(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4173536号
(P4173536)

(45)発行日　平成20年10月29日(2008.10.29)　(24)登録日　平成20年8月22日(2008.8.22)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	149
A61K 31/55	(2006.01)	A61K	31/55	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	
A61P 37/06	(2006.01)	A61P	37/06	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111

請求項の数 10　(全 38 頁)

(21)出願番号	特願平8-501315
(86)(22)出願日	平成7年6月8日(1995.6.8)
(65)公表番号	特表平10-501244
(43)公表日	平成10年2月3日(1998.2.3)
(86)国際出願番号	PCT/US1995/007314
(87)国際公開番号	WO1995/033751
(87)国際公開日	平成7年12月14日(1995.12.14)
審査請求日	平成14年6月10日(2002.6.10)
(31)優先権主張番号	08/255,276
(32)優先日	平成6年6月8日(1994.6.8)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
バーテックス　ファーマシューティカルズ　インコーポレイティド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ　０２１３９―４２４２，ケンブリッジ，ウェイバーリーストリート　１３０
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　吉田　維夫
(74)代理人
弁理士　中村　和広
(74)代理人
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

(54)【発明の名称】インターロイキン－１β変換酵素の二環式ラクタム阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

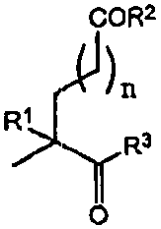
式（Ａ）



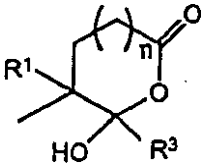
(A)

〔上式中、

Yは、

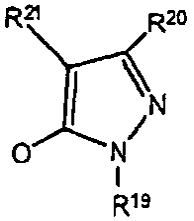


であり、そしてYは、

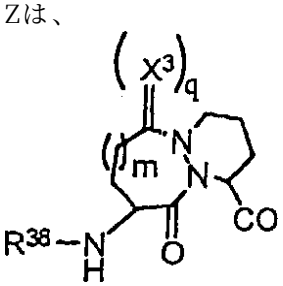


に等しいものであってもよく；

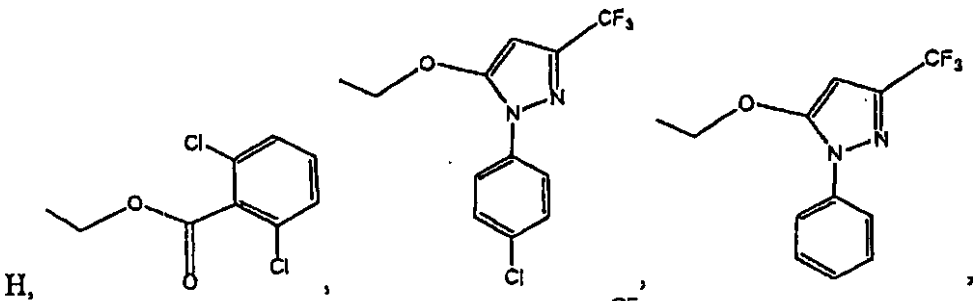
ここで、
ｎは0であり；
R^1はHまたはジュウテリウムであり；
R^2はOR^4であり；
R^4はHまたはアルキルであり；
R^3はHまたはCH_2R^{10}であり；
ここで、
R^{10}はハロ、OCOアリール、または

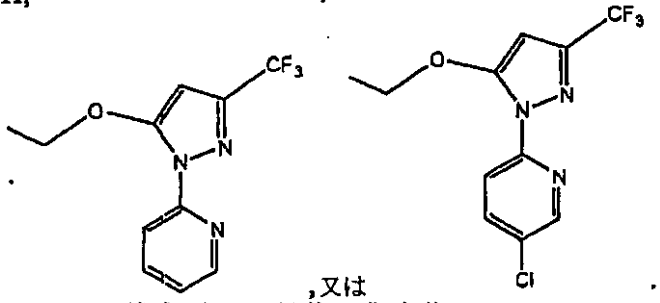


であり；
R^{19}はアリールまたはヘテロアリールであり；
R^{20}はアルキル、CF_3、またはCF_2CF_3であり；
R^{21}はＨまたはアルキルであり；
Zは、



であり、ここで、
X^3は0であり；mは1であり；qは0または1であり；
R^{38}はR^{41}-CO、またはR^{50}O-COであり；
R^{41}はアリール、またはヘテロアリールであり；
R^{50}は独立して、アルキル、またはアリールアルキルから選択される〕
の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
R^3が、

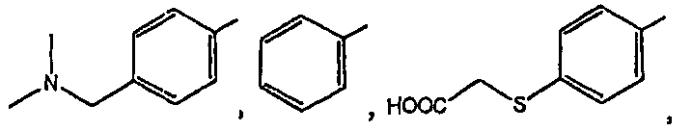
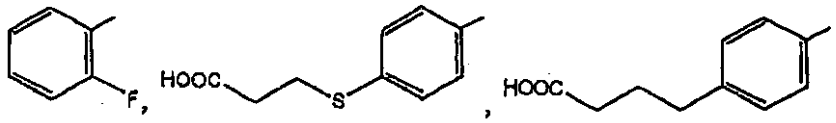
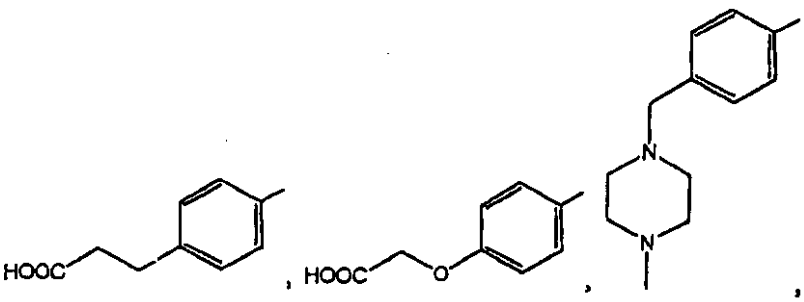
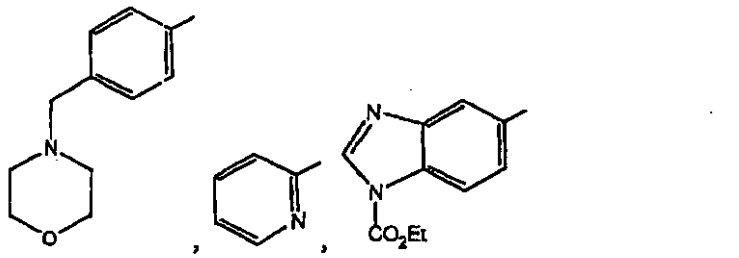
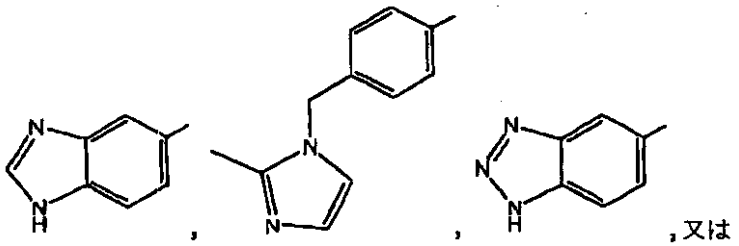




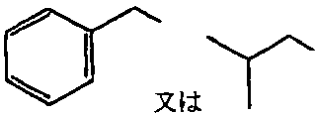
,又は

である、請求項１に記載の化合物。

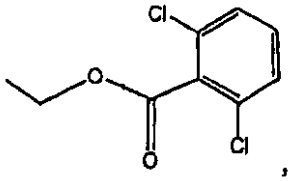
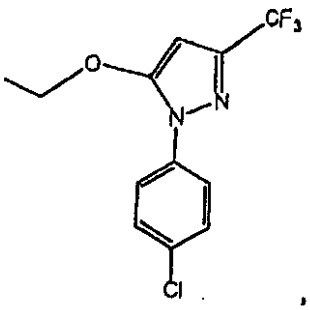
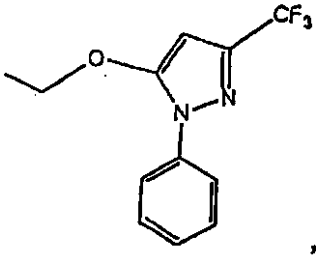
【請求項３】
R^{41}が、

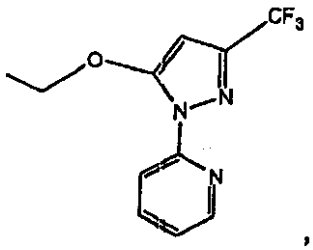
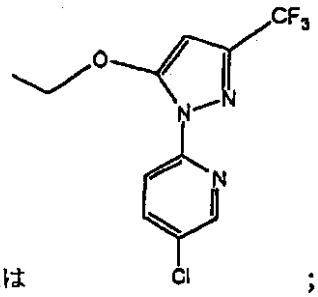







である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
R^{50}が、



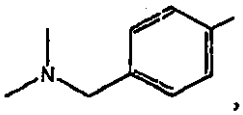
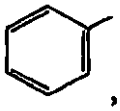
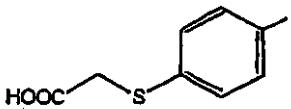
である、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
R^{3}が、

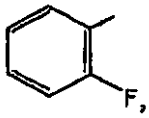
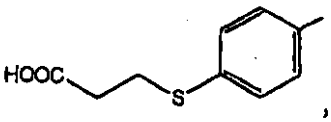
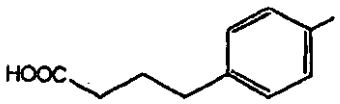
H,  ,  ,  ,

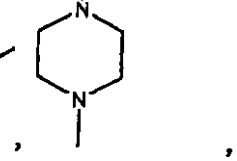
 ,又は  ;

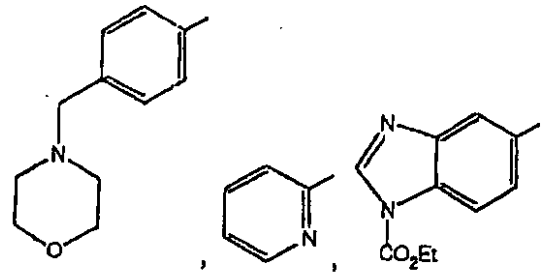
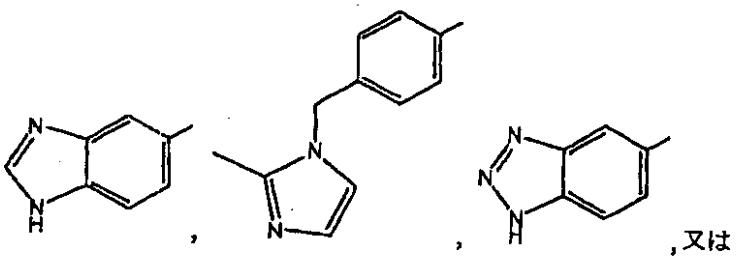
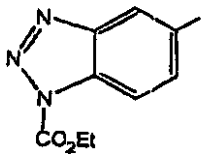
であり；

R^{41}が、

 ,  ,  ,

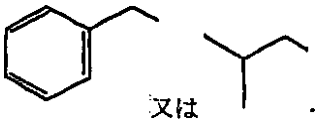
 ,  , 

 ,  ,

であり；そして

R^{50}が、



である；

請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

〔9－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、

〔9－（4－ジメチルアミノメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、

〔9－（N－〔4－メチルピペラジノ）メチル〕ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、

〔9－（4－〔N－メチルピペラジニルメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、および

〔9－（4－〔N－（2－メチル）イミダゾリルメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、

からなる群より選ばれる請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

〔9－（5－ベンズイミダゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、

〔9－（5－ベンズトリアゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、

〔9－（N－カルボエトキシ－5－ベンズトリアゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、
〔9－（N－カルボエトキシ－5－ベンズイミダゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、および
〔9－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－10－オキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸2,6－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、
からなる群より選ばれる請求項１に記載の化合物。

【請求項８】
〔9－（4－ジメチルアミノメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（4－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
〔9－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－フェニル－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
〔9－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（４－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
〔9－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（2－ピリジニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、および
〔9－ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸５－（1－（４－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
からなる群より選ばれる請求項１に記載の化合物。

【請求項９】
〔9－（4－カルボキシメチルチオ）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（4－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
〔9－（4－カルボキシエチルチオ）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（4－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
〔9－イソブチルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（4－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
9－（4－カルボキシエチルベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（4－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
〔9－（4－カルボキシプロピル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（4－クロロフェニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
〔9－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（4－クロロ－2－ピリジニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、および
〔9－（4－ジメチルアミノメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸5－（1－（2－ピリジニル）－3－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、
からなる群より選ばれる請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】
〔9－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸アルデヒド、
〔9－ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸アルデヒド、
〔9－（4－カルボキシメトキシ）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸アルデヒド、
〔9－（2－フルオロベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸アルデヒド、
〔9－（2－ピリジノイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸アルデヒド、および
〔9－（N－〔4－メチルピペラジノ）メチル〕ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－6,10－ジオキソ－6H－ピリダジノ〔1,2a〕〔1,2〕ジアゼピン－1－ホルモイル〕－L－アスパラギン酸アルデヒド、
からなる群より選ばれる請求項１に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
発明の背景
発明の分野
本発明は、インターロイキン－１β変換酵素の試験管内および生体内阻害を示す一連の新規二環式誘導体に、前記新規二環式誘導体を含有する組成物に、そして治療用途についての方法に関する。より詳細には、本発明に記載されるインターロイキン－１β変換酵素阻害剤は、肺、中枢神経系および結合組織の炎症性疾患および免疫関連疾患の治療に特別な効用を有する、アルデヒドおよびα－置換メチルケトンの新規二環式誘導体を含む。
報告された発展
インターロイキン１β（ＩＬ－１β）プロテアーゼ（また、インターロイキン１β変換酵素もしくはＩＣＥとして既知である）は、生物学的に不活性な３１ｋＤ前駆体ＩＬ－１βを処理して生物学的に活性な１７ｋＤ型にする際に関与する酵素である（Kostura, M.J.；Tocci, M.J.；Limjuco, G.；Chin, J.；Cameron, P.；Hillman, A.G.；Chartrain, N.A.；Schmidt, J.A.；Proc. Nat. Acad. Sci.（1989）, 86, 5227-5231およびBlack, R.A.；Kronheim, S.R.；Sleath, P.R.,FEBS Let.,（1989）, 247, 386-391）。損傷および感染に対する体の初期応答の一つとして作用することに加えて、ＩＬ－１βは、慢性関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、敗血症、急性および慢性骨髄性白血病ならびに骨粗鬆症を包含する多種多様な疾患のメディエイタとして作用することも提唱されてきた（Dinarello, C.A.；Wolff, S.M., New Engl. J. Med.,（1993）, 328. 106）。天然のＩＬ－１β前駆体拮抗体を用いて、多数のヒトの疾患および動物モデルにおけるＩＬ－１βの媒介が具体的に示された（Hannum, C.H.；Wilcox, C.J.；Arend, W.P.；Joslin, G.G.；Dripps, D.J.；Heimdal, P.L.；Armes, L.G.；Sommer,A.；Eisenberg, S.P.；Thompson, R.C., Nature,（1990）, 343, 336-340；Eisenberg, S.P.；Evans, R.J.；Arend, W.P.；Verderber, E.；Brewer, M.T.；Hannum, C.H.；Thompson, R.C., Nature（1990）, 343, 341-346；Ohlsson, K.；Bjork, P.；Bergenfeldt, M.；Hageman, R.；Thompson, R.C., Nature,（1990）, 348, 550-552；Wakabayashi, G., FASEB,（1991）, 338-343；Pacific, R.；他, Proc. Natl. Acad. Sci.（1989）, 86, 2398-2402およびYamamoto, I.；他, Cancer Rsh（1989）, 49, 4242-4246）。炎症および免疫調節におけるＩＬ－１βの特別な役割は、牛痘ウイルスにＩＣＥの阻害剤を使用するとその宿種の炎症性応答を抑制することであることが、最近の観察により確認された（Ray C.A.他, Cell,（1992）, 69, 597-604）。
これらの観察結果の重要性は当業者らに十分認識されており、数人の研究者は、生体内で所定のＩＬ－１β媒介疾患状態を緩和する際のＩＣＥ阻害剤の効用を示唆し、かつ具体的に示している。幾人かが、成熟ＩＬ－１βの形成の小分子阻害剤の開発および治療用途が

提示されている（例えば、Miller, D.K.他免, 免疫抑制薬および抗炎症薬における“治療標的としてのＩＬ－１β変換酵素”（“The IL-Iβ Converting Enzyme as a Therapeutic Target”in Immunosuppressive and Antiinflammatory Drugs；Annals of the New York Academy of Sciences；Vol. 696, 133-148頁, 1993を参照されたい）。以下のＩＣＥ研究における現在の技術状況の検討は、そのようなＩＣＥ阻害剤の効用をさらに確認するものである。

１）WO 9309135, 1993年5月11日刊行には、ペプチド・ベース・アスパラギン酸アリールアシルオキシおよびアリールオキシメチルケトンが試験管外のＩＣＥの強力な阻害剤であることが教示されている。また、これらの化合物は、全細胞における成熟ＩＬ－１βの形成を阻害するそれらの能力により、全細胞（生体内）でＩＣＥを特異的に阻害した。また、これらのＩＣＥ阻害剤は、ラットにおける熱および炎症／腫脹を低減する効用を具体的に示した。

２）ライム病の患者は、時々ライム関節炎を発現する。B. burgdorferi, ライム病の原因的因子は、単核細胞によるＩＬ－１の強力な誘発因子の合成である。Miller他（Miller, L.C.；Lynch, E.A. Isa, S.；Logan, J.W.；Dinarello, C.A.；およびSteere, A.C.,“滑液のＩＬ－１βおよびＩＬ－１受容体拮抗体のバランスならびにライム関節炎からの回復（Balance of synovial fluid IL-1β and IL-1 Receptor Antagonist and Recovery from Lyme arthritis）,”Lancet（1993）341；146-148）は、ライム関節炎から速やかに回復した患者では、滑液中のＩＬ－１βおよびＩＬ－１raのバランスは、ＩＬ－raが優位であったことを示した。バランスがＩＬ－１β優位に移動すると、疾患が消散するのに著しく長期間かかった。結論としては、過剰のＩＬ－１raが、研究患者のＩＬ－１βの作用を妨害した。

３）ＩＬ－１受容体拮抗薬, アントリル（Antril）（Synergen）は、活動性慢性関節リウマチの患者において十分な抗炎症活性を有する。マルチセンターの第ＩＩ相用量範囲研究では、１７５人の患者が２０mg、７０mgおよび２００mgの皮下用量のアントリルを受けた。拮抗体は、毎日摂取した場合、最も有効であることが見いだされた。３週間毎日治療した後の患者には、関節腫脹の軽減およびより少ない疾病活性が見られた。第２の第ＩＩ相臨床試験は、１９９４年に開始する予定である（Scrip, NO 1873, 1993）。

４）ＩＬ－１は、ヒトの潰瘍性大腸炎にかかった組織に存在する。この疾患の動物モデルでは、ＩＬ－１βレベルは疾患の重さに相関する。そのモデルでは、ＩＬ－１raの投与が組織壊死および結腸の炎症細胞の数を低減する。

Cominelli, F.；Nast, C.C.；Clark, B.D.；Schindler, R., Llerena, R.；Eysselein, V.E.；Thompson, R.C.；およびDinarello, C.A.；“インターロイキン－１遺伝子発現、合成およびウサギ免疫複合体大腸炎の特異的ＩＬ－１受容体阻害の効果（Interleukin-1 Gene Expression, Synthesis, and Effect of Specific IL-1 Receptor Blockade in Rabbit Immune Complex Colitis）”J. Clin. Investigations（1990）Vol. 86, 972-980を参照されたい。

５）ＩＬ－１受容体拮抗薬, アントリル（Antril）（Synergen）は、活動性慢性関節リウマチの患者において十分な抗炎症活性を有する。マルチセンターの第ＩＩ相用量範囲研究では、１７５人の患者が１週間に７回、３回または１回、２０mg、７０mgおよび２００mgの皮下用量のアントリルを受けた。拮抗体は、毎日摂取した場合、最も有効であることが見いだされた。３週間毎日治療した後の患者には、関節腫脹の軽減およびより少ない疾病活性が見られた（Scrip, NO 1873, 1993）。

６）ＩＬ－１raは、ラットの関節炎のＰＧ－ＡＰＳモデルにおける関節腫脹を抑制する。Schwab, J.H.；Anderle, S.K.；Brown, R.R.；Dalldorf, F.G.およびThompson, R.C.“ラットの細菌細胞壁誘導関節炎の再発におけるインターロイキン－１のプロおよびアンチ－炎症性役割（Pro- and Anti-Inflammatory Roles of Interelukin-1 in Recurrence of Bacterial Cell Wall-Induced Arthritis in Rats）”Infect. Immun.（1991）59；4436-4442を参照されたい。

７）ＩＬ－１raは、小開放性標識・ヒト慢性関節リウマチ試験において効力を示す。Lebs

ack, M.E.；Paul, C.C.；Bloedow, C.C.；Burch, F.X.；Sack, M.A.；Chase, W.,およびCatalano, M.A.“慢性関節リウマチの患者における皮下ＩＬ－１受容体拮抗体（Subcutaneous IL-1 Receptor Antagonist in Patients with Rheumatoid Arthritis）”, Arth. Rheum.（1991）34；545を参照されたい。

８）可溶性ＩＬ－１受容体は皮膚後期アレルギー反応を臨床的に著しく減少する。これは、１５人の被験者で予測的、無作為化、二重盲検、プラセボ－調節試験で具体的に示された。Mullarkey, M.F.他“ヒト皮膚アレルギー後期応答は、可溶性ＩＬ－１受容体により抑制される（Human Cutaneous Allergic Late-Phase Response is Inhibited by Soluble IL-1 Receptor）,”J. of Immunology,（1994）152；2041を参照されたい。

９）ＩＬ－１は、慢性骨髄性白血病細胞の増殖の自己分泌成長因子であることが明白である。ＩＬ－１raおよびｓＩＬ－１Ｒの両者は、白血病患者から採取した細胞のコロニー成長を阻害する。

Estrov, Z.；Kurzrock, R.；Wetzler, M.；Kantarjian, H.；Blake, M.；Harris, D.；Gutterman, J.U.；およびTalpaz, M.,“インターロイキン－１（ＩＬ－１）受容体拮抗体および可溶性ＩＬ－１受容体による慢性骨髄性白血病のコロニー成長の抑制：ＩＬ－１活性の阻害剤についての新規適用（Supression of Chronic Myelogenous Leukemia Colony Growth by Interleukin-1（IL-1）Receptor Antagonist and Soluble IL-1 Receptors：a Novel Application for Inhibitor of IL-1 Activity）”, Blood（1991）78；1476-1484を参照されたい。

１０）慢性骨髄性白血病ではなく急性骨髄性白血病についてであるが、前記６）の通り。Estrov, Z.；Kurzrock, R.；Estey, E.；Wetzler, M.；Ferrajoli, A.；Harris, D.；Blake, M.；Guttermann, J.U.；およびTalpaz, M.,“インターロイキン－１（ＩＬ－１）受容体拮抗体および可溶性ＩＬ－１受容体による急性骨髄性白血病芽球増殖の阻害（Supression of Acute Myelogenous Leukemia Blast Proliferation by Interleukin-1（IL-1）Receptor Antagonist and Soluble IL-1 Receptors）”,（1992）Blood 79；1938-1945を参照されたい。

ＩＬ－１受容体拮抗薬，アントリル（Antril）（Synergen）は、活動性慢性関節リウマチの患者において十分な抗炎症活性を有する。マルチセンターの第ＩＩ相用量範囲研究では、１７５人の患者が２０mg、７０mgおよび２００mgの皮下用量のアントリルを受けた。拮抗体は、毎日摂取した場合、最も有効であることが見いだされた。３週間毎日治療した後の患者には、関節腫脹の軽減およびより少ない疾病活性が見られた。第２の第ＩＩ相臨床試験は、１９９４年に開始する予定である（Scrip, NO 1873, 1993）。

ＩＬ－１β媒介炎症性疾患の治療について商業的に有効な治療法は、まだ十分に開発されていない。従って、これらの疾患の治療および予防に有効な治療薬が必要とされている。

発明の概要

本発明者らは、ＩＣＥの非ペプチド・ベース阻害剤、特に縮合二環式ラクタム・ペプチド疑似体がＩＣＥの認識要素として役立つものを本発明に記載する。文献に記載されている最も強力なクラスのＩＣＥ阻害剤の１つが、トリペプチドｉＺ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｓｐ－CH_2－Ｘ（図１：ここで、Ｘ＝２，６－ジクロロベンゾイルオキシ；Dolle, R.E.他, J. Med. Chem.（1994）, 37, 563）およびThornberry（Thornberry, N.A.他, Biochemistry（1994）, 33, 3934）に記載される関連トリペプチドである。あるペプチド・ベース阻害剤の周知欠点は、経口投与される場合、それらが身体により広範囲に代謝される可能性およびバイオアベイラビリティーが乏しいことである。対照的に、ペプチド疑似体ベース阻害剤のそれらのペプチド・片割れに対する重要な利点の１つは、生体内において、そのような非ペプチド薬の代謝および排出が著しく減弱され、それによって、動物およびヒトにおけるこれらの化合物のバイオアベイラビリティーが増強されることである（Humphrey, M.J.およびRingrose, P.S.,“ペプチドおよび関連薬剤：それらの吸収、代謝および排出の再検討（Peptides and Related Drugs：A Review of Their Absorption, Metabolism, and Excretion）”, Drug Metabolism Reviews,（1986）, 17, 283-310）。また、Plattner, J.J.およびNorbeck, D.W.,“ペプチド読み取りからの薬剤開発に対する障害（Obst

acles to Drug Development from Peptide Leads）”, Drug Discovery Technologies,（1990）, Chapter 5, 92-126, C.R. ClarkおよびW.H. Moos, eds.,；Horwood：Chichester, U.K.。

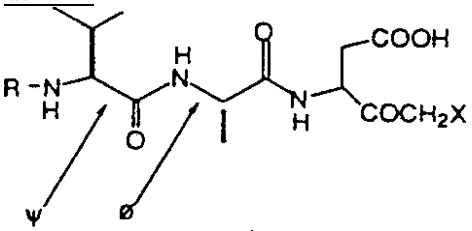
このために、研究者らが、薬理学的活性剤のペプチド部分の代用物として作用するペプチド疑似体を捜し出そうとしている。構造ｉｉ）で示される〔７，６〕－縮合二環式ラクタムは、阻害剤ｉ）（構造ｉ）のＰ３－Ｐ２（Ｖａｌ－Ａｌａ）ペプチド部分についてのペプチド疑似体である。さらに、〔７，６〕－縮合二環系は、固定立体配座におけるＰ３－Ｐ２アミド結合についてΨ、φ角にはまり込む。よって、本発明は、ＩＣＥに好都合な「バイオーアクティブ（bio-active）」立体配座の発見に関する。

二環式ラクタムｉｉｉ（構造ｉｉｉ－ｘｉｉ）は、固定Ψ、φ角を有する堅固な系である。系の堅さは、Ｘ線結晶学により確認された（Attwodd, M.R.；他, J. Chem. Soc. Perkin Trans. Ⅰ（1986）, 1011-1019）。Ψ角は、１６３．９°であることが確かめられた。

必然的に、論理的に、縮合環系の堅固な二環性によって、任意の別の〔７，６〕－二環式ラクタム誘導体もしくはｉｉｉの類似体は、ｉｉｉで認められたものと極めて近いΨ、φ角およびｉｉで示されたＩＣＥへ結合するために高親和性を要するバイオアクティブ立体配座を有するだろう。このために、本発明者らは、任意の〔７，６〕－もしくは関連〔８，６〕－、〔７，５〕－および〔８，５〕－二環式ラクタム環およびその誘導体ならびに類似体がｉｉｉの置換基として作用する性質を潜在的に有するだろう。従って、それらをＩＣＥ阻害剤に組み入れると、これらのペプチド疑似体は酵素に対して活性になるだろう。合成が従来技術文献に記載されており、かつｉｉｉの誘導体および類似体を表す、ラクタム環の具体例ｉｖ－ｘｉｉを構造ｉｉｉ－ｘｉｉに示す。

さらに、ＩＣＥに対して最大の効力を達成するためには、構造ｉｉｉ－ｘｉｉに示されるような－ＮＨ－および－ＣＯ－官能基が結合している炭素原子についての立体化学が、「Ｓ」であるべきである。これは、－ＮＨ－および－ＣＯ－官能基の両方が二環式ラクタム環の同一面の上方および面上に存在すべきであることを表している。

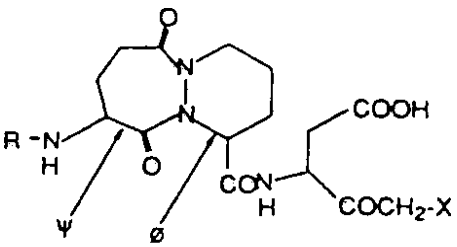
構造ｉ



ｉ

ペプチド・ベースＩＣＥ阻害剤
（Dolle, R.E.他, J. Med. Chem（1994）37,563）

構造ｉｉ

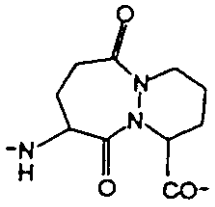


ⅱ

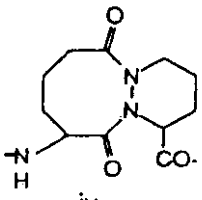
〔７，６〕－二環式ラクタム・ベースＩＣＥ阻害剤
（本発明）

構造ｉｉｉ－ｘｉｉ

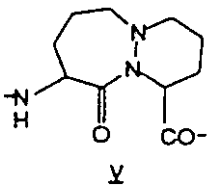
〔７，６〕－二環式ラクタム・ペプチド疑似体ｉｉｉおよび関連二環式ラクタム・ペプチド疑似体ｉｖ－ｘｉｉ：



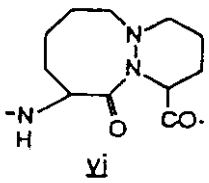
iii



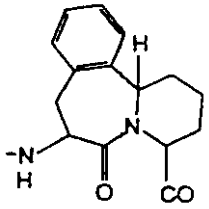
iv



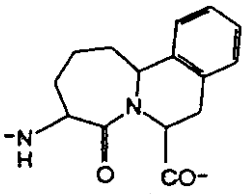
v



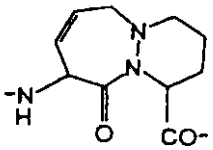
vi



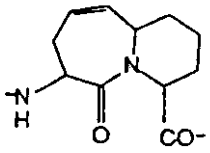
vii



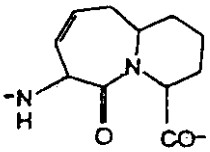
viii



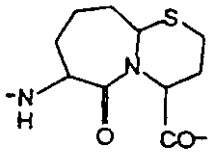
ix



x



xi



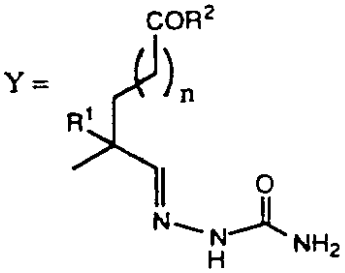
xii

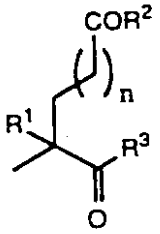
本発明に従って、式（Ａ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。



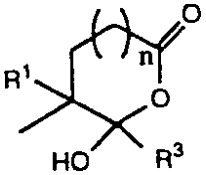
(A)

上式中、

Y = 

または 

および、R^2＝ＯＨであるとき、Ｙは、



に等しいものであってもよく；

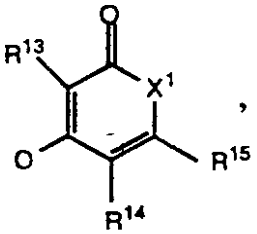
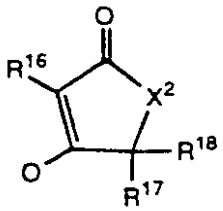
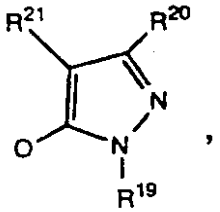
ここで、

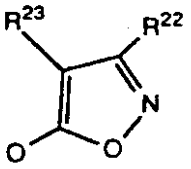
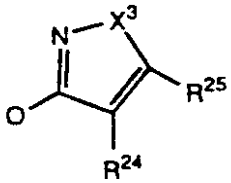
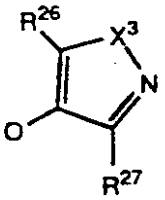
ｎ＝０，１；

R^1＝Ｈまたはジュウテリウム；

R^2＝ＯR^4またはＮＨＯＨ；

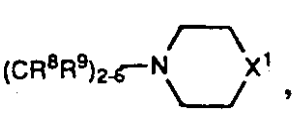
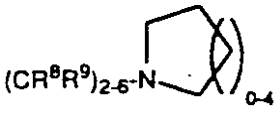
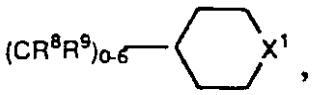
R^4＝Ｈ，アルキル，シクロアルキル，アラルキル；
R^3＝Ｈ，$(CR^8R^9)_{0-6}CF_3$，$(CR^8R^9)_{0-6}CF_2CF_3$，$(CR^8R^9)_{0-6}COOR^5$，$(CR^8R^9)_{0-6}CONR^6R^7$，$CF_2(CR^8R^9)_{0-6}$アリール，$CF_2(CR^8R^9)_{0-6}$ヘテロアリール，$CF_2(CR^8R^9)_{0-6}$アルキル，CHN_2，CH_2R^{10}，COR^5；
ここで、
R^5＝Ｈ，アルキル，シクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキル；
R^6およびR^7は、独立して、Ｈ，アルキル，シクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキルであり、かつR^6およびR^7が合わさって、３－，４－，５－，６－，もしくは７－員炭素環であってもよく；
R^8およびR^9は、独立してＨもしくはアルキルであり；
R^{10}＝アルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキル，Ｈ，ハロ，SR^5，SR^5R^6，$O(CO)_{0-1}$アリール，$O(CO)_{0-1}$ヘテロアリール，$OP(O)R^{11}R^{12}$，


，

，

，

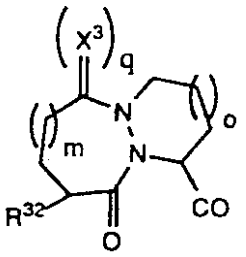
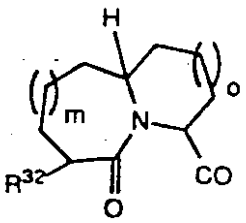
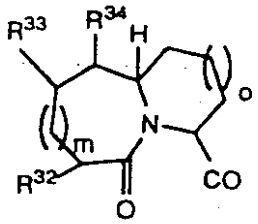

，

，

；

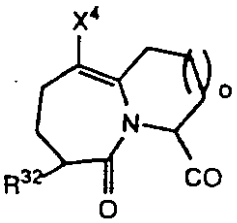
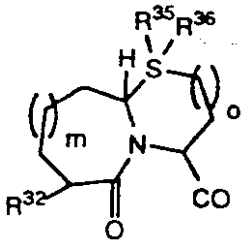
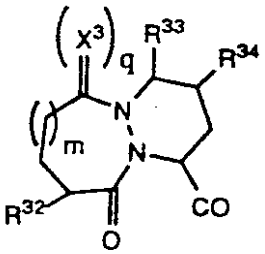
R^{11}およびR^{12}は、任意に、Ｈ，ＯＨ，アルキル，シクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキル，アルコキシ，アロキシ，アラルキルオキシ，ヘテロアロキシ，ヘテロアラルキルオキシから選ばれ；
R^{13}＝Ｈ，アルキル，アリール，アラルキル；
R^{14}およびR^{15}は、任意に、Ｈ，アルキル，アリールから選ばれるか、または合わさって、R^{14}およびR^{15}はアリール環であり；
X^1＝Ｏ，Ｓ，NR^{28}；
ここで、R^{28}＝Ｈ，アルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキル）；
R^{16}＝Ｈ，Ｃｌ，アルキル，$(CR^8R^9)_{0-6}$アリール；
R^{17}およびR^{18}は、独立して、Ｈもしくはアルキルであり；
X^2＝CH_2，Ｏ，NR^{28}；
R^{19}＝Ｈ，アルキル，シクロアルキル，アルキルシクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル；
R^{20}＝Ｈ，アルキル，CF_3，CF_2CF_3，$COOR^5$，$CONR^6R^7$，シクロアルキル，アルキルシクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアラルキル，ヘテロアリール；
ここで、R^{21}＝Ｈもしくはアルキル；
R^{22}，R^{23}，R^{24}，R^{25}，R^{26}およびR^{27}は、独立して、Ｈ，アルキル，シクロアルキル，アルキルシクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキルおよびR^{29}から選ばれ；かつここで、R^{24}およびR^{25}が合わさって、アリールもしくはヘテロアリールであってもよく；

X^3＝Ｏ，Ｓ；
R^{29}＝Ｆ，Ｃｌ，CF_3，CF_2CF_3，$(CF_2)_{0-3}$－Ｈ，$COOR^5$，$CONR^{30}R^{31}$；
ここで、R^{30}およびR^{31}は、任意に、R^6およびR^7，

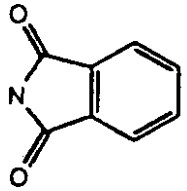
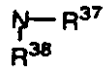

，

，

，

から選択され；

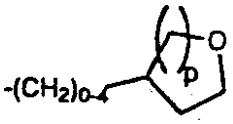
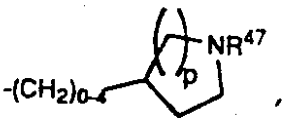
Z＝

，

，



，

，

；

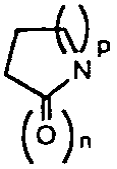
ここで、
ｑ＝０，１；
ｍ＝０，１，２，３；
ｏ＝０，１，２；
X^4＝Ｈ，アルキルチオ；

R^{32}＝

または

；

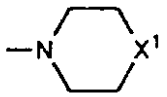
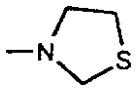
R^{33}およびR^{34}は、任意に、Ｈ，アルキル，アリールであるか、または合わさって、R^{33}およびR^{34}はアリール，ヘテロアリールもしくは二重結合であり；
R^{35}およびR^{36}は、任意に、酸素原子であるかまたは何の結合も存在せず；
R^{37}＝Ｈ，アルキル；
R^{38}＝独立して、Ｈ，アルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキル，R^{40}－SO_2，R^{41}－ＣＯ，R^{50}Ｏ－ＣＯ，$R^{51}NR^5$－ＣＯ；
ここで、R^{40}＝R^5もしくはＨＮR^5；
R^{41}＝アルケニル，アラルケニル，ヘテロアラルケニル，アルキニル，アラルキニル，ヘテロアラルキニル，R^{42}－ＯＣＯR^5，R^{43}－ＣＯR^5，R^{42}－NR^{47}Ｃ（＝NR^6）R^5，R^{42}－NR^{47}（＝NR^6）NR^5，R^{42}－SR^5，R^{42}－Ｓ（CR^8R^9）$_{1-6}$ＣＯＯR^{47}，R^{42}－Ｓ（CR^8R^9）$_{1-6}$ＣＯＯＮ$R^{47}R^{48}$，R^{42}－ＯR^5，R^{42}－Ｏ（CR^8R^9）$_{1-6}$ＣＯＯR^{47}，R^{42}－Ｏ（CR^8R^9）$_{1-6}$ＣＯＯＮ$R^{47}R^{48}$，R^{42}－$NR^5SO_2R^6$，R^{43}－R^{44}，R^{43}－R^{45}，R^{43}－R^{46}，R^{43}－$NR^{47}R^{48}$，R^{42}－ＯＨ，R^{43}－CF_3；
ここで、R^{42}＝（CR^8R^9）$_{1-7}$およびR^{43}＝（CR^8R^9）$_{0-6}$；
R^{44}＝Ｈ，アルキル，－（CH_2）$_{0-4}$シクロアルキル，

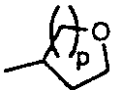
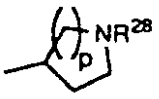



アリール，ヘテロアリール，アラルキル，ヘテロアラルキル，－（CH_2）$_{2-6}$－R^{49}；
ここで、ｐ＝１－４；
R^{49}＝アルコキシ，CH_2F，CHF_2，CF_3，CF_2CF_3，ＯＨ，$COOR^{47}$，$CONR^{47}R^{48}$，もしくは$NR^{47}R^{48}$；
ここで、R^{48}は、独立して、Ｈ，アルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキル，CH_2CH_2O－アルキルおよびＣ（Ｏ）－R^{49}であり；
R^{47}は、独立して、Ｈ，アルキル，シクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，およびヘテロアラルキルであり；
そしてR^{47}およびR^{48}が合わさって、それらは、以下の型：



（ここで、ｐ＝１－４そしてｎ＝０－１）
の５、６もしくは７員環と等しいものであってもよく；
R^{49}は、アルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルであり；

R^{45}=  および  ；

R^{46}=  および 

（ここで、ｐ＝１－４）；
R^{50}およびR^{51}＝独立して、アルキル，R^{43}－シクロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリール，ヘテロアラルキル，R^{42}－アルケニル，R^{42}－ヘテロアラルケニル，R^{42}－アルキニル，R^{42}－アラルキニル，R^{42}－ヘテロアラルキニル，R^{43}－R^{46}，R^{42}－R^{49}，R^{52}－R^{45}，R^{42}－$COOR^{47}$，R^{42}－$CONR^{47}R^{48}$，R^{52}－$OCOR^5$，R^{52}－COR^5，R^{52}－$NR^{47}C$（＝NR^6）R^5，R^{52}－NR^{47}（＝NR^6）NR^5，R^{52}－SR^5，R^{52}－S（CR^8R^9）$_{1-6}COOR^{47}$，R^{52}－S（CR^8R^9）$_{1-6}COOR^{47}R^{48}$，R^{52}－OR^5，R^{52}－O（CR^8R^9）$_{1-6}COOR^{47}$，R^{52}－O（CR^8R^9）$_{1-6}CONR^{47}R^{48}$，R^{52}－$NR^5SO_2R^6$，R^{52}－R^{44}，R^{52}－$NR^{47}R^{48}$，
ここで、R^{52}＝（CR^8R^9）$_{2-6}$。
本明細書で用いられる「医薬的に許容される塩」なる語には、酸および塩基付加塩が包含される。
「酸付加塩」なる語は、生物学的有効性および遊離塩基の性質を保持し、かつ生物学的にではなくかまたは他の望ましくないようにではなく、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸などおよび有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、琥珀酸、フマル酸、酒石酸クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などで形成された塩類を称する。
「塩基付加塩」なる語は、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などから誘導されるものを包含する。特に好ましいものは、医薬的に許容される有機非毒性塩基か

ら誘導される、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩であり、それらには、第一級、第二級および第三級アミンの塩が包含され、置換アミンには、天然の置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチリウアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが包含される。特に好ましい有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

先におよび開示の中で使用する場合、以下の語は、特に断らない限り、以下の意味を有することは理解されるだろう。

「アルキル」は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい飽和脂肪族炭化水素と定義される。好ましい基は、約１２個以下の炭素原子を有するものであって、メチル、エチル、プロピルなど、ならびにプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルの構造異性体であってもよい。

「シクロアルキル」は、少なくとも３から８個程度の炭素原子を含有する飽和環式脂肪族炭化水素と定義される。好ましい基には、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。

「アリール」は、フェニルもしくはナフチル環、または１つ以上の水素原子が$R^{43}-R^{5}$、$R^{43}-CN$、$R^{43}-NO_2$、$R^{43}-$ハロ、$R^{43}-OR^{5}$、$R^{43}-R^{38}$、$R^{43}-NR^{5}OH$、$R^{43}-CF_3$、$R^{43}-CF_2CF_3$、$R^{43}-COOR^{5}$、$R^{43}-CONR^{6}R^{7}$、$R^{43}-CF_2(CR^{8}R^{9})_{0-6}$ヘテロアリール、$R^{43}-CF_2(CR^{8}R^{9})_{0-6}$アリール、$R^{43}-CF_2(CR^{8}R^{9})_{0-6}$アルキル、$R^{43}-CON^{47}R^{48}$、$R^{43}-CON^{30}R^{31}$、$R^{43}-NR^{5}R^{38}$、$R^{43}-P(O)(OH)(OR^{5})$、アルケニル、アラルケニル、ヘテロアラルケニル、アルキニル、アラルキニル、ヘテロアラルキニル、$R^{43}-SO_2R^{5}$、$R^{43}-SO_2NR^{6}R^{7}$、$R^{43}-NR^{5}SO_2R^{53}$、$R^{43}-NR^{5}SO_2R^{53}$、$R^{43}-SO_2-R^{42}-COOR^{47}$、$R^{43}-SO_2-R^{42}-CONR^{6}R^{7}$、$R^{43}-OCOR^{5}$、$R^{43}-COR^{5}$、$R^{43}-NR^{47}C(=NR^{6})R^{5}$、$R^{43}-NR^{47}C(=NR^{6})R^{5}$、$R^{43}-S-R^{43}-R^{5}$、$R^{43}-S-R^{42}-COOR^{47}$、$R^{43}-O-R^{42}-COOR^{47}$、$R^{43}-S-R^{42}-CONR^{47}R^{48}$、$R^{43}-O-R^{43}-R^{5}$、$R^{43}-O-R^{52}-R^{45}$、$R^{43}-S-R^{52}-O-R^{46}$、$R^{43}-S-R^{52}-O-R^{45}$、$R^{43}-S-R^{46}$、$R^{43}-R^{45}$、$R^{43}-R^{46}$；（ここで、$R^{53}$＝アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル）から選ばれる同一のもしくは異なる置換基で置き換えられた置換フェニルもしくはナフチル環を定義する。

「ヘテロアリール」は、非置換のもしくは任意に置換された炭素原子数約５から約１２の単環または二環系と定義され、Ｎ、ＯおよびＳがら選ばれるヘテロ原子を、各々単環が０から約４個有し、そして各々二環が約０から約５個有し、前記ヘテロ原子がビシナル酸素および／または硫黄原子ではなく、かつここで０から約５個からなる置換基が環系の任意の適当な位置に置かれており、そしてアリールについて記載され列挙された置換基から任意に選ばれることを条件とする。そのような単環および二環系の具体例には、本発明の範囲を限定することを意味するものではないが、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾピラゾール、クマリン、イソキノリン、ピロール、チオフェン、フラン、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、キノリン、ピリミジン、ピリジン、ピリドン、ピラジン、ピリダジン、イソチアゾール、イソキサゾールおよびテトラゾールが含まれる。

「アラルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基を称する。例えば、ベンジル。

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を称する。例えば、（４－ピリジル）メチル。

「アルコキシ」は、アルキル基で置換されたＯ－原子を称する。例えば、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ。
「ハロ」は、ヨード、ブロモ、クロロおよびフルオロを意味する。
「（ＣＲ^{8}Ｒ^{9}）$_{24}$」の表示は、少なくとも２個であるが４個以下の炭素原子からなるアルキル連結基を称し、ここで前記炭素原子は、独立してＲ^{8}およびＲ^{9}で記載された基で置換される。そのような連結基の具体例には、限定されるものではないが、エチル、プロピル、ブチル、２－メチルエチル（－（ＭｅＨＣＣＨ$_{2}$－）、２，２－ジメチルエチル（Ｍｅ$_{2}$ＣＣＨ$_{2}$－）が含まれる。
「アロキシ」は、アリール基で置換されたＯ－原子を称する。例えば、フェノキシ。
「ヘテロアロキシ」は、ヘテロアリール基で置換されたＯ－原子を称する。例えば、ピリジニルオキシ。
「アルケニル」は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、かつ１つ以上の二重結合を有する不飽和炭化水素を称する。好ましい基は、約１２個以下の炭素原子を有するものであり、エテニル、プロペニル、ヘキサジエニルなどおよびその構造異性体であってもよい。
「アルキニル」は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、かつ１つ以上の三重結合を有する不飽和炭化水素を称する。好ましい基は、約１２個以下の炭素原子を有するものであり、エチル、プロピニル、４－メチルペンチニルなどおよびその構造異性体であってもよい。
「アラルケニルおよびヘテロアラルケニル」は、アリールもしくはヘテロアリール環で置換されたアルケニル基を称する。例えば、ＡｒＣＨ＝ＣＨ－、ＡｒＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＨＣ＝Ｃ－、ＣＨ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（Ａｒ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨ－など。
「アラルキニルおよびヘテロアラルキニル」は、アリールもしくはヘテロアリール環で置換されたアルキニル基を称する。例えば、ＡｒＣ≡Ｃ－、ＡｒＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ≡Ｃ－など。
また、本発明は、医薬組成物、および活性剤として式（Ｉ）のＩＬ－１βプロテアーゼ阻害剤を投与することを含む、そのような治療を要する哺乳動物におけるＩＬ－１βプロテアーゼ媒介疾患状態もしくは障害の治療方法に関する。これらの疾患状態および障害には、感染性疾患、例えば、髄膜炎および卵管炎；敗血症性ショック、呼吸器疾患；炎症性状態、例えば、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、エンドセロリティス、肝炎、膵炎および再潅流損傷；免疫関連疾患、例えば、過敏症；自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症；骨疾患；ならびに特定の腫瘍および白血病が含まれる。
本発明は、慢性関節リウマチの治療の際にＩＬ－１βの処理を調節する場合に特に有用である。ＩＬ－１βのレベルが、疾患に罹った患者の滑液で上昇することが既知である。さらに、ＩＬ－１βは、炎症に関与すると信じられている酵素、例えば、コラゲナーゼおよびＰＬＡ２の合成を促進し、そして慢性関節リウマチと非常に良く似た関節破壊を生じて動物の関節内充血を起こす。
本発明の実施の際は、本発明の化合物もしくはその医薬組成物の有効量を、そのような治療が必要とされるかまたは望まれる被験者に適用する。これらの化合物もしくは組成物は、特定の最終用途に依存して、経口投与、非経口適用（皮下、関節内、筋肉内および静脈内投与を包含する）、直腸適用（レクタル）、口腔適用（バッカル）（舌下適用を包含する）、経皮適用または鼻腔内適用を包含する任意の多種多様な経路で適用される。任意の所定のケースにおける最も適する経路は、用途、特定の活性成分および関与する被験者によるだろう。また、化合物もしくは組成物を、放出調節されたデポ剤の植込みまたはここにさらに十分に記載された注入可能な処方により適用してもよい。
一般的には、本発明に記載された用途に関して、ヒトの治療に際して、体重１kg当たり約０．１～１００mg/kg（体重）、最も好ましくは約０．１～３０mg/kg（体重）の量で活性成分を適用するのが好ましい。好ましくは活性成分が、約０．１～約２０－５０mg／kg/日の範囲で適用されるだろう。この適用は、一回投与により、数回の適用に分配することにより、または最も有効な結果を得るために遅延放出することにより行ってもよい。一回量として投与した場合、約０．１mg/kg～約１０mg/kgの範囲で投与することが最も好まし

い。
これらの化合物および組成物の適用についての正確な用量および摂生は、治療する被験者個々の要求、治療の型、および苦痛もしくは要求の程度に必然的に依存するだろう。一般的には、非経口適用は、吸収により多く依存する別の適用方法よりも低い用量を要する。
本発明のさらなる態様は、医薬的に許容される非毒性キャリアーとの混合物において活性成分として本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。前記の通り、そのような組成物は、非経口適用（皮下、関節内、筋肉内または静脈内）投与用に、特に液状溶液もしくは懸濁液の形状に、経口もしくは口腔内適用用に、特に錠剤もしくはカプセル剤の形状に、または鼻腔内適用用に、特に散剤、点鼻剤もしくはエアゾル剤の形状に製剤されるだろう。
経口（または直腸）投与する場合、通常化合物は、例えば、錠剤、カプセル剤、座剤もしくはカシェ剤などの一回量の剤形で処方されるだろう。そのよう処方には、典型的には固形状、半固形状もしくは液状のキャリアーまたは賦形剤が含まれる。具体的な賦形剤およびビヒクルは、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、燐酸カルシウム、鉱油、ココア脂、テオブロマの油、エジナッツ（aginates）、トラガント、ゼラチン、シロップ、メチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、タルク、およびステアリン酸マグネシウムである。
組成物は、医薬技術文献、例えば、Remington’s Pharmaceutical sciences,第１７版、Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985に周知の方法のいずれかにより調製してもよい。非経口適用製剤は、共通賦形剤、滅菌水もしくは塩水、アルキレングリコール、例えば、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、植物油、水素化ナフタレンなどを含んでもよい。非経口投与用のビヒクルの具体例には、水、水性ビヒクル、例えば、塩水、リンゲル液、デキストロース液およびハンク液、ならびに非水性ビヒクル、例えば、固定油（例えば、トウモロコシ油、綿実油、落花生油および胡麻油）、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルが含まれる。滅菌塩水が好ましいビヒクルであり、化合物は、すべての予測可能なニーズのために溶液として調製するのに十分水溶性である。ビヒクルは、少量の添加剤、例えば、溶解度、等張性および化学安定性を増強する物質、例えば、抗酸化剤、緩衝剤および防腐剤を含んでもよい。経口投与の場合、処方を、胆汁酸塩の添加により、そしてまたアシルカルニチンの添加により増強することもできる（Am. J. Physiol, 251：332（1986））。鼻腔内適用用の製剤は、固体であってもよく、そして賦形剤、例えば、乳糖もしくはデキストランを含有してもよく、または点鼻剤もしくは計量スプレーの形で適用するために水性もしくは油性の液剤であってもよい。バッカル適用の場合の典型的な賦形剤には、糖、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、前ゼラチン化デンプンなどが含まれる。
鼻腔内適用用に製剤される場合、鼻粘膜を通る吸収は、界面活性剤の酸、例えば、グリココール酸、コール酸、タウロコール酸、エトコール酸、デオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、デヒドロコール酸などにより増強される（B.H. Vickery,“LHRHおよびその類似体－避妊法ならびに治療適用（LHRH and Analogs-Contraception and Therapeutic Applications）”, Pt.2, B.H. VickeryおよびJ.S. Nester, Eds., MTP Press, Lancaster, UK, 1987を参照されたい）。
発明の詳細な説明
スキーム１、２、３、４および５に記載した通常の合成方法を用いて、本発明の化合物を調製した。Ｚ－アスパラギン酸α－ブロモメチルケトン（スキーム１；式１；Ｚ＝ベンジルオキシカルボニル）を、溶媒としてＤＭＦを用いてＫＦの存在下アルコールもしくはカルボン酸で処理すると、α－置換Ｚ－アスパラギン酸メチルケトン（式２）が得られる。臭化物（式１）の調製および式２の化合物へのその変換は、A. Krantz,他により記載された方法（Biochemistry,（1991）, 30, 4678-4687）を用いて達成される。次いで、水素化分解条件下Ｚ－基を除去すると、Ｎ－末端アミン（式３）が生成する。Ｚ－基の水素化分解除去を実施するのに通常使用される試薬および条件は、水素ガス、周囲温度および圧、アルコール系溶媒、例えば、任意に２当量の塩酸を含有するメタノール中、触媒として５

％パラジウム・オン・カーボンを使用することである。中間体の遊離アミン（もしくは塩酸が水素化分解に使用される場合、塩酸塩）を精製する必要はないが、次のカプリング反応を良好な収率で進めるために、この物質を乾燥し、アルコールを含まないようにする必要がある。次いで、そのようにして得られたアミン（式３）を二環式カルボン酸（式４）と縮合すると、式５の中間体が得られる。一般的には、酸塩化物もしくは混合無水物として二環式カルボン酸を最初に活性化し、次いで有機塩基、例えば、Ｎ－メチルモルホリンの存在下それを遊離アミン（もしくは塩酸塩）と反応させる必要がある。あるいは、二環式カルボン酸を中間体アミンとカプリングさせることは、ペプチド・カプリング化学で使用されるアミド・カプリング試薬／条件を用いて行われる（“ペプチド合成の実際（The Practice of Peptide Synthesis）”，M. Bodanszky, Springer-Verlag, NY, 1984；The Peptides. Vol 1-3, E. GrossおよびJ. Meienhofer, Eds. Academic Press, NY, 1981）。ＩＣＥ阻害剤を生成するための残りの合成的変換は、ｔ－ブチルエステル官能基の加水分解である。これは、ｔ－ブチルエステル（式５）を、２５℃で塩化メチレンへのトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）の２５％溶液に暴露することにより実施される。脱エステル化は、通常３時間で完了する。揮発性ＴＦＡおよび有機溶媒を除去すると、アスパラギン酸（式６）が得られる。反応の収率は、ｔ－ブチルエステル出発物質が高純度のものであれば、ほとんどの場合定量的である。必要に応じて、当業者に周知である再結晶もしくはクロマトグラフィー技法により精製を行ってもよい。ＴＦＡの濃度は５％から１００％の範囲であり、別の有機溶媒、例えば、クロロホルムを使用してもよい。また、酢酸エチルへの３モル濃度の無水塩酸の溶液を、ＴＦＡ－塩化メチレン溶液の代わりに等しい効力で用いてもよい。

スキーム２は、アルデヒド含有ビシクルの合成の概略である。それらの合成用の出発物質は、アスパルチルセミカルバゾン（式７）である。Ｚ－基は標準水素化条件で除去すると、対応するアミン（式８）が得られる。次いで、前記のものと類似のカプリング条件を用いて、これを二環式カルボン酸（式４）にカプリングする。二重脱保護により、ベータ・カルボン酸（トリフルオロ酢酸）およびアルファ・アルデヒド（３７％水性ホルムアルデヒド、酢酸、メタノール）を遊離させると、式１０の化合物が得られる。

スキーム３は、本発明の範囲をさらに増大する、二環式アミノ官能基へのR^{38}基の導入についての別の合成方法の概略である。ビシクルを、Ｚ－基を含有するそれらの遊離酸、エステルもしくはアスパラギン酸アミドのいずれかとして（式１１）、水素化条件（前記のものと同様）にかけると、対応するアミノ・ビシクル（式１２）が得られる。アミン部分を酸塩化物もしくは活性化カルボン酸と反応させて（先のスキーム１に記載の式３および式４をカプリングするのに用いたものと類似の条件）、R^{38}に構造的相違点を有するR^{38}含有二環式ラクタムを得てもよい。

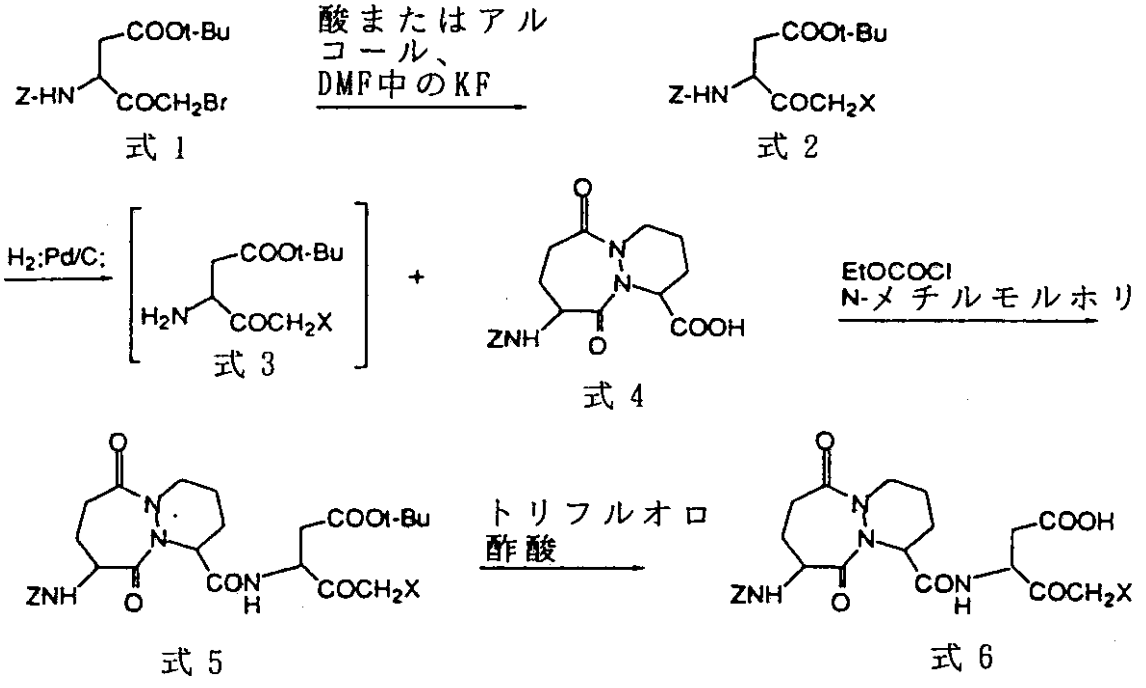
既知方法を用いて式４の二環式ラクタム（スキーム４）を調製した。Attwood他，CA100（17）：139158j CA,「二環式カルボン酸およびそれらのアルキルならびにアラルキルエステル（Bicyclic Carboxylic Acids and their Alkyl and Aralkyl Esters）」，GB 82-13 850 820512；およびＧＢ 83-5505 830228；Hassall, C.H.他；J. Chem. Soc. Perkin I, 1451-1454,（1979）,およびHale, K. J.他；Tetrahedron Letters（1992）, 33, 7613-7616を参照されたい。エステルを標準条件下ヒドラジンで処理して（Green, T.W.；「有機合成における保護基（Protective Group in Organic Synthesis）」，John Wiley & Sons, 1981を参照されたい）、遊離アミン（式１５）を高収率で得た。また標準条件を用いて、この物質をベンジルオキシカルボニル　クロリドと反応させ、次いでＴＦＡと反応させた（式１５→式１６→式４）。この一連の反応についての詳細を以下に示す。

スキーム５には、別の二環式ラクタム誘導体の合成を示す。式１７－２６の二環式ラクタムは、当該技術分野で既知である。式１７、１８および１９の合成については、Hoffmann-La Roche特許を参照されたい；式２０の合成については、Flynn, G.A.他，J. Amer. Chem. Soc.（1987）, 109, 7914-7915を参照されたい；式２１の化合物の合成については、Robl, J.A.他，J. Amer. CHem. Soc.（1994）, 116, 2348-2355を参照されたい；式２２－２４の化合物の合成については、Robl, J.A.他，Tetrahedron Letters（1994）, 35, 393

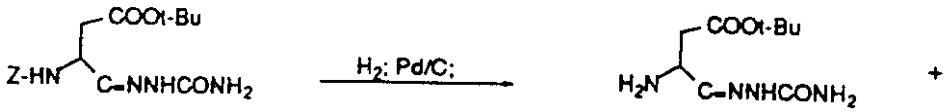
-396を参照されたい；式２５および２６の化合物の合成については、Wyvratt, M.J.他，「ペプチド構造および機能（Peptides Structure and Function）」，第８回アメリカ・ペプチド・シンポジュームの議事録（Proceeding of the Eighth American Peptide Symposium, Eds. V.J. Hruby and D.H. Rich, 551-554, 1983およびWyvratt, Matthew J., Jr.（Merck and Co., Inc.）S. African ZA 85 07,527（Cl.C07D），1986年5月28日，米国特許出願番号第655818号明細書，1984年10月1日を参照されたい。

スキーム１－４に示された化学作用と同様に、式１７－２６を式２７－３６のクラスの二環式ラクタム阻害剤へ変換できることを、当業者らは容易に認識するだろう。アミノ基上のフタロイル保護基をヒドラジン類似体で処理すると、スキーム４の式１４→１５の変換ができる。事実、式１７－２６についてそのような変換が文献に報告されている（先に列挙された参考文献を参照されたい）。これにより、遊離アミンもしくはその塩が得られ、それを$PhCH_2OCOCl$もしくは任意の反応性基で処理すると式２８－３７のR^{38}含有阻害剤を得ることができる。式１７－２６のエステル官能基の加水分解については、エステルがｔ－ブチルエステルである場合（式１６の類似体，スキーム４）にはＴＦＡが使用できる。エステルがエチルもしくはメチルエステルの場合、水性ヒドロキシドアニオンを用いて効果的に加水分解ができる。エステルを対応する酸に加水分解した後、順に酸官能価を用いてアスパラギン酸誘導体とカップリングさせると（式４に対する類似体→５（スキーム１）および式４→９（スキーム２））、式２７－３６に記載される型の化合物が得られる。

スキーム１

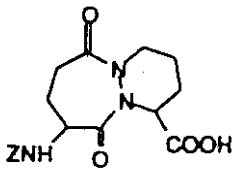


スキーム２

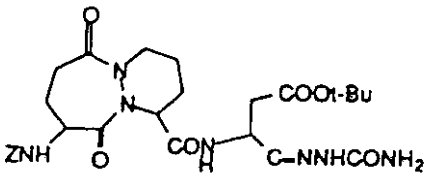


式７　　式８

活性化剤
（例えば、BOP
およびHOBT）



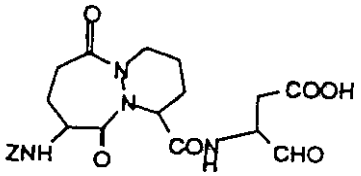
式４



式９

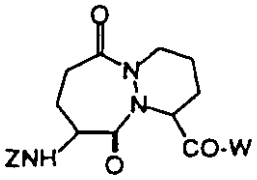
i）トリフルオロ酢酸

ii）37％ホルムアルデヒド水溶液
HOAcおよびMeOH



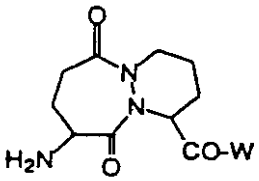
式10

スキーム３



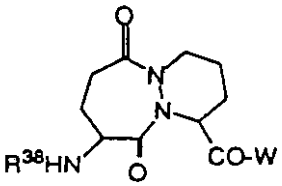
式11

H_2：Pd／C；
２当量HCl



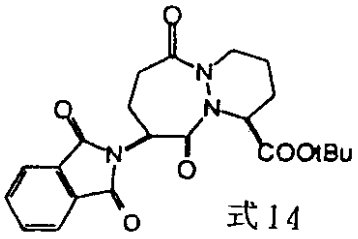
式12

酸塩化物（または活性化酸）、塩化スルホニルまたはイソシアネート
塩基



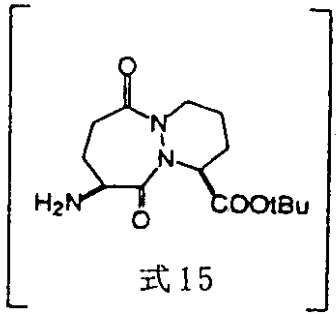
式13

スキーム４



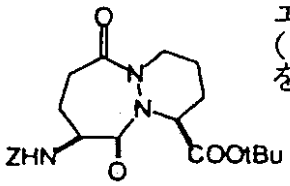
式14

H_2NNH_2



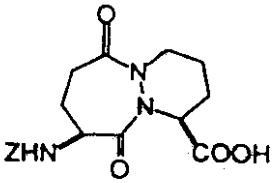
式15

$PhCH_2OCOCl$



式16

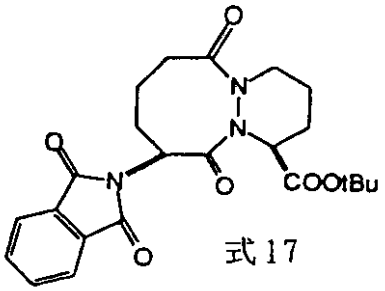
エステル加水分解
(この場合、TFA
を使用)



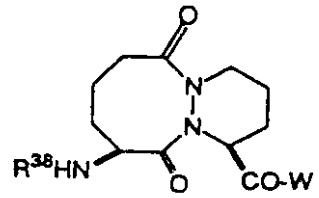
式４

スキーム5

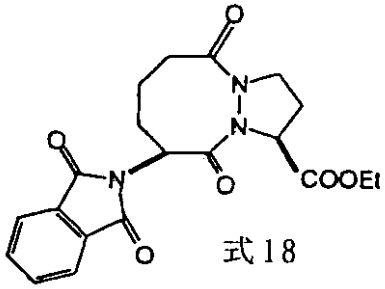
以下の二環系は文献で既知であり、かつスキーム1、2、3および4と同様に、以下のクラスの化合物が調製できる。



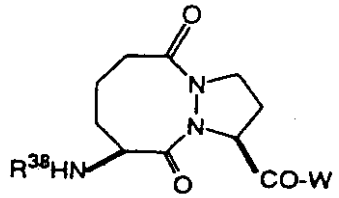
式17



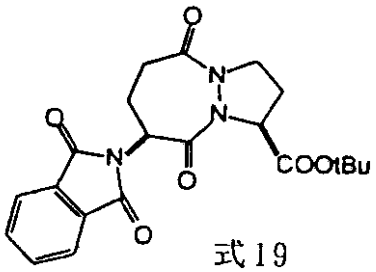
式27



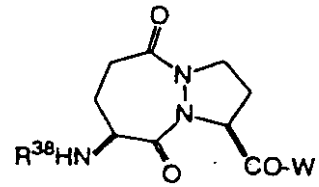
式18



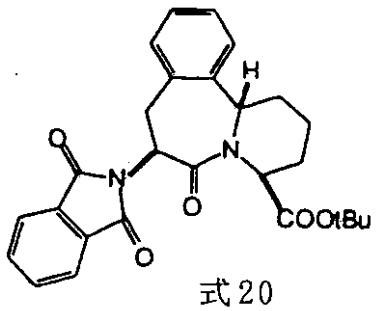
式28



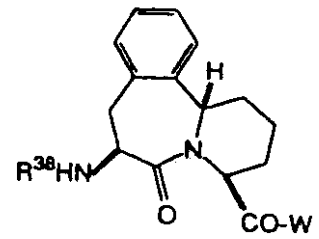
式19



式29

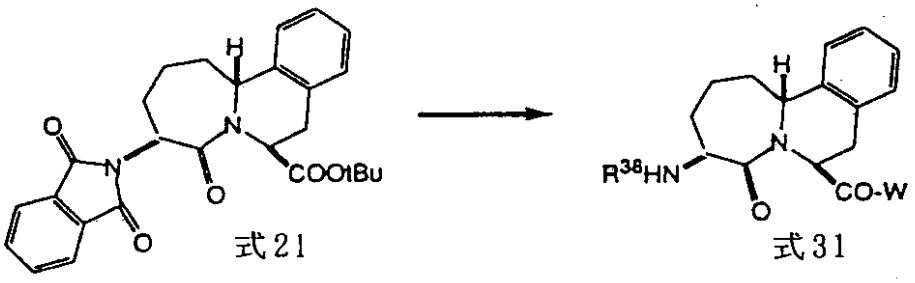


式20

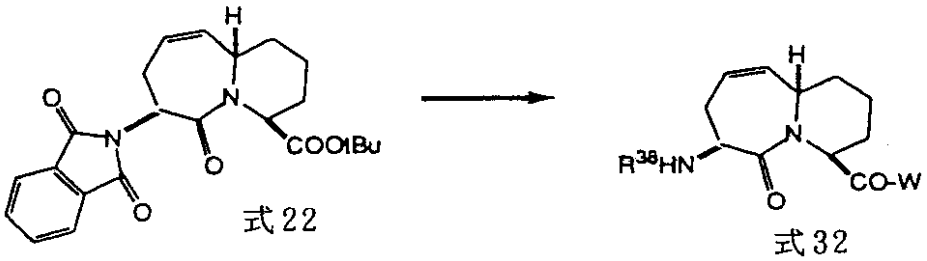


式30

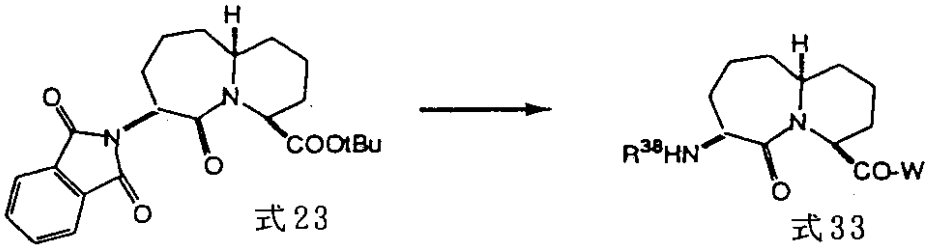
スキーム５（続き）



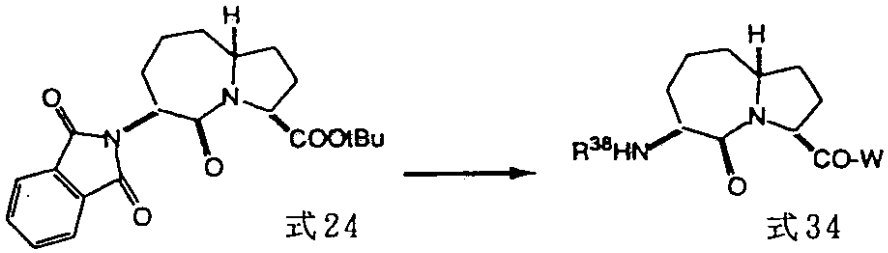
式21　　式31



式22　　式32

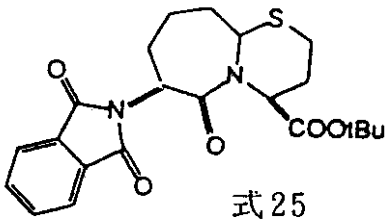


式23　　式33

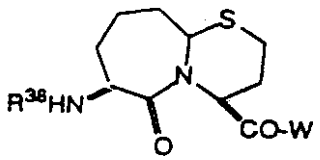


式24　　式34

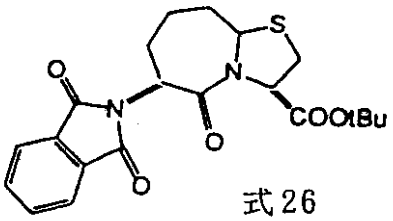
スキーム５（続き）



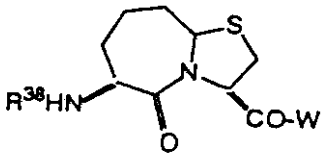
式25



式35

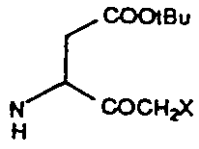
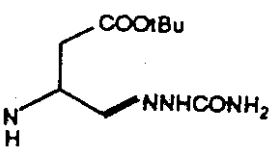


式26



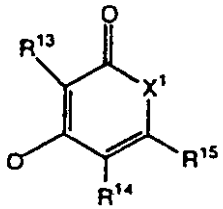
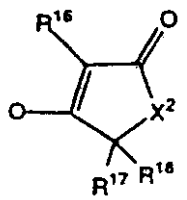
式36

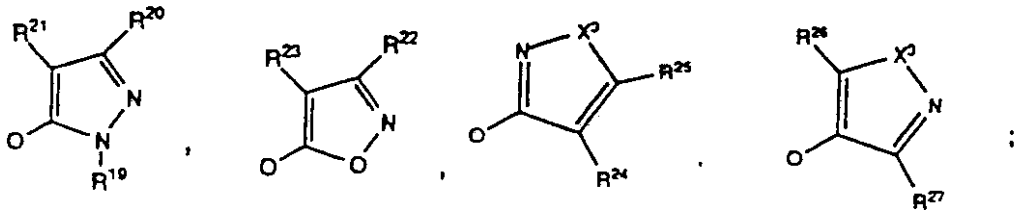
ここで

W = OH, OtBu, OMe, OEt, , ;

Z = $PhCH_2OCO$-（ベンジルオキシカルボニル）；

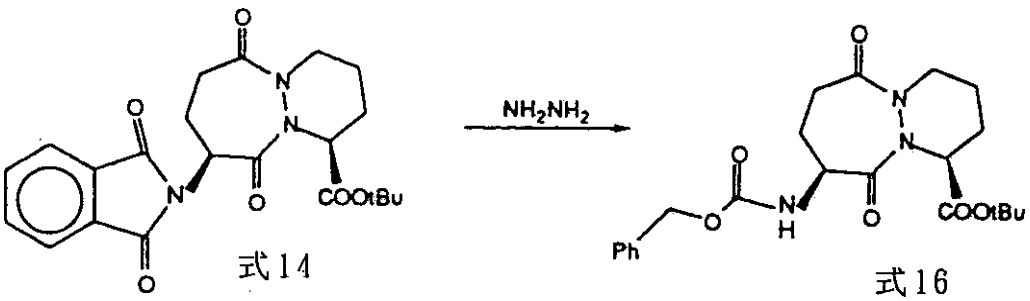
X = $O(CO)_{0-1}$アリール, $O(CO)_{0-1}$ヘテロアリール,

$OP(O)R^{11}R^{12}$, , ,

;

ここで、アリール、ヘテロアリール、X^1、X^2、X^3およびR^{38}は、先に記載の通りである。

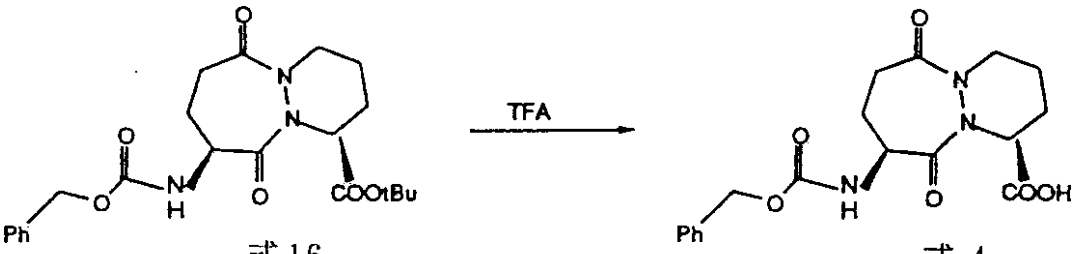
式１６および４の中間体の合成



式14　　式16

エタノール（４１．３mL）中に（１Ｓ，９Ｓ）－ｔ－ブチルオクタヒドロ－１０－オキソ－９－フタルイミド－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－カルボキシレート（式１４：４．１３ｇ，１０ミリモル）を含む懸濁液を、ヒドラジン水和物（１．１ｇ，２２ミリモル）で処理した。混合物を１時間周囲温度で撹拌した後、溶媒を蒸発し、そして残渣をトルエンと共に共沸させた。２Ｍ酢酸水溶液（４１．３mL）と前記混合物を３時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を無水炭酸ナトリウムで塩基性化し、そして１００mLのジクロロメタンを添加した。次いで無水炭酸ナトリウム（１．５９ｇ，１５ミリモル）およびベンジルクロロホルメート（２．１４mL，１５ミリモル）を室温で添加して、反応混合物を３時間撹拌した。有機相を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、そして生成物（式１６）をフラッシュ・クロマトグラフィーで５０％酢酸エチル－ヘキサンを用いて精製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４－７．２５（ｍ，５Ｈ），５．５８（ｄ，１Ｈ），５．２４（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），４．７－４．４８（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４－２．３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。



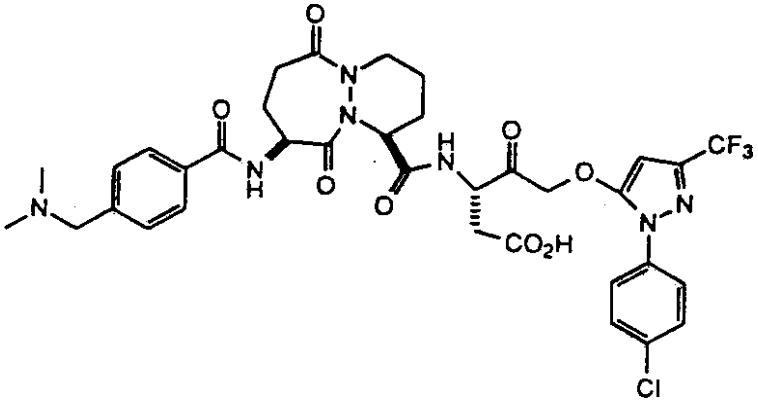
式16　　式４

塩化メチレン（３０mL）にｔ－ブチルエステル（式１６：３．８８ｇ，９ミリモル）を含む撹拌した溶液に、トリフルオロ酢酸（５０mL）を添加し、そして撹拌を５時間続けた。溶媒を蒸発し、そしてトルエン（３０mL）と共に２回共沸させると、生成物（式４）がほぼ定量的収量で得られた。

質量スペクトル：３７６（Ｍ＋Ｈ）

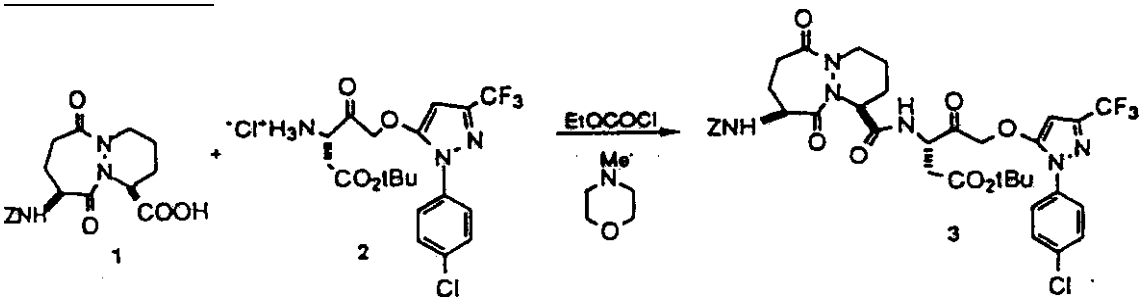
本発明の化合物を、以下にさらに具体的に示す。

実施例１

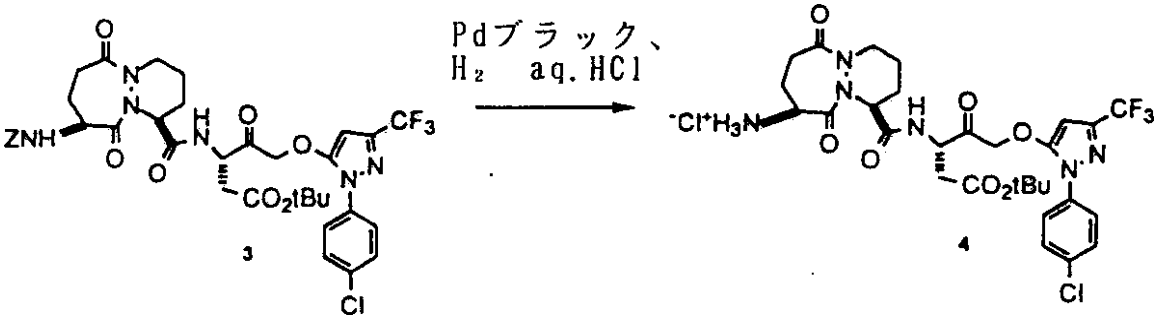


〔９－（４－ジメチルアミノメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオ

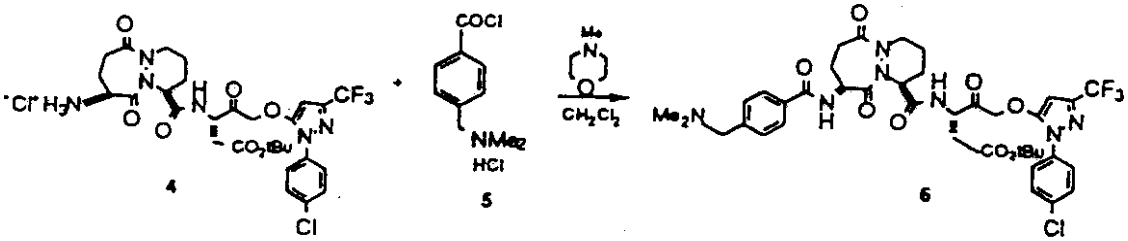
キソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

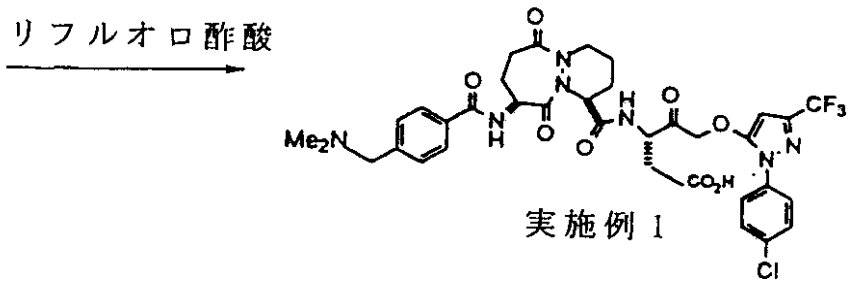


パートＡ：化合物１（１．２５ｇ，３．３ミリモル）をＴＨＦ（２０mL）に溶解した。溶液を－１５℃に冷却し、そしてＮ－メチルモルホリン（４４０μＬ，４ミリモル）を添加し、続いてエチルクロロホルメート（３４２μＬ，３．６ミリモル）を添加した。１５分間－１５℃で攪拌した後、化合物２（１．９３ｇ，４ミリモル）をＮ－メチルモルホリン（４４０μＬ，４ミリモル）と共に添加した。反応物を１５分間－１５℃で攪拌し、そして室温まで１時間かけて温めた。酢酸エチル（２００mL）を添加し、溶液を水（１００mL）そして飽和重炭酸塩溶液（５０mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。シリカゲルでのクロマトグラフィーでＥｔＯＡｃ－ヘキサン勾配（１０－７０％）で溶離すると、１．５ｇ（５８％）のカップリングした生成物３が得られた。



パートＢ：化合物３（１ｇ，１．２９ミリモル）を無水エタノール２００mLに溶解した。これに、６Ｎ　ＨＣｌ（２．１mL，２．５８ミリモル）およびＰｂブラック（１００mg）を添加した。溶液をPaar振盪機（３０psi H_2）で４時間還元した。ＴＬＣ（７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）は、０．７５から０．００へのＲｒ降下を示した。Ｐｄを濾過して取り除き、溶媒を蒸発すると、定量的収量のアミン塩酸塩４が得られた。



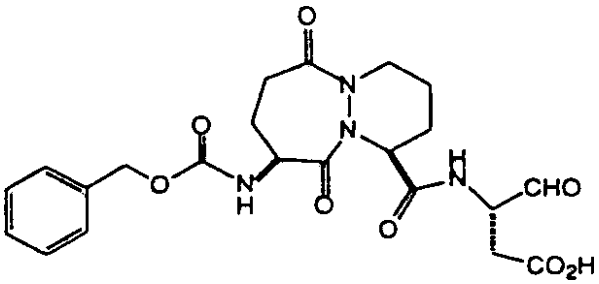


パートＣ：塩化メチレン（４０mL，０℃）中の４（１．１８ｇ，１．６８ミリモル）に、５（４５６mg，２５２ミリモル）を添加した。次いで、Ｎ－メチルモルホリン（９２０μＬ，８．４ミリモル）をジメチルアミノピリジン（２０mg）と共に添加した。得られた混

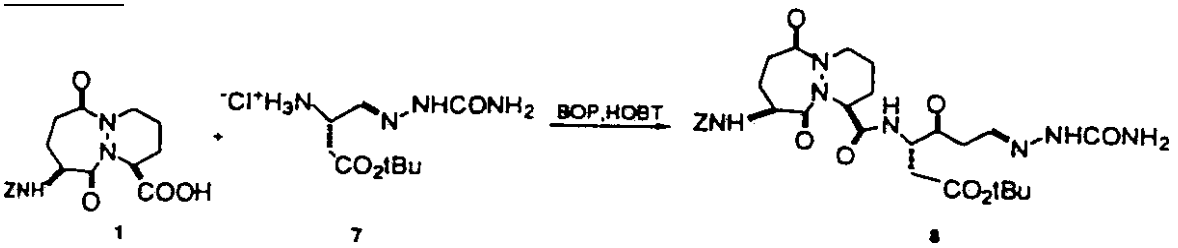
合物を３０分間０℃で攪拌し、そして１時間２５℃で攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸塩溶液で洗浄した。シリカゲル・クロマトグラフィーによりＭｅＯＨ／塩化メチレン勾配（２－１０％ＭｅＯＨ）で溶離して精製すると、１．５ｇ（７６％）のアシル化生成物６が得られた。次いで式４の調製について記載された条件を用いて、この物質をCH_2Cl_2中ＴＦＡ２５％溶液で処理すると、標的化合物が得られた。

質量スペクトル：７７６（Ｍ＋Ｈ）

実施例２

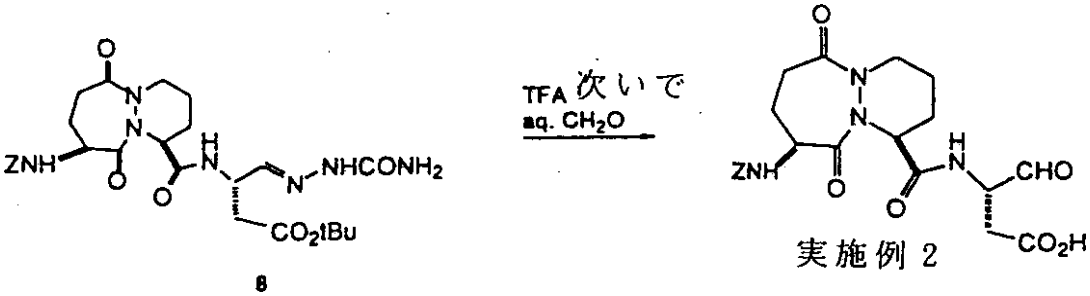


〔９－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒド



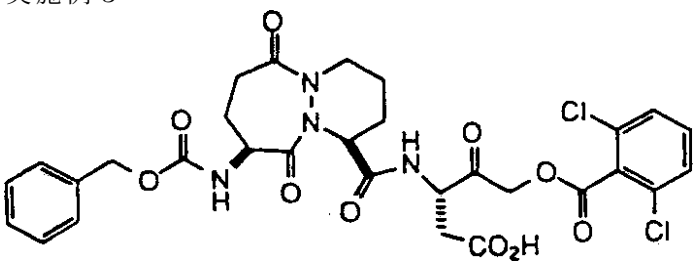
パートＡ：２００mLの丸底フラスコに、Ｈ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）セミカルバゾン７（２６９mg，１．１７ミリモル）ジアゼピン酸１（５０４mg，１．３５ミリモル，１．１当量）、ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　１ヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ）（６７２mg，１．５２ミリモル，１．３当量），ＨＯＢＴ（２０６mg，１．５２ミリモル，１．３当量）を、無水ＤＭＦ（６０mL）と共に添加した。次いでジイソプロピルエチルアミン（０．８mL，４．６８ミリモル，４当量）を添加した。反応混合物を一晩２５℃で攪拌し、次いで溶媒を真空中で蒸発した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、そして$NaHCO_3$（飽和）、H_2O（３×）およびブラインで洗浄した。有機層を$NaSO_4$で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させると、白色結晶が得られた（３９５mg，５７％）。

質量スペクトル：ｍ／ｚ５５８（Ｍ＋Ｈ）

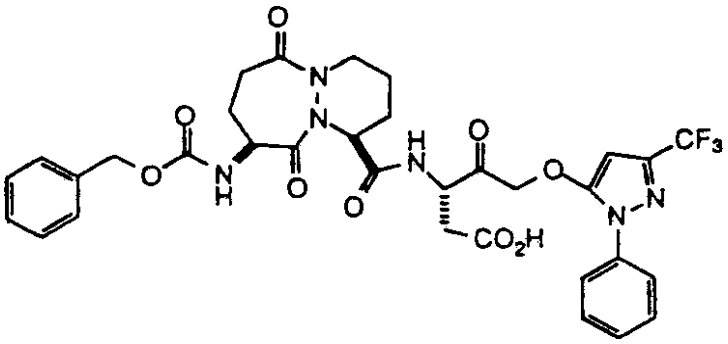


パートＢ：丸底プラスコに、２．０ミリモルの８を７０mLのジクロロメタン中２５％トリフルオロ酢酸と共に添加した。２時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去すると、半固体残渣が得られた。残渣を３０mLのＭｅＯＨに溶解し、それに各々９mLの氷酢酸および３７％ホルムアルデヒド水溶液を添加した。混合物を２時間攪拌し、そして水５０mLを添加した。ＭｅＯＨを真空中で除去し、そして水溶液をさらに水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。さらに処理し、シリカゲル・クロマトグラフィーにより精製すると、アルデヒド，実施

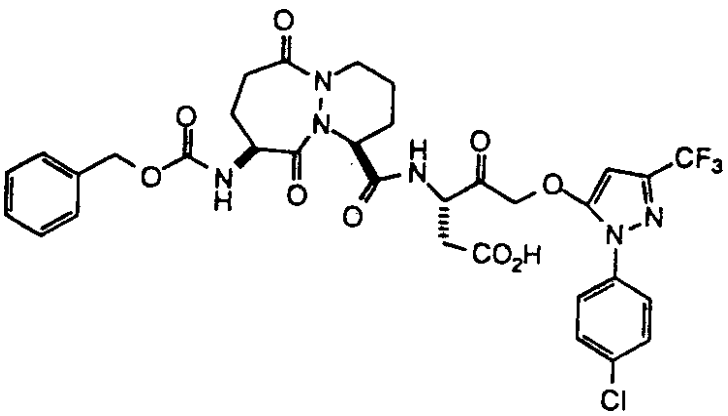
例２が１から全体の約５０％で得られた。
質量スペクトル：ｍ／ｚ４７５（Ｍ＋Ｈ）
実施例１および２の調製ならびに参照スキーム１、２および３に記載された方法論を用いて、以下の化合物を調製した。
実施例３



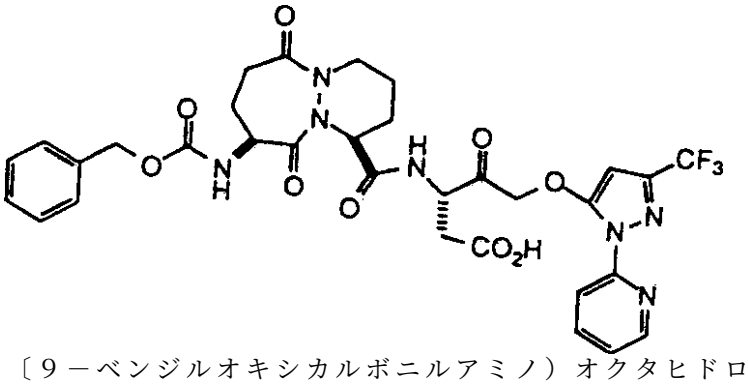
〔９－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルメチルケトン
質量スペクトル：ｍ／ｚ６７７（Ｍ＋Ｈ）
実施例４



〔９－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
質量スペクトル：ｍ／ｚ７１５（Ｍ＋Ｈ）
実施例５



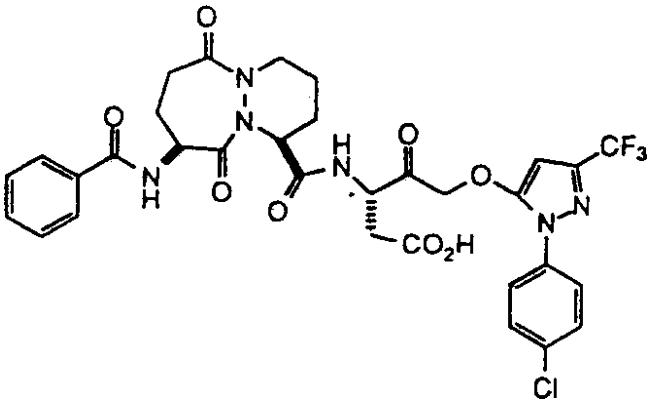
〔９－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
質量スペクトル：ｍ／ｚ７４９（Ｍ＋Ｈ）
実施例６



〔９－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（２－ピリジニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７１６（Ｍ＋Ｈ）

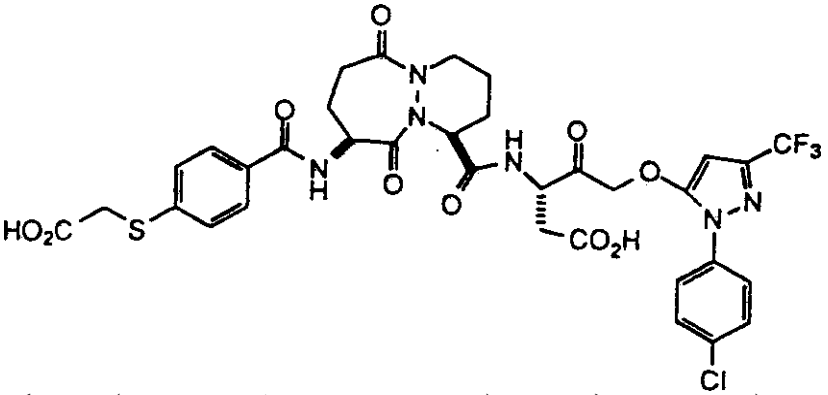
実施例７



〔９－ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７１９（Ｍ＋Ｈ）

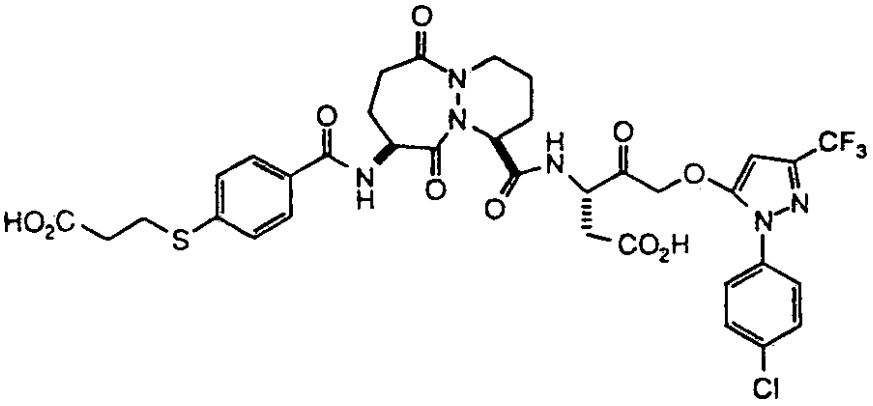
実施例８



〔９－（４－カルボキシメチルチオ）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ８０９（Ｍ＋Ｈ）

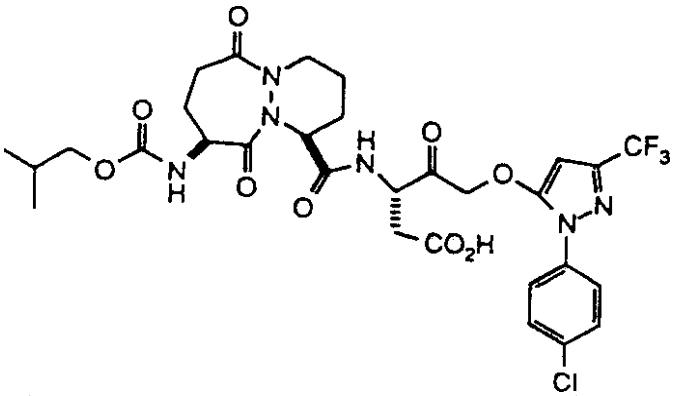
実施例９



〔９－（４－カルボキシエチルチオ）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ８２３（Ｍ＋Ｈ）

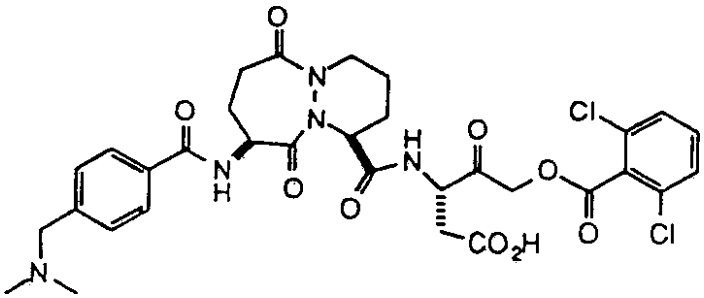
実施例１０



〔９－イソブチルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７１５（Ｍ＋Ｈ）

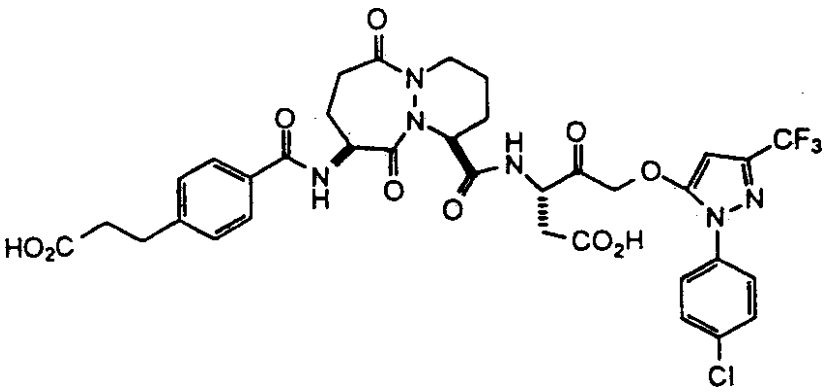
実施例１１



〔９－（４－ジメチルアミノメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７０５（Ｍ＋Ｈ）

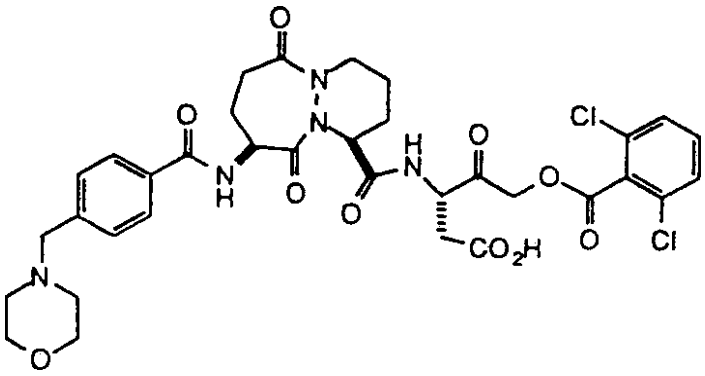
実施例１２



〔９－（４－カルボキシエチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７９１（Ｍ＋Ｈ）

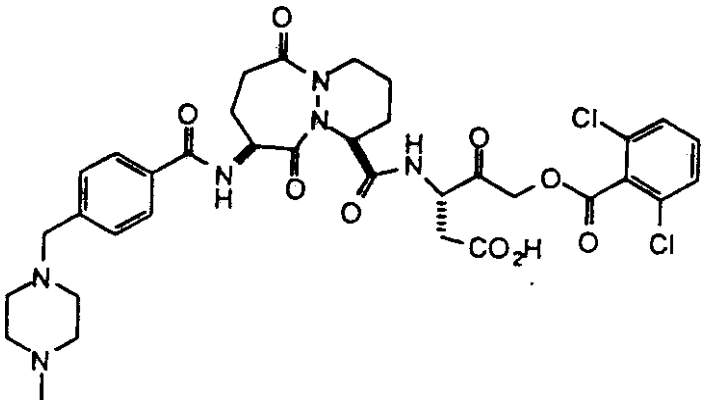
実施例１３



〔９－（４－（Ｎ－モルホリノメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７４６（Ｍ＋Ｈ）

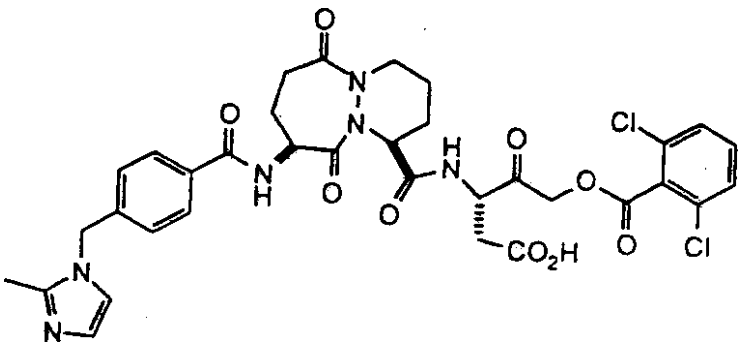
実施例１４



〔９－（Ｎ－〔４－メチルピペラジノ）メチル〕ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７５９（Ｍ＋Ｈ）

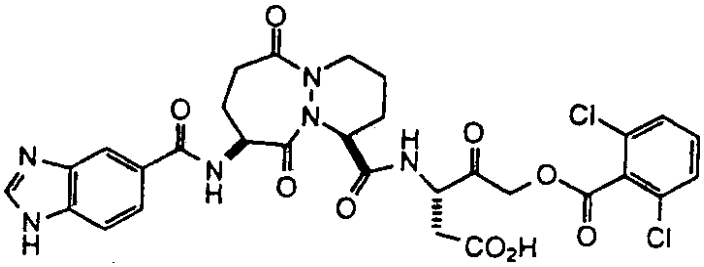
実施例１５



〔９－（４－〔Ｎ－（２－メチル）イミダゾリルメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７４２（Ｍ＋Ｈ）

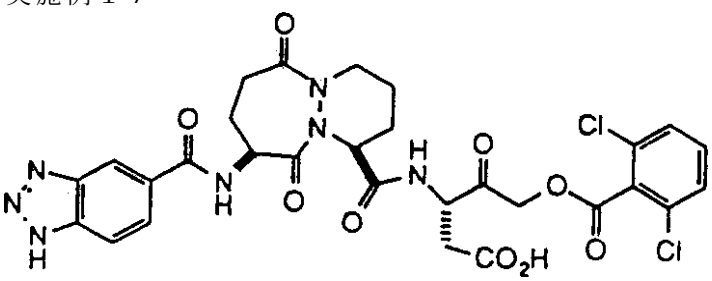
実施例１６



〔９－（５－ベンズイミダゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ６８７（Ｍ＋Ｈ）

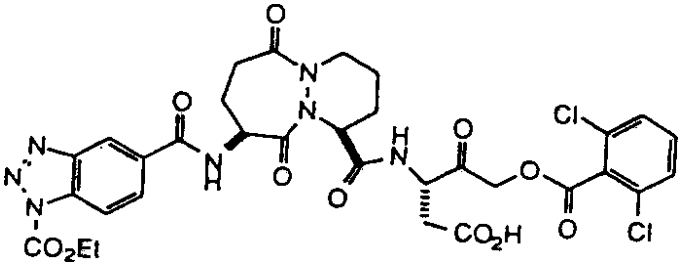
実施例１７



〔９－（５－ベンズトリアゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ６８８（Ｍ＋Ｈ）

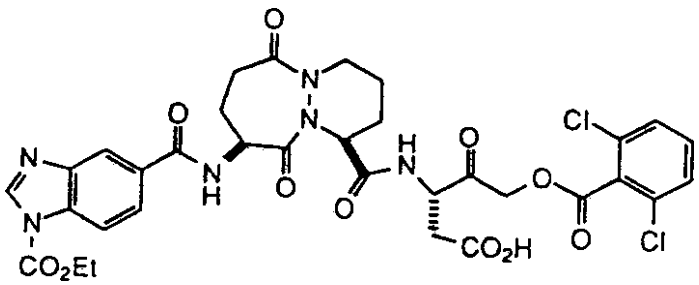
実施例１８



〔９－（Ｎ－カルボエトキシ－５－ベンズトリアゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７６０（Ｍ＋Ｈ）

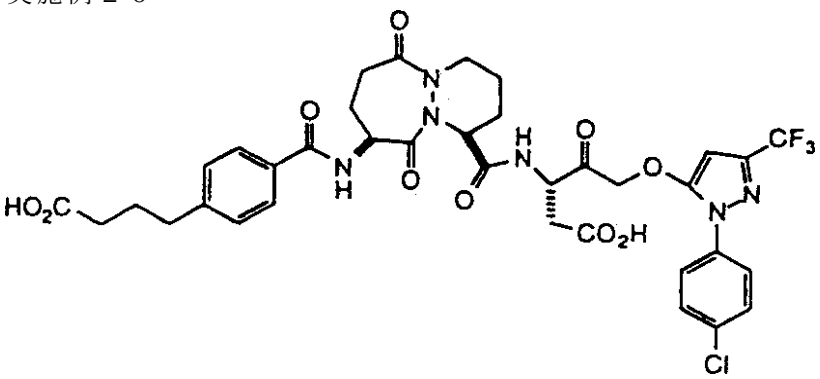
実施例１９



〔９－（Ｎ－カルボエトキシ－５－ベンズイミダゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７５９（Ｍ＋Ｈ）

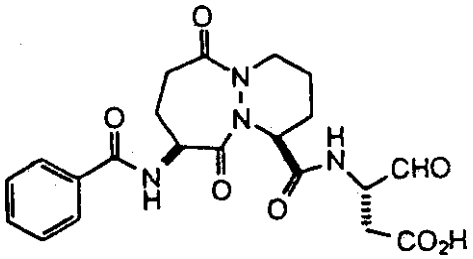
実施例２０



〔９－（４－カルボキシプロピル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ８０５（Ｍ＋Ｈ）

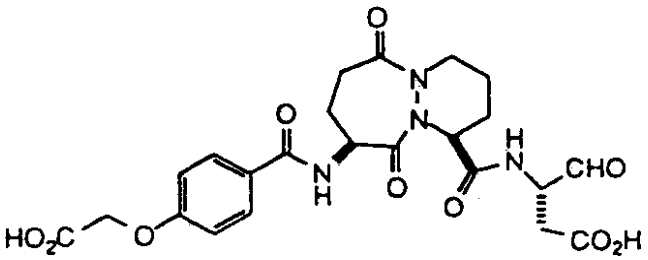
実施例２１



〔９－ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒド

質量スペクトル：ｍ／ｚ４４６（Ｍ＋Ｈ）

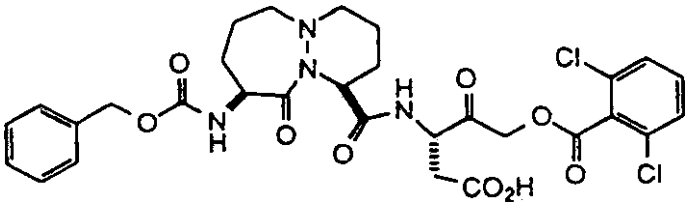
実施例２２



〔９－（４－カルボキシメトキシ）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒド

質量スペクトル：ｍ／ｚ５１９（Ｍ＋Ｈ）

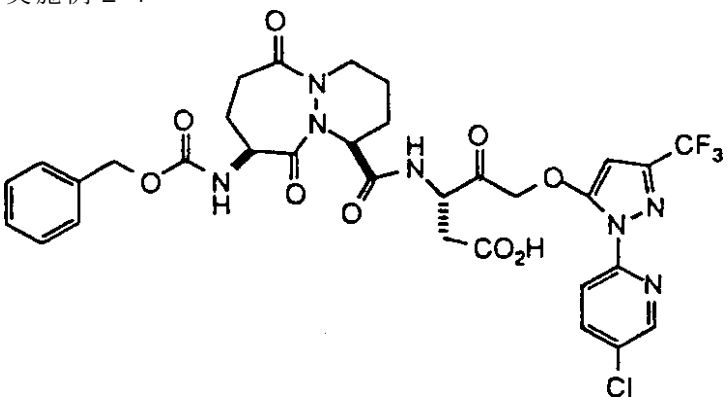
実施例２３



〔９－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－１０－オキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ６６３（Ｍ＋Ｈ）

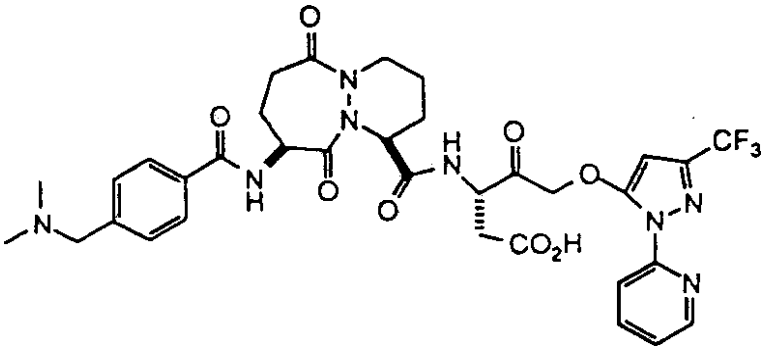
実施例２４



〔９－ベンジルオキシカルボニルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロ－２－ピリジニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７５０（Ｍ＋Ｈ）

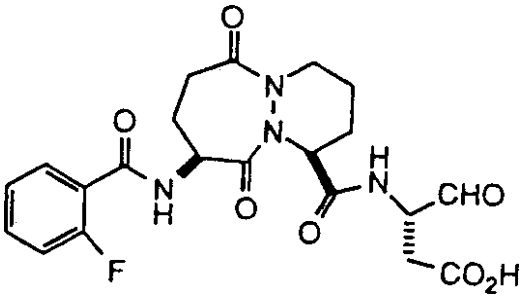
実施例２５



〔９－（４－ジメチルアミノメチル）ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（２－ピリジニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

質量スペクトル：ｍ／ｚ７４３（Ｍ＋Ｈ）

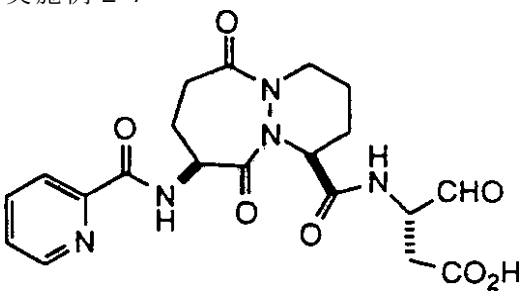
実施例２６



〔９－（２－フルオロベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒド

質量スペクトル：ｍ／ｚ４６３（Ｍ＋Ｈ）

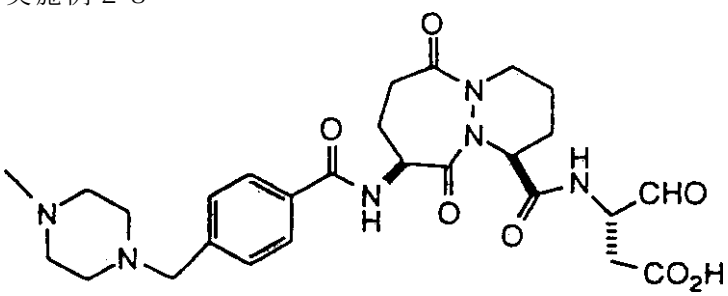
実施例２７



〔９－（２－ピリジノイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒド

質量スペクトル：ｍ／ｚ４４６（Ｍ＋Ｈ）

実施例２８



〔９－（Ｎ－〔４－メチルピペラジノ）メチル〕ベンゾイルアミノ）オクタヒドロ－６，１０－ジオキソ－６Ｈ－ピリダジノ〔１，２ａ〕〔１，２〕ジアゼピン－１－ホルモイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒド

質量スペクトル：ｍ／ｚ５５７（Ｍ＋Ｈ）

試験管内アッセイ

Dolle，R.E.他；J. Med Chem.，(1994)，37，563に記載された酵素アッセイを用いて、不活性化の二次速度定数を得た。実施例２、２１、２２および２６－２８のアルデヒドは可逆的阻害剤であり、そして遅い結合速度を示す。これらの可逆的阻害剤の場合、以下のように試験管内アッセイを改良して可逆的K_i^*を得た。

ＩＣＥを１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（共通実験緩衝液；pH７．５）中の様々な濃度の阻害剤、２５％グリセロール、１ｍＭジチオトレイトールと共にポリスチレン９６ウェル・プレート中で３０分間３７℃で前保温することにより、可逆的阻害剤のK_i^*値を測定した。１０μＭスクシニル－チロシン－バリン－アラニン－アスパラギン酸－アミノメチルクマリン（Bachem Bioscience，Inc.）を添加し、そして３７℃における蛍光の減少をFluoroskan II蛍光プレート・リーダーを用いてモニターすることにより、残留ＩＣＥ活性を測定した。以前に記載されているように（Morrison，J.F. and Cleland，W.W.（1983）Biochemi

stry 22, 5507-5513）、１プレートのＩに対する１／ｖからＫｉ*を計算した。
実施例１、３－２０および２３－２５の化合物は、ＩＬ－１βプロテアーゼ阻害性（k_{obs}／〔Ｉ〕＝＞１０，０００$M^{-1}s^{-1}$）を有するし、同時に実施例２、２１、２２および２６－２８の化合物もＩＬ－１βプロテアーゼ阻害性（Ｋｉ*＝＜１０μＭ）を有する。

生体内アッセイ

生体内阻害量（IC_{50}）を以下のように測定した。
ヒト単球を、特定の生物会社（Lansdale, PA）を通して得られるヘパリン化ロイコフェレシス単位（leukopheresis unit）から単離した。Ficoll-Hupaque（Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, NJ）勾配遠心分離により単球を精製し、そして遠心エルトリエーションにより純度９５％以上の単球集団を得た。アッセイは、新たに単離したヒト単球の反復試料で行い、３７℃で懸濁液を培養し、そして円錐底プロピレン管（Sardstedt Inc., Princeton, NJ）で穏やかに回転させた。濃度５×１０^{6}細胞／mLのヒト単球を、１％ウシ胎児血清（ＦＣＳ）（HyClone, Logan, UT）および５０μg/mLゲンタマイシン（Gibco, Grand Island, NY）を含有する１mLのＲＰＭＩ　１６４０（M.A. Bioproducts, Walkersville, MDからの通常の組織緩衝剤）に再懸濁させた。細胞を、本発明の化合物（すなわち、試験化合物）もしくは非阻害剤（対照化合物、典型的には０．０３％ＤＭＳＯ）のいずれかで１５分間処理し、次いで０．０１％固定化黄色ブドウ球菌（Staphlococcus aureus）（The Enzyme Center, Malden, MA）で１時間活性化した。次いで細胞を遠心分離し、そして１％透析ＦＣＳ（Hyclone）を含有する１mLのシステイン、メチオニン－フリーＲＰＭＩ培地に再懸濁した。細胞を試験化合物もしくは対照化合物で１５分間前処理し、その後、０．０１％固定化黄色ブドウ球菌と１００μＣｉ　Ｔｒａｎ　３５－Ｓラベル（ＩＣＮ, Irvine, CA）を添加し、そして細胞を３７℃で１時間インキュベーションした。インキュベーション後、細胞を遠心分離し、燐酸緩衝溶液で一度洗浄し、そして１％ウシ胎児血清を含有する１mLＲＰＭＩに再懸濁した。再び細胞を試験もしくは対照化合物で１５分間前処理し、次いで０．０１％固定化黄色ブドウ球菌で２時間処理した。インキュベーションの最後に、細胞を遠心し、そして上清を免疫沈殿にかけた。細胞を一度燐酸緩衝溶液で洗浄し、次いでＲＩＰＡ、２ミリモルのフェニルメチルスルホニルフルオリド、１０ミリモルのヨードアセテート、１μg/mLのペプステインＡ、１μg/mLのロイペプシンおよび０．５ＴＩＵアプロチニンを含有する連続細胞培養液に溶解した。
免疫沈殿のために、等量の１％粉乳を含むＲＩＰＡ緩衝液と５０μＬの再懸濁したプロテインＡセファロースＣＬ－４Ｂ（Pharmacia, Piscataway, New York）を上清に添加し、そしてプロテインＡセファロースＣＬ－４Ｂを含有する４％粉乳１mLを細胞溶解液に添加し、そして試料を３０分間４℃で回転させた。次いでビーズを遠心分離して沈下させ、試料を新しい管に移し、そして４０μｇのウサギ抗ヒトＩＬ－１βポリクローナル抗体（Genzyme, Czmbridge, MA）と共に一晩インキュベートした。次いでＩＬ－１βプロテインを、７０μＬのプロテインＡセファロースで沈殿させ、６０μＬのＳＤＳ試料緩衝液に再懸濁し、そして１５％ＳＧＤ－ＰＡＧＥゲルに流した。乾燥したゲルでオートラジオグラフィーを行い、そして放射能の量（１分間当たりのカウント数, cpm）を、Betascope ６０３分析器を用いて定量した。

データ分析

単球パルスチェイス・アッセイでは、各試験パラメーターについて反復試験を行った。パーソナル・コンピューターを用いてBeta Scopeからデータを集め、次いで平均cpmおよび平均の標準偏差を計算するためにＶＡＸシステムに移した。試験化合物を評価するとき、成熟ＩＬ－１βの放出の阻害パーセントを、以下のように計算した。
１００×〔１－（刺激薬で処理した細胞＋試験化合物－
刺激していない細胞）／（刺激薬で処理した細胞＋対照化合物－
刺激していない細胞）〕
次いでこれらの阻害値％を用いてIC_{50}値を各化合物について計算した。ヒト単球パルスチェイス・アッセイは異なる提供者由来の一次細胞を用いるので、各試験化合物について、２～３人の異なる提供者由来の単球を用いて２～３回別個の実験を行った。

例えば、１－２５について、生体内IC_{50}は＜１０マイクロモル（μＭ）であった。

フロントページの続き

(74)代理人
弁理士 樋口 外治
(72)発明者 ドール, ローランド イー.
アメリカ合衆国, ペンシルバニア １９４０６, キング オブ プルシア, プリンス フレデリック ストリート ５５０
(72)発明者 チャターベドゥラ, プラサド ブイ.
アメリカ合衆国, ペンシルバニア １９３４１, エクストン, サマークロフト ドライブ ５２３
(72)発明者 モーガンロス, ティナ
アメリカ合衆国, ペンシルバニア １９４０３, オードゥボン, クルプ ロード １１
(72)発明者 シュミット, スタンレー ジェイ.
アメリカ合衆国, ペンシルバニア １９４２５, チェスター スプリングス, イエロー スプリングス ロード １１９１

審査官 關 政立

(56)参考文献 特開平０６－３４０６９１（ＪＰ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D487/04
A61K 31/55
CA(STN)
REGISTRY(STN)