

【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26年7月10日(2014.7.10)

【公表番号】特表2010-535180(P2010-535180A)

【公表日】平成22年11月18日(2010.11.18)

【年通号数】公開・登録公報2010-046

【出願番号】特願2010-518711(P2010-518711)

【国際特許分類】

C 07D 233/96 (2006.01)

C 07D 405/06 (2006.01)

C 07D 403/06 (2006.01)

C 07D 401/06 (2006.01)

C 07D 405/14 (2006.01)

A 61K 31/4178 (2006.01)

A 61K 31/4174 (2006.01)

A 61K 31/4439 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 233/96

C 07D 405/06 C S P

C 07D 403/06

C 07D 401/06

C 07D 405/14

A 61K 31/4178

A 61K 31/4174

A 61K 31/4439

A 61P 25/28

A 61P 25/00 1 0 1

A 61P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成26年5月26日(2014.5.26)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

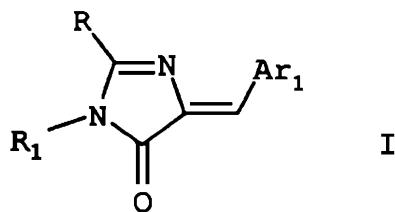
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬として使用するイミダゾロン誘導体であって、当該誘導体が、式(I)：

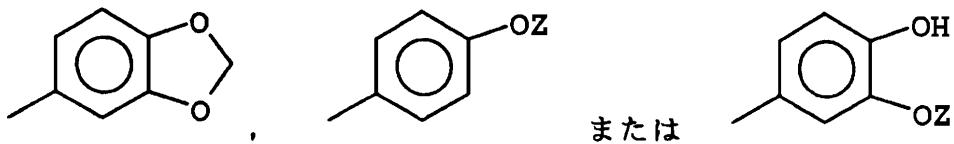
【化1】



[式中、

- ・ R_1 は、 $C_1 - C_3$ アルキル基または水素原子、 またはアリール基を表わし；
- ・ Ar_1 は、

【化2】



から選択され、 Z は、 線状もしくは分枝の $C_1 - C_5$ アルキル、 アリール、 ベンジル、 置換アリールもしくは置換ベンジル、 ベンゾジオキソリル基、 1つ以上のハロゲンまたは C_{1-3} 基を表す；

・ R は、

- $R_2 - S -$ 基； R_2 は、 $T_1 - (CH_2)_n$ タイプの基から選ばれ、 $n = 0, 1, 2$ または 3 であり、 T_1 は以下の基の1つを表わす：ビニル、 アルキル、 アルキニル、 ニトリル、 シクロアルキル (C_3 または C_4 であり得る)、 $Z^1 - O$ 、 $Z^1 - CO$ ($Z^1 = C_1 - C_3$ アルキル)、 または hal (hal は F 、 C_1 、 Br もしくは I または CCl_3 基を表わす)；

または

- $R_3 - NH -$ 基； R_3 は、 $T_2 - (CH_2)_n$ タイプの基から選ばれ、 $n = 0, 1$ または 2 であり、 T_2 は以下の基の1つを表わす：メチル、 ビニル、 $Z^2 O$ 、 $Z^2 O - CO NH -$ 、 $- CH - (OZ^2)_2$ 、 $Z^2 CO$ ($Z^2 = H$ または線状もしくは分枝の $C_1 - C_4$ アルキル)、 NH_2 、 C_3 シクロアルキル、 アリール、 または置換アリール； または $R_3 = H$ である；

または

- $R_4 - CONH -$ 基； R_4 は分枝 $C_3 - C_5$ アルキル基である；

または

- Ar_2 または $Ar_2 - S$ ； Ar_2 は、 フェニル、 置換フェニルまたはベンゾジオキソリル基から選択される；

を表わす】

に相当することを特徴とする誘導体（ただし、

$R_1 = H$ 、 $Ar_1 = C_6H_5 - OCH_3 - 4$ 、 $R = S - CH_3$ 、
 $R_1 = H$ 、 $Ar_1 = C_6H_5 - OCH_3 - 4$ 、 $R = NH - C_6H_4 - COOH - 2$
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル、 $R = NH_2$ 、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル、 $R = S - CH_3$ 、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル、 $R = NH - CH_2 - CH_2 - OH$
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル、 $R = S - CH_2 - CH_3$ 、

$R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 1,3$ -ベンゾジオキソール-5-イル、 $R = S - CH_2 - C$
 CH 、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 1,3$ -ベンゾジオキソール-5-イル、 $R = NH - CH_2 -$
 $CH_2 - CH_3$ 、または
 $R_1 = C_6H_5$ 、 $Ar_1 = 1,3$ -ベンゾジオキソール-5-イル、 $R = NH - CH_2 -$
 $CH_2 - CH_3$
 $R_1 = H$ 、 $Ar_1 = 1,3$ -ベンゾジオキソール-5-イル、 $R = NHCH_3$ 、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = 4$ -MeOフェニル、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = 4$ -NCフェニル、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - CH_3$ 、
 $R_1 = H$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - CH_3$ 、
 $R_1 = H$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - CH_2CH_3$ 、
 $R_1 = H$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - nC_3H_7$ 、
 $R_1 = H$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - nC_4H_9$ 、
 $R_1 = CH_3$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - CH_3$ 、
 $R_1 = C_2H_5$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - C_2H_5$ 、
 $R_1 = nC_3H_7$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - nC_3H_7$ 、
 $R_1 = nC_4H_9$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - nC_4H_9$ 、
 $R_1 =$ フェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = o$ -メチルフェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = C_2H_5$ 、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - CH_3$ 、
 $R_1 =$ フェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R = S - C_2H_5$ 、
 $R_1 =$ フェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = p$ -メチルフェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = o$ -メチルフェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = p$ -Brフェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = p$ -MeOフェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = o$ -MeOフェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = p$ -OHフェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = OC_2H_5$ フェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = OCH_2C_6H_5$ フェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 = OOCCH_3$ フェニル、 $Ar_1 = 4$ -MeOフェニル、 $R =$ フェニル、
 $R_1 =$ フェニル、 $Ar_1 = 3$ -MeO-4-OHフェニル、 $R = p$ -メチルフェニル、
 $R_1 =$ フェニル、 $Ar_1 = 3$ -MeO-4-OHフェニル、 $R =$ フェニル、

である化合物を除く)。

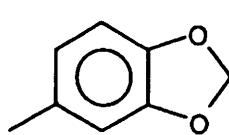
【請求項2】

請求項1に記載の誘導体であって、

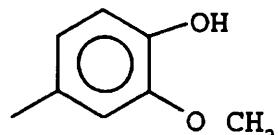
1 μM 未満の IC_{50} 値を有し、式(I)に対応し、該式(I)において、

- R_1 が、Hまたは CH_3 を表わし；
- Ar_1 が：基

【化3】



または



を表わし；

- R が：

・ R_2 - S - 基； R_2 は $T_1 - (CH_2)_n$ タイプの基から選ばれ、 T_1 = メチル、 アルキニル、 ニトリル、 hal、 CH_3O 、 シクロプロピルまたはシクロブチル基であり、 $n = 0, 1, 2$ または 3 であり、「hal」はハロゲン原子または CCl_3 基を表わす； または

・ R_3 - HN - 基； $R_3 = H$ であるかまたは R_3 は $T_2 - (CH_2)_n$ タイプの基から選ばれ、 $n = 0, 1$ または 2 であり、 T_2 = C_3 アルキル、 OH 、 シクロプロピル、 フェニル、 または OH 、 OCH_3 、 $COOH$ と OH 、 CH_2OH 、 $C(CH_3, OH)$ 、 $CH_2 - CH_2OH$ 、 $CH_2 - COOH$ により置換されるフェニルもしくはベンゾジオキソリルである；

または

・ パラ - ヒドロキシフェニルまたはベンゾジオキソリル基から選択される Ar_2 基； を表わすことを特徴とする誘導体。

【請求項3】

請求項1または2に記載の誘導体であって、

 $R = R_2S$ $R_2 = CH_2C\equiv N$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2CH_2Cl$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2CH_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH(CH_3)_2$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2C\equiv N$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2(CH_2)_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2CH_2OCH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2T_1$; T_1 = シクロプロピル ; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_2 = CH_2T_1$; T_1 = シクロブチル ; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R = R_3NH$ $R_3 = CH_2CH_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル $R_3 = CH_2T_1$; T_1 = シクロプロピル ; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ - ベ

ンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = CH_2CH_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 1 - HO - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = C_6H_5$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3 - HO - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3 - HO - 2 - HO_2C - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3,2 - OCH_2O - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3 - CH_3 - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = HOCH_2CHOHCH_2$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3,2 - OCH_2CH_2O - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3 - CH_3O - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 2 - HOCH_2 - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 2 - HOCH(CH_3) - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3 - HOCH_2CH_2 - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3 - HO_2CCH_2O - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = CH_2CH_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = CH_2T_1$; $T_1 =$ シクロプロビル ; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = C_6H_5$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = 3 - HO - C_6H_4$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

$R_3 = H$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 3 - HO - 2 - MeO - C_6H_3$

$R = Ar_2$

$Ar_2 = 3 - HO - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

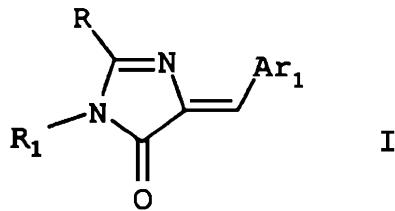
$Ar_2 = 3,2 - OCH_2O - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ - ベンゾジオキソール - 5 - イル

である式 (I) の誘導体から選択されることを特徴とする誘導体。

【請求項 4】

式 (I) :

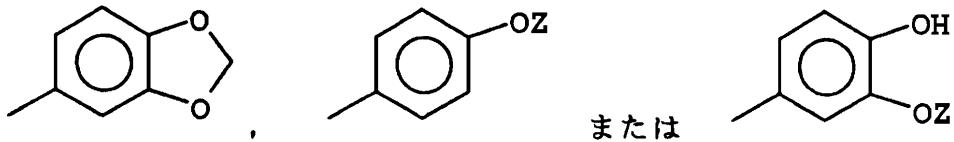
【化4】



[式中、

- ・ R_1 は、 $C_1 - C_3$ アルキル基または水素原子、 またはアリール基を表わし；
- ・ Ar_1 は、

【化5】



から選択され、 Z は、 線状もしくは分枝の $C_1 - C_5$ アルキル、 アリール、 ベンジル、 置換アリールもしくは置換ベンジル、 ベンゾジオキソリル基、 1つ以上のハロゲンまたは C_{1-3} 基を表す；

・ R は、

- $R_2 - S$ - 基； R_2 は、 $T_1 - (CH_2)_n$ タイプの基から選ばれ、 $n = 0, 1, 2$ または 3 であり、 T_1 は以下の基の1つを表わす：ビニル、 アルキル、 アルキニル、 ニトリル、 シクロアルキル (C_3 または C_4 であり得る)、 $Z^1 - O$ 、 $Z^1 - CO$ ($Z^1 = C_1 - C_3$ アルキル)、 または hal (hal は F 、 C_1 、 Br もしくは I または C_1-3 基を表わす)；

または

- $R_3 - NH$ - 基； R_3 は、 $T_2 - (CH_2)_n$ タイプの基から選ばれ、 $n = 0, 1$ または 2 であり、 T_2 は以下の基の1つを表わす：メチル、 ビニル、 $Z^2 O$ 、 $Z^2 O - CONH -$ 、 $-CH - (OZ^2)_2$ 、 $Z^2 CO$ ($Z^2 = H$ または線状もしくは分枝の $C_1 - C_4$ アルキル)、 NH_2 、 C_3 シクロアルキル、 アリール、 または置換アリール； または $R_3 = H$ である；

または

- $R_4 - CONH$ - 基； R_4 は分枝 $C_3 - C_5$ アルキル基である；

または

- Ar_2 または $Ar_2 - S$ ； Ar_2 は、 フェニル、 置換フェニルまたはベンゾジオキソリル基から選択される；

を表わす】

に相当する誘導体の治療有効量を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項5】

神経変性疾患の治療のための請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

アルツハイマー病またはタウ病態の治療のための請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

ピック病の治療のための請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

21トリソミーの治療のための請求項4に記載の医薬組成物。

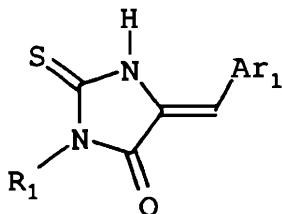
【請求項 9】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載のイミダゾロン誘導体を含むキナーゼ阻害剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の式 (I) のイミダゾロン誘導体の合成法であって
、式 (2) :

【化 6】



(2)

[式中、R₁ および Ar₁ は請求項 1 ~ 3 に定義したとおりである]
に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体を使用し、

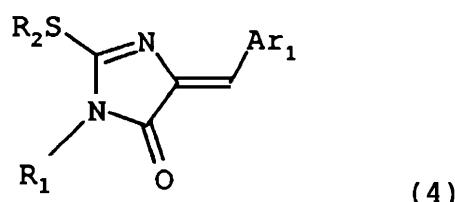
R = R₂ - S である式 (I) のイミダゾロン誘導体を調製するために、チオヒダントイン誘導体 (2) を、式 :

R₂ X (3)

[式中、X = Cl、Br または I]

のハロゲン化誘導体 (3) と、式 :

【化 7】



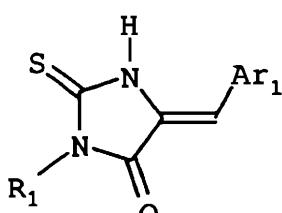
(4)

[式中、R₁、R₂ および Ar₁ は請求項 1 ~ 3 に定義されたとおりである]
のイミダゾロン誘導体 (4) を得ることを可能とする条件下で反応させる工程を包含することを特徴とする方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の式 (I) のイミダゾロン誘導体の合成法であって
、式 (2) :

【化 6】



(2)

[式中、R₁ および Ar₁ は請求項 1 ~ 3 に定義したとおりである]
に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体を使用し、

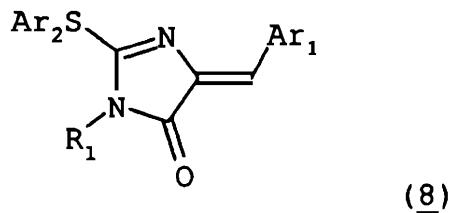
R = Ar₂ - S であり、Ar₂ はアリール基を表わす式 (I) のイミダゾロン誘導体

を調製するために、チオヒダントイン誘導体（2）を式：



のアリールホウ酸（7'）と、式（8）：

【化8】

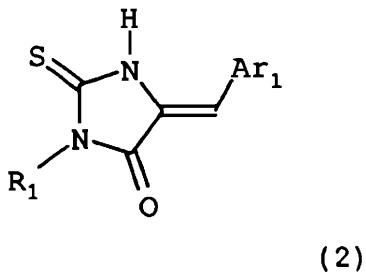


の誘導体を与える条件下に反応させる工程を包含することを特徴とする方法。

【請求項12】

請求項1～3のいずれか1つに記載の式（I）のイミダゾロン誘導体の合成法であって、式（2）：

【化6】



[式中、R₁およびAr₁は請求項1～3に定義したとおりである]

に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体を使用し、

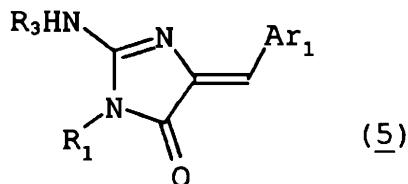
R = R₃HNである式（I）のイミダゾロン誘導体を調製するため、

- 請求項10の方法によって得られたイミダゾロン誘導体（4）を、式：



のアミン（4'）と、式：

【化9】



のイミダゾロン誘導体（5）を得ることを可能とする条件下に反応させるか、または

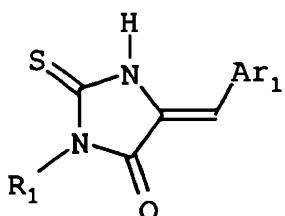
- ヒダントイン誘導体（2）を、アミン（4'）と反応させる

工程を包含することを特徴とする方法。

【請求項13】

請求項1～3のいずれか1つに記載の式（I）のイミダゾロン誘導体の合成法であって、式（2）：

【化6】



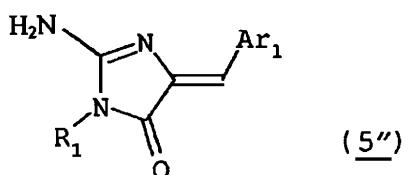
(2)

[式中、R₁およびAr₁は請求項1～3に定義したとおりである]

に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体を使用し、

R=R₄COHNである式(I)のイミダゾロン誘導体を調製するために、請求項1
2による式(5)式においてR³=Hの式：

【化10】



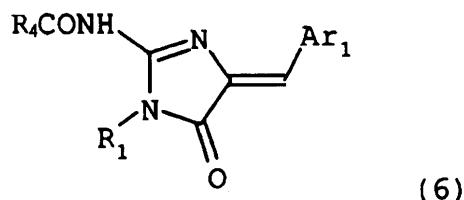
(5'')

のイミダゾロン誘導体(5'')を、式：

R₄COCl (5')

の酸塩化物(5')と、式：

【化11】



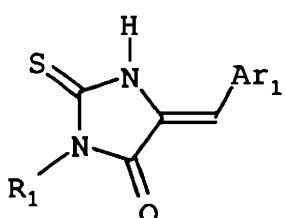
(6)

のイミダゾロン誘導体(6)を得ることを可能とする条件下に反応させる工程を包含することを特徴とする方法。

【請求項14】

請求項1～3のいずれか1つに記載の式(I)のイミダゾロン誘導体の合成法であって
、式(2)：

【化6】



(2)

[式中、 R_1 および Ar_1 は請求項 1 ~ 3 に定義したとおりである]

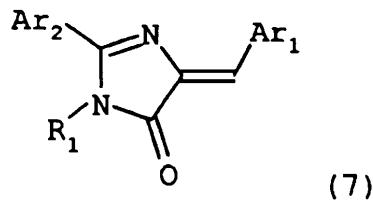
に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体を使用し、

$R = Ar_2$ である式 (I) のイミダゾロン誘導体を調製するために、チオヒダントイン誘導体 (2) を、アリールホウ酸 (7') :



と、イミダゾロン誘導体 (7) :

【化 1 2】

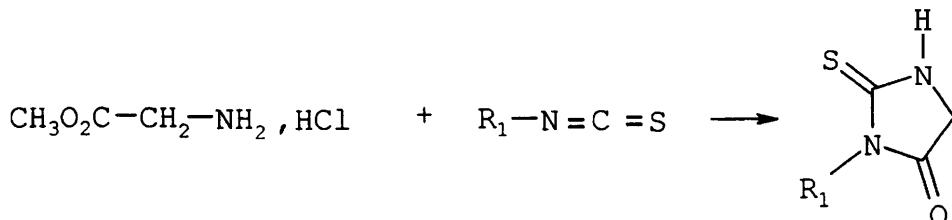


を得ることを可能とする条件下に反応させる工程を包含することを特徴とする方法。

【請求項 1 5】

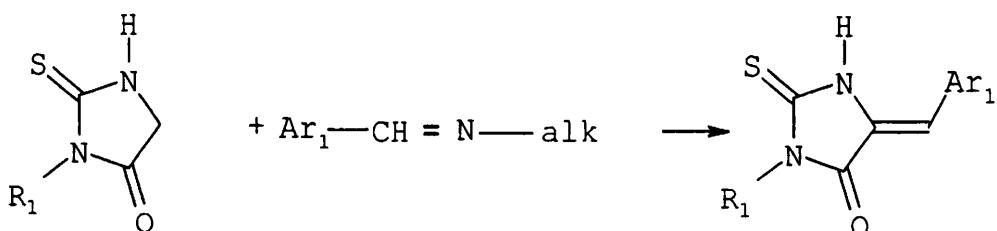
チオヒダントイン誘導体 (2) は、下記反応式に従って

【化 1 3】



メチルグリシート塩酸塩 $CH_3O_2C-CH_2-NH_2 \cdot HCl$ を、イソチオシアネート $R_1-N=C=S$ と反応させることによってチオヒダントイン誘導体を得、ついで下記反応式に従って

【化 1 4】



このチオヒダントイン誘導体にアルジミン誘導体 $Ar_1-CH=N-alk$ (式中、「alk」は C_3-C_5 アルキル基を表わす) を反応させることによって得られることを特徴とする請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

神経変性疾患を治療するための医薬の製造における請求項 4 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 7】

アルツハイマー病またはタウ病態を治療するための医薬の製造における請求項 1 6 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 8】

ピック病を治療するための医薬の製造における請求項 4 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 9】

21 トリソミーを治療するための医薬の製造における請求項4に記載の医薬組成物の使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

上記式(I)において、「アリール」はフェニルまたはナフチルを表わし、「ヘテロ環」はN、Oおよび/Sをヘテロ原子として有する5員もしくは6員環を表わす。R₁、Ar₁、Ar₂およびRの置換基は、OH、OZ、COH、COZ、COOH、COOZ、NH₂、NHa1k.、N(alk.)₂、NHCOOH、NHCOOZから選択される(Zは、線状もしくは分枝のC₁-C₅アルキル、アリール、ベンジル、置換アリールもしくは置換ベンジル、ベンゾジオキソリル基、1つ以上のハロゲンおよび/またはCCl₃基を表し、alk.はC₁-C₃アルキル基を表わす)。