

【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22年1月21日(2010.1.21)

【公表番号】特表2006-516974(P2006-516974A)

【公表日】平成18年7月13日(2006.7.13)

【年通号数】公開・登録公報2006-027

【出願番号】特願2006-500750(P2006-500750)

【国際特許分類】

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (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)

【 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 31/519

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 11/06

【手続補正書】

【提出日】平成21年11月20日(2009.11.20)

【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

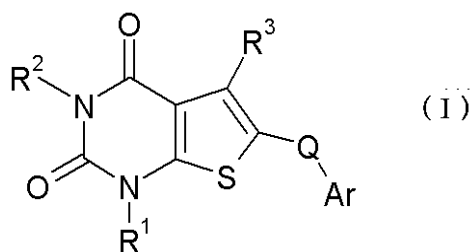
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



[式中、

R¹ および R² は各々独立に C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 アルケニル、C₃ - 5 シクロアルキル C₁ - 3 アルキルまたは C₃ - 6 シクロアルキルを表し；各々所望により 1 ~ 3 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R³ は基 CO - G または SO₂ - G であり、ここで G は、窒素原子と、窒素に隣接する酸素および硫黄から選択される第 2 のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員環であり；この環はハロゲンまたは C₁ - 4 アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されていてもよい)から選択される少なくとも 1 個の基により置換されており、かつ、所望により、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C₁ - 4 アルキル(所望により 5 個までのハロゲン

原子により置換されていてもよい)から独立に選択される、さらに4個までの基により置換されていてもよく;

Qは $C R^4 R^5$ であり、ここで R^4 は水素、フッ素または C_{1-6} アルキルであり、 R^5 は水素、フッ素またはヒドロキシであり;

A rは5員~10員の芳香環系であり、ここで、4個までの環原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択されるヘテロ原子であってよく、この環系は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2または3個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_p N(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2 N(R^6)R^7$ から独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、さらにA rは所望により、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される4個までのヘテロ原子を含む5員または6員の芳香環により置換されていてもよく、かつ、この5員または6員の芳香環は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2または3個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_p N(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2 N(R^6)R^7$ から独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよく;

pは1、2、3または4であり;

R^6 および R^7 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に5~7員の飽和複素環式環を形成しており;そして

R^8 および R^9 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に5~7員の飽和複素環式環を形成している]

の化合物、またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

【請求項2】

R^1 がエチル、プロピル、ブチルまたはシクロプロピルである、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 が基CO-Gである、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Qが CH_2 である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

A rが所望により請求項1で定義した通りに置換されていてもよい2個のヘテロ原子を含む5員の芳香環であるか、あるいは1、2もしくは3個のヘテロ原子を含み、所望により請求項1で定義した通りに置換されていてもよい9員もしくは10員の二環式環、または所望により請求項1で定義した通りに置換されていてもよいフェニルである、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

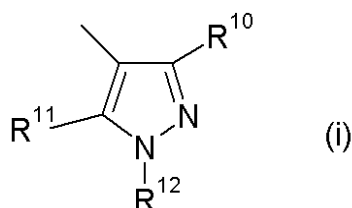
A rが、各々、2または3個のアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル置換基により置換され、かつ/または2-ピリジニルまたは2-ピリジル基によっても置換されてい

るチエニル、ピラゾールまたはチアゾール環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

A r が部分式 (i) :

【化 2】



[式中、 R^{10} および R^{11} は H、 C_{1-6} アルキル、またはハロ C_{1-6} アルキルから独立に選択され、かつ、 R^{12} は H、 C_{1-6} アルキル、もしくはハロ C_{1-6} アルキル、または 3 個までの環原子が酸素、硫黄および窒素から独立に選択されるヘテロ原子であってもよく、その環が C_{1-4} アルキル(所望により 1、2 または 3 個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- (C_{1-4} アルキル)カルバモイル、カルボキシ、または $SO_2N(R^6)R^7$ (ここで、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および p は請求項 1 で定義した通りである) から独立に選択される 1 以上の置換基により所望により置換されていてもよい 5 員もしくは 6 員の芳香環系から選択される] の基である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{10} および R^{11} がメチルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{12} が H、 C_{1-3} アルキル、または 3 個までの環原子が酸素、硫黄および窒素から独立に選択されるヘテロ原子であってもよく、所望によりオキソにより置換されていてもよい 5 員もしくは 6 員の芳香環系から選択される、請求項 8 または請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

(S) - 2 - [[6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(S) - 2 - [[6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

1 - シクロプロピル - 6 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 5 - [[(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] - 3 - メチル - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

(S) - 2 - [[6 - [(1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(S) - 2 - [[6 - [(4, 5 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 6 - (1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

(4 S) - 4 - メチル - 2 - [[1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2,4 - ジオキソ - 1 - プロピル - 6 - (4 - キノリニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [(2,4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル)メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [(3 - プロモ - 2 - チエニル)メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [[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] - 5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - イソオキサゾリジニル]カルボニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

(4 S) - 2 - [[6 - [[3,5 - ジメチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

(4 S) - 2 - [[6 - [[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] - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2,4 - ジオキソ - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;

5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(8 - フルオロキノリン - 4 - イル)メチル] - 5 - {[(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} - 1 - イソプロピル - 3 - メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - {[(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} - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (4 - ピリミジン - 2 - イルベンジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル)メチル] - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(1,3 - ジメチル - 1 H - 5 - ピラゾリル)メチル] - 5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

6 - [(3,5 - ジメチル - 4 - イソチアゾリル(isothiazolyl))メチル] - 5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 2,4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;

5 - [[(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]

- 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[1 - (2 - チアゾリル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル]チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;
 6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;
 5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;
 6 - [(6 - クロロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ジオン ;
 5 - [[(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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[4 - (2 - ピリジニル)フェニル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;
 (4 S) - 4 - メチル - 2 - [[1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - イソオキサゾリジノール ;
 (4 S) - 2 - [[6 - [[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] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - エチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;
 (4 S) - 2 - [[6 - [[1 - (2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - ピリミジニル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]カルボニル] - 4 - メチル - 4 - イソオキサゾリジノール ;
 5 - [[(4 R) - 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] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [[5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

から選択される式 (I) の化合物、およびその医薬上許容される塩。

【請求項 1 2】

治療に用いるための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項で定義された式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩を医薬担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

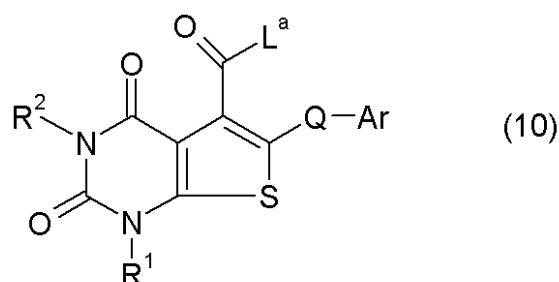
癌の処置のための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、

R³ が基 COG である場合、式 (10) :

【化 3】

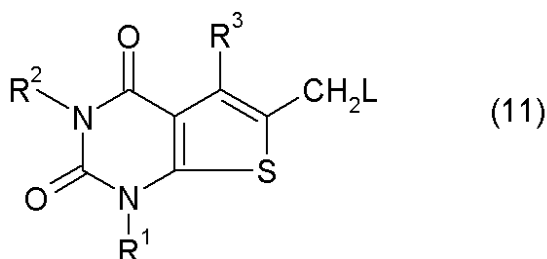


の化合物を G - H と反応させ[式中、 L^a は脱離基であり、 R^1 、 R^2 、G、Q および Ar は請求項 1 で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望によりその後に式 (I) の化合物をさらなる式 (I) の化合物に変換すること、および / またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、
Q がメチレンである場合、式 (11) :

【化 4】

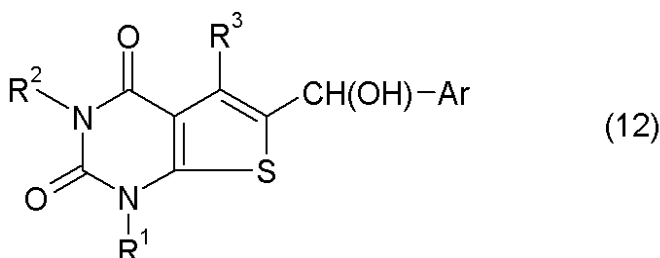


の化合物を式 Ar - H の化合物と反応させ[式中、L は脱離基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Ar は請求項 1 で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望によりその後に式 (I) の化合物をさらなる式 (I) の化合物に変換すること、および / またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、
Q がメチレンである場合、式 (12) :

【化 5】

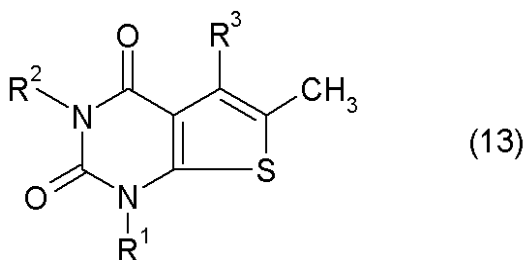


の化合物を還元し[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Ar は請求項 1 で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望によりその後に式 (I) の化合物をさらなる式 (I) の化合物に変換すること、および / またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、
請求項 16 に記載の式 (11) または (13) :

【化 6】



の化合物を反応させて閉環反応により Ar を形成させ[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は請求項 1 で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望により

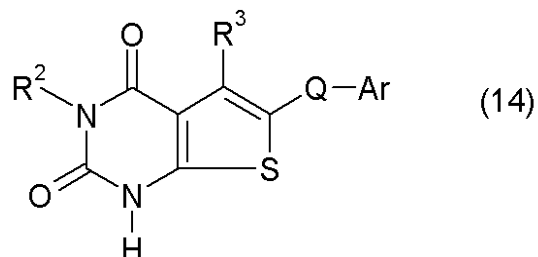
その後式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること、および/またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【請求項19】

請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、

式(14)：

【化7】



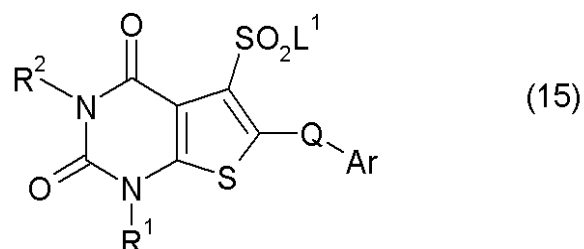
の化合物を $R^1 - L^2$ と反応させ[式中、 L^2 は脱離基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q および Ar は請求項1で定義の通りであるか、またはその保護された誘導体である]、さらに所望によりその後式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること、および/またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【請求項20】

請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、

R^3 が SO_2G である場合、式(15)：

【化8】



の化合物を化合物 $G - H$ と反応させ[式中、 L^1 は脱離基であり、 R^1 、 R^2 、 G および Ar は上記定義の通りである]、さらに所望によりその後式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること、および/またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

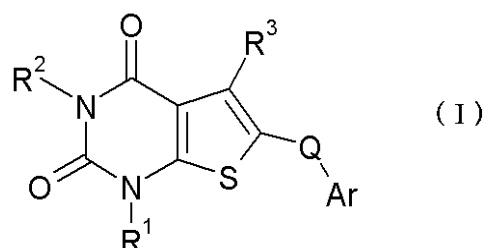
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

本発明によれば、式(I)：

【化1】



[式中、

R^1 および R^2 は各々独立に C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-5} シクロアルキル C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し；各々所望により 1 ~ 3 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^3 は基 $CO-G$ または SO_2-G であり、ここで G は、窒素原子と、窒素に隣接する酸素および硫黄から選択される第 2 のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員環であり；この環はハロゲンまたは C_{1-4} アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されていてもよい)から選択される少なくとも 1 個の基により置換されており、かつ、所望により、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルキル(所望により 5 個までのハロゲン原子により置換されていてもよい)から独立に選択される、さらに 4 個までの基により置換されていてもよく；

Q は CR^4R^5 であり、ここで R^4 は水素、フッ素または C_{1-6} アルキルであり、 R^5 は水素、フッ素またはヒドロキシであり；

Ar は 5 員 ~ 10 員の芳香環系であり、ここで、4 個までの環原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択されるヘテロ原子であってよく、この環系は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2 または 3 個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2N(R^6)R^7$ から独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく、さらに Ar は所望により、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 4 個までのヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の芳香環により置換されていてもよく、かつ、この 5 員または 6 員の芳香環は所望により、 C_{1-4} アルキル(所望により、1、2 または 3 個のヒドロキシ基により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-4} アルカノイル、オキソ、チオキソ、ニトロ、シアノ、 $-N(R^6)R^7$ および $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、カルボキシ、 $SO_2N(R^6)R^7$ から独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

p は 1、2、3 または 4 であり；

R^6 および R^7 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 7 員の飽和複素環式環を形成しており；そして

R^8 および R^9 は各々独立に水素原子、 C_{1-4} アルカノイルまたは C_{1-4} アルキルを表すか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 7 員の飽和複素環式環を形成している]

の化合物、ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

式(I)の特定の化合物は立体異性体の形態で存在し得る。本発明は式(I)の化合物の全ての幾何異性体および光学異性体ならびにラセミ体をはじめとするその混合物を含むと理解される。これらもまた、本発明の一態様をなす。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

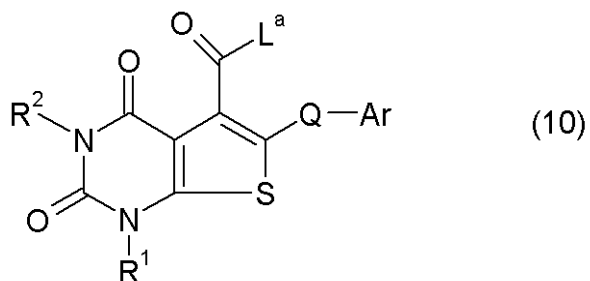
【補正の内容】

【0035】

さらなる態様において、本発明は式(I)の化合物の製造方法を提供し、その方法は、

a) R^3 が基COGである場合、式(10)：

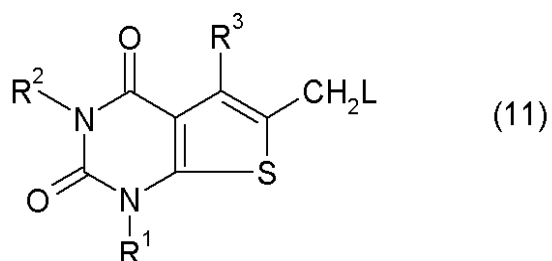
【化3】



の化合物をG-Hと反応させること；

b) Qがメチレンである場合、式(11)：

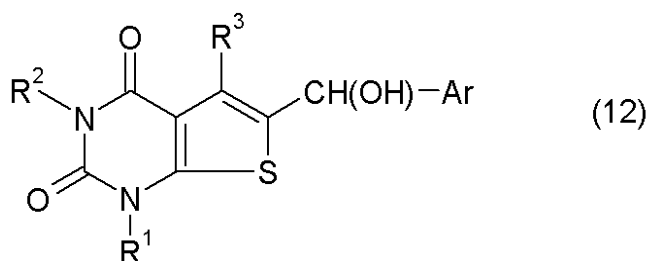
【化4】



の化合物を式Ar-Hの化合物と反応させること；

c) Qがメチレンである場合、式(12)：

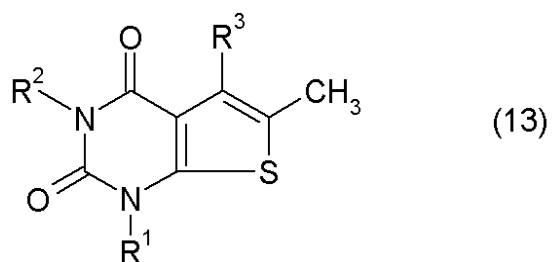
【化5】



の化合物を還元すること；

d) 式(11)または(13)：

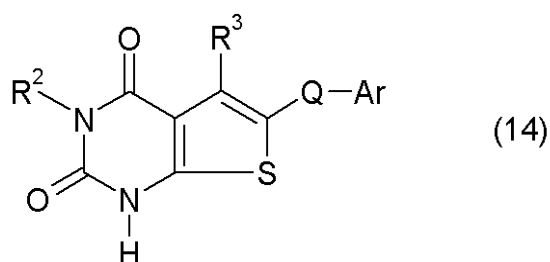
【化6】



の化合物を反応させて閉環反応によりArを形成させること；

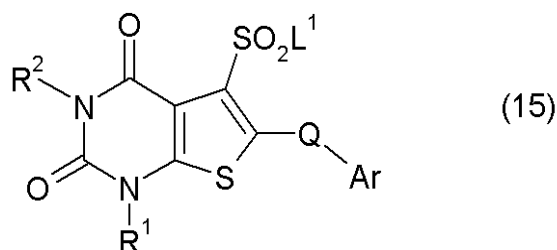
e) 式(14) :

【化7】



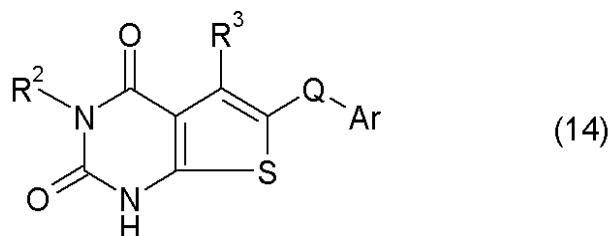
の化合物を $R^1 - L^2$ と反応させること ; または
f) R^3 が SO_2G である場合、式(15) :

【化8】



の化合物を化合物 G - H

【化9】



[式中、 L^a 、 L 、 L^1 および L^2 は脱離基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G 、 Q および Ar は上記定義の通りである]

と反応させること

のうちの1つと、さらに所望により a)、b)、c)、d)、e) または f) の後に式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること、および/またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を形成することを含む。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

基 - $Q - Ar$ は閉環反応により、式(11)または(13)の化合物にて便宜に形成される。要約 "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" E.C. Taylor and Weissberger (John Wiley and Sonsから出版) および "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky and C. W. Rees (Pergamon Press (Elsevier) から出版) を参照。Ar が 3,5 - ジメチル - (2 - ピリジニル) ピラゾール - 4 - イルである式(I)の化合物の製造例については、具体例の中の実施例 11 を参照。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

式(I)のある化合物は、式(I)の別の化合物から化学修飾によって製造することができる。例えば、Qがメチレンである式(I)の化合物は、Qがカルボニルである式(I)の化合物へと酸化することができる。好ましい酸化剤は、テトラヒドロフランなどの不活性有機溶媒中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)である。条件によっては、メチレン化合物を空気に曝すことにより酸化を行うことができる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

上記の式(I)の化合物はその医薬上許容される塩または溶媒和物へと変換することができる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

式(I)の化合物のあるものは立体異性体の形態で存在し得る。本発明は式(I)の化合物の全ての幾何異性体および光学異性体、ならびにラセミ体をはじめとするその混合物を包含するものと理解される。これらもまた本発明の一態様をなす。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

従って、本発明は治療に用いるための、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

もう1つの態様では、本発明は治療に用いるための薬物の製造における、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩に使用を提供する。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

本発明はさらに、免疫抑制を行う方法(例えば、同種移植片拒絶の処置において)であって、治療上有効な量の、上記で定義した式(I)のまたはその医薬上許容される塩を患者に投与することを含む方法を提供する。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0075

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0075】

上記の治療的使用に関して、投与量は、もちろん用いる化合物、投与様式、目的の処置、指示される疾患によって異なる。しかし、一般に、免疫抑制を行うための式(I)の化合物の一日用量は、 0.1 mg/kg から、好ましくは 0.3 mg/kg から、より好ましくは 0.5 mg/kg から、よりいっそう好ましくは 1 mg/kg から 30 mg/kg まで (30 mg/kg を含む) の範囲である。気道疾患の処置には、式(I)の化合物の一日用量は通常 0.001 mg/kg から 30 mg/kg の範囲である。

【手続補正 13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0076】

式(I)の化合物およびその医薬上許容される塩はそれら単独で用いてもよいが、一般には式(I)の化合物/塩/溶媒和物(有効成分)が医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせてある医薬組成物の形態で投与される。投与様式にもよるが、医薬組成物は好ましくは $0.05 \sim 99$ 重量%(重量パーセント)、より好ましくは 80 重量%未満、例えば $0.10 \sim 70$ 重量%、よりいっそう好ましくは 50 重量%未満の有効成分を含む(全て全組成物に対する重量%)。

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

よって、本発明はまた、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0078】

本発明はさらに、上記で定義した式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。