

【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19年3月1日(2007.3.1)

【公表番号】特表2006-515373(P2006-515373A)

【公表日】平成18年5月25日(2006.5.25)

【年通号数】公開・登録公報2006-020

【出願番号】特願2006-500749(P2006-500749)

【国際特許分類】

C 0 7 D 495/04	(2006.01)
A 6 1 K 31/5025	(2006.01)
C 0 7 D 519/00	(2006.01)
A 6 1 P 37/06	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 11/08	(2006.01)
A 6 1 P 11/02	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)
A 6 1 P 19/08	(2006.01)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)
A 6 1 P 17/04	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 17/14	(2006.01)
A 6 1 P 27/14	(2006.01)
A 6 1 P 1/00	(2006.01)
A 6 1 P 3/04	(2006.01)
A 6 1 P 1/04	(2006.01)
A 6 1 P 37/08	(2006.01)
A 6 1 P 25/04	(2006.01)
A 6 1 P 31/08	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 37/02	(2006.01)
A 6 1 P 31/18	(2006.01)
A 6 1 P 21/04	(2006.01)
A 6 1 P 3/10	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D 495/04	C S P
A 6 1 K 31/5025	
C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/02	

A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 27/14
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 31/08
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月12日(2007.1.12)

【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

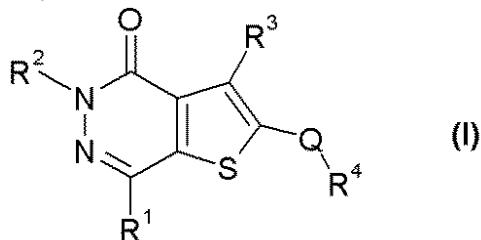
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、R¹は、所望によりC₁-₆アルキルによって置換されている、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、またはC₃-₆シクロアルキルであって、上記のそれぞれは、所望により1個以上のハロゲン原子によって、置換されており；

R²はC₁-₆アルキルであり；

R³は、CO-GまたはSO₂-G{ここで、Gは、窒素原子、および窒素に隣接して酸素および硫黄から選択される第二のヘテロ原子を含む、5員環もしくは6員環であって、

所望により、ヒドロキシルおよびC₁～₄アルキルから選択される3個までの基によって置換されている}であり;

Qは、CR⁵R⁶{ここで、R⁵は、水素、C₁～₆アルキル、またはフッ素であり、そしてR⁶は、水素、OH、またはフッ素であるか、またはR⁵およびR⁶は一体となって=O基となり、ただしR⁶がOHである場合R⁵がフッ素であり得ない}であり;

R⁴は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、0から4個のヘテロ原子を含む、5員環から10員環の单環式もしくは二環式の芳香環系であり、該環系は、所望により、ハロゲン、C₁～₄アルキル、(ポリ)ハロ-C₁～₄-アルキル、C₁～₄アルコキシ、(ポリ)ハロ-C₁～₄-アルコキシ、C₁～₄アルキルスルホニル、(ポリ)ハロ-C₁～₄-アルキルスルホニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ヒドロキシメチル、メチルチオ、-NR⁷R⁸、-CO-NR⁷R⁸、-SO₂NR⁷R⁸、または5員環もしくは6員環の芳香環系(ここで、3個までの環原子が、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択されるヘテロ原子であってもよい、そして、それ自身ハロゲン、C₁～₄アルキル、(ポリ)ハロ-C₁～₄-アルキル、C₁～₄アルコキシ、(ポリ)ハロ-C₁～₄-アルコキシ、C₁～₄アルキルスルホニル、(ポリ)ハロ-C₁～₄-アルキルスルホニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ヒドロキシメチル、メチルチオ、-NR⁷R⁸、-CO-NR⁷R⁸、-SO₂-NR⁷R⁸から選択される、4個までの基によって置換されていてもよい)から独立して選択される、4個までの基によって置換されており;

R⁷とR⁸は、独立して、水素、C₁～₄アルキルであるか、または

R⁷とR⁸は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5員環から7員環の飽和ヘテロ環式環を形成してもよい]

の化合物、およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

【請求項2】

R¹がC₁～₆アルキルまたはC₃～₆シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²がメチルである請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R³がCO-Gである請求項1から3の何れか1項に記載の化合物。

【請求項5】

QがCH₂である、請求項1から4の何れか1項に記載の化合物。

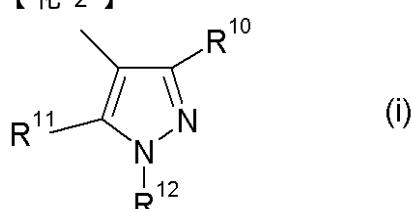
【請求項6】

R⁴が、所望により請求項1で定義した通りに置換されている、2個のヘテロ原子を含む5員環の芳香環である、請求項1から5の何れか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁴が、式(i):

【化2】



{式中、R¹～⁰とR¹～¹は、H、C₁～₆アルキル、またはハロ-C₁～₆アルキルから独立して選択され；そして

R¹～²は、H、C₁～₆アルキル、またはハロ-C₁～₆アルキル、または5員環もしくは6員環の芳香環系(ここで、3個までの環原子が、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択されるヘテロ原子であってもよい)から選択される}の基である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R¹⁰ と R¹¹ がメチルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル - 5 - メチル - 7 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - 7 - (2 - メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - エチル - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 7 - シクロプロピル - 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 7 - シクロプロピル - 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 5 - エチル - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 7 - エチル - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル - 5 - メチル - 7 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - 7 - (2 - メチルプロピル) - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - エチル - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 7 - シクロプロピル - 2 - [(3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシイソオキサゾリジニル]カルボニル - 5 - メチル - 7 - (2 - メチルプロピル) - 2 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル)チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - 7 - (2 - メチルプロピル) - 2 - [(1,3,5 - トリメチルピラゾール - 4 - イル)メチル] - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [[3,5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 7 - エチル - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [[3,5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 7 - エチル - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 7 - エチル - 3 - {[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルイソオキサゾリジン - 2 - イル]カルボニル} - 5 - メチル - 2 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル)チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 5 - メチル - 7 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3,-d]ピリダジン - 4(5H) - オン；
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル]カルボニル]

- 5 - メチル - 7 - (1 - メチルエチル) チエノ [2 , 3 , - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 2 - [(3 , 5 - ジメチル - 1 - (2 - チアゾリル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 3 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - イソオキサゾリジニル] カルボニル - 5 - メチル - 7 - (1 - メチルエチル) チエノ [2 , 3 , - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される式(I)の化合物。

【請求項 10】

治療に使用するために、請求項 1 から 9 の何れか 1 項に定義した化合物。

【請求項 11】

医薬担体と共に請求項 1 から 9 の何れか 1 項に定義した式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 12】

免疫抑制を起こす方法(例えば同種移植片拒絶反応の処置において)であって、請求項 1 から 9 の何れか 1 項に定義した式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量で、患者に投与することを含む方法。

【請求項 13】

気道疾患(例えば喘息もしくは C O P D)に罹患しているもしくはそのリスクがある患者において、気道疾患を処置するまたはそのリスクを軽減する方法であって、請求項 1 から 9 の何れか 1 項に定義した式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量で、患者に投与することを含む方法。

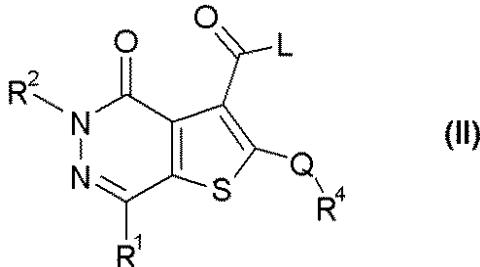
【請求項 14】

式(I)の化合物を製造する方法であって、

(a) R^3 が C O G である式(I)の化合物において、

式(II) :

【化 3】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および Q が式(I)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である] の化合物を、式(III) :

【化 4】

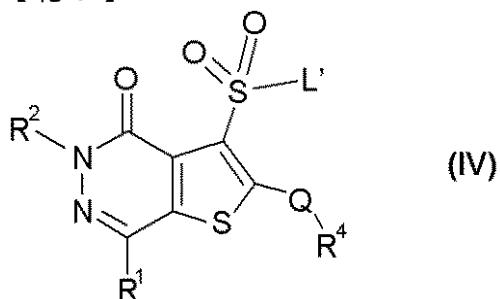
$G-H$ (III)

[式中、G が式(I)で定義した通りである] の化合物と、カップリング試薬の存在下で反応させること；または

(b) R^3 が $S O_2 - G$ である式(I)の化合物において、

式(IV) :

【化5】



[式中、R¹、R²、R⁴、およびQが式(I)で定義した通りであり、そしてLとL'が脱離基である]の化合物を、上記で定義した式(III)の化合物と反応させること；および所望により、プロセス(a)または(b)の後に、何れかの順序で、
 · 保護基を除去すること；
 · 薬学的に許容される塩を形成すること；
 を含む方法。

【請求項15】

式(I)の化合物におけるR³またはR⁴を、それぞれ異なるR³またはR⁴に変換する段階をさらに含む、請求項14に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

c) 2 - プロモ - 5 - メチル - 7 - (1 - メチルエチル) - チエノ[2,3-d]ピリダジン
 - 4 (5H) - オン

酢酸(100ml)および水(100ml)中のパートb)の生成物(33.09g)の溶液から製造し、それを臭素(8.16ml)で、5分間に渡って、窒素下で攪拌しながら滴下して処理した。混合物を70°で6時間加熱し、次に冷却し、亜硫酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/i-ヘキサン(1:19)で、次に酢酸エチル/i-ヘキサン(1:4)で溶出し、副題化合物を固体として得た(13.0g)。

MS (ESI) 287 and 289 [M+H]⁺

¹H_{CDCl3} 1.35 (6H, d), 3.01 (1H, septet), 3.82 (3H, s), 7.71 (1H, s).