

(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2007-518781

(P2007-518781A)

(43) 公表日 平成19年7月12日(2007.7.12)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 251/52	(2006.01)	C O 7 D 251/52	C S P F	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12		4 C O 8 6
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く				

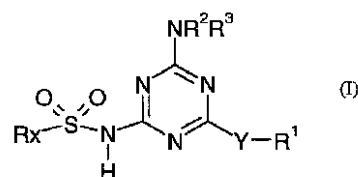
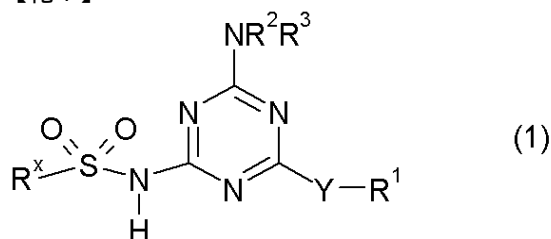
(21) 出願番号	特願2006-550273 (P2006-550273)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成17年1月19日 (2005.1.19)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月12日 (2006.9.12)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/000180		LAG
(87) 国際公開番号	W02005/070903		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成17年8月4日 (2005.8.4)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0401269.6	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成16年1月21日 (2004.1.21)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(72) 発明者	ブREMジ・メガニ
			英国エルイー 1 1 ・ 5 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、アストラゼネカ・アール・アンド・
			ディ・チャーンウッド
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体モジュレーターとしてのスルホンアミド置換トリアジン

(57) 【要約】

式(1) :

【化1】



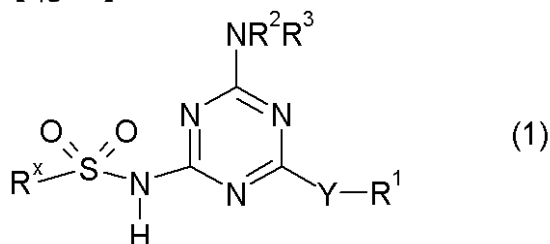
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは in vivo で加水分解され得るエステル、およびこれらを含む医薬組成物、ケモカイン介在疾患の処置における全ての使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

【化 1】



10

[式中、

Y は、結合、-S-、-O-、-NR⁵-、-CF₂-CH₂-、-CF₂CF₂-、-CONR⁵-、フェニル、またはヘテロアリールから選択され；

R¹ は、C₃-₇ 炭素環、C₁-₈ アルキル、C₂-₆ アルケニル、および C₂-₆ アルキニルから選択される基であり、該基は、所望によりフルオロ、ニトリル、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、フェニル、またはヘテロアリールから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており、該フェニルおよびヘテロアリールは、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、C₁-₆ アルキル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；

20

R² は、C₃-₇ 炭素環であり、該基は、所望によりフルオロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹ から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されているか、または

R² は、所望によりO、S、-NR⁸から選択される、1個、2個もしくは3個の原子を含む3員環から8員環であり、該環は、所望によりC₁-₃ アルキルもしくはフルオロによって置換されているか、または

30

R² は、フェニルまたはヘテロアリールであり、それぞれは、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-NR⁸COR⁹、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、C₁-₆ アルキル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されているか、または

R² は、C₁-₈ アルキル、C₂-₆ アルケニル、またはC₂-₆ アルキニルから選択される基であり、該基は、ヒドロキシ、アミノ、C₁-₆ アルコキシ、C₁-₆ アルキルアミノ、ジ(C₁-₆ アルキル)アミノ、N-(C₁-₆ アルキル)-N-(フェニル)アミノ、N-C₁-₆ アルキルカルバモイル、N,N-ジ(C₁-₆ アルキル)カルバモイル、N-(C₁-₆ アルキル)-N-(フェニル)カルバモイル、カルボキシ、フェノキシカルボニル、-NR⁸COR⁹、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、および-NR⁸SO₂R⁹ から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；

40

R³ は、水素または独立してR² であり；

R⁴ は、水素、またはC₁-₆ アルキルおよびフェニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、フェニル、-OR¹¹、および-NR¹²R¹³ から独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されており；

R⁵ およびR⁶ は、独立して、水素、またはC₁-₆ アルキルおよびフェニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、フェニル、-OR¹⁴、-NR¹⁵R¹⁶、-COOR¹⁴、-CONR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵COR¹⁶、-SO₂R¹⁰、-SONR¹⁵R¹⁶、およびNR¹⁵SO₂R¹⁶ から独立して選択される、1個、2個もし

50

くは3個の置換基によって置換されているか、または

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により酸素および窒素原子から選択されるさらに1個のヘテロ原子を含む、4員から7員の飽和複素環式環系を形成し、該環は、所望によりフェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ 、または C_{1-6} アルキル(所望によりハロ、 $-NR^{15}R^{16}$ 、および $-OR^{17}$ から独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されている)から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；

R^{10} は、水素、または C_{1-6} アルキルもしくはフェニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、フェニル、 $-OR^{17}$ 、および $-NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；そして R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、またはフェニルであり；

R^x は、トリフルオロメチル、 $-NR^5R^6$ 、フェニル、ナフチル、単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロ環は、部分的にもしくは完全に飽和であってもよく、そして1個以上の環炭素原子がカルボニル基を形成してもよく、そしてフェニル基もしくはヘテロアリール基は、それぞれ、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、またはトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されているか、または

R^x は、 C_{3-7} 炭素環、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、フェニル、またはヘテロアリールから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており、ここで、フェニル基またはヘテロアリール基は、それぞれ、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、またはトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されている]の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項2】

R^2 が、所望により1個もしくは2個のヒドロキシ置換基によって置換されている C_{1-8} アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項3】

R^1 が、ベンジル、または $-CH_2CH_2OPh$ 、または CH_2CH_2Ph であり、それぞれの場合において、該フェニル環が、所望によりフルオロ、クロロ、ブromo、メトキシ、メチル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されている、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項4】

R^3 が水素である化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項5】

Y が、結合、 $-S-$ 、および $-CF_2-CH_2-$ および $-CH_2-CH_2-$ から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 6】

R^x が、メチル、1 - メチルイミダゾリル、1,2 - ジメチルイミダゾリル、N,N - ジメチルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、およびトリフルオロメチルである化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 7】

N - [4 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド；および

N - [4 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル] - 1 - アゼチジンスルホンアミド；

N - [4 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド；

N - [4 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル] - 1 - アゼチジンスルホンアミド；

4 - モルホリンスルホンアミド，N - [4 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル] - ；

メタンスルホンアミド，N - [4 - [2 - (2,3 - ジフルオロフェノキシ)エチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル] - ；

メタンスルホンアミド，1,1,1 - トリフルオロ - N - [4 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - (2 - フェニルエチル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル] -

または、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルからなる群から選択される化合物。

【請求項 8】

医薬として使用するための、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 9】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、骨関節炎、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、または乾癬を処置する医薬として使用するための、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 10】

癌を処置する医薬として使用するための、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 11】

ケモカイン受容体活性の調節が有益である、ヒトの疾患もしくは状態を処置する医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用。

【請求項 12】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、骨関節炎、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、または乾癬を処置する医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

癌を処置する医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用。

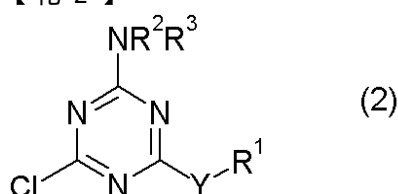
【請求項 14】

請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル、および薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの製造方法であって、式(2)：

【化 2】



[式中、Y、R¹、R² および R³ は、式(1)で定義した通りである]の化合物を、

式：R^xSO₂NH₂

[式中、R^x は式(1)で定義した通りである]のスルホンアミドで処理すること；

そして所望によりその後、何れかの順序で、(i)、(ii)、(iii)、(iv)、もしくは(v)：

i) 保護基を除去すること；

ii) 式(1)の化合物を、さらなる式(1)の化合物に変換すること；

iii) 塩を形成すること；

iv) プロドラッグを形成すること；

v) *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成すること；

の 1 個以上の段階を含む方法。

【請求項 16】

別の治療および / または別の薬剤と同時にもしくは連続して、式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル、または式(1)の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤を投与することを含む組み合わせ治療。

【請求項 17】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、骨関節炎、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、または乾癬を処置するための、請求項 16 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 18】

癌を処置するための、請求項 16 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 19】

別の薬剤と組み合わせた、式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを含む医薬組成物。

【請求項 20】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、骨関節炎、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、または乾癬を処置するための、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

癌を処置するための、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

30

40

50

本発明は、特定の複素環化合物、その製造方法、その製造に用いられる中間体、それらを含む医薬組成物、および治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ケモカインは、喘息およびアレルギー疾患、および自己免疫病状(例えばリウマチ性関節炎およびアテローム硬化症)を含む、種々の疾患および障害において、免疫応答および炎症応答に重要な役割を果たしている。これらの分泌された小分子は、保存されたシステイン・モチーフによって特徴付けられる8~14 kDaの蛋白質の増大しつつあるスーパーファミリーである。現在、ケモカイン・スーパーファミリーは、特徴的な構造モチーフを示す4つのグループ、すなわちC-X-C、C-C、C-X₃-C、およびXCファミリーを含む。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-隣接ペアの間への1個のアミノ酸の挿入に基づいて互いに区別される。C-X₃-Cファミリーは、システイン残基のNH-隣接ペアの間への3個のアミノ酸の挿入に基づいて、他の2つのファミリーから区別される。一方で、XCファミリーのメンバーは、2つのシステイン残基の最初の1個を欠いている。

10

【0003】

C-X-Cケモカインは、好中球の幾つかの強力な化学誘引物質およびアクチベーター、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)を含む。

【0004】

C-Cケモカインは、単球およびリンパ球の強力な化学誘引物質を含むが、好中球の化学誘引物質は含まない。その例は、ヒトの単球走化性蛋白質1-3(MCP-1、MCP-2およびMCP-3)、RANTES(Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)、エオタキシンおよびマクロファージ炎症性蛋白質1および1(MIP-1およびMIP-1)を含む。

20

【0005】

C-X₃-Cケモカイン(フラクタルカインとしても知られる)は、中枢神経系(CNS)における小膠細胞の、および単球、T細胞、NK細胞、および肥満細胞の、強力な化学誘引物質およびアクチベーターである。

【0006】

研究の結果、ケモカインの作用が、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、およびCCR11(C-Cファミリーにおける); CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、およびCXCR5(C-X-Cファミリーにおける)、およびCX₃CR1(C-X₃-Cファミリーにおける)と名付けられた受容体の間で、G蛋白質結合受容体のサブファミリーによって媒介されていることが証明された。これらの受容体を調節する薬剤が上記の疾患の処置に有用であることから、これらの受容体は薬物開発に好適な標的である。

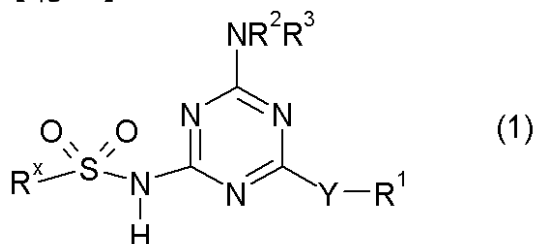
30

【発明の開示】

【0007】

本発明は、式(1)：

【化1】



40

[式中、

50

Y は、結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CF_2CF_2-$ 、 $-CONR^5-$ 、フェニル、またはヘテロアリールから選択され；

R^1 は、 C_{3-7} 炭素環、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから選択される基であり、該基は、所望によりフルオロ、ニトリル、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、フェニル、またはヘテロアリールから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており、該フェニルおよびヘテロアリールは、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；

10

【0008】

R^2 は、 C_{3-7} 炭素環であり、該基は、所望によりフルオロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されているか、または

R^2 は、所望によりO、S、 $-NR^8$ から選択される、1個、2個もしくは3個の原子を含む3員環から8員環であり、該環は、所望により C_{1-3} アルキルもしくはフルオロによって置換されているか、または

20

R^2 は、フェニルまたはヘテロアリールであり、それぞれは、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されているか、または

R^2 は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルから選択される基であり、該基は、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(フェニル)アミノ、N- C_{1-6} アルキルカルバモイル、N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(フェニル)カルバモイル、カルボキシ、フェノキシカルボニル、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、および $-NR^8SO_2R^9$ から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；

30

R^3 は、水素または独立して R^2 であり；

R^4 は、水素、または C_{1-6} アルキルおよびフェニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、フェニル、 $-OR^{11}$ 、および $-NR^{12}R^{13}$ から独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されており；

R^5 および R^6 は、独立して、水素、または C_{1-6} アルキルおよびフェニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、フェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、および $NR^{15}SO_2R^{16}$ から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されているか、または

40

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により酸素および窒素原子から選択されるさらに1個のヘテロ原子を含む、4員から7員の飽和複素環系環系を形成し、該環は、所望によりフェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ 、または C_{1-6} アルキル(所望によりハロ、 $-NR^{15}R^{16}$ 、および $-OR^{17}$ から独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されている)から独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；

R^{10} は、水素、または C_{1-6} アルキルもしくはフェニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、フェニル、 $-OR^{17}$ 、および $-NR^{15}R^{16}$ から独立して選

50

択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており；そして

【0009】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、またはフェニルであり；

R^x は、トリフルオロメチル、 $-NR^5R^6$ 、フェニル、ナフチル、単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロ環は、部分的にもしくは完全に飽和であってもよく、そして1個以上の環炭素原子がカルボニル基を形成してもよく、そしてフェニル基もしくはヘテロアリール基は、それぞれ、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、またはトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されているか、または

R^x は、 C_{3-7} 炭素環、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから選択される基であり、該基は、所望によりハロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、フェニル、またはヘテロアリールから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されており、ここで、フェニル基またはヘテロアリール基は、それぞれ、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、またはトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されている]の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを提供する。

【0010】

特に、Yが結合であり；Yが $-S-$ であり；Yが $-O-$ であり；Yが $-NR^5$ であり；Yが $-CF_2-CH_2-$ であり；Yが $-CF_2CF_2-$ であり；Yが $-CONR^5-$ であり；Yがフェニルであり；またはYがヘテロアリールである。

【0011】

簡便には、 R^1 は、ベンジル、または $-CH_2CH_2OPh$ 、または CH_2CH_2Ph であって、それぞれの場合において、該フェニル環は、所望によりフルオロ、クロロ、ブromo、メトキシ、メチル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されている。

【0012】

簡便には、 R^2 は、所望により1個もしくは2個のヒドロキシ置換基によって置換されている C_{1-8} アルキルであり、そして R^3 は水素である。

簡便には、 R^x は、メチル、トリフルオロメチル、1-メチルイミダゾリル、1,2-ジメチルイミダゾリル、N,N-ジメチルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、またはピペリジニルである。

【0013】

特定の式(1)の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、式(1)の化合物の全ての幾何および光学異性体およびラセミ体を含むその混合物を含むと理解される。

【0014】

光学活性な形態の合成は、有機化学の標準的な方法によって、例えば光学活性な出発物質からの合成によって、またはラセミ体形態の分割によって行われ得る。同様に、上記の活性は、下記の標準的な実験室的技法によって評価され得る。

【0015】

本発明において、式(1)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルは、互変異性を示し得ること、そして本明細書中の式の図は、1個の可能な互変異性体の形態のみを表し得ることが理解されるであろう。本発明は、その何れの互変異性体の形態およびその混合物も、式の図において用いられる何れか1つの互

変異性体の形態にのみ制限されないと理解されるであろう。本明細書における式の図は、1個の可能な互変異性体の形態のみを表し、そして本明細書は、本明細書中で図示され得る形態のみならず、描かれた化合物の全ての可能な互変異性体の形態を含むと理解されるであろう。

【0016】

特定の式(1)の化合物およびその塩は、溶媒和物形態および非溶媒和物形態で存在することができ、例えば水和物形態で存在することができるものと理解されるであろう。本発明は、全てのこのような溶媒和物形態を含むと理解されるであろう。

【0017】

本発明は、上記で定義した式(1)の化合物およびその塩に関する。医薬組成物に使用する塩は、薬学的に許容される塩であるが、他の塩も式(1)の化合物およびその薬学的に許容される塩の製造において有用であり得る。本発明の薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩を形成するのに十分なほど塩基性である上記で定義した式(1)の化合物の酸付加塩を含む。このような酸付加塩は、例えば、薬学的に許容されるアニオンが得られる無機酸もしくは有機酸との塩を含み、例えばハロゲン化水素(特に塩酸もしくは臭化水素酸、ここで塩酸が特に望ましい)との、または硫酸もしくはリン酸との、またはトリフルオロ酢酸、クエン酸、もしくはマレイン酸との塩を含む。適切な塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硫酸水素酸塩、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、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を含む。本発明の薬学的に許容される塩はまた、塩基付加塩を形成するのに十分なほど酸性である上記で定義された式(1)の化合物の塩基付加塩を含んでもよい。このような塩は、薬学的に許容されるカチオンを生じる無機もしくは有機塩基と形成され得る。このような無機もしくは有機塩基との塩は、例えば、アルカリ金属塩(例えばリチウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩)、アンモニウム塩、または有機アミン塩(例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩)を含む。他の塩基付加塩は、アルミニウム、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、またはプロカインとの塩を含む。

10

20

30

【0018】

本発明は、さらに、式(1)の化合物の *in vivo* で加水分解され得るエステルに関する。カルボキシ基もしくはヒドロキシ基を含む式(1)の化合物の *in vivo* で加水分解され得るエステルは、例えば、ヒトもしくは動物の体内で分解され元の酸もしくはアルコールを生じる薬学的に許容されるエステルである。このようなエステルは、例えば、試験動物に試験化合物を静脈内投与し、次に試験動物の体液を調べることによって同定され得る。

【0019】

カルボキシにおける適切な薬学的に許容されるエステルは、 C_{1-6} アルコキシメチルエステル(例えばメトキシメチル)、 C_{1-6} 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、 C_{3-8} シクロアルコキシカルボニルオキシ C_{1-6} アルキルエステル(例えば1-シクロヘキシル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 C_{1-6} 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)を含み、そして本発明の化合物における何れのカルボキシ基で形成されてもよい。

40

【0020】

ヒドロキシのための適切な薬学的に許容されるエステルは、無機エステル、例えばリン酸エステル(ホスホロアミド環状エステルを含む)、および - アシルオキシアルキルエーテルおよび *in vivo* での加水分解の結果エステルが分解して元のヒドロキシ基(複数を含む)を得る関連の化合物を含む。 - アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシ

50

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を含む。ヒドロキシのための *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成する基の選択肢は、 C_{1-10} アルカノイル、例えばアセチル；ベンゾイル；フェニルアセチル；置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル(アルキル カーボネート エステルを得る)、例えばエトキシカルボニル；ジ - (C_{1-4}) アルキルカルバモイルおよび N - (ジ - (C_{1-4}) アルキルアミノエチル) - N - (C_{1-4}) アルキルカルバモイル(カルバメートを得る)；ジ - (C_{1-4}) アルキルアミノアセチル、およびカルボキシアセチルを含む。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、(C_{1-4}) アルキルアミノメチル、およびジ - ((C_{1-4}) アルキル)アミノメチル、およびモルホリノもしくはピペラジノ(環窒素原子からメチレン結合基を介してベンゾイル環の 3 位もしくは 4 位に結合している)を含む。他の興味深い *in vivo* で加水分解され得るエステルは、例えば、 $R^A C(O)O(C_{1-6})$ アルキル - CO - (ここで、 R^A は、例えばベンジルオキシ - (C_{1-4}) アルキル、またはフェニルである)を含む。フェニル基上のこのようなエステルについての適切な置換基は、例えば 4 - (C_{1-4}) ピペラジノ - (C_{1-4}) アルキル、ピペラジノ - (C_{1-4}) アルキル、およびモルホリノ - (C_{1-4}) アルキルを含む。

10

【0021】

本明細書において、“アルキル”という用語は、直鎖および分枝鎖のアルキル双方を含む。しかし、個々のアルキルについての記載、例えば“プロピル”は、直鎖の形態のみに特定され、個々の分枝鎖のアルキル基についての記載、例えば *t* - ブチルは、分枝鎖の形態に特定される。例えば、“ C_{1-3} アルキル”は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルを含み、“ C_{1-6} アルキル”の例は、“ C_{1-3} アルキル”の例、さらに *t* - ブチル、ペンチル、2,3 - ジメチルプロピル、3 - メチルブチル、およびヘキシルを含む。“ C_{1-8} アルキル”の例は、“ C_{1-6} アルキル”の例、さらにヘプチル、2,3 - ジメチルペンチル、1 - プロピルブチル、およびオクチルを含む。同様の決まりは他の用語にも適用され、例えば“ C_{2-6} アルケニル”は、ビニル、アリル、1 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、3 - メチルブタ - 1 - エニル、1 - ペンテニル、および 4 - ヘキセニルを含み、“ C_{2-6} アルキニル”の例は、エチニル、1 - プロピニル、3 - ブチニル、2 - ペンチニル、および 1 - メチルペンタ - 2 - イニルを含む。

20

【0022】

“ C_{3-7} 炭素環”は、3 から 7 個の環炭素原子を含む、飽和、部分的に飽和、もしくは不飽和の単環式環(ここで、 $-CH_2-$ 基は、所望により $-C(O)-$ によって置き換えられ得る)である。適切な“炭素環”の例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、4 - オキソシクロヘキサ - 1 - イル、および 3 - オキソシクロヘプタ - 5 - エン - 1 - イルである。

30

【0023】

“ハロ”という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを言う。

“ C_{1-6} アルコキシ”の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブチルオキシ、ペンチルオキシ、1 - エチルプロポキシ、およびヘキシルオキシを含む。“ C_{1-6} アルキルアミノ”の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、および 2 - メチルプロピルアミノを含む。“ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ”の例は、ジメチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、ジエチルアミノ、N - プロピル - N - 3 - メチルブチルアミノを含む。“N - (C_{1-6} アルキル) - N - (フェニル)アミノ”の例は、N - メチル - N - フェニルアミノ、N - プロピル - N - フェニルアミノ、および N - (2 - メチルブチル) - N - フェニルアミノを含む。“N - (C_{1-6} アルキル)カルバモイル”の例は、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、および N - (2 - エチルブチルカルバモイルである。“N - (C_{1-6} アルキル) - N - (フェニル)カルバモイル”の例は、N - メチル - N - フェニルカルバモイル、N - ブチル - N - フェニルカルバモイル、および N - (3 - メチルペンチル) - N - (フェニル)カルバモイルを含む。“N,N - ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル”の例は、N,N - ジメチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、および N - プロピル - N - (2 - メチルブチル)

40

50

カルバモイルを含む。“C₁ - 6 アルキルチオ”の例は、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、および 2 - メチルブチルチオを含む。

【0024】

“ヘテロアリアル”は、5 から 10 個の環原子(このうち 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の環原子は、窒素、硫黄もしくは酸素から選択される)を含む、単環式もしくは二環式アリアル環である。ヘテロアリアルの例は、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエノ、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、およびナフチリジニルを含む。便宜的に、ヘテロアリアルは、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、またはインダゾリルから選択される。

10

【0025】

“所望により O、S および NR⁸ から選択される、1 個、2 個もしくは 3 個の原子を含む 3 員環から 8 員環”の例は、オキセタニル、アゼチジニル、ベンゾジアゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、およびホモピペラジニル、テトラヒドロジオキサニル、例えばオキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、およびホモピペラジニル、さらに、例えばピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルを含む。

20

“4 員から 7 員の飽和複素環式環系”の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、およびモルホリニルを含む。

【0026】

所望の置換基が“1 個、2 個もしくは 3 個”の基から選択される場合、この定義は、特定の基の 1 つ、または特定の基の 2 個以上から選択される置換基から選択される全ての置換基を含む。同様の決まりは、“1 個もしくは 2 個”の基から選択される置換基に適用される。

【0027】

30

本発明の特定の化合物は、

N - [4 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド;

N - [4 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - 1 - アゼチジンスルホンアミド;

N - [4 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド;

40

N - [4 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - 1 - アゼチジンスルホンアミド;

4 - モルホリンスルホンアミド, N - [4 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - ;

メタンスルホンアミド, N - [4 - [2 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ)エチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - ;

メタンスルホンアミド, 1, 1, 1 - トリフルオロ - N - [4 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ

50

- 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - (2 - フェニルエチル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - ;

およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを含む。

【0028】

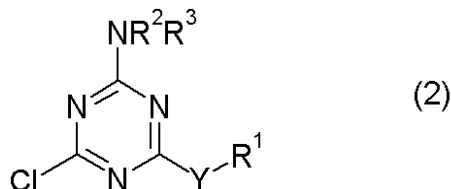
上記の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルは、それぞれ個別に、本発明の特定の態様である。

【0029】

本発明は、さらに、上記の式(1)の化合物の製造方法であって、

(a) 式(2) :

【化2】



[式中、Y、R¹、R²、およびR³は式(1)で定義した通りである]の化合物を、スルホンアミド(R^xSO₂NH₂)[式中、R^xは式(1)で定義した通りである]で処理すること ; および所望によりその後、何れかの順序で、(i)、(ii)、(iii)、(iv)、もしくは(v) :

i) 保護基を除去すること ;

ii) 式(1)の化合物を、さらなる式(1)の化合物に変換すること ;

iii) 塩を形成すること ;

iv) プロドラッグを形成すること ;

v) *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成すること ;

の段階を含む方法を提供する。

【0030】

式(2)の化合物[式中、Y、R¹、R²およびR³は式(1)で定義した通りである]と、スルホンアミド(R^xSO₂NH₂)との反応は、適切な塩基、溶媒、および触媒の存在下で行われ得る。適切な塩基の例は、炭酸金属塩、例えばセシウム、カリウム、リチウム、もしくはナトリウムの炭酸塩を含む。最も好ましくは炭酸セシウムを用いる。適切な溶媒は、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、グライム、ジグライムを含む。好ましくは1, 4 - ジオキサンを用いる。反応温度は、10 から120 の間、好ましくは100 で行われ得る。適切な触媒の例は、適切なリガンド、例えば(9, 9 - ジメチル - 9H - キサンテン - 4, 5 - ジイル)ピス[ジフェニル - ホスフィン(Xantphos)]、または2 - ジシクロヘキシル - ホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ)ピフェニル(0.01 ~ 0.5 mol当量)の存在下で、適切なパラジウム(0)・ソース、例えばパラジウム トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)、またはテトラキストリフェニルホスフィン(Pd(PPh₃)₄)(0.01 ~ 0.5 mol当量)を含む。好ましくは、触媒の組み合わせは、0.01 ~ 0.5 mol当量の4, 5 - ピス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン(Xantphos)を伴った、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)の、1, 4 - ジオキサン中、100 で、塩基として炭酸セシウムとの組み合わせである。

【0031】

式(2)の化合物[式中、Y、R¹、R²およびR³は式(1)で定義した通りである]は、式(3) :

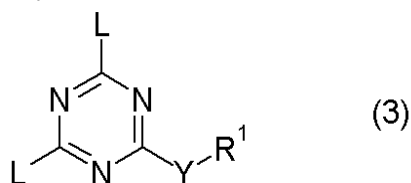
10

20

30

40

【化 3】



[式中、 R^1 は式(1)で定義した通りであり、そしてLはハロゲンである]の化合物から、式(1)で定義した求核性アミン： NR^2R^3 で、適切な塩基および溶媒の存在下で処理することによって製造され得る。

10

【0032】

適切な塩基の例は、トリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む。適切な溶媒は、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、グライム、およびジグライムを含む。反応温度は、0 から50の間で行われ得る。好ましくはテトラヒドロフランを環境温度で用いる。

【0033】

式(3)の化合物[式中、Yは-S-であり、そして R^1 は式(1)で定義した通りであり、そしてLはハロゲンである]は、塩化シアヌルを、式： R^1SH [式中、 R^1 は式(1)で定義した通りである]のチオールで、適切な塩基および溶媒の存在下で処理することによって製造され得る。適切な溶媒は、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、グライム、およびジグライムを含む。適切な塩基は、トリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む。好ましくは、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを塩基として用い、かつテトラヒドロフランを溶媒として、環境温度で用いる。

20

【0034】

式(3)の化合物[式中、Yは結合であり、そして R^1 は式(1)で定義した通りであり、そしてLはハロゲンである]は、塩化シアヌルを、適切なグリニャール試薬で、例えば式： $R^1(CH_2)_nMgL$ [式中、Lはハロゲンであり、そして R^1 は式(1)で定義した通りである]で、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン)の存在下で処理することによって製造され得る。好ましくはテトラヒドロフランを環境温度で用

30

【0035】

本発明の方法において、出発試薬もしくは中間体化合物における特定の官能基、例えばヒドロキシルもしくはアミノ基は、保護基によって保護される必要があることが、当業者に認識されるであろう。従って、式(1)の化合物の製造は、適切な段階で、1個以上の保護基の除去を含んでもよい。官能基の保護および脱保護は、“Protective Groups in Organic Chemistry”, edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973)、および“Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)に完全に記載されている。

40

【0036】

式(1)の化合物は、別の式(1)の化合物から、化学修飾によって製造され得る。化学修飾の例は、標準的なアルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、スルホニル化、ホスホリル化、芳香族性ハロゲン化およびカップリング反応を含む。これらの反応は、新規の置換基を付加するために用いてもよく、または存在する置換基を修飾するために用いてもよい。あるいは、式(1)の化合物において存在する置換基は、例えば酸化、還元、除去、加水分解、または他の切断反応によって修飾され、別の式(1)の化合物を得てもよい。

【0037】

新規の中間体化合物は、本発明のさらなる態様を形成する。

上記の式(1)の化合物は、上記のその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは in

50

vivo で加水分解され得るエステルに変換されてもよい。塩は、好ましくは塩基付加塩である。

【0038】

式(1)の化合物は、医薬として、特にケモカイン受容体、例えばCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、およびCCR11(C-Cファミリーにおいて)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、およびCXCR5(C-X-Cファミリーにおいて)；およびCX₃CR1(C-X₃-Cファミリーにおいて)活性のモジュレーターとして；特にCXCR2活性のモジュレーターとして活性を有する。上記のそれぞれの受容体のモジュレーターとしての化合物の使用は、本発明の別個の、そして独立の態様を表す。

10

【0039】

式(1)の化合物は、ヒトおよび非ヒト動物における、ケモカインの過剰もしくは非制御産生によって増悪するまたは引き起こされる状態/疾患の処置(治療もしくは予防)に用い得る。

【0040】

該状態/疾患の例は(それぞれ独立して取り上げる)：

(1) 呼吸管

以下を含む閉塞性気道疾患：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、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剰症)；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎、ならびに乾酪性鼻炎、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慢性鼻炎；クループ性鼻炎、フィブリン性鼻炎、および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎、および腺病性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む季節性鼻炎、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、類肺繊維症(fibroid lung)および特発性間質性肺炎；

20

(2) 骨および関節

リウマチ性関節炎、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を含む)、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；

(3) 皮膚

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、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；

30

(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、不定性大腸炎(indeterminate colitis)、顕微鏡的大腸炎(microscopic colitis)、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば偏頭痛、鼻炎および湿疹)；

(5) 中枢神経系および末梢神経系

神経変性疾患および痴呆疾患、例えばアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、および他の運動神経疾患、クロイツフェルト-ヤコブ病および他のプリオン疾患、HIV脳症(AIDS性痴呆合併症)、ハンチントン病、前頭側頭骨性痴呆、レヴィー小体痴呆および血管性痴呆；多発性神経障害、例えばギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経根障害、多巣性運動神経障害、神経叢障害；CNS脱髄、例えば多発性硬化症、急性播種性/出血性脳脊髄炎、および亜急性硬化性全脳炎；神経筋疾患、例えば重症筋無力症およびランバート-イトン症候群；脊髄疾患、例えば熱帯性痙攣不全対麻痺、およびスティッフマン症候群；新生物随伴症候群、例えば小脳変性および脳脊髄炎；CNS外傷；偏頭痛；および卒中；

40

(6) 他の組織および全身性疾患

アテローム硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、高IgE

50

症候群、らい腫性らい、および特発性血小板減少性紫斑；手術後癒着、および敗血症；

(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の拒絶反応；および慢性移植片対宿主病；

(8) 癌

特に非小細胞性肺癌(N S C L C)、悪性黒色腫、前立腺癌および扁平上皮肉腫、および腫瘍転移、非黒色腫皮膚癌および化学防御転移；

(9) 血管新生がC X C R 2 ケモカイン・レベルの上昇と関連する疾患(例えばN S C L C、糖尿病性網膜症)；

(10) 嚢胞性線維症；

(11) 火傷および慢性皮膚潰瘍；

(12) 生殖系疾患(例えば排卵、月経、および着床の疾患、早産、子宮内膜症など)；

(13) 心臓、脳、末梢肢、および他の臓器における再灌流傷害、アテローム硬化症の阻害；

を含む。

10

【0041】

従って、本発明は、治療に使用するための、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを提供する。

【0042】

20

好ましくは、本発明の化合物は、ケモカイン受容体がC X C ケモカイン受容体サブファミリーに属する疾患を処置するために用いられ、より好ましくは標的ケモカイン受容体がC X C R 2 受容体である。

【0043】

本発明の化合物で処置され得る特定の状態は、癌、血管新生がC X C R 2 ケモカイン・レベルの上昇と関連する疾患、および炎症性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、C O P D、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、骨関節炎、または骨粗鬆症である。

【0044】

本発明のさらなる態様として、ある種の式(1)の化合物は、C X 3 C R 1 受容体のアンタゴニストとして有用性を有する。このような化合物は、中枢神経系および末梢神経系の障害、および小膠細胞の活性化および/または白血球の浸潤によって特徴付けられる他の状態(例えば卒中/虚血および頭部外傷)の処置に特に有用であると期待される。

30

【0045】

さらなる態様において、本発明は、医薬として使用するための、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを提供する。

【0046】

いっそうさらなる態様において、本発明は、ケモカイン受容体活性の調節が有益であるヒトの疾患もしくは状態を処置する医薬として使用するための、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用を提供する。

40

【0047】

いっそうさらなる態様において、本発明は、喘息、アレルギー性鼻炎、癌、C O P D、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、骨関節炎、または骨粗鬆症を処置する医薬として使用するための、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用を提供する。

【0048】

さらなる態様において、本発明は、治療に使用する医薬の製造における、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用を提供する。

50

【 0 0 4 9 】

いっそうさらなる態様において、本発明は、ケモカイン受容体活性の調節が有益であるヒトの疾患もしくは状態を処置する医薬の製造における、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用を提供する。

【 0 0 5 0 】

いっそうさらなる態様において、本発明は、喘息、アレルギー性鼻炎、癌、COPD、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、骨関節炎、または骨粗鬆症を処置する医薬の製造における、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用を提供する。

10

【 0 0 5 1 】

本明細書の内容において、“治療”という用語はまた、特定の記載に反しない限り“予防”を含む。“治療の”および“治療上”という用語は、これに従って解釈されるべきである。

【 0 0 5 2 】

本発明は、さらに、ケモカインがケモカイン(特にCXCR2)受容体に結合するケモカイン介在疾患を処置する方法であって、患者に、上記で定義した式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを、治療有効量で投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 5 3 】

本発明はまた、炎症性疾患に罹患しているもしくはそのリスクがある患者において、炎症性疾患、特に喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、骨関節炎、または骨粗鬆症を処置する方法であって、該患者に、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを、治療有効量で投与することを含む方法を提供する。

20

【 0 0 5 4 】

上記の治療的使用のために、投与される用量は、用いられる化合物、投与方法、望ましい処置、および適応される疾患に伴って、当然に変化する。

【 0 0 5 5 】

式(1)の化合物およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルは、それ自身で用いてもよいが、一般的に、式(1)の化合物/塩/溶媒和物/エステル(活性成分)が薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わされている医薬組成物の形態で投与される。投与方法に依存して、医薬組成物は、好ましくは0.05から99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.05から80%w、いっそうより好ましくは0.10から70%w、さらにより好ましくは0.10から50%wの活性成分を含む。全ての重量パーセントは組成物の総量に基づく。

30

【 0 0 5 6 】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わせた、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを含む医薬組成物を提供する。

40

【 0 0 5 7 】

本発明は、さらに、上記で定義した式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。医薬組成物は、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン・エアゾール、および乾燥粉末製剤の形態で局所に(例えば肺および/または気管へ、または皮膚へ);例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ、粉剤、もしくは顆粒の形態で経口投与によって、または、溶液もしくは懸濁液の形態で非経腸投与によって、または皮下投与によって、または坐剤の形態で直腸投与によって、または経皮で全身に投与され得る。好ましくは本発明の化合物は経口で投与される。

50

【 0 0 5 8 】

治療的医薬としての使用に加えて、式(1)の化合物およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルはまた、新規治療薬の探索の一部として、実験動物、例えばネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスにおいて、ケモカイン調節活性の作用を評価するための、*in vitro* および *in vivo* 試験系の開発および標準化における、薬理学的ツールとして有用である。

【 0 0 5 9 】

本発明は、さらに、式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル、または式(1)の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤が、喘息、アレルギー性鼻炎、癌、COPD、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、骨関節炎、または骨粗鬆症の何れか1つの処置のための治療および/または薬剤と同時にもしくは連続的に投与される組み合わせ治療に関する。

10

【 0 0 6 0 】

特に、炎症性疾患、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、COPD、喘息、およびアレルギー性鼻炎の処置のために、本発明の化合物は、例えばTNF-阻害剤、例えば抗TNFモノクローナル抗体(例えばRemicade、CDP-870 および D.su b2.E.sub7.)、およびTNF受容体免疫グロブリン分子(例えばEnbrel.reg.)、非選択性COX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類(例えばナプロキセン、フルルビプロフェン(flubiprofen)、フェノプロフェン、ケトプロフェン、およびイブプロフェン)、フェナメート類(例えばメフェナム酸)、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン類(例えばフェニルブタゾン)、サリチレート類(例えばアスピリン)、COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ(valdecoxib)、およびエトリコキシブ(etoricoxib))、低用量メトトレキセート、レフノミド(lefunomide)；シクレソニド(ciclesonide)；ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine)、d-ペニシラミン、オーラノフィン、または非経腸もしくは経口の金製剤と組み合わせ得る。炎症性腸疾患および過敏性腸疾患において、さらなる簡便な薬剤は、スルファサラジンおよび5-ASA類、局所および全身性ステロイド、免疫調節剤および免疫抑制剤、抗生物質、プロバイオティクスおよび抗インテグリンを含む。

20

【 0 0 6 1 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、または5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質(FLAP)アンタゴニスト、例えばジロートン(zileuton)；ABT-761；フェンレウトン(fenleuton)；テポキサリン(tepoxalin)；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド類；2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン類；メトキシテトラヒドロピラン類、例えばZeneca ZD-2138；化合物SB-210661；ピリジニル置換2-シアノナフタレン化合物、例えばL-739,010；2-シアノキノリン化合物、例えばL-746,530；インドールおよびキノリン化合物、例えばMK-591、MK-886、およびBAY x 1005 との組み合わせに関する。

30

【 0 0 6 2 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、フェノチアジン-3-オン類、例えばL-651,392からなる群から選択される、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、LTB.sub4.、LTC.sub4.、LTD.sub4.、およびLTE.sub4.；アミジノ化合物、例えばCGS-25019c；ベンゾキサミン類(benzoxalamine)、例えばオンタゾラスト(ontazolast)；ベンゼンカルボキシイミドアミド類、例えばBIIL 284/260；および化合物、例えばザフィルルカスト(zafirlukast)、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト(montelukast)、プラナルカスト、ベルルカスト(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(iralukast)(CGP 45715A)、およびBAY x 7195 との組み合わせに関する。

40

【 0 0 6 3 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、PDE4Dのアイソフォームの阻害剤を含むP

50

D E 4 阻害剤との組み合わせに関する。

【 0 0 6 4 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、抗ヒスタミン性 H.sub1. 受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン(cetirizine)、ロラタジン(loratadine)、デスロラタジン(desloratadine)、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、およびクロルフェニラミンとの組み合わせに関する。

【 0 0 6 5 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、胃保護 H.sub2. 受容体アンタゴニストとの組み合わせに関する。

本発明は、さらに、本発明の化合物と、 .sub1. - および .sub2. - アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経模倣薬、例えばプロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン(xylometazoline)、および塩酸エチルノルエピネフリンとの組み合わせに関する。

【 0 0 6 6 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、抗コリン作用薬、例えば 臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピン、およびテレンゼピンとの組み合わせに関する。

【 0 0 6 7 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、 .sub1. - から .sub4. - アドレナリン受容体アゴニスト、例えばメタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ピトルテロール メシレート、およびビルブテロール；またはテオフィリンおよびアミノフィリンを含むメチルキサンタニン(methylxanthanines)；クロモグリク酸ナトリウム；またはムスカリン受容体(M 1、M 2、およびM 3)アンタゴニストとの組み合わせに関する。

【 0 0 6 8 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、I 型インシュリン様成長因子(I G F - 1)模倣薬との組み合わせに関する。

本発明は、さらに、本発明の化合物と、吸入グルココルチコイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾン、フルニソリド、トリアムシノロン アセトニド、ベクロメタゾン ジブロピオネート、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、およびフランカルボン酸モメタゾンとの全身の副作用の減少を伴う組み合わせに関する。

【 0 0 6 9 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、マトリックス・メタロプロテイナーゼ(M M P)、すなわちストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、およびアグリカナーゼ、特にコラゲナーゼ - 1(M M P - 1)、コラゲナーゼ - 2(M M P - 8)、コラゲナーゼ - 3(M M P - 13)、ストロメライシン - 1(M M P - 3)、ストロメライシン - 2(M M P - 10)、およびストロメライシン - 3(M M P - 11)、およびM M P - 12の阻害剤との組み合わせに関する。

【 0 0 7 0 】

本発明は、さらに、本発明の化合物の、別のケモカイン受容体機能の、例えばC C R 1、C C R 2、C C R 2 A、C C R 2 B、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、C C R 8、C C R 9、C C R 10、およびC C R 11(C - Cファミリーにおいて)；C X C R 1、C X C R 3、C X C R 4、およびC X C R 5(C - X - Cファミリーにおいて)、およびC X₃ C R 1(C - X₃ - Cファミリーにおいて)のモジュレーターとの組み合わせに関する。

【 0 0 7 1 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、抗ウイルス薬、例えばヴィラセプト(Viracept)、A Z T、アシクロビル(aciclovir)、およびファミシクロビル(famciclovir)との、およ

10

20

30

40

50

び抗敗血症化合物、例えば Valant との組み合わせに関する。

【 0 0 7 2 】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、心血管薬(例えばカルシウムチャネル遮断薬)の、脂質低下薬(例えばスタチン)、フィブラート、 α -遮断薬、ACE阻害剤、アンギオテンシン-2受容体アンタゴニスト、および血小板凝集阻害剤との組合せに関する。

【 0 0 7 3 】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、CNS剤(例えば抗鬱薬(例えばセルトラリン))、抗パーキンソン病薬(例えばデプレニル、L-ドーパ、Requip、Mirapex、MAOB阻害剤(例えばセレギン(selegine)およびラサジリン(rasagiline))、c o m P阻害剤(例えばTasmar)、A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニスト、および神経型一酸化窒素合成酵素阻害剤)、および抗アルツハイマー病薬(例えばドネペジル)、タクリン、COX-2阻害剤、プロペントフィリン、またはメトリフォネート(mettryfonate)との組合せに関する。

10

【 0 0 7 4 】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、(i)トリプターゼ阻害剤；(ii)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；(iii)インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤；(iv)IMPDH阻害剤；(v)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；(vi)カテプシン；(vii)MAPキナーゼ阻害剤；(viii)グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；(ix)キニン-B.sub1.およびB.sub2.-受容体アンタゴニスト；(x)抗痛風薬、例えば、コルヒチン；(xi)キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、アロプリノール；(xii)尿酸排泄薬、例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズブロマロン；(xiii)成長ホルモン分泌促進薬；(xiv)トランスフォーミング増殖因子(TGF β)；(xv)血小板由来増殖因子(PDGF)；(xvi)繊維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)；(xvii)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；(xviii)カプサイシンクリーム；(xix)NKP-608C；SB-233412(タルネタント(talnetant))；およびD-4418からなる群から選択されるタキキニンNK.sub1.およびNK.sub3.受容体アンタゴニスト；(xx)UT-77およびZD-0892からなる群から選択されるエラスターゼ阻害剤；(xxi)TNF変換酵素阻害剤(TACE)；(xxii)誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤(iNOS)；または(xxiii)TH2細胞で発現される化学誘引物質受容体相同分子(chemoattractant receptor-homologous molecule)(CRTH2アンタゴニスト)との組合せに関する。

20

30

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物はまた、骨粗鬆症薬(例えばラロキシフェン(roloxifene)、ドロロキシフェン(droloxifene)、ラソフォキシフェン(lasofloxifene)またはフォサマックス(fosomax))、および免疫抑制剤(例えばFK-506、ラパマイシン、シクロスポリン、アザチオプリン、およびメトトレキサート)と組み合わせて用い得る。

【 0 0 7 6 】

本発明の化合物はまた、既存の骨関節炎処置用治療薬と組み合わせて用い得る。組み合わせて用いるのに適切な薬剤は、標準的な非ステロイド抗炎症薬(以下、NSAID)、例えば、ピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類(例えばナプロキセン、フルルビプロフェン(flubiprofen)、フェノプロフェン、ケトプロフェン、およびイブプロフェン)、フェナメート類(例えばメフェナム酸)、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン類(例えばフェニルブタゾン)、サリチレート類(例えばアスピリン)、COX-2阻害剤(例えばセレコキシブ、バルデコキシブ(valdecoxib)、ロフェコキシブ、およびエトリコキシブ(etoricoxib))、鎮痛剤、および関節内治療薬(例えばコルチコステロイド、およびヒアルロン酸類(例えばHyalganおよびSynvisc))、およびP2X7受容体アンタゴニストを含む。

40

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物はまた、既存の癌処置用治療薬と組み合わせて用い得る。組み合わせて用いるのに適切な薬剤は、以下を含む：

(i) 医学的腫瘍学に用いるものとしての抗増殖/抗腫瘍薬およびその組合せ、例えば、ア

50

ルキル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、およびニトロソ尿素) ; 抗代謝物質(例えば、5 - フルオロウラシルおよびテガフルのようなフルオロピリミジン類などの抗葉酸代謝薬、ラルチトレキセド(raltitrexed)、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、ゲムシタピン、およびパクリタキセル(タキソール(登録商標))) ; 抗腫瘍抗生物質(例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、およびミトラマイシン(mithramycin)のようなアントラサイクリン類) ; 有糸分裂阻害剤(例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、およびビノレルビン(vinorelbine)のようなピンカルカロイド類、ならびにタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド類) ; およびトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシドおよびテニポシド(teniposide)、アムサクリン、トポテカン、およびカンプトテシンのようなエピポドフィロトキシン類) ;

10

【 0 0 7 8 】

(ii) 細胞分裂停止剤(例えば、抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン(iodoxyfene))、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(例えばフルベストラント(fulvestrant))、抗アンドロゲン(例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド(nilutamide)、および酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニスト、またはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リユープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステロン類(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール(letrozole)、ボラゾール(vorazole)、およびエキセメスタン)、および5 - レダクターゼ阻害剤(例えばフィナステリド) ;

20

【 0 0 7 9 】

(iii) 癌細胞の浸潤を阻害する薬剤(例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤) ;
(iv) 成長因子機能阻害剤、例えば成長因子抗体、成長因子受容体抗体(例えば抗erbB2抗体 トラスツズマブ [ハーセプチン(商標)]、および抗erbB1抗体 セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、およびセリン/トレオニン・キナーゼ阻害剤、例えば上皮細胞成長因子ファミリーの阻害剤(例えばEGFRファミリー・チロシンキナーゼ阻害剤、例えば N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 4 - アミン(ゲフィチニブ, AZD1839)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6,7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - アミン(エルロチニブ(erlotinib), OSI 774)、および6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 4 - アミン(CI 1033))、例えば血小板誘導成長因子ファミリーの阻害剤、および例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤 ;

30

【 0 0 8 0 】

(v) 抗血管新生剤(例えば血管内皮成長因子を阻害するもの(例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ(bevacizumab)[Avastin(商標)]、例えば国際特許出願 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856、および WO 98/13354 に開示された化合物)、および他の機構によって働く化合物(例えば、リノマイド、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ 機能の阻害剤およびアンジオスタチン) ;

40

(vi) 血管損傷剤(例えば Combretastatin A4)、および国際特許出願 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434、および WO 02/08213 に開示されている化合物 ;

(vii) アンチセンス療法、例えば上記標的を指向するもの、例えば ISIS 2503、抗rasアンチセンス ;

【 0 0 8 1 】

(viii) 遺伝子療法アプローチ(例えば異常な遺伝子を置換するアプローチ(例えば異常なp

50

53、または異常な BRCA1 もしくは BRCA2)を含む)、G D E P T (遺伝子指定酵素プロドラッグ療法)アプローチ(例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌のニトロ還元酵素を用いるもの)、および化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を高めるアプローチ(例えば多剤耐性遺伝子療法)を含む；ならびに

(ix) 免疫療法アプローチ(患者の腫瘍細胞の免疫原性を高める ex vivo および in vivo アプローチ(例えばサイトカイン類(例えばインターロイキン - 2、インターロイキン - 4、または顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子)でのトランスフェクション)を含む)、T細胞アネルギーを低下させるアプローチ、トランスフェクト免疫細胞を用いるアプローチ(例えばサイトカイン - トランスフェクト樹状細胞)、サイトカイン - トランスフェクト腫瘍細胞系を用いるアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を用いるアプローチ；

10

【0082】

薬理学的データ

リガンド結合アッセイ

2,000 Ci / mmol の比活性を有する [125 I] IL - 8 (ヒト, リコンビナント) を Amersham, U.K. から購入した。全ての他の化学薬品も分析用であった。高レベルの h r C X C R 2 を、H E K 293 細胞(ヒト胎児腎臓 293 細胞 ECACC No. 85120602)中で発現した(Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267 pp.16283-16291)。h r C X C R 2 c D N A を増幅し、ヒトの好中球の m R N A からクローニングした。D N A を P C R スクリプト(Stratagene)にクローニングし、クローンを D N A を用いて同定した。コード配列を真核生物の発現ベクター RcCMV (Invitrogen)にサブクローニングした。プラスミド D N A を、Quiagen Megaprep 2500 を用いて製造し、Lipofectamine reagent (Gibco BRL)を用いて、H E K 293 細胞にトランスフェクトした。最も高くクローンを発現した細胞を、0.2 % (w/v) エチレンジアミンテトラ酢酸 (E D T A) を含むリン酸緩衝食塩水に集め、遠心分離した(200 G, 5 分)。細胞ペレットを氷冷したホモジニゼーション緩衝液[10 mM H E P E S (p H 7.4), 1 mM ジチオスレイトール(threitol), 1 mM E D T A、およびプロテアーゼ阻害剤のパネル(1 mM フッ化 フェニルメチルスルホニル, 2 μ g / ml 大豆トリプシン阻害剤, 3 mM 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)]中で再度懸濁し、細胞を 10 分間膨潤させた。細胞調製液を手持ちガラスモーター / P T F E 乳棒ホモジナイザーを用いて破碎し、細胞膜を遠心分離(45 分間, 100,000 G, 4)によって得た。Tyrode's 塩溶液(137 mM N a C l, 2.7 mM K C l, 0.4 mM N a H ₂ P O 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ホモジニゼーション緩衝液中で、膜調整液を - 70 で保存した。

20

30

【0083】

全てのアッセイは、96 - ウェル MultiScreen 0.45 μ m 濾過プレート (Millipore, U.K.) 中で行った。全てのアッセイは、アッセイ緩衝液[10 mM H E P E S (p H 7.4), 1.8 mM C a C l ₂, 1 mM M g C l ₂, 0.125 mg/ml バシトラシン、および 0.1 % (w/v) ゼラチンを含む Tyrode's 塩溶液]中の、~ 50 p M の [125 I] IL - 8 および膜(~ 200,000 細胞に等しい)を含む。さらに、実施例に記載の式(1)の化合物を D M S O に前もって溶解し、そして最終濃度が 1 % (v/v) の D M S O になるよう加えた。アッセイは、膜の添加から開始し、室温で 1.5 時間後、膜を Millipore MultiScreen vacuum manifold を用いて、濾過によって集め、アッセイ緩衝液(バシトラシンを含まない)で 2 回洗浄した。backing plate を MultiScreen plate assembly から除き、室温でフィルターを乾燥し、穴をあけ、次に Cobra - カウンターで計数した。

40

実施例 1 ~ 7 に記載の式(1)の化合物は、5.0 より大きい(>) p I C ₅₀ 値を有することが見出された。

【0084】

細胞間カルシウム流動アッセイ

ヒトの好中球を、以前に記載された通りに、保存緩衝液[5.7 mM グルコース、およ

50

び 10 mM HEPES (pH 7.4) を含む、Tyrode's 塩溶液 (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 0.4 mM NaH_2PO_4) 中、EDTA 処理した末梢血から得た (Baily et al. (1997) *Methods in Enzymology* 287 pp.70-72)。

【0085】

ケモカイン GRO (ヒト, リコンビナント) は、R and D Systems (Abingdon, U.K.) から購入した。全ての他の薬品は、分析用グレードであった。細胞間の遊離のカルシウムにおける変化を、以前に記載されたように (Merritt et al. (1990) *Biochem. J.* 269, pp 513-519)、カルシウム感受性蛍光染料である fluo-3 で好中球に負荷をかけることによって、蛍光測定で測定した。細胞は、1 時間、37 で、5 μM fluo-3 AM エステルを含む負荷緩衝液 (0.1 % (w/v) ゼラチンを含む保存緩衝液) 中で負荷をかけ、負荷緩衝液で洗浄し、そして 5.7 mM グルコース, 0.1 % (w/v) のウシ血清アルブミン (BSA), 1.8 mM CaCl_2 , および 1 mM MgCl_2 を含む Tyrode's 塩溶液中で再度懸濁した。細胞は、壁面が黒色で透明な底部を有する 96 ウェルマイクロプレート (Costar, Boston, U.S.A.) 中にピペティングし遠心分離した (200 G, 5 分間, 室温)。

10

【0086】

実施例に記載の式 (1) の化合物は、DMSO 中に前もって溶解し、最終濃度 0.1 % (v/v) DMSO になるよう加えた。GRO を A_{50} 濃度加えることによって、アッセイを開始し、fluo-3 蛍光 ($\lambda_{ex} = 490 \text{ nm}$, および $\lambda_{em} = 520 \text{ nm}$) の一過性の増大を、FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.) を用いてモニターした。

20

実施例に記載の式 (1) の化合物を試験し、ヒトの好中球における CXCR2 受容体のアンタゴニストであることを見出した。

【0087】

本発明は、異なる指定をしない限り、下記の非制限的实施例によって説明される。

(i) 記載されている場合、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、Varian Unity Inova 300 もしくは 400 MHz spectrometer で測定した。 ^1H -NMR データは、主要な示性プロトンの値の形で、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) に対して百万分率 (ppm) で示されている；

(ii) 質量分析 (MS) スペクトルを Finnigan Mat SSQ7000 または Micromass Platform spectrometer で測定した；

30

(iii) 実施例の表題化合物および副題化合物および方法は、the ACD/Name program (version 4.55) (Advanced Chemical Development Inc, Canada) を用いて命名した；

(iv) 順相カラムクロマトグラフィーおよび順相 HPLC は、シリカカラムを用いて行った。逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 精製は、Waters 600 pump controller、または Waters 2487 detector および Gilson FC024 fraction collector を備えた Waters Micromass LCZ、または Waters Delta Prep 4000 または Gilson Auto Purification System の何れかを用いて、Symmetry、NovaPak もしくは Ex-Terra 逆相シリカカラムを用いて行った；

(v) 下記の略号を用いる；

【表 1】

AcOH	酢酸
CHCl ₃	クロロホルム
DCM	ジクロロメタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
NMP	1-メチルピロリジン-2-オン
THF	テトラヒドロフラン
H ₂ O	水

10

【実施例】

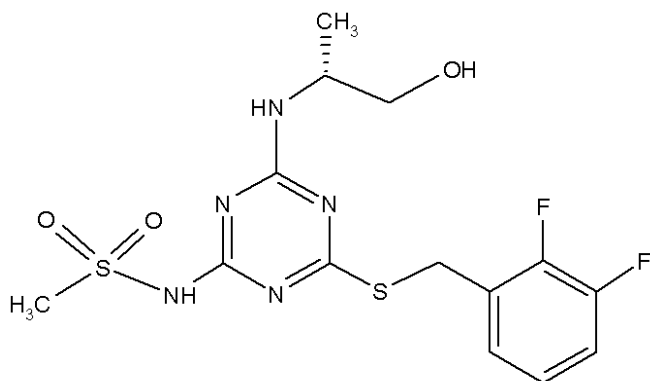
【0088】

実施例 1

N-[4-[[[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[[[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-メタン]スルホンアミド

20

【化 4】



30

メタン スルホンアミド(0.17g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(13mg)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス[ジフェニルホスフィン](8mg)、および炭酸セシウムの混合物を、窒素雰囲気下で5分間撹拌した。無水1,4-ジオキサン(5ml)中の2-[[[4-クロロ-6-[[[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-(2R)-1-プロパノール(0.5g)の溶液を、上記の混合物に加え、反応物を、予め加熱したヒート・オン・ブロック中で、25分間還流した。反応混合物を環境温度に至らしめ、1N塩酸水溶液で希釈し、酢酸エチル(×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカのカラム・クロマトグラフィーによって、塩化メチレンおよびメタノールの99:1から98:2混合物を溶出液として用いて精製した。さらに、得られた固体を、逆相HPLCによって、0.2%酢酸アンモニウム水溶液およびアセトニトリルの95:5から5:95混合物を溶出液として用いて精製し、表題化合物を白色の固体として得た(0.3g)。

40

NMRスペクトル: (CD₃OD) 1.21 (m, 3H), 3.33 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.38 (m, 1H);

質量スペクトル: M+H⁺ 406;

元素分析: 実測値 C, 40.05; H, 4.80; N, 16.48; C₁₄H₁₇F₂N₅O₃S₂·1H₂O の計算値 C, 39.71; H, 4.52; N, 16.54%.

50

【 0 0 8 9 】

出発物質として用いた 2 - [[4 - クロロ - 6 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - (2 R) - 1 - プロパノールを以下の通りに製造した。

【 0 0 9 0 】

i) (2, 3 - ジフルオロフェニル)メタンチオール

チオ尿素 (6.7 g) を、攪拌しながら、エタノール (300 ml) 中の臭化 2, 3 - ジフルオロベンジル (18.3 g) の溶液に加えた。反応混合物を 2.5 時間還流し、次に蒸発させ、2 N 水酸化ナトリウム溶液 (440 ml) で処理し、さらに 4 時間還流し、環境温度で終夜攪拌し続けた。得られた混合物を氷冷し、濃塩酸水溶液を用いて pH 6 まで酸性にし、次にジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、(2, 3 - ジフルオロフェニル)メタンチオールを得た (8.0 g)。

10

NMR スペクトル: (CDCl₃) 1.90 (t, 1H), 3.78 (d, 2H), 7.06 (m, 3H).

【 0 0 9 1 】

ii) 2 - [[4 - クロロ - 6 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - (2 R) - 1 - プロパノール

無水テトラヒドロフラン (100 ml) 中の、塩化シアヌル (3.0 g) およびジイソプロピルエチルアミン (3.1 ml) の、氷浴中で冷却した溶液に、(2, 3 - ジフルオロフェニル)メタンチオール (2.6 g) の溶液を、30 分にわたって滴下した。反応混合物を、0 で、窒素雰囲気下で 40 分間攪拌した。さらに、ジイソプロピルエチルアミン (3.1 ml) を加え、次に無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中の R - (D) - アラニノール (1.2 g) の溶液を、5 分にわたって滴下した。得られた反応混合物を、0 で窒素雰囲気下で 55 分間攪拌した。混合物を塩水で希釈し、酢酸エチル (× 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカのカラム・クロマトグラフィーによって、イソヘキサンおよび酢酸エチルの 90 : 10 から 70 : 30 から 60 : 40 混合物を溶出液として用いて精製し、2 - [[4 - クロロ - 6 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - (2 R) - 1 - プロパノールを、白色の固体として得た (5.1 g)。

20

NMR スペクトル: (DMSO) 1.16 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.49 (t, 1H);

30

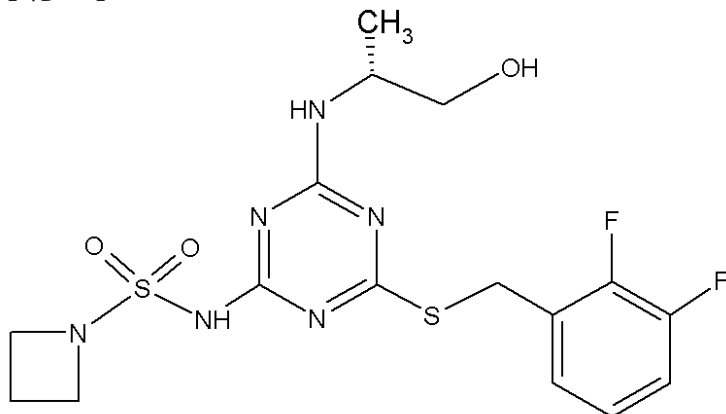
質量スペクトル: M+H⁺ 347/349

【 0 0 9 2 】

実施例 2

N - [4 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - 1 - アゼチジンスルホンアミド

【 化 5 】



40

50

実施例 1 の表題化合物に関する手順と同様の手順を用いて、2 - [[4 - クロロ - 6 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - (2R) - 1 - プロパノール (0.5 g) およびアゼタジン - 1 - スルホンアミド (0.25 g) から製造し、表題化合物を白色の固体として得た (120 mg)。

NMR スペクトル: (CD_3OD) 1.18 (m, 3H), 2.17 (quintet, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.06 (t, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.37 (m, 1H);

質量スペクトル: $\text{M}+\text{H}^+$ 447;

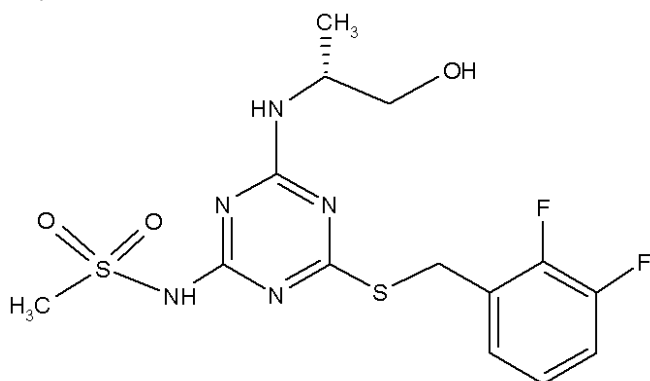
元素分析: 実測値 C, 42.52; H, 4.86; N, 17.68; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{AcOH}$ としての計算値 C, 42.43; H, 4.68; N, 17.88%.

【0093】

実施例 3

N - [4 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - メタンスルホンアミド

【化 6】



メタン スルホンアミド (0.17 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.13 mg)、(9, 9 - ジメチル - 9H - キサンテン - 4, 5 - ジイル)ビス[ジフェニル - ホスフィン] (8 mg)、および炭酸セシウムの混合物を、窒素雰囲気下で 5 分間撹拌した。無水 1, 4 - ジオキサン (5 ml) 中の、2 - [[4 - クロロ - 6 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - (2R) - 1 - プロパノール (0.5 g) の溶液を、上記の混合物に加え、反応物を、予め加熱したヒート・オン・ブロック中で、25 分間還流した。反応混合物を環境温度に至らしめ、1N 塩酸水溶液で希釈し、酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカのカラムクロマトグラフィーによって、塩化メチレンおよびメタノールの 99:1 から 98:2 混合物を溶出液として精製した。さらに、得られた固体を、逆相 HPLC によって、0.2% 酢酸アンモニウム水溶液およびアセトニトリルの 95:5 から 5:95 混合物を溶出液として用いて、表題化合物を白色の固体として得た (0.3 g)。

質量スペクトル: $[\text{M}+\text{H}^+]$ 406

NMR スペクトル: (CD_3OD) 1.21 (m, 3H), 3.33 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.38 (m, 1H);

【0094】

出発物質として用いた 2 - [[4 - クロロ - 6 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - (2R) - 1 - プロパノールを以下の通り製造した。

【0095】

i) (2, 3 - ジフルオロフェニル)メタンチオール

チオ尿素 (6.7 g) を、撹拌しながら、エタノール (300 ml) 中の臭化 2, 3 - ジフルオロベンジル (18.3 g) の溶液に加えた。反応混合物を 2.5 時間還流し、次に蒸発させ

10

20

30

40

50

、2 N 水酸化ナトリウム溶液(440 ml)で処理し、さらに4時間還流し、環境温度で終夜撹拌し続けた。得られた混合物を氷冷し、濃塩酸水溶液を用いてpH 6まで酸性にし、次にジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、副題化合物を油状物として得た(8.0 g)。

NMRスペクトル: (CDCl₃) : 1.90 (t, 1H), 3.78 (d, 2H), 7.06 (m, 3H)。

【0096】

ii) (2R)-2-[[4-クロロ-6-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノール

無水テトラヒドロフラン(100 ml)中の、塩化シアヌル(3.0 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.1 ml)の、氷浴で冷却した溶液に、段階(i)の生成物(2.6 g)の溶液を、30分にわたって滴下した。反応混合物を、0 で窒素雰囲気下で40分間撹拌した。さらに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.1 ml)を加え、次に無水テトラヒドロフラン(20 ml)中の、R-(D)-アラニノール(1.2 g)の溶液を、5分にわたって滴下した。得られた反応混合物を、0 で、窒素雰囲気下、55分間撹拌した。混合物を塩水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカのカラム・クロマトグラフィーによって、イソヘキサンおよび酢酸エチルの90:10から70:30から60:40混合物を溶出液として用いて精製し、副題化合物を白色の固体として得た(5.1 g)。

質量スペクトル: [M+H⁺] 347/349

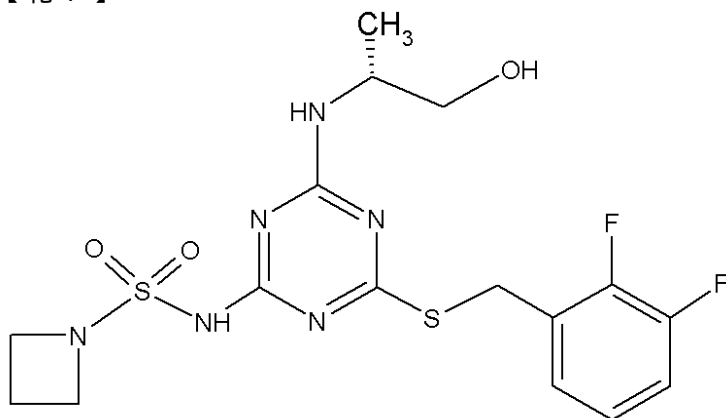
NMRスペクトル: (DMSO) : 1.16 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.49 (t, 1H);

【0097】

実施例 4

N-[4-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-アゼチジンスルホンアミド

【化7】



30

実施例1の表題化合物に関する手順と同様の手順を用いて、2-[[4-クロロ-6-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-(2R)-1-プロパノール(0.5 g)およびアゼタジン-1-スルホンアミド(0.25 g)から製造し、表題化合物を白色の固体として得た(120 mg)。

質量スペクトル: [M+H⁺] 447

NMRスペクトル: (CD₃OD) : 1.18 (m, 3H), 2.17 (quintet, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.06 (t, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.37 (m, 1H);

【0098】

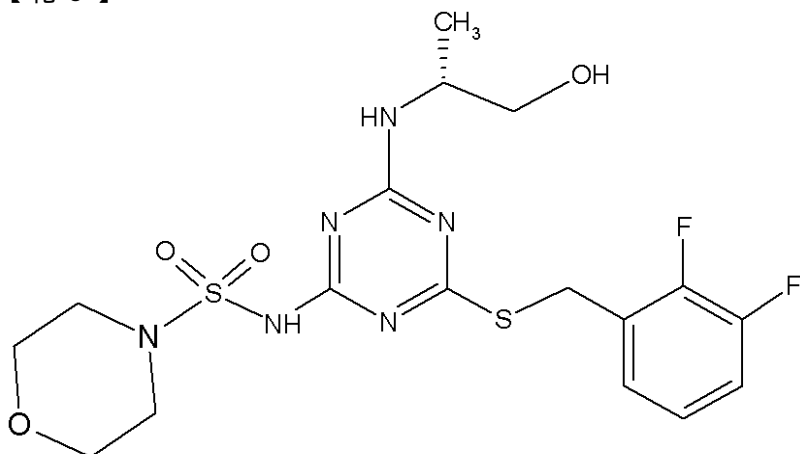
実施例 5

4-モルホリンスルホンアミド, N-[4-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-1,3,5-トリアジン-

50

2 - イル] -

【化 8】



10

実施例 1 の表題化合物に関する手順と同様の手順を用いて、2 - [[4 - クロロ - 6 - [(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - (2R) - 1 - プロパノール (0.5 g) およびモルホリン - 1 - スルホンアミド (0.25 g) から製造し、表題化合物を白色の固体として得た (290 mg)。

質量スペクトル: $[M+H]^+$ 477

20

NMR スペクトル: (DMSO) : 1.09 (m, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.75 (bs, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 - 7.72 (m, 2H)

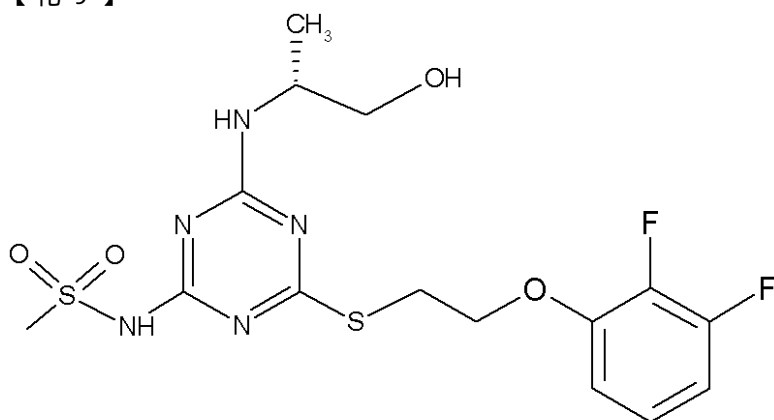
【0099】

実施例 6

メタンスルホンアミド, N - [4 - [[2 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ)エチル]チオ] - 6 - [(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] -

【化 9】

30



40

実施例 1 の表題化合物に関する手順と同様の手順を用いて、(2R) - 2 - [[4 - クロロ - 6 - [[2 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ)エチル]チオ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ] - 1 - プロパノール (0.45 g) およびメタンスルホンアミド (0.14 g) から製造し、酢酸エチルから再結晶することによって精製した後、表題化合物を白色の固体として得た (250 mg)。

質量スペクトル: $[M+H]^+$ 436

NMR スペクトル: (CD₃OD) : 1.21(dd, 3H), 3.36(m, 3H), 3.54(m, 4H), 4.16(m, 1H), 4.34(m, 2H), 6.82(q, 1H), 6.94(t, 1H), 7.07(m, 1H)

【0100】

50

出発物質として用いた(2R)-2-[[4-クロロ-6-[[2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル]チオ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノールを以下の通りに製造した。

【0101】

(i) (2R)-2-[[4-クロロ-6-[[2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル]チオ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノール

実施例1の段階(ii)の表題化合物に関する手順と同様の手順を用いて、塩化シアヌル(0.66g)、2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エタンチオール(0.68g)、およびR-(D)-アラニノール(270mg)から製造し、表題化合物を澄明な油状物として得た(0.9g)。

10

質量スペクトル: $[M+H^+]$ 377/379

NMRスペクトル: (DMSO) : 1.07(dd, 3H), 3.37(m, 2H), 3.46(m, 2H), 3.97(m, 1H), 4.35(q, 2H), 4.76(m, 1H), 7.02(m, 1H), 7.14(m, 2H), 8.44(dd, 1H)

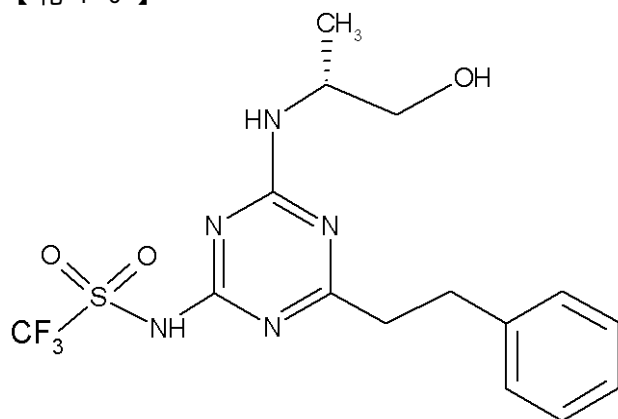
【0102】

実施例7

メタンスルホンアミド, 1,1,1-トリフルオロ-N-[4-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ]-6-(2-フェニルエチル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-

【化10】

20



30

実施例1の表題化合物に関する手順と同様の手順を用いて、(2R)-2-[[4-クロロ-6-(2-フェニルエチル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノール(0.29g)およびトリフルオロメタンスルホンアミド(0.22g)から製造し、逆相HPLCによって精製した後、表題化合物を白色の固体として得た(5mg)。

質量スペクトル: $[M+H^+]$ 406

NMRスペクトル: (CD₃OD) : 1.23(d, 3H), 2.81(t, 2H), 3.03(t, 2H), 3.65(dd, 1H), 3.63(dd, 1H), 4.20-4.27(m, 1H), 7.16-7.29(m, 5H)

【0103】

出発物質として用いた(2R)-2-[[4-クロロ-6-(2-フェニルエチル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノールを、以下の通りに製造した。

40

【0104】

(i) (2R)-2-[[4-クロロ-6-(2-フェニルエチル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノール

乾燥ジエチルエーテル(12ml)中の臭化フェネチル(1.82ml)の溶液を、全てのマグネシウムが反応するまで、窒素雰囲気下で、穏やかに温めながら、削り状マグネシウム(0.3g)で処理し、グリニャール試薬の溶液を作った。次に、この溶液を、ベンゼン(10ml)中の塩化シアヌル(1.84g)の溶液に、0℃で攪拌しながら滴下した。この温度で2時間攪拌した後、混合物をさらに16時間環境温度に至らしめた。次に混合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.3ml)で、次にR-(D)-アラニノール(2.3ml)で処

50

理し、全体をそのままさらに 48 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水の層間に分配した。有機層を集め、さらに、2 M 塩酸で、飽和重炭酸ナトリウム溶液で、そして再度水で洗浄した。有機層を集め、乾燥し (MgSO_4)、溶媒を蒸発させて副題生成物を橙色の油状物として得た (3 g)。

質量スペクトル: $[\text{M}+\text{H}^+]$ 293.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/GB2005/000180
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D251/52 C07D251/18 A61K31/53		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2004/011443 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; EBDEN, MARK, RICHARD; MEGHANI,) 5-February 2004 (2004-02-05) the whole document	1-21
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAEDA, TAKESHI ET AL: "Water-thinned inks for jet printing" XP002335253 retrieved from STN Database accession no. 1992:154010 Compound with CRN 139191-22-3. abstract & JP 03 231974 A2 (CANON K. K., JAPAN) 15 October 1991 (1991-10-15) -/-	1,2,4,5
<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.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 July 2005		05/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/000180

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/105853 A (CHEMOCENTRYX, INC; PENNEL, ANDREW, M., K; AGGEN, JAMES, B; WRIGHT, J.) 24 December 2003 (2003-12-24) Page 52, paragraph 0132! .claims 1-44	1-21
A	WO 03/059893 A (ASTRAZENECA AB; BAXTER, ANDREW; JOHNSON, TIMOTHY; KINDON, NICHOLAS; RO) 24 July 2003 (2003-07-24) the whole document	1-21
A	WO 01/58902 A (ASTRAZENECA AB; BONNERT, ROGER; CAGE, PETER; HUNT, FRASER; WALTERS, LA) 16 August 2001 (2001-08-16) the whole document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/000180

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16-18 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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ 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. ☐ 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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/000180

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004011443	A	05-02-2004	AU 2003281684 A1 BR 0312967 A CA 2493785 A1 EP 1527051 A1 WO 2004011443 A1	16-02-2004 14-06-2005 05-02-2004 04-05-2005 05-02-2004
JP 3231974	A2	15-10-1991	JP 3231974 A	15-10-1991
WO 03105853	A	24-12-2003	AU 2003236500 A1 CA 2488202 A1 EP 1531822 A1 WO 03105853 A1 US 2004082571 A1 US 2004162282 A1	31-12-2003 24-12-2003 25-05-2005 24-12-2003 29-04-2004 19-08-2004
WO 03059893	A	24-07-2003	AU 2003201802 A1 BR 0306922 A CA 2472204 A1 EP 1467976 A1 WO 03059893 A1	30-07-2003 09-11-2004 24-07-2003 20-10-2004 24-07-2003
WO 0158902	A	16-08-2001	GB 2359078 A AU 3070401 A EP 1265899 A1 JP 2003522189 T WO 0158902 A1 US 2003040523 A1	15-08-2001 20-08-2001 18-12-2002 22-07-2003 16-08-2001 27-02-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	27/14	(2006.01)	A 6 1 P	27/14	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジェフリー・ストーンハウス

英国エルイー 1 1 ・ 5 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、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC43 DD02 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC64 BC73 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA15 ZA16 ZA22 ZA33 ZA34 ZA45 ZA53 ZA59 ZA66
ZA68 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB11 ZB13
ZB15 ZB26 ZB35 ZC06 ZC41 ZC55