

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年10月14日(14.10.2010)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2010/116740 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/002561
- (22) 国際出願日: 2010年4月8日(08.04.2010)
- (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 2009-094742 2009年4月9日(09.04.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): アリジェン製薬株式会社(ARIGEN PHARMACEUTICALS, INC.) [JP/JP]; 〒1070052 東京都港区赤坂7丁目3番37号プラスカナダ3F Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 山本雅一(YAMAMOTO, Masaichi) [JP/JP]; 〒1070052 東京都港区赤坂7丁目3番37号プラスカナダ3F アリジェン製薬株式会社内 Tokyo (JP). 伊藤

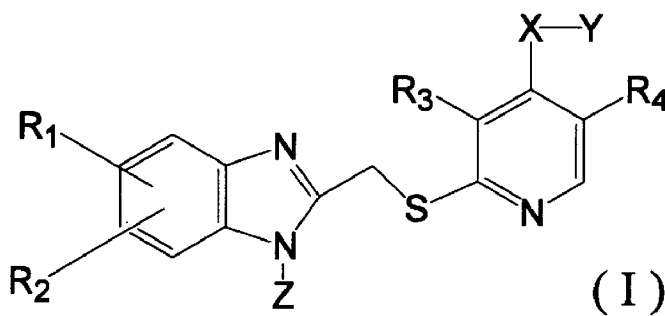
正春(ITO, Masaharu) [JP/JP]; 〒1070052 東京都港区赤坂7丁目3番37号プラスカナダ3F アリジェン製薬株式会社内 Tokyo (JP). 辻井昌彦(TSUJII, Masahiko) [JP/JP]; 〒1070052 東京都港区赤坂7丁目3番37号プラスカナダ3F アリジェン製薬株式会社内 Tokyo (JP). 濱崎満徳(HAMAZAKI, Mitsunori) [JP/JP]; 〒1070052 東京都港区赤坂7丁目3番37号プラスカナダ3F アリジェン製薬株式会社内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 佐伯憲生(SAEKI, Norio); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目15番8号アミノ酸会館ビル4階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PYRIDINE THIO DERIVATIVE, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION WHICH CONTAINS SAME AND HAS ANTI-HELICOBACTER PYLORI ACTION

(54) 発明の名称: ピリジンチオ誘導体及びそれを含有する抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有する医薬組成物



(57) Abstract: Disclosed are a novel pyridine thio derivative, and a pharmaceutical composition using the novel pyridine thio derivative, particularly a pharmaceutical composition having selective antibacterial activity against Helicobacter pylori. Specifically disclosed is a pyridine thio derivative represented by general formula (I) (wherein R₁ and R₂ each represents a hydrogen atom, a C₁₋₈ alkyl group or the like; R₃ and R₄ each represents a hydrogen atom, a C₁₋₈ alkyl group or the like; X represents -O-, -S- or the like; Y represents a C₁₋₁₂ alkyl group which may be substituted by a substituent or -(R⁵-O)_n-R⁶ (wherein R⁵ represents a C₁₋₅ alkylene group; R⁶ represents a C₁₋₈ alkyl group which may be substituted by a substituent, and n represents an integer of 1-10); and Z represents a hydrogen atom or the like), or a pharmacologically acceptable salt thereof. Also specifically disclosed is a pharmaceutical composition containing the pyridine thio derivative or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、新規なピリジンチオ誘導体、及びそれを用いた医薬組成物、特にヘリコバクター・ピロリに対する選択的な抗菌活性を有する医薬組成物を提供する。本発明は、下記一般式(I)、(式中、R₁、R₂は水素原子、又はC₁₋₈のアルキル基などを表し、R₃、R₄は水素原子、C₁₋₈のアルキル基などを表し、Xは-O-、又は-S-などを表し、Yは置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₂のアルキル基、又は-(R⁵-O)_n-R⁶(式中、R⁵はC₁₋₅のアルキレン基を表し、R⁶は置換基で置換されていてもよいC₁₋₈のアルキル基を表し、nは1から10の整数を表す。)を表し、Zは水素原子などを表す。)で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩、及びそれを含有してなる医薬組成物に関する。



WO 2010/116740 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

ピリジンチオ誘導体及びそれを含有する抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、後述する一般式（I）で表される新規なピリジンチオ誘導体又はその薬理的に許容できる塩、及びそれを含有してなる医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍はストレス、遺伝的素因、生活習慣などの因子が複雑に絡み合って発症する病気である。近年、その一因としてヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）が注目されている。1983年にWarrenとMarshallが胃生検標本からラセン状の菌の分離培養に成功して以来、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び胃癌とヘリコバクター・ピロリとの関係について精力的な研究が行われた。その結果、ヘリコバクター・ピロリの感染率は、健常胃では陽性率が約4%であるのに対して、慢性胃炎では約83%、胃潰瘍で約69%、十二指腸潰瘍では約92%、非潰瘍消化不良症候群では約51%と高率であることが報告された（非特許文献1参照）。また、ヘリコバクター・ピロリの感染は胃癌の発生率とも強い関連性があり、WHOの国際がん研究機関では、1994年にヘリコバクター・ピロリを因果関係が強い発がん因子としている。

胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等に対する治療は、従来は胃酸の分泌を抑えるH₂ブロッカー、プロトンポンプインヒビター（PPI）等の胃酸の分泌を抑制する薬及び粘膜保護薬等を用いた対症療法が主流であった。しかし、これらの薬で一時的に病変が治癒しても、治療を中止すると1年以内に約80%が再発をするといわれている（非特許文献1参照）。一方、ヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）を除菌すると、一年間の再発率は十二指腸潰瘍で10

%以内、胃潰瘍においても明らかに低率であったと報告している(非特許文献2参照)。そこでプロトンポンプインヒビター(PPI)にアモキシシリンやクラリスロマイシン及びメトロニダゾール等の抗菌剤を同時に、1週間以上にわたり大量に投与する方法が普及している。しかし、抗菌剤の大量投与により、腸管内の有用菌も殺されてしまうことになる。その結果、軟便、下痢及び味覚異常、舌炎、口内炎や肝機能障害、肝機能異常、出血性腸炎等の副作用、さらにメチシリン耐性菌(MRSA)の出現を助長する可能性が危惧されることになる。

[0003] この様な背景のもとに、常用量でヘリコバクター・ピロリに対して十分な抗菌作用を示し安全性の高い薬剤の開発努力がなされてきた(例えば、特許文献1~5参照)。

臨床において、抗生物質と同等のヘリコバクター・ピロリの除菌効果を発揮するためには、ヘリコバクター・ピロリに対して臨床で有効性を示す抗生物質等の抗ヘリコバクター・ピロリ活性と同等以上の活性を示す必要がある。即ち最小発育阻止濃度(MIC)が $0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ より活性が強いことが望まれる。

また、特許文献6に記載されたグアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸エステル誘導体のいくつかの化合物は抗ヘリコバクター・ピロリ活性はMICが $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満である。しかし、この化合物は小腸、あるいは血中で、分解酵素により極めて急速に分解する性質を有している。この性質は特許文献7に述べられている「抗生物質や合成の抗菌剤は投与されると消化管を通り腸管から吸収されて血中に入るものや糞便と共に排泄されるものなど代謝分布されるところ、薬物の腸管通過によって腸内に棲息している多くの菌が死滅する事になり、腸内細菌叢のバランスを崩す事になるので長期に亘る投与は避けなければならない。」との考えからヘリコバクター・ピロリへの選択性を腸、あるいは血中で分解するという代謝特性に求めてデザインされた化合物とされている。しかし腸や血中の代謝酵素及び腸内細菌には個人差や食事による変動が知られており、患者背景が多様な患者でこの様な代謝

特性が安定して保証される可能性は高くはない。

ところで、抗潰瘍剤として有用なピリジン誘導体（特許文献 8 参照）、ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を示すピリジン誘導体（特許文献 2 参照）及び胃酸分泌抑制に使用するピリジン誘導体（特許文献 9 参照）が知られている。このようなピリジン誘導体としては、2- [[4- (2-ヒドロキシエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] -1H-ベンツイミダゾール及び2- [[4- (3-ヒドロキシプロポキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] -1H-ベンツイミダゾールなどが特許文献 5 の中で、実施例 26 及び実施例 34 に抗潰瘍剤として有用と記載されている化合物であるが、その抗潰瘍作用に関する実験データの記載はなく、また、ヘリコバクター・ピロリに対する作用に関しては何らの記載も示唆もない。

また、本発明者らは、極めて抗ヘリコバクター・ピロリ活性の強いピリジルメチルチオ-1H-ベンツイミダゾール誘導体を見出してきた（特許文献 10 参照）。

このような状況の下、抗潰瘍剤、胃酸分泌抑制剤、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用を示すピリジン誘導体が検討された。しかしこれらの検討努力にもかかわらず有用な化合物の発見には至っていない。

[0004] 一方、これらの 1H-ベンツイミダゾール-2-チオ誘導体は、チオ尿素などを原料として容易に製造される 2-メルカプト-1H-ベンツイミダゾール類を原料とすることにより容易に製造することができるが、2-メルカプトメチル-1H-ベンツイミダゾール誘導体は、全く異なる合成法によらなければならないことから、従来はあまり検討されていなかった。

例えば、ピリジン-2-イル-チオメチル-1H-ベンツイミダゾール構造を有する化合物を CAS オンラインにより検索したところ、化合物のヒット数はわずかに 10 件であった。そのうちの 8 化合物は、ベンズイミダゾールの窒素原子がベンゼンスルフィニル化され、チオ基の硫黄原子がスルフィニル化された化合物であった。他の 1 化合物はピリジン環の 4 位に塩素原子が

結合したものであった（非特許文献3参照）。残りの1化合物はピリジン環の4位がメトキシ基であるが、3位にシアノ基を有し、当該シアノ基を環化させてインデノフレオレノン環を合成する原料として使用されるものであった（非特許文献4参照）。

ヒットした10化合物が記載されている文献は2件であり、これを非特許文献3及び4として示しておく。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：特開平2-209809号公報
特許文献2：特開平3-173817号公報
特許文献3：特開平3-48680号公報
特許文献4：特開平7-69888号公報
特許文献5：特開平5-247035号公報
特許文献6：国際公開第96/06825号パンフレット
特許文献7：国際公開第97/23207号パンフレット
特許文献8：特開昭61-50979号公報
特許文献9：特開昭58-39622号公報
特許文献10：国際公開第2008/075462号パンフレット

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Martin J. Blaser, Clin. Infectious Disease, 15; 386-393, 1992
非特許文献2：Graham D. Y., et al., Ann. Intern. Med., 116;705-708, 1992
非特許文献3：Ismail, M. M., et al., Chem. Papers (2004), 58(2), 117-125. (Chem. Abstr. 141:366111)
非特許文献4：Kaigorodoves, E. A., et al., Chem. Heter. Compd. (1997), 33(6), 752-753. (Chem. Abstr. 128:127976)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

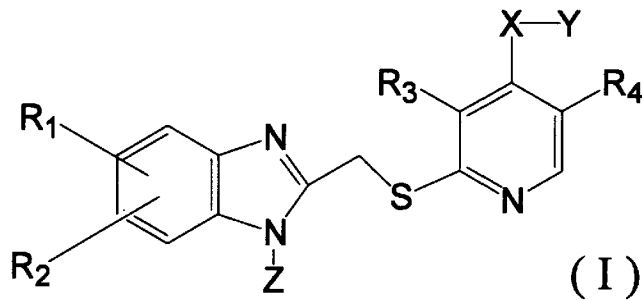
[0007] 本発明は、強力であつ選択的な抗ヘリコバクター・ピロリ活性を有する新たなタイプの化合物を提供することを目的としている。即ち、本発明は、新規なピリジン誘導体、及びそれを用いた医薬組成物、特にヘリコバクター・ピロリに対する選択的な抗菌活性を有する医薬組成物を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、ピリジン環と1H-ベンツイミダゾール環との架橋部分に着目して、当該架橋構造と抗ヘリコバクター・ピロリ活性との相関を検討してきたところ、驚くべきことに、メチレン基とチオ基が入れ替わった構造を有する化合物が極めて強力であつ選択的な抗ヘリコバクター・ピロリ活性を有していることを見出した。

即ち、本発明は、次の一般式（I）、

[0009] [化1]



[0010] (式中、 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-8} のアルキル基、 C_{1-8} のアルコキシ基、又はハロゲン原子を表し、 R_3 、 R_4 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-8} のアルキル基、又は C_{1-8} のアルコキシ基を表し、 X は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NH-$ を表し、 Y は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-12} のアルキル基、又は $-(R^5-O)_n-R^6$ (式中、 R^5 は C_{1-5} のアルキレン基を表し、 R^6 は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基を表し、 n は1から10の整数を表す。)を表し、 Z は水素原子、又は C_{1-8} のアルキル基

を表す。)

で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩に関する。

また、本発明は、前記一般式 (I) で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩、及び製薬上許容される担体とを含有してなる医薬組成物、より詳細には、ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) の感染症又はヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) が関与する疾患を予防又は治療するための医薬組成物に関する。

さらに、本発明は、ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) の感染症又はヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) が関与する疾患を予防又は治療するための有効成分としての前記一般式 (I) で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩に関する。

また、本発明は、ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) に感染した患者に、有効量の前記一般式 (I) で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩を含有してなる医薬組成物を投与することからなる、ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) が関与する疾患を予防又は治療する方法に関する。

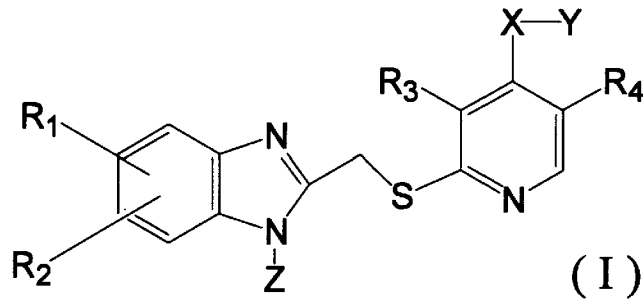
さらに、本発明は、ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) の感染症又はヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) が関与する疾患を予防又は治療するための医薬組成物を製造するための、前記一般式 (I) で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩の使用 (use) に関する。

[0011] 本発明をさらに詳細に説明すれば、以下のとおりとなる。

(1) 次の一般式 (I) 、

[0012]

[化2]



[0013] (式中、 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-8} のアルキル基、 C_{1-8} のアルコキシ基、又はハロゲン原子を表し、 R_3 、 R_4 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-8} のアルキル基、又は C_{1-8} のアルコキシ基を表し、 X は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NH-$ を表し、 Y は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-12} のアルキル基、又は $-(R^5-O)_n-R^6$ (式中、 R^5 は C_{1-5} のアルキレン基を表し、 R^6 は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基を表し、 n は1から10の整数を表す。)を表し、 Z は水素原子、又は C_{1-8} のアルキル基を表す。)

で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

(2) 一般式 (I) における Y が、水酸基、又は C_{1-8} のアルコキシ基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} のアルキル基である前記 (1) に記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

(3) 一般式 (I) における Y が、 $-(R^5-O)_n-R^6$ (式中、 R^5 は C_{1-5} のアルキレン基を表し、 R^6 は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基を表し、 n は1から10の整数を表す。) であって、 R^5 がエチレン基であり、 R^6 がフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基である前記 (1) に記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

(4) 一般式 (I) における X が、 $-O-$ 、又は $-S-$ である前記 (1) から (3) のいずれかに記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

(5) 一般式 (I) における R_3 、 R_4 が、それぞれ独立して水素原子、メチル基、又はメトキシ基である前記 (1) から (4) のいずれかに記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

(6) 前記 (1) から (5) のいずれかに記載されたピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩、及び製薬上許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

(7) 医薬組成物が、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) による感染症を予防又は治療するためのものである前記 (6) に記載の医薬組成物。

(8) 医薬組成物が、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) が関与する疾患の予防又は治療するためのものである前記 (6) に記載の医薬組成物。

(9) ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) が関与する疾患が、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非潰瘍消化不良症候群、胃 MALT リンパ腫、胃過形成ポリープ、胃癌、消化器癌、膵炎、又は炎症性腸疾患である前記 (8) に記載の医薬組成物。

(10) ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) に感染した患者に、有効量の前記 (1) から (5) のいずれかに記載されたピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩を含有してなる医薬組成物を投与することからなる、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) が関与する疾患を予防又は治療する方法。

(11) ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) が関与する疾患が、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非潰瘍消化不良症候群、胃 MALT リンパ腫、胃過形成ポリープ、胃癌、消化器癌、膵炎、又は炎症性腸疾患である前記 (10) に記載の方法。

(12) ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) の感染症又はヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) が関与する疾患を予防又は治療するための医薬組成物

を製造するための、前記（１）から（５）のいずれかに記載されたピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩の使用（use）。

（１３）ヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）が関与する疾患が、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非潰瘍消化不良症候群、胃MALTリンパ腫、胃過形成ポリープ、胃癌、消化器癌、膵炎、又は炎症性腸疾患である前記（１２）に記載の使用。

（１４）ヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）の感染症又はヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）が関与する疾患を予防又は治療するための有効成分としての前記（１）から（５）のいずれかに記載されたピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

（１５）ヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）が関与する疾患が、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非潰瘍消化不良症候群、胃MALTリンパ腫、胃過形成ポリープ、胃癌、消化器癌、膵炎、又は炎症性腸疾患である前記（１４）に記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

発明の効果

[0014] 本発明の新規なピリジンチオ誘導体又はその薬理的に許容できる塩は、細菌類には作用しないで、ヘリコバクター・ピロリに対して選択的な抗菌作用を示し、長期間に亘る投与が可能なヘリコバクター・ピロリに対する抗菌剤として極めて有用なものである。本発明の化合物は、ヘリコバクター・ピロリに対するMICが $0.003 \mu\text{g}/\text{mL}$ にもなり、抗菌活性が極めて強く、ヘリコバクター・ピロリが関与する各種の疾患の予防や治療剤として有用である。

また、本発明のヘリコバクター・ピロリに対する抗菌剤は、 H_2 ブロッカーや、プロトンポンプインヒビター（PPI）等の胃酸分泌抑制剤との併用も可能であり、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非潰瘍消化不良症候群、胃MALTリンパ腫、胃過形成ポリープ、胃癌、消化器癌、膵炎、又は炎症性腸疾患などのヘリコバクター・ピロリが関与する各種の疾患の予防や治療剤として使用することができる。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明について詳細に説明する。

本発明は、ベンズイミダゾール環の2位が、酸素原子や硫黄原子などの異種原子となっておらず、当該2位が炭素原子となっても、当該2位の炭素原子に4-置換-ピリジルチオ基が置換していれば、ヘリコバクター・ピロリに対する選択的かつ強力な抗菌活性を示すことを初めて見出したものである。したがって、本発明の2-(4'-置換-ピリジルチオ-メチル)-ベンズイミダゾール誘導体におけるピリジン環、ベンズイミダゾール環などの位置に結合している水素原子は、必要に応じて各種の置換基で置換されていてもよい。本発明の化合物において重要なことは、ベンズイミダゾール環の2位に、4-置換-ピリジルチオ-メチル基が置換していることである。

[0016] 本発明のC₁₋₈のアルキル基としては、炭素数が1から8、好ましくは1から5、より好ましくは1から3の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基などが挙げられる。

本発明の一般式(I)のYにおけるC₁₋₁₂のアルキル基としては、炭素数が1から12、好ましくは1から10、又は3から12、より好ましくは3から10の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、例えば、メチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基などが挙げられる。好ましいC₁₋₁₂のアルキル基としては、炭素数が1から12、好ましくは1から10、より好ましくは3から10の直鎖状のアルキル基が挙げられ、例えば、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基などが挙げられる。

本発明のC₁₋₈のアルコキシ基としては、炭素数が1から8、好ましくは1から5、より好ましくは1から3の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオ

キシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基などが挙げられる。

本発明のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などのハロゲン原子が挙げられる。

本発明の C_{1-5} のアルキレン基としては、炭素数が1から5、好ましくは2から5、より好ましくは2から4の直鎖状又は分枝状のアルキレン基であり、例えば、メチレン基、エチレン基、*n*-プロピレン基などが挙げられる。

本発明の*n*は、オキシアルキレン基の繰り返し数を示し、1から10の整数、好ましくは2から10、より好ましくは2から5の整数が挙げられる。これらの整数は、必ずしも一定の数値でなくてもよく、例えば、*n*が2と3の混合物や、2から10の混合物であってもよいが、一定の数値となっているものが好ましい。

[0017] 本発明のアルキル基やアルコキシ基などは、任意の置換基で置換されていてもよい。好ましい置換基としては、水酸基、前記した C_{1-8} のアルコキシ基、前記したハロゲン原子などが挙げられる。

[0018] 本発明の一般式(I)における好ましい R_1 、 R_2 としては、水素原子、又は C_{1-8} のアルキル基が挙げられ、より好ましくは水素原子が挙げられる。

本発明の一般式(I)における好ましい R_3 、 R_4 としては、水素原子、又は C_{1-8} のアルキル基が挙げられる。より好ましくは、水素原子、メチル基、メトキシ基などが挙げられる。

本発明の一般式(I)における好ましいXとしては、酸素原子又は硫黄原子が挙げられる。

本発明の一般式(I)における好ましいYのひとつとしては、水酸基又は C_{1-8} のアルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-12} のアルキル基、より好ましくは直鎖状の C_{1-12} のアルキル基、さらに好ましくは直鎖状の C_{3-12} のアルキル基が挙げられる。置換基としての C_{1-8} のアルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基やエトキシ基などの C_{1-3} のアルコキシ基が挙げられる。水酸基や C_{1-8} のアルコキシ基は、 C_{1-12} のアルキル基のいずれも位置に

置換していてもよいが、好ましい置換位置としてはアルキル基の末端が挙げられる。したがって、好ましいYとしては、 C_{1-12} のアルキル基、 ω -ヒドロキシ- C_{1-12} のアルキル基、 ω - C_{1-8} のアルコキシ- C_{1-12} のアルキル基が挙げられる。

また、本発明の一般式 (I) における好ましいYの他のものとしては、 $-(R^5-O)_n-R^6$ (式中、 R^5 は C_{1-5} のアルキレン基を表し、 R^6 は水酸基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基を表し、 n は1から10の整数を表す。) で表される基が挙げられる。より好ましくは、 $-(CH_2CH_2-O)_n-R^6$ (式中、 R^6 は水酸基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基を表し、 n は2から5の整数を表す。) で表される基が挙げられる。この場合の好ましいハロゲン原子としては、フッ素原子が挙げられ、その数としては1から6個、好ましくは1から3個が挙げられる。ハロゲン原子は、 C_{1-8} のアルキル基のいずれの位置に置換していてもよいが、好ましい置換位置としてはアルキル基の末端が挙げられる。したがって、好ましい R^6 としては、 C_{1-8} のアルキル基、 ω -モノ又はポリフルオロ- C_{1-8} のアルキル基、 ω -ヒドロキシ- C_{1-8} のアルキル基が挙げられる。

本発明の一般式 (I) における好ましいZとしては、水素原子が挙げられる。

[0019] 本発明の一般式 (I) で表されるピリジンチオ誘導体の製薬学的に許容される塩としては、具体的には、無機酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等) や有機酸 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等) との酸付加塩等が挙げられる。

また、本発明のピリジンチオ誘導体やその製薬学的に許容される塩は、水や有機溶媒などの溶媒和物であってもよい。好ましい溶媒和物としては、水

和物や各種の溶媒和物（例えば、エタノールなどのアルコールとの溶媒和物）が挙げられる。

[0020] 本発明の具体的な化合物の例として、一般式（I）における R_1 、 R_2 、 R_4 、及び Z が水素原子で、 R_3 がメチル基である場合の化合物又はその製薬学的に許容される塩を次の表1に示す。

[0021] [表1]

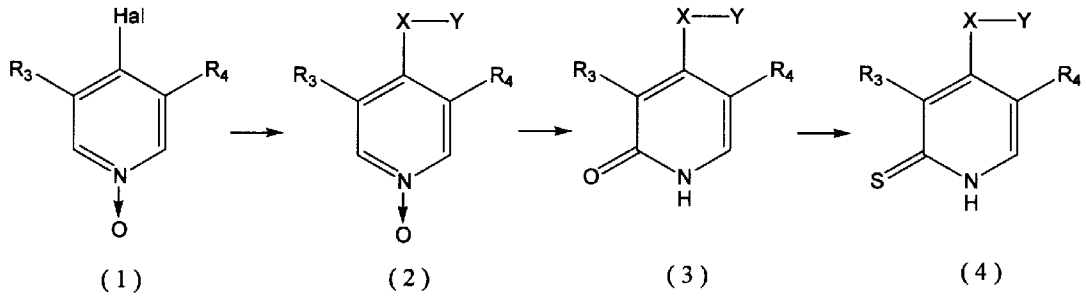
表1 化合物一覧表

実施例 No	X	Y	塩
1	S	$(CH_2)_4 \cdot OCH_3$	HCl
2	S	$(CH_2)_8 \cdot OH$	H
3	S	$(CH_2)_8 \cdot OCH_3$	HCl
4	O	$(CH_2)_2 \cdot CH_3$	HCl
5	S	CH_3	HCl
6	S	$(CH_2)_2 \cdot CH_3$	HCl
7	S	$(CH_2)_4 \cdot CH_3$	HCl
8	S	$(CH_2CH_2O)_2 \cdot CH_2CF_3$	HCl
9	O	$(CH_2CH_2O)_2 \cdot CH_2CF_3$	HCl
10	O	$(CH_2)_4 \cdot CH_3$	HCl
11	S	$(CH_2)_3 \cdot OCH_2CH_3$	H
12	O	$(CH_2CH_2O)_2 \cdot CH_3$	HCl
13	O	$(CH_2)_8 \cdot OH$	H
14	O	$(CH_2)_8 \cdot OCH_3$	HCl

[0022] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、後述する実施例に記載の方法に準じて製造することができる。これらの化合物は、次に示す方法により、

[0023]

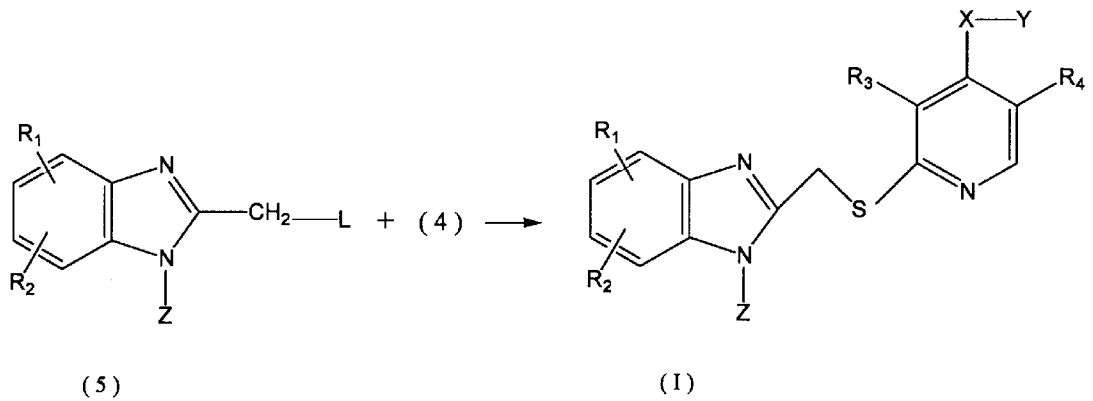
[化3]



[0024] (式中、 R_3 、 R_4 、 X 、及び Y は前記したものを示し、 Hal はハロゲン原子を示す。)

ピリジン-N-オキサイド誘導体 (1) から 1, 2-ジヒドロピリジン-N-オキサイド-2-チオン誘導体 (4) を製造し、次いでこれを次に示す方法により、

[0025] [化4]



[0026] (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 、及び Z は前記のものを示し、 L は脱離基を示す。)

2-置換メチルーベンズイミダゾール誘導体 (5) と反応させることにより製造することができる。

まず、ピリジン誘導体を公知の方法によりN-オキサイド (1) とし、これに $Y-XH$ を反応させることにより、ピリジン環の4位に $-X-Y$ が置換したピリジン誘導体 (2) を製造する。この場合において、 X が酸素原子の原子の場合には、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で、 $Y-XH$ を反応

させて一段階で4-X-Y置換体(2)とすることができるが、Xが硫黄原子の場合には、水硫化ナトリウムなどを用いて4-メルカプト体とした後、Y-Hal(式中、Halはハロゲン原子を示す。)のようなハロゲン化物を用いて4-S-Y置換体とするのが好ましい。式(1)及びY-Halにおける、ハロゲン原子としては、塩素原子が好ましい。

[0027] 次いで、得られた4-X-Y置換体(2)を無水酢酸などの存在下で転移させて、ジヒドロピリジン2-オン体(3)とし、これをローソン試薬(Lawesson's reagent)を用いて硫化させることにより、ジヒドロピリジン-2-チオン体(4)を製造することができる。

得られたジヒドロピリジン-2-チオン体(4)を、ベンズイミダゾール誘導体(5)と反応させることにより目的の一般式(I)の化合物を製造することができる。ベンズイミダゾール誘導体(5)における脱離基Lとしては、ハロゲン原子、特に塩素原子が好ましい。

これらの反応において、活性な官能基が存在する場合には、必要に応じて保護基で保護して反応を行うのが好ましい。

[0028] 本発明の一般式(I)で表される化合物又はその塩は、ヒトなどの哺乳類に属する動物の体内において、ヘリコバクター・ピロリを除菌又は静菌することができ、抗ヘリコバクター・ピロリ剤として有効である。

本発明の一般式(I)で表される化合物又はその塩を含有する薬剤は、ヘリコバクター・ピロリが関与する疾患を予防又は治療するために有効である。本発明において「ヘリコバクター・ピロリが関与する疾患」とは、生体内におけるヘリコバクター・ピロリの感染、生存または増殖により惹起又は悪化される疾患である。換言すれば、「ヘリコバクター・ピロリが関与する疾患」はヘリコバクター・ピロリを除去することにより症状が改善され得る疾患である。このような疾患としては、例えば、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非潰瘍消化不良症候群、胃MALTLリンパ腫、胃過形成ポリープ、胃癌(特に、早期胃癌の内視鏡切除後に生じる胃癌)等が挙げられる。「ヘリコバクター・ピロリが関与する疾患」の他の例としては、ヘリコバクター・ピロ

りによる消化器癌や、膵炎が挙げられる。本発明の化合物又はその塩はヘリコバクター・ピロリによる消化器癌の進行を遅延又は阻止することができる。「ヘリコバクター・ピロリが関与する疾患」の他の例としては、ヘリコバクター・ピロリに起因する炎症性腸疾患が挙げられる。

[0029] 本発明のヘリコバクター・ピロリが関与する疾患の予防剤や治療剤は、本発明の一般式 (I) で表されるピリジンチオ誘導体、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するものであって、医薬組成物として使用することができる。その場合、本発明の化合物を単独で使用することもできるが、通常は本発明の化合物、及び薬学的に許容される担体、及び／又は添加剤を配合して医薬組成物として使用される。

本発明の医薬組成物は、予防や治療の目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、例えば、投与剤型としては散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、シロップ剤、注射剤等が挙げられ、これらを経口投与又は非経口投与することができる。

[0030] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明の化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されるものでよい。例えば、賦形剤としては、コーンスターチ、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビット、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を使用できる。結合剤としては、水、エタノール、アラビアゴム、トラガン、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン等を使用できる。崩壊剤としては、ゼラチン末、結晶セルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、カンテン末、カルボキシメチルセルロース、炭酸水素ナトリ

ウム、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を使用できる。滑沢剤としては、シリカ、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を使用できる。着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等の添加することを認められているものを使用できる。矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を使用できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明の化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味・矯臭剤としては、上記に挙げられたものでよい。緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

[0031] 注射剤を調製する場合は、本発明の化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

[0032] 本発明の医薬組成物及び予防又は治療剤は、前記一般式(1)で表されるピリジンチオ誘導体又はその製薬学的に許容される塩に加えて、1種又は2種以上のデキストリンを更に含有することができる。本発明において使用することができるデキストリンとしては、例えば、 α -デキストリン、 β -デキストリン、 γ -デキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

また、本発明の医薬組成物及び予防又は治療剤は、前記一般式(1)で表されるピリジンチオ誘導体又はその製薬学的に許容される塩に加えて、胃酸

の分泌を抑制する医薬成分の1種又は2種以上を更に含有することができし、これを併用して使用することもできる。胃酸の分泌を抑制する医薬としては、 H_2 ブロッカー、プロトンポンプインヒビター（PPI）等が挙げられる。本発明において使用することができる H_2 ブロッカーとしては、例えば、ファモチジン、ラニチジン等が挙げられ、また、本発明において使用することができるプロトンポンプインヒビターとしては、例えば、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール等が、それぞれ挙げられるが、これらに限定されない。

上記のような組合せ製剤によれば、本発明の効果が更に高まることが期待される。

上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明の化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、あるいはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では約1～1200mg、注射剤では約0.1～500mgとするのが望ましい。また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日あたり約0.1～5000mg、好ましくは1～1200mgとすればよく、これを1日1回又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

[0033] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

[0034] 参考例1： 4-メルカプト-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造
4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド130.6g（0.910mol， 1.0当量）と硫化水素ナトリウム三水塩330.0g（3.788mol， 4.2当量）を、エタノール2.17Lに加え、還流下攪拌し5.5時間反応した。反応液を冷却後溶媒を減圧留去して得られた残渣に、水1.31Lを加え溶解した。攪拌下溶解液に35%塩酸379.2g（3.64mol， 4.0当量）を徐々に加えることにより結晶が析出した。得られた結晶を濾取、減圧乾燥することにより、4-メルカプト-3-メチ

ルピリジン-1-オキシド 124.4 g を得た (HPLC : 97.7 Area %, 収率 96.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

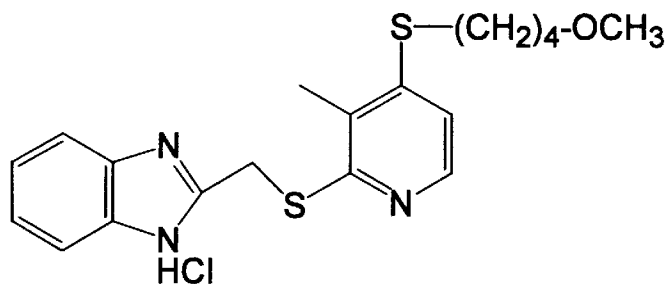
0.94 (3H, t J=7 Hz) , 1.35-1.45 (4H, m) , 1.76-1.81 (2H, m) ,
2.13 (3H, s) , 3.97 (2H, t J=6 Hz) , 4.71 (1H, d J=14 Hz) ,
4.82 (1H, d J=14 Hz) , 6.69 (1H, d J=6 Hz) , 7.33-7.28 (2H, m) ,
7.63 (2H, m) , 8.30 (1H, d J=6 Hz)

MS m/z : 357 (M^+)

実施例 1

[0035] 2-[[[4-[(4-メトキシブチル)チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0036] [化5]



[0037] (1) 4-[(4-メトキシブチル)チオ]-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

参考例 1 で製造した 4-メルカプト-3-メチルピリジン-1-オキシド 122.8 g (0.870 mol, 1.0 当量) に 30% 水酸化ナトリウム水溶液 173.3 g (1.5 当量) と 1-クロロ-4-メトキシブタン 106.7 g (1.0 当量) および エタノール 1.85 L を加え、攪拌下 7 時間還流した後に反応終了。冷却後、40°C 以下で溶媒を減圧留去して得られた残渣に、水 0.93 L を加えた後、酢酸エチル 1.5 L、ついでジクロロメタン 1.0 L (x2) により抽出した。得られた有機層を合わせ無水硫酸ナ

トリウムで乾燥後、溶媒を40°C以下で減圧留去することにより、4-[(4-メトキシブチル) チオ-3-メチルピリジン-1-オキシド] 183.2 gを得た。

[0038] (2) 4-[(4-メトキシブチル) チオ-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[(4-メトキシブチル) チオ]-3-メチルピリジン-1-オキシド181.0 g (0.796 mol, 1.0当量) に無水酢酸1796.8 g (17.60 mol, 22.1当量) を加え加熱還流下10時間攪拌下反応した。反応液は40°C以下にて減圧下濃縮後、酢酸エチル1.5 Lとメタノール0.24 Lを加え、更に、加熱還流下6時間20分攪拌した。反応液は40°C以下にて減圧下濃縮後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-[(4-メトキシブチル) チオ-2-ケト-3-メチルピリジン] 100.6 gを油状物として得た。

[0039] (3) 4-[(4-メトキシブチル) チオ]-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-[(4-メトキシブチル) チオ]-2-ケト-3-メチルピリジン100.0 g (0.440 mol, 1.0当量) にローソン試薬96.3 g (0.238 mol, 1.1当量) 及びトルエン0.76 Lを加え、加熱還流下14時間攪拌した。反応液を冷却後、析出した固体をジクロロメタンで洗浄することにより4-[(4-メトキシブチル) チオ]-3-メチルピリジン-2-チオン17.1 gを得た。

(4) 2-[[[4-[(4-メトキシブチル) チオ]-3-メチル-2-ピリジル] チオ] メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-[(4-メトキシブチル) チオ-3-メチルピリジン-2-チオン] 10.02 g (41.2 mmol, 1.0当量) と2-(クロロメチル) ベンズイミダゾール7.50 g (45.0 mmol, 1.1当量) を30%水酸化ナトリウム水溶液6.0 gとエタノール315 mLの混液に加え、50°Cで6時間攪拌した。反応を完結させるために、さらに2-(クロロメチル

) ベンズイミダゾール 1.40 g (8.4 mmol, 0.2 当量) と 30% 水酸化ナトリウム水溶液 1.1 g を追加し、更に 50°C で 4 時間攪拌し反応を終了した。反応液を減圧濃縮後、水 240 mL を加え、ジクロロメタンにより 3 回 (470 mL, 200 mL, 200 mL) 抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮することにより得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより目的の 2-[[[4-[(4-メトキシブチル)チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶 9.23 g を得た。

全収率は 4.7% で、HPLC による純度は 99.2% であった。

[0040] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

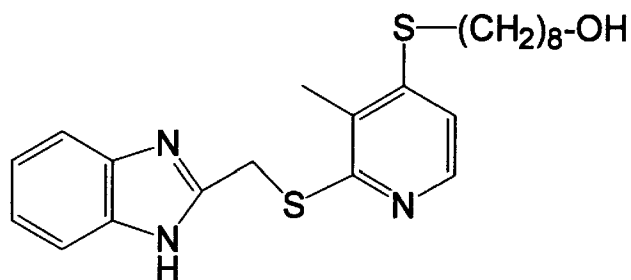
1.62-1.66 (4H, m), 2.21 (3H, s), 3.04-3.07 (2H, m),
3.21 (3H, s) 3.31-3.34 (2H, m), 4.94 (3H, s),
7.09 (1H, d J=5.6 Hz), 7.50-7.55 (2H, m),
7.74-7.79 (2H, m), 8.14 (1H, d J=5.6 Hz)

MS m/z : 373 (M^+ ; 遊離体)

実施例 2

[0041] 2-[[[4-[(8-ヒドロキシーオクチル)チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]メチル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

[0042] [化6]



[0043] (1) 4-[(8-ヒドロキシーオクチル)チオ]-3-メチルピリジン-

1-オキシドの製造

参考例1で製造した4-メルカプト-3-メチルピリジン-1-オキシド 59.85 g (0.424 mol, 1.0当量) に30%水酸化ナトリウム水溶液 88.7 g (1.6当量) と8-ブロモ-1-オクタノール 88.7 g (1.0当量)、及びエタノール 0.9 L を加え、攪拌下5時間還流した後、反応終了。冷却後、40°C以下で溶媒を減圧留去して得られた残渣に、水 0.76 L、次いで酢酸エチル 1.5 L、を加え、析出物を濾取、減圧乾燥することにより、4-[(8-ヒドロキシ-オクチル)チオ]-3-メチルピリジン-1-オキシド 103.6 g を得た。

[0044] (2) 4-[(8-アセトキシ-オクチル)チオ]-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[(8-ヒドロキシ-オクチル)チオ]-3-メチルピリジン-1-オキシド 97.43 g (0.362 mol, 1.0当量) に無水酢酸 55.0 g (15.2当量) を加え、攪拌下7時間還流させた。無水酢酸を留去後、酢酸エチル 520 mL とメタノール 69 mL を加え、更に攪拌下、5時間30分還流した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-[(8-アセトキシ-オクチル)チオ]-2-ケト-3-メチルピリジン 46.24 g を油状物として得た。

(3) 4-[(8-アセトキシ-オクチル)チオ]-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-[(8-アセトキシ-オクチル)チオ]-2-ケト-3-メチルピリジン 46.13 g (0.148 mol, 1.0当量) にローソン試薬 32.5 g (0.080 mol, 1.1当量)、及びトルエン 255 mL を加え、加熱還流下12時間攪拌した。反応液を冷却後、40°C以下で溶媒を減圧留去し、次いで、水 600 mL を加えジクロロメタン 6000 mL により抽出した。得られた有機層を合わせ、水 600 mL で3回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。40°C以下で溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[(8-アセトキシ-オクチル)

チオ] - 3 - メチルピリジン - 2 - チオン 8. 40 g を得た。

[0045] (4) 2 - [[[4 - [(8 - ヒドロキシ - オクチル) チオ] - 3 - メチル - 2 - ピリジル] チオ] メチル] - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

4 - [(8 - アセトキシ - オクチル) チオ] - 3 - メチルピリジン - 2 - チオン 8. 40 g (25. 6 mmol, 1. 0 eq.) と 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール 4. 32 g (25. 9 mmol, 1. 0 eq.) を 30% 水酸化ナトリウム水溶液 3. 20 g と エタノール 192 mL の混液に加え、50°C で 2 時間 30 分 攪拌した。反応が完結していなかったため、2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール 0. 76 g (4. 6 mmol, 0. 2 eq.) と 30% 水酸化ナトリウム水溶液 0. 56 g を追加し、更に 50°C で 1 時間 反応した。反応を完結させるため再度 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール 1. 53 g (9. 2 mmol, 0. 4 eq.) と 30% 水酸化ナトリウム水溶液 1. 15 g を追加し、20°C で 13 時間 攪拌した。反応液に 30% 水酸化ナトリウム水溶液 3. 21 g を追加し、更に 20°C で 10 時間 攪拌し、析出物をアセトン水から再結晶することにより、目的の 2 - [[[4 - [(8 - ヒドロキシ - オクチル) チオ] - 3 - メチル - 2 - ピリジル] チオ] メチル] - 1 H - ベンズイミダゾールの無色結晶 6. 45 g を得た。

全収率は 3. 9% で、HPLC による純度は 98. 4% であった。

[0046] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

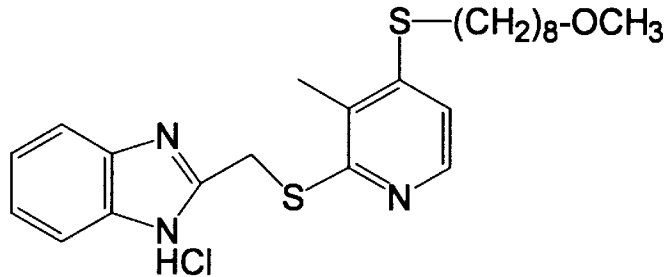
1. 41-1. 26 (10H, m) , 1. 63 (2H, m) , 2. 17 (3H, s) ,
3. 04 (2H, t, J=7. 2Hz) , 3. 37-3. 34 (2H, m) , 4. 34 (1H, bs) ,
4. 66 (2H, s) , 7. 08 (1H, d J=5. 6 Hz) , 7. 12-7. 15 (2H, m) ,
7. 48 (2H, bs) , 8. 25 (1H, d J=5. 6 Hz) , 12. 25 (1H, bs)

MS m/z : 415 (M^+)

実施例 3

[0047] 2 - [[[4 - [(8 - メトキシ - 1 - オクチル) チオ] - 3 - メチル - 2 - ピリジル] チオ] - メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0048] [化7]



[0049] (1) 4-[(8-メトキシオクチル)チオ-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

参考例1で製造した4-メルカプト-3-メチルピリジン-1-オキシド 1.6 g (11.3 mmol, 1.0当量)に30%水酸化ナトリウム水溶液 2.25 g (1.5当量)と8-クロロ-1-メトキシオクタン 1.93 g (1.0当量)、及びエタノール 30 mLを加え、攪拌19時間還流した後、反応終了。冷却後、40°C以下で溶媒を減圧濃縮して得られた残渣に、水 20 mLを加えた後、酢酸エチル 400 mLで2回抽出した。得られた有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を40°C以下で溶媒を減圧留去することにより、4-[(8-メトキシオクチル)チオ-3-メチルピリジン-1-オキシド 2.36 gを油状物として得た。

[0050] (2) 4-[(8-メトキシオクチル)チオ]-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[(8-メトキシオクチル)チオ-3-メチルピリジン-1-オキシド 2.36 g (8.3 mmol, 1.0当量)に無水酢酸 19.4 g (22.9当量)を加え、攪拌下28時間還流させた。無水酢酸を留去後、酢酸エチル 18 mLとメタノール 2.5 mLを加え、更に攪拌下、11時間還流した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-[(8-メトキシオクチル)チオ]-2-ケト-3-メチルピリジン 1.41 gを油状物として得た。

(3) 4-[(8-メトキシオクチル)チオ]-3-メチルピリジン-2

ーチオンの製造

4-[(8-メトキシオクチル)チオ]-2-ケト-3-メチルピリジン 1.40 g (4.9 mmol, 1.0 当量) にローソン試薬 1.10 g (2.7 mmol, 1.1 当量)、及びトルエン 10 mL を加え、加熱還流下 4 時間攪拌した。反応液を冷却後、40°C以下で溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[(8-メトキシオクチル)チオ]-3-メチルピリジン-2-チオン 0.18 g を得た。

[0051] (4) 2-[[[4-[(8-メトキシ-1-オクチル)チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-[(8-メトキシオクチル)チオ]-3-メチルピリジン-2-チオン 111.6 mg (0.37 mmol, 1.0 当量) と 2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール 84.1 mg (0.5 mmol, 1.0 当量) を 30%水酸化ナトリウム水溶液 0.068 mL とエタノール 3 mL の混液に加え、50°Cで5時間攪拌した。反応が完結していなかったため、さらに 2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール 13.6 mg (0.08 mmol, 0.2 当量) と 30%水酸化ナトリウム水溶液 0.011 mL を追加し、更に 50°Cで14時間30分反応した。反応液に水 6 mL を加え、ジクロルメタン 18 mL で3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮することにより得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の 2-[[[4-[(8-メトキシオクチル)チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶 66.5 mg を得た。

全収率は 2.3% で、HPLC による純度は 97.3% であった。

[0052] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

1.42-1.22 (10H, m), 1.61 (2H, m J=6.8 Hz), 2.21 (3H, s),
3.02 (2H, t J=7.2 Hz), 3.19 (3H, s), 3.27 (2H, t J=6.8 Hz),

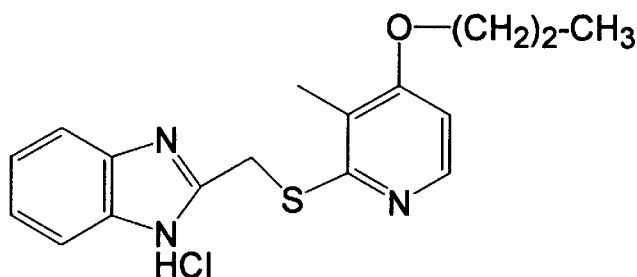
4.92 (2H, s), 7.08 (1H, d J=5.6 Hz), 7.50–7.54 (2H, m),
7.73–7.78 (2H, m), 8.12 (1H, d J=5.2 Hz)

MS m/z: 429 (M⁺: 遊離体)

実施例 4

[0053] 2-[[[4-*n*-プロポキシ-3-メチル-2-ピリジル)チオ]-メチル]-1*H*-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0054] [化8]



[0055] (1) 4-プロポキシ-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

窒素気流下、1-プロパノール12.5g(208mmol, 1.0当量)、DMSO200mLの混合液を50℃に加熱攪拌下60%水素化ナトリウム8.32g(208mmol, 2.0当量)を1時間かけて添加した。添加終了後、53～57℃で1時間加熱攪拌した後、4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド15.0g(104.5mmol, 1.0当量)を添加した。次いで、44～46℃で更に3時間加熱攪拌後、水15mLを加えた後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に水400mLを加えた後、ジクロロメタン500mL、及び400mLにより抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮乾固することにより4-プロポキシ-3-メチルピリジン-1-オキシド24.1gを得た。

[0056] (2) 4-プロポキシ-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-プロポキシ-3-メチルピリジン-1-オキシド24.0g(143.5mmol, 1.0当量)に無水酢酸233.6g(2.29mol, 1

6当量)を加え110~112°Cで8時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル244mLとメタノール31mLを加え、更に攪拌下、2時間還流した。反応液を冷却後40°C以下で溶媒を減圧留去する。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-プロポキシ-2-ケト-3-メチルピリジン9.67gを油状物として得た。

(3) 4-プロポキシ-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-プロポキシ-2-ケト-3-メチルピリジン9.0g(53.8mmol, 1.0eq.)にローソン試薬11.8g(29.2mmol, 1.1eq.)およびトルエン93mLを加え、加熱還流下9時間攪拌した。反応液に更にローソン試薬1.3g(3.2mmol, 0.1eq.)を追加し10時間還流下反応した。反応液を冷却後、40°C以下で溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-プロポキシ-3-メチルピリジン-2-チオン0.39gを得た。

[0057] (4) 2-[[(4-n-プロポキシ-3-メチル-2-ピリジル) チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-プロポキシ-3-メチルピリジン-2-チオン370mg(2.0mmol, 1.0当量)と2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール370mg(2.2mmol, 1.1当量)を30%水酸化ナトリウム水溶液297mgとエタノール16mLの混液に加え、50°Cで2時間攪拌した。反応液を40°C以下で減圧濃縮後、水26mLを加え、ジクロルメタン112mLで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮することにより得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の2-[[(4-プロポキシ-3-メチル-2-ピリジル) チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶431mgを得た。

全収率は0.14%で、HPLCによる純度は98.7%であった。

[0058] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

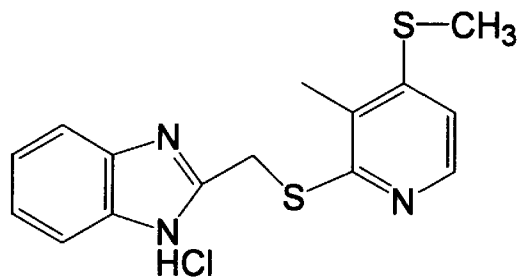
1.09 (3H, t J=7.2 Hz) , 1.90-1.99 (2H, m) , 2.40 (3H, s) ,
 4.22 (2H, t J=6.4 Hz) , 5.46 (2H, s) , 7.11 (1H, d J=6.8 Hz) ,
 7.48-7.53 (2H, m) , 7.79-7.83 (2H, m) , 8.55 (1H, d J=6.8 Hz)

MS m/z : 313 (M⁺ : 遊離体)

実施例 5

[0059] 2-[[(4-チオメチル-3-メチル-2-ピリジル) チオ] -メチル
] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0060] [化9]



[0061] (1) 4-メチルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド 5.0 g (34.8 mmol, 1.0当量) とナトリウムチオメトキシド 2.4 g (34.2 mmol, 1.0当量)、及びエタノール 74 mL の混合溶液を加熱還流下 5 時間攪拌した。次いで、ナトリウムチオメトキシド 1.2 g (17 mmol, 0.5当量) を追加し、更に 1 時間加熱還流下反応後室温まで冷却した。反応液を 40°C で減圧濃縮後、水 20 mL を加えた後、酢酸エチル 37 mL で 2 回、さらにジクロロメタン 40 mL 及び 50 mL でそれぞれ 2 回抽出した。併せた抽出層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮乾固することにより 4-メチルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシド 4.9 g を固体として得た。

[0062] (2) 4-メチルチオ-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-メチルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシド 4.7 g (30.3

mmol, 1.0当量)と無水酢酸68.0g(666mmol, 2.2当量)を加え107~115°Cで20時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル63mLとメタノール8.4mLを加え、更に攪拌下、3時間還流した。反応液を冷却後40°C以下で溶媒を減圧留去する。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-メチルチオ-2-ケト-3-メチルピリジン3.62gを油状物として得た。

(3) 4-メチルチオ-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-メチルチオ-2-ケト-3-メチルピリジン3.4g(21.9mmol, 1.0当量)をローソン試薬4.8g(11.9mmol, 1.1当量)、及びトルエン38mLを加え、加熱還流下11時間攪拌した。反応液を冷却後、40°C以下で溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-メチルチオ-3-メチルピリジン-2-チオン1.33gを固体として得た。

[0063] (4) 2-[[(4-チオメチル-3-メチル-2-ピリジル) チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-メチルチオ-3-メチルピリジン-2-チオン1.29g(7.5mmol, 1.0当量)と2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール1.38g(8.3mmol, 1.1当量)を30%水酸化ナトリウム水溶液1.10gとエタノール100mLの混液に加え、50°Cで2時間攪拌した。反応が完結していなかったため、さらに2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール250mg(1.5mmol, 0.20当量)を加え、50°Cで1時間攪拌した。次いで30%水酸化ナトリウム水溶液0.20gを追加し、更に50°Cで30分反応した。反応液を40°C以下で減圧濃縮後、水94mLを加え、ジクロルメタン300mLおよび100mLで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮することにより得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の2-[[(4-チオメチル-3-メチル-2-ピリジル) チオ] -メチル] -1H-ベンズ

イミダゾール塩酸塩の無色結晶 62 mg を得た。

全収率は 0.62% で、HPLC による純度は 97.8% であった。

[0064] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

2.22 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.04 (1H, d $J=5.6$ Hz),

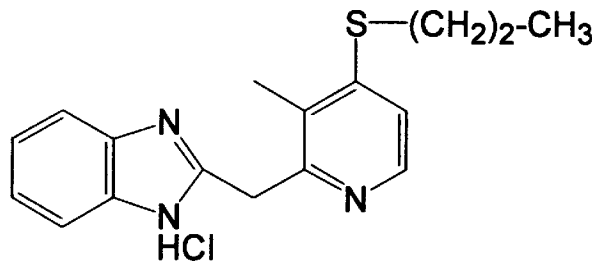
7.50–7.54 (2H, m), 7.72–7.77 (2H, m), 8.14 (1H, d $J=5.6$ Hz)

MS m/z : 301 (M^+ : 遊離体)

実施例 6

[0065] 2-[[[4-チオプロピル-3-メチル-2-ピリジル)チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造の製造

[0066] [化10]



[0067] (1) 4-プロピルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

4-クロル-3-メチルピリジン-1-オキシド 5.0 g (34.8 mmol, 1.0 当量) と 30% 苛性ソーダ水溶液 7.0 g (52.5 mmol, 1.5 当量)、及び 1-プロパンチオール 2.7 g (35.5 mmol, 1.0 当量) をエタノール 74 mL に加え、72~73°C で 1 時間 30 分加熱攪拌下反応した。反応が完結していなかったため、さらに 1-プロパンチオール 0.5 g (6.6 mmol, 0.2 当量) と 30% 苛性ソーダ水溶液 1.4 g (10.5 mmol, 0.3 当量) を追加し、更に 2~73°C で 1 時間 30 分加熱攪拌下反応した。30°C まで冷却後溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に水 20 mL を加えた後、酢酸エチル 37 mL で 2 回、30 mL で 2 回で計 4 回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮乾

固することにより4-プロピルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシド6.25 gを固体として得た。

(2) 4-プロピルチオ-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-プロピルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシド6.05 g (33.0 mmol, 1.0当量)に無水酢酸40.8 g (730 mmol, 22当量)を加え108~110°Cで18時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル69 mLとメタノール9.5 mLを加え、更に攪拌下、2時間還流した。反応液を冷却後40°C以下で溶媒を減圧留去する。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-プロピルチオ-2-ケト-3-メチルピリジン3.5 gを油状物として得た。

[0068] (3) 4-プロピルチオ-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-プロピルチオ-2-ケト-3-メチルピリジン0.7 g (3.8 mmol, 1.0当量)をローソン試薬0.83 g (11.9 mmol, 1.1当量)およびトルエン6.6 mLを加え、加熱還流下11時間攪拌した。反応液を冷却後、40°C以下で溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製後、1-ヘキサン2 mLを加え3回洗浄することにより、4-プロピルチオ-3-メチルピリジン-2-チオン0.081 gを固体として得た。

同様の方法により、より大量の目的物を製造した。

4-プロピルチオ-2-ケト-3-メチルピリジン2.8 g (15.3 mmol, 1.0当量)をローソン試薬3.3 g (8.2 mmol, 1.1当量)およびトルエン26 mLを加え、加熱還流下7時30分間攪拌した。反応液を冷却し、40°C以下で溶媒を減圧留去後得られた残渣に、ジクロロメタン50 mLを添加し不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮することにより得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-プロピルチオ-3-メチルピリジン-2-チオン0.29 gを固体として得た。

[0069] (4) 2-[[[4-チオプロピル-3-メチル-2-ピリジル)チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-チオプロピル-3-メチルピリジン-2-チオン 370 mg (1.86 mmol, 1.0 当量) と 2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール 340 mg (2.0 mmol, 1.1 当量) を 30%水酸化ナトリウム水溶液 320 mg と エタノール 24 mL の混液に加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応が完結していなかったため、2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール 62 mg (0.37 mmol, 0.5 当量) と 30%水酸化ナトリウム水溶液 50 mg を追加し、更に 50°C で 3 時間反応した。反応液を 40°C 以下で減圧濃縮後、水 39 mL を加え、ジクロルメタン 100 mL と 68 mL で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮することにより得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、2-[[(4-プロポキシ-3-メチル-2-ピリジル) チオ] メチル] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶 93 mg を得た。

全収率は 0.79% で、HPLC による純度は 99.5% であった。

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

0.99 (3H, t J=7.2 Hz) , 1.61-1.66 (2H, m) , 2.22 (3H, s) ,
3.02 (2H, t J=7.2 Hz) , 4.92 (2H, s) , 7.09 (1H, d J=5.6 Hz) ,
7.50-7.55 (2H, m) , 7.73-7.78 (2H, m) , 8.12 (1H, d J=5.6 Hz)

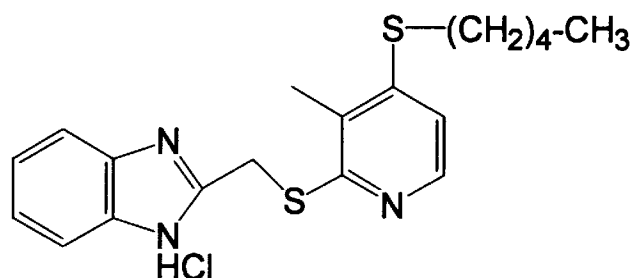
MS m/z : 329 (M⁺ : 遊離体)

実施例 7

[0071] 2-[[(4-チオペンチル-3-メチル-2-ピリジル) チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾールの製造

[0072]

[化11]



[0073] (1) 4-ペンチルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

窒素気流下、1-ペンタンチオール 3.63 g (34.8 mmol, 1.0当量)、エタノール74 mLと30%苛性ソーダ水溶液7.0 g (52.5 mmol, 1.5当量)の混合物を1時間加熱還流攪拌した。30℃まで冷却後、4-クロル-3-メチルピリジン-1-オキシド5.0 g (34.8 mmol, 1.0当量)を添加し、再び1時間加熱攪拌した。室温まで冷却し溶媒を減圧留去後、濃縮残渣に水20 mLを加えた後、酢酸エチル20 mLおよび37 mLで計2回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮乾固することにより4-ペンチルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシド6.0 gを油状物として得た。

[0074] (2) 4-ペンチルチオ-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-ペンチルチオ-3-メチルピリジン-1-オキシド7.8 g (36.9 mmol, 1.0当量)に無水酢酸78.2 g (766 mmol, 21当量)を加え108~111℃で15時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル78 mLとメタノール10.4 mLを加え、更に攪拌下、3時間還流した。反応液を冷却後40℃以下で溶媒を減圧留去する。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-ペンチルチオ-2-ケト-3-メチルピリジン2.61 gを油状物として得た。

(3) 4-ペンチルチオ-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-ペンチルチオ-2-ケト-3-メチルピリジン0.54 g (2.6 mmol, 1.0当量)をローソン試薬0.56 g (1.4 mmol, 1.1

当量) およびトルエン 5 mL を加え、加熱還流下 9 時間攪拌した。反応液を冷却し、40°C 以下で溶媒を減圧留去後の濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-ペンチルチオ-3-メチルピリジン-2-チオン 0.343 g を粉末固体として得た。

[0075] (4)-2-[[(4-チオペンチル-3-メチル-2-ピリジル)チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-チオペンチル-3-メチルピリジン-2-チオン 330 mg (1.7 mmol, 1.0 当量) と 2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール 304 mg (1.8 mmol, 1.1 当量) を 30% 水酸化ナトリウム水溶液 243 mg とエタノール 13 mL の混液に加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を 40°C 以下で減圧濃縮後、水 21 mL を加え、ジクロルメタン 91 mL で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮精製することにより、目的の 2-[[(4-チオペンチル-3-メチル-2-ピリジル)チオ]メチル]-1H-ベンズイミダゾールの無色結晶 222 mg を得た。

全収率は 6.8% で、HPLC による純度は 99.6% であった。

[0076] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

0.93 (3H, t $J=7.2$ Hz) , 1.35-1.51 (4H, m) , 1.71-1.78 (2H, m) ,
2.25 (3H, s) , 2.97 (2H, t $J=7.6$ Hz) , 4.57 (2H, s) ,
6.96 (1H, d $J=5.6$ Hz) , 7.18-7.23 (2H, m) , 7.35 (1H, bs) ,
7.72 (1H, bs) , 8.33 (1H, d $J=5.6$ Hz) , 10.90 (1H, bs) ,

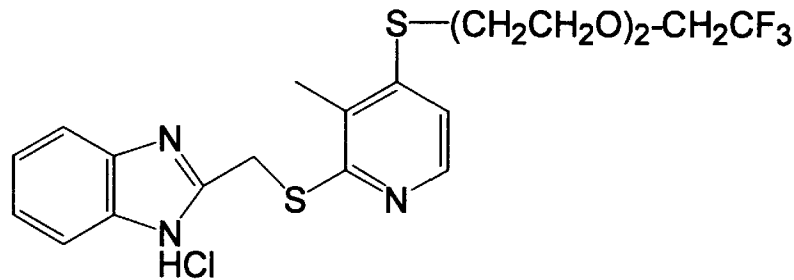
MS m/z : 357 (M^+ :遊離体)

実施例 8

[0077] 2-[[(4)-[[2-[2-(2,2,2-トリフロオロエトキシ)エトキシ]-エチル]チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0078]

[化12]



[0079] (1) 4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

参考例1で製造した4-メルカプト-3-メチルピリジン-1-オキシド 20.02 g (141.8 mmol, 1.0当量)に水酸化ナトリウム 8.71 g (217.8 mmol, 1.5当量)、水 8.71 mLと1-クロロ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エタン 31.18 g (150.9 mmol, 1.1当量)、及びエタノール 300 mLを加え、攪拌下8時間還流した後に反応終了。冷却後、40°C以下で溶媒を減圧留去して得られた残渣に、水 80 mLを加えた後、酢酸エチル 300 mLにより抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を40°C以下で減圧留去することにより、4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-3-メチルピリジン-1-オキシド 46.01 gを油状物として得た。

[0080] (2) 4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-3-メチルピリジン-1-オキシド 45.73 g (146.9 mmol, 1.0当量)に無水酢酸 324 g (3.2 mol, 22当量)を加え100°Cで15時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル 300 mLとメタノール 40 mLを加え、更に攪拌下、2時間還流した。反応液を冷却後40°C以下で溶媒を減圧留去する。得られた濃縮残

渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-2-ケト-3-メチルピリジン18.50gを油状物として得た。

(3) 4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-2-ケト-3-メチルピリジン18.03g(57.9mmol, 1.0当量)をローソン試薬12.57g(31.1mmol, 1.1当量)、及びトルエン100mLを加え、加熱還流下8時間攪拌した。反応液を冷却し、40°C以下で溶媒を減圧留去後の濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-3-メチルピリジン-2-チオン4.90gを褐色粉末として得た。

[0081] (4) 2-[4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]-エチル]チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)エチル]チオ-3-メチルピリジン-2-チオン4.08g(12.5mmol, 1.0当量)と2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール2.20g(13.2mmol, 1.1当量)を30%水酸化ナトリウム水溶液570mgとエタノール50mLの混液に加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を40°C以下で減圧濃縮後、水100mLを加え、ジクロルメタン300mLで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮後、得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の2-[4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]-エチル]チオ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶4.63gを得た。

全収率は11.0%で、HPLCによる純度は99.1%であった。

[0082] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ :

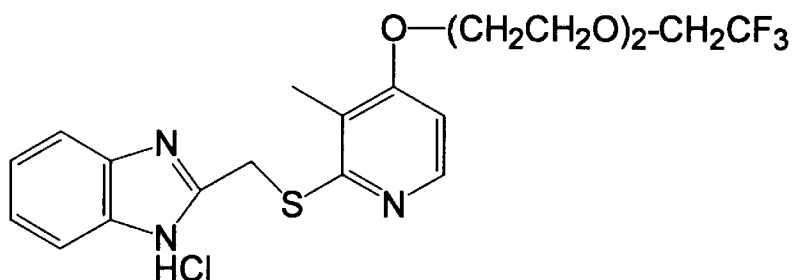
2.22 (3H, s) , 3.26 (2H, t J=6.2 Hz) , 3.50-3.60 (2H, m) ,
 3.66 (2H, t J=6.3 Hz) , 3.69-3.71 (2H, m) ,
 4.06 (2H, q J=9.3 Hz), 4.94 (2H, s), 7.14 (1H, d J=5.1 Hz),
 7.50-7.55 (2H, m) , 7.74-7.80 (2H, m) ,
 8.14 (1H, d J=5.2 Hz) , 15.2 (1H, bs)

MS m/z : 457 (M^+ : 遊離体)

実施例 9

[0083] 2-[[4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ]-エトキシ]-3-メチル-2-ピリジル-チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0084] [化13]



[0085] (1) 4-[2-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)-エトキシ)-3-メチルピリジン-1-オキシド]の製造

4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド17.01g (118.5mmol, 1.0当量) 水酸化ナトリウム9.77g (244mmol, 2.1当量) と2-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)-エタノール44.58g (237mmol, 2.0当量)、及びトルエン80mLを加え、攪拌下6時間還流した後に反応終了。冷却後、水140mLと濃塩酸11.84gを加え、酢酸エチル280mLにより抽出した

。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、40°C以下で溶媒を減圧乾燥することにより、4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)-エトキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド48.90gを油状物として得た。

[0086] (2) 4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)-エトキシ]-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)-エトキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド48.69g(164.9mmol, 1.0当量)に無水酢酸324g(3.2mol, 19当量)を加え100°Cで11時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル300mLとメタノール40mLを加え、更に攪拌下、30分間還流した。反応液を冷却後40°C以下で溶媒を減圧留去後得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)-エトキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン8.70gを油状物として得た。

(3) 4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ]チオ-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-エトキシ)-エトキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン8.60g(29.1mmol, 1.0当量)をローソン試薬6.25g(16.8mmol, 1.2当量)およびトルエン50mLを加え、加熱還流下11時間攪拌した。30°Cまで冷却後、反応液にローソン試薬6.15g(15.2mmol, 1.0当量)を追加し、更に加熱還流下11時間反応した。反応液を冷却し、40°C以下で溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ]チオ-3-メチルピリジン-2-チオン1.40gを粉末として得た。

[0087] (4) 2-[[4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-

エトキシ] - エトキシ] - 3 - メチル - 2 - ピリジル - チオ] - メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフロオロエトキシ) - エトキシ] - エトキシ] - 3 - メチルピリジン - 2 - チオン 4. 08 g (12. 5 mol, 1. 0 当量) と、2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール 2. 20 g (13. 2 mmol, 1. 1 当量) を 30% 水酸化ナトリウム水溶液 570 mg とエタノール 50 mL の混液に加え、50°C で 3 時間攪拌した。反応液を 40°C 以下で減圧濃縮後、水 100 mL を加え、ジクロルメタン 300 mL で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮後、得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の 2 - [[4 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフロオロエトキシ) - エトキシ] - エトキシ] - 3 - メチル - 2 - ピリジル - チオ] - メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶 4. 63 g を得た。

全収率は 3. 0% で、HPLC による純度は 99. 1% であった。

[0088] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) δ :

2. 12 (3H, s) , 3. 62-3. 66 (2H, m) 3. 70-3. 74 (2H, m) ,
3. 76-3. 80 (2H, m) , 4. 07 (2H, q J=9. 3 Hz) , 4. 19-4. 23 (2H, m) ,
4. 94 (2H, s) , 6. 92 (1H, d J=5. 9 Hz) , 7. 50-7. 56 (2H, m) ,
7. 74-7. 79 (2H, m) , 8. 19 (1H, d J=5. 9 Hz) , 15. 2 (1H, bs)

MS m/z : 457 (M^+ : 遊離体)

実施例 10

[0089] 2 - [[(4 - ペンチルオキシ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) チオ] - メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0090]

した。30°Cまで冷却後、反応液にローソン試薬6.18g(15.3mmol, 1.0当量)を追加し、更に加熱還流下16時間30分反応した。反応液を冷却し、40°C以下で溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-ペンチルオキシ-3-メチルピリジン-2-チオン0.338gを粉末として得た。

[0093] (4) 2-[[(4-ペンチルオキシ-3-メチル-2-ピリジル) チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-ペンチルオキシ-3-メチルピリジン-2-チオン338mg(1.6mmol, 1.0当量)と2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール362mg(2.2mmol, 1.1当量)を30%水酸化ナトリウム水溶液0.290mLとエタノール12mLの混液に加え、50°Cで4時間30分攪拌した。反応液に水19mLを加え、ジクロロメタン84mLおよび20mLで順次抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮後、得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の2-[[(4-ペンチルオキシ-3-メチル-2-ピリジル) チオ] メチル] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶134.8mgを得た。

全収率は0.64%で、HPLCによる純度は97.4%であった。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

0.89 (3H, t $J=7.6$ Hz) , 1.29-1.42 (4H, m) ,
1.73 (2H, m $J=6.8$ Hz) , 2.11 (3H, s) ,
4.06 (2H, t $J=6.4$ Hz) , 4.93 (2H, s) ,
6.89 (1H, d $J=6.0$ Hz) , 7.50-7.55 (2H, m) ,
7.74-7.79 (2H, m) , 8.17 (1H, d $J=5.6$ Hz)

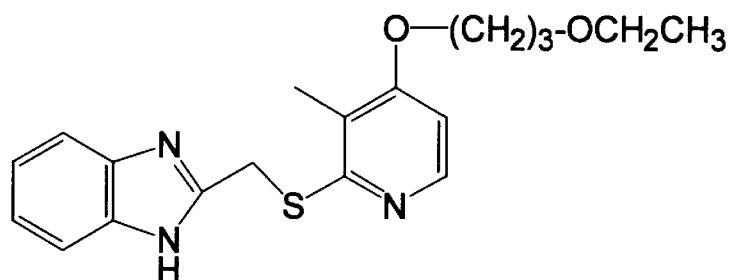
MS m/z : 341 (M^+ : 遊離体)

実施例 11

[0095] 2-[[4-(3-エトキシ-1-プロポキシ)-3-メチル-2-ピリ

ジル] チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾールの製造

[0096] [化15]



[0097] (1) 4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド 3.52 g (24.5 mmol, 1.0当量) 水酸化ナトリウム 2.0 g (50 mmol, 2.0当量) と 3-エトキシ-1-プロパノール 4.80 g (46.1 mmol, 1.9当量) およびトルエン 17 mL を加え、攪拌下 4 時間還流した後に反応終了。冷却後、水 30 mL と濃塩酸 1.7 g を加え、酢酸エチル 50 mL とジクロロメタン 30 mL によりそれぞれ 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、40°C 以下で溶媒を減圧乾燥することにより、4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド 5.6 g を油状物として得た。

[0098] (2) 4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド 5.5 g (26.0 mmol, 1.0当量) に無水酢酸 64.9 g (636 mmol, 24当量) を加え 118°C で 4 時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル 60 mL とメタノール 9 mL を加え、更に攪拌下、2 時間還流した。反応液を冷却後 40°C 以下で溶媒を減圧留去後得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン

ン1. 74 gを油状物として得た。

(3) 4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-3-メチルピリジ-2-チオンの製造

4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン1.67 g (7.9 mmol, 1.0当量)をローソン試薬1.60 g (4.0 mmol, 1.0当量)、及びトルエン13 mLを加え、加熱還流下14時間30分攪拌した。30°Cまで冷却後、反応液にローソン試薬1.54 g (3.8 mmol, 1.0当量)を追加し、更に加熱還流下10時間反応した。反応液を冷却し、40°C以下で溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-3-メチルピリジ-2-チオン0.44 gを粉末として得た。

[0099] (4) 2-[[4-(3-エトキシ-1-プロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-[(3-エトキシ-1-プロピル)オキシ]-3-メチルピリジン-2-チオン420 mg (1.8 mmol, 1.0当量)と2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール 350 mg (2.1 mmol, 1.1当量)を30%水酸化ナトリウム水溶液276 mgとエタノール14 mLの混液に加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を40°C以下で減圧濃縮後、反応液に水23 mLを加え、ジクロルメタン(100 mL, 30 mL x 2)で順次抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製することにより、目的の2-[[4-(3-エトキシ-1-プロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル]チオ]メチル]-1H-ベンズイミダゾール220 mgを得た。

全収率は2.9%で、HPLCによる純度は98.6%であった。

[0100] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

1.10 (3H, t J=7.2 Hz) , 1.93-1.99 (2H, m) ,

2.07 (3H, s) , 3.42 (2H, q J=7.2 Hz) ,

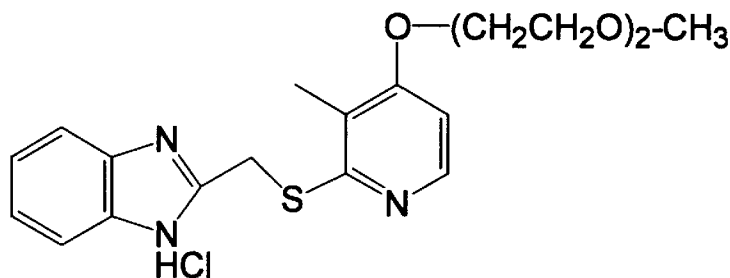
3.51 (2H, t J=6.4 Hz) , 4.20 (2H, t J=6.0 Hz) ,
 4.66 (2H, s) , 6.88 (1H, d J=6.0 Hz) , 7.12-7.15 (2H, m) ,
 7.42-7.54 (2H, m) , 8.27 (1H, d J=6.0 Hz)

MS m/z : 357 (M⁺)

実施例 12

[0101] 2-[[[4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0102] [化16]



[0103] (1) 4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド 3.50 g (24.4 mmol, 1.0当量) 水酸化ナトリウム 1.97 g (49.3 mmol, 2.0当量) と 2-(2-メトキシエトキシ)エタノール 5.86 g (48.8 mmol, 2.0当量) およびトルエン 16 mL を加え、攪拌下 5 時間還流した後に反応終了。冷却後、水 28 mL と濃塩酸 0.90 g を加え、酢酸エチル 31 mL で抽出後更にジクロロメタン 60 mL (x2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、40℃以下で溶媒を減圧乾燥することにより、4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド 5.91 を油状物として得た。

[0104] (2) 4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-2-ケト-3-メ

チルピリジンの製造

4- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] -3-メチルピリジン-1-オキシド 5. 84 g (25. 7 mmol, 1. 0 当量) に無水酢酸 75. 6 g (741 mmol, 168 当量) を加え 100~113°C で5時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル 70 mL とメタノール 15 mL を加え、更に攪拌下、3時間還流した。反応液を冷却後 40°C 以下で溶媒を減圧留去後得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより 4- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] -2-ケト-3-メチルピリジン 1. 35 g を油状物として得た。

(3) 4- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] -3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] -2-ケト-3-メチルピリジン 1. 33 g (5. 9 mmol, 1. 0 当量) をローソン試薬 1. 30 g (3. 2 mmol, 1. 1 当量) およびトルエン 11 mL を加え、加熱還流下 12時間攪拌した。30°C まで冷却後、反応液にローソン試薬 1. 32 g (3. 3 mmol, 1. 1 当量) を追加し、更に加熱還流下 10時間反応した。反応液を冷却し、40°C 以下で溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] -3-メチルピリジン-2-チオン 87. 1 mg を粉末として得た。

[0105] (4) 2- [[[4- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] -3-メチル-2-ピリジル] チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] -3-メチルピリジン-2-チオン 80. 9 mg (0. 33 mmol, 1. 0 当量) と 2- (クロロメチル) ベンズイミダゾール 63. 5 mg (0. 38 mmol, 1. 2 当量) を 30% 水酸化ナトリウム水溶液 0. 051 mL とエタノール 3 mL の混液に加え、50°C で3時間30分攪拌した。反応液に水 6 mL を加え、ジ

クロルメタン（30 mLで1回，12 mLで2回）で順次抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮後、得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の2-[[[4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の無色結晶77.5 mgを得た。

全収率は0.87%で、HPLCによる純度は98.2%であった。

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

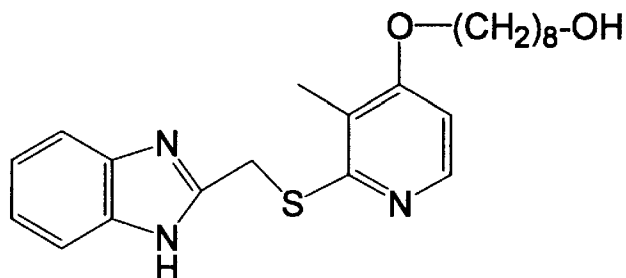
2.12 (3H, s), 3.44 (2H, t J=4.8 Hz), 3.59 (2H, t J=4.8 Hz),
3.75 (2H, t J=4.4 Hz), 4.18 (2H, t J=4.4 Hz), 4.92 (2H, s),
6.89 (1H, d J=6.0 Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.74-7.78 (2H, m),
8.15 (1H, d J=5.6 Hz)

MS m/z : 373 (M^+ : 遊離体)

実施例 13

[0107] 2-[[[4-(8-ヒドロキシ-1-オクチルオキシ)-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

[0108] [化17]



[0109] (1) 4-[(8-ヒドロキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド 10.00 g (69.7

mmol, 1.0当量)水酸化ナトリウム5.60g(140mmol, 2.0当量)と1,8-オクタジオール20.5g(140mmol, 2.0当量)およびトルエン46mLを加え、攪拌下5時間30分還流した後に反応終了。冷却後、水80mLと濃塩酸5.0gを加え、その後、30%水酸化ナトリウム水溶液1.8gを加えた後、酢酸エチル100mLで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、40°C以下で溶媒を減圧乾燥することにより、4-[(8-ヒドロキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド20.8gを油状物として得た。

[0110] (2) 4-[(8-アセトキシ-1-オクチル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[(8-ヒドロキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド20.4g(69.1mmol, 1.0当量)に無水酢酸189.4g(1.855mol, 27当量)を加え117°Cで7時間反応させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル175mLとメタノール26mLを加え、更に攪拌下、5時間還流した。反応液を冷却後40°C以下で溶媒を減圧留去後得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-[(8-アセトキシ-1-オクチル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン1.63gを油状物として得た。

(3) 4-[(8-アセトキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-[(8-アセトキシ-1-オクチル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン 1.60g(5.4mmol, 1.0当量)をローソン試薬1.10g(2.7mmol, 1.0当量)、及びトルエン9.4mLを加え、加熱還流下14時間30分攪拌した。反応が完結しなかったため反応の進行を調べながら、反応液にローソン試薬を順次合計3回追加した。追加1回目[ローソン試薬1.10g(2.7mmol, 1.0当量)、加熱還流下8時間反応]、追加2回目[ローソン試薬0.44g(1.1mmol, 0.4当量)、加熱還流下3時間30分反応]、追加3回目[ローソン試薬0

. 44 g (1.1 mmol, 0.4 当量)、加熱還流下15時間反応]、を添加した。反応液を冷却し、40°C以下で溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[(8-アセトキシ-1-オクチル) オキシ] -3-メチルピリジン-2-チオン0.185 gを粉末として得た。

[0111] (4) 2-[[4-(8-ヒドロキシ-1-オクチルオキシ)-3-メチル-2-ピリジル] チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾールの製造
4-[(8-アセトキシ-1-オクチル) オキシ] -3-メチルピリジン-2-チオン180 mg (0.58 mmol, 1.0 当量) と2-(クロロメチル) ベンズイミダゾール96.2 mg (0.58 mmol, 1.0 当量) を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.051 mLとエタノール4.4 mLの混液に加え、50°Cで3時間攪拌した。反応が完結していなかったため、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.289 mLを追加し、更に20°Cで14時間反応した。反応液を40°C以下で減圧濃縮後、反応液に水7 mLを加え、ジクロルメタン(30 mL, 12 mL x 2)で順次抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画分を濃縮後、得られた残渣をエタノール、n-ヘキサン、t-ブチルメチルエーテルで結晶化することにより、目的の2-[[4-(8-ヒドロキシ-1-オクチルオキシ)-3-メチル-2-ピリジル] チオ] -メチル] -1H-ベンズイミダゾールの無色結晶75.5 mgを得た。

全収率は0.34%で、HPLCによる純度は99.4%であった。

[0112] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

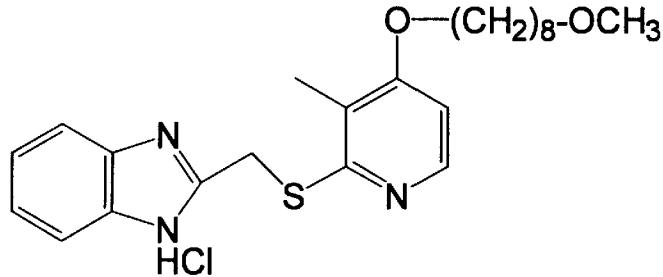
1.28-1.42 (10H, m) , 1.69-1.76 (2H, m) , 2.07 (3H, s) ,
3.31-3.38 (2H, m) , 4.06 (2H, t J=6.4 Hz) , 4.66 (2H, s) ,
6.87 (1H, d J=6.0 Hz) , 7.11-7.15 (2H, m) , 7.48 (2H, bs) ,
8.26 (1H, d J=5.6 Hz) , 12.23 (1H, bs)

MS m/z : 399 (M⁺)

実施例 14

[0113] 2-[[[4-(8-メトキシ-1-オクチルオキシ)-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

[0114] [化18]



[0115] (1) 4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシドの製造

4-クロロ-3-メチルピリジン-1-オキシド 8.6 g (59.9 mmol, 1.0当量) 水酸化ナトリウム 4.8 g (120 mmol, 2.0当量) と 8-メトキシ-1-オクタノール 33.0 g (205.9 mmol, 3.4当量) およびトルエン 60 mL を加え、攪拌下 6 時間還流した後、反応終了。冷却後、水 100 mL と濃塩酸 7.35 g を加え、その後、30% 水酸化ナトリウム水溶液 0.14 g を加えた後、酢酸エチルで 3 回 (150 mL で 1 回, 100 mL で 2 回) 抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、40°C 以下で溶媒を減圧乾燥することにより、4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド 26.02 g を油状物として得た。

[0116] (2) 4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジンの製造

4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-1-オキシド 26.02 g (97.3 mmol, 1.0当量) に無水酢酸 161.78 g (1.585 mol, 16当量) を加え 110°C で 6 時間反応

させた。無水酢酸を留去後得られた濃縮残渣に酢酸エチル162 mLとメタノール30 mLを加え、更に攪拌下、3時間還流した。反応液を冷却後40°C以下で溶媒を減圧留去後得られた濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン2.18 gを油状物として得た。

(3) 4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-2-チオンの製造

4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-2-ケト-3-メチルピリジン2.1 g (7.9 mmol, 1.0当量)をローソン試薬1.59 g (3.9 mmol, 1.0当量)およびトルエン14 mLを加え、加熱還流下6時間攪拌した。反応が完結しなかったので反応の進行を調べながら、反応液にローソン試薬を順次合計2回追加した。追加1回目[ローソン試薬0.95 g (2.3 mmol, 0.6当量)、加熱還流下1時間反応]、追加2回目[ローソン試薬0.95 g (2.3 mmol, 0.6当量)、加熱還流下3時間30分反応]を添加した。反応液を冷却し、40°C以下で溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラム精製することにより、4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-2-チオン0.565 gを粉末として得た。

[0117] (4) 2-[[4-(8-メトキシ-1-オクチルオキシ)-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の製造

4-[(8-メトキシ-1-オクチル)オキシ]-3-メチルピリジン-2-チオン565 mg (2.0 mmol, 1.0当量)と2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール363 mg (2.2 mmol, 1.1当量)を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液1.09 mLとエタノール15.2 mLの混液に加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を40°C以下で減圧濃縮後、反応液に水24 mLを加え、ジクロルメタン106 mLおよび53 mLで順次抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製した。クロマト後の目的画

分を濃縮後、得られた残渣をエタノール性塩酸で結晶化することにより、目的の2-[[4-(8-メトキシ-1-オクチルオキシ)-3-メチル-2-ピリジル]チオ]-メチル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩の結晶168mgを得た。

全収率は0.65%で、HPLCによる純度は94.7%であった。

[0118] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ :

1.29-1.47 (10H, m), 1.71-1.72 (2H, m), 2.11 (3H, s),
3.20 (3H, s), 4.05-4.06 (2H, m), 4.90 (2H, s),
6.85-6.86 (1H, m), 7.52-7.53 (2H, m),
7.74-7.76 (2H, m), 8.13-14 (1H, m)

MS m/z : 413 (M^+ : 遊離体)

[0119] 薬理試験例1

抗菌力試験

実施例1から14で製造した化合物についてヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) に対する抗菌試験を行った。

ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) は、標準菌株であるATCC 43504を用いて、コロンビア寒天培地にて、インビトロ (in vitro) で試験を実施した。37°C、pH 7.0で3日間培養した。4日目に最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$) を求めた。各検体は1%DMSOに溶解して使用した。抗菌剤の対照薬としてアムピシリン (AMPIC)、クラリトロマイシン (CLARITROMYCIN)、及びゲンタマイシン (GENTAMICIN) を用いた。また、比較のための細菌類としては、グラム陰性菌としては、E. coli (ATCC 10536、ATCC 25922), Klebsiella pneumonia (ATCC 10031), Proteus vulgaris (ATCC 13315), Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027), 及び Salmonella typhimurium (ATCC 13311) を用い、グラム陽性菌としては、Staphylococcus aureus, MRSA (ATCC 33591), Staphylococcus epidermidis (ATCC 12228), Streptococcus pneumonia (ATCC 6301), Mycobacterium ranae (ATCC 110), 及び Enterococcus faecalis (VR E, ATCC 51575) を用いた。

試験の結果を次の表 2 及び表 3 に示す。

[0120] [表2]

	菌 種	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<i>Helicobacter pylori</i> (ATCC 43504)	0.03	0.003	0.1	0.3	3.0	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1
グ ラ ム 陰 性 細 菌	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 10536)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Klebsiella pneumonia</i> (ATCC 10031)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 13315)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC 13311)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
グ ラ ム 陽 性 細 菌	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA, ATCC 33591)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 12228)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Streptococcus pneumonia</i> (ATCC 6301)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Mycobacterium ranae</i> (ATCC 110)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE, ATCC 51575)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<

[0121]

[表3]

	菌 種	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	AMPC	CAM	GEM
	<i>Helicobacter pylori</i> (ATCC 43504)	0.1	0.3	0.003	0.01	0.06	0.1	0.3
グ ラ ム 陰 性 細 菌	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 10536)	100<	100<	100<	100<	6.25	50	0.3
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	100<	100<	100<	100<	6.25	50	1.0
	<i>Klebsiella pneumonia</i> (ATCC 10031)	100<	100<	100<	100<	-	-	1.0
	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 13315)	100<	100<	100<	100<	6.25	100	0.3
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)	100<	100<	100<	100<	100<	100<	1.0
	<i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC 13311)	100<	100<	100<	100<	0.3	25	3.0
グ ラ ム 陽 性 細 菌	<i>Staphylococcus aureus, MRSA</i> (ATCC 33591)	100<	100<	100<	100<	0.1	0.1	1.0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 12228)	100<	100<	100<	100<	-	-	0.1
	<i>Streptococcus pneumonia</i> (ATCC 6301)	100<	100<	100<	100<	0.01	0.02	100
	<i>Mycobacterium ranae</i> (ATCC 110)	100<	100<	100<	100<	-	-	0.3
	<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE, ATCC 51575)	100<	100<	100<	100<	0.3	0.1	100

AMPC: Amoxicillin CAM: Clarithromycin GEM: Gentamycin

[0122] 各表中の数値は、最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$) を示す。100<は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ においても抗菌活性を示さなかったことを示す。

表2及び3の結果から明らかなように、本発明の新規ピリジンチオ誘導体はヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) に対して強い抗菌活性を示した。実施例1、2、13、14の化合物のMICは0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、特に実施例2、13の化合物は極めて抗菌作用が強く、そのMICは0.003 μg であった。

そして、これらの本発明の化合物のいずれもが、グラム陰性菌やグラム陽性菌などの細菌類に対しては、そのMICは $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり抗菌活性を示さず、本発明の化合物がヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) に対して選択的かつ特異的に作用することがわかった。

一方、対照薬として用いたゲンタマイシン (GEM) は、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) に対してMICは $0.3\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、各種グラム陰性、グラム陽性菌に対して、そのMICは $0.1\sim 1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、アモキシシリン (AMPC) やクラリトロマイシン (CAM) も同様であった。

[0123] 製剤例 1 錠剤

実施例 2 の化合物	50.0 mg
マンニトール	65.5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5 mg
結晶セルロース	10.0 mg
コーンスターチ	10.0 mg
カルボキシメチルセルロース・カルシウム	5.0 mg
タルク	2.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.2 mg

上記配合割合で、常法に従い、1錠当たり 145.2mg の錠剤を調製する。

[0124] 製剤例 2 顆粒剤

実施例 4 の化合物	300 mg
乳糖	540 mg
トウモロコシデンプン	100 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	50 mg
タルク	10 mg

上記配合割合で、常法に従い、1包当たり 1000mg の顆粒剤を調製する。

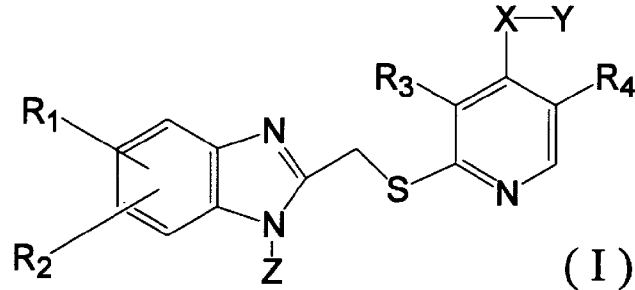
産業上の利用可能性

[0125] 本発明のピリジンチオ誘導体及びその薬理的に許容できる塩は、通常の細菌類には作用しないで、ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) に対して選択的に強い抗菌作用を示し、ヘリコバクター・ピロリ (H. pylori) が関与する各種の疾患に治療や予防において極めて有用である。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式 (I)、

[化19]



(式中、 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-8} のアルキル基、 C_{1-8} のアルコキシ基、又はハロゲン原子を表し、 R_3 、 R_4 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-8} のアルキル基、又は C_{1-8} のアルコキシ基を表し、 X は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NH-$ を表し、 Y は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-12} のアルキル基、又は $-(R^5-O)_n-R^6$ (式中、 R^5 は C_{1-5} のアルキレン基を表し、 R^6 は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基を表し、 n は1から10の整数を表す。)を表し、 Z は水素原子、又は C_{1-8} のアルキル基を表す。)

で表されるピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項2] 一般式 (I) における Y が、水酸基、又は C_{1-8} のアルコキシ基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} のアルキル基である請求項1に記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項3] 一般式 (I) における Y が、 $-(R^5-O)_n-R^6$ (式中、 R^5 は C_{1-5} のアルキレン基を表し、 R^6 は水酸基、 C_{1-8} のアルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基で置換されていても

よい C_{1-8} のアルキル基を表し、 n は1から10の整数を表す。)であって、 R^5 がエチレン基であり、 R^6 がフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-8} のアルキル基である請求項1に記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項4] 一般式(I)における X が、 $-O-$ 、又は $-S-$ である請求項1から3のいずれかに記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項5] 一般式(I)における R_3 、 R_4 が、それぞれ独立して水素原子、メチル基、又はメトキシ基である請求項1から4のいずれかに記載のピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項6] 請求項1から5のいずれかに記載されたピリジンチオ誘導体、又はその薬理的に許容できる塩、及び製薬上許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

[請求項7] 医薬組成物が、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) による感染症を予防又は治療するためのものである請求項6に記載の医薬組成物。

[請求項8] 医薬組成物が、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) が関与する疾患の予防又は治療するためのものである請求項6に記載の医薬組成物。

[請求項9] ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) が関与する疾患が、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非潰瘍消化不良症候群、胃MALTリンパ腫、胃過形成ポリープ、胃癌、消化器癌、膵炎、又は炎症性腸疾患である請求項8に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/002561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, A61P31/04, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/075462 A1 (Arigen Pharmaceuticals, Inc.), 26 June 2008 (26.06.2008), & EP 2103608 A1 & CA 2671949 A & CN 101553480 A & KR 10-2009-0101890 A	1-9
A	JP 5-247035 A (Eisai Co., Ltd.), 24 September 1993 (24.09.1993), & US 5045552 A & EP 268956 A2 & DE 3752167 C & AU 8113887 A & CA 1265138 A & DK 131893 A & LU 90396 A & NL 990015 I & NO 874477 A & AT 103912 E & FI 874709 A & DK 575887 A & GR 3026762 T	1-9

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 application or patent 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
17 May, 2010 (17.05.10)

Date of mailing of the international search report
25 May, 2010 (25.05.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/002561

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-173817 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 July 1991 (29.07.1991), & DE 69014141 C & NO 900639 A & AT 114114 E & FI 940951 A	1-9
A	JP 61-50979 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 March 1986 (13.03.1986), & US 4727150 A & EP 175464 A1 & DE 3585652 A & CA 1256878 A & AT 73796 T	1-9
A	JP 58-39622 A (Aktiebolaget Haessle), 08 March 1983 (08.03.1983), & US 4746667 A & EP 74341 A1 & DE 3270116 D & MY 13987 A & AT 18765 E & NO 822686 A & NZ 201538 A & PH 18635 A & PT 75420 A & AU 8697882 A & ES 514947 A & FI 822813 A & CA 1226223 A & CS 249124 B & CY 1450 A & DD 202876 A & DK 362482 A & HK 2189 A	1-9
A	Rodinovskaya, LA. et al, One-Pot Synthesis of Diverse 4-Di(tri)fluoromethyl-3-cyanopyridine-2(1H)-thiones and Their Utilities in the Cascade Synthesis of Annulated Heterocycles, J. Comb. Chem., 2008, vol.10, NO.2, p.313-322	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, A61P31/04, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/075462 A1 (アリジェン製薬株式会社) 2008.06.26, & EP 2103608 A1 & CA 2671949 A & CN 101553480 A & KR 10-2009-0101890 A	1-9
A	JP 5-247035 A (エーザイ株式会社) 1993.09.24, & US 5045552 A & EP 268956 A2 & DE 3752167 C & AU 8113887 A & CA 1265138 A & DK 131893 A & LU 90396 A & NL 990015 I & NO 874477 A & AT 103912 E & FI 874709 A & DK 575887 A & GR 3026762 T	1-9

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、一般的な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

17.05.2010

国際調査報告の発送日

25.05.2010

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)	4 P	4499
熊谷 祥平		
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 3-173817 A (武田薬品工業株式会社) 1991. 07. 29, & DE 69014141 C & NO 900639 A & AT 114114 E & FI 940951 A	1 - 9
A	JP 61-50979 A (武田薬品工業株式会社) 1986. 03. 13, & US 4727150 A & EP 175464 A1 & DE 3585652 A & CA 1256878 A & AT 73796 T	1 - 9
A	JP 58-39622 A (アクチエボラゲツト・ヘツスレ) 1983. 03. 08, & US 4746667 A & EP 74341 A1 & DE 3270116 D & MY 13987 A & AT 18765 E & NO 822686 A & NZ 201538 A & PH 18635 A & PT 75420 A & AU 8697882 A & ES 514947 A & FI 822813 A & CA 1226223 A & CS 249124 B & CY 1450 A & DD 202876 A & DK 362482 A & HK 2189 A	1 - 9
A	Rodinovskaya, LA. et al, One-Pot Synthesis of Diverse 4-Di(tri)fluoromethyl-3-cyanopyridine-2(1H)-thiones and Their Utilities in the Cascade Synthesis of Annulated Heterocycles, J. Comb. Chem., 2008, vol.10, NO.2, p.313-322	1 - 9