

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年3月27日(2008.3.27)

【公表番号】特表2003-522192(P2003-522192A)

【公表日】平成15年7月22日(2003.7.22)

【出願番号】特願2001-558056(P2001-558056)

【国際特許分類】

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 513/04 3 5 1

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月1日(2008.2.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

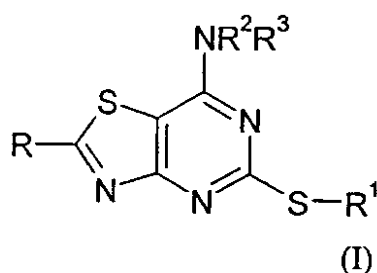
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物：

【化1】



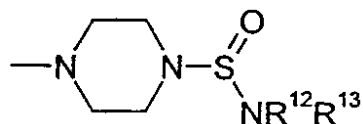
[式中、

Rは、水素原子または $-NR^4R^5$ 基を表し、

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して水素原子、または4-ピペリジニル、 C_3 - C_6 シクロアルキルまたは C_1 - C_6 アルキル基を表し、後者2つの基は、ハロゲン原子および $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、モルホリニル、 C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、アリールおよびヘテロアリール基から独立して選択される1以上の置換基で所望により置換され得、この場合、それぞれが、ハロゲン原子およびシアノ、ニトロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 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以上の置換基で所望により置換され、

または R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素原子と一体となり、4-から7-員環の飽和複素環構造を形成し、この場合、環構造は、

【化 2】



-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷、-OR⁸、-COOR⁸、-NR⁹COR¹⁰、ならびにハロゲン原子および-NR¹¹R¹²および-OR⁸基により独立して選択される1以上の置換基により所望により置換されたC₁-C₆アルキルから独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R¹は、5員の複素環により置換されるC₁-C₈アルキル基を表し、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、またはC₃-C₇炭素環、C₁-C₈アルキル、C₂-C₆アルケニルまたはC₂-C₆アルキニル基を表し、後者4つの基は、

ハロゲン原子、-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷、-OR⁸、-COOR⁸、-NR⁹COR¹⁰、-SR¹¹、-SO₂R¹¹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁹SO₂R¹⁰

または

O、S、NR⁹から選択した1以上の原子を所望により含み、そしてそれら自体C₁-₃-アルキル、ハロゲン原子により所望により置換される3-8員環

から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R⁸は、水素、C₁-C₆アルキルまたはフェニル基を表し、この場合、後者2つは、ハロゲン原子、フェニル、-OR¹⁴および-NR¹⁵R¹⁶、-CONR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵COR¹⁶、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R⁶およびR⁷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を表し、この場合、後者2つは、ハロゲン原子、フェニル、-OR¹⁴および-NR¹⁵R¹⁶、-CONR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵COR¹⁶、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶から独立して選択される1以上の置換基で所望により置換され得、

または

R⁶およびR⁷は、それらが結合する窒素原子と一体となり、酸素および窒素原子から選択された更なるヘテロ原子を所望により含む4-から7-員環の飽和複素環構造を形成し、この場合、環構造は、フェニル、-OR¹⁴、-COOR¹⁴、-NR¹⁵R¹⁶、-CONR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵COR¹⁶、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶またはC₁-C₆アルキル、ならびに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以上の置換基により所望により置換される前記の基から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R¹¹は、水素原子を表し、またはハロゲン原子、フェニル、-OR¹⁷および-NR¹⁵R¹⁶から独立して選択される1以上の置換基により所望によりそれぞれ置換され得るC₁-C₆またはフェニル基を表し、

R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷は、独立して、水素原子またはC₁-C₆アルキル、またはフェニル基を表す]。

【請求項 2】 R基は-NR⁴R⁵基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】 R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子を表す、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】 R¹は、フランまたはチアゾールにより置換されたメチル基を表す、請求項1から3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 5】 R²およびR³のうちの1つは水素であり、その他は、ヒドロキシおよび1以上のメチルまたはエチル基により置換されたC₁-C₈アルキルである、請求項1から4のうちのいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 6】 2-[[2-アミノ-5-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール
2-[[2-アミノ-5-[(2-フラニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール
2-[[2-アミノ-5-[[1-(2-チエニル)エチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[[[(2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[[[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[[[(5-メチル-2-フラニル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール.

N-[4-[[[2-アミノ-7-[[[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-イル]チオ]メチル]-2-チアゾリル]-アセトアミド,

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[[[(5-クロロ-1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[(5-イソオキサゾリルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

2-[[2-アミノ-5-[[[(2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1,3-プロパンジオール

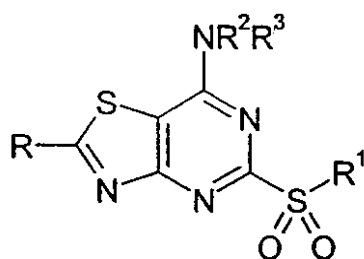
2-[[2-アミノ-5-[[[(2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[(2-フラニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物、
から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に定義される式(I)の化合物の調製の方法であって、

a) 式(II)



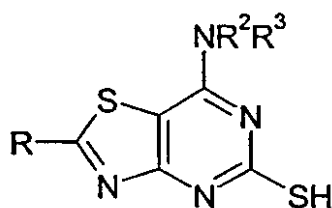
(II)

[式中、

R、R¹、R²およびR³は式(I)に定義の通りである。]

の化合物またはその保護誘導体の、塩基存在下でのチオールR¹SHによる処理、または

(b) 式(III)



(III)

[式中、

R、R²およびR³は式(I)に定義の通りである。]の化合物またはその保護誘導体の、式R¹X[

式中、R¹は式(I)に定義の通りであり、Xは脱離基である。]の化合物による処理

および所望により(a)または(b)の後に、

任意の保護基を除くこと、

薬学的に許容される塩または溶媒和物を形成すること、を含む当該方法。

【請求項 8】 請求項7に定義の式(II)の中間化合物。

【請求項 9】 薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とともに、請求項1から6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 10】 請求項9に記載の医薬組成物の製造方法であって、請求項1から6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む当該製造方法。

【請求項 11】 治療における使用のための、請求項1から6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物。

【請求項 12】 治療における使用のための医薬の製造での、請求項1から6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 13】 ケモカインが1以上のケモカインレセプターに結合するケモカイン介在性疾患を処置する方法であって、治療上有効量の、請求項1から6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む当該方法。

【請求項 14】 ケモカインレセプターがCXCケモカインレセプターサブファミリーに属する、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】 ケモカインレセプターがCXCR2レセプターである、請求項13または14に記載の方法。

【請求項 16】 炎症性疾患の、当該疾患を患っているかまたはその危険性のある患者における処置の方法であって、治療上有効量の、請求項1から6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む当該方法。

【請求項 17】 当該疾患が、乾癬、血管新生がCXCR2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16の方法。

【請求項 18】 疾患が乾癬である、請求項16に記載の方法。

【請求項 19】 請求項7に記載の式(II)の化合物。

【請求項 20】 請求項7に記載の式(III)の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

ケモカインは、喘息およびアレルギー疾患を含む種々の疾患および異常における免疫および炎症性応答、ならびにリウマチ様関節炎およびアテローム動脈硬化のような自己免疫性病理において、重要な役割をする。これら小さな分泌分子は、保存されている4つのシステインモチーフにより特徴付けられる8-14kDaタンパク質の増大しつつあるスーパーファミリーである。現時点において、ケモカインスーパーファミリーは、特徴的構造モチーフ、C-X-C、C-CおよびC-X₃-Cファミリーを示す3つのグループを含む。C-X-CおよびC-Cファミリーは、配列の類似性を有しており、システイン残基のNH-隣接対(NH-proximal pair)の間に単一のアミノ酸挿入に基づき互いに識別される。C-X₃-Cファミリーは、システイン残基のNH-隣接対の間に3つのアミノ酸挿入物を有することに基づいて、他の2つのファミリーとは区別される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 0 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 0 7 】

ケモカインの作用は、とりわけCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリーの場合)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5 (C-X-C ファミリーの場合)およびC-X₃-Cファミリーの場合ではCX₃CR1と名付けられたレセプターである、Gタンパク質結合レセプターのサブファミリーにより仲介されることが研究により説明された。これらのレセプターは、これらのレセプターをモジュレートする薬剤が上記のような異常および疾患の処置に有用であることから、薬物開発のちょうどよい標的である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 0 8

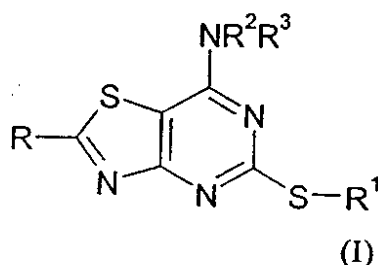
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 0 8 】

従って、本発明では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物を提供する

【化 5】



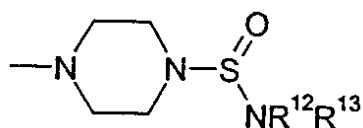
[式中、

Rは、水素原子または -NR⁴R⁵基を表し、

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して水素原子、または4-ピペリジニル、C₃-C₆シクロアルキルまたはC₁-C₈アルキル基を表し、後者2つの基は、ハロゲン原子および-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷、-OR⁸、-COOR⁸、-NR⁹COR¹⁰、-SR¹¹、-SO₂R¹¹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁹SO₂R¹⁰、モルホリニル、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、アリールおよびヘテロアリール基から独立して選択される1以上の置換基で所望により置換され得、この場合、当該アリールおよびヘテロアリール基は、ハロゲン原子およびシアノ、ニトロ、-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷、-OR⁸、-NR⁹COR¹⁰、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁹SO₂R¹⁰、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以上の置換基で所望により置換され、

またはR⁴およびR⁵は、それらが結合する窒素原子と一体となり、4-から7-員環の飽和複素環構造を形成し、この場合、環構造は、

【化 6】



-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷、-OR⁸、-COOR⁸、-NR⁹COR¹⁰、ならびにハロゲン原子および-NR¹¹R¹²および-OR⁸基により独立して選択される1以上の置換基により所望により置換されたC₁-C₆アルキルから独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R¹は、5員の複素環により置換されたC₁-C₆アルキル基を表し、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、またはC₃-C₇炭素環、C₁-C₈アルキル、C₂-C

$_6$ アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル基を表し、後者4つの基は、ハロゲン原子、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$

または

O、S、 NR^9 から選択した1以上の原子を所望により含み、そしてそれ自体 C_{1-3} -アルキル、ハロゲン原子により所望により置換される3-8員環

から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R^8 は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたはフェニル基を表し、この場合、後者2つは、ハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{14}$ および $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R^6 および R^7 は、独立して水素原子または C_1-C_6 アルキルまたはフェニル基を表し、この場合、後者2つは、ハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{14}$ および $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ から独立して選択される1以上の置換基で所望により置換され得、

または

R^6 および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一体となり、酸素および窒素原子から選択される更なるヘテロ原子を所望により含む4-から7-員環の飽和複素環構造を形成し、この場合、環構造は、フェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ または C_1-C_6 アルキル、ならびにハロゲン原子および $NR^{15}R^{16}$ および $-OR^{17}$ 基から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換される前記の基から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、

R^{11} は、水素原子を表し、またはハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{17}$ および $-NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される1以上の置換基により所望によりそれぞれ置換され得る C_1-C_6 またはフェニル基を表し、

R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} は、独立して、水素原子または C_1-C_6 アルキル、またはフェニル基を表す]。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

上記式(1)において、R基は、水素原子または NR^4R^5 基を表す。式(1)の特に有利な化合物は、Rが $-NR^4R^5$ 基を表すものである。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

適当には、 R^1 は、ヘテロアリール基の最後であるO、 NR^6 またはSから独立して選択される1以上の原子を所望により含む C_1-C_8 アルキル基を表し、この場合、後者の基は、ハロゲン原子、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 C_1-C_6 アルキル、トリフルオロメチル、またはアリールもしくはヘテロアリール基から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得、当該各アリールまたはヘテロアリール原子はハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 C_1-C_6 アルキルもしくはトリフルオロメチル基から独立して選択される1以上の置換基により所望によりそれぞれ置換され得る。

特に有利な式(1)の化合物は、 R^1 が、フランまたはチアゾールのような5-員環複素環に

より置換されたメチル基を表すものである。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

適当には、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または C_3 - C_7 炭素環、 C_1 - C_8 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニルまたは C_2 - C_6 アルキニル基を表し、後者4つの基は、ハロゲン原子、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$

または

O、S、 NR^9 から選択した1以上の原子を所望により含み、そしてそれ自体 C_{1-3} -アルキル、ハロゲンにより所望により置換される3-8員環から独立して選択される1以上の置換基により所望により置換され得る。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

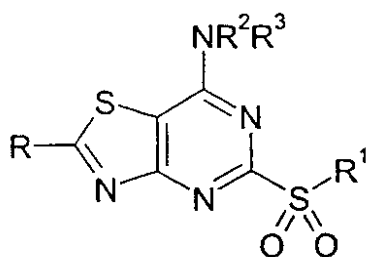
【補正の内容】

【0018】

本発明により、式(I)の化合物の製造の方法であって、

a) 式(II)

【化 8】



(II)

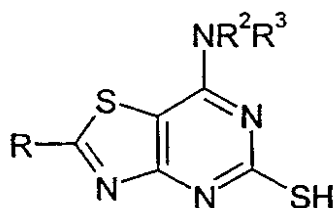
[式中、

R 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)に定義の通りである。]

の化合物またはその保護誘導体の、塩基存在下でのチオール R^1SH による処理、または

(b) 式(III)

【化 9】



(III)

[式中、

R 、 R^2 および R^3 は式(I)に定義の通りである。]の化合物またはその保護誘導体の、式 R^1X [式中、 R^1 は式(I)に定義の通りであり、 X は脱離基である。]の化合物による処理および所望により(a)または(b)の後に、

任意の保護基を除くこと、
薬学的に許容される塩または溶媒和物を形成すること、
を含む方法もまた提供する。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

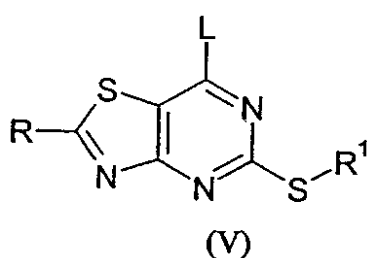
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

式(IV)[式中、R、R¹、R²およびR³は式(I)の定義の通り。]の化合物は、アミンHNR₂R₃による式(V)[式中、RおよびR¹は上記定義の通りであり、Lは、塩素のようなハロゲンである。]の化合物の処理により製造し得る。当該反応は、温度0 と150 の間で、密封容器中、テトラヒドロフランのような溶媒中に行い得る。

【化 1 1】



【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

式(V)[式中、RおよびR¹は式(I)の定義の通りであり、Lはハロゲンである。]の化合物は、オキシ塩化リンのようなハロゲン化剤により式(V)[式中、RおよびR¹は式(I)の定義の通りであり、Lはヒドロキシル基である。]の化合物を処理することにより製造し得る。当該反応は、ジメチルアニリンの存在下還流して行い得る。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

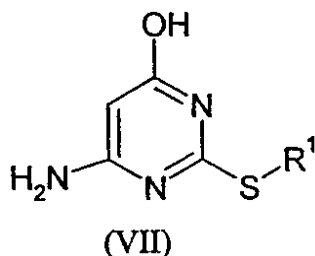
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

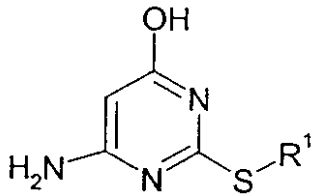
式(V)[式中、R=NH₂であり、R¹は式(I)の定義の通りであり、Lはヒドロキシル基である。]の化合物はまた、中間体(VI)の単離なしに一般式(VII)の化合物から製造され得る。

【化 1 3】



式(VII)の化合物は、式(VIII)

【化 1 4】



(VIII)

の化合物を、水酸化ナトリウムのような塩基の存在下、式 R^1X [式中、 R^1 は上記定義の通りであり、 X は臭素のような脱離基である]の化合物と反応させることにより適当に製造する。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 3】

(1)(気道)慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む閉塞性気道疾患；喘息、例えば、気管支性、アレルギー性、内因性、外因性およびダスト性喘息、特に慢性または難治性喘息(例えば、遅発性喘息、および気道過敏症)；気管支炎；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を含む急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎および慢性鼻炎；クループ性、線維索性および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎および腺病性鼻炎(scrofulous rhinitis)；神経性鼻炎(枯草熱)および血管神経性鼻炎を含む季節性鼻炎；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；

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 8】

(6)(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、エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加症筋膜炎、過剰IgE症候群、らい腫らい、および特発性血小板減少性紫斑病(thrombocytopenia pupura)；術後の癒着、および敗血症。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 8】

本発明のさらなる態様として、一定の式(1)の化合物は、CX3CR1レセプターのアンタゴニストとしての有用性を有し得る。このような化合物は、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状(例えば卒中/虚血および頭部外傷)の処置において特に有用であると期待される。

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 3】

本発明は、また、炎症性疾患、特に乾癬の当該疾患を患っているかまたはその危険性のある患者における処置の方法を提供し、当該方法は治療上有効量の、上記定義の式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む。

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

(b)2-アミノ-5-[(フェニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7(4H)-オン

ステップa)の生成物(7.35g)を、120 で、N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)/水(10ml)中、10時間加熱した。冷却後、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、次いで、酢酸エチルで洗浄し、副題化合物を得た。

m.p. ~325

MS (APCI) 291 (M+H, 100%)

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

(c)7-クロロ-5-[(フェニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-アミン

ステップ(b)の生成物(0.89g)、オキシ塩化リン(12ml)およびN,N-ジメチルアニリン(1.2 ml)を2時間還流温度で加熱した。当該冷却反応混合物を氷冷水に注ぎ、2時間攪拌した。クロマトグラフィーにより(SiO₂、溶出液としてメタノール/ジクロロメタン)、副題化合物を得た。

m.p. 217-218.5

MS (APCI) 309 (M+H, 100%)

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

(d)2-[[2-アミノ-5-[(フェニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール

テトラヒドロフラン(10ml)中のステップ(c)の生成物(0.6g)および2-アミノ-2-メチルプロパノール(1.1g)を、密封容器中100 で18時間加熱した。当該混合物を乾燥するまで蒸発させ、精製(SiO₂、溶出液として酢酸エチル)し、副題化合物(0.46g)を得た。

MS (APCI) 362 (M+H⁺, 100%)

【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

(e)2-[[2-アミノ-5-[(フェニルメチル)スルホニル]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール

氷酢酸(75ml)中、ステップ(d)の生成物(0.65g)の溶液を、過酢酸(酢酸中、36-40% w/w

、0.93ml)で処理し、1時間攪拌した。当該溶液を、更に過酢酸(3x 2ml)で40分にわたり処理し、70 で1時間攪拌した。過剰の試薬が硫化ジメチルで崩壊し、溶液を蒸発させた。当該残渣をトルエン中でスラリーとし、蒸発(3x)させ、僅かにDMSOを含む副題化合物を得た。

MS: APCL 394 (M+H)

【手続補正 2 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 5】

(f)2-[[2-アミノ-5-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール

ステップ(e)の生成物をDMSO(7.5ml)に取りこみ、カリウムt-ブトキシド(THF中1M、4.95 ml)で処理した。当該溶液(1ml)のアリコート(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メタンチオール(0.063g)で処理し、50 で1時間攪拌した。当該溶液を氷酢酸(1ml)で処理し、Symmetry(商標)C8カラムの逆相分取HPLCにより、0.1%水性酢酸アンモニウム中10から60%のアセトニトリルを用い、20ml/minで、5分にわたる時間精製することにより、副題化合物(0.013g)を得た。

MS: APCL 402 (M+H)

¹H NMR: (DMSO) 1.32(s, 6H), 3.56 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 8.01 (s, 2H), 12.33 (s, 1H)

【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 6】

実施例2

2-[[2-アミノ-5-[(2-フラニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール

表題化合物を、実施例1、ステップ(f)の方法を用い、フルフリルメルカプタン(0.043g)から調製した(0.013g)。

MS: APCL 352 (M+H)

¹H NMR: (DMSO) 1.33 (s, 6H), 3.55 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 6.30-6.38 (m, 3H), 7.56 (bs, 1H), 8.01 (s, 2H)

【手続補正 2 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 7】

実施例3

2-[[2-アミノ-5-[[1-(2-チエニル)エチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-2-メチル-1-プロパノール

表題化合物を、実施例1、ステップ(f)の方法を用い、1-(2-チエニル)エチルメルカプタン(0.055g)から調製した(0.008g)。

MS: APCL 382 (M+H)

¹H NMR: (DMSO) 1.33 (s, 6H), 1.77 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 5.26 (q, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.00 (s, 2

H)

【手続補正 2 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 8】

実施例4

(2R)- 2-[[2-アミノ-5-[[2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

(a) (2R)-2-[[2-アミノ-5-[(フェニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

実施例1、ステップ(d)の方法により、実施例1、ステップ(c)の生成物および(R)-(-)-2-アミノ-1-プロパノールを用い調製した。

MS (APCI) 348 (M+H⁺, 100%)

【手続補正 2 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 9】

(b) (2R)- 2-[[2-アミノ-5-メルカプトチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

液体アンモニア(20ml)中のステップ(a)の生成物(1g)の攪拌溶液を、永続的な青色が得られるまでナトリウムで少しづつ処理した。当該溶液を塩化アンモニウムで処理し、青色を消し(dissipate)、蒸発させた。当該残渣を水に取りこませ、ろ過し、Xterra(商標)C8の逆相分取HPLCにより、水中0から20%アセトニトリルを用い、20ml/minで2分間にわたる時間精製すると、副題化合物(0.22g)を得た。

MS: APCI 258 (M+H)

¹H NMR: (DMSO) 1.09 (d, 3H), 3.39-3.42 (m, obscured by DMSO), 4.05 (bs, 2H), 5.55 (b), 5.99 (b), 7.57 (bs, 2H)

【手続補正 2 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 0】

(c) (2R)- 2-[[2-アミノ-5-[[2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

DMSO(4ml)中のステップ(b)の生成物(0.05g)の攪拌溶液を、NMP(0.5ml)中、4-クロロメチル-2-メチルチアゾールヒドロクロリド(0.029g)およびヒューニッヒ塩基(0.025g)の溶液で処理し、1時間攪拌した。当該溶液を、Nova-pak(商標)C18カラムの逆相分取HPLCにより、0.1%水性酢酸アンモニウム中10から60%アセトニトリルを用い、50ml/minで10分間にわたる時間精製し、表題化合物(0.021g)を得た。

MS: APCI 369 (M+H)

¹H NMR: (CD₃OD) 1.21 (d, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.48-3.64 (mult., 2H), 4.33-4.40 (mult., 1H), 4.46 (s, 2H), 7.31 (s, 1H)

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0075】

実施例7

N-[4-[[[2-アミノ-7-[[[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-イル]チオ]メチル]-2-チアゾリル]-アセトアミド,

表題化合物を、実施例4、ステップ(c)の方法を用い、実施例4、ステップ(b)の生成物、およびN-[4-(クロロメチル)-2-チアゾリル]-アセトアミドから製造した。

MS: APCL 412 (M+H)

¹H NMR: (DMSO) 1.12 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.33-3.49 (m, 2H), 4.27 (quin, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.58 (bs, 1H), 8.36 (bs, 2H), 12.14 (s, 1H)

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0076】

実施例8

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[[[(5-クロロ-1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

表題化合物を、実施例4、ステップ(c)の方法を用い、実施例4、ステップ(b)の生成物、および5-クロロ-4-(クロロメチル)-1,2,3-チアジアゾールから調製した。

MS: APCL 390 (M+H)

¹H NMR: (DMSO) 1.12 (d, 3H), 3.29-3.49 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.75 (q, 2H), 7.06 (d, 1H), 8.04 (bs, 2H)

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

実施例9

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[(5-イソオキサゾリルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

表題化合物を、実施例4、ステップ(c)の方法を用い、実施例4、ステップ(b)の生成物、および5-ブロモメチルイソオキサゾールから製造した。

Mp 183-5C

MS: APCL 339 (M+H, 100%)

¹H NMR: (DMSO) 1.10 (d, 3H), 1.87 (s, 1H), 3.32-3.44 (m, 2H + H₂O), 4.17 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.03 (bs, 2H), 8.44 (s, 1H)

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0079】

b)2-アミノ-5-[[[(2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7(6H)-オン

ステップ(a)の生成物(24.3g)を、乾燥DMF(400ml)中、ピリジン (13.1ml)およびチオシ

アン酸カリウム(37.1g)と共に0 で攪拌した。臭素(4.5ml)を、1時間にわたる時間添加し、当該混合物を0 で更に2時間維持した。当該混合物を水に注ぎ、水溶液とし、次いで蒸発させ、体積を減らした。水を加え沈殿とし、回収した。当該固体を希塩酸中に溶解し、重炭酸ナトリウム溶液を添加することにより再沈殿した。当該固体を回収し、水で洗浄し、乾燥し、副題化合物(8.7g)を得た。

MS. ES+ve 312 (M+H, 100%)

¹H NMR: (DMSO) 2.62 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.70 (bs, 2H), 12.37 (bs, 1H)

【手続補正 3 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 0】

c) 7-クロロ-5-[[(2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-アミン

ステップ(b)の生成物(8.7g)を、オキシ塩化リン(88ml)およびジメチルアニリン(8.8ml)中に懸濁した。当該混合物を、還流の下2時間加熱し、次いで蒸発させた。残渣を温水中に攪拌し、冷却し、pHを水酸化ナトリウム溶液でpH5に調節した。当該固体を回収し、水で洗浄し、乾燥した。クロマトグラフィー(SiO₂、溶出液としてメタノール/ジクロロメタン)により、副題化合物(4.3g)を得た。

MS. APCI+ve 330/332 (M+H), 330 (100%).

¹H NMR: (DMSO) 2.63 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.96 (bs, 2H)

【手続補正 3 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 1】

d) 2-[[2-アミノ-5-[[(2-メチル-4-チアゾリル)メチル]チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1,3-プロパンジオール

ステップ(c)の生成物(0.99g)および2-アミノ-1,3-プロパンジオール(0.55g)を、乾燥NMP(10ml)中、ヒューニツヒ塩基(1.75ml)と共に100 20時間攪拌した。当該混合物を水に注ぎ、蒸発させた。水を添加し、固体を回収し、水で洗浄し乾燥させた。サンプル(0.11g)を、Nova-pak(商標)C18カラムで逆相分取HPLCにより、0.1%水性酢酸アンモニウム中のアセトニトリルを用い精製すると、表題化合物(0.04g)を得た。

Mp 158-160C

MS: APCI+ve 385 (M+H, 100%)

¹H NMR: (DMSO) 2.62 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.64 (t, 2H), 6.87, (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.00 (bs, 2H)

【手続補正 3 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 3】

実施例12

(2R)-2-[[2-アミノ-5-[[(2-フラニルメチル)チオ]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]-1-プロパノール

表題化合物を、実施例1、ステップ(f)の方法を用い、実施例1、ステップ(e)の生成物お

よびフルフリルメルカプタン(0.15 μ l)から調製した(0.024g)。

Mp 145-150C

MS: APCI 338 (M+H, 100%)

^1H NMR: (DMSO) 1.13 (d, 3H), 3.32-3.47 (m, 2H + H_2O), 4.21 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.71 (t, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.53 (bs, 2H)

【手続補正 3 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 4】

薬理学データ

リガンド結合アッセイ

[^{125}I]IL-8 (ヒト、組換え体)をAmersham, U.K.から購入し、それは2,000Ci/mmolの特異活性を有していた。すべて他の化学物質は分析品質であった。高レベルのhrCXCR2がHEK 293細胞(ヒト胚型腎臓(human embryo kidney)293細胞ECACC No. 85120602)(Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267 pp16283-16291)内で発現した。hrCXCR2 cDNAを増幅し、ヒト好中球mRNAからクローニングした。当該DNAをPCRScripScript(Stratagene)にクローニングし、クローンをDNAを用い同定した。当該コーディング配列を真核性発現ベクターRcCMV (Invitrogen)にサブクローニングした。プラスミドDNAをQuiagen Megaprep 2500を用い調製し、Lipofectamine試薬(Gibco BRL)を用い、HEK 293細胞にトランスフェクトした。最も発現するクローンの細胞を、0.2%(w/v)エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を含むリン酸緩衝性生理食塩水中に回収し、遠心分離した(200g、5min.)。当該細胞ペレットを氷冷均質化緩衝液[10mM HEPES (pH 7.4)、1mM ジチオトレイトール、1mM EDTAおよびプロテアーゼインヒビターのパネル(1mM フェニルメチルスルフォニルフルオリド、2 μ g/ml ダイズトリプシンインヒビター、3mM ベンズアミジン、0.5 μ g/ml ロイペプチンおよび100 μ g/mlバシトラシン)]中に再懸濁し、当該細胞を10分間膨張させたままとした。当該細胞調製物を、手持ち用ガラス乳鉢/PTFE乳棒ホモジナイザーを用い破壊し、細胞膜を遠心分離により回収した(45分間、100,000g、4°C)。当該膜調製物を、Tyrode塩溶液(137mM NaCl、2.7mM KCl、0.4mM NaH_2PO_4)、0.1%(w/v)ゼラチンおよび10%(v/v)グリセロールを加えた均質化緩衝液中に-70 °Cで保存した。