

【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

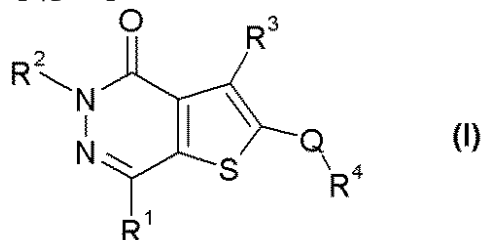
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



【式中、 R^1 は、所望により C_{1-6} アルキルによって置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{3-6} 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；

R^2 は C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、 $CO-G$ または SO_2-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 C_{1-4} 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、 CR^5R^6 {ここで、 R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、またはフッ素であり、そして R^6 は、水素、OH、またはフッ素であるか、または R^5 および R^6 は一体となって $=O$ 基となり、ただし R^6 が OH である場合 R^5 がフッ素であり得ない}であり；

R^4 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 員環の単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、 C_{1-4} アルキル、(ポリ)ハロ - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、(ポリ)ハロ - C_{1-4} - アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、(ポリ)ハロ - C_{1-4} - 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、 $-NR^7R^8$ 、 $-CO-NR^7R^8$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、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く、そして、それ自身ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、(ポリ)ハロ - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、(ポリ)ハロ - C_{1-4} - アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、(ポリ)ハロ - C_{1-4} - 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、 $-NR^7R^8$ 、 $-CO-NR^7R^8$ 、 $-SO_2-NR^7R^8$ 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；

R^7 と R^8 は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキルであるか、または

R^7 と R^8 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】

R^1 が C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} 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】

R^2 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】

R^3 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 CH_2 である、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の化合物。

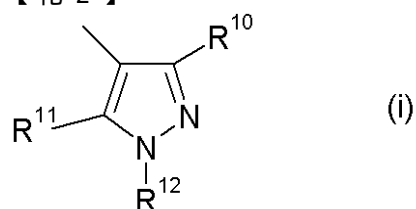
【請求項 6】

R^4 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】

R^4 が、式 (i)：

【化 2】



{式中、 R^{10} と R^{11} は、H、 C_{1-6} アルキル、またはハロ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；そして

R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、またはハロ C_{1-6} 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 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4 S) - 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 (5 H) - オン ;

2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4 S) - 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 (5 H) - オン ;

2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - エチル - 3 - [[(4 S) - 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 (5 H) - オン ;

7 - シクロプロピル - 2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4 S) - 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 (5 H) - オン ;

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

2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - [[(4 S) - 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 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 - (2 - メチルプロピル) - チエノ[2, 3, - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - エチル - 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 - チエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

7 - シクロプロピル - 2 - [(3, 5 - ジメチル - 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 - チエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - [[(4 S) - 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 - (1 H - 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 (5 H) - オン ;

3 - [[(4 S) - 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 (5 H) - オン ;

2 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 7 - エチル - 3 - [[(4 S) - 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 (5 H) - オン ;

2 - [[3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 7 - エチル - 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 - チエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

7 - エチル - 3 - {(4 S) - 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 - (1 H - 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 (5 H) - オン ;

2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 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 ;

2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 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(5H) - オン ;
 2 - [(3,5 - ジメチル - 1 - (2 - チアゾリル) - 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 ;

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COPD)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。

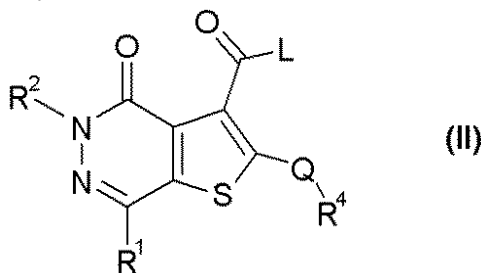
【請求項14】

式(I)の化合物を製造する方法であって、

(a) R^3 がCOG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】

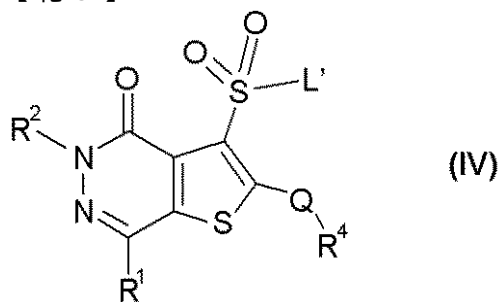


[式中、Gが式(I)で定義した通りである]の化合物と、カップリング試薬の存在下で反応させること；または

(b) R^3 がSO₂-Gである式(I)の化合物において、

式(IV)：

【化 5】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、およびQが式(II)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 R^3 または R^4 を、それぞれ異なる R^3 または R^4 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 - ブロモ - 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(100 ml)および水(100 ml)中のパートb)の生成物(33.09 g)の溶液から製造し、それを臭素(8.16 ml)で、5分間に渡って、窒素下で撹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(13.0 g)。

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).