

本案已向

國(地區)申請專利

美國 US

申請日期

2000/05/19 60/205,439

案號

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

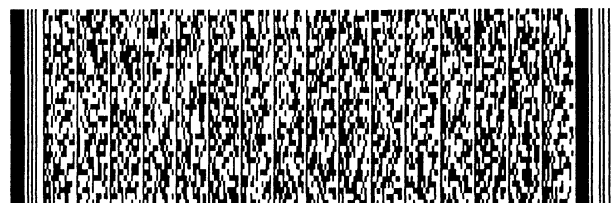
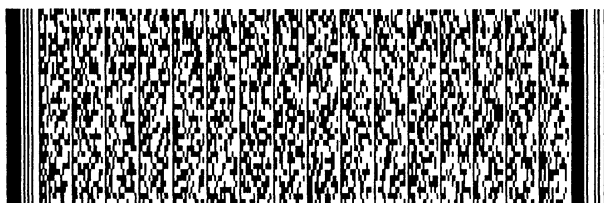
本發明主張2000年5月19日申請之美國專利申請案60/205,439之優先權。

發明技術領域

本發明有關一種成前藥態之新穎介白素-1 β 轉化酵素(ICE)抑制劑。該化合物及其醫藥組合物可做為治療介白素-1-(IL-1)、細胞凋亡-、干擾素- γ 誘發因子-(IL-18)或干擾素- γ -(IFN- γ)調節疾病(包含發炎性疾病、自動免疫疾病、破壞性骨障礙、增殖性疾病、感染性疾病及退化性疾病)之藥劑。本發明亦有關一種抑制ICE活性及降低IL-18產生及IFN- γ 產生之方法，及使用本發明組合物治療介白素-1、細胞凋亡-、及干擾素- γ 調節疾病之方法。

發明背景

介白素-1 (IL-1)為主要之原發炎及免疫調節蛋白質，其藉滑膜細胞及軟骨細胞、嗜鹼性白血球及嗜酸性白血球脫粒及是中性白血球活化作用而刺激纖維母細胞分化及增殖。Oppenheim, J.H. 等人之今日免疫學，7，第45-56頁(1986)。就此，其涉及慢性及急性發炎及自動免疫疾病之病因。例如風濕性關節炎中，IL-1同時為發炎病徵及受損關節中軟骨粘蛋白破壞之調節劑。Wood, D.D. 等人之Arthritis Rheum. 26, 975, (1983); Pettipher, E.J. 等人之Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 295 (1986); Arend, W.P. 及 Dayer, J.M. 之Arthritis Rheum. 38, 151 (1995)。IL-1亦為高度強效之骨吸收劑。Jandiski, J.J. 之J. Oral Path 17, 145 (1988); Dewhirst, F.E. 等人



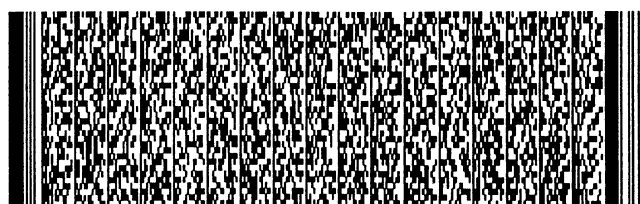
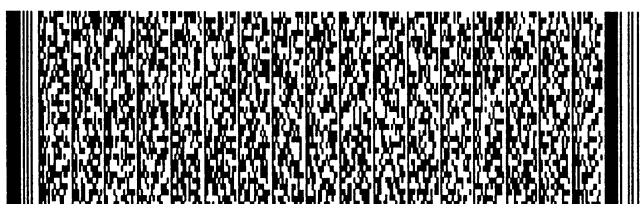
五、發明說明 (2)

之J. Immunol. 8, 2562 (1985)。其在破損骨疾病如骨關節炎及多發性骨髓瘤中或稱為"破骨細胞活化因子"。

Bataille, R. 等人之Int. J. Clin. Lab. Res. 21(4), 283 (1992)。某些增殖性障礙如急性骨髓性白血病及多發性骨髓瘤中, IL-1可促進腫瘤細胞生長及黏著。Bani, M.R., J. Natl. Cancer Inst. 83, 123 (1991); Vidal-Vanaclocha, F., Cancer Res. 54, 2667 (1994)。

該等障礙中, IL-1亦可刺激其他細胞素如IL-6產生, 其可調節腫瘤發展(Tartour等人之Cancer Res. 54, p. 6243 (1994))。IL-1主要由末梢血液單細胞產生, 為發炎反應之一部分且存在有兩種區別之促效劑態IL-1 α 及 IL-1 β 。Mosely, B.S. 等人之Proc. Nat. Acad. Sci., 84, 第4572-4576頁(1987); Lonnemann, G. 等人之Eur. J. Immunol., 19, 第1531-1536頁(1989)。

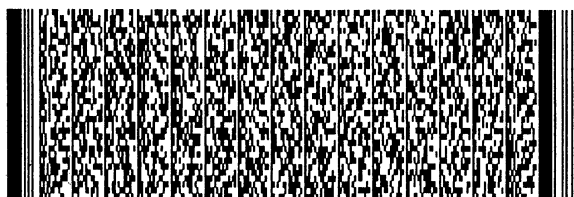
IL-1 β 係以生物去活化前驅物合成為pro-IL-1 β 。Pro-IL-1 β 缺乏習知之引導序列且未受訊號肽酶加工。March, C.J., Nature, 315, 第641-647頁(1985)。代之, pro-IL-1 β 藉介白素-1 β 轉化酵素(ICE)在Asp-116及 Ala-117間斷裂而產生見於人類血清及滑膜組織液中之生物活化C-端片段。Sleath, P.R. 等人之J. Biol. Chem., 265, 第14526-14528頁(1992); A.D. Howard 等人之J. Immunol., 147, 第2964-2969頁(1991)。ICE為主要分布於單細胞中之細胞素蛋白酶。其將前驅物IL-1 β 轉化成成熟態。Black, R.A. 等人之FEBS Lett., 247, 第386-390



五、發明說明 (3)

頁(1989) ; Kostura, M. J. 等人之 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 86, 第5227-5231 頁(1989)。對於將成熟 IL-1 β 輸送經過細胞膜而言藉 ICE 加工亦為必要。

ICE(或卡波酶-1 (caspase-1)) 為稱為卡波酶之同源性酵素家族之一成員。該等同源物於酵素活化位置區域具有序列相似性。此同源物(卡波酶)包含 TX(或 ICE_{rel-II} 或 ICH-2)(卡波酶-4)(Faucheu 等人之 EMBO J., 14, 第1914 頁(1995) ; Kamens J. 等人之 J. Biol. Chem., 270, 第15250 頁(1995) ; Nicholson 等人, J. Biol. Chem., 270, 15870 (1995)), TY(或 ICE_{rel-III})(卡波酶-5)(Nicholson 等人, J. Biol. Chem., 270, 第15870 頁(1995) ; ICH-1 (或 Nedd-2)(卡波酶-2)(Wang, L. 等人, Cell, 78, 第739 頁(1994)) ; MCH-2(卡波酶-6), (Fernandes-Alnemri, T. 等人之 Cancer Res., 55, 第2737 頁(1995), CPP32(或 YAMA 或 apopain)(卡波酶-3)(Fernandes-Alnemri, T. 等人之 J. Biol. Chem., 269, 第30761 頁(1994) ; Nicholson, D. W. 等人之 Nature, 376, 第37 頁(1995)), CMH-1(或 MCH-3)(卡波酶-7)(Lippke 等人, J. Biol. Chem., 271(4), 第1825-1828 頁(1996)) ; Fernandes-Alnemri, T. 等人, Cancer Res., (1995)), Mch5(卡波酶-8)(Muzio, M. 等人, Cell 85(6), 第817-827 頁(1996)), MCH-6(卡波酶-9)(Duan, H. 等人之 J. Biol. Chem., 271(34), 第16720-16724 頁(1996)), Mch4(卡波酶-10)(Vincenz, C. 等人之 J. Biol. Chem., 272, 第6578-6583

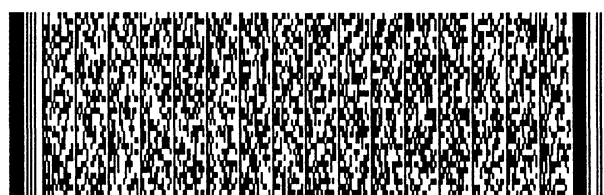
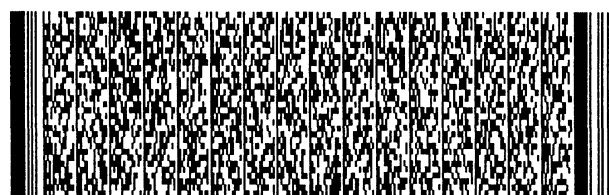


五、發明說明 (4)

頁(1997) ; Fernandes-Alnemri, T. 等人之 Proc. Natl. Acad. Sci. 93 , 第7464-7469 頁(1996)) , Ich-3(卡波酶-11)(Wang, S. 等人 , J. Biol. Chem. , 271 , 第20580-20587 頁(1996)) , mCASP-12(卡波酶-12) , (Van de Craen, M. 等人 , FEBS Lett. 403 , 第61-69 頁(1997) ; Yuan, Y. 及 Miura, M. 之 PCT 公告號 W095/00160 (1995)) , ERICE(卡波酶-13) , (Humke, E.W., 等人 , J. Biol. Chem. , 273(25) 第15702-15707 頁(1998)) , 及 MICE(卡波酶-14)(Hu, S. 等人 , J. Biol. Chem. , 273(45) 第29648-29653 頁(1998)) 。

該等 ICE 同源物以及 ICE 本身當於轉染細胞株中過度表現時各可誘發細胞凋亡。以肽基 ICE 抑制劑 Tyr-Val-Ala-Asp- 氯甲基酮抑制一或多種該等同源物於主要細胞或細胞株中可抑制細胞凋亡。Lazebnik 等人 , Nature , 371 , 第 346 頁(1994) 。

卡波酶似乎亦涉及規劃之細胞死亡或細胞凋亡調節作用。Yuan, J. 等人 , Cell , 75 , 第641-652 頁(1993) ; Miura, M. 等人 , Cell , 75 , 第653-660 頁(1993) ; Nett-Fiordalisi, M.A. 等人 , J. Cell Biochem. , 17B , 第117 頁(1993) 。尤其 ICE 或 ICE 同源物被視為與神經退化性疾病如阿茲海莫氏疾病及帕金森氏疾病中細胞凋亡調節作用有關。Marx, J. 及 M. Baringa , Science , 259 , 第760-762 頁(1993) ; Gagliardini, V. 等人 , Science , 263 , 第 826-828 頁(1994) 。卡波酶之抑制作用近來顯示對鼠類模



五、發明說明 (5)

型之肌萎縮側索硬化症有效。Li, M. 等人; Science, 288, 第335-339頁(2000)。其中細胞凋亡抑制作用之治療應用包含治療阿茲海莫氏疾病、帕金森氏疾病、休克、心肌梗塞、脊索萎縮及老化。

ICE已證明可於某種組織類型中調節細胞凋亡(規劃之細胞死亡)。Steller, H., Science, 267, 第1445頁(1995); Whyte, M. 及Evan, G., Nature, 376, 第17頁(1995); Martin, S.J. 及Green, D.R., Cell, 82, 第349頁(1995); Alnemri, E.S., 等人, J. Biol. Chem., 270, 第4312頁(1995); Yuan, J. Curr. Opin. Cell Biol., 7, 第211頁(1995)。具有ICE基因瓦解之基因轉移老鼠之Fas-調節之細胞凋亡不足(Kuida, K 等人, Science 267, 2000 (1995))。此ICE活性與其作為pro-IL-1 β 之加工酵素所扮演之角色不同。可想像某些組織類型中, ICE之抑制作用不影響成熟IL-1 β 分泌但可抑制細胞凋亡。

酵素活性ICE如前述為由兩個亞單元p20及p10(分子量分別為20kDa及10kDa)所構成之雜二聚物。該等亞單元藉p30態方式經由自動催化之活化機制衍生自45kDa酵素原(p45)。Thornberry, N.A 等人, Nature, 356, 第768-774頁(1992)。ICE酵素原已分成數種功能區域: 原區域(p14), p22/20亞單元, 多肽聯結子及p10亞單元。Thornberry 等人, 同上文獻; Casano 等人, Genomics, 20, 第474-481頁(1994)。

全長p45以藉其cDNA及胺基酸序列特徵化。PCT專利申請



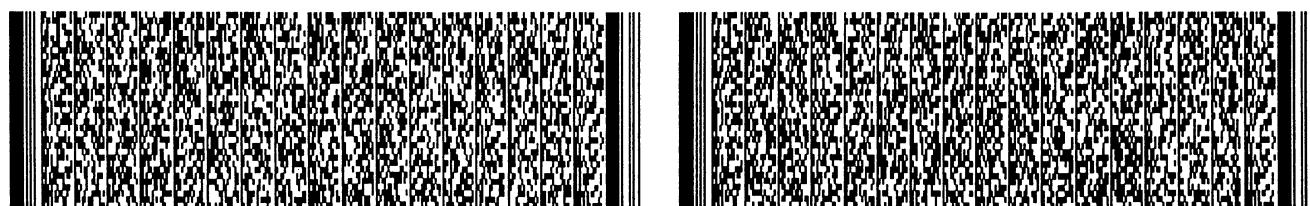
五、發明說明 (6)

號WO 91/15577及WO 94/00154。p20及p10 cDNA及胺基酸序列亦為已知。Thornberry等人，同上文獻。鼠類及老鼠ICE亦經定序及選殖。其與人類ICE具有高度胺基酸及核酸序列同源性。Miller, D.K等人，Ann. N.Y. Acad. Sci., 696, 第133-148頁(1993); Molineaux, S.M.等人，Proc. Nat. Acad. Sci., 90, 第1809-1813頁(1993)。ICE之三維結構已藉X-射線結晶儀以原子解析測定。Wilson, K.P.等人，Nature, 370, 第270-275頁(1994)。該活化酵素以兩個p20及兩個p10亞單元之四聚物存在。

近來，ICE及ICE/CED-3家族其他成原與pro-IL-18轉化成IL-18有關或與體外IFN- γ 產生有關(PCT申請號PCT/US96/20843，公告號WO 97/22619，其併於本文供參考)。IL-18於體內合成為前驅蛋白質"pro-IL-18"。

介白素-18 (IL-18)，前為干擾素- γ 誘發因子(IGIF)為刺激干擾素- γ (IFN- γ) T-細胞產生之約略18-kDa多肽。IL-18係由體內之活化庫氏細胞及巨噬菌所產生且此細胞因內毒素刺激作用而輸出。類似IL-1 β ，IL-18合成為缺乏訊號肽之生物不活化前驅物分子，其需要藉IL-1 β 斷裂成活化成熟分子。Dinerello, C.A. Methods, 19, 第121-132頁(1999)。因此降低IL-18產生之化合物可作為此T-細胞刺激作用之抑制劑，其接著可降低由該等細胞產生之IFN- γ 量。

IFN- γ 為對各種免疫細胞具免疫調節效果之細胞素。尤其IFN- γ 涉及巨噬菌活化作用及Th1細胞選擇性(F.



五、發明說明 (7)

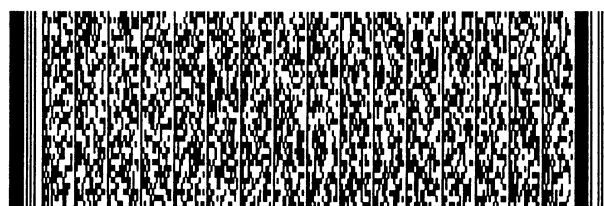
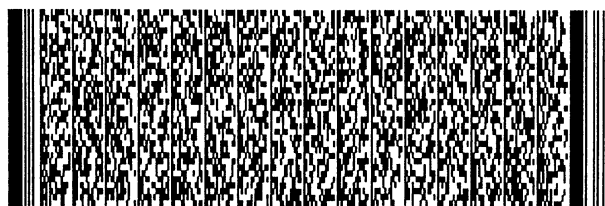
Belardelli, APMIS, 103, 第161頁(1995))。IFN- γ 部分藉由STAT及IRF路徑調節基因表現而發揮其效果(C. Schindler及J.E. Darnell, Ann. Rev. Biochem., 64, 第621頁(1995); T. Taniguchi, J. Cancer Res. Clin. Oncol., 121, 第516頁(1995))。

缺乏IFN- γ 或其受體之小鼠於免疫細胞功能中具有多發性缺陷及對內毒素休克具有抗性(S. Huang等人Science, 259, 第1742頁(1993); D. Dalton等人Science, 259, 第1739頁(1993); B.D. Car等人J. Exp. Med., 179, 第1437頁(1994))。隨著IL-12, IL-18似乎為T細胞產生IFN- γ 之強效誘發劑(H. Okamura等人Infection and Immunity, 63, 第3966頁(1995); H. Okamura等人Nature, 378, 第88頁(1995); S. Ushio等人J. Immunol., 156, 第4274頁(1996))。

IFN- γ 顯示為各種發炎、感染及自動免疫障礙及疾病有關之病理原因。因此可降低IFN- γ 產生之化合物可用以舒緩IFN- γ 相關病理之效果。

據此，可調節pro-IL-18轉化成IL-18之組合物及方法可用以降低體內IL-18及IFN- γ 產生，及因此用以舒緩人類障礙及疾病原因之蛋白質之不利效果。

卡波酶抑制劑代表可用以控制發炎或細胞凋亡或兩者之該類化合物。已描述有肽及ICE之肽基抑制劑(PCT專利申請號WO 91/15577, WO 93/05071, WO 93/09135, WO 93/12076, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 95/35308,

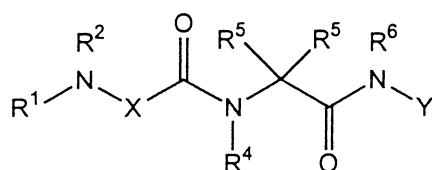


五、發明說明 (8)

WO 96/30395, WO 96/33209 及 WO 98/01133; 歐洲專利申請號 503 561, 547 699, 618 223, 623 592, 及 623 606; 及 USPs 5,434,248; 5,710,153; 5,716,929; 及 5,744,451)。此 ICE 之肽基抑制劑已發現可阻斷發炎老鼠模型中成熟 IL-1 β 之產生(詳後文)及抑制體外白血細胞生長(Estrov 等人 Blood, 84, 380a (1994))。然而, 由於其肽性質, 此抑制劑典型特徵為不利之藥理性質如不良細胞穿透性及細胞活性、不良口服吸收性、安定性及快速代謝性。Plattner, J.J. 及 D.W. Norbeck, 於 Drug Discovery Technologies, C.R. Clark 及 W.H. Moos, 編輯(Ellis Horwood, Chichester, 英國, 1990), 第 92-126 頁。該等性質阻礙及發展成為有效之藥物。

非肽化合物亦已報導可於體外抑制 ICE。PCT 專利申請號 WO 95/26958; USP 5,552,400; Dolle 等人, J. Med. Chem., 39, 第 2438-2440 頁(1996)。然而仍不清楚該等化合物是否具有治療上之藥理輪廓。

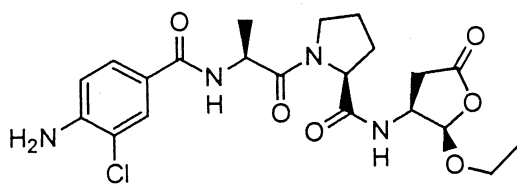
WO 99/47545 揭示新穎類之卡波酶抑制劑其報導具有有利之體內輪廓。該等抑制劑由下式所示:



其中 X、Y 及 R¹-R⁶ 為各種取代基。此類抑制劑之許多實例中, 揭示下列結構:



五、發明說明 (9)



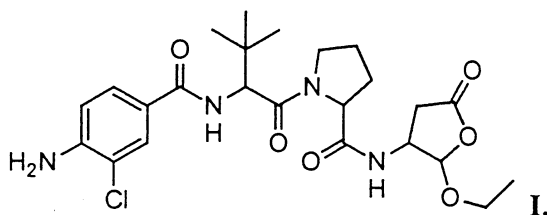
98d

如本技藝所知，在結構類別中之化合物生物利用性難以預測。相當微小之結構修飾經常對化合物之吸收、其血液中濃度及/或其半生期大有衝擊。例如，生物利用性之該變數可見於WO 99/47545之數據。結果，於體外具有非常良好效力之結構相關化合物在治療效果上可有變化。

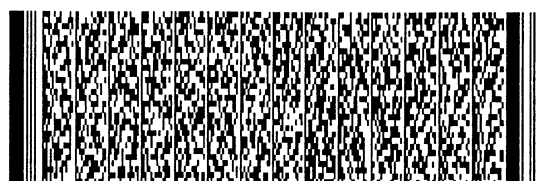
雖然改良ICE生物利用性之工作已進行，但仍持續需要鑑定及發展可有效抑制卡波酶且於體內具有改良活性之化合物。此化合物可作為預防及治療慢性及急性態之IL-1-、細胞凋亡-、IL-18或IFN- γ -調節疾病以及發炎、自動免疫、破損骨骼、增殖、感染或退化疾病之藥劑。

發明詳細說明

本發明提供一種於哺乳類中具有意外良好生物利用性之新穎ICE抑制劑前藥。該化合物以式I表示：



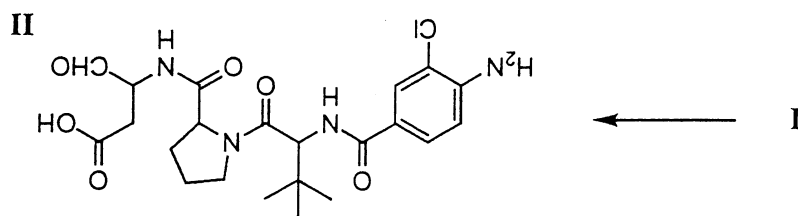
化合物I可單獨使用或與其他治療或預防劑組合使用，如抗生素、免疫調節劑或其他消炎劑，而用以治療或預防受IL-1、細胞凋亡、IL-18或IFN- γ 調節之疾病。本發明亦



五、發明說明 (10)

有關該化合物之醫藥可接受性衍生物及前藥。

化合物I本身為經歷生物轉化成活性ICE抑制劑II之前藥：



化合物I在口服及/或靜脈內投藥時，以原藥或活性態藥物具有更佳之體內活性。該活性態-天門冬醛II-展現小於最適之體內活性，主要係由於不良生物利用性且因此無法直接做為治療用途。通常，不良生物利用性可為下列理由之一：活性態攝取後於動物腸道中不安定、無發經由內臟充分吸收及/或無法充分輸送至所需之生物部位(如腦或淋巴系統)。雖然前藥I相對於其活性態II顯現增進之生物利用性，但本發明未限於該增進生物利用性之任何特定機制。

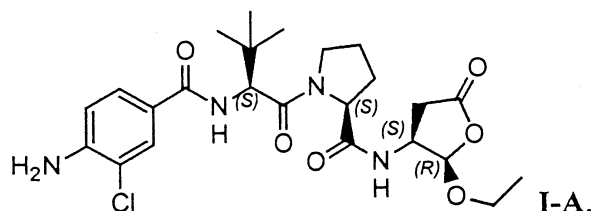
申請人研究了數種前藥ICE抑制劑，包含WO 99/47545中列示之實例。生物利用性係藉後文所述之老鼠口服後定量老鼠血漿中ICE抑制劑量而測定。化合物I與所測試之其他前藥ICE抑制劑(包含結構相當接近者)相較，具有意外改良之生物利用性。

本文臆測之化合物結構I意指包含所有立體化學態之化合物，亦即對各不對稱中心之R及S組態。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及對映異構物及非對映異構物混合物均包含在本發明範圍內。化合物I-A之較佳異構

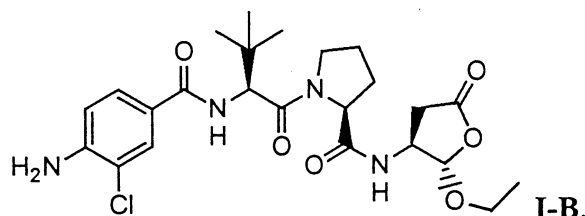


五、發明說明 (11)

為帶有第三丁基之碳為"S"組態、脯胺酸環之2-位置為"S"組態、呋喃酮環之3-位置為"S"組態、及呋喃酮環之2-乙氧基位置為"R"組態，如下所述：



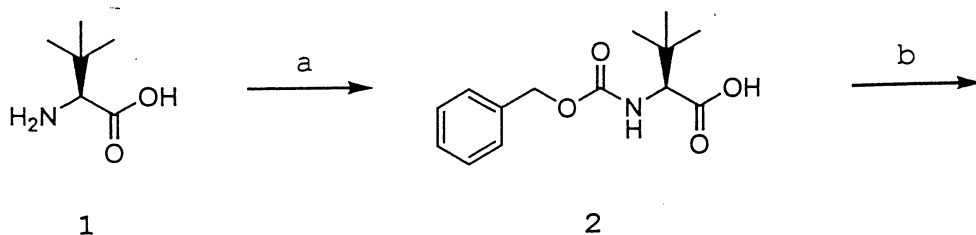
另一較佳異構物為化合物 I-B：



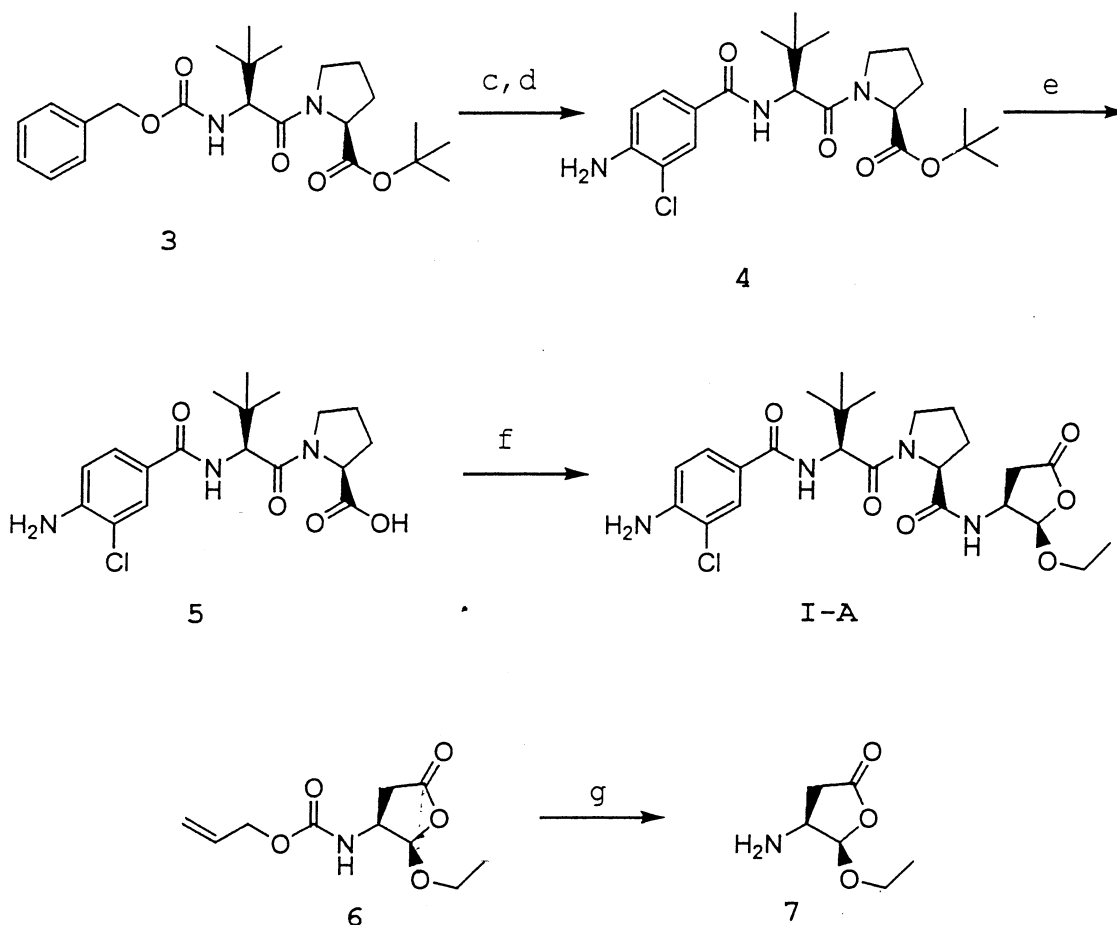
除非另有說明，否則本文臆測之結構亦意指包含僅不同於存在有一或多個富含同位素原子之化合物。例如，具有原結構氮氫原子經氘或氚置換或碳經富含 ^{13}C -或 ^{14}C -碳置換之化合物亦在本發明範圍內。

本發明化合物一般可藉本技藝已知合成類似化合物之方法製備，如下列反應式及下列製備例所示。

化合物 I-A 合成反應圖



五、發明說明 (12)



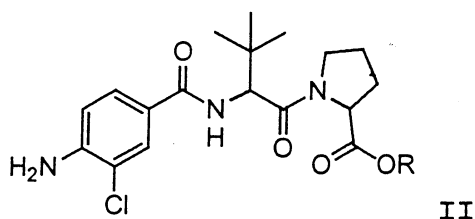
試劑

a) Cbz-Cl, NaHCO_3 ; b) H-Pro-OtBu, EDC, HOBT ; c) 10% Pd/C, H_2 ; d) 4-氨基-3-氯苯甲酸, EDC, DIPEA ; e) TFA ; f) 7, EDC, HOBT, DIPEA ; g) DMBA, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

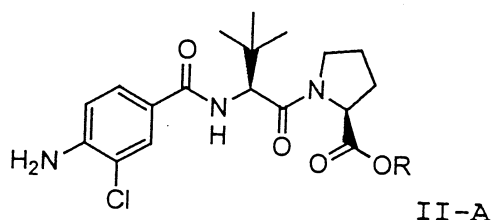
可用以製造化合物I之某些中間物相信為新穎。據此，本發明一具體例有關式II所示之化合物：



五、發明說明 (13)



其中R係選自氫或有機基，較好為氫或 C_{1-12} 烷基，且最好為氫或第三丁基。需了解有機基部份為對化合物II中之其他官能基不具活性之基。需了解化合物II包含任何4種可能之立體異構物以及其混合物。II之較佳異構物以式II-A表示：

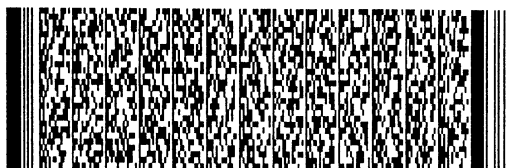


其中R如前述定義。

本發明醫藥組合物包括式I化合物或其醫藥上可接受性鹽及醫藥上可接受性載體。此組合物可視情況包括其他治療劑。此治療劑包含(但不限於)消炎劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、脂氧酶抑制劑、細胞素拮抗劑、免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、細胞素、生長因子、免疫調節劑、前列腺素或抗血管過度增殖活性化合物。

"醫藥上可接受性載體"代表可與本發明化合物一起對病患投藥且不損及其醫藥活性之非毒性載體。

可用於本發明醫藥組合物之醫藥上可接受性載體包含(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血



五、發明說明 (14)

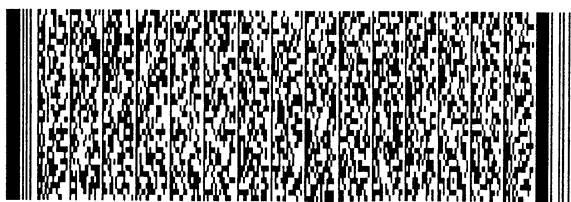
清蛋白如人類血清白蛋白、緩衝劑物質如磷酸鹽、甘胺酸、山梨糖酸、山梨酸鉀、飽和脂肪酸之部份縮水甘油酯混合物、水、鹽或電解質如脯胺硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烷基吡咯烷酮、纖維素為主之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂及自我乳化藥物輸送系統(SEDSS)如 α -生育酚、聚乙二醇1000琥珀酸鹽或其他類似聚合物輸送基質。

僅包括式I化合物之醫藥組合物中，投與該等組合物之方法又可包括對個體投與其他藥劑之步驟。此藥劑包含(但不限於)消炎劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、脂氧酶抑制劑、細胞素拮抗劑、免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、細胞素、生長因子、免疫調節劑、前列腺素或抗血管過度增殖活性化合物。

"醫藥活性量"代表有效治療或舒緩病患之IL-1-、細胞凋亡-、IL-18-或IFN- γ -調節疾病之量。"預防有效量"表示預防或實質上舒緩病患之IL-1-、細胞凋亡-、IL-18-或IFN- γ -調節疾病之量。

本發明化合物可以習知方式使用於控制體內IL-18及IFN- γ 量及用於治療疾病或降低受IL-1、細胞凋亡、IL-18或IFN- γ 影響之發展或嚴重性。此治療方法、其劑量及需求可由熟知本技藝者由所提供之方法及技術加以選擇。

例如，本發明化合物可與醫藥上可接受性佐劑組合，可



五、發明說明 (15)

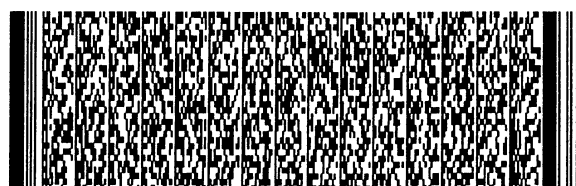
一醫藥上可接受方式以有效舒緩疾病嚴重性之量，對患有IL-1-、細胞凋亡-、IL-18-或IFN- γ -調節疾病病患投藥。

或者，本發明化合物可用於長期治療或預防個體抗IL-1-、細胞凋亡-、IL-18或IFN- γ 調節疾病之組合物及方法中。該化合物可僅以此組合物使用或與本發明其他化合物依習知利用酵素抑制劑於醫藥組合物之一致方式使用。例如本發明化合物可與慣用於疫苗之醫藥可接受性佐劑組合且以預防有效量對個體投藥以長期保護個體免於IL-1-、細胞凋亡-、IL-18-或IFN- γ -調節疾病。

式I化合物亦可與其他卡波酶或ICE抑制劑共同投藥，以增加對IL-1-、細胞凋亡-、IL-18-或IFN- γ -調節疾病之治療或預防效果。

此外，本發明化合物可與其他習知消炎劑或與基質金屬蛋白酶抑制劑、脂氧酶抑制劑及IL-1 β 以外之細胞素拮抗劑組合使用。

本發明化合物亦可與免疫調節劑(如溴比胺(bropirimine)、抗-人類 α -干擾素抗體、IL-2、GM-CSF、蛋胺酸腦啡肽、干擾素- α 、二乙基二硫代胺基甲酸酯、腫瘤壞死因子、納梭酮(naltrexone)及EP0)組合、與前列腺素或與抗病毒劑(如3TC、多硫酸化聚糖、間蘿瓦(ganciclovir)、利帕霖(ribavirin)、阿環瓦(acyclovir)、 α 干擾素、三胺甲喋呤及吩醯螺瓦(fancyclovir))或該等或相關化合物之前藥組合投藥，以預防或抵抗IL-1-調



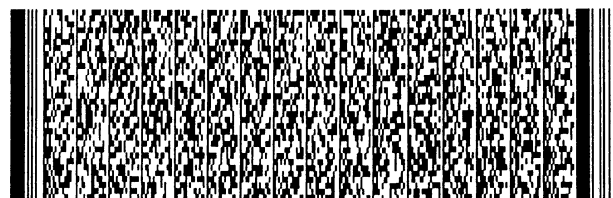
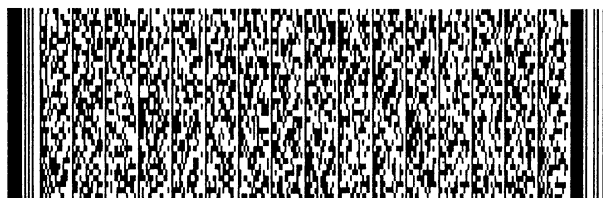
五、發明說明 (16)

節疾病病徵如發炎。

當本發明化合物與其他藥劑組合投藥治療時，其可依序或同時對病患投藥。或者，本發明之醫藥或預防組合物包括式I化合物及其他治療或預防劑之組合。

本發明組合物可藉口服、非經腸道、吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、頰內、陰道內或經植入儲器方式投藥。但較偏好口服投藥。本發明醫藥組合物可含有任何習知非毒性醫藥可接受性載體、佐劑或載劑。有些例中，調配物之pH可藉醫藥可接受性酸、鹼或緩衝液調整至增進調配化合物或其輸送態之安定性。本文所用非經腸道包含皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、關節滑液囊內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或灌入技術。

該醫藥組合物可呈無菌注射製劑，例如無菌注射水性或油性懸浮液。該懸浮液可依據本技藝已知技術使用適宜分散或濕潤劑(如Tween 80)及懸浮劑調配。該無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸道可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，如1,3-丁二醇溶液。可使用之可接受性載劑及溶劑為甘露糖醇、水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌固定油習知作為溶劑或懸浮介質。就此目的，可使用任何品牌之固定油包含合成單-或二甘油酸酯。脂肪酸如油酸及其甘油酸酯衍生物可用於製備注射劑，因其性質為醫藥上可接受性油，如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙基化變體。該等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑如述於Pharmacopeia Helvetica



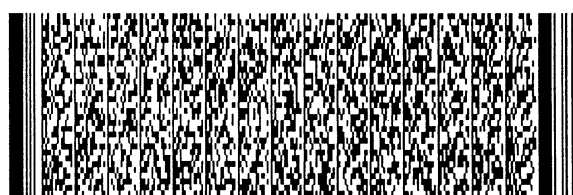
五、發明說明 (17)

或類似醇。

本發明醫藥組合物可以任何口服可接受性劑型口服投藥，包含(但不限於)膠囊、錠劑、及水性懸浮液及溶液。使用錠劑口服投藥時，慣用之載體包含乳糖及玉米澱粉。潤滑劑如硬脂酸鎂亦可添加。膠囊態口服投藥時，可用稀釋劑包含乳糖及乾玉米澱粉。以水性懸浮液及溶液及丙二醇口服投藥時，活性成分可與乳化及懸浮劑組合。若需要，可添加某些甜味劑及/或矯味及/或著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可以栓劑經直腸投藥。該等組合物可藉混合本發明化合物及適宜無刺激性載體混合，該載體載室溫為固體但在直腸溫度為液體且因此在直腸可溶化而釋出活性成分。此物質包含(但不限於)可可脂、蜜蠟及聚乙二醇。

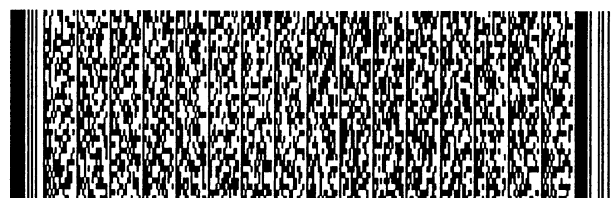
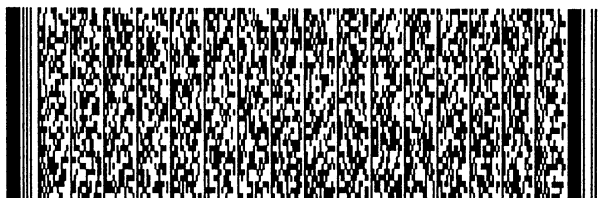
本發明醫藥組合物之局部投藥當該所需治療涉及局部塗佈可到達之區域或器官時尤其有用。對局部投藥至皮膚而言，該醫藥組合物需以適宜含懸浮或溶解於載體之軟膏調配。本發明化合物之局部投藥載體包含(但不限於)礦油、液體石蠟、白色石蠟、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，該醫藥組合物可與含有懸浮或溶解於載體之適宜乳液或乳霜調配。適宜載體包含(但不限於)礦油、山梨糖醇甘單硬脂酸酯、聚山梨糖酐酯60、鯨蠟酯、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇及水。本發明醫藥組合物亦可藉直腸栓劑調配物或於適宜灌腸調配物局部塗佈至下腸道。局部投藥之經皮貼劑亦可包含於本發明。



五、發明說明 (18)

本發明醫藥組合物可經鼻氣溶膠或吸入法投藥。此組合物係依據醫藥調配領域悉知之技術製備且可製備為於食鹽水中之溶液，利用卞醇或其他適宜保存劑、促進生物利用性之吸收促進劑、氟碳化物及/或本技藝已知之其他溶解或分散劑。

對預防及治療之單治療而言，劑量介於約0.01及約100毫克/公斤體重/日之範圍，較好0.5至約75毫克/公斤體重/日且最好約1至50毫克/公斤體重/日之活性化合物，該疾病包含葡萄膜炎、發炎疾病、自動免疫疾病、破損骨障礙、增殖性障礙、感染疾病、退化性疾病、壞死疾病、發炎性腹膜炎、骨關節炎、急性胰炎、慢性胰炎、氣喘、成人呼吸窘迫徵候群、絲球體腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武氏疾病、自動免疫胃炎、胰島素相關性糖尿病(I型)、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症肌無力、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、牛皮癬、特硬性皮膚炎、移植對宿主疾病、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤相關骨障礙、白血病及相關障礙、脊髓發育不良徵候群、急性脊髓性白血病、慢性脊髓性白血病、遷移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性脊髓瘤、敗血、敗血性休克、志賀桿菌痢疾、阿茲海莫氏疾病、帕金森氏疾病、腦絕血、心肌絕血、充血性心臟失調、亨丁頓氏疾病、動脈硬化、索肌萎縮、多發性硬化、AIDS-相關腦炎、HIV-相關性腦炎、老化、禿髮、因休克引起之神經損傷、



五、發明說明 (19)

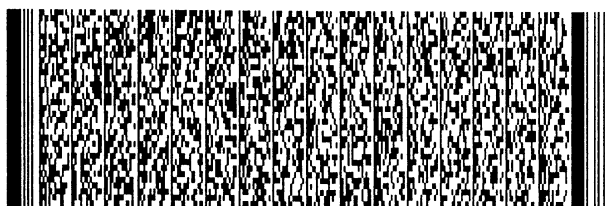
結腸潰瘍、感染性肝炎、幼年性糖尿病、扁平苔癬、急性皮癬病、溼疹、一級肝硬化、葡萄膜炎、貝克氏疾病、特硬性皮膚疾病、純紅細胞發育不全、不全性貧血、肌萎縮側索硬化、腎病徵候群及全身性疾病或於肝局部影響之疾病或具有因過度飲酒或病毒如HBV、HCV、HGV、黃熱病病毒、登革熱病毒及日本腦炎病毒引起之發炎或細胞凋亡成分之器官。

典型上，本發明醫藥組合物將以每日約1至5次投藥或連續灌注。此投藥可作為慢性或急性治療。可與載體材料組合而產生單一劑形之活性呈份量將視欲治療宿主及特定投藥模式而定。一般製劑將含有自約5%至約95%活性化合物(w/w)。較好此製劑含有自約20%至約80%活性化合物。

當本發明組合物包括式I化合物與一或多種其他治療或預防劑組合時，該化合物及該其他藥劑均需在單一療法攝取時正常投藥劑量之約10%至80%之間。

病患病況改善時，若需要可投與維持劑量之本發明化合物、組合物或其組合。隨後，以病徵為函數可降低投藥劑量及次數或兩者至維持該改善病況之量。當病徵舒緩至所需程度時，需停止治療。然而當任何再發或病徵出現時，病患可能需要長期間斷性治療。

熟知本技藝者將了解，可能需要比上述更低或更高劑量。對任何特定病患之特定劑量及治療療程將視各種因素而定，包含所用特定化合物活性、年齡、體重、健康狀態、性別、飲食、投藥時間、分泌速率、藥物組合、疾病嚴重



五、發明說明 (20)

性及過程、及病患對疾病之傾向及治療醫師之判斷。

可藉本發明化合物治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節疾病包含但不限於發炎疾病、自動免疫疾病、增殖性障礙、感染疾病及退化性疾病。可藉本發明化合物治療或預防之細胞凋亡調節疾病包含退化性疾病。

可治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節之發炎疾病包含但不限於骨關節炎、急性胰炎、慢性胰炎、氣喘、及成人呼吸窘迫徵候群。較好該發炎疾病為骨關節炎或急性胰炎。

可治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節之自動免疫疾病包含但不限於絲球體腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武氏疾病、自動免疫胃炎、胰島素相關性糖尿病(I型)、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症肌無力、多發性硬化、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、牛皮癬、特硬性皮膚炎、移植對宿主疾病。較好該自動免疫疾病為風濕性關節炎、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、牛皮癬或特硬性皮膚炎。

可治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節之破壞性骨障礙包含但不限於骨質疏鬆症及多發性骨髓疏相關骨障礙。

可治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節之增殖性疾病包含但不限於白血病及相關障礙如脊髓發育不良徵候群、急性脊髓性白血病、慢性脊髓性白血病、遷移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤及多發性脊髓瘤。

可治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節之感染疾病包含但



五、發明說明 (21)

不限於敗血、敗血性休克及志賀桿菌痢疾。

可治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節之退化或壞死疾病包含但不限於阿茲海莫氏疾病、帕金森氏疾病、腦絕血及心肌絕血。較好該退化疾病為阿茲海莫氏疾病。

可治療或預防之IL-1或細胞凋亡調節之退化疾病包含但不限於阿茲海莫氏疾病、帕金森氏疾病、腦絕血、心肌絕血、索肌萎縮、多發性硬化、AIDS-相關腦炎、HIV-相關性腦炎、老化、禿髮及因休克引起之神經損傷。

具有發炎或細胞凋亡成分之其他疾病可藉本化合物治療或預防。該疾病可為肝局部影響之疾病或具有因過度飲酒或病毒如HBV、HCV、HGV、黃熱病病毒、登革熱病毒及日本腦炎病毒引起之發炎或細胞凋亡成分之器官之疾病。

可藉本發明化合物治療或預防之IL-18-或IFN- γ -調節之疾病包含但不限於發炎、感染、自動免疫、增殖性、神經退化及壞死病狀。

可治療或預防之IL-18-或IFN- γ -調節之發炎疾病包含但不限於骨關節炎、急性胰炎、慢性胰炎、氣喘、風濕性關節炎、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、結腸潰瘍、腦絕血、心肌絕血及成人呼吸窘迫徵候群。較好該炎性疾病為風濕性關節炎、結腸潰瘍、科隆氏疾病、肝炎或成人呼吸窘迫徵候群。

可治療或預防之IL-18-或IFN- γ -調節之發炎疾病包含但不限於感染性肝炎、敗血、敗血性休克及志賀桿菌痢疾。



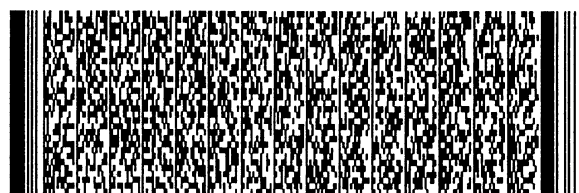
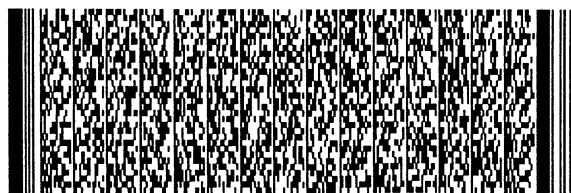
五、發明說明 (22)

可治療或預防之IL-18-或IFN- γ -調節之自動免疫疾病包含但不限於絲球體腎炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武氏疾病、自動免疫胃炎、胰島素相關性糖尿病(I型)、幼年性糖尿病、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、重症肌無力、多發性硬化、牛皮癬、扁平苔癬、移植對宿主疾病、急性皮癬病、溼疹、一級肝硬化、肝炎、葡萄膜炎、貝克氏疾病、特硬性皮膚疾病、純紅細胞發育不全、不全性貧血、肌萎縮側索硬化及腎病徵候群。較好該自動免疫疾病為絲球體腎炎、胰島素相關性糖尿病(I型)、幼年性糖尿病、牛皮癬、移植對宿主疾病或肝炎。

可預防或治療之更佳疾病包含風濕性關節炎、發炎性腸疾病、包含科隆氏疾病及結腸潰瘍、發炎性腹膜炎、肌萎縮側索硬化、敗血性休克、胰炎、外傷性腦損傷、器官移植排斥、骨質疏鬆症、骨關節炎、氣喘、葡萄膜炎、牛皮癬、阿茲海莫氏疾病、心肌梗塞、充血性心臟失調、亨丁頓氏疾病、動脈硬化、特硬性皮膚炎或白血病及相關障礙如脊髓發育不良徵候群或多發性脊髓瘤。

據此本發明一具體例係提供一種對個體治療或預防IL-1或細胞凋亡調節疾病之方法，包括對個體投與本文所述之任何化合物、組合物或其組合及醫藥上可接受性載體之步驟。

本發明另一具體例係提供一種對個體降低IL-18產生之方法，包括對個體投與本文所述之任何化合物、組合物或



五、發明說明 (23)

其組合及醫藥上可接受性載體之步驟。

本發明又另一具體例係提供一種對個體降低IFN- γ 產生之方法，包括對個體投與本文所述之任何化合物、組合物或其組合及醫藥上可接受性載體之步驟。

雖然本發明著重於化合物預防及治療IL-1、細胞凋亡、IL-18及IFN- γ 調節疾病之用途，本發明化合物亦可作為其他半胱胺酸蛋白酶之抑制劑。

本發明亦可作為有效結合至卡波酶或其他半胱胺酸蛋白酶之市售藥劑，包含(但不限於)ICE。至於市售藥劑，本發明化合物及其衍生物可用以阻斷標的肽對ICE及ICE同源物之生化或細胞分析之蛋白水解或可衍生成結合至安定樹脂作為繫鏈基質供親合性層析應用。特徵該市售半胱胺酸蛋白酶之該等及其他用途對熟知本技藝者為已知。

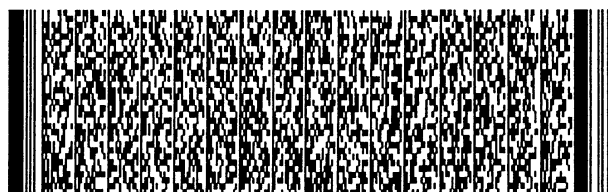
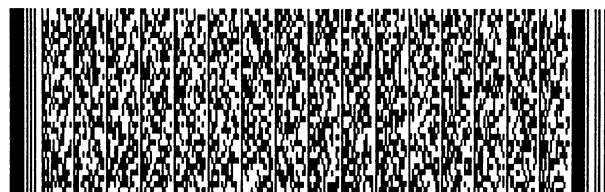
為了更了解本發明，將描述下列實例。該等實例僅為說明目的而不限制本發明範圍。

合成例

1-[2-(4-胺基-3-氯苯甲醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]吡咯啉基-2-甲酸(2-乙氧基-5-氧代基四氫呋喃-3-基)醯胺(I-A)之製備

2-苄氧羰基胺基-3,3-二甲基丁酸(2)

於L-第三-白胺酸(1)(50.0克，38.0毫莫耳)及NaHCO₃(96.0克，114毫莫耳)之冰(500克)及水(500毫升)之溶液中添加氯甲酸苄酯(65.0毫升，74.0毫莫耳)及反應在0℃攪拌3小時接著在室溫攪拌18小時。添加0.1N Na₂CO₃水溶



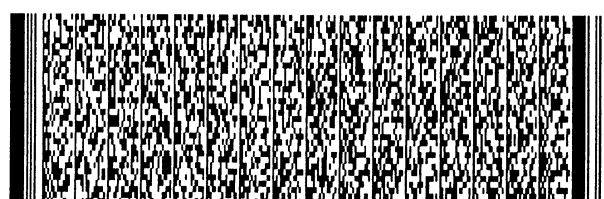
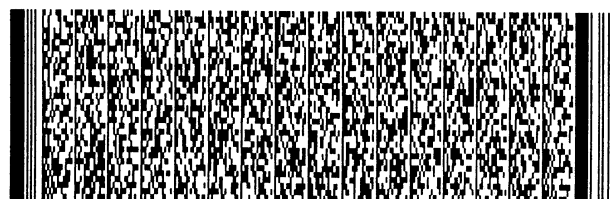
五、發明說明 (24)

液直至油層溶解及溶液以10% EtOAc之己烷(2x500毫升)洗滌。冰水相使用12N HCl酸化至pH 1接著使用EtOAc (3x 350毫升)萃取。合併之有機萃取液以Na₂SO₄脫水、過濾及蒸發獲得無色油之標的化合物(82.4克, 81.5%產率): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 9H), 4.22 (d, 1H), 5.10-5.14 (m, 2H), 5.31 (d, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H)。

1-(2-苄氧羰基氨基-3,3-二甲基丁醯基)吡咯啉-2-甲酸第三丁酯(3)

於2 (6.01克, 2.0毫莫耳)之CH₂Cl₂ (30毫升)及無水DMF (二甲基甲醯胺)(10毫升)之0℃溶液中添加HOBt (3.16克, 2.0毫莫耳)、EDC (1-(3-二甲胺基丙基-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽))(7.19克, 4.0毫莫耳)及L-脯氨酸第三丁酯(4.22克, 2.0毫莫耳)。溶液在0℃攪拌10分鐘接著在室溫攪拌5小時。真空移除溶劑及所得油溶於EtOAc及以水(3x 200毫升)及食鹽水(200毫升)洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水、過濾及蒸發獲得粗產物。在矽膠上快速層析使用己烷/乙酸乙酯(95/5至80/20%)溶離獲得無色油之標題化合物(8.30克, 87.5%產率): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 2H), 5.03-5.19 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 7.26-7.38 (5H)。

1-[2-(4-氨基-3-氯苯甲醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]吡咯



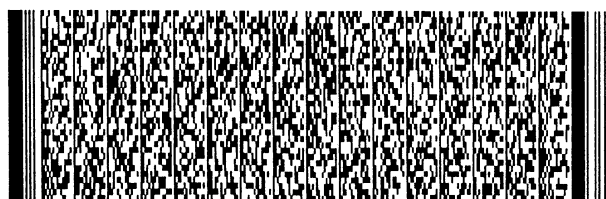
五、發明說明 (25)

啖-2-甲酸第三丁酯(4)

於3 (19.0 克, 45.4 毫莫耳) 之甲醇(200 毫升) 溶液中添加10% 活化Pd/C (2.0 克) 之EtOAc (50 毫升) 溶液及反應在H₂ 中攪拌18 小時。溶液經矽藻土過濾及溶劑蒸發獲得黏稠無色油。游離胺溶於無水CH₂Cl₂/DMF (2:1, 120 毫升), 溶液冷卻至0 °C 及添加4-胺基-3-氯苯甲酸(7.79 克, 45.4 毫莫耳) 及DIPEA (7.90 毫升, 45.4 毫莫耳)。反應攪拌10 分鐘, 接著添加EDC (11.32 克, 59.1 毫莫耳)。反應混合物在0 °C 攪拌30 分鐘接著在室溫攪拌18 小時。溶液以EtOAc (300 毫升) 稀釋, 以0.5N NaHSO₄ (2x250 毫升)、10% NaHCO₃ (2x250 毫升)、飽和NaCl (150 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂脫水, 及蒸發至乾。在矽膠上快速管柱層析使用CH₂Cl₂/MeOH (99/1 至98/2%) 溶離獲得白色固體標題化合物(19.25 克, 97% 產率): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.85-1.99 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.73 (s, 1H)。分析HPLC(氰基管柱): 12.59 分鐘。LC-MS (ES+) m/e=438.5 (M+H)。

1-[2-(4-胺基-3-氯苯甲醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]吡咯啖-2-甲酸(5)之合成

於4 (15.9 克, 36.3 毫莫耳) 之CH₂Cl₂ (30 毫升) 溶液中添加TFA(三氟乙酸)(30 毫升) 及溶液在室溫及氮氣中攪拌3 小



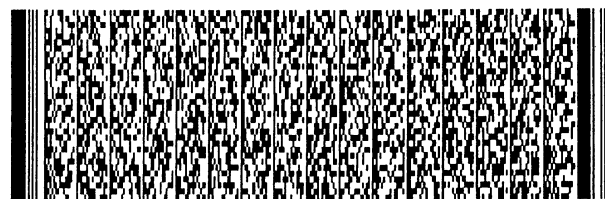
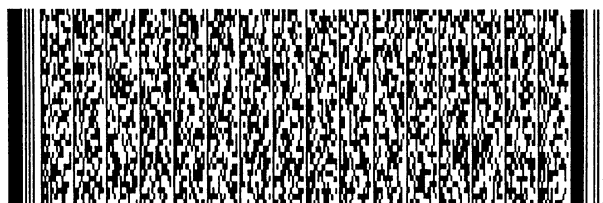
五、發明說明 (26)

時。反應移至燒杯(1升)中及以 CH_2Cl_2 (60毫升)稀釋。於溶液中在 0°C 添加固體 NaHCO_3 (39克, 46毫莫耳)及攪拌15分鐘後, 分配於 EtOAc (300毫升)及水(300毫升)之間。萃取後水層酸化至pH 4-5及以 EtOAc 萃取。有機層脫水(硫酸鎂)及蒸發至乾獲得白色固體之5 (14.0克, 定量產率):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9H), 1.97-2.22 (m, 3H), 2.29-2.41 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.74 (s, 1H)。分析HPLC(氰基管柱): 8.24分鐘。LC-MS (ES+) $m/e=382.4$ (M+H)。

1-[2-(4-氨基-3-氯苯甲醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]吡咯啉基-2-甲酸(2-乙氧基-5-氧代基四氫呋喃-3-基)醯胺 (I-A) 之合成

於6 (5.05克, 22.0毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (50毫升)之 0°C 溶液中添加1,3-二甲基丁酸(DMBA)(3.78克, 24.2毫莫耳)及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.15克, 0.13毫莫耳)。10分鐘後, 添加5 (8.40克, 22.0毫莫耳)之DMF (25毫升)溶液接著添加二異丙基乙胺(DIPEA)(7.66毫升, 44.1毫莫耳)、(2.98克, 22.0毫莫耳)及EDC (5.06克, 26.4毫莫耳)。溶液在 0°C 攪拌10分鐘接著在室溫攪拌18小時。反應以 EtOAc (200毫升)稀釋, 以0.5N NaHSO_4 (2x200毫升)、10% NaHCO_3 (2x200毫升)、飽和 NaCl (1x150毫升)洗滌及以無水硫酸鎂脫水及蒸發至乾。於矽膠上快速管柱層析使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$



五、發明說明 (27)

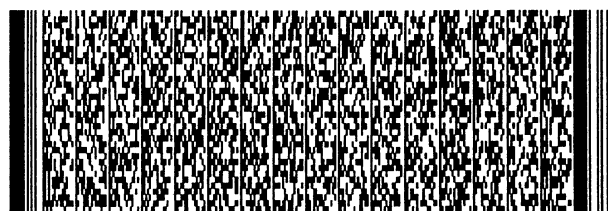
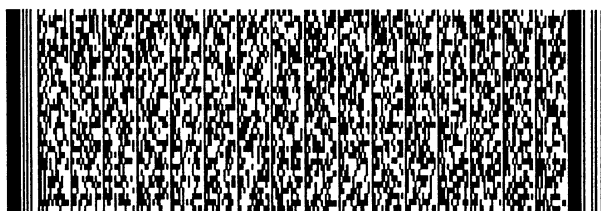
(99/1 至 98/2%) 溶離，獲得白色固體之標題化合物(11.20 克，77% 產率)： $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9H), 1.27 (t, 3H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 4.62-4.76 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.72 (s, 1H)。分析 HPLC(氰基管柱)：13.10 分鐘。LC-MS (ES^+) $m/e=509.4$ (M+H)， $m.p.=96-99^\circ\text{C}$ 。

口服藥效研究

雄性史帕谷-達利老鼠(Harlan, Indianapolis, IN, 300-350 克)經皮下注射酮胺/鹵潘(rompun)混合物而麻醉。於右心動脈插入 PE-50 套管供動脈血液取樣。使老鼠自手術恢復隔夜(16 小時)後，用於研究。以劑量容積 10 毫升/公斤以 50 毫克/公斤之 100% 聚乙二醇(PG)口服投與測試化合物。在劑量投與後 0.25、0.50、1.0、1.5、2、3、4、6 及 8 小時採取血液(約 0.30 毫升)，離心分離血漿及在 -80°C 儲存靜待分析。使用梯度 HPLC/MS/MS 類似於下列班進行血漿樣品定量：

於老鼠血漿樣品製劑中定量 ICE 抑制劑之 HPLC/MS/MS 方法

1. 100 微升血漿取入 Ependorf 離心管中。
2. 於血漿中添加等量乙腈使血漿蛋白質沉澱。
3. 使樣品成漩渦 2 分鐘及在 14,000 rpm 離心 3 分鐘。



五、發明說明 (28)

4. 100 微升上澄液負載至12毫米HPLC液體取樣管中。

5. 於100微升份數中添加20微升外在標準以追蹤儀器反應變化。

6. 經由質譜儀注射10微升樣品供分析。

HPLC 儀器參數

HPLC: Hewlett Packard HP1100 雙溶劑輸送系統。

HPLC Gradient Conditions

A = H₂O 0.2% 甲酸

B = 乙腈0.2% 甲酸

移動相

時間(分鐘)	%A	%B
0	100	0
2	100	0
5	0	100
11	0	100
11.5	100	0
15	100	0

HPLC 分析管柱: Keystone Phenyl-1 Hypersil 2.0x100mm
，5微米120埃孔徑，P/N# 105-36-2

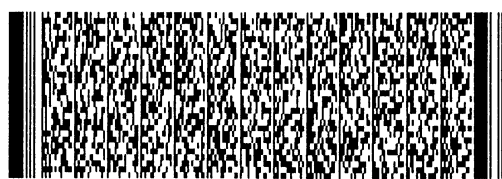
注入體積: 10微升

流速: 0.20毫升/分鐘

質譜儀儀器參數

儀器: Micromass Quattro Ultima, Tandem質譜儀

離子化技術: 直交噴霧(ESI)

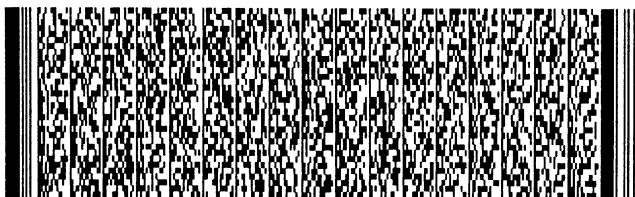


五、發明說明 (29)

極性：正
停留時間：300 微秒
脈衝時間：5 微秒
掃描時間：0.9 秒
掃描模式：MRM(多反應追蹤)
離子/轉移：對化合物 I-A m/z 509.1-243.1
對化合物 II m/z 481.1-215.1

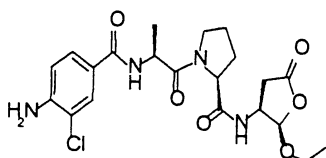
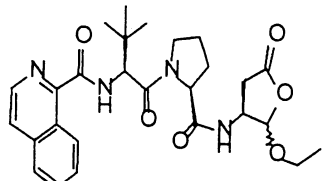
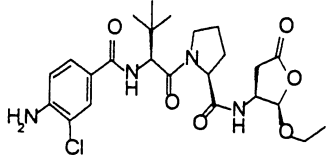
藥效學參數

使用非區隔方法進行該等血漿濃度之藥效學分析。自時間零至最後測量之時間點使用線性梯形規則評估曲線下之區域($AUC_{(0-t)}$)。藉對數線性回歸法自血漿濃度-時間曲線之最終相評估消除速率(k_e)。曲線尾端下方區域評估為最後測得之濃度對 k_e 之比值。自時間零至無限線($AUC(0-\infty)$)之曲線下方面積藉加上尾端對 $AUC(0-t)$ 之面積而獲得。評估消除之半生期為 $0.693/k_e$ 。記錄血漿高峰濃度(C_{max})所觀察之值。



五、發明說明 (30)

表1. 口服藥效學數據

實例	C _{max} (μg/mL)	AUC (μgXh/mL)	t _{1/2} (hrs)
 化合物 A	1.8	2.18	2.9
 化合物 B	0.51	1.35	0.25
 化合物 I	4.27	11.7	2.5

上表1比較化合物I與結構相當接近之化合物A及B之藥效值。由該數據可知C_{max}及AUC，化合物I遠高於其他兩個化合物。

雖然本發明已描述數種具體例，但顯然該基本架構可經修飾成提供利用本發明產物及方法之其他具體例。



圖式簡單說明

公告本

96年 5月 修正

修正

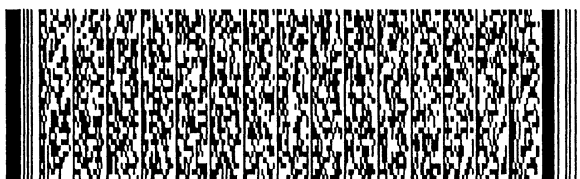
I285642

申請日期: 96.1.12	案號: 90111976
類別: CON D405/2, 207/08, A61K31/341, 31/40	

(以上各欄由本局填註)

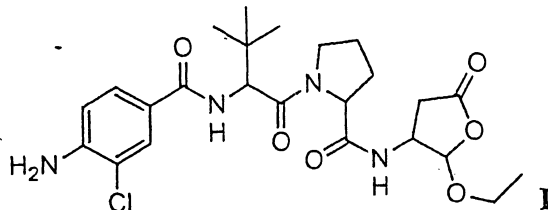
發明專利說明書

一、發明名稱	中文	ICE抑制劑之前藥
	英文	PRODRUG OF AN ICE INHIBITOR
二、發明人	姓名 (中文)	1. 馬利翁 伍茲 汪那梅克 2. 羅伯 大維斯
	姓名 (英文)	1. MARION WOODS WANNAMAKER 2. ROBERT DAVIES
	國籍	1. 美國 2. 英國
	住、居所	1. 美國麻薩諸塞州史多市哈佛路375號 2. 美國麻薩諸塞州艾林頓市東方大道65號
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商維泰克斯製藥公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號
	代表人姓名 (中文)	1. 喬許伍. 斯. 伯格
	代表人姓名 (英文)	1. JOSHUA S. BOGER



四、中文發明摘要 (發明之名稱：ICE抑制劑之前藥)

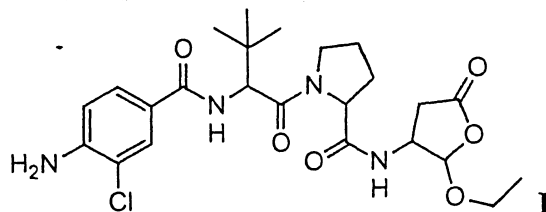
本發明有關一種具有良好生體利用性之ICE抑制劑前藥(I)：



化合物I可用於治療IL-1調節疾病如風濕性關節炎、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、結腸潰瘍、發炎性腹膜炎、敗血性休克、胰臟炎、外傷腦損傷、器官移植排斥、骨關節炎、氣喘、牛皮癬、阿茲海莫氏疾病、心肌梗塞、充血性心臟失調、亨丁頓氏疾病、動脈硬化、特應性皮膚炎、白血病及相關障礙、骨髓發育不良徵候群、葡萄膜炎或多發性

英文發明摘要 (發明之名稱：PRODRUG OF AN ICE INHIBITOR)

This invention describes an ICE inhibitor prodrug (I) having good bioavailability.



Compound I is useful for treating IL-1 mediated diseases such as rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory peritonitis,



四、中文發明摘要 (發明之名稱：ICE抑制劑之前藥)

骨 髓 瘤 。

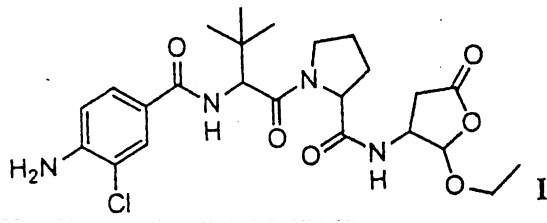
英文發明摘要 (發明之名稱：PRODRUG OF AN ICE INHIBITOR)

septic shock, pancreatitis, traumatic brain injury, organ transplant rejection, osteoarthritis, asthma, psoriasis, Alzheimer's disease, myocardial infarction, congestive heart failure, Huntington's disease, atherosclerosis, atopic dermatitis, leukemias and related disorders, myelodysplastic syndrome, uveitis or multiple myeloma.



六、申請專利範圍

1. 一種式I之化合物：



或其醫藥上可接受性鹽。

2. 一種作為介白素-1 β 轉化酵素(ICE)抑制劑之醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥上可接受性載體、佐劑或載劑。

3. 一種對病患治療選自以下疾病之醫藥組合物，該疾病為IL-1-調節疾病、細胞凋亡調節疾病、發炎疾病、自動免疫疾病、破損骨障礙、增殖性障礙、感染疾病、退化性疾病、壞死疾病、過度飲酒攝取疾病、病毒調節疾病、葡萄膜炎、發炎性腹膜炎、骨關節炎、胰炎、氣喘、成人呼吸窘迫徵候群、絲球體腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武氏疾病、自動免疫胃炎、胰島素相關性糖尿病(I型)、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症肌無力、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、牛皮癬、特硬性皮膚炎、移植對宿主疾病、骨質疏鬆症、白血病及相關障礙、脊髓發育不良徵候群、多發性骨髓瘤相關骨障礙、急性脊髓性白血病、慢性脊髓性白血病、遷移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血、敗血性休克、志賀桿菌痢疾、阿茲海莫氏疾病、帕金森氏疾



六、申請專利範圍

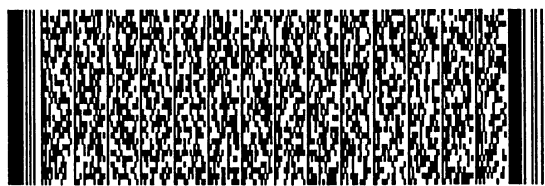
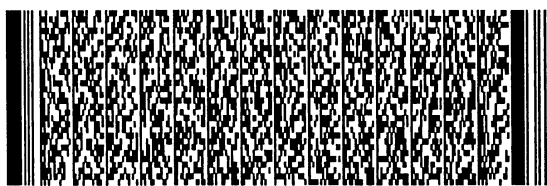
病、腦絕血、心肌絕血、心肌梗塞、充血性心臟失調、亨丁頓氏疾病、動脈硬化、索肌萎縮、多發性硬化、AIDS-相關腦炎、HIV-相關性腦炎、老化、禿髮、因休克引起之神經損傷、結腸潰瘍、外傷腦損傷、器官移植排斥、B型肝炎、C型肝炎、G型肝炎、黃熱病、登革熱或日本腦炎，其包括如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥上可接受性載體、佐劑或載劑。

4. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該疾病為風濕性關節炎、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、結腸潰瘍、發炎性腹膜炎、肌萎縮側索硬化、敗血性休克、胰炎、外傷性腦損傷、器官移植排斥、骨質疏鬆症、骨關節炎、氣喘、葡萄膜炎、牛皮癬、阿茲海默氏疾病、心肌梗塞、充血性心臟失調、亨丁頓氏疾病、動脈硬化、特硬性皮膚炎、白血病及相關障礙、脊髓發育不良徵候群、葡萄膜炎或多發性脊髓瘤。

5. 一種抑制病患之ICE-調節功能之醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥上可接受性載體、佐劑或載劑。

6. 一種降低病患之IL-18或IFN- γ 產生之醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥上可接受性載體、佐劑或載劑。

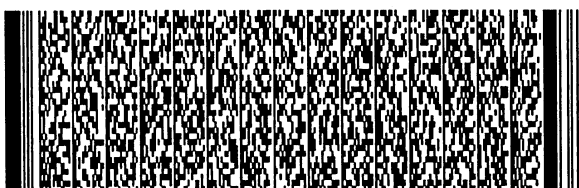
7. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用以治療選自下列疾病之藥品之用途：IL-1-調節疾病、細胞凋亡調節疾病、發炎疾病、自動免疫疾病、破損骨障礙、增殖



六、申請專利範圍

性障礙、感染疾病、退化性疾病、壞死疾病、過度飲酒攝取疾病、病毒調節疾病、葡萄膜炎、發炎症腹膜炎、骨關節炎、胰炎、氣喘、成人呼吸窘迫徵候群、絲球體腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武氏疾病、自動免疫胃炎、胰島素相關性糖尿病(I型)、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症肌無力、發炎症腸疾病、科隆氏疾病、牛皮癬、特硬性皮膚炎、移植對宿主疾病、骨質疏鬆症、白血病及相關障礙、脊髓發育不良徵候群、多發性骨髓瘤相關骨障礙、急性脊髓性白血病、慢性脊髓性白血病、遷移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血、敗血性休克、志賀桿菌痢疾、阿茲海默氏疾病、帕金森氏疾病、腦絕血、心肌絕血、心肌梗塞、充血性心臟失調、亨丁頓氏疾病、動脈硬化、索肌萎縮、多發性硬化、AIDS-相關腦炎、HIV-相關性腦炎、老化、禿髮、因休克引起之神經損傷、結腸潰瘍、外傷腦損傷、器官移植排斥、B型肝炎、C型肝炎、G型肝炎、黃熱病、登革熱或日本腦炎。

8. 如申請專利範圍第7項之用途，其中該疾病為風濕性關節炎、發炎症腸疾病、科隆氏疾病、結腸潰瘍、發炎症腹膜炎、肌萎縮側索硬化、敗血性休克、胰炎、外傷性腦損傷、器官移植排斥、骨質疏鬆症、骨關節炎、氣喘、葡萄膜炎、牛皮癬、阿茲海默氏疾病、心肌梗塞、充血性心臟失調、亨丁頓氏疾病、動脈硬化、特硬性皮膚炎、白血



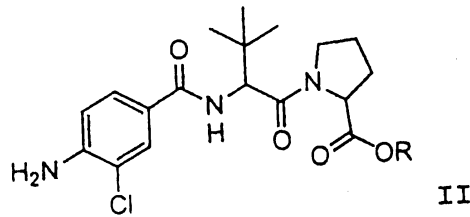
六、申請專利範圍

病及相關障礙、脊髓發育不良徵候群、葡萄膜炎或多發性脊髓瘤。

9. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用以抑制病患中ICE-調節功能之藥品之用途。

10. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用以降低病患中IL-18或IFN- γ 產生之藥品之用途。

11. 一種式II所示化合物：



其中R係選自氫或第三丁基。

