

(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2005-507390

(P2005-507390A)

(43) 公表日 平成17年3月17日(2005.3.17)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 475/06****A61K 31/519****A61K 31/5377****A61P 1/04****A61P 3/10**

F 1

C07D 475/06

A61K 31/519

A61K 31/5377

A61P 1/04

A61P 3/10

テーマコード(参考)

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 92 頁) 最終頁に続く

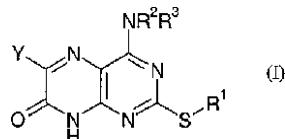
(21) 出願番号	特願2003-528813 (P2003-528813)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成14年8月9日 (2002.8.9)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月13日 (2004.2.13)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 國際出願番号	PCT/GB2002/003684	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 國際公開番号	W02003/024966	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 國際公開日	平成15年3月27日 (2003.3.27)		
(31) 優先権主張番号	0102716-8		
(32) 優先日	平成13年8月14日 (2001.8.14)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ケモカインレセプター活性調節因子としてのブテリジノン誘導体

(57) 【要約】

本発明は式(I)で示される特定のブテリジノン化合物、その製造法とその製造に使用する中間体、それらを含有する医薬組成物、およびその治療用途を提供する。

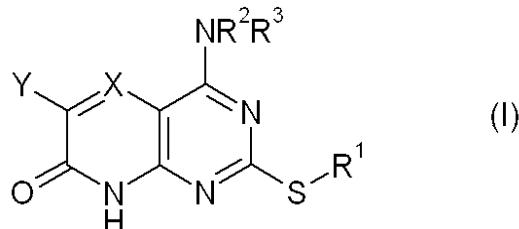


【特許請求の範囲】

【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し得る塩、溶媒和物またはインビボで加水分解可能なエステル：

【化 1】



10

ただし、式中、

R¹ は C₃ - C₇ 炭素環状、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、そのそれがハロゲン原子、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CO NR⁵R⁶、-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もよく、該置換基の後者の 2 つはそれ自体、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もよい；

R² および R³ はそれぞれ独立して水素原子、または C₃ - C₇ 炭素環状、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、後者の 4 つの基は以下の群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 個以上の原子を任意に含む 3 ~ 8 頁環であって、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る環；または
 (c) それがハロゲン原子、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もよいアリール基またはヘテロアリール基；

R⁴ は水素または C₁ - C₆ アルキル基を表し、後者はハロゲン原子、-OR¹¹、-NR⁵R⁶、またはアリール基またはヘテロアリール基(後者の 2 つはハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR¹¹、-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任意に置換されてもよい；または R⁴ はハロゲン原子、-OR¹¹、-NR⁵R⁶、またはアリール基またはヘテロアリール基を表し、後者の 2 つはハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR¹¹、-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もよい；

R⁵ および R⁶ は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またはヘテロアリール基を表し、後者の 3 つはハロゲン原子、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もよい；

または

20

30

40

50

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系はフェニル、-OR^{1~4}、-COOR^{1~4}、-NR^{1~5}R^{1~6}、-CONR^{1~5}R^{1~6}、-NR^{1~5}COR^{1~6}、-SONR^{1~5}R^{1~6}、NR^{1~5}SO₂R^{1~6} または C₁-C₆ 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もよく、これら置換基はそれ自体がハロゲン原子および -NR^{1~5}R^{1~6} および -OR^{1~7} 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もよい； $R^{1~0}$ は C₁-C₆ アルキルまたはフェニル基を表し、両者はハロゲン原子、フェニル、-OR^{1~7} および -NR^{1~5}R^{1~6} 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もよい；

10

Y は NR^{2~0}R^{2~1}、OR⁴、SR⁴、ヘテロアリール基または NR⁵R⁶ を表し、R⁵ および R⁶ はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系はフェニル、-OR^{1~4}、-COOR^{1~4}、-NR^{1~5}R^{1~6}、-CONR^{1~5}R^{1~6}、-NR^{1~5}COR^{1~6}、-SONR^{1~5}R^{1~6}、NR^{1~5}SO₂R^{1~6} または C₁-C₆ 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もよく、これら置換基はそれ自体がハロゲン原子および -NR^{1~5}R^{1~6} および -OR^{1~7} 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もよい；

20

R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{1~1}$ 、 $R^{1~4}$ 、 $R^{1~5}$ 、 $R^{1~6}$ および $R^{1~7}$ はそれぞれ独立してハロゲン原子または C₁-C₆ アルキルまたはフェニル基を表す；

また、 $R^{2~0}$ および $R^{2~1}$ は R^2 および R^3 の定義と同意義である。

【請求項 2】

R^1 が任意に置換基を有するベンジル基を表す請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が 2 個のハロゲン原子により置換されたベンジルを表す請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 および R^3 の一方が水素であり、他方が 1 個以上のヒドロキシ基により置換された C₃-C₄ アルキルである請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 および R^3 の一方が水素であり、他方が CH(CH₃)CH₂OH、CH(Et)CH₂OH、C(CH₃)₂CH₂OH または CH(CH₂OH)₂ である請求項 1 ないし 4 のいずれか一つに記載の化合物。

30

【請求項 6】

R^2 および R^3 の一方が水素であり、他方が CH(CH₃)CH₂OH である請求項 1 ないし 4 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 7】

(R)異性体の形態にある請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

Y は -NR^{2~0}R^{2~1}、-OR⁴、-SR⁴、ヘテロアリール基または -NR⁵R⁶ を表し、R⁵ および R⁶ はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系は -OH、-NH₂ または C₁-C₆ 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もよい請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の化合物。

40

【請求項 9】

以下の化合物群から選択される請求項 1 記載の化合物：

2-[[[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-[[[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン；

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]-6-[(フェニルメチル)アミノ]-7(8H)-ブテリジノン；

50

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] - 6,7-ブテリジンジオン;

6 - アミノ-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)-ブテリジノン;

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] - 6 - (1H-イミダゾール-1-イル) - 7(8H)-ブテリジノン;

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] - 6 - [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ] - 7(8H)-ブテリジノン; 10

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] - 6 - メトキシ-7(8H)-ブテリジノン;

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] - 6 - [(3-ピリジニルメチル)アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

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] - 6 - [(5-メチル-2-フラニル)メチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル] - 4 - [[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン; 20

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] - 6 - [メチル[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

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] - 6 - [[2-(2-ピリミジニルアミノ)エチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

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] - 6 - (4-モルホリニル) - 7(8H)-ブテリジノン;

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] - 6 - [[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン; 30

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] - 6 - [(2-メトキシエチル)アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2-フラニルメチル)アミノ] - 4 - [[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

6 - (1-アゼチジニル) - 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)-ブテリジノン; 40

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] - 6 - [(5-メチルピラジニル)メチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

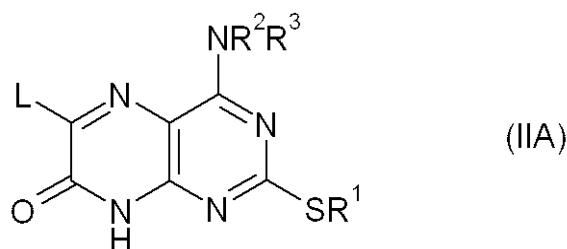
2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[2-(2-フラニル)エチル]アミノ] - 4 - [[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

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] - 6 - [(3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ] - 7(8H)-ブテリジノン;

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] - 50

- メチルエチル]アミノ] - 6 - [[(3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル)メチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1
 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 7 (8 H)
 - プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - フラニルメチル)チオ] -
 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1
 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(2 - ヒドロキシプロピル)アミノ] - 7 (8 H) - プテリジ
 ノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]
 チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジ
 ノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1
 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [[(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ] - 7 (8 H) -
 プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1
 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ] - 7 (8 H) - プテリジ
 ノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル)メチル
 アミノ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテ
 リジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1
 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 H - 1,2,4 - トリア
 ゾール - 3 - イル)チオ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシ
 ル)アミノ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プ
 テリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1
 - メチルエチル]アミノ] - 6 - (1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イルチオ) - 7 (8 H) -
 プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 S,4 R) - 4 - ヒドロキシ
 - 2 - シクロペンテン - 1 - イル]アミノ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル
 エチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1
 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 7 (8 H)
 - プテリジノン ;
 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル
 - 1 - アゼチジニル) - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8
 H) - プテリジノン ;
 6 - [(3 S) - 3 - アミノ - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メ
 チル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プ
 テリジノン ; および
 6 - [(2 - アミノエチル)チオ] - 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4
 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン。
【請求項 10】
 (a) YがNR^{2 0}R^{2 1}である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA) :

【化2】



(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)

10

で示される化合物をアミンHNR²₀R²₁で処理することからなる方法；または

(b) YがOR⁴である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をアルコールR⁴OHで処理することからなる方法；または

(c) YがSR⁴である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をチオールR⁴SHで処理することからなる方法；または

20

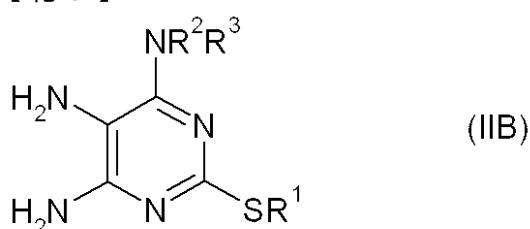
(d) YがNR⁵R⁶である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をアミンHNR⁵R⁶で処理することからなる方法；または

(e) Yがヘテロアリール基である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をヘテロアレンで処理することからなる方法；または

(f) YがOHである式(I)の化合物の製造法であって、式(IIB)：

30

【化3】



(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体である)

で示される化合物をシュウ酸ジエチルで処理することからなる方法；または

(g) YがNH₂である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIB)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体である)で示される化合物をイミノメトキシ酢酸メチルエステル塩酸塩で処理することからなる方法；および

40

任意工程として、工程(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の後、いずれかの順序で、

- ・保護基を除去する；

- ・医薬的に許容し得る塩、溶媒和物またはインピボで加水分解可能なエステルを形成する；

ことからなる製造法。

【請求項11】

50

請求項 10 に定義の式(IIA)で示される中間体化合物。

【請求項 12】

請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルと、医薬的に許容し得るアジュバント、增量剤または担体とを含有してなる医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 12 記載の医薬組成物の製造方法であって、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルと、医薬的に許容し得るアジュバント、增量剤または担体とを混合することを特徴とする方法。 10

【請求項 14】

治療用の、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステル。

【請求項 15】

治療用医薬としての請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの使用。

【請求項 16】

治療用医薬の製造における請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの使用。 20

【請求項 17】

ケモカインが 1 種以上のケモカインレセプターに結合することによるケモカイン介在疾患の処置方法であって、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの治療有効量を患者に投与することを含む方法。

【請求項 18】

該ケモカインレセプターが CX C ケモカインレセプター・サブファミリーに属するものである請求項 17 記載の方法。 30

【請求項 19】

該ケモカインレセプターが CX CR 2 レセプターである請求項 17 または 18 記載の方法。

【請求項 20】

炎症性疾患の患者またはその危険のある患者の当該疾患の処置方法であって、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの治療有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 21】

該疾患が乾癥、リウマチ様関節炎、血管新生が CX CR 2 ケモカインレベルの上昇と関連している疾患、または COPD である請求項 20 記載の方法。 40

【請求項 22】

該疾患がリウマチ様関節炎である請求項 20 記載の方法。

【請求項 23】

該疾患が COPD である請求項 20 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はある特定のヘテロ環状化合物、その製造法とその製造に使用する中間体、それらを含有する医薬組成物、およびその治療用途に関する。

【背景技術】

【0002】

ケモカインは様々な疾患および障害、例えば、喘息およびアレルギー性疾患、並びにリウマチ様関節炎およびアテローム性動脈硬化症などの自己免疫病理における免疫応答および炎症応答において重要な役割を演じる。これらの小型分泌分子は、保存された4つのシステインモチーフを特徴とする8~14kDaのタンパク質成長スーパーファミリーである。現時点で、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つのグループからなる。C-X-CおよびC-Cファミリーは配列類似性を有し、システイン残基のNH-近位ペア間の單一アミノ酸挿入に基づき互いに識別する。C-X₃-Cファミリーはシステイン残基のNH-近位ペア間の三重アミノ酸挿入を有することに基づき、他の2つのファミリーから識別する。

【0003】

C-X-Cケモカインは数種の強力な誘引物質と好中球の活性化因子、例えば、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)を包含する。C-Cケモカインは単球とリンパ球の強力な誘引物質であるが、好中球には作用しない。例としては、ヒト単球走化性タンパク質1-3(MCP-1、MCP-2およびMCP-3)、ランテス(RANTES; 活性化により調整、正常T発現分泌)、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と1(MIP-1とMIP-1)などである。

【0004】

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

【0005】

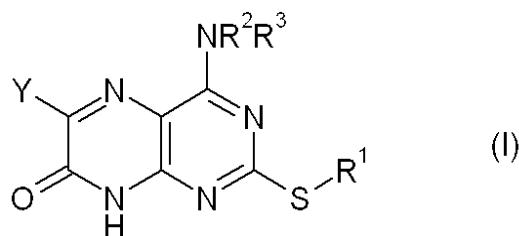
研究によると、ケモカインの作用はGタンパク質-結合レセプターのサブファミリー、とりわけCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリー); CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリーに対して)およびC-X₃-Cファミリーに対してのCX₃CR1と命名されるレセプター類が介在すると証明されている。これらのレセプター類は医薬開発にとって恰好の標的を提供する;その理由はこれらのレセプターを調節する作用因子が上記の障害および疾患の処置に有用であるとされるからである。

【発明の開示】

【0006】

本発明は、従って、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、溶媒和物またはインビボで加水分解可能なエステルを提供する:

【化1】



ただし、式中、

R¹はC₃-C₇炭素環状、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、そのそれぞれがハロゲン原子、-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、該置換基の後者の2つはそれ

10

20

30

40

50

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；

【0007】

R²およびR³はそれぞれ独立して水素原子、またはC₃-C₇炭素環状、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、後者の4つの基は以下の群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個以上の原子を任意に含む3~8員環であって、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る環；または
 (c)それぞれがハロゲン原子、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アリール基またはヘテロアリール基；

【0008】

R⁴は水素またはC₁-C₆アルキル基を表し、後者はハロゲン原子、-OR¹¹、-NR⁵R⁶、またはアリール基またはヘテロアリール基(後者の2つはハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR¹¹、-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)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R⁴はハロゲン原子、-OR¹¹、-NR⁵R⁶、またはアリール基またはヘテロアリール基を表し、後者の2つはハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR¹¹、-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；

【0009】

R⁵およびR⁶は独立して水素原子またはC₁-C₆アルキルもしくはフェニル基またはヘテロアリール基を表し、後者の3つはハロゲン原子、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ともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系はフェニル、-OR¹⁴、-COOR¹⁴、-NR¹⁵R¹⁶、-CONR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵COR¹⁶、-SONR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶またはC₁-C₆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よく、これら置換基はそれ自体がハロゲン原子および-NR¹⁵R¹⁶および-OR¹⁷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；

【0010】

R¹⁰はC₁-C₆-アルキルまたはフェニル基を表し、両者はハロゲン原子、フェニル、-OR¹⁷および-NR¹⁵R¹⁶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；

【0011】

YはNR²⁰R²¹、OR⁴、SR⁴、ヘテロアリール基またはNR⁵R⁶を表し、R⁵およびR⁶はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系はフェ

10

20

30

40

50

ニル、-OR^{1~4}、-COOR^{1~4}、-NR^{1~5}R^{1~6}、-CONR^{1~5}R^{1~6}、-NR^{1~5}COR^{1~6}、-SONR^{1~5}R^{1~6}、NR^{1~5}SO₂R^{1~6}またはC₁-C₆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、これら置換基はそれ自体がハロゲン原子および-NR^{1~5}R^{1~6}および-OR^{1~7}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；

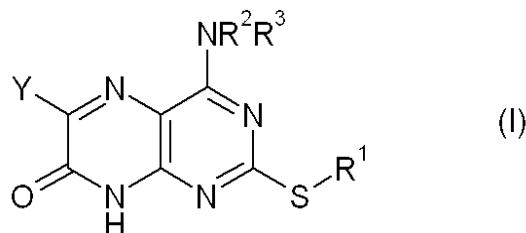
【0012】

R⁷、R⁸、R⁹、R^{1~1}、R^{1~4}、R^{1~5}、R^{1~6}およびR^{1~7}はそれぞれ独立してハロゲン原子またはC₁-C₆アルキルまたはフェニル基を表す；また、R^{2~0}およびR^{2~1}はR²およびR³の定義と同意義である。

【0013】

本発明は、さらに式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩および溶媒和物を提供する：

【化2】



ただし、式中、

R¹はC₃-C₇炭素環状、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、そのそれがハロゲン原子、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR^{1~0}、-SO₂R^{1~0}、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、アリールまたはヘテロアリー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く、該置換基の後者の2つはそれ自体、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR^{1~0}、-SO₂R^{1~0}、-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；

【0014】

R²およびR³はそれぞれ独立して水素原子、またはC₃-C₇炭素環状、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、後者の4つの基は以下の群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、-SR^{1~0}、-SO₂R^{1~0}、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹；
 (b)O、S、NR⁸から選択される1個以上の原子を任意に含む3~8員環であって、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る環；または
 (c)それがハロゲン原子、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アリール基またはヘテロアリール基；

【0015】

R⁴は水素またはC₁-C₆アルキル基を表し、後者はハロゲン原子、-OR^{1~1}、-NR⁵R⁶、またはアリール基またはヘテロアリール基(後者の2つはハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR^{1~1}、-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)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；

【0016】

10

20

30

40

50

R^5 および R^6 は独立して水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルもしくはフェニル基を表し、後者の 2 つはハロゲン原子、フェニル、-OR¹⁻⁴ および-NR¹⁻⁵R¹⁻⁶、-CONR¹⁻⁵R¹⁻⁶、-NR¹⁻⁵COR¹⁻⁶、-SONR¹⁻⁵R¹⁻⁶、NR¹⁻⁵SO₂R¹⁻⁶ 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ともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系はフェニル、-OR¹⁻⁴、-COOR¹⁻⁴、-NR¹⁻⁵R¹⁻⁶、-CONR¹⁻⁵R¹⁻⁶、-NR¹⁻⁵COR¹⁻⁶、-SONR¹⁻⁵R¹⁻⁶、NR¹⁻⁵SO₂R¹⁻⁶ 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、これら置換基はそれ自体がハロゲン原子および-NR¹⁻⁵R¹⁻⁶ および-OR¹⁻⁷ 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；

【0017】

R^{1-0} は $C_1 - C_6$ - アルキルまたはフェニル基を表し、両者はハロゲン原子、フェニル、-OR¹⁻⁷ および-NR¹⁻⁵R¹⁻⁶ 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；

Y は NR²⁻⁰R²⁻¹、OR⁴ または SR⁴ である；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{1-1} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} および R^{1-7} はそれぞれ独立してハロゲン原子または $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基を表す；

また、 R^{2-0} および R^{2-1} は R^2 および R^3 の定義と同意義である。

【0018】

本明細書の文意において、特に断りのない限り、術語アルキルは直鎖および分枝鎖の両方のアルキル基を包含する。しかし、個々のアルキル基について例えば“プロピル”などという場合は直鎖型のみの具体例であり、t-ブチルなどの個々の分枝鎖アルキル基をいう場合は分枝鎖型のみの具体例である。 $C_1 - C_3$ アルキルの例は、メチル、エチル、プロピルである。 $C_1 - C_6$ アルキルの例は、 $C_1 - C_3$ アルキルの例にさらにブチル、t-ブチル、ペンチル、2-メチルブチルおよびヘキシルを含む。 $C_1 - C_8$ アルキルの例は、 $C_1 - C_6$ アルキルの例にさらにヘプチル、2-エチル-3-メチルブチルおよびオクチルを含む。類似の変換は他のアルケニルおよびアルキニルにも当てはまる。例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニルの例は、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、および4-ヘキセニルなどである。 $C_2 - C_6$ アルキニルの例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、および1-メチル-2-ペンチニルなどである。

【0019】

$C_3 - C_7$ 炭素環状とは、3 ないし 7 個の環炭素を含む飽和、部分的飽和もしくは不飽和の環系である。 $C_3 - C_7$ 炭素環状基は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルを含む。

4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環系であって、さらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む環系は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルなどである。

【0020】

アリール基とはフェニルおよびナフチルである。ヘテロアリールとは N、S、O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の芳香環と定義する。具体例は、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、フランなどである。さらなる例示は、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、トリアゾールおよびチアジアゾールである。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。好適なハロゲン原子はフッ素と塩素である。

【0021】

基が 1 個以上の置換基により置換されているか、または任意に置換されている場合、理解

10

20

30

40

50

すべきことは、この定義が特定の1群から選択される置換基のすべて、または2以上の特定群から選択される置換基を包含することである。好ましくは、1以上とは1、2または3を意味する。1以上とは1または2をも意味する。環が1個以上の原子を含むか、または任意に含む場合、好ましくは、1、2、3または4個の原子を含む。

【0022】

式(I)で示される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)で示される化合物の幾何異性体および光学異性体のすべて、およびラセミ体を含むその混合物を包含する。互変異性体およびその混合物もまた本発明の側面を形成する。

本発明はさらに式(I)で示される化合物およびその塩の溶媒和物すべてを包含する。

【0023】

R¹、R²、R³およびYの好適な意味は以下のとおりである。かかる意味は適切な場合、前記または後記に定義した定義、請求項または態様のいずれの意味で用いてもよい。

【0024】

適切には、基R¹はC₃-C₇炭素環状、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、そのそれがハロゲン原子、-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もよく、該置換基の後者の2つはそれ自体、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R¹⁰、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任意に置換されてもよい。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するベンジル基である化合物である。より好ましくは、R¹はベンジルであるか、または1個以上のC₁-C₆アルキル。C₁-C₆アルケニル、またはハロゲン原子が置換したベンジルであり、とりわけ、2個のハロゲン原子が置換したベンジルである。

【0025】

好ましくは、R²およびR³の一方は水素であり、他方はヒドロキシと1個以上のメチルもしくはエチル基の置換したC₁-C₈アルキルである。より好ましくは、R²およびR³の一方は水素であり、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の一方が水素であり、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)異性体の形態にある。最も好ましいのは、R²およびR³の一方が水素であり、他方がCH(CH₃)CH₂OHである。

【0026】

好ましくは、Yは-NR²⁰R²¹、-OR⁴、-SR⁴、ヘテロアリール基または-NR⁵R⁶を表し、R⁵およびR⁶はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系は-OH、-NH₂またはC₁-C₄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もよい。

【0027】

好ましくは、R²⁰およびR²¹の一方は水素またはメチルであり、他方はヒドロキシが置換したC₃-C₇炭素環状基であるか、または-OR⁴の置換したC₁-C₄アルキル、メチルが任意に置換したヘテロアリール、またはO、SおよびNR⁸から選択される1個以上の原子を任意に含む3~8員環である。

【0028】

好ましくは、R⁴は水素またはC₁-C₆アルキル基を表し、後者は-NR⁵R⁶またはヘテロアリール基により任意に置換されてもよく、該ヘテロアリール基はハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR¹¹、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-NR⁸COR⁹、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、C₁-C₆アルキルおよびトリフルオロメ

10

20

30

40

50

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；またはR⁴は-OHおよびメチ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いヘテロアリール基を表す。

【0029】

好ましくは、R⁵およびR⁶の一方は水素であり、他方はC₁-C₆アルキルまたはヘテロアリール基である；またはR⁵およびR⁶はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系は-OH、-NH₂またはC₁-C₄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い。

【0030】

10

式(I)で示される好適な一群の化合物は以下の化合物である：

R¹はベンジルまたは1個以上のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシもしくはハロゲン原子により置換されたベンジルを表す；

R²は水素を表す；

R³はヒドロキシと1個以上のメチルもしくはエチル基の置換したC₁-C₈アルキルを表す；

Yは-NR²₀R²₁、-OR⁴、-SR⁴、ヘテロアリール基または-NR⁵R⁶を表す；

R²₀は水素またはメチルを表す；

R²₁はヒドロキシが置換したC₃-C₇炭素環状基であるか、または-OR⁴の置換したC₁-C₄アルキル、(メチルが任意に置換した)ヘテロアリール、またはO、SおよびNR⁸から選択される1個以上の原子を任意に含む3~8員環を表す；

R⁴は水素またはC₁-C₆アルキル基を表し、後者は-NR⁵R⁶またはヘテロアリール基により任意に置換されていてもよく、該ヘテロアリール基はハロゲン原子、シアノ、ニトロ、-OR¹₁、-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；またはR⁴は-OHおよびメチ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いヘテロアリール基を表す；

R⁵は水素を表す；

30

R⁶はC₁-C₆アルキルまたはヘテロアリール基を表す；または

R⁵およびR⁶はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系は-OH、-NH₂またはC₁-C₄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い；

R⁸は水素原子またはC₁-C₆アルキルもしくはフェニル基を表す；

R⁹は水素原子またはC₁-C₆アルキルもしくはフェニル基を表す；また

R¹₁は水素原子またはC₁-C₆アルキルもしくはフェニル基を表す。

【0031】

40

式(I)で示される好適なさらなる一群の化合物は以下の化合物である：

R¹は2個のハロゲン原子により置換されたベンジルを表す；

R²は水素を表す；

R³はCH(CH₃)CH₂OH、CH(Et)CH₂OH、C(CH₃)₂CH₂OHまたはCH(CH₂OH)₂を表す；

Yは-NR²₀R²₁、-OR⁴、-SR⁴、ヘテロアリール基または-NR⁵R⁶を表す；

R²₀は水素またはメチルを表す；

R²₁はヒドロキシが置換したC₃-C₇炭素環状基であるか、または-OR⁴の置換したC₁-C₄アルキル、(メチルが任意に置換した)ヘテロアリール、またはO、SおよびNR⁸から選択される1個以上の原子を任意に含む3~8員環を表す；

50

R^4 は水素または $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、後者は $-NR^5R^6$ またはヘテロアリール基により任意に置換されていてもよく、該ヘテロアリール基はハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ 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；または R^4 は $-OH$ およびメチ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いヘテロアリール基を表す；

R^5 は水素を表す；

R^6 は $C_1 - C_6$ アルキルまたはヘテロアリール基を表す；または

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系は $-OH$ 、 $-NH_2$ または $C_1 - C_4$ 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い；

R^8 は水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルもしくはフェニル基を表す；

R^9 は水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルもしくはフェニル基を表す；また

R^{11} は水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルもしくはフェニル基を表す。

【0032】

式(I)で示される好適なさらなる一群の化合物は以下の化合物である：

R^1 は 2 個のフッ素原子により置換されたベンジルを表す；

R^2 は水素を表す；

R^3 は $CH(CH_3)CH_2OH$ を表す；

Y は (2-ヒドロキシエチル)アミノ、(フェニルメチル)アミノ、アミノ、1H-イミダゾリル、(1-メチル-1H-イミダゾリル)チオ、メトキシ、(3-ピリジルメチル)アミノ、[(5-メチル-2-フラニル)メチル]アミノ、3,5-ジメチル-1-ピペラジニル、N-メチル-N-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]アミノ、[2-(2-ピリミジニルアミノ)エチル]アミノ、4-モルホリニル、[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ、(2-メトキシエチル)アミノ、(2-フラニルメチル)アミノ、1-アゼチジニル、[(5-メチルピラジニル)メチル]アミノ、[2-(2-フラニル)エチル]アミノ、[3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ、[3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]アミノ、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、(2-フラニルメチル)チオ、(2-ヒドロキシプロピル)アミノ、[2-(ジメチルアミノ)エチル]チオ、(2-ヒドロキシプロピル)アミノ、(3-ヒドロキシプロピル)アミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ、(5-ヒドロキシ-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ、(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ、1,3,4-チアゾール-2-イルチオ、[4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-イル]アミノ、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、3-ヒドロキシ-3-メチル-1-アゼチジニル、3-アミノ-1-ピロリジニルまたは(2-アミノエチル)チオを表す。

【0033】

本発明の特に好適な化合物は以下のとおりである：

2-[[[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-[[[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン；

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]-6-[(フェニルメチル)アミノ]-7(8H)-ブテリジノン；

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]-6,7-ブテリジンジオン；

6-アミノ-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)-ブテリジノン；

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]-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7(8H)-ブテリジノン

10

20

30

40

50

;

2 - [[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル)チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)チオ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル)チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - メトキシ - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 - ピリジニルメチル)アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [[[5 - メチル - 2 - フラニル)メチル]アミノ] - 7 (8 H) -
10 プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチル
- 1 - ピペラジニル] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) -
8 H) - プテリジノン ;

【0 0 3 4】

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [メチル[(3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル)メチル]ア
ミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [[2 - (2 - ピリミジニルアミノ)エチル]アミノ] - 7 (8 H) -
20 プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - (4 - モルホリニル) - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [[2 - (4 - モルホリニル)エチル]アミノ] - 7 (8 H) -
テリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [(2 - メトキシエチル)アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン
; 30

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - フラニルメチル)アミノ]
- 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン
;

6 - (1 - アゼチジニル) - 2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 -
ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [[[5 - メチルピラジニル)メチル]アミノ] - 7 (8 H) -
テリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[2 - (2 - フラニル)エチル]ア
ミノ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリ
ジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]アミノ] - 7 (8 H) -
40 プテリジノン ;

【0 0 3 5】

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [[(3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル)]メチル]アミノ
- 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[[2 , 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[[1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 7 (8 H) 50

- プテリジノン；

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2-フラニルメチル)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；

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] - 6 - [(2-ヒドロキシプロピル)アミノ] - 7 (8H) - プテリジノン；

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[2-(ジメチルアミノ)エチル]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；

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] - 6 - [[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ] - 7 (8H) - プテリジノン；

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] - 6 - [(3-ヒドロキシプロピル)アミノ] - 7 (8H) - プテリジノン；

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ] - 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；

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] - 6 - [(5-ヒドロキシ-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ] - 7 (8H) - プテリジノン；

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(4-ヒドロキシシクロヘキシリ)アミノ] - 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；

【0036】

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] - 6 - (1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ) - 7 (8H) - プテリジノン；

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1S,4R)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-イル]アミノ] - 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；

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] - 6 - [(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] - 7 (8H) - プテリジノン；

2 - [[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - (3-ヒドロキシ-3-メチル-1-アゼチジニル) - 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；

6 - [(3S)-3-アミノ-1-ピロリジニル] - 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； および

6 - [(2-アミノエチル)チオ] - 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。

【0037】

本発明によると、以下に示す式(I)で示される化合物の製造法が提供される；すなわち、(a) YがNR²⁰R²¹である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)：

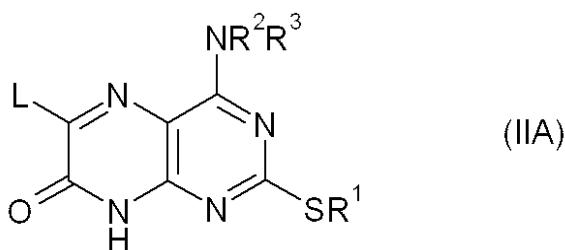
【化3】

10

20

30

40



(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をアミンHNR²₀R²¹で処理することからなる方法；または

10

【0038】

(b) YがOR⁴である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をアルコールR⁴OHで処理することからなる方法；または

20

(c) YがSR⁴である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をチオールR⁴SHで処理することからなる方法；または

20

【0039】

(d) YがNR⁵R⁶である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をアミンHNR⁵R⁶で処理することからなる方法；または

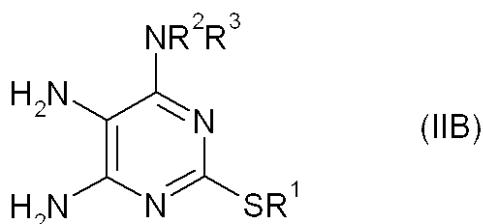
20

(e) Yがヘテロアリール基である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、Lはプロモなどの脱離基である)で示される化合物をヘテロアレンで処理することからなる方法；または

30

(f) YがOHである式(I)の化合物の製造法であって、式(IIB)：

【化4】



(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体である)

40

で示される化合物をシュウ酸ジエチルで処理することからなる方法；または

【0040】

(g) YがNH₂である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIB)(ただし、式中、R¹、R²およびR³は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体である)で示される化合物をイミノメトキシ酢酸メチルエステル塩酸塩で処理することからなる方法；および

40

任意工程として、工程(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の後、いずれかの順序で、

- ・保護基を除去する

- ・医薬的に許容し得る塩、溶媒和物またはインピボで加水分解可能なエステルを形成する

50

；

ことからなる方法である。

【0041】

式(IIA)で示される化合物とアミン $\text{HNR}^{2\ 0}\text{R}^{2\ 1}$ との反応は、N-メチルピロリジノンなどの溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に、0ないし150の温度で実施し得る。

式(IIA)で示される化合物とアルコール R^4OH との反応は、アルコール R^4OH を溶媒として使用し、ブチルリチウムなどの塩基の存在下に、0ないし150の温度で実施し得る。

【0042】

式(IIA)で示される化合物とチオール R^4SH との反応は、DMSOなどの溶媒中、カリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下に、0ないし150の温度で実施し得る。
10

式(IIA)で示される化合物とアミン $\text{HNR}^{5\ 0}\text{R}^{6\ 1}$ との反応は、N-メチルピロリジノンなどの溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に、0ないし150の温度で実施し得る。

式(IIA)で示される化合物とヘテロアレーンとの反応は、DMSOなどの溶媒中、カリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下に、0ないし100の温度で実施し得る。

【0043】

式(IIB)で示される化合物とシュウ酸ジエチルとの反応は、溶媒なしに50ないし200の温度で実施し得る。
20

式(IIB)で示される化合物とイミノメトキシ酢酸メチル塩酸塩との反応は、エタノール中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に、0ないし150の温度で実施し得る。

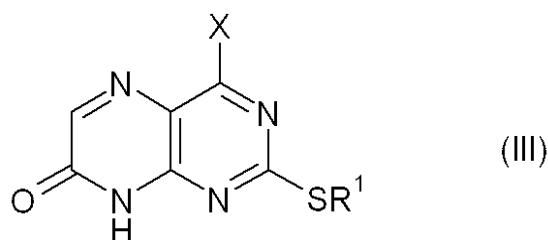
【0044】

式(IIA)において、 R^1 、 R^2 および R^3 が式(I)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(IIA)において、 R^1 、 R^2 および R^3 が式(I)の定義と同様であって、Lが水素である化合物から、アセトニトリルなどの溶媒中、0ないし100の温度で臭素と処理することにより調製し得る。

【0045】

式(IIA)において、 R^1 、 R^2 および R^3 が式(I)の定義と同様であり、Lが水素である化合物は、式(III)において R^1 が上記定義と同様であり、Xがブロモなどの脱離基である化合物から、 HNR^2R^3 で処理することにより調製し得る。反応は、N-メチルピロリジノンなどの溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に、0ないし150の温度で実施し得る。
30

【化5】



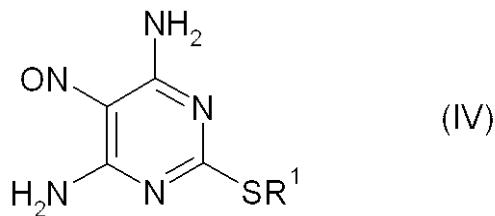
【0046】

式(III)において R^1 が式(I)の定義と同様であり、Xがブロモなどの脱離基である化合物は、式(III)において R^1 が上記定義と同様であり、Xが NH_2 である化合物をブロモホルムなどのハロゲン化剤の存在下にジアゾ化剤と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の温度で実施し得る。
40

【0047】

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

【化6】



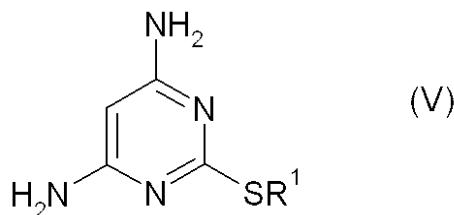
(式中、R¹は上記定義と同様である)

で示される化合物を、ブチルリチウムなどの塩基の存在下に、ホスホノ酢酸トリエチルで
10
処理することにより調製し得る。反応はDMFなどの溶媒中、0ないし100の温度
で実施し得る。

【0048】

式(IV)においてR¹が式(I)の定義と同様である化合物は、式(V)においてR¹が上記
定義と同様である化合物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。反応は酢酸水溶液などの溶媒中、0ないし100の温度で実施し得る。

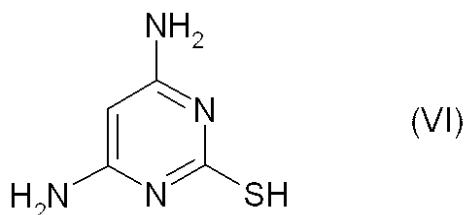
【化7】



【0049】

式(V)においてR¹が式(I)の定義と同様である化合物は、式(VI)の化合物を式R¹X(R¹は上記定義と同様であり、Xはプロモなどの脱離基である)で示される化合物とカリ
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DM
SOなどの溶媒中、室温で実施し得る。

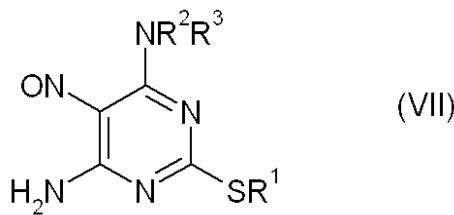
【化8】



【0050】

式(II B)においてR¹、R²およびR³が式(I)の定義と同様である化合物は、式(VII)
においてR¹、R²およびR³が上記定義と同様である化合物を亜鉛などの還元剤で処理
することにより調製し得る。反応はエタノールなどの溶媒中、還流下に実施し得る。
40

【化9】



【0051】

10

20

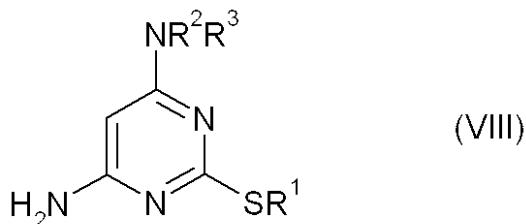
30

40

50

式(VIII)においてR¹、R²およびR³が式(I)の定義と同様である化合物は、式(VIII)においてR¹、R²およびR³が上記定義と同様である化合物を酢酸中、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。反応は常法どおり室温で実施し得る。

【化10】

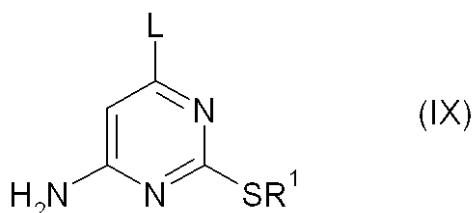


10

【0052】

式(VIII)においてR¹、R²およびR³が式(I)の定義と同様である化合物は、式(IX)においてR¹が式(I)の定義と同様であり、Lがクロロなどの脱離基である化合物をアミンHNR²R³で処理することにより調製し得る。反応は、N-メチルピロリジノンなどの溶媒中、昇温下、例えば、50ないし200の温度で実施し得る。

【化11】



20

【0053】

式(IX)においてR¹が式(I)の定義と同様であり、Lがクロロなどの脱離基である化合物は、式(IX)においてR¹が式(I)の定義と同様であり、Lがヒドロキシ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し得る。反応は2-ピコリンなどの塩基の存在下に0ないし150の温度で実施し得る。

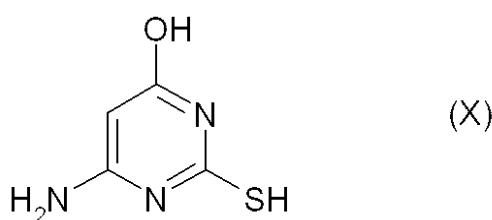
30

【0054】

式(IX)においてR¹が式(I)の定義と同様であり、Lがヒドロキシである化合物は、式(X)により示される化合物から、臭化物などの式R¹X(式中、R¹は上記定義と同様であり、Xは脱離基である)で示される化合物での処理により調製し得る。反応はDMF水溶液などの溶媒中、水酸化カリウムなどの塩基を使用し、室温で実施し得る。

30

【化12】



40

【0055】

式(VI)および(X)で示される化合物は市販品として入手し得る。

当業者は、本発明方法において、原料試薬類または中間化合物のヒドロキシルまたはアミノ基などの特定の官能基が、保護基により保護する必要のあることを認めるであろう。従って、式(I)で示される化合物の調製では、適当な段階で、1個以上の保護基を除去することとなる。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))

50

および“有機合成における保護基”(Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition; T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1991))に十分な記載がある。

【0056】

新規な中間体化合物は本発明のさらなる側面を形成する。特に、式(IIA)で示される中間体が提供される。好ましくは、Lがプロモであり；R²が水素であり；R³がCH(CH₃)CH₂OHであり；R¹は2個のフッ素原子が置換したベンジルである。

【0057】

上記式(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、好ましくは、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基付加塩、または塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマール酸塩、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の酸付加塩などに変換し得る。10

【0058】

上記式(I)で示される化合物は医薬的に許容し得るインビボで加水分解可能なそのエステルに変換し得る。カルボキシ基またはヒドロキシ基を含む式(I)で示される化合物のインビボで加水分解可能なエステルとは、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解を受けて元の酸またはアルコールを生成する医薬的に許容し得るエステルである。かかるエステルは、例えば、試験すべき化合物を試験動物に静注し、次いで、その試験動物の体液を調べることにより確認し得る。20

【0059】

カルボキシについての適切な医薬的に許容し得るエステルは、C₁-C₆アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル；C₁-C₆アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル；フタリジルエステル；C₃-C₈シクロアルコキシカルボニルオキシC₁-C₆アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシリカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチル；およびC₁-C₆アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチルなどであり、本発明化合物中のいずれのカルボキシ基についても形成することができる。30

【0060】

ヒドロキシについての適切な医薬的に許容し得るエステルは、リン酸エステル(アミドリン酸環状エステルを含む)などの無機エステルおよび-O-Aシルオキシアルキルエーテルと関連化合物であり、後者はインビボでエステルの加水分解の結果として分解し、元のヒドロキシ基を生じる。-O-Aシルオキシアルキルエーテルの例はアセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシである。ヒドロキシに対するインビボで加水分解可能なエステルを抜粋すると、C₁-C₁₀アルカノイル、例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、置換基を有するベンゾイルおよびフェニルアセチル；C₁-C₁₀アルコキシカルボニル(カルボン酸アルキルエステルを生じる)、例えば、エトキシカルボニル；ジ-(C₁-C₄)アルキルカルボニルおよびN-(ジ-(C₁-C₄)アルキルアミノエチル)-N-(C₁-C₄)アルキルカルバモイル(カルバミン酸エステルを生じる)；ジ-(C₁-C₄)アルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルなどである。フェニルアセチルおよびベンゾイル上の環置換基の例は、アミノメチル、(C₁-C₄)アルキルアミノメチルおよびジ-((C₁-C₄)アルキル)アミノメチル、並びにベンゾイル環の3位または4位に、メチレン結合基を介して環内窒素原子により結合するモルホリノまたはピペラジノである。その他の興味のあるインビボで加水分解可能なエステルは、例えば、R^AC(O)O(C₁-C₆)アルキル-CO-(式中、R^Aは例えばベンゾイルオキシ-(C₁-C₄)アルキルまたはフェニルである)である。かかるエステルのフェニル基上の適切な置換基は、例えば、4-(C₁-C₄)ピペラジノ-(C₁-C₄)アルキル、ピペラジノ-(C₁-C₄)アルキルおよびモルホリノ-(C₁-C₄)アルキル等である。40

50

キルである。

【0061】

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 CX CR2)活性調節因子としての活性を有し、ケモカインの過剰もしくは非制御産生により悪化するか、または引き起こされるヒトおよびヒト以外の動物の病態／疾患の(治療または予防)処置に使用することができる。かかる病態／疾患の例は以下のとおりである。

【0062】

(1)(呼吸気道)閉塞性気道疾患は以下のとおり：慢性閉塞性肺疾患(COPD)；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、とりわけ慢性または難治性喘息(例えば、遅発型喘息および気道過敏症)；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎および慢性鼻炎、例えば、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎；膜性鼻炎、例えば、クループ鼻炎、フィブリン性鼻炎および偽膜性鼻炎、腺病性鼻炎；季節性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱)および血管運動神経性鼻炎；サルコイドーシス、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；

【0063】

(2)(骨および関節)リウマチ様関節炎、血清反応陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病など)、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；

【0064】

(3)(皮膚)乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、皮膚脈管炎(angiodermas)、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；

【0065】

(4)(胃腸管)セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸管外で影響を示す食物関連アレルギー、例えば、偏頭痛、鼻炎、湿疹；

【0066】

(5)(中枢および末梢神経系)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他の運動ニューロン疾患、クロイツフェルト-ヤコブ病および他のブリオン疾患、HIV脳障害(エイズ痴呆複合症)、ハンチントン病、前頭側頭骨痴呆、レーヴィ小体痴呆および血管性痴呆；多発末梢ニューロパシー、例えば、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髓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脱髓、例えば、多発性硬化症、急性散在性／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、熱帯性痙攣性不全対麻痺およびスティツフマン症候群；傍腫瘍性症候群、例えば、小脳変性および脳脊髄炎；CNS損傷；偏頭痛；および発作；

【0067】

(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(AIDS)、紅斑性狼瘡、全身性狼瘡、紅斑、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、高IgE症候群、らい腫性らい、および特発性血小板減少性紫斑病；手術後癒着、および敗血症；

【0068】

(7)(同種移植片拒絶反応)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拒絶反応；および慢性移植片対宿主病；

(8)癌、特に、非小細胞肺癌(NSCLC)、悪性メラノーマ、前立腺癌および扁平上皮癌、および腫瘍転移、非メラノーマ皮膚癌および転移の化学的予防；

(9)血管形成がCXCR2ケモカインレベルの上昇と関連する疾患(例えば、NSCLC、糖尿病性網膜症)；

【0069】

(10)囊胞性線維症；

10

20

30

40

50

(11)火傷および慢性皮膚潰瘍；

(12)生殖器疾患(例えば、排卵、月経および着床異常、早産、子宮内膜症)；

(13)心臓、脳、末梢四肢および他の器官の再灌流障害、アテローム性動脈硬化症の阻害。

【0070】

従って、本発明は、治療使用について本明細書に上記定義したように、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提供する。

また、本発明は、治療使用について本明細書に上記定義したように、式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステルを提供する。

好ましくは、本発明化合物は、ケモカインレセプターがCXCCモカインレセプターのサブファミリーに属し、より好ましくは、標的ケモカインレセプターがCXCR2レセプターである疾患の処置に使用する。10

【0071】

本発明化合物により処置し得る特定の病態は、乾癬、リウマチ様関節炎、血管形成がCXCR2ケモカインレベルの上昇と関連する疾患、およびCOPDなどの呼吸器疾患である。本発明化合物はリウマチ様関節炎の処置に使用するのが好適である。本発明化合物はCOPDの処置にも使用し得る。

【0072】

本発明のさらなる側面として、式(I)で示される一部の化合物はCX3CR1レセプターのアンタゴニストとしての用途を有し得る。かかる化合物は中枢および末梢神経系内の障害およびミクログリアの活性化および/または白血球の浸潤を特徴とする他の病態の処置に特に有用である。20

【0073】

もう一つの側面において、本発明は、本明細書に定義した式(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医薬としての使用を提供する。

もう一つの側面において、本発明は、本明細書に定義した式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステルの医薬としての使用を提供する。

【0074】

さらなる側面において、本発明は、治療用医薬の製造における本明細書に定義した式(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を提供する。30

本発明はまた、治療用医薬の製造における本明細書に定義した式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステルの使用を提供する。

【0075】

なおさらなる側面において、本発明は、ケモカインレセプター活性の調節が有益であるヒトの疾患または病態の処置用医薬の製造における本明細書に定義した式(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を提供する。

本発明はまた、ケモカインレセプター活性の調節が有益であるヒトの疾患または病態の処置用医薬の製造における本明細書に定義した式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステルの使用を提供する。

【0076】

本明細書の文意において、用語“治療”とは特にそれに反する指示のない限り、“予防”も包含する。従って、“治療的”および“治療的に”という用語もそのように解釈すべきである。

【0077】

本発明はなおさらにケモカインが1種以上のケモカイン(特にCXCR2)レセプターに結合することによるケモカイン介在疾患の処置方法であって、本明細書に定義した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしく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。

【0078】

また、本発明はケモカインが1種以上のケモカイン(特にCXCR2)レセプターに結合す50

ることによるケモカイン介在疾患の処置方法であって、本明細書に定義した式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステル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も提供する。

【0079】

また、本発明は、炎症性疾患、特に乾癬の患者またはその危険のある患者の当該疾患の処置方法であって、本明細書に定義した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の治療有効量を該患者に投与することを特徴とする方法をも提供する。

【0080】

さらに本発明は、炎症性疾患、特に乾癬の患者またはその危険のある患者の当該疾患の処置方法であって、本明細書に定義した式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステル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。 10

【0081】

また、本発明は、炎症性疾患、特にリウマチ様関節炎、COPDおよび乾癬の患者またはその危険のある患者の当該疾患の処置方法であって、本明細書に定義した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビポで加水分解可能なエステルの治療有効量を該患者に投与することを特徴とする方法をも提供する。好ましくは、リウマチ様関節炎の処置方法を提供する。また、COPDの処置方法をも提供する。 20

【0082】

上記の治療での使用に際して、投与量は勿論採用した化合物、投与様式、所望とする処置、および特定された障害によって変わり得る。

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溶媒和物はそれ自体でも使用可能であるが、一般的には、式(I)で示される化合物／塩／溶媒和物(有効成分)を医薬的に許容し得るアジュvant、賦形剤または担体と組合させた医薬組成物の形態で投与する。投与様式により、該医薬組成物は0.05ないし99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.05ないし80%w、さらにより好ましくは0.10ないし70%w、なおさらに好ましくは0.10ないし50%wの有効成分を含有してなる；パーセントはすべて総組成物に基づく重量パーセントである。 30

【0083】

本発明はまた本明細書に定義した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物と、医薬的に許容し得るアジュvant、賦形剤または担体とを含有してなる医薬組成物を提供する。

さらに本発明は、本明細書に定義した式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステルと、医薬的に許容し得るアジュvant、賦形剤または担体とを含有してなる医薬組成物を提供する。

【0084】

さらに本発明は、本発明医薬組成物の製造方法であって、本明細書に定義した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物と、医薬的に許容し得るアジュvant、賦形剤または担体とを混合することを特徴とする方法を提供する。 40

さらに本発明は、本発明医薬組成物の製造方法であって、本明細書に定義した式(I)で示される化合物の医薬的に許容し得るインビポで加水分解可能なエステルと、医薬的に許容し得るアジュvant、賦形剤または担体とを混合することを特徴とする方法を提供する。

【0085】

本発明医薬組成物は、局所的(例えば、肺および／または気道に、または皮膚)には溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカンエーロゾルおよび乾燥粉末製剤の形態で；または全身的に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ、粉末または顆粒剤の形態で経口的に、または溶液または懸濁液の形態で非経口投与により、または皮下投与によるか、座剤の形態で直腸投与によるか、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 50

口投与する。

【0086】

本発明について以下の実施例を参考することによりさらに詳細に説明する。当該実施例において、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た。質量分析(MS)スペクトルはフィニガン・マット(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またはエイジレント(Agilent)MSDスペクトロメーターにより測定した。必要な場合、反応は窒素またはアルゴンのいずれかの不活性気流中で実施した。クロマトグラフィーは一般にフラッシュ・シリカゲルクロマトグラフィーに適したマトレックス(Matrex)シリカ60(登録商標)(35~70ミクロン)またはプロラボ(Prolabo)シリカゲル60(登録商標)(35~70ミクロン)を使用して実施した。高速液体クロマトグラフィーでの精製は、ウォーターズ(Waters)ミクロマスLCZをウォーターズ600ポンプコントローラー、ウォーターズ2487検出器およびギルソン(Gilson)FC024フラクション・コレクターまたはウォーターズ・デルタプレップ4000またはギルソン自動精製システムにより実施した。実施例にて使用した略号、m.p.およびDMSO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。

【実施例】

【0087】

実施例1

2 - [[(2,3 -ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ]
1 - 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(7.3g)を窒素気流下に室温でDMSO(100mL)に溶解した。カリウムtert - ブトキシド(1M-THF溶液、48.3mL)を加え、次いで、臭化2,3 -ジフルオロベンジル(10.0g)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。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(3×)と塩溶液で洗い、次いで硫酸マグネシウム上乾燥し、蒸発させて副標題生成物(12.2g)を白色固体として得た。

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

【0088】

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1工程(a)の生成物(2.5g)を酢酸(150mL)に溶解し、その溶液を5℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(625mg)と水(50mL)からなる溶液を滴下すると濃青色となった。この反応物を室温で30分間攪拌すると、その間にピンクの沈殿が溶液中に生じた。これを濾取し、水で洗って50℃で乾燥し、副標題生成物(4.14g)を青色固体として得た。

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)。

【0089】

c) 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

ホスホノ酢酸トリエチル(15.0g)とテトラヒドロフラン(60mL)からなる溶液を氷浴中で冷却し、これに内部温度30℃を維持し得る速度でブチルリチウム(2.5Mヘキサン溶液、25.6mL)を加えた。次いで、この混合物に実施例1工程(b)の生成物(10.0g)をN,N -ジメチルホルムアミド(60mL)に溶かした溶液を加えた。反応混合物は1時間加熱還流し、次いで室温に冷却、酢酸(6mL)で反応を停止した。沈殿した固体を濾取し、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、P₂O₅上50℃で乾燥して

10

20

30

40

50

副標題生成物(9.3 g)を淡緑色固体として得た。

M S : A D C I (+ v e) 3 2 2 (M + 1)

¹ H - N M R : (D M S O) 4.18 (s, 2 H)、7.11 - 7.58 (m, 3 H)、7.84 (s, 1 H)、12.69 (b s, 1 H)。

【0090】

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

実施例1工程(c)の生成物(0.5 g)をD M S O(10 m l)とブロモホルム(10 m l)に懸濁し、その混合物を125℃に加熱した。亜硝酸イソアミル(2 m l)を加え、125℃で5分間攪拌し、次いで氷浴中で冷却した。高真空下の蒸発により溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン(100 m l)に懸濁した。この懸濁液を飽和塩化アンモニウム水(50 m l)で洗い、次いでセライト栓を通して濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより10%酢酸エチル/ジクロロメタン溶出して精製し、副標題化合物(0.22 g)を白色固体として得た。
10

M S : A D C I (+ v e) 3 8 6 (M + 1)

¹ H - N M R : (D M S O) 4.47 (s, 2 H)、7.13 - 7.55 (m, 3 H)、8.14 (s, 1 H)、13.33 (b s, 1 H)。

【0091】

e) 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 (8 H) - プテリジノン

実施例1工程(d)の生成物(8.7 g)をN - メチルピロリジノン(40 m l)に溶解し、ヒュニッヒス(Hunigs)塩基(7.9 m l)を加え、次いでD - アラニノール(2.7 m l)を加えた。この混合物を100℃で15分間攪拌した。冷却した溶液を水(1 L)に注ぎ、希塩酸で酸性とした。分離してきた固体を集め、水洗し、風乾した。アセトニトリルから結晶化して標題化合物(7.4 g)を淡黄色固体として得た。
20

m.p. 215 - 217

M S : A P C I (+ v e) 3 8 0 (M + H, 100%)

¹ H - N M R : (D M S O) 1.14 (d, 3 H)、3.48 (m, 2 H)、4.31 (m, 1 H)、4.45 (dd, 2 H)、4.82 (t, 1 H)、7.15 (m, 1 H)、7.33 (m, 1 H)、7.47 (t, 1 H)、7.76 (d, 1 H)、7.83 (d, 1 H)、12.70 (s, 1 H)。
30

【0092】

f) 6 - ブロモ - 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 (8 H) - プテリジノン

実施例1工程(e)の生成物(5.0 g)をアセトニトリル(200 m l)に懸濁し、臭素(1.2 m l)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより2%メタノール/ジクロロメタン溶出して精製し、副標題化合物(1.7 g)を淡黄色固体として得た。

M S : A P C I (+ v e) 4 5 8 / 4 6 0 (M + H, 100%)

¹ H - N M R : (D M S O) 7.76 (d, 1 H)、7.47 (m, 1 H)、7.33 (m, 1 H)、7.16 (m, 1 H)、4.85 (t, 1 H)、4.45 (q, 1 H)、4.34 (m, 1 H)、3.54 (m, 1 H)、3.45 (m, 1 H)、1.15 (d, 3 H)。
40

【0093】

g) 2 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ] - 4 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン

実施例1工程(f)の生成物(5.0 mg)、エタノールアミン(13 mg)およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン(38 μl)をN - メチルピロリジノン(2 m l)に溶解し、100℃に2時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて5回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。粗製生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより10%メタノール/ジクロロメタ
50

ン溶出して精製し、次いでメタノール中で磨碎して標題化合物(10mg)を白色固体として得た。

m.p. 197 - 199

MS : APCl (+ve) 439 (M + H, 100%)

¹H-NMR : (DMSO) 12.45 (br s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 1.16 (d, 3H)。

【0094】

実施例2

10

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]-6-[(フェニルメチル)アミノ]-7(8H)-ブテリジノン

実施例1工程(f)の生成物(50mg)、ベンジルアミン(35mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(38μl)をN-メチルピロリジノン(2ml)に溶解し、100に2時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて5回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。粗製生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより2%メタノール/ジクロロメタン溶出して精製し、標題化合物(24mg)を淡黄色固体として得た。

m.p. 80 - 100

20

MS : APCl (+ve) 485 (M + H, 100%)

¹H-NMR : (DMSO) 9.10 (br s, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.02 (m, 2H), 6.57 (br t, 1H), 6.07 (br d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.28 (d, 3H)。

【0095】

実施例3

30

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]-6,7-ブテリジンジオン

(a) 6-アミノ-2-[[[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-4-ピリミジノール

30

4-アミノ-6-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジン-2-水和物(50g)とDMF(600ml)からなる攪拌懸濁液に、水酸化カリウム(20.2g)、水(100ml)および臭化2,3-ジフルオロベンジル(64.2g)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。この混合物を水(4L)に注ぎ、生成する沈殿を濾取し、イソプロパノールで洗浄して副標題化合物(73.7g)を白色固体として得た。

m.p. 218 - 221

MS : APCl + ve 270 (M + H, 100%)

¹H-NMR : (DMSO) 7.37 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.16 (1H, m), 6.57 (3H, m), 4.99 (1H, br s), 4.39 (2H, s)。

【0096】

40

(b) 6-クロロ-2-[[[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-4-ピリミジンアミン

実施例3工程(a)の生成物(73g)を2-ピコリン(40ml)とPOCl₃(300ml)からなる溶液に加え、その混合物を24時間還流した。反応物を当初容量の半量まで減圧濃縮し、氷に注ぎ、次いでアンモニアで中和して褐色固体を得た。この混合物を1時間還流し、その沈殿を濾取し、水洗した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりジクロロメタン溶出して精製し、副標題化合物(31.7mg)を白色固体として得た。

MS : APCl (+ve) 288 / 290 (M + H, 100%)

¹H-NMR : (DMSO) 7.33 (5H, m), 7.12 (1H, m), 4.36 (2H, s)。

50

【0097】

(c)(2R)-2-[[[6-アミノ-2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-4-ピリミジニル]アミノ]-1-プロパノール

実施例3工程(b)の生成物(22g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(110ml)およびD-アラニノール(23g)をNMP(150ml)に溶かした溶液を160で48時間加熱した。反応混合物を放冷して室温とし、塩化アンモニウム水溶液(1.2L)に注ぎ入れた。得られる白色沈殿をシリカゲルクロマトグラフィーにより3:2のDCM:酢酸エチル、次いで3:1のDCM:メタノールで溶出して精製し、副標題化合物(22.6g)をピンク色の固体として得た。

MS: APCl(+ve) 327 (M+H, 100%)

¹H-NMR: (DMSO) 7.38 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.10 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.13 (2H, bs), 5.15 (1H, s), 4.66 (1H, t), 4.31 (2H, t), 4.02 (1H, bs), 3.39 (1H, m), 3.25 (1H, m), 1.05, (3H, d)。

【0098】

(d)(2R)-2-[[[6-アミノ-2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-5-ニトロソ-4-ピリミジニル]アミノ]-1-プロパノール

実施例3工程(c)の生成物(22g)と酢酸(300ml)との搅拌溶液に、室温で、亜硝酸ナトリウム(4.8g)と水(30ml)との溶液を加えた。反応物を0で30分間搅拌し、生成する紫色の沈殿を濾取し、水洗して副標題化合物(37g、乾燥不完全)を濃青色の固体として得た。

MS: APCl(+ve) 356 (M+H, 100%)

【0099】

(e)(2R)-2-[[[5,6-ジアミノ-2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-4-ピリミジニル]アミノ]-1-プロパノール

酢酸(10ml)と沸騰エタノール(300ml)の溶液に、亜鉛末(15g)と実施例3工程(d)の生成物(10g)とを加えた。反応物を10分間加熱還流し、冷却し、セライト濾過し、濾液を減圧乾燥して副標題化合物(9.3g)をクリーム色の固体として得た。

MS: APCl(+ve) 342 (M+H, 100%)

¹H-NMR: (DMSO) 7.34 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.12 (1H, m), 5.72 (2H, bs), 5.58 (1H, d), 4.65 (1H, t), 4.30 (2H, d), 4.04 (1H, m), 3.54 (2H, bs), 3.44 (1H, m), 3.29 (1H, m), 1.09 (3H, d)。

【0100】

(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]-6,7-ブテリジンジオン

実施例3工程(e)の生成物(0.30g)とシュウ酸ジエチルとを160に30分間加熱した。混合物を減圧濃縮した。シリカ上フラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として精製し、標題化合物(0.045g)を得た。

m.p. 243-246

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

¹H-NMR: (DMSO) 1.12 (d, 3H), 3.43 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (t, 1H)。

【0101】

実施例4

6-アミノ-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)-ブテリジノン

実施例3工程(e)の生成物(190mg)とエタノール(30ml)との溶液に、イミノメトキシ酢酸メチル塩酸塩(85mg)(J. Chem. Soc., Perkin 1, 1999, 1783-93)を加え、次

10

20

30

40

50

いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(70μl)を加え、その混合物を24時間加熱還流する。混合物を蒸発乾固し、シリカクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標題化合物(55mg)を得た。

MS : APCI + ve 395 (M + H, 100%)

¹H-NMR : (DMSO) 12.45 (bs, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (bst, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.36 (ab, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 1.13 (d, 3H)。

【0102】

実施例5

10

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]-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7(8H)-ブテリジノン

実施例1工程(f)の生成物(250mg)、イミダゾール(445mg)およびカリウムtert-ブトキシド(5.5ml、1M-THF溶液)をDMSO(10ml)に溶かし、この混合物を100℃に1時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、水で2回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させ、黄色固体を得た。これをアセトニトリル/メタノールから2回再結晶して標題化合物(30mg)を得た。

MS : APCI + ve 446 (M + H, 100%)

¹H-NMR : (DMSO) 13.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.46 (ab, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.19 (d, 3H)。

20

【0103】

実施例6

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]-6-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]-7(8H)-ブテリジノン

実施例1工程(f)の生成物(250mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール(375mg)およびブチルリチウム(0.6ml、2.5Mヘキサン溶液)をN-メチルピロリジノン(10ml)に溶解し、その混合物を100℃に2時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で4回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。粗製生成物はシリカクロマトグラフィー(20:1、ジクロロメタン:メタノール)により精製し、標題化合物(95mg)を得た。

m.p. 216-217

MS : APCI + ve 492 (M + H, 100%)

¹H-NMR : (DMSO) 13.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 5.97 (d, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 1.06 (d, 3H)。

30

【0104】

実施例7

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]-6-メトキシ-7(8H)-ブテリジノン

実施例1工程(f)の生成物(250mg)をメタノール(10ml)に溶かし、ブチルリチウム(0.6ml、2.5Mヘキサン溶液)を加えた。この混合物を48時間加熱還流した。冷却した反応混合物を蒸発させ、シリカクロマトグラフィー(20:1、ジクロロメタン:メタノール)により、次いでメタノールからの再結晶により精製し、標題化合物(15mg)を得た。

40

50

M S : A P C I + v e 4 1 0 (M + H、 1 0 0 %)

¹ H - N M R : (D M S O) 7 . 4 6 (t、 1 H)、 7 . 3 2 (q、 1 H)、 7 . 1 3 (m、 1 H)、 6 . 9 6 (b r d、 1 H)、 4 . 8 6 (t、 1 H)、 4 . 4 2 (a b、 2 H)、 4 . 2 8 (m、 1 H)、 3 . 9 7 (s、 3 H)、 3 . 4 7 (m、 2 H)、 1 . 1 6 (d、 3 H)。

【 0 1 0 5 】

実施例 8 ないし 3 6

実施例 1 工程(g)の方法に従い、実施例 1 工程(f)の生成物と適切なアミンまたはチオールとを反応させて実施例 8 ないし 3 6 の化合物を調製した。生成物は(a)シリカゲル上のクロマトグラフィーによる 10% メタノール / ジクロロメタンでの溶出と、メタノールでの磨碎により精製するか、または(b)ウォーターズ Xテラ (Waters Xterra)カラムとアセトニトリルおよびバッファーとしての 0.2% 0.8 8 0 N H₄ OH 溶液を用いる逆相クロマトグラフィーにより精製して、表 1 に示す固体として生成物を得た。

【 0 1 0 6 】

【 表 1 】

表 1

実施例番号	化合物名	MS:AP Cl(+ve)
8	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]-6 - [(3-ピリジニルメチル)アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	486 (M+H, 100%)
9	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]-6 - [(5-メチル-2-フラニル)メチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	489 (M+H, 100%)
10	2 - [(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6 - [(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ビペラジニル]-4 - [(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	492 (M+H, 100%)
11	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]-6 - [メチル[(3-メチル-5-イソキサツリル)メチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	446 (M+H, 100%)
12	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]-6 - [(2-(2-ビリミジニルアミノ)エチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	516 (M+H, 100%)
13	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]-6 - [(4-モルホリニル)-7(8H)-ブテリジノン	465 (M+H, 100%)
14	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]-6 - [(2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	508 (M+H, 100%)
15	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]-6 - [(2-メトキシエチル)アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	453 (M+H, 100%)
16	2 - [(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6 - [(2-フラニルメチル)アミノ]-4 - [(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	475 (M+H, 100%)
17	6 - (1-アゼチジニル)-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)-ブテリジノン	435 (M+H, 100%)
18	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]-6 - [(5-メチルピラジニル)メチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	501 (M+H, 100%)
19	2 - [(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6 - [(2-(2-フラニル)エチル]アミノ]-4 - [(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	489 (M+H, 100%)
20	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]-6 - [(3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	522 (M+H, 100%)

【 表 2 】

10

20

30

40

50

表 1(続き)

実施例番号	化合物名	MS/AP Cl(+ve)
21	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]-6-[(3-メチル-5-イソキサゾリル)メチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	490 (M+H, 100%)
22	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]-6-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-7(8H)-ブテリジノン	465 (M+H, 100%)
23	2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(2-フラニルメチル)チオ]-4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	492 (M+H, 100%)
24	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]-6-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	453 (M+H, 100%)
25	2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ]-4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	483 (M+H, 100%)
26	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]-6-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	453 (M+H, 100%)
27	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]-6-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	453 (M+H, 100%)
28	2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	453 (M+H, 100%)
29	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]-6-[(5-ヒドロキシ-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]-7(8H)-ブテリジノン	509 (M+H, 100%)
30	2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(4-ヒドロキシクロヘキシル)アミノ]-4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	493 (M+H, 100%)

【表3】

30

表1(続き)

実施例番号	化合物名	MS/AP Cl(+ve)
31	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]-6-(1,3,4-チアシアゾール-2-イルチオ)-7(8H)-ブテリジノン	496 (M+H, 100%)
32	2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(1S,4R)-4-ヒドロキシ-2-シクロベンテン-1-イル]アミノ]-4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	477 (M+H, 100%)
33	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]-6-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-7(8H)-ブテリジノン	465 (M+H, 100%)
34	2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-アゼチジニル)-4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-7(8H)-ブテリジノン	465 (M+H, 100%)
35	6-[(3S)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-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)-ブテリジノン	464 (M+H, 100%)
36	6-[(2-アミノエチル)チオ]-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)-ブテリジノン	453 (M+H, 100%)

10

20

40

[薬理データ]

リガンド結合アッセイ

[¹⁻²⁻⁵I]IL-8(ヒト、組換え)は比活性2,000Ci/mmolを有するものとしてアマーシャム(Amersham)(英国)から購入した。他の試薬はすべて分析用特級であった。高レベルのhrcXCR2はHEK293細胞(ヒト胎児腎臓293細胞ECAAC番号85120602)(Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267 pp16283-16291)にて発現した。hrcXCR2cDNAはヒト好中球mRNAから增幅し、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、クローンはDNAにより同定した。コード配列は真核発現ベクターRcCMV(インビトロゲン; Invitrogen)にサブクローンした。プラスミドDNAはキアゲン・メガプレップ((Quiagen Megaprep)2500)を用いて調製し、リポフェクタミン試薬(ギブコBRL)を用いてHEK293細胞に形質移入した。最高の発現を示すクローンの細胞を0.2%(w/v)エチレンジアミン四酢酸(EDTA)含有リン酸緩衝塩溶液に採取し、遠心分離した(200g、5分)。細胞のペレットを氷冷均質化バッファー[10 mM - HEPES(pH 7.4)、1 mMジチオスレイトール、1 mM - EDTAおよびプロテアーゼインヒビターのパネル(1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル、2 µg/ml ダイズトリプシンインヒビター、3 mM ベンズアミジン、0.5 µg/ml ロイペプチドおよび100 µg/ml バシトラシン)]に再懸濁し、細胞を10分間膨潤させた。細胞調製物は手持ち式ガラス乳鉢/PTFE乳棒ホモナイザーで破碎し、細胞膜を遠心分離により取得した(45分間、100,000g、4)。膜調製物はタイロード塩液(137 mM - NaCl、2.7 mM - KCl、0.4 mM - NaH₂PO₄)、0.1%(w/v)ゼラチン、および10%(v/v)グリセロールを添加した均質化バッファー中に-70°で保存した。

【0108】

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(Millipore); 英国)にて実施した。各アッセイでは~50 pMの[¹⁻²⁻⁵I]IL-8および膜(~200,000細胞)をアッセイバッファー(10 mM - HEPES(pH 7.4)、1.8 mM - CaCl₂、1 mM - MgCl₂、0.125 mg/ml バシトラシンおよび0.1%(w/v)ゼラチン添加タイロード塩溶液)に加えた。さらに、各実施例による式(I)で示される化合物を予めDMSOに溶かし、最終濃度が1%(v/v)DMSOとなるように加えた。アッセイは膜添加とともに開始し、室温1.5時間後に、ミリポア・マルチスクリーン真空多岐管を用いて膜を濾過採取し、アッセイバッファー(バシトラシン含まず)にて2回洗浄した。マルチスクリーンプレートアッセンブリーからバッキングプレートを除き、フィルターを室温で乾燥し、打ち抜いてコブラ(Cobra) - カウンターにて計測した。

各実施例による式(I)の化合物は(<)10 µM未満のIC₅₀値を有することが判明した。

【0109】

細胞内カルシウム動態化アッセイ

ヒト好中球はすでに報告されているように(Baly et al. (1997) Methods in Enzymology 287 pp70-72)、保存バッファー[5.7 mMグルコースおよび10 mM - HEPES(pH 7.4)を添加したタイロード塩溶液(137 mM - NaCl、2.7 mM - KCl、0.4 mM - NaH₂PO₄)]中のEDTA - 処理末梢血から調製した。

【0110】

ケモカインGRO(ヒト、組換え)はR & Dシステムズ(アビンドン(Abingdon)英国)から購入した。他の試薬はすべて分析用特級であった。細胞内遊離カルシウムの変化は、すでに記載のあるカルシウム感受性蛍光色素フルオ-3(Merritt et al. (1990) Biochem. J. 269, pp513-519)を好中球に負荷することによる蛍光法により測定した。細胞は5 µM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)ゼラチン含有保存バッファー)中に37°で1時間負荷し、ローディングバッファーで洗浄し、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 - CaCl₂および1 mM - MgCl₂添加タイロード塩溶液に再懸濁した。細胞を黒壁底部透明な9

10

20

30

40

50

6 穴マイクロプレート(コースター(Coastar)、ボストン、米国)にピペットで移し、遠心分離した(200 g、5 分、室温)。

【0111】

各実施例による式(I)で示される化合物を予めDMSOに溶かし、最終濃度が0.1%(v/v)DMSOとなるように加えた。アッセイはA₅₀濃度のGROの添加により開始し、フルオ-3蛍光の一過性増大($\epsilon_x = 490 \text{ nm}$ および $\epsilon_m = 520 \text{ nm}$)をFLIPR(Fluorometric Imaging Plate Reader; 蛍光測定画像処理プレートリーダー; モレキュラー・デバイス、サンバレー、米国)によりモニターした。

各実施例による式(I)の化合物について試験した結果、これら化合物はヒト好中球においてCXCR2レセプターのアンタゴニストであることが判明した。

【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
27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024966 A1(51) International Patent Classification⁵: C07D 475/06, Rupert, Philip [GB/GB]; Bakewell Road, Loughborough, A61K 31/505, A61P 19/02 Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/03684 (74) Agent: BILL, Kevin; AstraZeneca, Global Intellectual

(22) International Filing Date: 9 August 2002 (09.08.2002) Property, Moreside, Alderley Park, Cheshire SK10 4TG (GB).

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,

(26) Publication Language: English AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, IE, IS, IT, GB, GD, GI, GH,

(30) Priority Data: 01/02716-8 14 August 2001 (14.08.2001) SE 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,

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Solvallaajc, S-151 85 (SE).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1Y 6JN (GB).

KE, IS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

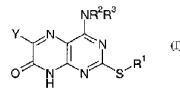
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/024966 A1

(54) Title: PTERIDINONE DERIVATIVES AS MODULATORS OF CIEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY



(57) Abstract: The invention provides certain pteridinone compounds of formula (I), processes and intermediates used in their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

PTERIDINONE DERIVATIVES 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

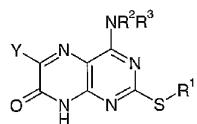
WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-2-

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) 5 and CX₃CR1 for the C-X₃-C family. These receptors represent good targets for 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, solvates or *in vivo* hydrolysable esters thereof:



in which:

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

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

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-3-

- (a) halogen atoms, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;
- (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 trifluoromethyl groups;

R⁴ represents hydrogen or a C₁-C₆ alkyl group which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, or an aryl group or heteroaryl group either of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups; or R⁴ represents a halogen atom, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, or an aryl group or heteroaryl group either of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups;

R⁵ and R⁶ independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl or phenyl group or a heteroaryl group the latter three 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 or
 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 optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms and -NR¹⁵R¹⁶ and -OR¹⁷ groups;

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-4-

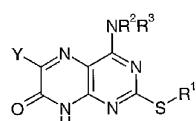
R^{10} represents a C₁-C₆-alkyl or a phenyl group, either of which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, phenyl, -OR¹⁷ and -NR¹⁵R¹⁶,

5 Y represents NR²⁰R²¹, OR⁴, SR⁴, a heteroaryl group or NR⁵R⁶ where 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,
10 -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ or C₁-C₆ alkyl, itself optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms and -NR¹⁵R¹⁶ and -OR¹⁷ groups;

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

15 and R²⁰ and R²¹ are defined as for R² and R³

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



20

(I)

in which:

25 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

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-5-

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;

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

- 10 (a) halogen atoms, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;
 - (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
- 15 more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups;

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

20 OR¹¹, -NR⁵R⁶, or an aryl group or heteroaryl group either of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups;

- 25 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
- or
- 30 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

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-6-

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 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,

10

Y is NR²⁰R²¹, OR⁴ or SR⁴;

each of R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ independently represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl, or a phenyl group;

15

and R²⁰ and R²¹ are defined as for R² and R³.

In the context of the present specification, unless otherwise indicated, the term alkyl includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched-chain alkyl groups such as *t*-butyl are specific for the branched chain version only. Examples of C₁-C₃ alkyl include methyl, ethyl, propyl. Examples of C₁-C₆ alkyl include the examples of C₁-C₃ alkyl and additionally butyl, *t*-butyl, pentyl, 2-methylbutyl and hexyl. Examples of C₁-C₈ alkyl include the examples of C₁-C₆alkyl and additionally heptyl, 2-ethyl-3-methylbutyl and octyl. An analogous convention applies to other terms such as alkenyl and alkynyl. For example C₂-C₆ alkenyl includes vinyl, allyl, 1-propenyl, 2-but enyl, 2-methylbut-2-enyl, and 4-hexenyl. Examples of C₂-C₆ alkynyl include ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl and 1-methylpent-2-ynyl.

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-7-

C₃-C₇ carbocyclic is a saturated, partially saturated or unsaturated ring system containing 3 to 7 ring carbon atoms. C₃-C₇ carbocyclic groups include cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl and cyclohexenyl.

5 Examples of 4- to 7-membered saturated heterocyclic ring systems optionally containing a further heteroatom selected from oxygen and nitrogen atoms include azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl and piperazinyl.

Aryl groups include phenyl and naphthyl. Heteraryl is defined as a 5- or 6-membered 10 aromatic ring containing one or more heteroatoms selected from N, S, O. Examples include pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, pyrazole, imidazole, furan.

Further examples include pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, pyrazole, imidazole, furan, triazole and thiadiazole.

15 Halogen atoms include fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preferred halogen atoms are fluorine and chlorine.

Where a group is substituted or optionally substituted by one or more substituents it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified 20 groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups. Preferably one or more means 1, 2 or 3. One or more may also mean 1 or 2. Where a ring contains or optionally contains one or more atoms, preferably it contains 1, 2, 3 or 4 atoms.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be 25 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.

The invention further encompasses all solvated forms of compounds of formula (I) and salts 30 thereof.

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-8-

Preferred values of R¹, R², R³ and Y are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

5 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, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, an aryl or heteroaryl group both of which can be optionally substituted by one or more substituents independently selected from 10 halogen atoms, cyano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR¹⁰, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰, 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 15 halogen 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 20 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.

Preferably Y represents -NR²⁰R²¹, -OR⁴, -SR⁴, a heteroaryl group or -NR⁵R⁶ where R⁵ and R⁶ 25 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 -OH, -NH₂ or C₁-C₄ alkyl.

30 Preferably one of R²⁰ and R²¹ is hydrogen or methyl and the other is a C₃-C₇ carbocyclic substituted by hydroxy or it is C₁-C₄alkyl substituted by -OR⁴, heteroaryl optionally

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-9-

substituted by methyl, or a 3-8 membered ring optionally containing one or more atoms selected from O, S and NR⁸.

Preferably R⁴ represents hydrogen or a C₁-C₆ alkyl group the latter of which may be optionally substituted by -NR⁵R⁶ or an heteroaryl group which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups; or R⁴ represents a heteroaryl group which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from -OH and methyl.

10

Preferably one of R⁵ and R⁶ is hydrogen and the other is C₁-C₆alkyl or a heteroaryl group; or together with the nitrogen atom to which they are attached R⁵ and R⁶ 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 -OH, -NH₂ or C₁-C₄ alkyl.

A preferred class of compound is of formula (I) in which;

R¹ represents benzyl or benzyl substituted by one or more C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, or halogen atoms;

20 R² represents hydrogen;

R³ represents C₁-C₈ alkyl substituted by hydroxy and one or more methyl or ethyl groups;

Y represents -NR²⁰R²¹, -OR⁴, -SR⁴, a heteroaryl group or -NR⁵R⁶;

R²⁰ represents hydrogen or methyl;

R²¹ represents a C₃-C₇carbocyclic substituted by hydroxy; or C₁-C₄alkyl substituted by -OR⁴, 25 heteroaryl (optionally substituted by methyl), or a 3-8 membered ring optionally containing one or more atoms selected from O, S and NR⁸;

R⁴ represents hydrogen or a C₁-C₆ alkyl group optionally substituted by -NR⁵R⁶ or an heteroaryl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -

30 NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups; or R⁴ represents a heteroaryl group

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-10-

optionally substituted by one or more substituents independently selected from -OH and methyl;
 R^5 represents hydrogen;
 R^6 represents C_1 - C_6 alkyl or a heteroaryl group;
5 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 -OH, -NH₂ or C_1 - C_4 alkyl;
 R^8 represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl or a phenyl group;
10 R^9 represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl or a phenyl group; and
 R^{11} represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl or a phenyl group.

Another preferred class of compound is of formula (I) in which;

R^1 represents benzyl substituted by two halogen atoms;
15 R^2 represents hydrogen;
 R^3 represents $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(Et)CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2OH$ or $CH(CH_2OH)_2$;
 Y represents $-NR^{20}R^{21}$, $-OR^4$, $-SR^4$, a heteroaryl group or $-NR^5R^6$;
 R^{20} represents hydrogen or methyl;
 R^{21} represents a C_3 - C_7 carbocyclic substituted by hydroxy; or C_1 - C_4 alkyl substituted by $-OR^4$,
20 heteroaryl (optionally substituted by methyl), or a 3-8 membered ring optionally containing one or more atoms selected from O, S and NR^8 ;
 R^4 represents hydrogen or a C_1 - C_6 alkyl group optionally substituted by $-NR^5R^6$ or an heteroaryl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, $-OR^{11}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-NR^8COR^9$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_1 - C_6 alkyl and trifluoromethyl groups; or R^4 represents a heteroaryl group
25 optionally substituted by one or more substituents independently selected from -OH and methyl;
 R^5 represents hydrogen;
 R^6 represents C_1 - C_6 alkyl or a heteroaryl group;
30 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

-11-

selected from oxygen and nitrogen atoms, which ring system may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from -OH, -NH₂ or C₁-C₄ alkyl;

R⁸ represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl or a phenyl group;

R⁹ represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl or a phenyl group; and

5 R¹¹ represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl or a phenyl group.

Another preferred class of compound is of formula (I) in which;

R¹ represents benzyl substituted by two fluorine atoms;

R² represents hydrogen;

10 R³ represents CH(CH₃)CH₂OH;

Y represents (2-hydroxyethyl)amino, (phenylmethyl)amino, amino, 1*H*-imidazolyl, (1-methyl-

1*H*-imidazolyl)thio, methoxy, (3-pyridylmethyl)amino, [(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino,

3,5-dimethyl-1-piperazinyl, *N*-methyl-*N*[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino, [2-(2-

pyrimidinylamino)ethyl]amino, 4-morpholinyl, [2-(4-morpholinyl)ethyl]amino, (2-

15 methoxyethyl)amino, (2-furanylmethyl)amino, 1-azetidinyl, [(5-

methylpyrazinyl)methyl]amino, [2-(2-furanyl)ethyl]amino, [3-(4-morpholinyl)propyl]amino,

[3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino, 3-hydroxy-1-pyrrolidinyl, (2-furanylmethyl)thio, (2-

hydroxypropyl)amino, [2-(dimethylamino)ethyl]thio, (2-hydroxypropyl)amino, (3-

hydroxypropyl)amino, *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylamino, (5-hydroxy-4-methyl-4*H*-1,2,4-

20 triazol-3-yl)thio, (4-hydroxycyclohexyl)amino, 1,3,4-thiazol-2-ylthio, [4-hydroxy-2-

cyclopenten-1-yl]amino, 3-hydroxy-1-pyrrolidinyl, 3-hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl, 3-amino-

1-pyrrolidinyl and (2-aminoethyl)thio.

Particularly preferred compounds of the invention include:

25 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-

methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;

2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-

[(phenylmethyl)amino]-7(8*H*)-pteridinone;

2-[(2,3-Difluorophenyl)methyl]thio-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6,7-

30 pteridinedione;

-12-

- 6-amino-2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1*H*-imidazol-1-yl)-7(8*H*)-pteridinone;
 s 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)thio]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-methoxy-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-
 10 pyridinylmethyl)amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-
 methyl-2-furanyl)methyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(3*R,SS*)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-4-[[*(1R)*-2-
 hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 15 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[methyl[(3-
 methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-
 20 pyrimidinylamino)ethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(4-
 morpholinyl)-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-4-
 25 morpholinyl)ethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-
 methoxyethyl)amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 6-1-azetidinyl)-2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-
 30 methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
 2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-
 methylpyrazinyl)methyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-13-

- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[[2-(2-furanyl)ethyl]amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[3-(4-morpholinyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 5 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[3-(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[3S]-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanylmethyl)thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 10 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-(dimethylamino)ethyl)thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 15 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[2S]-2-hydroxypropyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)methylamino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 20 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(5-hydroxy-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(4-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 25 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(1S,4R)-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl]amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3R)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinone;
- 30

WO 03/024966

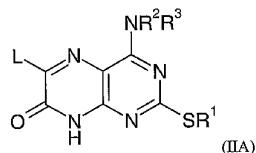
PCT/GB02/03684

-14-

2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-(3-hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl)-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
 6-[(3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl]-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone; and
 6-[(2-aminoethyl)thio]-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone.

According to the invention there is also provided a process for the preparation of:-

(a) a compound of formula (I) where Y is NR²⁰R²¹ which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with an amine HNR²⁰R²¹,



(b) a compound of formula (I) where Y is OR⁴ which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with an alcohol R⁴OH,

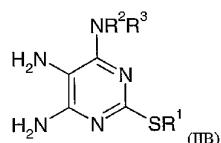
(c) a compound of formula (I) where Y is SR⁴ which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with a thiol R⁴SH,

(d) a compound of formula (I) where Y is NR⁵R⁶ which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with an amine HNR⁵R⁶

-15-

(e) a compound of formula (I) where Y is a heteroaryl group which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with a heteroarene.

5 (f) a compound of formula (I) where Y is OH which comprises treatment of a compound of formula (IIB):



10 where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof with diethyl oxalate, or

(g) a compound of formula (I) where Y is NH₂ which comprises treatment of a compound of formula (IIIB) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof with iminomethoxy-acetic acid, methyl ester hydrochloride,

15 and optionally thereafter process (a), (b), (c), (d) or (e) and in any order:

- removing any protecting groups
- forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester.

20 The reaction of compounds of formula (IIA) with an amine HNR²⁰R²¹ may be performed in a solvent such as N-methylpyrrolidinone at a temperature between 0°C and 150°C in the presence of a base such as *N,N*-diisopropylethylamine.

The reaction of compounds of formula (IIA) with an alcohol R⁴OH may be performed using
25 the alcohol R⁴OH as solvent at a temperature between 0°C and 150°C in the presence of a base such as butyllithium.

-16-

The reaction of compounds of formula (IIA) with a thiol R^4SH may be performed in a solvent such as DMSO at a temperature between 0°C and 150°C in the presence of a base such as potassium *tert*-butoxide.

- 5 The reaction of compounds of formula (IIA) with an amine HNR^5R^6 may be performed in a solvent such as N-methylpyrrolidinone at a temperature between 0°C and 150°C in the presence of a base such as *N,N*-diisopropylethylamine.

The reaction of compounds of formula (IIA) with a heteroarene may be performed in a solvent 10 such as DMSO at a temperature between 0°C and 100°C in the presence of a base such as potassium *tert*-butoxide.

The reaction of compounds of formula (IIB) with diethyl oxalate may be performed in the absence of solvent at a temperature between 50°C and 200°C.

15

The reaction of compounds of formula (IIB) with iminomethoxy-acetic acid, methyl ester hydrochloride may be performed in ethanol in the presence of a base such as *N,N*-diisopropylethylamine at a temperature between 0°C and 150°C.

20 Compounds of formula (IIA) where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) and L is bromo may be prepared from compounds of formula (IIA) where R^1 , R^2 and R^3 are as defined above and L is hydrogen by treatment with bromine in a solvent such as acetonitrile at a temperature between 0°C and 100°C.

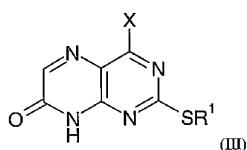
25 Compounds of formula (IIA) where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) and L is hydrogen may be prepared from compounds of formula (III) where R^1 is as defined above and X is a leaving group such as bromo by treatment with an amine HNR^2R^3 . The reaction may be performed in a solvent such as N-methylpyrrolidinone at a temperature between 0°C and 150°C in the presence of a base such as *N,N*-diisopropylethylamine.

30

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-17-



Compounds of formula (III) where R¹ is as defined in formula (I) and X is a leaving group such as bromo may be prepared by treating a compound of formula (III) where R¹ is as defined above and X is NH₂ 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.

Compounds of formula (III) where R¹ is as defined in formula (I) and X is NH₂ may be prepared by treatment of a compound of formula (IV):



where R¹ is as defined above with triethyl phosphonoacetate in the presence of a base such as butyllithium. The reaction may be carried out in a solvent such as DMF at a temperature between 0°C and 100°C.

Compounds of formula (IV) where R¹ is as defined in formula (I) may be prepared by treating a compound of formula (V) where R¹ is 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°C and 100°C.

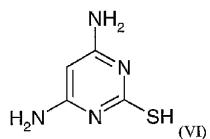
WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-18-

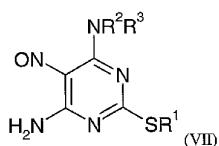


Compounds of formula (V) where R¹ is as defined in formula (I) may be prepared by treating a compound of formula (VI) with a compound of formula R¹X where R¹ is as defined above and X is a leaving group such as bromide in the presence of a base such as potassium *tert*-butoxide. The reaction may be performed in a solvent such as DMSO at room temperature.



10 Compounds of formula (IIB) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) may be prepared by treatment of compounds of formula (VII) where R¹, R² and R³ are as defined above with a reducing agent such as zinc. The reaction may be performed in a solvent such as ethanol at reflux.

15



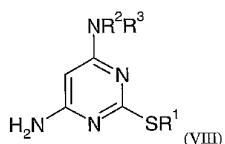
Compounds of formula (VII) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) may be prepared by treatment of compounds of formula (VIII) where R¹, R² and R³ are as defined

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

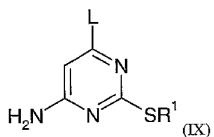
-19-

above with a nitrosating agent such as sodium nitrite in acetic acid. The reaction may be conveniently carried out at room temperature.



5

Compounds of formula (VIII) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) may be prepared by treatment of compounds of formula (IX) where R¹ is as defined in formula (I) and L is a leaving group such as chloro with an amine HNR²R³. The reaction can be carried out in a solvent such as N-methylpyrrolidinone at elevated temperature, for example at between 10 50°C and 200°C.



15 Compounds of formula (IX) where R¹ is as defined in formula (I) and L is a leaving group such as chloro may be prepared by treatment of compounds of formula (IX) where R¹ is as defined in formula (I) and L is hydroxy by treatment with a halogenating agent such as phosphorus oxychloride. The reaction may be carried out in the presence of a base such as 2-picoline at a temperature between 0°C and 150°C.

20

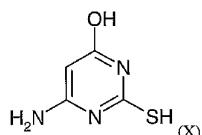
Compounds of formula (IX) where R¹ is as defined in formula (I) and L is hydroxy may be prepared from compounds of formula (X) by treatment with a compound of formula R¹X where R¹ is as defined above and X is a leaving group such as bromide. The reaction may be

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-20-

carried out in a solvent such as aqueous DMF using a base such as potassium hydroxide at room temperature.



5

Compounds of formula (VI) and (X) are commercially available.

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 10 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. McCormie, Plenum Press (1973), and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. 15 G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Novel intermediate compounds form a further aspect of the invention. In particular an intermediate of formula (IIA) is provided. Preferably L is bromo; R² is hydrogen; R³ is CH(CH₃)CH₂OH; and R¹ is benzyl substituted by two fluorine atoms.

20

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, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethanolamine, ethyldiamine, meglumine, tromethamine or procaine, or an acid addition salt 25 such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate.

-21-

The compounds of formula (I) above may be converted to a pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester thereof. An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I) that contains a carboxy or a hydroxy group is, for example a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Such esters can be identified by administering, for example, intravenously to a test animal, the compound under test and subsequently examining the test animal's body fluid.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁-C₆ alkoxyethyl esters for example methoxymethyl, C₁-C₆ alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃-C₈ cycloalkoxycarbonyloxyC₁-C₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁-C₆ alkoxy carbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

15

Suitable pharmaceutically-acceptable esters for hydroxy include inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in-vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of *in-vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include C₁-C₁₀ alkanoyl, for example formyl, acetyl; benzoyl; phenylacetyl; substituted benzoyl and phenylacetyl, C₁-C₁₀ alkoxy carbonyl (to give alkyl carbonate esters), for example ethoxycarbonyl; di-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl and N-(di-(C₁-C₄)alkylaminoethyl)-N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl (to give carbamates); di-(C₁-C₄)alkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of ring substituents on phenylacetyl and benzoyl include aminomethyl, (C₁-C₄)alkylaminomethyl and di-(C₁-C₄)alkyl)aminomethyl, and morpholino or piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene linking group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring. Other interesting *in-vivo* hydrolysable esters include, for example, R^AC(O)O(C₁-C₆)alkyl-CO-, wherein R^A is for example, benzyloxy-(C₁-C₄)alkyl, or phenyl). Suitable substituents on a phenyl group in such esters include, for example, 4-(C₁-C₄)piperazino-(C₁-C₄)alkyl, piperazino-(C₁-C₄)alkyl and morpholino-(C₁-C₄)alkyl.

-22-

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
5 are exacerbated or caused by excessive or unregulated production of chemokines. Examples of such conditions/diseases include:

- (1) **(the respiratory tract)** obstructive airways diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD); asthma, such as bronchial, allergic, intrinsic,
10 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; membranous rhinitis including croupous, fibrinous and pseudomembranous rhinitis and scrofulous rhinitis; seasonal rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever) and vasomotor rhinitis; sarcoidosis, farmer's lung and related diseases, fibroid lung and idiopathic interstitial pneumonia;
- (2) **(bone and joints)** rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropathies
20 (including ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Reiter's disease), Behchet's disease, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis;
- (3) **(skin)** psoriasis, atopical 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;
- (4) **(gastrointestinal tract)** Coeliac disease, proctitis, eosinopilic gastro-enteritis, mastocytosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, food-related allergies which
30 have effects remote from the gut, e.g., migraine, rhinitis and eczema;

-23-

- (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 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 syndrome; paraneoplastic syndromes, e.g. cerebellar degeneration and encephalomyelitis; CNS trauma; migraine; and stroke;
- (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 pupura; post-operative adhesions, and sepsis;
- (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;
- (8) Cancers, especially non-small cell lung cancer (NSCLC), malignant melanoma, prostate cancer and squamous sarcoma, and tumour metastasis, non melanoma skin cancer and chemoprevention of metastases;
- (9) Diseases in which angiogenesis is associated with raised CXCR2 chemokine levels (e.g. NSCLC, diabetic retinopathy);

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-24-

(10) Cystic fibrosis;

(11) Burn wounds & chronic skin ulcers;

5

(12) Reproductive Diseases (e.g. Disorders of ovulation, menstruation and implantation, Pre-term labour, Endometriosis);

10 (13) Re-perfusion injury in the heart, brain, peripheral limbs and other organs, inhibition of atherosclerosis.

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.

15 The present invention also provides a pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I), as hereinbefore defined for use in therapy.

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

20 chemokine receptor is the CXCR2 receptor.

Particular conditions which can be treated with the compounds of the invention are psoriasis, rheumatoid arthritis, diseases in which angiogenesis is associated with raised CXCR2 chemokine levels, and respiratory disease such as COPD. It is preferred that the compounds 25 of the invention are used to treat rheumatoid arthritis. The compounds of the invention may also be used to treat COPD.

As a further aspect of the present invention, certain compounds of formula (I) may have utility 20 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

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-25-

conditions characterized by an activation of microglia and/or infiltration of leukocytes (e.g. stroke/ischemia and head trauma).

In another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a
5 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined as a medicament.

In another aspect, the present invention provides the use of a pharmaceutically acceptable *in vivo*
vivo hydrolysable ester of a compound of formula (I), as hereinbefore defined as a
medicament.

10 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 The present invention also provides the use of a pharmaceutically acceptable *in vivo*
hydrolysable ester of a compound of formula (I), as hereinbefore defined in the manufacture
of a medicament for use in therapy.

In a still further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I),
20 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.

The present invention also provides the use of a pharmaceutically acceptable *in vivo*
25 hydrolysable ester of a compound of formula (I), 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.

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

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-26-

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
5 a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

The invention also 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 pharmaceutically acceptable
10 *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I), as hereinbefore defined.

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),
15 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

The invention further 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 pharmaceutically
20 acceptable *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I), as hereinbefore defined.

The invention also provides a method of treating an inflammatory disease, especially rheumatoid arthritis, COPD and psoriasis, in a patient suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a
25 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as hereinbefore defined. Preferably the method of treating rheumatoid arthritis is provided. Also provided is a method of treating COPD.

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

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-27-

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 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.

10

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

15

The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I), as hereinbefore defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

20

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 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

25

The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I), as hereinbefore defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

30

The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the lung and/or airways or to the skin) in the form of solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-28-

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.

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 10 Finnigan Mat SSQ7000 or Micromass Platform spectrometer or Agilent MSD spectrometer. Where necessary, the reactions were performed under an inert atmosphere of either nitrogen or argon. Chromatography was generally performed using Matrix Silica 60[®] (35-70 micron) or Prolabo Silica gel 60[®] (35-70 micron) suitable for flash silica gel chromatography. High pressure liquid chromatography purification was performed using a Waters Micromass LCZ 15 with a Waters 600 pump controller, Waters 2487 detector and Gilson FC024 fraction collector or a Waters Delta Prep 4000 or a Gilson Auto-Purification System. The abbreviations m.p. and DMSO used in the examples stand for melting point and dimethyl sulphoxide respectively.

20 **EXAMPLES**

Example 1

2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[2-hydroxyethyl]amino]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-25 methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone

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

4,6-diamino-2-pyrimidinethiol (7.3g) was dissolved in DMSO (100ml) at room temperature 30 under an atmosphere of nitrogen. Potassium *tert*-butoxide (1M in THF, 48.3ml) was added

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-29-

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)

5

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

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

10 The product of Example 1, 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

15 solid (4.14g)

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

19 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).

20

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

To a solution of triethyl phosphonoacetate (15.0g) in tetrahydrofuran (60ml) cooled in an ice bath was added butyllithium (2.5M in hexanes, 25.6ml) at a rate such that the internal
25 temperature was maintained below 30°C. To this mixture was then added a solution of the product of Example 1, step (b) (10.0g) in *N,N*-dimethylformamide (60ml). The reaction mixture was heated at reflux for 1 hour, then cooled to room temperature and quenched with acetic acid (6ml). The solid thus precipitated was isolated by filtration, washed with water, ethanol and diethyl ether, and dried over P₂O₅ at 50°C to give the sub-titled product as a pale
30 green solid (9.3g).

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-30-

MS: ADCI (+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)

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

⁵ The product of Example 1, step (c) (0.5g) was suspended in DMSO (10ml) and bromoform (10ml) and the mixture was heated to 125°C. Isoamylnitrite (2ml) was added and the mixture was stirred at 125°C for 5 minutes before being cooled in an ice bath. Solvent was removed by evaporation under high vacuum and the residue suspended in dichloromethane (100ml). This ¹⁰ suspension was washed with saturated aqueous ammonium chloride (50ml) and then filtered through a plug of celite. The filtrate was evaporated and purified by column chromatography, eluting with 10% ethyl acetate in dichloromethane to give the subtitled compound as a white solid (0.22g).

¹⁵ MS: ADCI (+ve) 386 (M+1)
¹H NMR: δ (DMSO) 4.47 (s,2H), 7.13-7.55 (m,3H), 8.14 (s,1H), 13.33 (bs,1H)

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

²⁰ The product of Example 1, step (d) (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.
²⁵ Crystallisation from acetonitrile afforded the title compound as a pale yellow solid (7.4g).

m.p. 215-217°C
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)
³⁰ 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (d,1H), 12.70 (s, 1H).

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-31-

(f) 6-bromo-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[*(1R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(*8H*)-pteridinone

The product of Example 1, step (e) (5.0g) was suspended in acetonitrile (200ml) and bromine (1.2ml) added. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours, then evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 2% methanol in dichloromethane to give the subtitled compound as a pale yellow solid (1.7g).

MS: APCI (+ve) 458/460 (M+H, 100%)

¹⁰ ^1H NMR: δ (DMSO) 7.76 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.45 (q, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.15 (d, 3H).

(g) 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[2-hydroxyethyl]amino]-4-[[*(1R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(*8H*)-pteridinone

¹⁵ The product of Example 1, step (f) (50mg), ethanolamine (13mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (38μl) were dissolved in *N*-methylpyrrolidinone (2ml) and heated to 100°C for 2 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed 5x with saturated aqueous ammonium chloride. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 10% methanol in dichloromethane, followed by trituration with methanol to give the titled compound as a white solid (10mg).

m.p. 197-199°C

²⁵ MS: APCI (+ve) 439 (M+H, 100%)

^1H NMR: δ (DMSO) 12.45 (br s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 1.16 (d, 3H).

Example 2

³⁰

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-32-**2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[phenylmethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone**

The product of Example 1, step (f) (50mg), benzylamine (35mg) and *N,N*-
5 diisopropylethylamine (38μl) were dissolved in N-methylpyrrolidinone (2ml) and heated to
100°C for 2 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed 5x
with saturated aqueous ammonium chloride. The organic phase was dried over magnesium
sulphate, filtered and evaporated. The crude product was purified by column chromatography
on silica gel, eluting with 2% methanol in dichloromethane to give the titled compound as a
10 pale yellow solid (24mg).

m.p. 80-100°C

MS: APCI (+ve) 485 (M+H, 100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 9.10 (br s, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.02 (m, 2H), 6.57 (br t, 1H), 6.07 (br d,
15 1H), 4.62 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.28
(d, 3H).

Example 3**20 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio-4-[[((1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6,7-
pteridinedione**(a) **6-amino-2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinol,**

25 To a stirred suspension of 4-amino-6-hydroxy-2-mercaptopurine monohydrate (50g) in
DMF (600ml) was added potassium hydroxide (20.2g), water (100ml) and 2,3-difluorobenzyl
bromide (64.2g). The reaction was stirred at room temperature for 30min. The mixture was
poured into water (4l) and the resulting precipitate isolated by filtration, washing with
isopropanol, to afford the subtitled compound as a white solid (73.7g).

30 m.p. 218-221°C

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-33-

MS: APCI+ve 270 (M+H, 100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 7.37 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.16 (1H, m), 6.57 (3H, m), 4.99 (1H, br s), 4.39 (2H, s).**5 (b) 6-chloro-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinamine**

The product of Example 3, step (a) (73g) was added to a solution of 2-picoline (40ml) in POCl₃ (300ml) and the mixture refluxed for 24hr. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to half its original volume and poured onto ice and then neutralized with ammonia, forming a brown solid. This mixture was refluxed for 1hr, and the precipitate isolated by filtration, washing with water. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with dichloromethane to afford the subtitled compound as a white solid (31.7g).

MS: APCI (+ve) 288/290 (M+H, 100 %)

¹⁵ ¹H NMR: δ (DMSO) 7.33 (5H, m), 7.12 (1H, m), 4.36 (2H, s).**(c) (2*R*)-2-[[6-amino-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinyl]amino]-1-propanol**

20 A solution of the product from Example 3, step (b) (22g), *N,N*-diisopropylethylamine (110ml) and D-alaninol (23g) in NMP (150ml) was heated at 160°C for 48h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and poured into aqueous ammonium chloride (1.2l). The resultant white precipitate was purified by silica gel chromatography, eluting first with 3:2 DCM:ethyl acetate and then 3:1 DCM:methanol, giving the subtitled product as a pink solid 25 (22.6 g).

MS: APCI (+ve) 327 (M+H, 100 %)

¹H NMR: δ (DMSO) 7.38 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.10 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.13 (2H, bs), 5.15 (1H, s), 4.66 (1H, t), 4.31 (2H, t), 4.02 (1H, bs), 3.39 (1H, m), 3.25 (1H, m), 1.05 (3H, d).

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-34-**(d) (2*R*)-2-[[6-amino-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-5-nitroso-4-pyrimidinyl]amino]-1-propanol**

To a stirred solution of the product from Example 3, step (c) (22g) in acetic acid (300ml) at room temperature was added a solution of sodium nitrite (4.8g) in water (30ml). The reaction was stirred at 0°C for 30min, and the resultant purple precipitate isolated by filtration, washing with water, to give the subtitled compound as a dark blue solid (37g, not completely dry).

10 MS: APCI (+ve) 356 (M+H, 100 %)

(e) (2*R*)-2-[[5,6-diamino-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinyl]amino]-1-propanol

15 To a solution of acetic acid (10ml) in boiling ethanol (300ml) was added zinc dust (15g) and the product of Example 3, step (d) (10g). The reaction was heated at reflux for 10 mins, cooled, filtered through celite and the filtrate evaporated. The crude product was triturated with water, filtered and dried *in vacuo* to give the subtitled product as a cream solid (9.3g).

20 MS: APCI (+ve) 342 (M+H, 100 %)

¹H NMR: δ (DMSO) 7.34 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.12 (1H, m), 5.72 (2H, b s), 5.58 (1H,d), 4.65 (1H, t), 4.30 (2H, d), 4.04 (1H, m), 3.54 (2H, bs), 3.44 (1H, m), 3.29 (1H, m), 1.09 (3H, d).

(f) 2-[(2,3-Difluorophenyl)methyl]thio-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6,7-pteridinedione

The product of Example 3, step (e) (0.30g) and diethyloxalate were heated at 160°C for 30 mins. The mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography over 30 silica using dichloromethane/methanol (9:1) as eluant afforded the title compound (0.045g).

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-35-

m.p. 243-246°C

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

¹H NMR: δ (DMSO) 1.12 (d, 3H), 3.43 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 6.79 (d, 1H),
 7.13 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (t, 1H).

5

Example 4

6-amino-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-
 10 7(8H)-pteridinone

To a solution of the product from Example 3, step (e) (190 mg) in ethanol (30 ml) was added iminomethoxy-acetic acid, methyl ester hydrochloride (85mg) (J. Chem. Soc., Perkin 1, 1999, 1783-93) followed by *N,N*-diisopropylethylamine (70ul) and the mixture heated under reflux for 24 hours. The mixture was evaporated to dryness and purified by silica chromatography (ethyl acetate) to give the title compound (55mg).

MS APCI+ve 395 (M+H, 100%)

20 ¹H NMR: δ (DMSO) 12.45 (bs, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (bst, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.36 (ab, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 1.13 (d, 3H).

Example 5

25 2-[(2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-7(8H)-pteridinone

The product of Example 1, step (f) (250mg), imidazole (445mg) and potassium *tert*-butoxide (5.5ml, 1M solution in THF) were dissolved in DMSO (10ml) and the mixture heated to 30 100°C for 1 hour. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed 2x with saturated aqueous ammonium chloride and 2x with water. The organic phase was dried

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-36-

over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give a yellow solid, which was recrystallised twice from acetonitrile/methanol to give the title compound (30mg).

MS APCI+ve 446 (M+H, 100%)

5

¹H NMR: δ (DMSO) 13.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.46 (ab, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

10 **Example 6**

2-[[2,3-Difluorophenyl]methyl]thio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)thio]-7(8*H*)-pteridinone

15 The product of Example 1, step (f) (250mg), 1-methyl-1*H*-imidazole-2-thiol (375mg) and butyllithium (0.6ml, 2.5M solution in hexanes) were dissolved in N-methylpyrrolidinone (10ml) and the mixture heated to 100°C for 2 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed 4x with saturated aqueous ammonium chloride. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The crude product was
20 purified by silica chromatography (20:1 dichloromethane:methanol) to give the title compound (95mg).

m.p. 216-217°C

MS APCI+ve 492 (M+H, 100%)

25

¹H NMR: δ (DMSO) 13.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 5.97 (d, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 1.06 (d, 3H).

30 **Example 7**

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-37-

2-[(2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-methoxy-7(8H)-pteridinone

The product of Example 1, step (f) (250mg) was dissolved in methanol (10ml) and 5 butyllithium (0.6ml, 2.5M solution in hexanes) was added. The mixture was heated at reflux for 48 hours. The cooled reaction mixture was evaporated and purified by silica chromatography (20:1 dichloromethane:methanol) followed by recrystallisation from methanol to give the title compound (15mg).

10 MS APCI+ve 410 (M+H, 100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 7.46 (t, 1H), 7.32 (q, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.96 (br d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.42 (ab, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 1.16 (d, 3H).

15 **Examples 8 to 36**

Examples 8 to 36 were prepared by the method of Example 1 step (g) by reaction of the product of Example 1, step (f) with the appropriate amine or thiol. The product purified by either (a) column chromatography on silica gel, eluting with 10% methanol in 20 dichloromethane, followed by trituration with methanol or (b) reverse phase chromatography using a Waters Xterra column with acetonitrile and 0.2% 0.880 NH₄OH solution as buffer to give the products as a solid as shown in table 1.

Table 1:

Example Number	Compound Name	MS: APCI (+ve)
8	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	486 (M+H, 100%)
9	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[((5-methyl-2-	489 (M+H,

-38-

Example Number	Compound Name	MS: APCI (+ve)
	furan-2-ylmethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	100%
10	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	492 (M+H, 100%)
11	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[methyl (3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinone	446 (M+H, 100%)
12	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-(2-pyrimidinylamino)ethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	516 (M+H, 100%)
13	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(4-morpholinyl)-7(8H)-pteridinone	465 (M+H, 100%)
14	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	508 (M+H, 100%)
15	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(2-methoxyethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	453 (M+H, 100%)
16	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanylmethyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	475 (M+H, 100%)
17	6-(1-azetidinyl)-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	435 (M+H,

-39-

Example Number	Compound Name	MS: APCI (+ve)
		100%)
18	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[((5-methylpyrazinyl)methyl)amino]-7(8H)-pteridinone	501 (M+H, 100%)
19	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[[2-(2-furanyl)ethyl]amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	489 (M+H, 100%)
20	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[3-(4-morpholinyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinone	522 (M+H, 100%)
21	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[((3-methyl-5-isoxazolyl)methyl)amino]-7(8H)-pteridinone	490 (M+H, 100%)
22	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3S)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinone	465 (M+H, 100%)
23	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl methyl)thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	492 (M+H, 100%)
24	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinone	453 (M+H, 100%)
25	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[[2-(dimethylamino)ethyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	483 (M+H, 100%)
26	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[((2S)-2-hydroxypropyl)amino]-	453 (M+H,

-40-

Example Number	Compound Name	MS: APCI (+ve)
	7(8H)-pteridinone	100%
27	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[3-hydroxypropyl]amino]-7(8H)-pteridinone	453 (M+H, 100%)
28	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)methylamino]-4-[[((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	453 (M+H, 100%)
29	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[5-hydroxy-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-7(8H)-pteridinone	509 (M+H, 100%)
30	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(4-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[[((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	493 (M+H, 100%)
31	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-7(8H)-pteridinone	496 (M+H, 100%)
32	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[[((S,4R)-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl)amino]-4-[[((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone	477 (M+H, 100%)
33	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3R)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinone	465 (M+H, 100%)

-41-

Example Number	Compound Name	MS: APCI (+ve)
34	2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-(3-hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl)-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	465 (M+H, 100%)
35	6-[(3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl]-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	464 (M+H, 100%)
36	6-[(2-aminooethyl)thio]-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone	453 (M+H, 100%)

Pharmacological Data**Ligand Binding Assay**

[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 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 RCMV (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-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

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-42-

fluoride, 2 μ g/ml soybean trypsin inhibitor, 3mM benzamidine, 0.5 μ g/ml leupeptin and 100 μ g/ml bacitracin)] and the cells left to swell for 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.

All assays were performed in a 96-well MultiScreen 0.45 μ m 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 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 MultiScreen plate assembly, the filters dried at room temperature, punched out and then counted on a Cobra γ -counter.

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

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)].

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 (Meritt *et al.* (1990) Biochem. J. 269, pp513-519). Cells

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-43-

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).

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.).

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

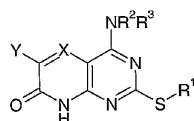
WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-44-

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester thereof:



5

(I)

in which:

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, 15 -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl or trifluoromethyl groups;

R² and R³ each independently represent a hydrogen atom, or a C₃-C₇ carbocyclic, 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:
 20 (a) halogen atoms, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;
 (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 25 more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups;

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-45-

R⁴ represents hydrogen or a C₁-C₆ alkyl group which may be optionally substituted by one or more substituent groups independently selected from halogen atoms, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, or an aryl group or heteroaryl group either of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups; or R⁴ represents a halogen atom, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, or an aryl group or heteroaryl group either of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, cyano, nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁-C₆ alkyl and trifluoromethyl groups;

R⁵ and R⁶ independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl or phenyl group or heteroaryl group the latter three 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 or
 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 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,

Y is NR²⁰R²¹, OR⁴, SR⁴, a heteroaryl group or NR⁵R⁶ where 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,

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-46-

-SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ or C₁-C₆ alkyl, itself optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms and -NR¹⁵R¹⁶ and -OR¹⁷ groups; each of R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, , R¹⁴ R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ independently represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl, or a phenyl group;

5

and R²⁰ and R²¹ are defined as for R² and R³.

2. A compound according to claim 1, wherein R¹ represents an optionally substituted benzyl group.

10

3. A compound according to claim 2, wherein R¹ represents benzyl substituted by two halogen atoms.

15

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein one of R² and R³ is hydrogen and the other is C₃-C₄ alkyl substituted by one or more hydroxy groups.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein one of R² and R³ is hydrogen and the other is CH(CH₃)CH₂OH, CH(Et)CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂OH or CH(CH₂OH)₂.

20

6. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein one of R² and R³ is hydrogen and the other is CH(CH₃)CH₂OH.

7. A compound according to claim 6 in the form of the (R) isomer.

25

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein Y is -NR²⁰R²¹, -OR⁴, -SR⁴, a heteroaryl group or -NR⁵R⁶ where 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 -OH, -NH₂ or C₁-C₄ alkyl.

30

-47-

9. A compound according to claim 1 selected from:

- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 5 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(phenylmethyl)amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 2-[(2,3-Difluorophenyl)methyl]thio-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6,7-pteridinedione;
- 6-amino-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 10 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1*H*-imidazol-1-yl)-7(8*H*)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)thio]-7(8*H*)-pteridinone;
- 15 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-methoxy-7(8*H*)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 20 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[methyl](3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 25 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-(2-pyrimidinylamino)ethyl)amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(4-morpholinyl)-7(8*H*)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1*R*)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]-7(8*H*)-pteridinone;
- 30

-48-

- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-methoxyethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl)methyl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 5 6-(1-azetidinyl)-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-methylpyrazinyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl)ethyl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 10 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl)ethyl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-(4-morpholinyl)propyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 15 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3S)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 20 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-dimethylamino)ethyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2S)-2-hydroxypropyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 25 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)methyl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinone;
- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-hydroxy-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-7(8H)-pteridinone;

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

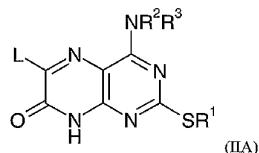
-49-

- 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(4-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-7(8H)-pteridinone;
 5 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(1S,4R)-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl]amino]-4-
 [[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3R)-3-
 hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinone;
 2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-6-(3-hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl)-4-[[((1R)-2-
 10 hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone;
 6-[(3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl]-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-
 methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone; and
 6-[(2-aminoethyl)thio]-2-[(2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-
 methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone.

15

10. A process for the preparation of:

- (a) a compound of formula (I) as defined in claim 1 where Y is NR²⁰R²¹ which comprises
 20 treatment of a compound of formula (IIA):



where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is
 25 a leaving group such as bromo with an amine HNR²⁰R²¹, or

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-50-

(b) a compound of formula (I) as defined in claim 1 where Y is OR⁴ which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with an alcohol R⁴OH, or

5

(c) a compound of formula (I) as defined in claim 1 where Y is SR⁴ which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with a thiol R⁴SH, or

10 (d) a compound of formula (I) where Y is NR⁵R⁶ which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with an amine HNR⁵R⁶, or

15 (e) a compound of formula (I) where Y is a heteroaryl group which comprises treatment of a compound of formula (IIA) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and L is a leaving group such as bromo with a heteroarene, or

(f) a compound of formula (I) as defined in claim 1 where Y is OH which comprises treatment of a compound of formula (IIIB);

20



where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof with diethyl oxalate, or

25

(g) a compound of formula (I) as defined in claim 1 where Y is NH₂ which comprises treatment of a compound of formula (IIIB) where R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-51-

are protected derivatives thereof with iminomethoxy-acetic acid, methyl ester hydrochloride, and optionally thereafter process (a), (b), (c), (d) or (e) and in any order:

- removing any protecting groups
- forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester.

5

11. An intermediate compound of formula (IIA) as defined in claim 10.

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

13. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 12 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt,
15 solvate or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

14. A compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 for use in therapy.

20

15. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 as a medicament for use in therapy.

25 16. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in therapy.

17. A method of treating a chemokine mediated disease wherein the chemokine binds to one
30 or more chemokine receptors, which comprises administering to a patient a therapeutically

WO 03/024966

PCT/GB02/03684

-52-

effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9.

18. A method according to claim 17 in which the chemokine receptor belongs to the CXC
5 chemokine receptor subfamily.

19. A method according to claim 17 or 18 in which the chemokine receptor is the CXCR2
receptor.

10 20. 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, solvate or *in vivo*
hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9.

15 21. A method according to claim 20, wherein the disease is psoriasis, rheumatoid arthritis, a
disease in which angiogenesis is associated with raised CXCR2 chemokine levels, or COPD.

22. A method according to claim 20, wherein the disease is rheumatoid arthritis.

20 23. A method according to claim 20, wherein the disease is COPD.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 02/03684															
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</p> <p>IPC 7 C07D475/06 A61K31/505 A61P19/02</p>																	
<p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																	
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>IPC 7 C07D A61K</p>																	
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>																	
<p>Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)</p> <p>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data</p>																	
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 01 25242 A (HUNT SIMON FRASER ;WALTERS IAIN ALISTAIR STEWART (GB); ASTRAZENECA) 12 April 2001 (2001-04-12) claims 1,15,16,18,19</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 01 19825 A (DENNY WILLIAMS ALEXANDER ;REWCastle GORDON WILLIAM (NZ); DOBRUSIN) 22 March 2001 (2001-03-22) page 3, line 1 -page 7, line 8; claims 1,12</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 00 09511 A (ASTRA PHARMA PROD ;KINCHIN ELIZABETH (GB); AUSTIN RUPERT (GB); BAX) 24 February 2000 (2000-02-24) page 30, line 3 -page 31, line 25; claims 1,17</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">-/-</td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 01 25242 A (HUNT SIMON FRASER ;WALTERS IAIN ALISTAIR STEWART (GB); ASTRAZENECA) 12 April 2001 (2001-04-12) claims 1,15,16,18,19	1-23	Y	WO 01 19825 A (DENNY WILLIAMS ALEXANDER ;REWCastle GORDON WILLIAM (NZ); DOBRUSIN) 22 March 2001 (2001-03-22) page 3, line 1 -page 7, line 8; claims 1,12	1-23	A	WO 00 09511 A (ASTRA PHARMA PROD ;KINCHIN ELIZABETH (GB); AUSTIN RUPERT (GB); BAX) 24 February 2000 (2000-02-24) page 30, line 3 -page 31, line 25; claims 1,17	1-23		-/-	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	WO 01 25242 A (HUNT SIMON FRASER ;WALTERS IAIN ALISTAIR STEWART (GB); ASTRAZENECA) 12 April 2001 (2001-04-12) claims 1,15,16,18,19	1-23															
Y	WO 01 19825 A (DENNY WILLIAMS ALEXANDER ;REWCastle GORDON WILLIAM (NZ); DOBRUSIN) 22 March 2001 (2001-03-22) page 3, line 1 -page 7, line 8; claims 1,12	1-23															
A	WO 00 09511 A (ASTRA PHARMA PROD ;KINCHIN ELIZABETH (GB); AUSTIN RUPERT (GB); BAX) 24 February 2000 (2000-02-24) page 30, line 3 -page 31, line 25; claims 1,17	1-23															
	-/-																
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</p>																	
<p>* Special categories of cited documents :</p> <ul style="list-style-type: none"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may contain obvious教導性 (teaching) claim(s) or which is cited to establish the publication date of another cited document for a 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 novel or 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. *5* document member of the same patent family 																	
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report																
16 October 2002	25/10/2002																
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer																
European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL-2280 HV Bilthoven Tel. (+31-70) 340-2640, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Wörth, C																

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 02/03684
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 02 32507 A (BONNERT ROGER ;WALTERS IAIN (GB); ASTRAZENECA AB (SE)) 25 April 2002 (2002-04-25) claims 1,13,14,16,17 -----	1-23
P,Y	WO 01 62758 A (BONNERT ROGER ;HUNT FRASER (GB); WALTERS IAIN (GB); GARDINER STEWA) 30 August 2001 (2001-08-30) claims 1,17,18,20,21 -----	1-23
P,Y	WO 01 58906 A (BONNERT ROGER ;HUNT FRASER (GB); WILLIS PAUL (GB); ASTRAZENECA AB) 16 August 2001 (2001-08-16) claims 1,13,14,16,17 -----	1-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/GB 02/03684
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 17-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. 2. <input checked="" 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 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)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 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 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <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. </div>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

International Application No. PCT/GB 02 03684

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**Continuation of Box I.2**

Present claims 1, 10 and 11 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds where "X" is "N" (see description page 4, formula (I) and all examples) and "L" is "Br" (see page 14, line 11).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 02/03684

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0125242	A	12-04-2001	AU 7304900 A BR 0014334 A CZ 20021113 A3 EP 1222195 A1 WO 0125242 A1 NO 20021448 A	10-05-2001 11-06-2002 12-06-2002 17-07-2002 12-04-2001 22-05-2002
WO 0119825	A	22-03-2001	AU 5629500 A BR 0013952 A NO 20021239 A WO 0119825 A1	17-04-2001 14-05-2002 13-03-2002 22-03-2001
WO 0009511	A	24-02-2000	AU 5662599 A CA 2338600 A1 EP 1104425 A1 JP 200252254 T NZ 509457 A WO 0009511 A1	06-03-2000 24-02-2000 06-06-2001 23-07-2002 26-07-2002 24-02-2000
WO 0232507	A	25-04-2002	AU 9615101 A WO 0232507 A1	29-04-2002 25-04-2002
WO 0162758	A	30-08-2001	GB 2359551 A AU 3431601 A WO 0162758 A1	29-08-2001 03-09-2001 30-08-2001
WO 0158906	A	16-08-2001	GB 2359079 A GB 2359080 A AU 3255601 A WO 0158906 A1	15-08-2001 15-08-2001 20-08-2001 16-08-2001

Form PCTISA/210 (patent family annex) (July 1992)

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 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 3

(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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,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,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロジャー・ピクター・ボナート

イギリス、エルマーー・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード

(72)発明者 ピーター・アラン・ケイジ

イギリス、エルマーー・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード

(72)発明者 サイモン・フレイザー・ハント

イギリス、エルマーー・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード

(72)発明者 イアン・アラステア・スチュアート・ウォルターズ

イギリス、エルマーー・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード

(72)発明者 ルパート・フィリップ・オースティン

イギリス、エルマーー・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02

ZA16 ZA20 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA91

ZA96 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZC41