

【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20年11月6日(2008.11.6)

【公表番号】特表2008-517907(P2008-517907A)

【公表日】平成20年5月29日(2008.5.29)

【年通号数】公開・登録公報2008-021

【出願番号】特願2007-537852(P2007-537852)

【国際特許分類】

C 07 D 249/12 (2006.01)

A 61 K 31/4196 (2006.01)

C 07 D 405/04 (2006.01)

C 07 D 401/06 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

C 07 D 401/14 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 249/12 5 0 9

A 61 K 31/4196

C 07 D 405/04

C 07 D 401/06

A 61 K 31/4439

C 07 D 401/14

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 25/00

A 61 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月18日(2008.9.18)

【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

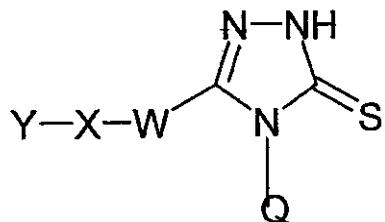
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

酵素MPOの阻害が有効である疾患または身体状態を治療または予防するための医薬の製造における式(I)

【化1】



の化合物、又はその医薬として許容し得る塩の使用。

式中、

QはO、NR<sup>14</sup>及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有する5～7員の飽和型又は部分不飽和型複素環式環であり；該複素環式環はハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により場合により置換され；該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；又は、

QはC3～8シクロアルキルであり、これはハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により置換されており；該アルキル、C3～6シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；又は、

Qは部分不飽和型C5～8シクロアルキルであり、これはハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により置換され；該アルキル、C3～6シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；又は、

Qは飽和型又は部分不飽和型C6～8ビシクロアルキルであり、これはハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により置換され；該アルキル、C3～6シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；そして、

上記の定義のいずれにおいても、環Qは場合によりベンゾ縮合しており、ここで、該ベンゾ環はハロゲン、CHO、C2～6アルカノイル、C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ及びC1～6アルコキシから独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換され；又は、

Qはベンゾ縮合型C4～8シクロアルキルであり、ここで、該ベンゾ環はハロゲン、CHO、C2～6アルカノイル、C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ及びC1～6アルコキシから独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換され；

Wは単結合又はCHR<sup>1</sup>であり、ここで、R<sup>1</sup>はH、CH<sub>3</sub>、F、OH、CH<sub>2</sub>OH又はフェニルであり；

Xは単結合、O、CH<sub>2</sub>又はNR<sup>3</sup>であり、ここで、R<sup>3</sup>はH又はC1～6アルキルであり；

Yはフェニル、ナフチル、又はO、N及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む单環式若しくは二環式複素芳香族環系であり；該フェニル、ナフチル又は複素

芳香族環系はハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、CO<sub>2</sub>H、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により場合により置換され；該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、1又はそれ以上のフッ素原子によりさらに置換され；又は、

YはC1～6アルキル又はC3～6シクロアルキルであり；該シクロアルキル基は場合によりO原子を含み、そして場合によりベンゾ縮合しており；そして該アルキル又はシクロアルキル基はハロゲン、オキソ(=O)、C1～6アルキル又はC1～6アルコキシから独立して選択される1又はそれ以上の置換基により場合により置換され；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>はそれぞれ独立してH又はC1～6アルキルであり；

R<sup>14</sup>はH、C1～6アルキル、CHO又はC2～6アルカノイルであり；該アルキルは場合により、フェニルによりさらに置換され、ここで該フェニル基は場合により、ハロゲン、C1～6アルキル、C1～6アルコキシ又はC2～6アルカノイルによりさらに置換されてもよい。

#### 【請求項2】

疾患または身体状態は神経炎症性障害である請求項1に記載の使用。

#### 【請求項3】

Yは場合により置換されたピリジルである、請求項1又は2に記載の使用。

#### 【請求項4】

Yは場合により置換されたフェニルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項5】

Wは単結合又はCH<sub>2</sub>である、請求項1～4のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項6】

Xは単結合又はOである、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項7】

神経炎症性障害の治療又は予防に使用するための、治療有効量の請求項1に記載の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を医薬として許容し得る補助剤、希釈剤又は担体と混合して含有する医薬製剤。

#### 【請求項8】

以下の請求項1に記載の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

5-フェノキシメチル-4-(ジヒドロフラン-2-オン-3-イル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン；

5-(2-クロロ-フェノキシメチル)-4-(trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン；

5-フェノキシメチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン；

4-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イル)-5-ピリジン-2-イルメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン；

4-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-5-ピリジン-2-イルメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン；又は

4-((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-シクロペンチル)-5-ピリジン-2-イルメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン。

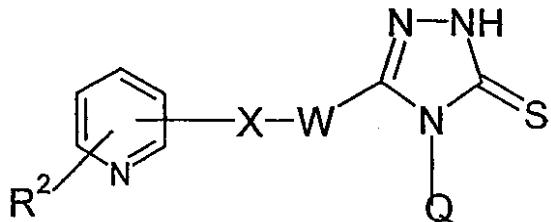
#### 【請求項9】

請求項1に記載の化合物を哺乳類に投与することからなる神経炎症性障害の治療方法。

#### 【請求項10】

式(Ia)

【化2】



(Ia)

の化合物、及びその医薬として許容し得る塩。

式中、

QはO、NR<sup>14</sup>及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有する5～7員の飽和型又は部分不飽和型複素環式環であり；該複素環式環はハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により場合により置換され；該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；又は、

QはC3～8シクロアルキルであり、これはハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により置換され；該アルキル、C3～6シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；又は、

Qは部分不飽和型C5～8シクロアルキルであり、これはハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により置換され；該アルキル、C3～6シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；又は、

Qは飽和型又は部分不飽和型C6～8ビシクロアルキルであり、これはハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、オキソ(=O)、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CHO、C2～6アルカノイル、フェニル、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から独立して選択される1～3個の置換基により置換され；該アルキル、C3～6シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、フェニル又は1若しくはそれ以上のハロゲン原子によりさらに置換され；そして、

上記の定義のいずれにおいても、環Qは場合によりベンゾ縮合しており、ここで、該ベンゾ環はハロゲン、CHO、C2～6アルカノイル、C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ及びC1～6アルコキシから独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換され；又は、

Qはベンゾ縮合型C4～8シクロアルキルであり、ここで、該ベンゾ環はハロゲン、CHO、C2～6アルカノイル、C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ及びC1～6アルコキシから独立して選択される1又はそれ以上の置換基により置換され；

WはCH<sub>2</sub>であり；

Xは単結合であり；

R<sup>2</sup>はHであるか、又はハロゲン、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、CO<sub>2</sub>H、C2～6アルカノイル、Ph、NO<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又はNR

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ はそれぞれ独立して、H又はC1～6アルキルであり；該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオ基は場合により、1又はそれ以上のフッ素原子によりさらに置換され；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ はそれぞれ独立して、H又はC1～6アルキルであり；

$R^{14}$ はH、C1～6アルキル、CHO又はC2～6アルカノイルであり；該アルキルは場合により、フェニルによりさらに置換され、ここで該フェニル基は場合により、ハロゲン、C1～6アルキル、C1～6アルコキシ又はC2～6アルカノイルによりさらに置換されてもよい。

#### 【請求項 11】

以下の請求項10に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

4 - (ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イル)-5-ピリジン-2-イルメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン；  
4 - (1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-5-ピリジン-2-イルメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン；  
4 - ((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-シクロペンチル)-5-ピリジン-2-イルメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン。

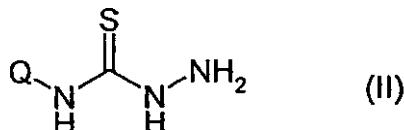
#### 【請求項 12】

請求項8又は請求項10に記載の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を医薬として許容し得る補助剤、希釈剤又は担体と混合して含有する医薬組成物。

#### 【請求項 13】

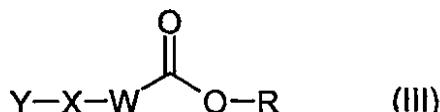
(a)式(II)

#### 【化3】



のチオセミカルバジド誘導体を式(III)

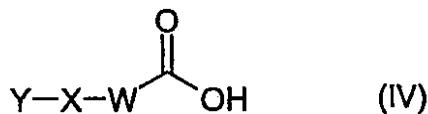
#### 【化4】



(式中、RはC1～6アルキルである)のエステルと反応させるか；又は

(b)式(II)のチオセミカルバジド誘導体をカップリング剤の存在下で式(IV)

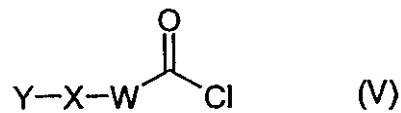
#### 【化5】



のカルボン酸と反応させるか；又は

(c)式(II)のチオセミカルバジド誘導体を式(V)

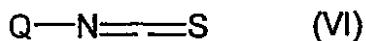
#### 【化6】



の塩化アシリルと反応させるか；又は

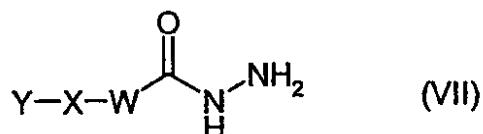
(d)式(VI)

【化7】



のイソチオシアネート誘導体を式(VII)

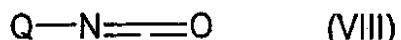
【化8】



の酸ヒドラジドと反応させるか；又は

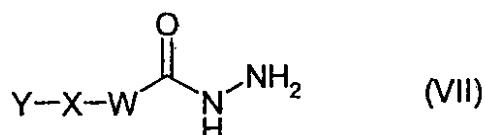
(e) 式(VIII)

【化9】



のイソシアネート誘導体を式(VIII)

【化10】

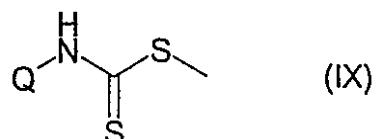


の酸ヒドラジドと反応させ、

次いで、中間体の2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンをローソン試薬で処理するか；又は

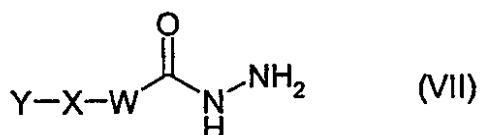
(f) 式(IX)

【化11】



のジチオエステル誘導体を式(VIII)

【化12】



の酸ヒドラジドと反応させ、

そして、必要ならば、得られた式(I)の化合物又はその医薬として許容し得ない塩をその医薬として許容し得る塩に変換するか；又は、得られた式(I)の化合物を他の式(I)の化合物に変換し；そして所望ならば、得られた式(I)の化合物をその光学異性体に変換すること（ここで可変の基は特に断りがなければ請求項1で定義された通りである）；からなる請求項8又は請求項10に記載の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくはラセミ化合物の製造法。