

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 2 月 12 日 (12.02.2004)

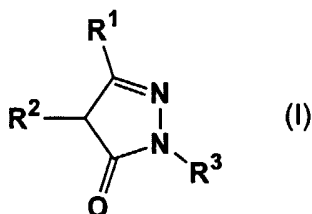
PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 2004/013107 A1**

- (51) 国際特許分類: **C07D 231/20, A61K**  
31/4152, A61P 25/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009914
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 5 日 (05.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
60/401,146 2002 年 8 月 5 日 (05.08.2002) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区 平野町 2 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): 渡辺 俊明 (WATANABE, Toshiaki) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都 中央区 京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUGS FOR PREVENTING AND/OR TREATING SPINAL INJURY

(54) 発明の名称: 脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬



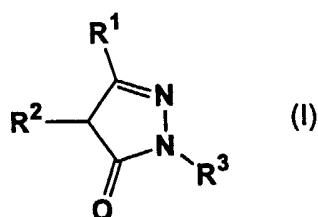
(57) Abstract: It is intended to provide drugs useful in preventing and/or treating disorders caused by spinal injury. Namely, a drug for preventing and/or treating disorders caused by spinal injury which contains, as the active ingredient, a pyrazolone derivative represented by the following general formula (I), its physiologically acceptable salt or a hydrate or a solvate thereof: (I) wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, aryl, alkyl or alkoxyalkyl; R<sup>2</sup> represents hydrogen, aryloxy, arylmercapto, alkyl or hydroxyalkyl; or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may together form alkylene; R<sup>3</sup> represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, benzyl, naphthyl, phenyl or phenyl having 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylmercapto, alkylamino, dialkylamino, halogeno, trifluoromethyl, carboxyl, cyano, hydroxy, nitro, amino and acetoamido.

[ 続 葉 有 ]



(57) 要約:

本発明の目的は、脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することである。本発明によれば、下記式 (I) :



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、アルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、アルキル基又はヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同してアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルメルカプト基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

## 明細書

## 脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬

## 技術分野

本発明は、ピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬、並びに脊髄神経保護剤に関する。

## 背景技術

脊髄は細長い円柱状の神経索で、その上部は大孔のところで延髄に連続し、下部は上位腰椎で終わる。脊髄は中心から外側へ向かって中心管、H字形の灰白質、及び白質の3つの層から構成される。灰白質には前柱、側柱、後柱があり、前柱には運動性の神経細胞が集まり、前根を経て神経線維を骨格筋に送り、後柱には後根を経て知覚神経線維が入る。従って、脊髄は運動、感覚、反射、自律などを支配する重要な役割を担っている。

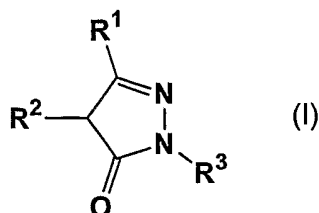
交通事故、転落事故による外傷（骨折、脱臼、捻挫等）、脊椎変形などの脊椎疾患、腫瘍、炎症、血管障害などの種々の原因で脊髄が損傷されると、損傷部を通過する刺激伝導に障害が起き、四肢の運動麻痺や失行などの運動障害や知覚麻痺をはじめ、尿路、性器、気道、自立神経、代謝にも障害をきたす。

脊髄損傷の発生・進行機序としては、まず脊椎やその周辺神経への直接的な物理的圧迫や傷害によって脊髄に損傷部位が生じ、その部位において白血球などの蓄積による炎症、血管のれん縮や閉塞などによる血流障害が起こって虚血状態となり、虚血性病変（壊死）が進行拡大していく。

脊髄損傷の治療方法としては、まず骨傷の整復固定によって脊髄保護をはかり、その後二次障害の改善のための内科的治療が施されるのが一般的である。内科的治療としては受傷急性期、具体的には脊髄損傷後8時間以内にステロイド剤を大量投与することによって運動・感覚機能の維持を図る療法が知られているが、ス

テロイド剤の大量投与は副作用も多く患者への負担も大きい。従って、脊髓損傷において安全にかつ効果的に利用できる薬剤が切望されている。

一方、下記式 (I) :



(式中、 $R^1$ は水素原子、アリール、炭素数1～5のアルキル又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキルを表し、 $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数1～5のアルキル又は1～3のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレンを表し、 $R^3$ は水素原子、炭素数1～5のアルキル、炭素数5～7のシクロアルキル、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数1～3のアルキルメルカプト、炭素数1～4のアルキルアミノ、総炭素数2～8のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニルを表す。) で表されるピラゾロン誘導体については、医薬の用途として、脳機能正常化作用 (特公平5-31523号公報)、過酸化脂質生成抑制作用 (特公平5-35128号公報、例1の化合物)、抗潰瘍作用 (特開平3-215425号公報)、及び血糖上昇抑制作用 (特開平3-215426号公報) 等が知られている。

また、上記式 (I) の化合物のうち、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを有効成分とする製剤は、2001年6月以来、脳保護剤 (一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」: 三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売) として上市されている。この「エダラボン」は、活性酸素に対して高い反応

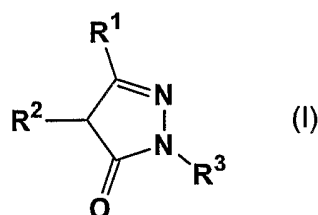
性を有することが報告される (Kawai, H., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 281(2), 921, 1997; Wu, TW. et al., Life Sci, 67(19), 2387, 2000)。このように、エダラボンは活性酸素をはじめとする種々のフリーラジカルを消去することで、細胞障害などを防ぐ働きをするフリーラジカルスカベンジャーである。これまでネコ脊髄損傷モデルでメチルプレドニゾロンの有効性を示す知見はあるが (E.D.Meams, et al., J.Neurosurg., 55, 200, 1981)、エダラボンが脊髄損傷に対して有効であるか否かの検討については従来全く報告がない。

## 発明の開示

本発明の課題は、脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療に有用な医薬、並びに脊髄神経保護剤を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決すべく種々の検討を行った結果、式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、物理的圧迫により脊髄損傷をもたらしたモデル動物において下肢の運動障害を有意に改善することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

即ち、本発明によれば、下記式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3

～5のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。）

本発明の好ましい態様によれば、式（I）で示されるピラゾロン誘導体が3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物である上記医薬が提供される。

好ましくは、脊髄損傷は圧迫性脊髄損傷である。

好ましくは、脊髄損傷による障害は、運動障害、運動麻痺、感覚障害、半身不随、反射喪失、及び自律神経障害から成る群から選ばれる障害である。

本発明の別の局面によれば、式（I）で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む脊髄損傷に対する脊髄神経細胞保護剤が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、式（I）で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、式（I）で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、脊髄損傷に対して脊髄神経細胞を保護する方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、上記の医薬または脊髄神経細胞保護剤の製

造のための式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

#### 図面の簡単な説明

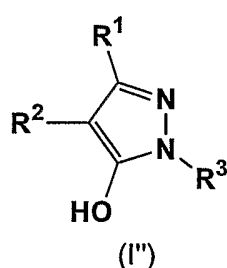
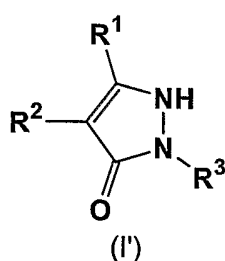
図 1 は、脊髄損傷による神経症状を経時的に判定した結果(平均)を示す。

図 2 は、脊髄損傷による神経症状を経時的に判定した結果(個別)を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬、並びに脊髄神経細胞保護剤(以下、これらを総称して本発明の医薬という)は、本明細書に定義する式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含む。

本発明で用いる式 (I) で示される化合物は、互変異性により、以下の式 (I') 又は (I'') で示される構造をもとりうる。本明細書の式 (I) には、便宜上、互変異性体のうちの 1 つを示したが、当業者には下記の互変異性体の存在は自明である。本発明の医薬の有効成分としては、下記の式 (I') 又は (I'') で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を用いてもよい。



式 (I) において、R<sup>1</sup> の定義におけるアリール基は単環性又は多環性アリール基のいずれでもよい。例えば、フェニル基、ナフチル基などのほか、メチル基、ブチル基などのアルキル基、メトキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基、塩素原子などのハロゲン原子、又は水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙

げられる。アリール部分を有する他の置換基（アリールオキシ基など）におけるアリール部分についても同様である。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の定義における炭素数1～5のアルキル基は直鎖状、分枝鎖状のいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。アルキル部分を有する他の置換基（アルコキシカルボニルアルキル基）におけるアルキル部分についても同様である。

$R^1$ の定義における総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

$R^2$ の定義におけるアリールオキシ基としては、p-メチルフェノキシ基、p-メトキシフェノキシ基、p-クロロフェノキシ基、p-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールメルカプト基としては、フェニルメルカプト基、p-メチルフェニルメルカプト基、p-メトキシフェニルメルカプト基、p-クロロフェニルメルカプト基、p-ヒドロキシフェニルメルカプト基等が挙げられる。

$R^2$ 及び $R^3$ の定義における炭素数1～3のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。 $R^3$ の定義における炭素数5～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

$R^3$ の定義において、フェニル基の置換基における炭素数1～5のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数1～3のアルキルメルカプト基としては、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、プロピルメルカプト基等が挙げられ、炭素数1～4のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチル

アミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数2~8のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

本発明の医薬の有効成分として好適に用いられる化合物(I)として、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-エトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

3-メチル-1-(4-プロポキシフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

- 1- (4-クロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ブロモフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-フルオロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (3-メチルメルカプトフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-メチルメルカプトフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 4- (3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル) 安息香酸 ;
- 1- (4-エトキシカルボニルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ニトロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-エチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-フェニル-3-プロピル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1, 3-ジフェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-フェニル-1- (p-トリル) - 2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-メトキシフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-クロロフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3, 4-ジメチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 4-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 4- (2-ヒドロキシエチル) - 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-メチル-4-フェノキシ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-メチル-4-フェニルメルカプト-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;

3, 3', 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-オン;

3-(エトキシカルボニルメチル)-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;

3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1, 3-ジメチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-エチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-ブチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(2-ヒドロキエチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-ベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-( $\alpha$ -ナフチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン;

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1-(3, 4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン;

1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;  
 1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 -  
 オン ;

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;  
 1 - (4 - メチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;  
 1 - (4 - エチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;  
 1 - (4 - ブチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;  
 1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;

1 - (アセトアミドフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 及  
 び

1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン

本発明の医薬の有効成分としては、式 (I) で表される遊離形態の化合物のほか、生理学的に許容される塩を用いてもよい。生理学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素塩、リン酸等の鉱酸との塩 ; メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩 ; ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩 ; マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩 ; アンモニア、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、N, N - ビス (ヒドロキシエチル) ピペラジン、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール、エタノールアミン、N - メチルグルタミン、L - グルタミン等のアミンとの塩が挙げられる。また、グリシンなどのアミノ酸との塩を用いてもよい。

本発明の医薬の有効成分としては、上記式 (I) で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の水和物、又は上記式 (I) で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の溶媒和物を用いてもよい。溶媒和物を形成する有機溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、エー

テル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどを例示することができる。また、上記式（I）で表される化合物は、置換基の種類により1以上の不斉炭素を有する場合があります、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

式（I）で表される化合物はいずれも公知の化合物であり、特公平5-31523号公報などに記載された方法により当業者が容易に合成できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、通常は、有効成分である式（I）で示される化合物の重量として一般に経口投与の場合には一日あたり0.1～1000mg/kg体重、好ましくは一日あたり0.5～50mg/kg体重、であり、非経口投与の場合には一日あたり0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.1～10mg/kg体重である。上記投与量は1日1回又は2～3回に分けて投与するのが好ましく、年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

本発明の医薬としては、上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と薬理学的及び製剤学的に許容される添加物を含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

経口投与に適する医薬組成物には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、

ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。

注射あるいは点滴用に適する医薬組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の添加物を用いることができる。

本発明の医薬の形態は特に限定されず、当業者に利用可能な種々の形態をとることができる。経口投与に適する医薬として、例えば、固体の製剤用添加物を用いて錠剤、散剤、顆粒剤硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、又はトローチ剤などを調製することができ、液状の製剤用添加物を用いてシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤などを調製することができる。また、非経口投与に適する医薬として、注射剤、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを調製することができる。なお、上記の式（I）の化合物を有効成分とする脳保護剤（点滴剤）が、すでに臨床において使用されているので（一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売）、本発明の医薬において上記市販製剤をそのまま用いることができる。

本発明の医薬は、脊髄損傷による障害に有効である。すなわち、本発明の医薬は、脊髄損傷による障害を防止する予防剤としての作用、及び／又は脊髄損傷による障害を正常な状態に回復させる治療剤としての作用を有している。

本明細書において「脊髄損傷」とは、脊髄実質に出血、浮腫などの挫滅や圧迫病変が認められ、その結果損傷部を通過する刺激伝導に障害が起き、運動障害や感覚障害をもたらす病態をいう。

脊髄損傷には多くの原因が存在するが、脊髄の外部からの圧迫の有無により圧迫性脊髄損傷と非圧迫性脊髄損傷に大きく分けることができる。本明細書における「脊髄損傷」とは圧迫性脊髄損傷と非圧迫性損傷の両方を含み、損傷を起こす

原因により限定はされない。

また、「脊髄損傷」の原因となる疾患は、虚血性疾患であっても虚血性疾患でなくともよいが、虚血性疾患でないことがより好ましい。

本明細書において「脊髄損傷による障害」とは、運動障害、運動麻痺、感覚障害、半身不随、反射喪失、及び自律神経障害などが挙げられる。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。例えば、上記各障害の治療に先立って予防的に本発明の医薬を経口投与しておくことができ、注射若しくは点滴などの非経口的投与によって手術中又はその前後に予防的に投与することもできる。特に脊髄損傷を被った直後や外科的手術直後から投与するのが最も効果的である。また、上記各障害の患者に対しては、症状の悪化の防止ないしは症状の軽減などを目的として、静脈内、動脈内に注射により投与することもできる。

## 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例により限定されるものではない。

合成例：3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン（以下、エダラボンと称す）の合成

エタノール50ml中にアセト酢酸エチル13.0g及びフェニルヒドラジン10.8gを加え、3時間還流攪拌した。反応液を放冷後、析出した結晶をろ取り、エタノールより再結晶して、表題の化合物11.3gを無色結晶として得た。

収率 67%

融点 127.5～128.5℃

実施例1：

### (1) 実験方法

#### ①圧迫性脊髄損傷モデルの作成

ネコ（オス、体重3.0～3.5kg）にペントバルビタールナトリウム30mg/kgを腹

腔内投与して麻酔した。背部を切開して脊髄をT 1 3 – L 1 – L 2 間で露出し、L 1 の骨組織を切除後、髄質周辺の脂肪、靱帯片を吸引除去した。スクシニルコリン 1mg/kg を腹腔内投与して不動化し、髄質と腹側骨の間にプレートを挿入し、圧迫損傷施行に備えた。180 g の錘を脊髄上に 5 分間のせて圧迫し、脊髄損傷を与えた。錘を解除しプレートを外したあと直ちに薬物投与群にはエダラボン (3mg/kg) を静脈内投与し術創を縫合した。また、コントロール群は錘を解除後、薬物を投与することなくそのまま術創を縫合した。

## ②術後のケア

術後 2 日間実験動物をインキュベータ内にいれて管理した。アンピシリン 1mg を 1 日 2 回 5 日間皮下投与した。膀胱炎の疑いがある（血尿が認められる）ものについてはセファレキシン 100mg を 1 日 2 回 5 日間術後投与した。また、全例に対して 2 週間にわたり排便を介助し、排便障害にはミネラルオイル 3ml を 1 日 1 回術後投与した。

## ③神経症状の判定

下記表 1 に示す Anderson らの方法 (J. Neurosurg., 55, p. 200-208, 1981) に従い採点した。観察は術後 1 週目より週 1 回 6 週にわたって行った。

表 1.

(神経症状判定基準)

| 項目  | 点数 | 内容                  |
|-----|----|---------------------|
| 歩行能 | 0  | 後肢が完全に麻痺、まったく歩行不可能  |
|     | 1  | 歩行可能だが、よく転倒する       |
|     | 2  | 歩行中転倒しないが後肢の協調運動が欠如 |
|     | 3  | 後肢の協調運動は回復、著しい後屈姿勢  |
|     | 4  | 正常                  |
| 走行能 | 0  | 不可能                 |
|     | 1  | 可能だがよく転倒する          |
|     | 2  | 走行中転倒はしないが、著しい後屈姿勢  |
|     | 3  | 正常                  |
| 昇段能 | 0  | 後肢が完全に麻痺、まったく登れない   |
|     | 1  | 後肢伸展能あるが、登れない       |
|     | 2  | 1 から 2 段登れるが、途中で転倒  |
|     | 3  | 転倒せずに 3 段以上登れる      |
|     | 4  | 正常                  |

## (2) 実験結果

コントロール群では脊髄損傷 1 週目の得点が 0 となり、その後緩やかに神経機能が回復した。一方、薬物（エダラボン）投与群ではコントロール群に比べてその回復を有意に促進した（図 1 及び図 2）。

## 産業上の利用可能性

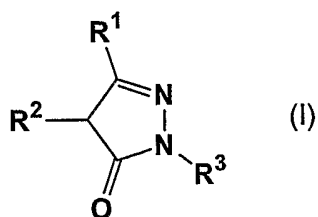
本発明の医薬は脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療に有用である。特に、本発明の医薬は外傷や脊椎変形などによってもたらされる圧迫性脊髄損傷に対し

て用いると、運動障害などの障害を有意に改善することができる。

本出願が主張する優先権の基礎となる出願である米国出願 60 / 401, 146 の明細書に記載の内容は全て、本明細書の開示の一部として本明細書中に引用により取り込むものとする。

## 請求の範囲

## 1. 下記式 (I) :



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬。

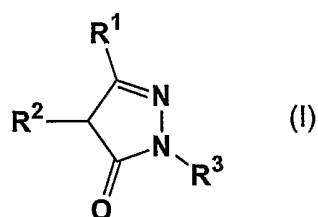
2. 式 (I) で示されるピラズロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラズリン-5-オンである請求項1に記載の医薬。

3. 脊髄損傷が圧迫性脊髄損傷である請求項1又は2に記載の医薬。

4. 脊髄損傷による障害が、運動障害、運動麻痺、感覚障害、半身不随、反射喪失、及び自律神経障害から成る群から選ばれる障害である請求項1から3のい

ずれか 1 項に記載の医薬。

5. 下記式 (I) :

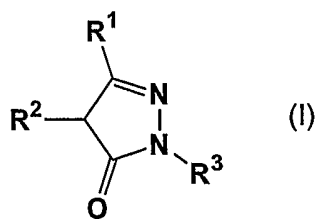


(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基又は総炭素数 3 ～ 6 のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基又は炭素数 1 ～ 3 のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数 3 ～ 5 のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、炭素数 5 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素数 1 ～ 3 のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ～ 3 のヒドロキシアルキル基、総炭素数 2 ～ 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ～ 3 のアルキルメルカプト基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルアミノ基、総炭素数 2 ～ 8 のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む脊髄損傷に対する脊髄神経細胞保護剤。

6. 式 (I) で示されるピラズロン誘導体が 3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラズリン-5-オンである請求項 5 に記載の脊髄神経細胞保護剤。

7. 下記式 (I) :



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

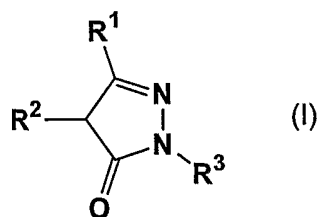
で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療方法。

8. 式(I)で示されるピラズロン誘導体が3-メチル-1-フェニル-2-ピラズリン-5-オンである請求項7に記載の方法。

9. 脊髄損傷が圧迫性脊髄損傷である請求項7又は8に記載の方法。

10. 脊髄損傷による障害が、運動障害、運動麻痺、感覚障害、半身不随、反射喪失、及び自律神経障害から成る群から選ばれる障害である請求項7から9のいずれか1項に記載の方法。

11. 下記式(I)：

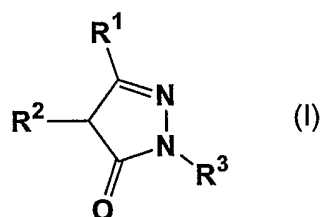


(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、脊髄損傷に対して脊髄神経細胞を保護する方法。

12. 式(I)で示されるピラズロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラズリン-5-オンである請求項11に記載の方法。

13. 脊髄損傷による障害の予防及び／又は治療のための医薬の製造のための下記式(I)：



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

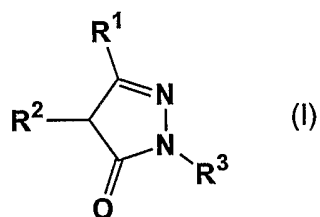
で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用。

14. 式(I)で示されるピラゾロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンである請求項13に記載の使用。

15. 脊髄損傷が圧迫性脊髄損傷である請求項13又は14に記載の使用。

16. 脊髄損傷による障害が、運動障害、運動麻痺、感覚障害、半身不随、反射喪失、及び自律神経障害から成る群から選ばれる障害である請求項13から15のいずれか1項に記載の使用。

17. 脊髄損傷に対する脊髄神経細胞保護剤の製造のための下記式(I)：



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； $R^3$ は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用。

18. 式(I)で示されるピラズロン誘導体が3-メチル-1-フェニル-2-ピラズリン-5-オンである請求項17に記載の使用。

図 1

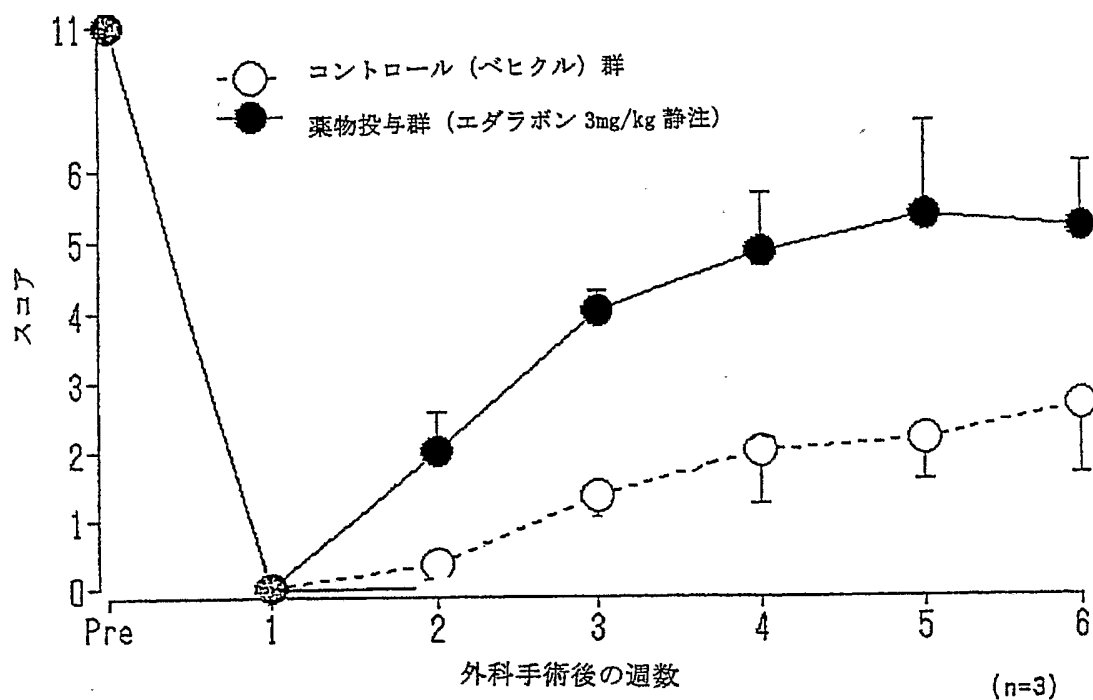
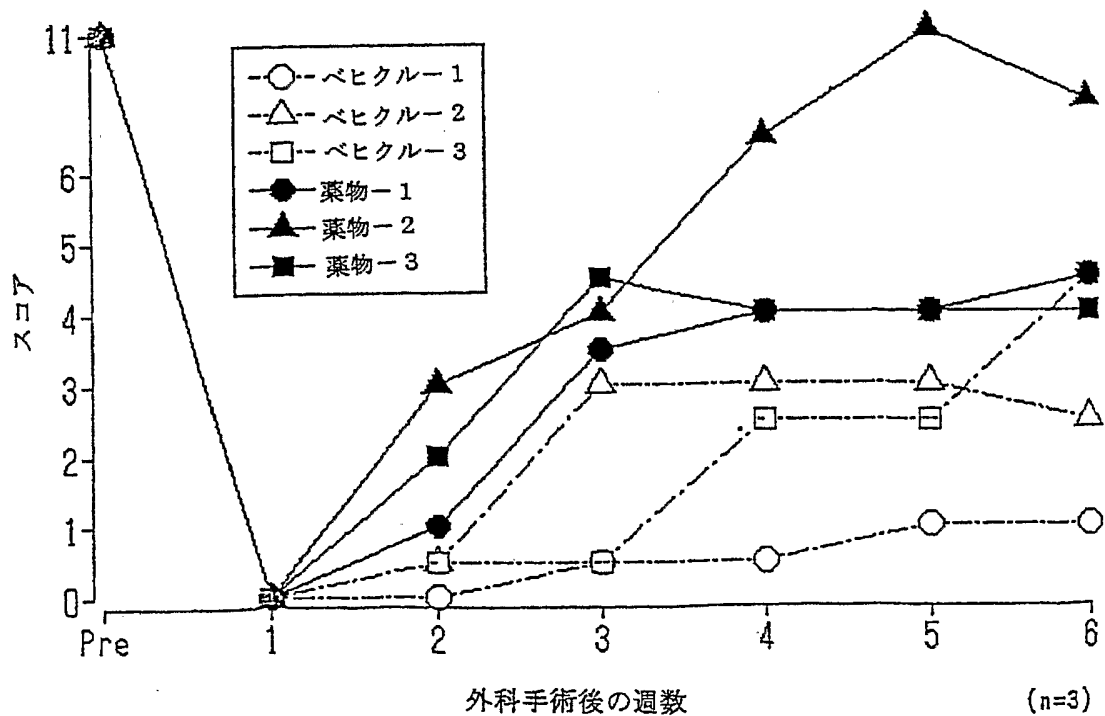


図 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09914

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/20, A61K31/4152, A61P25/00, 43/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/20, A61K31/4152, A61P25/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

JOIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | EP 208874 A1 (MITSUBISHI KASEI CORP.),<br>21 January, 1987 (21.01.87),<br>& DK 227186 A & JP 62-108814 A<br>& US 4857542 A & US 35801 E                                                                                               | 1-6,13-18             |
| Y         | Kentaro ANDO et al., 'Shinki Radical Shokyoyaku<br>3-methyl-1-phenyl-2-pyrazololin-5-one (MCI-186) no<br>Ippan Yakuri Sayo', Yakuri to Chiryo (Japanese<br>Pharmacology & Therapeutics), Vol.25, suppl.7,<br>pages 213 to 243, (1997) | 1-6,13-18             |
| Y         | BERGMAN, R. et al., 'Kyusei Sekizui Sonsho ni<br>Taisuru Jikken Oyobi Rinshoteki Chiryoho',<br>CAP (Copanion Anim Pract), No.144, pages 12 to 20<br>(2001), 'Cyclooxygenase Sogaizai to Free Radical<br>Scavenger                     | 1-6,13-18             |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 October, 2003 (30.10.03)Date of mailing of the international search report  
18 November, 2003 (18.11.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09914

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | RHONEY, D.H., et al., "New Pharmacologic Approaches to Acute Spinal Cord Injury", Pharmacotherapy, 16(3), pages 382 to 392, (1996), "Antioxidants and Free Radical Scavengers"               | 1-6,13-18             |
| Y         | Tetsuya KOBAYASHI et al., 'Kyusei Sekizui Sonsho ni Taisuru Hyaluronic-san o Mochiita Sekizui Kanryu no Koka', The Journal of the Japan Medical Society of Paraplegia, 11(1), pp76-7, (1998) | 1-6,13-18             |
| Y         | Kenji YAMAMOTO et al., 'Jikkenteki Sekizui Sonshogo no Sekizui Amino-san Hendo ni Oyobosu Kassei Sanso Hosokuzai no Eikyo', Progress in Research on ICP (1996), pages 31 to 38, (1997)       | 1-6,13-18             |
| Y         | HAYASHI, N., "Selfpropagation of injured tissue by localized changes of free radicals in the central nervous system", Human Cell 5(4), pages 354 to 362, (1992)                              | 1-6,13-18             |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09914

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.: 7 to 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 7 to 12 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

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. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ 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 claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                    |                     |
| Int. Cl <sup>7</sup> C07D231/20, A61K31/4152, A61P25/00, 43/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                    |                     |
| B. 調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                    |                     |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                    |                     |
| Int. Cl <sup>7</sup> C07D231/20, A61K31/4152, A61P25/00, 43/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                    |                     |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                    |                     |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                    |                     |
| JOIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                    |                     |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    |                     |
| 引用文献の<br>カテゴリー*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                  | 関連する<br>請求の範囲の番号    |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | EP 208874 A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 1987.01.21<br>& DK 227186 A & JP 62-108814 A & US 4857542 A & US 35801 E                                               | 1-6, 13-18          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 安東賢太郎, 他, 『新規ラジカル消去薬3-methyl-1-phenyl-2-pyrazololin-5-one (MCI-186) の一般薬理作用』、<br>薬理と治療 (Japanese Pharmacology & Therapeutics)<br>Vol. 25 suppl. 7 pp213-243 (1997) | 1-6, 13-18          |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                    |                     |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「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)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願<br>の日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「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<br>「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<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |                                                                                                                                                                    |                     |
| 国際調査を完了した日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 31.10.03                                                                                                                                                           | 国際調査報告の発送日 18.11.03 |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>守安 智                                                                                                                                           | 4 C 8 5 1 9         |
| 電話番号 03-3581-1101                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    | 内線 3452             |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                            |                  |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                          | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | BERGMAN, R., 他, 『急性脊髄損傷に対する実験及び臨床的治療法』、<br>CAP (Copanion Anim Pract) No.144 pp12-20 (2001)<br>「サイクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase) 阻害剤とフリーラジカ<br>ルスカベンジャー」の項                      | 1-6, 13-18       |
| Y                     | RHONEY, D. H., 他, "New Pharmacologic Approaches to Acute Spinal<br>Cord Injury",<br>Pharmacotherapy 16(3) pp382-392 (1996)<br>"Antioxidants and Free Radical Scavengers"の項 | 1-6, 13-18       |
| Y                     | 小林徹也, 他, 『急性脊髄損傷に対するヒアルロン酸を用いた脊髄灌<br>流の効果』、<br>日本パラプレジア医学会雑誌 11(1) pp76-7 (1998)                                                                                           | 1-6, 13-18       |
| Y                     | 山本健志, 他, 『実験的脊髄損傷後の脊髄アミノ酸変動に及ぼす活性<br>酸素捕捉剤の影響』、<br>Progress in Research on ICP (1996) pp31-38 (1997)                                                                       | 1-6, 13-18       |
| Y                     | HAYASHI, N., "Selfpropagation of injured tissue by localized<br>changes of free radicals in the central nervous system",<br>Human Cell 5(4) pp354-362 (1992)               | 1-6, 13-18       |

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度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。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査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、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。