明　細　書

発明の名称 ： 運動障害治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、運動障害の治療および／または予防剤、ならびにパーキンソン病の治療および／または予防剤などに関する。

背景技術

[0002] パーキンソン病は、振戦、動作緩慢、歩行および協調運動の困難などを特徴とする脳の疾患である。この疾患は筋運動を支配する脳の一部の損傷と関連している。通常、パーキンソン病の最初の症状は、特に身体を静止しているときの手肢の振戦（震えまたは振動）である。振戦は半身で始まることが多く、片側の手において頻繁に起きる。その他のよく起こる症状としては、例えばゆっくりとした動き（運動緩慢）、運動不能（アキネジア）、体肢の硬直、引きずり歩行、前かがみの姿勢などがあげられる。パーキンソン病患者は表情が乏しくなり、静かな声で話すことが多い。パーキンソン病は、鬱病、不安、人格変化、認知障害、痴呆、睡眠障害、言語障害または性的不全といった二次的な症状を引き起こすことがある。現在臨床で行われているパーキンソン病の薬物療法は、主として神経伝達物質間の不均衡を制御することによってパーキンソン病の症状を制御する。ほとんどのパーキンソン病の初期患者は、ドパミン補充療法による対症療法に対してよく応答するが、疾患が進行するにつれ能力障害が増加する。

[0003] 現在利用できるパーキンソン病の治療薬は、一般に、数年間は十分な対症制御をもたらすものの、多くの患者が、運動変動およびジスキネジアを発症し、これが臨床効果を鈍らせる（ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン（N. Eng. J. Med.）, 342巻, p.1484（2000年）など）。

その発見から30年以上になるが、L-ドーパは依然としてパーキンソン病の最良の治療薬である。パーキンソン病の初期段階では、患者は通常L-ドーパに対する良好な反応を享受するが、疾患が進行すると、L-ドーパはあまり有

用でなくなる傾向がある。これはL-ドーパの効力の喪失によるものではなく、例えばエンド・オブ・ドーズ（end-of-dose）での症状悪化または「ウェアリング・オフ（wearing-off）現象」、「オン／オフ変動」、ジスキネジアなどの運動応答における逆変動のような運動合併症の発症によるものである。

[0004] 「オン／オフ変動」とは、L-ドーパなどによる薬剤治療における効果（「オン」状態、患者にパーキンソン病の症状がほとんど出ていない期間）が、突然、容認できないほどに失われ、パーキンソン状態（「オフ」状態）を発現することである。L-ドーパ療法を受けているパーキンソン病患者で、薬効を発現するに十分なL-ドーパの量が暴露されている状態で発症する。しかしながら、該症状を発症しても、突然、治療効果が回復することがある。

[0005] 「ウェアリング・オフ現象」は、L-ドーパ療法を受けているパーキンソン病患者で、薬効を発現するに十分なL-ドーパの量が暴露されているにも関わらず、L-ドーパが有効である期間が減少する現象であり、「オフ」状態が徐々に再発することを特徴とし、「オン」状態が短くなる。即ち、L-ドーパの治療効果が見られる期間が徐々に短くなる（L-ドーパを投与後に治療効果を示す時間が短縮される）現象のことで、L-ドーパ療法を受けているパーキンソン病患者において、病状の進行期に顕著に見られる現象である。

[0006] ジスキネジアは、舞踏病（多動性の、目的のないダンスのような動き）様症状とジストニア（持続性の、異常な筋収縮）に大別することができる。1974年に、ディボアザン（Duvoisin）が最初にこれらの異常な不随意運動に着目し、パーキンソン病の患者の半数以上が治療の6ヶ月以内にジスキネジアを発症するということを見出した。治療期間が長くなるにつれ、ジスキネジアの頻度および重症度も増加する。神経保護に有用であると思われる薬剤のパーキンソン病における効果の可能性についての研究－DATATOP試験－では、平均20.5ヶ月間L-ドーパの治療を受けた患者の20～30 %でL-ドーパ誘発性ジスキネジアが観察された。最終的に、L-ドーパ治療を受けた患者のほとんどがジスキネジアを経験し、患者の最大80 %で、治療の5年以内にジスキネジアを発症した（アナルズ・オブ・ニューロロジー（Ann. Neurol.）, 39巻, p. 37（

1966年）；ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン（N. Eng. J. Med.），342巻，p. 1484（2000年））。ほとんどのジスキネジアは、L-ドーパまたは他のドパミン受容体アゴニストが、被殻中の過敏性ドパミン受容体に対して十分である一定の脳内濃度であるときに生じる（ピーク・ドーズ・ジスキネジア(peak dose dyskinesia)）。しかし、ジスキネジアはまた、ドパミン濃度が低い場合（オフ・ジストニア）、またはドパミン濃度が増減する状態（二相性ジスキネジア）でも生じる。

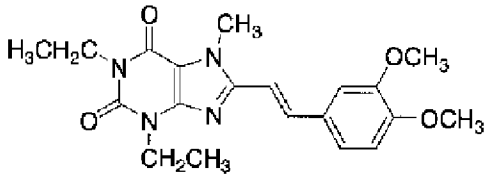
[0007] 一方、アデノシンは生体内に広く分布し、その受容体を介して、中枢神経系、心筋、腎臓、平滑筋などに対して様々な生理作用を示すことが知られており（非特許文献1参照）、その拮抗剤は様々な疾患の治療および／または予防に有用であることが知られている。

例えば、アデノシンA_1拮抗剤は排便促進作用を有することが知られている（ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Jpn. J. Pharmacol.），68巻，p. 119（1995年））。また、アデノシンA_{2A}受容体は、特に中枢神経系に関与していることが知られており、その拮抗剤は、例えばパーキンソン病などの治療薬（非特許文献2参照）、睡眠障害の治療薬（ネイチャー・ニューロサイエンス（Nature Neuroscience），p.858（2005年）；特許文献1参照）などとして有用であることが知られている。アデノシン受容体とパーキンソン病の関係については多くの報告がある（例えば、非特許文献3および4参照）。

[0008] また、アデノシンA_{2A}受容体拮抗剤を用いた、（i） L-ドーパ療法の副作用を軽減または抑制する方法、（ii）L-ドーパ療法において、L-ドーパの用量を減量して治療する方法、（iii）L-ドーパ療法におけるパーキンソン病治療の有効時間を延長する方法、（iv）運動障害の治療方法などが知られている（特許文献2参照）。具体的には、パーキンソン病患者に式（A）で表されるアデノシンA_{2A}受容体拮抗剤とL-ドーパとを投与することにより、振戦、運動緩徐、歩行障害、寡動などの運動障害が抑制できること、式（A）で表されるアデノシンA_{2A}受容体拮抗剤がL-ドーパを投与することにより発症するジスキネジ

アを抑制することなどが知られている。さらに、MPTP処理コモンマーモセットにおいて、式（A）で表されるアデノシンA_{2A}受容体拮抗剤が抗パーキンソン作用を示すこと（非特許文献5参照）、ジスキネジアを発症しないこと（非特許文献6参照）、そして、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを組み合わせて用いるとジスキネジアを発症せず抗パーキンソン作用が増強することが知られている（非特許文献7参照）。

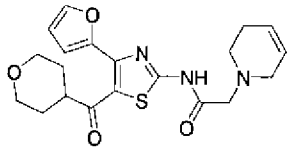
[0009] [化1]



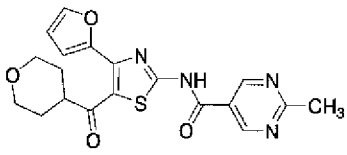
（A）

[0010] 一方、例えば式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）などで表される化合物がアデノシンA_{2A}受容体に対し親和性を有し、パーキンソン病の治療効果を有することが知られている（特許文献3参照）。さらに、アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体が知られている（特許文献4参照）。また、これらの化合物が睡眠障害の治療および／または予防剤（特許文献1参照）、片頭痛の治療および／または予防剤（特許文献5参照）、鎮痛耐性抑制剤（特許文献6参照）などとして有用であることも知られている。

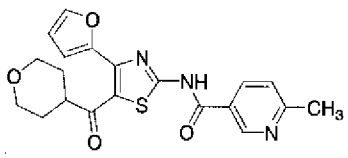
[0011] [化2]



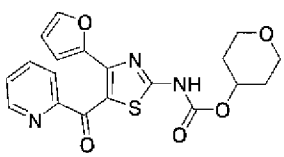
（IA）



（IB）



（IC）



（ID）

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際公開第2007/015528号パンフレット

特許文献2：国際公開第2003/063876号パンフレット

特許文献3：国際公開第2005/063743号パンフレット

特許文献4：国際公開第2006/137527号パンフレット

特許文献5：国際公開第2010/010908号パンフレット

特許文献6：国際公開第2009/145289号パンフレット

非特許文献

[0013] 非特許文献1：「ネイチァー・レビューズ・ドラッグ・ディスカバリー（Nature Reviews Drug Discovery）」、2006年、第5巻、p. 247

非特許文献2：「プログレス・イン・ニューロバイオロジー（Progress in Neurobiology）」、2007年、第83巻、p. 332

非特許文献3：「ネイチャー・レビューズ・ドラッグ・ディスカバリー（Nature Reviews Drug Discovery)」、2006年、第５巻、p.845

非特許文献4：「カレント・ファーマシューティカル・デザイン（Current Pharmaceutical Design)」、2008年、第14巻、p.1475

非特許文献5：「ニューロロジー（Neurology)」、1999年、第52巻、p.1673

非特許文献6：「アナルズ・オブ・ニューロロジー（Annals of Neurology）」、1998年、第43巻、p.507

非特許文献7：「エクスペリメンタル・ニューロロジー（EXPERIMENTAL NEUROLOGY）」、1999年、第162巻、p.321

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明の目的は、錐体外路症候群などの運動制御障害、過剰運動（例えば、ジストニア(dystonia)、ジスキネジア(dyskinesia)、遅発性ジスキネジア(tardive dyskinesia)、振戦(tremor)、舞踏病(chorea)、バリズム(ballism)、アカシジア(akathisia)、アテトーシス(athetosis)、運動緩慢(bradykines

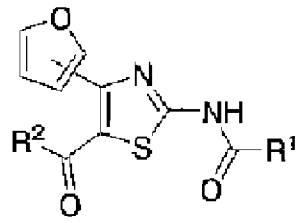
ia)、歩行障害(gait disturbance)、すくみ(freezing)、硬直(rigidity)、姿勢不安定(postural instability)、ミオクローヌス(myoclonus)、チック(tics)もしくはトゥレット症候群(Tourette syndrome)、姿勢反射障害(postural reflex disorder)など）、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用（例えば、ウェアリング・オフ現象、ジスキネジアなど）などの運動障害の治療および／または予防剤、パーキンソン病の治療および／または予防剤などを提供することにある。また別の目的は、アデノシンA_{2A}選択的拮抗剤を有し、上記のような治療および／または予防剤として有用なチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明は、以下の（1）～（100）に関する。

（1） 一般式（I）

[0016] [化3]



(I)

[0017] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する運動障害の治療および／または予防剤。

（2） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフ

ッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（1）記載の剤。

（3） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（1）記載の剤。

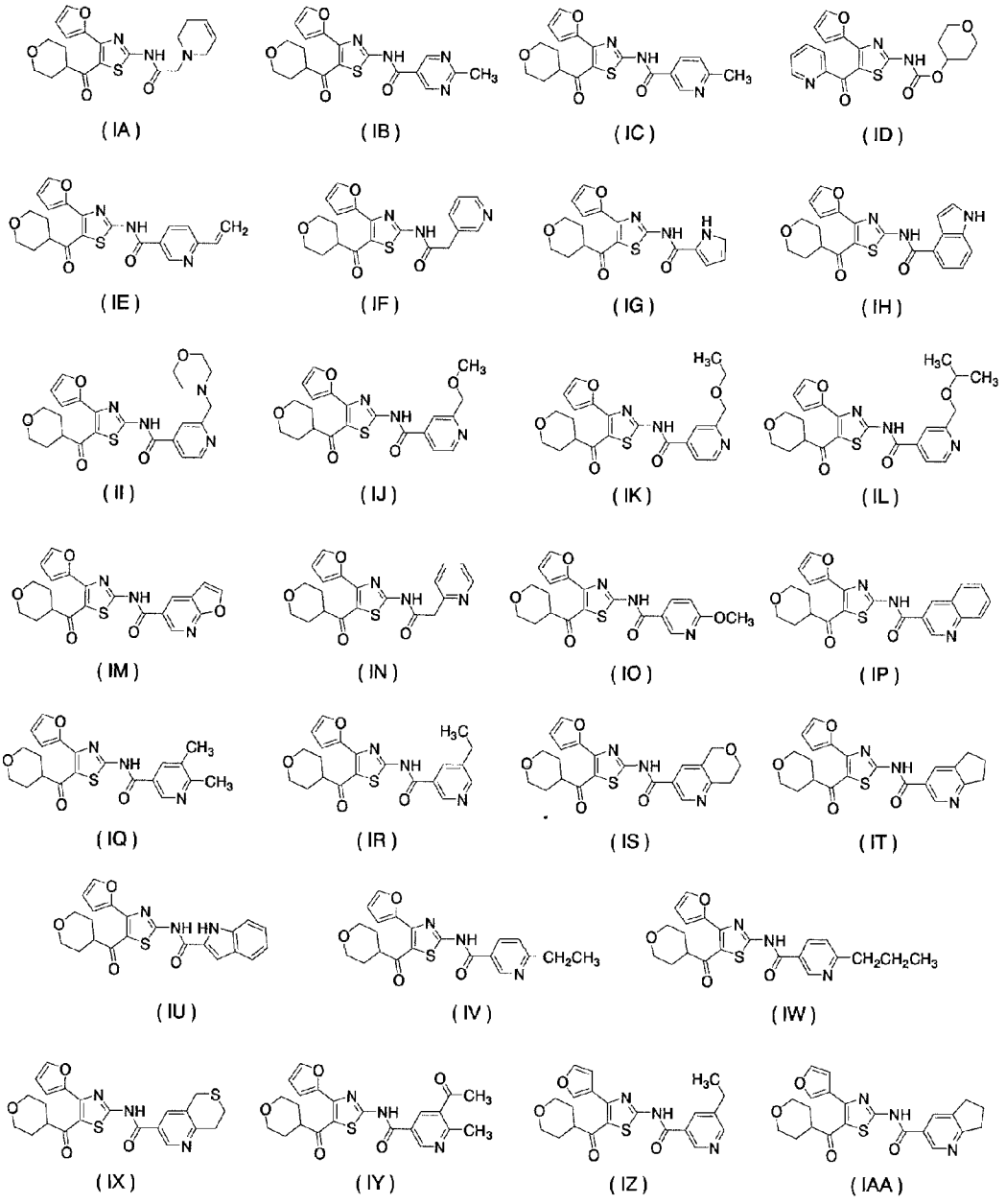
（4） R^2が、ピリジルである（1）～（3）のいずれかに記載の剤。

（5） R^2が、テトラヒドロピラニルである（1）～（3）のいずれかに記載の剤。

（6） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（1）記載の剤。

[0018]

[化4]



[0019] (7) 運動障害が錐体外路症候群である（1）～（6）のいずれかに記載の剤。

(8) 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは遅発性ジスキネジアである（1）～（6）のいずれかに記載の剤。

(9) 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である（1）～（6）のいずれかに記載の剤。

（10） 副作用が運動合併症である（9）記載の剤。

（11） 運動合併症がウェアリング・オフ現象である（10）記載の剤。

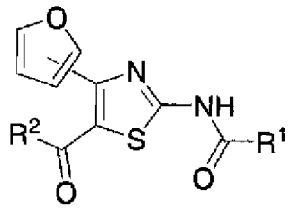
（12） 運動合併症がオン・オフ変動である（10）記載の剤。

（13） 運動合併症がジスキネジアである（10）記載の剤。

（14） 運動障害が進行期のパーキンソン病で発症する運動障害である（1）～（13）のいずれかに記載の剤。

（15） （a）一般式（I）

[0020] [化5]



(I)

[0021] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩ならびに（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを含有する医薬組成物。

（16） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（15）記載の医薬組成物。

（17） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキ

ル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（15）記載の医薬組成物。

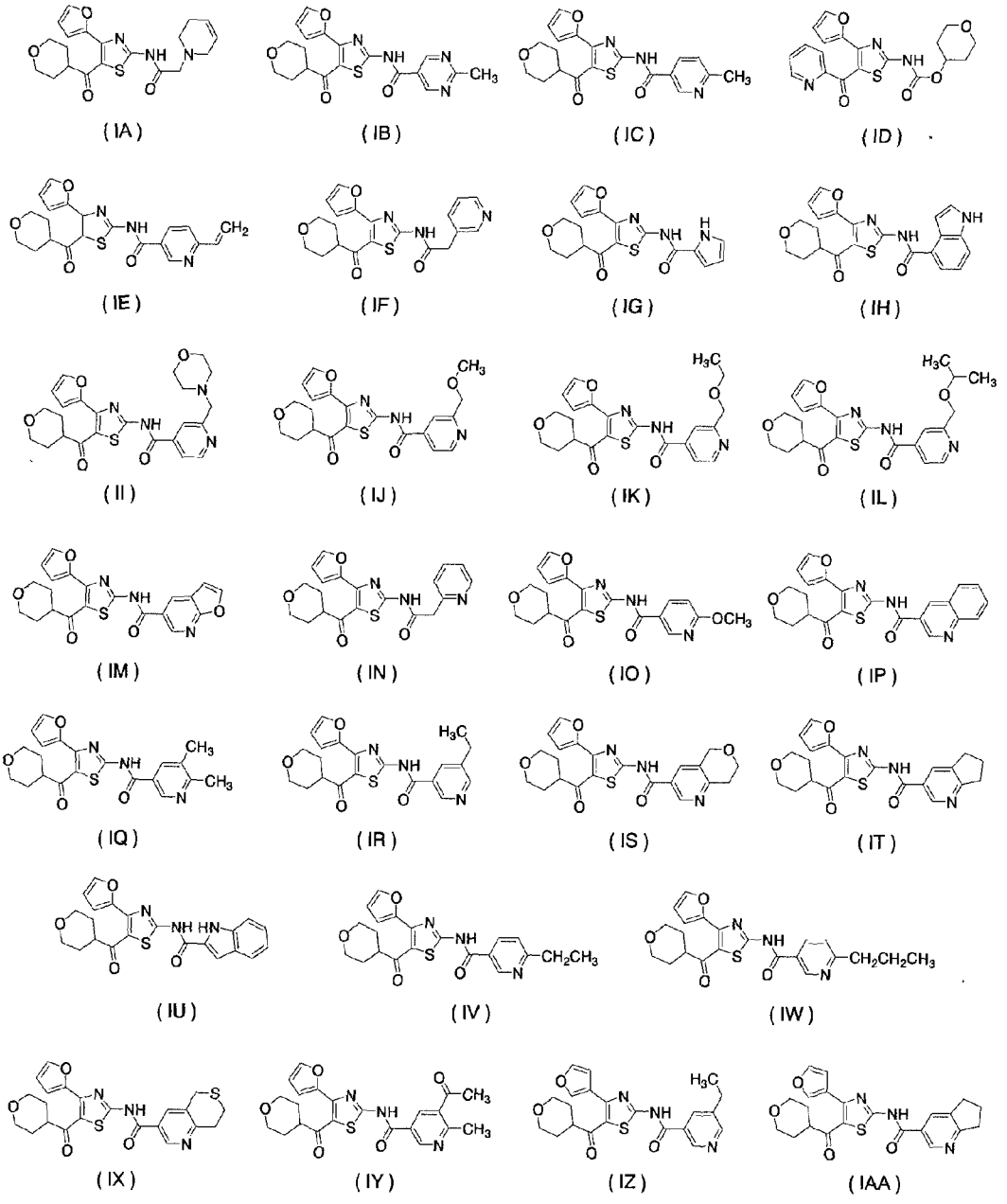
（18） R^2が、ピリジルである（15）～（17）のいずれかに記載の医薬組成物。

（19） R^2が、テトラヒドロピラニルである（15）～（17）のいずれかに記載の医薬組成物。

（20） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（15）記載の医薬組成物。

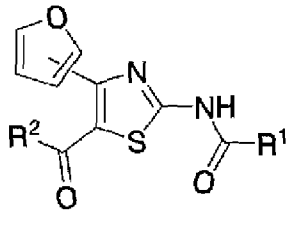
[0022]

[化6]



[0023] (21) (a) 一般式 (I)

[0024] [化7]



(I)

[0025] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストとを組み合わせて含有するパーキンソン病の治療および／または予防剤。

（22） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（21）記載の剤。

（23） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（21）記載の剤。

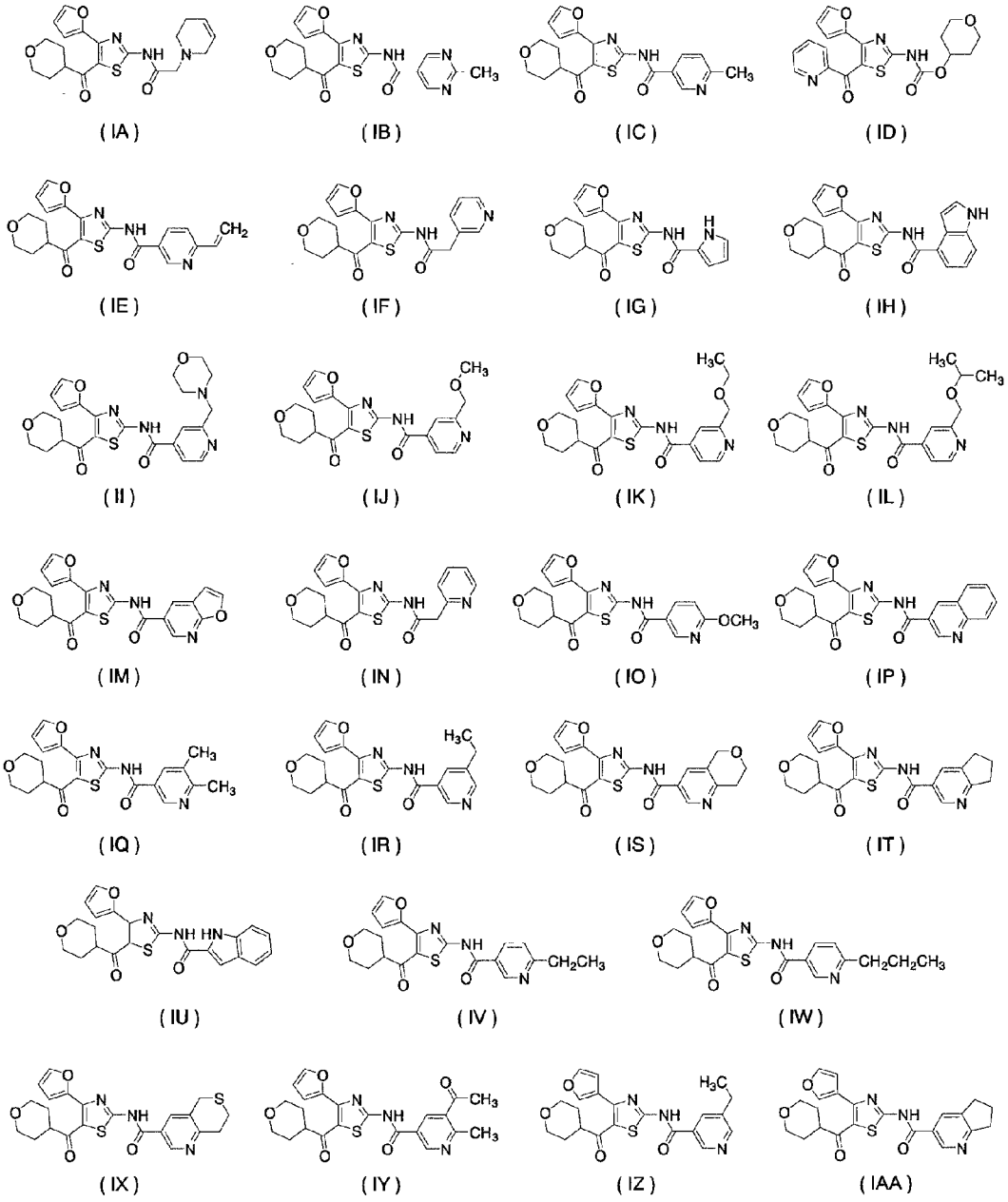
（24） R^2が、ピリジルである（21）～（23）のいずれかに記載の剤。

（25） R^2が、テトラヒドロピラニルである（21）～（23）のいずれかに記載の剤。

（26） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（21）記載の剤。

[0026]

[化8]



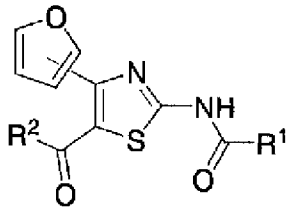
[0027] (27) (a)と(b)を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための(21)～(26)のいずれかに記載の剤。

(28) パーキンソン病が進行期のパーキンソン病である(21)～(27)のいずれかに記載の剤。

(29) (a)一般式(I)

[0028]

[化9]



(I)

[0029] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第1成分と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを含有する第2成分とを含有するキット。

（30） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（29）記載のキット。

（31） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（29）記載のキット。

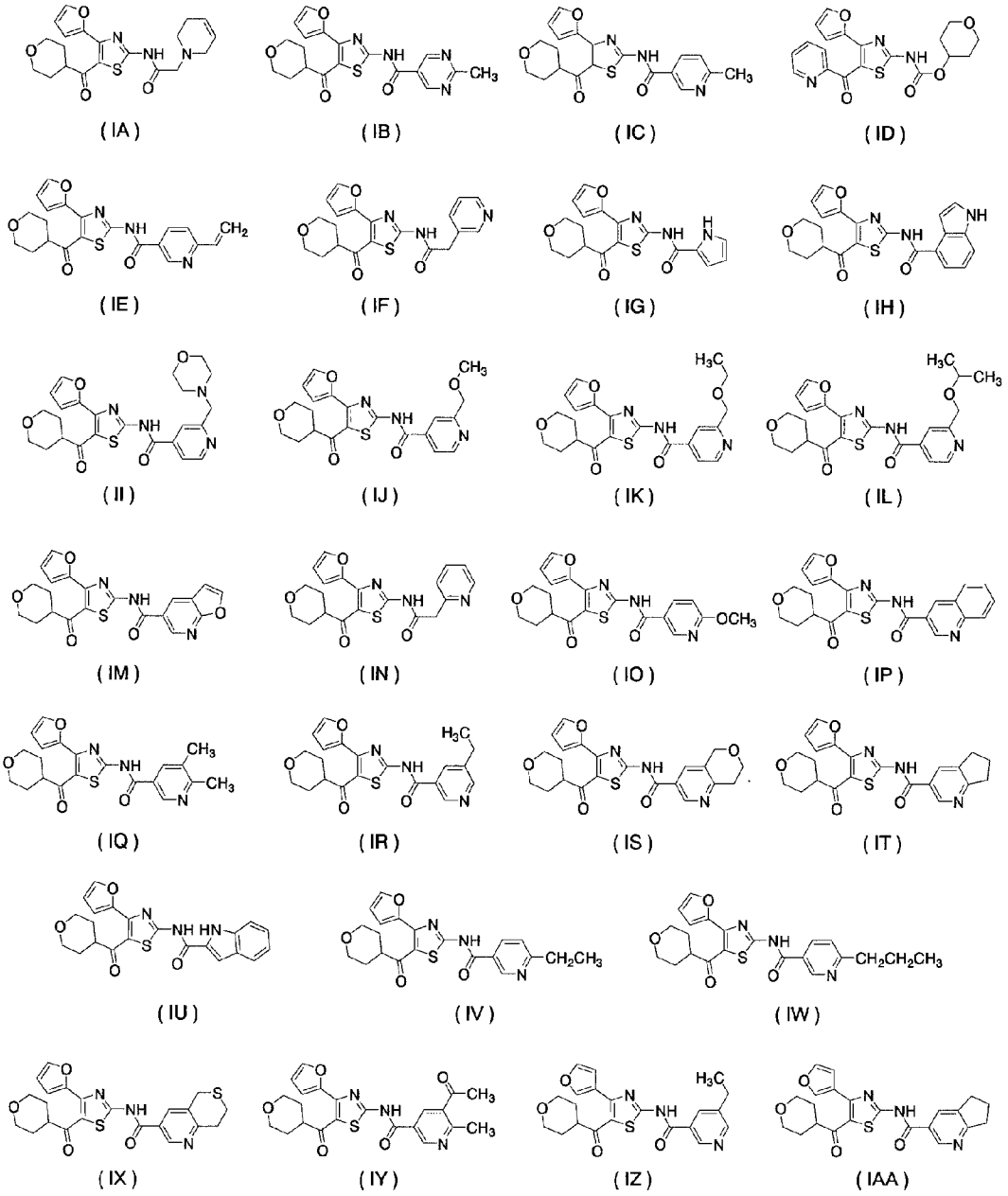
（32） R^2が、ピリジルである（29）～（31）のいずれかに記載のキット。

（33） R^2が、テトラヒドロピラニルである（29）～（31）のいずれかに記載のキット。

（34） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA

）のいずれかで表される化合物である（29）記載のキット。

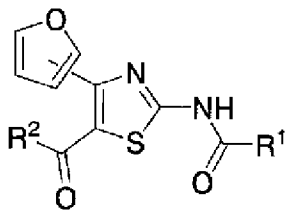
[0030] [化10]



[0031] (35) 一般式（I）

[0032]

[化11]



(I)

[0033] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む運動障害の治療および／または予防方法。

（36） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（35）記載の方法。

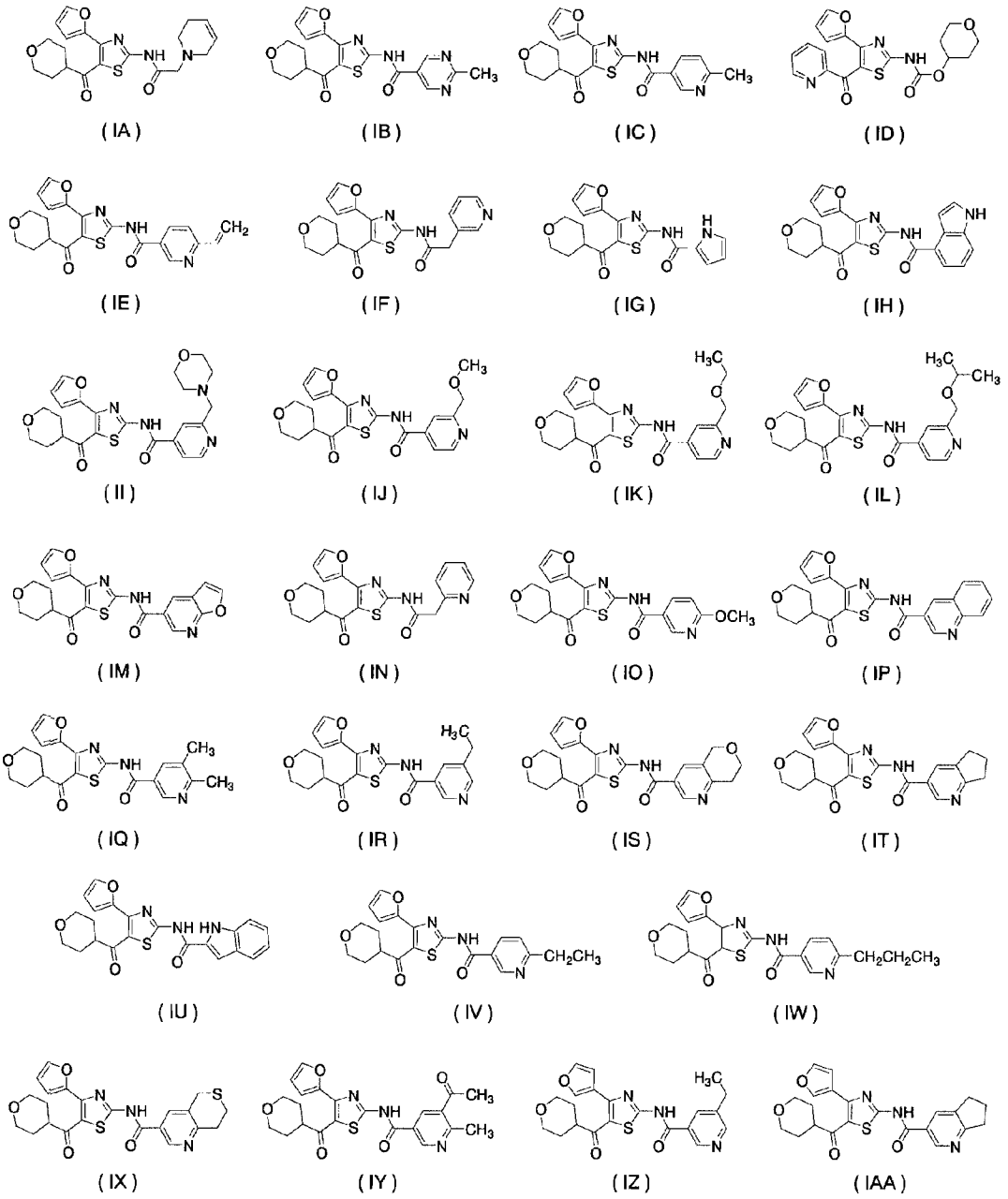
（37） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（35）記載の方法。

（38） R^2が、ピリジルである（35）～（37）のいずれかに記載の方法。

（39） R^2が、テトラヒドロピラニルである（35）～（37）のいずれかに記載の方法。

（40） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（35）記載の方法。

[0034] [化12]



[0035] (41) 運動障害が錐体外路症候群である(35)～(40)のいずれかに記載の方法。

(42) 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは遅発性ジスキネジアである(35)～(40)のいずれかに記載の方法。

(43) 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である(35)～(40)のいずれかに記載の方法。

（44） 副作用が運動合併症である（43）記載の方法。

（45） 運動合併症がウェアリング・オフ現象である（44）記載の方法。

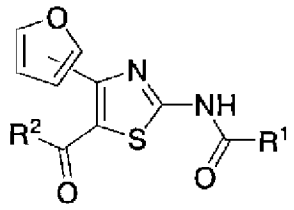
（46） 運動合併症がオン・オフ変動である（44）記載の方法。

（47） 運動合併症がジスキネジアである（44）記載の方法。

（48） 運動障害が進行期のパーキンソン病で発症する運動障害である（35）～（47）のいずれかに記載の方法。

（49） （a）一般式（I）

[0036] [化13]



(I)

[0037] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストの有効量を、同時にまたは時間を置いて別々に投与することを含むパーキンソン病の治療および／または予防方法。

（50） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（49）記載の方法。

（51） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（49）記載の方法。

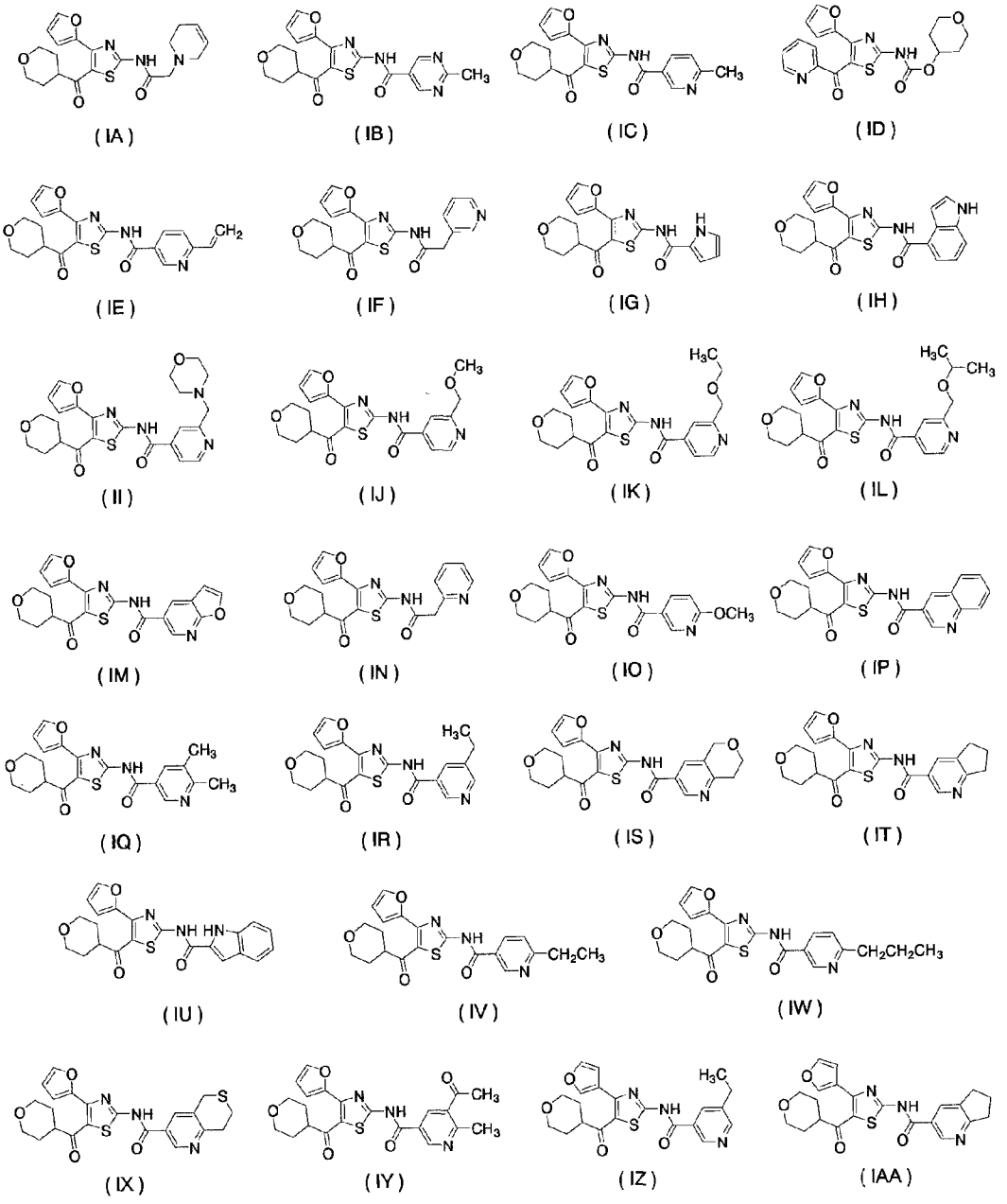
（52） R^2が、ピリジルである（49）～（51）のいずれかに記載の方法。

（53） R^2が、テトラヒドロピラニルである（49）～（51）のいずれかに記載の方法。

（54） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（49）記載の方法。

[0038]

[化14]

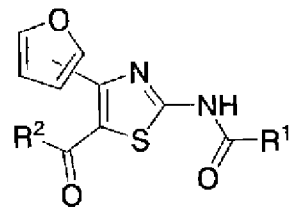


[0039] (55) パーキンソン病が進行期のパーキンソン病である（49）～（54）のいずれかに記載の方法。

(56) 運動障害の治療および／または予防に使用するための一般式（I）

[0040]

[化15]



(I)

[0041] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（57） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（56）記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

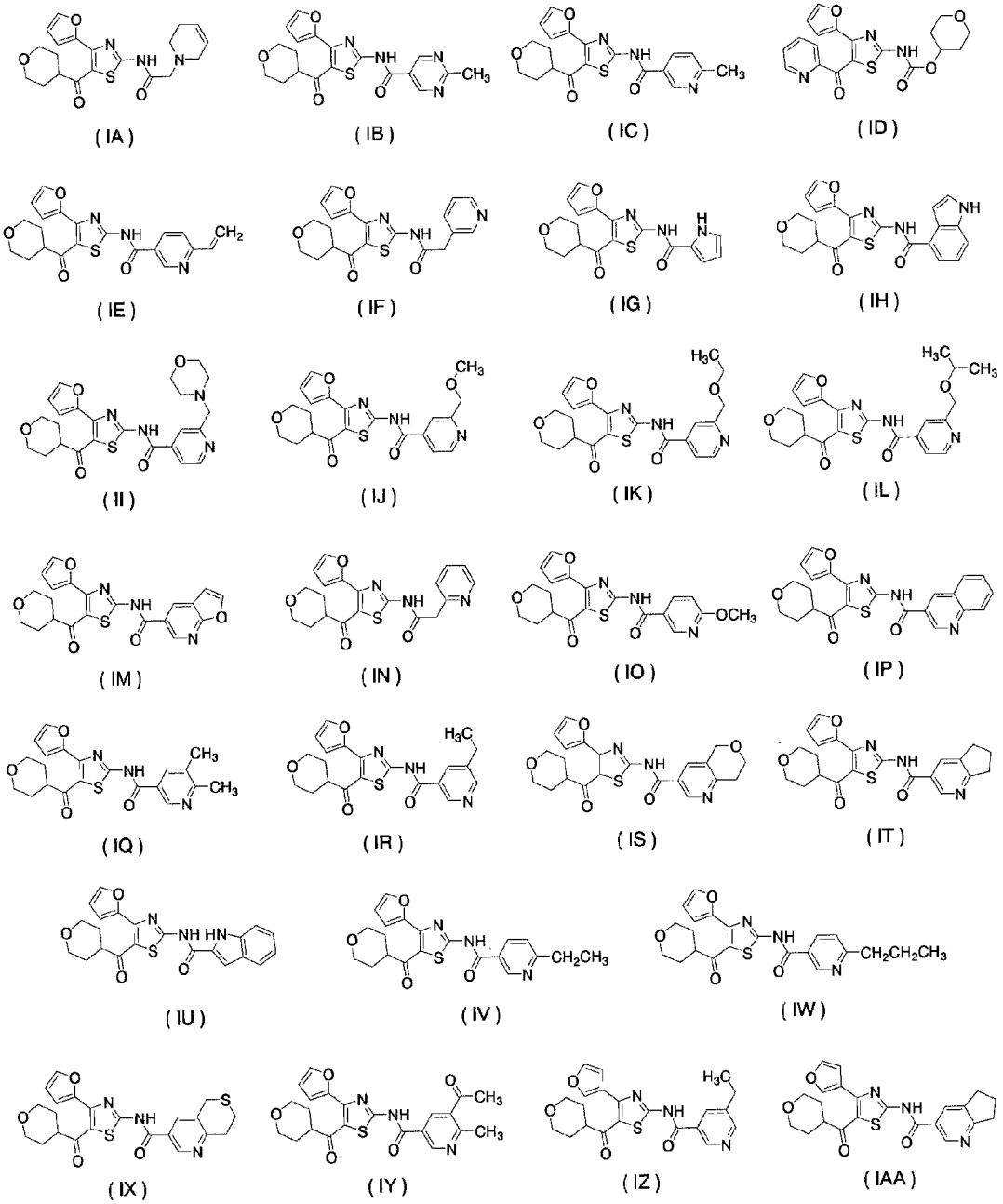
（58） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（56）記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（59） R^2が、ピリジルである（56）～（58）のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（60） R^2が、テトラヒドロピラニルである（56）～（58）のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（61） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（56）記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[0042] [化16]



[0043] （62） 運動障害が錐体外路症候群である（56）～（61）のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（63） 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは

遅発性ジスキネジアである（56）～（61）のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（64） 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である（56）～（61）のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（65） 副作用が運動合併症である（64）記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（66） 運動合併症がウェアリング・オフ現象である（65）記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（67） 運動合併症がオン・オフ変動である（65）記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

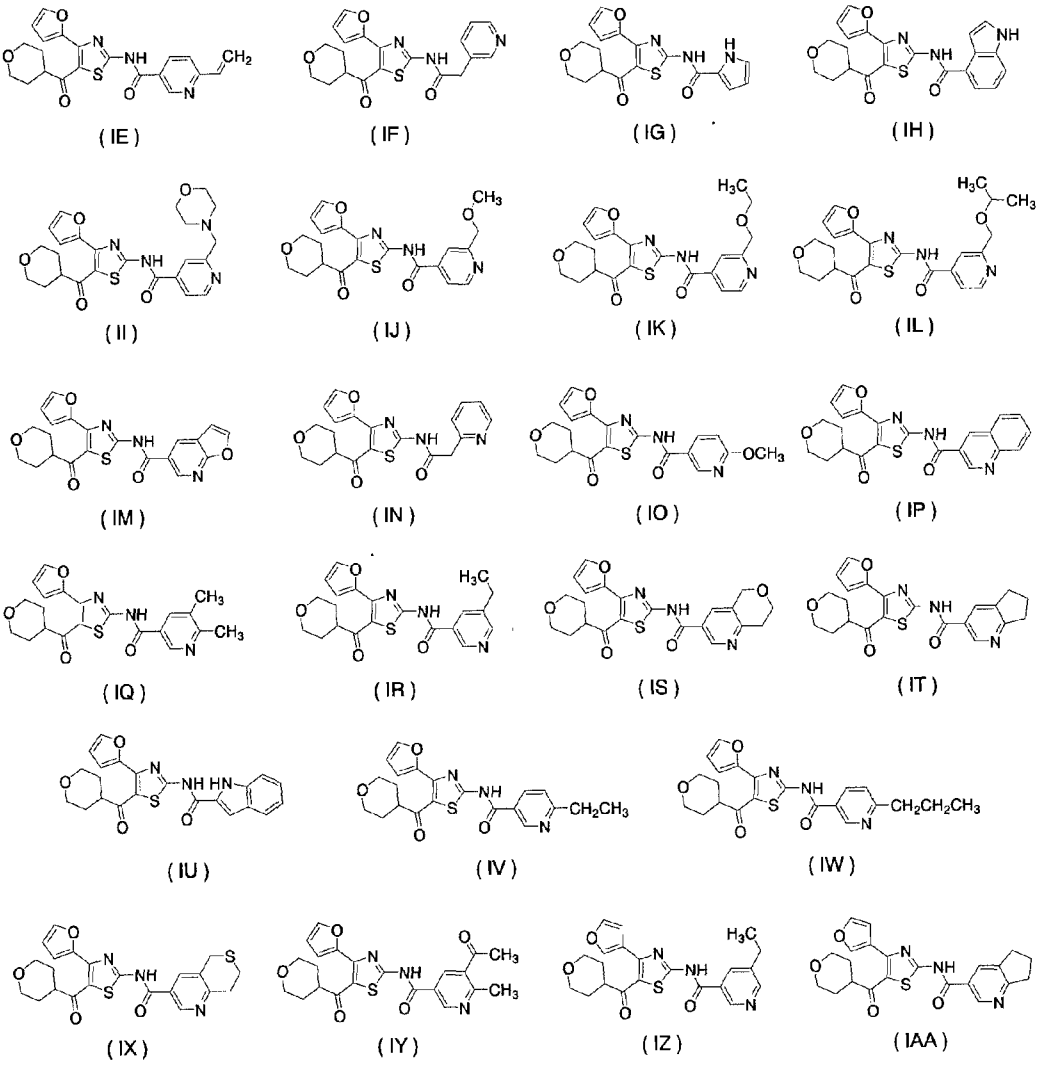
（68） 運動合併症がジスキネジアである（65）記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（69） 運動障害が進行期のパーキンソン病で発症する運動障害である（56）～（68）のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（70） 下記式（IE）～（IAA）のいずれかで表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0044]

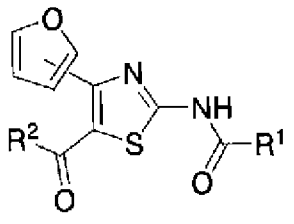
[化17]



[0045] (71) パーキンソン病の治療および／または予防に使用するための

(a) 一般式 (I)

[0046] [化18]



(I)

[0047] (式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキ

ル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩ならびに（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストの組み合わせ。

（72） 使用が（a）と（b）を同時にまたは時間を置いて別々に投与する使用である（71）記載の組み合わせ。

（73） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（71）または（72）記載の組み合わせ。

（74） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（71）または（72）記載の組み合わせ。

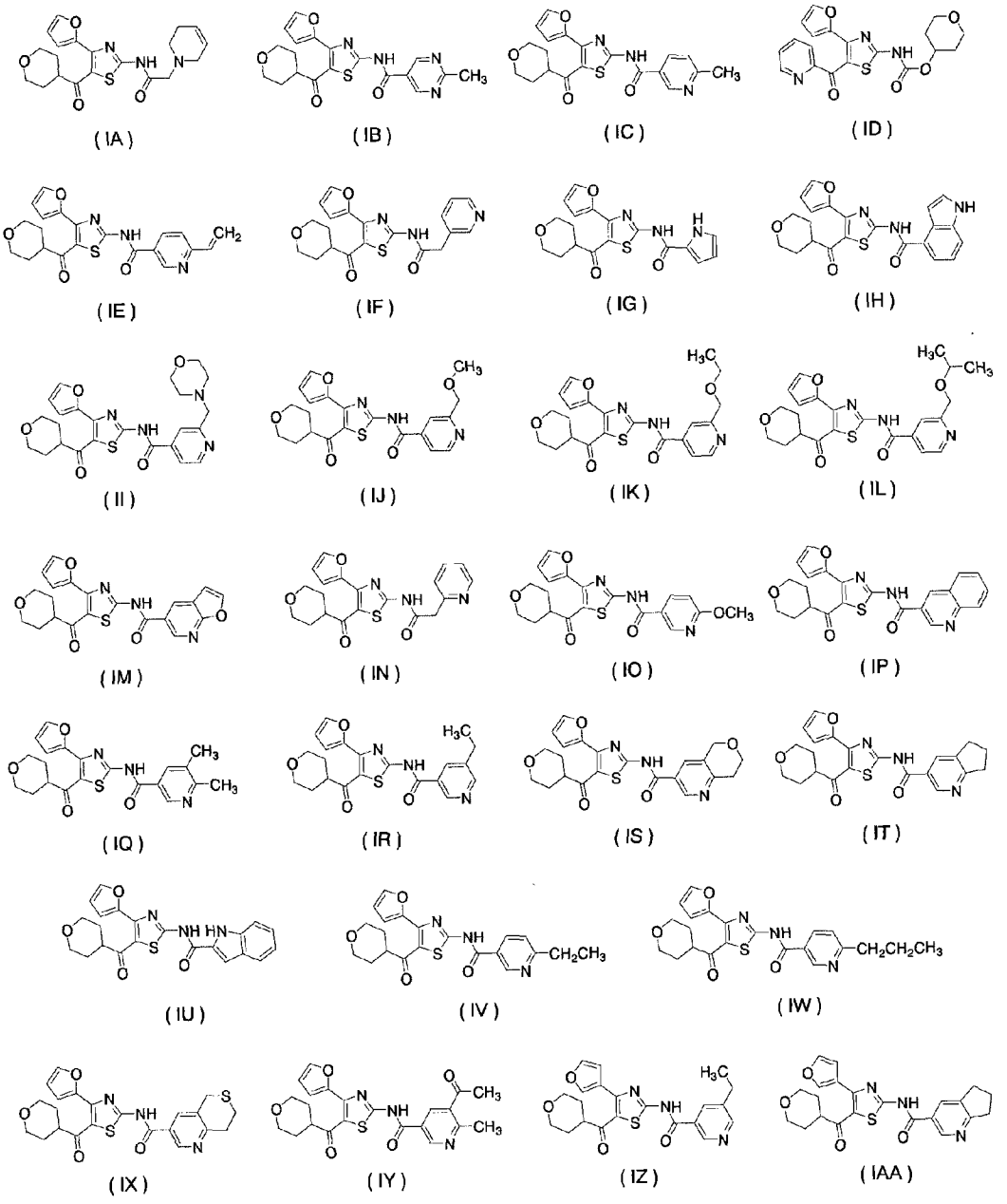
（75） R^2が、ピリジルである（71）～（74）のいずれかに記載の組み合わせ。

（76） R^2が、テトラヒドロピラニルである（71）～（74）のいずれかに記載の組み合わせ。

（77） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（71）または（72）記載の組み合わせ。

[0048]

[化19]

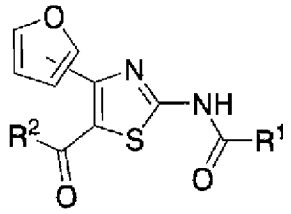


[0049] (78) パーキンソン病が進行期のパーキンソン病である(71)～(77)のいずれかに記載の組み合わせ。

(79) 運動障害の治療および／または予防剤の製造のための一般式(I)

[0050]

[化20]



(I)

[0051] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。

（80） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである（79）記載の使用。

（81） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（79）記載の使用。

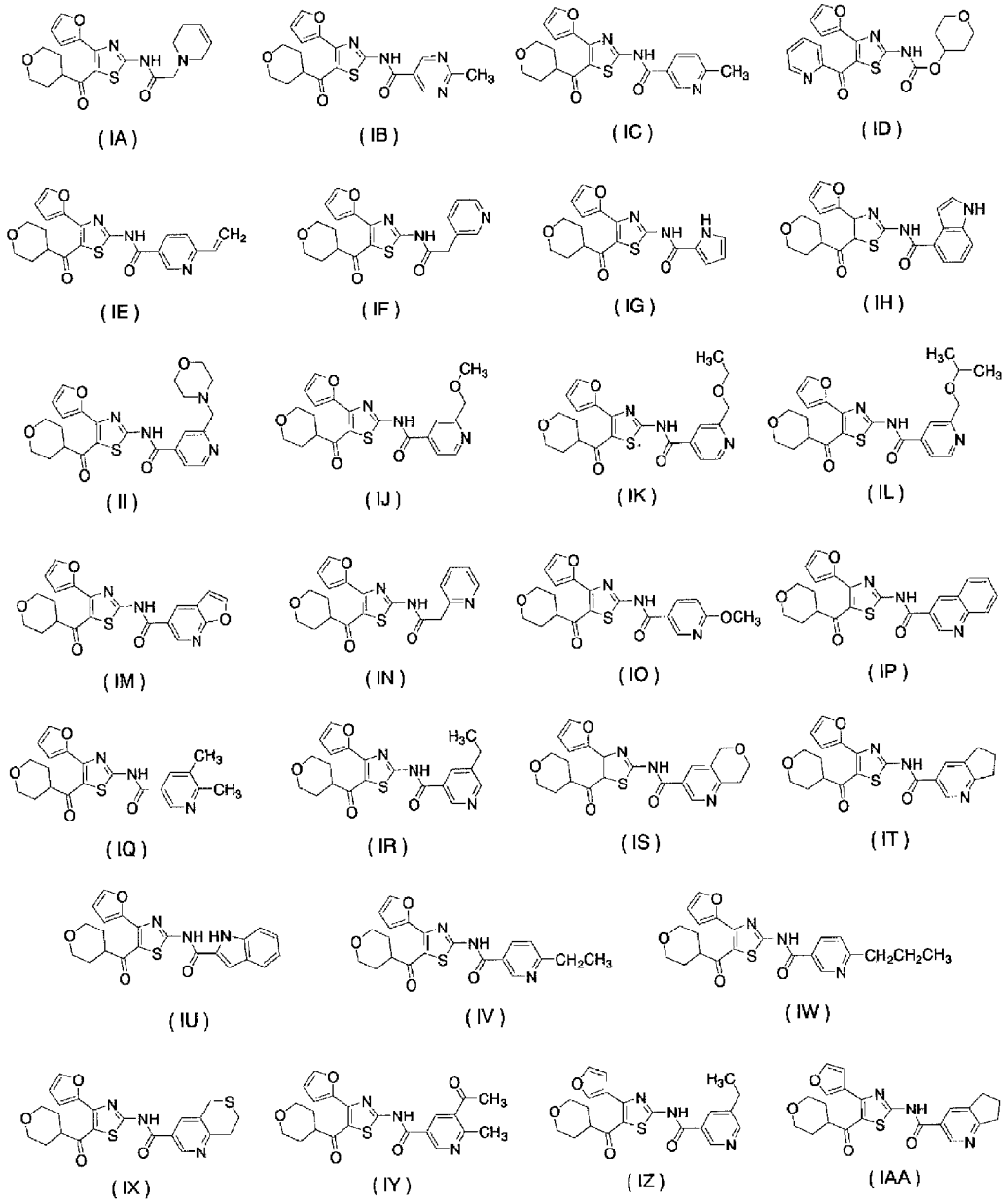
（82） R^2が、ピリジルである（79）～（81）のいずれかに記載の使用。

（83） R^2が、テトラヒドロピラニルである（79）～（81）のいずれかに記載の使用。

（84） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（79）記載の使用。

[0052]

[化21]



[0053] (85) 運動障害が錐体外路症候群である(79)～(84)のいずれかに記載の使用。

(86) 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは遅発性ジスキネジアである(79)～(84)のいずれかに記載の使用。

(87) 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である(79)～(84)のいずれかに記載の使用。

(88) 副作用が運動合併症である(87)記載の使用。

（89） 運動合併症がウェアリング・オフ現象である（88）記載の使用。

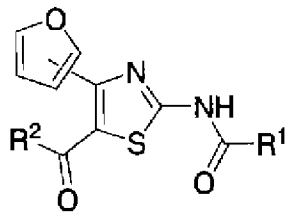
（90） 運動合併症がオン・オフ変動である（88）記載の使用。

（91） 運動合併症がジスキネジアである（88）記載の使用。

（92） 運動障害が進行期のパーキンソン病で発症する運動障害である（79）～（91）のいずれかに記載の使用。

（93） パーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための（a）一般式（I）

[0054] [化22]



(I)

[0055] （式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩ならびに（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストの使用。

（94） パーキンソン病の治療および／または予防剤が（a）および（b）を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための治療および／または予防剤である（93）記載の使用。

（95） R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラ

ヒドロピラニルである（93）または（94）記載の使用。

（96） R^1がピリジルまたはピリミジニルであるか、またはこれらの基にハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基である（93）または（94）記載の治療および／または予防剤。

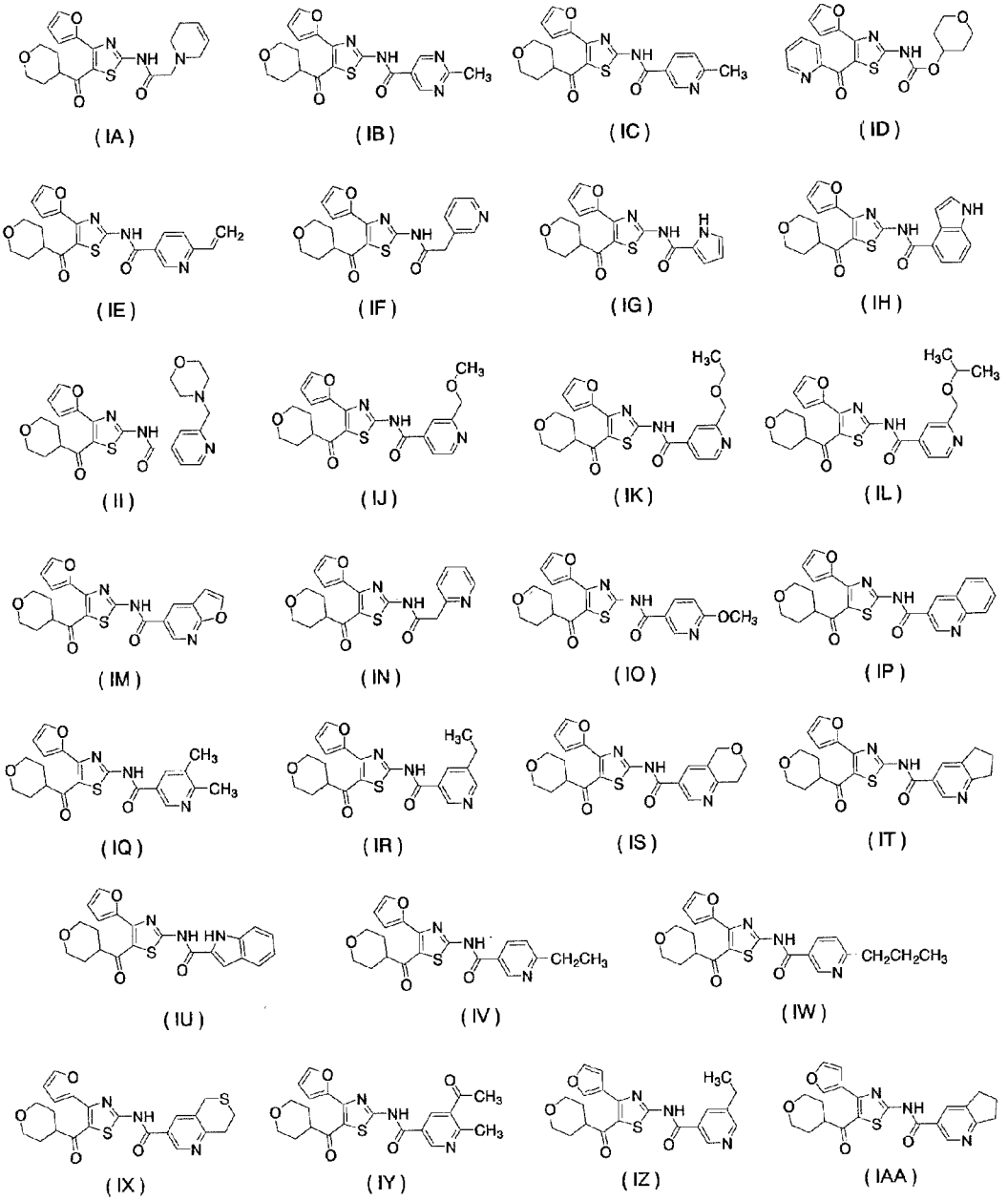
（97） R^2が、ピリジルである（93）～（96）のいずれかに記載の使用。

（98） R^2が、テトラヒドロピラニルである（93）～（96）のいずれかに記載の使用。

（99） 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である（93）または（94）記載の使用。

[0056]

[化23]



[0057] (100) パーキンソン病が進行期のパーキンソン病である(93)～(99)のいずれかに記載の使用。

発明の効果

[0058] 本発明により、チアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する運動障害の治療および／または予防剤、(a)チアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩ならびに(b)L-ドーパおよび／また

はドパミンアゴニストを含有する医薬組成物、（a）チアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストとを組み合わせて含有するパーキンソン病の治療および／または予防剤、（a）チアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第１成分と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを含有する第２成分とを含有するキット、アデノシンA_{2A}選択的拮抗作用を有し、運動障害の治療に有用なチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩などが提供される。

図面の簡単な説明

[0059] [図1]試験例3に係る、運動不全スコアに対する化合物（IC）の効果を示したものである。縦軸は運動不全スコア、横軸は投与後の時間（分）を表す。○は溶媒とL-ドーパの組み合わせを表し、●は化合物（IC）とL-ドーパの組み合わせを表す。

[図2]試験例3に係る、最大作用（最小運動不全スコア）に対する化合物（IC）の効果を示したものである。縦軸は最小運動不全スコア、横軸はL-ドーパの投与量を表す。○は溶媒とL-ドーパの組み合わせを表し、●は化合物（IC）とL-ドーパの組み合わせを表す。

発明を実施するための形態

[0060] 運動障害とは、運動の不足もしくは欠如、錐体外路症候群などの運動制御障害、過剰運動（例えば、ジストニア(dystonia)、ジスキネジア(dyskinesia)、遅発性ジスキネジア(tardive dyskinesia)、振戦(tremor)、舞踏病(chorea)、バリズム(ballism)、アカシジア(akathisia)、アテトーシス(athetosis)、運動緩慢(bradykinesia)、歩行障害(gait disturbance)、すくみ(freezing)、硬直(rigidity)、姿勢不安定(postural instability)、ミオクローヌス(myoclonus)、チック(tics)もしくはトゥレット症候群(Tourette syndrome)、姿勢反射障害(postural reflex disorder)など）などのいずれかを特徴とする神経学上の状態である。

[0061] 本発明の運動障害の治療および／または予防剤における運動障害とは、上記の運動障害を意味し、好ましくは例えば、錐体外路症候群などの運動制御

障害、振戦、舞踏病、アテトーシス、運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、姿勢反射障害などを意味する。従って、本発明の運動障害の治療および／または予防剤により、これらの疾患および／または症状（例えば、錐体外路症候群などの運動制御障害、振戦、舞踏病、アテトーシス、運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、姿勢反射障害など、好ましくは例えば、錐体外路症候群、運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、姿勢反射障害など、より好ましくは錐体外路症候群、運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジアなど）を治療および／または予防あるいは軽減または抑制できる。

[0062] 本発明の運動障害の治療および／または予防剤における運動障害は、また、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法における副作用（例えば、ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなどの運動合併症）をも包含する。

L-ドーパは、パーキンソン病において、強くかつ急速な治療上の効果をもたらすが、最終的には、例えばウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなどの運動合併症をはじめとするL-ドーパによって引き起こされる重篤で好ましくない反応が現れることが知られている（Marsden et al., “Fluctuat ionsind is ability in Parkinson’s disease: clinical aspects” In: Marsden, CD, Fahn S., eds. Movement disorders. New York: Butterworth Scientific, p. 96-122（1982年））。また、L-ドーパを単独で服用すると、例えば悪心、嘔吐、食欲の喪失などの副作用を引き起こすことが知られている。

[0063] ドパミンアゴニストもまたジスキネジアを誘発し得る。神経精神医学的副作用、特に、幻覚および精神病により、ドパミンアゴニストの使用が制限されることも多い。ドパミンアゴニストは、L-ドーパによる治療の補助的使用によってもたらされる有力な利点があるにもかかわらず、上記のようにL-ドーパによる運動合併症を制御するのは極めて困難であるか、不可能でさえあ

り得る（Olanow, Watts and Kollereds., An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson's Disease: Treatment Guidelines, Neurology 56, Suppl. 5（2001年））。

さらに、パーキンソン病において生じる日中の過度の眠気に対し、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストは、より重症化させる可能性も報告されている（ニューロロジー（Neurology）, 67巻, p. 853（2006年））。

[0064] 本発明のL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法における副作用とは、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを用いたパーキンソン病などの治療および／または予防において生じる上記のような副作用のことで、例えばウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなどの運動合併症、悪心、嘔吐、食欲の喪失、幻覚および精神症状、日中の過度の眠気、好ましくは、ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなどの運動合併症などを意味する。即ち、本発明の運動障害の治療および／または予防剤により、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを投与した際に現れる副作用、具体的にはウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなどの運動合併症、悪心、嘔吐、食欲の喪失、幻覚および精神症状、日中の過度の眠気、好ましくは、ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなどの運動合併症、より好ましくは、ウェアリング・オフ現象、ジスキネジアなどの症状を軽減または抑制できる。

[0065] L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法では、パーキンソン病が進行すると、より多くのドパミン細胞が死滅し、残存する細胞ではその効果を維持するのに十分なドパミンを貯蔵できなくなり、各投与量での作用持続時間が減少し、患者に対してより高用量なまたはより頻繁な投与が必要となる。2～5年後には、50～75%もの患者で、L-ドーパに対する反応性、例えばオン期間の長さなどに変動が起こる。変動に伴い、患者は作用持続の変動を伴うウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、不随意運動であるジスキネジアなどを発症する。即ち、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法は、このような副作用の発症などにより継続することが困難になる場合があ

る。従って、本発明の運動障害の治療および／または予防剤は、上記の副作用を軽減または抑制することにより、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストによる治療の有効時間を延長させることができる。中でも、本発明の運動障害の治療および／または予防剤は、L-ドーパ療法において、進行期のパーキンソン病患者で問題となっているウェアリング・オフ現象などを有効に抑制することができる。

[0066] なお、上記のL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法で用いられるL-ドーパは、有効成分としてL-ドーパまたはその塩、水和物、プロドラッグなどを含有していればよく、例えばこれらを有効成分として含有する製剤などがあげられる。市販品としては、例えば、メネシット（登録商標）、イーシードパール（登録商標）、ドパール（登録商標）、マドパー（登録商標）などがあげられる。また、ドパミンアゴニストとしては、有効成分としてドパミンアゴニストまたはその塩、水和物、プロドラッグなどを含有していればよく、例えば、プラミペキソール、タリペキソール、ロピニロール、カベルゴリン、ペルゴリドなど、またはそれらの塩酸塩、メシル酸塩、プロドラッグなどを有効成分として含有した製剤などがあげられる。市販品としては、例えば、ドミン（登録商標）、ペルマックス（登録商標）、カバサール（登録商標）などがあげられる。

[0067] 本発明のパーキンソン病の治療および／または予防剤は、チアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩とL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストとを組み合わせて含有することを特徴とし、パーキンソン病の各症状を軽減または抑制できるだけでなく、上述したL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを投与することにより生ずる副作用（例えば、ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなど）の発症を遅らせるかまたはその症状を抑制することができる。

[0068] 以下、一般式（I）で表される化合物を化合物（I）という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシおよび低級アルカノイルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。

[0069] アラルキルとしては、例えば炭素数7～16のアラルキルがあげられ、より具体的にはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチルなどがあげられる。

[0070] アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリルなどがあげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、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、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロ[2,3-b]ピリジル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジル、7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジル、7,8-ジヒドロ-5H-

チオピラノ[4,3-b]ピリジルなどがあげられる。

[0071] 芳香族複素環アルキルとしては、例えば芳香族複素環基がアルキレンに結合した基があげられ、該芳香族複素環基としては、上記の芳香族複素環基の例示であげた基があげられ、該アルキレンとしては炭素数1～10のアルキレンがあげられ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどがあげられる。芳香族複素環アルキルとして、より具体的には、例えばピロリルメチル、ピロリルエチル、チアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、インドリルメチル、ベンゾイミダゾリルメチルなどがあげられる。

[0072] 脂肪族複素環アルキルとしては、例えば脂肪族複素環基がアルキレンに結合した基があげられ、該脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テ

トラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニルなどがあげられる。該アルキレンとしては炭素数1～10のアルキレンがあげられ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどがあげられる。脂肪族複素環アルキルとして、より具体的には、例えば5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルエチル、テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニルメチル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニルエチル、モルホリノメチル、モルホリノエチル、ピペラジニルメチル、オキサゾリジニルメチルなどがあげられる。

[0073] ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

本発明のもしくは本発明に使用される化合物（I）またはその薬学的に許容される塩としては、アデノシン受容体の各種サブタイプ（例えば、アデノシンA_1、A_{2A}、A_{2B}およびA_3受容体）のうち、アデノシンA_{2A}受容体に対し強い拮抗作用を有する化合物が好ましい。

従って、本発明のもしくは本発明に使用される化合物（I）またはその薬学的に許容される塩としては、アデノシンA_{2A}受容体への強い親和性を有する化合物が好ましい。例えば、後記の試験例１で示したアデノシンA_{2A}受容体結合試験において、試験化合物の濃度が3×10^{-8} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物が好ましく、1×10^{-8} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物がより好ましく、3×10^{-9} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物がさらに好ましく、1×10^{-9} mol/Lで50%以上の阻害作用を有する化合物がさらにより好ましい。また、同試験により得られる阻害定数（Ki値）が30nmol/L以下の阻害作用を有する化合物が好ましく、10 nmol/L以下の阻害作用を有する化合物がより好ましく、3 nmol/L以下の阻害作用を有する化合物がさらに好ましく、1 nmol/L以下の阻害作用を有する化合物がさらにより好ましい。

[0074] さらにまた、本発明のもしくは本発明に使用される化合物（I）またはその薬学的に許容される塩としては、アデノシン受容体の各種サブタイプのうち、アデノシンA_{2A}受容体への選択的な親和性を有する化合物が好ましく、例え

ば、アデノシンA_{2A}受容体への親和性が、アデノシンA_1受容体への親和性より大きい化合物が好ましい。具体的には、例えばアデノシンA_{2A}受容体への親和性がアデノシンA_1受容体へのそれに対し、5倍以上の化合物が好ましく、10倍以上の化合物がより好ましく、50倍以上の化合物がさらに好ましく、100倍以上の化合物がさらにより好ましく、500倍以上の化合物が最も好ましい。

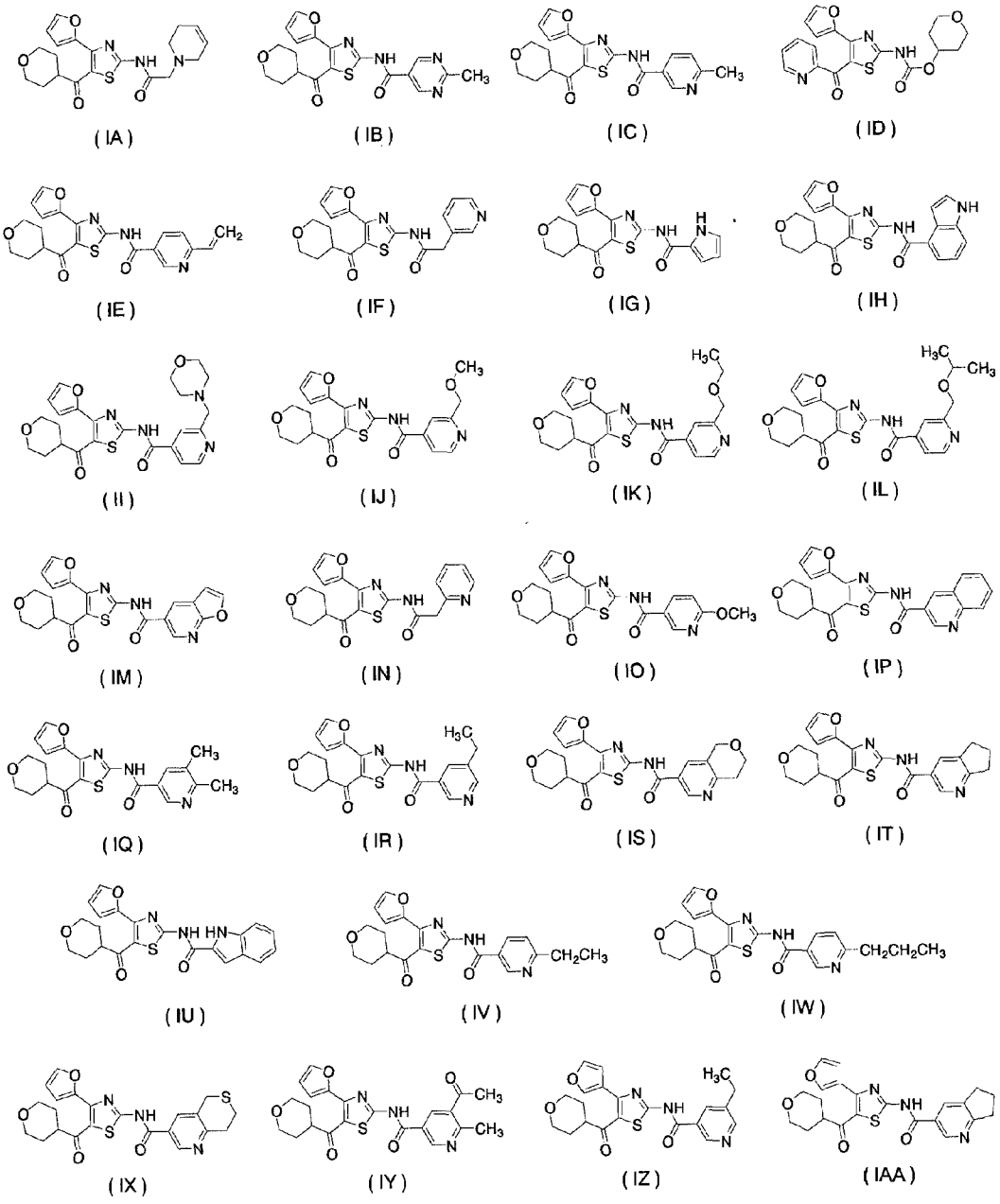
[0075] これらアデノシン受容体への親和性は、常法により求めることができ、例えば後記の試験例１に準じた方法で、または文献［例えば、Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 355(1), p.59（1987年）；Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 355(2), p.204（1987年）；Br. J. Pharmacol. 117(8), p.1645（1996年）など］記載の方法などにより求めることができる。

[0076] より具体的には、化合物（I）としては、例えば、R^1がハロゲン、C_{1-6}アルコキシ、またはモルホリノが置換していてもよいC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、ビニルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよいフェニル；ハロゲン、C_{1-6}アルコキシまたはモルホリノが置換していてもよいC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、ビニルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよいピリジル；ハロゲン、C_{1-6}アルコキシまたはモルホリノが置換していてもよいC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイル、ビニルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよいピリミジニル；ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよい5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチル；2,3,4,5-テトラヒドロピラニルオキシ；ピロリル；インドリル；オキサゾロピリジル；キノリル；1H-3,4-ジヒドロピラノピリジニル；1H-3,4-ジヒドロチオピラノピリジニル；シクロペンタピリジル；またはピリジルメチルである化合物が好ましく、R^1がフッ素原子、塩素原子、メチルおよびメトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよいフェニル；フッ素原子、塩素原子、メチルおよびメトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよいピリジル；フッ素原子、塩素原子、メチルおよびメトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよいピリミジニル；フッ素原子、塩素原子、メチル

およびメトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよい5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチル；または2,3,4,5-テトラヒドロピラニルオキシである化合物がより好ましく、R^1が塩素原子、メチルおよびメトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換したピリジル；塩素原子、メチルおよびメトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換したピリミジニル；5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチル；または2,3,4,5-テトラヒドロピラニルオキシである化合物がさらに好ましい。さらにより具体的には、例えば下記式（IA）～（IAA）の化合物などが好ましい。

[0077]

[化24]

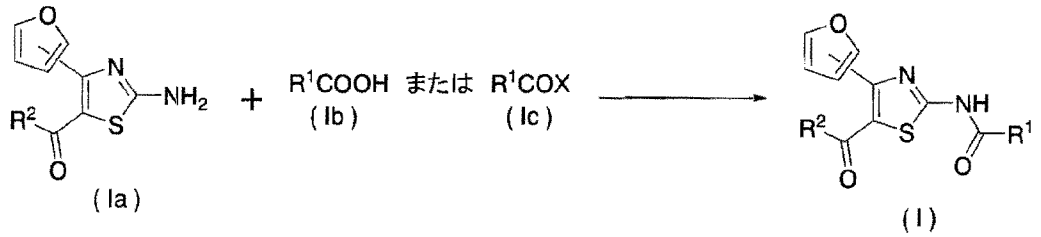


[0078] 化合物（I）の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物（I）の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬学的に許容される金属塩として

は、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

[0079] 化合物（I）は、従来より既知の方法に従って製造することができ、例えばWO2005/063743などに記載の方法により製造することができる。

[0080] [化25]



[0081] （式中、R1およびR2はそれぞれ前記と同義であり、Xは塩素原子、臭素原子などを表す）

具体的には、上記式の通り、例えばWO2005/063743に記載の化合物（Ia）を好ましくは0.5～5当量の化合物(Ib)と、例えばメタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、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)、ピリジン、水、またはこれらの混合溶媒などの溶媒中、好ましくは1～5当量の例えば1,3-ジシクロヘキサンカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)・塩酸塩などの縮合剤の存在下、必要により好ましくは1～5当量の1-ヒドロキシベンズゾトリアゾール(HOBt)・一水和物、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)などの存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～72時間反応させることによって化合物（I）を製造することができる。

[0082] また、別法として、化合物（I）は、WO2005/063743に記載の化合物（Ia）を好ましくは1～10当量の化合物(Ic)と、無溶媒でまたは例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、THF、DMF、DMA、ピリジンなどの溶媒中、必要により好ましくは1～10当量の例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)など塩基の存在下、-20℃と150℃との間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することもできる。

[0083] 化合物（I）には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体、互変異性体などが存在し得るものもあるが、本発明のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩にはこれらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が含まれ、本発明の運動障害の治療および／または予防剤、医薬組成物、パーキンソン病の治療および／または予防剤、キット、運動障害の治療および／または予防方法、パーキンソン病の治療および／または予防方法、組み合わせ、運動障害の治療および／または予防剤の製造のための使用ならびにパーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための使用には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

[0084] 化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、それぞれの化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩に含まれ、本発明の運動障害の治療および／または予防剤、医薬組成物、パーキンソン病の治療および／または予防剤、キット、運動障害の治療および／または予防方法、パーキンソン病の治療および／または予防方法、組み合わせ、運動障害の治療および／または予防剤の製造のための使用ならびにパーキンソン病の治療および／ま

たは予防剤の製造のための使用に使用できる。

[0085] 本発明の医薬組成物、パーキンソン病の治療および／または予防剤、キット、パーキンソン病の治療および／または予防方法、組み合わせならびにパーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための使用に用いられるL-ドーパは、有効成分としてL-ドーパまたはその塩、水和物、プロドラッグなどを含有していればよく、例えばこれらを有効成分として含有する製剤などを利用できる。これらL-ドーパは、例えば市販品として得られるか、または公知の方法で製造して得ることができる。市販品としては、具体的には、例えば、メネシット（登録商標）、イーシードパール（登録商標）、ドパール（登録商標）、マドパー（登録商標）などがあげられる。

[0086] 本発明の医薬組成物、パーキンソン病の治療および／または予防剤、キット、パーキンソン病の治療および／または予防方法、組み合わせならびにパーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための使用に用いられるドパミンアゴニストは、有効成分としてドパミンアゴニストまたはその塩、水和物、プロドラッグなどが含有していればよく、例えばこれらを有効成分として含有する製剤などを利用できる。具体的には、例えば、プラミペキソール、タリペキソール、ロピニロール、カベルゴリン、ペルゴリドなど、またはそれらの塩酸塩、メシル酸塩、プロドラッグなどがあげられ、これらを有効成分として含有した製剤なども利用できる。これらドパミンアゴニストは、例えば市販品として得られるか、または公知の方法で製造して得ることができる。市販品としては、具体的には、例えば、ドミン（登録商標）、ペルマックス（登録商標）、カバサール（登録商標）などがあげられる。

[0087] 本発明の運動障害の治療および／または予防剤、運動障害の治療および／または予防方法ならびに運動障害の治療および／または予防剤の製造のための使用に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体（例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤な

ど）と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0088] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内、経皮などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤、外用剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤などを用いて製造できる。

[0089] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造できる。外用剤に適当な剤型としては、特に限定されるものではなく、例えば軟膏剤、クリーム剤、リニメント剤、ローション剤、パップ剤、プラスター剤、テープ剤などがあげられる。例えば、軟膏剤、クリーム剤などは、例えば白色ワセリンなどの基剤に活性成分を溶解または混合分散して製造できる。

[0090] 化合物（I）またはその薬学的に許容される塩の投与量および投与回数は、その効力、投与量および／または投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.001～1000 mg、好ましくは0.05～100 mgの範囲で、１日１回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人一人あたり0.001～1000 mg、好ましくは0.01～100 mgを１日１回ないし数回投与する。経皮投与の場合、通常化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を0.001～10%含有する外用剤を１日１回ないし数回塗布投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0091] 本発明の運動障害の治療および／または予防剤、運動障害の治療および／または予防方法ならびに運動障害の治療および／または予防に使用するためのチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩は、錐体外路症候群、運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジアなどの運動障害；ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなど

のL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用に対し優れた治療および／または予防、あるいは軽減および／または抑制効果を示す。とりわけ進行期のパーキンソン病において発症する上記疾患（例えば、錐体外路症候群、運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジアなどの運動障害；ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネジアなどのL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用）に対し優れた治療および／または予防、あるいは軽減および／または抑制効果を示す。

[0092] さらに上述したように化合物（I）またはその薬学的に許容される塩とそれ以外の１種またはそれ以上の他の医薬成分とを組み合わせて用いることもできる。

組み合わせて用いられる他の医薬成分としては、例えばパーキンソン病などの治療および／または予防薬などとして有用な公知の薬物などがあげられる（医薬ジャーナル、44巻、p. 91（2008年））。具体的には、例えば、COMT阻害剤（例えば、エンタカポン、トルカポンなど）、MAO阻害剤（例えば、セレギリン、ラサジリンなど）などがあげられる。

[0093] 化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と他の医薬成分とを組み合わせて用いる場合、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と、他の医薬成分とを同時に投与してもよいし、時間をおいて別々に投与してもよい。これらの投与量は臨床上用いられている投与量に準じていればよく、投与対象、投与ルート、疾患、医薬成分の組み合わせなどにより変動する。

[0094] 本発明の医薬組成物、パーキンソン病の治療および／または予防剤、キット、パーキンソン病の治療および／または予防方法、組み合わせならびにパーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための使用で使用される（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストは、これらそれぞれの有効成分を含有するように、例えば薬学的に許容される担体とともに製剤化したものであれば、単剤（合剤）としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与するこ

とができるが、中でも２つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。なお、これら製剤は、例えば錠剤、注射剤、外用剤などの形態として用いることが好ましい。

[0095] （a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストとの用量比（重量／重量）は、使用する（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストの組み合わせ、（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストのそれぞれの効力などに応じて適宜調整すればよいが、具体的には例えば1／100000（（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩／（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト）～1000／1、好ましくは1／50000～500／1、より好ましくは1／6000～100／1、さらに好ましくは1／4000～15／1、さらにより好ましくは1／1000～10／1、最も好ましくは1／100～10／1の間の比である。

[0096] これら製剤は、それぞれ有効成分の他に薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体（例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤など）と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤などを用いて製造できる。

[0097] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造できる。外用剤に適当な剤型としては、特に限定されるものではなく、例えば軟膏剤、クリーム剤、リニメント剤、ローション剤、パップ剤、プラスター剤、テープ剤などがあげられる。例えば、軟膏剤、クリーム剤などは、例えば白色ワセリンなどの基剤に活性成分を溶解または混合分散して製造できる。

[0098] 複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を含有する第１成分と、（b）L-ドーパおよ

び／またはドパミンアゴニストを含有する第２成分とを、それぞれ別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

[0099] 該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出などがみられない容器であれば材質、形状などは特に限定されない２つ以上の容器（例えばバイアル、バッグなど）と内容物からなり、内容物である上記第１成分と第２成分が別々の経路（例えばチューブなど）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤などのキットがあげられる。

[0100] また、上記の目的で、（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数はそれぞれの有効成分の効力、投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常一日あたり、（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを、それぞれ以下の用量で投与するのが好ましい。

[0101] 経口的に、例えば錠剤として投与する場合、（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを、成人一人あたり、それぞれ0.1～1000 mgと0.1～10000 mg、好ましくは0.1～500 mgと0.1～5000 mg、さらに好ましくは0.5～500 mgと1～3000 mg、さらにより好ましくは0.5～300 mgと1～2000 mg、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

[0102] 非経口的に、例えば注射剤などとして投与する場合、（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを、成人一人あたり、それぞれ0.1～1000 mgと0.1～10000 mg、好ましくは0.1～500 mgと0.1～5000 mg、さらに好ましくは0.5～500 mgと1～3000 m

g、さらにより好ましくは0.5～300 mgと1～2000 mg、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

[0103] また上記の目的で、（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを単剤として使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数はそれぞれの有効成分の効力、投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、上記の複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合のそれぞれの用量で１つの製剤として調製し、使用または投与するのが好ましい。

[0104] しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

本発明の医薬組成物、パーキンソン病の治療および／または予防剤、キット、パーキンソン病の治療および／または予防方法ならびに組み合わせは、例えば、パーキンソン病の治療および／または予防に使用することができ、より具体的には、例えば、進行期のパーキンソン病患者、L-ドーパ療法などによりオン／オフ変動、ウェアリング・オフ現象、ジスキネジアなどの症状を発症しているパーキンソン病患者などの患者に使用することができ、これらの疾患を有効に治療することができる。

[0105] 次に、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩による運動障害の治療効果、（a）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを組み合わせて投与することによる効果などについて試験例により具体的に説明する。

試験例1 アデノシン受容体結合作用

（1）アデノシンA_{2A}受容体結合試験

試験は例えば、Varaniらの方法（British Journal of Pharmacology, 1996, 117, p. 1693）に準じて行うことができる。

[0106] 具体的には例えば、HEK-293細胞にヒト組み換え受容体を発現させ、当該細胞から受容体を発現した細胞膜を採取し懸濁液を調製し、該細胞膜懸濁液に、トリチウムで標識したCGS-21680（^{3}H-2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチ

ルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン：50 mmol/L）および試験化合物溶液（試験化合物のジメチルスルホキシド溶液）をトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン・塩酸塩（Tris HCl）緩衝液で希釈して加え、受容体と結合させる。反応後、その混合液を、ガラス繊維濾紙上で急速吸引ろ過し、ガラス繊維濾紙の放射能量を測定することにより、試験化合物のヒトアデノシンA_{2A}受容体結合（^{3}H-CGS21680結合）に対する阻害率を求めることができる。

[0107] また、例えばBrunsらの方法（モレキュラー・ファーマコロジー（Molecular Pharmacology），29巻，p. 331（1986年））に準じて行うこともできる。

具体的には例えば、ラット線条体を、氷冷した50 mLの50 mmol/L Tris HCl緩衝液（pH 7.7）中で、ポリトロンホモジナイザーで懸濁した後、遠心分離し、得られた沈殿物に50 mmol/L Tris HCl緩衝液を加えて再懸濁し、同様に遠心分離を行う。得られる最終沈殿物に、5 mg（湿重量）／mLの組織濃度になるように50 mmol/L Tris HCl緩衝液（10 mmol/L塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット／mg組織を含む）を加えて懸濁し、トリチウムで標識したCGS-21680（最終濃度6.0 mmol/L）および試験化合物溶液（試験化合物のジメチルスルホキシド溶液をTris HCl緩衝液で希釈）を加える。その混合液を25℃で120分間静置した後、ガラス繊維濾紙上で急速吸引ろ過し、直ちに氷令した50 mmol/L Tris HCl緩衝液で洗浄する。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、マイクロシンチ（PKI社）を加え、放射能量をトップカウント（パーキンエルマー社製）で測定することにより、試験化合物のラットアデノシンA_{2A}受容体結合（^{3}H-CGS21680結合）に対する阻害率を求めることができる。

[0108] なお、阻害率は次式により算出できる。

[0109] [数1]

$$\text{阻害率}\ (\%) = \left(1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}}\right) \times 100$$

[0110] 式中、全結合量とは、試験化合物非存在下での^{3}H-CGS21680結合放射能量である。非特異的結合量とは、50μmol/L 5'-エヌエチルカルボキサミドアデノシン（NECA）または100μmol/Lシクロペンチルアデノシン（CPA）存在下での^{3}H-CGS21680結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、試験化合物存在下での^{3}H-CGS21680結合放射能量である。

上記試験において、試験化合物の濃度を適宜調整することにより、各濃度における試験化合物またはその薬学的に許容される塩のアデノシンA_{2A}受容体に対する阻害率、および結合を50%阻害する試験化合物の濃度（IC_{50}）を算出できる。

[0111] また、試験化合物のアデノシンA_{2A}受容体結合に対する阻害定数（Ki値）は次式により算出できる。

[0112] [数2]

$$Ki = IC_{50} / (1 + L / Kd)$$

[0113] Lは試験に用いた^{3}H-CGS21680の濃度を示す。 Kdは、試験に用いた^{3}H-CGS21680の解離定数である。

また、^{3}H-CGS21680代わりに^{3}H-SCH58261（^{3}H-5-アミノ-7-(2-フェニルエチル)-2-(2-フリル)ピラゾロ[4,3-e]-1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン）などを用いることもできる。

（2）アデノシンA_1受容体結合試験

上記（1）と同様の方法で下記の材料を使用することにより、試験化合物のアデノシンA_1受容体に対する阻害定数（Ki値）を算出することができる。

[0114] すなわち、例えばヒトA_1受容体発現CHO細胞膜を用い、標識化合物として、例えばトリチウムで標識したDPCPX（1,3-ジプロピル-8-シクロペンチルキサンチン）を用いる。非特異的結合量は、例えば100μmol/LのR(-)-PIA（(-)-N^6-2-フェニルイソプロピルアデノシン）存在下での^{3}H-DPCPX結合放射能量を測定することにより求めることができ、試験化合物のヒトアデノシンA_1受容体への親和性を確認することができる。

[0115] また、例えばラットA_1受容体発現細胞膜（パーキンエルマー社製）を用い、標識化合物として、例えばトリチウムで標識したCHA（N^6-シクロヘキシルアデノシン）を用いる。非特異的結合量は、例えば10μmol/LのDPCPX存在下での^{3}H-CHA結合放射能量を測定することにより求めることができ、試験化合物のラットアデノシンA_1受容体への親和性を確認することができる。

[0116] 上記試験（1）および（2）により、本発明に使用されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩がアデノシンA_{2A}受容体に対し選択的な親和性を有することを確かめることができる。

（3）化合物（I）またはその薬学的に許容される塩のアデノシン受容体に対する親和性

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩のアデノシンA_1受容体およびアデノシンA_{2A}受容体への親和性の例を以下に示す。なお、試験結果はMDSファーマサービス社（MDS Pharma Services Inc.）において上記の方法に準じて測定された結果である。

[0117] [表1]

表1 アデノシン受容体に対する親和性

化合物番号	ヒトアデノシンA_{2A}受容体結合（^{3}H-CGS21680結合）に対する阻害率*	ヒトアデノシンA_1受容体結合（^{3}H-DPCPX結合）に対する阻害率*
(IA)	92%	14%
(IB)	98%	4%
(IC)	88%	29%
(ID)	100%	28%

*化合物100 nmol/Lにおける阻害率

[0118] 試験例2 アデノシン受容体結合作用（2）

上記試験例1と同様にして、化合物（IE）～（IAA）のアデノシン受容体に対する親和性を確認した（試験結果はリセルカ バイオサイエンス社（Ricerca Biosciences, LLC）において上記の方法に準じて測定された結果である）。

[0119] [表2]

表2 アデノシン受容体に対する親和性

化合物番号	ヒトアデノシン A_{2A} 受容体結合(^{3}H-CGS21680 結合)に対する阻害率*	ヒトアデノシン A_1 受容体結合(^{3}H-DPCPX 結合)に対する阻害率*	化合物番号	ヒトアデノシン A_{2A} 受容体結合(^{3}H-CGS21680 結合)に対する阻害率*	ヒトアデノシン A_1 受容体結合(^{3}H-DPCPX結合)に対する阻害率*
(IE)	93%	33%	(IF)	107%	50%
(IG)	102%	91%	(IH)	98%	67%
(II)	85%	19%	(IJ)	93%	21%
(IK)	92%	24%	(IL)	85%	20%
(IM)	98%	47%	(IN)	93%	21%
(IO)	97%	56%	(IP)	98%	18%
(IQ)	100%	18%	(IR)	107%	30%
(IS)	90%	10%	(IT)	91%	37%
(IU)	110%	36%	(IV)	98%	23%
(IW)	98%	23%	(IX)	101%	18%
(IY)	97%	8%	(IZ)	102%	21%
(IAA)	98%	9%			

*化合物 100 nmol/L における阻害率

[0120] 上記の試験により、化合物（I）は、アデノシンA_{2A}受容体への選択的な親和性を有することが確認された。

試験例3 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）の処置によりパーキンソン症状を発症したコモンマーモセットにおけるL-ドーパと本発明のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩との組み合わせによる治療効果

パーキンソン病は黒質－線条体系ドパミン神経の変性・脱落に基づく疾患である。霊長類においてはドパミン神経毒であるMPTPで処置すると選択的な黒質－線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮などの症状が引き起こされる。このMPTPで処置した霊長類はパーキンソン病のモデルとして知られている［プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデ

ミー・オブ・サイエンス・ユー・エス・エー（Proceedings of the National Academy of Science USA）、第80巻、p.4546（1983年）］。また、コモンマーモセットは真猿類に属し、他の真猿類と同様にMPTPによりパーキンソン病症状を示すことが知られている［ニューロサイエンス・レター（Neuroscience Letter）、第57巻、p.37（1985年）］。コモンマーモセット（日本クレア）に、MPTP（シグマ・アルドリッチ社）の2 mg/kgを1日1回、5日間背部皮下に投与し、約3週間後に再度 1-2 mg/kgを1回ないし2回背部皮下に追加投与することによって慢性的なパーキンソン症状（自発運動量の低下、動作緩慢、歩行異常、姿勢障害、コーディネートされた動作の異常、発声の低下など）を発症したコモンマーモセット(MPTP処置マーモセット）を作製し、試験に用いた。パーキンソン症状は既報［アナルズ・オブ・ニューロロジー（Annales of Neurology）、43巻、p.507（1998年）］に記載された指標を用いて判定した。観察項目と得点を表２に示した。全ての化合物は0.5%MC400、10%ショ糖水溶液の懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の前日に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。パーキンソン病症状は10分毎6時間、一方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。

[0121] [表3]

表３　コモンマーモセットを用いた運動障害評価尺度

評価ポイント	スコア				
	0	1	2	3	4
注意力	正常	減少	傾眠	-	-
観察行動	有り	減少	無し	-	-
瞬き、目の動き	正常	異常	-	-	-
体勢	正常	体幹、上肢、下肢、尾の異常：各１点			全て異常
バランス/協調運動	正常	不対称	不安定	落下する	-
刺激反応性	正常	減少	遅い	無し	-
発声	正常	減少	無し	-	-

[0122] 自発運動量はフォトセルを配した測定装置により、コンピュータを用いて自動的に計測した。L-ドーパの2.5, 5.0, 7.5および10.0 mg/kg(各用量とも1/4量のドーパ脱炭酸酵素阻害剤（塩酸ベンセラジド）を含む）をそれぞれ投与すると用量の増加に伴ってMPTP処置マーモセットのパーキンソン症状は軽減された。化合物（IC）の1 mg/kg をL-ドーパと同時に経口投与した。化合物（IC）の1 mg/kgと各用量のL-ドーパ（2.5, 5.0, 7.5および10.0 mg/kg：各用量とも1/4量の塩酸ベンセラジドを含む）とを併用することにより、パーキンソン病の症状改善作用の作用時間の延長ならびに最大活性の増強が認められた。化合物（IC）の1 mg/kgとL-ドーパの10 mg/kgとを組み合わせて同時に経口投与した場合の運動不全スコアへの影響の時間推移を図１に示した。化合物（IC）の1 mg/kgとL-ドーパの10 mg/kgとを組み合わせて同時に経口投与した場合、L-ドーパ10 mg/kg単独処置時と比較して、作用発現時間（オン時間）の増加が認められた。また、化合物（IC）の1 mg/kgと各用量のL-ドーパ（2.5, 5.0, 7.5および10.0 mg/kg：各用量とも1/4量の塩酸ベンセラジドを含む）とを組み合わせて同時に経口投与した場合、およびL-ドーパ単独処置時における運動不全スコアの最大改善値を図２に示した。化合物（IC）の1 mg/kgと各用量のL-ドーパとを組み合わせて同時に経口投与した場合、各用量のL-ドーパによる最大改善作用強度が増強された。

[0123] 上記試験により、化合物（I）は、L-ドーパによるパーキンソン病の治療効果の増強や治療効果を示す時間を延長させる効果があると考えられた。

試験例4 運動合併症を発症したMPTP処置コモンマーモセットにおけるL-ドーパと本発明のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩との組み合わせでの治療効果

試験例3に記載の方法によりMPTPを処置することによって慢性的なパーキンソン症状を発症したコモンマーモセット(MPTP処置マーモセット）にL-ドーパ 10 mg/kg(塩酸ベンセラジド 2.5 mg/kgを含む）を6時間前後の間隔をあけて1日2回強制経口投与した。L-ドーパを3週間以上反復投与し、パーキンソン症

状に加えて運動合併症（ジスキネジア症状、ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動など）を発症したMPTP処置マーモセットを作製し、試験に用いた。パーキンソン症状は、試験例２と同様に、既報[アナルズ・オブ・ニューロロジー（Annales of Neurology）、43巻、p.507（1998年）]に記載された指標を用いて判定した。自発運動量はフォトセルを配した測定装置により、コンピュータを用いて自動的に計測した。全ての化合物は0.5%MC400、10%ショ糖水溶液の懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の前日に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。パーキンソン病症状は10分毎6時間、１方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。L-ドーパの2.5 mg/kgもしくは10 mg/kg（塩酸ベンセラジド 2.5 もしくは0.625 mg/kgを含む）を投与すると用量の増加に伴ってMPTP処置マーモセットのパーキンソン症状は軽減された。化合物（IC）の1 mg/kgを2.5 mg/kgのL-ドーパとを同時に組み合わせて強制経口投与することにより、L-ドーパによるパーキンソン症状改善作用の作用持続（オン時間）の延長（L-ドーパ2.5 mg/kg単独処置時 約50分、化合物（IC） 1 mg/kgを組み合わせて投与した場合 約150分）ならびに作用強度の増強（最小運動不全スコアL-ドーパ2.5 mg/kg単独処置時 5.33±0.80、化合物（IC） 1 mg/kgを組み合わせて投与した場合 3.83±0.17）が認められた。

[0124] 上記試験例4の結果より、化合物（I）は、L-ドーパの副作用であるウェアリング・オフ現象を抑制する効果があると考えられた。

試験例5 運動合併症を発症したMPTP処置コモンマーモセットにおけるL-ドーパと本発明のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩との組み合わせでのジスキネジアに対する影響

試験例3に記載の方法によりMPTPを処置することによって慢性的なパーキンソン症状を発症したコモンマーモセット(MPTP処置マーモセット）にL-ドーパ10mg/kg(塩酸ベンセラジド 2.5 mg/kgを含む）を6時間前後の間隔をあけて1日2回投与した。L-ドーパを3週間以上反復投与し、パーキンソン症状に加えて運動合併症（ジスキネジア症状、ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変

動など）を発症したMPTP処置マーモセットを作製し、試験に用いた。ジスキネジア重症度は、試験例２と同様に既報［アナルズ・オブ・ニューロロジー（Annales of Neurology）、43巻、p.507（1998年）］に記載された指標を用いて判定した。評価ポイントと得点を表３に示した。全ての化合物は0.5%MC 400、10%ショ糖水溶液の懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の前日に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。ジスキネジア症状は20分毎6時間、一方向性透視窓から観察し得点付けた。

[0125] [表4]

表４　コモンマーモセットを用いた不随意運動評価尺度

評価ポイント	スコア	
ジスキネジア	無し	0
一瞬もしくは希にジスキネジアを認める	軽度	1
異常行動が多くなるが正常な動作に影響を与えない	中等度	2
異常行動が継続的に出現し、正常な動作に影響を与える	著明	3
ほとんど異常な行動で占められ、動物の正常な動作が認められなくなる	重度	4

[0126] 自発運動量はフォトセルを配した測定装置により、コンピュータを用いて自動的に計測した。L-ドーパの1.25, 2.5, 5.0, 7.5および10 mg/kg(各用量で塩酸ベンセラジドの0.3125, 0.625, 1.25, 1.875および2.5 mg/kgをそれぞれ含む）をそれぞれ投与するとL-ドーパの用量の増加に伴ってMPTP処置マーモセットにジスキネジアが誘発された。化合物（IC）の1 mg/kgをL-ドーパと組み合わせて同時に経口投与した。化合物（IC）の1 mg/kgと各用量のL-ドーパ（1.25, 2.5, 5.0, 7.5および10.0 mg/kg：それぞれ1/4量の塩酸ベンセラジドを含む）とを組み合わせて投与した場合、各用量のL-ドーパを単独で投与した場合に問題となるジスキネジア重症度は増加しなかった。また、化合物（IC）を0.1 から10 mg/kgまで単独で投与した場合、ジスキネジアは誘発されなかった。

[0127] 上記の試験により、化合物（I）は、L-ドーパの副作用であるジスキネジアを悪化させないと考えられた。試験例3～5の結果より、L-ドーパを化合物（I）などのチアゾール誘導体と組み合わせて用いることにより、L-ドーパによる副作用であるジスキネジアを悪化させることなく、パーキンソン病の治療効果を向上（作用強度、作用時間の増大）させることができると考えられた。

[0128] 前述の試験例3～5より、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、パーキンソン病などに対するL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法における副作用（例えば、ウェアリング・オフ現象、オン／オフ変動、ジスキネシアなど）を抑制または軽減することができると考えられた。特に、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法におけるウェアリング・オフ現象の軽減に有効であると考えられた。

[0129] また、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩とL-ドーパとを組み合わせて用いることにより、パーキンソン症状（運動緩徐、歩行および寡動に関連する運動障害など）を有効に治療できると考えられた。さらに化合物（I）またはその薬学的に許容される塩をL-ドーパと組み合わせて用いることにより、パーキンソン症状ならびに自発運動量の改善の効果は、L-ドーパを単独で用いた場合に比べより強いものとなることから、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩をL-ドーパと組み合わせて用いることによりL-ドーパ単独処置時と同程度の改善を得るために必要なL-ドーパの用量を少なくすることができ、L-ドーパによる循環、消化器系の副作用の発現、ならびにジスキネジア、運動合併症の発症を抑制または遅延できるものと考えられた。

[0130] 以下に、本発明の態様を実施例により具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

実施例 1

[0131]

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（IA）40 g、乳糖2

86.8 gおよび馬鈴薯澱粉60 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり有効成分20 mgを含有する）を得る。

[0132] [表5]

表5

処方			
	化合物（IA）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	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	0.6	mg
		200	mg

実施例 2

[0133] 実施例1と同様にして、以下の組成からなる錠剤を調製する。

[0134] [表6]

表6

処方			
	化合物（IB）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	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	0.6	mg
		200	mg

実施例 3

[0135] 実施例1と同様にして、以下の組成からなる錠剤を調製する。

[0136]

[表7]

表7

処方			
	化合物（IC）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	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	0.6	mg
		200	mg

実施例 4

[0137]

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（IA）40 g、L-ドーパ40 g、乳糖246.8 gおよび馬鈴薯澱粉60 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（IA）20 mgおよびL-ドーパ20 mgを含有する）を得る。

[0138] [表8]

表8

処方			
	化合物（IA）	20	mg
	L-ドーパ	20	mg
	乳糖	123.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	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	0.6	mg
		200	mg

実施例 5

[0139]

実施例4と同様にして、以下の組成からなる錠剤を調製する。

[0140]

[表9]

表9

処方	化合物（IB）	20	mg
	L-ドーパ	20	mg
	乳糖	123.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	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	0.6	mg
		200	mg

実施例 6

[0141]

実施例4と同様にして、以下の組成からなる錠剤を調製する。

[0142] [表10]

表10

処方	化合物（IC）	20	mg
	L-ドーパ	20	mg
	乳糖	123.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	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	0.6	mg
		200	mg

実施例 7

[0143]

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物（IA）1 gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する）を得る。

[0144]

[表11]

表11

処方	化合物（IA）	2	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2．００	mL

実施例 8

[0145] 実施例7と同様にして、以下の組成からなる注射剤を調製する。

[0146] [表12]

表12

処方	化合物（IB）	2	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2．００	mL

実施例 9

[0147]

実施例7と同様にして、以下の組成からなる注射剤を調製する。

[0148] [表13]

表13

処方	L-ドーパ	2	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2．００	mL

実施例 10

[0149]

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物（IA）1 gおよびL-ドーパ1 gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナト

リウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり化合物（IA）2 mgおよびL-ドーパ2 mgを含有する）を得る。

[0150] [表14]

表14

処方			
	化合物（IA）	2	mg
	L-ドーパ	2	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2．００	mL

実施例 11

[0151]

実施例10と同様にして、以下の組成からなる注射剤を調製する。

[0152] [表15]

表15

処方			
	化合物（IC）	2	mg
	L-ドーパ	2	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2．００	mL

実施例 12

[0153] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル)-6-ビニルピリジン-3-カルボキサミド（化合物IE）

工程1　6-クロロニコチン酸メチル(1.51 g, 8.79 mmol)をDMF(35 mL)に溶解し、ビニルトリブチルすず(3.32 mL, 11.4 mmol)、ジクロロビス(トリ-o-トリルホスフィン)パラジウム(206 mg, 0.262 mmol)および塩化リチウム(554 mg, 13.1 mmol)を加えて100℃で2時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、フ

ッ化カリウム水溶液を加え、セライトろ過し、残渣を酢酸エチルで洗浄した。得られたろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝70：30)で精製することにより、6-ビニルニコチン酸メチル(1.22 g, 85%)を無色透明油状物として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm)：3.95 (s, 3H), 5.63 (dd, J = 1.1, 10.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 1.1, 17.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 10.8, 17.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 9.15-9.18(m, 1H).

工程2　上記で得られた6-ビニルニコチン酸メチル(491 mg, 2.97 mmol)を50%メタノール水(8 mL)に溶解し、水酸化リチウム一水和物(276 mg, 6.57 mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却後、3 mol/L塩酸(3 mL)を加えて析出した固体をろ取することにより、6-ビニルニコチン酸(309 mg, 70%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δppm)：5.61 (dd, J= 1.5, 10.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J= 1.5, 17.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J= 10.8, 17.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 13.35 (brs, 1H).

工程3　WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(301 mg, 1.08 mmol)をDMF (1.5 mL)に溶解し、EDC塩酸塩(412 mg, 2.15 mmol)、DMAP (66 mg, 0.54 mmol)および上記で得られた6-ビニルニコチン酸(306 mg, 1.65 mmol)を加え、50℃で5時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製し、エタノール-水から再結晶することにより、化合物IE (1.22 g, 85%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 3.11-3.25 (m, 1H), 3.51 (ddd, J= 3.1, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 0.8, 10.7 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 17.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.7, 3.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 10.7, 17.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 0.5, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.84 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 410.

実施例 13

[0154] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド（化合物IF）

WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(105 mg, 0.377 mmol)をDMF (2.0 mL)に溶解し、EDC塩酸塩(421 mg, 2.20 mmol)、HOBt・一水和物(340 mg, 2.21 mmol)および3-ピリジル酢酸塩酸塩(370 mg, 2.14mmol)を加えて、80℃で終夜攪拌した。混合物を室温まで放冷後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製し、エタノール-水から再結晶することにより、化合物IF (112 mg, 75%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.45 (ddd, J = 2.8, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 6.54 (dd, J= 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.55-8.64 (m, 2H), 9.21 (s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

実施例 14

[0155] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-カルボキサミド（化合物IG）

実施例13と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チ

アゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(100 mg, 0.360 mmol)およびピロール-2-カルボン酸(240 mg, 2.18 mmol)から、化合物IG (86.0 mg, 65%)を淡褐色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01(m, 4H), 3.08-3.24 (m, 1H), 3.47 (ddd, J = 2.7, 11.5, 11.5 Hz, 2H), 4.00-4.09 (m, 2H), 6.34-6.36 (m, 1H), 6.56 (dd, J= 1.8, 3.6 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 0.7, 3.7 Hz, 1H), 9.49 (brs, 1H), 9.65 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 372.

実施例 15

[0156] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-1H-インドール-4-カルボキサミド (化合物IH)

実施例13と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(102 mg, 0.367 mmol)およびインドール-4-カルボン酸(331 mg, 2.05 mmol)から、化合物IH (97.6 mg, 63%)を乳白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 3.0, 11.2, 11.2 Hz, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 4.2, 7.7 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 8.46 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 422.

実施例 16

[0157] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物II)

工程1 WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(2.00 g, 7.19 mmol)をDMF (35 mL)に溶解し、EDC塩酸塩(5.50 g, 28.6 mmol)、HOBt・一水和物(4.40 g, 28.8 mmol)およびWO03/043636に記載の方法で得られる2-(クロロメチル)イソニコチン酸(4.93 g, 28.7 mmol)を加えて、80℃で終夜攪拌した。混合物を室温まで放冷後

、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製することにより、2-(クロロメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(700 mg, 23%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm)：1.84-1.97 (m, 4H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.52 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 3.6, 0.7 Hz, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.79 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H).

工程2　工程1で得られた2-(クロロメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(70.0 mg, 0.162 mmol)をアセトニトリル(2.0 mL)に溶解し、モルホリン(70.0μL, 2.15 mmol)を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝95：5)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルでリスラリーすることにより、化合物II (54.6 mg, 71%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm)：1.80-2.01 (m, 4H), 2.51-2.59 (m, 4H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 3.0, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.75-3.82 (m, 6H), 4.01-4.13 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.8, 5.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 0.7, 3.6 Hz, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.82 (dd, J = 0.7, 5.1 Hz, 1H). ESIMS m/z：$[M+H]^+$ 483.

実施例 17

[0158] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシメチルピリジン-4-カルボキサミド（化合物IJ）

氷冷下、60%水素化ナトリウム(10.0 mg, 0.250 mmol)をDMF (1.0 mL)に溶解し、メタノール(110μL, 2.72 mmol)をゆっくりと滴下した後、0℃で10分間攪拌した。続いて、実施例16の工程1で得られた2-(クロロメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(81.0 mg, 0.189 mmol)をDMF (1.0 mL)に溶解して、混合物にゆっくりと滴下した後、室温で5時間撹拌した。混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製し、エタノール-水から再結晶することにより、化合物IJ (45.0 mg, 56%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.52 (ddd, J = 3.0, 11.2, 11.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.52 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 10.41 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 428.

実施例 18

[0159] 2-エトキシメチル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物IK)

実施例17と同様にして、2-(クロロメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(80.0 mg, 0.185 mmol)およびエタノール(200μL, 3.54 mmol)から、化合物IK (47.0 mg, 57%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.80-2.01 (m, 4H), 3.11-3.28 (m, 1H), 3.51 (ddd, J= 3.2, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 3.72 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.58 (dd, J = 1.7, 3.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.7, 5.0Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 0.7, 3.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 0.7, 1.7Hz, 1H), 8.80

(d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.95 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 442.

実施例 19

[0160] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-2-イソプロポキシメチルピリジン-4-カルボキサミド（化合物IL）

実施例17と同様にして、2-(クロロメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(80.1 mg, 0.185 mmol)および2-プロパノール(350μL, 4.60 mmol)から、化合物IL (30.2 mg, 36%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.80-2.01 (m, 4H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.51 (ddd, J= 2.8, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 3.78-3.86 (qq, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.58 (dd, J= 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J= 0.6, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J= 1.5, 5.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J= 0.4, 3.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 0.4, 5.1 Hz, 1H), 9.91 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 456.

実施例 20

[0161] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]フロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド（化合物IM）

WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(125 mg, 0.450 mmol)をDMF (2.2 mL)に溶解し、EDC塩酸塩(173 mg, 0.900 mmol)、HOBt・一水和物(138 mg, 0.900 mmol)およびテトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、第35巻、p.9355 (1994年)に記載の方法で得られるフロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(147 mg, 0.900 mmol)を加えて、50℃で2時間、次いで70℃で1時間攪拌した。さらに混合物に、EDC塩酸塩(173 mg, 0.900 mmol)、HOBt・一水和物(138 mg, 0.900 mmol)およびフロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(147 mg, 0.900 mmol)を加えて、70℃で1.5時間攪拌した。混合物を水ー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1:1)に加えて析出した固体を濾取し、乾燥した。得られた固体をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製し、エタノール-水から再結晶することにより、化合物IM (81.2 mg, 43%)を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δppm): 1.56-1.77 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 0.9, 3.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.9, 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 424.

実施例 21

[0162] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド (化合物IN)

実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(154 mg, 0.553 mmol) および2-ピリジル酢酸塩酸塩(196 mg, 1.13 mmol)から、化合物IN (125 mg, 58%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.78-1.95 (m, 4H), 3.01-3.21 (m, 1H), 3.47 (ddd, J = 2.6, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 6.57 (dd, J= 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.8, 7.7, 7.7 Hz, 1H), 8.69-8.73 (m, 1H), 12.09 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

実施例 22

[0163] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-カルボキサミド (化合物IO)

実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(150 mg, 0.539 mmol)および6-メトキシニコチン酸(101 mg, 0.659 mmol)から、化合物IO (121 mg, 54%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 2.9, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 6.55

(dd, J= 1.7, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 0.6, 3.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 0.6, 2.6 Hz, 1H), 9.93 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 414.

実施例 23

[0164] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]キノリン-3-カルボキサミド（化合物IP）

実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(151 mg, 0.543 mmol)およびキノリン-3-カルボン酸(142 mg, 0.820 mmol)から、化合物IP（178 mg, 76%)を淡黄色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.52 (ddd, J = 2.9, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.06-4.10 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 0.7, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.87-7.95 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

実施例 24

[0165] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-5,6-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド（化合物IQ）

工程１　ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)、24巻、p. 351 (1987年)に記載の方法で得られる5,6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリル(502 mg, 3.79 mmol)を70%エタノール水(4.5 mL)に懸濁し、水酸化ナトリウム(444 mg, 11.1 mmol)を加えて、加熱還流下で3時間攪拌した。混合物を0℃に氷冷し、6 mol/L塩酸(1.9 mL)を加えた。減圧下濃縮して得られる残渣をクロロホルム-メタノールに懸濁した。無機塩をろ過で取り除き、得られたろ液を減圧下濃縮することにより5,6-ジメチルピリジン-3-カルボン酸(569 mg, 99%)を淡桃色粗固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δppm): 2.23 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H).

工程2　実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(151 mg, 0.550 mmol)および上記で得られた5,6-ジメチルピリジン-3-カルボン酸(166mg, 1.10 mmol)から、化合物IQ (112 mg, 49%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.51 (ddd, J= 2.9, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 4.04-4.09 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.86 (d, J= 2.0 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 412.

実施例 25

[0166] 5-エチル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物IR)

実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(151 mg, 0.543 mmol)および5-エチルニコチン酸(128 mg, 0.814 mmol)から、化合物IR (145 mg, 65%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.32 (t, J= 7.6 Hz, 3H), 1.83-2.01 (m, 4H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 2.9, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.01-4.11 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.80 (dd, J= 0.7, 3.6 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 10.24 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 412.

実施例 26

[0167] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物IS)

工程1　水素化ナトリウム(2.06 g, 51.5 mmol)をジエチルエーテル(40 mL)に懸濁し、-5℃でメタノール (2.1 mL, 51.8 mmol) をゆっくり加えた。続いて混合物にエタノール(6 mL)を加え、室温で5分間攪拌し、0℃に冷却した後、

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(4.61 mL, 49.9 mmol)およびギ酸エチル(4.11 mL, 51.1 mmol)の混合液をゆっくり加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、生成物を水(30 mL)で抽出した（水溶液A）。

[0168] 続いて、酢酸(1.5 mL)を水(3.5 mL)に溶解し、ピペリジン(2.6 mL)を加えて調製したピペリジン酢酸塩水溶液および2-シアノアセタミド(4.62 g, 54.9 mmol)を上記の水溶液Aに加え、混合物を加熱還流下で4時間攪拌した。混合物に酢酸(3.6 mL)を加え、0℃に冷却後、析出した固体をろ取することにより、2-オキソ-1,5,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(1.72 g, 20%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 2.89 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.59 (s, 1H). APCIMS m/z: $[M-H]^-$ 175.

工程2 工程1で得られる2-オキソ-1,5,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(2.50 g, 14.4 mmol)を塩化ホスホリル(20 mL)に溶解し、加熱還流下で4時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、0℃に冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にゆっくり加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製することにより、2-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(1.85 g, 66%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 3.07 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.75-4.76 (m, 2H), 7.63 (s, 1H).

工程3 工程2で得られる2-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(1.77 g, 9.09 mmol)をエタノール(30 mL)に溶解し、酢酸(9 mL)および亜鉛(2.60 g)を加えて加熱還流下で4時間攪拌した。混合物を室温まで放冷後、セライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られる残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られ

る残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製することにより、7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(1.06 g, 73%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm)：3.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H). APCIMS m/z：$[M+H]^+$ 161.

工程4　実施例24の工程1と同様の方法にして、上記で得られた7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(609 mg, 3.80 mmol)から、7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(318 mg, 47%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR ($DMSO-d_6$, δppm)：2.86 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.80 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.76(d, J = 1.7 Hz, 1H). ESIMS m/z：$[M-H]^-$ 178.

工程5　実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(152 mg, 0.546 mmol)および上記で得られる7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(432 mg, 2.00 mmol)から、化合物IS (178 mg, 74%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm)：1.80-2.01 (m, 4H), 3.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 2.8, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.03-4.14 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 6.50 (dd, J= 1.7, 3.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J= 0.6, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J= 0.6, 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.58 (s, 1H). ESIMS m/z：$[M+H]^+$ 440.

実施例 27

[0169] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物IT)

工程1　ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)、24巻、p. 351 (1987年)に記載の方法で得られる6,7-ジヒドロ-

5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル(901 mg, 6.25 mmol)を6 mol/L塩酸(9 mL)に懸濁し、加熱還流下で5時間攪拌した。混合物を0℃に氷冷し、析出した固体をろ取することにより、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (543 mg, 44%) を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δppm): 2.16 (tt, J= 7.4, 7.8 Hz, 2H), 3.02 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

工程2 実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(152 mg, 0.546 mmol)および上記で得られた6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸塩酸塩(165 mg, 0.827 mmol)から、化合物IT (134 mg, 58%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.78-2.01 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 2H), 3.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.11-3.25 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 3.0, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 0.7, 3.6 Hz, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.87-8.91 (m, 1H), 10.20 (brs, 1H). ESI MS m/z: $[M+H]^+$ 424.

実施例 28

[0170] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物IU)

実施例13と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(102 mg, 0.366 mmol)およびインドール-2-カルボン酸(350 mg, 2.17 mmol)から、化合物IU (97.5 mg, 63%)を淡褐色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 2.7, 11.5, 11.5 Hz, 2H), 4.01-4.11 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 0.9, 2.2 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.72

-7.77 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 9.21 (brs, 1H), 9.66 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 422.

実施例 29

[0171] 6-エチル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物IV）

実施例12で得られる化合物IE (90.0 mg, 0.220 mmol)をアルゴン雰囲気下でエタノール(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(10%-Pd/C;含水) (88.9 mg)を加え、次いで水素雰囲気下で、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：70)で精製し、エタノール-水から再結晶することにより、化合物IV (70.0mg, 77%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11-3.27 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 3.0, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.99-4.13 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 0.7, 3.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.13 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 412.

実施例 30

[0172] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-6-プロピルピリジン-3-カルボキサミド（化合物IW）

工程1 実施例12の工程1と同様にして、6-クロロニコチン酸メチル(862 mg, 6.48 mmol)およびアリルトリブチルすず(2.20 mL, 7.09 mmol)から、6-(1-プロペニル)ニコチン酸メチル(327 mg, 37%)を無色透明油状物として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.97 (dd, J= 1.7, 6.8 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.55 (dq, J = 1.7, 15.7 Hz, 1H), 6.92 (dq, J = 6.8, 15.7 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 9.11 (dd, J = 0.5, 2.2 Hz, 1H).

工程2　実施例12の工程2と同様にして、上記で得られる6-(1-プロペニル)ニコチン酸メチル(326 mg, 1.84 mmol)から、6-(1-プロペニル)ニコチン酸(251 mg, 84%)を乳白色結晶として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δppm):1.91 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 3H), 6.58 (dq, J = 1.8, 15.5 Hz, 1H), 6.91 (dq, J = 6.8, 15.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 0.5, 8.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 0.5, 2.2 Hz, 1H), 13.24 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 164.

工程3　実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(257 mg, 0.908 mmol)および上記で得られる6-(1-プロペニル)ニコチン酸(251 mg, 1.26 mmol)から、N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-6-(1-プロペニル)ピリジン-3-カルボキサミド(125 mg, 33%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.82-1.96 (m, 4H), 2.01 (dd, J = 1.4, 6.8 Hz, 3H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.52 (ddd, J = 3.0, 11.2, 11.2 Hz, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 6.54-6.62 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 6.8, 15.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.00 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 424.

工程4　実施例29と同様にして、上記で得られたN-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-6-(1-プロペニル)ピリジン-3-カルボキサミド(125 mg, 0.296 mmol)から、標記化合物IW (96.0 mg, 76%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.00 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.75-1.97 (m, 6H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 3.1, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.81 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.14 (s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

実施例 31

[0173] N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物IX）

工程1　実施例26の工程1と同様にして、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン(5.00 g, 43.0 mmol)から、2-オキソ-1,5,7,8-テトラヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(3.06 g, 37%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 13.4 (brs, 1H).

工程２　実施例26の工程2と同様にして、上記で得られた2-オキソ-1,5,7,8-テトラヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(2.78 g, 14.4 mmol)から、2-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(1.75 g, 58%)を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 3.01 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.71 (s, 1H).

工程3　実施例26の工程3と同様にして、上記で得られた2-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(1.75 g, 8.31 mmol)から、7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(804 mg, 55%)を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 3.04 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 7.68 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

工程4　実施例27の工程1と同様にして、上記で得られる7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(874 mg, 4.96 mmol)から、7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボン酸塩酸塩(901 mg, 78%)を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δppm): 3.01 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 8.27-8.36(m, 1H), 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H). ESIM

S m/z: $[M-H]^-$ 194.

工程5　実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(70.7 mg, 0.254 mmol)および上記で得られた7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボン酸塩酸塩(90.9 mg, 0.392 mmol)から、化合物IX (79.0 mg, 68%)を淡褐色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.81-2.01 (m, 4H), 3.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.51 (ddd, J = 2.9, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.03-4.10 (m, 2H), 6.53 (dd, J= 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J= 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J= 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 456.

実施例 32

[0174] 5-アセチル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド (化合物IY)

工程1　実施例12の工程2と同様にして、シンセシス(Synthesis)、5巻、p.400 (1986年)に記載の方法で得られる5-アセチル-6-メチルピリジン-3-カルボン酸エチル(561 mg, 2.71 mmol)から、5-アセチル-6-メチルピリジン-3-カルボン酸(462mg, 定量的)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δppm): 2.63 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

工程2　WO2005/063743に記載の2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(71.2 mg, 0.256 mmol)をDMF (0.5 mL)に溶解し、ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(PyBOP) (262 mg, 0.510 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA) (150μL, 0.860 mmol)および上記で得られた5-アセチル-6-メチルピリジン-3-カルボン酸(93.2 mg, 0.520 mmol)を加えた後、80℃で終夜攪拌した。混合物を室温まで放冷後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝50：50)で精製し、エタノール-水でリスラリーすることにより、化合物IY (87.4 mg, 77%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm)：1.81-2.01 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 2.9, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.03-4.10 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 0.6, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.6, 3.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.11 (d, J= 2.4 Hz, 1H). ESIMS m/z：$[M+H]^+$ 440.

実施例 33

[0175] 5-エチル-N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物IZ）

実施例12の工程3と同様にして、WO2005/063743に記載の方法で得られる2-アミノ-4-(3-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(151 mg, 0.541 mmol)および5-エチルニコチン酸(249 mg, 1.64 mmol)から、化合物IZ (177 mg, 79%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm)：1.34 (t, J= 7.6 Hz, 3H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 2.8, 11.4, 11.4 Hz, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 0.7, 1.5 Hz, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 9.02-9.05 (m, 1H). ESIMS m/z：$[M+H]^+$ 412.

実施例 34

[0176] N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物IAA）

実施例12の工程3と同様にして、2-アミノ-4-(3-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン(120 mg, 0.432 mmol)および6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸塩酸塩(172 mg, 0.870 mmol)

から、化合物IAA (71.1 mg, 39%)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δppm): 1.80-2.01 (m, 4H), 2.18-2.30 (m, 2H), 3.03-3.20 (m, 5H), 3.52 (ddd, J = 2.9, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 0.6, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.68-8.70 (m, 1H), 8.95-8.97 (m, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 424.

[0177] 参考例１

化合物（IA）～(ID)は、WO2005/063743に記載の方法に従って得た。

産業上の利用可能性

[0178] 本発明は、例えば運動障害（具体的には、例えば錐体外路症候群、L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法における副作用など）の治療および／または予防、あるいはパーキンソン病の治療および／または予防に利用することができる。

符号の説明

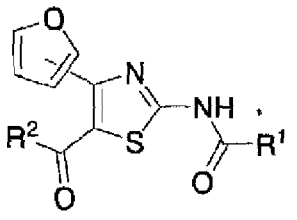
[0179] ○ 溶媒とL-ドーパの組み合わせ

● 化合物（IC）とL-ドーパの組み合わせ

請求の範囲

[請求項1] 一般式（I）

[化26]



(I)

（式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する運動障害の治療および／または予防剤。

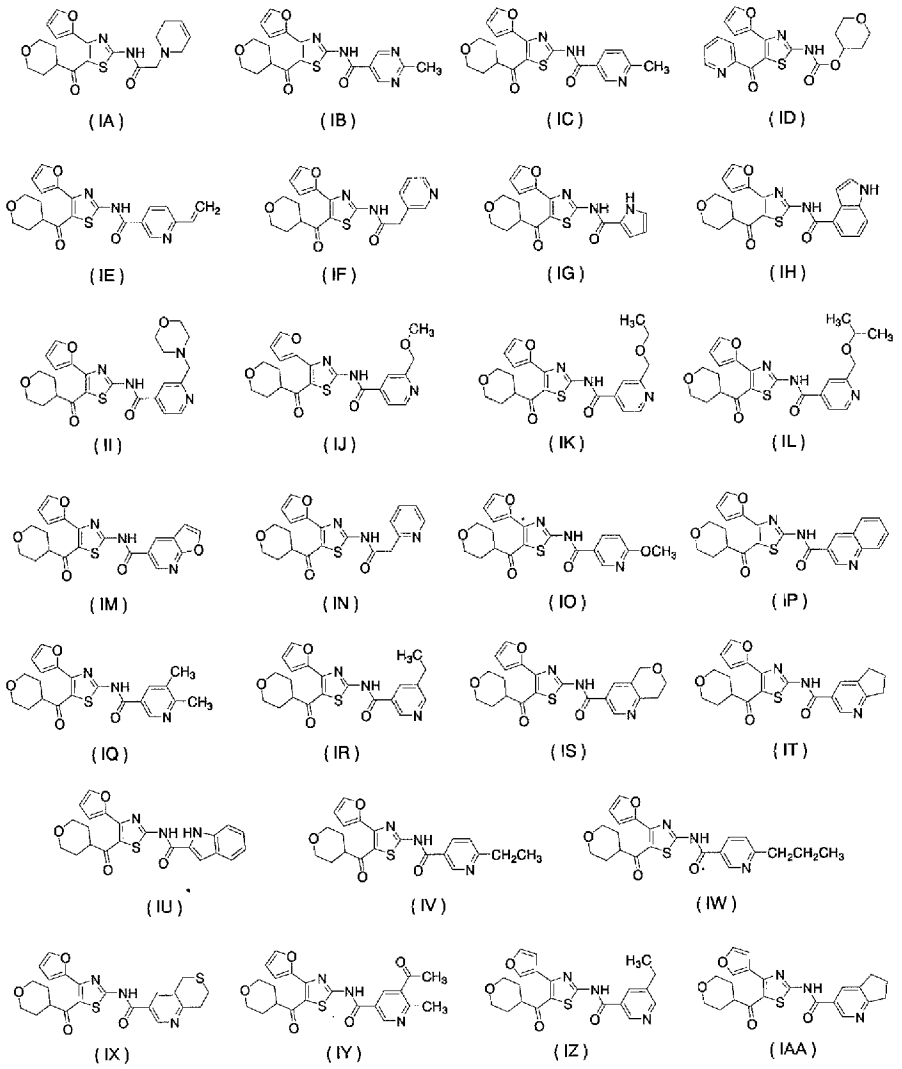
[請求項2] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項1記載の剤。

[請求項3] R^2が、ピリジルである請求項1または2記載の剤。

[請求項4] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項1または2記載の剤。

[請求項5] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である請求項1記載の剤。

[化27]



[請求項6] 運動障害が錐体外路症候群である請求項1～5のいずれかに記載の剤。

[請求項7] 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは遅発性ジスキネジアである請求項1～5のいずれかに記載の剤。

[請求項8] 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である請求項1～5のいずれかに記載の剤。

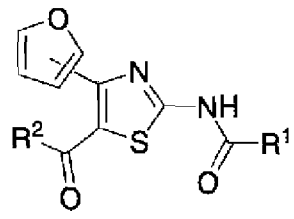
[請求項9] 副作用が運動合併症である請求項8記載の剤。

[請求項10] 運動合併症がウェアリング・オフ現象である請求項9記載の剤。

[請求項11] 運動合併症がオン・オフ変動である請求項9記載の剤。

[請求項12] (a) 一般式 (I)

[化28]



(I)

(式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す)

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩ならびに (b) L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを含有する医薬組成物。

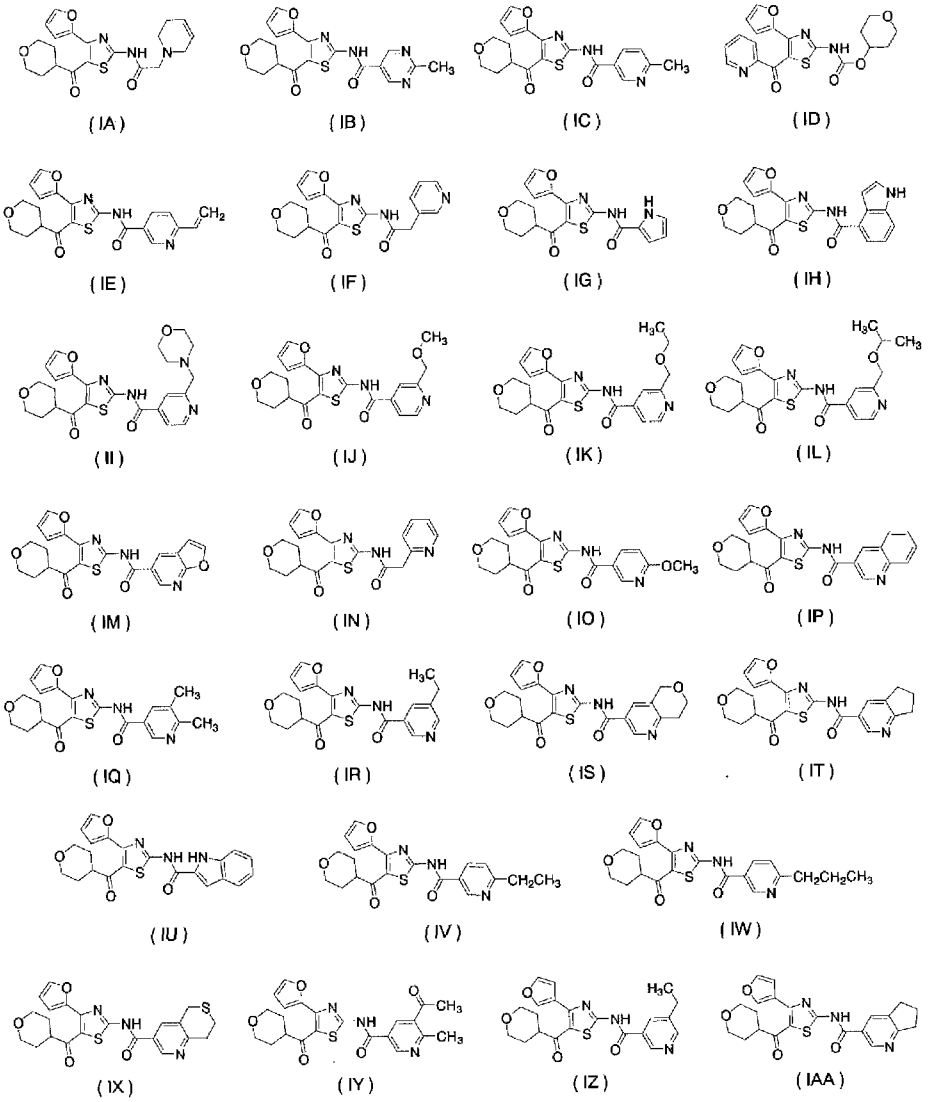
[請求項13] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項12記載の医薬組成物。

[請求項14] R^2が、ピリジルである請求項12または13記載の医薬組成物。

[請求項15] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項12または13記載の医薬組成物。

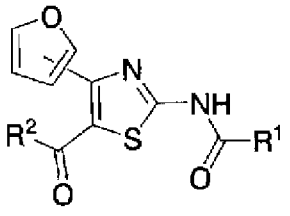
[請求項16] 一般式 (I) で表されるチアゾール誘導体が、下記式 (IA) ～ (IAA) のいずれかで表される化合物である請求項12記載の医薬組成物。

[化29]



[請求項17] (a) 一般式 (I)

[化30]



(I)

(式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキ

シを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストとを組み合わせて含有するパーキンソン病の治療および／または予防剤。

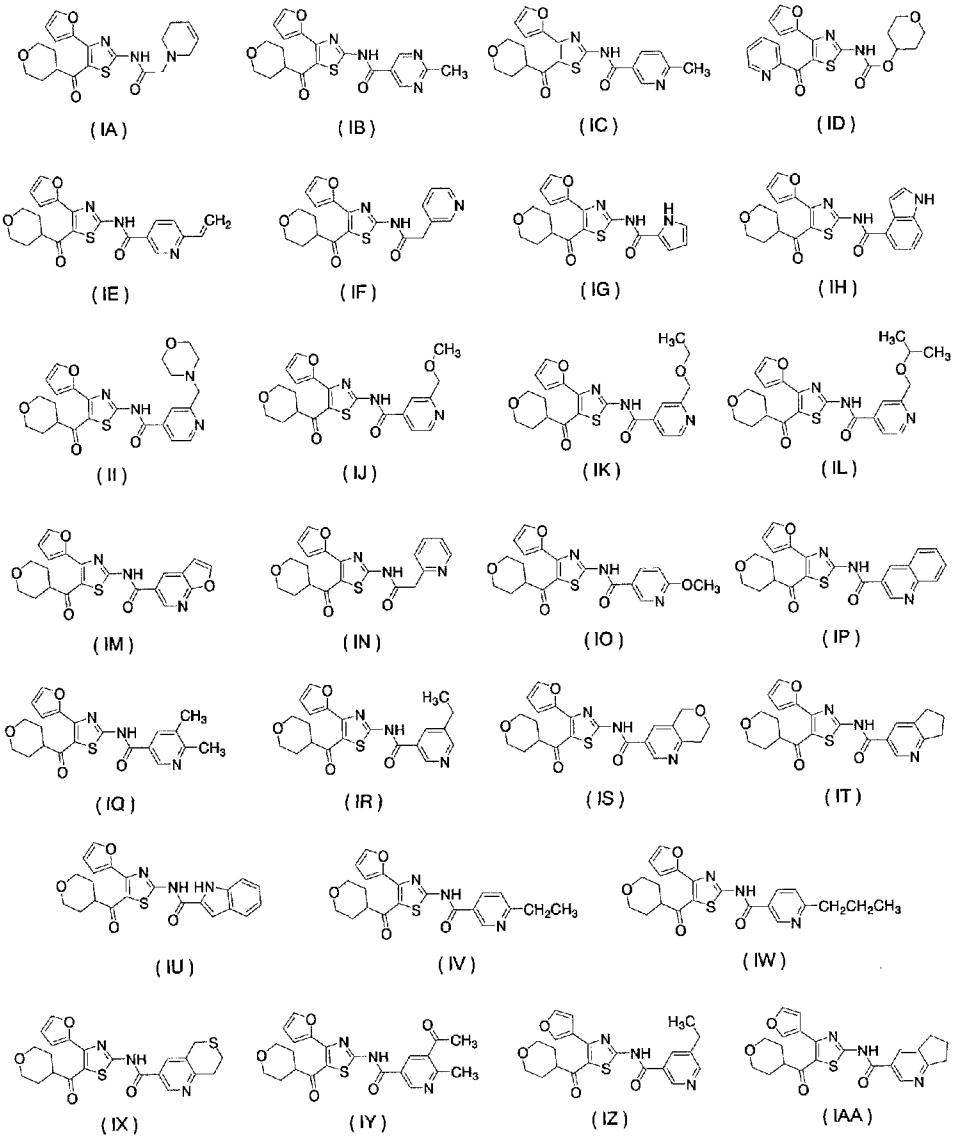
[請求項18] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項17記載の剤。

[請求項19] R^2が、ピリジルである請求項17または18記載の剤。

[請求項20] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項17または18記載の剤。

[請求項21] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である請求項17記載の剤。

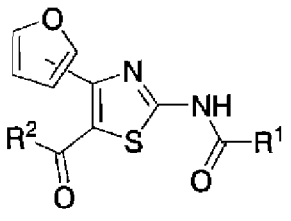
[化31]



[請求項22] (a)と(b)を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための請求項17～21のいずれかに記載の剤。

[請求項23] (a)一般式(I)

[化32]



(I)

（式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第1成分と（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストを含有する第2成分とを含有するキット。

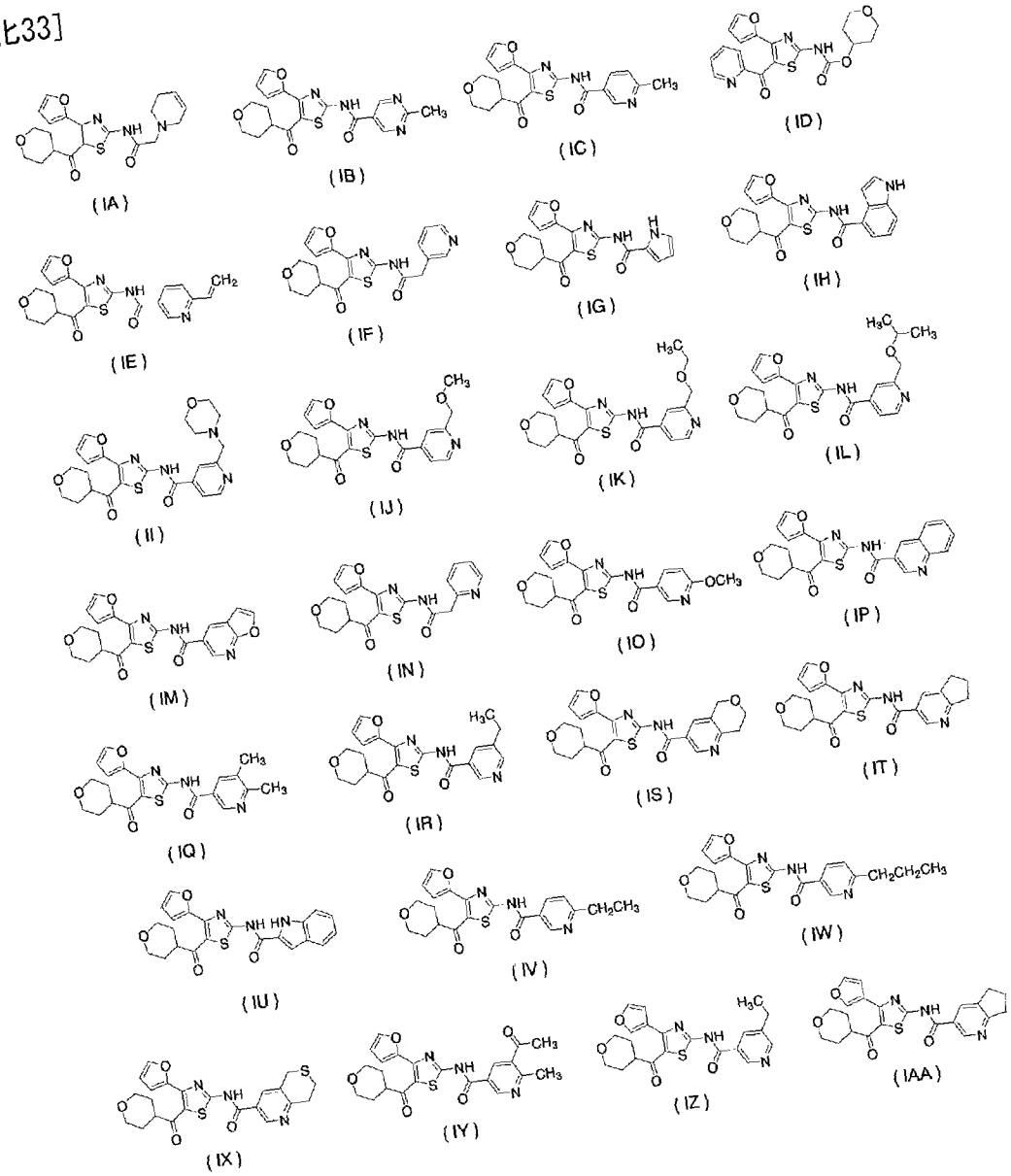
[請求項24] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項23記載のキット。

[請求項25] R^2が、ピリジルである請求項23または24記載のキット。

[請求項26] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項23または24記載のキット。

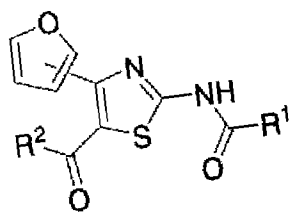
[請求項27] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である請求項23記載のキット。

[化33]



[請求項28] 一般式（I）

[化34]



(I)

（式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素

環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む運動障害の治療および／または予防方法。

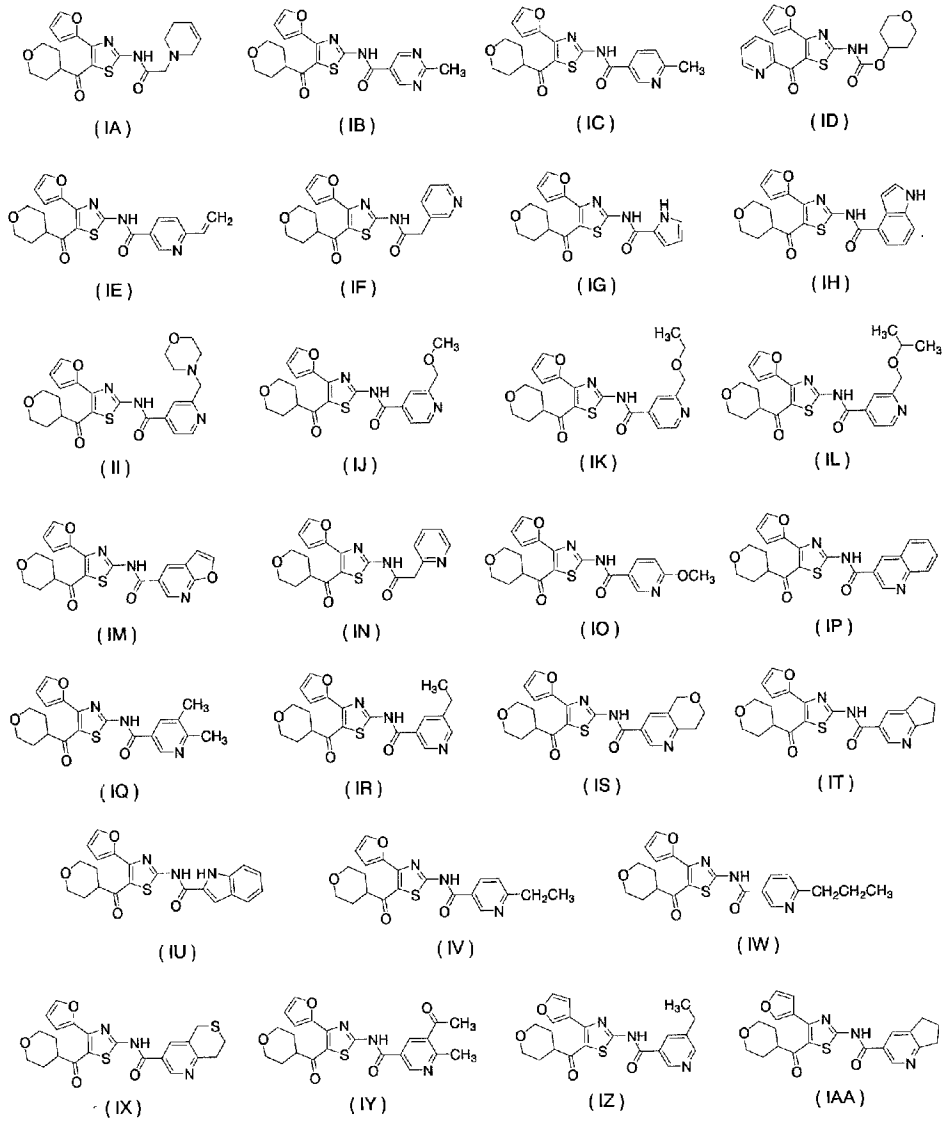
[請求項29] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項28記載の方法。

[請求項30] R^2が、ピリジルである請求項28または29記載の方法。

[請求項31] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項28または29記載の方法。

[請求項32] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である請求項28記載の方法。

[化35]



[請求項33] 運動障害が錐体外路症候群である請求項28～32のいずれかに記載の方法。

[請求項34] 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは遅発性ジスキネジアである請求項28～32のいずれかに記載の方法。

[請求項35] 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である請求項28～32のいずれかに記載の方法。

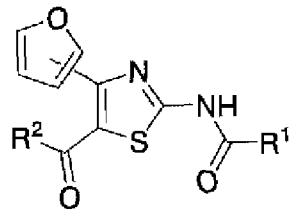
[請求項36] 副作用が運動合併症である請求項35記載の方法。

[請求項37] 運動合併症がウェアリング・オフ現象である請求項36記載の方法。

[請求項38] 運動合併症がオン・オフ変動である請求項36記載の方法。

[請求項39] (a) 一般式 (I)

[化36]



(I)

(式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す)

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量と (b) L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストの有効量を、同時にまたは時間を置いて別々に投与することを含むパーキンソン病の治療および／または予防方法。

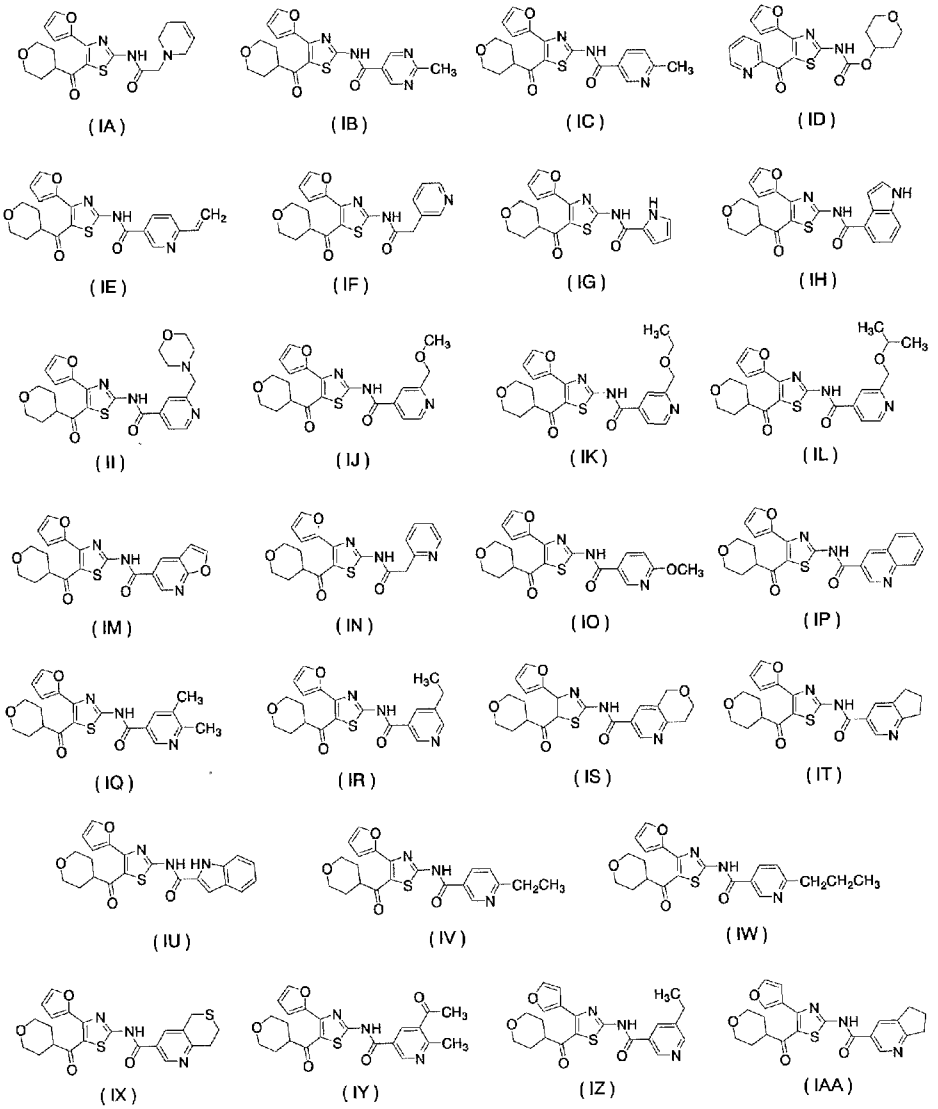
[請求項40] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項39記載の方法。

[請求項41] R^2が、ピリジルである請求項39または40記載の方法。

[請求項42] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項39または40記載の方法。

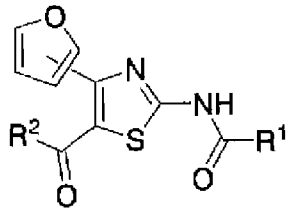
[請求項43] 一般式 (I) で表されるチアゾール誘導体が、下記式 (IA) ～ (IAA) のいずれかで表される化合物である請求項39記載の方法。

[化37]



[請求項44] 運動障害の治療および／または予防に使用するための一般式（I）

[化38]



(I)

（式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキ

シを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

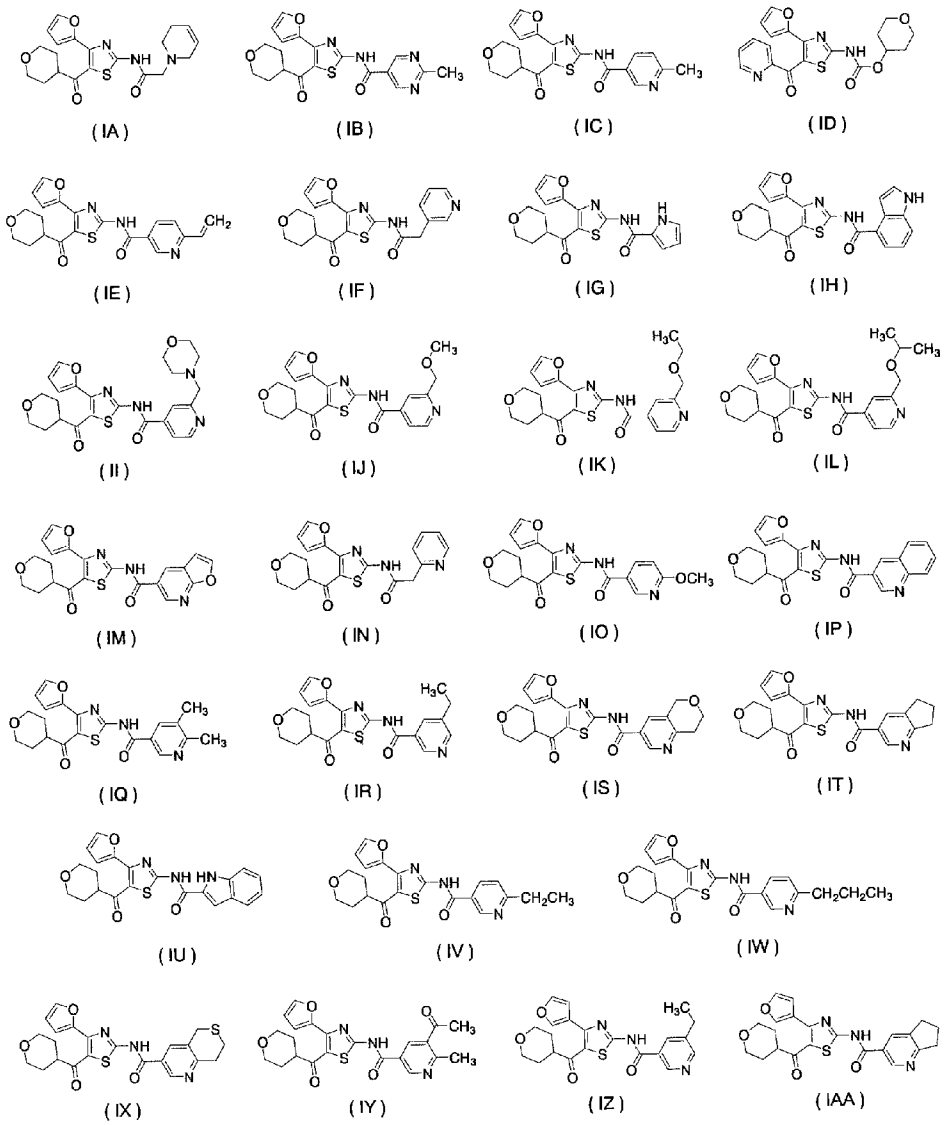
[請求項45] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項44記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項46] R^2が、ピリジルである請求項44または45記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項47] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項44または45記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項48] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である請求項44記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[化39]



[請求項49] 運動障害が錐体外路症候群である請求項44～48のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項50] 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは遅発性ジスキネジアである請求項44～48のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項51] 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である請求項44～48のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項52] 副作用が運動合併症である請求項51記載のチアゾール誘導体または

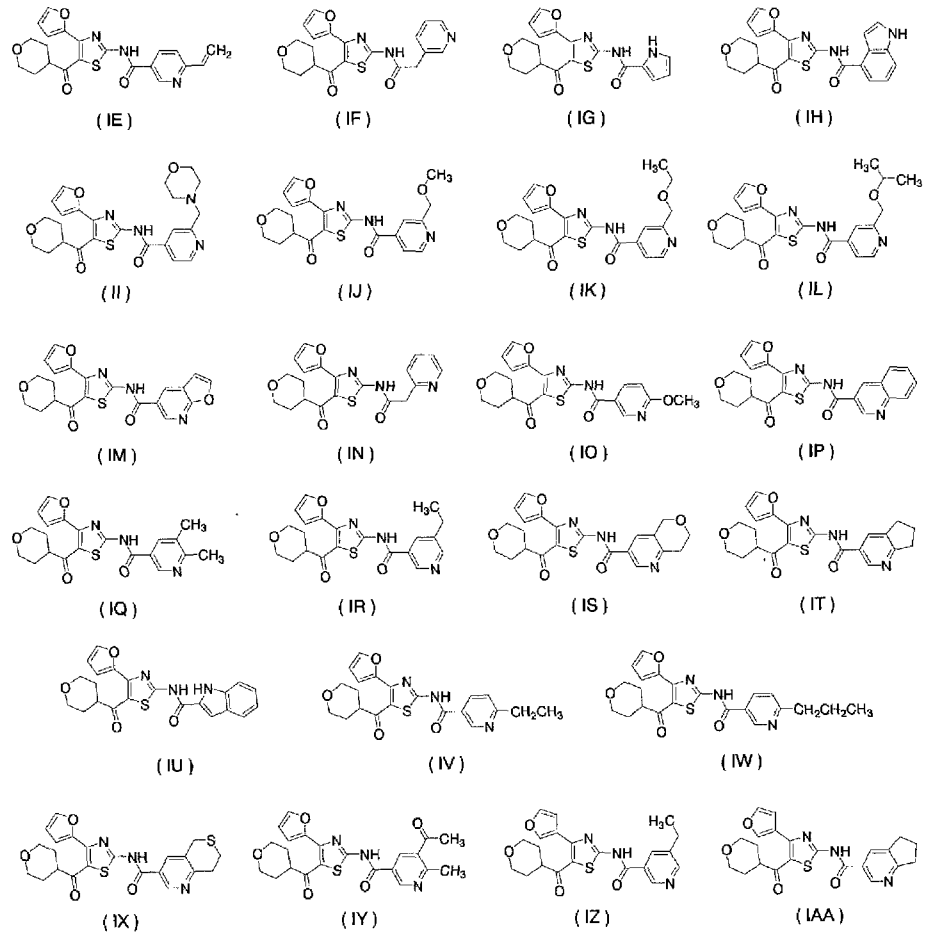
その薬学的に許容される塩。

[請求項53] 運動合併症がウェアリング・オフ現象である請求項52記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項54] 運動合併症がオン・オフ変動である請求項52記載のチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項55] 下記式（IE）～（IAA）のいずれかで表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

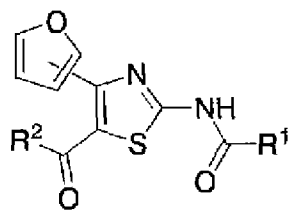
[化40]



[請求項56] パーキンソン病の治療および／または予防に使用するための

（a）一般式（I）

[化41]



(I)

（式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩ならびに（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストの組み合わせ。

[請求項57] 使用が（a）と（b）を同時にまたは時間を置いて別々に投与する使用である請求項56記載の組み合わせ。

[請求項58] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項56または57記載の組み合わせ。

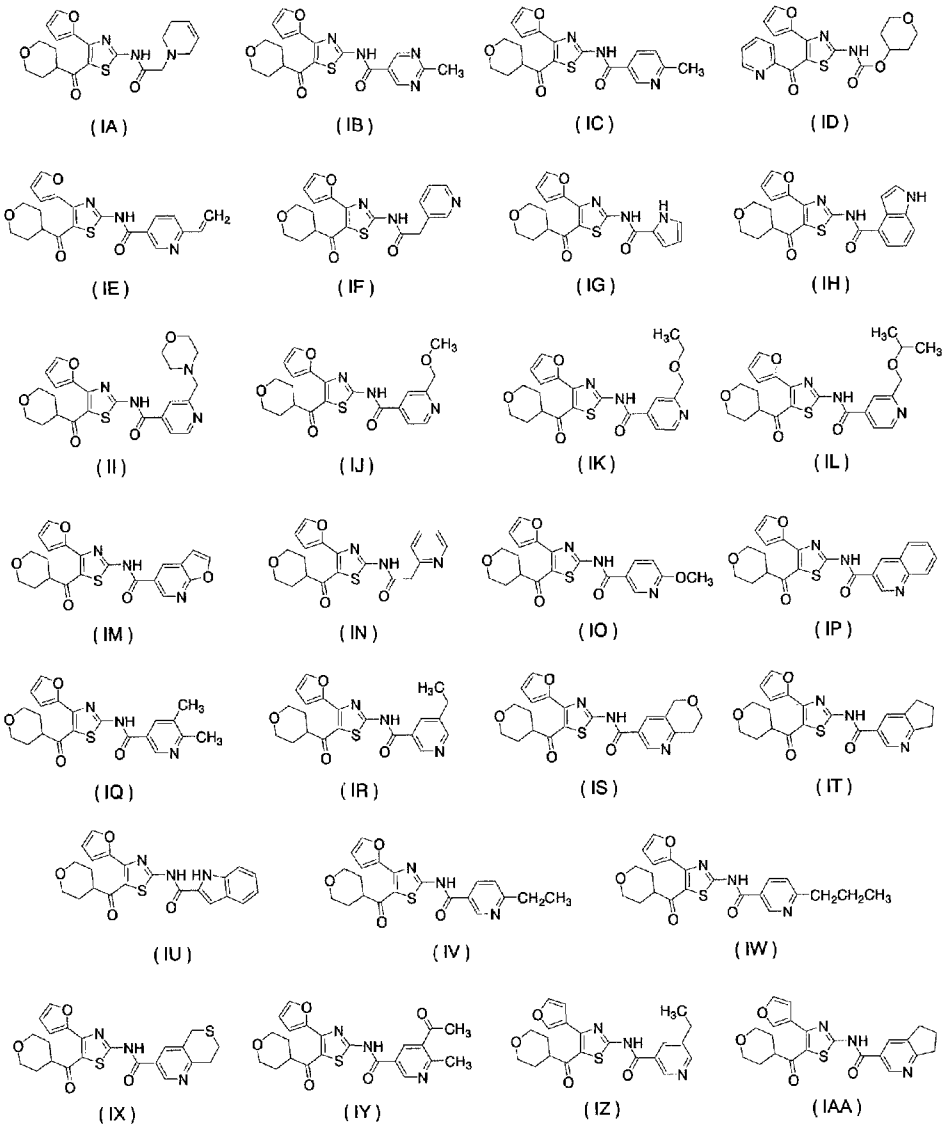
[請求項59] R^2が、ピリジルである請求項56～58のいずれかに記載の組み合わせ。

[請求項60] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項56～58のいずれかに記載の組み合わせ。

[請求項61] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA

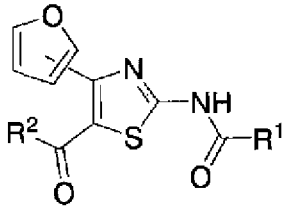
）のいずれかで表される化合物である請求項56または57記載の組み合わせ。

[化42]



[請求項62] 運動障害の治療および／または予防剤の製造のための一般式（I）

[化43]



(I)

（式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。

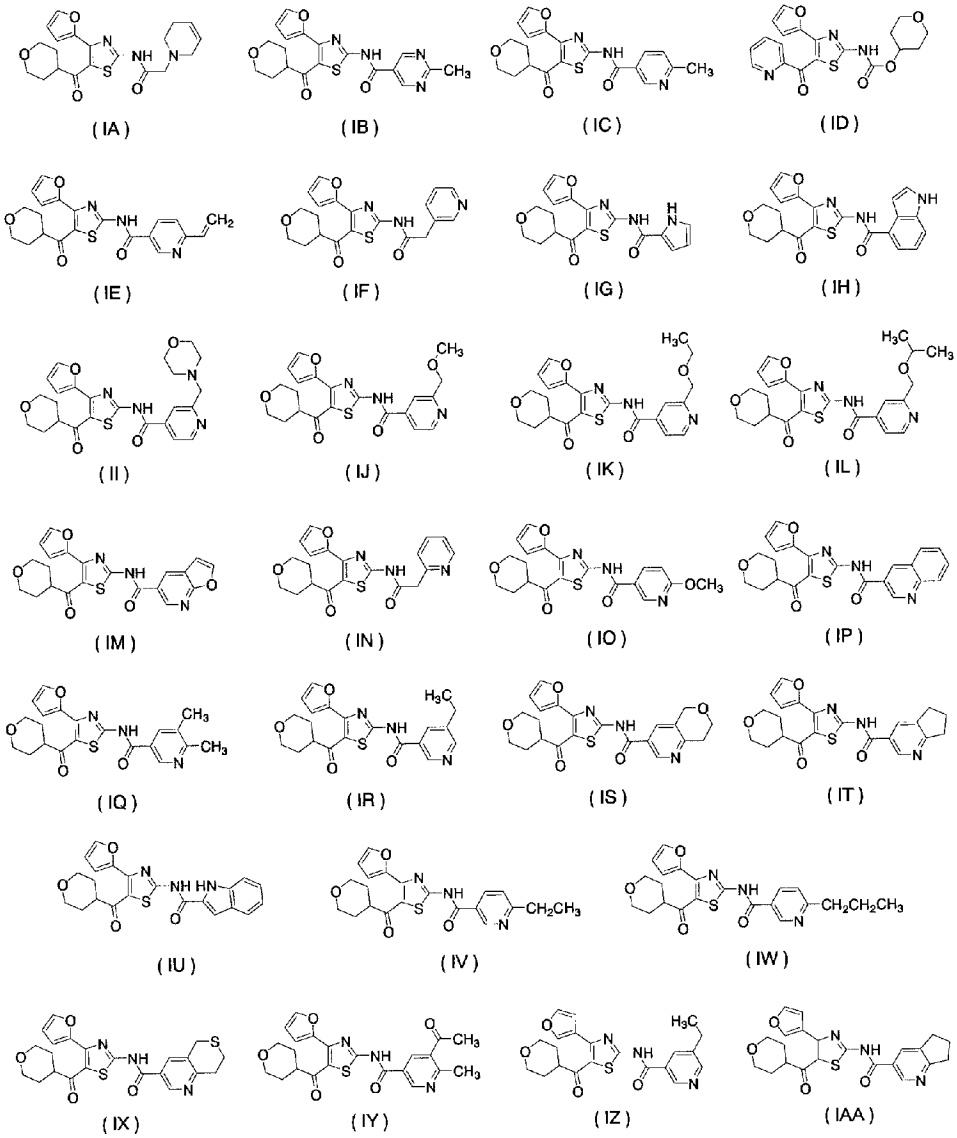
[請求項63] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項62記載の使用。

[請求項64] R^2が、ピリジルである請求項62または63記載の使用。

[請求項65] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項62または63記載の使用。

[請求項66] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である請求項62記載の使用。

[化44]



[請求項67] 運動障害が錐体外路症候群である請求項62～66のいずれかに記載の使用。

[請求項68] 運動障害が運動緩慢、歩行障害、ジストニア、ジスキネジアまたは遅発性ジスキネジアである請求項62～66のいずれかに記載の使用。

[請求項69] 運動障害がL-ドーパおよび／またはドパミンアゴニスト療法の副作用である請求項62～66のいずれかに記載の使用。

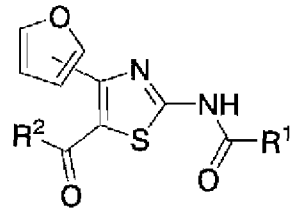
[請求項70] 副作用が運動合併症である請求項69記載の使用。

[請求項71] 運動合併症がウェアリング・オフ現象である請求項70記載の使用。

[請求項72] 運動合併症がオン・オフ変動である請求項70記載の使用。

[請求項73] パーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための（a）一般式（I）

[化45]



(I)

（式中、R^1は、アリール、アラルキル、芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキルまたはテトラヒドロピラニルオキシを表すか、またはこれらの基に、ハロゲン；低級アルコキシまたはモルホリノで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルカノイル；およびビニルからなる群から選ばれる1～3個の置換基が置換した基を表し、R^2はピリジルまたはテトラヒドロピラニルを表す）

で表されるチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩ならびに（b）L-ドーパおよび／またはドパミンアゴニストの使用。

[請求項74] パーキンソン病の治療および／または予防剤が（a）および（b）を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための治療および／または予防剤である請求項73記載の使用。

[請求項75] R^1がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピリジルメチルまたはテトラヒドロピラニルオキシであるか、またはこれらの基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる1～3個の置換基が置換した基であり、R^2がピリジルまたはテトラヒドロピラニルである請求項73または74記載の使用。

[請求項76] R^2が、ピリジルである請求項73～75のいずれかに記載の使用。

[請求項77] R^2が、テトラヒドロピラニルである請求項73～75のいずれかに記載の使用。

[請求項78] 一般式（I）で表されるチアゾール誘導体が、下記式（IA）～（IAA）のいずれかで表される化合物である請求項73または74記載の使用。

[化46]

