

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525972

(P2004-525972A)

(43) 公表日 平成16年8月26日(2004.8.26)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 487/04
A61K 31/519
A61P 11/00
A61P 17/06
A61P 19/02

F I

C O 7 D 487/04 1 4 7
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02

テーマコード (参考)

4 C O 5 0
 4 C O 7 2
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-581448 (P2002-581448)
 (86) (22) 出願日 平成14年4月12日 (2002.4.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月8日 (2003.10.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2002/000731
 (87) 国際公開番号 W02002/083693
 (87) 国際公開日 平成14年10月24日 (2002.10.24)
 (31) 優先権主張番号 0101322-6
 (32) 優先日 平成13年4月12日 (2001.4.12)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

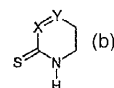
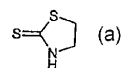
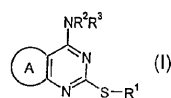
(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
 L A G
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアゾロピリミジンおよびそのケモカインレセプター活性モジュレーターとしての使用

(57) 【要約】

本発明は式 (I) で示されるある種のチアゾロピリミジン化合物(式中、Aは式 (a)または(b)で示される基である)またはその医薬的に許容される塩またはその溶媒和物；その製造に使用する方法および中間体、それらを含む医薬組成物、およびその治療での使用を提供する。

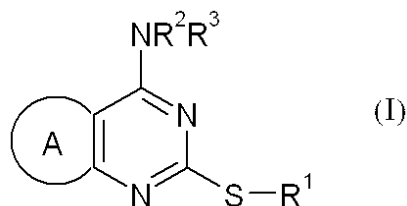


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩またはその溶媒和物：

【化 1】

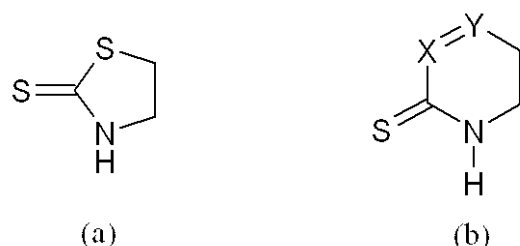


10

ただし、式中、

A は式 (a) または (b) で示される基である；

【化 2】



20

R¹ は C₃ - C₇ 炭素環、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニル基を表し、各基はハロゲン原子、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、アリールまたはヘテロアリール基から独立に選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、また、該アリールおよびヘテロアリール基はそれ自体ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、C₁ - C₆ アルキルまたはトリフルオロメチル基から独立に選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

30

R² および R³ はそれぞれ独立して水素原子、または C₃ - C₇ 炭素環、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニル基を表し、後者 4 種の基は以下の基から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

(a) ハロゲン原子、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹；

(b) O、S、NR⁸ から選択される 1 種以上の原子を任意に含んでもよく、それ自体が C₁ - C₃ - アルキルまたはハロゲンにより任意に置換されていてもよい 3 ~ 8 員環；または

(c) アリール基またはヘテロアリール基であって、それぞれの基がハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-NR⁸COR⁹、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、C₁ - C₆ アルキルおよびトリフルオロメチル基から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

40

R⁴ は水素、C₁ - C₆ アルキルまたはフェニル基を表し、該アルキルまたはフェニル基はハロゲン原子、フェニル、-OR¹¹ および -NR¹²R¹³ から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

R⁵ および R⁶ は独立して水素原子、C₁ - C₆ アルキルまたはフェニル基を表し、該アルキルまたはフェニル基はハロゲン原子、フェニル、-OR¹⁴ および -NR¹⁵R¹⁶、-CONR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵COR¹⁶、-SONR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶ から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；または

R⁵ および R⁶ はそれらが結合する窒素原子と共に、酸素および窒素原子から選択される

50

さらなるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環系を形成し、該環系はフェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ または $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、これらはそれ自体ハロゲン原子および $-NR^{15}R^{16}$ および $-OR^{17}$ 基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

R^{10} は $C_1 - C_6$ - アルキルまたはフェニル基を表し、これらはハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{17}$ および $-NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

X は CH または CCN である；

10

Y は N または CR^{18} である；また

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基を表す。

【請求項2】

R^1 が任意に置換基を有していてもよいベンジル基を表す請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^2 および R^3 の一方が水素であり、他方がヒドロキシおよび1個以上のメチルまたはエチル基により置換された $C_1 - C_8$ アルキルである請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

A が式(a)で示される基である請求項1ないし3記載の化合物。

20

【請求項5】

A が式(b)で示される基である請求項1ないし3記載の化合物。

【請求項6】

X が CH であり、Y が N である請求項5記載の化合物。

【請求項7】

以下の化合物から選択される請求項1記載の化合物：

- [(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-7-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2(3H)-チオン；

2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-プテリジンチオン；および

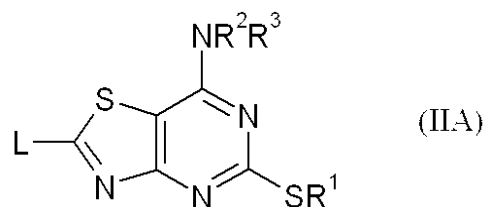
30

その医薬的に許容し得る塩。

【請求項8】

(a)式(IIA)：

【化3】



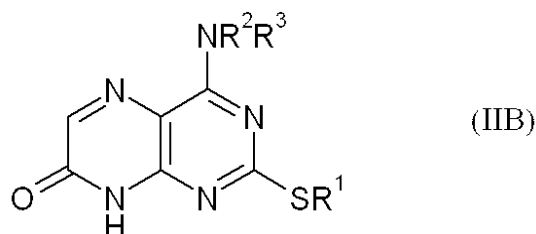
40

(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)にて定義したとおりであるか、またはその保護誘導体であり、Lは脱離基である)

で示される化合物をヒドロ亜硫酸金属塩で処理すること、または

(b)式(IIIB)：

【化 4】



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) にて定義したとおりであるか、またはその保護誘導体である)

10

で示される化合物をチオ化試薬 (thiating agent) で処理すること；

からなり、任意工程として、工程 (a) または (b) の後に、いずれかの順序で、

・保護基を除去すること；

・医薬的に許容し得る塩を形成すること；

を含む式 (I) で示される化合物の製造方法。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と共に含有してなる医薬組成物。

20

【請求項 10】

請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物と医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とを混合することを含む請求項 9 に記載の医薬組成物の製造法。

【請求項 11】

治療に使用するための請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物。

【請求項 12】

治療用医薬の製造における請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物の使用。

【請求項 13】

ケモカインが 1 個以上のケモカインレセプターに結合するケモカイン介在疾患の治療方法であって、請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物の治療有効量を患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 14】

ケモカインレセプターが CXCR2 ケモカインレセプター・サブファミリーに属する請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

ケモカインレセプターが CXCR2 レセプターである請求項 13 または 14 記載の方法。

【請求項 16】

炎症性疾患に罹患している患者またはそのリスクのある患者の当該疾患の治療方法であって、請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物の治療有効量を患者に投与することを含む方法。

40

【請求項 17】

当該疾患が乾癬、関節リウマチまたは COPD である請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

当該疾患が関節リウマチである請求項 16 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はある種のヘテロ環状化合物、かかる化合物の製造方法および中間体、かかる化合物を含有してなる医薬組成物、およびかかる化合物の治療での使用に関する。

50

【0002】

ケモカインは喘息、アレルギー疾患などの様々な疾患および障害、ならびに関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症などの自己免疫病状における免疫応答および炎症性応答に重要な役割を果たしている。これらの小型分泌分子は、保存された4個のシステインモチーフを特徴とする8～14kDaタンパク質の増殖性スーパーファミリーに属する。現在、ケモカイン・スーパーファミリーは特徴的な構造モチーフ、Cys-X-Cys(C-X-C)、Cys-Cys(C-C)およびCys-X₃-Cys(C-X₃-C)ファミリーを有する3つの群から構成される。C-X-CおよびC-Cファミリーは配列同一性を有し、NH-近位対システイン残基間の単一アミノ酸挿入に基づいて互いに識別される。C-X₃-CファミリーはNH-近位対システイン残基間に3個のアミノ酸挿入を有することに基づいて、他の2つのファミリーから識別される。

10

【0003】

C-X-Cケモカインはインターロイキン-8(IL-8)および好中球活性化ペプチド2(NAP-2)などの数種の強い誘引物質および好中球活性化因子である。

【0004】

C-Cケモカインは単球、リンパ球などの強力な誘引物質であるが好中球には作用しない。例えば、ヒト単球走化性タンパク質1～3(MCP-1、MCP-2およびMCP-3)、RANTES(Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted; 活性化正常T細胞発現分泌調節因子)、エオタキシン、およびマクロファージ炎症性タンパク質1および1(MIP-1およびMIP-1)などである。

20

【0005】

C-X₃-Cケモカイン(フラクタルカインとしても知られる)は強力な誘引物質であり、中枢神経系(CNS)における小膠細胞ならびに単球、T細胞、NK細胞および肥満細胞の活性化因子である。

【0006】

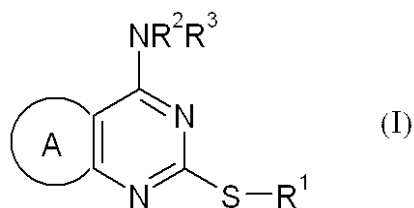
研究によると、ケモカインの作用にはGタンパク質結合性レセプターのサブファミリー、とりわけCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリーに対して); CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリーに対して); およびCX₃CR1(C-X₃-Cファミリーに対して)と命名されるレセプターが介在するとされる。これらのレセプターは医薬品開発の好適な標的であるが、その理由はこれらのレセプターを調節する薬物が、上に記載した障害や疾患の治療に有用となり得るからである。

30

【0007】

従って、本発明は式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を提供する。

【化1】

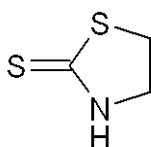


40

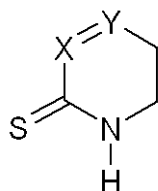
ただし、式中、

Aは式(a)または(b)で示される基である；

【化2】



(a)



(b)

R^1 は $C_3 - C_7$ 炭素環、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル基を表し、各基はハロゲン原子、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、アリールまたはヘテロアリール基から独立に選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、また、該アリールおよびヘテロアリール基はそれ自体ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはトリフルオロメチル基から独立に選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

10

【0008】

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素原子、または $C_3 - C_7$ 炭素環、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル基を表し、後者 4 種の基は以下の基から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

20

(a) ハロゲン原子、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ ；

(b) O、S、 NR^8 から選択される 1 種以上の原子を任意に含んでもよく、それ自体が $C_1 - C_3$ - アルキルまたはハロゲンにより任意に置換されていてもよい 3 ~ 8 員環；または

(c) アリール基またはヘテロアリール基であって、それぞれの基がハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルおよびトリフルオロメチル基から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

30

【0009】

R^4 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基を表し、該アルキルまたはフェニル基はハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{11}$ および $-NR^{12}R^{13}$ から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

【0010】

R^5 および R^6 は独立して水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基を表し、該アルキルまたはフェニル基はハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{14}$ および $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；または

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と共に、酸素および窒素原子から選択されるさらなるヘテロ原子を任意に含む 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環系を形成し、該環系はフェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ または $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、これらはそれ自体ハロゲン原子および $NR^{15}R^{16}$ および $-OR^{17}$ 基から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

40

【0011】

R^{10} は $C_1 - C_6$ - アルキルまたはフェニル基を表し、これらはハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{17}$ および $-NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

50

XはCHまたはCCNである；

YはNまたはCR^{1 8}である；また

R⁷、R⁸、R⁹、R^{1 1}、R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{1 6}、R^{1 7}およびR^{1 8}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁ - C₆アルキルまたはフェニル基を表す。

【0012】

本明細書の文面においては、特に断りのない限り、アルキルもしくはアルケニル基または置換基におけるアルキルもしくはアルケニル部分は、直鎖または分枝状である。

アリール基はフェニルおよびナフチルを包含する。ヘテロアリールはN、S、Oから選択される1個以上のヘテロ原子を任意に含む5員または6員の芳香環と定義する。その例はピリジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン

10

【0013】

式(I)で示される一部の化合物は立体異性体の形状で存在し得る。本発明は式(I)で示される幾何異性体および光学異性体、ならびにラセミ体を含むその混合物の全てを包含すると理解される。互変異性体およびその混合物も本発明の一局面を形成する。

【0014】

適切には、基R¹はC₃ - C₇炭素環、C₁ - C₈アルキル、C₂ - C₆アルケニルまたはC₂ - C₆アルキニル基を表し、それぞれの基はハロゲン原子、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR^{1 0}、-SO₂R^{1 0}、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、およびアリールもしくはヘテロアリール基(両基はハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR^{1 0}、-SR^{1 0}、-SO₂R^{1 0}、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R^{1 0}、C₁ - C₆アルキルまたはトリフルオロメチル基から独立して選択される1個以上の置換基により置換されていてもよい)から独立して選択される1個以上の置換基により置換されていてもよい。式(I)で示される特に有利な化合物は、R¹が任意に置換基を有していてもよいベンジル基である化合物である。より好ましくは、R¹はベンジルまたはC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、またはハロゲン原子により1個以上置換されたベンジル、とりわけ2個のフッ素原子により置換されたベンジルである。

20

【0015】

好ましくは、R²およびR³の一方が水素であり、他方はヒドロキシおよび1個以上のメチルまたはエチルにより置換されたC₁ - C₈アルキルである。より好ましくは、R²およびR³の一方が水素であり、他方はCH(CH₃)CH₂OH、CH(Et)CH₂OH、C(CH₃)₂CH₂OHまたはCH(CH₂OH)₂である。R²およびR³の一方が水素で、他方がCH(CH₃)CH₂OHまたはCH(Et)CH₂OHである場合、得られる式(I)の化合物は、好ましくは、(R)-異性体の形状である。最も好ましいのは、R²およびR³の一方が水素であって、他方がCH(CH₃)CH₂OHである。

30

式(b)において適切場合、XはCHまたはCCNを表し、YはNまたはCR^{1 8}を表す。好ましいのは、XがCHで、YがNである。

【0016】

本発明において特に好適な化合物は以下の化合物である：

5 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 7 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - チアゾロ[4,5-d]ピリミジン - 2(3H) - チオン；

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジンチオン；

およびその医薬的に許容し得る塩。

40

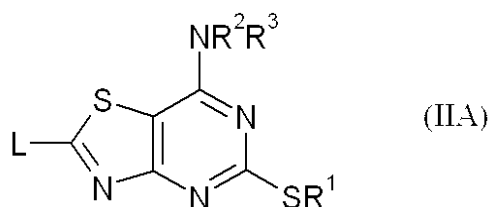
【0017】

本発明によると、

(a)式(IIA)：

【化3】

50



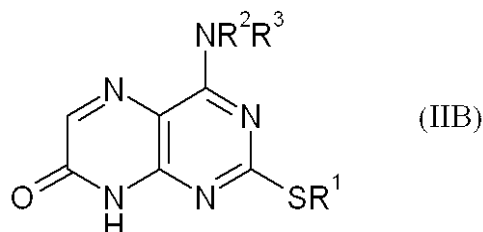
(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)にて定義したとおりであるか、またはその保護誘導体であり、 L は脱離基である)

で示される化合物をヒドロ亜硫酸金属塩で処理すること、または

(b) 式(II B) :

10

【化 4】



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)にて定義したとおりであるか、またはその保護誘導体である)

20

で示される化合物をチオ化試薬(thiating agent)で処理すること；

からなり、任意工程として、工程(a)または(b)の後に、いずれかの順序で、

- ・保護基を除去すること；
- ・医薬的に許容し得る塩を形成すること；

を特徴とする式(I)で示される化合物の製造方法が提供される。

【0018】

式(IIA)で示される化合物とヒドロ亜硫酸金属塩との反応は、DMSOなどの溶媒中、0
ないし100の温度で実施する。適切な脱離基はハロゲン、特にクロロまたはブロモ
であり、適切なヒドロ亜硫酸金属塩はヒドロ亜硫酸ナトリウムである。

化合物(II B)とチオ化試薬との反応はジオキサンなどの溶媒中、還流下を実施する。適切
なチオ化試薬はロウエッソン(Lawesson)試薬である。

30

【0019】

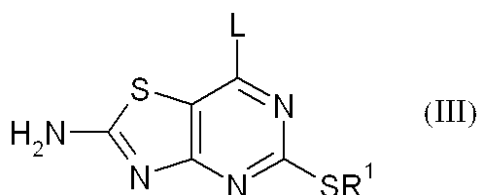
式(IIA)において R^1 、 R^2 および R^3 が式(I)での定義と同様であり、 L が脱離基であ
る化合物は、式(IIA)において R^1 、 R^2 および R^3 が上記同様であり、 L が NH_2 であ
る化合物から、亜硝酸ナトリウムと鉍酸水により0 ないし室温にて処理することにより
調製することができる。適切な酸は塩酸である。

【0020】

式(IIA)において R^1 、 R^2 および R^3 が式(I)での定義と同様であり、 L が NH_2 であ
る化合物は、式(III) :

【化 5】

40



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)での定義と同様であり、 L は塩素などの
脱離基である)

で示される化合物をアミン HNR^2R^3 (式中、 R^2 および R^3 は式(I)での定義と同様)
で処理することにより調製し得る。反応はN-メチルピロリジンなどの溶媒中、0 ない

50

し 150 の温度で実施することができる。

【0021】

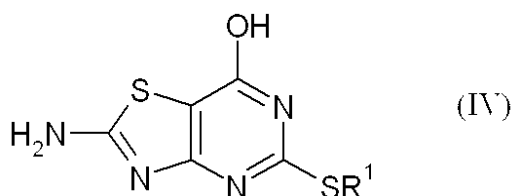
式(III)において R^1 が式(I)での定義と同様であり、L がハロゲンである化合物は、式(III)において R^1 が式(I)での定義と同様であって、L がヒドロキシル基である化合物をオキシ塩化リンなどのハロゲン化剤で処理することにより調製することができる。反応はジメチルアニリンの存在下に還流下で実施する。

【0022】

式(III)において R^1 が式(I)での定義と同様であって、L がヒドロキシル基である化合物は、式(IV)で示される化合物を式 $R^1 X$ で示される化合物(式中、 R^1 は上記同様であり、X は臭素などの脱離基である)と、DMSOなどの不活性溶媒中、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下に、外気温度で処理することにより形成することができる。

10

【化6】

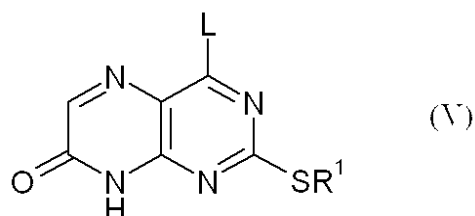


【0023】

式(IIIB)において R^1 、 R^2 および R^3 が式(I)での定義と同様である化合物は、式(V)：

20

【化7】



30

(ただし、式中、 R^1 は式(I)での定義と同様であり、L はブロモなどの脱離基である)で示される化合物をアミン HNR^2R^3 (式中、 R^2 および R^3 は式(I)での定義と同様)で処理することにより調製し得る。反応はN-メチルピロリジンなどの溶媒中、0 ないし 150 の温度で実施することができる。

【0024】

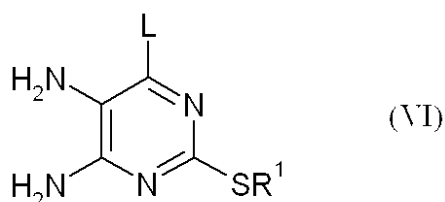
式(V)において R^1 が式(I)での定義と同様であり、L がブロモなどの脱離基である化合物は、式(V)において R^1 が上記同様であり、L が NH_2 である化合物を、プロモホルムなどのハロゲン化剤の存在下に亜硝酸イソamilなどのジアゾ化剤で処理することにより調製し得る。反応はDMSOなどの溶媒中、0 ないし 150 の温度で実施することができる。

40

【0025】

式(V)において R^1 が式(I)での定義と同様であり、L が NH_2 である化合物は、式(VI)：

【化8】



50

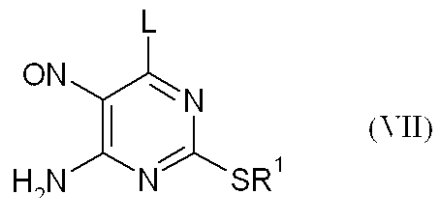
(ただし、式中、 R^1 および L は上記定義と同様である)

で示される化合物を、メタノールなどの溶媒中、ナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下に、グリオキシル酸エチルと室温で処理することにより調製し得る。

【0026】

式(VI)において R^1 が上記同様であり、 L が NH_2 である化合物は、式(VII)で示される化合物(式中、 R^1 および L は上記定義と同様である)をヒドロ亜硫酸ナトリウムなどの還元剤で処理することにより調製し得る。反応は水などの溶媒中で還流下を実施し得る。

【化9】

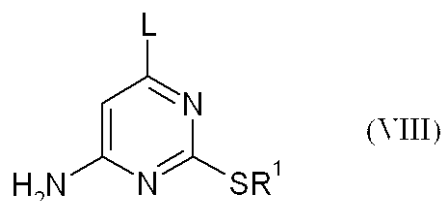


10

【0027】

式(VII)において R^1 が上記定義と同様であり、 L が NH_2 である化合物は、式(VIII)で示される化合物(式中、 R^1 および L は上記定義と同様である)を亜硝酸ナトリウムなどのニトロソ化剤で処理することにより調製し得る。反応は酢酸水などの溶媒中、0 ないし 100 の温度で実施することができる。

【化10】



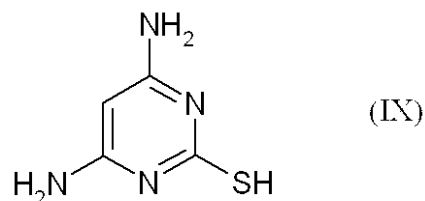
20

【0028】

式(VIII)において R^1 が上記定義と同様であり、 L が NH_2 である化合物は、式(IX)で示される化合物を式 $R^1 X$ (式中、 R^1 は上記定義と同様であり、 X は臭化物などの脱離基である)で示される化合物により、カリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下に処理することにより調製し得る。反応はDMSOなどの溶媒中、室温で実施することができる。

30

【化11】



40

【0029】

式(IV)または(IX)で示される化合物はいずれも市販品として入手し得るか、または文献既知である。

【0030】

本発明の製造法において、原料試薬または中間体化合物におけるヒドロキシルまたはアミノ基などの一部官能基が、保護基により保護する必要のあり得ることは、当業者も認識し得ることである。従って、式(I)で示される化合物の調製には、適当な段階で1個以上の保護基の除去を必然的に伴う。官能基の保護および脱保護については、「有機化学における保護基」('Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973))および「有機合成における保護基」('Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991))

50

)に詳細な記載がある。

【0031】

上記の式(I)で示される化合物は医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物に変換することができる。好ましくは、塩基付加塩、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、エチルジアミン、メグルミン、トロメタミン、またはプロカインなどの塩；または酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩などである。

【0032】

式(I)で示される化合物は医薬としての活性、特にケモカインレセプター(とりわけ、CXCR2)活性の調節因子としての活性を有し、ケモカインの過剰または異常産生により悪化するかまたはそれが原因となる、ヒトおよび非ヒト動物の症状/疾患の(治療的または予防的)処理に使用することが可能である。かかる症状/疾患の例は以下のとおりである：

【0033】

(1) 気道

慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの閉塞性気道疾患；喘息、例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃喘息など、特に慢性または難治性喘息(例えば、遅発性喘息および気道過敏症)；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎、および乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎、薬物性鼻炎などの慢性鼻炎；クループ性鼻炎、フィブリン性鼻炎、偽膜性鼻炎などの膜性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)、血管運動神経性鼻炎などの季節性鼻炎；類肉腫症、農夫肺および関連疾患、肺線維症および特発性間質性肺炎。

【0034】

(2) 骨および関節

慢性関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター病など)、ベーチェット病、シェーグレン症候群、および全身性硬化症。

【0035】

(3) 皮膚

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水泡性天疱瘡、表皮水泡症、蕁麻疹、皮膚脈管炎、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症および春季結膜炎。

【0036】

(4) 胃腸管

腹腔疾患、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸管遠位に影響する食物関連アレルギー、例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹。

【0037】

(5) 中枢および抹消神経系

神経変性疾患および痴呆障害、例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症およびその他の運動神経元性疾患、クロイツフェルト-ヤコブ病およびその他のプリオン病、HIV脳疾患(AIDS痴呆合併症)、ハンチントン病、前頭側頭骨痴呆、レーヴィ体痴呆および脈管性痴呆；多発性神経障害、例えば、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄多発神経根神経障害、多病巣性運動神経障害、神経叢障害；CNS脱髄、例えば、多発性硬化症、急性播種性/出血性脳脊髄炎、および亜急性硬化性全脳炎；神経筋障害、例えば、重症筋無力症およびランバート-イートン症候群；脊髄障害、例えば、局所痙攣不全対麻痺、およびスティッフマン症候群；新生物随伴症候群、例えば、小脳変性および脳精髄炎；CNS外傷；偏頭痛；および発作。

【0038】

(6) その他の組織および全身性疾患

アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群(A I D S)、紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、I 型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、I g E 過多症候群、らい腫性らい、および特発性血小板減少性紫斑病；術後接着、および敗血症。

【0039】

(7)異種移植拒絶反応

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜移植後の急性および慢性の拒絶；および慢性移植片対宿主病。

【0040】

(8)癌、とりわけ非小細胞肺癌(N S C L C)、悪性黒色腫、前立腺癌および扁平上皮肉腫、ならびに腫瘍転移。

10

(9)血管形成がC X C R 2 ケモカインレベル上昇(例えば、N S C L C、糖尿病性網膜症)と関連する疾患。

(10)心臓、脳、末梢四肢および他の臓器におけるのう胞性線維症、再灌流傷害。

(11)熱傷および慢性皮膚潰瘍

(12)生殖性疾患(例えば、排卵、月経および着床の障害、早産、子宮内膜症)。

【0041】

かくして、本発明は本明細書にて治療用途として定義した、式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物を提供する。

好ましくは、本発明化合物は、該ケモカインレセプターがC X C ケモカインレセプター・サブファミリーに属することによる疾患の治療に使用する。より好ましくは、標的となるケモカインレセプターはC X C R 2 レセプターである。

20

【0042】

本発明化合物により治療し得る特定の症状とは、乾癬、関節リウマチ、および血管形成がC X C R 2 ケモカインレベルの上昇およびC O P D と連動している疾患である。本発明の化合物は関節リウマチの治療に使用するのが好適である。

【0043】

本発明のさらなる局面として、式(I)で示される一部化合物はC X 3 C R 1 レセプターのアンタゴニストとしての用途を有する。かかる化合物は中枢および末梢神経系内での障害、および小膠細胞の活性化および/または白血球の浸潤(例えば、発作/虚血および頭部外傷)を特徴とする他の症状の治療に特に有用であると予測される。

30

【0044】

さらなる局面において、本発明は、治療用医薬の製造において上に定義したように、式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物の使用を提供する。

【0045】

なお、さらなる局面において、本発明は、ケモカインレセプター活性を調整することが有益であるヒトの疾患または症状の治療用医薬の製造における、上に定義した式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物の使用を提供する。

【0046】

本明細書の文面において、“治療”という用語は、具体的な逆の効能・効果がない限り、“予防”の意味をも包含する。従って、“治療的”および“治療上”という用語はそのように解釈すべきである。

40

【0047】

本発明はなおさらに、ケモカインがケモカイン(特にC X C R 2)レセプターに結合するケモカイン介在の疾患を治療する方法であって、上記定義の式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物の治療有効量を患者に投与することの特徴とする方法を提供する。

【0048】

本発明はまた、炎症性疾患、とりわけ乾癬に罹患している患者またはそのリスクのある患者の当該疾患の治療方法であって、上記定義の式(I)で示される化合物またはその医薬的

50

に許容し得る塩または溶媒和物の治療有効量を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

上記治療的使用に際して、投与用量は、勿論、使用した化合物、投与様式、所望の治療および適応の障害により変わり得る。

【0049】

式(I)で示される化合物およびその医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物は、それ自体でも使用し得るが、一般に式(I)の化合物/塩/溶媒和物(有効成分)を医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と共用した医薬組成物の形状で投与する。投与様式により、該医薬組成物は好ましくは有効成分を0.05~99%w(重量%)、より好ましくは0.05~80%w、さらに好ましくは0.10~70%w、なおより好ましくは0.10~50%w含有してなる；重量%は全て総組成物に基づく。

10

【0050】

本発明はまた、上記定義の式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物と医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と共用してなる医薬組成物を提供する。

さらに本発明は上記定義の式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または溶媒和物と医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とを混合することを特徴とする本発明医薬組成物の製造法を提供する。

【0051】

本発明の医薬組成物は、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン・エロゾールおよび乾燥粉末製剤の形状で局所的に(例えば、肺および/または気道または皮膚に)；または全身的に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ、粉末剤または顆粒剤の形状で経口投与により、または溶液または懸濁液の形状で非経口投与により、または皮下投与により、または坐剤の形状で直腸投与により、または経皮的に投与することができる。好ましくは、本発明化合物は経口的に投与する。

20

【0052】

本発明につき以下の実施例を参照することによりさらに説明する。本実施例において、核磁気共鳴(NMR)スペクトルはバリアン・ユニティ・イノバ(Varian Unity Inova)300または400MHzスペクトロメーターで測定し、マスマスペクトル(MS)はフィンニガン・マツ(Finnigan Mat)SSQ7000またはマイクロマス・プラットホーム・スペクトロメーターで測定した。必要な場合には、反応は窒素またはアルゴンなどの不活性気流中で実施した。クロマトグラフィーはフラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィーに適したマトレックス・シリカ(Matrex Silica)60(商標)(35~70ミクロン)またはプロラボ・シリカゲル(Prolabo Silica gel)60(商標)(35~70ミクロン)を使用して一般的に実施した。高速液体クロマトグラフィーでの精製は、ウオーターズ(Waters)600ポンプコントローラー、ウオーターズ2487検出器およびギルソン(Gilson)FC024フラクションコレクター付きのウオーターズ・マイクロマスLCZを使用するか、またはウオーターズ・デルタ・プレップ(Waters Delta Prep)4000を使用して実施した。実施例にて使用したm.p.およびDMSOなどの略号はそれぞれ融点およびジメチルスルホキシドを意味する。

30

40

【実施例1】

【0053】

5 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 7 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - チアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 2(3H) - チオン

a) 2 - アミノ - 5 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7(4H) - オン

2 - アミノ - 5,6 - ジヒドロ - 5 - チオキソ - チアゾロ[4,5 - d]ピリミジン - 7(4H) - オン(0.09g)[引用: Indian J. Chem., Sect. B (1989), 28B(11), 964-5] および臭化2,3 - ジフルオロベンジルのジメチルスルホキシド(2ml)溶液に、カリウムt - ブトキシドの溶液(0.45mlの1Mテトラヒドロフラン溶液)を加えた。3日間攪拌し

50

た後、反応液を水に注ぎ、濾過して副標題化合物を得た。

MS (APCI) 327 (M + H⁺, 100%)。

【0054】

(b) 7 - クロロ - 5 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ]チアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 2 - アミン

実施例 1、工程(a)の生成物(0.89 g)、オキシ塩化リン(12 ml)およびN, N - ジメチルアニリン(1.2 ml)を還流下に2時間加熱した。冷却した反応混合物を氷水に注ぎ、2時間撹拌した。クロマトグラフィー(SiO₂、メタノール/ジクロロメタン溶出)により副標題化合物を得た。

m.p. 217 - 218.5

MS (APCI) 346 (M + H, 100%)。

【0055】

(c) (2R) - 2 - [[2 - アミノ - 5 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ]チアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 7 - イル]アミノ] - 1 - プロパノール

実施例 1、工程(b)の生成物(70.0 g)および(R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール(32 ml)を、N - メチルピロリジノン(600 ml)およびヒューニツヒズ(Hunigs)塩基(71 ml)中、110 で16時間加熱した。混合物を水(5 L)中に注ぎ、粗製の産物を濾取した。この固形物をアセトニトリル(2.5 L)から再結晶精製して副標題化合物65 gを得た。

MS (APCI) 384 (M + H, 100%)。

【0056】

(d) (2R) - 2 - [[2 - クロロ - 5 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ]チアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 7 - イル]アミノ] - 1 - プロパノール

実施例 1、工程(c)の生成物(0.5 g)を濃塩酸(18 ml)に溶かした。この溶液に、温度を20 以下に維持しながら、アセトニトリル(8 ml)と水(16 ml)の混液を添加した。次いでこの溶液を氷浴で冷却し、亜硝酸ナトリウム(0.135 g)と水(0.5 ml)の溶液を加えた。添加終了後、この混合物をさらに1時間撹拌した。固形物を濾取し、よく水洗して、40 にて減圧乾燥し、副標題化合物(0.43 g)を得た。

MS (APCI) 403 (M + H, 100%)。

【0057】

(e) 5 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 7 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - チアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 2 (3H) - チオン

実施例 1、工程(d)の生成物(150 mg)とヒドロ亜硫酸ナトリウム(150 mg)およびDMSO(5 ml)からなる混合物を室温で30分間撹拌した。この混合物は水(100 ml)に注ぎ、pH 7に調節し、生成物を濾取し、クロマトグラフィー(SiO₂; 酢酸エチル/ジクロロメタン溶出)により精製して標題化合物(67 mg)を得た。

MS (APCI) 401 (M + H, 100%)

NMR: ¹H (d₆ - DMSO): 14.06 (1H, s)、7.75 (1H, d)、7.45 - 7.11 (3H, m)、4.75 (1H, bs)、4.41 (2H, m)、4.21 (1H, bs)、3.46 - 3.32 (2H, m)、1.09 (3H, d)。

【実施例 2】

【0058】

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8H) - プテリジノン

a) 2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4, 6 - ピリミジンジアミン

4, 6 - ジアミノ - 2 - ピリミジンチオール(7.3 g)を窒素気流中、室温でDMSO(100 ml)に溶かした。カリウムtert - ブトキシド(1M - THF溶液; 48.3 ml)を加え、次いで臭化2, 3 - ジフルオロベンジル(10.0 g)を加えた。この混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウムに分配した。有機相を塩化アンモニウムで洗浄(3 x)し、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発

10

20

30

40

50

させて副標題の産物(12.2 g)を白色固形物として得た。

MS: ADCI(+ve) 269(M+1)。

【0059】

b) 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 5 - ニトロソ - 4,6 - ピリミジンジアミン

実施例2、工程(a)の生成物(2.5 g)を酢酸(150 ml)に溶かし、その溶液を5℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(625 mg)の水(50 ml)溶液を滴下すると暗青色となった。反応混合物を室温で30分間攪拌すると、この間にピンクの固形物が溶液から沈殿した。これを濾取し、水洗して50℃にて乾燥し、副標題産物(4.14 g)を青色固形物として得た。

10

MS: ADCI(+ve) 298(M+1)

¹H-NMR: (DMSO) 4.44(s, 2H)、7.13 - 7.54(m, 3H)、8.13(s, 1H)、8.51(s, 1H)、9.10(s, 1H)、10.18(s, 1H)。

【0060】

c) 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4,5,6 - ピリミジントリアミン

実施例2、工程(b)の生成物(2 g)と沸騰水(40 ml)の懸濁液に、Na₂S₂O₄(5.4 g)を分割して添加した。この懸濁液を冷却し、50%硫酸をゆっくりと加え、次いで0℃に冷却した。固形物を濾取し、冷水で洗って、P₂O₅上、50℃で乾燥し、副標題化合物を黄色固形物として得た。

20

MS: ADCI(+ve) 284(M+1)

¹H-NMR: (DMSO) 4.33(s, 2H)、6.42(b r s, 3H)、7.10 - 7.48(m, 3H)。

【0061】

d) 4 - アミノ - 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 7(8H) - プテリジノン

実施例2、工程(c)の生成物(100 mg)をナトリウム(0.05 g)のメタノール(5 ml)溶液に溶解した。これを室温で15分間攪拌し、次いでこの混合物にグリオキサール酸エチル(134 μl)を加え、室温で12時間攪拌した。水(5 ml)を加え、次いで濃塩酸をゆっくりと加えて溶液を~pH 5の酸性とし、それによって生じた沈殿を濾取し、P₂O₅上、50℃で乾燥し、淡黄色固形物(44.5 mg)を得た。

30

MS: ADCI(+ve) 322(M+1)

¹H-NMR: (DMSO) 4.18(s, 2H)、7.11 - 7.58(m, 3H)、7.84(s, 1H)、12.69(b s, 1H)。

【0062】

e) 4 - ブロモ - 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 7(8H) - プテリジノン

実施例2、工程(d)の生成物(6.0 g)をDMSO(90 ml)に懸濁し、ブロモホルム(60 ml)を加え、その混合物を100℃に加熱した。亜硝酸イソペンチル(25 ml)を加え、混合物を5分間攪拌した。この混合物を氷浴中、急速に冷却し、蒸発させて油状物を得た。これを3回繰り返した。アセトニトリル(200 ml)を加え、分離した固形物を濾去した。溶媒を蒸発し、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン、次いで5%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出精製して、黄色固形物を得た。これをエーテルでスラリーとし、収集した。固形物をエーテル洗浄し、乾燥して副標題化合物(8.74 g)を無色固形物として得た。

40

MS: APCI(-ve) 382/4(M-H)、382(100%)

¹H-NMR: (DMSO) 4.47(s, 2H)、7.13 - 7.55(m, 3H)、8.14(s, 1H)、13.33(b s, 1H)。

【0063】

f) 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン

50

実施例 2、工程 (e) の生成物 (8.7 g) を N - メチルピロリジノン (40 ml) に溶解し、これにヒューニツヒズ (Hunigs) 塩基 (7.9 ml) を加え、次いで、D - アラニノール (2.7 ml) を加えた。この混合物を 100 で 15 分間攪拌した。溶液を冷却し、水 (1 L) に注ぎ、希塩酸で酸性とした。分離した固形物を収集し、水洗、風乾した。アセトニトリルで再結晶し、標題化合物 (7.4 g) を淡黄色固形物として得た。

m.p. 215 - 217

MS : APCI (+ve) 380 (M + H, 100%)

¹H - NMR : (DMSO) 1.14 (d, 3H), 3.48 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.45 (dd, 2H), 4.82 (t, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 12.70 (s, 1H)。 10

【0064】

g) 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ - 4 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ - 7(8H) - プテリジンチオン

実施例 2、工程 (f) の生成物 (0.50 g) およびロウエッソン (Lawesson) 試薬 (1.06 g) をジオキサン (10 mL) 中で攪拌し、30 分間加熱還流した。水 (5 mL) を加え、加熱を 10 分間続けた。混合物を冷却し、水で希釈して懸濁液を得た。固形物を収集し、水洗、乾燥した。ジクロロメタン / アセトニトリル (5 ~ 10%) を溶出液とするシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 0.225 g を得た。

m.p. 232 - 233

MS : APCI : 396 : (M + H, 100%)

¹H - NMR : (DMSO) 1.15 (d, 3H), 3.47 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.46 (q, 2H), 4.82 (bm, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 14.45 (s, 1H)。 20

【0065】

薬理データ

リガンド結合アッセイ

[¹²⁵I]IL - 8 (ヒト、組換え) はアマーシャム (Amersham) 英国から購入した。その活性は 2,000 Ci / mmol であった。他の化学薬品はすべて分析用特級品であった。高レベルの hrCXCR2 は H E K 293 細胞 (ヒト胎児腎臓 293 細胞、E C A C C 番号 85120602) で発現した (Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267, pp.16283-16291) 30。hrCXCR2 cDNA はヒト好中球 mRNA から増幅・クローン化した。該 DNA は PCR スクリプト (ストラタジーン ; Stratagene) にクローン化し、DNA を用いて同定した。コーディング配列を真核発現ベクター R c C M V (インビトロゲン ; Invitrogen) にサブクローン化した。プラスミド DNA はキアゲン・メガプレップ (Quiagen Megaprep) 2500 により調製し、リポフェクタミン (Lipofectamine) 試薬 (ギブコ (Gibco) B R L) を用いて H E K 293 細胞に移入した。最大発現クローンの細胞を 0.2% (w / w) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 含有リン酸緩衝食塩水に取り込み、遠心分離した (200 g、5 分間)。細胞ペレットを氷冷した均一化バッファー [10 mM - H E P E S (pH 7.4)、1 mM ジチオスレイトール、1 mM - EDTA および一群のプロテアーゼインヒビター (1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル、2 μg / ml 大豆トリプシンインヒビター、3 mM ベンザミジン、0.5 μg / ml ロイペプチン および 100 μg / ml バシトラシン)] に再懸濁し、その細胞を 10 分間膨潤させた。細胞調製物を手動ガラス乳鉢 / P T F E 乳棒ホモジナイザーにより破碎し、細胞膜を遠心分離により取得した (45 分間、100,000 g、4)。膜調製物はチロード (Tyrode) 塩溶液 (137 mM - N a C l、2.7 mM - K C l、0.4 mM - N a H₂ P O₄)、0.1% (w / v) ゼラチン および 10% (v / v) グリセロール添加均一化バッファー中、-70 で保存した。 40

【0066】

アッセイはすべて 96 穴マルチスクリーン 0.45 μm 濾過プレート (ミリポアー (Millipore)、英国) にて実施した。各アッセイには、アッセイバッファー [10 mM - H E P E S (pH 7.4)、1.8 mM - C a C l₂、1 mM - M g C l₂、0.125 mg / ml バシトラシ 50

ンおよび 0.1% (w/v)ゼラチン添加チロード塩溶液中、 $\sim 50 \mu\text{M}$ の $[^{125}\text{I}]\text{IL-8}$ および膜($\sim 200,000$ 細胞に相当)を加えた。さらに、実施例中の式(I)の化合物をDMSOにあらかじめ溶解し、最終濃度が1% (v/v)DMSOとなるように加えた。アッセイは膜の添加で開始し、室温、1.5時間後に、ミリポアー・マルチスクリーン真空多岐管により濾過収集し、アッセイバッファー(バシトラシンは含まず)で2回洗浄した。補助板をマルチスクリーンプレートアッセンブリーから除去し、フィルターを室温で乾燥して抜き取り、コブラ(Cobra) - カウンターにより計数した。

実施例中の式(I)の化合物は、 IC_{50} 値が($<$) $10 \mu\text{M}$ 未満であることが判明した。

【0067】

分子内カルシウム動態アッセイ

10

ヒト好中球は、すでに記載文献(Baly et al. (1997) Methods in Enzymology 287 pp70-72)があるように、保存用バッファー[5.7 mM グルコースおよび 10 mM - HEPES (pH 7.4)を添加したチロード(Tyrod)塩溶液(137 mM - NaCl、2.7 mM - KCl、0.4 mM - NaH_2PO_4)]中で、EDTA処理末梢血から調製した。

【0068】

ケモカインGRO (ヒト、組換え)はR & Dシステムズ(アピンドン(Abingdon); 英国)から購入した。他の化学薬品はすべて分析用特級品であった。細胞内遊離カルシウムの変化は、すでに文献記載(Merritt et al. (1990) Biochem. J. 269, pp513-519)があるように、好中球にカルシウム感受性蛍光色素フロ-3を負荷することによる蛍光法により測定した。細胞は $5 \mu\text{M}$ フルオ-3 AMエステル含有ローディングバッファー(0.1% (w/v)ゼラチン含有保存用バッファー)中、37℃で1時間負荷し、ローディングバッファーで洗浄、次いで、5.7 mM グルコース、0.1% (w/v)ウシ血清アルブミン(BSA)、1.8 mM - CaCl_2 および 1 mM - MgCl_2 添加チロード(Tyrod)塩溶液に再懸濁した。この細胞を側壁が黒色で底部が透明な69穴マイクロプレート(コースター(Costar)、ボストン、米国)にピペットで入れ、遠心分離した(200 g、5分間、室温)。

20

【0069】

実施例による式(I)の化合物をあらかじめDMSOに溶解し、最終DMSO濃度が0.1% (v/v)となるように添加した。 A_{50} 濃度のGROを添加することによってアッセイを開始し、フルオ-3の過渡的増大($\lambda_{\text{ex}} = 490 \text{ nm}$ および $\lambda_{\text{em}} = 520 \text{ nm}$)をFLIPR(Fluorometric Imaging Plate Reader(蛍光法画像プレートリーダー)、モレキュラー・ディバイス(Molecular Devices)、サニーバレー、米国)によりモニターした。実施例による式(I)の化合物につき試験し、該化合物はヒト好中球のCXCR2レセプターのアンタゴニストであることが判明した。

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083693 A1(51) International Patent Classification: C07D 513/04,
475/06, 471/04, A61K 31/519, A61P 11/00, 17/06, 29/00SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SI02/00731

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NI, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 12 April 2002 (12.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0101322-6 12 April 2001 (12.04.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

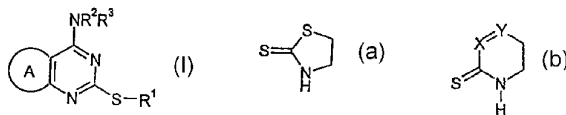
(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BONNERT, Roger
[GB/GB]; AstraZeneca, R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).(74) Agents: PÄRUP, Mats et al.; Global Intellectual Property,
AstraZeneca ä. S-151 85 Södertälje (SE).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AF,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(v)) for US onlyPublished:
with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THIAZOLOPYRIMIDINES AND THEIR USE AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY



(57) Abstract: The invention provides certain thiazolopyrimidine compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; in which: A is a group of formula (a) or (b); processes and intermediates used in their preparation; pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

WO 02/083693 A1

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

THIAZOLOPYRIMIDINES AND THEIR USE AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

The present invention relates to certain heterocyclic compounds, processes and intermediates used in their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

Chemokines play an important role in immune and inflammatory responses in various diseases and disorders, including asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and atherosclerosis. These small secreted molecules are a growing superfamily of 8-14 kDa proteins characterised by a conserved four cysteine motif. At the present time, the chemokine superfamily comprises three groups exhibiting characteristic structural motifs, the Cys-X-Cys (C-X-C), Cys-Cys (C-C)) and Cys-X₃-Cys (C-X₃-C) families. The C-X-C and C-C families have sequence similarity and are distinguished from one another on the basis of a single amino acid insertion between the NH-proximal pair of cysteine residues. The C-X₃-C family is distinguished from the other two families on the basis of having a triple amino acid insertion between the NH-proximal pair of cysteine residues.

The C-X-C chemokines include several potent chemoattractants and activators of neutrophils such as interleukin-8 (IL-8) and neutrophil-activating peptide 2 (NAP-2).

The C-C chemokines include potent chemoattractants of monocytes and lymphocytes but not neutrophils. Examples include human monocyte chemotactic proteins 1-3 (MCP-1, MCP-2 and MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), eotaxin and the macrophage inflammatory proteins 1 α and 1 β (MIP-1 α and MIP-1 β).

The C-X₃-C chemokine (also known as fractalkine) is a potent chemoattractant and activator of microglia in the central nervous system (CNS) as well as of monocytes, T cells, NK cells and mast cells.

Studies have demonstrated that the actions of the chemokines are mediated by subfamilies of G protein-coupled receptors, among which are the receptors designated CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 and CCR11 (for the C-C family); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 and CXCR5 (for the C-X-C family) and CX₃CR1 for the C-X₃-C family. These receptors represent good targets for

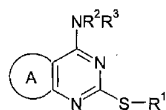
WO 02/083693

PCT/SE02/00731

2

drug development since agents which modulate these receptors would be useful in the treatment of disorders and diseases such as those mentioned above.

The present invention therefore provides compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof:



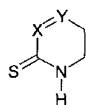
(I)

in which:

A is a group of formula (a) or (b):



(a)



(b)

R¹ represents a C₃-C₇ carbocyclic, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl group, each of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, an aryl or heteroaryl group, which last two may themselves be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl or trifluoromethyl groups;

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

3

R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen atom, or a C_3 - C_7 carbocyclic, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl or C_2 - C_6 alkynyl group, the latter four groups may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from:

- (a) halogen atoms, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$;
 (b) a 3-8 membered ring optionally containing one or more atoms selected from O, S, NR^8 and itself optionally substituted by C_1 - C_3 -alkyl or halogen; or
 (c) an aryl group or heteroaryl group each of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-NR^8COR^9$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_1 - C_6 alkyl and trifluoromethyl groups;

R^4 represents hydrogen, C_1 - C_6 alkyl or a phenyl group the latter two of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, phenyl, $-OR^{11}$ and $-NR^{12}R^{13}$

R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl or phenyl group the latter two of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, phenyl, $-OR^{14}$ and $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$
 or
 R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocyclic ring system optionally containing a further heteroatom selected from oxygen and nitrogen atoms, which ring system may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from phenyl, $-OR^{14}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$ or C_1 - C_6 alkyl, itself optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms and $-NR^{15}R^{16}$ and $-OR^{17}$ groups;

R^{10} represents a C_1 - C_6 -alkyl or a phenyl group, either of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, phenyl, $-OR^{17}$ and $-NR^{15}R^{16}$,

X is CH or CCN,

35

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

4

Y is N or CR¹⁸, and

each of R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ and R¹⁸ independently represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl, or a phenyl group.

In the context of the present specification, unless otherwise indicated, an alkyl or alkenyl group or an alkyl or alkenyl moiety in a substituent group may be linear or branched.

Aryl groups include phenyl and naphthyl. Heteroaryl is defined as a 5- or 6-membered aromatic ring optionally containing one or more heteroatoms selected from N, S, O. Examples include pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, pyrazole, imidazole, furan.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. Tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention.

Suitably the group R¹ represents a C₃-C₇ carbocyclic, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl group, each of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, an aryl or heteroaryl group both of which can be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl or trifluoromethyl groups. Particularly advantageous compounds of formula (I) are those in which R¹ represents an optionally substituted benzyl group. More preferably R¹ represents benzyl or benzyl substituted by one or more C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, or halogen atoms, in particular benzyl substituted by two fluoro atoms.

Preferably one of R² and R³ is hydrogen and the other is C₁-C₈ alkyl substituted by hydroxy and one or more methyl or ethyl groups. More preferably one of R² and R³ is hydrogen and the other is CH(CH₃)CH₂OH, CH(Et)CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂OH or CH(CH₂OH)₂. When one of R² and R³ is hydrogen and the other is CH(CH₃)CH₂OH or CH(Et)CH₂OH the resulting compounds of formula (I) are preferably in the form of the (R) isomer. Most preferably one of R² and R³ is hydrogen and the other is CH(CH₃)CH₂OH.

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

5

Suitably in formula (b) X represents CH or CCN and Y is N or CR¹⁸. Preferably X is CH and Y is N.

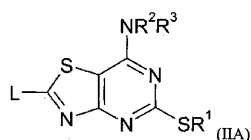
Particularly preferred compounds of the invention include:

- 5 5-[[[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-7-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2(3*H*)-thione,
2-[[[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinethione,
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10

According to the invention there is also provided a process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises:

(a) treatment of a compound of formula (IIA):

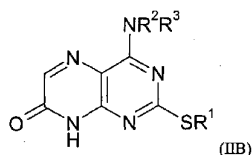


15

where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group with a metal hydrosulphide, or

20

(b) treatment of a compound of formula (IIB):



25

where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof with a thiating agent, and optionally thereafter process (a) or (b) and in any order:

- removing any protecting groups
- forming a pharmaceutically acceptable salt.

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

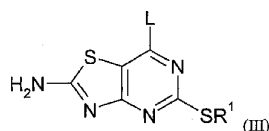
6

The reaction of compounds of formula (IIA) with a metal hydrosulphide may be carried out in a solvent such as DMSO at a temperature between 0°C and 100°C. Suitable leaving groups L include halogen, especially chloro or bromo, and a suitable metal hydrosulphide is sodium hydrosulphide.

The reaction of compounds (IIB) with a thiating agent may be carried out in a solvent such as dioxan at reflux. A suitable thiating agent is Lawesson's reagent.

Compounds of formula (IIA) where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) and L is a leaving group may be prepared from compounds of formula (IIA) where R^1 , R^2 and R^3 are as defined above and L is NH_2 by treatment with sodium nitrite and aqueous mineral acid at a temperature between 0°C and room temperature. Suitable acids include hydrochloric acid.

Compounds of formula (IIA) where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) and L is NH_2 may be prepared by treatment of a compound of formula (III):



where R^1 is as defined in formula (I) and L is a leaving group such as chlorine with an amine HNR^2R^3 where R^2 and R^3 are as defined in formula (I). The reaction may be carried out in a solvent such as *N*-methyl-pyrrolidine at a temperature between 0°C and 150°C.

Compounds of formula (III) where R^1 is as defined in formula (I) and L is a halogen may be prepared by treating a compound of formula (III) where R^1 is as defined in formula (I) and L is a hydroxyl group with a halogenating agent such as phosphorous oxychloride. The reaction may be carried out in the presence of dimethylaniline at reflux.

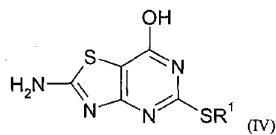
Compounds of formula (III) where R^1 is as defined in formula (I) and L is a hydroxyl group may be formed by treatment of a compound of formula (IV) with a compound of formula R^1X where R^1 is as defined above and X is a leaving group such as bromide in the presence

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

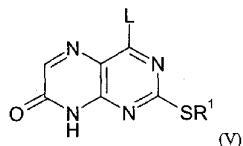
7

of a base such as potassium *tert*-butoxide in an inert solvent such as DMSO at ambient temperature.



5

Compounds of formula (IIB) where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) may be prepared by treatment of a compound of formula (V):



10

where R^1 is as defined in formula (I) and L is a leaving group such as bromo with an amine HNR^2R^3 where R^2 and R^3 are as defined in formula (I). The reaction may be carried out in a solvent such as *N*-methyl-pyrrolidine at a temperature between 0°C and 150°C.

15

Compounds of formula (V) where R^1 is as defined in formula (I) and L is a leaving group such as bromo may be prepared by treating a compound of formula (V) where R^1 is as defined above and L is NH_2 with a diazotizing agent such as isoamyl nitrite in the presence of a halogenating agent such as bromoform. The reaction may be performed in a solvent such as DMSO at a temperature between 0°C and 150°C.

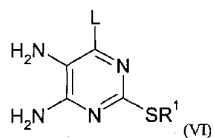
20

Compounds of formula (V) where R^1 is as defined in formula (I) and L is NH_2 may be prepared by treatment of a compound of formula (VI):

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

8

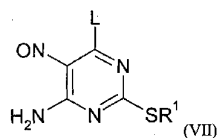


where R^1 and L are as defined above with ethyl glyoxylate in the presence of a base such as sodium methoxide in a solvent such as methanol at room temperature.

5

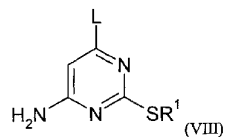
Compounds of formula (VI) where R^1 is as defined in formula (I) and L is NH_2 may be prepared by treating a compound of formula (VII) where R^1 and L are as defined above with a reducing agent such as sodium hydrosulphite. The reaction may be carried out in a solvent such as water at reflux.

10



Compounds of formula (VII) where R^1 is as defined in formula (I) and L is NH_2 may be prepared by treating a compound of formula (VIII) where R^1 and L are as defined above with a nitrosating agent such as sodium nitrite. The reaction may be performed in a solvent such as aqueous acetic acid at a temperature between $0^\circ C$ and $100^\circ C$.

15



Compounds of formula (VIII) where R^1 is as defined in formula (I) and L is NH_2 may be prepared by treating a compound of formula (IX) with a compound of formula R^1X where R^1 is as defined above and X is a leaving group such as bromide in the presence of a base

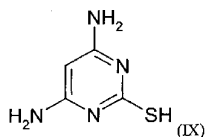
20

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

9

such as potassium *tert*-butoxide. The reaction may be performed in a solvent such as DMSO at room temperature.



5

Compounds of formula (IV) or (IX) are either commercially available or are well known in the literature.

It will be appreciated by those skilled in the art that in the processes of the present invention certain functional groups such as hydroxyl or amino groups in the starting reagents or intermediate compounds may need to be protected by protecting groups. Thus, the preparation of the compounds of formula (I) may involve, at an appropriate stage, the removal of one or more protecting groups. The protection and deprotection of functional groups is fully described in 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

The compounds of formula (I) above may be converted to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably a basic addition salt such as sodium, potassium, calcium, aluminium, lithium, magnesium, zinc, benzathine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethanolamine, ethyldiamine, meglumine, tromethamine or procaine, or an acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate.

The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators of chemokine receptor (especially CXCR2) activity, and may be used in the treatment (therapeutic or prophylactic) of conditions/diseases in human and non-human animals which are exacerbated or caused by excessive or unregulated production of chemokines. Examples of such conditions/diseases include:

30

- (1) (the **respiratory tract**) obstructive airways diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD); asthma, such as bronchial, allergic,

intrinsic, extrinsic and dust asthma, particularly chronic or inveterate asthma (e.g. late asthma and airways hyper-responsiveness); bronchitis; acute, allergic, atrophic rhinitis and chronic rhinitis including rhinitis caseosa, hypertrophic rhinitis, rhinitis purulenta, rhinitis sicca and rhinitis medicamentosa;
 5 membranous rhinitis including croupous, fibrinous and pseudomembranous rhinitis and serofoulous rhinitis; seasonal rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever) and vasomotor rhinitis; sarcoidosis, farmer's lung and related diseases, fibroid lung and idiopathic interstitial pneumonia;

10 (2) **(bone and joints)** rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropathies (including ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Reiter's disease), Behcet's disease, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis;

15 (3) **(skin)** psoriasis, atopic dermatitis, contact dermatitis and other eczematous dermatides, seborrhoetic dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitides, erythemas, cutaneous eosinophilias, uveitis, Alopecia areata and vernal conjunctivitis;

20 (4) **(gastrointestinal tract)** Coeliac disease, proctitis, eosinophilic gastro-enteritis, mastocytosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, food-related allergies which have effects remote from the gut, e.g., migraine, rhinitis and eczema;

25 (5) **(central and peripheral nervous system)** Neurodegenerative diseases and dementia disorders, e.g. Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases, Creutzfeldt-Jacob's disease and other prion diseases, HIV encephalopathy (AIDS dementia complex), Huntington's disease, frontotemporal dementia, Lewy body dementia and vascular dementia; polyneuropathies, e.g. Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory
 30 demyelinating polyradiculoneuropathy, multifocal motor neuropathy, plexopathies; CNS demyelination, e.g. multiple sclerosis, acute disseminated/haemorrhagic encephalomyelitis, and subacute sclerosing panencephalitis; neuromuscular disorders, e.g. myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome; spinal disorders, e.g. tropical spastic paraparesis, and stiff-man

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

11

syndrome: paraneoplastic syndromes, e.g. cerebellar degeneration and encephalomyelitis; CNS trauma; migraine; and stroke.

- 5 (6) **(other tissues and systemic disease)** atherosclerosis, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, type I diabetes, nephrotic syndrome, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndrome, lepromatous leprosy, and idiopathic thrombocytopenia purpura; post-operative adhesions, and sepsis.
- 10 (7) **(allograft rejection)** acute and chronic following, for example, transplantation of kidney, heart, liver, lung, bone marrow, skin and cornea; and chronic graft versus host disease;
- 15 (8) Cancers, especially non-small cell lung cancer (NSCLC), malignant melanoma, prostate cancer and squamous sarcoma, and tumour metastasis;
- (9) Diseases in which angiogenesis is associated with raised CXCR2 chemokine levels (e.g. NSCLC, diabetic retinopathy).
- 20 (10) Cystic fibrosis, re-perfusion injury in the heart, brain, peripheral limbs and other organs.
- (11) Burn wounds & chronic skin ulcers
- 25 (12) Reproductive Diseases (e.g. Disorders of ovulation, menstruation and implantation, Pre-term labour, Endometriosis)

Thus, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined for use in therapy.

30

Preferably the compounds of the invention are used to treat diseases in which the chemokine receptor belongs to the CXC chemokine receptor subfamily, more preferably the target chemokine receptor is the CXCR2 receptor,

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

12

Particular conditions which can be treated with the compounds of the invention are psoriasis, rheumatoid arthritis and diseases in which angiogenesis is associated with raised CXCR2 chemokine levels, and COPD. It is preferred that the compounds of the invention are used to treat rheumatoid arthritis.

5 As a further aspect of the present invention, certain compounds of formula (I) may have utility as antagonists of the CX3CR1 receptor. Such compounds are expected to be particularly useful in the treatment of disorders within the central and peripheral nervous system and other conditions characterized by an activation of microglia and/or infiltration
10 of leukocytes (e.g. stroke/ischemia and head trauma).

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for use in therapy.

15 In a still further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for the treatment of human diseases or conditions in which modulation of chemokine receptor activity is beneficial.

20 In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

25 The invention still further provides a method of treating a chemokine mediated disease wherein the chemokine binds to a chemokine (especially CXCR2) receptor, which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

30 The invention also provides a method of treating an inflammatory disease, especially psoriasis, in a patient suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

35

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

13

For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated.

5 The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound/salt/solvate (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier. Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition will preferably
10 comprise from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably from 0.05 to 80 %w, still more preferably from 0.10 to 70 %w, and even more preferably from 0.10 to 50 %w, of active ingredient, all percentages by weight being based on total composition.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound
15 of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a
20 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the lung and/or
25 airways or to the skin) in the form of solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules, or by parenteral administration in the form of solutions or suspensions, or by subcutaneous administration or by rectal administration in the form of suppositories or transdermally. Preferably the compounds of the invention are administered orally.

30 The invention will now be further illustrated by reference to the following examples. In the examples the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were measured on a Varian Unity Inova 300 or 400 MHz spectrometer and the Mass Spectrometry (MS) spectra measured on a Finnigan Mat SSQ7000 or Micromass Platform spectrometer. Where
35 necessary, the reactions were performed under an inert atmosphere of either nitrogen or argon. Chromatography was generally performed using Matrex Silica 60[®] (35-70 micron)

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

14

or Prolabo Silica gel 60[®] (35-70 micron) suitable for flash silica gel chromatography. High pressure liquid chromatography purification was performed using either a Waters Micromass LCZ with a Waters 600 pump controller, Waters 2487 detector and Gilson FC024 fraction collector or a Waters Delta Prep 4000. The abbreviations m.p. and DMSO
5 used in the examples stand for melting point and dimethyl sulphoxide respectively.

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

15

EXAMPLES

Example 1

5 5-[[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-7-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2(3*H*)-thione

a) 2-Amino-5-[[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(4*H*)-one

10 Potassium *t*-butoxide solution (0.45ml of 1M solution in tetrahydrofuran) was added to a stirred solution of 2-amino-5,6-dihydro-5-thioxo-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(4*H*)-one (0.09g) [Cited: Indian J. Chem., Sect. B (1989), 28B(11), 964-5.] and 2,3-difluorobenzyl bromide in dimethyl sulphoxide (2ml). After stirring for 3 days, the reaction mixture was poured onto water to give the subtitled compound, isolated by filtration.

15 MS (APCI) 327 (M+H⁺, 100%).

(b) 7-Chloro-5-[[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2-amine

20 The product from example 1, step (a) (0.89g), phosphorus oxychloride (12ml) and *N,N*-dimethylaniline (1.2ml) were heated at reflux for 2 hours. The cooled reaction mixture was poured onto ice water and stirred for 2 hours. Chromatography (SiO₂, methanol/dichloromethane as eluant) gave the subtitled compound.

25 m.p. 217-218.5°C
MS (APCI) 346(M+H, 100%).

(c) (2*R*)-2-[[[2-amino-5-[[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]amino]-1-propanol,

30 The product from example 1, step (b) (70.0g) and (*R*)-1-amino-propan-2-ol (32 ml) in *N*-methylpyrrolidinone (600ml) and Hunigs base (71 ml) was heated at 110°C for 16 hours. The mixture was poured into water (5L) and the crude product collected at by filtration. This solid was purified by recrystallisation from acetonitrile (2.5 L) to give 65g of the subtitled compound.

35

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

16

MS (APCI) 384 (M+H, 100%).

(d) (2R)-2-[[2-chloro-5-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]amino]-1-propanol,

5 The product from example 1, step (c) (0.5g) was dissolved in concentrated hydrochloric acid (18 ml). To this solution was added a mixture of acetonitrile (8 ml) and water (16 ml), maintaining the temperature below 20°C. The solution was then cooled in an ice bath and a solution of sodium nitrite (0.135g) in water (0.5 ml) added. Upon completion of addition
10 the mixture was allowed to stir for a further 1 hour. The solid was then collected by filtration, washed well with water and dried at 40°C *in vacuo* to give the subtitled compound (0.43g).

MS (APCI) 403 (M+H, 100%).

15 (e) 5-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-7-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-thiazolo[4,5-d]pyrimidine-2(3H)-thione,

A mixture of the product from example 1, step (d) (150 mg) and sodium hydrosulfide (150
20 mg) in DMSO (5 ml) was stirred at room temperature for 30 mins. The mixture was poured into water (100 ml) and the pH adjusted to 7 and the product collected by filtration and purified by chromatography (SiO₂, ethyl acetate/dichloromethane as eluant) to give the title compound (67 mg).

25 MS (APCI) 401 (M+H, 100%).

NMR δH (*d*₆-DMSO) 14.06 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.45-7.11 (3H, m), 4.75 (1H, bs), 4.41 (2H, m), 4.21 (1H, bs), 3.46-3.32 (2H, m), 1.09 (3H, d).

Example 2

30 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone

a) 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4,6-pyrimidinediamine

35

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

17

4,6-diamino-2-pyrimidinethiol (7.3g) was dissolved in DMSO (100ml) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. Potassium *tert*-butoxide (1M in THF, 48.3ml) was added followed by 2,3-difluorobenzyl-bromide (10.0g). The mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate and ammonium chloride. The organic phase was washed with ammonium chloride (3x) and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated to give the subtitled product as a white solid (12.2g)

MS: ADCl (+ve) 269 (M+1)

b) 2-[(2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-5-nitroso-4,6-pyrimidinediamine

The product of example 2, step (a) (2.5g) was dissolved in acetic acid (150ml) and the solution cooled to 5°C. A solution of sodium nitrite (625mg) in water (50ml) was added dropwise resulting in a dark blue colouration. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes during which time a pink solid precipitated from solution. This was isolated by filtration and washed with water, then dried at 50°C to give the sub-titled product as a blue solid (4.14g)

MS: ADCl (+ve) 298 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO) 4.44 (s,2H), 7.13-7.54 (m,3H), 8.13 (s,1H), 8.51 (s,1H), 9.10 (s,1H), 10.18 (s,1H).

c) 2-[(2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4,5,6-pyrimidinetriamine

To a suspension of the product of example 2, step (b) (2g) in boiling water (40ml) was added Na₂S₂O₄ (5.4g) portion-wise. The suspension was allowed to cool and then 50% sulphuric acid was added slowly and then the mixture was cooled to 0°C. The solid was isolated by filtration and washed with cold water, then dried over P₂O₅ at 50°C to give the sub-titled product as a yellow solid.

MS: ADCl (+ve) 284 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO) 4.33 (s,2H), 6.42 (brs,3H), 7.10-7.48 (m,3H)

d) 4-amino-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-7(8H)-pteridinone

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

18

The product of example 2, step (c) (100mg) was dissolved in a solution of sodium (0.05g) in methanol (5ml). This was left to stir for 15 min at room temperature, then ethyl glyoxalate (134µl) was added to the mixture which was left to stir for 12hr at room temperature. Water (5ml) was added, then concentrated hydrochloric acid was slowly added to acidify the solution to ~ pH5 whereupon a solid precipitated which was isolated by filtration and dried over P₂O₅ at 50°C to yield a pale yellow solid (44.5mg).

MS: ADCl (+ve) 322 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO) 4.18 (s, 2H), 7.11-7.58 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 12.69 (bs, 1H)

e) 4-bromo-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-7(8H)-pteridinone

The product of example 2, step (d) (6.0g) was suspended in DMSO (90ml) and bromoform (60ml) was added and the mixture was heated to 100°C. Isopentyl nitrite (25ml) was added and the mixture stirred for 5min. The mixture was quickly cooled in an ice bath then evaporated to leave an oil. This was repeated three times. Acetonitrile (200ml) was added and the solid which separated was removed by filtration. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography, eluting with dichloromethane and then 5% ethyl acetate in dichloromethane to give a yellow solid which was slurried with ether then collected. The solid was washed with ether and dried to give the subtitled compound as a colourless solid (8.74g).

MS: APCI (-ve) 382/4 (M-H), 382 (100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 4.47 (s, 2H), 7.13-7.55 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 13.33 (bs, 1H)

f) 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone

The product of example 2, step (e) (8.7g) was dissolved in *N*-methylpyrrolidinone (40ml) and Hunigs base (7.9ml) was added followed by D-alaninol (2.7ml). The mixture was stirred at 100°C for 15mins. The cooled solution was poured onto water, (1l), and acidified with dilute hydrochloric acid. The solid which separated was collected, washed with water and air dried. Crystallisation from acetonitrile afforded the title compound as a pale yellow solid (7.4g).

m.p. 215-217°C

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

19

MS: APCI (+ve) 380 (M+H, 100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 1.14 (d, 3H), 3.48 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.45 (dd, 2H), 4.82 (t, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 12.70 (s, 1H).

5 g) 2-[[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-7(8H)-pteridinethione

The product of example 2, step (f) (0.50g) and Lawessons reagent (1.06g) were stirred in dioxan (10mL) and heated under reflux for 30 mins. Water (5mL) was added and heating
10 continued for 10 mins. The cooled mixture was diluted with water to give a suspension. The solid was collected, washed with water and dried. Purification by flash chromatography over silica using dichloromethane/acetonitrile (5-10%) as eluant afforded the title compound 0.225g.

15 mp 232-233°C

MS: APCI 396 (M+H, 100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 1.15(d, 3H), 3.47 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.46 (q, 2H), 4.82 (bm, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 14.45 (s, 1H).

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

20

Pharmacological Data**Ligand Binding Assay**

5 ¹²⁵I]IL-8 (human, recombinant) was purchased from Amersham, U.K. with a specific activity of 2,000Ci/mmol. All other chemicals were of analytical grade. High levels of hrCXCR2 were expressed in HEK 293 cells (human embryo kidney 293 cells ECACC No. 85120602) (Lee *et al.* (1992) *J. Biol. Chem.* 267 pp16283-16291). hrCXCR2 cDNA was
10 amplified and cloned from human neutrophil mRNA. The DNA was cloned into PCRScript (Stratagene) and clones were identified using DNA. The coding sequence was sub-cloned into the eukaryotic expression vector RcCMV (Invitrogen). Plasmid DNA was prepared using Quiagen Megaprep 2500 and transfected into HEK 293 cells using Lipofectamine reagent (Gibco BRL). Cells of the highest expressing clone were harvested in phosphate-
15 buffered saline containing 0.2%(w/v) ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and centrifuged (200g, 5min.). The cell pellet was resuspended in ice cold homogenisation buffer [10mM HEPES (pH 7.4), 1mM dithiothreitol, 1mM EDTA and a panel of protease inhibitors (1mM phenyl methyl sulphonyl fluoride, 2µg/ml soybean trypsin inhibitor, 3mM benzamidine, 0.5µg/ml leupeptin and 100µg/ml bacitracin)] and the cells left to swell for
20 10 minutes. The cell preparation was disrupted using a hand held glass mortar/PTFE pestle homogeniser and cell membranes harvested by centrifugation (45 minutes, 100,000g, 4°C). The membrane preparation was stored at -70°C in homogenisation buffer supplemented with Tyrode's salt solution (137mM NaCl, 2.7mM KCl, 0.4mM NaH₂PO₄), 0.1%(w/v) gelatin and 10%(v/v) glycerol.

25 All assays were performed in a 96-well MultiScreen 0.45µm filtration plates (Millipore, U.K.). Each assay contained ~50pM [¹²⁵I]IL-8 and membranes (equivalent to ~200,000 cells) in assay buffer [Tyrode's salt solution supplemented with 10mM HEPES (pH 7.4), 1.8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0.125mg/ml bacitracin and 0.1%(w/v) gelatin]. In addition, a
30 compound of formula (I) according to the Examples was pre-dissolved in DMSO and added to reach a final concentration of 1%(v/v) DMSO. The assay was initiated with the addition of membranes and after 1.5 hours at room temperature the membranes were harvested by filtration using a Millipore MultiScreen vacuum manifold and washed twice with assay buffer (without bacitracin). The backing plate was removed from the
35 MultiScreen plate assembly, the filters dried at room temperature, punched out and then counted on a Cobra γ-counter.

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

21

The compounds of formula (I) according to the Examples were found to have IC₅₀ values of less than (<) 10 μ M.

5 **Intracellular Calcium Mobilisation Assay**

Human neutrophils were prepared from EDTA-treated peripheral blood, as previously described (Baly *et al.* (1997) *Methods in Enzymology* 287 pp70-72), in storage buffer [Tyrode's salt solution (137mM NaCl, 2.7mM KCl, 0.4mM NaH₂PO₄) supplemented with 5.7mM glucose and 10mM HEPES (pH 7.4)].

10

The chemokine GRO α (human, recombinant) was purchased from R&D Systems (Abingdon, U.K.). All other chemicals were of analytical grade. Changes in intracellular free calcium were measured fluorometrically by loading neutrophils with the calcium sensitive fluorescent dye, fluo-3, as described previously (Merritt *et al.* (1990) *Biochem. J.* 269, pp513-519). Cells were loaded for 1 hour at 37°C in loading buffer (storage buffer with 0.1%(w/v) gelatin) containing 5 μ M fluo-3 AM ester, washed with loading buffer and then resuspended in Tyrode's salt solution supplemented with 5.7mM glucose, 0.1%(w/v) bovine serum albumin (BSA), 1.8mM CaCl₂ and 1mM MgCl₂. The cells were pipetted into black walled, clear bottom, 96 well micro plates (Costar, Boston, U.S.A.) and centrifuged (200g, 5 minutes, room temperature).

15

A compound of formula (I) according to the Examples was pre-dissolved in DMSO and added to a final concentration of 0.1%(v/v) DMSO. Assays were initiated by the addition of an A₅₀ concentration of GRO α and the transient increase in fluo-3 fluorescence (λ_{Ex} = 490nm and λ_{Em} = 520nm) monitored using a FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

20

The compounds of formula (I) according to the Examples were tested and found to be antagonists of the CXCR2 receptor in human neutrophils.

25

30

35

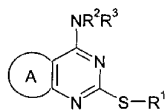
WO 02/083693

PCT/SE02/00731

22

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:



3

(I)

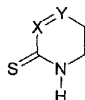
in which:

A is a group of formula (a) or (b):

10



(a)



(b)

15 R¹ represents a C₃-C₇ carbocyclic, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl group, each of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, an aryl or heteroaryl group, which last two may themselves be optionally substituted by one or more substituents independently selected

20 from halogen atoms, cyano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl or trifluoromethyl groups;

R² and R³ each independently represent a hydrogen atom, or a C₃-C₇ carbocyclic,

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

23

C₁-C₈ alkyl, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl group, the latter four groups may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from:

- (a) halogen atoms, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;
- 5 (b) a 3-8 membered ring optionally containing one or more atoms selected from O, S, NR⁸ and itself optionally substituted by C₁-C₃-alkyl or halogen; or
- (c) an aryl group or heteroaryl group each of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and
- 10 trifluoromethyl groups;

R⁴ represents hydrogen, C₁-C₆ alkyl or a phenyl group the latter two of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, phenyl, -OR¹¹ and -NR¹²R¹³

- 15 R⁵ and R⁶ independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl or phenyl group the latter two of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, phenyl, -OR¹⁴ and -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶

- 20 or
- R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocyclic ring system optionally containing a further heteroatom selected from oxygen and nitrogen atoms, which ring system may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from phenyl, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ or C₁-C₆ alkyl, itself
- 25 optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms and -NR¹⁵R¹⁶ and -OR¹⁷ groups;

- R¹⁰ represents a C₁-C₆-alkyl or a phenyl group, either of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, phenyl, -OR¹⁷ and -NR¹⁵R¹⁶,
- 30

X is CH or CCN,

- 35 Y is N or CR¹⁸, and

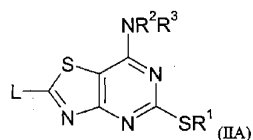
WO 02/083693

PCT/SE02/00731

24

each of R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} and R^{18} independently represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 , alkyl, or a phenyl group.

- 5 2. A compound according to claim 1, wherein R^1 represents an optionally substituted benzyl group.
3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is C_1 - C_8 alkyl substituted by hydroxy and one or more methyl or ethyl groups.
- 10 4. A compound according to any one of claims 1 to 3 in which A is a group of formula (a).
5. A compound according to any one of claims 1 to 3 in which A is a group of formula (b).
- 15 6. A compound according to claim 5 in which X is CH and Y is N.
7. A compound according to claim 1 selected from:
 -[[[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-7-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-
 20 thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2(3*H*)-thione,
 2-[[[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8*H*)-
 pteridinethione,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 25 8. A process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises:
 (a) treatment of a compound of formula (IIA):



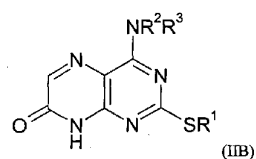
- 30 where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group with a metal hydrosulphide, or

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

25

(b) treatment of a compound of formula (IIB):



5 where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof with a thiating agent, and optionally thereafter process (a) or (b) and in any order:

- removing any protecting groups
- forming a pharmaceutically acceptable salt.

10 9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

15 10. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 9 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

20 11. A compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 for use in therapy.

12. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in therapy.

25 13. A method of treating a chemokine mediated disease wherein the chemokine binds to one or more chemokine receptors, which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

30

WO 02/083693

PCT/SE02/00731

26

14. A method according to claim 13 in which the chemokine receptor belongs to the CXC chemokine receptor subfamily.

15. A method according to claim 13 or 14 in which the chemokine receptor is the CXCR2
5 receptor.

16. A method of treating an inflammatory disease in a patient suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
10 thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

17. A method according to claim 16, wherein the disease is psoriasis, rheumatoid arthritis or COPD.

18. A method according to claim 16, wherein the disease is rheumatoid arthritis.
15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00731
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7: C07D 513/04, C07D 475/06, C07D 471/04, A61K 31/519, A61P 11/00, A61P 17/06, A61P 29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7: C07D, A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS.DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 0125242 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 12 April 2001 (12.04.01) --	1-18
P,X	WO 0158906 A1 (ASTRAZENECA AB), 16 August 2001 (16.08.01) --	1-18
P,X	WO 0158907 A1 (ASTRAZENECA AB), 16 August 2001 (16.08.01) --	1-18
P,X	WO 0162758 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.01) --	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 June 2002		Date of mailing of the international search report 13-06-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer GERD STRANDELL/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00731
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0009511 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 24 February 2000 (24.02.00), page 56 - page 57, the claims --	1-18
X	WO 0119825 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 22 March 2001 (22.03.01), claims 1,12,14 --	1-18
A	WO 0039129 A1 (K.U. LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT), 6 July 2000 (06.07.00), page 19, line 8 - line 13, claim 1 -- -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/00731
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 13-18 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		
	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00731

Claims 13-18 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No.			
Information on patent family members				01/05/02 PCT/SE 02/00731			
Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
WO	0125242	A1	12/04/01	AU	7304900 A	10/05/01	
				SE	9903544 D	00/00/00	
WO	0158906	A1	16/08/01	AU	3255601 A	20/08/01	
				AU	6456300 A	13/03/01	
				GB	0003022 D	00/00/00	
				GB	2359079 A	15/08/01	
				NO	20020712 D	00/00/00	
				AU	6306100 A	19/02/01	
				GB	0003023 D	00/00/00	
				GB	2359080 A	15/08/01	
WO	0158907	A1	16/08/01	AU	3427301 A	20/08/01	
				AU	6456500 A	13/03/01	
				GB	0003025 D	00/00/00	
				GB	2359081 A	15/08/01	
				NO	20020604 A	07/02/02	
WO	0162758	A1	30/08/01	AU	1042101 A	08/05/01	
				AU	3431601 A	03/09/01	
				GB	0004128 D	00/00/00	
				GB	2359551 A	29/08/01	
WO	0009511	A1	24/02/00	AU	5662599 A	06/03/00	
				EP	1104425 A	06/06/01	
				SE	9802729 D	00/00/00	
WO	0119825	A1	22/03/01	AU	5629500 A	17/04/01	
WO	0039129	A1	06/07/00	AU	3042900 A	31/07/00	
				BR	9911979 A	27/03/01	
				EP	1097089 A	09/05/01	
				EP	1144412 A	17/10/01	
				US	6015061 A	18/01/00	
				WO	0002791 A	20/01/00	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 513/04	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 513/04	3 5 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロジャー・ボナート

イギリス、エルイー 1 1・5 アールエイチ、レスターシャー、ローバラ、ベイクウェル・ロード、
アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF01 GG03 GG04 GG05 HH01
4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 EE13 FF09 GG07 GG08 HH02 JJ03
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA89
ZA96 ZB11 ZB15 ZC42