

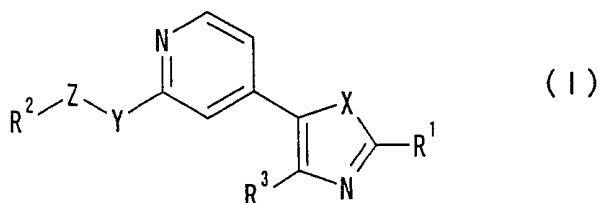


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 C07D 417/04, 417/14, A61K 31/4439, A61P 43/00, 29/00, 31/12, 3/10, 1/00, 9/00, 7/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/64894 (43) 国際公開日 2000年11月2日(02.11.00)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 45%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) 国際出願番号 PCT/JP00/02575 (22) 国際出願日 2000年4月20日(20.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/116686 1999年4月23日(23.04.99) 特願平11/224650 1999年8月6日(06.08.99) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大川滋紀(OHKAWA, Shigenori)(JP/JP) 〒569-1121 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号 Osaka, (JP) 神崎直之(KANZAKI, Naoyuki)(JP/JP) 〒567-0867 大阪府茨木市大正町2番15-203号 Osaka, (JP) 見渡誠司(MIWATASHI, Seiji)(JP/JP) 〒666-0261 兵庫県川辺郡猪名川町松尾台2丁目1番地6 (K-205) Hyogo, (JP) </td> <td style="width: 55%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (74) 代理人 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書 </td> </tr> </table>			(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02575 (22) 国際出願日 2000年4月20日(20.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/116686 1999年4月23日(23.04.99) 特願平11/224650 1999年8月6日(06.08.99) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大川滋紀(OHKAWA, Shigenori)(JP/JP) 〒569-1121 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号 Osaka, (JP) 神崎直之(KANZAKI, Naoyuki)(JP/JP) 〒567-0867 大阪府茨木市大正町2番15-203号 Osaka, (JP) 見渡誠司(MIWATASHI, Seiji)(JP/JP) 〒666-0261 兵庫県川辺郡猪名川町松尾台2丁目1番地6 (K-205) Hyogo, (JP)	(74) 代理人 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02575 (22) 国際出願日 2000年4月20日(20.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/116686 1999年4月23日(23.04.99) 特願平11/224650 1999年8月6日(06.08.99) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大川滋紀(OHKAWA, Shigenori)(JP/JP) 〒569-1121 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号 Osaka, (JP) 神崎直之(KANZAKI, Naoyuki)(JP/JP) 〒567-0867 大阪府茨木市大正町2番15-203号 Osaka, (JP) 見渡誠司(MIWATASHI, Seiji)(JP/JP) 〒666-0261 兵庫県川辺郡猪名川町松尾台2丁目1番地6 (K-205) Hyogo, (JP)	(74) 代理人 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書			
(54)Title: 5-PYRIDYL-1,3-AZOLE COMPOUNDS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF (54)発明の名称 5-ピリジル-1,3-アゾール化合物、その製造法および用途 (I) (57) Abstract Optionally N-oxidized compounds represented by general formula (I) salts thereof which are usable as preventives or remedies for diseases in association with adenosine A₃ receptor because of having excellent adenosine A₃ receptor antagonism thereof wherein R¹ represents hydrogen, hydrocarbyl, a heterocycle, amino or acyl; R² represents an aromatic group; R³ represents hydrogen, pyridyl or aromatic hydrocarbyl; X represents oxygen or optionally oxidized sulfur; Y represents a bond, oxygen, optionally oxidized sulfur or NR⁴ (wherein R⁴ represents hydrogen, hydrocarbyl, or acyl); and Z represents a bond or a divalent chain hydrocarbyl. Moreover, the compounds (I) or salts thereof exhibit excellent effects of inhibiting p38MAP kinase and inhibiting TNF-α and, therefore, are also usable as preventives or remedies for diseases in association with p38MAP kinase or TNF-α.				

N-オキシド化されていてもよい式



〔R¹は水素、炭化水素、複素環、アミノ、アシル、R²は芳香族基、R³は水素、ピリジル、芳香族炭化水素、Xは酸素、酸化されていてもよい硫黄、Yは結合手、酸素、酸化されていてもよい硫黄、式NR⁴（R⁴は水素、炭化水素又はアシル）で表される基、及びZは結合手または2価の鎖状炭化水素を示す。〕で表される化合物又はその塩は、優れたアデノシンA₃受容体拮抗作用を有し、アデノシンA₃受容体関連疾患の予防治療剤として用いることができる。さらに、該化合物（I）又はその塩は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF-α阻害作用を示し、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF-α関連疾患の予防治療剤としても用いることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	CR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

5-ピリジル-1, 3-アゾール化合物、その製造法および用途

5 技術分野

本発明は、優れた医薬作用、特にアデノシン A_3 受容体拮抗作用、p38 MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 産生阻害作用等を有する新規5-ピリジル-1, 3-アゾール化合物、その製造法および医薬組成物等に関する。

10 背景技術

アデノシンの受容体のサブタイプとしては、 A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 及び A_3 が知られている。アデノシンは、喘息患者に対して気道狭窄反応を示し、一方、喘息治療薬のテオフィリンはアデノシン拮抗作用を示す。また、ラットにおける A_3 受容体の活性化はマストセルからの脱顆粒を引き起こすこと〔ジャーナル

15 オブ バイオロジカル ケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、268巻、16887-16890頁、1993年〕、末梢血の好酸球に A_3 受容体が存在し、その刺激がホスホリパーゼC (PLC)を活性化し細胞内カルシウム濃度を上昇させること〔ブラッド (Blood)、88巻、3569-3574頁、1996年〕等が最近になって示されている。

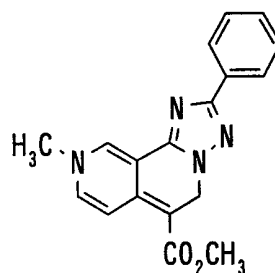
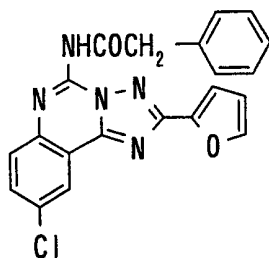
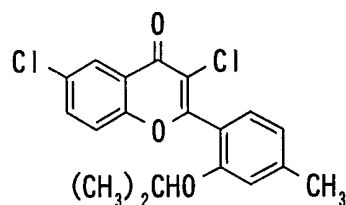
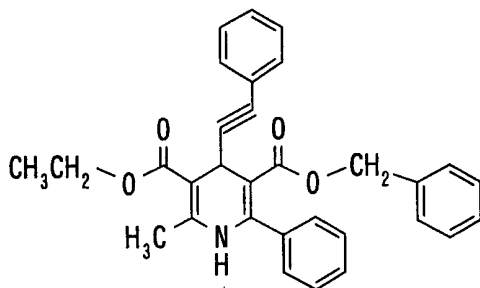
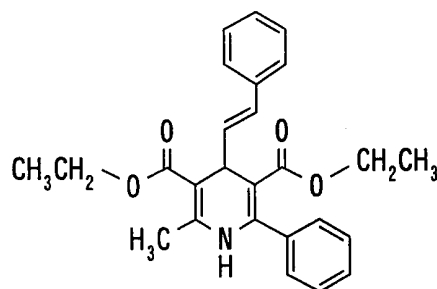
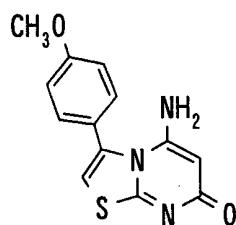
20 また、TNF- α (腫瘍壊死因子- α)やIL-1 (インターロイキン-1)等のサイトカイン類は、感染その他の細胞性ストレスに呼応して単球又はマクロファージ等の種々の細胞によって産生される生物学的物質である (Koj, A., Biochim. Biophys. Acta, 1317, 84-94 (1996))。これらのサイトカイン類は、適量存在するときには免疫反応において重要な役割を担っているものの、過剰な産生は多くの炎症性疾患に関わっ

25 ていると考えられている (Dinarello, C. A., Curr. Opin. Immunol., 3, 941-948 (1991))。MAPキナーゼのホモログとしてクローニングされたp38 MAPキナーゼはこれらのサイトカイン類の産生の制御と受容体にカップルしたシグナル伝達系に関与してお

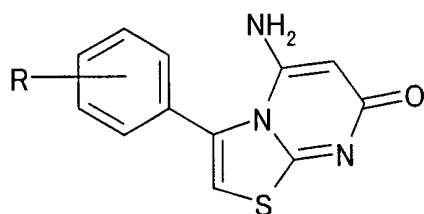
り、p 38 MAPキナーゼの阻害は炎症性疾患の治療薬となる可能性がある (Stein, B., Anderson, D., Annual Report in Medicinal Chemistry, Bristol, J. A. (編集), Academic Press, 31巻, 289-298頁, 1996年)。

従来、アデノシンA₃受容体を選択的な拮抗作用を有する化合物として、キサンチン誘導体が、GB-A-2288733及びWO 95/11681に報告されており、更に、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40巻、2596-2608頁、1997年には

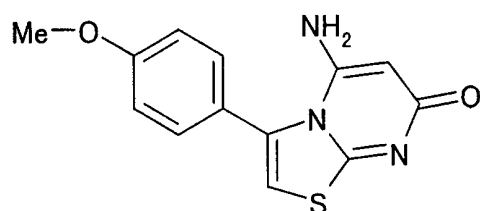
10 下記化合物が報告されている。



また、WO 97/33879には、式



〔式中、Rは水素、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルカルボキシを示す。〕で表される化合物又はその塩を含有するアデノシン A_3 受容体拮抗剤、及び具体的に



5

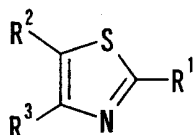
が記載されている。

また、p 38 MAPキナーゼの阻害作用を有する化合物として、イミダゾール誘導体が特表平7-50317号公報(WO 93/14081)に、オキサゾール誘導体が特表平9-505055号公報(WO 95/13067)にそれぞれ記載されている。

10

一方、チアゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

1) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサン A_2 (TXA $_2$) 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



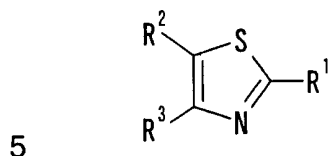
15

〔式中、 R^1 はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1又は2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基又は置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチニルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、 R^2 は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、 R^3 は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン又はメチレンジオキシを有していてもよいフェ

20

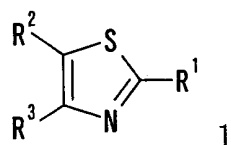
ニル基を示す。〕で表される 1, 3-チアゾール誘導体又はその塩（特開昭 60-58981 号公報）。

2) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA₂ 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



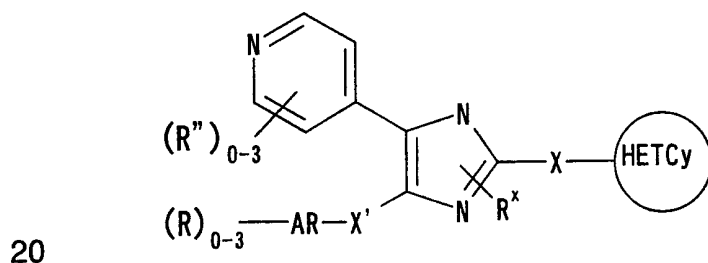
〔式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリー
ル基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はア
ミノ基を、R²はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R³は置換
基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表される 1, 3-チアゾール誘
導体又はその塩（特開昭 61-10580 号公報）。

3) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA₂ 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を
有する、式

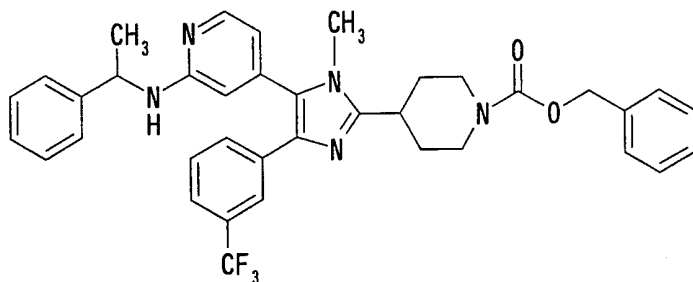
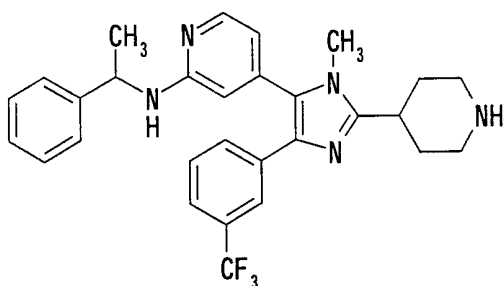


〔式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリー
ル基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はア
ミノ基を、R²はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R³は置換
基を有していてもよいアリール基を示す。〕で表される 1, 3-チアゾール誘
導体又はその塩（USP 4,612,321）。

4) 抗癌作用、サイトカイン阻害作用を有するとして、式



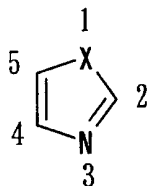
で表されるイミダゾール誘導体、具体的には以下の化合物が記載されている(W
O 97/12876)。



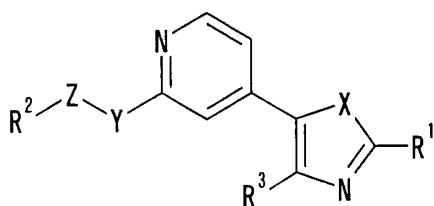
- アデノシンA₃拮抗剤、p 3 8 MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤として作用効果、安全性、（経口）吸収性、（代謝）安定性等の点で満足の得られるものは見出されていないため、アデノシンA₃受容体関連疾患、サイトカイン媒介疾患等の予防・治療に有効な医薬として優れたアデノシンA₃受容体拮抗剤、p 3 8 MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤の開発が切望されている。

発明の開示

- 10 本発明者らは、種々検討した結果、式



- 〔式中、Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を示す。〕で表される環の5位が4-ピリジルで置換され、更にそのピリジル基の2位に芳香族基を含む側鎖を有していることに化学構造上の特徴を有する、N-オキシド化されていてもよい式 (I)
- 15



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

- 5 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

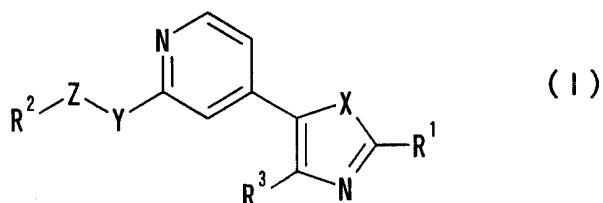
X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 （式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）で

- 10 表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される新規化合物又はその塩〔以下、化合物（I）と略記することもある〕を初めて合成し、得られた化合物（I）がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れたアデノシン A_3 受容体に対する選択的な親和性及びアデノシン A_3 受容体拮抗作用、 $p38$ MAPキナーゼ阻害作用等の
- 15 医薬作用を有すること、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、医薬として十分満足できるものであることを見出し、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

- （1） N -オキシド化されていてもよい式



20

〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有してい

てもよい芳香族炭化水素基を、

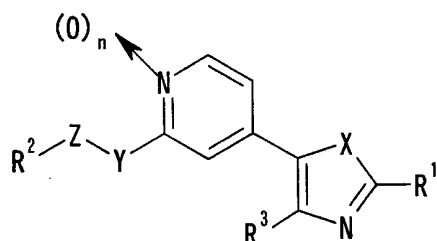
Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)

- 5 で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩、

(2) Zが置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基である第(1)項記載の化合物、

(3) 式



10

[式中、nは0又は1を示し、他の記号は第(1)項記載と同意義を示す] で表される化合物又はその塩である第(1)項記載の化合物、

(4) R^1 は (i) 水素原子、

- (ii) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基

- 15 [これらの基は、オキシ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{7-16} アラルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル]
- 20
- 25

- ル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシーカルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、ジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、 C_{6-14} アリールーカルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキルーカルボニルアミノ、 C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ、 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ、モノー C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ、ジー C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を有していてもよい]、

(iii) 置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

- 25 (iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

(式中、 R^5 は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は③置換基A

- 群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を、 R^7 は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシル基、
- 5 (v) アミノ基 (このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5
- 15 ないし14員の複素環基、③上記(iv)に示したアシル基および④置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、または
- (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし7
- 20 員非芳香族環状アミノ基 (この環状アミノ基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい) を;
- R^2 は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1
- 25 又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基を;
- R^3 は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環

式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基を；

XはO、S、SOまたはSO₂を；

Yは結合手、O、S、SO、SO₂又は式 NR⁴（式中、R⁴は①水素原子、
②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基若しくはC₇₋₁₆アラルキル基又は③上記(iv)に示したアシル基を示す）で表される基を、

Zは結合手または置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₁₅アルキレン基、C₂₋₁₆アルケニレン基またはC₂₋₁₆アルキニレン基を示す第

10 (1) 項または第(3)項記載の化合物、

(5) R¹が置換基を有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

(6) R¹が(i) C₁₋₆アルキル基、(ii) C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基または(iii) 式-(C=O)-R⁵（式中、R⁵は①C₁₋₆アルキル基、②C₆₋₁₄アリール基または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

20 (7) R¹が-(C=O)-R⁵（式中、R⁵は①C₆₋₁₄アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

(8) R²が置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基である第(1)項記載の化合物、

25 (9) R²がハロゲン原子もしくはC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基である第(1)項記載の化合物、

(10) R^2 が C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基である第(1)項記載の化合物、

(11) R^3 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である第(1)項記載の化合物、

(12) R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である第(1)項記載の化合物、

(13) Xが酸化されていてもよい硫黄原子である第(1)項記載の化合物、

(14) Xが硫黄原子である第(1)項記載の化合物、

10 (15) Yが酸素原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は第(1)項記載と同意義を示す) で表される基である第(1)項記載の化合物、

(16) Yが酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4'}$ ($R^{4'}$ は C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基である第(1)項記載の化合物、

(17) YがO、NHまたはSである第(1)項記載の化合物、

15 (18) Zが置換基を有していてもよい低級アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

(19) Zが結合手またはオキソを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

(20) R^1 が (i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} スルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または (iii) 式 $-(C=O)-R^5$ (式中、 R^5 は① C_{1-6} アルキル基、② C_{6-14} アリール基または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

25 R^2 がハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基；

R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

Xが硫黄原子；

Yが酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4'}$ ($R^{4'}$ は C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基；

Zがオキソまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基または結合手である第(1)項記載の化合物、

(21) R^1 が $-(C=O)-R^{5'}$ (式中、 $R^{5'}$ は① C_{6-14} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

R^2 が C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基；

15 R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

Xが硫黄原子；YがO、NHまたはS；Zが結合手またはオキソを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

(22) N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (実施例化合物9)、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (実施例化合物10)、

N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物13)、

25 N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物14)、

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物15-2)、

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピ

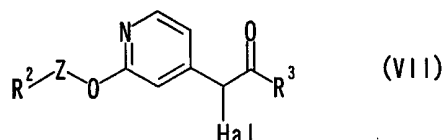
- リジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 15-3)、
N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ
ジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 15-4)、
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾー
5 ル-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 15-6)、
N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ
ジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-1)、
N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ
ジル]-3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-2)、
10 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ
ジル]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド (実施例化合物 16-3)、
N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ
ジル]-4-フェニルブチルアミド (実施例化合物 16-5)、
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピ
15 リジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-7)、
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピ
リジル]-3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-8)、
N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ
ジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-9)、
20 N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ
ジル]-3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-10)、
N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール
-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-11)、
N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール
25 -5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-1
2)、
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾー
ル-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-15)、
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾー

- ル-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-16)、
- N-ベンジル-N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-2)、
- 5 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-3)、
- N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-4)、
- N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-5)、
- 10 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-6)、
- N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-7)、
- 15 N-ベンジル-N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-8)、
- N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-9)、
- N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-10)、
- 20 N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-17)、
- N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-18)、
- 25 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-(3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-19)、
- N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チ

- アゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 20)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 21-1)、
- 5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 21-2)、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 21-5)、
- 10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 21-6)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 25-1)、
- 15 N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 25-2) またはその塩、

(23) 第(1)項記載の化合物のプロドラッグ、

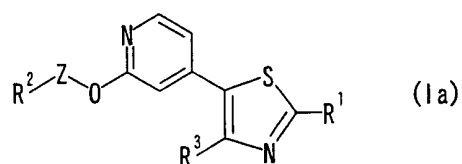
- 20 (24) (i) 式



〔式中、Hal はハロゲン原子を、他の記号は第(1)項記載と同意義を示す〕
で表される化合物またはその塩と式

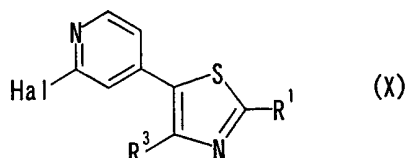


- 25 〔式中、R¹ は第(1)項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させて式



〔式中、各記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造するか、

(ii) 式



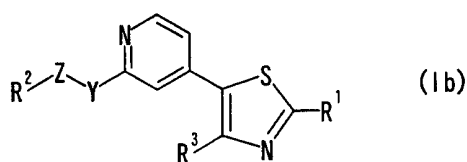
5

〔Hal はハロゲン原子を、他の記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



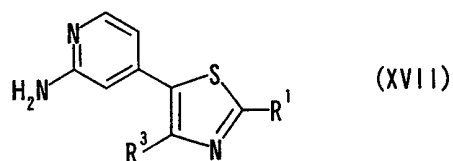
〔式中、各記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させて式

10



〔式中、各記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造するか、

(iii) 式



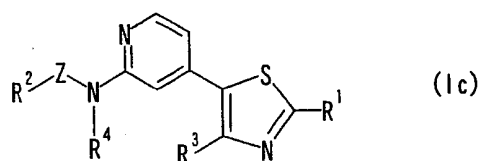
15

〔式中、各記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



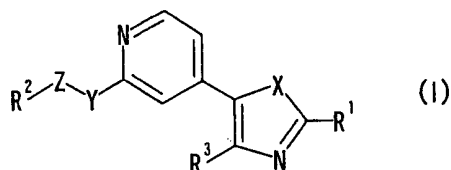
〔式中、L は脱離基を、他の記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させて式

20



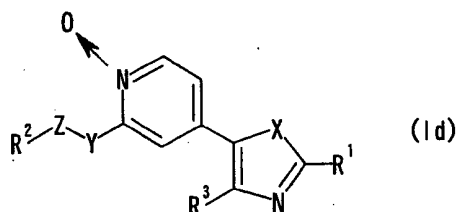
〔式中、各記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造するか、

(iv) 式



5

〔式中、各記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を過酸、過酸化水素またはアルキルヒドロペルオキシドと反応させて式



〔式中、各記号は第（１）項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造することを特徴とする第（１）項記載の化合物の製造法、

10

（２５）第（１）項記載の化合物又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする医薬組成物、

（２６）アデノシン A_3 受容体拮抗剤である第（２５）項記載の組成物、

（２７）アデノシン A_3 受容体関連疾患の予防治療剤である第（２５）項記載

15 の組成物、

（２８）喘息又はアレルギー疾患の予防治療剤である第（２５）項記載の組成物、

（２９）脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤である第（２５）項記載の組成物、

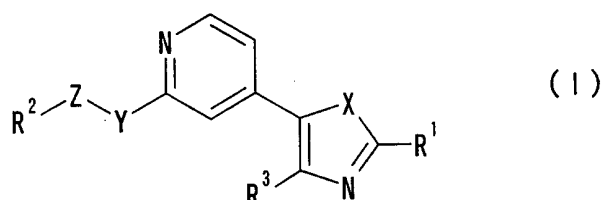
20 （３０）p 3 8 MAPキナーゼ阻害剤である第（２５）項記載の組成物、

（３１）TNF- α 産生阻害剤である第（２５）項記載の組成物、

（３２）サイトカイン媒介疾患予防治療剤である第（２５）項記載の組成物、

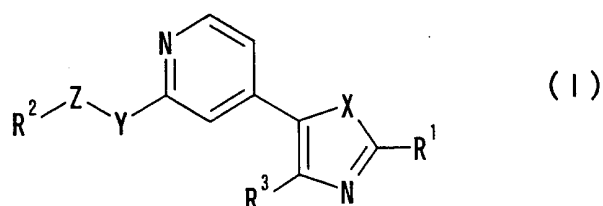
- (33) 炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、クローン病、乾せん、リウマチ、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、ク
- 5 ロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、全身性エリスマトーデス、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、移植、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である第(25)項記載の組成物、

(34) 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



- 〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有して
- 15 てもよい芳香族炭化水素基を、
 X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、
 Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状
- 20 炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするアデノシン A_3 受容体拮抗方法、

(35) 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有

していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、
 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

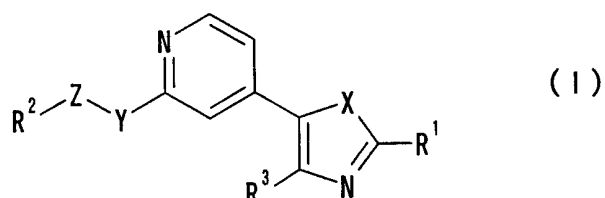
R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

5 X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、
 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)
 で表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状
 炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグ

10 を有効量投与することを特徴とする p 3 8 MAPキナーゼ阻害方法、

(36) 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、

15 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

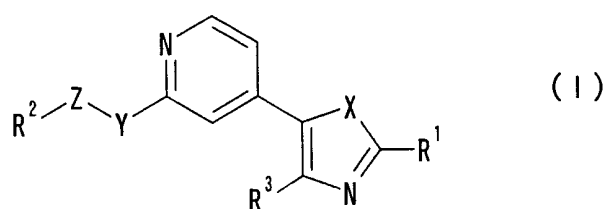
Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、

20 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)

で表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状
 炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグ

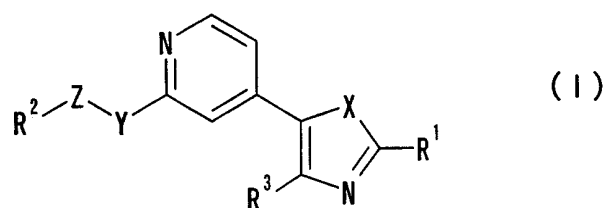
を有効量投与することを特徴とする TNF- α 産生阻害方法、

(37) 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

- 5 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、
 X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、
 Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)
 10 で表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする喘息、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、全身性エリスマトーデス、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、移植、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療方法、
 15 (38) アデノシン A_3 受容体拮抗剤を製造するためのN-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、

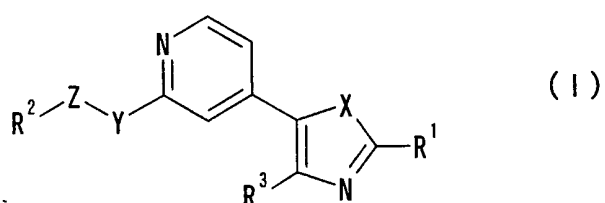
R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

- 5 Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

- 10 (39) p 38 MAPキナーゼ阻害剤を製造するためのN-オキシド化されていてもよい式



[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、

- 15 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、
 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

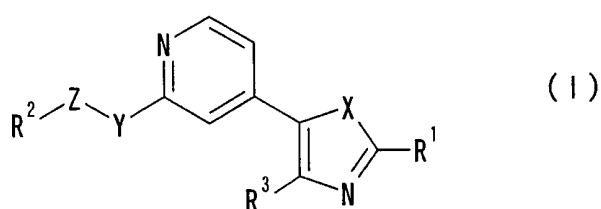
Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、

- 20 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

(40) TNF- α 産生阻害剤を製造するためのN-オキシド化されていても

- 25 よい式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

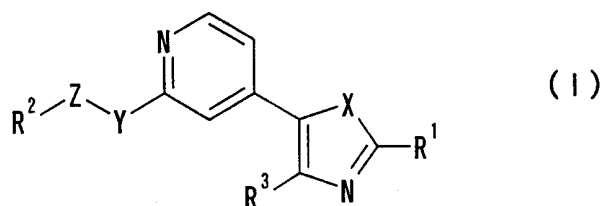
- 5 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)

- 10 で表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用、および

(41) 喘息、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、
15 糖尿病、関節炎、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、全身性エリスマトーデス、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、移植、透析低血圧または汎
20 発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するためのN-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、

- R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、
 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、
 X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、
- 5 Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用に関する。
- 10 さらに、本発明は、
 (42) R^1 が式: $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5$
 R^6 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ (式中、各記号は第(4)項と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、
- 15 (43) R^1 が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である第(1)項記載の化合物、
 (44) R^1 が C_{1-6} アルキルスルホニル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である第(1)項記載の化合物、
 (45) R^m がフェニル基またはピリジル基である第(7)項記載の化合物。
- 20 (46) R^2 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基である第(1)項記載の化合物、
 (47) R^2 がフェニル基またはピリジル基である第(1)項記載の化合物、
- 25 および
 (48) R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいフェニル基である第(1)項記載の化合物に関する。

発明を実施するための最良の形態

前記式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を示す。

R^1 で示される「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^5$ 、

- 5 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は
 $-SO_2-R^7$ (式中、 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基、 R^7 は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表されるアシル基等が挙げられる。

- 10 前記式中、 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基 (例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等) 等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

- 「アルキル」としては、例えば C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、
 15 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) 等が好ましく、特に C_{1-3} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) が好ましい。

- 「アルケニル」としては、例えば C_{2-6} アルケニル (例えば、ビニル、アリ
 20 ル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等) 等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えば C_{2-6} アルキニル (例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等) 等が好ましい。

- 25 「シクロアルキル」としては、例えば C_{3-6} シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等) 等が好ましい。

「アリール」としては、例えば C_{6-14} アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニ

リル、2-アンスリル等)等が好ましい。

「アラルキル」としては、例えば C_{7-16} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等)等が好ましい。

- 5 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル(例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ(例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ(例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 C_{7-16} アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ(例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 C_{7-16} アラルキルチオ(例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- C_{6-14} アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、ジ- C_{6-14} アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシ
- 10
- 15
- 20
- 25

- カルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、5又は6員複素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 C_{6-14} アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ等)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、C

- $6-14$ アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル等が挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっている。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,

6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル」としては、例えば1
ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭
素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、プロペニ
5 ル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-
ヘキセン-1-イル）等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル」としては、例えば1
ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭
素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{2-6} アルキニル（例、2-ブチン-1-
10 イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等）等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例え
ば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、
臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロ
ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が挙げられる。
15 具体例としては、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、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロ
シクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ」としては、例えば1
ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭
20 素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-8} アルコキシ（例、メトキシ、エトキ
シ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、
ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例え
ばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2,
2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4,
25 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、
ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば
1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、
臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、

- エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

- 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₆₋₁₄アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等)、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

- R⁵で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環、好ましくは(i) 5ないし14員(好ましくは5ないし10員、特に好ましくは5ないし6員)芳香族複素環、(ii) 5ないし10員(好まし

くは、5ないし6員)非芳香族複素環又は(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、
5 ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、
10 フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が挙げられる。

15 上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

20 上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を、好ましくは1ないし4個含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の(単環又は2環式)複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、

25

- 2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

- このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。
- 10 具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が
- 15 挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。
- 20

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

- R^6 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。
- 25

R^7 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ

れ挙げられる。

R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ

5 挙げられる。

R¹で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば(1)置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基及び(2)置換基を有していてもよい環状アミノ基等が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」
10 としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。該「アシル基」としては、前記R¹で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC₁₋₆アルキリデン基(例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等)等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」
20 の「置換基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。

上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

25 上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、

ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ」の「置換基」としては、例えば、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ基」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。

1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

R¹としては、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアルキル基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」として更に好ましくは、式: $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。特に好ましくは、式: $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えばC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基 (好ましくはフェニル等) 等である。

該「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ及び C_{1-6} アルコキシカルボニル等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）が好ましく、特にメチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基が好ましい。

なかでも、 R^1 としては、(i) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの C_{1-4} アルキル基）、(ii) C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ）、 C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）およびハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル基）または(iii) 式 $-(C=O)-R^5$ 〔式中、 R^5 は① C_{1-6} アルキル基（例、メチルなどの C_{1-3} アルキル基）、② C_{6-14} アリール基（例、フェニル基）または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基）を示す〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基などが好ましい。 R^5 および $R^{5'}$ としては、フェニル基またはピリジル基が好適である。

前記式中、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

R^2 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール等、好ましくは C_{6-10} アリール等（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等）が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸

素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）芳香族複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基等が挙げられる。

- 上記「5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が 1 ないし複数個（好ましくは 1 又は 2 個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

- 該「芳香族複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を、好ましくは 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の（単環又は 2 環式）芳香族複素環基等、具体的には、例えば 2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記 R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様

のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。

- R^2 としては、(1)置換基を有しているてもよい C_{6-14} アリール基または(2)置換基を有しているてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基が好ましく、なかでも(1)ハロゲン原子(例、塩素原子、フッ素原子)もしくは C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ)で置換されているてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル基、ナフチル基)、(2)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基(例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基)などが好ましく、特にフェニル基、ピリジル基などが好適である。

- 前記式中、 R^3 は水素原子、置換基を有しているてもよいピリジル基又は置換基を有しているてもよい芳香族炭化水素基を示す。

R^3 で示される「置換基を有しているてもよいピリジル基」の「置換基」としては、例えば前記 R^5 で示される「置換基を有しているてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

- 該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有しているてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているてもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されているてもよい。

- R^3 で示される「置換基を有しているてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、前記した R^2 で示される「置換基を有しているてもよい芳香族基」の「芳香族炭化水素基」と同様のもの等が挙げられ、好ましくは例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール等、更に好ましくは C_{6-10} アリール等(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等)等である。 R^3 で示される「置換基を有しているてもよい芳

香族炭化水素基」の「置換基」としては、前記した R^2 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の置換基と同様のもの等が挙げられる。

- R^3 としては、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基が好ましく、なかでも1または2個の C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチルなど）または C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基などが好ましく、特に1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいフェニル基（例、3-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニルなど）などが好適である。

前記式中、Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を示す。

- 10 Xで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO₂が挙げられる。

Xとして好ましくは、酸化されていてもよい硫黄原子である。更に好ましくはSである。

- 前記式中、Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 （式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）を示す。

Yで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO₂が挙げられる。

- R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、なかでも、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基、特にメチルなどの C_{1-3} アルキル基が好ましい。

R^4 で示される「アシル基」としては、例えば前記 R^1 で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

- 25 Yとしては、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、式 NR^4 （式中、 R^4 は前記と同意義を示す）で表される基などが好ましく、なかでも酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、式 NR^4 （ R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基）で表される基などが好ましく、さらには酸素原子、S、SO₂、NH、N(CH₃)などが好ましく特にOまたはNHが好適である。

前記式中、Zは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。

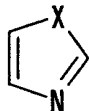
Zで表される「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えばC₁₋₁₅アルキレン基（例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等、好ましくはC₁₋₆アルキレン等）、C₂₋₁₆アルケニレン基（例えばビニレン、プロピレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等）、C₂₋₁₆アルキニレン基（エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン等）等が挙げられ、好ましくはC₁₋₁₅アルキレン基、特に好ましくはC₁₋₆アルキレン基等である。

Zで表される「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

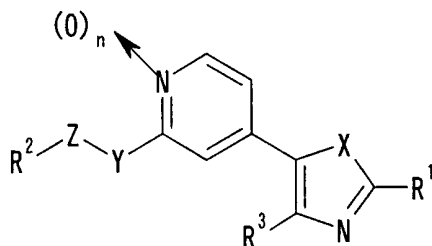
Zとしては、C₁₋₃アルキル（例、メチル）、オキソなどの置換基を有していてもよい低級アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレンなどのC₁₋₆アルキレン基、特にC₁₋₃アルキレン基）が好ましく、なかでもオキソを有していてもよいC₁₋₆アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレンなどのC₁₋₃アルキレン基、特にメチレン）が好適である。

より具体的には、Zとしては-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CO-, -CH₂CO-, -(CH₂)₂CO-, -CH(CH₃)-などが用いられ、特に-CH₂-, -CO-などが好適である。

化合物(I)中の窒素原子はN-オキシド化されていてもよい。例えば式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環の5位に置換している4-ピリジル基の構成原子としての窒素原子はN-オキシド化されていてもよく、化合物(I)としては、例えば式



〔式中、 n は0又は1を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩等が好ましい。

化合物 (I) としては、例えば、次の (A) ~ (F) に示す化合物などが好ましく用いられる。

- (A) R^1 が置換基を有していてもよいアミノ基、 R^2 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、 R^3 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、 X が硫黄原子、 Y が酸素原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は前記と同意義を示す) で表される基又は (及び) Z が置換基を有していてもよい低級アルキレン基である化合物 (I)。
- (B) R^1 が (i) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの C_{1-4} アルキル基)、
- (ii) C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ)、 C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル) およびハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基) または
- (iii) 式 $-(C=O)-R^5$ [式中、 R^5 は① C_{1-6} アルキル基 (例、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)、② C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基) または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基 (例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基) を示す] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；
- R^2 がハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子) もしくは C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基、ナフチル基)、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選

ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基（例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基）；

- 5 R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）または C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（特に、フェニル基）；

Xが硫黄原子；

- Yが酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4'}$ （ $R^{4'}$ は水素原子または C_{1-6} アルキル基）で表される基（特に、酸素原子、S、 SO_2 、NH、N（ CH_3 ）など）；

Zがオキソまたは C_{1-6} アルキル（例、メチルなどの C_{1-3} アルキル）を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基（特に、 C_{1-3} アルキレン基）または結合手である化合物（I）。

- 15 (C) R^1 が式 $-(C=O)-R^{5''}$ 〔式中、 $R^{5''}$ は① C_{6-14} アリール基（例、フェニル基）または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基）を示す〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

- 20 R^2 が C_{6-14} アリール基（例、フェニル基）または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基）；

- 25 R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）または C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（特に、フェニル基）；

Xが硫黄原子；

YがO、NHまたはS；

Zが結合手またはオキソを有していてもよいC₁₋₆アルキレン基（特に、オキソを有していてもよいメチレン、エチレンなどのC₁₋₃アルキレン基）である化合物（I）。

5 (D) 実施例1～79で製造される化合物（I）。

(E) [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（実施例化合物1）、

N-[4-[2-ベンゾイルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド（実施例化合物2）、

10 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-[(3-ピリジルカルボニルアミノ)]-4-ピリジル]-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド（実施例化合物3）、

N-[4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド（実施例化合物4）、

N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド（実施例化合物5）、

N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン（実施例化合物6）、

N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド塩酸塩（実施例化合物7）、

20 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン二塩酸塩（実施例化合物8）。

(F) N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド（実施例化合物9）、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド（実施例化合物10）、

N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド（実施例化合物13）、

N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド（実施例化合物14）、

- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 1 5 - 2) 、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 1 5 - 3) 、
- 5 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 1 5 - 4) 、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 1 5 - 6) 、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 1 6 - 1) 、
- 10 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 1 6 - 2) 、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド (実施例化合物 1 6 - 3) 、
- 15 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -4-フェニルブチルアミド (実施例化合物 1 6 - 5) 、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 1 6 - 7) 、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 1 6 - 8) 、
- 20 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 1 6 - 9) 、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 1 6 - 1 0) 、
- 25 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 1 6 - 1 1) 、
- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 1 6 - 1 2) 、

- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 16-15)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物 16-16)、
- 5 N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-2)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-3)、
- 10 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-4)、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-5)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-6)、
- 15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-7)、
- N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-8)、
- 20 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-9)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-10)、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 19-17)、
- 25 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 19-18)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-

ル-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化合物 19-19)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (実施例化合物 20)、

- 5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (実施例化合物 21-1)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (実施例化合物

- 10 21-2)、

N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 21-5)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (実施例化

- 15 合物 21-6)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (実施例化合物 25-1)、

- 20 N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (実施例化合物 25-2)。

化合物 (I) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレ

- ンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。
- 5 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

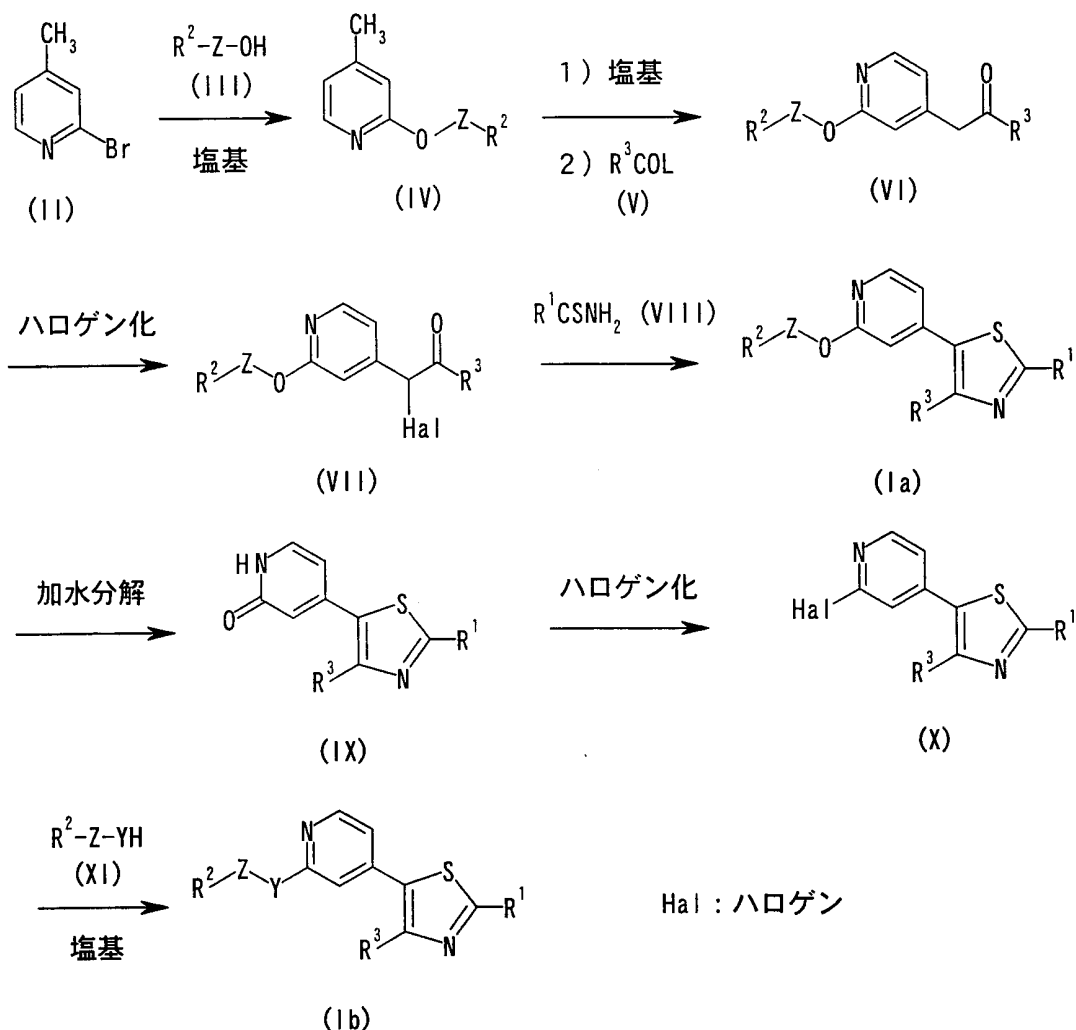
- このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。
- 10
- 15

化合物（I）の製造法について以下に述べる。化合物（Ia）、（Ib）、（Ic）又は（Id）は化合物（I）に含まれる化合物である。

化合物（I）は、下記の反応式1、2、4及び5で示される方法又はそれに準じた方法等により得られる。

- 20 以下の反応式1、2、4及び5中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（I）の塩と同様のもの等が挙げられる。

反応式1



化合物 (II)、(III)、(V)、(VIII)、(XI)、(XII)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXVI) 及び (XXVII) は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法又はこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

5 法に従って製造することもできる。

化合物 (IV) は化合物 (II) と化合物 (III) とを塩基の存在下、縮合することにより得られる。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2 モルである。

10 塩基の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機

- 塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、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類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

- 10 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約150℃である。反応時間は通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約

- 15 20時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 20 化合物(VI)は、化合物(IV)を塩基で処理した後、化合物(V)を縮合することによって得られる。

- 化合物(V)中、Lは、脱離基を示す。Lで示される「脱離基」としては、例えば①C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ等)、②ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、③N-C₆₋₁₀アリール-N-C₁₋₆アルキルアミノ(例、N-フェニル-N-メチルアミノ等)、④C₆₋₁₀アリール及び(又は)C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい3ないし7員環状アミノ(例、ピロリジノ、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等) 25 ⑤N-C₁₋₆アルキル-N-C₁₋₆アルコキシアミノ(N-メトキシ-N-メチルアミノ等)等が挙げられる。更に、Lで示される「脱離基」としては、例えばヒドロキシ、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハ

ロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

- 5 10 塩基の使用量は、化合物（IV）1モルに対し、約0.8ないし約3モル、好ましくは約1ないし約1.2モルである。

該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

- 15 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約 -78 ないし約 60°C 、好ましくは約 -78 ないし約 20°C である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5な

- 20 いし約3時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 25 化合物（VII）は、化合物（VI）をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

ハロゲン類あるいは金属ハロゲン化物の使用量は、化合物（VI）1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅(II)、塩化銅(II)等のハロゲン化銅等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(VI) 1モルに対し、約1ないし約30モル、好ましくは約1ないし約10モルである。

- 5 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-
- 10 メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化
- 15 水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(Ia)は、化合物(VII)と化合物(VIII)とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

- 25 化合物(VII)中、Halは、ハロゲン類を示す。

化合物(VIII)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式3で示される方法等により得られる。

化合物(VIII)の使用量は、化合物(VII) 1モルに対し、約0.5ないし約

3 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (VII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -5 ないし約 200 °C、好ましくは約 5 ないし約 150 °C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (IX) は、化合物 (Ia) を酸で処理することにより得られる。

酸の使用量は、化合物 (Ia) 1 モルに対し、約 1 ないし約 100 モル、好ましくは約 1 ないし約 30 モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類が用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒存在下にて行う。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、水とアミド類との混合物、水とアルコール類との混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約 20 ないし約 200 °C、好ましくは約 60 ないし約 150 °C である。

0℃である。反応時間は、通常約30分ないし約72時間、好ましくは約1ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロ

5 マトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(X)は、化合物(IX)をハロゲン化剤で処理することにより得られる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(IX)1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

10 該「ハロゲン化剤」としては、塩化チオニル、五塩化リンやオキシ塩化リン等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混

15 合物等が用いられる。

反応温度は、約-20ないし150℃、好ましくは約0ないし100℃である。反応時間は、通常5分ないし24時間、好ましくは10分ないし5時間である。

20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(Ib)は、化合物(X)と化合物(XI)を縮合することによって得られる。本反応は所望により塩基の存在下で行う。

25 塩基の使用量は、化合物(X)1モルに対し、約0.8ないし約30モル、好ましくは約1ないし約10モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリ

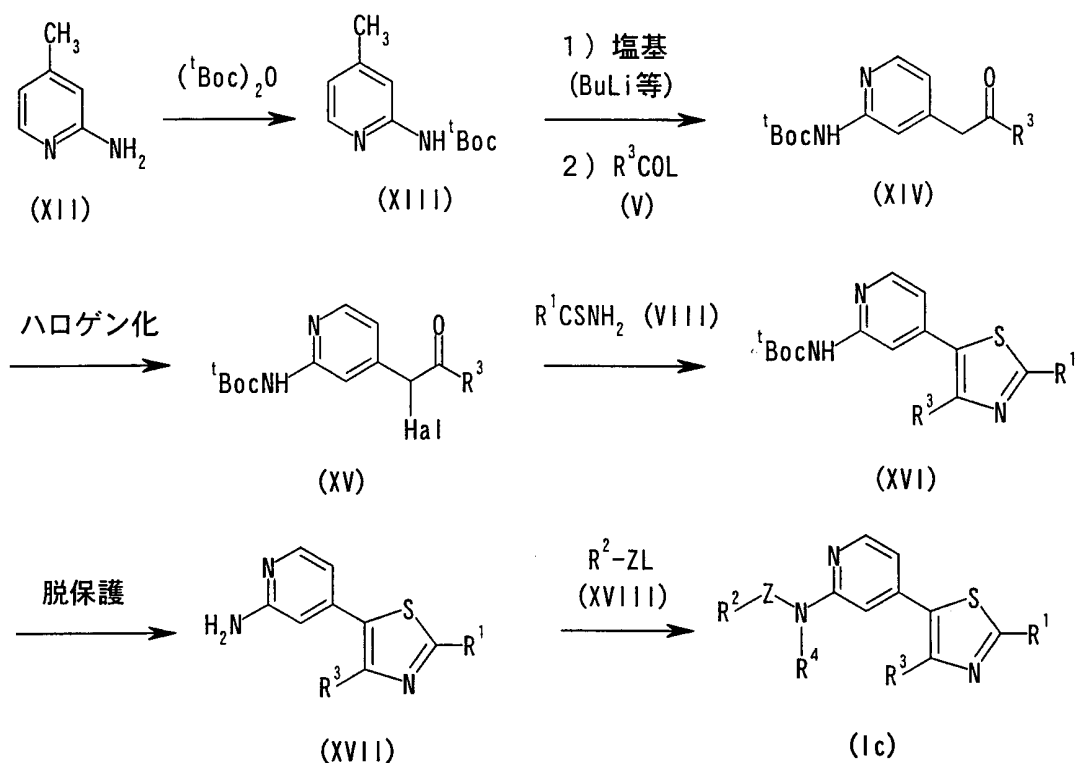
- ジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-78ないし約200℃、好ましくは約室温ないし約170℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約24時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

反応式2



L : 脱離基

^tBoc : t-ブトキシカルボニル

Bu : ブチル

化合物(XIII)は化合物(XII)からシンセシス (Synthesis), 877-882
 頁, 1996年あるいはジャーナル オブ オーガニック ケミストリー

5 (Journal of Organic Chemistry), 61巻, 4810-4811頁, 1996
 年に記載の方法等により得られる。

化合物(XIV)は、化合物(XIII)を塩基で処理した後、化合物(V)を縮合
 することによって得られる。

10 塩基の使用量は、化合物(XIII)1モルに対し、約0.8ないし約5モル、
 好ましくは約2ないし約2.5モルである。

該「塩基」としては、例えばn-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類や
 ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジ
 シラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

15 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素

類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約 -78 ないし約 60°C 、好ましくは約 -78 ないし約 20°C である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約3時間である。

5

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(XV)は、化合物(XIV)をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物(XIV) 1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

15 該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅(II)、塩化銅(II)等のハロゲン化銅が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(XIV) 1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

20 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチル
25 モルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら

二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -20 ないし約 150°C 、好ましくは約 0 ないし約 100°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

- 5 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XVI) は、化合物 (XV) と化合物 (VIII) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

- 10 化合物 (XV) 中、Hal は、ハロゲン類を示す。

化合物 (VIII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式 3 で示される方法等により得られる。

- 15 化合物 (VIII) の使用量は、化合物 (XV) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XV) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

- 20 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

- 25 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -5 ないし約 200°C 、好ましくは約 5 ないし約 150°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約

30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 5 化合物 (XVII) は、化合物 (XVI) を酸又は塩基を用いて脱保護することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物 (XVI) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

- 10 該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 15 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

- 20 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 200℃、好ましくは約 20 ないし約 120℃である。

- 25 化合物 (Ic) は、化合物 (XVII) と化合物 (XVIII) とを所望により塩基の存在下縮合することによって得られる。

化合物 (XVIII) の使用量は、化合物 (XVII) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XVII) 1 モルに対し、約 0.1 ないし約 3 モル、

好ましくは約0.3ないし約1.2モルである。

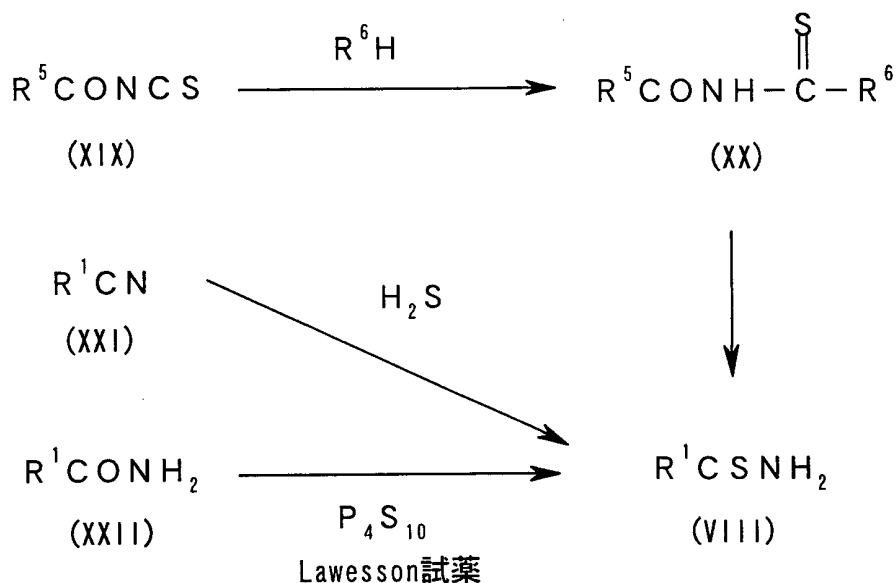
- 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 反応温度は、通常約-78ないし約100℃、好ましくは約-78ないし約70℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約20時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。この後、所望により、アルキル化、アシル化等を行うことによりR⁴が、水素原子以外の化合物を合成することもできる。

反応式3



化合物 (XX) は、化合物 (XIX) と式 R^6H で表されるアミン類とを縮合することにより得られる。

R^6 は、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよいアミノ」を示す。

- 5 化合物 (XIX) 中、 R^5 は、アルコキシを示す。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ等が挙げられる。

該「アミン類」の使用量は、化合物 (XIX) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

- 10 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 15 反応温度は、約 -5 ないし約 200°C 、好ましくは約 5 ないし約 120°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 20 化合物 (VIII) は、化合物 (XX) を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物 (XX) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 200℃、好ましくは約 20 ないし約 120℃である。

化合物 (VIII) は、化合物 (XXI) を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。

硫化水素の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 1 モルないし約 30 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、を約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、アンモニア等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 5 本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約 -20 ないし約 80°C 、好ましくは約 -10 ないし約 30°C である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロ

- 10 マトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII)は、化合物(XXII)を五硫化リン又はローソン(Lawesson)試薬で処理することによっても得られる。

五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物(XXII)1モルに対して、約0.5ないし約10モル、好ましくは約0.5ないし約3モルである。

- 15 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20 反応時間は、通常10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 150°C 、好ましくは約 20 ないし約 120°C である。

生成物(VIII)は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 25 化合物(I) (化合物(Ia), (Ib), (Ic)を含む)がアシルアミノ体である場合は、対応するアミン体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。

例えば、化合物(I)中、 R^1 が置換基を有していてもよいアシルアミノである化合物は、対応する2-チアゾールアミンとアシル化剤とを、所望により塩

基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。

アシル化剤の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン
5 酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が
挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルア
10 ミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カン
ファースルホン酸等が挙げられる。

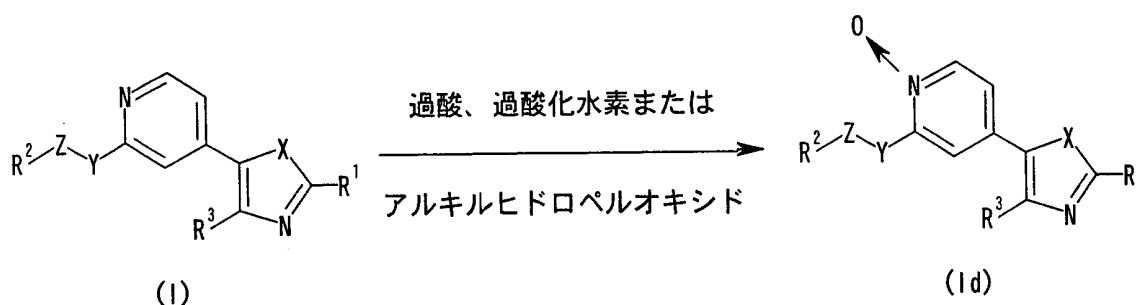
本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳
15 香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニト
リル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用
いられる。

反応温度は約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃で
ある。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約
20 5 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもでき
るが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロ
マトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Id) は、反応式 4 で示される方法又はそれに準じた方法によっても
25 得られる。

反応式 4



化合物 (Id) は化合物 (I) を有機過酸で処理することにより得られる。

有機過酸の使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

- 5 該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミ

- 10 ド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -20°C ないし約 130°C 、好ましくは約 0°C ないし約 100°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 12 時間である。

- 15 また、化合物 (Id) は、化合物 (I) を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

- 20 該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し約 0.1 ないし約 30 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 5 モルである。

- 25 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類等が挙

げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

- 5 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム (V_2O_5)、四酸化オスミウム (OsO_4)、酸化タングステン (WO_3)、酸化モリブデン (MoO_3)、二酸化セレン (SeO_2)、酸化クロム (CrO_3) 等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化

- 10 水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

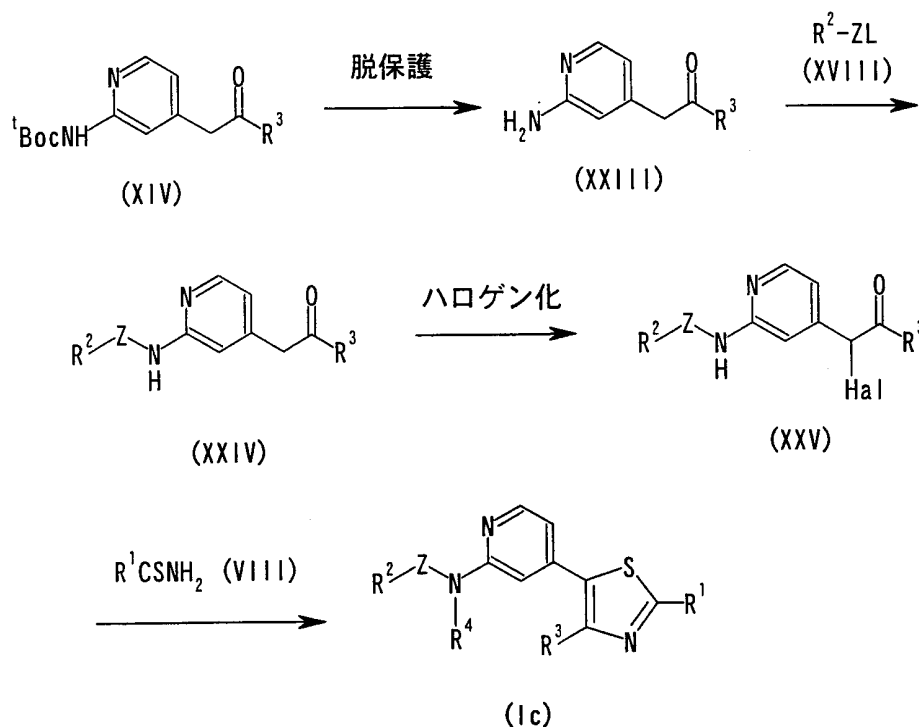
反応温度は、約 $-20^{\circ}C$ ないし約 $130^{\circ}C$ 、好ましくは約 $0^{\circ}C$ ないし約 $100^{\circ}C$ である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5

- 15 ないし約 12 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、化合物 (Ic) は、以下の反応式 5 に示す方法によっても得られる。

- 20 反応式 5



化合物 (XXIII) は、化合物 (XIV) を酸又は塩基を用いて脱保護することにより得られる。

- 酸及び塩基の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 10 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

- 15 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約200℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

5 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXIV) は、化合物 (XXIII) と化合物 (XVIII) とを所望により塩基の存在下縮合することによって得られる。

10 化合物 (XVIII) の使用量は、化合物 (XXIII) 1 モルに対し、約0.8ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXIII) 1 モルに対し、約0.1ないし約3モル、好ましくは約0.3ないし約1.2モルである。

15 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、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類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド
20 類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素
25 類、芳香族炭化水素類、エーテル類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-78ないし約100℃、好ましくは約-78ないし約70℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約20時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 5 化合物 (XXV) は化合物 (XXIV) をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物 (XXIV) 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

- 10 該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅 (II)、塩化銅 (II) 等のハロゲン化銅が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (XXIV) 1 モルに対し、約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

- 15 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸アトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチル
- 20 モルホリン等の第 3 級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら

25 二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもでき

るが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ic) は、化合物 (XXV) と化合物 (VIII) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

- 5 化合物 (XXV) 中、Hal は、ハロゲン類を示す。

化合物 (VIII) の使用量は、化合物 (XXV) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3.0 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXV) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

- 10 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。
- 15

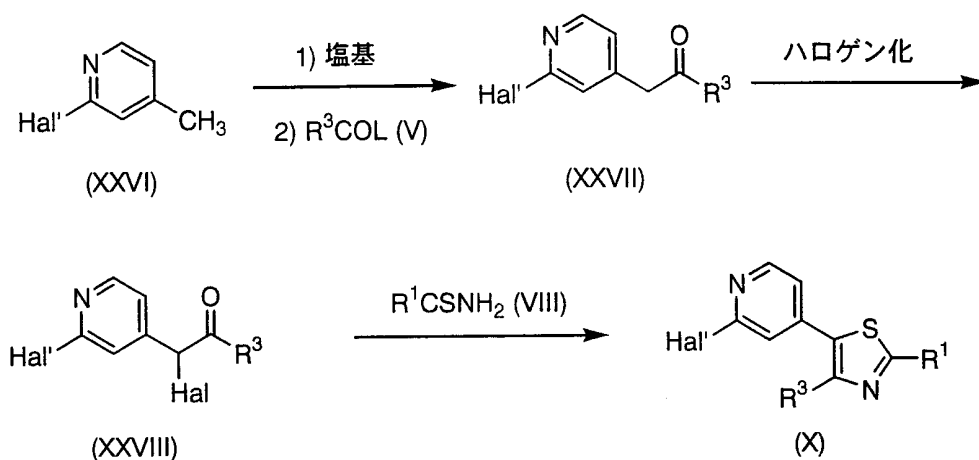
本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20 反応温度は、約 -5 ないし約 200 °C、好ましくは約 5 ないし約 150 °C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。この後、所望により、アルキル化、アシル化等を行うことにより R⁴ が水素原子以外の化合物を合成することもできる。

25

反応式 6



Hal, Hal' : ハロゲン

化合物 (XXVII) は、化合物 (XXVI) を塩基で処理した後、化合物 (V) を縮合することによって得られる。

- 5 化合物 (XXVI) 中、Hal' は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子を示す。

塩基の使用量は、化合物 (XXVI) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.2 モルである。

- 10 該「塩基」としては、例えば n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類やナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 15 反応温度は、通常約 -78 ないし約 60℃、好ましくは約 -78 ないし約 20℃ である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 3 時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXVIII) は、化合物 (XXVII) をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

- 化合物 (XXVII) 中、Hal' は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子を示す。
- 5

ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物 (XXVII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

- 該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅 (II)、塩化銅 (II) 等のハロゲン化銅が挙げられる。
- 10

塩基の使用量は、化合物 (XXVII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

- 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類等が挙げられる。
- 15

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。
- 20

- 反応温度は、約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。
- 25

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロ

マトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XXVIII) と化合物 (VIII) とを縮合することによっても得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

- 化合物 (XXVIII) 中、Hal、Hal' は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子を示す。
- 5

化合物 (VIII) の使用量は、化合物 (XXVIII) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXVIII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

- 10 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチル
- 15 モルホリン等の第 3 級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20 反応温度は、約 -5 ないし約 200℃、好ましくは約 5 ないし約 150℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。
- 25

前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

- アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。
- 5 カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。
- 15 ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。
- 20 また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いら

れ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

- 5 いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物（I）を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

- 10 前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

- 15 前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

- 20 前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

- 25 前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル

等が挙げられる。

前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩
5 に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

化合物（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）又は（Id）が、コンフィギュレーショナ
10 ル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）又は（Id）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

15 化合物（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）又は（Id）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）又は（Id）は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物（I）は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S ）等で標識されていてもよい。
20

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラ
25 ッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物

等) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 又は (Id) に変化するものであってもよい。

本発明化合物 (I) は、アデノシン受容体、特に A_3 受容体に対して高い親和性を示し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として有用である。

化合物 (I) を含有してなる本発明医薬組成物は、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等) に対して、優れたアデノシン A_3 受容体拮抗作用を示し、(経口) 吸収性、(代謝) 安定性等にも優れるため、アデノシン A_3 受容体関連疾患、例えば喘息、アレルギー疾患、炎症、アジソン病 (Addison's disease)、自己免疫性溶血性貧血、クローン病 (Crohn's disease)、乾せん、リウマチ、中枢神経疾患 (例えば、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等)、神経変性疾患 (例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS))、糖尿病等の予防治療剤として用いることができる。好ましくは、中枢神経疾患、喘息、アレルギー疾患等の予防治療剤である。

本発明化合物（I）は、また優れた p 3 8 M A P キナーゼ阻害作用、T N F - α 阻害作用（T N F - α 産生阻害作用、T N F - α 作用阻害作用）を示し、この作用に基づく安全な医薬品としても有用である。

例えば、化合物（I）を含有してなる本発明医薬組成物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、p 3 8 M A P キナーゼ関連疾患や T N F - α 関連疾患、例えば関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎）、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群）、炎症性腸疾患（例、クローン病、潰瘍性大腸炎）、炎症性肺疾患（例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核）、あるいは悪液質（例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群（エイズ）による悪液質）、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染（例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染）、アトピー性皮膚炎、全身性エリスマトーデス、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、移植、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等の予防治療剤としても用いることができる。好ましくは、リウマチ等の予防治療剤として用いられる。

化合物（I）を含有してなる本発明製剤は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、化合物（I）をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物（I）の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし約 100 重量%である。

25 該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、アデノシン A₃ 受容体拮抗剤として、例えば喘息の患者（体重約 60 kg）に対し、経口剤として、1 日当たり、有効成分（化合物（I））として約 0.1 ないし約 30 mg/kg 体重、好ましくは約 1 ないし 20 mg/kg 体重を、1 日 1 ないし数回に分けて投与すればよい。

本発明の製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。

- 5 更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

- 10 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

- 15 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

- 20 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

- 25 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げら

れる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液
5 等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

10 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。
15

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。

「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率はmol/mol%を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- 20 s: シングレット (singlet)
d: ダブルレット (doublet)
t: トリプレット (triplet)
q: カルテット (quartet)
dd: ダブルダブルレット (double doublet)
25 ddd: ダブルダブルダブルレット (double double doublet)
dt: ダブルトリプレット (double triplet)
br: ブロード (broad)
J: カップリング定数 (coupling constant)
Hz: ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴

Me: メチル

実施例

5 参考例 1 2-フェニルメチルオキシ-4-メチルピリジン

水素化ナトリウム (60%パラフィン分散物, 5.0 g, 120 mmol) をヘキサン (5 mL) で 2 回洗浄し、テトラヒドロフラン (200 mL) に懸濁した。この懸濁液にベンジルアルコール (14 g, 120 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を 0℃で滴下し、室温に昇温して 15 分間かき混ぜた。この溶液に 2-ブロモ-4-メチルピリジン (19.5 mL, 110 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加え、14 時間加熱還流させた。反応混合物に水 (200 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物を減圧下で蒸留し、表題化合物 13 g (67 mmol, 収率 67 %) を得た。

沸点 116-118℃ (400 Pa)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.29-7.50 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$).

参考例 2 N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

3,5-ジメチル安息香酸 (25 g, 0.17 mol) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.1 mL) を 0℃で塩化チオニル (50 mL) に加えた。混合物を 2 時間加熱還流させた。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去し、残さにトルエン (50 mL) を加えた。トルエンを減圧下で留去し、油状の 3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを得た。プロピレンイミン (14 mL, 0.18 mol) のテトラヒドロフラン (160 mL) 溶液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液 (180 mL) に加えた。この混合物に 0℃で 3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを滴下した。滴下終了後、さらに 30 分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 31 g (0.16 mol, 収率 99%) を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 2.13 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 2.37 (6H, s), 2.47-2.62 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.64 (2H, s).

参考例 3 1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジ
ル)エタノン

- ジイソプロピルアミン (9.6 mL, 69 mmol) の無水テトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を -50℃ に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン
5 溶液 (43 mL, 69 mmol) を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 2-
フェニルメチルオキシ-4-メチルピリジン (12 g, 62 mmol) の無水テトラヒド
ロフラン (12 mL) 溶液を -30℃ で滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-(3, 5-ジ
メチルベンゾイル)プロピレンイミン (12 g, 62 mmol) の無水テトラヒドロフ
ラン (12 mL) 溶液を -30℃ で滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2
10 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (60 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽
出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さ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、5:1) で精製し、表題化合物 9.1 g (27 mmol, 収
率 44 %) を得た。

油状物。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.37 (6H, s), 4.20 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.72 (1H,
s), 6.81 (1H, d, J=5.1Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.49 (5H, m), 7.59 (2H, s),
8.12 (1H, d, J=5.1Hz).

参考例 4 2-ブロモ-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルメチルオキシ-
4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 20 1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)エタノ
ン (3.3 g, 10 mmol) を酢酸 (10 mL) に溶かし、臭素 (0.51 mL, 10 mmol) を
加えて室温で 30 分かき混ぜた。析出した粗結晶を濾取し、ジエチルエーテルで
洗浄し表題化合物 4.8 g (9.8 mmol, 収率 98%) を得た。

融点 88-90℃。

- 25 参考例 5 N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン (25 mL, 0.36 mol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を
2N-水酸化ナトリウム水溶液 (180 mL) に加えた。この混合物に 0℃ で 4-メトキシ
ベンゾイルクロリド (51 g, 0.30 mol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴
下した。滴下終了後、さらに 30 分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出

した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 49 g (0.26 mol, 収率 86 %) を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.6 Hz), 2.11 (1H, d, J= 3.0 Hz),
5 2.51-2.57 (2H, m), 3.87 (3H, s), 6.94 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J= 8.8 Hz).

参考例 6 1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン(20 g, 97 mmol)の無水
10 テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(140 mL, 0.22 mol)を滴下した。滴下終了後室温で30分間かき混ぜた後、-78℃に冷却した。N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン(25 g, 0.13 mol)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)及びジイソプロ
15 ピルエーテル(300 mL)を加え、得られた粗結晶を濾取した。この粗結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物 23 g (67 mmol, 収率 69 %)を得た。

融点 187-190 °C。

参考例 7 4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]
20 -2-ピリジルアミン

1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン(4.5 g, 13 mmol)の酢酸(100 mL)溶液に臭素(0.68 mL, 13 mmol)を加え、混合物を室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残さをアセトニトリル(40 mL)に溶かし、その溶液にチオ尿素(1.1 g, 14 mmol)、ト
25 リエチルアミン(1.9 mL, 14 mmol)を加え、混合物を80℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、濃縮した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)を加え、得られた固体を濾取し、水洗した。この固体に2N-塩酸(35 mL)を加え、混合物を100℃で45分間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、8N-水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)及び飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えた。得られた粗結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 2.7 g (9.1 mmol, 収率 69 %) を得た。

融点 251-254 °C。

5 参考例 8 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン

1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン (6.1 g, 18 mmol) に 2N-塩酸 (30 mL) を加え、混合物を 100°C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、8N-水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。得られた粗結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶を

10 テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物 4.0 g (16 mmol, 収率 92 %) を得た。

融点 170 - 174 °C。

参考例 9 2-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン

15 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン (3.8 g, 16 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (80 mL) 溶液に、ベンゾイルクロリド (4.4 g, 31 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.57 g, 4.7 mmol) を加え、混合物を 70°C で 12 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、水 (50 mL) を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。残さをテトラヒドロフラン (80 mL) とメタノール (20 mL) の混合溶媒に溶かし、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えた。混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水 (100 mL) を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶すること

20

25 により表題化合物 3.1 g (8.9 mmol, 収率 57 %) を得た。

融点 136 - 139 °C。

参考例 10 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン (17 g, 82 mmol) の

- 無水テトラヒドロフラン (250 mL) 溶液を -78°C に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (120 mL, 0.19 mol) を滴下した。滴下終了後 0°C で 30 分間かき混ぜた後、 -78°C に冷却した。N-(3, 5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン (21 g, 0.11 mol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。残さをテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物 13 g (37 mmol, 収率 46 %) を得た。

融点 $133 - 136^{\circ}\text{C}$ 。

- 10 参考例 1 1 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3, 5-ジメチルフェニル) エタノン 1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル) エタノン (12 g, 36 mmol) に 2N-塩酸 (50 mL) を加え、混合物を 100°C で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、8N-水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。残さを酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 6.8 g (28 mmol, 収率 77 %) を得た。

融点 $123 - 126^{\circ}\text{C}$ 。

参考例 1 2 2-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-1-(3, 5-ジメチルフェニル) エタノン

- 20 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3, 5-ジメチルフェニル) エタノン (6.4 g, 27 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (100 mL) 溶液に、ベンゾイルクロリド (7.5 g, 53 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1.0 g, 8.3 mmol) を加え、混合物を 70°C で 12 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、水 (50 mL) を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。残さをテトラヒドロフラン (150 mL) とメタノール (40 mL) の混合溶媒に溶かし、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えた。混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水 (100 mL) を加え、2N-塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、

濃縮した。残さ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、2:1）で精製し、表題化合物 6.4 g (19 mmol, 収率 70 %) を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (6H, s), 4.33 (2H, s), 6.98-7.01 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.45-7.58 (3H, m), 7.63 (2H, s), 7.89-7.94 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.71 (1H, br) .

参考例 1 3

参考例 5 に準じ、4-メトキシベンゾイルクロリドの代わりに、3-メチルベンゾイルクロリドおよび 3-メトキシベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 1 3-1 および 1 3-2 を合成した。

参考例化合物 1 3-1 : N- (3-メチルベンゾイル) プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.14 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例化合物 1 3-2 : N- (3-メトキシベンゾイル) プロピレンイミン
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 2.14 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd, $J=8.4, 2.6, 1.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=8.4, 7.3$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=2.6, 1.5$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J=7.3, 1.5, 1.1$ Hz).

参考例 1 4

参考例 6 に準じ、N- (4-メトキシベンゾイル) プロピレンイミンの代わりに、N- (3-メチルベンゾイル) プロピレンイミンを用いて、下記の参考例化合物 1 4 を合成した。

参考例化合物 1 4 : 2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノン

融点 144-146°C。

参考例 1 5 4- (メチルチオ) チオベンズアミド

4-メチルチオベンゾニトリル (12 g) を 4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (130

mL) に溶かした。この溶液にジチオリン酸 0,0-ジエチル (15 mL) を加え、混合物を室温で 22 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。不溶物を濾過した後、濾液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さを酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 10 g (収

5 率 67 %) を得た。

融点 176-178 °C。

参考例 16

参考例 15 に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、4-フルオロベンゾニトリル、2-クロロベンゾニトリル、ブチロニトリルおよびバレロニトリルをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 16-1 ~ 16-4 を合成した。

参考例化合物 16-1 : 4-フルオロチオベンズアミド

融点 156-157°C。

参考例化合物 16-2 : 2-クロロチオベンズアミド

融点 58-59°C。

15 参考例化合物 16-3 : チオブチルアミド

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s)。

参考例化合物 16-4 : チオバレルアミド

20 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s)。

参考例 17 4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

25 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン (6.0 g, 18 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に臭素 (1.0 mL, 18 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残さを N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶かし、その溶液にチオアセトアミド (1.4 g, 19 mmol) を加え、混合物を室温で 20 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和炭

- 酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去した。得られた固体に 2N-塩酸 (30 mL) を加え、混合物を 100℃ で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗いした。この抽出液を乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して表題化合物 2.8 g (収率 54 %) を得た。
- 5

融点 152-153℃。

参考例 18

- 10 参考例 17 に準じ、チオアセトアミドの代わりに、チオプロピオンアミドおよび 4- (メチルチオ) チオベンズアミドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 18-1 および 18-2 を合成した。

参考例化合物 18-1 : 4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン

- 15 融点 144-146℃。

参考例化合物 18-2 : 4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン

融点 181-183℃。

参考例 19

- 20 参考例 17 に準じ、2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノンの代わりに、1- (4-メトキシフェニル) -2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル) エタノンを用いて、下記の参考例化合物 19 を合成した。

- 25 参考例化合物 19 : 4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン

融点 140-141℃。

参考例 20

参考例 8 に準じ、1- (4-メトキシフェニル) -2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル) エタノンの代わりに、2- (2-tert-ブトキシカルボニル

アミノ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノンを用いて、下記の参考例化合物 20 を合成した。

参考例化合物 20 : 2- (2-アミノ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノン

5 融点 119-120℃。

参考例 21 2- (2-アミノ-4-ピリジル) -2-ブロモ-1- (3-メチルフェニル) エタノン臭化水素酸塩

2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノン (20 g, 61 mmol) の酢酸 (60 mL) 溶液に臭素 (3.2 mL, 62 mol) を
10 加え、混合物を 80℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、得られた固体をろ取して表題化合物 19 g (収率 81 %) を得た。

融点 182-185℃。

参考例 22

参考例 9 に準じ、2- (2-アミノ-4-ピリジル) -1- (4-メトキシフェニル) エ
15 タノンの代わりに、2- (2-アミノ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノンを用いて、下記の参考例化合物 22 を合成した。

参考例化合物 22 : N- [4- [2- (3-メチルフェニル) -2-オキシエチル] -2-ピリジル] ベンズアミド

融点 67-69℃。

20 参考例 23 4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジリアミン

2- (2-アミノ-4-ピリジル) -2-ブロモ-1- (3-メチルフェニル) エタノン臭化水素酸塩 (5.0 g, 13 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶かし、その溶液に 4-フルオロチオベンズアミド (2.1 g, 13 mmol) を加え、混合物を
25 室温で 16 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去した。残さをエタノールから再結晶することにより表題化合物 3.9 g (11 mmol, 収率 83 %) を得た。

融点 160-162℃。

参考例 2 4

参考例 2 3 に準じ、4-フルオロチオベンズアミドの代わりに、2-クロロチオベンズアミド、チオブチルアミドおよびチオバレルアミドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 2 4 - 1 ~ 2 4 - 3 を合成した。

- 5 参考例化合物 2 4 - 1 : 4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン

融点 175-177°C。

参考例化合物 2 4 - 2 : 4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン

- 10 融点 113-115°C。

参考例化合物 2 4 - 3 : 4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン

油状物。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.39-1.59 (2H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.04 (2H, t, J= 7.4 Hz), 4.14 (2H, br s), 6.44 (1H, s), 6.56 (1H, dd, J= 5.1, 1.5 Hz), 7.09-7.26 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.96 (1H, d, J= 5.4 Hz).

参考例 2 5 2-フルオロ-4-メチルピリジン

- 20 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33 巻, 1667-1675 頁, 1990 年に記載の方法に準じて合成した。

沸点 82-86°C (10kPa)。

- 25 参考例 2 6 2- (2-フルオロ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノールアルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (44 mL, 0.31 mol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を-78°C に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (190 mL, 0.31 mol) を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 2-フルオロ-4-メチルピリジン (34.5 g, 0.31 mol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を加えた。反応混合物を-10°C で 30 分間かき混ぜた。反応溶液を-78°C に冷却し N- (3-メチルベンゾイル) プロピレンイミ

ン (52 g, 0.30 mol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物 35 g (収率 52 %) を得た。

5 融点 66-67°C。

参考例 27

参考例 26 に準じ、N- (3-メチルベンゾイル) プロピレンイミンの代わりに、N- (3-メトキシベンゾイル) プロピレンイミンを用いて、下記の参考例化合物 27 を合成した。

10 参考例化合物 27 : 2- (2-フルオロ-4-ピリジル) -1- (3-メトキシフェニル) エタノン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.03-7.19 (2H, m), 7.31-7.59 (3H, m), 8.18 (1H, d, J= 5.6 Hz).

15 参考例 28 [5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル]アミン

2- (2-フルオロ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノン (8.5 g, 37 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に臭素 (1.9 mL, 37 mmol) を加え、1 時間室温でかき混ぜた。反応混合物を濃縮した。この残さとチオ尿素 (3.0 g, 40 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 混合物にトリエチルアミン (5.2 mL, 37 mmol) を加え、80°C で2時間かき混ぜた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 3.7 g (収率 35 %) を得た。

25 融点 214-218°C。

参考例 29

参考例 28 に準じ、2- (2-フルオロ-4-ピリジル) -1- (3-メチルフェニル) エタノンの代わりに、2- (2-フルオロ-4-ピリジル) -1- (3-メトキシフェニル) エタノンを用いて、下記の参考例化合物 29 を合成した。

参考例化合物 29 : [5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 190-191℃。

参考例 30 5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール

2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(12 g, 53 mmol)の酢酸(90 mL)溶液に臭素(2.7 mL, 52 mmol)を加え、2時間室温でかき混ぜた。反応混合物を濃縮した。この残さをN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)に溶かし、4-(メチルチオ)チオベンズアミド(9.6 g, 52 mmol)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さ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、4:1)で精製して表題化合物 4.7 g(収率 23%)を得た。

融点 97-100℃。

参考例 31 5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール(2.7 g, 6.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)溶液にm-クロロ過安息香酸(3.3 g, 14 mmol)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に8N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、得られた固体をろ取した。この固体をエタノールから再結晶することにより表題化合物 2.5 g(収率 85%)を得た。

融点 196-199℃。

実施例 1 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(4.8 g, 9.8 mmol)とチオ尿素(0.77 g, 11 mmol)のアセトニトリル(40 mL)溶液に、トリエチルアミン(1.4 mL, 10 mmol)を滴下し、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナト

リウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 2.0 g (5.2 mmol, 収率 53%) を得た。

融点 141-143°C。

- 5 実施例2 N-[4-[2-ベンゾイルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン (0.42 g, 1.4 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾイルクロリド (0.59 g, 4.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.4 mmol) を加え、混合物を 70°C で 19 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えた。得られた粗結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 0.26 g (0.51 mmol, 収率 37%) を得た。

融点 230-233 °C。

- 15 実施例3 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-[(3-ピリジルカルボニルアミノ)]-4-ピリジル]-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン (0.41 g, 1.4 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、ニコチン酸クロリド塩酸塩 (0.72 g, 4.1 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.4 mmol) を加え、混合物を 70°C で 19 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えた。得られた粗結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 0.23 g (0.44 mmol, 収率 33%) を得た。

融点 229-232 °C。

- 25 実施例4 N-[4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

2-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン (0.72 g, 2.1 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液に臭素 (0.11 mL, 2.1 mmol) を 0°C で加え、混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残さをア

- セトニトリル (20 mL) に溶かし、その溶液にチオ尿素 (0.17 g, 2.2 mmol)、トリエチルアミン (0.35 mL, 2.5 mmol) を加え、混合物を 80℃ で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、得られた固体を濾取し、水洗した。得られた粗結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 0.17 g (0.43 mmol, 収率 21 %) を得た。

融点 221 - 224 °C。

実施例 5 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド

- 10 2-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル) エタノン (6.4 g, 19 mmol) の酢酸 (80 mL) 溶液に臭素 (1.0 mL, 19 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残さをアセトニトリル (100 mL) に溶かし、その溶液にチオ尿素 (1.5 g, 19 mmol)、トリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol) を加え、混合物を 80℃ で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、得られた固体を濾取し、水洗した。得られた粗結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 5.0 g (13 mmol, 収率 68 %) を得た。

融点 120 - 123 °C。

- 20 実施例 6 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンジルアミン

- 塩化アルミニウム (0.55g, 4.1mmol) の無水テトラヒドロフラン (30mL) の懸濁液に、水素化アルミニウムリチウム (0.16 g, 4.1 mmol) を加え、15 分間室温でかき混ぜた。その溶液に N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (0.40 g, 1.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物 0.20 g (0.51 mmol, 収

率 51 %) を得た。

融点 99 - 102 °C。

実施例 7 N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド塩酸塩

- 5 N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (0.45 g, 1.1 mmol) のメタノール (30 mL) 懸濁液に、10%塩化水素のメタノール溶液 (10 mL) を加え、混合物を室温で 30 分間かき混ぜた。溶媒を留去して残さをメタノールから再結晶することにより表題化合物 0.36 g (0.83 mmol, 収率 73 %) を得た。

- 10 融点 202 - 207 °C。

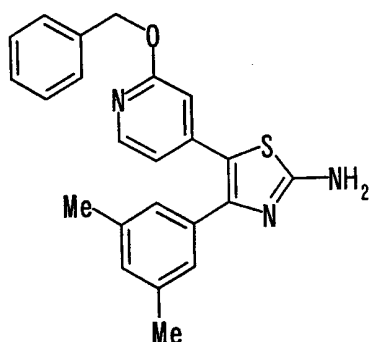
実施例 8 N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンジルアミン二塩酸塩

- 15 N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンジルアミン (0.80 g, 2.1 mmol) のメタノール (50 mL) 懸濁液に、10%塩化水素のメタノール溶液 (10 mL) を加え、混合物を室温で 5 時間かき混ぜた。溶媒を留去して残さをメタノール-酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 0.73 g (1.6 mmol, 収率 76 %) を得た。

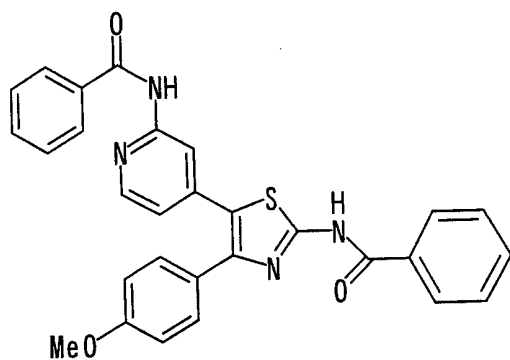
融点 161 - 163 °C。

実施例 1 ないし 6 で得られた化合物の構造式を以下に示す。

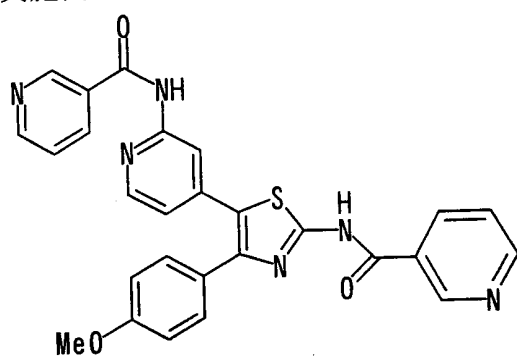
20 実施例 1



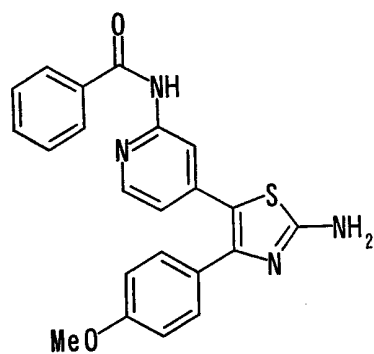
实施例 2



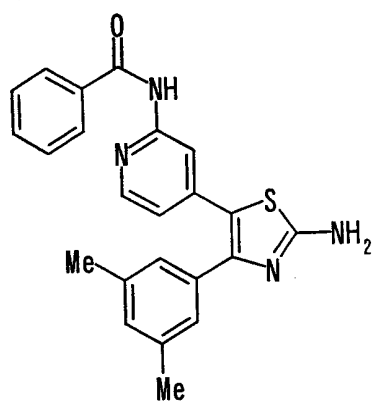
实施例 3



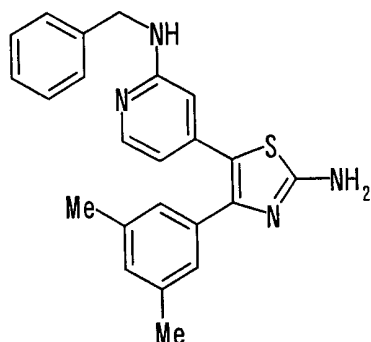
5 实施例 4



实施例 5



実施例 6



実施例 9 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド

- 5 N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (0.96 g, 2.4 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.26 mL, 3.7 mmol) 、4-ジメチルアミノピリジン (0.09 g, 0.76 mmol) を加え、混合物を 70℃で 16 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えた。得られた粗結晶をろ取し、水洗した。この粗結晶を酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 0.32 g (収率 30 %) を得た。

融点 238-241 °C。

実施例 10

- 15 実施例 9 に準じ、N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミドの代わりに、N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジルアミンを用いて、下記の実施例化合物 10 を合成した。

実施例化合物 10 : N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド

- 20 融点 217-219℃。

実施例 11

実施例 4 に準じ、チオ尿素の代わりに、N-メチルチオ尿素を用いて、下記の実施例化合物 11 を合成した。

実施例化合物 11 : N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチルアミノ-1, 3-

チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

融点 237-241℃。

実施例 1 2

5 実施例 4 に準じ、2- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -1- (4-メトキシフェニル) エタノンの代わりに、N- [4- [2- (3-メチルフェニル) -2-オキシエチル] -2-ピリジル] ベンズアミドを用いて、下記の実施例化合物 1 2 を合成した。

実施例化合物 1 2 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

融点 216-217℃。

10 実施例 1 3 N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

2- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -1- (4-メトキシフェニル) エタノン (1.2 g, 3.4 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に臭素 (0.18 mL, 3.5 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残さを N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶かし、その溶液にチオアセトアミド (0.30 g, 19 mmol) を加え、混合物を室温で 20 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗いした。この抽出液を乾燥、濃縮した。残さ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, 1:1) で精製して表題化合物 0.68 g (収率 50 %) を得た。

融点 134-135℃。

実施例 1 4 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

25 4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジリアミン (0.81 g, 2.2 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に塩化フェニルアセチル (0.33 mL, 2.5 mmol) とトリエチルアミン (0.31 mL, 2.2 mmol) を加え、混合物を室温で 13 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗いした。この抽出液を乾燥、濃縮した。残さをシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、2：1）で精製して表題化合物 0.86 g（収率 80 %）を得た。

融点 187-190℃。

実施例 1 5

- 5 実施例 1 4 に準じ、4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミンの代わりに、4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ
- 10 ルアミン、4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミンおよび 4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミンをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物 1 5 - 1 ~ 1 5 - 6 を合成した。

- 15 実施例化合物 1 5 - 1 : N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

融点 118-120℃。

実施例化合物 1 5 - 2 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

- 20 融点 107-108℃。

実施例化合物 1 5 - 3 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

融点 109-111℃。

- 25 実施例化合物 1 5 - 4 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

融点 92-93℃。

実施例化合物 1 5 - 5 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

融点 141-142℃。

実施例化合物 15-6 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド

融点 205-206℃。

実施例 16

- 5 実施例 14 および 15 に準じ、塩化フェニルアセチルの代わりに、ベンゾイルクロリド、塩化 3-フェニルプロピオニル、塩化 3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル、塩化 3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル、塩化 4-フェニルブチリル、塩化 5-フェニルバレリル、2-チオフェンカルボニルクロリドおよび 2-ナフトイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物 16-1~16-18 を合成した。

実施例化合物 16-1 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド

融点 113-114℃。

- 15 実施例化合物 16-2 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド

融点 126-127℃。

実施例化合物 16-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド

融点 137-138℃。

- 20 実施例化合物 16-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-(4-フルオロフェニル)プロピオンアミド

融点 116-117℃。

実施例化合物 16-5 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-4-フェニルブチルアミド

- 25 融点 92-93℃。

実施例化合物 16-6 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-5-フェニルバレルアミド

融点 86-87℃。

実施例化合物 16-7 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-

チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.80-1.99 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.04 (2H, t, J= 7.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J= 5.2, 1.7 Hz), 7.15-7.63 (7H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 8.11 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.61 (1H, br s).

実施例化合物 16-8 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

融点 103-104℃。

10 実施例化合物 16-9 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.06 (2H, t, J= 7.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J= 5.0, 1.7 Hz), 7.10-7.26 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.46-7.61 (3H, m), 7.94 (2H, dd, J= 8.1, 1.5 Hz), 8.10 (1H, d, J= 5.0 Hz), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, br s).

実施例化合物 16-10 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

融点 77-78℃。

20 実施例化合物 16-11 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

融点 126-128℃。

実施例化合物 16-12 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンア

25 ミド

融点 169-171℃。

実施例化合物 16-13 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

融点 138-140℃。

実施例化合物 16-14 : N-[4-[2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド

融点 156-158℃。

- 5 実施例化合物 16-15 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド

融点 180-182℃。

実施例化合物 16-16 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオン

- 10 アミド

融点 174-175℃。

実施例化合物 16-17 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-2-チオフェンカルボキサミド

- 15 融点 145-147℃。

実施例化合物 16-18 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-2-ナフトアミド

融点 184-186℃。

実施例 17 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-メチルフェニルアセトアミド

- 20

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド (0.50 g, 1.2 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%パラフィン分散物、58 mg, 1.5 mmol) を加え、室温で1時間かき混ぜた。この反応液にヨウ化メチル (0.09 mL, 1.5 mmol) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に10%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し濃縮した。残さ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、7:1→4:1) で精製し、ヘキサンで洗浄して表題化合物 0.18 g (収率 35%) を得た。

- 25

融点 75-76℃。

実施例 18

実施例 17 に準じ、N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミドの代わりに、N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミドを用いて、下記の実施例化合物 18 を合成した。

実施例化合物 18 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.32 (3H, s), 2.51 (2H, t, J= 7.9 Hz), 2.93 (2H, t, J= 7.9 Hz), 3.10 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.22 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.03-7.29 (9H, m), 7.37 (1H, s), 8.37 (1H, d, J= 3.6 Hz).

実施例 19

実施例 6 に準じ、N- [4- [2-アミノ-4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミドの代わりに N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、N- [4- [2- (4-フルオロフェニル)

- 4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル]
- 5 -3-フェニルプロピオンアミド、N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミドおよびN- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-ナフトアミドをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物 19-1 ~ 19-20 を合成した。
- 10
- 15

実施例化合物 19-1 : N-ベンジル-N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

20 融点 132-133℃。

実施例化合物 19-2 : N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

融点 106-107℃。

25 実施例化合物 19-3 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

融点 97-98℃。

実施例化合物 19-4 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン

融点 52-53℃

実施例化合物 19-5 : N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.77-1.96 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.00 (2H, t, J= 7.7 Hz), 4.38 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.83 (1H, br t), 6.32 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J= 5.4, 1.6 Hz), 7.10-7.40 (9H, m), 8.01 (1H, d, J= 5.4 Hz).

実施例化合物 19-6 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

10 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.78-1.93 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.81 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J= 7.7 Hz), 3.42 (2H, dt, J= 6.2, 7.0 Hz), 4.52 (1H, br t), 6.30 (1H, s), 6.51 (1H, dd, J= 5.2, 1.5 Hz), 7.11-7.34 (8H, m), 7.43 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 5.2 Hz).

15 実施例化合物 19-7 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.78-1.93 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.66 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J= 7.7 Hz), 3.16 (2H, dt, J= 6.2, 7.2 Hz), 4.52 (1H, br s), 6.26 (1H, s), 6.49 (1H, dd, J= 5.2, 1.5 Hz), 7.07-7.32 (8H, m), 7.42 (1H, s), 7.98 (1H, d, J= 5.2 Hz).

実施例化合物 19-8 : N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

油状物。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.38-1.59 (2H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.02 (2H, t, J= 7.7 Hz), 4.37 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.83 (1H, t, J= 7.3 Hz), 6.31 (1H, s), 6.52 (1H, d, J= 5.5 Hz), 7.09-7.43 (9H, m), 8.00 (1H, d, J= 5.5 Hz).

実施例化合物 19-9 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チ

アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.39-1.59 (2H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.81 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.04 (2H, t, J= 7.7 Hz),
5 3.41 (2H, dt, J= 6.1, 7.0 Hz), 4.55 (1H, t, J= 6.1 Hz), 6.30 (1H, s), 6.51 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.06-7.19 (3H, m), 7.20-7.38 (5H, m), 7.43 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 5.1 Hz).

実施例化合物 19-10 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン

10 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.39-1.57 (2H, m), 1.75-1.98 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.67 (2H, t, J= 7.8 Hz), 3.04 (2H, t, J= 7.7 Hz),
3.16 (2H, dt, J= 5.9, 6.2 Hz), 4.52 (1H, t, J= 5.9 Hz), 6.26 (1H, s), 6.49 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.06-7.38 (8H, m), 7.42 (1H, s), 7.97 (1H, d, J= 5.1
15 Hz).

実施例化合物 19-11 : N-ベンジル-N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

融点 143-146°C。

実施例化合物 19-12 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル)
20 アミン

融点 97-98°C。

実施例化合物 19-13 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル)
25 アミン

融点 110-112°C。

実施例化合物 19-14 : N-ベンジル-N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

融点 84-86°C。

実施例化合物 19-15 : N-[4-[2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル)アミン

融点 113-114°C。

- 5 実施例化合物 19-16 : N-[4-[2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル)アミン

融点 101-102°C。

- 10 実施例化合物 19-17 : N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アミン

融点 134-136°C。

実施例化合物 19-18 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル)アミン

- 15 融点 137-139°C。

実施例化合物 19-19 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル)アミン

融点 106-107°C。

- 20 実施例化合物 19-20 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-ナフチルメチル)アミン

融点 144-145°C。

実施例 20

- 25 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド (0.50 g, 1.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (0.55 g, 2.2 mmol) を加

え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に8N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、得られた固体をろ取した。この固体をエタノールから再結晶することにより表題化合物 0.29 g (収率 54%) を得た。

融点 212-214℃。

5 実施例 2 1

- 実施例 2 0 に準じ、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミドの代わりに N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-チオフェンカルボキサミド、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-ナフトアミド、N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミンおよび N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-ナフチルメチル) アミンをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物 2 1 - 1 ~ 2 1 - 7 を合成した。

実施例化合物 2 1 - 1 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

融点 244-245℃。

- 25 実施例化合物 2 1 - 2 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

融点 236-237℃。

実施例化合物 2 1 - 3 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル

ホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-チオフェンカル
ボキサミド

融点 199-201℃。

- 5 実施例化合物 2 1 - 4 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル
ホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-ナフトアミド

融点 231-233℃。

実施例化合物 2 1 - 5 : N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-
メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

融点 148-150℃。

- 10 実施例化合物 2 1 - 6 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル
ホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロ
ピル) アミン

融点 167-168℃。

- 15 実施例化合物 2 1 - 7 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル
ホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-ナフチルメ
チル) アミン

融点 167-168℃。

実施例 2 2 N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-
イル] -2-ピリジル] -N-ベンジルアミン

- 20 [5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-
イル]アミン (0.29 g, 1.0 mmol) とベンジルアミン (1.2 mL, 11 mmol) の混
合物を 150℃で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出
し、抽出液を水洗いした。この抽出液を乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル, 1 : 1) で精製して表題化合
25 物 0.16 g (収率 41 %) を得た。

融点 178-179℃。

実施例 2 3

実施例 2 2 に準じ、ベンジルアミンの代わりに、4-メトキシベンジルアミン、

3-メトキシベンジルアミン、2-メトキシベンジルアミン、4-クロロベンジルアミン、3-クロロベンジルアミン、(R)-1-フェニルエチルアミン、(S)-1-フェニルエチルアミンおよびN-ベンジル-N-メチルアミンをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物23-1～23-8を合成した。

- 5 実施例化合物23-1 : N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(4-メトキシベンジル)アミン

融点 183-184℃。

実施例化合物23-2 : N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-メトキシベンジル)アミン

- 10 融点 152-154℃。

実施例化合物23-3 : N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-メトキシベンジル)アミン

融点 158-159℃。

- 15 実施例化合物23-4 : N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(4-クロロベンジル)アミン

融点 182-183℃。

実施例化合物23-5 : N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-クロロベンジル)アミン

融点 180-181℃。

- 20 実施例化合物23-6 : (R)-N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(1-フェニルエチル)アミン

融点 94-98℃。

実施例化合物23-7 : (S)-N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(1-フェニルエチル)アミン

- 25 融点 93-96℃。

実施例化合物23-8 : N-[4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-ベンジル-N-メチルアミン

融点 138-140℃。

実施例24

実施例 2 2 に準じ、[5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (3-メトキシフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の実施例化合物 2 2 を合成した。

- 5 実施例化合物 2 4 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メトキシフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジルアミン
融点 217-218℃。

実施例 2 5

- 10 実施例 2 2 に準じ、[5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾールを、ベンジルアミンの代わりに、2-フェニルエチルアミン、4-フルオロベンジルアミン、N-ベンジル-N-メチルアミン、N-メチル-2-フェニルエチルアミンおよび 2-チエニルメチルアミンをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物 2 5 - 1 ~ 2
15 5 - 5 を合成した。

実施例化合物 2 5 - 1 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

融点 174-176℃。

- 20 実施例化合物 2 5 - 2 : N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

融点 155-158℃。

- 25 実施例化合物 2 5 - 3 : N-ベンジル-N-メチル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

融点 165-166℃。

実施例化合物 2 5 - 4 : N-メチル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-

フェニルエチル) アミン

融点 116-117℃。

実施例化合物 25-5 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-チエニルメ

5 チル) アミン

融点 107-109℃。

実施例 26

4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(2-フェニルチオ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

- 10 5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール (0.40 g, 0.94 mmol) とチオフェノール (1.0 mL, 9.7 mmol) の混合物を 150℃ で 10 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗いした。この抽出液を乾燥、濃縮した。残さ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, 1 : 1) で精製して、エタノールから再結晶することにより表題化合物 0.34 g (収率 70 %) を得た。

融点 116-118℃。

実施例 27 5-(2-ベンジルチオ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-

- 20 (4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

- 水素化ナトリウム (60%パラフィン分散物, 0.13 g, 3.2 mmol) をヘキサンで 2 回洗浄した後、N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に懸濁した。この懸濁液にフェニルメタンチオール (0.35 mL, 3.0 mmol) を加え、10 分間かき混ぜた。この混合物に 5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール (0.49 g, 1.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加え、さらに 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 8N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗いした。この抽出液を乾燥、濃縮した。残さ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, 2 : 1) で精製して表題化
- 25

合物 0.48 g (収率 79 %) を得た。

融点 182-185℃。

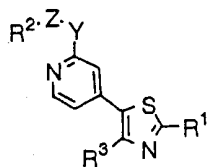
実施例 28 4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(2-フェニルスルホニル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

- 5 4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(2-フェニルチオ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール (0.48 g, 0.93 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (0.51 g, 2.4 mmol) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 8N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、得られた固体をろ取した。この固体をエタノールから再結晶することにより表
- 10 題化合物 0.42g (収率 82 %) を得た。

融点 126-128℃。

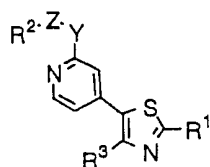
上記の実施例 9 ~ 28 で製造された化合物を表 1 ~ 表 6 に示す。

〔表 1〕



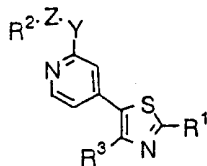
実施例化合物	R ²	Z	Y	R ¹	R ³	融点 / °C
9		-CO-	-NH-	-NHCOMe		238-241
10		-CH ₂ -	-NH-	-NHCOMe		217-219
11		-CO-	-NH-	-NHMe		237-241
12		-CO-	-NH-	-NH ₂		216-217
13		-CO-	-NH-	-Me		134-135
14		-CH ₂ CO-	-NH-			187-190
15-1		-CH ₂ CO-	-NH-	-Me		118-120
15-2		-CH ₂ CO-	-NH-	-CH ₂ Me		107-108
15-3		-CH ₂ CO-	-NH-	-(CH ₂) ₂ Me		109-111
15-4		-CH ₂ CO-	-NH-	-(CH ₂) ₃ Me		92-93
15-5		-CH ₂ CO-	-NH-			141-142
15-6		-CH ₂ CO-	-NH-			205-206
16-1		-CO-	-NH-	-CH ₂ Me		113-114
16-2		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-	-CH ₂ Me		126-127

〔表 2〕



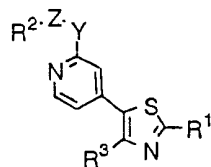
実施例化合物	R ²	Z	Y	R ¹	R ³	融点 / °C
16-3		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-	-CH ₂ Me		137-138
16-4		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-	-CH ₂ Me		116-117
16-5		-(CH ₂) ₃ CO-	-NH-	-CH ₂ Me		92-93
16-6		-(CH ₂) ₄ CO-	-NH-	-CH ₂ Me		86-87
16-7		-CO-	-NH-	-(CH ₂) ₂ Me		非晶状粉末
16-8		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-	-(CH ₂) ₂ Me		103-104
16-9		-CO-	-NH-	-(CH ₂) ₃ Me		非晶状粉末
16-10		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-	-(CH ₂) ₃ Me		77-78
16-11		-CO-	-NH-			126-128
16-12		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-			169-171
16-13		-CO-	-NH-			138-140
16-14		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-			156-158
16-15		-CO-	-NH-			180-182
16-16		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-			174-175

〔表 3〕



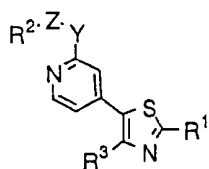
実施例化合物	R ²	Z	Y	R ¹	R ³	融点 / °C
16-17		-CO-	-NH-			145-147
16-18		-CO-	-NH-			184-186
17		-CH ₂ CO-	-NMe-	-CH ₂ Me		75-76
18		-(CH ₂) ₂ CO-	-NMe-	-CH ₂ Me		油状物
19-1		-CH ₂ -	-NH-	-Me		132-133
19-2		-CH ₂ -	-NH-	-CH ₂ Me		106-107
19-3		-(CH ₂) ₂ -	-NH-	-CH ₂ Me		97-98
19-4		-(CH ₂) ₃ -	-NH-	-CH ₂ Me		52-53
19-5		-CH ₂ -	-NH-	-(CH ₂) ₂ Me		油状物
19-6		-(CH ₂) ₂ -	-NH-	-(CH ₂) ₂ Me		油状物
19-7		-(CH ₂) ₃ -	-NH-	-(CH ₂) ₂ Me		油状物
19-8		-CH ₂ -	-NH-	-(CH ₂) ₃ Me		油状物
19-9		-(CH ₂) ₂ -	-NH-	-(CH ₂) ₃ Me		油状物

〔表 4〕



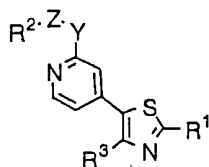
実施例化合物	R ²	Z	Y	R ¹	R ³	融点 / °C
19-10		-(CH ₂) ₃ -	-NH-	-(CH ₂) ₃ Me		油状物
19-11		-CH ₂ -	-NH-			143-146
19-12		-(CH ₂) ₂ -	-NH-			97-98
19-13		-(CH ₂) ₃ -	-NH-			110-112
19-14		-CH ₂ -	-NH-			84-86
19-15		-(CH ₂) ₂ -	-NH-			113-114
19-16		-(CH ₂) ₃ -	-NH-			101-102
19-17		-CH ₂ -	-NH-			134-136
19-18		-(CH ₂) ₂ -	-NH-			137-139
19-19		-(CH ₂) ₃ -	-NH-			106-107
19-20		-CH ₂ -	-NH-			144-145
20		-CO-	-NH-			212-214

〔表 5〕



実施例化合物	R ²	Z	Y	R ¹	R ³	融点 / °C
21-1		-CH ₂ CO-	-NH-			244-245
21-2		-(CH ₂) ₂ CO-	-NH-			236-237
21-3		-CO-	-NH-			199-201
21-4		-CO-	-NH-			231-233
21-5		-CH ₂ -	-NH-			148-150
21-6		-(CH ₂) ₃ -	-NH-			167-168
21-7		-CH ₂ -	-NH-			167-168
22		-CH ₂ -	-NH-	-NH ₂		178-179
23-1		-CH ₂ -	-NH-	-NH ₂		183-184
23-2		-CH ₂ -	-NH-	-NH ₂		152-154
23-3		-CH ₂ -	-NH-	-NH ₂		158-159
23-4		-CH ₂ -	-NH-	-NH ₂		182-183
23-5		-CH ₂ -	-NH-	-NH ₂		180-181
23-6		-CHMe- (R)	-NH-	-NH ₂		94-98

〔表 6〕



実施例化合物	R ²	Z	Y	R ¹	R ³	融点 / °C
23-7		-CHMe- (S)	-NH-	-NH ₂		93-96
23-8		-CH ₂ -	-NMe-	-NH ₂		138-140
24		-CH ₂ -	-NH-	-NH ₂		217-218
25-1		-(CH ₂) ₂ -	-NH-			174-176
25-2		-CH ₂ -	-NH-			155-158
25-3		-CH ₂ -	-NMe-			165-166
25-4		-(CH ₂) ₂ -	-NMe-			116-117
25-5		-CH ₂ -	-NH-			107-109
26		-	-S-			116-118
27		-CH ₂ -	-S-			182-185
28		-	-SO ₂ -			126-128

製剤例 1

	(1) 実施例 1 の化合物	5 0 m g
	(2) ラクトース	3 4 m g
	(3) トウモロコシ澱粉	1 0 . 6 m g
5	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 m g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 4 m g
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 m g
	計	1 2 0 m g

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

10 製剤例 2

	(1) 実施例化合物 1 6 - 1	1 0 . 0 m g
	(2) 乳糖	6 0 . 0 m g
	(3) コーンスターチ	3 5 . 0 m g
	(4) ゼラチン	3 . 0 m g
15	(5) ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 m g

実施例化合物 1 6 - 1 1 0 . 0 m g と乳糖 6 0 . 0 m g およびコーンスターチ 3 5 . 0 m g の混合物を 1 0 % ゼラチン水溶液 0 . 0 3 m l (ゼラチンとして 3 . 0 m g) を用い、1 m m メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 ° C で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 . 0 m g と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

20

製剤例 3

	(1) 実施例化合物 1 6 - 1	1 0 . 0 m g
25	(2) 乳糖	7 0 . 0 m g
	(3) コーンスターチ	5 0 . 0 m g
	(4) 可溶性デンプン	7 . 0 m g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 m g

実施例化合物 1 6 - 1 1 0 . 0 m g とステアリン酸マグネシウム 3 . 0 m g を可溶性

デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

製剤例 4

- | | | |
|---|---------------|-------------|
| 5 | (1) 実施例化合物 18 | 5.0 mg |
| | (2) 食塩 | 20.0 mg |
| | (3) 蒸留水 | 全量 2 ml とする |

実施例化合物 18 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。

- 10 アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

実験例 1

遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Cold Spring Harbor Laboratory 刊、1989 年) に記載の方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

- 15 1) ヒトアデノシン A₃ 受容体のクローニング

ヒト脳 cDNA から PCR 法でアデノシン A₃ 受容体遺伝子のクローニングを行った。1 ng の脳 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Salvatore らが報告 (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 90:10365-10369, 1993) しているアデノシン A₃ 受容体遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

- 20 5'-CGCCTCTAGACAAGATGCCCAACAACAGCACTGC-3' [配列番号 1] と

5'-CGGGGTCGACACTACTCAGAATTCTTCTCAATGC-3' [配列番号 2] を、それぞれ 50 pmol ずつ添加し、TaKaRa LA PCR Kit Ver. 2 (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を35サイクル)。

- 25 得られた PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、1.0 kb の DNA 断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、アデノシン A₃ 受容体遺伝子をクローニングした。

次に、得られたプラスミドを、制限酵素 Xba I (宝酒造) で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化し、更に、Sa

1 I (宝酒造) で消化し、アデノシンA₃受容体遺伝子の断片を得た。

2) ヒトアデノシンA₃受容体発現用プラスミドの作製

特開平5-076385号公報に記載のpTB1411に由来するSR α プロモーターをBglII (宝酒造) で消化して平滑化して、EcoRI (宝酒造) で消化したpCIベクター (プロメガ) に DNALigation kit (宝酒造) で連結して、pCI-SR α を作製した。次に、このpCI-SR α をClaI (宝酒造) で消化後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。その一方で、pGFP-C1 (東洋紡) をBsu36I (第一化学薬品) で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化し、1.63kbのDNA断片を得、両者を DNALigation kit (宝酒造) で連結し、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpMSR α neoを得た。

次に、pMSR α neoをEcoRI (宝酒造) で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化し、更に、SalI (宝酒造) で消化して得られた5.4kb DNA断片と上記1) で得られたアデノシンA₃受容体遺伝子の断片を混合し、DNA Ligation kit (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpA₃SR α を得た。

3) ヒトアデノシンA₃受容体発現用プラスミドのCHO (dhfr-) 細胞への導入と発現

10% ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) でティッシュカルチャーフラスコ750mL (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO (dhfr-) 細胞を0.5g/Lトリプシン-0.2g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。

次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップのキュベットに、 8×10^6 個の細胞と10 μ gのヒトアデノシンA₃受容体発現用プラスミドpA₃

SR α を加え、0.8 mL容量で、電圧0.25 kV、キャパシタンス960 μ F下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン（ライフテックオリエンタル）を500 μ g/mLになる
5 ように加えた10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 10^4 細胞/mLとなるように希釈して96ウェルプレート（ベクトンディキンソン）に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

次に、得られたジェネティシン耐性株を24ウェルプレート（ベクトンディキンソン）で培養した後、耐性株の中からアデノシンA₃受容体発現細胞を選
10 択した。即ち、50 pMの¹²⁵I-AB-MECA（アマーシャム）をリガンドとして添加したアッセイバッファーI（0.1% BSA, 0.25 mM PMSF, 1 μ g/mL ペプスタチンと20 μ g/mL ロイペプチンを含む）したHBSS（和光純薬）中で1時間反応を行い、アッセイバッファーIで洗浄後、 γ カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合し
15 た細胞、A₃AR/CHO株を選択した。

4) アデノシンA₃受容体発現細胞の細胞膜画分の調製

上記3) で得られたA₃AR/CHO株を、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で2日間培養した後、0.02% EDTA含有PBSで剥がし、遠心分離で細胞を回収し、アッセイバッファーII（50 mM トリシュー塩酸（p
20 H7.5）, 1 mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.25 mM PMSF, 1 μ g/mL ペプスタチン, 20 μ g/mL ロイペプチン）に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー（モデルPT-3000, KINEMATICA AG）にて20,000 rpmで20秒間を3回、処理することにより細胞を破碎した。細胞破碎後、2,000 rpmで10分間遠心分離して、膜
25 画分を含む上清を得た。この上清を超遠心機（モデルL8-70M, ローター70Ti, ベックマン）30,000 rpmで1時間遠心分離して、膜画分を含む沈殿物を得た。

次に、沈殿物を2 unit/mL アデノシンデアミナーゼ（ベーリンガーマンハイム）を含むアッセイバッファーIIに懸濁して、30℃で30分間処

理した後、再度、上記と同様にして遠心分離し膜画分を含む沈殿物を得た。

5) アデノシンA₃受容体結合実験

96ウェルマイクロプレートに、上記4) で得られた100 $\mu\text{g/mL}$ の膜画分と各濃度の被検化合物とを含んだアッセイバッファーIIに、リガンドである [³H] -NECA (アマーシャム) を10 nMになるように添加し、室温で1時間反応した。次に、セルハーベスター (パッカード) を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルターGF/C (パッカード) に移し、冷却した50 mM Tris バッファー (pH 7.5) で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0 (パッカード) をフィルターに加え、トップカOUNTER (パッカード) で放射活性を計測し、[³H] -NECAの膜画分への結合量を50%に減少させるのに必要な被検化合物の濃度 (IC₅₀) をPRISM 2.01 (グラフパッド ソフトウェア) にて算出した。

その結果、実施例1の化合物のIC₅₀値は11.6 nMであった。化合物(I) は優れたアデノシンA₃受容体に対する親和性を有することがわかる。

15 実験例2

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、ColdSpring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

20 (1) ヒトp38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトp38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Han らの報告 (Science 265 (5173), 808-811 (1994)) のp38MAPキナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット P38-U: 5'-ACCACTCGAGATGGACTACAAG GACGACGATGACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTT CTACC-3' [配列番号3] 及びPAG-L: 5'-ACCCGGTACCA CCAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT-3' [配列番号4] を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpl iWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたH

ot. Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2 μ L、2.5mM dNTP溶液3 μ L、12.5 μ Mプライマー溶液各2.5 μ L、滅菌蒸留水10 μ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓cDNA (1ng/mL)を1 μ L、10xLA PCR Buffer 3 μ L、2.5mM dNTP溶液1 μ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μ L、滅菌蒸留水24.5 μ Lを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造)を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、p38MAPキナーゼ遺伝子を含む1.1kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入することによりプラスミドpHP38を作製した。

プラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) の4.8kb XhoI-KpnI断片と上記プラスミドpHP38の1.1kb XhoI-KpnI断片とを連結し、プラスミドpFBHP38を作製した。

プラスミドpFBHP38及びBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38を調製した。

(2) ヒトMKK3遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK3遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995)) のMKK3遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U: 5'-ACAAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATTTCCAAGCCACCCGACCCCAA-3' [配列番号5] 及び MKK-L: 5'-TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT-3' [配列番号6] を用いたPCR法により行

った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造)を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2 μ l、2.5mM dNTP溶液3 μ L、12.5 μ Mプライマー溶液
5 各2.5 μ L、滅菌蒸留水10 μ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓cDNA (1ng/mL)を1 μ L、10xLA PCR Buffer 3 μ L、2.5mM dNTP溶液1 μ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μ L、滅菌蒸留水24.5 μ Lを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100
10 (宝酒造)を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、
15 MKK3遺伝子を含む1.0kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造) に挿入し、プラスミドpHMKK3を得た。

MKK3を構成的活性型 (189番目のSerをGlu、193番目のThrをGlu) に変異させるためにプライマーセット SER-U: 5'-GGC
20 TACTTGGTGGACGAGGTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGCTGC-3' [配列番号7] 及び SER-L: 5'-GCAGCCGGCATCCATCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTAGCC-3' [配列番号8] を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) に
25 より変異を導入し、pcaMKK3を得た。

プラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK3の1.0kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK3を作製した。

プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovi

rus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-c aMKK3 を調製した。

(3) 活性型 p38MAPキナーゼの調製

- Sf-21細胞を 1×10^6 cells/mL となるように 100 ml
- 5 Sf-900II SFM培地 (GIBCOBRL) に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-HP38 と BAC-c aMKK3 をそれぞれ 0.2 mL 添加した後、さらに48時間培養した。培養液から遠心分離 (3000 rpm、10 min) により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を 10 mL Lysis buffer (25 mM HEPES (pH 7.5), 1% Triton X,
- 10 130 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 25 mM β -glycerophosphate, 20 mM leupeptin, 1 mM APMSF, 1 mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で 20000 rpm、2 分間処理
- 15 を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離 (40000 rpm、45 分間) して得た上清から Anti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社) を用いて、活性型 p38MAPキナーゼを精製した。

(4) p38MAPキナーゼ阻害活性の測定

- 260 ng の活性型 p38MAPキナーゼ及び $1 \mu\text{g}$ の Myelin Basic Protein を含む $37.5 \mu\text{L}$ 反応溶液 (25 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM Magnesium Acetate) に DMSO に
- 20 溶解した供試化合物を $2.5 \mu\text{L}$ 添加した後、30℃で5分間保温した。ATP 溶液 ($2.5 \mu\text{M}$ ATP, $0.1 \mu\text{Ci}$ [g - ^{32}P] ATP) を $10 \mu\text{L}$ 添加することにより反応を開始した。30℃で60分間反応させた後、20%
- 25 TCA 溶液を $50 \mu\text{L}$ 添加することで反応を停止した。反応溶液を 0℃、20 分間放置した後、セルハーベスター (パッカードジャパン) を用いて、GF/C filter (パッカードジャパン) に酸不溶画分をトランスファーし、 250 mM H_3PO_4 で洗浄した。45℃で60分間乾燥させた後、Microscint 0 (パッカードジャパン) を $40 \mu\text{L}$ 添加し、トップカウント

(パッカードジャパン) で放射活性を測定した。 ^{32}P の酸不溶画分への取り込みを50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC_{50} 値) をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。

結果を表7に示す。

5 [表7]

実施例番号	IC_{50} (μM)
1	0.43
2	0.063
3	0.023
4	0.020
5	0.029
6	0.023

これより、化合物 (I) は優れた p38MAPキナーゼ阻害活性を有することがわかる。

実験例3

TNF- α 産生阻害活性の測定

- 10 1%非働化ウシ胎児血清 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、国名:アメリカ) 及び10mM HEPES (pH7.5) を含むPRMI1640培地 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製) で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ $1 \times 10^5 \text{ cells/well}$ となるように播種した後、DMSOに溶解した供試化合物を $1 \mu\text{L}$ 添加した。37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬) を最終濃度 $5 \mu\text{g/mL}$ となるように添加した。37℃で4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF α 濃度をELISA (R&D Systems社、Quantikine Kit) により測定した。TNF α 産生を50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC_{50} 値) をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。

結果を表8に示す。

〔表 8〕

実施例番号	I C ₅₀ (μM)
3	0.026
4	0.014
5	0.020
6	0.140

これより、化合物（I）は優れたTNF- α 産生阻害活性を有することがわかる。

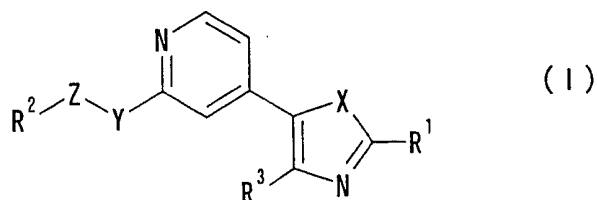
5 産業上の利用可能性

化合物（I）又はその塩は、優れたアデノシンA₃受容体拮抗作用を有し、アデノシンA₃受容体関連疾患の予防治療剤として用いることができる。さらに、化合物（I）又はその塩は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 阻害作用を示し、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF- α 関連疾患

10 の予防治療剤としても用いることができる。

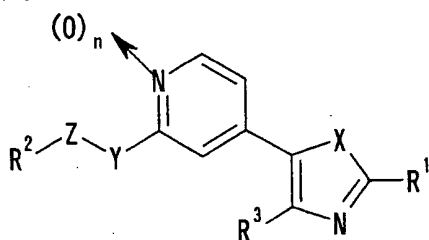
請求の範囲

1. N-オキシド化されていてもよい式



- 5 [式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、
- 10 X は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、 Y は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及び Z は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。] で表される化合物又はその塩。
- 15 2. Z が置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基である請求項1記載の化合物。

3. 式



- [式中、 n は0又は1を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す] で表
- 20 される化合物又はその塩である請求項1記載の化合物。

4. R^1 は (i) 水素原子、

(ii) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基

- [これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、
- 5 C_{6-14} アリール、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{7-16} アラルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルア
- 10 ミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アル
- 15 キル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アル
- 20 キルスルホニルアミノ、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び
- 25 酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1

ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を有していてもよい、

- (iii) 置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

(iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

- (式中、 R^5 は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基を、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を、 R^7 は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表されるアシル基、

- (v) アミノ基（このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基、③上記(iv)に示したアシル基および④置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、または

- (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基（この環状アミノ基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）を；

R^2 は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有し

ていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基を；

5 R^3 は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基を；

X はO、S、SOまたは SO_2 を；

10 Y は結合手、O、S、SO、 SO_2 又は式 NR^4 （式中、 R^4 は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は③上記(iv)に示したアシル基を示す）で表される基を、

15 Z は結合手または置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-15} アルキレン基、 C_{2-16} アルケニレン基または C_{2-16} アルキニレン基を示す請求項1または3記載の化合物。

5. R^1 が置換基を有していてもよいアミノ基である請求項1記載の化合物。

6. R^1 が(i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または(iii) 式 $-(C=O)-R^5$ （式中、 R^5 は① C_{1-6} アルキル基、② C_{6-14} アリール基または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である請求項1記載の化合物。

25 7. R^1 が $-(C=O)-R^5$ （式中、 R^5 は① C_{6-14} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である請求項1記載の化合物。

8. R^2 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である請求項1記載の化合物。

9. R^2 がハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。
- 5 10. R^2 が C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基である請求項1記載の化合物。
11. R^3 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である請求項1記載の化合物。
- 10 12. R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である請求項1記載の化合物。
13. Xが酸化されていてもよい硫黄原子である請求項1記載の化合物。
14. Xが硫黄原子である請求項1記載の化合物。
15. Yが酸素原子又は式 NR^4 （式中、 R^4 は請求項1記載と同意義を示す）で表される基である請求項1記載の化合物。
- 15 16. Yが酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4'}$ （ $R^{4'}$ は C_{1-6} アルキル基を示す）で表される基である請求項1記載の化合物。
17. YがO、NHまたはSである請求項1記載の化合物。
18. Zが置換基を有していてもよい低級アルキレン基である請求項1記載の化合物。
- 20 19. Zが結合手またはオキソを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物。
- 20 20. R^1 が(i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} スルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または(iii) 式 $-(C=O)-R^5$ （式中、 R^5 は① C_{1-6} アルキル基、② C_{6-14} アリール基または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

R^2 がハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基；

- 5 R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

Xが硫黄原子；

Yが酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4'}$ ($R^{4'}$ は C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基；

- 10 Zがオキソまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基または結合手である請求項1記載の化合物。

21. R^1 が $-(C=O)-R^{5'}$ (式中、 $R^{5'}$ は① C_{6-14} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す) で表されるアシル

- 15 を1又は2個有していてもよいアミノ基；

R^2 が C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基；

- 20 R^3 が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

Xが硫黄原子；YがO、NHまたはS；Zが結合手またはオキソを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物。

22. N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド、

- 25 N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド、

N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド、

N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

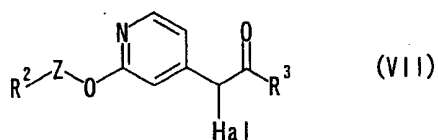
- 5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
ジル] フェニルアセトアミド、
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピ
5 リジル] フェニルアセトアミド、
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
ジル] フェニルアセトアミド、
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾー
ル-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、
10 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
ジル] ベンズアミド、
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
ジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
15 ジル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド、
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
ジル] -4-フェニルブチルアミド、
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピ
リジル] ベンズアミド、
20 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピ
リジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
ジル] ベンズアミド、
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
25 ジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール
-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール
-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、

- N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2- (4-メチルチオフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2- (4-メチルチオフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
5 N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
10 ジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピ
リジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
15 N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピ
リジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イ
ル] -2-ピリジル] アミン、
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
20 ジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフエニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
ジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2- (4-メチルチオフエニル) -1, 3-
チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
25 N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2- (4-メチルチオフエニル) -1, 3-チアゾ
ール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2- (4-メチルチオフエニル) -1, 3-チアゾ
ール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
N- [4- [4- (3-メチルフエニル) -2- (4-メチルスルホニルフエニル) -1, 3-チ

- アゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チ
 アゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チ
 5 アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニ
 ル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チ
 アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
 10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チ
 アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
 N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルス
 ルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミンまたはその
 塩。

- 15 23. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

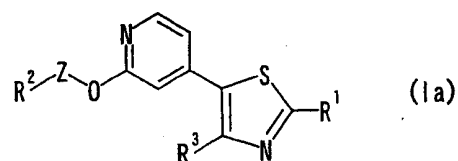
24. (i) 式



〔式中、Halはハロゲン原子を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す〕
 で表される化合物またはその塩と式

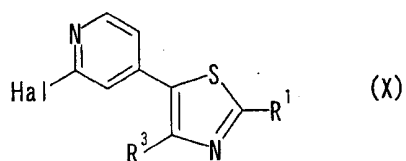
- 20 R^1-CONH_2 (VIII)

〔式中、 R^1 は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩
 とを反応させて式



- 〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその
 25 塩を製造するか、

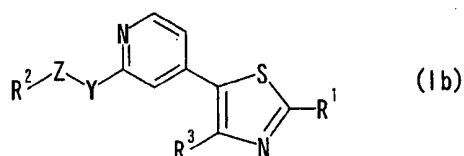
(ii) 式



〔Hal はハロゲン原子を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式

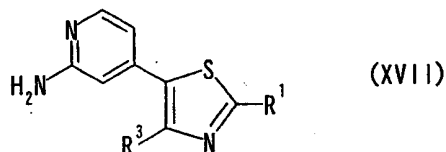


- 5 〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させて式



〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造するか、

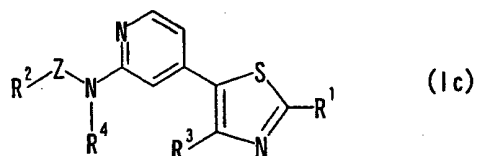
- 10 (iii) 式



〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式

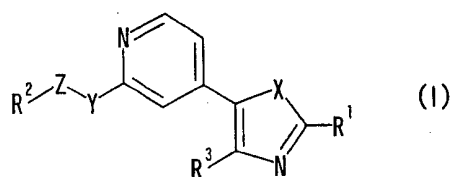


- 15 〔式中、L は脱離基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させて式

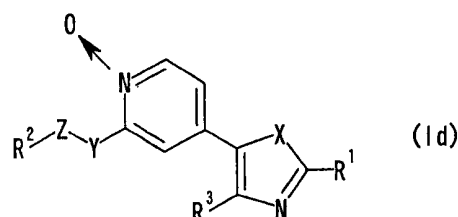


〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造するか、

- 20 (iv) 式



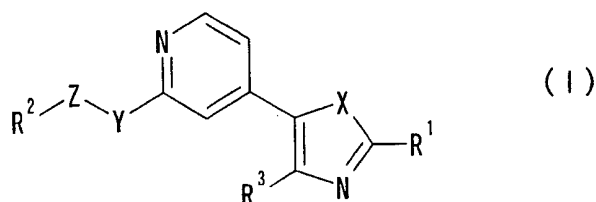
〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を過酸、過酸化水素またはアルキルヒドロペルオキシドと反応させて式



- 5 〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造することを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。
- 2 5. 請求項 1 記載の化合物又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする医薬組成物。
- 2 6. アデノシン A₃ 受容体拮抗剤である請求項 2 5 記載の組成物。
- 10 2 7. アデノシン A₃ 受容体関連疾患の予防治療剤である請求項 2 5 記載の組成物。
- 2 8. 喘息又はアレルギー疾患の予防治療剤である請求項 2 5 記載の組成物。
- 2 9. 脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤である請求項 2 5 記載の組成物。
- 15 3 0. p 3 8 MAP キナーゼ阻害剤である請求項 2 5 記載の組成物。
- 3 1. TNF- α 産生阻害剤である請求項 2 5 記載の組成物。
- 3 2. サイトカイン媒介疾患予防治療剤である請求項 2 5 記載の組成物。
- 3 3. 炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、クローン病、乾せん、リウマチ、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、
- 20 筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、全身性エリスマトーデス、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、移植、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である請求項 2

5 記載の組成物。

3 4. 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



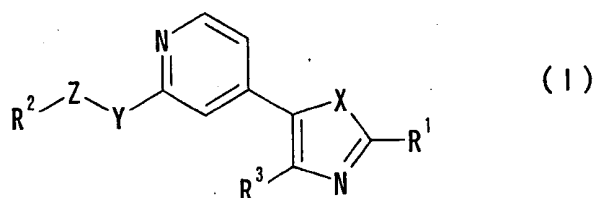
〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

10 Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするアデノシン A_3 受容体拮抗方法。

15 3 5. 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

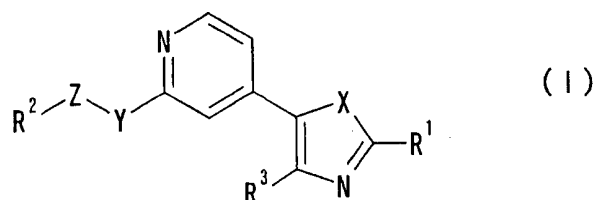
20 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)

で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするp38MAPキナーゼ阻害方法。

36. 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、R²は置換基を有していてもよい芳香族基を、

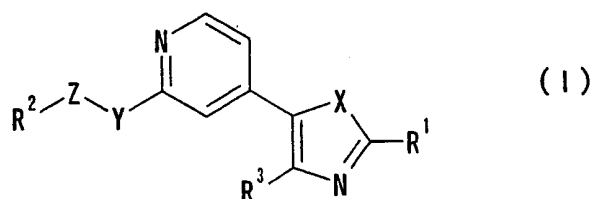
R³は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式NR⁴（式中、R⁴は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）

で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするTNF-α産生阻害方法。

37. 哺乳動物に対して、N-オキシド化されていてもよい式



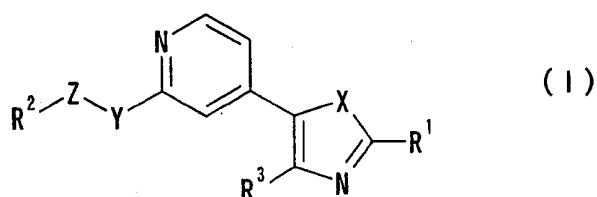
〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、R²は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R³は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

- Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグ
- 5 を有効量投与することを特徴とする喘息、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、ク
- 10 ロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、全身性エリスマトーデス、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、移植、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療方法。

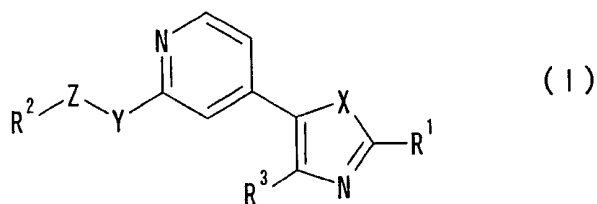
38. アデノシン A_3 受容体拮抗剤を製造するためのN-オキシド化されていてもよい式



- 15 [式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有して
- 20 てもよい芳香族炭化水素基を、
Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、
Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状
- 25 炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

39. p38MAPキナーゼ阻害剤を製造するためのN-オキシド化されてい

てもよい式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、

5 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

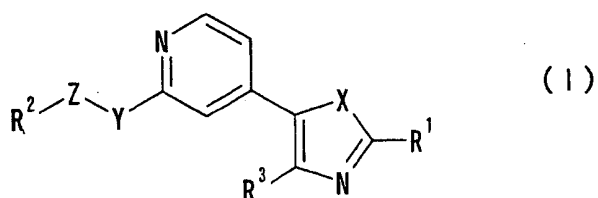
Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、

10 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

40. TNF- α 産生阻害剤を製造するためのN-オキシド化されていてもよい

15 い式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、

R^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、

20 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

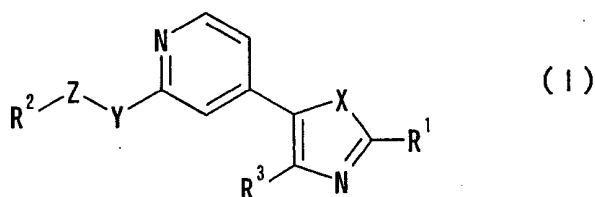
Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR^4 (式中、

R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)

で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

41. 喘息、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、ク
 5 クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、
 多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖
 尿病、関節炎、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サル
 コイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、
 ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、全身性エリスマトーデス、エイズ脳症、髄
 10 膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、移植、透析低血圧または汎
 発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するためのN-オキシド化されて
 いてもよい式



- [式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有
 15 していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、
 R²は置換基を有していてもよい芳香族基を、
 R³は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有してい
 てもよい芳香族炭化水素基を、
 Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、
 20 Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR⁴ (式中、
 R⁴は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)
 で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状
 炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグ
 の使用。

SEQUENCE LISTING

<110>Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120>5-Pyridyl-1,3-azole Compounds, Their Production and Use

<130>2605W00P

<150>JP11-116686

<151>1999-04-23

<150>JP11-224650

<151>1999-08-06

<160>8

<210>1

<211>34

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>1

CGCCTCTAGA CAAGATGCCC AACAAACAGCA CTGC

34

<210>2

<211>34

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>2

CGGGGTCGAC ACTACTCAGA ATTCTTCTCA ATGC

34

<210>3

<211>62

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>3

ACCACTCGAG ATGGACTACA AGGACGACGA TGACAAGTCT CAGGAGAGGC CCACGTTCTA 60

CC 62

<210>4

<211>35

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>4

ACCCGGTACC ACCAGGTGCT CAGGACTCCA TCTCT 35

<210>5

<211>61

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>5

ACAAGAATTC ATAACATATG GTCATCATC ATCATCATCA TTCCAAGCCA CCCGCACCCA 60

A 61

<210>6

<211>32

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>6

TCCCGTCTAG ACTATGAGTC TTCTCCCAGG AT 32

<210>7

<211>45

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>7

GGCTACTTGG TGGACGAGGT GGCCAAGGAG ATGGATGCCG GCTGC 45

<210>8

<211>45

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>8

GCAGCCGGCA TCCATCTCCT TGGCCACCTC GTCCACCAAG TAGCC

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D417/04, 14, A61K31/4439,
A61P43/00, 29/00, 31/12, 3/10, 1/00, 9/00, 7/00

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)

Int.Cl.⁷ C07D417/04, 14, A61K31/4439,
A61P43/00, 29/00, 31/12, 3/10, 1/00, 9/00, 7/00

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, 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, 97/12876, A1 (MERCK & CO., INC.), 10 April, 1997 (10.04.97), & AU, 9675143, A & US, 5717100, A & NO, 9801528, A & EP, 854870, A1 & CZ, 9801043, A & SK, 9800435, A & CN, 1203590, A & JP, 11-514353, A & HU, 9902294, A & NZ, 321738, A	1-33, 38-41
A	WO, 98/14191, A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 June, 1998 (09.06.98), & JP, 10-152437, A & AU, 9743221, A & EP, 957915, A1 & BR, 9712140, A & CN, 1232396, A	1-33, 38-41
PA	WO, 99/21555, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 July, 1999 (21.07.99), & AU, 9896480, A & JP, 11-193281, A	1-33, 38-41

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
25 July, 2000 (25.07.00)

Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02575

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 34-37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Inventions as set forth in claims 34 to 37 pertain to methods for treatment of the 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/02575

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D417/04, 14, A61K31/4439,
A61P43/00, 29/00, 31/12, 3/10, 1/00, 9/00, 7/00

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.Cl⁷ C07D417/04, 14, A61K31/4439,
A61P43/00, 29/00, 31/12, 3/10, 1/00, 9/00, 7/00

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

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)
CA, 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, 97/12876, A1 (MERCK & CO., INC.), 10. 4 月. 1997 (10. 04. 97) & AU, 9675143, A&US, 5717100, A& NO, 9801528, A&EP, 854870, A1& CZ, 9801043, A&SK, 9800435, A& CN, 1203590, A&JP, 11-514353, A& HU, 9902294, A&NZ, 321738, A	1-33, 38-41

☒ 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

25. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

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)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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, 98/14191, A1 (大塚製薬株式会社), 9. 6月. 1998 (09. 06. 98) & JP, 10-152437, A&AU, 9743221, A& EP, 957915, A1&BR, 9712140, A& CN, 1232396, A	1-33, 38-41
PA	WO, 99/21555, A2 (武田薬品工業株式会社), 21. 7月. 1999 (21. 07. 99) & AU, 9896480, A&JP, 11-193281, A	1-33, 38-41

第Ⅰ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 (PCT 17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 34-37 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 34-37 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
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Ⅱ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こ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なかった。