世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 **C07D 207/16, A61K 31/40, C12N 9/99**	**A1**	(11) 国際公開番号 **WO98/43954** (43) 国際公開日 1998年10月8日(08.10.98)

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01300

(22) 国際出願日 1998年3月25日(25.03.98)

(30) 優先権データ
特願平9/74780 1997年3月27日(27.03.97) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
参天製薬株式会社
(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
Osaka, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
三田四郎(MITA, Shiro)[JP/JP]
堀内正人(HORIUCHI, Masato)[JP/JP]
伴　正和(BAN, Masakazu)[JP/JP]
藤村健一(FUJIMURA, Kenichi)[JP/JP]
須原　寛(SUHARA, Hiroshi)[JP/JP]
〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
参天製薬株式会社内 Osaka, (JP)

(74) 代理人
弁理士　岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.)
〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号
イナバビル3階 Osaka, (JP)

(81) 指定国　CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

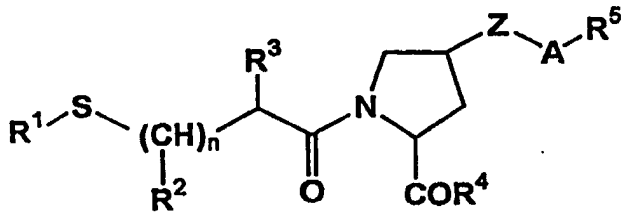
添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: **LEUKOTRIENE A_4 HYDROLAZE INHIBITORS**

(54)発明の名称　ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害剤

(57) **Abstract**

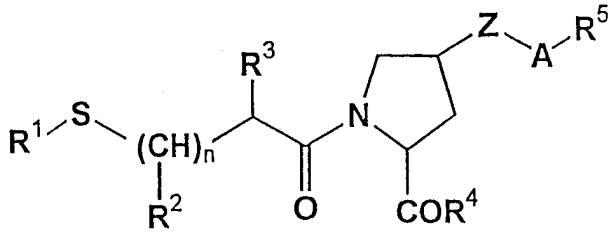
Leukotriene A_4 hydrolaze inhibitors containing a compound of general formula (I) or a salt thereof as the active ingredient, wherein R^1 represents hydrogen, alkyl, phenylalkyl, alkanoyl or benzoyl; R^2 and R^3 each represent hydrogen or alkyl; R^4 represents hydroxyl, alkoxyl, phenylalkoxyl, amino, alkylamino or phenylalkylamino; R^5 represents phenylalkyl or naphthylalkyl; Z represents sulfur or oxygen; A represents alkylene; and n represents 0, 1 or 2, provided that the phenyl ring in R^1 may be substituted with alkyl, alkoxyl or halogen, and that the phenyl ring or naphthyl ring in R^5 may be substituted with alkyl, cycloalkyl, alkoxyl, alkylthio or halogen.



(I)

(57)要約

本発明は、式[I]の化合物またはその塩類を有効成分とするロイコトリエンA_4ヒドロラーゼ阻害剤に関する。



[I]

R^1は水素、アルキル、フェニルアルキル、アルカノイルまたはベンゾイルを、R^2、R^3は水素またはアルキルを、R^4は水酸、アルコキシ、フェニルアルコキシ、アミノ、アルキルアミノまたはフェニルアルキルアミノを、R^5はフェニルアルキルまたはナフチルアルキルを、Zは硫黄または酸素を、Aはアルキレンを、nは0、1または2を示す。R^1中のフェニル環はアルキル、アルコキシまたはハロゲンで、R^5中のフェニル環、ナフチル環はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはハロゲンで置換されてもよい。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボズニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルギナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴー
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサオ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴー
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィェトナム
YU ユーゴースラビア
ZW ジンバブエ

明細書

ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ阻害剤

技術分野

本発明はメルカプトアシルプロリン誘導体を有効成分とするロイコトリエンA_4ヒドロラーゼ阻害剤に関するものであって、特にリウマチ等の炎症性疾患の治療剤として有用な薬物を提供するものである。

背景技術

エポキシドヒドロラーゼの一つであるロイコトリエンA_4（以下、LTA_4と略記する）ヒドロラーゼは、活性中心に亜鉛を必要とする金属含有酵素である。

LTA_4ヒドロラーゼは、LTA_4から強力な前起炎物質であるロイコトリエンB_4（以下、LTB_4と略記する）への生化学的変換の触媒的役割を果たす。

LTB_4は５－リポキシゲナーゼ経路中において生成するアラキドン酸代謝物で、肥満細胞、好中球、単球、マクロファージ等を含む種々の細胞で生合成され、炎症の重要なメディエーターとしての役割を担っている。LTB_4は白血球の走化性、凝集、脱顆粒および多形核白血球の蓄積を誘導し、血管透過性および浮腫形成を亢進させる。そのため、炎症性疾患、例えば、リウマチ（J. Clin. Invest., 66, 116-117 (1980)）、乾癬（Br. J. Pharmacol., 83, 313-317 (1984)）、炎症性腸疾患（Gastroenterology, 86, 453-460 (1984)）、痛風（Lancet, 2, 1122-1124 (1982)）の病変部および嚢胞性線維症の喀痰中（Lancet, 342, 465-469 (1993)）には、特に高レベルのLTB_4が検出されていることが報告されている。

したがって、LTA_4ヒドロラーゼを阻害する化合物は、LTB_4の生成を防止し、リウマチ等の炎症性疾患に対して治療効果を発現すると期待される。

本発明の有効成分であるメルカプトアシルプロリン誘導体はＡＣＥ阻害作用を有する血圧降下剤として米国特許出願４３１６９０６号明細書またはJ.Med.Chem., 31, 875-885 (1988)で報告されている。しかしながら、それらのメルカプトアシルプロリン誘導体のプロリン骨格の４位に置換基を有する化合物のLTA_4ヒドロラーゼ阻害作用に関する報告はない。尚、プロリン骨格の４位に（シクロ低級アルキルフェニル）アルキルグループを有する化合物は文献未知の新規化合物である。

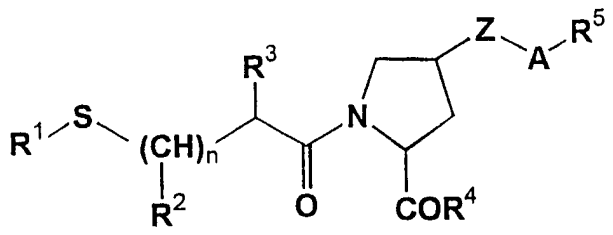
上記のように、メルカプトアシルプロリン誘導体はＡＣＥ阻害作用を有し血圧降下剤として有用であることが知られているが、それらの化合物の新たな医薬用途を見いだすことは非常に興味のある課題であった。

本発明者等は、公知のメルカプトアシルプロリン誘導体および新規に合成研究したメルカプトアシルプロリン誘導体についての新たな医薬用途を見いだすべく研究した結果、それらの化合物が優れたLTA_4ヒドロラーゼ阻害活性を示すことを見いだした。

発明の開示

本発明は、下記一般式[II]で表される化合物またはその塩類（以下、本化合物とする）を有効成分とするLTA_4ヒドロラーゼ阻害剤および下記一般式[II]で示される新規化合物

またはその塩類に関するものである。



[I]

[式中、R^1は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

R^2およびR^3は水素原子または低級アルキル基を示す。

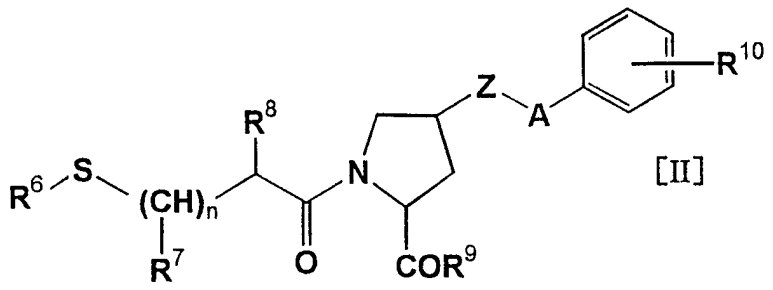
R^4はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基を示す。

R^5はフェニル低級アルキル基またはナフチル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環および該ナフチル低級アルキル基のナフチル環は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

Zは硫黄原子または酸素原子を示す。

Aは低級アルキレン基を示す。

nは0、1または2を示す。以下、同じ。]



[II]

[式中、R^6は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

R^7およびR^8は水素原子または低級アルキル基を示す。

R^9はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基を示す。

R^{10}はシクロ低級アルキル基を示す。

Zは硫黄原子または酸素原子を示す。

Aは低級アルキレン基を示す。

nは0、1または2を示す。以下、同じ。]

上記で規定した基をさらに詳細に説明する。低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、イソブチル等の炭素原子が1～6個の直鎖または分枝の低級アルキルを示す。低級アルカノイルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル、ヘキサノイル、イソブチリル、ピバロイル等の2～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐のアルカノイルを示す。低級アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等の炭素原子が1～6個の直鎖または分枝の低級アルコキシを示す。シクロ低級アルキル

とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素原子が３～８個の炭素原子を有する環状のシクロ低級アルキルを示す。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。低級アルキレンとは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等の炭素数１～６の直鎖または分岐の低級アルキレンを示す。

上記化合物の好ましい例として下記のものが挙げられる。

・上記一般式[I]においてR^1が水素原子、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を、特に好ましくは水素原子を示す化合物またはその塩類。

・上記一般式[I]においてR^2が水素原子または低級アルキル基を、特に好ましくは水素原子を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[I]においてR^3が水素原子または低級アルキル基を、特に好ましくはメチル基を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[I]においてR^4がヒドロキシ基または低級アルコキシ基を、特に好ましくはヒドロキシ基を示す化合物およびその塩類。

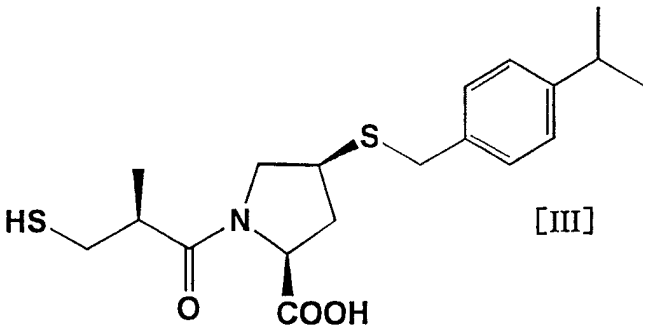
・上記一般式[I]においてR^5が低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルキルチオ基に置換されてもよいフェニル基またはナフチル基を、より好ましくは低級アルキル基またはシクロ低級アルキル基に置換されてもよいフェニル基を、特に好ましくは、イソプロピルベンジル基、ｔ－ブチルベンジル基またはシクロヘキシル基に置換されてもよいフェニル基を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[I]においてZが硫黄原子または酸素原子を示し、特に好ましくは硫黄原子を示す化合物およびその塩類。

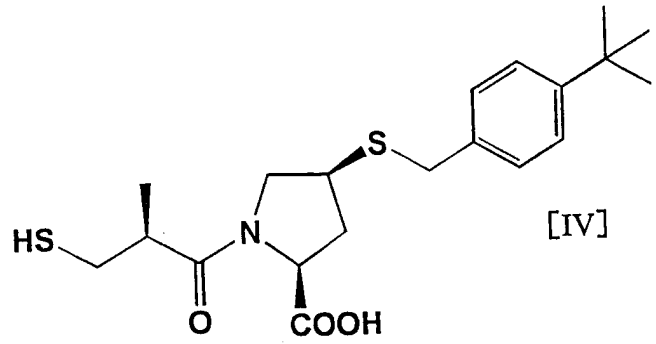
・上記一般式[I]においてAが低級アルキレン基を示し、特に好ましくはメチレン基を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[I]においてnが0、1または2を示し、特に好ましくは1を示す化合物およびその塩類。

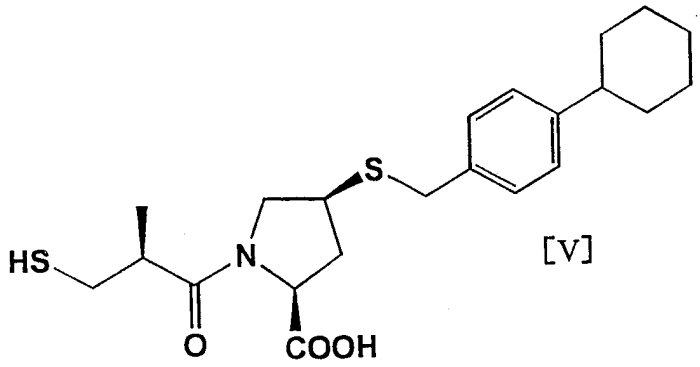
特に好ましい化合物の具体例として下記式[III]、[IV]および[V]で示される（４Ｓ）－４－（４－イソプロピルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン、（４Ｓ）－４－（４－ｔ－ブチルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン若しくは（４Ｓ）－４－（４－ヘキシルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリンまたはそれらの塩類が挙げられる。



[III]



[IV]



[V]

上記一般式[II]で示される新規化合物の好ましい化合物の例として下記のものが挙げられる。

・上記一般式[II]においてR^6が水素原子、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を、特に好ましくは水素原子を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[II]においてR^7が水素原子、低級アルキル基を、特に好ましくは水素原子を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[II]においてR^8が水素原子、低級アルキル基を、特に好ましくはメチル基を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[II]においてR^9がヒドロキシ基または低級アルコキシ基を、特に好ましくはヒドロキシ基を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[II]においてR^{10}がシクロ低級アルキル基を、特に好ましくはシクロヘキシル基を示す化合物およびその塩類。

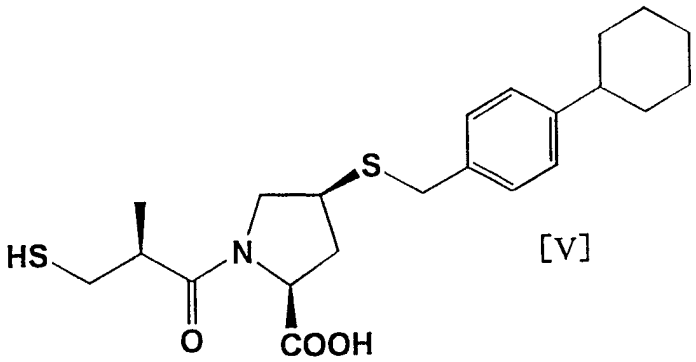
・上記一般式[II]においてZが硫黄原子または酸素原子を示

し、特に好ましくは硫黄原子を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[II]においてAが低級アルキレンを示し、特に好ましくはメチレン基を示す化合物およびその塩類。

・上記一般式[II]においてnが0、1または2を示し、特に好ましくは1を示す化合物およびその塩類。

特に好ましい化合物の具体例として下記式[V]で示される（4S）－4－（4－ヘキシルベンジルチオ）－1－［（2S）－3－メルカプト－2－メチルプロピオニル］－L－プロリンおよびその塩類が挙げられる。



[V]

上記の塩類とは、医薬として許容される塩類であればよく、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等が挙げられる。また、上記化合物にはジアステレオ異性体および光学異性体が存在するが、それらはすべて本発明に含まれる。さらに上記化合物は溶媒和、例えば水和物、エタノール和物等の形態をとっていてもよい。

一般式[I]で表されるメルカプトアシルプロリン誘導体（以下、本化合物という）の有用性を調べるべく、それらのLTA_4ヒドロラーゼに対する作用を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、基質としてLTA_4を用い酵素反応で生じるLTA_4量を指標として検討した結果、

本化合物はＬＴＡ$_4$ヒドロラーゼに対し強い阻害活性を示した。このことから、本化合物はＬＴＡ$_4$が関与する幅広い疾患、特にリウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、嚢胞性線維症等の炎症性疾患の治療に有用であることが期待される。

薬理試験の結果として、一般式[I]で表される化合物の内、R^1が水素原子、R^4がヒドロキシ基で示される化合物、いわゆる活性本体についてのみ例示したが、これらの化合物は勿論プロドラッグの形態でも投与できる。したがって、R^1が、メルカプト基の保護基として汎用されるグループ、即ち、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基である化合物も本発明に包含されることはいうまでもない。また、カルボキシ基においてもエステルやアミドの形に変換してプロドラッグとする技術が汎用されており、R^4が低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基で示される化合物も勿論本発明に包含される。

本化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜剤などを必要に応じて加

えればよい。

本化合物の投与量は症状、年令、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常１日あたり０．１～５０００ｍｇ、好ましくは１～１０００ｍｇを１回または数回に分けて投与すればよい。

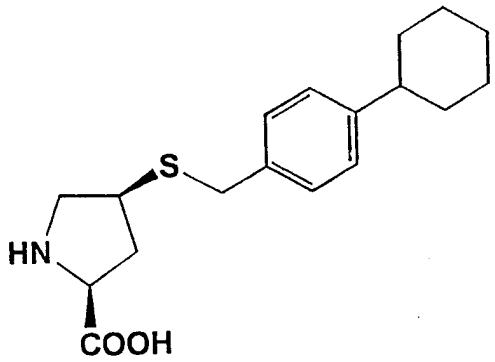
発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の製造例および本発明の薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

［製造例］

参考例１

（４Ｓ）－４－（４－ヘキシルベンジルチオ）－Ｌ－プロリン（参考化合物１）



（４Ｓ）－４－メルカプト－Ｌ－プロリン塩酸塩（３００ｍｇ）に２Ｎ水酸化ナトリウム（１．６ｍｌ）を加え０℃で撹拌する。これに４－シクロヘキシルベンジルクロリド（３４０ｍｇ）のエタノール（５ｍｌ）／クロロホルム（１ｍｌ）混合溶液を加え室温で一晩撹拌する。反応液を減圧濃縮し析出した結晶を濾別する。結晶を水、エタノールおよびジエチルエーテルの順で洗浄し、標記化合物４７０ｍｇ（９１％）

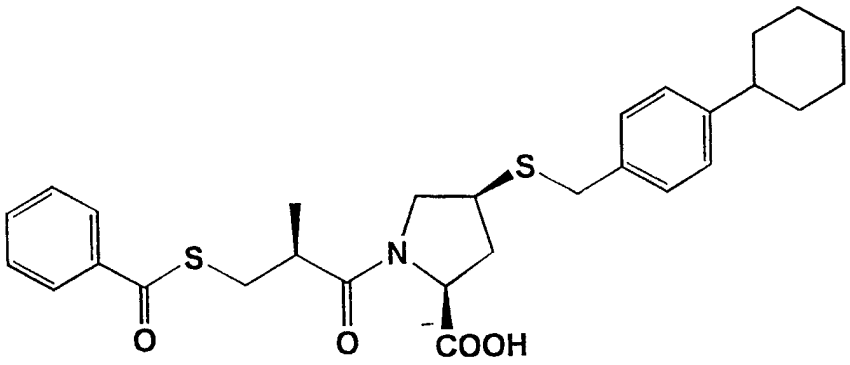
を得る。

mp 208.9～210.3℃

実施例1

1－[(2S)－3－ベンゾイルチオ－2－メチルプロピオニル]－(4S)－4－(4－シクロヘキシルベンジルチオ)－L－プロリン

(化合物1)



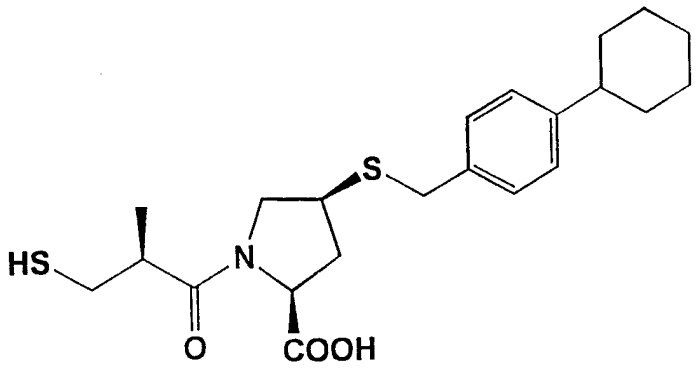
(4S)－4－(4－ヘキシルベンジルチオ)－L－プロリン(430mg)にジメチルホルムアミド(4.5ml)を加え、混合物を0℃に冷却する。トリエチルアミン(0.21ml)と(2S)－3－(ベンゾイルチオ)－2－メチルプロピオン酸(4－ニトロフェニル)エステルを順次加え、混合液を室温で一晩撹拌する。これに10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧濃縮により得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物580mg(81%)をアモルファスとして得る。

$[\alpha]_D^{20}$ －73.4°(c＝0.5，メタノール)

IR(Film，cm^{-1}) 2924，1744，1659，1447，1207，915，755，689

実施例２

（４Ｓ）－４－（４－ヘキシルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン（化合物２）



窒素雰囲気下、１－［（２Ｓ）－３－ベンゾイルチオ－２－メチルプロピオニル］－（４Ｓ）－４－（４－シクロヘキシルベンジルチオ）－Ｌ－プロリン（５００ｍｇ）に２８％アンモニア水（９ｍｌ）を加え、室温で一時間撹拌する。反応液に酢酸エチルを加え水で抽出する。水層を０℃に冷却し６Ｎ塩酸を加えｐＨ２とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮により得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物３４０ｍｇ（８７％）をアモルファスとして得る。

$[\alpha]_D^{20}$ －５０．４°（ｃ＝０．５，メタノール）

ＩＲ（Ｆｉｌｍ，cm^{-1}）２９２４，１７３６，１６４１，１６１２，１４６３，１４４６，７５６

尚、上記製造例の原料として用いた（４Ｓ）－４－メルカプト－Ｌ－プロリン塩酸塩はJ. Org. Chem., 46, 4182-4187

(1981)に、（２Ｓ）－３－（ベンゾイルチオ）－２－メチルプロピオン酸（４－ニトロフェニル）エステルは特開平８－３０１８４０号公報に記載されている。

［薬理試験］

LTA_4 ヒドロラーゼ活性の測定法として、基質としてLTA_4 を用い、酵素反応で生じるLTB_4 量を測定することで酵素活性を測定する Izumi らの方法が知られている（Biochem. Biophys. Res. Commun., 135, 139-145 (1986)）。そこで、この文献に記載された方法に準じて、本化合物のLTA_4 ヒドロラーゼへの作用を検討した。

（実験方法）

酵素標品としては、Izumi らの方法（Biochem. Biophys. Res. Commun., 135, 139-145 (1986)）および Evansらの方法（BIochem. Biophys. Acta, 840, 43-50 (1985)）に準じて、以下の方法によりモルモット肺から粗抽出したものを用いた。

Hartley 系モルモット（体重３３０ｇ）から肺を摘出し、氷冷下、肺重量の３倍量のリン酸緩衝液（５０ｍＭ、ｐＨ７．４、１ｍＭのエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）および１ｍＭのジチオトレイトール（ＤＴＴ）を含む）中でホモジナイズした後、２０分間低速遠心（８００×ｇ）、２０分間高速遠心（１００００×ｇ）さらに６０分間超遠心（１０００００×ｇ、６０分）して上清を得た。氷冷下、この上清を、これに飽和硫酸アンモニウム水溶液（ｐＨ７．０～７．２、１ｍＭのＤＴＴを含む）を滴下することによって、４０％飽和とした後、２０分間高速遠心（１００００×ｇ）した。さらにその上清を、これに飽和硫酸アンモニウム水溶液（ｐＨ

7．0～7．2、1mMのDTTを含む）を滴下することによって、70%飽和とした後、20分間高速遠心（10000×g）した。得られたペレットをトリス－酢酸緩衝液（20mM、pH7．8、1mMのDTTを含む）2ml に溶解し、2リットルの同溶液中で透析することにより酵素標品を得た。

基質であるLTA_4は、LTA_4メチルエステルを加水分解することにより調製し、エタノールに溶解したものを用いた。

次に、被験化合物の酵素標品への作用を検討するため、表1の組成の混合溶液を用いて下記の反応条件で反応させた。

表1

ヘペス緩衝液	50mM、pH7．8
酵素標品	0．4～0．6mg たん白
LTA_4	63μM
DTT水溶液	3mM
被験化合物	10^{-8}～10^{-3}M

上記溶液50μlを37℃で1分間インキュベーションした。氷冷下、反応液にアセトニトリル－エタノール－酢酸混合液（150：50：3，容積比）100μlを加え、－20℃で30分間放置した後、5分間高速遠心（10000×g）して上清を得た。その上清中のLTB_4生成量を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

被験化合物のLTA_4ヒドロラーゼに対する阻害作用の程度は、下記の式より求めた阻害率で示す。

$$\text{阻害率（\%）} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A：被験化合物非存在下でのLTB_4生成量
B：被験化合物存在下でのLTB_4生成量

（結果）

被験化合物の代表例として以下の化合物を用いた実験結果を表２に示す。

化合物ａ：１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－（４Ｓ）－４－（２－メチルベンジルチオ）－Ｌ－プロリン

化合物ｂ：（４Ｓ）－４－（４－イソプロピルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン

化合物ｃ：（４Ｓ）－４－（４－イソプロピルフェネチルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン

化合物ｄ：（４Ｒ）－４－（４－イソプロピルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン

化合物ｅ：（４Ｒ）－４－（４－イソプロピルベンジルオキシ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン

化合物ｆ：（４Ｓ）－４－（４－ｔ－ブチルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン

化合物ｇ：１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－（４Ｓ）－４－［４－（メチルチオ）ベンジルチオ］－Ｌ－プロリン

化合物ｈ：（４Ｓ）－４－（４－ヘキシルベンジルチオ）－１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン

結果はLTA_4ヒドロラーゼ活性を５０％阻害するのに要した濃度（IC_{50}）として表した。

表２

	IC_{50} (M)
化合物　a	8.4×10^{-7}
化合物　b	5.2×10^{-8}
化合物　c	7.9×10^{-7}
化合物　d	2.9×10^{-7}
化合物　e	8.0×10^{-7}
化合物　f	3.1×10^{-8}
化合物　g	1.2×10^{-7}
化合物　h	3.4×10^{-8}

表２に示されるように、本化合物はLTA_4ヒドロラーゼ活性を低濃度で顕著に阻害することが認められた。

上記の薬理試験から、本化合物は優れたLTA_4ヒドロラーゼ阻害作用を有しており、特にLTB_4が関与する疾患であるリウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、嚢胞性線維症等の炎症性疾患の治療剤として優れたものであることが期待さ

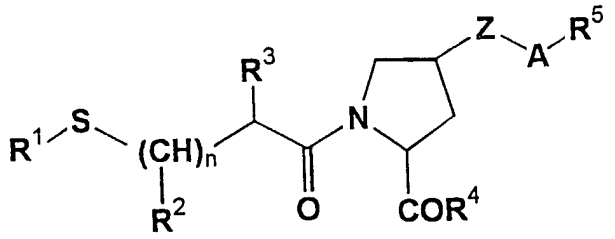
れる。

産業上の利用可能性

本発明はメルカプトアシルプロリン誘導体を有効成分とするロイコトリエンA_4ヒドロラーゼ阻害剤に関するものであって、特にLTB_4が関与する疾患であるリウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、嚢胞性線維症等の炎症性疾患の治療剤を提供するものである。

請求の範囲

1. 下記一般式[I]で表される化合物またはその塩類を有効成分とするロイコトリエンA_4 ヒドロラーゼ阻害剤。



[I]

[式中、R^1 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

R^2 およびR^3 は水素原子または低級アルキル基を示す。

R^4 はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基を示す。

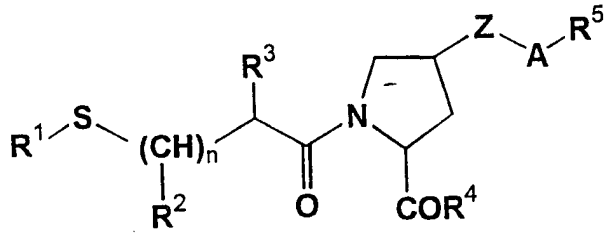
R^5 はフェニル基またはナフチル基を示し、該フェニル基のフェニル環および該ナフチル基のナフチル環は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

Zは硫黄原子または酸素原子を示す。

Aは低級アルキレン基を示す。

nは0、1または2を示す。]

2. 下記一般式[I]で表される化合物またはその塩類を有効成分とするロイコトリエンA_4ヒドロラーゼ阻害剤。



[I]

[式中、R^1は水素原子、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示す。

R^2およびR^3は水素原子または低級アルキル基を示す。

R^4はヒドロキシ基または低級アルコキシ基を示す。

R^5はフェニル基またはナフチル基を示し、該フェニルのフェニル環は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルキルチオ基に置換されていてもよい。

Zは硫黄原子または酸素原子を示す。

Aは低級アルキレン基を示す。

nは1を示す。]

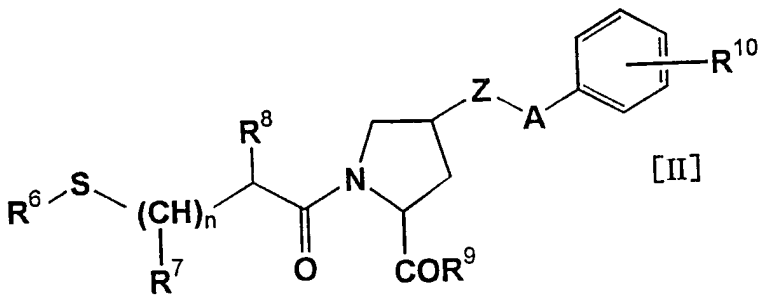
3. (4S)-4-(4-イソプロピルベンジルチオ)-1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリン、(4S)-4-(4-t-ブチルベンジルチオ)-1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリン若しくは(4S)-4-(4-ヘキシルベンジルチオ)-1-[(2S)-3-メル

カプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリンまたはそれらの塩類を有効成分とするロイコトリエンA_4ヒドロラーゼ阻害剤。

４．　請求項１記載の一般式[I]で示される化合物またはその塩類を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

５．　請求項１記載の一般式[I]で示される化合物またはその塩類を有効成分とする抗リウマチ治療剤。

６．　下記一般式[II]で表される化合物およびその塩類。



[II]

［式中、R^6は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

R^7およびR^8は水素原子または低級アルキル基を示す。

R^9はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基またはフェニル低級アルキルアミノ基を示す。

R^{10}はシクロ低級アルキル基を示す。

Zは硫黄原子または酸素原子を示す。

Aは低級アルキレン基を示す。

nは0、1または2を示す。]

7. (4S)－4－(4－ヘキシルベンジルチオ)－1－[(2S)－3－メルカプト－2－メチルプロピオニル]－L－プロリンおよびその塩類。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/01300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[6] C07D207/16, A61K31/40, C12N9/99

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[6] C07D207/16, A61K31/40, C12N9/99

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4316906, A (E.R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N.J.), February 23, 1982 (23. 02. 82) (Family: none)	1-7
A	J. Med. Chem., Vol. 31, No. 4, (1988), Elizabeth M. Smith et al., "Synthesis and Pharmacological Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: N-(Mercaptoacyl)-4-substituted(S)-prolines", p.875-885	1-7
A	JP, 55-015457, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), February 2, 1980 (02. 02. 80) (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
June 2, 1998 (02. 06. 98)	June 9, 1998 (09. 06. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP98／01300

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[6]　C07D207／16, A61K31／40, C12N9／99

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[6]　C07D207／16, A61K31／40, C12N9／99

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY（STN）, CA（STN）, CAPLUS（STN）, CAOLD（STN）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	US, 4316906, A（E. R. Squibb&Sons, Inc., Princeton, N. J.), 23. 2月. 82(23. 02. 82)（ファミリーなし）	1-7
A	J. Med. Chem., Vol. 31, No. 4, (1988), Elizabeth M. Smith et al., "Synthesis and Pharmacological Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors:N-(Mercaptoacyl)-4-substituted-(S)-prolines", p. 875-885	1-7
A	JP, 55-015457, A（吉富製薬株式会社）02. 2月. 80(02. 02. 80)（ファミリーなし）	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
02. 06. 98	09.06.98

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	後藤　圭次　印	4C	9638
	電話番号　03－3581－1101　内線　3454		