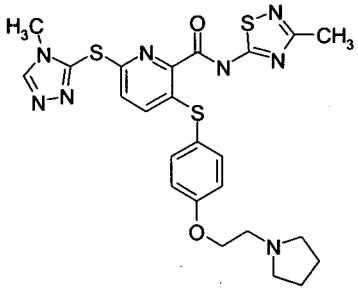
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．４７（３．０Ｈ，ｓ），２．６１（３．０Ｈ，ｓ），３．１９－３．２５（２．０Ｈ，ｍ），３．７４（３．０Ｈ，ｓ），３．８７－３．９４（２．０Ｈ，ｍ），４．７７－４．８４（１．０Ｈ，ｍ），

6．86（2．0H，d，J＝8．2Hz），7．05（1．0H，d，J＝8．6Hz），7．13（1．0H，d，J＝8．6Hz），7．45（2．0H，d，J＝8．2Hz），8．44（1．0H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：527〔M+H〕$^+$

実施例３

N－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－｛〔４－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）フェニル〕チオ｝ピリジン－２－カルボキサミドの合成



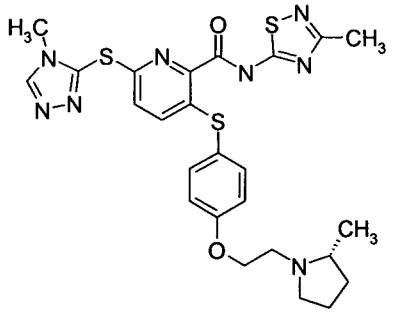
ピロリジンを用いて、実施例１（工程２）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（CDCl$_3$）δ：1．85（4H，m），2．61（3H，s），2．69（4H，m），2．97（2H，t，J＝5．8Hz），3．73（3H，s），4．18（2H，t，J＝5．8Hz），7．01（2H，d，J＝8．8Hz），7．04（1H，d，J＝8．8Hz），7．12（1H，d，J＝8．8Hz），7．44（2H，d，J＝8．8Hz），8．40（1H，s）

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：555〔M+H〕$^+$

実施例４

３－〔（４－｛２－〔（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成



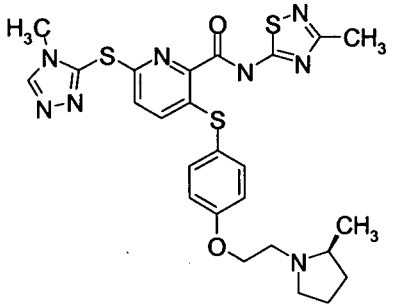
（R）－２－メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例１（工程２）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（CDCl$_3$）δ：１．１８（３H，d，J＝６．１Hz），１．４９（１H，m），１．８０（１H，m），１．８５（１H，m），１．９７（１H，m），２．３５（１H，m），２．５２（１H，m），２．６０（１H，m），２．６１（３H，s），３．２６（２H，m），３．７３（３H，s），４．１８（２H，m），７．００（２H，d，J＝８．８Hz），７．０４（１H，d，J＝８．８Hz），７．１２（１H，d，J＝８．８Hz），７．４４（２H，d，J＝８．８Hz），８．４１（１H，s）

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５６９〔M+H〕$^+$

実施例５

３－〔（４－｛２－〔（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成



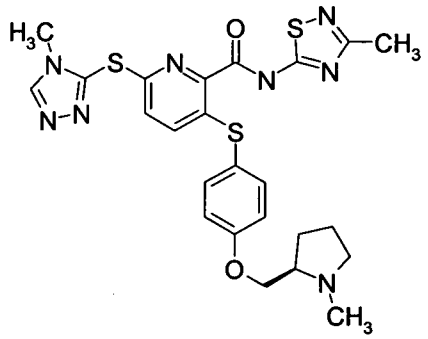
（Ｓ）－２－メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例１（工程２）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（$CDCl_3$）δ：1．15（3H，d，J＝6．1Hz），1．46（1H，m），1．77（1H，m），1．83（1H，m），1．96（1H，m），2．30（1H，m），2．44（1H，m），2．58（1H，m），2．62（3H，s），3．26（2H，m），3．74（3H，s），4．15（2H，m），7．00（2H，d，J＝8．8Hz），7．04（1H，d，J＝8．8Hz），7．12（1H，d，J＝8．8Hz），7．44（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s）

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：569［M+H］$^+$

実施例６

3－［（4－｛［（2R）－1－メチルピロリジン－2－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミドの合成



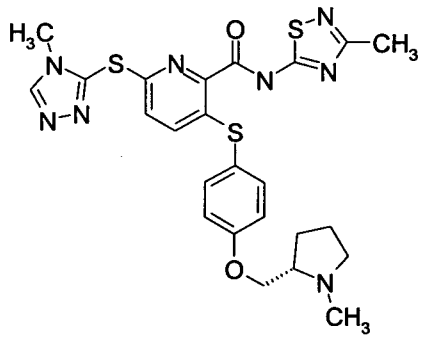
t－ブチル　（2R）－2－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－1－カルボキシレート（Ｂｏｃ－Ｄ－プロリノール）を用いて、実施例２と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（$CDCl_3$）δ：1．82（3H，m），2．05（1H，m），2．36（1H，m），2．51（3H，s），2．61（3H，s），2．72（1H，m），3．15（1H，m），3．73（3H，s），3．94（1H，m），4．05（1H，m），7．01（2H，d，J＝8．8Hz），7．04（1H，d，J＝8．8Hz），7．12（1H，d，J＝8．8Hz），7．44（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s）

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：５５５〔Ｍ＋Ｈ〕$^{+}$

実施例７

３－〔（４－｛〔（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル〕メトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成



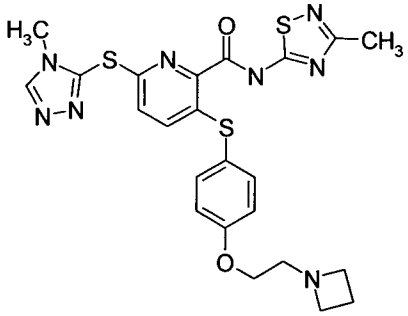
ｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（Ｂｏｃ－Ｌ－プロリノール）を用いて、実施例２と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１．８２（３Ｈ，ｍ），２．０５（１Ｈ，ｍ），２．３５（１Ｈ，ｍ），２．５０（３Ｈ，ｓ），２．６１（３Ｈ，ｓ），２．７２（１Ｈ，ｍ），３．１５（１Ｈ，ｍ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．９４（１Ｈ，ｍ），４．０３（１Ｈ，ｍ），７．０１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．４１（１Ｈ，ｓ）

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：５５５〔Ｍ＋Ｈ〕$^{+}$

実施例８

３－｛〔４－（２－アゼチジン－１－イルエトキシ）フェニル〕チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成



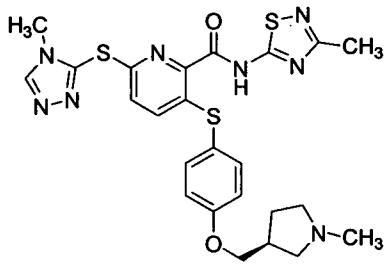
アゼチジンを用いて、実施例１（工程２）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（CDCl$_3$）δ：２．１３（２H，m），２．６１（３H，s），２．８４（２H，m），３．３３（４H，m），３．７３（３H，s），３．９９（２H，m），６．９９（２H，d，J＝８．８Hz），７．０３（１H，d，J＝８．８Hz），７．１２（１H，d，J＝８．８Hz），７．４３（２H，d，J＝８．８Hz），８．４０（１H，s）

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５４１〔M+H〕$^+$

実施例９

３－［（４－｛［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成



ｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレートを出発原料として実施例２と同様の方法により、表題化合物を淡黄色固体として得た。

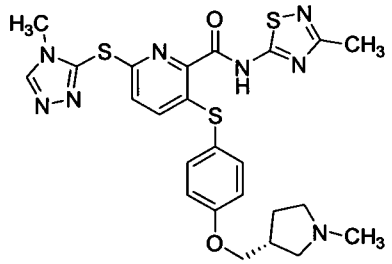
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CDCl$_3$）δ：１．５９－１．７０（１．０Ｈ，m），２．０

5－2．18（1．0H，m），2．41（3．0H，s），2．53－2．59（2．0H，m），2．62（3．0H，s），2．64－2．78（3．0H，m），3．73（3．0H，s），3．92－3．95（2．0H，m），6．98（2．0H，d，J＝8．2Hz），7．05（1．0H，dd，J＝8．8，0．6Hz），7．12（1．0H，dd，J＝8．8，0．6Hz），7．44（2．0H，d，J＝8．2Hz），8．40（1．0H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：555［M+H］$^+$

実施例１０

3－［（4－｛［（3R）－1－メチルピロリジン－3－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミドの合成



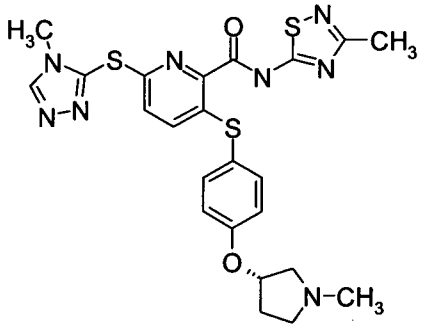
ｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレートを出発原料として実施例２と同様の方法により、表題化合物を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：1．61－1．71（1．0H，m），2．07－2．18（1．0H，m），2．42（3．0H，s），2．54－2．61（2．0H，m），2．62（3．0H，s），2．66－2．80（3．0H，m），3．73（3．0H，s），3．92－3．96（2．0H，m），6．98（2．0H，d，J＝8．4Hz），7．05（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．12（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．44（2．0H，d，J＝8．4Hz），8．41（1．0H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：555［M+H］$^+$

実施例１１

3－〔（4－｛〔（3S）－1－メチルピロリジン－3－イル〕オキシ｝フェニル）チオ〕－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ〕ピリジン－2－カルボキサミドの合成



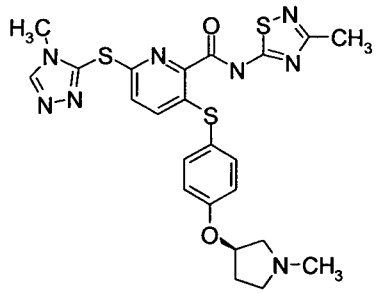
t－ブチル（3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボキシレートを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（$CDCl_3$）δ：2．04（1H，m），2．36（1H，m），2．43（3H，s），2．46（1H，m），2．61（3H，s），2．85（3H，m），3．74（3H，s），4．86（1H，m），6．94（2H，d，J＝8．8Hz），7．05（1H，d，J＝8．8Hz），7．13（1H，d，J＝8．8Hz），7．43（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s）

ESI－MS（m／e）：541〔M+H〕$^+$

実施例12

3－〔（4－｛〔（3R）－1－メチルピロリジン－3－イル〕オキシ｝フェニル）チオ〕－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ〕ピリジン－2－カルボキサミドの合成



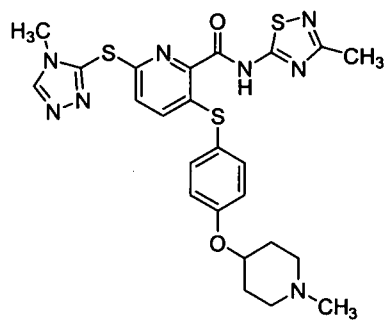
ｔ－ブチル（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、実施例２と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（CDCl$_3$）δ：２．０４（１Ｈ，ｍ），２．３６（１Ｈ，ｍ），２．４３（３Ｈ，ｓ），２．４６（１Ｈ，ｍ），２．６１（３Ｈ，ｓ），２．８５（３Ｈ，ｍ），３．７４（３Ｈ，ｓ），４．８６（１Ｈ，ｍ），６．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．４１（１Ｈ，ｓ）

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：５４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

実施例１３

３－（｛４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成



（工程１）ｔ－ブチル　４－［（メチルスルホニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔ－ブチル　４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、実施

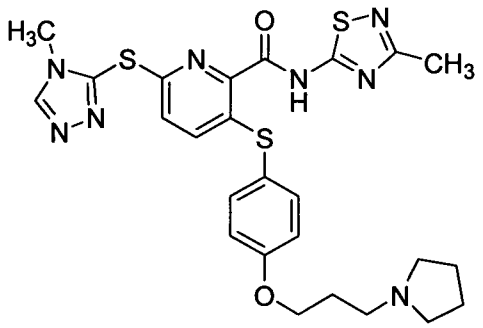
例２と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：１．８４－１．９２（２．０H，m），２．０１－２．０８（２．０H，m），２．２９－２．３５（２．０H，m），２．３３（３．０H，s），２．６１（３．０H，s），２．６８－２．７６（２．０H，m），３．７３（３．０H，s），４．３５－４．４２（１．０H，m），６．９９（２．０H，d，J＝８．８Hz），７．０７（１．０H，d，J＝８．８Hz），７．１４（１．０H，d，J＝８．８Hz），７．４３（２．０H，d，J＝８．８Hz），８．４１（１．０H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５５５〔M＋H〕$^+$

実施例１４

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－｛［４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カルボキサミドの合成



（工程１）１－（３－ブロモプロピル）ピロリジン・臭素酸塩の合成

３－ピロリジン－１－イルプロパン－１－オール１．８３３ｇを５．１Ｍ臭化水素－酢酸溶液８．４ｍｌに溶かし、１００℃にて終夜撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで懸濁したのち生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄してから減圧下乾燥した。上記の操作を３回繰り返すことにより表題化合物２．９２ｇを白色固体として得た。

（工程２）Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－

３－｛［４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カルボキサミドの合成

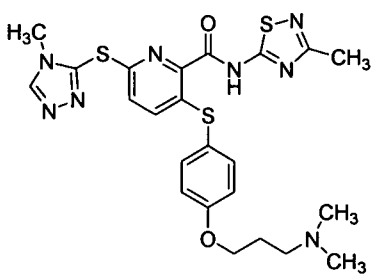
参考例（工程３）で得られた３－〔（４－ヒドロキシフェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド１９ｍｇおよび工程１で得られた１－（３－ブロモプロピル）ピロリジン臭素酸塩１３ｍｇを用いて、実施例２と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ、表題化合物４ｍｇを淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．７９－１．８４（４．０Ｈ，ｍ），２．０１－２．０８（２．０Ｈ，ｍ），２．５４－２．５８（４．０Ｈ，ｍ），２．６１（３．０Ｈ，ｓ），２．６６（２．０Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），３．７３（３．０Ｈ，ｓ），４．０８（２．０Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），６．９７－７．００（２．０Ｈ，ｍ），７．０５（１．０Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１２（１．０Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．４２－７．４６（２．０Ｈ，ｍ），８．４０（１．０Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：５６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

実施例１５

３－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成



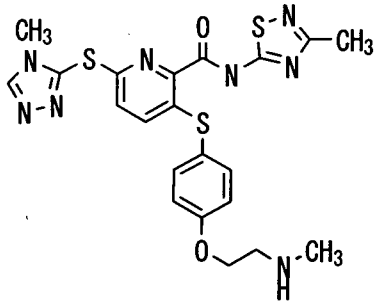
３－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オール２．５９ｇを用い、実施例１４と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ、表題化合物３．４ｍｇを淡黄色固体として得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：1．96－2．03（2．0H，m），2．27（6．0H，s），2．48（2．0H，t，J＝7．3Hz），2．61（3．0H，s），3．73（3．0H，s），4．06（2．0H，t，J＝6．6Hz），6．97－7．01（2．0H，m），7．05（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．12（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．42－7．46（2．0H，m），8．40（1．0H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５４３〔M+H〕$^+$

実施例１６

３－（｛４－〔２－（メチルアミノ）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成



メチルアミン（２．０Ｍテトラヒドロフラン溶液）を用いて、実施例２（工程３）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ、表題化合物を淡黄色固体として得た。

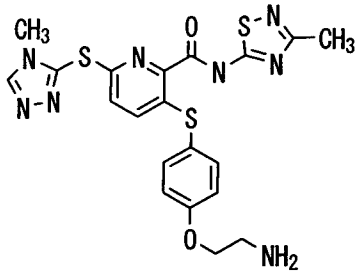
^{1}HNMR（CDCl$_3$）δ：2．53（3．0H，s），2．61（3．0H，s），3．02（2．0H，t，J＝5．1Hz），3．73（3．0H，s），4．12（2．0H，t，J＝5．1Hz），7．00（2．0H，d，J＝8．6Hz），7．05（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．13（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．45（2．0H，d，J＝8．6Hz），8．40（1．0H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５１５〔M+H〕$^+$

実施例１７

３－｛〔４－（２－アミノエトキシ）フェニル〕チオ｝－Ｎ－（３－メチル－

1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ〕ピリジン－2－カルボキサミドの合成



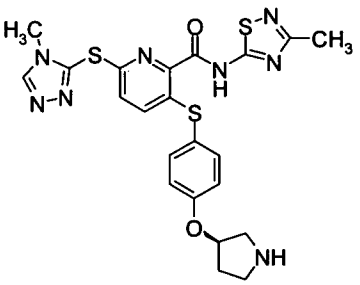
酢酸アンモニウムを用いて、実施例2（工程3）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（DMSO－d_6）δ：2．53（3．0H，s），3．24（2．0H，t，J＝5．3Hz），3．62（3．0H，s），4．21（2．0H，t，J＝5．3Hz），7．01（1H，d，J＝8．6Hz），7．08－7．13（3H，m），7．51（2H，d，J＝8．6Hz），8．82（1H，s）

ESI－MS（m／e）：501〔M+H〕$^+$

実施例18

N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ〕－3－（｛4－〔（3R）－ピロリジン－3－イルオキシ〕フェニル｝チオ）ピリジン－2－カルボキサミドの合成



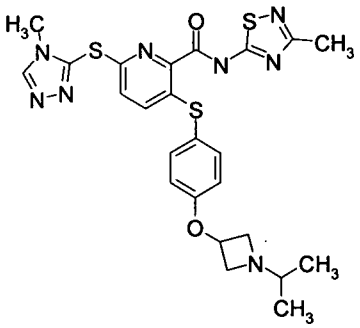
t－ブチル（3S）－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボキシレートを用いて、実施例2（工程1－2）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1H－NMR（CDCl$_3$）δ：1．96－2．05（1．0H，m），2．10－2．21（1．0H，m），2．61（3．0H，s），2．81－3．62（4．0H，m），3．73（3．0H，s），4．85－4．91（1．0H，m），6．95（2．0H，d，J＝8．8Hz），7．06（1．0H，d，J＝8．7Hz），7．14（1．0H，d，J＝8．7Hz），7．44（2．0H，d，J＝8．8Hz），8．40（1．0H，s）．

ESI－MS（m／e）：527［M+H］$^+$

実施例19

3－（{4－［（1－イソプロピルアゼチジン－3－イル）オキシ］フェニル}チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミドの合成



実施例2（工程2）で得られた、3－{［4－（アゼチジン－3－イルオキシ）フェニル］チオ}－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミドを出発原料とし、アセトンを用いることにより、実施例2（工程3）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

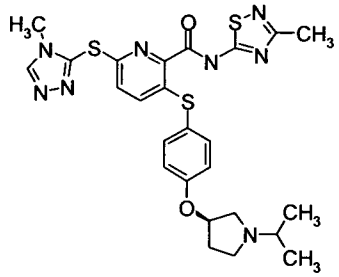
^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：1．02（6．0H，d，J＝6．3Hz），2．44－2．52（1．0H，m），2．62（3．0H，s），3．15－3．21（2．0H，m），3．73（3．0H，s），3．86－3．92（2．0H，m），4．79－4．86（1．0H，m），6．87（2．0H，d，J＝8．3Hz），7．03（1．0H，d，J＝8．7Hz），7．14

（1．0H，d，J＝8．7Hz），7．44（2．0H，d，J＝8．3Hz），8．40（1．0H，s），10．79－11．23（1．0H，m）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：555〔M+H〕$^+$

実施例２０

3－［（4－｛［（3R）－1－イソプロピルピロリジン－3－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－［（4－メチル－4Ｈ－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミドの合成



実施例１８で得られたＮ－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4Ｈ－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］－3－（｛4－［（3R）－ピロリジン－3－イルオキシ］フェニル｝チオ）ピリジン－2－カルボキサミドを出発原料とし、実施例１９と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

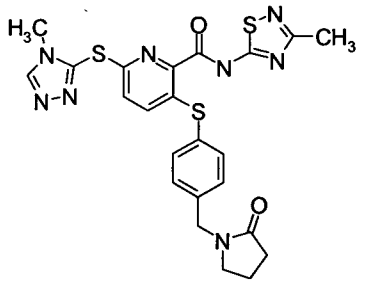
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：1．15－1．23（6．0H，m），1．98－3．29（7．0H，m），2．62（3．0H，s），3．73（3．0H，s），4．85－4．92（1．0H，m），6．94（2．0H，d，J＝8．5Hz），7．05（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．14（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．44（2．0H，d，J＝8．5Hz），8．40（1．0H，s），11．01（1．0H，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：569〔M+H〕$^+$

実施例２１

Ｎ－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4Ｈ－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］－3－（｛4－

〔（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル〕フェニル｝チオ）ピリジン－２－カルボキサミドの合成



（工程１）１－〔４－（メチルスルフィニル）フェニル〕ピロリジン－２－オン

４－（メチルチオ）ベンズアルデヒド２ｇのクロロホルム溶液に４－アミノ酪酸メチル塩酸塩３ｇ及びトリエチルアミン２．８ｍｌを加え、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム８．４ｇを加え、終夜攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、１－〔４－（メチルチオ）フェニル〕ピロリジン－２－オン２．８８ｇを無色油状物として得た。

得られた油状物２．８８ｇのクロロホルム３０ｍｌ溶液に、氷冷下、ｍ－クロロ過安息香酸２．９ｇを加え、２時間攪拌した。クロロホルムで希釈後、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物３．１７ｇを白色結晶として得た。

（工程２）６－クロロ－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－３－（｛４－〔（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル〕フェニル｝チオ）ピリジン－２－カルボキサミドの合成

工程１で得られた１－〔４－（メチルスルフィニル）フェニル〕ピロリジン－２－オン５００ｍｇのクロロホルム７ｍｌ溶液に氷冷下、２，６－ルチジン０．９８ｍｌ及びトリフルオロ酢酸無水物１．１６ｍｌを加え、室温で１時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、メタノール４ｍｌ及びトリエチルアミン４ｍｌを加え、３０分間加熱還流した。減圧留去後、ジメチルホルムアミド７ｍｌ希釈し、参考

例（工程１）で得られた３，６－ジクロロ－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ピリジン－２－カルボキサミド３１８ｍｇ及び炭酸カリウム２９０ｍｇを加え、室温で終夜攪拌した。クロロホルムを加え、１Ｎ塩酸水溶液で中和し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物３６０ｍｇを黄色固体として得た。

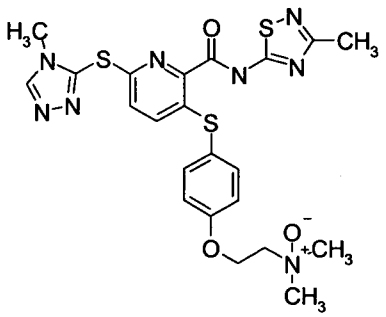
（工程３）６－クロロ－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－３－（｛４－〔（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル〕フェニル｝チオ）ピリジン－２－カルボキサミドを用いて、参考例（工程３）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．０７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），２．４８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），２．６１（３Ｈ，ｓ），３．３５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），３．７５（３Ｈ，ｓ），４．５１（２Ｈ，ｓ，３Ｈ），７．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．３５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．４３（１Ｈ，ｓ），１１．１（１Ｈ，ｂｒ）

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：５３９〔Ｍ＋Ｈ〕$^+$

実施例２２

３－（｛４－〔２－（ジメチルニトロリル）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成



実施例１で得られた３－（｛４－〔２－（ジメチルアミノ）エトキシ〕フェニ

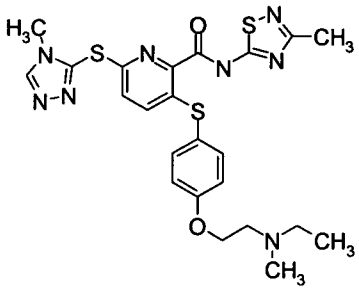
ル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド２０ｍｇのクロロホルム溶液に０℃でｍ－クロロ過安息香酸９．２ｍｇを加え、０℃で３０分間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー［ＯＤＳ－ＡＳ－３６０－ＣＣ（ＹＭＣ社製）移動相：水－アセトニトリル－０．１％トリフルオロ酢酸］にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物１７．５ｍｇを黄色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．６１（３Ｈ，ｓ），３．６５（６Ｈ，ｓ），３，７５（３Ｈ，ｓ），４．２２（２Ｈ，ｍ），４．６０（２Ｈ，ｍ），７．０３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．４９（１Ｈ，ｓ）

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：５４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

実施例２３

３－〔（４－｛２－〔エチル（メチル）アミノ〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドの合成



Ｎ－エチルメチルアミンを用いて、実施例１（工程２）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

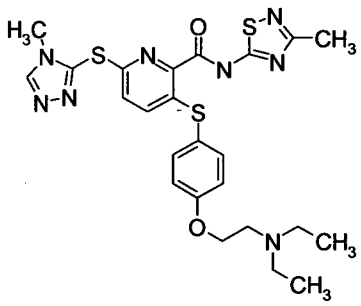
^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．３

7（3H，s），2．58（2H，q，J＝7．2Hz），2．61（3H，s），2．85（2H，t，J＝5．7Hz），3．73（3H，s），4．13（2H，t，J＝5．7Hz），7．00（2H，d，J＝8．8Hz），7．04（1H，d，J＝8．8Hz），7．12（1H，d，J＝8．8Hz），7．44（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s）

ESI－MS（m／e）：543［M+H］$^+$

実施例24

3－（｛4－［2－（ジエチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミドの合成



ジエチルアミンを用いて、実施例1（工程2）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

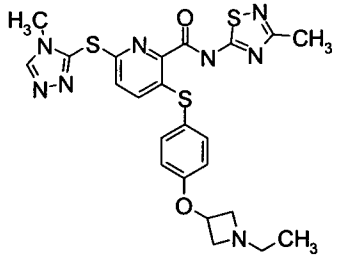
^{1}HNMR（$CDCl_3$）δ：1．09（6H，t，J＝7．0Hz），2．61（3H，s），2．67（4H，q，J＝7．0Hz），2．92（2H，t，J＝6．2Hz），3．73（3H，s），4．10（2H，t，J＝6．2Hz），6．99（2H，d，J＝8．8Hz），7．04（1H，d，J＝8．8Hz），7．12（1H，d，J＝8．8Hz），7．44（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s）

ESI－MS（m／e）：557［M+H］$^+$

実施例25

3－（｛4－［（1－エチルアゼチジン－3－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－

［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドの合成



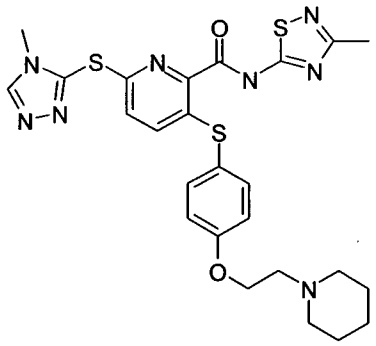
実施例２（工程２）で得られた、３－｛［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）フェニル］チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドを出発原料とし、アセトアルデヒドを用いることにより、実施例２（工程３）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０１（３．０Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．５７（２．０Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．６２（３．０Ｈ，ｓ），３．０９－３．１４（２．０Ｈ，ｍ），３．７３（３．０Ｈ，ｓ），３．８１－３．８７（２．０Ｈ，ｍ），４．７９－４．８６（１．０Ｈ，ｍ），６．８６（２．１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．０３（１．０Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１４（１．０Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．４４（２．０Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．４０（１．０Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｅ）：５４１［Ｍ＋Ｈ］

実施例２６

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－｛〔４－（２－ピペリジン－１－イルエトキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カルボキサミドの合成



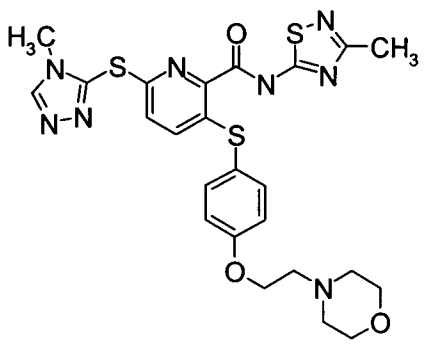
ピペリジンを用いて、実施例１（工程２）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（CDCl$_3$）δ：1．46（2H，m），1．63（4H，m），2．53（4H，m），2．61（3H，s），2．81（2H，t，J＝5．8Hz），3．73（3H，s），4．15（2H，t，J＝5．8Hz），6．99（2H，d，J＝8．8Hz），7．05（1H，d，J＝8．8Hz），7．12（1H，d，J＝8．8Hz），7．44（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s）

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５６９〔M+H〕$^+$

実施例２７

N－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－｛〔４－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）フェニル〕チオ｝ピリジン－２－カルボキサミドの合成



モルホリンを用いて、実施例１（工程２）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得

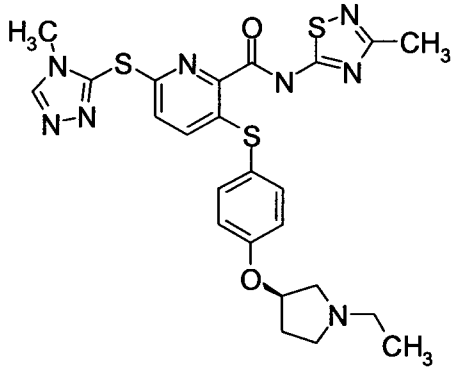
た。

^{1}HNMR（CDCl$_3$）δ：2．60（4H，m），2．61（3H，s），2．84（2H，t，J＝5．4Hz），3．74（3H，s），3．76（4H，m），4．15（2H，t，J＝5．4Hz），7．00（2H，d，J＝8．8Hz），7．04（1H，d，J＝8．8Hz），7．13（1H，d，J＝8．8Hz），7．45（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s）

ESI－MS（m／e）：571［M+H］$^+$

実施例28

3－［（4－｛［（3R）－1－エチルピロリジン－3－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミドの合成



実施例18で得られたN－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］－3－（｛4－［（3R）－ピロリジン－3－イルオキシ］フェニル｝チオ）ピリジン－2－カルボキサミドを出発原料とし、実施例25と同様の方法で表題化合物を淡黄色固体として得た。

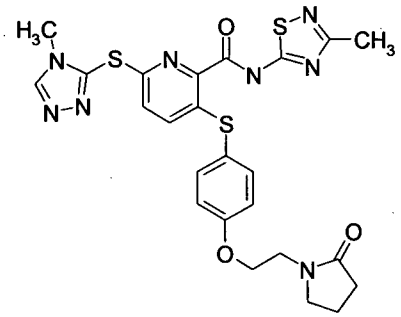
^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：1．17（3．0H，t，J＝7．2Hz），1．98－2．08（1．0H，m），2．31－2．41（1．0H，m），2．53－2．64（3．0H，m），2．61（3．0H，s），2．83－2．97（3．0H，m），3．73（3．0H，s），4．86（1．0H，s），6．94（2．0H，d，J＝8．5Hz），7．05（1．0H，d，

J＝8．8Hz），7．13（1．0H，d，J＝8．8Hz），7．43（2．0H，d，J＝8．5Hz），8．40（1．0H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／e）：５５５〔〔M+H〕$^+$

実施例２９

N－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－（｛４－〔２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ〕フェニル｝チオ）ピリジン－２－カルボキサミドの合成



実施例１（工程１）で得られたＮ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－｛〔４－（２－オキソエトキシ）フェニル〕チオ｝－ピリジン－２－カルボキサミド１６ｍｇのクロロホルム０．３ｍｌ溶液に４－アミノ酪酸メチル塩酸塩９ｍｇ及びトリエチルアミン９μｌを加え、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム２７ｍｇを加え、終夜攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー［ＯＤＳ－ＡＳ－３６０－ＣＣ（YMC社製）移動相：水－アセトニトリル－０．１％トリフルオロ酢酸］にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物１０．８ｍｇを黄色固体として得た。

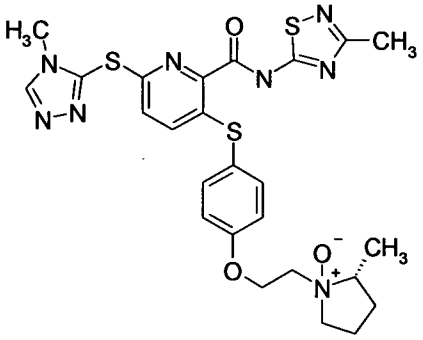
^{1}HNMR（$CDCl_3$）δ：２．０５（２Ｈ，m），２．４１（２Ｈ，m），２．６２（３Ｈ，s），３．６０（２Ｈ，m），３．７２（２Ｈ，m），３．７４（３Ｈ，s），４．１６（２Ｈ，m），６．９８（２Ｈ，d，J＝８．８Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，d，J＝８．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，d，J＝８．

8Hz），7．45（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，s），11．0（1H，br）

ESI－MS（m／e）：569〔M+H〕+

実施例30

3－〔（4－｛2－〔（2R）－2－メチル－1－オキシドピロリジン－1－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ〕ピリジン－2－カルボキサミドの合成



実施例4で得られた3－〔（4－｛2－〔（2R）－2－メチルピロリジン－1－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ〕ピリジン－2－カルボキサミドを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^{1}HNMR（$CDCl_3$）δ：1．56（3H，d，J＝6．5Hz），2．04－2．20（2H，m），2．25－2．40（2H，m），2．61（3H，s），3．75（3H，s），3．70－3．80（3H，m），4．30－4．48（3H，m），4．86（1H，m），7．00－7．14（4H，m），7．48（2H，d，J＝8．4Hz），8．51（1H，s）

ESI－MS（m／e）：585〔M+H〕+

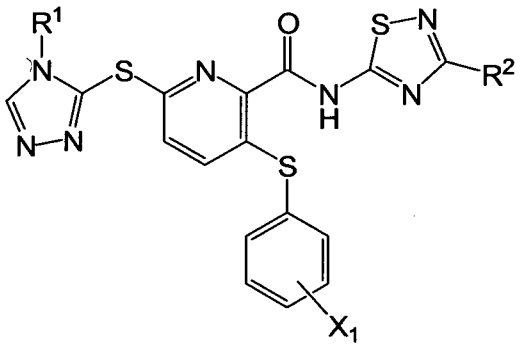
産業上の利用可能性

式（I）で表される本発明に係る2－ピリジンカルボキサミド誘導体又はその

薬学的に許容される塩は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を示すことから、医薬の分野において、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

請　求　の　範　囲

1．式（Ｉ）

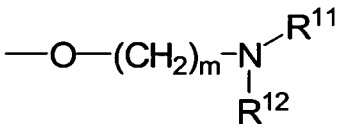


(I)

[式中、

Ｒ[1]及びＲ[2]は、それぞれ独立して、低級アルキル基であり、

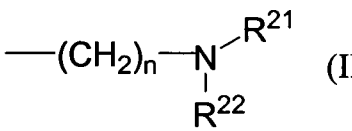
Ｘ$_1$は、式（ＩＩ－１）



(II-1)

（式中、Ｒ[11]及びＲ[12]は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、Ｒ[11]、Ｒ[12]及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環（該４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成する炭素原子の１つが、酸素原子に置き換わっていてもよい）を構成するか、或いは、（ＣＨ$_2$）$_m$の任意の炭素原子とＲ[11]又はＲ[12]とが一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族環を構成していてもよく、さらに、該４乃至７員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよく、Ｒ[11]及びＲ[12]が互いに結合する窒素原子は、酸素原子が付加していてもよく、（ＣＨ$_2$）$_m$中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、また、ｍは、１乃至３の整数を示す）で表される基、

式（ＩＩ－２）

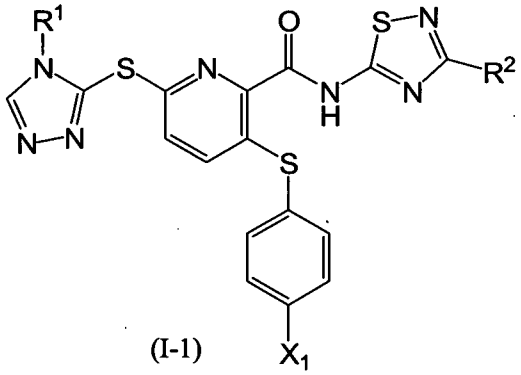


(II-2)

（式中、Ｒ[21]及びＲ[22]は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を

示すか、或いは、R^{21}、R^{22}及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、４乃至７員の含窒素脂肪族を形成していてもよく、該４乃至７員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよい）で表される基を示し、（CH_2）$_n$中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、ｎは０又は１の整数を示す）で表される基を示す］で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

２．式（Ｉ）が式（Ｉ－１）

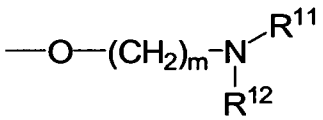


(I-1)

［式中、各記号は前記に同じ］で表される化合物である請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

３．R^1及びR^2が、共に、メチル基である請求項２記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

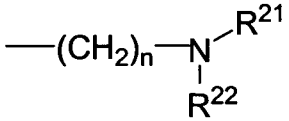
４．X_1が式（ＩＩ－１）



(II-1)

［式中、各記号は前記に同じ］で表わされる基である請求項３記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

５．X_1が式（ＩＩ－２）



(II-2)

［式中、各記号は前記に同じ］で表わされる基である請求項３記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

６．式（Ｉ）で表される化合物が、

３－（｛４－〔２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－

（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－｛〔４－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛２－〔（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル］エトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛２－〔（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］エトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛〔（２Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛〔（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－｛〔４－（２－アゼチジン－１－イルエトキシ）フェニル］チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチ

ル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛〔（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛〔（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］－３－｛［４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）フェニル］チオ｝ピリジン－２－カル

ボキサミド、

3－（｛4－［3－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

3－（｛4－〔2－（メチルアミノ）エトキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

3－｛〔4－（2－アミノエトキシ）フェニル］チオ｝－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］－3－（｛4－［（3R）－ピロリジン－3－イルオキシ］フェニル｝チオ）ピリジン－2－カルボキサミド、

3－（｛4－［（1－イソプロピルアゼチジン－3－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

3－［（4－｛［（3R）－1－イソプロピルピロリジン－3－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール5－イル）－6－［（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］ピリジン－2－カルボキサミド、

N－（3－メチル－1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－6－〔（4－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）チオ］－3－（｛4－〔（2－オキソピロリジン－1－イル）メチル］フェニル｝チオ）ピリジン－2－カルボキサミド、

3－（｛4－〔2－（ジメチルニトロリル）エトキシ］フェニル｝チオ）－N－

（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－〔（４－｛２－〔エチル（メチル）アミノ〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－〔２－（ジエチルアミノ）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド、

３－（｛４－［（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－｛〔４－（２－ピペリジン－１－イルエトキシ）フェニル〕チオ｝ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－｛〔４－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）フェニル〕チオ｝ピリジン－２－カルボキサミド、

３－［（４－｛［（３Ｒ）－１－エチルピロリジン－３－イル］オキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕－３－（｛４－

〔２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ〕フェニル｝チオ）ピリジン－２－カルボキサミド、又は

３－〔（４－｛２－〔（２Ｒ）－２－メチル－１－オキシドピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

７．式（Ｉ）で表される化合物が、３－（｛４－〔２－（ジメチルアミノ）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

８．式（Ｉ）で表される化合物が、３－〔（４－｛２－〔エチル（メチル）アミノ〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

９．式（Ｉ）で表される化合物が、３－（｛４－〔２－（ジエチルアミノ）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１０．式（Ｉ）で表される化合物が、３－〔（４－｛２－〔（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１１．式（Ｉ）で表される化合物が、３－〔（４－｛２－〔（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル〕エトキシ｝フェニル）チオ〕－Ｎ－（３－メチル－１，

２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミド
である請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１２．式（Ｉ）で表される化合物が、３－（｛４－［（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ］フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１３．式（Ｉ）で表される化合物が、３－［（４－｛［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１４．式（Ｉ）で表される化合物が、３－［（４－｛［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］メトキシ｝フェニル）チオ］－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ］ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１５．式（Ｉ）で表される化合物が、３－（｛４－〔２－（メチルアミノ）エトキシ〕フェニル｝チオ）－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１６．式（Ｉ）で表される化合物が、３－｛〔４－（２－アミノエトキシ）フェニル〕チオ｝－Ｎ－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－６－〔（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオ〕ピリジン－２－カルボキサミドである請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

１７．請求項１乃至１６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

１８．請求項１乃至１６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病又は肥満の治療及び／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D417/14(2006.01)i, *A61K31/155*(2006.01)i, *A61K31/4439*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K38/00*(2006.01)i, *A61K38/28*(2006.01)i, *A61K45/00*(2006.01)i, *A61P3/04*(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)
C07D417/14, A61K31/155, A61K31/4439, A61K31/4545, A61K31/5377, A61K38/00, A61K38/28, A61K45/00, A61P3/04, A61P3/10, 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 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

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.
X	WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 23 September, 2004 (23.09.04), & AU 2004220234 A1 & EP 1598349 A1 & BR 200407283 A & MX 2005008619 A1 & JP 2005-503465 A & ZA 200504852 A & CN 1747951 A & KR 2005101208 A & US 2006/258701 A1 Compounds 36, 51, 73, 74, 80, 85, 87, 88, 91, 98, 104, 130	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 October, 2007 (24.10.07)	06 November, 2007 (06.11.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070014

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 2004/076420 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 10 September, 2004 (10.09.04), & NO 200504425 A & AU 2004215514 A1 & EP 1600442 A1 & BR 200407810 A & MX 2005009059 A1 & JP 2005-502928 A & US 2006/167053 A1 & ZA 200505982 A & CN 1777589 A & KR 2005105488 A & IN 200503604 P1	1-18
A	WO 2003/080585 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 02 October, 2003 (02.10.03), & AU 2003221140 A1 & EP 1496052 A1 & JP 2003-578340 A & US 2005/282815 A1	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070014

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

A61P3/10(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070014

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

The inventions of claims 4 and 7-16 and parts of the inventions of claims 1-3, 6, 17 and 18 relate to a compound represented by the general formula (1) wherein the substituent on a phenyl group represented by X^1 is a group represented by the formula (II-1).

The invention of claim 5 and parts of the inventions of claims 1-3, 6, 17 and 18 relate to a compound represented by the general formula (1) wherein the substituent on a phenyl group represented by X^1 is a group represented by the formula (II-2).

(continued to extra sheet)

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.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

A common matter between these groups of inventions is a compound represented by the general formula (1) wherein a phenyl group has a substituent thereon. However, this common matter is not novel over a document (WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.) 23 September, 2004 (23.09.04)), and therefore cannot be regarded as a special technical feature.

Further, there is no other matter which is common to all of the claims and can be regarded as a special technical feature. Thus, the present application includes at least two inventions.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０７００１４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D417/14(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61K38/28(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D417/14, A61K31/155, A61K31/4439, A61K31/4545, A61K31/5377, A61K38/00, A61K38/28, A61K45/00, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７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
X	WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.23, & AU 2004220234 A1 & EP 1598349 A1 & BR 200407283 A & MX 2005008619 A1 & JP 2005-503465 A & ZA 200504852 A & CN 1747951 A & KR 2005101208 A & US 2006/258701 A1 化合物 36, 51, 73, 74, 80, 85, 87, 88, 91, 98, 104, 130	1-18

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ２４．１０．２００７	国際調査報告の発送日 ０６．１１．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｐ　９８３７ 安藤　倫世 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
A	WO 2004/076420 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.10, & NO 200504425 A & AU 2004215514 A1 & EP 1600442 A1 & BR 200407810 A & MX 2005009059 A1 & JP 2005-502928 A & US 2006/167053 A1 & ZA 200505982 A & CN 1777589 A & KR 2005105488 A & IN 200503604 P1	1-18
A	WO 2003/080585 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2003.10.02, & AU 2003221140 A1 & EP 1496052 A1 & JP 2003-578340 A & US 2005/282815 A1	1-18

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０７００１４

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＿＿＿＿＿＿＿＿ 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、

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の国際調査機関は認めた。

請求項４、７－１６と請求項１－３、６、１７、１８の一部に係る発明は、一般式（１）で表される化合物のうち、X^1で表されるフェニル基上の置換基が（ＩＩ－１）であるものに関する。

請求項５と請求項１－３、６、１７、１８の一部に係る発明は、一般式（１）で表される化合物のうち、X^1で表されるフェニル基上の置換基が（ＩＩ－２）であるものに関する。

上記両者に共通の事項は、一般式（１）で表される化合物であって、フェニル基上に置換基を有するものであるが、これは文献（WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.23）により新規ではないから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は、少なくとも２である。

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ので、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ので、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。