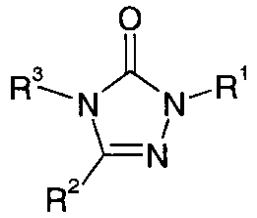
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年6月15日(2006.6.15)

【公表番号】特表2002-512236(P2002-512236A)
【公表日】平成14年4月23日(2002.4.23)
【出願番号】特願2000-544654(P2000-544654)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 249/12 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/41 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4439 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 249/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 213/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 249/12 ５０５
Ａ６１Ｋ 31/41
Ａ６１Ｋ 31/4439
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 25/00
Ｃ０７Ｄ 401/04
Ｃ０７Ｄ 401/04
Ｃ０７Ｄ 249:00
Ｃ０７Ｄ 213:00

【手続補正書】
【提出日】平成18年4月14日(2006.4.14)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】 下記一般式（Ｉ）のトリアゾロン（それらのラセミ体、それらのエナンチオマーの形態、それらのジアステレオマー及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）の医薬組成物としての使用。
【化１】



(I)

（式中、
R^1は、C_{6-10}-アリール、好ましくはフェニル（一以上のハロゲン、ニトロ、-CF_3、-CN、-OR^4、-$COOR^4$、-$OCOR^4$、-SR^5、-SO_2R^5、-OSO_2R^5、-NR^6R^7

、C_1-C_4-アルキル、C_2-C_4-アルケニル又はC_2-C_4-アルキニル基により、直接又はC_{1-4}-アルキレンブリッジを介して任意に置換されていてもよい）であり；

R^1は、C_1-C_6-アルキル、C_2-C_6-アルケニル又はC_2-C_6-アルキニル基（フェニル、-NR^6R^7、ハロゲン、ニトロ、CF_3、CN又は-OR^4により任意に置換されていてもよい）であり；

R^2は、C_6-C_{10}-アリール、好ましくはフェニル（一以上のハロゲン、ニトロ、-CF_3、-CN、-OR^4、-$COOR^4$、-$OCOR^4$、-SR^5、-SO_2R^5、-OSO_2R^5、-NR^6R^7、C_1-C_4-アルキル、C_2-C_4-アルケニル又はC_{2-4}-アルキニル基により、直接又はC_{1-4}-アルキレンブリッジを介して任意に置換されていてもよい）であり；

R^2は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル又はC_{2-6}-アルキニル基（フェニル、-NR^6R^7、ハロゲン、ニトロ、CF_3、CN又は-OR^4により任意に置換されていてもよい）であり；

R^2は、C-結合５-又は６-員の飽和又は不飽和ヘテロ環（ヘテロ原子として、酸素、窒素又はイオウからなる群から選ばれる１、２、３又は４つの原子を含有していてもよく、C_1-C_6-アルキル又はベンジルにより任意に置換されていてもよい）であり；

R^3は、水素又はC_1-C_6-アルキル、C_2-C_6-アルケニル又はC_2-C_6-アルキニル基（-NR^6R^7、ハロゲン、ニトロ、CF_3、CN又は-OR^4により任意に置換されていてもよい）であり；

R^4は、水素、ハロゲン又は-NR^6R^7により置換されていてもよいC_{1-4}-アルキル又はフェニル又はベンジル基（一以上のメトキシ基を含有していても良い）であり；

R^5は、水素、C_{1-4}-アルキル、フェニル又はベンジル（該フェニル又はベンジル基はメトキシにより一置換又は多置換されていてもよい）であり；

R^6は、水素、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル又はC_2-C_6-アルキニル（それぞれ、フェニル、ベンジル又は-OR^4により一置換又は多置換されていてもよい）であり；

R^6は、C_{6-10}-アリール、好ましくはフェニル、又はベンジル（ハロゲン、OR^4、C_1-C_4-アルキル、好ましくは-CH_3、-SO_3H、又は-$COOR^4$により置換されていてもよい）であり；

R^7は、水素、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル又はC_{2-6}-アルキニル（それぞれ、フェニル、ベンジル又は-OR^4により一置換又は多置換されていてもよい）であり；

R^7は、C_{6-10}-アリール、好ましくはフェニル又はベンジル（ハロゲン、OR^4、C_1-C_4-アルキル、好ましくは-CH_3、-SO_3H又は-$COOR^4$により置換されていてもよい）であり；又は

R^6及びR^7が窒素原子と一緒になって、飽和又は不飽和５-又は６-員環を形成する（さらなるヘテロ原子として窒素、酸素又はイオウを含んでも良く、該ヘテロ環は分岐又は分岐していない炭素数１～４のアルキル基により置換されていてもよく、フェニル又はベンジルにより置換されていてもよい。）。）

【請求項２】　式中、

R^1が、フェニル（直接又はC_{1-4}-アルキレンブリッジを介して、一以上のフッ素、塩素、臭素、ニトロ、-CF_3、-CN、-OR^4、-$COOR^4$、-$OCOR^4$、-NR^6R^7、C_{1-4}-アルキル、C_{2-4}-アルケニル又はC_{2-4}-アルキニルにより置換されていてもよい）であり；

R^1が、C_{1-4}-アルキル（フェニルにより置換されていてもよい）であり；

R^2が、フェニル（直接又はC_{1-4}-アルキレンブリッジを介して、一以上のフッ素、塩素、臭素、ニトロ、-CF_3、-CN、-OR^4、-$COOR^4$、-$OCOR^4$、-NR^6R^7、C_{1-4}-アルキル、C_{2-4}-アルケニル又はC_{2-4}-アルキニルにより置換されていてもよい）であり；

R^2が、C_{1-4}-アルキル（フェニルにより置換されていてもよい）であり；

R^2が、C-結合５-又は６-員飽和又は不飽和ヘテロ環（ヘテロ原子として、酸素又は窒

素からなる群から選ばれる１、２、３又は４つの原子を含有していてもよく、C_{1-4}-アルキル又はベンジルにより置換されていてもよい）であり；
R^3が、水素又はC_{1-4}-アルキル基（-NR^6R^7、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、CF_3、CN又は-OR^4により置換されていてもよい）であり；
R^4が、水素、ハロゲン又は-NR^6R^7より置換されていてもよいC_{1-4}-アルキル又はフェニル又はベンジル基（一以上のメトキシ基を有していても良い）であり；
R^6が、水素、C_{1-4}-アルキル、C_{2-4}-アルケニル又はC_{2-4}-アルキニル（それぞれ、フェニル、ベンジル又は-OR^4により一置換又は多置換されていてもよい）であり；
R^6が、フェニル又はベンジル（ハロゲン、OR^4、C_{1-4}-アルキル、好ましくは-CH_3、-SO_3H又は-$COOR^4$により置換されていてもよい）であり；
R^7が、水素、C_{1-4}-アルキル、C_{2-4}-アルケニル又はC_{2-4}-アルキニル（それぞれ、フェニル、ベンジル又は-OR^4により一置換又は多置換されていてもよい）であり；
R^7が、フェニル又はベンジル（ハロゲン、OR^4、C_{1-4}-アルキル、好ましくは-CH_3、-SO_3H又は-$COOR^4$により置換されていてもよい）であり；又は
R^6及びR^7が窒素原子と一緒になって、飽和又は不飽和の５-又は６-員環を（さらなるヘテロ原子として窒素又は酸素を含有していても良く、該ヘテロ環は炭素数１～４の分岐又は分岐していないアルキル基により、又はフェニル又はベンジルにより置換されていてもよい）形成する、
請求項１記載の一般式(I)の化合物（それらのラセミ体、それらのエナンチオマ-の形態、それらのジアステレオマ-及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）の医薬組成物としての使用。
【請求項３】　式中、
R^1が、フェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、-OR^4又はC_{1-4}-アルキル基により置換されていてもよい）であり；
R^1が、C_{1-4}-アルキル（フェニルにより置換されていてもよい）であり；
R^2が、C_{1-4}-アルキル又はフェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、-OR^4又はC_{1-4}-アルキル基により置換されていてもよい）であり；
R^2が、フラン、ピラン、ピロ-ル、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、オキサゾール又はイソオキサゾールからなる群から選ばれるC-結合５-又は６-員ヘテロ環であり；
R^3が、水素又はC_{1-4}-アルキル基（-NR^6R^7、塩素、臭素又は-OHにより置換されていてもよい）であり；
R^4が、水素、塩素、臭素又は-NR^6R^7により置換されていてもよいC_{1-4}-アルキル又はフェニル又はベンジル基であり；
R^6が、水素、C_{1-4}-アルキル、フェニル又はベンジルであり；
R^7が、水素、C_{1-4}-アルキル、フェニル又はベンジルであり；又は
R^6及びR^7が窒素原子と一緒になって、飽和又は不飽和の５-又は６-員環（C_{1-4}-アルキル又はベンジルにより置換されていてもよく、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロ-ル又はピロリジンからなる群から選ばれる）を形成する、
請求項１又は２記載の一般式(I)の化合物（それらのラセミ体、それらのエナンチオマ-の形態、それらのジアステレオマ-及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）の医薬組成物としての使用。
【請求項４】　式中、
R^1が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル又はフェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル又は-OR^4基により置換されていてもよい）であり；
R^2が、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はフェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル又は-OR^4により置換されていてもよい）であり；
R^2が、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン又はトリアジンから選ばれるC-結合ヘテロ環であり；

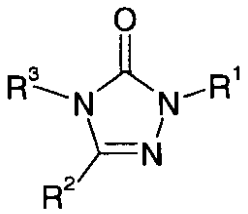
R^3が、水素、メチル、エチル又はプロピル（-NR^6R^7、塩素、臭素又は-OHにより置換されていてもよい）であり；
R^4が、水素、メチル、エチル又はプロピル（-NR^6R^7、塩素、臭素又は-OHにより置換されていてもよい）；
R^6が、水素、メチル、エチル、プロピル又はベンジルであり；
R^7が、水素、メチル、エチル、プロピル又はベンジルであり；又は
R^6及びR^7が窒素原子と一緒になって、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール又はピロリジンからなる群から選ばれる、メチル、エチル、プロピル又はベンジルにより置換されていてもよい環を形成する、
請求項１～３いずれか１項記載の一般式(I)の化合物（それらのラセミ体、それらのエナンチオマーの形態、それらのジアステレオマー及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）の医薬組成物としての使用。

【請求項５】　式中、
R^1が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル又はフェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル又は-OR^4基により置換されていてもよい）であり；
R^2が、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はフェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル又は-OR^4基により置換されていてもよい）であり；
R^2が、ピロ-ル、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン又はピラジンであり；
R^3が、水素、メチル、エチル又はプロピル（-NR^6R^7により置換されていてもよい）であり；
R^4が、メチル、エチル、プロピル、-CH_2CH_2-NR^6R^7又は-$CH_2CH_2CH_2$-NR^6R^7であり；
R^6が、水素、メチル、エチル、プロピル又はベンジルであり；
R^7が、水素、メチル、エチル、プロピル又はベンジルである、
請求項１～４いずれか１項記載の一般式(I)の化合物（それらのラセミ体、それらのエナンチオマーの形態、それらのジアステレオマー及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）の医薬組成物としての使用。

【請求項６】　式中、
R^1が、メチル、ブチル、ベンジル又はフェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル又は-OR^4基により置換されていてもよい）であり；
R^2が、メチル、フェニル（一以上の塩素、メチル又は-OR^4基により置換されていてもよい）であり；
R^3が、水素、メチル、-CH_2CH_2-NR^6R^7又は-$CH_2CH_2CH_2$-NR^6R^7であり；
R^4が、メチル又は-CH_2CH_2-NR^6R^7であり；
R^6が、メチルであり；
R^7が、メチルである、
請求項１～５いずれか１項記載の一般式(I)の化合物（それらのラセミ体、それらのエナンチオマーの形態、それらのジアステレオマー及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）の医薬組成物としての使用。

【請求項７】　下記一般式(I)のトリアゾロン（それらのラセミ体、それらのエナンチオマーの形態、それらのジアステレオマー及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）。

【化２】



(I)

（式中、
R^1は、メチル、ブチル、ベンジル又はフェニル（一以上のフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル又は-OR^4基により置換されていてもよい）であり；
R^2は、メチル、フェニル（一以上の塩素、メチル又は-OR^4基により置換されていてもよい）であり；
R^3は、水素、メチル、-CH_2CH_2-NR^6R^7又は-$CH_2CH_2CH_2$-NR^6R^7であり；
R^4は、メチル又は-CH_2CH_2-NR^6R^7であり；
R^6は、メチルであり；
R^7は、メチルである。
但し、R^2は２-クロロフェニルではなく、
ａ）R^1がフェニルであり、R^3が水素であるとき、R^2はフェニル、４-クロロフェニル、４-メチルフェニル又は４-メトキシフェニルではなく；
ｂ）R^2がフェニルであり、R^3が水素であるとき、R^1はフェニル、４-クロロフェニル、４-ブロモフェニル、２，４-ジブロモフェニル、４-メチルフェニル又は４-メトキシフェニルではなく；
ｃ）R^3がメチルであるとき、R^1及びR^2は同時にフェニルではない。）

【請求項８】　式中、
R^1が、フェニル（フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル又はメトキシの一以上の基により任意に置換されていてもよい）であり；
R^2が、フェニル（メトキシにより置換されていてもよい）であり；
R^3が、水素、メチル又は-CH_2CH_2-NMe_2である、
請求項７記載の一般式(I)のトリアゾロン（それらのラセミ体、それらのエナンチオマーの形態、それらのジアステレオマー及びそれらの混合物の形態であってよく、及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩であってよい）。
（但し、
ａ）R^1がフェニルであり、R^3が水素であるとき、R^2がフェニル又は４-メトキシフェニルではなく；
ｂ）R^2がフェニルであり、R^3が水素であるとき、R^1がフェニル、４-クロロフェニル、４-ブロモフェニル、２，４-ジブロモフェニル、４-メチルフェニル又は４-メトキシフェニルではなく；
ｃ）R^3がメチルであるとき、R^1及びR^2が同時にフェニルではない。）

【請求項９】　請求項７又は８記載の一般式（Ｉ）の化合物の医薬組成物としての使用。

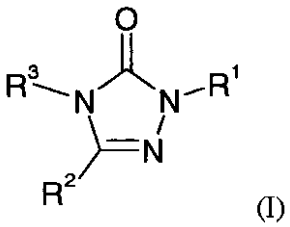
【請求項１０】　請求項１～８いずれか１項記載の一般式（Ｉ）の化合物の神経保護作用を有する医薬組成物としての使用。

【請求項１１】　請求項１～８いずれか１項記載の一般式（Ｉ）の化合物の、種々の起源の神経変性障害並びに脳虚血を治療するための医薬組成物を製造するための使用。

【請求項１２】　請求項１～８いずれか１項記載の一般式（Ｉ）の化合物の、種々の起源の神経変性障害並びに脳虚血を治療するための使用。

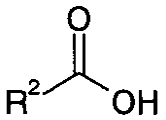
【請求項１３】　慣用の賦形剤及び／又は担体と共に、活性物質として請求項１～８いずれか１項記載の一般式（Ｉ）の１以上の化合物又はそれらの医薬的に許容できる酸付加塩を含有する医薬製剤。

【請求項１４】　一般式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、
【化３】



(I)

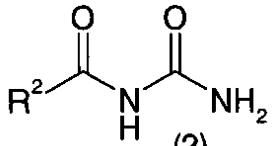
（式中、基Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[3]は請求項７又は８に記載の意味を有する。）
一般式（１）の化合物
【化４】



(1)

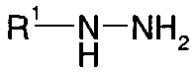
（式中、基Ｒ[2]は請求項７又は８に記載の意味を有する。）
を、一般式（２）のＮ-アシルウレア誘導体

【化５】



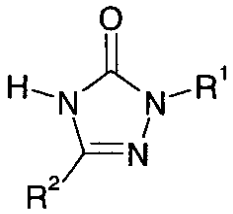
(2)

に変換し、式（３）のヒドラジン誘導体
【化６】



(3)

（式中、基Ｒ[1]は請求項７又は８に記載の意味を有する。）
と反応させて、Ｒ[3]＝水素の一般式(I)のトリアゾロン
【化７】



(I) R³=H

を形成し、最後に、一般式

$$L\text{-}R^3$$

の求電子化合物と、塩基性条件下で反応させることを特徴とする前記方法。
（式中、Ｌは、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル又はｐ-トルエンスルホニル等の脱離基を示し、Ｒ[3]は請求項７又は８に記載の意味を有する。）