

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年3月6日 (06.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/018590 A1

- (51) 国際特許分類7: C07D 495/14, 495/22
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/08445
- (22) 国際出願日: 2002年8月22日 (22.08.2002)
- (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2001-254598 2001年8月24日 (24.08.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全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): 多和田 紘之 (TAWADA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒569-1032 大阪府 高槻市 宮之川原1丁目11番1号 Osaka (JP). 長田 敏明 (NAGATA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒567-0810 大阪

府 茨木市 宮元町7番22号 Osaka (JP). 田中 敬浩 (TANAKA, Takahiro) [JP/JP]; 〒665-0816 兵庫県 宝塚市 平井5丁目2-1-502 Hyogo (JP). 花岡 正 (HANAOKA, Tadashi) [JP/JP]; 〒560-0052 大阪府 豊中市 春日町5丁目7番地の1 ハイマート豊中 515号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

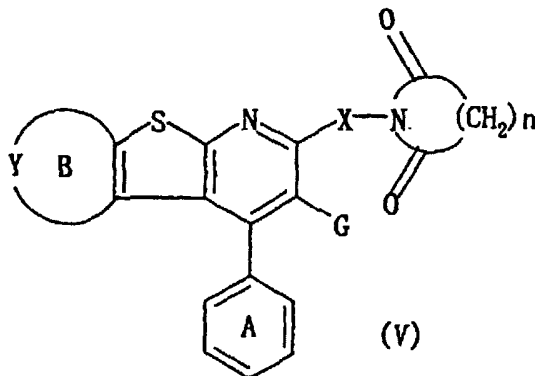
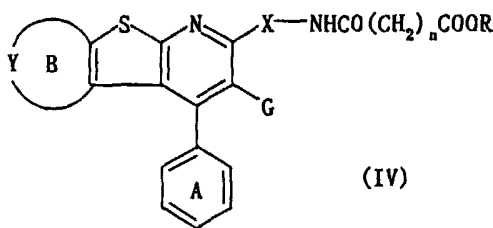
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, 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,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING THIENOPYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チエノピリジン誘導体の製造法



(57) Abstract: A process for industrially advantageously producing either a thienopyridine derivative represented by the formula (V) (wherein G is halogeno, hydroxy, etc.; X is lower alkylene, etc.; n is 2 to 4; Y is oxygen or optionally oxidized sulfur; ring A is an optionally substituted benzene ring; and ring B is a five- to eight-membered ring) or a salt of the derivative, which comprises causing a compound represented by the formula (IV) (IV) (wherein R is hydrogen or lower alkyl and the other symbols have the same meanings as defined above) or a salt thereof to undergo ring closure in the presence of a base.

[続葉有]



WO 03/018590 A1



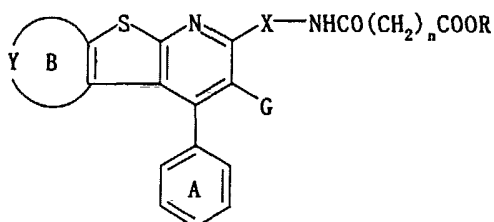
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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。

添付公開書類：
— 国際調査報告書

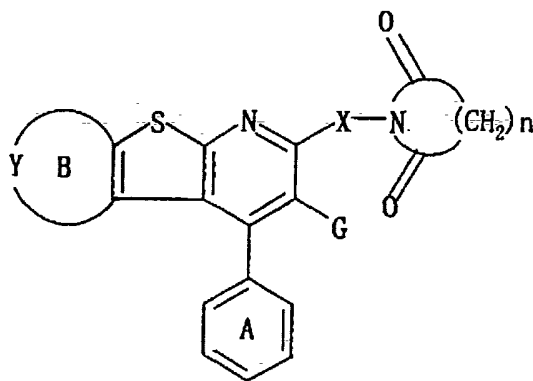
(57) 要約:

式:



(IV)

〔式中、Gはハロゲン原子、ヒドロキシ基等、Xは低級アルキレン基等、nは2～4、Rは水素原子または低級アルキル基を、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、環Bは5～8員環〕で表される化合物またはその塩を塩基の存在下に閉環させる式:



(V)

〔式中、各記号は上記と同意義〕で表されるチエノピリジン誘導体またはその塩の工業的に有利な製造法。

明 細 書

チエノピリジン誘導体の製造法

5 技術分野

本発明は、チエノピリジン誘導体の製造法、さらに詳しくは、抗炎症作用、骨吸収抑制作用、免疫性サイトカイン産生抑制作用などを示し、関節炎治療剤などの医薬として有用なチエノピリジン誘導体またはその塩の工業的に有利な製造法に関する。

10

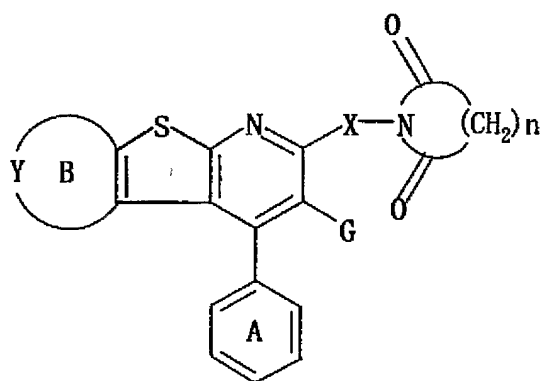
背景技術

特開平8-225577号公報(WO96/14319)、特開平10-36374号公報(WO97/40050)およびWO99/65916に、関節炎の予防、治療剤として有用なチエノピリジン誘導体あるいはチエノジピリジン誘導体およびその製造法が記載されている。

15

発明の目的

本発明は、抗炎症作用、骨吸収抑制作用、免疫性サイトカイン産生抑制作用などを示し、関節炎治療剤などの医薬として有用な、式：

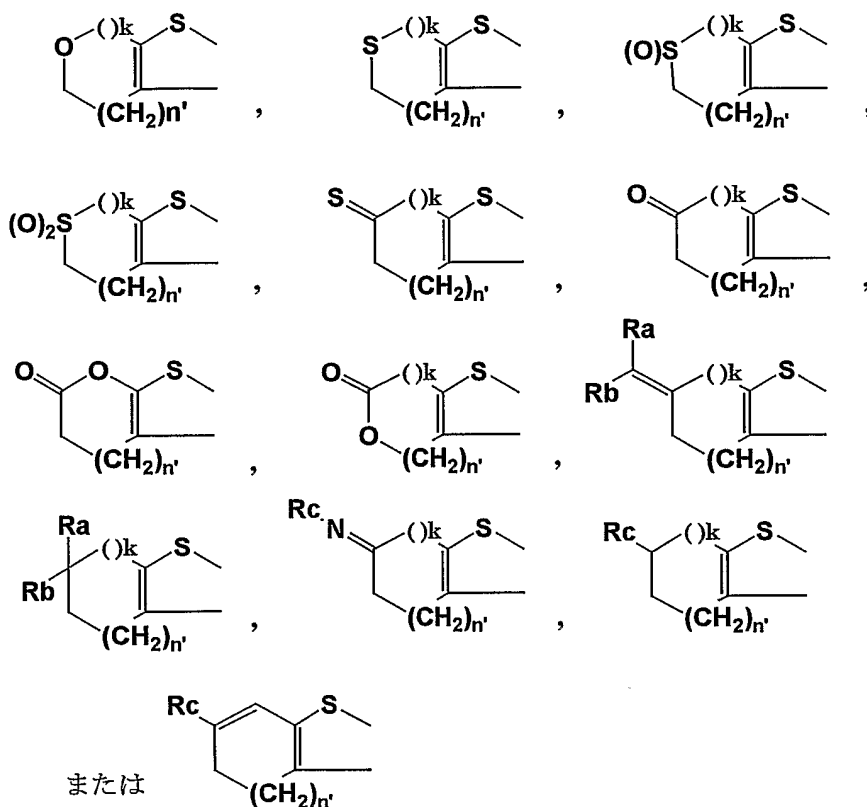
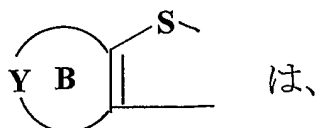


(V)

20

〔式中、Gはハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ

基を、Xは置換されていてもよい低級アルキレン基を、nは2～4の整数を、Rは水素原子または低級アルキル基を、部分構造：



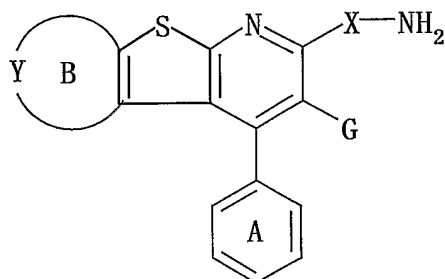
- 5 (式中、R aおよびR bは、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル
- 10 化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を示し、R aとR bが互いに結合して5～7員環を形成していてもよく、R cは、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていても

よいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を、 n' は0ないし4の整数、 k は0ないし4の整数（但し、 n' と k の和は1ないし4である）を示す。）を、環Bは環構成原子として窒素原子を含まない、置換されていてもよい5～8員環を、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。] で表されるチエノピリジン誘導体またはその塩の工業的に有利な製造法の提供を目的とする。

10

発明の概要

本発明者らは、鋭意検討した結果、式：

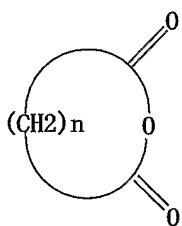


(I)

[式中、各記号は上記と同意義である。] で表される化合物またはその塩と、

15

式：



(II)

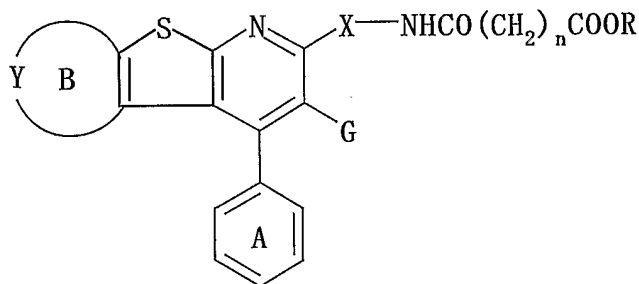
[式中、 n は上記と同意義である。]

または



[式中、Rは水素原子または低級アルキル基を示す。] で表される化合物もしくは

はその塩またはその反応性誘導体と反応させて、式：



(IV)

〔式中、各記号は上記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を得て、
 ついで環化反応に付して式 (V) で表される化合物またはその塩を製造する方法
 5 において、本環化反応を初めて塩基の存在下に行ってみたところ、予想外にも高
 収率、かつ低温、短時間で環化反応が進行することを見だし、本発明を完成す
 るに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 式 (IV) で表される化合物またはその塩 (以下、単に化合物 (IV)
 10 という場合がある) を、塩基の存在下に閉環させることを特徴とする式 (V) で
 表される化合物またはその塩 (以下、単に化合物 (V) という場合がある) の製
 造法、

(2) 式 (I) で表される化合物またはその塩 (以下、単に化合物 (I) とい
 う場合がある) と、式 (II) または式 (III) で表される化合物もしくはそ
 15 の塩 (以下、単に化合物 (II) または (III) という場合がある) またはそ
 の反応性誘導体と反応させ、次いで塩基の存在下に閉環反応を行うことを特徴と
 する化合物 (V) の製造法、

(3) 塩基が、金属アルコキシド類およびアミン類から選ばれる上記 (1) ま
 たは (2) 記載の製造法、

(4) 塩基が 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンである
 20 上記 (1) または (2) 記載の製造法、

(5) 式 (IV) で表される化合物またはその塩に対し、約 0. 001 ~ 約 1
 モル当量の塩基を用いる上記 (1) または (2) 記載の製造法、

(6) Y が酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子である上記 (1) ま

たは (2) 記載の製造法等を提供するものである。

発明の詳細な説明

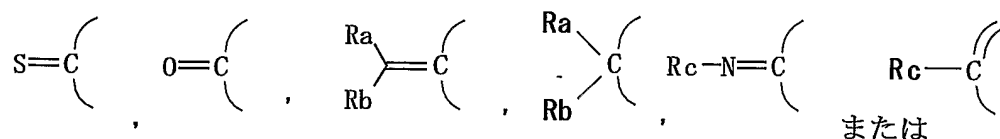
上記式において、Gはハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素）、
5 ヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基〔例、アミノ基；メチルアミノ、
エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ等のN-（C₁₋₆アルキル）アミ
ノ基；ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ等
のN,N-ジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基〕、置換されていてもよい低級アルキル
10 基〔例、1ないし3個のハロゲン原子等で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル
基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）〕または置換されていてもよい
低級アルコキシ基〔例、1ないし3個のハロゲン原子等で置換されていてもよい
C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）〕を示
す。Gとして好ましくはハロゲン原子が挙げられる。

Xで示される置換されていてもよい低級アルキレン基における低級アルキレン
15 基としては、メチレン、エチレン、プロピレン等のC₁₋₆アルキレン基が挙げ
られる。

Xで示される低級アルキレン基の置換基としては、ハロゲン原子（例、塩素、
臭素、ヨウ素またはフッ素）、ヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基
〔例、アミノ基；メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ
20 等のN-（C₁₋₆アルキル）アミノ基；ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプ
ロピルアミノ、ジブチルアミノ等のN,N-ジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基〕、置
換されていてもよい低級アルキル基〔例、1ないし3個のハロゲン原子等で置換
されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル
等）〕および置換されていてもよい低級アルコキシ基〔例、1ないし3個のハロ
25 ゲン原子等で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキ
シ、プロポキシ、ブトキシ等）〕から選ばれる1ないし4個の置換基が挙げられ
る。

Xとして好ましくは、メチレンが挙げられる。

Yは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、

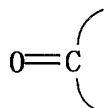


(式中、R a および R b は、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を示し、R a と R b が互いに結合して5～7員環を形成していてもよく、R c は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を示す。) 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、チオ基、スルフィニル基およびスルホニル基が挙げられる。

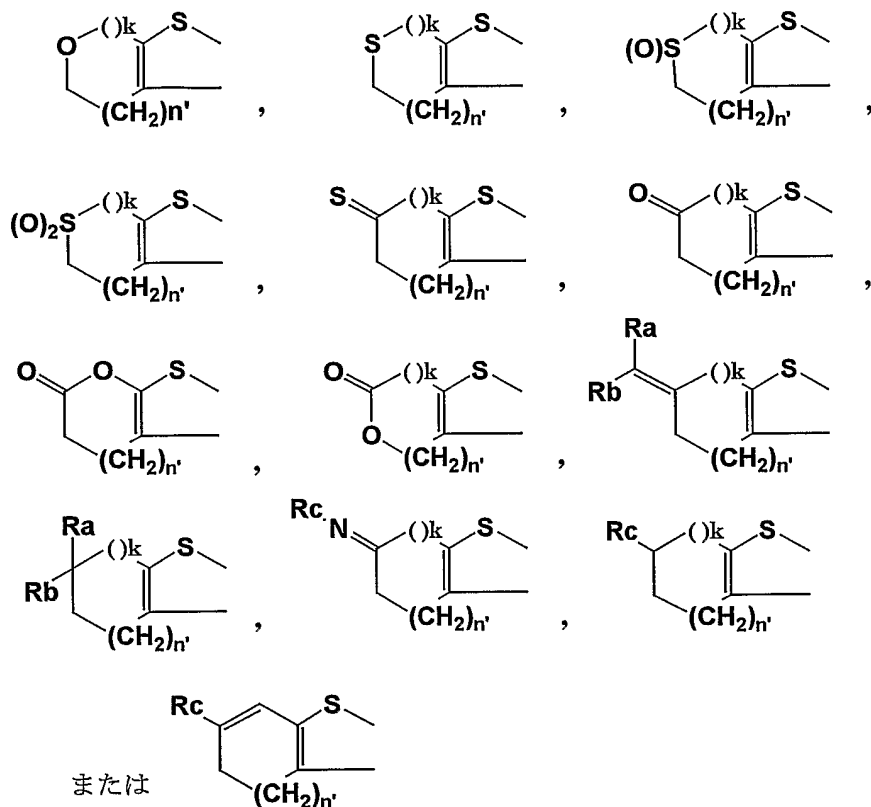
Yは、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子が好ましい。

環Bは、隣接するチオフェン環の炭素二重結合部分と共に、Yを含み、環構成原子として窒素原子を含まない、5～8員環（好ましくは6員環）を形成していることを示す。また、環BはYが



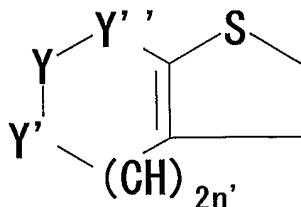
の時には、Yを含んでラクトン環を形成していてもよい。

Yを含み、環構成原子として窒素原子を含まない、置換されていてもよい5～8員環の、5～8員環としては、例えば、



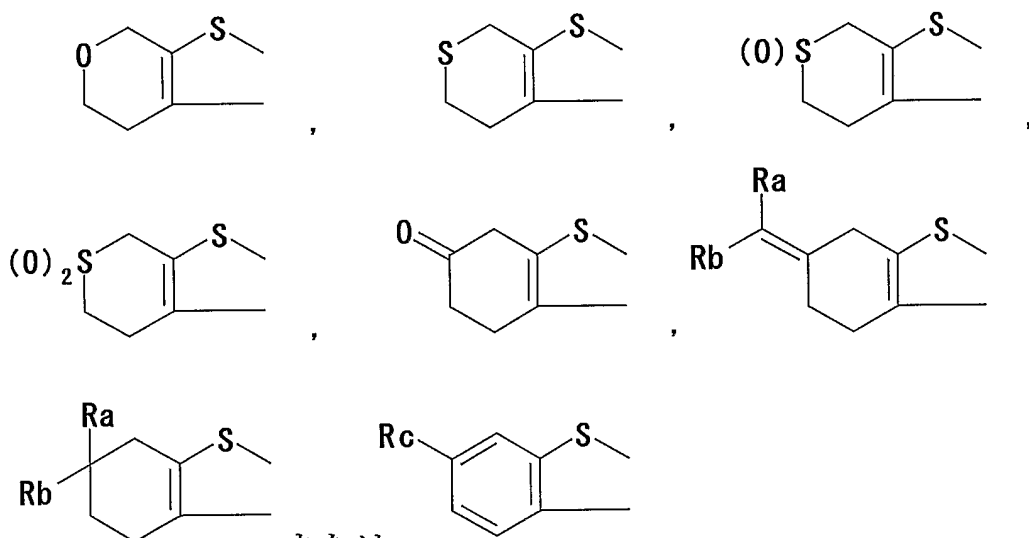
〔式中、R a およびR b は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を示し、R a とR b が互いに結合して5～7員環を形成していてもよく、R c は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を、n' は0ないし4の整数、k は0ないし4の整数（但し、n' とkの和

は1ないし4である)、好ましくはn' およびkは1を示す] 等および環の一部または全部が不飽和結合に変換されたものなどの



5 [Y'およびY''はそれぞれ炭素、硫黄、酸素(好ましくは炭素)原子を示し、Y およびn' は上記と同意義を有する。] で表される環が挙げられる。

さらに好ましくは、



または
等が、挙げられる。

10 Ra、RbおよびRcで示される置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基としては、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香脂肪族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基などが挙げられる。

15 該脂肪族炭化水素残基としては、C₁₋₈飽和脂肪族炭化水素残基(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、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル等のC₁₋₈アルキル)、および、C₂₋₈不飽和脂肪族炭化水素残基(例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1

ーペンテニル、2ーペンテニル、3ーペンテニル、4ーペンテニル、3ーメチル
ー2ーブテニル、1ーヘキセニル、3ーヘキセニル、2,4ーヘキサジエニル、
5ーヘキセニル、1ーヘプテニル、1ーオクテニル、エチニル、1ープロピニル、
2ープロピニル、1ーブチニル、2ーブチニル、3ーブチニル、1ーペンチニル、
5 2ーペンチニル、3ーペンチニル、4ーペンチニル、1ーヘキシニル、3ーヘキ
シニル、2,4ーヘキサジイニル、5ーヘキシニル、1ーヘプチニル、1ーオク
チニル等の C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{4-8} アルカジエニル、
 C_{4-8} アルカジイニル)などが挙げられる。

該脂環族炭化水素残基としては、 C_{3-7} 飽和脂環族炭化水素残基(例えば、シ
10 クロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチ
ルなどの C_{3-7} シクロアルキル)および C_{5-7} 不飽和脂環族炭化水素残基(例えば、
1ーシクロペンテニル、2ーシクロペンテニル、3ーシクロペンテニル、1ーシ
クロヘキセニル、2ーシクロヘキセニル、3ーシクロヘキセニル、1ーシクロヘ
15 プテニル、2ーシクロヘプテニル、3ーシクロヘプテニル、2,4ーシクロヘ
タジエニル等などの C_{5-7} シクロアルケニル、 C_{5-7} シクロアルカジエニル)など
が挙げられる。

該脂環族ー脂肪族炭化水素残基としては、上記の脂環族炭化水素残基と上記の
脂肪族炭化水素残基とが結合したもののうち、炭素数4~9のもの(例えば、シ
20 クロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペン
チルメチル、2ーシクロペンテニルメチル、3ーシクロペンテニルメチル、シク
ロヘキシルメチル、2ーシクロヘキセニルメチル、3ーシクロヘキセニルメチル、
シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シク
ロヘプチルエチル等)などの炭素数4~9のシクロアルキルアルキル、シクロア
25 ルケニルアルキルなどが挙げられる。

該芳香脂肪族炭化水素残基としては、 C_{7-9} フェニルアルキル(例えば、ベン
30 ジル、フェネチル、1ーフェニルエチル、3ーフェニルプロピル、2ーフェニル
プロピル、1ーフェニルプロピル等)および C_{11-13} ナフチルアルキル(例えば、
 α ーナフチルメチル、 α ーナフチルエチル、 β ーナフチルメチル、 β ーナフチル
エチル等)が挙げられる。

該芳香族炭化水素残基としては、例えば、フェニル、ナフチル(α -ナフチル、 β -ナフチル)などが挙げられる。

該炭化水素残基としては、 C_{1-6} の直鎖状または分枝鎖状アルキル、とりわけ C_{1-4} の直鎖状アルキルまたは C_{3-4} の分枝鎖状アルキルがより好ましい。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基などが好ましい。

かかる炭化水素残基の置換基としては、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、アミジノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、アラキル基(例、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基等)、カルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、 N -モノ置換カルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等)、 N,N -ジ置換カルバモイル基(N,N -ジメチルカルバモイル、 N,N -ジエチルカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイル等)、スルファモイル基、 N -モノ置換スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、 p -トルエンスルファモイル等)、 N,N -ジ置換スルファモイル基(N,N -ジメチルスルファモイル、 N -メチル- N -フェニルスルファモイル、ピペリジノスルファモイル、モルホリノスルファモイル等)、メルカプト基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、オキシ基などから選ばれる1~3個の置換基が挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としての脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基(好ましくは C_{1-10} アルキル基)、アルケニル基(好ましくは C_{2-10} アルケニル基)、アルキニル基(好ましくは C_{2-10} アルキニル基)などが挙げられる。該アルキル基の好適な例としては、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、イソペンチル、ネオペンチル、 $tert$ -ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、

ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。該アルケニル基の好適な例としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。該アルキニル基の好適な例としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としての脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の C_{3-8} 脂環式炭化水素基、例えば C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{4-8} シクロアルカジエニル基などが挙げられる。該 C_{3-8} シクロアルキル基の好適な例としては、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチルなどが挙げられる。該 C_{3-8} シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。該 C_{4-8} シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としてのアリアル基およびアラルキル基におけるアリアル基は、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの C_{6-10} アリアルがより好ましく挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としての置換されていてもよいチオカルバモイル基と

しては、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、フェニルチオカルバモイルなどが挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としての芳香族複素環基の好適な例としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の窒素、硫黄、酸素原子から選ばれた1~4個のヘテロ原子を含有する5~6員芳香族単環式複素環基）、および、芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等の窒素、硫黄、酸素原子から選ばれた1~4個のヘテロ原子を含有する8~12員芳香族単環式複素環基）などが挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としての非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどの窒素、硫黄、酸素原子から選ばれ

た1～4個のヘテロ原子を含有する5～8員非芳香族単環式複素環基が挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としてのハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

- 5 該炭化水素残基の置換基としての、置換されていてもよいアミノ基としては、アミノ基、N-モノ置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えばC₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₇シクロアルケニル基、C₁₋₄アルキル基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、複素環基（例えば、上記複素環基と同様なもの）、またはC₁₋₁₀アシル基（例、C₃₋₇アルカノイル等）を、1
- 10 個または2個置換基として有するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等）が挙げら
- 15 れる。また、該置換アミノ基における2個の基が結合して、含窒素5-7員環（例えば、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）を形成していてもよい。

また、該炭化水素残基の置換基としてのカルバモイル基およびスルファモイル基は、上記した置換アミノ基が有していてもよい置換基と同様な置換基を1ないし2個有していてもよい。

- 20 該炭化水素残基の置換基としての置換されていてもよいアシル基としては、(i)ホルミル、または、(ii)C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₇シクロアルキル、C₅₋₇シクロアルケニルもしくは芳香族基（例、フェニル基、ピリジル基など）とカルボニル基が結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパ
- 25 ロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等）などが挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としての置換されていてもよいヒドロキシ基としては、

ヒドロキシ基およびこのヒドロキシ基に適宜の置換基、特に保護基として用いられるものを有したヒドロキシ基（例、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシ等）が挙げられる。

5 該アルコキシとしては、 C_{1-10} 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、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等）、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ（例、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等）が好ましい。

10 該アルケニルオキシとしては、 C_{2-10} アルケニルオキシ（例、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等）、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ（例、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど）が好ましい。

該アルキニルオキシとしては、 C_{2-10} アルキニルオキシ（例、エチニルオキシ、2-プロピニルオキシ等）が好ましい。

15 該アラルキルオキシとしては、例えばフェニル- C_{1-4} アルキルオキシなど（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）が好ましい。

該アシルオキシとしては、 C_{2-4} アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等）、 C_{3-4} アルケノイルオキシまたは C_{3-4} アルキノイルオキシが好ましい。

20 該アリールオキシとしては、フェノキシ、4-クロロフェノキシなどのハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシなどが好ましい。

25 該炭化水素残基の置換基としての置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、特に保護基として用いられるものを有したチオール基（例えばアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、アリールチオなど）が挙げられ、該置換基としては置換されていてもよいヒドロキシ基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、カルボキシル基の他、例えばアルキルオキシカルボニル基、アルケニ

ルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル基、アシルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基などが挙げられる。

5 該アルキルオキシカルボニル基におけるアルキル基としては、 C_{1-10} 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-ブチル等）が挙げられる。

該アルケニルオキシカルボニル基におけるアルケニル基としては、 C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-メチルアリル等）が挙げられる。

10 該アルキニルオキシカルボニル基におけるアルキニル基としては、 C_{2-6} アルキニル基（例、エチニル、2-プロピニル等）が挙げられる。

該アラルキルオキシカルボニル基におけるアラルキル基は、アリール-アルキル基（例、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルなど）を意味する。該アリール-アルキル基におけるアリール基は、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、好適な例としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、これらは C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{4-8} シクロアルカジエニル基、アリール基（例、 C_{6-14} アリールなど）、芳香族複素環基（例えば、上記の芳香族複素環基と同様なものなど）、非芳香族複素環基（例えば、上記の非芳香族複素環基と同様なものなど）、アラルキル基（例、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基等）、アミノ基、N-モノ置換アミノ基（例えば、上記のN-モノ置換アミノ基と同様なもの、好ましくは、N-モノ- C_{1-4} アルキルアミノ基など）、N,N-ジ置換アミノ基（例えば、上記のN,N-ジ置換アミノ基と同様なもの、好ましくは、N,N-ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基など）、アミジノ基、アシル基（上記と同様なアシル基など）、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのN-モノ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基、フェニルカルバモイル等）、N,N-ジ置換カルバモイル基（N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルなどのN,N-ジ- C_{1-4} アルキルカル

15

20

25

バモイル基、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイル等)、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイルなどのN-モノ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、フェニルスルファモイル、p-トルエンスルファモイル等)、N,N-ジ置換スルファモイル基(N,N-ジメチルスルファモイルなどのN,N-ジ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、N-メチル-N-フェニルスルファモイルなどのN-C₁₋₄アルキル-N-フェニルスルファモイル基、ピペリジノスルファモイル、モルホリノスルファモイル等)、カルボキシル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ヒドロキシ基、C₁₋₁₀アルコキシ基、C₂₋₁₀アルケニルオキシ基、C₃₋₇シクロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基(例、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルオキシなど)、アリールオキシ基(例、C₆₋₁₄アリールオキシなど)、メルカプト基、C₁₋₁₀アルキルチオ基、アラルキルチオ基(例、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルチオなど)、アリールチオ基(例、C₆₋₁₄アリールチオなど)、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子などの置換基を有していてもよい。該アリール-アルキル基におけるアルキル基としては、C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)が好ましい。該アラルキル基、すなわち、アリール-アルキル基の好適な例としては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチルなどが挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどが好ましい。

該アシルオキシカルボニル基におけるアシル基としては、ホルミル、C₂₋₄アルカノイル基、C₃₋₄アルケノイル基、C₃₋₄アルキノイル基などが挙げられる。

該アリールオキシカルボニル基におけるアリール基としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

該炭化水素残基の置換基としてのアミド化されたカルボキシル基としては、上記置換されていてもよいアミノ基でアミド化されたカルボキシル基などが挙げられる。

R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよい炭化水素残基としては、とりわけメチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、ベンジル、フェネチル、2-、3-または4-ピリジルメチル等が好ましい。

5 R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいアシル基としては、上記した置換されていてもよいアシル基と同様のものが挙げられ、とりわけベンゾイル、アセチルなどが好ましい。

R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいカルバモイル基としては、上記炭化水素残基の置換基として定義された置換されていてもよいカルバモイル基と同様のものが挙げられる。

10 R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいチオカルバモイル基としては、上記炭化水素残基の置換基として定義された置換されていてもよいチオカルバモイル基と同様のものが挙げられる。

R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいスルホニル基としては、上記の置換されていてもよいスルホニル基と同様のものが挙げられる。

15 R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいスルフィニル基としては、上記R¹またはR²で示される置換されていてもよいスルフィニル基と同様のものが挙げられる。

20 R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいヒドロキシ基としては、上記炭化水素残基の置換基として定義された置換されていてもよいヒドロキシ基と同様のものが挙げられる。

R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいチオール基としては、上記炭化水素残基の置換基として定義された置換されていてもよいチオール基と同様のものが挙げられる。

25 R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよいエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、上記炭化水素残基の置換基として定義された置換されていてもよいエステル化されていてもよいカルボキシル基と同様のものが挙げられる。

R a、R bおよびR cで示される置換されていてもよい複素環基としては、上記で定義した置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

また、R_aとR_bが互いに結合して5～7員環を形成した場合の、5～7員環としては、C₅₋₇飽和炭化水素環（例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン）、または窒素、硫黄、酸素から選ばれるヘテロ原子を1～4個有する5～7員の飽和複素環基〔例えば含窒素C₅₋₇飽和炭化水素環（例、テ
5 トラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン）、含酸素C
C₅₋₇飽和炭化水素（例、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキセパン環）等〕、
好ましくはC₅₋₇飽和炭化水素環（例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シ
クロヘプタン）または含酸素C₅₋₇飽和炭化水素環ジオキソラン、ジオキサン、
ジオキセパン環）等が挙げられる。

10 R_cとしては、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ
基等が挙げられる。

Yを含み、環構成原子として窒素原子を含まない5～8員環は、Yの部分で明
示される置換基以外の1～4個の置換基をさらに有していてもよく、かかる置換
基としては、例えば、上記の複素環基の置換基として定義された置換基と同様の
15 もの；好ましくは、脂肪族鎖式炭化水素基〔例、アルキル基（好ましくはC₁₋₁₀
アルキル基）、アルケニル基（好ましくはC₂₋₁₀アルケニル基）、アルキニル基
（好ましくはC₂₋₁₀アルキニル基）〕、置換されていてもよいアシル基、ハロゲ
ン原子等；より好ましくは、C₁₋₁₀アルキル基（とりわけC₁₋₆アルキル
基）およびハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素）から選ばれる
20 1～4個の置換基が挙げられる。

環Aはその環上の置換可能な任意の位置に、同一または異なってもよい、
1～4個、好ましくは1個または2個、より好ましくは1個の置換基を有してい
てもよいベンゼン環を示す。環A上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、
ニトロ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ
25 基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換さ
れていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置
換されていてもよい芳香族環基が用いられる。

環Aの置換基としてのハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素および
ヨウ素が挙げられる。

環Aの置換基としての置換されていてもよいアルキル基のアルキル基としては
C₁₋₁₀直鎖状アルキル基、C₃₋₁₀分枝状アルキル、C₃₋₁₀環状アルキルのいずれ
でもよく、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、イソペンチル、ネオペンチル、ヘ
5 キシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、シクロプロピル、シクロブチル、
シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

環Aの置換基としての置換されていてもよいアルキル基の置換基としては、例
えば、上記と同様のものが挙げられる。

環Aの置換基としての置換されていてもよいヒドロキシ基としては、置換され
10 ていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていても
よいカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよ
いスルフィニル基、置換されていてもよい複素環基またはエステル化されてい
てもよいカルボシキル基が挙げられる。

かかる置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、
15 置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置
換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいカルバモイル基およびエス
テル化されていてもよいカルボシキル基としては、上記と同様のものが各々挙げ
られる。

環Aの置換基としての置換されていてもよいヒドロキシ基としては、好ましく
20 はC₁₋₆アルコキシ基またはヒドロキシ基、さらに好ましくはC₁₋₆アルコキシ基、
より好ましくはC₁₋₃アルコキシ基、とりわけメトキシ基が挙げられる。

環Aの置換基としての置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよ
いアミノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカル
ボシキル基としては、上記と同様のものが挙げられる。

環Aの置換基としての置換されていてもよい芳香族環基としては、フェニル、
25 ナフチル、アントリル等C₆₋₁₄芳香族炭化水素残基に加えてピリジル、フリル、
チエニル、イミダゾリル、チアゾリル等の窒素、硫黄、酸素から選ばれるヘテロ
原子を有する5～7員複素芳香族残基が挙げられる。

環A上の置換基は、好ましくは、環Aの3位および/または4位に位置する。

これら置換基は環A上の置換基が互いに隣接しているときは、隣接する置換基が連結して、 $-(CH_2)_m-$ または $-O-(CH_2)_1-O-$ [式中、 m は3～5の整数を、 1 は1～3の整数を示す]で示される環を形成していてもよく、かかる環は、ベンゼン環の炭素原子とともに形成される5～7員環を含む。

- 5 環Aは、少なくとも1個の置換されていてもよいヒドロキシ基、好ましくは C_{1-6} アルコキシ基またはヒドロキシ基、さらに好ましくは C_{1-6} アルコキシ基、より好ましくは C_{1-3} アルコキシ基、とりわけメトキシ基で置換されていることが好ましい。さらに好ましくは、1個の置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されている。具体的には例えば、環Aの4位が、置換されていてもよいヒドロキシ基（とりわけ、メトキシ基）で置換されているものが特に好ましい。

- 式(V)で表される化合物の塩および化合物(V)を製造する原料化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。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、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、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など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、リン酸など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などとの塩が挙げられる。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、オルニチンなどとの塩が挙げられ、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、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

本発明の製造法においては、化合物(I)と化合物(II)を反応させて化合物(IV)を製造する。本反応は通常、溶媒中で行われるが反応を阻害しない限

りいかなる溶媒を用いてもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒が挙げられる。

化合物 (I I) の使用量は化合物 (I) に対し 1~5 モル当量程度が好ましい。本反応は通常 -20°C~150°C、好ましくは約 -10°C~100°C で行われる。反応時間は 1~100 時間程度である。

また、化合物 (I V) は化合物 (I) に化合物 (I I I) またはその反応性誘導体を反応させて製造することができる。本反応は通常、溶媒中で行われるが反応を阻害しない限りいかなる溶媒を用いてもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒があげられる。(I I I) の反応性誘導体としては、例えば、酸クロリド、酸ブロミド、混合酸無水物、活性エステル等ペプチドの分野でよく知られているものがそのまま当てはめられる。また、これら反応性誘導体を使用する場合には、塩基の存在下に反応を行っても良い。このような塩基としては、アルカリ金属塩

(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、アミン類 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO) 等)、芳香族アミン類 (例、

4- (ジメチルアミノ) ピリジン、4- (ジエチルアミノ) ピリジン、ピリジン、ピコリン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン等) 等が挙げられる。これら塩基の使用量は化合物 (I I I) に対して1~5モル等量程度が好ましい。

5 また、化合物 (I I I) の使用量は化合物 (I) に対し1~5モル当量程度が好ましい。本反応は通常-20°C~150°C、好ましくは約-10°C~100°Cで行われる。反応時間は1~100時間程度である。

つぎに化合物 (I V) は塩基の存在下に化合物 (V) に変換される。塩基としては例えば、金属アルコキシド類 (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等)、アミン類 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO)、4-ジメチルアミノピリジン等) が用いられる。塩基の使用量は化合物 (I V) に対し、触媒量であればよく、具体的には0. 0001~15モル当量程度、好ましくは0. 001~1モル当量程度である。本反応は通常-50°C~150°C、好ましくは約-30°C~100°Cで行われる。反応時間は1~100時間程度である。

本反応は通常、溶媒中で行われるが反応が阻害しない限りいかなる溶媒を用いてもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール、メトキシエタノール等のアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒があげられる。

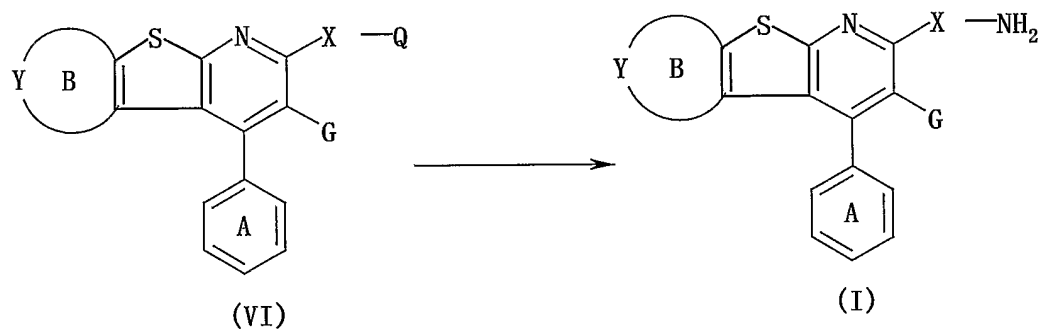
25 このようにして得られるチエノピリジン誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによ

り単離精製することができる。

化合物 (V) 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、(R) 体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれも本発明に包含されるが、化合物 (I) の Y が S-オキシドの場合、(I) の
5 光学活性体を用いて化合物 (V) の製造を行なうと、ラセミ化は起らず、光学活性体が得られる。

本発明の製造法において、原料として用いられる化合物 (I) またはその塩は以下のようにして製造できる。

A法



10

[Qは脱離基を表しその他の記号は上記と同意義である。]

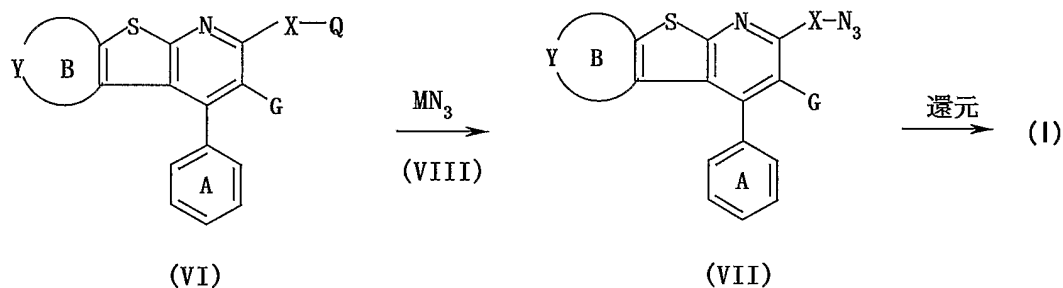
一般式 (V I) 中、Qで表される脱離基としては、例えばハロゲン、好ましくは塩素、臭素またはヨウ素やエステル化することにより活性化されたヒドロキシ基、例えば有機スルホン酸の残基 (例、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタ
15 ンスルホニルオキシ基等) や有機リン酸の残基であるジフェニルホスホリルオキシ基、ジベンジルホスホリルオキシ基、ジエチルホスホリルオキシ基、ジメチルホスホリルオキシ基などが挙げられる。

本法では化合物 (V I) にアンモニアもしくはアンモニアのアルカリ金属塩とを反応させて化合物 (I) を製造する。アルカリ金属塩としては、ナトリウム、
20 カリウム、リチウムなどの塩が挙げられる。反応は溶媒中で行われる。該溶媒としては例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチル-2-ピロリドン

(NMP)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) およびこれらの混合溶媒
 があげられる。アンモニアの使用量は化合物 (V I) に対し大過剰量、5 ~ 5 0
 0 0 モル当量程度が好ましい。また、液体アンモニアを溶媒として用いてもよ
 く、アンモニア水を用いても良い。本反応は通常 - 4 0 °C ~ 1 5 0 °C、好ましく
 5 は約 - 1 0 °C ~ 1 2 0 °C で行われ、反応時間は通常 1 ~ 1 0 0 時間である。また、
 本反応は封管中に行っても良い。

このようにして得られるチエノピリジン誘導体は、公知の分離精製手段例えば
 濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによ
 り単離精製することができる。

10 B法



[式中、Mは金属を表しその他の記号は上記と同意義である。]

Mで表される金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ
 金属が挙げられる。本法では化合物 (V I) に化合物 (V I I I) を反応させて
 15 (V I I) を製造する。反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては例えば
 ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒ
 ドロフラン (THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタ
 ノール、プロパノールなどのアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエス
 テル類、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、
 20 N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、
 N-メチルピロリドン (NMP)、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジ
 クロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒が
 あげられる。(V I I I) の使用量は化合物 (V I) に対し 1 ~ 5 モル当量程度
 が好ましい。本反応は通常 - 2 0 °C ~ 2 0 0 °C、好ましくは約 - 1 0 °C ~ 1 5
 25 0 °C で行われる。

つぎに化合物(VII)は還元反応に付して化合物(I)を製造する。本還元反応は、例えば金属と酸による還元、金属水素錯化合物による還元、接触還元等が用いられる。金属と酸による還元を用いられる金属としては、亜鉛、アルミニウム、スズ、鉄などが用いられる。また、酸としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の鉱酸類が用いられる。金属の使用量は化合物(VII)に対し1~100モル当量程度が好ましい。酸の使用量は化合物(VII)に対し1~500モル当量程度が好ましい。本反応は通常-20℃~150℃、好ましくは約-10℃~100℃で行われる。反応時間は通常1~100時間である。

10 金属水素錯化合物としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等が用いられる。また、場合によってはこれら金属水素錯化合物とルイス酸(例、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化チタニウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等)とを組み合わせても良い。金属水素錯化合物の使用量は化合物(VII)に対し0.1~100モル当量程度が好ましい。本反応は通常-20℃~150℃、好ましくは約-10℃~100℃で行われる。

15 接触還元によって製造する場合はその触媒として、パラジウム類(例、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭素等)、白金類(酸化白金、白金黒、白金炭素等)、ラネーニッケル類、ラネーコバルト類等が用いられる。触媒の使用量としては、化合物(VII)に対して0.0001~1000モル等量が好ましい。本反応は通常-20℃~150℃、好ましくは約-10℃~100℃で行われる。本還元反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、アセトニトリル、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンお

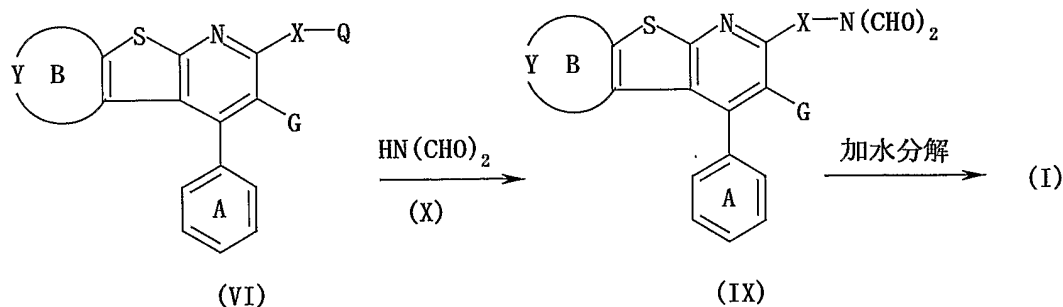
20

25

よびこれらの混合溶媒があげられる。

このようにして得られるチエノピリジン誘導体 (I-1) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

5 C法



[式中、各記号は上記と同意義である。]

本法では、化合物 (VI) をジホルミルイミド ナトリウム塩などのジホルミルイミド (X) のアルカリ金属塩との反応でホルミルアミノ体 (IX) とし、ついで酸との反応によりアミノ体 (I) を製造する。

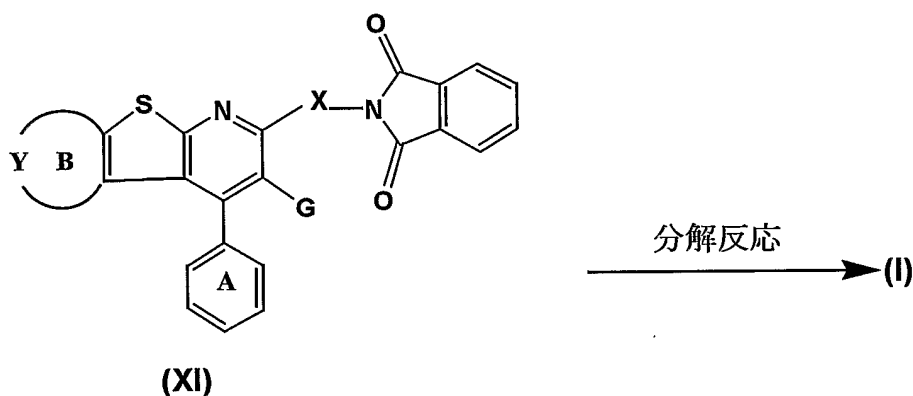
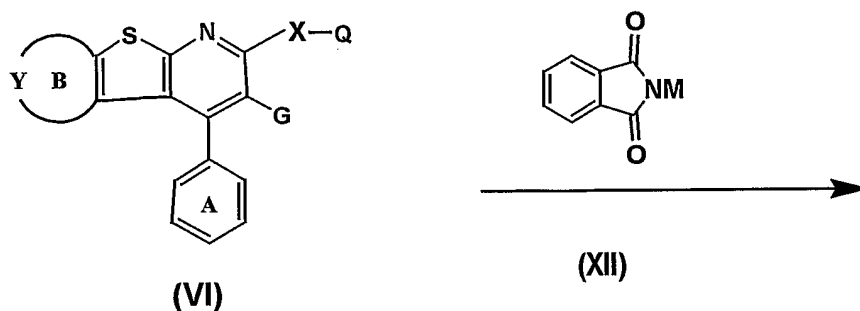
化合物 (VI) とジホルミルイミド ナトリウム塩などのジホルミルイミドのアルカリ塩との反応はB法と同様にして行われる。

化合物 (I) は、ホルミルアミノ体 (IX) を酸の存在下加水分解反応に付すことにより製造される。化合物 (IX) の加水分解反応は含水の溶媒中で行われる。該溶媒としては例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトン、2-ブタノン、酢酸およびこれらの混合溶媒があげられる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸などが挙げられ、これら酸の使用量は化合物 (IX) に対し大過剰量、5~50モル当量程度が好ましい。本反応は通常30℃~150℃、好ましくは約50℃~120℃で行われ、反応時間は通常1~100時間である。

このようにして得られるチエノピリジン誘導体は、公知の分離精製手段例えば

濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

D法



5 [式中、各記号は上記と同意義である。]

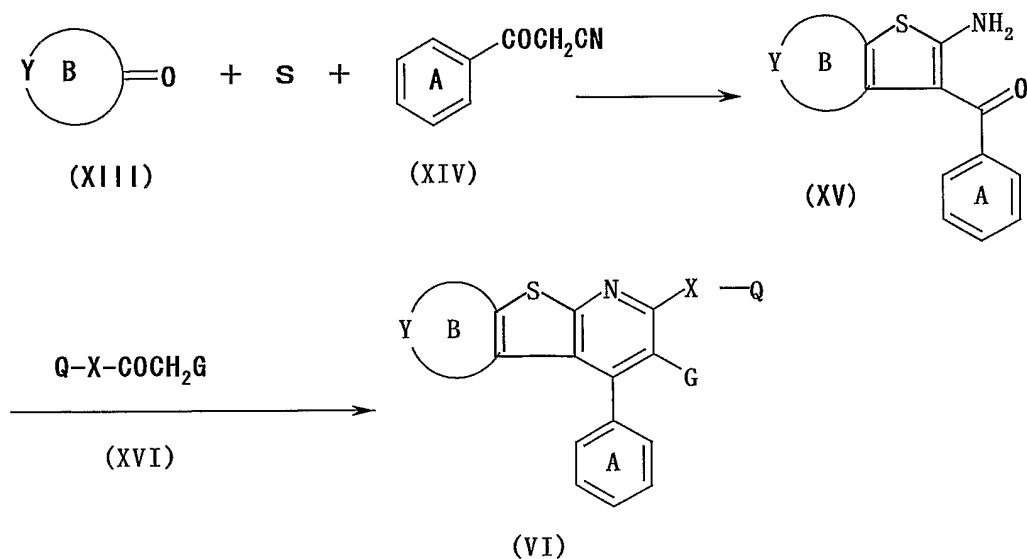
化合物 (VI) とフタルイミドカリウムなどのフタルイミドのアルカリ金属塩 (XII) との反応は、B法と同様に行われる。化合物 (I) は、化合物 (XI) を酸またはヒドラジン存在下、分解反応に付すことにより製造される。化合物 (XI) の分解反応は水の存在下で行われる。該溶媒としてはC法において

10 化合物 (IX) の加水分解反応で用いた溶媒中と同様のものを用いることができる。該酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸などを用いることができる。

このようにして得られるチエノピリジン誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

15 なお、上記A～D法の出発原料となる一般式 (VI) で表される化合物は、例

えば、以下のように製造することができる。



[式中、各記号は上記と同意義である。]

化合物 (XV) は、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー

- (Journal of Medicinal Chemistry)、17巻、624頁(1974年)記載の方法に従い、化合物 (XIII)、硫黄および化合物 (XIV) を塩基の存在下、溶媒中で反応することにより製造される。該溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびこれらの混合溶媒があげられる。該塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、などの金属アルコキシド類、ピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、N, N-ジメチルアニリン等のアミン類の適宜の塩基の存在下に行われ、これら塩基の使用量は化合物 (XIII) に対し1~5モル当量程度が好ましい。本反応は通常-2

0℃～150℃、好ましく約-10℃～100℃で行われる。ついで化合物(XV)と化合物(XVI)の反応により、化合物(VI)を製造する。(XV)と(XVI)の反応は、塩化アルミニウム、塩化亜鉛等のルイス酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の適宜の存在下、溶媒中で行われる。該溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒があげられる。化合物(XVI)の使用量は化合物(XV)に対し1.0～2.0モル当量程度が好ましい。酸の使用量は化合物(XVI)に対し0.05～2.0モル当量程度が好ましい。本反応は通常0℃～200℃、好ましくは約20℃～120℃で行われる。反応時間は0.5～20時間、好ましくは1～10時間である。

このようにして得られる一般式(VI)で表される化合物は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

得られた化合物(V)またはその塩は、抗炎症作用を有し、さらに抗関節炎作用を有するので、関節に炎症症状を呈する総ての関節炎の予防または治療に用いることができる。該関節炎としては、例えば、慢性関節リウマチ等が挙げられる。

また、化合物(V)またはその塩は、リウマチ等の予防または治療に用いることができる。

また、化合物(V)またはその塩は、優れた骨吸収抑制作用を有し、関節炎に伴う骨破壊、骨粗鬆症等の予防・治療に有用である。さらに、該化合物は、免疫性サイトカイン産生抑制作用を有しており、免疫が関与すると考えられる疾患の予防・治療、または/および臓器移植後の拒絶反応の予防・治療にも有効である。

化合物(V)またはその塩は、さらに、免疫性サイトカイン〔例えば、インターロイキン-2(IL-2)、インターフェロン- γ (IFN- γ)など]の産

生を抑制する作用を有し、自己免疫疾患を含む免疫が関与すると考えられる疾患の予防または治療に有用である。

かかる対象疾患としては、例えば全身性エリセマトーデス、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、多発性硬化症、乾癬、慢性肝炎、膀胱ガン、乳ガン、子宮頸部ガン、慢性リンパ性白血球、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、結腸ガン、直腸ガン、ヘリコバクターピロリ感染症、ホジキン病、インスリン依存性糖尿病、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺癌、卵巣ガン、消化性潰瘍、前立腺ガン、敗血症ショック、結核、不妊症、動脈硬化、ベーチェット病、喘息、アトピー性皮膚炎、腎炎、全身性真菌感染症、急性バクテリア髄膜炎、急性心筋梗塞、急性膵炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、慢性膵炎、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘-帯状疱疹ウイルス感染症、AIDS、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ、侵襲性ブドウ球菌感染症、末梢血管疾患、敗血症、間質性肝疾患、時局性回腸炎などが挙げられる。化合物（V）またはその塩は、とりわけ、全身性エリセマトーデス、慢性肝炎、間質性肝疾患、喘息、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、限局性回腸炎または多発性硬化症などの予防または治療に対し用いられる。

また、化合物（V）またはその塩は、臓器移植後の拒絶反応の予防・治療にも有用である。

さらに、化合物（V）またはその塩はT細胞分化調節薬としても有用である。T細胞分化調節薬とはTリンパ球がI型Tリンパ球（T1細胞）あるいはII型Tリンパ球（T2細胞）に分化することを調節する化合物の総称である。T1細胞はサイトカインとしてIFN- γ 、IL-2およびTNF β を主に産生するTリンパ球で、CD4⁺ Tリンパ球およびCD8⁺ Tリンパ球を含む。T2細胞はサイトカインとしてIL-4、IL-5およびIL-10を主に産生するTリンパ球で、CD4⁺ Tリンパ球およびCD8⁺ Tリンパ球を含む。したがって、T細胞分化調節薬は関節炎をはじめ、上記の各種疾患の予防または治療に用いることができる。

該化合物の毒性は低い。

従って、化合物（V）またはその塩は、ヒトを含む哺乳動物（例、ヒト、ウマ、

ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウスなど)の炎症性疾患、関節炎、リウマチ、慢性関節リウマチまたは自己免疫疾患の予防・治療剤として、臓器移植後の拒絶反応の予防・治療剤として、関節炎に伴う骨破壊、骨粗鬆症等の予防・治療剤として用いることができる。

- 5 化合物(V)またはその塩の投与量は、投与経路、治療すべき患者の症状により種々選択できるが、化合物(V)として、通常、成人1人あたり、経口投与の場合、例えば約1mg～約500mg、好ましくは約5mg～約100mg、非経口投与の場合、約0.1mg～約100mg、さらに好ましくは約0.3mg～約10mgの範囲から選択でき、これらを1日1～3回に分けて投与できる。
- 10 化合物(V)またはその塩は、自体公知の方法に従って、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。また、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤(クリーム剤も含む)、硬膏剤、テープ剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とすることもできる。
- 15 薬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用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;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、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、着色剤、
- 20 甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

実施例

以下に、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

25

参考例1

4-メトキシベンゾイルアセトニトリル

4-メトキシ安息香酸メチル(7.2kg)のジメチルスルホキシド(21.6L)溶液に、ナトリウムメトキシド(3.046kg)、アセトニトリル(2.

135 kg) を加え 110°C で 2 時間攪拌した後、15°C 以下で水 (10.83 L) を滴下し、アセトニトリル (14.4 L) を加えた。ついで 20°C 以下で 6 N HCl を加えて pH 7.9 に調製した後、酢酸エチル (72 L) で抽出した。水層をさらに酢酸エチル (36.32 L) で抽出し、有機層を合わせて内容物重量が 17.39 kg になるまで濃縮した。メタノール (17.84 L) を加え、水 (17.84 L) を滴下後、5°C で 1 時間攪拌し、析出した結晶をろ取した。メタノール-水 (1 : 1) で洗浄して標題化合物を得た (6.40 kg、82.7%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.90 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=11.25 Hz), 7.90 (2H, d, J=11.25 Hz)。

参考例 2

2-アミノ-4,5-ジヒドロ-3-(4-メトキシベンゾイル)-7H-チエノ [2,3-c] チオピラン

4-メトキシベンゾイルアセトニトリル (6.283 kg)、4-オキシチアエン (5.00 kg)、硫黄 (1.157 kg)、エタノール (62.83 L) の混合物に、かき混ぜながらモルホリン (3.433 kg) を滴下した。60°C で 5.5 時間攪拌後、5°C に冷却して 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、冷エタノール (19.18 L) で洗浄した。標題化合物を黄色結晶として得た (9.557 kg、88.9%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.61 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.65 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.91 (2H, br s), 7.01 (2H, d, J=9.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=9.6 Hz)。

参考例 3

3-クロロ-2-クロロメチル-5,8-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-6H-チオピラノ [4',3':4,5] チエノ [2,3-b] ピリジ

ン

2-アミノ-4, 5-ジヒドロ-3-(4-メトキシベンゾイル)-7H-チエノ [2, 3-c] チオピラン (9. 557 kg)、1, 3-ジクロロアセトン (4. 172 kg)、テトラヒドロフラン (47. 79 L) の混合物に、5-1
5 5°Cで塩化アルミニウム (5. 424 kg) を4回に分割して加えた。ついで還
流下に4. 5時間攪拌した後、10°C以下でトルエン (38. 74 L) を加え、
さらに水 (47. 79 L) を滴下した。トルエン (56. 83 L) を加えて攪拌
後、有機層を分取し、水、飽和重曹水、水で順次洗浄した。内容物重量が34.
61 kgになるまで溶媒を留去し、25°C付近でメタノール (57. 34 L) を
10 滴下した。5°Cで1時間攪拌後、析出した結晶をろ取した。冷メタノール (28.
67 L) で洗浄して、標題化合物を得た (11. 055 kg、88. 3%)。
¹H-NMR (CDC1₃) δ : 2. 18 (2H, t, J=5. 7 Hz), 2.
68 (2H, t, J=5. 7 Hz), 3. 90 (5H, s), 4. 94 (2H,
s), 7. 01 (2H, d, J=8. 7 Hz), 7. 16 (2H, d, J=8.
15 7 Hz)。

参考例4

2- { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H
-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イ
20 ル] メチル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

フタルイミドカリウム (6. 2 kg) およびN, N-ジメチルホルムアミド
(110. 74 L) の混合物に3-クロロ-2-クロロメチル-5, 8-ジヒド
ロ-4-(4-メトキシフェニル)-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5]
チエノ [2, 3-b] ピリジン (11. 055 kg) を加え、60-65°Cで1
25 時間攪拌、25°Cまで冷却後、水 (36. 91 L) を滴下し、同温度で1時間攪
拌、析出した結晶をろ取し水 (29. 14 L) で洗浄して、標題化合物を得た
(14. 057 kg、99. 4%)。

¹H-NMR (CDC1₃) δ : 2. 14 (2H, t, J=5. 7 Hz), 2.
64 (2H, t, J=5. 7 Hz), 3. 80 (2H, s), 3. 89 (3H,

s), 5.20 (2H, s)、6.98–7.13 (2H, s)、6.98–7.13 (3H, m)、7.75–7.78 (2H, m)、7.79–7.94 (2H, m)。

5 参考例5

2- { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-7-オキシド-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] メチル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

10 N-メチルピロリドン (140.56 L) に2- { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] メチル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (14.056 kg) を加え、約40℃に加熱して溶解後、パナジウム (IV) オキシアセチルアセトン (49.009 g) を加え、20–23℃を保ちながら、30%過酸化水素 (3.143 kg) を滴下した。

15 同温度で1時間攪拌後、3℃まで冷却し、0.5Nチオ硫酸ナトリウム (5 L) を滴下した。さらに水 (281.14 L) を滴下し、氷冷下で1時間攪拌後、析出した結晶をろ取、乾燥しN-メチル-2-ピロリドン (135.65 L) に加熱溶解した。活性炭 (678 g) を加え室温で30分間攪拌後、活性炭をろ去しN-メチル-2-ピロリドン (13.565 L) で洗浄。ろ液と洗液を合わせて

20 攪拌下にイソプロピルエーテル (298.43 L) を滴下。析出した結晶をろ取しイソプロピルエーテル (67.83 L x 2) で洗浄して、標題化合物を得た (9.56 kg、64.3%)。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.01–2.19 (1H, m), 2.54–2.73 (2H, m), 3.00–3.07 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, d, J=16.9 Hz), 4.05 (1H, d, J=16.9 Hz), 5.20 (2H, s), 6.99–7.03 (2H, m), 7.16–7.20 (2H, m), 7.76–7.80 (2H, m), 7.91–7.95 (2H, m)。

参考例6

2- (アミノメチル) - 3-クロロ-4- (4-メトキシフェニル) - 7-オキシド-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン

- 5 2- { [3-クロロ-4- (4-メトキシフェニル) - 7-オキシド-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] メチル} - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) - ジオン (8.94 kg)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (44.7 L) の混合物にヒドラジン水和物 (100%、8.56 kg) を滴下し、5.5時間6
- 10 0°Cで攪拌、同温度で水 (44.7 L) を滴下後室温まで冷却し、イソプロピルエーテル (32.4 kg) を加え、1時間攪拌、析出した結晶をろ取し、水 (17.88 L) ついでイソプロピルエーテル (8.94 kg) で洗浄して、標題化合物を得た (6.11 kg、90.5%)。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.13-2.19 (1H, m), 2.54-2.73 (2H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.05 (1H, d, J=16.9 Hz), 4.09 (1H, d, J=16.9 Hz), 4.20 (2H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m)。

20 参考例7

(S) - 2- (アミノメチル) - 3-クロロ-4- (4-メトキシフェニル) - 7-オキシド-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン

- 25 60°Cに加熱したメタノール (63 L) に2- (アミノメチル) - 3-クロロ-4- (4-メトキシフェニル) - 7-オキシド-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン (6.5 kg) を加え5分間攪拌後、(R) - (-) - リン酸水素-1, 1'-ピナフチル-2, 2'-ジイル (3.455 kg) を加え60°Cで10分間攪拌、徐々に冷却し25°Cで1時間攪拌後、結晶をろ取しメタノール (13 L) で洗浄。メタノール-

エタノール（１：３，６３Ｌ）を７５℃に加熱し、得られた結晶を加え１０分間
７５℃で攪拌、徐々に冷却し２５℃で１時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、メ
タノール-エタノール（１：１，１３Ｌ）で洗浄。本結晶をテトラヒドロフラン
-水（３：１，１２１．４Ｌ）に溶解し、活性炭（２４２ｇ）を加え、室温で１
５分間攪拌後、活性炭をろ去した。減圧下にテトラヒドロフランを留去し、得ら
れた水層を２５℃で攪拌し析出した結晶をろ取し（Ｓ）-２-（アミノメチル）
-３-クロロ-４-（４-メトキシフェニル）-７-オキシド-５，８-ジヒド
ロ-６H-チオピラノ〔４′，３′：４，５〕チエノ〔２，３-*b*〕ピリジンの
（*R*）-（-）-リン酸水素-１，１′-ピナフチル-２，２-ジイルとのジア
ステレオマー塩を得た（４．６１８kg、３７．７％）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.98-2.04 (1H, m), 2.3
5-2.43 (1H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 3.01-3.
06 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.18 (1H, d, $J=17.1$
Hz), 4.26 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 4.35 (2H, s), 7.
07-7.43 (12H, m), 7.96-8.01 (4H, m), 8.64
(3H, bs)。

本ジアステレオマー塩（１．５３８kg）を、ジメチルスルホキシド（８．１
L）、水（７．８L）、ジクロロメタン（１６．２L）、２５％アンモニア水
（３２４mL）の混合物中に加え攪拌した。結晶が溶解した後、ジクロロメタン
層を分取。水層はさらにジクロロメタンで抽出。抽出液を合わせて１％食塩水
（１６．２L x 3）で洗浄後、内容物重量が２．９８kgになるまで濃縮。残留
物にかき混ぜながらイソプロピルエーテル（３．２６L）を滴下し、１夜放置後
結晶をろ取し標題化合物を得た（７７３g、９４．８％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14-2.22 (1H, m), 2.60-
2.77 (2H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.91 (3H,
s), 4.06 (1H, d, $J=15$ Hz), 4.14 (1H, d, $J=15$ H
z), 4.23 (2H, s), 7.01-7.06 (2H, m), 7.17-7.
21 (2H, m)。

参考例 8

(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[1-ベンゾチオフェン-6,2'-[1,3]ジオキサラン]-3-イル) (4-メトキシフェニル) メタノン

1, 4-シクロヘキサン-モノエチレンケタールと4-メトキシベンゾイルアセトニトリルから参考例2と同様にして標題化合物を製造する。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC 1_3) δ : 1.68 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.14 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.77 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.92-4.08 (4H, m), 6.36 (2H, br), 6.01 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)。

10

参考例 9

3-クロロ-2-クロロメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-スピロ[1-ベンゾチエノ[2,3-b]ピリジン-7,2'-[1,3]ジオキサラン]

15 (2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[1-ベンゾチオフェン-6,2'-[1,3]ジオキサラン]-3-イル) (4-メトキシフェニル) メタノン及び1,3-ジクロロアセトンから参考例3と同様にして標題化合物を合成する。

参考例 10

20 2-アミノメチル-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-スピロ[1-ベンゾチエノ[2,3-b]ピリジン-7,2'-[1,3]ジオキサラン]

25 (2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-スピロ[1-ベンゾチオフェン-6,2'-[1,3]ジオキサラン]-3-イル) (4-メトキシフェニル) メタノンを参考例4,6と同様に反応させて標題化合物を得る。

参考例 11

2-(アミノメチル)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[4',3':4,5]チエノ[2,3-b]ピリ

ジン

2- { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] メチル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを参考例6と同様にヒドラジンで処理することによって標題化合物を得る。

元素分析値: $C_{18}H_{17}ClN_2OS_2$ として

計算値: C, 57.36; H, 4.55; N, 7.43

実測値: C, 57.45; H, 4.47; N, 7.30

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.69 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.90 (5H, s), 4.19 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

実施例1

(S) -1 { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-7-オキシド-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] メチル} -2, 5-ピロリジンジオン

無水コハク酸 (3.37 kg) のN, N-ジメチルホルムアミド (83 L) 溶液に (S) -2-(アミノメチル)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-7-オキシド-5, 8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] ピリジン (13 kg) を窒素気流下、 $-5 \sim 5^\circ C$ で加え、同温度で1時間攪拌後、カルボニルジイミダゾール (8.41 kg) を徐々に加えた。 $-5 \sim 5^\circ C$ で1時間攪拌後、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (DBU) の0.5 kgのDMF (6.8 L) 溶液を $-5 \sim 5^\circ C$ で1.5時間攪拌、反応液を水中 (163 L) に滴下し、1時間攪拌した後、析出した結晶をろ取り、水で洗浄、乾燥した (15.09 kg、96%)。本品をエタノール (120 L) に懸濁し $50 \sim 57^\circ C$ で10分間攪拌後、 $6 \sim 10^\circ C$ で2時間攪拌、結晶をろ取りエタノール (31 L) で洗浄乾燥した (12.54 kg)。ついでエタノール (177.6 L)、水 (9.4 L) の混合物に結晶

(12.46 kg) を加え、還流下に溶解、活性炭 (0.62 kg) を加え10分間還流した後、活性炭をろ去し $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌、析出した結晶をろ取り、 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ に冷却したエタノール (25 L) で洗淨、乾燥して標題化合物を得た (8.88 kg、71.3%)。

5 融点 $217\sim 218.5^{\circ}\text{C}$ (分解)。 $[\alpha]_D^{20} -123.63$ ($c=0.00490$, CHCl_3)。

元素分析値： $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として

計算値：C, 55.63; H, 4.03; N, 5.90

実測値：C, 55.58; H, 4.18; N, 5.94

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13–2.20 (1H, m), 2.54–2.73 (2H, m), 2.91 (4H, s), 3.02–3.09 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.00 (1H, d, $J=16.9\text{ Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=16.9\text{ Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=17.2\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=17.2\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$)。

実施例2

1 – { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-7,7-ジオキシド-5,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4',3':4,5] チエノ [2,3-b] ピリジン-2-イル] メチル} -2,5-ピロリジンジオン

2 – { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4',3':4,5] チエノ [2,3-b] ピリジン-2-イル] メチル} -1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオン (2.8 Kg) のジクロロメタン (60 L) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (70%, 3 Kg) を氷冷下に加える。室温で1時間攪拌後、飽和重曹水、水ついで食塩水で洗淨後、溶媒を留去する。得られた結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶し、

25 2 – { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-7,7-ジオキシド-5,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ [4',3':4,5] チエノ [2,3-b] ピリジン-2-イル] メチル} -1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオ

ンを得る (2 Kg, 69%)。

元素分析値: $C_{26}H_{19}ClN_2O_5S_2$ として

計算値: C, 57.93; H, 3.55; N, 5.20

実測値: C, 57.83; H, 3.68; N, 5.07

5 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.53 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.79 (2H, dd, $J=5.6, 3.2$), 7.95 (2H, dd, $J=5.6, 3.2$)。

10 本結晶を参考例6と同様にしてヒドラジンと反応させることで、2-(アミノメチル)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-7,7-ジオキソド-5,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[4',3':4,5]チエノ[2,3-b]ピリジンを得る。

15 さらに本品を実施例1と同様にして無水コハク酸と反応後、閉環させて標題化合物を結晶として得る。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.53 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.93 (4H, s), 3.03 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.03 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

20

実施例3

1- { [3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[4',3':4,5]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]メチル} -2,5-ピロリジンジオン

25 2-(アミノメチル)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[4',3':4,5]チエノ[2,3-b]ピリジン及び無水コハク酸から実施例1と同様にして標題化合物を合成する。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.66 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.92 (4H, s), 3.85 (2H,

s), 3.90 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz)。

実施例4

5 1-[{3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-
-スピロ[1-ベンゾチエノ[2,3-b]ピリジン-7,2'-[1,3]ジオキ
ソラン]-2-イル}メチル]-2,5-ピロリジンジオン
2-アミノメチル-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5,8-ジヒ
10 ドロ-6H-スピロ[1-ベンゾチエノ[2,3-b]ピリジン-7,2'-[1,
3]ジオキソラン]と無水こはく酸から実施例1と同様にして標題化合物を結晶
として得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.70 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.
02 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.91 (4H, s), 3.00 (2H,
s), 3.81 (3H, s), 3.91-4.03 (2H, m), 5.01 (2
15 H, s), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J=
8.8 Hz)。

製剤例

(1) 精製水5940gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5) 493
20 g、マクロゴール6000 (PEG-6000) 99gを溶解する。得られる溶液に酸
化チタン66g、黄色三二酸化鉄1.98gを分散させ、被覆剤を製する。

(2) 4種類の有効成分(実施例1~4で得られる化合物)のうち1種の原末お
よび原末量に合わせて重量調整成分である乳糖(①各有効成分の原末が1446gで
ある場合は、乳糖1549g、②各有効成分の原末が361.6gである場合は、乳糖2633g、
25 ③各有効成分の原末が144.6gである場合は、乳糖2850g、④各有効成分の原末が
14.46gである場合は、乳糖2980g)にトウモロコシデンプン840gを流動造粒乾燥
機(パウレック社製)に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース126g
を溶解する水溶液2520gをスプレーして、造粒末を得る。

(3) 上記(2)で得られる各造粒末3678gをパワーミル(昭和化学機械工作所

製)を用いて整粒末とする。得られる各整粒末3536gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース187.5gおよびステアリン酸マグネシウム26.25gをタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製)を用いて混合末とし、この混合末3750gを打錠機(菊水製作所製)により打錠し、裸錠を得る。

- 5 (4) 上記(3)で得られる各裸錠に、フィルムコーティング機(パウレック社製)中で、上記(1)で得られる被覆剤を噴霧し、1錠当たり各有効成分を①100.0mg、②25mg、③10mgまたは④1mg含有する、[表1]に示す処方 of フィルムコーティング錠各10000錠を得る。

10 表1：錠剤処方(1錠当たりの組成)

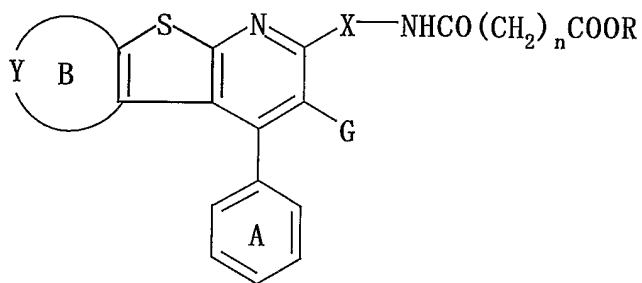
組 成	製剤①の 配合量 (mg)	製剤②の 配合量 (mg)	製剤③の 配合量 (mg)	製剤④の 配合量 (mg)
1) 各有効成分	100.0	25.0	10.0	1.0
15 2) 乳糖	113.9	188.9	203.9	212.9
3) トウモロコシデンプン	60.0	60.0	60.0	60.0
4) ヒドロキシプロピルセルロース	9.0	9.0	9.0	9.0
5) 低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	15.0	15.0	15.0	15.0
20 6) ステアリン酸マグネシウム	2.1	2.1	2.1	2.1
裸錠	300.0	300.0	300.0	300.0
(フィルム成分)				
7) ヒドロキシプロピルメチル セルロース2910	8.964	8.964	8.964	8.964
25 8) マクロール6000	1.8	1.8	1.8	1.8
9) 酸化チタン	1.2	1.2	1.2	1.2
10) 黄色三二酸	0.036	0.036	0.036	0.036
合 計	312.0	312.0	312.0	312.0

産業上の利用の可能性

本発明に従って、環化反応を塩基の存在下に行うことにより、低温、短時間で反応が完結し、収率よく目的物が得られる。また、反応時間が短いので、Pummerer型の転位反応が起こりにくく、目的物が高品質で得られる。したがって、
5 本発明により、化合物（V）の簡便かつ工業的に有利な製造法が提供できる。

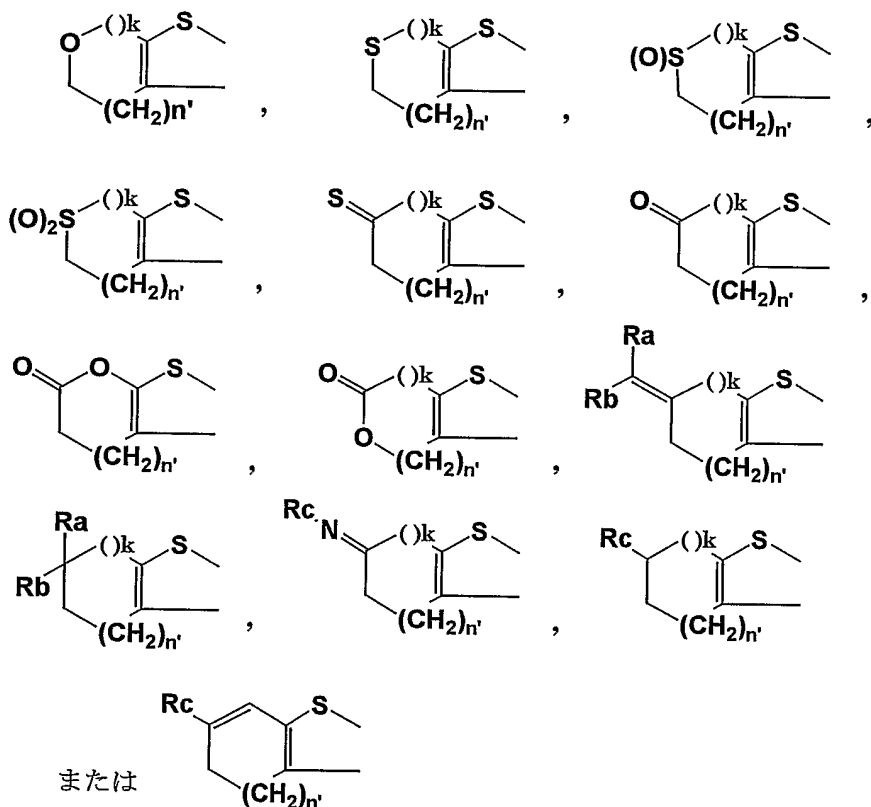
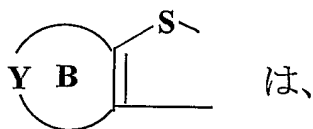
請求の範囲

1. 式:



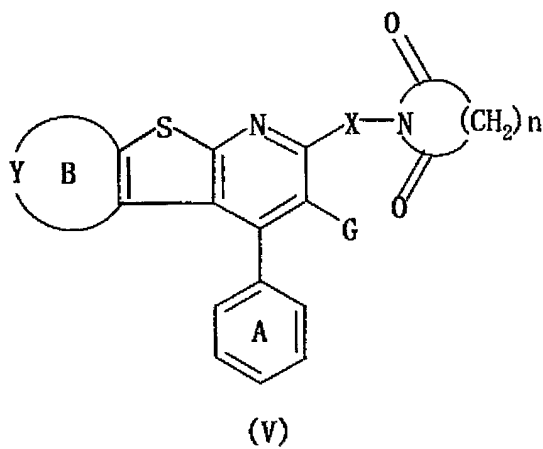
(IV)

- 5 [式中、Gはハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ基を、Xは置換されていてもよい低級アルキレン基を、nは2～4の整数を、Rは水素原子または低級アルキル基を、部分構造:



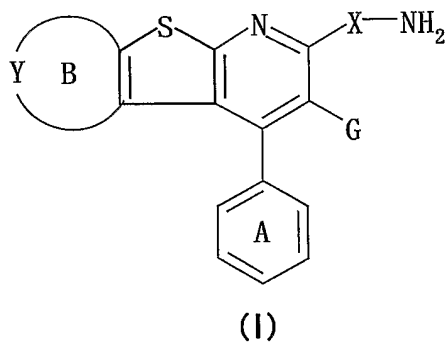
(式中、R a およびR b は、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を示し、R a とR b が互いに結合して5～7員環を形成していてもよく、R c は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよい

- スルフィニル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基もしくは置換されていてもよい複素環基を、 n' は0ないし4の整数、 k は0ないし4の整数（但し、 n' と k の和は1ないし4である）を示す。）を、環Bは環構成原子として窒素原子を含まない、置換されていてもよい5～8員環を、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。）で表される化合物またはその塩を、塩基の存在下に閉環させることを特徴とする式：

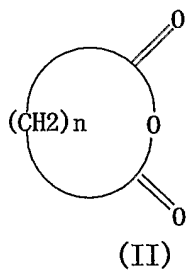


- 〔式中、各記号は上記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

2. 式：



- 〔式中、各記号は請求項1と同意義である。〕で表される化合物またはその塩と、式：



[式中、nは請求項1と同意義である。]

または



- 5 [式中、各記号は請求項1と同意義である。] で表される化合物もしくはその塩
 またはその反応性誘導体とを反応させ、次いで塩基の存在下に閉環反応を行うこ
 とを特徴とする式 (V) で表される化合物またはその塩の製造法。
3. 塩基が、金属アルコキシド類およびアミン類から選ばれる請求項1または2
 記載の製造法。
- 10 4. 塩基が1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンである請求
 項1または2記載の製造法。
5. 式 (IV) で表される化合物またはその塩に対し、約0.001~約1モル
 当量の塩基を用いる請求項1または2記載の製造法。
6. Yが酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子である請求項1または2
 記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/08445

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl⁷ C07D495/14, C07D495/22</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																	
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl⁷ C07D495/14, C07D495/22</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS (STN)</p>																	
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</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, A</td> <td>WO 01/64685 A2 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 07 September, 2001 (07.09.01), & JP 2001-316390 A</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 97/40050 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 30 October, 1997 (30.10.97), & EP 900223 A1 & US 6403606 A & JP 10-36374 A & JP 10-59977 A</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 99/65916 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 23 December, 1999 (23.12.99), & EP 1087977 A1 & US 6214838 A & JP 2000-72776 A</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 00/16776 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), & JP 2000-154137 A</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, A	WO 01/64685 A2 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 07 September, 2001 (07.09.01), & JP 2001-316390 A	1-6	A	WO 97/40050 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 30 October, 1997 (30.10.97), & EP 900223 A1 & US 6403606 A & JP 10-36374 A & JP 10-59977 A	1-6	A	WO 99/65916 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 23 December, 1999 (23.12.99), & EP 1087977 A1 & US 6214838 A & JP 2000-72776 A	1-6	A	WO 00/16776 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), & JP 2000-154137 A	1-6
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
P, A	WO 01/64685 A2 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 07 September, 2001 (07.09.01), & JP 2001-316390 A	1-6															
A	WO 97/40050 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 30 October, 1997 (30.10.97), & EP 900223 A1 & US 6403606 A & JP 10-36374 A & JP 10-59977 A	1-6															
A	WO 99/65916 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 23 December, 1999 (23.12.99), & EP 1087977 A1 & US 6214838 A & JP 2000-72776 A	1-6															
A	WO 00/16776 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), & JP 2000-154137 A	1-6															
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>																	
<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p>																	
<p>Date of the actual completion of the international search 11 October, 2002 (11.10.02)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 29 October, 2002 (29.10.02)</p>															
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>															
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>															

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP02/08445

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/14319 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 17 May, 1996 (17.05.96), & EP 791000 A1 & US 5747486 A & JP 8-225577 A	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ⁷ C07D495/14, C07D495/22		
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 ⁷ C07D495/14, C07D495/22		
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)		
CAS (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
P, A	WO 01/64685 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2001.09.07 & JP 2001-316390 A	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「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	11.10.02	国際調査報告の発送日
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) 大久保元浩
		4C 8828 印
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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 97/40050 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 1997.10.30 & EP 900223 A1 & US 6403606 A & JP 10-36374 A & JP 10-59977 A	1-6
A	WO 99/65916 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 1999.12.23 & EP 1087977 A1 & US 6214838 A & JP 2000-72776 A	1-6
A	WO 00/16776 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2000.03.30 & JP 2000-154137 A	1-6
A	WO 96/14319 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 1996.05.17 & EP 791000 A1 & US 5747486 A & JP 8-225577 A	1-6