

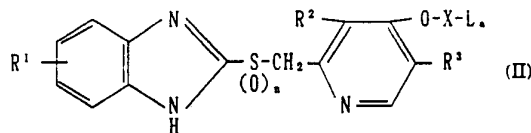
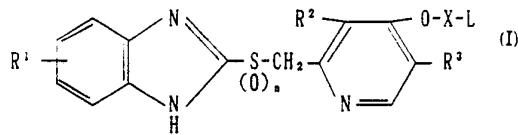


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 401/12, 401/14, 405/14 C07D 409/14, 413/14, 417/14 A61K 31/44, 31/535, 31/54</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/12976  (43) 国際公開日 1992年8月6日(06. 08. 1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00037 (22) 国際出願日 1991年1月16日(16. 01. 91)  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9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) 川北武志(KAWAKITA, Takeshi)[JP/JP] 〒871 大分県中津市中央町1丁目7番8号 Oita, (JP) 佐野光春(SANO, Mitsuharu)[JP/JP] 〒871-09 福岡県築上郡新吉富村八ッ並276の2 Fukuoka, (JP) 池田敬史(IKEDA, Yoshifumi)[JP/JP] 〒871 大分県中津市大字永添914-2 Oita, (JP) 岩尾英治(IWAO, Eiji)[JP/JP] 〒871 大分県中津市豊田町12-6 Oita, (JP) 芳賀慶一郎(HAGA, Keiichiro)[JP/JP] 〒871 大分県中津市中央町1丁目10番76号 Oita, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: USE OF PYRIDINE COMPOUND AS SELECTIVE DRUG AND NOVEL PYRIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称 ビリジン化合物の選択的医薬としての用途および新規なビリジン化合物

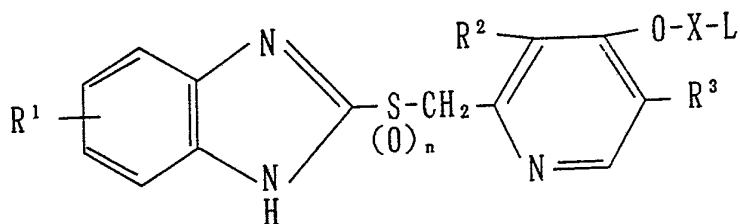


(57) Abstract

A compound of general formula (I) and its salt, wherein each symbol is as defined in the specification, and a new compound of general formula (II) and its salt which are included in the above compound and its salt. These compounds have an excellent selective sterilization effect on the bacteria belonging to the genus Helicobacter and are useful for preventing the recrudescence and recidivation of ulcers, suppressing vomit, preventing and treating non-ulcer dyspepsia, preventing and treating tumors, and also as an antiulcer drug.

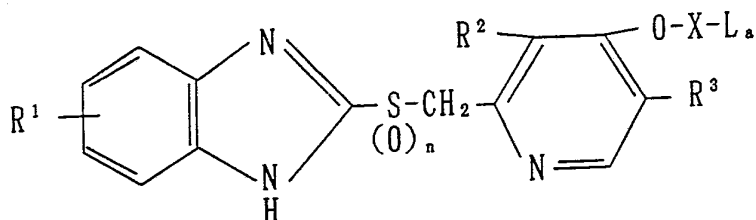
(57) 要約

一般式



(式中、各記号は明細書に定義した通りである。)

により表される化合物またはその塩、当該化合物およびその塩に包含される一般式



(式中、各記号は明細書に定義した通りである。)

により表される新規化合物またはその塩はヘリコバクター属菌に対し、すぐれた選択的除菌作用を示し、潰瘍の再燃・再発防止剤、嘔吐抑制剤、ノン・アルサージスペプシア(Non-ulcer dyspepsia)予防・治療剤、腫瘍の予防・治療剤として有用である。また、新規化合物は抗潰瘍剤としても有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE バルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GN ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ

MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
US 米国

## 明 細 書

ピリジン化合物の選択的医薬としての用途および新規なピリジン化合物

## 「技術分野」

本発明は、新規および公知のピリジン化合物の選択的な医薬としての用途および消化器系疾患の予防または治療剤として有用な新規ピリジン化合物に関する。

## 「背景技術」

グラム陰性の微好気性細菌であるキャンピロバクター (Campylobacter) 属細菌は家畜に下痢や流産などを起こす菌として発見された。ヒトにおいては細菌性腸炎を起こすものとしてキャンピロバクター・ジュジュニ (Campylobacter jejuni)、キャンピロバクター・コリ (Campylobacter coli) などが知られている。一方、1983年、ウォレン (Warren) らにより、胃炎とキャンピロバクター・ピロリ (Campylobacter pylori) (現在名: ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori)、以下、現在名を用いる。) 感染との関連が報告されて以来、多くの研究、報告がなされてきている。事実、慢性胃炎、および胃・十二指腸潰瘍に合併する前庭部胃炎組織からヘリコバクター・ピロリが高頻度に検出されている。

近年、ヘリコバクター・ピロリを除菌することにより十二指腸潰瘍や慢性胃炎 (Gastritis)、ノン・アルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) が治癒され、再燃・再発が少ないという報告が増加してきている。例えば、再発あるいは抵抗性の十二指腸潰瘍患者75人をラニチジンで治療した後、ビスマス

コロイド、テトラサイクリンおよびメトロニダゾールの三重治療により4週間治療し、研究対象となった73人の患者のうち71人は一年後もヘリコバクター・ピロリの感染がなく、潰瘍再発もなかった。二年目、内視鏡検査した57人すべてが除菌され、潰瘍再発もなかった。3年後検査した34人中33人がヘリコバクター・ピロリは検出されず、34人すべてが十二指腸潰瘍の再発はなかった。一方、ラニチジン単独の再発率は70～90%である(SCRIP、No.1549、Sep.14、1990、24ページ)。

The Lancet、第335巻、1599ページ(1990)は、抗生物質でヘリコバクター・ピロリを除菌した子供の患者48人のうち、平均2年の追跡検査後1人だけが再発し、再発のない患者にはヘリコバクター・ピロリは認められなかったと報告している。The Lancet、第336巻、755ページ(1990)には、ヘリコバクター・ピロリ陽性十二指腸潰瘍患者61人を二つのグループ(ラニチジン投与群とラニチジンとオキサシリン併用投与群)に分け4週間治療し、12カ月後の再発率はラニチジン単独群で86%(ヘリコバクター・ピロリ全例陽性)、併用投与群では37%(ヘリコバクター・ピロリ32例中16例陽性)であったと報告している。また、The Lancet、No.8626/8627、1502ページ(1988)には、ヘリコバクター・ピロリに関連した胃炎患者で、嘔吐を伴っている場合、制酸剤、メトクロプロミド、ドンペリドン等では嘔吐に対し有効ではないが、ヘリコバクター・ピロリを除菌することによって、この嘔吐を抑制することができる」と記載されている。また、ヘリコバクター・ピロリは腫瘍を誘発するとも言われている。

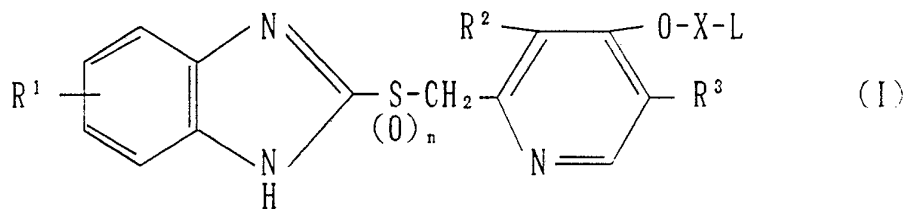
ところで、ヘリコバクター・ピロリの除菌に対しては、ピスマス製剤は力価が低く、また嘔吐、中枢性の副作用がある。また、抗生物質は他の細菌にも影響を与え、長期間の使用は好ましくない。

このような実情から、ヘリコバクター・ピロリに起因する各種疾患の予防または治療に用いる有用な薬剤の開発が望まれている。同様に潰瘍の再燃・再発防止、制吐等のためには、このようなヘリコバクター属菌の除菌作用にあわせて、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用などを有する新規な薬剤の開発が望まれている。

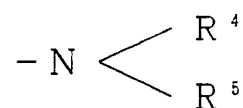
#### 「発明の開示」

本発明は、以下の通りである。

#### (1) 一般式

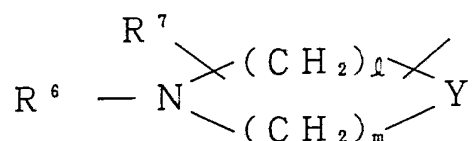


〔式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、またはハロアルキルを、 $R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲンまたはアルキルを、 $n$  は0または1～2の整数を、 $X$  は単結合またはアルキレンを、 $L$  はアルコキシ、式：



により表される基（ここで、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一または異なってそれぞれ水素、アルキル、アシル、フェニル、置換フェニル、

フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、または置換していてもよいフリルアルキル、チエニルアルキルもしくはピリジルアルキルを示すか、または  $R^4$  と  $R^5$  とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す。) または式:

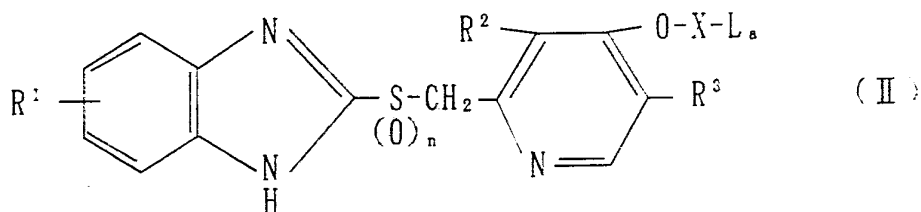


により表される基 (ここで、 $R^6$  は水素、アルキル、アシル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキルを、 $R^7$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、ヘテロアリアルアルキルまたは置換ヘテロアリアルアルキルを、 $Y$  はメチレン、酸素または硫黄を、 $l$ ,  $m$  は同一または異なって 0 または 1 ~ 3 の整数を示す。) を示す]

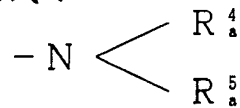
により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有することを特徴とするヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防または治療剤。

(2) 一般式 (I) の化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有することを特徴とする潰瘍の再燃・再発防止剤、嘔吐抑制剤またはノン・アルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) 予防・治療剤。

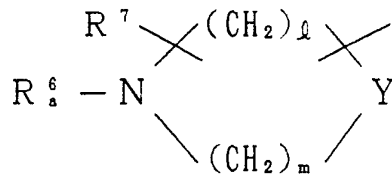
(3) 一般式



〔式中、R<sup>1</sup> は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニルまたはハロアルキルを、R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲンまたはアルキルを、n は 0 または 1 ~ 2 の整数を示し、X は単結合またはアルキレンを、L<sub>a</sub> は式：



により表される基（ここでR<sup>4</sup> はアルキルを、R<sup>5</sup> は置換していてもよいフリルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルを示す。）または式：



により表される基（ここでR<sup>6</sup> はフェニルアルキル、置換フェニルアルキルを、R<sup>7</sup> は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、ヘテロアリアルアルキルまたは置換ヘテロアリアルアルキルを、Y はメチレン、酸素または硫黄を、l, m は同一または異なって 0 または 1 ~ 3 の整数を示す。）を示す。）

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩、

(4) 一般式 (II) の化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有することを特徴とする消化器系疾患予防・治療剤。

(5) 一般式 (I) の化合物またはその医薬上許容しうる塩あるいは一般式 (II) の化合物またはその医薬上許容しうる塩を投

与することを特徴とするヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防もしくは治療方法、潰瘍の再燃・再発防止方法、嘔吐抑制方法またはノン・アルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) 予防・治療方法。

(6) ヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防もしくは治療用薬剤、潰瘍の再燃・再発防止用薬剤、嘔吐抑制剤またはノン・アルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) 予防・治療剤を製造するための一般式 (I) の化合物またはその医薬上許容しうる塩あるいは一般式 (II) の化合物またはその医薬上許容しうる塩の用途。

本明細書中、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エイコシルなどの炭素数1~20個のアルキルを、アルコキシとはメトキシ、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、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、エイコシルオキシなどの炭素数1~20個のアルコキシを、アルキレンとはメチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、イソプロピリデン、テトラメチレン、ヘキサメチレン、2-エチルヘキサメチレンなどの炭素数1~8個のアルキレンを、アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル



ル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数1~20個のアルコキシカルボニルを、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなどの炭素数1~4個のハロアルキルを、フェニルアルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、6-フェニルヘキシル、8-フェニルオクチルなどのフェニル置換炭素数1~8個のアルキルを、アシルとはアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ピバロイル、バレリルなどの炭素数1~5個のアルカノイルまたはベンゾイルを、置換フェニルまたは置換フェニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルの置換基としては1~3個のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる基を、隣接する窒素原子とともに形成される縮合していてもよい複素環とは、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アラルキル-1-ピペラジニル、4-置換アラルキル-1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ホモピペラジニル、4-アシル-1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、2-オキソ-1-ピロリジニル、2, 4-ジオキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-



る。]

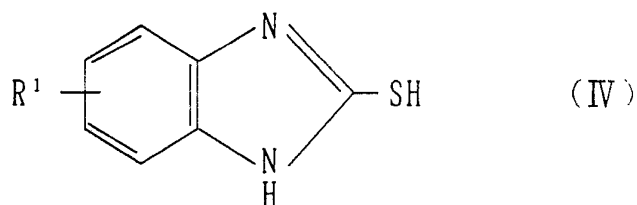
により表される塩があげられる。

一般式(Ⅲ)の化合物において、特にナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が好ましい。

また、本発明に関する化合物は水和物(半水和物、一水和物、セスキ水和物など)や溶媒和物としても存在し、これらも本発明に包含される。

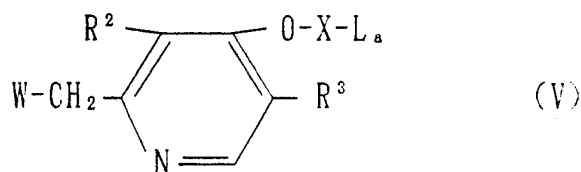
一般式(Ⅰ)の化合物は公知の方法、たとえば特開平1-6270号公報、国際公開WO89/00566号公報に記載の方法によって製造することができる。

また、本発明の一般式(Ⅱ)の化合物も同様に次のようにして製造される。すなわち一般式



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義である。)

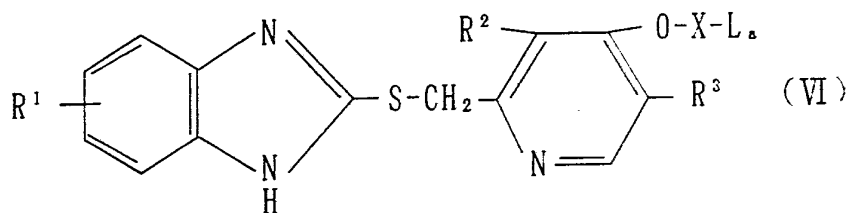
で表される化合物と一般式



[式中、Wは反応活性な原子または基(ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基など)を示し、他の記号は前記と同義である。]

で表される化合物、または好ましくはその酸付加塩を反応させ

て得られる一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物を酸化反応に付すことにより製造される。

化合物(IV)と化合物(V)との反応は通常、反応不活性な溶媒(水またはメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなど、あるいはそれらの混合溶媒で、好ましくは水性エタノールである。)中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下に約0℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは20~80℃で、約10分から24時間、好ましくは30分から3時間で進行する。

次に、酸化反応に用いられる酸化剤としては、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、第3級ブチルヒドロパーオキシド、クメンヒドロパーオキシドなどがあげられる。反応は通常、反応に不活性な溶媒(水またはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒)中、有機酸(ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、パラニトロ安息香酸、フタル酸など)の存

在下、 $-70^{\circ}\text{C}$ から用いた溶媒の沸点までの温度、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ から室温、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ で、約5分から24時間、好ましくは約5分から20時間で反応するか、もしくは水またはエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒中、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ）の存在下、 $-70^{\circ}\text{C}$ から用いた溶媒の沸点までの温度、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ から室温、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ から $10^{\circ}\text{C}$ で、約5分から24時間、好ましくは1時間から10時間で反応する。

このようにして生成された化合物（I）は再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの慣用手段により単離精製することができる。

化合物（I）および（II）の光学異性体は反応生成物を分別結晶などに付すことによるか、またはあらかじめ光学分割された原料化合物を用いて上記した反応を行なうことにより製造することができる。

一般式（III）の塩化合物は、一般式（I）または（II）の化合物と対応する塩基とを反応させることにより得られる。

化合物（I）または（II）およびこれらの医薬上許容しうる塩としては以下の化合物が例示されるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

化合物1： 2-〔3-メチル-4-（1-メチル-2-ピペリジル）メトキシ-2-ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点 $125\sim 126^{\circ}\text{C}$

化合物2： 2-〔3-メチル-4-（3-モルホリノプロポ

キシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 148 ~ 150 °C (分解)

化合物 3 : 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - ピペリジノエトキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 105 ~ 110 °C

化合物 4 : 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 64 ~ 65 °C

化合物 5 : 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - モノホリノエトキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、  
 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.28 (s, 3H),  
2.50 ~ 2.70 および 3.68 ~ 3.84 (各々 m, 8H), 2.88 (t, 2H),  
4.20 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.76 および 8.34 (各々 d, 2H),  
7.08 ~ 7.26 および 7.44 ~ 7.60 (各々 m, 4H)

化合物 6 : 2 - [3 - メチル - 4 - (3 - ピペリジノプロポキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 114 ~ 115 °C (分解)

化合物 7 : 5 - メトキシ - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - モノホリノエトキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =  
2.25 (s, 3H), 2.5 ~ 2.7 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 3.6 ~  
3.85 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 4.4 (s, 2H),  
6.7 ~ 6.9 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)

化合物 8 : 5 - メトキシ - 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) エトキシ) - 2 - ピリジル]

メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点121~122  
°C

化合物9： 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N  
-(2-フェニルエチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル]  
メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>):

δ(ppm)=2.24(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.60~2.84(m,  
4H), 2.92(t, 2H), 4.12(t, 2H), 4.39(s, 2H), 6.72および  
8.32(各々 d, 2H), 7.10~7.35および 7.40~7.60(各々 m, 9H)

化合物10： 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N  
-(3-フェニルプロピル)アミノ)エトキシ)-2-ピリ  
ジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、<sup>1</sup>H-NMR

(CDCℓ<sub>3</sub>): δ(ppm)=1.64~2.10(m, 2H), 2.22(s,  
3H), 2.39(s, 3H), 2.52および 2.68(各々 t, 4H), 2.86  
(t, 2H), 4.11(t, 2H), 4.40(s, 2H), 6.72および 8.32

(各々 d, 2H), 7.04~7.40および 7.40~7.70(各々 m, 9H)

化合物11： 2-[3-メチル-4-(2-(N-ベンジル  
-N-エチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル]メチルチオ  
-1H-ベンズイミダゾール、<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>): δ

(ppm)=1.10(t, 3H), 2.14(s, 3H), 2.68(q, 2H),  
2.92(t, 2H), 3.70(s, 2H), 4.04(t, 2H), 4.36(s, 2H),  
6.62および 8.30(各々 d, 2H), 7.00~7.64(各々 m, 9H)

化合物12： 2-[3-メチル-4-(2-(N-ベンジル  
-N-プロピルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル]メチルチ  
オ-1H-ベンズイミダゾール、<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>):

δ(ppm)=0.90(t, 3H), 1.54(m, 2H), 2.24(s, 3H),

2.56 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.04 (t, 2H),  
4.36 (s, 2H), 6.62および 8.28 (各々 d, 2H), 6.96 ~ 7.64  
(各々 m, 9H)

化合物 13 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル -  
N - ( 4 - メチルベンジル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジ  
ル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 99 ~ 102°C

化合物 14 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - ( 4 - ク  
ロロベンジル ) - N - メチルアミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジ  
ル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 15 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - ( 4 - ブ  
ロモベンジル ) - N - メチルアミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジ  
ル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 110 ~ 1  
12°C (分解)

化合物 16 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 1, 2, 3,  
4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル ) エトキシ ) - 2 -  
ピリジル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 17 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - ベンジル  
- N - メチルアミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル ] メチルスル  
フィニル - 1 H - ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$  マグネシウム塩、融  
点 114 ~ 120°C (分解)

化合物 18 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル -  
N - ( 4 - メチルベンジル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジ  
ル ] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$  マグ  
ネシウム塩、融点 127 ~ 132°C (分解)

化合物 19 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - ( 4 - ブ



ロモベンジル) - N - メチルアミノエトキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$  マグネシウム塩、融点 119 ~ 124 °C (分解)

化合物 20 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル ) エトキシ ) - 2 - ピリジル ] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$  マグネシウム塩、融点 173 ~ 184 °C (分解)

化合物 21 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - ベンジル - N - メチルアミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル ] メチルスルホニル - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 137 ~ 139 °C (分解)

化合物 22 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 4 - メチルベンジル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル ] メチルスルホニル - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 137 ~ 139 °C (分解)

化合物 23 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ピペリジル ) オキシ - 2 - ピリジル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 24 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ピペリジル ) オキシ - 2 - ピリジル ] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$  マグネシウム塩・2 水和物

化合物 25 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 1 - ベンジル - 2 - ピペリジル ) メトキシ - 2 - ピリジル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 82 ~ 85 °C

化合物 26 : 2 - [ 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル -

N-(2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジ  
ル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点104~1  
08℃(分解)

化合物27: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-  
N-(2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジ  
ル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグ  
ネシウム塩・2水和物

化合物28: 2-[3-メチル-4-(1-ベンジル-2-  
ピペリジル)メトキシ-2-ピリジル]メチルスルフィニル-  
1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩・ $\frac{5}{2}$ 水和物

化合物29: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-  
N-(3-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル]  
メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

化合物30: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-  
N-(3-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル]  
メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

化合物31: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-  
N-(3-メチル-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-  
2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

化合物32: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-  
N-(3-メチル-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-  
2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾ  
ール

化合物33: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-  
N-(5-メチル-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-

- 2-ピリジル}メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- 化合物34: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-メチル-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル}メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- 化合物35: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-エチル-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル}メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- 化合物36: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-エチル-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル}メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- 化合物37: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-ブロモ-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル}メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- 化合物38: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-ブロモ-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル}メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- 化合物39: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル}メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- 化合物40: 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル}メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

化合物 4 1 : 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 3 - フリルメチル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル }  
メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 4 2 : 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 3 - フリルメチル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル }  
メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 4 3 : 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 5 - メチル - 2 - フリルメチル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 -  
ピリジル } メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 4 4 : 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 5 - メチル - 2 - フリルメチル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 -  
ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 4 5 : 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジルメチル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル }  
メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 4 6 : 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジルメチル ) アミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル }  
メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

化合物 4 7 : 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 3 - メチル - 4 - ( 3 -  
メトキシプロポキシ ) - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル  
- 1 H - ベンズイミダゾール・ナトリウム塩

化合物 ( I ) は、ヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリ  
コバクター属の菌に対して選択的に抗菌活性を示す。従って、  
本発明の化合物 ( I ) はヘリコバクター属菌に起因する各種疾  
患の予防および治療に有効である。すなわち、当該発明化合物

はヒトを含む哺乳動物のヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防および治療、潰瘍の再燃・再発防止、嘔吐の抑制またはノン・アルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) の予防および治療、腫瘍の予防および治療に使用される。また、本発明の新規化合物 (II) は上記作用に加えて、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用を有し、消化器系疾患 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎 (Gastritis)、下痢、大腸炎など) の予防・治療薬としても有用である。また、低毒性で血中ガストリン値の上昇が小さいなどの特性を有する。

化合物 (I)、(II) およびそれらの塩を医薬として使用する場合には、通常薬学的に許容されうる担体とともに当該化合物自体、またはその医薬上許容しうる塩を活性成分として含有する薬学的製剤の形態で、賦型剤、担体、希釈剤、溶解補助剤などの添加剤と混合してカプセル剤、錠剤 (糖衣錠、フィルムコート錠も含む)、顆粒剤、注射剤、点滴用剤などの剤型として投与することができる。投与量は経口投与の場合、成人1日当たり約0.01~20 mg/kg、好ましくは0.1~4 mg/kgであるが、患者の症状、年齢、耐薬性などによって変わりうるものであることは言うまでもない。

#### 実験例 1

本発明の有効成分のヘリコバクター・ピロリCPY-4株、CPY-13株、CPY-23株およびATCC 43504に対する試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。

5%馬血清を用い、37℃微好気性条件下で72時間培養し

た試験菌をブルセラ・ブロスで希釈し、菌数約  $10^6$  個/ml の菌液を作製した。2倍希釈濃度系列の試験化合物を含有した寒天平板上に、マイクロプランターを使用して希釈菌液をスポット接種し、10%二酸化炭素下37℃で2日間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。その結果を第1表に示す。

第1表

試験化合物	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	CPY-4	CPY-13	CPY-23	ATCC 43504
1	1.56	1.56	3.13	3.13
2	0.39	0.39	0.39	0.78
3	1.56	1.56	1.56	6.25
4	0.78	0.78	0.78	3.13
5	0.012	0.012	0.05	0.05
6	3.13	3.13	3.13	6.25
7	0.39	0.39	0.39	0.78
8	0.39	0.39	0.39	0.39
9	0.10	0.10	0.20	0.20
10	0.20	0.20	0.20	0.20
11	0.025	0.05	0.10	0.10
12	0.20	0.39	0.39	0.78
13	0.05	0.10	0.39	0.20
14	0.025	0.10	0.20	0.10
15	0.10	0.10	0.05	0.10
16	0.012	0.012	0.05	0.012
17	0.025	0.025	0.10	0.05
18	0.10	0.10	0.10	0.20
19	0.05	0.10	0.05	0.10
20	0.012	0.012	0.012	0.012
21	0.39	0.78	0.39	1.56
22	0.78	0.78	0.78	1.56
23	0.05	0.05	0.20	0.20
24	0.05	0.05	0.20	0.10
25	0.39	0.39	0.39	0.39
26	0.05	0.025	0.20	0.10
27	0.05	0.05	0.10	0.10
28	0.39	0.78	0.39	0.78

実験例2

ミューラー・ヒントン肉汁培地で前培養した試験菌を同培地

で菌数約  $10^6$  個/ $ml$ に希釈し、接種菌液とした。2倍希釈濃度系列の試験化合物を含有した同寒天平板上に、接種菌液  $5 \mu l$ を接種し、 $37^\circ C$ 、18時間培養後コロニーの形成を阻止した最小薬剤濃度を最小発育阻止濃度(MIC)とした。その結果を第2表に示す。

第 2 表

試 験 菌	M I C ( $\mu g / ml$ )	
	化合物 1 7	化合物 2 0
スタフィロコッカス・アウレウス ( <i>S. aureus</i> ) FDA 209P	100	>100
スタフィロコッカス・エピデルミディス ( <i>S. epidermidis</i> ) ATCC 12228	100	100
エンテロコッカス・フェカリス ( <i>E. faecalis</i> ) LS-101	>100	>100
バチルス・ズブチリス ( <i>B. subtilis</i> ) PCI 219	>100	>100
エセリシア・コリ ( <i>E. coli</i> ) NIHJ JC-2	>100	>100
クレブシエラ・ニューモニエ ( <i>K. pneumoniae</i> ) DT	>100	>100
プロテウス・ブルガリス ( <i>P. vulgaris</i> ) IFO 3988	>100	>100
アシネトバクター・カルコアセティクス ( <i>A. calcoaceticus</i> ) IFO 13006	>100	>100
シュードモナス・エルギノーサ ( <i>P. aeruginosa</i> ) IFO 12582	>100	>100
カンジダ・アルビカンス ( <i>C. albicans</i> ) IFO 1060	>100	>100

第2表から明らかのように、グラム陽性菌、グラム陰性菌お

よびカビに対して、一般式 (I) の化合物は無効であった。

### 実験例 3 : 胃灌流ラットの胃酸分泌に対する作用

ゴーシュ (Ghosh) らの方法 [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Br. J. Pharmacol.) 第 13 巻、54 ページ (1958年)] 等の方法に準じた。ウイスター (Wistar) ラットを 20 時間絶食後ウレタン (1.5 g/kg、皮下) で麻酔し、胃内灌流流入用および流出用ポリエチレン・チューブを装着した。37°C の生理食塩液を 7 ml/分の速度で胃内灌流し、10 分間隔で灌流液を採取した。塩酸ヒスタミン 1 mg/kg を 1 時間間隔で静脈内投与して胃酸分泌を惹起させた。試験化合物液は塩酸ヒスタミン投与 5 分前に静脈内投与した。胃液酸度は自動点滴装置を用いて pH7.0 まで滴定し、測定した。塩酸ヒスタミンで誘発された胃酸分泌を 50% 抑制する試験化合物用量を ED<sub>50</sub> (mg/kg) とした。結果は第 3 表に示す通りである。

第 3 表

試験化合物 (実施例番号)	ED <sub>50</sub> (mg/kg、静脈内)
2	1.5
5	0.9
6	1.7

以下、実施例および製剤処方例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1



2-クロロメチル-3-メチル-4-〔(1-ベンジル-4-ピペリジル)オキシ〕ピリジン・2塩酸塩 8.7 gを2-メルカプトベンズイミダゾール 3.6 gおよび13.5%水酸化ナトリウム 23 mlを含有するエタノール 120 ml中に加え、室温で1時間攪拌する。反応終了後、エタノールを留去し、残渣に水を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルから再結晶すると、融点 148°Cの2-〔3-メチル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)オキシ-2-ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール(化合物23)が得られる。

#### 実施例 2

2-〔3-メチル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)オキシ-2-ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 7.48 gのクロロホルム 150 ml溶液に、メタクロロ安息香酸を加え、室温にて20分間攪拌する。-20°Cに冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 4.36 gを加え、30分間攪拌し、ついでアンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを1%含有するクロロホルムで溶出するとスルフィニル体が無晶形粉末として得られる。

得られたスルフィニル体をエタノールに溶解し、1.9%水酸化ナトリウム水溶液 10 mlを加え、10分間攪拌した後、減圧濃縮する。残渣にオルガノ水 100 mlを加え、攪拌しながら塩化マグネシウムを加え、析出した結晶を濾取すると、2-〔3-メチル-4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)オキシ-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

1/2マグネシウム塩・2水和物（化合物24）が得られる。

元素分析  $C_{26}H_{28}N_4O_2S \cdot \frac{1}{2}Mg \cdot 2H_2O$ として

計算値： C 61.50; H 6.15; N 11.03

実測値： C 61.04; H 5.92; N 10.70

### 実施例3～25

上記実施例と同様にして、以下の化合物が得られる。

(3) 2-[3-メチル-4-(1-ベンジル-2-ピペリジル)メトキシ-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール（化合物25）、融点82～85℃

(4) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール（化合物26）、融点104～108℃（分解）

(5) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・1/2マグネシウム塩・2水和物（化合物27）

元素分析  $C_{22}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot \frac{1}{2}Mg \cdot 2H_2O$ として

計算値： C 54.22; H 5.58; N 11.49

実測値： C 54.17; H 5.22; N 11.45

(6) 2-[3-メチル-4-(1-ベンジル-2-ピペリジル)メトキシ-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・1/2マグネシウム塩・5/2水和物（化合物28）

元素分析  $C_{27}H_{30}N_4O_2S \cdot \frac{1}{2}Mg \cdot \frac{5}{2}H_2O$ として

計算値： C 61.10; H 6.45; N 10.56

実測値： C 61.40; H 6.13; N 10.32

(7) 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - メチル - N - (3 - チエニルメチル) アミノ) エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール (化合物 29)

(8) 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - メチル - N - (3 - チエニルメチル) アミノ) エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール (化合物 30)

(9) 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - メチル - N - (3 - メチル - 2 - チエニルメチル) アミノ) エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール (化合物 31)

(10) 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - メチル - N - (3 - メチル - 2 - チエニルメチル) アミノ) エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール (化合物 32)

(11) 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - メチル - N - (5 - メチル - 2 - チエニルメチル) アミノ) エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール (化合物 33)

(12) 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - メチル - N - (5 - メチル - 2 - チエニルメチル) アミノ) エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール (化合物 34)

(13) 2 - [3 - メチル - 4 - (2 - (N - メチル - N - (5 - エチル - 2 - チエニルメチル) アミノ) エトキシ) - 2 - ピ

リジル] メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール (化合物 35)

(14) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-エチル-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル] メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール (化合物 36)

(15) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-ブロモ-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル] メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール (化合物 37)

(16) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-ブロモ-2-チエニルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル] メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール (化合物 38)

(17) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル] メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール (化合物 39)

(18) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル] メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール (化合物 40)

(19) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(3-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル] メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール (化合物 41)

(20) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(3-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル] メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール (化合物 42)

(21) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5

- メチル-2-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリ  
 ジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール(化合物43)  
 (22) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(5-  
 -メチル-2-フリルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリ  
 ジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール(化  
 合物44)  
 (23) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-  
 -ピリジルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル]メチ  
 ルチオ-1H-ベンズイミダゾール(化合物45)  
 (24) 2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-  
 -ピリジルメチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル]メチ  
 ルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール(化合物46)  
 (25) 2-[3-メチル-4-(3-メチル-(3-プロポ  
 キシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイ  
 ミダゾール・ナトリウム塩(化合物47)

#### 製剤処方例

錠剤 有効成分20mg含有錠剤は以下の組成により調製される。

実施例1の化合物	20mg
コーンスターチ	15mg
乳糖	57mg
微結晶セルロース	25mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
	<hr/>
	120mg

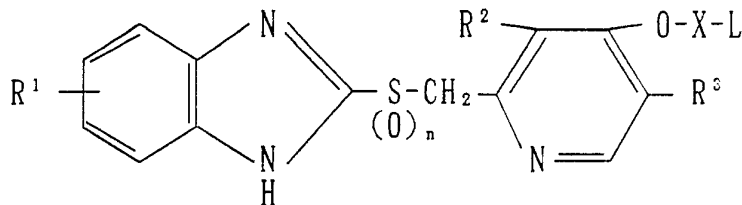
カプセル剤 有効成分20mg含有カプセル剤は以下の組成によ  
り調製される。

実施例 1 の化合物	2 0 mg
コーンスターチ	3 0 mg
乳糖	6 3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>1 mg</u>
	1 2 0 mg

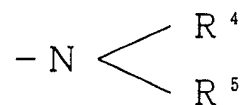
本発明を上述の明細書およびそれに含まれる実施例により適切かつ十分に説明したが、それらは本発明の精神および範囲を逸脱することなく、変更または修飾することができる。

## 請求の範囲

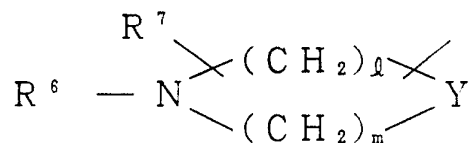
## 1. 一般式



〔式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、またはハロアルキルを、 $R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲンまたはアルキルを、 $n$  は0または1～2の整数を、 $X$  は単結合またはアルキレンを、 $L$  はアルコキシ、式：



により表される基（ここで、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一または異なってそれぞれ水素、アルキル、アシル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、または置換していてもよいフリルアルキル、チエニルアルキルもしくはピリジルアルキルを示すか、または $R^4$ と $R^5$ とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す。）または式：

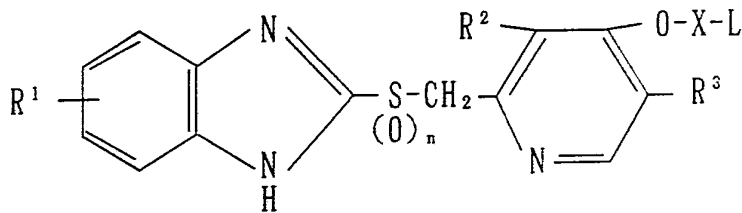


により表される基（ここで、 $R^6$  は水素、アルキル、アシル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキルを、 $R^7$  は水素、ハ

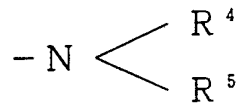
ロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、ヘテロアリアルアルキルまたは置換ヘテロアリアルアルキルを、Yはメチレン、酸素または硫黄を、 $l$ ,  $m$ は同一または異なって0または1～3の整数を示す。)を示す]

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有することを特徴とするヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防または治療剤。

## 2. 一般式



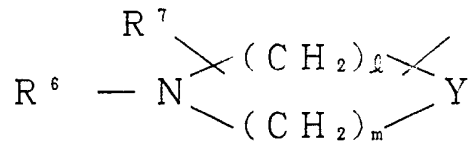
〔式中、 $R^1$ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、またはハロアルキルを、 $R^2$ ,  $R^3$ は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲンまたはアルキルを、 $n$ は0または1～2の整数を、 $X$ は単結合またはアルキレンを、 $L$ はアルコキシ、式：



により表される基（ここで、 $R^4$ ,  $R^5$ は同一または異なってそれぞれ水素、アルキル、アシル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、または置換していてもよいフリルアルキル、チエニルアルキルもしくはピリジルアルキルを示すか、または $R^4$ と $R^5$ とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示



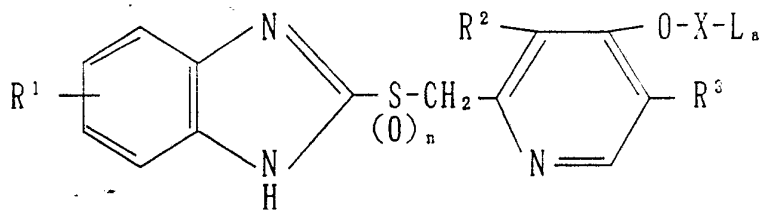
す。) または式：



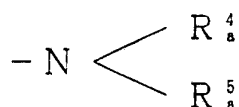
により表される基 (ここで、 $\text{R}^6$  は水素、アルキル、アシル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキルを、 $\text{R}^7$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、ヘテロアリアルアルキルまたは置換ヘテロアリアルアルキルを、 $\text{Y}$  はメチレン、酸素または硫黄を、 $l$ 、 $m$  は同一または異なって 0 または 1 ~ 3 の整数を示す。) を示す]

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有することを特徴とする潰瘍の再燃・再発防止剤、嘔吐抑制剤またはノン・アルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) 予防・治療剤。

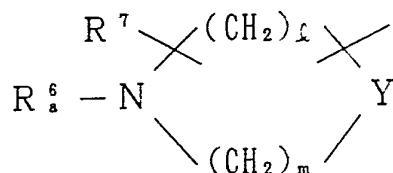
### 3. 一般式



〔式中、 $\text{R}^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲンまたはアルキルを、 $n$  は 0 または 1 ~ 2 の整数を示し、 $\text{X}$  は単結合またはアルキレンを、 $\text{L}_n$  は式：



により表される基（ここでR<sup>4</sup>はアルキルを、R<sup>5</sup>は置換していてもよいフリルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルを示す。）または式：



により表される基（ここでR<sup>6</sup>はフェニルアルキル、置換フェニルアルキルを、R<sup>7</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルを、Yはメチレン、酸素または硫黄を、l, mは同一または異なって0または1～3の整数を示す。）を示す。）

により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

4. 請求の範囲第3項記載の化合物を含有することを特徴とする消化器系疾患の予防・治療剤。

5. 予防・治療剤が抗潰瘍剤である請求の範囲第4項記載の消化器系疾患の予防・治療剤。

6. 請求の範囲第1または3項記載の化合物を投与することを特徴とするヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防または治療方法。

7. 請求の範囲第1または3項記載の化合物を投与することを特徴とする潰瘍の再燃・再発防止方法、嘔吐抑制方法またはノン・アルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) 予防・治

療方法。

8. ヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防または治療薬剤を製造するための請求の範囲第1または3項記載のピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩の用途。

9. 潰瘍の再燃・再発防止用薬剤、嘔吐抑制剤またはノン・ア  
ルサー ジスペプシア (Non-ulcer dyspepsia) 予防・治療剤を製造するための請求の範囲第1または3項記載のピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩の用途。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP91/00037

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl <sup>5</sup> C07D401/12, 401/14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A61K31/44, 31/535, 31/54		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D401/12-401/14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A61K31/44, 31/535, 31/54	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No. <sup>12</sup>
X	JP, A, 59-181277 (Aktiebolaget Hassle), October 15, 1984 (15. 10. 84), Columns 1 to 11 & DE, A, 3404610, FR, A, 2543551	1, 2, 3
X	JP, A, 2-22225 (Eisai Co., Ltd.), January 25, 1990 (25. 01. 90), Column 1	1, 2, 3
X	JP, A, 1-6270 (Eisai Co., Ltd.), January 10, 1989 (10. 01. 89), & EP, A, 268956	1, 2, 3
X	JP, A, 2-22273 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), January 25, 1990 (25. 01. 90), Columns 1 to 4 & WO, A, 8900566	1, 2, 3
A	JP, A, 61-85383 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), April 30, 1986 (30. 04. 86)	1, 2, 3
<p>* Special categories of cited documents</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"I" 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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>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</p> <p>Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>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</p> <p>3' document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
April 5, 1991 (05. 04. 91)		April 15, 1991 (15. 04. 91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A JP, A, 1-79177 (Eisai Co., Ltd.),  
 March 24, 1989 (24. 03. 89),  
 & EP, A, 295603

1, 3, 3

OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1  Claim numbers 6, 7 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely:

Claims 6 and 7 are nothing but a medical treatment of a human body.

2  Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out specifically:

3  Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a):

VI  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 91/00037

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.<sup>8</sup></b> <b>C 07D 401/12, 401/14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A 61K 31/44, 31/535, 31/54</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
<b>IPC</b>	<b>C 07D 401/12-401/14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A 61K 31/44, 31/535, 31/54</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
X	JP, A, 59-181277 (アクチエボラゲット・ヘツスレ), 15. 10月. 1984 (15. 10. 84), 第1-11欄 & DE, A, 3404610, FR, A, 2543551	1, 2, 3
X	JP, A, 2-22225 (エーザイ株式会社), 25. 1月. 1990 (25. 01. 90), 第1欄	1, 2, 3
X	JP, A, 1-6270 (エーザイ株式会社), 10. 1月. 1989 (10. 01. 89), & EP, A, 268956	1, 2, 3
X	JP, A, 2-22273 (吉富製薬株式会社), 25. 1月. 1990 (25. 01. 90), 第1-4欄 & WO, A, 8900566	1, 2, 3
※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」 先行文献ではあるが、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の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の文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
05. 04. 91		15.04.91
国際調査機関	権限のある職員	
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	4 C 8 2 1 3
	渡 辺 仁 @	

第2ページから続く情報

( 出願の続き )

- |   |   |         |
|---|---|---------|
| A | JP, A, 61-85383 ( 萬有製薬株式会社 ),<br>30. 4月. 1986 ( 30. 04. 86 )                    | 1, 2, 3 |
| A | JP, A, 1-79177 ( エーザイ株式会社 ),<br>24. 3月. 1989 ( 24. 03. 89 ),<br>& EP, A, 295603 | 1, 2, 3 |

V.  一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1.  請求の範囲 6, 7 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

**請求の範囲 6, 7 は、人の身体の治療による処置方法そのものである。**

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI.  発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
- 請求の範囲 \_\_\_\_\_
3.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
- 請求の範囲 \_\_\_\_\_
4.  追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を怠らなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがなされた
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがなされなかった