

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4499917号
(P4499917)

(45) 発行日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)

(24) 登録日 平成22年4月23日 (2010. 4. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 243/02 (2006. 01)

C O 7 D 243/02

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 1/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16 (2006. 01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 23 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-535629 (P2000-535629)
 (86) (22) 出願日 平成11年3月9日 (1999. 3. 9)
 (65) 公表番号 特表2002-506061 (P2002-506061A)
 (43) 公表日 平成14年2月26日 (2002. 2. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/005124
 (87) 国際公開番号 WO1999/046248
 (87) 国際公開日 平成11年9月16日 (1999. 9. 16)
 審査請求日 平成18年3月6日 (2006. 3. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/077, 327
 (32) 優先日 平成10年3月9日 (1998. 3. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

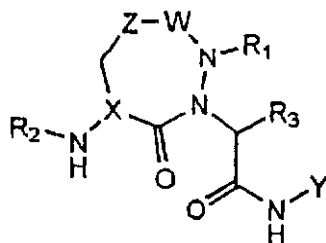
(54) 【発明の名称】 インターロイキン-1 β 変換酵素のインヒビターとしての1, 2-ジアゼパン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) により表わされる化合物であって：

【化 1】

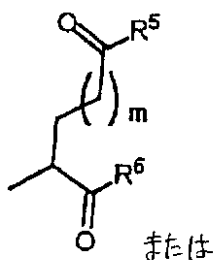


ここで、

Y は、以下であり：

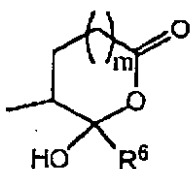
【化 2】

(a)



10

(b)



m は、0 または 1 であり；

W は、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

X は、 $-\text{C}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)-$ 、または

20

【化 3】



であり；

Z は、 $-\text{CH}_2-$ であり；

各 R^1 は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}$ であり；

30

R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2-\text{アルケニル}-\text{R}^8$ 、または $-\text{CH}_2-\text{アルキニル}-\text{R}^8$ であり；

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、または天然アミノ酸の側鎖であり；

40

各 R^4 は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{Oアルキル}$ であり；

R^5 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{OH}$ 、または $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^8$ であり；

50

R^6 は、 $-H$ 、 $-CH_2OR^9$ 、 $-CH_2SR^{10}$ 、 $-CH_2N(H)R^9$ 、 $-CH_2N(R^9)R^{11}$ 、 $-C(H)N_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-R^{13}$ または $-R^{14}$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロ環式$ 、 $-アルキルシクロアルキル$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、または $-アルキルヘテロ環式$ であり；

R^9 は、 $-H$ 、 $-C(O)アリール$ 、 $-C(O)ヘテロアリール$ 、 $-C(O)アルキルアリール$ 、 $-C(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、または $-P(O)(R^{15})_2$ であり；

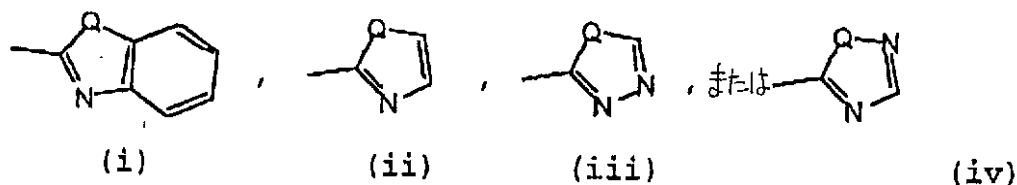
R^{10} は、 $-アルキルアリール$ または $-アルキルヘテロアリール$ であり；

各 R^{11} は、独立して、 $-H$ 、 $-アルキル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アルキルアリール$ または $-アルキルヘテロアリール$ であり；

R^{13} は、 $-アルキルアリール$ または $-アルキルヘテロアリール$ であり；

R^{14} は、以下であり：

【化 4】



ここで、 Q は、 $-O-$ または $-S-$ であり、(i) の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ で置換されており、そして (ii)、(iii)、および (iv) の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ 、 $-R^{18}$ または $-アルキル-R^{18}$ で置換されており；

各 R^{15} は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-アルキル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-Oアルキル$ 、 $-Oアリール$ 、 $-Oヘテロアリール$ 、 $-Oアルキルアリール$ または $-Oアルキルヘテロアリール$ であり；

各 R^{17} は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(H)C(O)H$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-パーフルオロアルキル$ 、 $-O-アルキル$ 、 $-N(H)アルキル$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-CO_2アルキル$ 、 $-C(O)N(H)アルキル$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-N(H)C(O)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(H)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(H)アルキル$ 、 $-S(O)N(H)アルキル$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)N(アルキル)_2$ 、 $-S-アルキル$ 、 $-S(O)_2アルキル$ 、 $-S(O)アルキル$ または $-C(O)アルキル$ であり；

各 R^{18} は、独立して、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-O-アリール$ 、 $-O-ヘテロアリール$ 、 $-O-アルキルアリール$ 、 $-O-アルキルヘテロアリール$ 、 $-N(H)アリール$ 、 $-N(アリール)_2$ 、 $-N(H)ヘテロアリール$ 、 $-N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-N(H)アルキルアリール$ 、 $-N(アルキルアリール)_2$ 、 $-N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-S-アリール$ 、 $-S-ヘテロアリール$ 、 $-S-アルキルアリール$ 、 $-S-アルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)アリール$ 、 $-C(O)ヘテロアリール$ 、 $-C(O)アルキルアリール$ 、 $-C(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-CO_2アリール$ 、 $-CO_2ヘテロアリール$ 、 $-CO_2アルキルアリール$ 、 $-CO_2アルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)N(H)アリール$ 、 $-C(O)N(アリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)ヘテロアリール$ 、 $-$

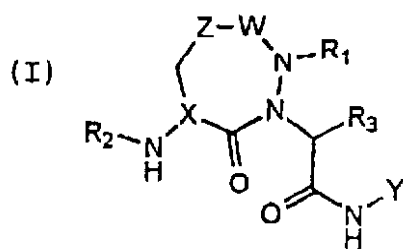
C(O)N(ヘテロアリール)₂、-C(O)N(H)アルキルアリール、-C(O)N(アルキルアリール)₂、-C(O)N(H)アルキルヘテロアリール、-C(O)N(アルキルヘテロアリール)₂、-S(O)₂-アリール、-S(O)-アリール、-S(O)₂-ヘテロアリール、-S(O)-ヘテロアリール、-S(O)₂-アルキルアリール、-S(O)-アルキルアリール、-S(O)₂-アルキルヘテロアリール、-S(O)-アルキルヘテロアリール、-S(O)₂N(H)-アリール、-S(O)N(H)-アリール、-S(O)₂NH-ヘテロアリール、-S(O)NH-ヘテロアリール、-S(O)₂N(H)-アルキルアリール、-S(O)N(H)-アルキルアリール、-S(O)₂N(H)-アルキルヘテロアリール、-S(O)N(H)-アルキルヘテロアリール、-S(O)₂N(アリール)₂、-S(O)N(アリール)₂、-S(O)₂N(ヘテロアリール)₂、-S(O)N(ヘテロアリール)₂、-S(O)₂N(アルキルアリール)₂、-S(O)N(アルキルアリール)₂、-S(O)₂N(アルキルヘテロアリール)₂、-S(O)N(アルキルヘテロアリール)₂、-N(H)C(O)N(H)アリール、-N(H)C(O)N(H)ヘテロアリール、-N(H)C(O)N(H)アルキルアリール、-N(H)C(O)N(H)アルキルヘテロアリール、-N(H)C(O)N(アリール)₂、-N(H)C(O)N(ヘテロアリール)₂、-N(H)C(O)N(アルキルアリール)₂または-N(H)C(O)N(アルキルヘテロアリール)₂であり；そして

各R^{2 1}は、独立して、-アリール、-ヘテロアリール、-シクロアルキル、またはヘテロ環式であり、ここで、任意の炭素原子に結合する水素原子は、必要に応じて、R⁴によって置換され、そして任意の窒素原子に結合する水素原子は、必要に応じてR²によって置換されている、化合物。

【請求項2】

以下の式(I)により表わされる化合物であって：

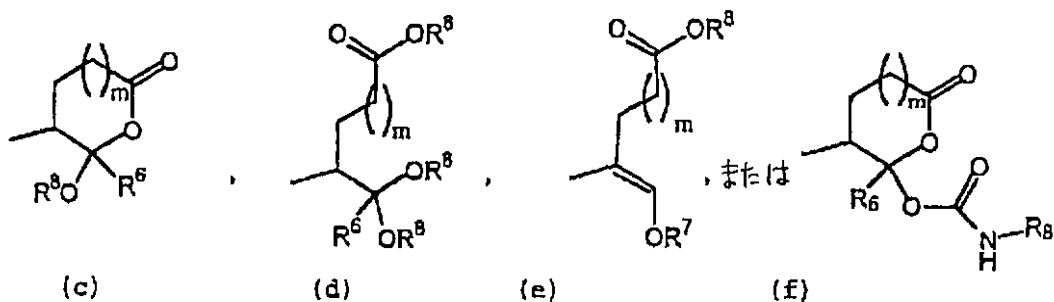
【化5】



ここで、

Yは、以下であり：

【化6】



mは、0または1であり；

Wは、-CH₂-または-C(O)-であり；

Xは、 $-\text{C}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)-$ 、または
【化7】



であり；

Zは、 $-\text{CH}_2-$ であり；

各 R^1 は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}$ であり；

R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2-\text{アルケニル}-\text{R}^8$ 、または $-\text{CH}_2-\text{アルキニル}-\text{R}^8$ であり；

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、または天然アミノ酸の側鎖であり；

各 R^4 は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{Oアルキル}$ であり；

R^6 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{H})\text{N}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{R}^{13}$ または $-\text{R}^{14}$ であり；

R^7 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルケニル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキニル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキルヘテロアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ヘテロ環式}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{アルキルヘテロ環式}$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環式}$ 、 $-\text{アルキルシクロアルキル}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロ環式}$ であり；

R^9 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキルヘテロアリール}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリール}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ または $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{15})_2$ であり；

R^{10} は、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ であり；

各 R^{11} は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ であり；

R^{13} は、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ であり；

R^{14} は、以下であり：

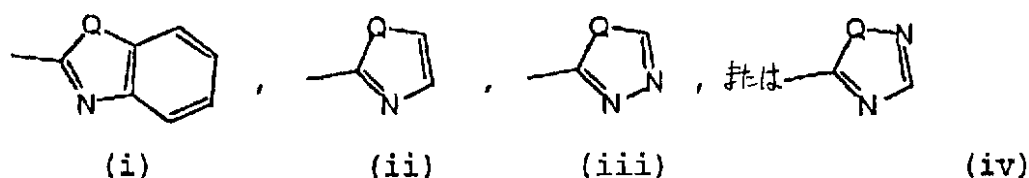
10

20

30

40

【化 8】



ここで、Qは、 $-O-$ または $-S-$ であり、(i)の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ で置換されており、そして(ii)、(iii)、および(iv)の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ 、 $-R^{18}$ または $-アルキル-R^{18}$ で置換されており；

各 R^{15} は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-アルキル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-Oアルキル$ 、 $-Oアリール$ 、 $-Oヘテロアリール$ 、 $-Oアルキルアリール$ または $-Oアルキルヘテロアリール$ であり；

各 R^{17} は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(H)C(O)H$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-パーフルオロアルキル$ 、 $-Oアルキル$ 、 $-N(H)アルキル$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-CO_2アルキル$ 、 $-C(O)N(H)アルキル$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-N(H)C(O)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(H)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(H)アルキル$ 、 $-S(O)N(H)アルキル$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)N(アルキル)_2$ 、 $-Sアルキル$ 、 $-S(O)_2アルキル$ 、 $-S(O)アルキル$ または $-C(O)アルキル$ であり；

各 R^{18} は、独立して、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-Oアリール$ 、 $-Oヘテロアリール$ 、 $-Oアルキルアリール$ 、 $-Oアルキルヘテロアリール$ 、 $-N(H)アリール$ 、 $-N(アリール)_2$ 、 $-N(H)ヘテロアリール$ 、 $-N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-N(H)アルキルアリール$ 、 $-N(アルキルアリール)_2$ 、 $-N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-Sアリール$ 、 $-Sヘテロアリール$ 、 $-Sアルキルアリール$ 、 $-Sアルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)アリール$ 、 $-C(O)ヘテロアリール$ 、 $-C(O)アルキルアリール$ 、 $-C(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-CO_2アリール$ 、 $-CO_2ヘテロアリール$ 、 $-CO_2アルキルアリール$ 、 $-CO_2アルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)N(H)アリール$ 、 $-C(O)N(アリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)ヘテロアリール$ 、 $-C(O)N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)アルキルアリール$ 、 $-C(O)N(アルキルアリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)_2アリール$ 、 $-S(O)アリール$ 、 $-S(O)_2ヘテロアリール$ 、 $-S(O)ヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2アルキルアリール$ 、 $-S(O)アルキルアリール$ 、 $-S(O)_2アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2N(H)アリール$ 、 $-S(O)N(H)アリール$ 、 $-S(O)_2NHヘテロアリール$ 、 $-S(O)NHヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2N(H)アルキルアリール$ 、 $-S(O)N(H)アルキルアリール$ 、 $-S(O)_2N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2N(アリール)_2$ 、 $-S(O)N(アリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキルアリール)_2$ 、 $-S(O)N(アルキルアリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(H)アリール$ 、 $-N(H)C(O)N(H)ヘテロアリール$ 、 $-N(H)C(O)N(H)アル$

10

20

30

40

50

キルアリール、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アリール})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{ヘテロアリール})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキルアリール})_2$ または $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキルヘテロアリール})_2$ であり；そして

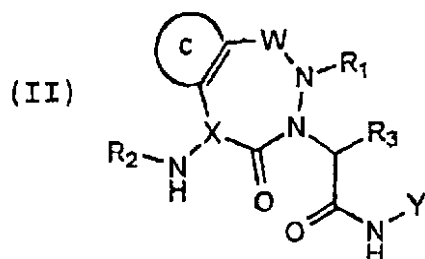
各 $\text{R}^{2,1}$ は、独立して、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、または ヘテロ環式 であり、ここで、任意の炭素原子に結合する水素原子は、必要に応じて、 R^4 によって置換され、そして任意の窒素原子に結合する水素原子は、必要に応じて R^2 によって置換されている、化合物。

【請求項 3】

10

以下の式 (II) により表わされる化合物であって：

【化 9】



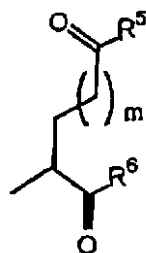
20

ここで、

Y は、以下であり：

【化 10】

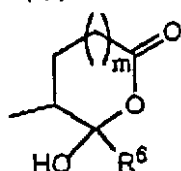
(a)



30

、または

(c)



40

C は、アリール環 であり、ここで、該 C 環に結合している任意の水素原子は、必要に応じて、 $-\text{R}^4$ で置換されており；

m は、0 または 1 であり；

W は、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

X は、 $-\text{C}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)-$ 、または

【化 1 1】



であり；

各 R^1 は、独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-R^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-R^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-R^{21}$ 、 $-\text{アルキニル}-R^{21}$ 、 $-\text{アルキル}$ であり；

R^2 は、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)C(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(H)R^8$ 、 $-S(O)_2N(H)-R^8$ 、 $-S(O)N(H)-R^8$ 、 $-C(O)C(O)N(H)R^8$ 、 $-C(O)CH=CHR^8$ 、 $-C(O)CH_2OR^8$ 、 $-C(O)CH_2N(H)R^8$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-S(O)N(R^8)_2$ 、 $-C(O)C(O)N(R^8)_2$ 、 $-C(O)CH_2N(R^8)_2$ 、 $-CH_2-R^8$ 、 $-CH_2-\text{アルケニル}-R^8$ 、または $-CH_2-\text{アルキニル}-R^8$ であり；

R^3 は、 $-H$ 、 $-R^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-R^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-R^{21}$ 、 $-\text{アルキニル}-R^{21}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、または天然アミノ酸の側鎖であり；

各 R^4 は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(H)C(O)H$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)N(H)\text{アルキル}$ 、 $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ 、 $-N(H)C(O)\text{アルキル}$ 、 $-N(H)C(O)N(H)\text{アルキル}$ 、 $-N(H)C(O)N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S-\text{アルキル}$ 、 $-S(O)_2\text{アルキル}$ 、 $-S(O)\text{アルキル}$ 、 $-C(O)\text{アルキル}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(H)\text{アルキル}$ 、 $-CH_2N(\text{アルキル})_2$ 、または $-N(H)C(O)O\text{アルキル}$ であり；

R^5 は、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-N(H)OH$ 、または $-N(H)SO_2R^8$ であり；

R^6 は、 $-H$ 、 $-CH_2OR^9$ 、 $-CH_2SR^{10}$ 、 $-CH_2N(H)R^9$ 、 $-CH_2N(R^9)R^{11}$ 、 $-C(H)N_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-R^{13}$ または $-R^{14}$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環式}$ 、 $-\text{アルキルシクロアルキル}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロ環式}$ であり；

R^9 は、 $-H$ 、 $-C(O)\text{アリール}$ 、 $-C(O)\text{ヘテロアリール}$ 、 $-C(O)\text{アルキルアリール}$ 、 $-C(O)\text{アルキルヘテロアリール}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリール}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ または $-P(O)(R^{15})_2$ であり；

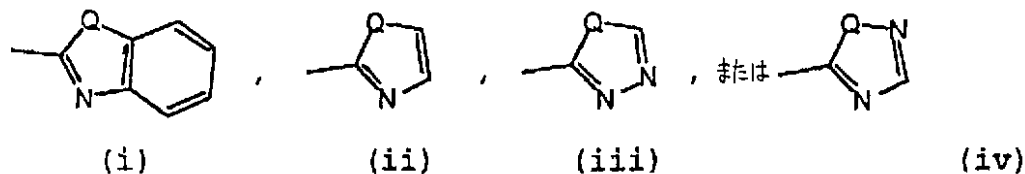
R^{10} は、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ であり；

各 R^{11} は、独立して、 $-H$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ であり；

R^{13} は、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ であり；

R^{14} は、以下であり；

【化 1 2】



10

ここで、Qは、 $-O-$ または $-S-$ であり、(i)の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ で置換されており、そして(ii)、(iii)、および(iv)の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ 、 $-R^{18}$ または $-アルキル-R^{18}$ で置換されており；

各 R^{15} は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-アルキル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-Oアルキル$ 、 $-Oアリール$ 、 $-Oヘテロアリール$ 、 $-Oアルキルアリール$ または $-Oアルキルヘテロアリール$ であり；

20

各 R^{17} は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(H)C(O)H$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-パーフルオロアルキル$ 、 $-Oアルキル$ 、 $-N(H)アルキル$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-CO_2アルキル$ 、 $-C(O)N(H)アルキル$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-N(H)C(O)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(H)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(H)アルキル$ 、 $-S(O)N(H)アルキル$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)N(アルキル)_2$ 、 $-Sアルキル$ 、 $-S(O)_2アルキル$ 、 $-S(O)アルキル$ または $-C(O)アルキル$ であり；

各 R^{18} は、独立して、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-Oアリール$ 、 $-Oヘテロアリール$ 、 $-Oアルキルアリール$ 、 $-Oアルキルヘテロアリール$ 、 $-N(H)アリール$ 、 $-N(アリール)_2$ 、 $-N(H)ヘテロアリール$ 、 $-N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-N(H)アルキルアリール$ 、 $-N(アルキルアリール)_2$ 、 $-N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-Sアリール$ 、 $-Sヘテロアリール$ 、 $-Sアルキルアリール$ 、 $-Sアルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)アリール$ 、 $-C(O)ヘテロアリール$ 、 $-C(O)アルキルアリール$ 、 $-C(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-CO_2アリール$ 、 $-CO_2ヘテロアリール$ 、 $-CO_2アルキルアリール$ 、 $-CO_2アルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)N(H)アリール$ 、 $-C(O)N(アリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)ヘテロアリール$ 、 $-C(O)N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)アルキルアリール$ 、 $-C(O)N(アルキルアリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)_2アリール$ 、 $-S(O)アリール$ 、 $-S(O)_2ヘテロアリール$ 、 $-S(O)ヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2アルキルアリール$ 、 $-S(O)アルキルアリール$ 、 $-S(O)_2アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2N(H)アリール$ 、 $-S(O)N(H)アリール$ 、 $-S(O)_2NHヘテロアリール$ 、 $-S(O)NHヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2N(H)アルキルアリール$ 、 $-S(O)N(H)アルキルアリール$ 、 $-S(O)_2N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)N(H)アルキルヘテロアリール$ 、 $-S(O)_2N(アリール)_2$ 、 $-S(O)N(アリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキルアリール)$

30

40

50

ール)₂、-S(O)N(アルキルアリール)₂、-S(O)₂N(アルキルヘテロアリール)₂、-S(O)N(アルキルヘテロアリール)₂、-N(H)C(O)N(H)アリール、-N(H)C(O)N(H)ヘテロアリール、-N(H)C(O)N(H)アルキルアリール、-N(H)C(O)N(H)アルキルヘテロアリール、-N(H)C(O)N(アリール)₂、-N(H)C(O)N(ヘテロアリール)₂、-N(H)C(O)N(アルキルアリール)₂または-N(H)C(O)N(アルキルヘテロアリール)₂であり；そして

各R^{2 1}は、独立して、-アリール、-ヘテロアリール、-シクロアルキル、またはヘテロ環式であり、ここで、任意の炭素原子に結合する水素原子は、必要に応じて、R⁴によって置換され、そして任意の窒素原子に結合する水素原子は、必要に応じてR²によって置換されている、

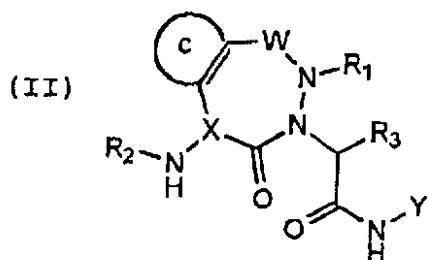
10

化合物。

【請求項4】

以下の式(II)により表わされる化合物であって：

【化13】

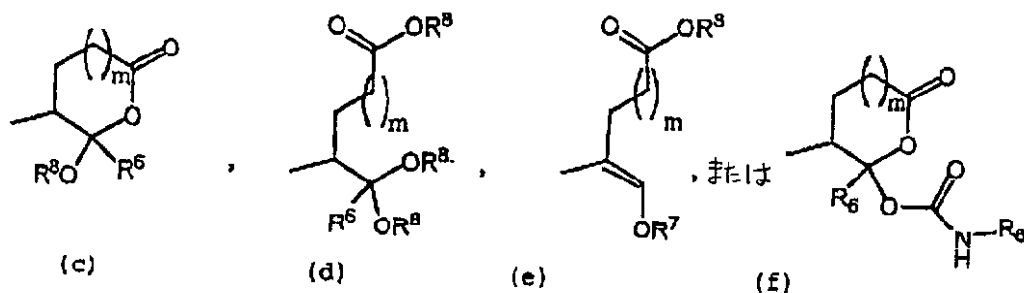


20

ここで、

Yは、以下であり：

【化14】



30

Cは、アリール環であり、ここで、該C環に結合している任意の水素原子は、必要に応じて、-R⁴で置換されており；

40

mは、0または1であり；

Wは、-CH₂-または-C(O)-であり；

Xは、-C(H)-、-C(R⁸)-、または

【化15】



50

であり；

各 R^1 は、独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-R^{21}$ 、 $-アルキル-R^{21}$ 、 $-アルケニル-R^{21}$ 、 $-アルキニル-R^{21}$ 、 $-アルキル$ であり；

R^2 は、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)C(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(H)R^8$ 、 $-S(O)_2N(H)-R^8$ 、 $-S(O)N(H)-R^8$ 、 $-C(O)C(O)N(H)R^8$ 、 $-C(O)CH=CHR^8$ 、 $-C(O)CH_2OR^8$ 、 $-C(O)CH_2N(H)R^8$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-S(O)N(R^8)_2$ 、 $-C(O)C(O)N(R^8)_2$ 、 $-C(O)CH_2N(R^8)_2$ 、 $-CH_2-R^8$ 、 $-CH_2-アルケニル-R^8$ 、または $-CH_2-アルキニル-R^8$ であり；

R^3 は、 $-H$ 、 $-R^{21}$ 、 $-アルキル-R^{21}$ 、 $-アルケニル-R^{21}$ 、 $-アルキニル-R^{21}$ 、 $-アルキル$ 、または天然アミノ酸の側鎖であり；

各 R^4 は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(H)C(O)H$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-パーフルオロアルキル$ 、 $-O-アルキル$ 、 $-N(H)アルキル$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(H)アルキル$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-N(H)C(O)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(H)アルキル$ 、 $-N(H)C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-S-アルキル$ 、 $-S(O)_2アルキル$ 、 $-S(O)アルキル$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(H)アルキル$ 、 $-CH_2N(アルキル)_2$ 、または $-N(H)C(O)Oアルキル$ であり；

R^6 は、 $-H$ 、 $-CH_2OR^9$ 、 $-CH_2SR^{10}$ 、 $-CH_2N(H)R^9$ 、 $-CH_2N(R^9)R^{11}$ 、 $-C(H)N_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-R^{13}$ または $-R^{14}$ である；

R^7 は、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)シクロアルキル$ 、 $-C(O)アルケニル$ 、 $-C(O)アルキニル$ 、 $-C(O)アルキルアリール$ 、 $-C(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-C(O)ヘテロ環式$ 、または $-C(O)アルキルヘテロ環式$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロ環式$ 、 $-アルキルシクロアルキル$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ または $-アルキルヘテロ環式$ であり；

R^9 は、 $-H$ 、 $-C(O)アリール$ 、 $-C(O)ヘテロアリール$ 、 $-C(O)アルキルアリール$ 、 $-C(O)アルキルヘテロアリール$ 、 $-アルキルアリール$ 、 $-アルキルヘテロアリール$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ または $-P(O)(R^{15})_2$ であり；

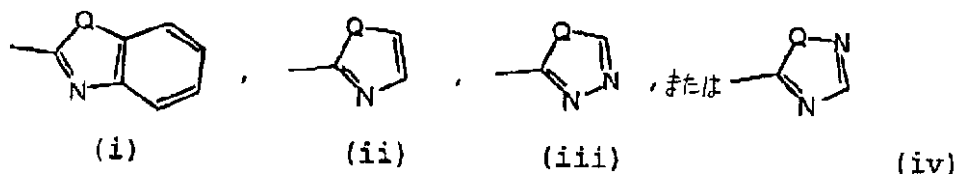
R^{10} は、 $-アルキルアリール$ または $-アルキルヘテロアリール$ であり；

各 R^{11} は、独立して、 $-H$ 、 $-アルキル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アルキルアリール$ または $-アルキルヘテロアリール$ であり；

R^{13} は、 $-アルキルアリール$ または $-アルキルヘテロアリール$ であり；

R^{14} は、以下であり：

【化16】



ここで、 Q は、 $-O-$ または $-S-$ であり、(i) の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ で置換されており、そして (ii)、(iii)、および (iv) の任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^{17}$ 、 $-R^{18}$ または $-アルキル-R^{18}$ で置換されてお

10

20

30

40

50

り；

各 R^{15} は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、 $-O$ アルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ アルキルアリールまたは $-O$ アルキルヘテロアリールであり；

各 R^{17} は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(H)C(O)H$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、アルキル、シクロアルキル、パーフルオロアルキル、 $-O$ アルキル、 $-N(H)$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-C(O)N(H)$ アルキル、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-N(H)C(O)$ アルキル、 $-N(H)C(O)N(H)$ アルキル、 $-N(H)C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(H)$ アルキル、 $-S(O)N(H)$ アルキル、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)N(アルキル)_2$ 、 $-S$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキル、 $-S(O)$ アルキルまたは $-C(O)$ アルキルであり；

各 R^{18} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ アルキルアリール、 $-O$ アルキルヘテロアリール、 $-N(H)$ アリール、 $-N(アリール)_2$ 、 $-N(H)$ ヘテロアリール、 $-N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-N(H)$ アルキルアリール、 $-N(アルキルアリール)_2$ 、 $-N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ アルキルアリール、 $-S$ アルキルヘテロアリール、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロアリール、 $-C(O)$ アルキルアリール、 $-C(O)$ アルキルヘテロアリール、 $-CO_2$ アリール、 $-CO_2$ ヘテロアリール、 $-CO_2$ アルキルアリール、 $-CO_2$ アルキルヘテロアリール、 $-C(O)N(H)$ アリール、 $-C(O)N(アリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)$ ヘテロアリール、 $-C(O)N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)$ アルキルアリール、 $-C(O)N(アルキルアリール)_2$ 、 $-C(O)N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-C(O)N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)_2$ アリール、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)_2$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ アルキルアリール、 $-S(O)$ アルキルアリール、 $-S(O)_2$ アルキルヘテロアリール、 $-S(O)$ アルキルヘテロアリール、 $-S(O)_2N(H)$ アリール、 $-S(O)N(H)$ アリール、 $-S(O)_2NH$ ヘテロアリール、 $-S(O)NH$ ヘテロアリール、 $-S(O)_2N(H)$ アルキルアリール、 $-S(O)N(H)$ アルキルアリール、 $-S(O)_2N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-S(O)N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-S(O)_2N(アリール)_2$ 、 $-S(O)N(アリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキルアリール)_2$ 、 $-S(O)N(アルキルアリール)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-S(O)N(アルキルヘテロアリール)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(H)$ アリール、 $-N(H)C(O)N(H)$ ヘテロアリール、 $-N(H)C(O)N(H)$ アルキルアリール、 $-N(H)C(O)N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-N(H)C(O)N(アリール)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(ヘテロアリール)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(アルキルアリール)_2$ または $-N(H)C(O)N(アルキルヘテロアリール)_2$ であり；そして

各 R^{21} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロ環式であり、ここで、任意の炭素原子に結合する水素原子は、必要に応じて、 R^4 によって置換され、そして任意の窒素原子に結合する水素原子は、必要に応じて R^2 によって置換されている、化合物。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで R^1 がアリール、ヘテロアリール、アルキル、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールである、化合物。

10

20

30

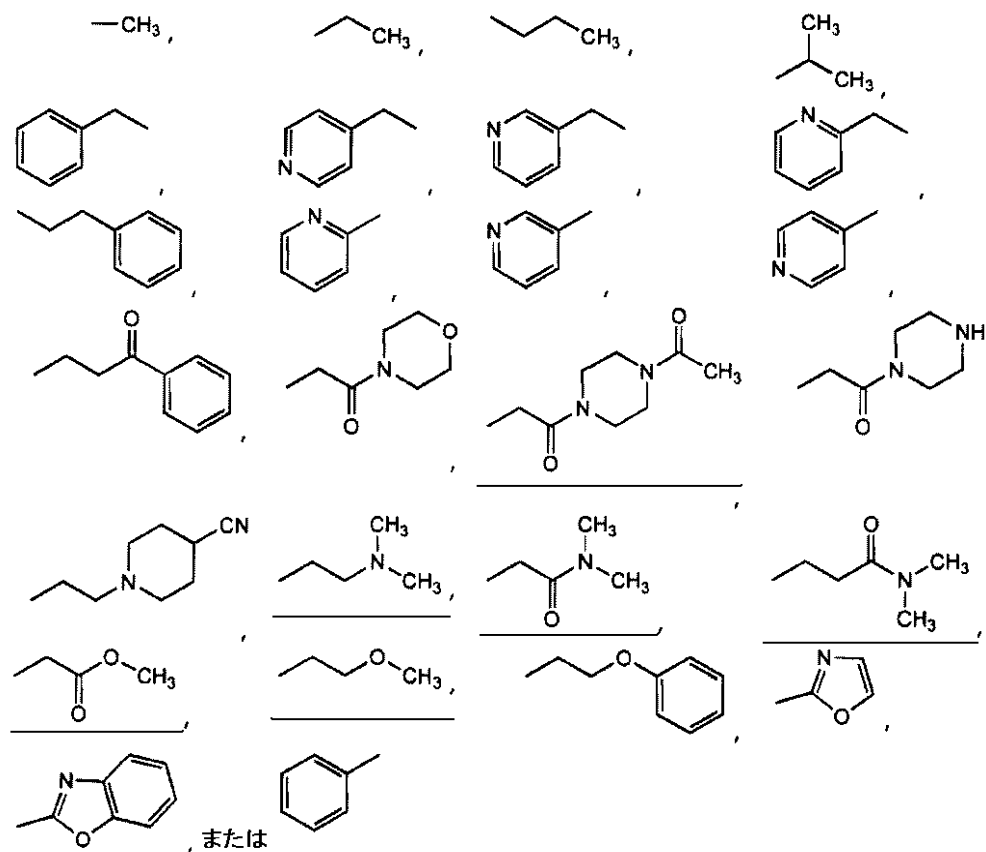
40

50

【請求項6】

請求項 5 に記載の化合物であって、ここで R¹ が：

【化 1 7】



である、化合物。

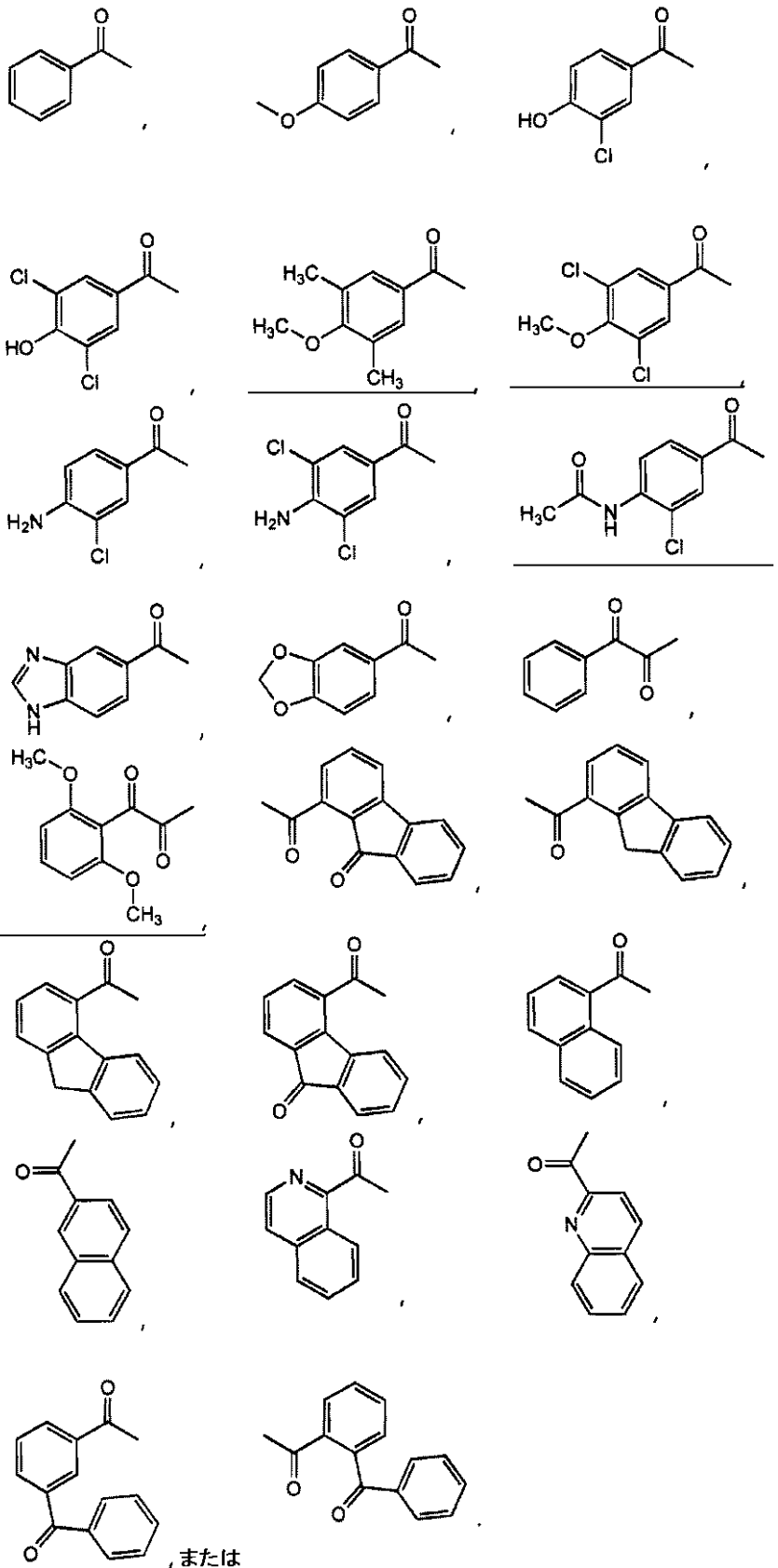
【請求項 7】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、ここで R^2 が：

10

20

【化 18】



である、化合物。

【請求項 8】

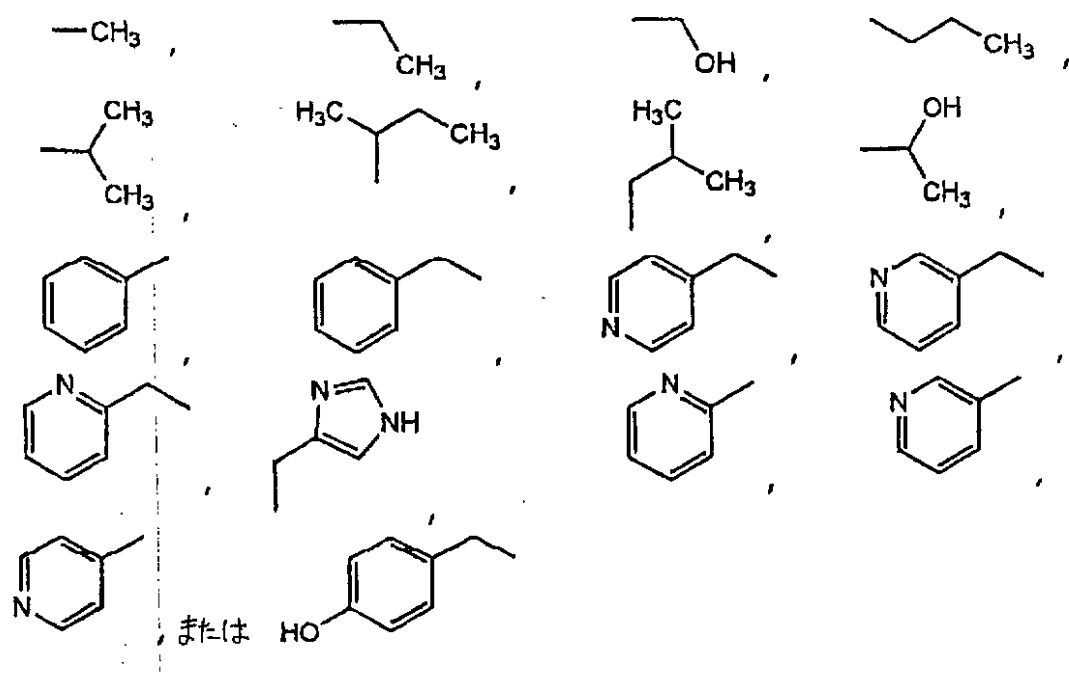
請求項 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、ここで R^3 が天然アミノ酸の側鎖、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アルキルアリール、またはアルキルヘテロア

リールである、化合物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物であって、ここで、 R^3 が：

【化 1 9】



である、化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、ここで R⁶ が -H である、化合物。

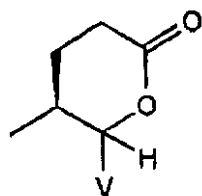
【請求項 1 1】

請求項 2 または 4 に記載の化合物であって、ここで R⁸ が、一アルキル、一アルキルシクロアルキル、一アリール、一アルキルアリール、または一アルキルヘテロ環式である、化合物。

【請求項 1 2】

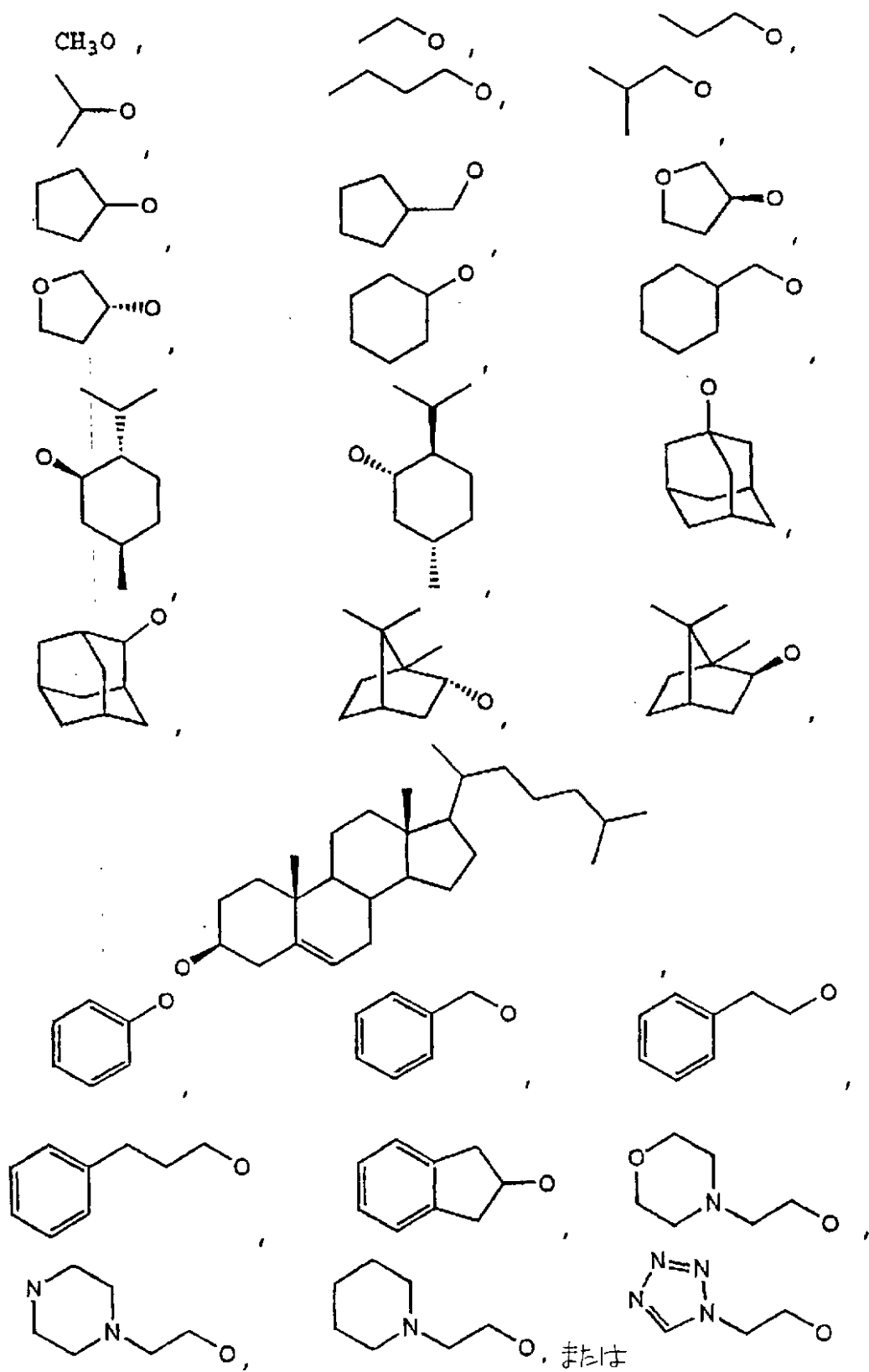
請求項 11 に記載の化合物であって、ここで Y が：

【化 2 0】



であり、そして V が：

【化 2 1】



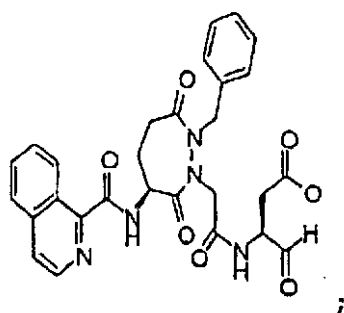
である、化合物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物であって、以下：

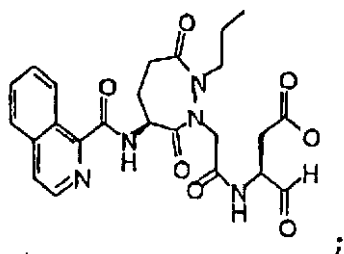
【化 2 2】

11a

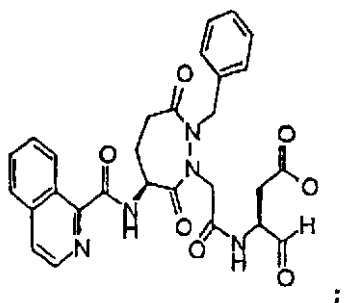


10

11b

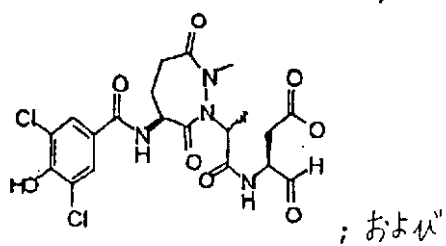


11c



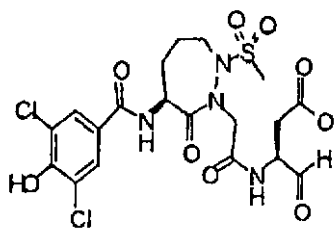
20

20



30

27



40

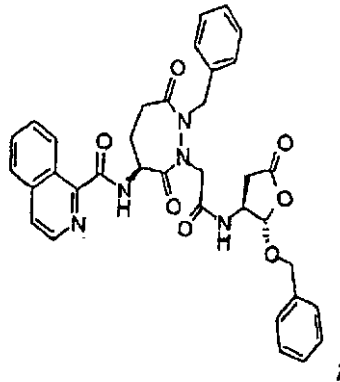
からなる群からより選択される、化合物。

【請求項 1 4】

請求項 2 に記載の化合物であって、以下：

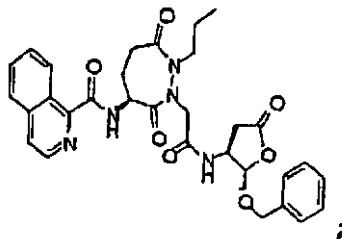
【化 2 3】

10a



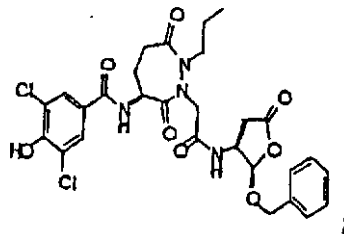
10

10b

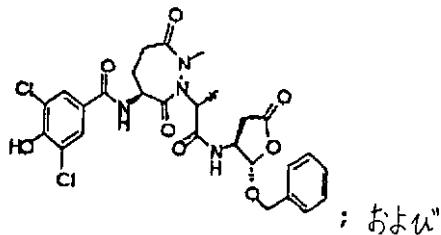


20

10d

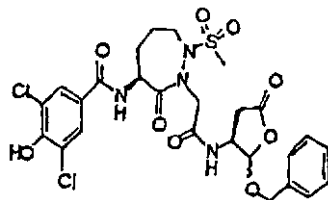


19



30

26b



40

からなる群からより選択される、化合物。

【請求項 1 5】

薬学的組成物であって、a) 請求項 1～14 のいずれか 1 つに記載される化合物；および b) 薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

【請求項 1 6】

疾患を処置または予防するための組成物であって、該疾患は患者における、以下の疾患：

I L - 1 媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害

50

、増殖性障害、感染性疾患、変性疾患、壊死性疾患、過剰な食用アルコール摂取疾患、ウイルス媒介疾患、炎症性腹膜炎、変形性関節症、膵炎、喘息、成人性呼吸窮迫症候群、糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、硬皮症、慢性甲状腺炎、グレーブズ病、自己免疫性胃炎、インスリン依存性糖尿病（Ⅰ型）、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症筋無力症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、対宿主性移植片病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、細菌性赤痢、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳性虚血、心筋虚血、棘筋萎縮症、多発性硬化症、AIDS関連脳炎、HIV関連脳炎、脱毛症、発作による神経学的損傷、潰瘍性大腸炎、外傷性脳損傷、臓器移植拒絶、B型肝炎、C型肝炎、G型肝炎、黄熱病、デング熱または日本脳炎、

10

から選択される疾患であって、該組成物は、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を含むか、または請求項15に記載の薬学的組成物である、組成物。

【請求項17】

請求項16に記載の組成物であって、ここで、前記疾患が、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腹膜炎、敗血症性ショック、膵炎、外傷性脳損傷、臓器移植拒絶、変形性関節症、喘息、乾癬、またはアルツハイマー病である、組成物。

【請求項18】

患者におけるICE-媒介性機能を阻害するための組成物であって、該組成物は、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を含むか、または請求項15に記載の薬学的組成物である、組成物。

20

【請求項19】

患者におけるIGIFまたはIFN- γ の産生を低減するための組成物であって、該組成物は、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を含むか、または請求項15に記載の薬学的組成物である、組成物。

【請求項20】

患者における疾患を処置または予防するための医薬の製造の際の、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、または請求項15に記載の薬学的組成物の使用であって、ここで該疾患は、以下の疾患：

30

IL-1媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、増殖性障害、感染性疾患、変性疾患、壊死性疾患、過剰な食用アルコール摂取疾患、ウイルス媒介疾患、炎症性腹膜炎、変形性関節症、膵炎、喘息、成人性呼吸窮迫症候群、糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、硬皮症、慢性甲状腺炎、グレーブズ病、自己免疫性胃炎、インスリン依存性糖尿病（Ⅰ型）、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症筋無力症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、対宿主性移植片病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、細菌性赤痢、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳性虚血、心筋虚血、棘筋萎縮症、多発性硬化症、AIDS関連脳炎、HIV関連脳炎、脱毛症、発作による神経学的損傷、潰瘍性大腸炎、外傷性脳損傷、臓器移植拒絶、B型肝炎、C型肝炎、G型肝炎、黄熱病、デング熱または日本脳炎、

40

から選択される疾患である、使用。

【請求項21】

請求項20に記載の使用であって、ここで、前記疾患が、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腹膜炎、敗血症性ショック、膵炎、外傷性脳損傷、臓器移植拒絶、変形性関節症、喘息、乾癬、またはアルツハイマー病である、使用。

【請求項22】

患者におけるICE-媒介性機能を阻害する医薬を製造する際の、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、または請求項15に記載の薬学的組成物の使用。

50

【請求項 23】

患者における I G I F または I F N- γ の産生を低減するための医薬を製造する際の、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 15 に記載の薬学的組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、カスパーゼインヒビター、特にインターロイキン-1 β 変換酵素(「ICE」)のインヒビターである新規なクラスの化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含有する薬学的組成物に関する。本発明の化合物および薬学的組成物は、カスパーゼ活性を阻害するのに特に十分適合し、そして結果として、インターロイキン-1(「IL-1」)、アポトーシス、インターフェロン- γ 誘導因子(I G I F)、またはインターフェロン- γ (「IFN- γ 」)が媒介する疾患(炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、増殖性障害、感染性疾患、および変性疾患を含む)に対する薬剤として有利に利用され得る。本発明はまた、本発明の化合物および組成物を用いて、カスパーゼ活性を阻害する方法、および I G I F 産生および I F N- γ 産生を減少させる方法、ならびにインターロイキン-1、アポトーシスおよびインターフェロン- γ が媒介する疾患を処置する方法に関する。本発明はまた、本発明の化合物を調製する方法に関する。

【0002】

(発明の背景)

インターロイキン-1(「IL-1」)は、線維芽細胞の分化および増殖、滑膜細胞および軟骨細胞によるプロスタグランジン、コラゲナーゼおよびホスホリパーゼの産生、好塩基球および好酸球の脱顆粒ならびに好中球の活性化を刺激する主要な前炎症性(proinflammatory)および免疫調節タンパク質である。Oppenheim, J. H. ら、Immunology Today, 7, 45～56頁(1986)。このように、これは、慢性および急性の炎症性疾患ならびに自己免疫性疾患の病因に関与する。例えば、慢性関節リウマチにおいて、IL-1は、炎症性症候のメディエーターおよび侵された関節における軟骨プロテオグリカンの破壊のメディエーターの両方である。Wood, D. D. ら、Arthritis Rheum., 26, 975頁(1983); Pettipher, E. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, 295頁(1986); Arend, W. P. および Dayer, J. M., Arthritis Rheum., 38, 151頁(1995)。IL-1はまた、非常に強力な骨再吸収物質である。Jandiski, J. J., J. Oral Path., 17, 145頁(1988); Dewhirst, F. E. ら、J. Immunol., 8, 2562頁(1985)。これは、変形性関節症および多発性骨髄腫のような破壊性骨疾患において「破骨細胞活性化因子」とも呼ばれる。Bataille, R. ら、Int. J. Clin. Lab. Res., 21(4), 283頁(1992)。急性骨髄性白血病および多発性骨髄腫のような、特定の増殖性障害において、IL-1は、腫瘍細胞の増殖および接着を促進し得る。Bani, M. R., J. Natl. Cancer Inst., 83, 123頁(1991); Vidal-Vanaclocha, F., Cancer Res., 54, 2667頁(1994)。これらの障害において、IL-1はまた、他のサイトカイン(例えば、腫瘍発生を調節し得るIL-6)の産生を刺激する(Tartour ら、Cancer Res., 54, 6243頁(1994))。炎症応答の一部としてIL-1は末梢血液単球により主に産生され、そして2つの異なるアゴニスト形態(IL-1 α およびIL-1 β)で存在する。Mosely, B. S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 4572-4576頁(1987); Lonnemann, G. ら、Eur. J. Immunol., 19, 1531-1536頁(1989)。

【0003】

IL-1 β は、生物学的に不活性な前駆体である p I L-1 β として合成される。p I L

10

20

30

40

50

ー1 β は、従来のリーダー配列を欠き、そしてシグナルペプチダーゼによりプロセシングされない。March, C. J.、Nature, 315, 641-647頁(1985)。その代わり、pIL-1 β は、Asp-116とAla-117との間でインターロイキン-1 β 変換酵素(「ICE」)により切断され、ヒト血清および滑液中に見出される生物学的に活性なC末端フラグメントを産生する。Sleath, P. R. ら、J. Biol. Chem., 265, 14526-14528頁(1992); Howard, A. D. ら、J. Immunol., 147, 2964-2969頁(1991)。ICEは、主に単球に局在するシステインプロテアーゼである。これは、前駆体IL-1 β を成熟形態に変換する。Black, R. A. ら、FEBS Lett., 247, 386-390頁(1989); Kostura, M. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 86, 5227-5231頁(1989)。ICEによるプロセシングはまた、細胞膜を通しての成熟IL-1 β の輸送に必要である。

【0004】

ICEは、カスパーゼと呼ばれる相同な酵素のファミリーのメンバーである。これらのホモログは、酵素の活性部位の領域において配列類似性を有する。そのようなホモログ(カスパーゼ)には、TX(またはICE_{rel-11}もしくはICH-z)(Faucheu ら、EMBO J., 14, 1914頁(1995); Kamens J. ら、J. Biol. Chem., 270, 15250頁(1995); Nicholson ら、J. Biol. Chem., 270, 15870(1995))、TY(またはICE_{rel-111})(Nicholson ら、J. Biol. Chem., 270, 15870頁(1995))、ICH-1(またはNedd-2)(Wang, L. ら、Cell, 78, 739頁(1994))、MCH-2、(Fernandes-Alnemri, T. ら、Cancer Res., 55, 2737頁(1995))、CPP32(またはYAMAもしくはアポパイン)(Fernandes-Alnemri, T. ら、J. Biol. Chem., 269, 30761頁(1994); Nicholson, D. W. ら、Nature, 376, 37頁(1995))、ならびにCMH-1(またはMCH-3)(Lipke ら、J. Biol. Chem., (1996); Fernandes-Alnemri, T. ら、Cancer Res., (1995))が含まれる。

【0005】

これらの各ICEホモログ、およびICE自体は、トランスフェクトされた細胞株において過剰発現される場合、アポトーシスを誘導し得る。ペプチジルICEインヒビターTyrr-Val-Ala-Asp-クロロメチルケトンを用いた、1つ以上のこれらのホモログの阻害は、始原細胞または細胞株においてアポトーシスの阻害を生じる。Lazebnik ら、Nature, 371, 346頁(1994)。

【0006】

カスパーゼはまた、プログラムされた細胞死またはアポトーシスの調節に関与するようである。Yuan, J ら、Cell, 75, 641-652頁(1993); Miura, M ら、Cell, 75, 653-660頁(1993); Nett-Fiordalisi, M. A. ら、J. Cell Biochem., 17B, 117頁(1993)。特に、ICEまたはICEホモログは、アルツハイマー病およびパーキンソン病のような神経変性疾患におけるアポトーシスの調節に関連していると考えられる。Marx, J. およびBaringa, M.、Science, 259, 760-762頁(1993); Gagliardini, V. ら、Science, 263, 826-828頁(1994)。アポトーシスの阻害のための治療的適用は、アルツハイマー病、パーキンソン病、発作、心筋梗塞、脊髄萎縮および加齢の治療を含み得る。

【0007】

ICEは、特定の組織型においてアポトーシス(プログラムされた細胞死)を媒介することが実証されている。Steller, H.、Science, 267, 1445頁(1995); Whyte, M. およびEvan, G.、Nature, 376, 17頁(1995); Martin, S. J. およびGreen, D. R.、Cell, 82, 34

10

20

30

40

50

9頁(1995); Alnemri, E. S. ら、J. Biol. Chem., 270, 4312頁(1995); Yuan, J. Curr. Opin. Cell Biol., 7, 211頁(1995)。ICE遺伝子を破壊されたトランスジェニックマウスは、Fas媒介アポトーシスにおいて欠陥がある(Kuida, K. ら、Science, 267, 2000(1995))。ICEのこの活性は、プロIL-1 β についてのプロセシング酵素としてのその役割と区別される。特定の組織型において、ICEの阻害は成熟IL-1 β の分泌に影響を与えないかもしれないが、アポトーシスを阻害し得ると考えられ得る。

【0008】

酵素的に活性なICEは、2つのサブユニットp20およびp10(それぞれ、分子量20kDaおよび10kDa)からなるヘテロダイマーとして以前に記載されている。これらのサブユニットは、自己触媒性である活性化機構を介してp30形態を経由し、45kDaのプロ酵素(p45)に由来する。Thornberry, N. A. ら、Nature, 356, 768-774頁(1992)。ICEプロ酵素は以下のいくつかの機能的ドメインに分けられている: プロドメイン(p14)、p22/20サブユニット、ポリペプチドリンカーおよびp10サブユニット。Thornberry ら、前出; Casanora, Genomics, 20, 474-481頁(1994)。

【0009】

全長p45はそのcDNAおよびアミノ酸配列により特徴付けられている。PCT特許出願第WO 91/15577号および同第WO 94/00154号。p20およびp10のcDNAおよびアミノ酸配列もまた、公知である。Thornberry ら、前出。マウスおよびラットICEもまた、配列決定され、そしてクローン化されている。これらは、ヒトICEに対して高いアミノ酸および核酸配列相同性を有する。Miller, D. K. ら、Ann. N. Y. Acad. Sci., 696, 133-148頁(1993); Molineaux, S. M. ら、Proc. Nat. Acad. Sci., 90, 1809-1813頁(1993)。ICEの3次元構造は、X線結晶学による原子分析で決定されている。Wilson, K. P. ら、Nature, 370, 270-275頁(1994)。活性酵素は、2つのp20および2つのp10サブユニットの4量体として存在する。

【0010】

近年、ICEおよびICE/CED-3ファミリーの他のメンバーは、プロIGIFのIGIFへの変換、またはインビボでのIFN- γ の産生に関連づけられている。(PCT出願 PCT/US96/20843(12/20/96出願、出願公開番号WO 97/22619で6/26/97公開、これは本明細書中で参考として援用される)。IGIFは、前駆体タンパク質「プロIGIF」としてインビボで合成される。

【0011】

インターフェロン- γ 誘導因子(IGIF)は、インターフェロン- γ (IFN- γ)のT細胞産生を刺激する約18-kDaのポリペプチドである。IGIFは、インビボにて、活性化クッパー細胞およびマクロファージにより産生され、そしてエンドトキシン刺激時に、このような細胞の外に搬出される。従って、IGIF産生を減少する化合物は、このようなT細胞刺激のインヒビターとして有用であり、これは次々に、これらの細胞によるIFN- γ 産生レベルを低下させる。

【0012】

IFN- γ は、種々の免疫細胞に対する免疫調節効果を有するサイトカインである。特に、IFN- γ は、マクロファージ活性化およびTh1細胞選択に関与している(F. Bellardelli, APMIS, 103, 161頁(1995))。IFN- γ は、STATおよびIRF経路を介して遺伝子発現を調節することにより、一部、その効果を発揮する(C. Schindler, およびJ. E. Darnell, Ann. Rev. Biochem., 64, 621頁(1995); T. Taniguchi, J. Cancer Res. Clin. Oncol., 121, 516頁(1995))。

【0013】

I F N- γ またはその受容体欠損マウスは、免疫細胞機能に複数の欠陥があり、内毒素ショックに耐性である (S. Huang ら、Science, 259, 1742 頁 (1993) ; D. Dalton, ら、Science, 259, 1739 頁 (1993) ; B. D. Car. ら、J. Exp. Med., 179, 1437 頁 (1994))。I G I F は、I L-12 と共に、T 細胞による I F N- γ 産生の強力なインデューサーであると思われる (H. Okamura ら、Infection and Immunity, 63, 3966 頁 (1995) ; H. Okamura ら、Nature, 378, 88 頁 (1995) ; S. Ushio ら、J. Immunol., 156, 4274 頁 (1996))。

10

【0014】

I F N- γ は、様々な炎症性、感染性、および自己免疫性障害および疾患に関連した病状に寄与していることが示されている。従って、I F N- γ 産生を減少し得る化合物は、I F N- γ 関連症状の影響を改善するのに有用である。

【0015】

従って、プロ I G I F の I G I F への変換を調節し得る組成物および方法は、インビボでの I G I F および I F N- γ 産生を減少するのに有用であり、それゆえ、ヒトの障害および疾患に寄与するこれらのタンパク質の悪影響を改善するのに有用である。

【0016】

カスパーゼインヒビターは、炎症またはアポトーシスあるいはその両方の制御に有用なクラスの化合物を表す。I C E のペプチドおよびペプチジルインヒビターが記載されている。P C T 特許出願第 WO 91/15577 号 ; 同第 WO 93/05071 号 ; 同第 WO 93/09135 号 ; 同第 WO 93/14777 号および同第 WO 93/16710 号 ; および欧州特許出願第 0 547 699 号。このような I C E のペプチジルインヒビターは、炎症のマウスモデル (下を参照のこと) において成熟 I L-1 β の産生を遮断すること、およびインビトロにおいて白血病細胞の増殖を抑制することが観察されている (Estrov ら、Blood 84, 380a (1994))。しかしながら、それらのペプチド的性質のために、このようなインヒビターは、典型的には、所望でない薬理学的特性 (例えば、乏しい細胞侵入および細胞活性、乏しい経口吸収、乏しい安定性および急速な代謝) により、特徴づけられる。Plattner, J. J. および D. W. Norbeck、Drug Discovery Technologies, C. R. Clark, および W. H. Moos, 編 (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990), 92-126 頁。これは、有効な薬剤への発展を妨害している。

20

30

【0017】

非ペプチジル化合物もまた、インビトロで I C E を阻害することが報告されている。P C T 特許出願第 WO 95/26958 号 ; 米国特許第 5, 552, 400 号 ; Dollie ら、J. Med. Chem., 39, 2438-2440 頁 (1996) 。しかしながら、これらの化合物が、治療的に有用な適切な薬理学的特性を有するか否かは、明らかではない。

40

【0018】

従って、慢性および急性形態の I L-1 媒介疾患、アポトーシス、I G I F、または I F N- γ 媒介疾患、ならびに炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨疾患、増殖性疾患、感染性疾患、または変性疾患を予防および処置する薬剤として使用するために、カスパーゼを効果的に阻害し得る化合物が必要とされている。

【0019】

(発明の要旨)

本発明は、カスパーゼのインヒビターとして、特に I C E インヒビターとして有用な新規なクラスの化合物およびそれらの薬学的に受容可能な誘導体を提供する。これらの化合物は、単独で、または他の治療剤または予防剤 (例えば、抗生物質、免疫調節剤または他の

50

抗炎症性薬剤)と組み合わせて、IL-1、アポトーシス、IGIFまたはIFN- γ が媒介する疾患の処置または予防に使用され得る。好ましい実施態様によれば、本発明の化合物は、ICEの活性部位と結合し得、かつその酵素の活性を阻害し得る。

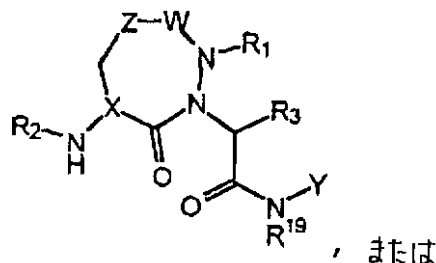
【0020】

本発明の主要な目的は、次式により表される新規なクラスの化合物を提供することにある：

【0021】

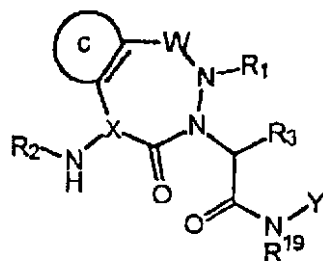
【化24】

(I)



10

(II)



20

ここで、種々の置換基は、本明細書中に記載されている。

【0022】

本発明はまた、式(I)および(II)によって表される化合物を含む組成物、種々の障害の処置または予防におけるこれらの組成物の使用方法、ならびにこれらの化合物の調製方法を提供する。

30

【0023】

(発明の詳細な説明)

本明細書中に記載される本発明が、より十分に理解され得る様に、以下に詳細な説明を記載する。

【0024】

本願全体を通じて、以下の略語および定義を使用する。

【0025】

(略語)

Ac ₂ O	無水酢酸
n-Bu	ノルマルブチル
DMF	ジメチルホルムアミド
DEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
HBTU	O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N, N'-テトラメチル

50

ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H O B T 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

M e O H メタノール

T F A トリフルオロ酢酸

用語「カスパーゼ」とは、I C Eを含む酵素のファミリーのメンバーである酵素をいう（H. Hara, Natl. Acad. Sci., 94, 2007-2012頁（1997）を参照のこと）。

【0026】

用語「HBV」、「HCV」および「HGV」とは、それぞれB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスおよびG型肝炎ウイルスをいう。

10

【0027】

用語「 K_i 」とは、ある化合物が、標的酵素（例えば、I C E）の活性を阻害する有効性の数値的な尺度をいう。 K_i の値が低いことは、高い有効性を反映している。この K_i 値は、実験的に決定した速度データを標準酵素速度式に適合させることにより、誘導される（I. H. Segel, Enzyme Kinetics, Wiley-Interscience, 1975を参照のこと）。

【0028】

用語「インターフェロン- γ 誘導因子」または「IGIF」とは、IFN- γ の内因性の産生を刺激し得る因子をいう。

【0029】

20

用語「カスパーゼインヒビター」とは、1つ以上のカスパーゼの検出可能な阻害を示し得る化合物をいう。用語「I C Eインヒビター」とは、I C Eおよび必要に応じて1つ以上のさらなるカスパーゼの検出可能な阻害を示し得る化合物をいう。これらの酵素の阻害は、本明細書中で記述され、参考として援用された方法を用いて測定され得る。当業者は、インビボ酵素インヒビターが、必ずしも、インビトロ酵素インヒビターではないことを理解する。例えば、プロドラッグ形態の化合物は、典型的には、インビトロアッセイで活性を殆どまたは全く示さない。このようなプロドラッグ形態は、インビボ酵素インヒビターを提供するために、患者内の代謝過程または他の生物化学的プロセスによって変更され得る。

【0030】

30

用語「サイトカイン」とは、細胞間の相互作用を媒介する分子をいう。

【0031】

用語「状態」とは、被験体において、有害な生物学的結果を生じる任意の疾患、障害または効果をいう。

【0032】

用語「被験体」とは、動物、または動物由来の1個以上の細胞をいう。好ましくは、この動物は、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトである。細胞は、任意の形態をとり得、組織に保持された細胞、細胞クラスター、不死化細胞、トランスフェクトされた細胞または形質転換細胞、および物理的または表現型的に変更された動物由来の細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0033】

本願で使用する用語「患者」とは、任意の哺乳動物、好ましくはヒトをいう。

【0034】

用語「アルキル」とは、1～6個の炭素を含む直鎖または分岐鎖飽和脂肪族炭化水素をいう。

【0035】

用語「アルケニル」とは、2～6個の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を含む直鎖または分岐鎖不飽和炭化水素をいう。

【0036】

用語「アルキニル」とは、2～6個の炭素原子および少なくとも1つの三重結合を含む直

50

鎖または分岐鎖不飽和炭化水素をいう。

【0037】

用語「シクロアルキル」とは、単環式または多環式の非芳香族炭化水素環系をいい、これは、必要に応じて、その環系内に、不飽和結合を含み得る。例には、シクロヘキシル、アダマンチルおよびノルボルニルが挙げられる。

【0038】

用語「アリール」とは、6個、10個、12個または14個の炭素を含む単環式または多環式の環系であって、その環系の少なくとも1個の環が芳香族であるものをいう。本発明のアリール基は、必要に応じて、 R^{17} で単数または複数置換されている。アリール環系の例には、フェニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられる。

10

【0039】

用語「ヘテロアリール」は、1個～15個の炭素原子および1個～4個のヘテロ原子を含む単環式または多環式の環系をいい、ここで、この環系の少なくとも1個の環は、芳香族である。ヘテロ原子は、イオウ、窒素または酸素である。本発明のヘテロアリール基は、必要に応じて、 R^{17} で単数または複数置換されている。

【0040】

用語「ヘテロ環式」とは、1個～15個の炭素原子および1個～4個のヘテロ原子を含む単環式または多環式の環系をいい、この単環式または多環式の環系は、必要に応じて、不飽和結合を含み得るが、芳香族ではない。ヘテロ原子は、独立して、イオウ、窒素または酸素である。

20

【0041】

用語「アルキルアリール」とは、アルキル基であって、このアルキル基の1つ以上の水素原子が1つ以上のアリールラジカルで置換されたものをいう。

【0042】

用語「アルキルヘテロアリール」とは、アルキル基であって、このアルキル基の水素原子がヘテロアリールラジカルで置換されたものをいう。

【0043】

用語「置換」とは、化合物中の水素原子を置換基で置き換えることを意味する。

【0044】

用語「直鎖」とは、共有結合原子の連続的な非分岐糸状 (string) を意味する。この直鎖は、置換され得るが、これらの置換基は、この直鎖の一部ではない。

30

【0045】

用語「アミノ酸側鎖」とは、天然の α -アミノ酸または非天然の α -アミノ酸のいずれかの α -炭素に結合した置換基をいう。

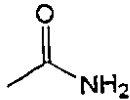
【0046】

化学式では、括弧は、本明細書中では、分子または基の連結性を表わすために使用される。特に、括弧は、以下を示すために使用される：1) 1個より多い原子または基が、特定の原子に結合していること；2) 分岐点（すなわち、開き括弧の直前の原子は、括弧内の原子または基、および閉じ括弧の直後の原子または基の両方と結合している）。第一の用途の一例には、「 $-N(アルキル)_2$ 」があり、これは、N原子に結合した2個のアルキル基を示している。第二の用途の一例には、「 $-C(O)NH_2$ 」があり、これは、指示した炭素原子に共に結合したカルボニル基およびアミノ（「 NH_2 」）基を示している。「 $-C(O)NH_2$ 」基は、以下の構造を含めた他の様式で表わし得る：

40

【0047】

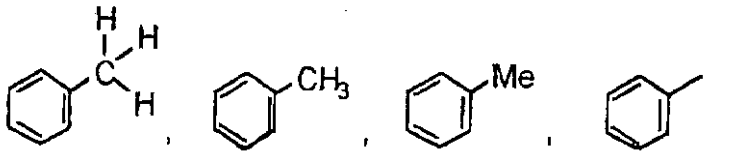
【化25】



置換体は、種々の形態で示され得る。これらの種々の形態は、当業者に公知であり、そして交互に使用され得る。例えば、フェニル環上のメチル置換基は、以下の形態のいずれかで表され得る：

【0048】

【化26】



メチルのような置換体の種々の形態は、本明細書中で交互に使用される。

【0049】

他の定義は、必要な場合には、本明細書中で述べる。

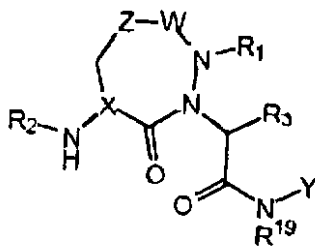
【0050】

(本発明の化合物)

本発明の1つの実施態様(A)の化合物は、式(I)の化合物である：

【0051】

【化27】

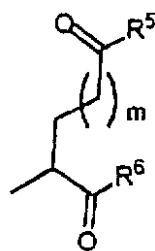


ここで：Yは、以下である：

【0052】

【化28】

(a)



但し、 R^5 が $-OH$ のとき、Yはまた、以下であり得る：

10

20

30

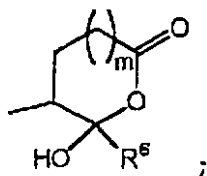
40

50

【0053】

【化29】

(b)



10

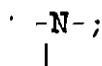
mは、0または1である；

Wは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、または $-\text{S}(\text{O})-$ である；

Xは、 $-\text{C}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)-$ 、または

【0054】

【化30】



20

である；

Zは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^1)-$ である（但し、Zが、 $-\text{N}(\text{R}^1)-$ ならば、Wが、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、または $-\text{S}(\text{O})-$ である場合）；
各 R^1 は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-\text{R}^{21}$ 、または $-\text{アルキニル}-\text{R}^{21}$ である；

R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2-\text{アルケニル}-\text{R}^8$ 、または $-\text{CH}_2-\text{アルキニル}-\text{R}^8$ である；

30

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-\text{R}^{21}$ 、または $-\text{アルキニル}-\text{R}^{21}$ である；

各 R^4 は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{Oアルキル}$ である；

40

R^5 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^8$ または $-\text{N}(\text{H})\text{OH}$ である；

R^6 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{H})\text{N}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{R}^{13}$ または $-\text{R}^{14}$ である；

各 R^8 は、独立して、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{アルキルシクロアルキル}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリー}$

50

ル、または—アルキルヘテロ環である；

R^9 は、—H、—C(O)アリール、—C(O)ヘテロアリール、—C(O)アルキルアリール、—C(O)アルキルヘテロアリール、—アルキルアリール、—アルキルヘテロアリール、—アリール、ヘテロアリール、または—P(O)(R^{15})₂である；

R^{10} は、—アルキルアリールまたは—アルキルヘテロアリールである；

各 R^{11} は、独立して、—H、—アルキル、—アリール、—ヘテロアリール、—シクロアルキル、—アルキルアリール、または—アルキルヘテロアリールである；

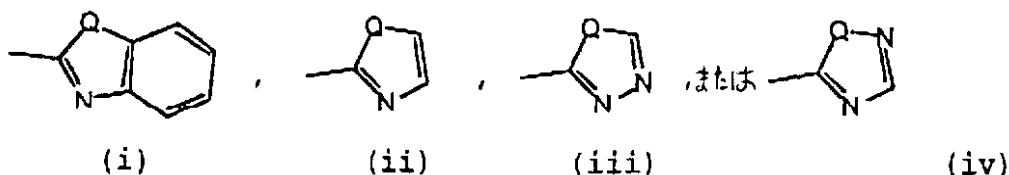
R^{13} は、—アルキルアリールまたは—アルキルヘテロアリールである；

R^{14} は、以下である：

【0055】

10

【化31】



ここで、Qは、—O—または—S—であり、(i)における任意の水素原子は、必要に応じて、— R^{17} で置換されており、そして(ii)、(iii)、および(iv)における任意の水素原子は、必要に応じて、— R^{17} 、— R^{18} または—アルキル— R^{18} で置換される；

20

各 R^{15} は、独立して、—H、—OH、—アルキル、—アリール、—ヘテロアリール、—シクロアルキル、—アルキルアリール、—アルキルヘテロアリール、—Oアルキル、—Oアリール、—Oヘテロアリール、—Oアルキルアリール、または—Oアルキルヘテロアリールである；

各 R^{17} は、独立して、—OH、—F、—Cl、—Br、—I、—NO₂、—CN、—NH₂、—CO₂H、—C(O)NH₂、—N(H)C(O)H、—N(H)C(O)NH₂、—SO₂NH₂、—C(O)H、—アルキル、—シクロアルキル、—パーフルオロアルキル、—O—アルキル、—N(H)アルキル、—N(アルキル)₂、—CO₂アルキル、—C(O)N(H)アルキル、—C(O)N(アルキル)₂、—N(H)C(O)アルキル、—N(H)C(O)N(H)アルキル、—N(H)C(O)N(アルキル)₂、—S(O)₂N(H)アルキル、—S(O)N(H)アルキル、—S(O)₂N(アルキル)₂、—S(O)N(アルキル)₂、—S—アルキル、—S(O)₂アルキル、—S(O)アルキル、または—C(O)アルキルである；

30

各 R^{18} は、独立して、—アリール、—ヘテロアリール、—アルキルアリール、—アルキルヘテロアリール、—O—アリール、—O—ヘテロアリール、—O—アルキルアリール、—O—アルキルヘテロアリール、—N(H)アリール、—N(アリール)₂、—N(H)ヘテロアリール、—N(ヘテロアリール)₂、—N(H)アルキルアリール、—N(アルキルアリール)₂、—N(H)アルキルヘテロアリール、—N(アルキルヘテロアリール)₂、—S—アリール、—S—ヘテロアリール、—S—アルキルアリール、—S—アルキルヘテロアリール、—C(O)アリール、—C(O)ヘテロアリール、—C(O)アルキルアリール、—C(O)アルキルヘテロアリール、—CO₂アリール、—CO₂ヘテロアリール、—CO₂アルキルアリール、—CO₂アルキルヘテロアリール、—C(O)N(H)アリール、—C(O)N(アリール)₂、—C(O)N(H)ヘテロアリール、—C(O)N(ヘテロアリール)₂、—C(O)N(H)アルキルアリール、—C(O)N(アルキルアリール)₂、—C(O)N(H)アルキルヘテロアリール、—C(O)N(アルキルヘテロアリール)₂、—S(O)₂—アリール、—S(O)—アリール、—S(O)₂—ヘテロアリール、—S(O)—ヘテロアリール、—S(O)₂—アルキルアリール、—S(O)

40

50

) -アルキルアリール、-S(O)₂-アルキルヘテロアリール、-S(O)-アルキル
 ヘテロアリール、-S(O)₂N(H)-アリール、-S(O)N(H)-アリール、-
 S(O)₂NH-ヘテロアリール、-S(O)NH-ヘテロアリール、-S(O)₂N(H)
) -アルキルアリール、S(O)N(H)-アルキルアリール、-S(O)₂N(H)-
 アルキルヘテロアリール、-S(O)N(H)-アルキルヘテロアリール、-S(O)₂
 N(アリール)₂、-S(O)N(アリール)₂、-S(O)₂N(ヘテロアリール)₂、-
 S(O)N(ヘテロアリール)₂、-S(O)₂N(アルキルアリール)₂、-S(O)N
 (アルキルアリール)₂、-S(O)₂N(アルキルヘテロアリール)₂、-S(O)N
 (アルキルヘテロアリール)₂、-N(H)C(O)N(H)アリール、-N(H)C(O)
)N(H)ヘテロアリール、-N(H)C(O)N(H)アルキルアリール、-N(H)
 C(O)N(H)アルキルヘテロアリール、-N(H)C(O)N(アリール)₂、-N
 (H)C(O)N(ヘテロアリール)₂、-N(H)C(O)N(アルキルアリール)₂、
 または-N(H)C(O)N(アルキルヘテロアリール)₂である；

10

R¹⁹は、水素である；そして

各R²¹は、独立して、-アリール、-ヘテロアリール、-シクロアルキル、または-ヘテ
 ロ環であり、ここで任意の炭素原子へ結合する水素原子は、必要に応じて、R⁴で置換さ
 れており、そして任意の窒素原子へ結合する水素原子は、必要に応じて、R²で置換され
 る。

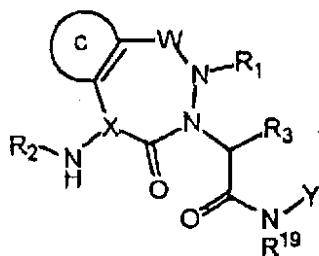
【0056】

本発明の別の実施態様(B)の化合物は、式(II)の化合物である；

20

【0057】

【化32】



30

ここで：

Cは、アリールまたはヘテロアリール環であり、ここでこのC環へ結合する任意の水素原
 子は、必要に応じて、-R⁴で置換され；そして

その他の置換基は、実施態様(A)において上で記述のものと同じである。

【0058】

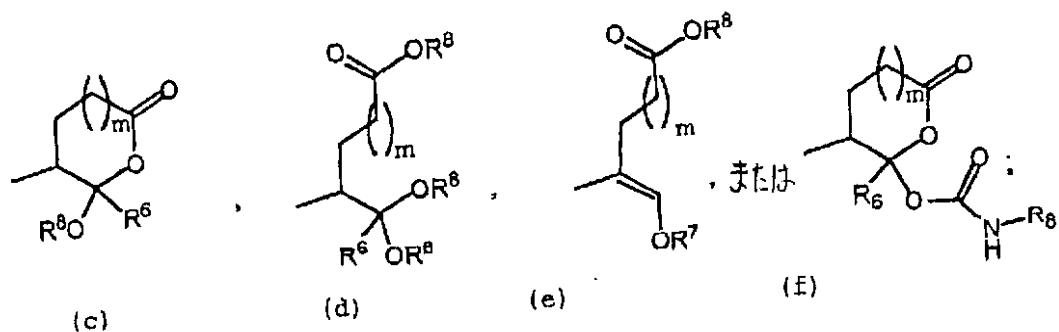
本発明の2つの他の実施態様(C)および(D)の化合物は、それぞれ、式(I)または
 (II)の化合物であり、ここで：

Yは、(c)、(d)、(e)、または(f)であるR¹⁹が水素である場合：

【0059】

40

【化33】

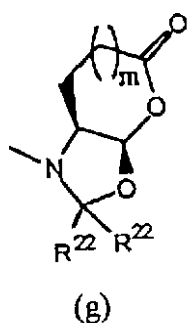


10

および R^{19} が水素でない場合、 R^{19} および Y は、これらが結合される窒素原子と共に、環 (g) を形成する；

【0060】

【化34】



20

R^7 は、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルケニル、 $-C(O)$ アルキニル、 $-C(O)$ アルキルアリール、 $-C(O)$ アルキルヘテロアリール、 $-C(O)$ ヘテロ環、または $-C(O)$ アルキルヘテロ環である；

各 R^{22} は、独立して、 $-H$ 、 $-$ アルキル、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ シクロアルキル、 $-$ アルキルアリール、または $-$ アルキルヘテロアリールである；そしてその他の置換基は、上で記述のものと同じである。

30

【0061】

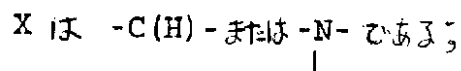
好ましくは：

m は、0 である；

W は、 $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である；

【0062】

【化35】



40

Z は、 $-CH_2-$ である；

R^5 は、 $-OH$ である；

R^6 は、 $-H$ または $-R^{14}$ である；

R^7 は、 $-C(O)$ アルキルである；

R^8 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロペンチル、フェネチル、またはベンジル；あるいは

R^9 は、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロアリール、 $-C(O)$ アルキルアリール、 $-C(O)$ アルキルヘテロアリール、 $-$ アルキルアリール、 $-$ アルキルヘテロアリール、 $-$ アリール、または $-$ ヘテロアリール；

50

Qは、Oである；

R¹⁴は、(i) -Oアルキル、-F、もしくは-Clで置換されるか、または(ii) フェニルで置換される；あるいは

Cは、ベンゾ環であり、ここでこの環へ結合する任意の水素原子は、必要に応じて-R⁴で置換される；

より好ましくは、R⁶は水素である。

【0063】

上記の実施態様のいずれかにおいて、式(i)の好ましい形態は、以下の形態である：

【0064】

【化36】

10

Zは-CH₂-であり、Wは-C(O)- and Xは-C(H)- (Ia)である；

Zは-CH₂-であり、Wは-CH₂- and Xは-C(H)- (Ib)である、

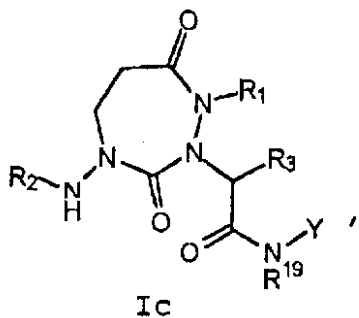
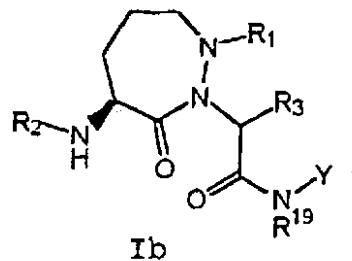
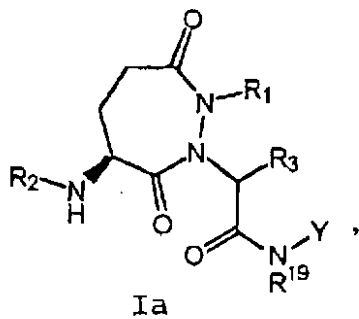
Zは-CH₂-であり、Wは-C(O)- and Xは-N- (Ic)である；または

Zは-CH₂-であり、Wは-CH₂- and Xは-N- (Id)である；

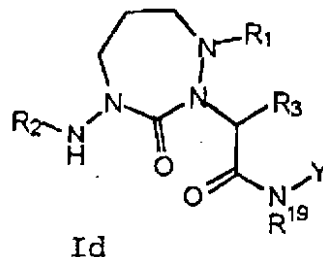
【0065】

【化37】

20



または



30

そして、その他の置換基は、上で記述のものと同一である。

40

【0066】

上記の実施態様のいずれかにおいて、式(ii)の好ましい形態は、以下の形態である：

【0067】

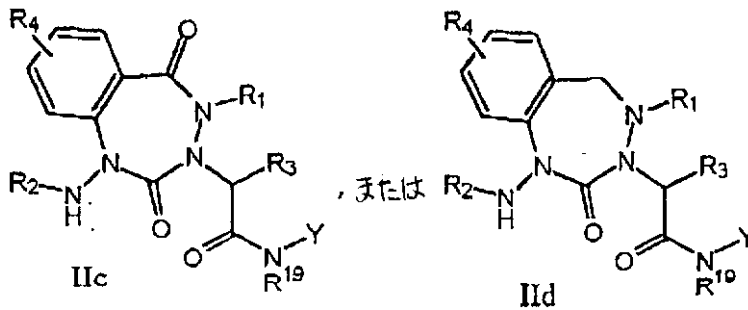
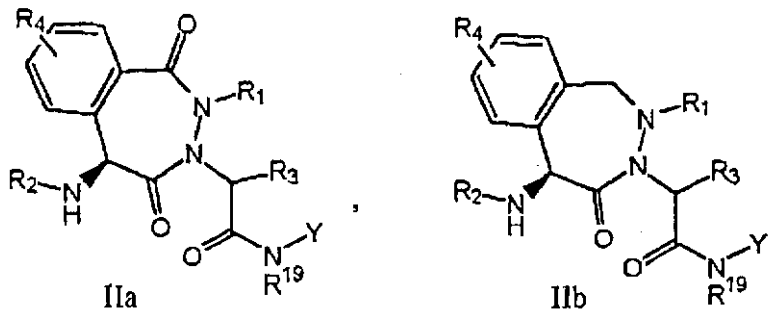
【化38】

W は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、X は $-\text{C}(\text{H})-$ (IIa) である、
 W は $-\text{CH}_2-$ であり、X は $-\text{C}(\text{H})-$ (IIb) である、
 W は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、X は $-\text{N}-$ (IIc) である、または
 W は $-\text{CH}_2-$ であり、X は $-\text{N}-$ (IIId) である；そして

C は、ベンゾ環であり、ここでこの環へ結合する任意の水素原子は、必要に応じて $-\text{R}^4$ で置換される；

【0068】

【化39】



そして、その他の置換基は、上で記述のものと同じである。

【0069】

本発明の好ましい実施態様 (E) の化合物は、式 (I) の化合物である：

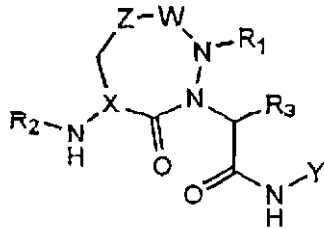
【0070】

【化40】

10

20

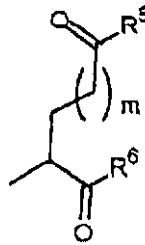
30



“ ” “ ” :

Y は :

(a)

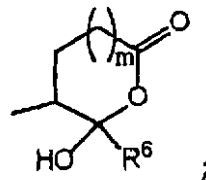


または

【 0 0 7 1 】

【化 4 1】

(b)



m は 0 or 1 である;

W は $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2$, or $-\text{S}(\text{O})-$ である;

X は $-C(H)-$, $-C(R^8)-$, or $-N-$ である;

Z は $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, or $-\text{N}(\text{R}^1)-$ であり、ただし

Z が $-N(R^1)$ -である場合、W は $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, or $-S(O)-$ である;

各 R^1 は、独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-R^{21}$ 、 $-アルキル-R^{21}$ 、 $-アルケニル-R^{21}$ 、 $-アルキニル-R^{21}$ 、 $-アルキル$ である；

$$\begin{aligned} R^2 \text{は、} & -C(O)R^8, -C(O)C(O)R^8, -S(O)_2R^8, -S(O)R^8, -C \\ & (O)OR^8, -C(O)N(H)R^8, -S(O)_2N(H)R^8, -S(O)N(H) \\ & -R^8, -C(O)C(O)N(H)R^8, -C(O)CH=CHR^8, -C(O)CH_2O \\ & R^8, -C(O)CH_2N(H)R^8, -C(O)N(R^8)_2, -S(O)_2N(R^8)_2, - \\ & S(O)N(R^8)_2, -C(O)C(O)N(R^8)_2, -C(O)CH_2N(R^8)_2, - \end{aligned}$$

CH_2-R^8 、 $-\text{CH}_2$ -アルケニル- R^8 、または $-\text{CH}_2$ -アルキニル- R^8 である；
 R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルケニル}-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{アルキニル}-\text{R}^{21}$ 、
 アルキル、またはアミノ酸側鎖；

各 R^4 は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、
 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、
 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、
 $-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、
 または $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{Oアルキル}$ である；

R^5 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{OH}$ または $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^8$ である；

R^6 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ 、
 $-\text{C}(\text{H})\text{N}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、
 $-\text{R}^{13}$ 、または $-\text{R}^{14}$ である；

各 R^8 は、独立して、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、
 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{アルキルシクロアルキル}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリール}$ 、
 または $-\text{アルキルヘテロ環}$ である；

R^9 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキルアリール}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキルヘテロアリール}$ 、 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリール}$ 、
 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、または $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{15})_2$ である；

R^{10} は、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ である；

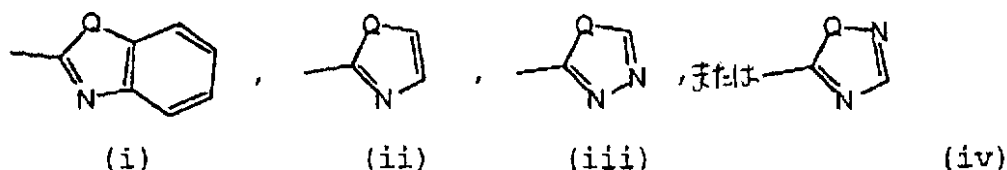
各 R^{11} は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、
 $-\text{アルキルアリール}$ 、または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ である；

R^{13} は、 $-\text{アルキルアリール}$ または $-\text{アルキルヘテロアリール}$ である；

R^{14} は、以下である：

【0072】

【化42】



ここで、 Q は、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、(i)における任意の水素原子は、必要に応じて、 $-\text{R}^{17}$ で置換されており、そして(ii)、(iii)、および(iv)における任意の水素原子は、必要に応じて、 $-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{R}^{18}$ または $-\text{アルキル}-\text{R}^{18}$ で置換される；

各 R^{15} は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、
 $-\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{アルキルヘテロアリール}$ 、 $-\text{Oアルキル}$ 、 $-\text{Oアリール}$ 、
 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{Oアルキルアリール}$ 、または $-\text{Oアルキルヘテロアリール}$ である；

各 R^{17} は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{パーフルオロアルキル}$ 、
 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{アルキル}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、
 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}$

(H) アルキル、 $-S(O)N(H)$ アルキル、 $-S(O)_2N$ (アルキル)₂、 $-S(O)N$ (アルキル)₂、 $-S$ -アルキル、 $-S(O)_2$ アルキル、 $-S(O)$ アルキル、または $-C(O)$ アルキルである；

各 R^{18} は、独立して、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ アルキルアリール、 $-$ アルキルヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O$ -アルキルアリール、 $-O$ -アルキルヘテロアリール、 $-N(H)$ アリール、 $-N$ (アリール)₂、 $-N(H)$ ヘテロアリール、 $-N$ (ヘテロアリール)₂、 $-N(H)$ アルキルアリール、 $-N$ (アルキルアリール)₂、 $-N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-N$ (アルキルヘテロアリール)₂、 $-S$ -アリール、 $-S$ -ヘテロアリール、 $-S$ -アルキルアリール、 $-S$ -アルキルヘテロアリール、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロアリール、 $-C(O)$ アルキルアリール、 $-C(O)$ アルキルヘテロアリール、 $-CO_2$ アリール、 $-CO_2$ ヘテロアリール、 $-CO_2$ アルキルアリール、 $-CO_2$ アルキルヘテロアリール、 $-C(O)N(H)$ アリール、 $-C(O)N$ (アリール)₂、 $-C(O)N(H)$ ヘテロアリール、 $-C(O)N$ (ヘテロアリール)₂、 $-C(O)N(H)$ アルキルアリール、 $-C(O)N$ (アルキルアリール)₂、 $-C(O)N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-C(O)N$ (アルキルヘテロアリール)₂、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)$ -アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -アルキルアリール、 $-S(O)$ -アルキルアリール、 $-S(O)_2$ -アルキルヘテロアリール、 $-S(O)$ -アルキルヘテロアリール、 $-S(O)_2N(H)$ -アリール、 $-S(O)N(H)$ -アリール、 $-S(O)_2NH$ -ヘテロアリール、 $-S(O)NH$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2N(H)$ -アルキルアリール、 $-S(O)N(H)$ -アルキルアリール、 $-S(O)_2N(H)$ -アルキルヘテロアリール、 $-S(O)N(H)$ -アルキルヘテロアリール、 $-S(O)_2N$ (アリール)₂、 $-S(O)N$ (アリール)₂、 $-S(O)_2N$ (ヘテロアリール)₂、 $-S(O)N$ (ヘテロアリール)₂、 $-S(O)_2N$ (アルキルアリール)₂、 $-S(O)N$ (アルキルアリール)₂、 $-S(O)_2N$ (アルキルヘテロアリール)₂、 $-S(O)N$ (アルキルヘテロアリール)₂、 $-N(H)C(O)N(H)$ アリール、 $-N(H)C(O)N(H)$ ヘテロアリール、 $-N(H)C(O)N(H)$ アルキルアリール、 $-N(H)C(O)N(H)$ アルキルヘテロアリール、 $-N(H)C(O)N$ (アリール)₂、 $-N(H)C(O)N$ (ヘテロアリール)₂、 $-N(H)C(O)N$ (アルキルアリール)₂、または $-N(H)C(O)N$ (アルキルヘテロアリール)₂である；そして

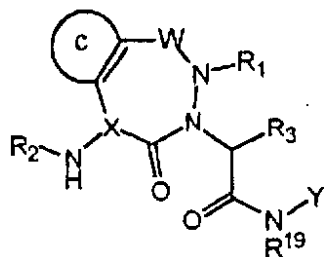
各 R^{21} は、独立して、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、シクロアルキル、または $-$ ヘテロ環であり、ここで任意の炭素原子へ結合する水素原子は、必要に応じて、 R^4 で置換されており、そして任意の窒素原子へ結合する水素原子は、必要に応じて、 R^2 で置換される。

【0073】

本発明の別の好ましい実施態様(F)の化合物は、式(II)の化合物である：

【0074】

【化43】



ここで：

Cは、アリールまたはヘテロアリール環であり、ここでこのC環へ結合する任意の水素原子は、必要に応じて、 $-R^4$ で置換されており；そして

その他の置換基は、実施態様（E）において上で記述のものと同じである。

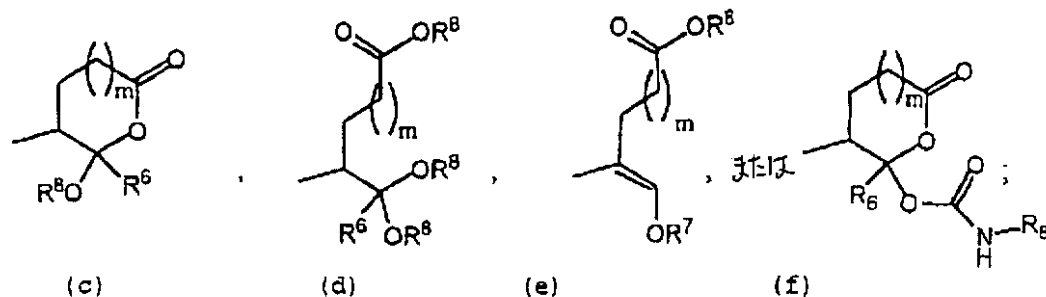
【0075】

本発明の2つの他の実施態様（G）および（H）の化合物は、それぞれ、式（I）または（II）の化合物であり、ここで：

Yは、（c）、（d）、（e）、または（f）である：

【0076】

【化44】



10

R^7 は、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルケニル、 $-C(O)$ アルキニル、 $-C(O)$ アルキルアリール、 $-C(O)$ アルキルヘテロアリール、 $-C(O)$ ヘテロ環、または $-C(O)$ アルキルヘテロ環であり；および

20

他の置換基は、上記に示されるものであり、

好ましくは：

m は0であり；

W は、 $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり；

【0077】

【化45】

X は、 $-C(H)-$ または $-N-$ であり；

30

Z は、 $-CH_2-$ であり；

R^5 は、 $-OH$ であり；

R^6 は、 $-H$ 、 $-R^{14}$ 、 $-CH_2OR^9$ または $-CH_2F$ であり；

R^7 は、 $-C(O)$ アルキルであり；

R^8 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロペンチル、フェネチル、またはベンジルであり；

R^9 は、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロアリール、 $-C(O)$ アルキルアリール、 $-C(O)$ アルキルヘテロアリール、 $-$ アルキルアリール、 $-$ アルキルヘテロアリール、 $-$ アリール、または $-$ ヘテロアリールであり；

40

Q は、 O であり；

R^{14} は、（i） $-O$ アルキル、 $-F$ または $-Cl$ で置換されるか、あるいは（ii）フェニルで置換され；

C は、ベンゼン環であり、ここでこの環に結合する任意の水素結合は、必要に応じて $-R^4$ で置換され；

R^1 は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであるか；あるいは

R^3 は、アミノ酸側鎖、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールである。

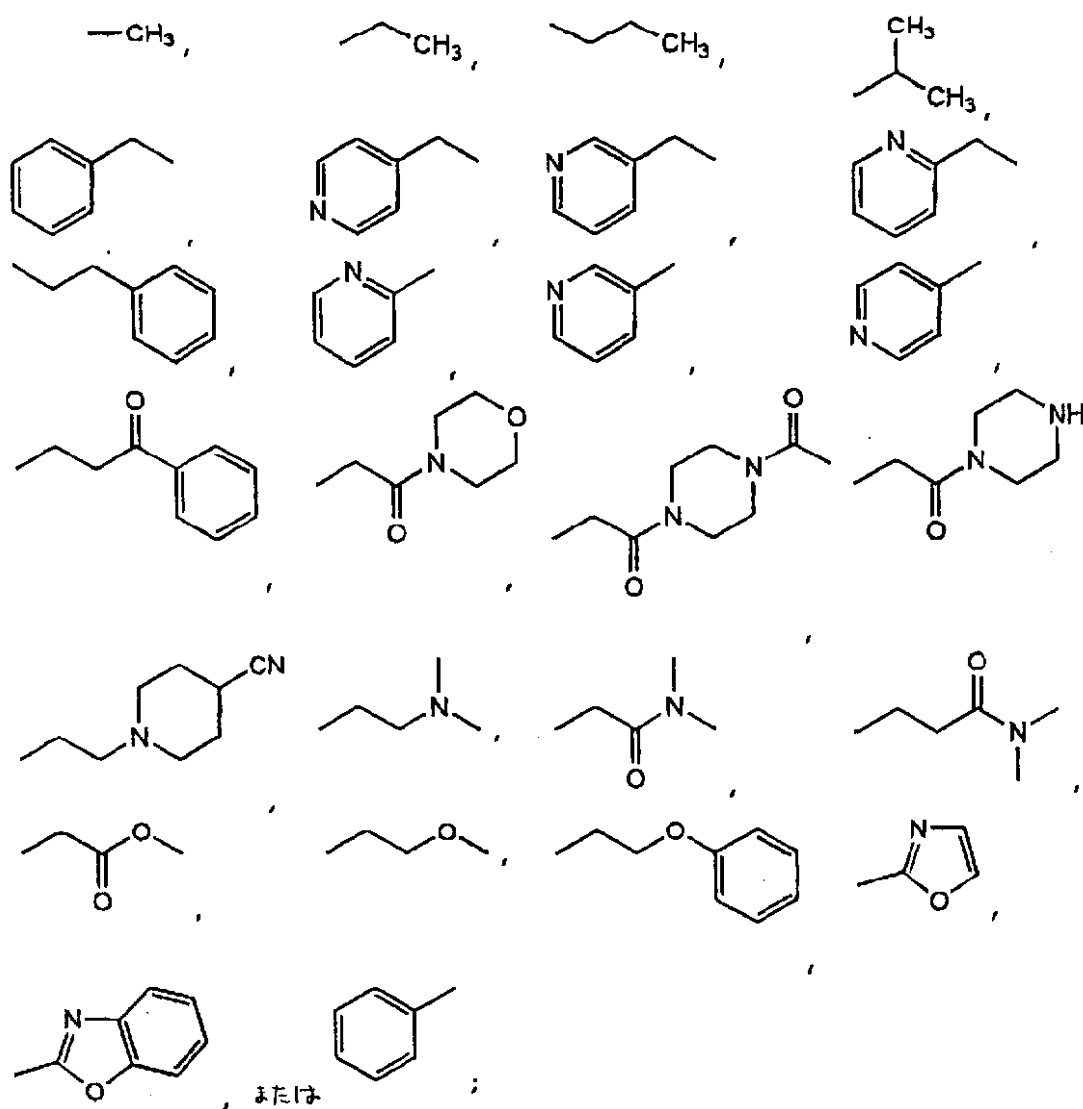
50

【 0 0 7 8 】

より好ましくは、 R^1 は、以下：

【 0 0 7 9 】

【化 4 6】

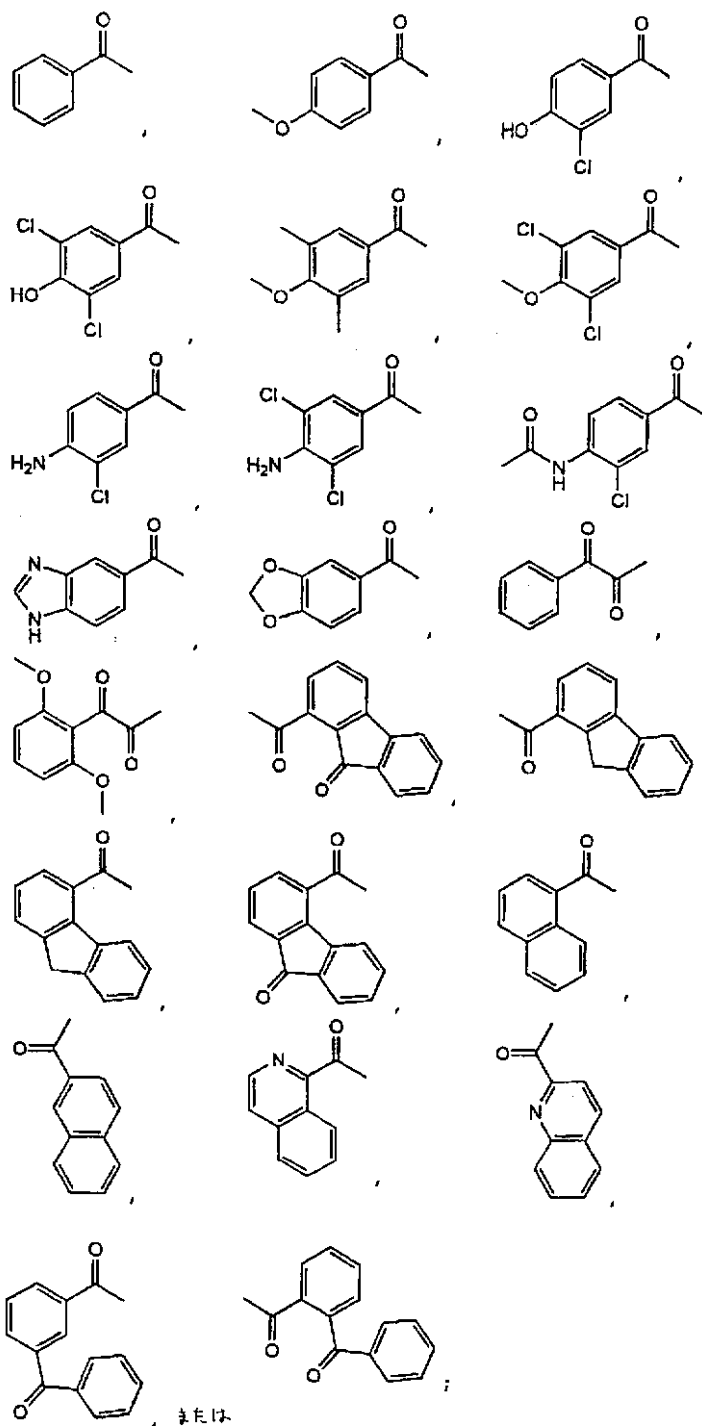


であり；

R^2 は、以下：

【 0 0 8 0 】

【化 4 7】



10

20

30

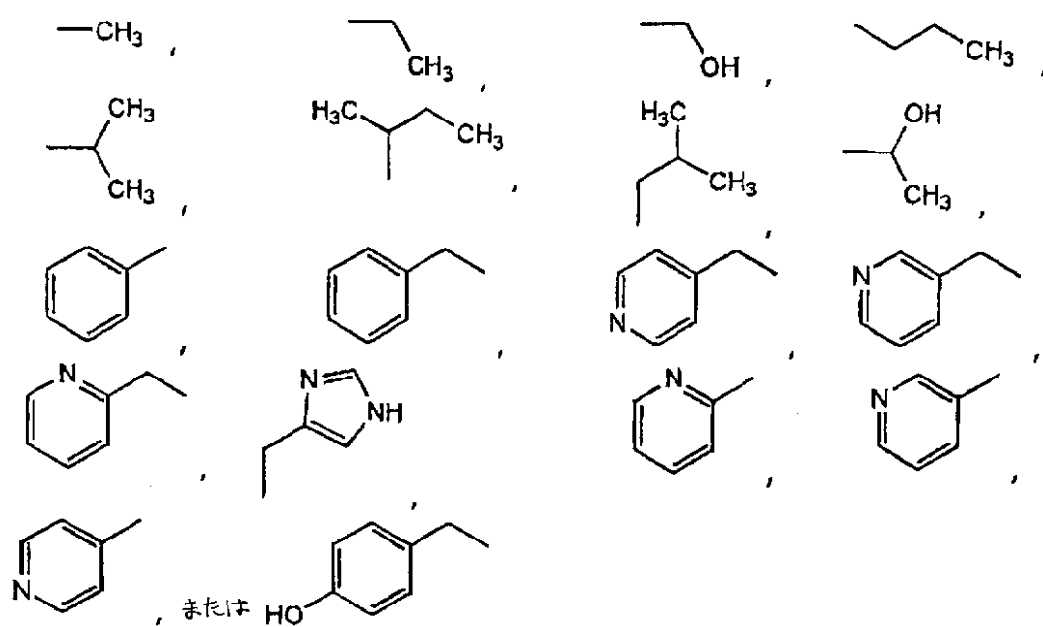
であり；

R³は、以下：

【0081】

【化48】

40



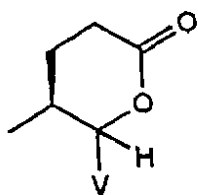
であり；あるいは
R⁶は-Hである。

【 0 0 8 2 】

実施態様（C）、（D）、（G）、または（H）において、Yは、以下：

【 0 0 8 3 】

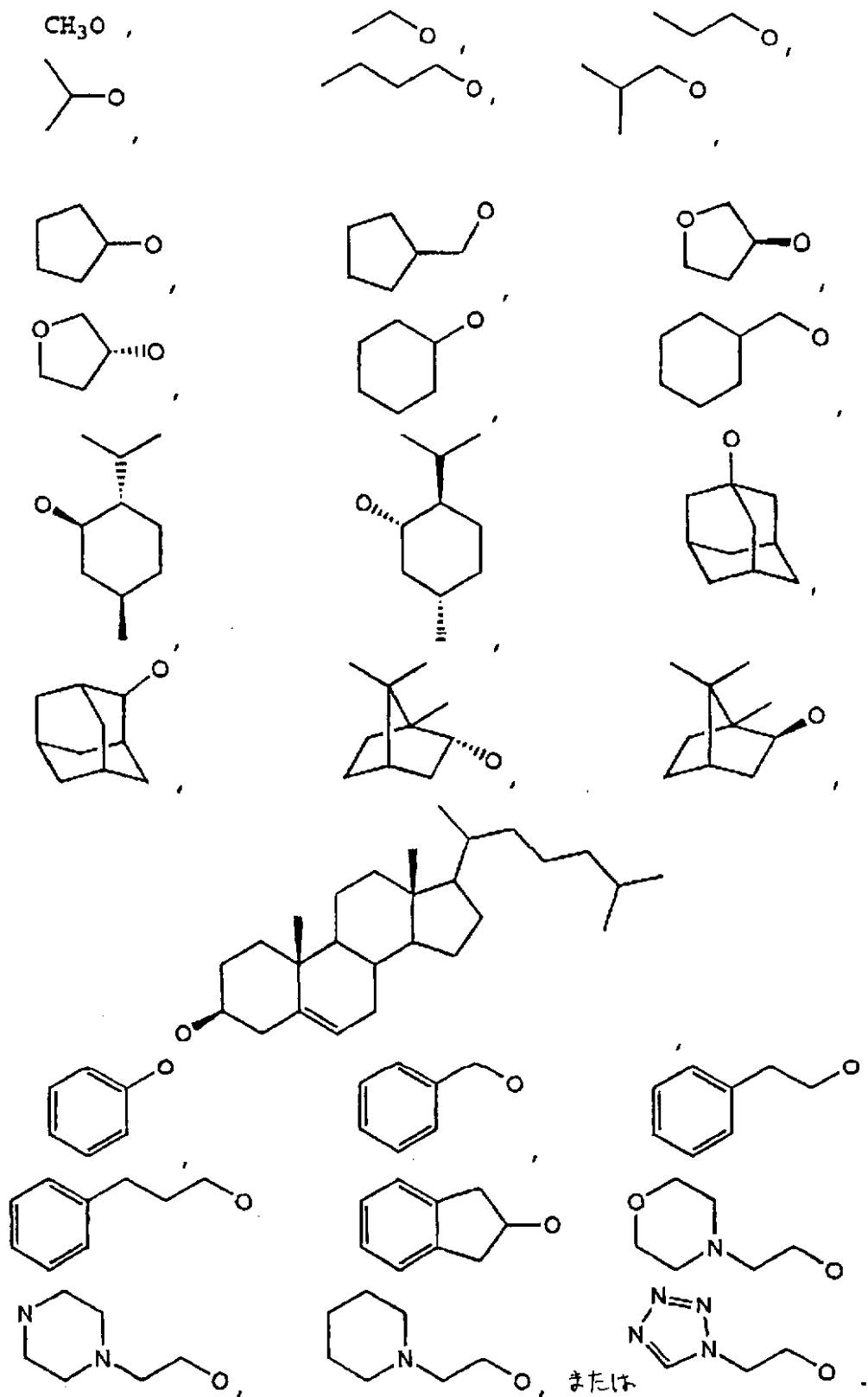
【化 4 9】



であり、 γ ；そしてVは、好ましくは以下：

【 0 0 8 4 】

【化 5 0】



である。

【0085】

上記の実施態様のいずれかにおいて、式（I）の好ましい形態は、以下：

Zが $-\text{CH}_2-$ 、Wが $-\text{C}(\text{O})-$ 、そしてXが $-\text{C}(\text{H})-$ （I a）であるか；

Zが $-\text{CH}_2-$ 、Wが $-\text{CH}_2-$ 、そしてXが $-\text{C}(\text{H})-$ （I b）であるか；

10

20

30

40

50

【0086】

【化51】

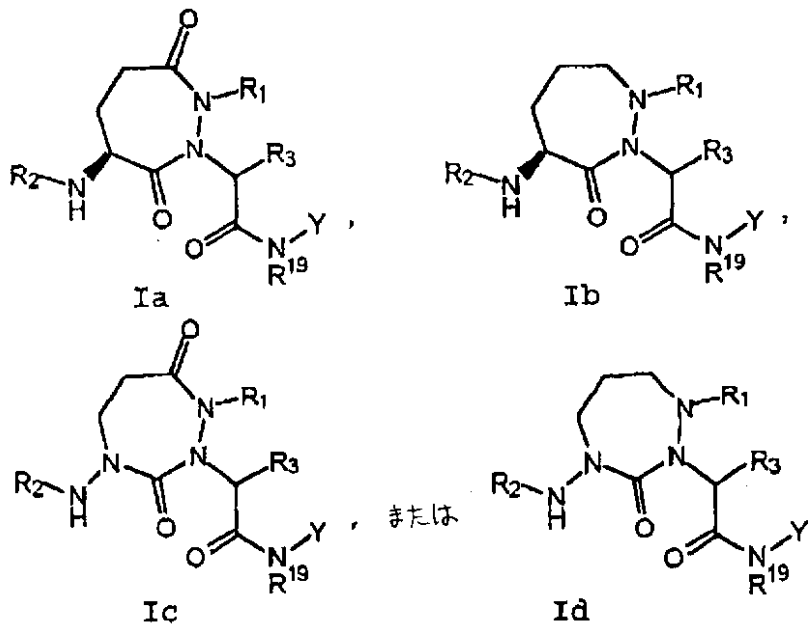
Zが $-\text{CH}_2-$ 、Wが $-\text{C}(\text{O})-$ 、そしてXが $-\text{N}-$ (Ic)であるか；あるいは

Zが $-\text{CH}_2-$ 、Wが $-\text{CH}_2-$ 、そしてXが $-\text{N}-$ (Id)であり：

10

【0087】

【化52】



20

の形態であり、そして他の置換基は、上記のようである。

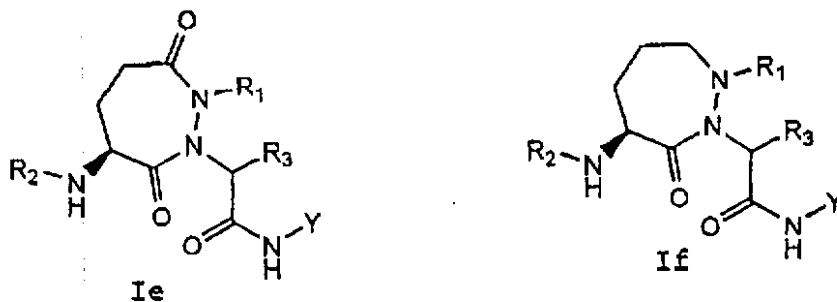
30

【0088】

式 (I) のより好ましい形態は、以下：

【0089】

【化53】



40

である。

【0090】

上記の実施態様のいずれかにおいて、式 (II) の好ましい形態は、以下：

Wが $-\text{C}(\text{O})-$ 、そしてXが $-\text{C}(\text{H})-$ (IIa)であるか、

Wが $-\text{CH}_2-$ 、そしてXが $-\text{C}(\text{H})-$ (IIb)であるか、

【0091】

50

【化 5 4】

Wが-C(O)-、そしてXが-N- (I I c) であるか、または

Wが-CH₂-、そしてXが-N- (I I d) であり；そして

そして

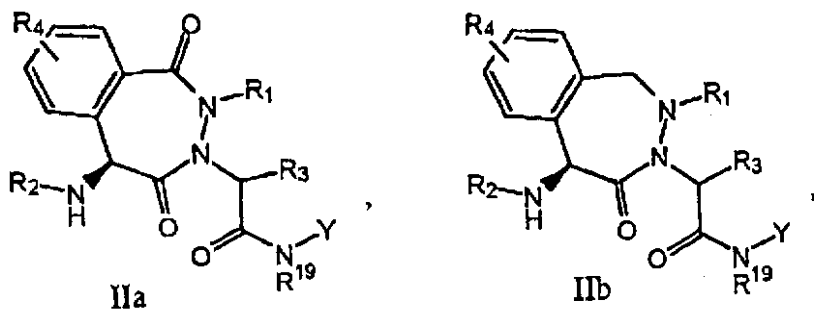
10

Cがベンゼン環であり、ここでこの環に結合する任意の水素結合が、必要に応じて以下の

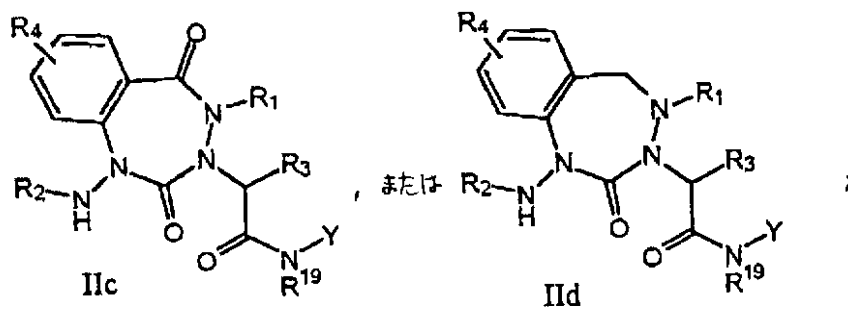
-R⁴：

【0 0 9 2】

【化 5 5】



20



30

で置換され、そして他の置換基は上記のようである。

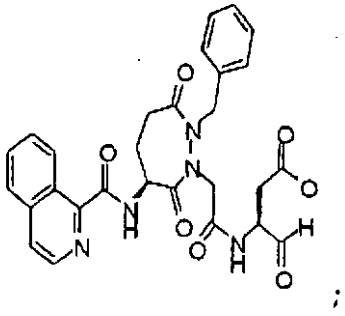
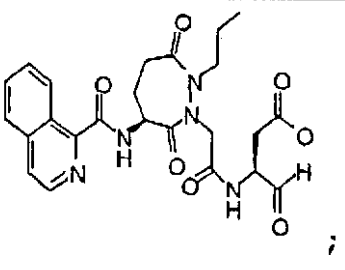
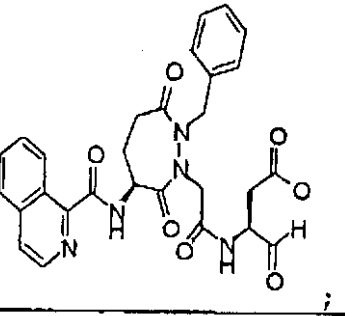
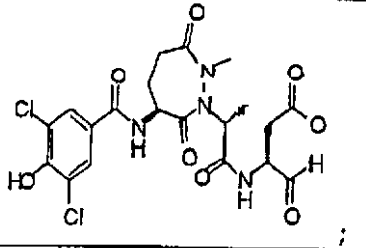
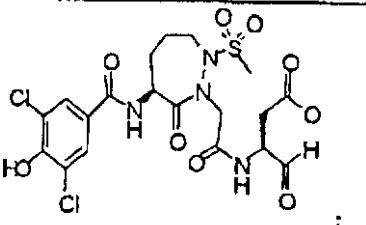
【0 0 9 3】

本発明の特定の化合物は、以下を含むがこれらに限定されない：

【0 0 9 4】

【化 5 6】

40

11a	
11b	
11c	
20	
27	

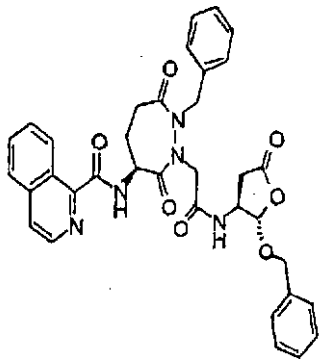
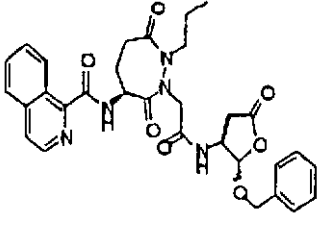
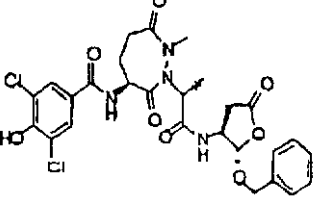
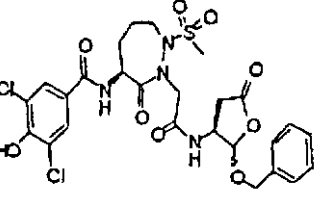
10

20

30

40

(化56の続き)

10a	
10b	
19	
26b	

10

20

30

本発明の化合物は、1以上の「不斉」炭素原子を含み得、従って、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーを生じ得る。各ステレオジェニック炭素は、R立体配置またはS立体配置の炭素であり得る。本願で例示の特定の化合物および骨格は、特定の立体化学的な立体配置で示され得るが、所定の任意のキラル中心にて反対の立体化学構造またはそれらの混合物のいずれかを有する化合物および骨格もまた、想定される。

【0095】

これらの化合物の全てのこのような異性体形態、ならびにそれらの薬学的に受容可能な誘導体は、本発明において明確に含まれる。

40

【0096】

用語「薬学的に受容可能な誘導体」は、本発明の化合物または任意の他の化合物の薬学的に受容可能な塩、エステル、またはこのようなエステルの塩を意味し、これらは、レシピエントに投与した際、本発明の化合物または抗ICE活性の代謝物または残留物を（直接的または間接的に）提供し得る。

【0097】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、例えば、薬学的に受容可能な無機酸および有機酸、ならびに塩基から誘導した塩が挙げられる。適切な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、

50

サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。他の酸（例えば、シュウ酸）は、それ自体薬学的に受容可能ではないものの、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸の付加塩を得る際に、中間体として有用な塩の調製に使用し得る。適当な塩基から誘導した塩としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム塩およびN-(C₁~₄アルキル)₄⁺塩が挙げられる。

【0098】

本発明はまた、本明細書中に開示された化合物のいずれかの塩基性窒素含有基の「四級化」を想定している。この塩基性窒素は、当業者に公知の任意の試薬で四級化し得、これらの試薬には、例えば、ハロゲン化低級アルキル（例えば、塩化メチル、臭化メチルおよびヨウ化メチル、塩化エチル、臭化エチルおよびヨウ化エチル、塩化プロピル、臭化プロピルおよびヨウ化プロピルならびに塩化ブチル、臭化ブチルおよびヨウ化ブチル）；硫酸ジアルキル（硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミルを含む）；長鎖ハライド（例えば、塩化デシル、臭化デシルおよびヨウ化デシル、塩化ラウリル、臭化ラウリルおよびヨウ化ラウリル、塩化ミリスチル、臭化ミリスチルおよびヨウ化ミリスチルならびに塩化ステアリル、臭化ステアリルおよびヨウ化ステアリル）；およびハロゲン化アラルキル（臭化ベンジルおよび臭化フェネチルを含む）が挙げられる。水溶性または油溶性、あるいは分散性の生成物は、このような四級化により得られ得る。

【0099】

複数置換される場合、各置換基は、置換基の組み合わせにより安定な化合物が形成される限り、任意の他の置換基から独立して選択され得る。

【0100】

本発明により想定される置換基および変数の組合せには、単に、安定な化合物の形成を生じる組合せにすぎない。本明細書で使用する場合、用語「安定」とは、製造、および当該技術分野で公知の方法による哺乳動物への投与を可能とするのに十分な安定性を有する化合物をいう。代表的には、このような化合物は、40℃以下の温度で、水分または他の化学的に反応性の条件の存在下または非存在下で、少なくとも1週間安定である。

【0101】

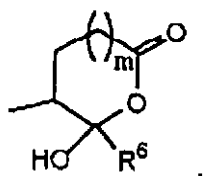
本発明の好ましい化合物は、経口投与の際に、患者の血流によって容易に吸収され得る。この経口アベイラビリティは、このような化合物を、IL-1媒介、アポトーシス媒介、IGIF媒介またはIFN-γ媒介疾患に対する経口投与処置および予防養生法に優れた薬剤とする。

【0102】

本発明の化合物は、溶媒の選択、pH、および当業者に公知の他のものを含めた条件に依存して、種々の平衡形態で存在し得ることを理解するべきである。これらの化合物の全てのこのような形態は、明らかに、本発明に包含される。特に、本発明の多くの化合物（特に、Yにアルデヒド基またはケトン基ならびにカルボン酸基を含有する化合物）は、ヘミアセタールまたはヘミケタールあるいは水和形態をとり得る。例えば、Yが以下の場合、実施態様(A)の化合物は、ヘミアセタール形態またはヘミケタール形態である：

【0103】

【化57】

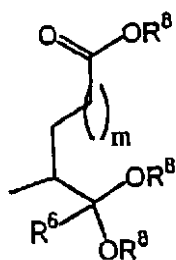


溶媒の選択および当業者に公知の他の条件に依存して、本発明の化合物はまた、水和形態

、アシルオキシケタール形態、アシルオキシアセタール形態、ケタール形態、アセタール形態またはエノール形態をとり得る。例えば、本発明の化合物は、Yが以下の場合、水和形態であり：

【0104】

【化58】



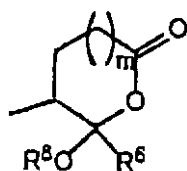
10

そしてR⁸は、Hであり；

Yが以下の場合、アシルオキシケタール形態またはアシルオキシアセタール形態であり：

【0105】

【化59】

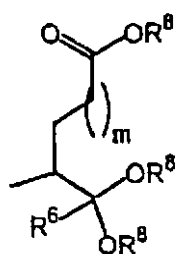


20

Yが以下の場合、ケタール形態またはアセタール形態であり：

【0106】

【化60】



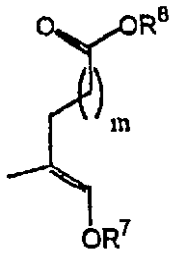
30

Yが以下の場合、エノール形態である：

【0107】

【化61】

40



10

【 0 1 0 9 】

【 0 1 1 0 】

20

30

40

ば、炎症)の開始を効果的にブロックする。従って、IL-1 β 前駆体の活性を阻害することにより、本発明の化合物は、IL-1インヒビターとして、効果的に機能する。

【0113】

本発明の化合物はまた、ICEを阻害することにより、プロIGIFの、活性で成熟したIGIFへの変換を阻害する。ICEは、成熟IGIFの産生に必須であるので、ICEの阻害は、成熟IGIFの産生を阻害することにより、IGIFが媒介する生理学的効果および症状の開始を効果的にブロックする。次いで、IGIFは、IFN- γ の産生に必須である。従って、ICEは、成熟IGIFの産生、従ってIFN- γ の産生を阻害することにより、IFN- γ が媒介する生理学的な効果および症状の開始を効果的にブロックする。

10

【0114】

従って、本発明の薬学的組成物および方法は、インビボでカスパーゼ活性を制御するために有用である。従って、本発明の組成物および方法は、インビボでIL-1レベル、IGIFレベルまたはIFN- γ レベルを制御するのに有用であり、そしてIL-1媒介、アポトーシス媒介、IGIF媒介またはIFN- γ 媒介状態(疾患、障害または効果を含めて)の進行、重症度または効果を処置または軽減するのに有用である。

【0115】

本発明の薬学的組成物は、式(I)または式(II)の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能なキャリアを含む。このような組成物は、必要に応じてさらなる治療剤を含み得る。このような薬剤には、抗炎症剤、マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、リポキシゲナーゼインヒビター、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、増殖因子、免疫調節剤、プロスタグランジンまたは抗血管過剰増殖化合物が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0116】

用語「薬学的に受容可能なキャリア」とは、本発明の化合物と共に患者に投与され得る非毒性のキャリアであって、この化合物の薬理学的な活性を損なわないものをいう。

【0117】

本発明の薬学的組成物で使用され得る薬学的に受容可能なキャリアとしては、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質(例えば、ヒト血清アルブミン)、緩衝物質(例えば、リン酸塩)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質(例えば、硫酸プロタミン)、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂および自己乳化薬剤送達系(SEDDS)(例えば、 α -トコフェロール、ポリエチレングリコール1000スクシネート)、または他の類似のポリマー性送達マトリックスが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0118】

活性成分として式(I)または(II)の化合物のみを含有する薬学的組成物において、これらの組成物を投与するための方法は、さらなる薬剤を被験体に投与する工程をさらに含み得る。このような薬剤としては、抗炎症剤、マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、リポキシゲナーゼインヒビター、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、成長(増殖)因子、免疫調節剤、プロスタグランジンまたは抗血管過剰増殖化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0119】

用語「薬学的有効量」とは、患者におけるIL-1媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、IGIF媒介疾患またはIFN- γ 媒介疾患を処置するか、または改善する際に有効な量をいう。用語「予防的有効量」とは、患者におけるIL-1媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、IGIF媒介疾患またはIFN- γ 媒介疾患を防止するか実質的に軽減するのに有効

50

な量をいう。

【0120】

本発明の化合物は、インビボでの I G I F レベルまたは I F N- γ レベルを制御し、そして I L-1、アポトーシス、I G I F または I F N- γ により媒介される疾患を治療するかまたはその効果の進行もしくは重症度を軽減するための通常の様式で使用され得る。このような処置の方法、それらの投薬量レベルおよび必要条件は、利用可能な方法および技術から、当業者により選択され得る。

【0121】

例えば、本発明の化合物は、I L-1 媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、I G I F 媒介疾患または I F N- γ 媒介疾患に罹患している患者に、薬学的に受容可能な様式およびその疾患の重症度を低減するのに有効な量で投与するために、薬学的に受容可能なアジュバントと組み合わせられ得る。

10

【0122】

あるいは、本発明の化合物は、I L-1 媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、I G I F 媒介疾患または I F N- γ 媒介疾患に対して、長時間にわたって個体を処置または保護する組成物および方法において使用され得る。これらの化合物は、薬学的組成物中の酵素インヒビターの通常の利用と一致した様式で、単独でかまたは本発明の他の化合物と共にかのいずれかで、このような組成物中で使用され得る。例えば、本発明の化合物は、ワクチン中で通常使用される薬学的に受容可能なアジュバントと組み合わせられ得、そして I L-1 媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、I G I F 媒介疾患または I F N- γ 媒介疾患に対して、長時間にわたって個体を保護する予防的有効量で投与され得る。

20

【0123】

式 (I) または (I I) の化合物はまた、種々の I L-1 媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、I G I F 媒介疾患または I F N- γ 媒介疾患に対する治療あるいは予防の効果を高めるために、他のカスパーゼまたは他の I C E インヒビターと同時投与され得る。

【0124】

さらに、本発明の化合物は、従来の抗炎症剤か、またはマトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、リポキシゲナーゼインヒビター、および I L-1 β 以外のサイトカインのアンタゴニストのいずれかと組合わせて使用され得る。

【0125】

本発明の化合物はまた、I L-1 媒介疾患症状（例えば、炎症）を予防するかまたは格闘するために、免疫調節剤（例えば、プロピリミン、抗ヒト α インターフェロン抗体、I L-2、G M- γ S F、メチオニンエンケファリン、インターフェロン- α 、ジエチルジチオカーバメート、腫瘍壊死因子、ナルトレキソンおよび E P O）、プロスタグランジン、または抗ウイルス剤（例えば、3 T C、ポリ硫酸多糖類、ガンシクロビル (g a n i c l o v i r)、リバビリン、アシクロビル、 α -インターフェロン、トリメトトレキサートおよびファンシクロビル) またはこれらのプロドラッグもしくは関連化合物と組合わせて、投与され得る。

30

【0126】

本発明の化合物を、他の薬剤との組み合わせ治療において投与する場合、それらは、患者に連続的にまたは同時に投与され得る。あるいは、本発明に従う薬学的組成物または予防組成物は、式 (I) または (I I) の化合物および別の治療剤または予防剤の組合せを含み得る。

40

【0127】

本発明の薬学的組成物は、経口的、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、膣から、または移植したリザーバーを介して、投与され得る。経口投与が好ましい。本発明の薬学的組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含有し得る。いくつかの場合には、処方物の p H は、薬学的に受容可能な酸、塩基または緩衝液を用いて調整されて、処方された化合物またはその送達形態の安定性を増強し得る。本明細書で使用する用語、非経口的とは、皮下、皮

50

内、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内および頭蓋内の注射技術または注入技術を含む。

【0128】

薬学的組成物は、例えば、無菌の注射可能な水性懸濁液または油性懸濁液として、無菌の注射可能な調製物の形態であり得る。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80）および懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の技術に従って、処方され得る。この無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒は、マンニトール、水、リンゲル溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として、慣用的に使用される。この目的には、任意の穏和な不揮発性油も使用され得、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。脂肪酸（例えば、オレイン酸）およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはひまし油、特に、それらのポリオキシエチル化したタイプ）と同様に、注射可能物の調製に有用である。これらのオイル溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（例えば、Pharmacopeia Helveticaに記載の希釈剤または分散剤）、または類似のアルコールを含有し得る。

10

【0129】

本発明の薬学的組成物は、任意の経口的に受容可能な投薬形態（これには、カプセル、錠剤、および水性懸濁液および水溶液が含まれるが、それらに限定されない）で、経口的に投与され得る。経口用途のための錠剤の場合、通常使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた、代表的には、添加される。カプセル形態の経口投与に有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液を経口投与する場合、その有効成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望の場合、特定の甘味料および／または香料および／または着色剤が添加され得る。

20

【0130】

本発明の薬学的組成物はまた、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、本発明の化合物と、適切な非刺激性の賦形剤（これは、室温で固体であるが、直腸温度では液体であり、従って、直腸で融けて活性成分を放出する）とを混合することにより、調製され得る。このような物質としては、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0131】

本発明の薬学的組成物の局所投与は、所望の処置が、局所的な適用により容易にアクセスされ得る領域または器官を含む場合に、特に有用である。皮膚への局所的適用のために、この薬学的組成物は、キャリアに懸濁または溶解した活性成分を含む適切な軟膏で、処方すべきである。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアには、鉱油、液化石油、白色ワセリン（white petroleum）、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この薬学的組成物は、キャリアに懸濁または溶解した活性化合物を含む適切なローションまたはクリームで処方され得る。適切なキャリアには、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート 60、セチルエステルろう、セテアリール（cetaryl）アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物はまた、直腸坐剤処方物により、または適切な浣腸処方物にて、下部腸管に局所的に適用され得る。局所的に投与される経皮パッチもまた、本発明に含まれる。

40

【0132】

本発明の薬学的組成物は、鼻エアゾールまたは鼻吸入により、投与され得る。このような組成物は、薬学的処方物の当該技術分野で周知の技術に従って調製され、そして生理食塩液中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を高め

50

るための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または当該技術分野で公知の他の可溶化剤または分散剤を使用して調製され得る。

【0133】

活性成分化合物の1日あたり約0.01～約100 mg/kg体重、好ましくは、1日あたり0.5～約75 mg/kg体重、最も好ましくは、1日あたり約1mg/kg体重～50 mg/kg体重の投薬量レベルは、以下を含むIL-1媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、IGIF媒介疾患またはIFN-γ媒介疾患の予防および処置のための単独療法に有用である：炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、増殖性障害、感染性疾患、変性疾患、壊死性疾患、炎症性腹膜炎、変形性関節症、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、成人性呼吸窮迫症、糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、硬皮症、慢性甲状腺炎、グレーブズ病、自己免疫性胃炎、インスリン依存性糖尿病（I型）、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症筋無力症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、対宿主性移植病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、細菌性赤痢、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳性虚血、心筋虚血、棘筋萎縮症、多発性硬化症、AIDS関連脳炎、HIV関連脳炎、加齢、脱毛症、発作による神経学的損傷、潰瘍性大腸炎、外傷性脳損傷、臓器移植拒絶、感染性肝炎、若年性糖尿病、扁平苔癬、急性皮膚筋炎、湿疹、原発性肝硬変、ブドウ膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、筋萎縮性側索硬化症、ネフローゼ症候群、および過剰な食用アルコール摂取またはウイルス（例えば、HBV、HCV、HGV、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスおよび日本脳炎ウイルス）により引き起こされる炎症性成分またはアポトーシス成分を有する肝臓または他の器官に局在化した影響を持つ全身性疾患。

【0134】

代表的には、本発明の薬学的組成物は、1日あたり約1～5回、あるいは連続注入として投与される。このような投与は、慢性治療または急性治療として使用され得る。単回用量形態を生じるためにキャリア物質と組み合わせられ得る有効成分の量は、処置される宿主および特定の投与形態に依存して変化する。代表的な調製物は、約5%～約95%の活性化合物（w/w）を含む。好ましくは、このような調製物は、約20～約80%の活性化合物を含む。

【0135】

本発明の組成物が、式（I）または（II）の化合物および1以上のさらなる治療剤または予防剤の組合せを含有する場合、この化合物およびこのさらなる薬剤の両方は、単独療法レジームで通常投与される投薬量の約10%～80%の間の投薬量レベルで、存在すべきである。

【0136】

患者の状態の改善の際に、必要であれば、本発明の化合物、組成物、組合せの維持用量が投与され得る。続いて、投与の投薬量もしくは頻度、またはその両方は、症候が所望のレベルに軽減され、処置を止めるべき場合に、改善された状態が保持されるレベルまで、症候の関数として低減され得る。しかし、患者は、いずれの再発または疾患症候の長期基礎に対する断続的処置を必要とし得る。

【0137】

当業者が認識するように、上記の用量より低いまたは高い用量が要求とされ得る。任意の特定の患者のための特定の投薬量および処置レジームは、種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組合せ、その疾患の重篤度および経過、および患者の疾患に対する素因、および処置する医師の判断を含む）に依存する。

【0138】

IL-1媒介疾患またはアポトーシス媒介疾患は、本発明の化合物により処置または予防され得る。そのような疾患としては、炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、増殖

10

20

30

40

50

性障害、感染性疾患および変性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0139】

処置または予防され得る I L - 1 媒介疾患またはアポトーシス媒介疾患としては、変形性関節症、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、炎症性腹膜炎および成人性呼吸窮迫症が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この炎症性疾患は、変形性関節症または急性膵炎である。

【0140】

処置または予防され得る I L - 1 媒介自己免疫性疾患またはアポトーシス媒介疾患としては、糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、硬皮症、慢性甲状腺炎、グレーブズ病、自己免疫性胃炎、インスリン依存性糖尿病（I 型）、自己免疫性溶血貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、および対宿主性移植病が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この自己免疫性疾患は、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、または乾癬である。

10

【0141】

処置または予防され得る I L - 1 媒介破壊性骨障害またはアポトーシス媒介破壊性骨障害としては、骨粗鬆症および多発性骨髄腫関連骨障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0142】

処置または予防され得る I L - 1 媒介増殖性障害またはアポトーシス媒介増殖性障害としては、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、および多発性骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0143】

処置または予防され得る I L - 1 媒介感染性疾患またはアポトーシス媒介感染性疾患としては、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢が挙げられるが、これらに限定されない。

【0144】

本発明の化合物により処置または予防され得る I L - 1 媒介またはアポトーシス媒介変性疾患あるいは壊死性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳性虚血、および心筋虚血が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この変性疾患は、アルツハイマー病である。

30

【0145】

本発明の化合物により処置または予防され得る I L - 1 媒介変性疾患またはアポトーシス媒介変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳性虚血、心筋虚血、棘筋萎縮症、多発性硬化症、A I D S 関連脳炎、H I V 関連脳炎、加齢、脱毛症、および発作による神経学的損傷が挙げられるが、これらに限定されない。

【0146】

炎症性成分またはアポトーシス成分を有する他の疾患は、本発明の化合物により処置または予防され得る。このような疾患は、肝臓または他の器官に局在化した影響を有する疾患または全身性疾患であり得、例えば、過剰な食事用アルコール摂取またはウイルス（例えば、H B V、H C V、H G V、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスおよび日本脳炎ウイルス）により引き起こされ得る。

40

【0147】

I G I F 媒介疾患または I F N - γ 媒介疾患もまた、本発明の化合物により処置または予防され得る。このような疾患としては、炎症性症状、感染性症状、自己免疫性症状、増殖性症状、神経変性疾患および壊死性症状が挙げられるが、これらに限定されない。

処置または予防され得る I G I F 媒介炎症性疾患または I F N - γ 媒介炎症性疾患としては、変形性関節症、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脳性虚血、心筋虚血および成人性呼吸窮迫症が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この炎症性疾患は、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患

50

、クローン病、肝炎または成人性呼吸窮迫症である。

【0148】

処置または予防され得る I G I F 媒介感染性疾患または I F N- γ 媒介感染性疾患としては、感染性肝炎、敗血症、敗血症性ショックおよび細菌性赤痢が挙げられるが、これらに限定されない。

【0149】

処置または予防され得る I G I F 媒介自己免疫性疾患または I F N- γ 媒介自己免疫性疾患としては、糸球体腎炎、全身性エリテマトーデス、硬皮症、慢性甲状腺炎、グレーブズ病、自己免疫性胃炎、インスリン依存性糖尿病（I 型）、若年性糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、重症筋無力症、多発性硬化症、乾癬、扁平苔癬、対宿主性移植病、急性皮膚筋炎、湿疹、原発性肝硬変、肝炎、ブドウ膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、筋萎縮性側索硬化症およびネフローゼ症候群が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この自己免疫性疾患は、糸球体腎炎、インスリン依存性糖尿病（I 型）、若年性糖尿病、乾癬、対宿主性移植病または肝炎である。

10

【0150】

本発明の化合物により処置または予防され得るより好ましい疾患としては、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、炎症性腹膜炎、敗血性ショック、水炎、外傷性脳損傷、臓器移植拒絶、変形性関節炎、および喘息が挙げられる。

【0151】

従って、本発明の 1 つの実施態様は、被験体における I L-1 媒介変性疾患またはアポトーシス媒介変性疾患を処置あるいは予防するための方法を提供し、この方法は、この被験体に、本明細書に記載される任意の化合物、薬学的組成物、または組み合わせ、および薬学的に受容可能なキャリアを投与する工程を包含する。

20

【0152】

本発明の別の実施態様は、被験体における I G I F の産生を減らす方法を提供し、この方法は、この被験体に、本明細書に記載される任意の化合物、薬学的組成物、または組み合わせ、および薬学的に受容可能なキャリアを投与する工程を包含する。

【0153】

本発明の別の実施態様は、被験体における I F N- γ の産生を減らす方法を提供し、この方法は、この被験体に、本明細書に記載される任意の化合物、薬学的組成物、または組み合わせ、および薬学的に受容可能なキャリアを投与する工程を包含する。

30

【0154】

本発明は、I L-1 媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、I G I F 媒介疾患、I F N- γ 媒介疾患を予防および処置するための、本明細書で開示の化合物の使用に焦点をあてているが、本発明の化合物はまた、他のシステインプロテアーゼの阻害剤として使用され得る。

【0155】

本発明の化合物はまた、カスパーゼまたは他のシステインプロテアーゼ（I C E を含むが、これに限定されない）に効果的に結合する市販試薬として有用である。市販試薬としては、本発明の化合物およびそれらの誘導体は、I C E および I C E ホモログについての生化学アッセイまたは細胞アッセイにおける標的ペプチドのタンパク質分解をブロックするために使用され得るか、または誘導体化されて、アフィニティークロマトグラフィー適用のための結合された（t e t h e r e d）基質として、安定な樹脂に結合され得る。市販のシステインプロテアーゼインヒビターを特徴づけるこれらの用途および他の用途は、当業者に明らかである。

40

【0156】

本発明をさらに十分に理解するために、以下の実施例を示す。これらの実施例は、例示の目的だけのものであり、いずれの様式でも、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

【0157】

50

(一般的方法)

本発明の化合物は、実施例 2～4 に記載されるアッセイを含む、種々の生物学的アッセイで評価され得る。

【0158】

本発明の化合物を評価するために使用され得る他のアッセイは、1997年6月26日公開のPCT/US96/20843（公開番号WO97/22619）（これは、本明細書中に参考として援用される）。このようなアッセイとしては、インビボバイオアベイラビリティ決定、マウスにおける薬物動態研究、ICEホモログの阻害、アポトーシスの阻害、抗炎症性効力についてのインビボ急性アッセイ、血液レベルの測定、IGIFアッセイ、カラゲナン腹膜炎アッセイ、およびII型コラーゲン誘導関節炎が挙げられる。

10

【0159】

(実施例1)

本発明の化合物を、公開された手順（例えば、本明細書中に参考として援用される、Robl, J. A. ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 4, 2055-2060頁（1994）または米国特許第4,465,679号に記載される手順）に従って調製し得る。当業者は、このような手順を改変して本発明の化合物を入手し得ることを理解する。

【0160】

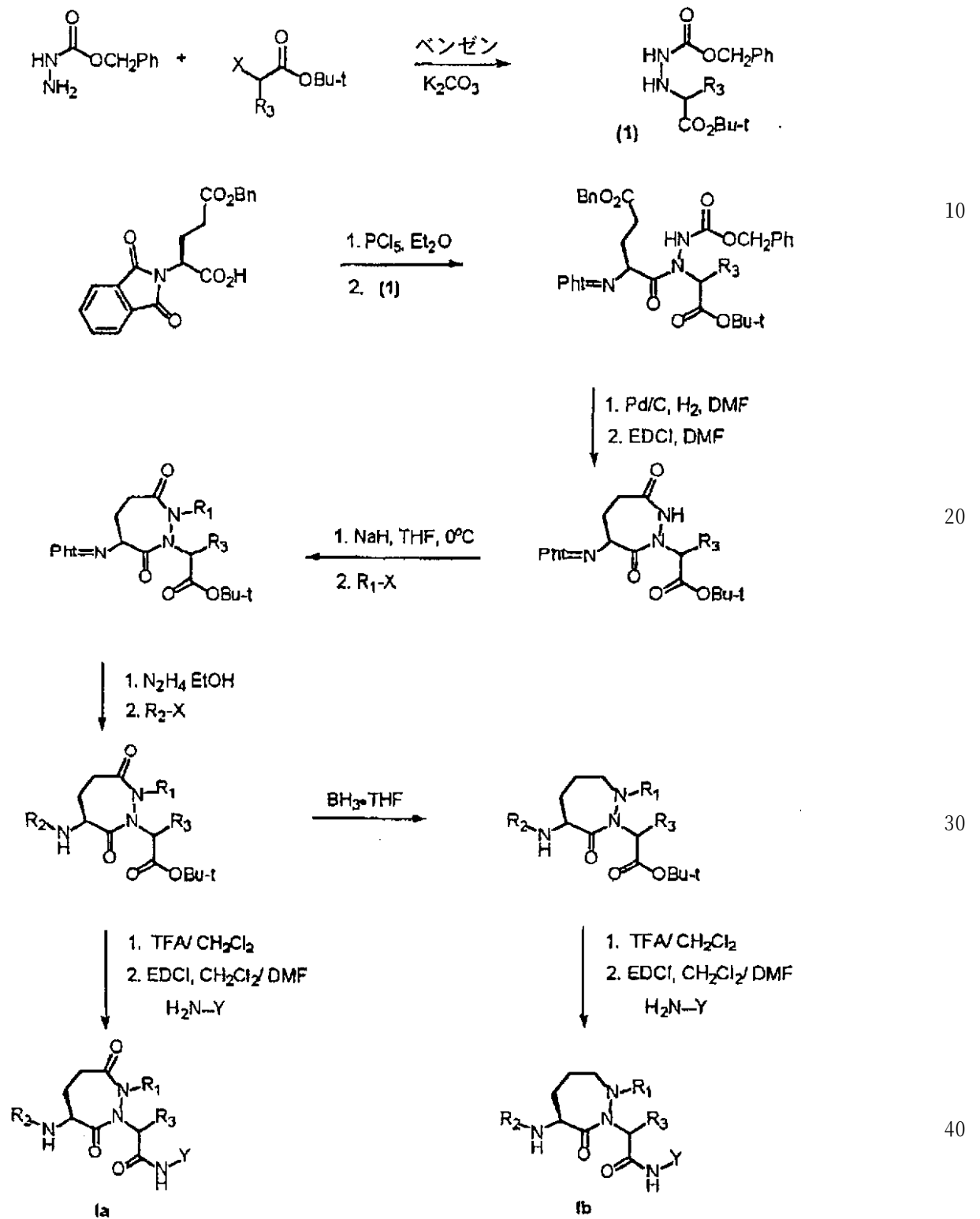
例えば、式(Ia)または(Ib)により表される化合物を、スキーム1に記載されるように調製し得る。

20

【0161】

【化62】

スキーム 1. 実施態様 I a および I b のアナログの合成

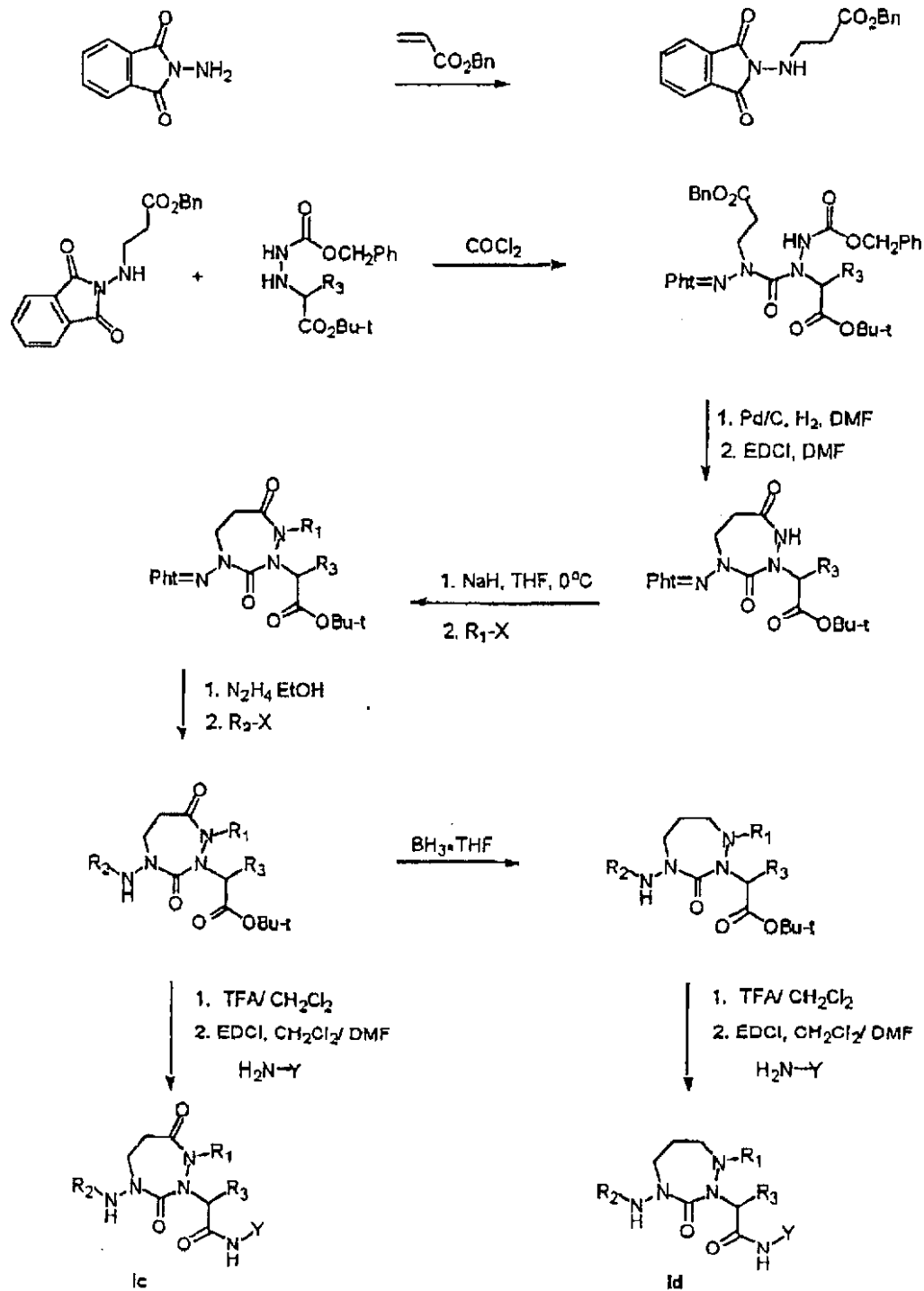


例えば、式 (I c) または (I d) により表される化合物を、スキーム 2 に記載されるように調製し得る。

【0162】

【化63】

スキーム 2. 実施態様 I c および I d のアナログの合成

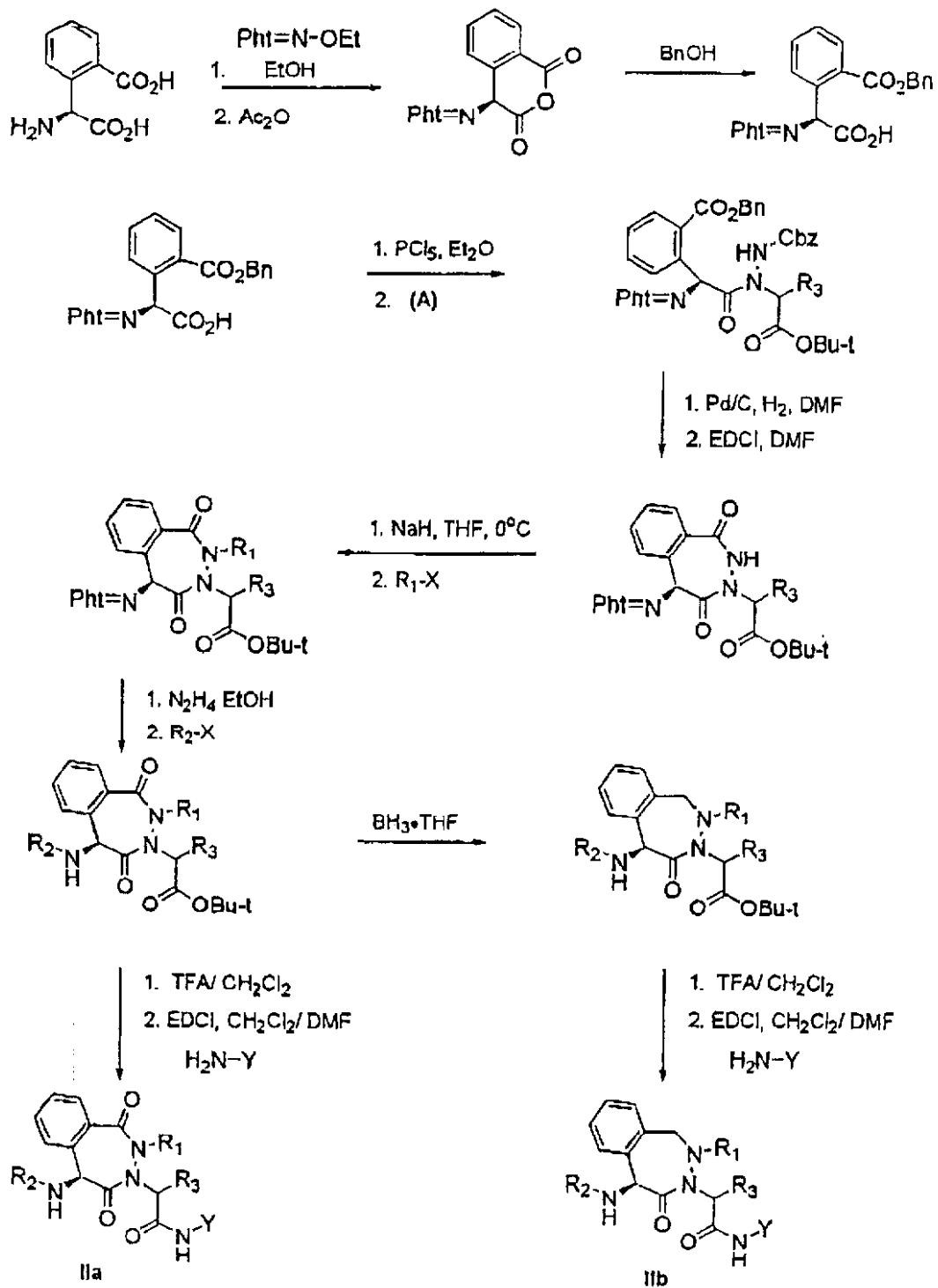


例えば、式 (I I a) または (I I b) により表される化合物を、スキーム 3 に記載されるように調製し得る。

【0163】

【化64】

スキーム 3. 実施態様 I I a および I I b の合成

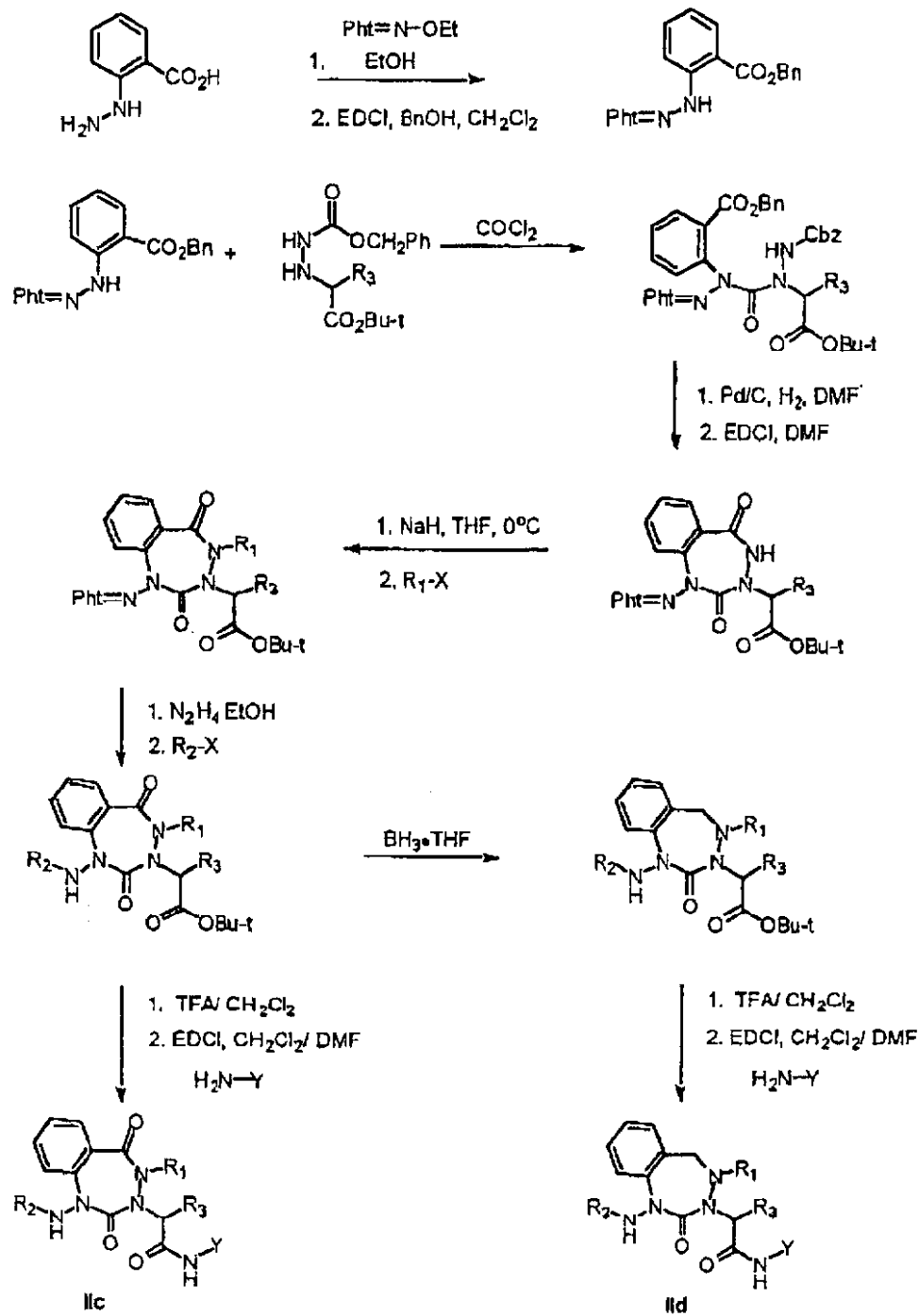


例えば、式 (I I c) または (I I d) により表される化合物を、スキーム 4 に記載されるように調製し得る。

【0164】

【化65】

スキーム 4. 実施態様 I c および I d の合成

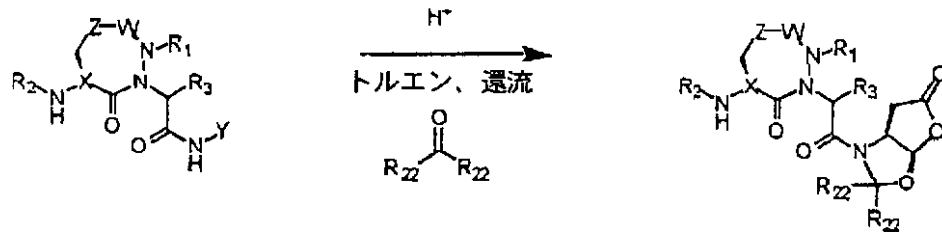


式 (I) または (II) により表される化合物であって、 R^{19} および Y は、それらが結合している窒素原子とともに、環 (g) を形成する化合物を、スキーム 5 に記載されるように調製し得る。

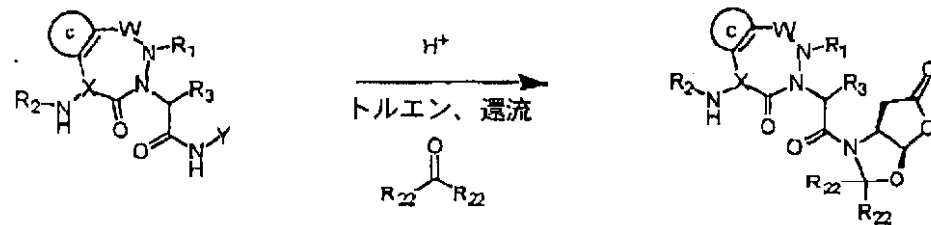
【0165】

【化66】

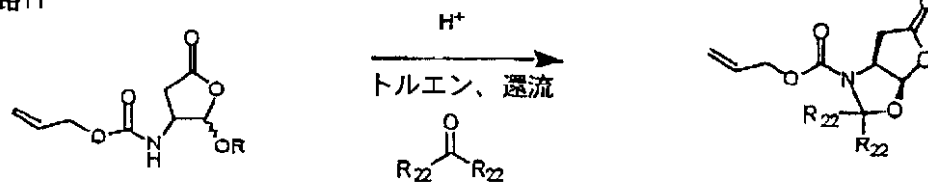
スキーム5. 実施態様 (g) のアナログの合成経路I



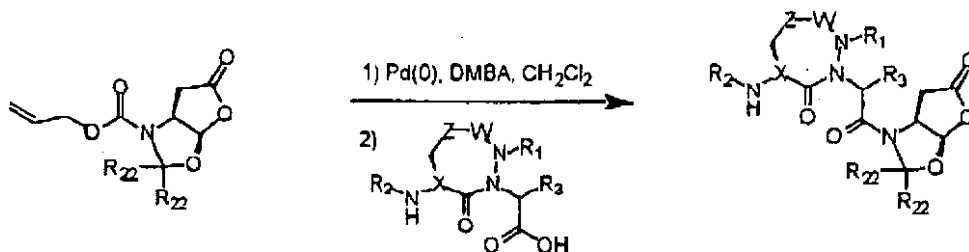
10



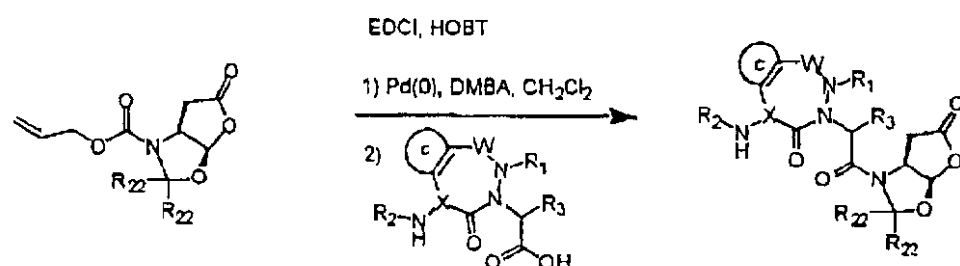
経路II



20



30



DMBA= 1,3-ジメチルバルビツール酸 EDCI, HOBT

スキーム5は、mが0である化合物の合成を記載する。mが1である化合物を、類似の方法によって調製し得る。N-alloc保護アミンを、当業者に周知である他の基で保護し得る。パラジウムカップリング方法は、本明細書中に参考として援用されるPCT出願PCT/US96/20843（公開番号WO97/22619）に、より詳細に記載される。

40

【0166】

スキーム1～5は、本発明の特定の実施態様の合成を記載する。他の実施態様は、類似の方法によって調製され得る。

【0167】

(実施例2)

(1. UV可視基質を用いた酵素アッセイ)

50

このアッセイは、スクシニル-Tyr-Val-Ala-Asp-p-ニトロアニリド基質を用いて行う。類似基質の合成は、L. A. Reiter (Int. J. Peptide Protein Res., 43, 87~96頁(1994))によって記載されている。このアッセイ混合物は、以下を含有する：

65 μ l 緩衝液 (10mM Tris, 1mM DTT, 0.1% CHAPS @ pH 8.1)

10 μ l ICE (約1mOD/分の速度を得るために、最終濃度50nM)

5 μ l DMSO/インヒビター混合物

20 μ l 400 μ M基質 (80 μ Mの最終濃度)

100 μ l 全反応容量。

10

【0168】

この可視ICEアッセイは、96ウェルマイクロタイタープレートで行う。このウェルに、緩衝液、ICEおよびDMSO (インヒビターが存在している場合) をここで列挙した順序で添加する。これらの成分を、全ての成分が全てのウェルに存在する時点から始めて15分間、室温でインキュベートしたままにする。このマイクロタイタープレートリーダーを、37℃でインキュベートするようにセットする。15分間のインキュベーション後、これらのウェルに基質を直接添加し、この反応を、37℃で20分間での405~603nmの発色団 (pNA) の放出を追跡することによりモニターする。データの直線フィッティング (linear fit) を行い、その速度をmOD/分で計算する。インヒビターを含む実験中には、DMSOだけが存在しており、他の実験では、容量を100 μ l 1にするために緩衝液を用いる。

20

【0169】

(2. 蛍光基質を用いる酵素アッセイ)

本アッセイは本質的にThornberryら、Nature, 356, 768-774頁(1992)に従って、その論文中で参照される基質17を使用して実施される。その基質は、アセチル-Tyr-Val-Ala-Asp-アミノ-4-メチルクマリン (AMC) である。以下の成分を混合する：

65 μ l 緩衝液 (10mM Tris, 1mM DTT, 0.1% CHAPS @ pH 8.1)

10 μ l ICE (最終濃度2~10nM)

5 μ l DMSO/インヒビター溶液

20 μ l 150 μ M基質 (最終30 μ M)

100 μ l 総反応容量。

30

【0170】

本アッセイを96ウェルマイクロタイタープレートで行う。緩衝液およびICEをウェルに加える。成分を温度制御ウェルプレート中で37℃で15分間インキュベートしたままにする。15分間のインキュベーション後、基質を直接ウェルに加えることによって反応を開始させ、そしてこの反応を37℃で30分間、380nmの励起波長および460nmの発光波長を用いてAMC発蛍光団の放出を追跡することによってモニターする。各ウェルについてデータの直線フィッティングを行い、そして速度を秒当たりの蛍光の単位で決定する。

40

【0171】

酵素阻害定数 (K_i) の決定または阻害の態様 (競合、不競合、もしくは非競合) の決定に関して、本酵素アッセイにおける種々のインヒビター濃度で決定される速度データを、標準的な酵素動力学的等式に対してコンピュータフィッティングする (I. H. Segel, Enzyme Kinetics, Wiley-Interscience, 1975を参照のこと)。

【0172】

不可逆的インヒビターの二次速度定数の決定を、Morrisonの進行等式 (the progress equation) に対して、蛍光体 対 時間データをフィッティ

50

ングさせて実施した。Morrison, J. F., Mol. Cell. Biophys., 2, 347-368頁(1985)。Thornberryらは、ICEの不可逆的インヒビターの速度定数の測定についての、これらの方法の記載を公表した。Thornberry, N. A. ら、Biochemistry, 33, 3923-3940頁(1994)。先行する複合体形成が動力的に観察され得ない化合物については、二次速度定数(K_{inact})は、 k_{obs} 対 インヒビター濃度 $[I]$ の線形プロットの傾きから直接導かれる。酵素に対しての先行する複合体形成が検出され得る化合物については、 K_{obs}

対 $[I]$ の双曲線プロットが、飽和速度式にフィッティングさせて最初に K_i および k' を求める。次いで、二次速度定数 k_{inact} を、 K' / K_i により与える。

【0173】

10

(3. PBMC細胞アッセイ)

ヒト末梢血単核細胞(PBMC)または富化接着(Enriched Adherent)単核細胞の混合集団を用いるIL-1 β アッセイ

ICEによるプレIL-1 β のプロセッシングを、細胞培養において種々の細胞供給源を使用して測定し得る。健康なドナーから得られたヒトPBMCは、リンパ球亜型および単核細胞の混合集団を提供し、これは多くのクラスの生理的刺激物質に応答して、インターロイキンおよびサイトカインのスペクトルを生じる。PBMCからの接着単核細胞は、活性化細胞によるサイトカイン産生の選択的研究のための正常な単球の富化供給源を提供する。

【0174】

20

(実験手順)

DMSOまたはエタノール中で試験化合物の一連の初期希釈物を調製し、その後RPMI-10%FBS培地(2mMのL-グルタミン、10mMのHEPES、50Uおよび50 μ g/mlのpen/strepを含有する)中でそれぞれ希釈し、0.4% DMSOまたは0.4% エタノールを含有する最終試験濃度の4倍(4 $\times$)にて薬物を得る。DMSOの最終濃度は、全ての薬物希釈物に対して0.1%である。ICE阻害アッセイにおいて決定される試験化合物についての見かけの K_i を考慮の対象外に置く濃度滴定は、一般的に、最初の化合物のスクリーニングとして使用される。

【0175】

一般的に、5~6の化合物希釈物を試験し、そしてその細胞成分のアッセイを、各細胞培養物上清について二連のELISA判定を用いて、二連で行う。

30

【0176】

(PBMC単離およびIL-1アッセイ)

1ポイントのヒト血液から単離されたバフィーコート細胞(血漿および細胞の40~45mlの最終容量を生じる)を、培地によって80mlに希釈し、そしてLeukoPREP分離チューブ(Becton Dickinson)に細胞懸濁液10mlを各々重層した。15分間の1500~1800 $\times$ gでの遠心分離後、血漿/培地層を吸引し、次いで単核細胞層をパスツールピペットで回収し、そして15mlのコニカル遠心分離チューブ(Corning)へ移す。培地を添加して容量を15mlにし、反転によって細胞を穏やかに混合し、そして300 $\times$ gで15分間遠心分離する。PBMCペレットを、少容量の培地中で再懸濁し、細胞を計数し、そして6 $\times$ 10⁶細胞/mlに調整する。

40

【0177】

細胞アッセイに関して、24ウェル平底組織培養プレート(Corning)の各ウェル(試験化合物希釈物0.5mlおよびLPS溶液0.5ml(Sigma #L-3012;完全RPMI培地で調製した溶液20ng/ml;最終LPS濃度5ng/ml))に、細胞懸濁液1.0mlを添加する。試験化合物およびLPSの0.5mlずつの添加は、通常、ウェルの内容物を混合するには十分である。3つのコントロール混合物を、実験毎に、LPS単独で、溶媒ビヒクルコントロール、および/または最終的な培養物容量を2.0mlに調整するためのさらなる培地のいずれかをを用いて実施する。細胞培養物を、5%CO₂存在下で37 $^{\circ}$ Cで16~18時間インキュベートする。

50

【0178】

インキュベート期間終了時に細胞を収集し、そして15mlコニカル遠心分離チューブに移す。200×gでの10分間の遠心分離後、上清を収集し、そして1.5mlエッペンドルフチューブに移す。細胞ペレットが、プレーIL-1β特異的抗血清を用いるウェスタンブロッティングまたはELISAにより、細胞質ゾル抽出物内のプレーIL-1βおよび／または成熟IL-1β含量の生物化学的評価に利用され得ることに留意され得る。

【0179】

(接着単核細胞の単離)

PBMCを単離し、そして上述の様に調製する。培地(1.0ml)を最初にウェルに添加し、続いてPBMC懸濁液0.5mlを添加する。1時間のインキュベーション後、プレートを穏やかに振盪し、そして非接着細胞を各ウェルから吸引する。次いでウェルを培地1.0mlで3回緩やかに洗浄し、そして最終的に培地1.0ml中に再懸濁する。接着細胞の富化は、一般的に1ウェル当たり2.5～3.0×10⁵の細胞を生じる。試験化合物の添加、LPS、細胞インキュベーション条件、および上清のプロセッシングは上述の通りに進む。

【0180】

(ELISA)

Quantikineキット(R&D Systems)を成熟IL-1βの測定のために使用し得る。アッセイを製造者の指示に従って実施する。PBMCおよび接着単核細胞ポジティブコントロールの両方において、約1～3ng/mlの成熟IL-1βレベルが確認される。ELISAアッセイを、LPS-ポジティブコントロールに由来する、試験パネルにおける上清の最適な希釈を選択するために、1:5、1:10、および1:20の上清希釈物で実施する。

【0181】

化合物の阻害効力は、IC₅₀値によって表され得、これはポジティブコントロールと比較して50%の成熟IL-1βが上清中に検出されるインヒビター濃度である。

【0182】

当業者は、細胞アッセイで得られた値は、多様な因子に依存し得ることを理解する。その値は、明確な定量的結果を必ずしも表すわけではないかもしれない。

【0183】

(実施例3)

(IL-1β生産に対する全血アッセイ)

本発明の化合物についての全血アッセイIC₅₀値を、以下に記述された方法を用いて得た。

【0184】

(目的)

全血アッセイは、IL-1β(または他のサイトカイン)生産、および潜在的インヒビターの活性についての測定のための単純な方法である。本アッセイシステムの、そのリンパ系細胞型および炎症細胞型の完全な補体、血漿タンパク質のスペクトルならびに赤血球に伴う複雑性は、インビボにおけるヒトの生理的条件の理想的なインビトロでの例である。

【0185】

(材料)

発熱物質を含まない注射器(約30cc)

凍結乾燥されたNa₂EDTA(4.5mg/10mlチューブ)を含有する、発熱物質を含まない無菌真空管

ヒト全血サンプル(約30～50cc)

1.5mlエッペンドルフチューブ

試験化合物ストック溶液(DMSOまたは他の溶媒中に約25mM)

内毒素を含まない塩化ナトリウム溶液(0.9%)およびHBSSリポポリサッカライド(Sigma; Cat. # L-3012)の、HBSS中1mg/mlのストック溶液

IL-1 β ELISAキット (R & D Systems; Cat # DLB50)

TNF α ELISAキット (R & D Systems; Cat # DTA50)
ウォーターバスまたはインキュベーター。

【0186】

(全血アッセイ実験手順)

インキュベーターまたはウォーターバスを30℃に設定する。血液を0.25mlのアリコートに分け、1.5mlのエッペンドルフチューブに入れる。注意：アリコート2回毎の後に、全血サンプルチューブを確実に反転させること。反復試験における差異は、細胞が沈殿し、そして均一に懸濁していない場合、結果として起こり得る。容積式 (positive displacement) ピペットの使用はまた、反復試験アリコート間の差異を最小限度にする。

10

【0187】

発熱物質を含まない無菌生理食塩水中の薬物希釈物を、連続希釈によって調製する。ICE阻害アッセイにおいて決定される試験化合物に対する、見かけの K_i を考慮の対象外に置く一連の希釈は、一般的に最初の化合物スクリーニングに使用される。極端に疎水性な化合物に関しては、同じ血液ドナーから得られる新鮮な血漿中で、または溶解度を強めるためにPBS含有5% DMSO中で、化合物希釈物を調製する。

【0188】

試験化合物希釈物またはビヒクルコントロールを25 μ l加え、そしてサンプルを穏やかに混合する。次いでLPS溶液(250ng/mlで貯蔵し、新たに調製した：LPS最終濃度5.0ng/ml)を5.0 μ l加え、そして再び混合する。チューブを30℃で16~18時間、時折混合しながらウォーターバス中でインキュベートする。代わりに、チューブを同じインキュベーション時間、4rpmに設定した回転子(rotator)中に置き得る。このアッセイは、以下のコントロールと共に、二連または三連で設定されるべきである：ネガティブコントロール-LPSなし；ポジティブコントロール-試験インヒビターなし；ビヒクルコントロール-実験中で用いられる最高濃度のDMSOまたは化合物溶媒。コントロールおよび実験の両方の全血試験サンプルに対して容量を正規化するために、さらなる生理食塩水を、全てのコントロールチューブに添加する。

20

【0189】

インキュベーション時間終了後、全血サンプルを微量遠心分離機(microfuge)内で約2000rpmで10分間遠心分離し、血漿を新しい微量遠心分離チューブに移し、そして必要な場合、残存血小板をペレットにするために1000 $\times$ gで遠心分離する。血漿サンプルを、ELISAによるサイトカインレベルのアッセイ前に、-70℃で冷凍貯蔵し得る。

30

【0190】

(ELISA)

R & D Systems (614 McKinley Place N. E. Minneapolis, MN 55413)のQuantikineキットが、IL-1 β およびTNF α の測定のために使用され得る。このアッセイを製造者の指示に従って実施する。ある範囲の個体の中では、ポジティブコントロールにおける約1~5ng/mlのIL-1 β レベルが、観察され得る。全てのサンプルについての血漿の1:200希釈物は、ELISAの実験結果がELISA標準曲線の線形範囲に入るのに通常十分である。全血アッセイにおいて差異が見られる場合、標準希釈を最適化することが必要であり得る。Nerad, J. L. ら, J. Leukocyte Biol., 52, 687-692頁(1992)。

40

【0191】

(実施例4)

化合物の抗ウイルス効力が、種々のインビトロおよびインビボでのアッセイにおいて評価され得る。例えば、化合物はインビトロでのウイルス複製アッセイにおいて試験され得る

50

。インビトロアッセイは細胞全体または単離された細胞成分を使用し得る。インビボアッセイはウイルス性疾患についての動物モデルを含む。そのような動物モデルの例は、HBV感染もしくはHCV感染についての齧歯類モデル、HBV感染についてのウッドチャックモデル、およびHVC感染についてのチンパンジーモデルを含むが、これらに限定されない。

【0192】

本発明の化合物をまた、食事アルコール誘発性疾患について動物モデルにおいて評価し得る。

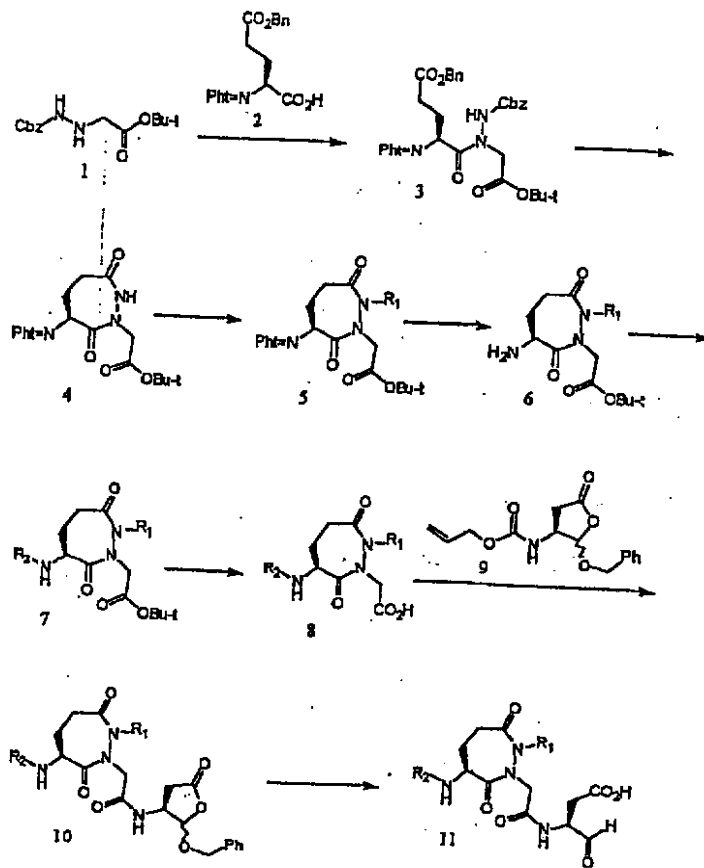
【0193】

(実施例5)

化合物10a～10d、および11a～11dを、以下に記載されるように調製した：

【0194】

【化67】



化合物	R ₁
5a および 6a	ベンジル
5b	アリル
5c および 6c	1-プロピル

化合物	R ₁	R ₂
7b 8b 10b 11b	1-プロピル	
7c 8c 10c	1-プロピル	
10d 11c	1-プロピル	

((N-ベンジルオキシカルボニル-ヒドラジノ) -酢酸 tert-ブチルエステル (1) の調製)。230 mL のジメチルホルムアミド (DMF) 中のベンジルカルバメート (25.0 g、150 mmol)、炭酸カリウム (20.78 g、150 mmol) の混合物に、tert-ブチルプロモアセテート (26.4 g、145 mmol) を添加した。この懸濁液を、室温にて16時間攪拌した。この反応混合物を、1000 mL の酢酸エチルで希釈し、氷水で洗浄し、次いで水で三回洗浄した。この有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濾過およびエバポレートして、透明なオイルを得た。これを、ヘキサン/EtOAc (9/1~7/3) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、23.55 g (収率62%) の表題化合物を得た。¹H-NMR (500 MHz

z、 CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H)、3.55 (s, 2H)、4.20 (br, 1H)、5.15 (s, 2H)、6.70 (br, 1H)、7.40 (s, 5H)。分析用 HPLC★: 10.11 分。

【0195】

(2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-グルタル酸 5-ベンジルエステル (2) の調製)。トルエン (150 mL) 中の γ -ベンジル-1-グルタメート (11.85 g、50 mmol) および無水フタル酸 (7.40 g、50 mmol) の混合物を、Dean-Stark チューブを用いて、16 時間還流した。溶媒を、減圧下で除去した。この残渣を、ヘキサン/酢酸エチル/酢酸 (90/10/1~50/50/1) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、14.83 g (収率 80%) の表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3) δ 2.40~2.70 (m, 4H)、4.95~5.10 (m, 3H)、7.27~7.40 (m, 5H)、7.70~7.95 (m, 4H)。分析用 HPLC: 13.28 分。LC-MS (ES^+): $m/e = 368$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。 10

【0196】

(5-(N'-ベンジルオキシカルボニル-N-tert-ブトキシカルボニルメチル-ヒドラジノ)-4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 ベンジルエステル (3) の調製)。0.1 mL のジメチルホルムアミド (DMF) を有する 25 mL のジクロロメタン中の、2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-グルタル酸 5-ベンジルエステル (2) (1.84 g、5 mmol) の溶液に、0℃にて、塩化オキサリル (666 mg、5.25 mmol) を滴下して加えた。この溶液を、0℃にて 30 分間、次いで、室温にて 1 時間攪拌した。 K_2CO_3 (1.03 g) を 0℃にて添加し、続いて 5 mL のジクロロメタン中の (N-ベンジルオキシカルボニル-ヒドラジノ)-酢酸 tert-ブチルエステル (1) (1.40 g、5 mmol) の溶液を添加した。この混合物を、室温にて 16 時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を 400 mL の酢酸エチル中に懸濁し、水 (200 mL $\times$ 2) で洗浄し、次いでブライン (200 mL $\times$ 2) で洗浄した。この有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、2.8 g の透明なオイルを得た。ヘキサン/酢酸エチル (9/1~7/3) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって、1.93 g (収率 61%) の表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H)、2.30~2.55 (m, 4H)、4.70~5.20 (br, 4H)、5.08 (s, 2H)、5.30 (m, 1H)、7.26~7.35 (m, 10H)、7.65~7.90 (m, 4H)。分析用 HPLC: 14.6 分。LC-MS (ES^+): $m/e = 630$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。 20

【0197】

([6-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン (diazepan)-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (4) の調製)。テトラヒドロフラン (THF) (30 mL) および DMF (3 mL) 中の、5-(N'-ベンジルオキシカルボニル-N-tert-ブトキシカルボニルメチル-ヒドラジノ)-4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 ベンジルエステル (3) および炭素上の 10% パラジウム (250 mg) の懸濁液を、水素雰囲気下で 16 時間、攪拌した。この混合物を Celite を通して濾過し、そしてこの濾液を真空下でエバポレートした。この残渣を、30 mL のジクロロメタンに溶解した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) (770 mg、4 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温にて 3.5 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、そしてこの残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、次いで、水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄した。この有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、ヘキサン/酢酸エチル (85/15~50/50) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.06 g (収率 75%) の表題化合物を得た。 30 40 50

【0198】

【数1】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.90-4.00 (d, 1H), 4.60-4.70 (d, 1H), 5.55-5.63 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 2H). 分析用 HPLC: 10.36 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 388$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

([2-ベンジル-6-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (5a) の調製)。THF (5 mL) 中の、[6-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (4) (200 mg、0.52 mmol)、臭化ベンジル (110 mg、0.64 mmol)、 K_2CO_3 (125 mg、0.9 mmol) および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (15 mg) の混合物を、室温にて40時間攪拌した。この混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして水で3回洗浄した。この有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を、ジクロロメタン/酢酸エチル (99.5/0.5~97.5/2.5) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、166 mg (収率67%) の表題化合物を得た。

20

【0199】

【数2】

 $^1\text{H-NMR}$

(500MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.72-3.80 (d, 1H), 4.48-4.52 (d, 1H), 4.80-4.92 (q, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.70 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

30

分析用 HPLC: 13.43 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 478$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

[2-アリル-6-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (5b) を、5aを調製するために使用した方法およびクロマトグラフィーによって、4および臭化アリルから合成して、388 mg (収率91%) の表題化合物を得た。

【0200】

【数3】

 $^1\text{H-NMR}$

(500MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.65-4.67 (d, 1H), 4.70-4.77 (q, 1H), 5.35-5.42 (m, 2H), 6.00-6.10 (m, 1H), 7.71-7.74 (d, 2H), 7.82-7.85 (d, 2H). 分析用 HPLC: 13.28. LC-MS (ES^+): $m/e = 428$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

50

([6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3,7-ジオキソ-2-プロピル-[1,2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (5c) の調製)。エタノール (10 mL) 中の、[2-アリル-6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3,7-ジオキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (5b) (380 mg、0.89 mmol) および炭素上の20%水酸化パラジウム (II) (Pearlman の触媒) (80 mg) の混合物を、水素雰囲気下で3時間攪拌した。この反応混合物を、Celiteを通して濾過し、そしてこの濾液を真空下でエバポレートして、380 mg (収率99.5%) の表題化合物を得た。

【0201】

10

【数4】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.09 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.71-1.82 (m, 2H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.43-3.60 (m, 2H), 3.95-4.00 (d, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.54-4.58 (d, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H).

分析用 HPLC: 13.53 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 430$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

((6-アミノ-2-ベンジル-3,7-ジオキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (6a) の調製)。エタノール (1.5 mL) 中の、[2-ベンジル-6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3,7-ジオキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (5a) (150 mg、0.31 mmol) およびヒドラジン-水化物 (17.3 mg、35 mmol) の溶液を、室温にて6時間攪拌した。溶媒を、真空下で除去した。この残渣を酢酸 (1.5 mL) 中に集め、そして室温にて30分間攪拌した。この混合物を、真空下でエバポレートし、そして得られる残渣を酢酸エチル (20 mL) で溶解し、5% Na_2CO_3 で洗浄し、次いで水で洗浄した。この水溶液を、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。この合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を、乾燥するために真空下でエバポレートして、107 mg (収率98%) の表題化合物を得た。

【0202】

30

【数5】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.70-1.78 (m, 1H), 2.30-2.48 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.95-4.00 (d, 1H), 4.36-4.40 (d, 1H), 4.45-4.49 (d, 1H), 5.07-5.12 (d, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H). 分析用 HPLC: 8.03 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 348$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

(6-アミノ-3,7-ジオキソ-2-プロピル-[1,2]ジアゼパン-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (6c) を、6aを調製するために使用した方法によって、5cから調製して、182 mg (収率69%) の表題化合物を得た。

【0203】

【数6】

50

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.94-1.01

(t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.10-4.15 (d, 1H), 4.39-4.43 (d, 1H). 分析用

HPLC: 6.10 分 . LC-MS (ES^+): $m/e = 300$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

({ 2-ベンジル-6-[(イソキノリン-1-カルボニル)-アミノ]-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル } -酢酸 tert-ブチルエステル (7a) の調製) 。ジクロロメタン (5 mL) 中のイソキノリン (ioquinoline) -1-炭酸 (173 mg, 1 mmol) の溶液に、0℃にてHOBT (135 mg, 1 mmol) を添加し、続いてEDC (192 mg, 1 mmol) を添加した。この混合物を15分間攪拌し、そしてジクロロメタン (5 mL) 中の (6-アミノ-2-ベンジル-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (6a) (105 mg, 0.30 mmol) の溶液を添加した。この反応物を、0℃にて30分間攪拌し、次いで室温にて16時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、そして水 (50 mL $\times$ 3) で洗浄した。この有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして真空下でエバポレートして、淡黄色の固体を得た。これを、ジクロロメタン/酢酸エチル (95/5 ~ 85/15) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、128 mg (収率84%) の表題化合物を得た。

20

【0204】

【数7】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.49(s, 9H),

2.02-2.10 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.84-3.89 (d, 1H), 4.52-4.57 (d, 1H), 4.84-4.98 (m, 3H), 7.26-7.42 (m, 5H), 7.64-7.84 (m, 4H), 8.45 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.44 (d, 1H). 分析用

30

HPLC: 14.20 分 . LC-MS (ES^+): $m/e = 503$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

[6-(イソキノリン-1-カルボニルアミノ)-3, 7-ジオキソ-2-プロピル-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (7b) を、7aを調製するために使用した方法およびクロマトグラフィーによって、(6-アミノ-3, 7-ジオキソ-2-プロピル-[1, 2]ジアゼパン-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (6c) およびイソキノリン (ioquinoline) -1-炭酸から調製して、234 mg (収率86%) の表題化合物を得た。

40

【0205】

【数8】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.07 (t, 3H),
 1.49 (s, 9H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.42-
 2.50 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.50-
 3.58 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.60-4.63 (d, 1H), 5.23-
 5.30 (m, 1H), 7.64-7.83 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.50
 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.55 (d, 1H). 分析用 HPLC:
 10.45 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 455$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

[6-(4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロベンゾイルアミノ)-3, 7-ジオキソ-2-プロピル-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (7c) を、7a を調製するために使用した方法およびクロマトグラフィーによって、(6-アミノ-3, 7-ジオキソ-2-プロピル-[1, 2]ジアゼパン-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (6c) および 3, 5-ジクロロ-4-アリルオキシベンゾイル酸から調製して、200mg (収率72%) の表題化合物を得た。

【0206】

【数9】

20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ
 0.96-1.00 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.90-
 1.97 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.10-
 3.17 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 2H), 4.48-
 4.51 (d, 1H), 4.60-4.63 (m, 2H), 5.11-5.18 (m, 1H), 5.30-
 5.34 (d, 1H), 5.40-5.44 (d, 1H), 6.10-6.18 (m, 1H), 7.86-
 7.89 (d, 1H), 7.73 (s, 2H). 分析用 HPLC: 10.47 分.
 LC-MS (ES^+): $m/e = 528, 530$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

(イソキノリン-1-カルボン酸 {1-ベンジル-2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-4-イル}-アミド (10a) の調製)。{2-ベンジル-6-[(イソキノリン-1-カルボニル)-アミノ]-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル}-酢酸 tert-ブチルエステル (7a) (115mg、0.23mmol) を、ジクロロメタン (2mL) 中の20%トリフルオロ酢酸 (TFA) 中で、一晚攪拌した。この溶液をエバポレートして、{2-ベンジル-6-[(イソキノリン-1-カルボニル)-アミノ]-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル}-酢酸 (8a) を得た。

40

【0207】

【数10】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.05-2.11 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 4.01-4.06 (d, 1H), 4.59-4.63 (d, 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.93-4.98 (d, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.80-8.10 (m, 4H), 8.40-8.52 (m, 2H), 8.85 (d, 1H).

この酸 (8 a) を、ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、続いて HOBt (77 mg、0.57 mmol) および EDC (110 mg、0.57 mmol) を添加し、そして 30 分間攪拌した。1, 3-ジメチルバルビツール酸 (DMBA) (90 mg、0.57 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (66 mg、0.057 mmol) を 30 分間入れられた、ジクロロメタン/DMF (3/1 mL) 中の (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-カルバミン酸アリルエステル (9、アンチジアステレオマー) (166 mg、0.57 mmol) の溶液を添加し、そして得られる混合物を、室温にて 16 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして水 (50 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そしてエバポレートして淡黄色の固体を得た。これを、ジクロロメタン/メタノール (99.5/0.5 ~ 98.5/1.5) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、97.5 mg (収率 67%) の表題化合物を得た。

【0208】

【数11】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.03-2.13 (m, 1H), 2.40-2.43 (d, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.04-3.10 (q, 1H), 3.28-3.38 (m, 1H), 4.08-4.11 (d, 1H), 4.20-4.24 (d, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.67-4.70 (d, 1H), 4.78-4.87 (m, 2H), 4.91-5.02 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.49 (d, 1H). 分析用 HPLC: 12.53 分. LC-MS (ES⁺): m/e = 636 (M+H⁺).

イソキノリン-1-カルボン酸 {2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3, 7-ジオキソ-1-プロピル-[1, 2]ジアゼパン-4-イル}-アミド (10 b) を、10 a を調製するために使用した方法およびクロマトグラフィーによって、7 b、および 9 のジアステレオマーから合成して、表題化合物のシンジアステレオマー (203 mg、収率 67%、より高い R_f) およびアンチジアステレオマー (93 mg、収率 31%、より低い R_f) の両方を得た。

【0209】

【数12】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) アンチジアステレオマー

について

δ 0.96-1.05 (t, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H),
 2.10-2.20 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 1H),
 2.92-3.18 (m, 3H), 3.25-3.39 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H),
 4.06-4.17 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 4.62-4.66 (d, 1H),
 4.82-4.89 (d, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.5 (s, 1H), 6.68
 (d, 1H) 7.28-7.40 (m, 5H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.82-7.89
 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.52 (d, 1H); シン

10

ジアステレオマーについて δ 0.90-0.98 (t, 3H), 1.60-1.80 (m,
 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.80-2.98 (m,
 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.03-4.17 (m, 2H), 4.29-4.33 (d,
 1H), 4.60-4.63 (d, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 4.85-4.89 (d,
 1H), 5.21-5.30 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.28-
 7.33 (m, 5H), 7.64-7.78 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.50
 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.50 (d, 1H). 分析用 HPLC:

20

10.60 分 (アンチジアステレオマーについて) および 10.30 分 (シンジアステ
 レオマーについて) . LC-MS (ES⁺) (この生成物の混合物に
 ついて) : m/e = 588 (M+H⁺) .

4-アリルオキシ-N-{2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフ
 ラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3,7-ジオキソ-1-プロピル-[1,2]
 ジアゼパン-4-イル}-3,5-ジクロロ-ベンズアミド(10c)を、10aを調製
 するために使用した方法およびクロマトグラフィーによって、7c、および9のジアステ
 レオマーから合成して、表題化合物のアンチジアステレオマー(78mg、収率31%、
 より低いRf)およびシンジアステレオマー(129mg、収率52%、より高いRf)
 の両方を得た。

30

【0210】

【数13】

$^1\text{H-NMR}$ (500Hz, CDCl_3) アンチジアステレオマーについて :

δ 1.00-1.05 (t, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.23-2.30 (d, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 1H), 2.90-3.12 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 3H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.60-4.68 (m, 3H), 4.80-4.85 (d, 1H), 5.08-5.20 (m, 1H), 5.30-5.39 (m, 2H), 5.40-5.45 (d, 1H), 6.08-6.20 (m, 1H), 6.82-6.85 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 6H), 7.85 (s, 2H); シンジアステレオマーについて : δ 0.94-1.04 (t, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.17-3.30 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.10-4.18 (d, 1H), 4.21-4.30 (d, 1H), 4.58-4.65 (m, 3H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.85-4.90 (d, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 5.28-5.35 (d, 1H), 5.40-5.45 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 6.08-6.17 (m, 1H), 6.55-6.60 (d, 1H), 6.75-6.80 (d, 1H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.40-7.55 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.73 (s, 2H). 分析用 HPLC (表題化合物のジアステレオマーについて) : 10.26 分 . LC-MS (ES^+) (この生成物の混合物について) : $m/e = 661, 663 (\text{M}+\text{H}^+)$.

(N- {2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3, 7-ジオキソ-1-プロピル-[1, 2]ジアゼパン-4-イル} -3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアミド (10 d) の調製)。ジクロロメタン (15 mL) 中の、4-アリルオキシ-N- {2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3, 7-ジオキソ-1-プロピル-[1, 2]ジアゼパン-4-イル} -3, 5-ジクロロ-ベンズアミド (10 c、ジアステレオマー) (103 mg、0.16 mmol) の溶液に、DMBA を添加し、続いて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg、0.026 mmol) を添加して、室温にて7時間攪拌した。この反応混合物を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そしてジクロロメタン/メタノール (99.5/0.5 ~ 97/3) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のアンチジアステレオマー (18 mg、収率18%、より低いRf) およびシンジアステレオマー (48 mg、収率50%、より高いRf) の両方を得た。

【0211】

【数14】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

アンキジアステレオマーについて : δ 0.9-1.02 (m, 3H), 1.65-1.85 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 0.5H), 2.20-2.30 (d, 0.5H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 1H), 4.0-4.15 (m, 2H), 4.15-4.25 (d, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.72-4.82 (d, 1H), 5.05-5.17 (m, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 6.90-7.00 (d, 1H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.80 (s, 2H; シンジアステレオマーについて : δ 0.9-1.00 (m, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.8-1.92 (m, 1H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.00-3.13 (m, 1H), 3.17-3.30 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H), 4.14-4.30 (d, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.62-4.46 (d, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.90-4.95 (d, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.53-5.57 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.71 (s, 2H). 分析用 HPLC: 8.55 分 (シンジアステレオマーについて) と 8.57 分 (アンキジアステレオマーについて). LC-MS (ES⁺) (この生成物の混合物について) : m/e = 621, 623 (M+H⁺).

10

20

(3-(2-{2-ベンジル-6-[(イソキノリン-1-カルボニル)-アミノ]-3,7-ジオキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル}-アセチルアミノ)-4-オキソ-酪酸(11a)の調製)。イソキノリン-1-カルボン酸{1-ベンジル-2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3,7-ジオキソ-[1,2]ジアゼパン-4-イル}-アミド(10a、ジアステレオマー)(14mg、0.022mmol)を、10% HCl (1.5mL) およびアセトニトリル(1mL)の溶液中で、4時間攪拌した。この反応混合物を、水(30mL)で希釈し、エーテル(30mL)で2回洗浄した。この水溶液を30分間窒素でパージし、次いでドライアイス中で冷却し、そして一晩凍結乾燥して、10mg(収量83%)の表題化合物を得た。

【0212】

【数15】

30

40

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.00-2.10 (m,

1H), 2.32-2.50 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 4.15-4.35 (m, 2H), 4.45-4.80 (m, 4H), 5.25-5.32 (m, 1H), 7.30-7.68 (m, 5H), 7.95-8.05 (m, 1H), 8.12-8.17 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 8.35-8.41 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.65-8.74 (d, 1H).

分析用 HPLC: 9.40 分. LC-MS (ES⁺): m/e = 546 (M+H⁺).

3-(2-{6-[(イソキノリン-1-カルボニル)-アミノ]-3,7-ジオキソ-2

50

ープロピルー[1, 2]ジアゼパンー1-イル}ーアセチルアミノ}ー4-オキソ-酪酸 (11b) を、11a を調製するために使用した方法によって、イソキノリン-1-カルボン酸 {2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル) -メチル]-3, 7-ジオキソ-1-プロピル- [1, 2]ジアゼパン-4-イル}ーアミド (10b、ジアステレオマー) (95 mg、0.16 mmol) から調製して、28 mg (収率35%) の表題化合物を得た。

【0213】

【数16】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 0.5$

10

mL/3 drops) δ 0.90-1.00 (t, 3H), 1.65-1.80 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.47-2.80 (m, 3H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.30-3.51 (m, 2H), 4.00-4.55 (m, 3H), 5.10-5.20 (m, 1H), 7.75-8.05 (m, 4H), 8.49 (s, 1H), 8.90-9.00 (m, 1H). 分析用 HPLC: 6.26 分. LC-MS (ES^+): m/e = 498 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3- {2-[6- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ) -3, 7-ジオキソ-2-プロピル- [1, 2]ジアゼパン-1-イル}ーアセチルアミノ}ー4-オキソ-酪酸 (11c) を、11a を調製するために使用した方法によって、N- {2-[(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル) -メチル]-3, 7-ジオキソ-1-プロピル- [1, 2]ジアゼパン-4-イル}ー3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアミド (10d、ジアステレオマー) (30 mg、0.05 mmol) から調製して、19 mg (収率74%) の表題化合物を得た。

20

【0214】

【数17】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 0.5$

30

mL/3 drops) δ 0.90-0.95 (t, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.48-2.82 (m, 3H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.90-4.50 (m, 4H), 4.95-5.08 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H). 分析用 HPLC: 5.40 分. LC-MS (ES^+): m/e = 531, 533 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3- {2-[6- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ) -3, 7-ジオキソ-2-メチル- [1, 2]ジアゼパン-1-イル}ーアセチルアミノ}ー4-オキソ-酪酸 (11d) を、ただヨードメタンを臭化アリルの代わりに用いて、11c を調製するために使用する方法に従って調製した。

40

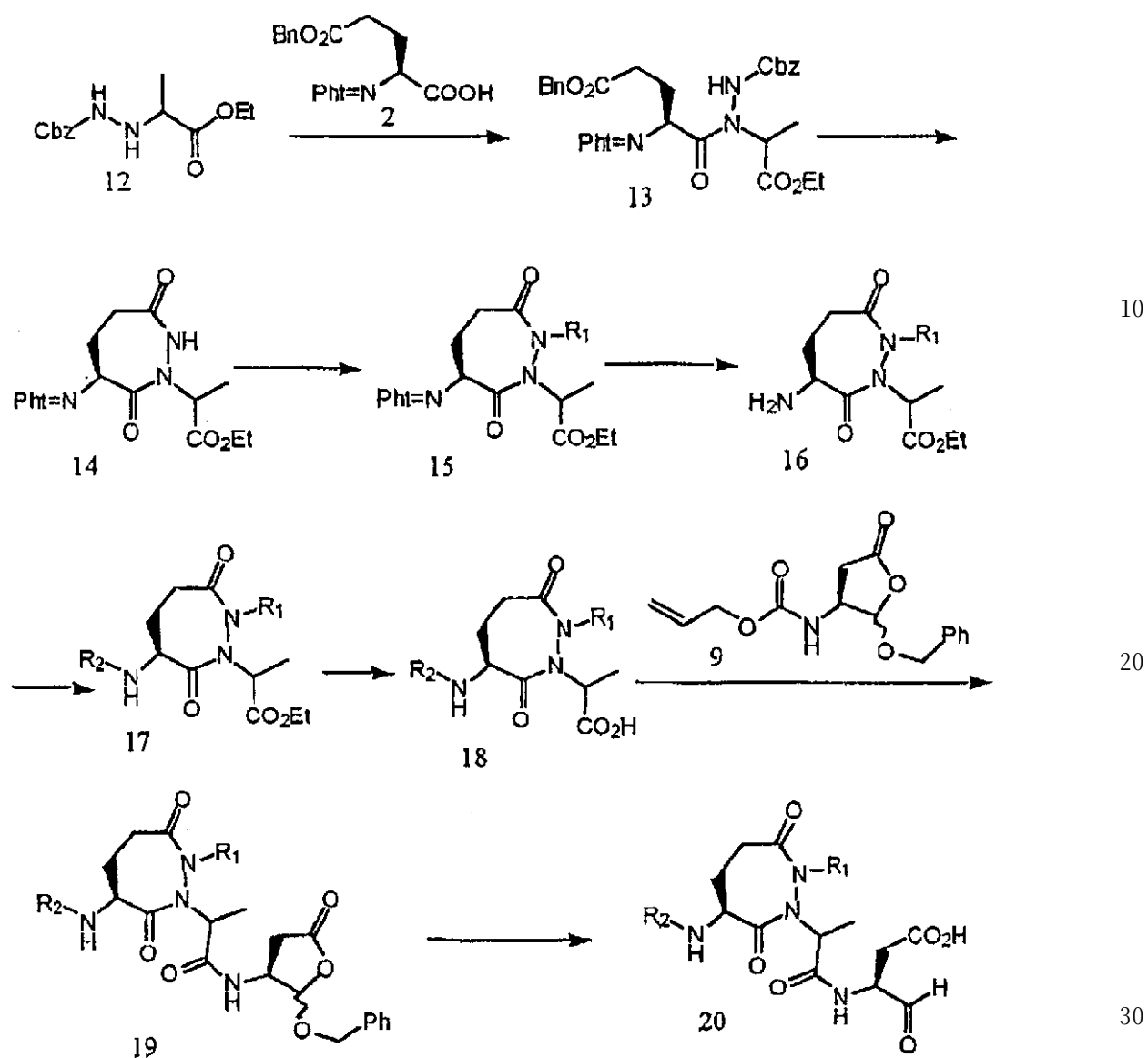
【0215】

(実施例6)

化合物19および20を以下に記載するように調製した:

【0216】

【化68】



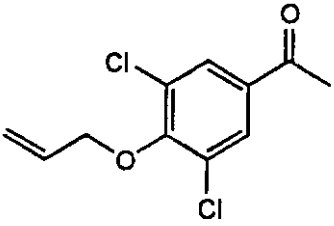
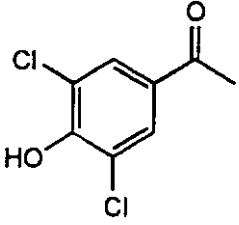
【0217】

【表1】

化合物	R ₁
15	Me
16	Me

【0218】

【表2】

化合物	R ₁	R ₂
17 18	Me	
19 20	Me	

10

2- (N'-ベンジルオキシカルボニル-ヒドラジノ)-プロピオン酸エチルエステル (12) の調製。ジクロロメタン (4 mL) 中のベンジルカルバメート (665 mg、4 mmol)、トリエチルアミン (1.11 mL) の溶液に、0 °C で、O-トリフルオロメタンスルホニル-D-乳酸エチルを滴下した。溶液を 0 °C で 15 分間攪拌し、次いで、室温で 16 時間攪拌した。混合物を、ジクロロメタン (100 mL) で希釈し、水で洗浄し (50 mL × 2)、1% HCl で洗浄した (50 mL × 2)。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下でエバポレートして乾燥させ、570 mg (54% 収率) の表題の化合物を得た。

20

【0219】

【数18】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.40 (m, 6H), 3.68-3.78 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 3H), 5.07-5.15 (m, 1H), 6.45-6.57 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H). 分析 HPLC: 5.56 分. LC-MS (ES⁺): m/e = 267 (M+H⁺).

30

5- [N'-ベンジルオキシカルボニル-N-(1-エトキシカルボニル-エチル)-ヒドラジノ]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステル (13) を、2- (N'-ベンジルオキシカルボニル-ヒドラジノ)-プロピオン酸エチルエステル (12) および 2 から、3 の調製に用いられた方法およびクロマトグラフィーにより調製し、850 mg (64% 収率) の表題の化合物を得た。

40

【0220】

【数19】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.50 (m, 6H),
 2.40-2.70 (m, 5H), 4.05-4.30 (m, 2H), 4.65-4.70 (d,
 0.5H), 4.80-4.86 (d, 0.5H), 5.00-5.40 (m, 5H), 7.15-7.50
 (m, 10H), 7.65-7.90 (m, 4H). 分析 HPLC: 9.00 分
 LC-MS (ES^+): $m/e = 616$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

2- [6- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル) -3,
 7-ジオキソ- [1, 2] ジアゼパン (diazepan) -1-イル] -プロピオン酸
 tert-ブチルエステル (14) を、5- [N'-ベンジルオキシカルボニル-N- (1-
 エトキシカルボニル-エチル) -ヒドラジノ] -4- (1, 3-ジオキソ-1, 3-
 ジヒドロ-イソインドール-2-イル) -5-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステル (1
 3) から、4を調製した方法およびクロマトグラフィーを使用することにより調製し、3
 18 mg (64%収率) の表題の化合物を得た。

【0221】

【数20】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.35 (m, 3H), 1.50-1.60 (m,
 3H), 2.37-2.55 (m, 2H), 2.75-2.95 (m, 1H), 3.35-3.65 (m,
 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 5.15-5.40 (m, 1H), 5.47-5.60 (m,
 1H), 7.65-7.90 (m, 4H). 分析 HPLC: 5.60 分 . LC-
 MS (ES^+): $m/e = (\text{M}+\text{H}^+)$.

2- [6- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル) -2-
 メチル-3, 7-ジオキソ- [1, 2] ジアゼパン-1-イル] -プロピオン酸エチルエ
 ステル (15) の調製。THF (8 mL) 中の、2- [6- (1, 3-ジオキソ-1, 3-
 ジヒドロ-イソインドール-2-イル) -3, 7-ジオキソ- [1, 2] ジアゼパン-
 1-イル] -プロピオン酸 tert-ブチルエステル (14) (314 mg、0.84 mmol)、
 ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (30 mg、0.13 mmol)、
 K_2CO_3 (406 mg、2.94 mmol) およびヨードメタン (360 mg、2.53
 mmol) の混合物を、室温で5日間攪拌した。この混合物を、ジクロロメタン (70 mL)
 で希釈し、水で3回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下でエ
 バポレートして乾燥させ、296 mg (91%収率) の表題の化合物をジアステレオマー
 の混合物として得た。

【0222】

【数21】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.25-
 1.35 (m, 2.5H), 1.47-1.52 (m, 0.5H), 1.60-1.75 (m, 3H),
 2.37-2.52 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 0.5H), 3.30-3.45 (m,
 3.5H), 3.45-3.58 (m, 1H), 4.14-4.28 (m, 2H), 4.52-4.58
 (m, 0.5H), 4.80-4.87 (m, 0.5H), 5.13-5.28 (m, 1H), 7.70-
 7.90 (m, 4H). 分析 HPLC: 6.00 分および6.11 分 . LC-MS
 (ES^+): $m/e = 388$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

20

30

40

50

2-〔6-アミノ-2-メチル-3, 7-ジオキソ-〔1, 2〕ジアゼパン-1-イル〕-プロピオン酸エチルエステル(16)を、6aの調製に使用した方法により2-〔6-〔1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル〕-2-メチル-3, 7-ジオキソ-〔1, 2〕ジアゼパン-1-イル〕-プロピオン酸エチルエステル(15)から調製し、143mg(73%収率)の表題の化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

【0223】

【数22】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.30 (m, 2.5H), 1.47-1.50 (d, 0.5H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.48-2.69 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 0.5H), 3.03-3.11 (m, 0.5H), 3.22 (d, 3H), 3.61-3.75 (m, 1H), 4.18-4.30 (m, 2H), 4.49-4.54 (m, 0.5H), 4.85-4.90 (m, 0.5H). 分析 HPLC: 3.90 および 4.06 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 258$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

2-〔6-〔4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロ-ベンゾイルアミノ〕-2-メチル-3, 7-ジオキソ〔1, 2〕ジアゼパン-1-イル〕-プロピオン酸エチルエステル(17)を、7aの調製に使用した方法およびクロマトグラフィーにより、2-〔6-アミノ-2-メチル-3, 7-ジオキソ-〔1, 2〕ジアゼパン-1-イル〕-プロピオン酸エチルエステル(16)および3, 5-ジクロロ-4-アリルオキシ-ベンゾイル酸から調製し、216mg(80%収率)の表題の化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

20

【0224】

【数23】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.40 (m, 3H), 1.50-1.80 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.82-3.02 (m, 2H), 3.10-3.40 (m, 4H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.50-5.01 (m, 3H), 5.25-5.45 (m, 2H), 6.05-6.20 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.70-7.80 (d, 2H). 分析 HPLC: 6.97 および 7.06 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 486, 488$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

2-〔6-〔4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロ-ベンゾイルアミノ〕-2-メチル-3, 7-ジオキソ-〔1, 2〕ジアゼパン-1-イル〕-プロピオン酸(18)の調製。2-〔6-〔4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロ-ベンゾイルアミノ〕-2-メチル-3, 7-ジオキソ〔1, 2〕ジアゼパン-1-イル〕-プロピオン酸エチルエステル(17)(216mg, 0.44mmol)を、1N NaOH(2mL)およびMeOH(2mL)中で室温にて45分間攪拌した。混合物を水(30mL)で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下でエバポレートして乾燥させ、201mg(99%収率)の表題の化合物を得た。

40

【0225】

【数24】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.58-1.68 (m, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.80-3.18 (m, 2H), 3.25-3.48 (d, 3H), 4.47-4.65 (m, 2.5H), 4.74-4.81 (m, 0.5H), 4.90-5.05 (m, 1H), 5.27-5.31 (d, 1H), 5.38-5.43 (d, 1H), 6.08-6.18 (m, 1H), 7.07-7.22 (m, 2H), 7.71 (d, 2H). 分析 HPLC: 5.85 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 458, 460$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

N- {2- [1- (2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-エチル]-1-メチル-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-4-イル}-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアミド (19) の調製。ジクロロメタン中の2- [6- (4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-プロピオン酸 (18) (183 mg, 0.40 mmol) の溶液に、HOBT (65 mg, 0.48 mmol) を添加し、続いてEDC (123 mg, 0.64 mmol) を添加した。この混合物を、0℃で、30分間攪拌し、次いで1, 3-ジメチルバルビツール酸 (DMBA) (75 mg, 0.48 mmol) およびPd (PPh_3)₄ (60 mg, 0.05 mmol) を、30分間入れられた、ジクロロメタン中の (2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル) カルバミン酸アリルエステル (9, アンチジアステレオマー) (140 mg, 0.48 mmol) の溶液を添加し、そして得られた混合物を室温で5時間攪拌した。DMBAの第2の部分 (63 mg, 0.40 mmol) を添加し、そして反応混合物を16時間室温で連続的に攪拌した。反応物を、水でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして淡黄色の固体を得た。これを、ジクロロメタン/メタノール (99/1~95/5) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、70 mg (29%収率) の表題の化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

20

【0226】

【数25】

30

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.45 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.12-3.32 (m, 4H), 4.20-4.62 (m, 2H), 4.70-4.88 (m, 2H), 5.25-5.45 (m, 1H), 6.65-6.95 (m, 3H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (d, 1H). 分析 HPLC: 10.86 および 10.98 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 607, 609$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

3- {2- [6- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-プロピオニルアミノ}-4-オキソ-酪酸 (20) を、11aの調製に使用した方法により、N- {2- [1- (2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-エチル]-1-メチル-3, 7-ジオキソ-[1, 2]ジアゼパン-4-イル}-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアミド (19) (28 mg, 0.046 mmol) から調製し、17 mg (71%収率) の表題の化合物を得た。

【0227】

【数26】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 0.5 \text{ mL}/3 \text{ 液滴}$)
 δ 1.20-1.50 (m, 3H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 4H), 3.10-3.40 (m, 3H), 4.05-4.50 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.75-5.05 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 2H). 分析
 HPLC: 7.51 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 517, 519 (\text{M}+\text{H}^+)$.

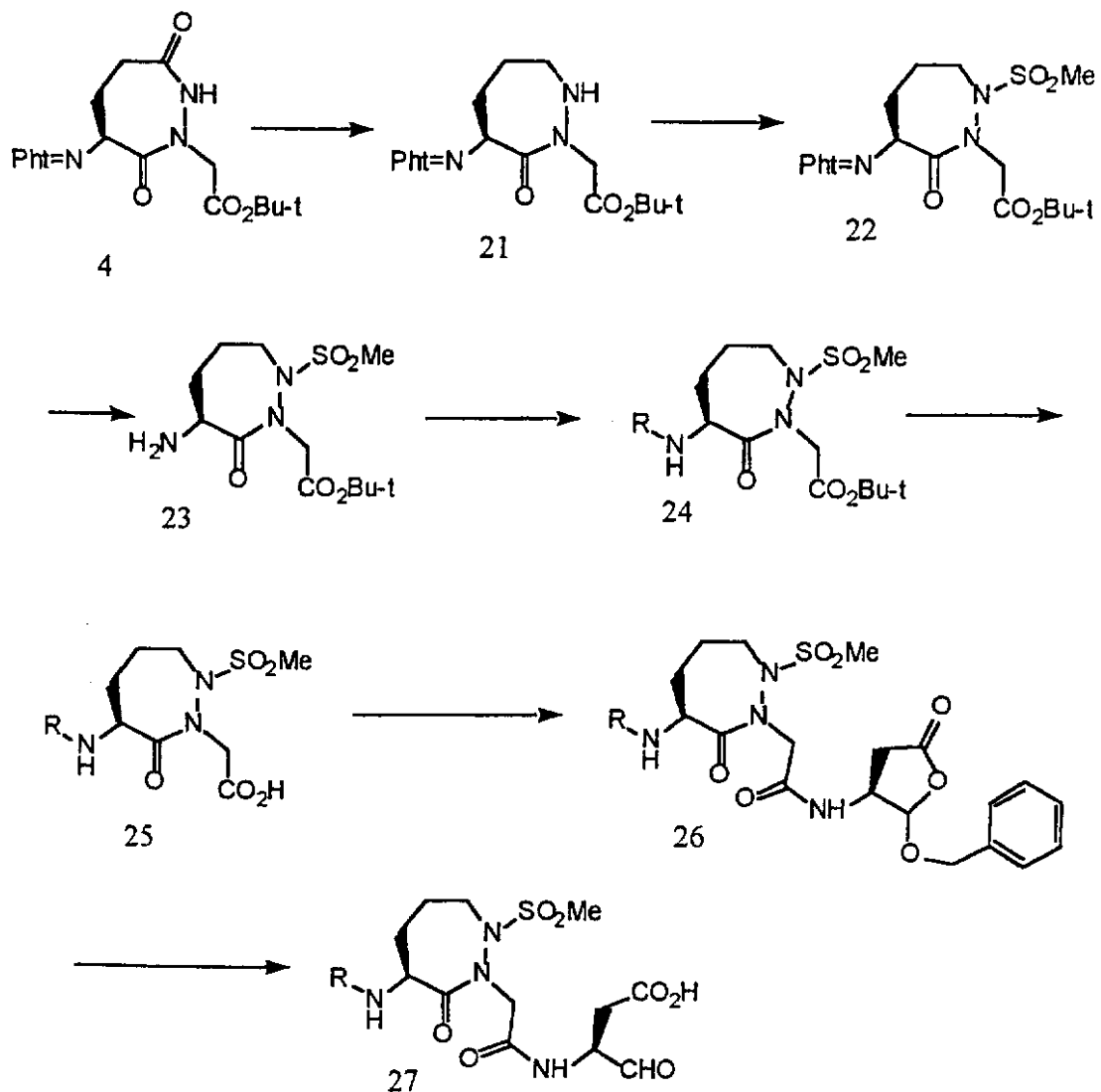
(実施例 7)

10

化合物 27 を以下に記載のように調製した:

【0228】

【化69】



20

30

40

【0229】

【表3】

化合物	R
24 25 26a	
26b 27	

10

[6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-7-オキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(21)の調製。THF(4mL)中の[6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3,7-ジオキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(4)(775mg、2.0mmol)の溶液に、THF(1M、4mL)中のボラン-THF複合体を添加した。反応物を、0℃で30分間攪拌し、次いで、室温で3時間攪拌した。混合物を、氷冷水(60mL)で希釈し、酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧下でエバポレートして固体物を得、これをヘキサン/酢酸エチル(95/5~70/30)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、585mg(78%収率)の表題の化合物を得た。

20

【0230】

【数27】

30

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.95-3.07 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.85-3.92 (d, 1H), 4.30-4.42 (m, 2H), 5.39-5.42 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H). 分析 HPLC: 7.86 分. LC-MS (ES⁺): m/e = 374 (M+H⁺).

[6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル]酢酸tert-ブチルエステル(22)の調製。ジクロロメタン中の[6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-7-オキソ-[1,2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(21)(155mg、0.42mmol)、トリエチルアミン(0.5mL)および4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(101mg、0.50mmol)の溶液に、塩化メタンスルホニル(95mg、0.83mmol)を、滴下した。混合物を0℃で5分間攪拌し、次いで室温で16時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機溶液を水で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そしてジクロロメタン/酢酸エチル(99/1~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、154mg(82%収率)の表題の化合物を得た。

40

50

【0231】

【数28】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.53-3.58 (m, 1H), 4.07-4.11 (d, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.50-4.53 (d, 1H), 5.42-5.44 (m, 1H), 7.70-7.85 (m, 4H).

分析 HPLC: 12.27 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 452$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

(6-アミノ-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル(23)を、6aの調製に使用した方法により、[6-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(22)から調製し、95mg(89%収率)の表題の化合物を得た。

【0232】

【数29】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.87-3.91 (d, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.59-4.63 (d, 1H). 分析 HPLC: 5.87 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 322$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

[6-(4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロベンゾイルアミノ)-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(24)を、7cの調製に使用した方法およびクロマトグラフィーにより(6-アミノ-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル(23)および3, 5-ジクロロ-4-アリルオキシベンゾイル酸から調製し、193mg(87%収率)の表題の化合物を得た。

30

【0233】

【数30】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 1.78-1.93 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 4.03-4.06 (d, 1H), 4.22-4.25 (d, 1H), 4.60-4.64 (m, 3H), 5.11-5.13 (m, 1H), 5.28-5.29 (d, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 6.10-6.16 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.75 (s, 2H). 分析 HPLC: 7.39 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 550, 552$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

[6-(4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロベンゾイルアミノ)-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸(25)を、8aの調製に使用した方法により、[6-(4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロベンゾイルアミノ)-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1, 2]ジアゼパン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(24)から調製し、173mg(100%収率)の表題の化合物

50

を得た。

【0234】

【数31】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.74-1.77 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 1H), 2.22-2.25 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 4.61-4.63 (m, 2H), 4.71-4.75 (d, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 6.10-6.16 (m, 1H), 7.31-7.33 (d, 1H), 7.79 (s, 2H). 分析 HPLC: 5.70 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 494, 496 (\text{M}+\text{H}^+)$.

10

4-アリルオキシ-N- {2- [(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-1-メタンスルホニル-3-オキソ-[1, 2] ジアゼパン-4-イル} -3, 5-ジクロロ-ベンズアミド (26a) を、10aの調製に使用した方法およびクロマトグラフィーにより、[6-(4-アリルオキシ-3, 5-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-2-メタンスルホニル-7-オキソ-[1, 2] ジアゼパン-1-イル]-酢酸 (25) および (2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル) カルバミン酸アリルエステル (9、ジアステレオマーの混合物) から調製し、178mg (74%収率) の表題の化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

20

【0235】

【数32】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.58-1.70 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 1H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 4H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 0.5H), 4.60-4.66 (m, 3H), 4.66-4.71 (m, 0.5H), 4.78-4.88 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 5.28-5.31 (d, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 6.07-6.18 (m, 1H), 6.75-7.15 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 0.5H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.78 (s, 0.5H). 分析 HPLC (リジカラム): 7.12 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 683, 685 (\text{M}+\text{H}^+)$.

30

N- {2- [(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-1-メタンスルホニル-3-オキソ-[1, 2] ジアゼパン-4-イル} -3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアミド (26b) の調製。ジクロロメタン (6mL) 中の 4-アリルオキシ-N- {2- [(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル)-メチル]-1-メタンスルホニル-3-オキソ-[1, 2] ジアゼパン-4-イル} -3, 5-ジクロロ-ベンズアミド (26a) (178mg、0.26mmol) を、DMBA (45mg、0.29mmol) および Pd (PPh_3)₄ (20mg、0.017mmol) を用いて室温で16時間処理した。混合物を、ジクロロメタン (40mL) で希釈し、水で3回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そしてエバポレートして淡黄色の固形物を得、これを、ジクロロメタン/メタノール (99.2/0.8~97.5/2.5) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、78mg (47%収率) の表題の化合物

40

50

のsynジアステレオマー（高Rf）および59mg（35%収率）のアンチジアステレオマー（低Rf）を得た。

【0236】

【数33】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (synジアステレオマーについて) : δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.27-3.40 (m, 1H), 4.05-4.18 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.55-4.80 (m, 2H), 4.86-4.89 (d, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 5.59-5.61 (d, 1H), 6.75-6.77 (d, 1H), 7.05-7.07 (d, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.70 (s, 2H); (アレキザステレオマーについて) : δ 1.60-1.80 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.28-3.42 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.28-4.47 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.77-4.83 (d, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.93-6.94 (d, 1H), 7.09-7.11 (d, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.80 (s, 2H). 分析
HPLC: 11.13 および 11.36 分. LC-MS (ES^+) (ジアステレオマーの混合物について) : $m/e = 643, 645 (\text{M}+\text{H}^+)$.

3- {2- [6- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ) -2-メタンスルホニル-7-オキソ- [1, 2] ジアゼパン-1-イル] -アセチルアミノ} -4-オキソ-酪酸 (27) の調製。N- {2- [(2-ベンジルオキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル) -メチル] -1-メタンスルホニル-3-オキソ- [1, 2] ジアゼパン-4-イル} -3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアミド (26b) を、 CH_3CN (0.5 mL) および 2N HCl (1 mL) 中で7分間攪拌した。溶液を、容積が半分になるまで減圧下で濃縮し、そしてエーテル (2 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせたエーテル層を、酢酸エチル/ヘキサン (1/9, 3 mL) で希釈し、1Mの Na_2CO_3 (2 mL) で洗浄した。水溶液を、酢酸エチル/ヘキサン (1/9, 2 mL $\times$ 2) で洗浄し、pHが約3になるまで、6N HCl で酸性化し、酢酸エチル (1.5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた抽出物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で乾燥させて濃縮し、20mg (47%収率) の表題の化合物を得た。

【0237】

【数34】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 0.75-0.90 (m, 1H), 1.18-1.30 (m, 3H), 1.67-1.88 (m, 1H), 1.93-2.30 (m, 2H), 2.40-2.61 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 3H), 3.95-4.30 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 1H), 5.00-5.08 (d, 1H), 7.81 (s, 2H). 分析
HPLC: 8.10 分. LC-MS (ES^+): $m/e = 553, 555 (\text{M}+\text{H}^+)$.

10

20

30

40

50

＊分析HPLCの条件：

カラム：MicrosorbTMC-18、5 μ 、4.6 $\times$ 150mm（他に記載しない限り）。

【0238】

溶媒A：0.1% TFA／1% MeCN／98.9% 水

溶媒B：0.1% TFA／99.9% MeCN

勾配：流速1mL／分でAからBへ20分間。

【0239】

（実施例8）

【0240】

【表4】

10

表1. インビトロデータ

Cmp	ICE カスパーゼ-1 Ki (nM)	CPP32 カスパーゼ-3 Ki (nM)	Flice カスパーゼ-8 Ki (nM)	PBMC IC50 (nM)	全血 IC50 (nM)
11a	101			1400	7300
11b	120			1500	5800
11c	16	22200	1500	420	1450
20	0.9			540	830
27	17			1000	1900

20

本発明の化合物の範囲で、カスパーゼ、特にICEをインビトロにおいて阻害し得、さらに哺乳動物に経口的に送達され得、それらは、IL-1媒介疾患、アポトーシス媒介疾患、IGIF媒介疾患、およびIFN- γ 媒介疾患の処置のための臨床的な有用性が明らかである。

【0241】

本発明の実施態様を多数記載してきたが、本発明者らの基礎的な構築物を変化させて、本発明の生成物およびプロセスを利用する他の実施態様が提供され得ることが明らかである。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/02	
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	11/06	(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	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
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	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
			C 0 7 D	405/12	
			C 0 7 D	405/14	

(72)発明者 ワナメイカー, マリオン ダブリュー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 5, ストゥ, ハーバード ロード 3 7 5

(72)発明者 チャリフソン, ポール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 0 1, フラミンガム, ダートマウス ドライブ
7

(72)発明者 ローファー, デイビッド ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 5, ストゥ, テイラー ロード 2 5 4

(72)発明者 ムリカン, マイケル ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 9 4, ニーダム, パーカー ロード 1 1 0

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平08-337527 (JP, A)
米国特許第05552400 (US, A)
米国特許第05716929 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 243/02
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/04
C07D 405/12
C07D 405/14
A61K 31/551
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)