

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年4月8日 (08.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/029049 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 417/14, A61K 31/496, A61P 7/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012419
- (22) 国際出願日: 2003年9月29日 (29.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2002-284689 2002年9月30日 (30.09.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 菅沢 形造 (SUGASAWA, Keizo) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 古賀 祐司 (KOGA, Yuji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 平山 復志 (HIRAYAMA, Fukushi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 健一 (SUZUKI, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 粟村 勇治 (AWAMURA, Yuuji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 2004/029049 A1

(54) Title: NOVEL SALT OF 2-ACYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-アシルアミノチアゾール誘導体の新規な塩

(57) Abstract: Maleic acid salt of 1-(3-chloro-5-[[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)thiazol-2-yl]carbamoyl]pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid which is useful as a remedy for thrombopenia, and drugs, in particular platelet-increasing agent and/or a remedy for thrombopenia, containing this compound as the active ingredient.

(57) 要約: 血小板減少症治療剤として有用な、1-(3-クロロ-5-[[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸マレイン酸塩、及び該化合物を有効成分とする医薬、特に血小板増多剤及び/又は血小板減少症治療剤。

# 明 細 書

## 2-アシルアミノチアゾール誘導体の新規な塩

### 技術分野

本発明は、医薬、殊に血小板減少症治療剤として有用な 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 マレイン酸塩（以下、「化合物A」と言う。）及び化合物Aを有効成分とする医薬に関する。

### 背景技術

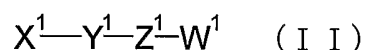
血小板は生理的止血および病的血栓形成に主要な働きを果たす無核の血球細胞であり、生体内において、血小板は前駆細胞である巨核球から絶えず産生される。血小板産生は他の血球と同様に多能性幹細胞に由来し、多能性幹細胞は巨核球系の前駆細胞になり、それから巨核芽球、前巨核球、巨核球になる。この巨核球の成熟の過程において未熟な巨核球は細胞分裂を伴わずにDNA合成だけを行って多倍数体となる。その後、細胞質の成熟が始まり、血小板分離膜が形成され、細胞質が断裂して血小板が放出される。

一方、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、又は悪性腫瘍の化学療法、放射線療法等における種々の造血障害による血小板の減少は出血傾向を招く等の重篤な症状を引き起こすため、それらの治療を目的に血小板を増多させる様々な技術の開発の試みが行われてきた。現在、血小板減少症治療の有力な手段は血小板輸血であるが、十分量の血小板が供給されている状況ではなく、また、移入した血小板の寿命が短い等の理由により、血小板減少症を十分に改善することは困難である。さらに、血小板輸血にはウイルス感染、同種抗体の産生、移



特許文献7においては、 $X^1$ として置換されていてもよいチアゾール、 $Y^1$ として-NHCO-を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明化合物においては、チアゾリル基のごとき当該文献における $A^1$ 基を有さない。しかも、当該文献においては、チアゾール5位に窒素原子が直接置換している化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

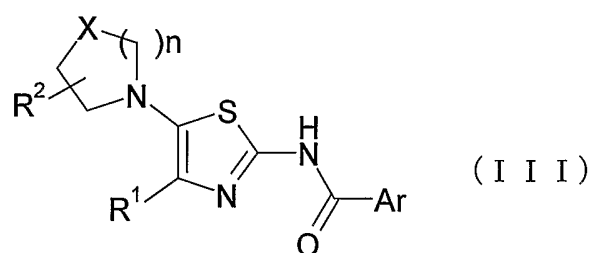
また、下記一般式(I I)で示される化合物が血小板増多作用を有することが知られている(特許文献8)。



(式中の記号は、該公報参照)

特許文献8においては、 $X^1$ として置換されていてもよいチアゾール、 $Y^1$ として-NHCO-を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明化合物においては、当該文献における $W^1$ 基を有さない。しかも、当該文献においては、チアゾール5位に窒素原子が直接置換している化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

また、下記一般式(I I I)で示される化合物が血小板増多作用を有することが知られている(特許文献9)。



(式中の記号は、該公報参照)

特許文献9においては、 $R^1$ がそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはピリジルの化合物が開示されているが、本発明化合物のごとき置換されたチエニルの化合物は開示されていない。また、Arとして置換基を有していてもよ

いピリジルの化合物が開示されているが、本発明のごとき置換されたピペリジン環を置換基として有するピリジルの化合物は開示されていない。

また、上記の他に、チアゾール 5 位に窒素原子が直接置換した 2-アシルアミノチアゾール化合物として、コレシストキニン及びガストリン受容体拮抗作用を有する化合物（特許文献 10）、及び抗炎症特性を有する化合物（非特許文献 4）が知られているが、いずれも本発明にかかる血小板増多作用については知られていない。

上記のような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性 c-Mpl リガンドの開発が切望されている。

【非特許文献 1】ネイチャー(Nature)、1994 年、第 369 巻、p.568-571

【非特許文献 2】ブラッド (Blood)、2001 年、第 98 巻、p.3241-3248

【非特許文献 3】ブラッド (Blood)、2002 年、第 99 巻、p.2599-2602

【非特許文献 4】ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン(Cheical and Pharmaceutical Bulletin)、1977 年、第 25 巻、第 9 号、p.2292-2299

【特許文献 1】特開平 11-152276 号公報

【特許文献 2】国際公開第 99/11262 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 00/35446 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 98/09967 号パンフレット

【特許文献 5】特開平 10-212289 号公報

【特許文献 6】特開 2000-44562 号公報

【特許文献 7】国際公開第 01/07423 号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第 01/053267 号パンフレット

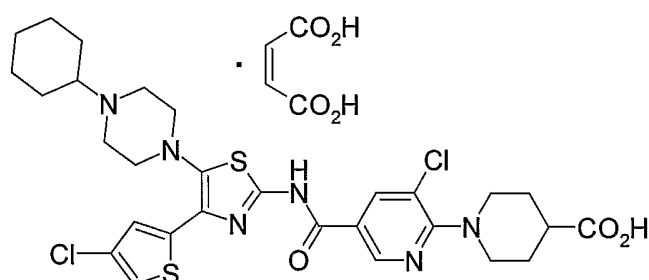
【特許文献 9】国際公開第 02/062775 号パンフレット

【特許文献 10】特許 3199451 号公報

## 発明の開示

本発明者等は、血小板増多作用を有する化合物について鋭意研究し、2-アシルアミノチアゾール誘導体の新規な塩、即ち化合物Aが優れた血小板増多作用を有することを見だし、本発明を完成させたものである。

本発明化合物である化合物Aは以下の化学構造を有する。



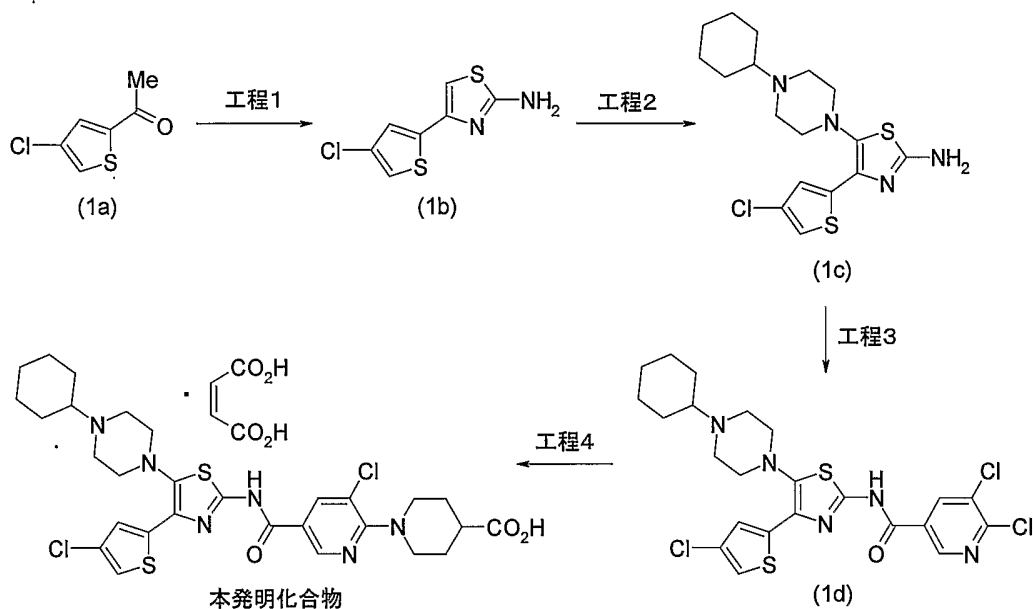
即ち、本発明によれば血小板増多剤として有用な化合物A、並びに、化合物Aを有効成分とする医薬、特に血小板増多剤及び／又は血小板減少症治療剤が提供される。

なお、本発明化合物は水和物及び／又は溶媒和物を形成する場合があるが、これらの化合物も本発明に包含される。

## (製造法)

本発明化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。また、各工程はそれらの順番を入れ替えて行うことができる場合がある。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばカルボキシル基やアミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis

(third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。



本製法は、化合物(1a)に対し、チオ尿素を用いた環化反応を行い（工程1）、得られた化合物(1b)のチアゾール5位にシクロヘキシルピペラジノ基を導入し（工程2）、得られた化合物(1c)とジクロロニコチン酸とのアミド化反応（工程3）により得られる化合物(1d)にピペリジンカルボン酸又はその保護体を結合させ、必要により脱保護の後、通常の造塩反応を施して（工程4）、本発明化合物を製造する方法である。

工程1は、化合物(1a)のカルボニル $\alpha$ 位のハロゲン化、代表的には臭素、N-ブロモコハク酸イミド等のブロム化剤を用いたブロモ化の後、チオ尿素を用いて環化反応を行い、チアゾール環を構築する工程である。ハロゲン化に用いられるハロゲン化剤としては、カルボニル $\alpha$ 位のハロゲン化反応に通常用いられるハロゲン化剤であればいずれでもよく、N-ブロモコハク酸イミドやN-クロロコハク酸イミド等のイミド系ハロゲン化剤、ジオキサジブロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド、ピリジニウムヒドロブロミドペルブロミド、ピロリドンヒドロトリブロミド等のピリジン、 $\alpha$ -ピロリドン、4級ア

ンモニウム、ジオキサン等の過臭化物等が好適に用いられるが、塩素、臭素などのハロゲン単体や、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素酸、臭化銅（I I）、塩化銅（I I）等のハロゲン化銅（I I）等の金属試薬を用いることもできる。

反応はハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、芳香族炭化水素類、酢酸、エステル類などの反応に不活性な有機溶媒中に行われ、反応温度は-30 °C乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

チアゾールの環化反応では、反応に不活性な溶媒、好適には、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下において行われる。

工程2は、化合物(1b)のチアゾール5位のハロゲン化、代表的には N-ブromoコハク酸イミド等のブrom化剤を用いたブrom化の後、シクロヘキシルピペラジンによる置換反応を行い、シクロヘキシルピペラジノ基を導入する工程である。ハロゲン化反応は、工程1のハロゲン化反応に準じて行うことができ、置換反応は、反応に不活性な溶媒（テトラヒドロフラン等のエーテル類、及び、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。）中、冷却下、冷却下乃至室温下、若しくは、室温下乃至加熱下において行われる。なお、置換反応に際して、どちらかの化合物を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

工程3は、化合物(1c)とジクロロニコチン酸とをアミド化反応により縮合する工程であり、ジクロロニコチン酸はその反応性誘導体を用いることもできる。そのような反応性誘導体としては、酸クロライド、酸ブromaid等の酸ハラ



ド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、p-ニトロフェノールや N-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物等が挙げられる。好適には反応系中において(*in situ*)、オキシ塩化リン、シュウ酸クロリド、塩化チオニル等のクロロ化剤を用いて酸クロライドを発生させ、化合物(1c)を作用させて縮合を行う方法が挙げられる。また、ジクロロニコチン酸を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルや酸ハライドを単離せずに反応させるときなどは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などの縮合剤、ピリジン溶媒中オキシ塩化リンを用いて反応させるのが好適である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

工程 4 は、化合物(1d)のピリジン 6 位のクロロ基をピペリジンカルボン酸又はその保護体で置換した後、必要に応じてカルボン酸へと誘導し、マレイン酸を用いて造塩反応を行い、本発明化合物を製造する工程である。ピペリジンカルボン酸又はその保護体による置換反応は工程 2 の置換反応に準じて行うことができ、必要なカルボン酸への誘導及び造塩反応は当業者にとって自明の方法又はそれに準じた方法を適用することができる。

このようにして製造された本発明化合物は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して単離・精製される。

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は優れた血小板増多作用を有する。

従って、本発明化合物は再生不良性貧血、骨髄異形成症候群における血小板減少症、悪性腫瘍の化学療法や放射線療法による血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肝疾患における血小板減少症、HIVによる血小板減少症等、種々の血小板減少症の治療及び／又は予防に有用であり、また、化学療法や放射線療法により血小板減少が生じる可能性がある場合、それらの療法を施す前にあらかじめ投与しておくこともできる。また、本発明化合物は経口剤として使用する際に十分な経口吸収性を有する。

本発明化合物の薬理作用は以下の試験により確認された。

## (1) ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞の細胞増殖試験

96 ウェルマイクロプレートに、 $2 \times 10^5$  cells/ml のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞を、各濃度の被験化合物を添加した 10% 牛胎児血清含有 RPMI1640 培地 (100  $\mu$ l / ウェル) にて 37 °C で培養した。培養開始 24 時間後に WST-1/1-methoxy PMS (細胞計測キット, 同仁) の 10  $\mu$ l / ウェルを添加した。添加直後及び 2 時間後に A450/A650 の吸光度をマイクロプレートリーダー (Model 3350: Bio-Rad) にて測定し、2 時間での吸光度の増加を各被験化合物の増殖活性とした。その結果を表 1 に示す。

なお、表中の語句は以下の意味を示す。

Efficacy : rhTPO の最大細胞増殖活性値を 100% としたときの被験化合物の最大細胞増殖活性値。

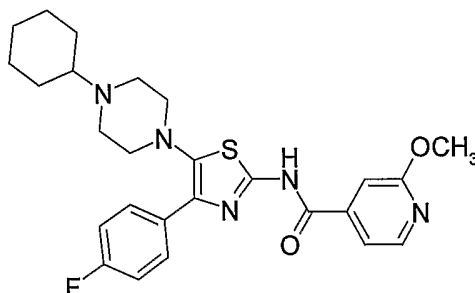
(表 1)

化合物Aのヒト c-mpl-Ba/F3 細胞の細胞増殖作用

被験化合物	EC <sub>50</sub> [nM]	Efficacy [%]
化合物A(実施例1)	3.3	104
rhTPO	0.065	100
比較化合物	180	111

表中、比較化合物とは、特許文献9記載の実施例2の化合物であり、以下の構造を有する。

比較化合物



また、c-Mplを導入していないBa/F3細胞を用いた場合には、いずれも細胞増殖作用を示さなかった。以上の結果より、化合物Aがヒトc-Mplを介したBa/F3細胞増殖作用を有することが確認された。

#### (2) マウス経口投与試験

雄性ICRマウスに、0.5%メチルセルロース水溶液にて懸濁させた被験化合物3 mg/kgを経口投与した。投与2時間後に、腹部下大静脈より1/10容3.8%クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として採血した。12,000 rpmで3分間遠心分離して得られた血漿を56℃で30分間加温したものを(1)記載のヒトc-mpl-Ba/F3細胞増殖試験の系に最終濃度0.3%血漿になるように添加し、細胞増殖活性を測定し、各被験化合物の最大の細胞増殖活性を100%としたときの各血漿の細胞増殖活性(%)を求めた。その結果を表2に示す。

(表2)

被験化合物を経口投与した後の血漿の  
ヒトc-mpl-Ba/F3細胞増殖活性

被験化合物	細胞増殖活性 [%]
化合物A(実施例1)	55

上記の結果より、本発明化合物がマウスにて経口活性を有することが確認された。

本発明の医薬は、本発明化合物と通常製剤化に用いられる、薬剤用単体、賦

形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は座剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、本発明化合物が少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、ラクトース等の安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸等の溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、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フタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール (EtOH) を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐

剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトース等の安定剤、例えばグルタミン酸やアスパラギン酸のような溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001~50 mg/kg、好ましくは約0.001~10 mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01~1 mg/kgが適当であり、これを1回で又は2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001~1 mg/kg、好ましくは約0.0001~0.1 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

#### 参考例1

4-クロロ-2-アセチルチオフェン 4.18 g、ジエチルエーテル 30 ml の溶液に氷冷下にて臭素 1.5 ml を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、得られる有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しブロム体を得た。ブロム体の EtOH 30 ml の溶液に室温でチオ尿素 2.1 g を加え、80 °C にて一晩攪拌した。析出する固体をろ過し得られる溶液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をヘキサン：酢酸エチル=1：1 の溶液で洗浄し、2.57 g の 2-アミノ-4-(4-クロロチオ

フェン-2-イル)チアゾールを得た。

質量分析データ (FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>) : 217.

#### 参考例 2

参考例 1 の化合物 0.5 g、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml の溶液に氷冷下にて N-ブロモコハク酸イミド 0.45 g を加え、同温にて 50 分間攪拌した。反応液にシクロヘキシルピペラジン 0.6 g、トリエチルアミン 0.6 ml を順に加え、70 °C にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、300 mg の 2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾールを得た。

質量分析データ (FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>) : 383.

#### 参考例 3

参考例 2 の化合物 1.0 g、ピリジン 30 ml の溶液に、5,6-ジクロロニコチン酸 602 mg を加え、-25 °C においてオキシ塩化リン 0.27 ml を加え、室温に昇温後 4 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、水、炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 200 : 1 ~ 100 : 1) にて精製し、1.21 g の 5,6-ジクロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ニコチンアミドを得た。

質量分析データ (FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>) : 556.

#### 参考例 4

参考例 3 の化合物 750 mg、テトラヒドロフラン 10 ml の溶液に、室温下イソニコチン酸エチル 2.1 ml を加え、50 °C に昇温後 5 時間攪拌した。反応液にク

クロロホルムを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=200：1~100：1）にて精製し、881 mg の 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た。

質量分析データ (FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>) : 677.

#### 実施例 1 化合物 A の製造

参考例 4 の化合物 1.00 g、EtOH 10 ml の溶液に、室温下 1M 水酸化ナトリウム水溶液 4.45 ml を加え、17 時間攪拌した。不溶物をろ去後、得られた溶液にマレイン酸 345 mg の 7.5 ml 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出物をろ取した。このものに 80% EtOH 水 32 ml、マレイン酸 519 mg を加え 16 時間攪拌、固体をろ取した。さらにマレイン酸 60 mg を加え、80% EtOH 水 15 ml より再結晶し、638 mg の 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 マレイン酸塩を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (テトラメチルシランを内部標準とし、DMSO-*d*<sub>6</sub> を測定溶媒とした。)

δ : 1.08-1.21(1H,m), 1.22-1.46(4H,m), 1.60-1.74(3H,m), 1.82-1.98(4H,m), 2.05-2.15(2H,m), 2.50-2.58(1H,m), 3.04(2H,t,J=11.2Hz), 3.08-3.60(9H,m), 3.99(2H,d,J=13.2Hz), 6.05(2H,s), 7.50(1H,d,J=1.5Hz), 7.57(1H,d,J=1.5Hz), 8.41(1H,d,J=1.9Hz), 8.84(1H,d,J=1.9Hz), 12.68(1H,brs).

質量分析データ (FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>) : 649.

実施例 1 の化合物の熱重量分析データを図 1 に示す。

図面の簡単な説明

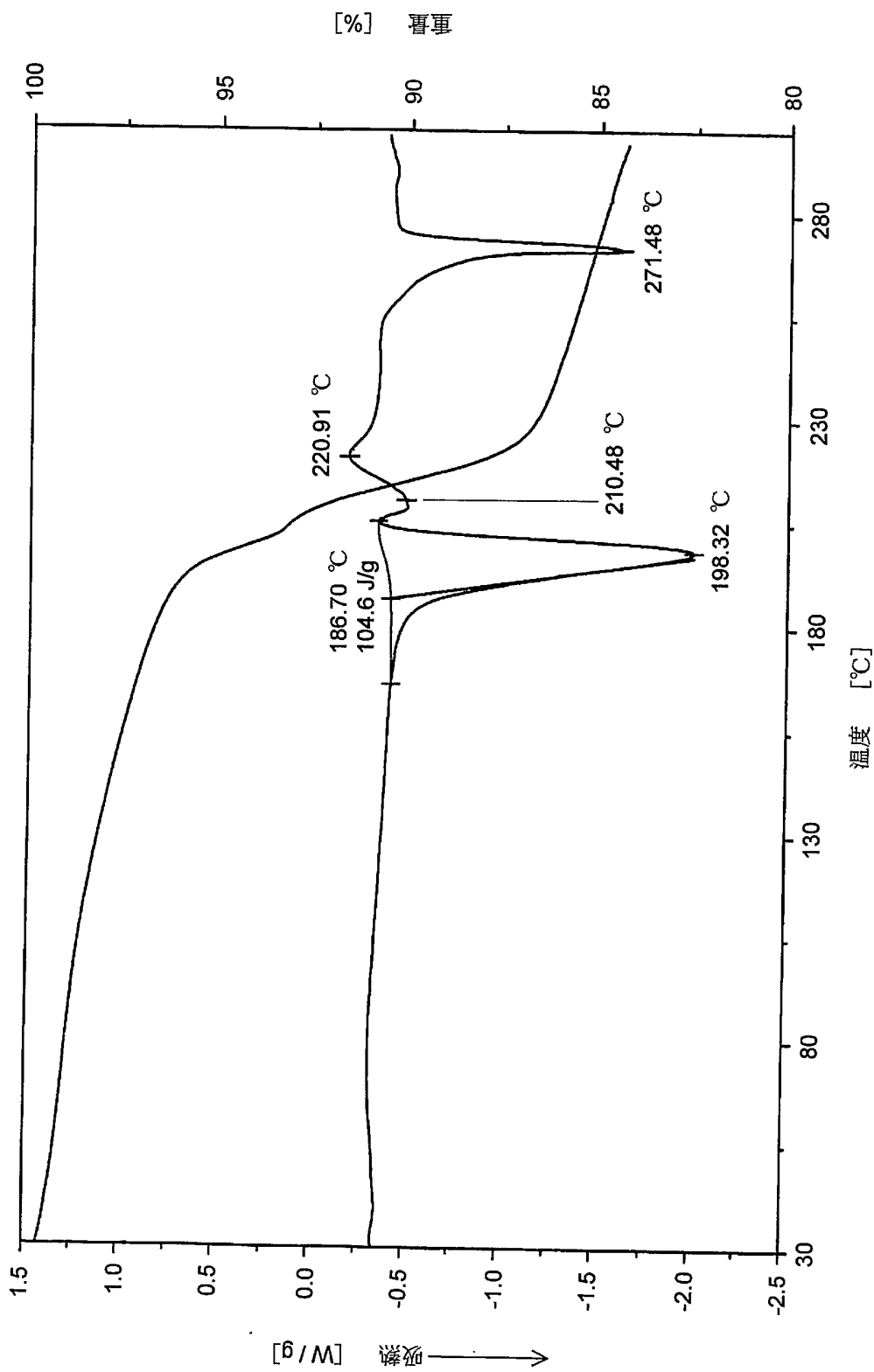
図1：実施例1の化合物の熱重量分析データを示す図である。



## 請 求 の 範 囲

1. 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 マレイン酸塩。
2. 請求の範囲 1 記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。
3. 血小板増多剤である請求の範囲 2 記載の医薬組成物。
4. 血小板減少症治療剤である請求の範囲 2 記載の医薬組成物。

図 1



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP03/12419

<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl.<sup>7</sup> C07D417/14, A61K31/496, A61P7/04</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																							
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl.<sup>7</sup> C07D417/14, A61K31/496, A61P7/04</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                  Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003                  Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)</p>																							
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 03/62233 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July, 2003 (31.07.03), Claim 13; page 20, lines 6 to 13 (Family: none)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 02/62775 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02), Page 24; example 2 (Family: none)</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.    <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X	WO 03/62233 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July, 2003 (31.07.03), Claim 13; page 20, lines 6 to 13 (Family: none)	1-4	A	WO 02/62775 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02), Page 24; example 2 (Family: none)	1-4	* 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	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
P, X	WO 03/62233 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July, 2003 (31.07.03), Claim 13; page 20, lines 6 to 13 (Family: none)	1-4																					
A	WO 02/62775 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02), Page 24; example 2 (Family: none)	1-4																					
* 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																							
<p>Date of the actual completion of the international search 15 December, 2003 (15.12.03)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 13 January, 2004 (13.01.04)</p>																					
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p> <p>Facsimile No.</p>		<p>Authorized officer</p> <p>Telephone No.</p>																					

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D417/14, A61K31/496, A61P7/04</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D417/14, A61K31/496, A61P7/04</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1926-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2003年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2003年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2003年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1926-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2003年	日本国実用新案登録公報	1996-2003年	日本国登録実用新案公報	1994-2003年		
日本国実用新案公報	1926-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2003年											
日本国実用新案登録公報	1996-2003年											
日本国登録実用新案公報	1994-2003年											
<p>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)</p> <p>CAPLUS/REGISTRY (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 03/62233 A1 (山之内製薬株式会社) 2003.07.31 請求の範囲13、第20頁第6-13行等参照 (ファミリーなし)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 02/62775 A1 (山之内製薬株式会社) 2002.08.15 第24頁実施例2等参照 (ファミリーなし)</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table>			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	P, X	WO 03/62233 A1 (山之内製薬株式会社) 2003.07.31 請求の範囲13、第20頁第6-13行等参照 (ファミリーなし)	1-4	A	WO 02/62775 A1 (山之内製薬株式会社) 2002.08.15 第24頁実施例2等参照 (ファミリーなし)	1-4	
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										
P, X	WO 03/62233 A1 (山之内製薬株式会社) 2003.07.31 請求の範囲13、第20頁第6-13行等参照 (ファミリーなし)	1-4										
A	WO 02/62775 A1 (山之内製薬株式会社) 2002.08.15 第24頁実施例2等参照 (ファミリーなし)	1-4										
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの											
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの											
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>15.12.03</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>13.01.04</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>富永 保</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<p>4C 3039</p>										