

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年12月24日 (2010.12.24)

【公表番号】特表2010-509280(P2010-509280A)

【公表日】平成22年3月25日 (2010.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-012

【出願番号】特願2009-535719(P2009-535719)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

C 0 7 D 249/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/454

C 0 7 D 249/12 5 1 2

C 0 7 D 249/12 C S P

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 25/08  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 25/04

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月8日(2010.11.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

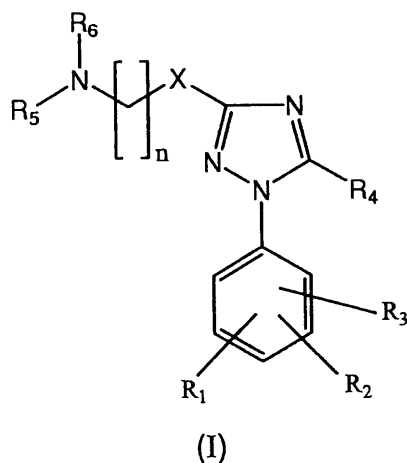
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シグマ - 1 受容体が介在する疾患または状態の治療または予防用の、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む医薬組成物：

【化 1】



{ 式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、および  $R_3$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、置換もしくは非置換  $C_1 - C_6$  アルキル、シアノ、 $NR^aR^b$ 、 $NHCONR^c$ 、 $NHSO_2R^d$ 、 $COOH$ 、 $COOR^e$  (式中、 $R^a$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、かつ  $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および  $R^e$  は独立して  $C_1 - C_6$  アルキルである) から独立して選択され、 $R_4$  は、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、あるいはそれらが結合している窒素原子とともに、置換もしくは非置換ヘテロシクリル基を形成し、

$X$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、および  $O$  から選択され、かつ

$n$  は、1、2、3、4、5、6、7、および 8 から選択される整数である}。

【請求項 2】

前記疾患が下痢、リポタンパク質異常、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、肥満、片頭痛、関節炎、高血圧症、不整脈、潰瘍、緑内障、学習、記憶、および注意欠陥、認知障害、神経変性疾患、脱髄疾患、薬物および化学物質 (コカイン、アンフェタミン、エタノールおよびニコチンなど) への依存症、遅発性ジスキネジア、虚

血性脳梗塞、癲癇、脳梗塞、ストレス、癌、精神病状態、特に鬱病、不安もしくは統合失調症、炎症または自己免疫疾患である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記疾患が疼痛、とりわけ神経因性疼痛、炎症性疼痛または異痛症および / もしくは痛覚過敏を伴う他の疼痛状態である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

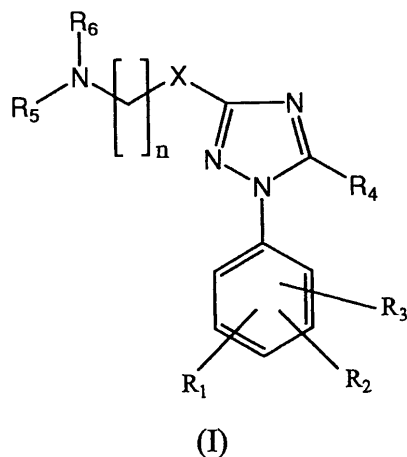
【請求項 4】

薬理学的ツールとしての、または抗不安薬もしくは免疫抑制薬としての、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

式 (I) の化合物：

【化 2】



{式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルコキシル、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、 $NR^aR^b$ 、 $NHCONR^c$ 、 $NHSO_2R^d$ 、 $COOH$ 、 $COOR^e$  (式中、 $R^a$ は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、かつ $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^e$ は独立して $C_1 - C_6$ アルキルである) から独立して選択され、

$R_4$ は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、

$R_5$ および $R_6$ は、独立して $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいはそれらが結合している窒素原子とともに、置換もしくは非置換ヘテロシクリル基を形成し、

Xは、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、およびOから選択され、かつ

nは、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される整数であるが、ただし、 $R_4$ はシクロプロピルでなく、かつ

$R_4$ が水素である場合には、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ のうちの少なくとも一つは水素でない}

またはその薬学上許容される塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

$R_1 \sim R_3$ のうちの少なくとも一つが水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R_1 \sim R_3$ のうちの二つが水素またはハロゲンであり、好ましくは、前記ハロゲンが塩素である、請求項 5 または請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R_4$ が $C_1 - C_6$ アルキルであり、好ましくはメチルである、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R_5$ および $R_6$ が、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくはエチルまたはイソプロピルである、請求項 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、それらが結合している窒素とともに、置換もしくは非置換ヘテロシクリル基を形成し、この置換もしくは非置換ヘテロシクリル基は、好ましくはピロリジン、ピペリジン、アゼパン、およびモルホリンから選択される、請求項 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

n が 1、2、3、4、または 5 である、請求項 5 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

4 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオエチル ] モルホリン、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオエチル ] ピペリジン、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオエチル ] ピロリジン、  
 2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ ] - N , N - ジイソプロピルエタンアミン、  
 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ ) エチル ] アゼパン、  
 4 - [ 3 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) プロピル ] モルホリン、  
 1 - [ 3 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ ) プロピル ] - 4 - ピロリジン、  
 1 - [ 3 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) プロピル ] - 4 - フェニルピペリジン、  
 1 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ ) ブチル ] - 4 - フェニルピペリジン、  
 4 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ ) ブチル ] モルホリン、  
 1 - [ 5 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) ペンチル ] ピペリジン、  
 4 - [ 5 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) ペンチル ] モルホリン、  
 1 - [ 5 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) ペンチル ] ピロリジン、  
 1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルフィニル ) エチル ] ピロリジン、  
 4 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルフィニル ) - エチル ] - モルホリン、  
 2 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルフィニル ] - N , N - ジイソプロピルエタンアミン、  
 1 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルフィニル ) ブチル ] - 4 - フェニルピペリジン、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルホニル ] エチルピロリジン、  
 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルホニル ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 4 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - ト

リアゾール - 3 - イル - スルホニル) - ブチル] モルホリン、

1 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) エチル] ピペリジン、

2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルエタンアミン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) エチル] ピロリジン、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) エチル] モルホリン、

2 - ( 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) - N , N - ジエチルエタンアミン、

1 - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) エチル] ピロリジン、

4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) エチル] モルホリン、

1 - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) エチル] ピペリジン、

4 - [ 4 - ( 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) ブチル] モルホリン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] - 4 - メチルピペリジン、

4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] モルホリン、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] モルホリン、

N - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] - N , N - ジイソプロピルプロパン - 2 - アミン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] ピペリジン、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] モルホリン、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] ピロリジン、

2 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ] - N , N - ジエチルエタンアミン、

4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ] - N , N - ジエチルブタン - 1 - アミン、

1 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) ブチル] ピペリジン、

1 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) ブチル] ピロリジン、

2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルフィニル] - N , N - ジエチルエタンアミン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルフィニル) エチル] ピロリジン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルフィニル) エチル] モルホリン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルフィニル) エチル] - N , N - ジエチルアミン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ

ール - 3 - イル - スルホニル) エチル] ピロリジン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルホニル) エチル] - N , N - ジイソプロピルアミン、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - スルホニル) エチル] - N , N - ジエチルアミン、

またはその薬学上許容される塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物によって形成される群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項13】

そのシュウ酸塩である、請求項5 ~ 12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

4 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオエチル] モルホリンシュウ酸塩、

1 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ) エチル] ピペリジンシュウ酸塩、

1 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオエチル] ピロリジンシュウ酸塩、

2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ] - N , N - ジイソプロピルエタンアミンシュウ酸塩、

2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ] - N , N - ジエチルエタンアミンシュウ酸塩、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ) エチル] アゼパンシュウ酸塩、

4 - [ 3 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) プロピル] モルホリンシュウ酸塩、

1 - [ 3 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ) プロピル] ピロリジンシュウ酸塩、

1 - [ 3 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) プロピル] - 4 - フェニルピペリジンシュウ酸塩、

1 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ) ブチル] - 4 - フェニルピペリジンシュウ酸塩、

4 - [ 4 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ) ブチル] モルホリンシュウ酸塩、

1 - [ 5 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) ペンチル] ピペリジンシュウ酸塩、

4 - [ 5 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) ペンチル] モルホリンシュウ酸塩、

1 - [ 5 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) ペンチル] シュウ酸塩、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルオキシ) エチル] モルホリンシュウ酸塩、

4 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] モルホリン塩酸塩、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] - 4 - メチルピペリジニウムシュウ酸塩、

4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] モルホリニウムシュウ酸塩、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] モルホリニウムシュウ酸塩、

N - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) エチル] - N , N - ジイソプロピルプロパン - 2 - アミニウムシュウ酸塩、

ウ酸塩、

1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) エチル ] ピペリジニウムシュウ酸塩、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) エチル ] モルホリニウムシュウ酸塩、

4 - [ 2 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ) エチル ] ピロリジニウムシュウ酸塩、

2 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ ] - N , N - ジエチルエタンアミニウムシュウ酸塩

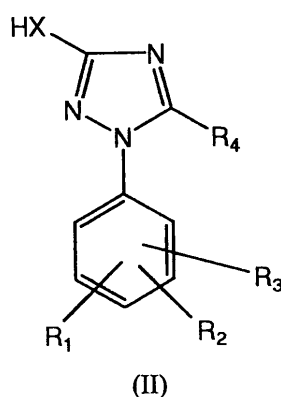
から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

請求項 5 ~ 1 4 に定義した式 ( I ) の化合物またはその塩、立体異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の製造方法であって、

式 ( I I ) の対応する 5 - アルキル - 1 - アリール - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオール / オールのアルキル化剤：

【化 3】



{式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、 $NR^aR^b$ 、 $NHCONR^c$ 、 $NHSO_2R^d$ 、 $COOH$ 、 $COOR^e$  (式中、 $R^a$ は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、かつ $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^e$ は独立して $C_1 - C_6$ アルキルである) から独立して選択され、

$R_4$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、かつ

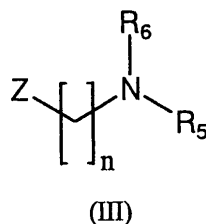
XはOまたはSであり、ただし、 $R_4$ はシクロプロピルでなく、かつ $R_4$ が水素である場合には、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ のうちの少なくとも一つは水素でない}

を含む、方法。

【請求項 1 6】

前記アルキル化剤が式 ( I I I ) の化合物：

【化 4】



(式中、Zはハロゲンであり、

$R_5$ および $R_6$ は、独立して $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは、それらが結合して

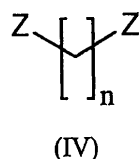
いる窒素原子とともに、置換もしくは非置換ヘテロシクリル基を形成し、かつ  $n$  は 1、2、3、4、5、6、7、および 8 から選択される)

である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記アルキル化剤が式 (IV) の化合物：

【化 5】



(式中、Z はハロゲンであり、 $n$  は 1、2、3、4、5、6、7、および 8 から選択される)

である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

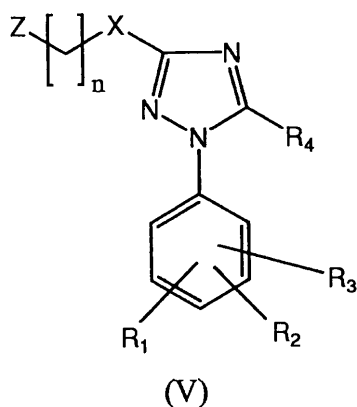
前記アルキル化反応後に得られる化合物と、アミン  $\text{NHR}_5\text{R}_6$  (式中、 $\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は、独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであるか、あるいはそれらが結合している窒素原子とともに、置換もしくは非置換ヘテロシクリル基を形成する) との反応をさらに含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

請求項 5 ~ 14 に定義した式 (I) の化合物またはその塩、立体異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の製造方法であって、

式 (V) の化合物：

【化 6】



{ 式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_3$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、置換もしくは非置換  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、シアノ、 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NHCONR}^c$ 、 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOR}^e$  (式中、 $\text{R}^a$  は水素または  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、かつ  $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、および  $\text{R}^e$  は独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルである) から独立して選択され、 $\text{R}_4$  は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、

X は O または S であり、

Z はハロゲンであり、

$n$  は、1、2、3、4、5、6、7、および 8 から選択されるが、ただし、 $\text{R}_4$  はシクロプロピルでなく、かつ  $\text{R}_4$  が水素である場合には、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_3$  のうちの少なくとも一つは水素でない}



と、アミン  $\text{NHR}_5\text{R}_6$  (式中、 $\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は、独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであるか、あるいはそれらが結合している窒素原子とともに、置換もしくは非置換ヘテロシクリル基を形成する)

との反応を含む、方法。

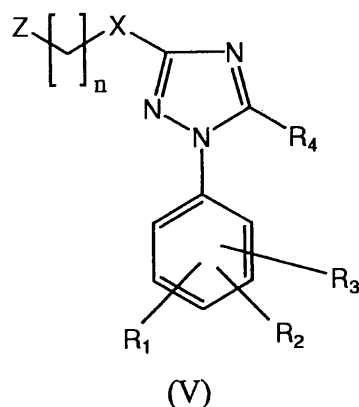
【請求項 20】

請求項 15 または請求項 19 に定義した、いずれかの方法の後に得られる対応する 3 - (アルキルチオ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールの酸化をさらに含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

式 (V) の化合物：

【化 7】



{ 式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_3$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、置換もしくは非置換  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、シアノ、 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NCONR}^c$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOR}^e$  (式中、 $\text{R}^a$  は水素または  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、かつ  $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、および  $\text{R}^e$  は独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルである) から独立して選択され、 $\text{R}_4$  は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、

$\text{X}$  は  $\text{O}$  または  $\text{S}$  であり、

$\text{Z}$  はハロゲンであり、

$n$  は、1、2、3、4、5、6、7、および 8 から選択されるが、ただし、 $\text{R}_4$  はシクロプロピルでなく、かつ  $\text{R}_4$  が水素である場合には、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_3$  のうちの少なくとも一つは水素でない}。

【請求項 22】

請求項 5 ~ 14 のいずれか一項に定義した化合物またはその薬学上許容される塩、プロドラッグ、立体異性体、もしくは溶媒和物、および薬学上許容される担体、アジュバントもしくはビヒクルを含んでなる、医薬組成物。