HU 0 0 0 2 2 6 9 7 9 B 1

(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 979** (13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 03376**
(22) A bejelentés napja: **1995. 06. 08.**

(40) A közzététel napja: **1997. 08. 28.**
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2010. 04. 28.**

(51) Int. Cl.: ***C07D 487/04*** *(2006.01)*
A61K 31/495 *(2006.01)*
A61K 31/55 *(2006.01)*
A61K 31/675 *(2006.01)*
C07D 513/04 *(2006.01)*
A61P 37/00 *(2006.01)*
C07F 9/645 *(2006.01)*
C07F 9/576 *(2006.01)*
C07F 9/6509 *(2006.01)*
A61P 29/00 *(2006.01)*

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/US 95/07314
(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9533751**

(30) Elsőbbségi adatok:
08/255 276 1994. 06. 08. US

(72) Feltalálók:
Chaturvedula, Prasad V., Exton, Pennsylvania (US);
Dolle, Roland E., King of Prussia, Pennsylvania (US);
Schmidt, Stanley J., Chester Springs, Pennsylvania (US);
Morgan Ross, Tina, Audubon, Pennsylvania (US)

(73) Jogosult:
Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Cambridge, Massachusetts (US)

(74) Képviselő:
dr. Fehérvári Flóra, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Interleukin–1-béta-konvertálóenzim gátló hatású biciklusos laktámszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgya (A) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, a képletben

Y jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

n értéke 0 vagy 1;

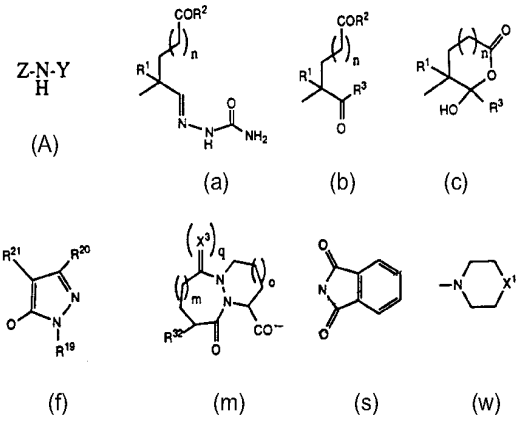
R^1 jelentése hidrogén- vagy deutériumatom;

R^2 jelentése $-OR^4$ általános képletű csoport vagy –NHOH– csoport;

R^4, R^5, R^8, R^9, R^{21}, R^{28}, R^{37}, R^{47} és R^{48} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2R^{10}$ általános képletű csoport, ahol

R^{10} jelentése alkilcsoport, hidrogénatom, halogénatom vagy $-O(CO)_{0-1}$-fenil-csoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal vagy (f) általános képletű csoporttal helyettesített;



A leírás terjedelme 30 oldal (ezen belül 17 lap ábra)

HU 226 979 B1

R^{19} jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, vagy adott esetben halogénatommal, helyettesített fenil- vagy piridilcsoport;

R^{20} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy trifluor-metil-csoport;

Z jelentése (m) általános képletű csoport; ahol

X^3 jelentése oxigén- vagy kénatom;

q értéke 0 vagy 1;

m értéke 0, 1, 2 vagy 3;

o értéke 0, 1 vagy 2;

R^{32} jelentése (s) vagy $-NR^{37}R^{38}$ általános képletű csoport;

R^{38} jelentései egymástól függetlenül $R^{41}CO-$ vagy $R^{50}OCO-$ általános képletű csoport; ahol

R^{41} jelentése fenil-, benzimidazolil-, benztriazolil- vagy piridilcsoport, ahol az R^{41} jelentésében szereplő csoportok adott esetben halogénatommal $-R^{43}-NR^{47}R^{48}$, $-R^{43}S(CR^8R^9)_{1-6}COONR^{47}$, $-R^{43}-CO_2R^5$, $-R^{43}-R^{45}$ általános képletű csoporttal vagy R^{43} imidazolilcsoporttal helyettesítettek, ahol az imidazolilcsoport adott esetben alkil- vagy $R^{43}-O(CR^8R^9)_{1-6}COOR^{47}$ általános képletű csoporttal helyettesített;

R^{43} jelentése $-(CR^8R^9)_{0-6}$ általános képletű csoport,

R^{45} jelentése (w) általános képletű csoport; ahol

X^1 jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-NR^{28}$-csoport;

R^{50} jelentése alkil-, alkil-fenil- vagy $-R^{43}$-cikloalkil-csoport.

Az (A) általános képletű vegyületek elsősorban interleukin–1b proteázgátló hatásúak, és így főleg emlősök tüdejében, központi idegrendszerében és kötőszövetében jelentkező gyulladásos és immunalapú megbetegedések kezelésére alkalmasak.

A találmány interleukin–1-β-konvertálóenzimet *in vitro* és *in vivo* gátló új biciklusos származékokra, ezeket tartalmazó készítményekre és alkalmazásukra vonatkozik. Közelebbről a találmány szerinti interleukin–1-β-konvertálóenzimet gátló hatású vegyületek új (A) általános képletű biciklusos aldehid- és α-helyettesített metil-ketonszármazékok, melyek különösen jól alkalmazhatók a tüdő, a központi idegrendszer és a kötőszövetek gyulladásos és immuneredetű betegségeinek kezelésére.

Az interleukin–1β (IL–1β)-proteáz (másképpen interleukin–1β-konvertálóenzim vagy ICE) a biológiailag inaktív 31 kD IL–1β prekurzor biológiailag aktív 17 kD formává alakításáért felelős enzim [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 és Black, R. A.; Kronheim, S. R.; Sleath, P. R.; FEBS Let.; (1989), *247,* 386–391]. Az IL–1β amellett, hogy a szervezetet érő sérülésekre és fertőzésekre leggyorsabban reagáló anyagok egyike, feltételezik, hogy a betegségek széles skáláját közvetíti, beleértve a reumatoid artritiszt, oszteoartritiszt, gyulladásos bélbetegségeket, vérmérgezést, akut és krónikus csontvelő-leukémiát és az oszteoporózist [Dinarello. C. A.; Wolff, S. M.; New Engl. J. Med.; (1993), *328,* 106]. Természetes IL–1β-receptor-antagonistákat alkalmaztak az IL–1β közvetítő szerepének bizonyítására humán betegeknél és állatkísérletekben [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; Pacifici, R. és munkatársai Proc. Natl. Acad. Sci. (1989), *86,* 2398–2402 és Yamamoto, I. és munkatársai Cancer Rsh (1989), *49,* 4242–4246]. Az IL–1β gyulladásoknál és immunmodulációban betöltött speciális szerepét látszik igazolni az az utóbbi időben tett megfigyelés, hogy a tehénhimlő vírusa ICE-inhibitort alkalmaz a gazdaszervezet gyulladásos válaszának elnyomására [Ray, C. A. és munkatársai, Cell, (1992), *69,* 597–604].

A fenti megfigyelések jelentőségét korán felismerték, és kísérletek történtek az ICE-inhibitorok alkalmazására bizonyos IL–1β által közvetített betegségek *in vivo* befolyásolására. Kutatták az IL–1β-képződés kis molekulájú inhibitorait és ezek terápiás alkalmazását. [Lásd például Miller, D. K. és munkatársai „The IL–1β Converting Enzyme as a Therapeutic Target" Immunosuppressive and Antiinflamatory Drogs; Annals of the New York Academy of Sciences; *696,* 133–148, (1993)]. Az ICE-kutatás mai állása szerint az inhibitorok jól alkalmazhatók a fenti célokra, ahogy ez a következő összefoglalóból is kitűnik:

1) A WO 9309135 számú nemzetközi közzétételi iratban foglaltak szerint (publikálva 1993. 05. 11.) a peptidalapú aszparaginsav aril-acil-oxi- és aril-oxi-metil-ketonszármazékai *in vitro* körülmények között potenciális ICE-inhibitorok. Az említett vegyületek ép sejtekben is *(in vitro)* specifikus ICE-inhibitorként viselkednek, azaz ép sejtekben is képesek gátolni az IL–1β-képződést. Ezek az ICE-inhibitorok láz és gyulladás/duzzadás csökkentő hatásúnak bizonyultak patkányokon végzett vizsgálatokban.

2) A Lyme-kórban szenvedő betegek egy részénél Lyme-artritisz alakul ki, mivel a Lyme-kór kialakulásáért felelős anyag, a B. burgdorferi, mononukleáris sejtjei indukálják az IL–1 szintézisét. Miller és munkatársai kimutatták, hogy a Lyme-artritiszből gyorsan felépült betegek ízületi folyadékában az IL–1β/IL–1ra aránya eltolódott az IL–1 javára [Miller, L. C.; Lynch, E. A.; Isa, S.; Logan, J. W.; Dinarello, C. A. és Streere, A. C. „Balance of synovial fluid IL–1β and IL–1 Receptor Antagonist and Recovery from Lyme arthritis", Lancet (1993), *341,* 146–148]. Ha az arány az IL–1β javára tolódott el,

lényegesen hosszabb időt vett igénybe a felépülés. Végeredményként megállapították, hogy az IL–1-ra a vizsgált betegeknél blokkolta az IL–1β hatását.

3) Az IL–1-receptor-antagonista Antril (Synergen), jelentős gyulladásgátló hatását figyelték meg aktív reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél. A sokcentrumos II. fázisú dózishatás tanulmány során 175 betegnek szubkután 20, 70 és 200 mg Antrilt adtak. Az antagonisták napi adagolásban bizonyultak a leghatékonyabbnak. Minden nap kezelt betegek ízületeinek duzzadása három hét után csökkent, és a betegség tünetei enyhültek. A II. fázisú klinikai vizsgálatok második részét 1994-re tervezték (Scrip, NO 1873, 1993).

4) Humán ulceratív kolitiszes betegek megtámadott szöveteiben IL–1 volt jelen. Állatkísérletekben az IL–1β-koncentráció arányban állt a betegség súlyosságával. A kísérletek során IL–1-ra adagolásával a vastagbélben a szövetelhalás és a gyulladt sejtek száma csökkent. Lásd Cominelli, F.; Nast, C. C.; Clark, B. D.; Schindler, R.; Llerena, R.; Eysselein, V. E.; Thompson, R. C. és Dinarello, C. A. „Interleukin–1 Gene Expression, Synthesis, and Effect of Specific IL–1 Receptor Blockade in Rabbit Immune Complex Colitis" J. Clin. Investigations (1990), *86,* 972–980.

5) Az IL–1-receptor-antagonista hatású Antril (Synergen) jelentős gyulladásgátló hatást mutatott aktív reumatoid artritiszes betegeknél. A többcentrumos II. fázisú adagolási vizsgálatok során 175 betegnek szubkután 20, 70 és 200 mg Antrilt adtak egy héten hétszer, háromszor vagy egyszer. Az antagonisták napi adagolásban bizonyultak a leghatásosabbnak. A mindennap kezelt betegek ízületeinek duzzadása három hét után csökkent, és a betegség tünetei enyhültek (Scrip, NO 1873, 1993).

6) Az IL–1-ra visszaszorította artritiszes (PG-APS) patkányok ízületeinek duzzadását. Lásd Schwab, J. H.; Anderle, S. K.; Brown, R. R.; Dalldorf, F. G. és Thompson, R. C. „Pro- and Anti-Inflammatory Roles of Interleukin–1 Recurrence of Bacterial Cell Wall-Induced Arthritis in Rats" Infect. Immun. (1991) *59,* 4436–4442.

7) Az IL–1-ra hatásosnak mutatkozott humán reumatoid artritiszes vizsgálatokban. Lásd Lebsack, M. E.; Paul, C. C.; Bloedow, C. C.; Burch, F. X.; Sack, M. A.; Chase, W. és Catalano, M. A. „Subcutaneous IL–1 Receptor Antagonist in Patients with Rheumatoid Arthritis", Arth. Rheum. (1991), *34,* 545.

8) Az oldható IL–1-receptor jelentősen csökkenti az előrehaladott bőrallergiás reakciót. Ezt 15 allergiás esetben propektív, véletlenszerű duplán vak és placebóval ellenőrzött vizsgálaton mutatták be. Lásd Mullarkey, M. F. és munkatársai „Human Cutaneous Allergic Late-Phase Response is Inhibited by Soluble IL–1 Receptor", J. of Immunology, (1994), *152,* 2033–2041.

9) Az IL–1 autokrin növekedési faktor hatást mutat krónikus mielogén leukémiás sejtosztódásánál. Mind az IL–1-ra, mind az IL–1R gátolja a leukémiás betegekből származó sejtkolóniák növekedését. Lásd Estrov, Z.; Kurzrock, R.; Wetzler, M.; Kantarjian, H.; Blake, M.; Harris, D.; Gutterman, J. U. és Talpaz, M. „Supression of Chronic Myelogenous Leukemia Colony Growth by Interleukin–1 (IL–1) Receptor Antagonist and Soluble IL–1 Receptors: a Novel Application for Inhibitors of IL–1 Activity". Blood (1991) *78,* 1476–1484.

10) Lásd a fenti 6) pontot akut mielogén leukémia esetén, nem krónikus esetben.

Lásd Estrov, Z.; Kurzrock, R.; Estey, E.; Wetzler, M.; Ferrajoli, A.; Harris, D.; Blake, M.; Guttermann, J. U. és Talpaz, M. „Inhibition of Acute Myelogenous Leukemia Blast Proliferation by Interleukin–1 (IL–1) Receptor Antagonist and Soluble IL–1 Receptors" (1992), Blood, *79,* 1938–1945.

Az IL–1-receptor-antagonista Antril (Synergen) aktív reumatoid artritiszes betegeknél jelentős gyulladásgátló hatást mutat. A többcentrumos Fázis II. adagolási vizsgálatok során 175 betegnek szubkután 20, 70 és 200 mg Antrilt adtak. Az antagonisták napi adagolásban bizonyultak a leghatékonyabbnak. Minden nap kezelt betegek ízületeinek duzzadása három hét után csökkent, és a betegség tünetei enyhültek. A II. fázisú klinikai vizsgálatok második részét 1994-re tervezték (Scrip, NO 1873, 1993).

Az IL–1β által közvetített gyulladásos betegségek kezelésének hatásos terápiája még kidolgozásra vár, és szükség van ilyen betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmas terápiás szerekre.

Találmányunkban olyan nem peptid alapú ICE-inhibitorokat ismeretünk, melyekben kondenzált laktámpeptid-utánzatok szolgálnak ICE-elemek felismerésére. Az irodalomban leírt ICE-inhibitorok egyik legjelentősebb csoportja az (i) általános képletű Z-Val-Ala-Asp-CH2-X tripeptidek [az (i) képletben X=2,6-diklórbenzoil-oxi-csoport; Dolle, R. E. és munkatársai J. Med. Chem. (1994), *37,* 563], a tripeptidek származékait Thornberry ismertette [Thornberry, N. A. és munkatársai, Biochemistry (1994), *33,* 3934]. A peptidalapú inhibitorok egyik jól ismert hátránya, hogy a szervezetbe kerülve gyorsan lebomlanak, és ezért orálisan adagolva biológiai hozzáférhetőségük gyenge. Ezzel szemben a peptidutánzatú inhibitorok egyik jelentős előnye peptid megfelelőikkel szemben, hogy az ilyen peptidutánzatok *in vivo* lebomlása és kiürülése sokkal lassabb, ezért ezeknek a vegyületeknek orális hozzáférhetősége nagyobb, mind állatok, mind emberek esetében [Humphrey, M. J. és Ringrose, P. S. „Peptides and Related Drugs: A Review of Their Absorption, Metabolism, and Excretion", Drug Metabolism Reviews, (1986), 17, 283–310; Plattner, J. J. és Norbeck, D. W. „Obstacles to Drug Development from Peptide Leads", Drug Discovery Technologies, (1990), *5,* 92–126, C. R. Clark és W. H. Moos; Horwood: Chichester, U. K.].

Ezért folyik a kutatás olyan peptidutánzatok után, melyek farmakológiailag aktív anyagok peptidrészének helyettesítésére alkalmasak. A (ii) általános képletű [7,6]-kondenzált biciklusos laktámszármazékok az (i) általános képletű P3–P2 (Val-Ala) peptidrész peptidutánzatai, a [7,6]-kondenzált biciklusos rendszerben a P3–P2 amidkötés Ψ, Φ szögeinek konformációja rögzített. Találmányunk tárgya az ICE kedvező „bioaktív" konformációjának vizsgálata.

A (iii) általános képletű biciklusos laktámrendszerek [(iii)–(xii) képletek] szerkezete kötött, a Ψ, Φ szögek rögzítettek. A rendszerek szerkezeti rögzítettségét röntgenkrisztallográfiás módszerrel igazolták [Attwodd, M. R. és munkatársai J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, (1986), 1011–1019]. A Ψ szögre 163,9° értéket kaptak. A kondenzált gyűrűrendszer rögzített szerkezete miatt más [7,6]-biciklusos laktámszármazékok vagy (iii) általános képletű analógok Ψ, Φ szöge is megközelítőleg azonos az (iii) általános képletben meghatározottal, és az ICE megkötéséhez szükséges bioaktív konformációval, ahogy ez a (ii) általános képletnél látható. Ebből kifolyólag nézetünk szerint bármely [7,6] vagy [8,6], [7,5] és [8,5] biciklusos laktámgyűrűs rendszer vagy hasonló származék, illetve analóg tulajdonsága alapján alkalmas az (iii) általános képletű vegyületek helyettesítésére, így ICE-inhibitor-tulajdonságuknál fogva ezek a peptidutánzatok hatásosak az adott enzim ellen. A (iv)–(xii) képletű gyűrűs laktámszármazékok a (iii) általános képletű vegyületek származékai és analógjai, szintézisük a technika állásából ismert.

A (iii)–(xii) képletrajzokon látható, hogy az –NH– és –CO– funkciós csoporthoz kapcsolódó szénatomok térállása „S”, ami maximális hatású az ICÉ-vel szemben. Azaz mind az –NH–, mind a –CO– funkciós csoport felfelé van, és a biciklusos laktámgyűrű-rendszer azonos oldalán helyezkedik el.

Az (i) általános képletű peptidalapú ICE-inhibitor-származékokat Dolle, R. E. és munkatársai ismertették [J. Med. Chem. (1994) *37,* 563].

A (ii) általános képletű [7,6]-biciklusos laktámalapú ICE-inhibitor-származékok a jelen találmány szerinti vegyületek.

A (iii) általános képletű csoport peptidutánzatú [7,6]-biciklusos laktámcsoport, a (iv)–(xii) képletű csoportok ezzel rokon szerkezetűek.

A találmányunk tárgya az (A) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, a képletben

Y jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

n értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése hidrogén- vagy deutériumatom;

R^2 jelentése $–OR^4$ általános képletű csoport vagy –NHOH-csoport;

R^4, R^5, R^8, R^9, R^{21}, R^{28}, R^{37}, R^{47} és R^{48} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $–CH_2R^{10}$ általános képletű csoport, ahol

R^{10} jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, halogénatom vagy $–O(CO)_{0–1}$-fenil-csoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal vagy (f) általános képletű csoporttal helyettesített;

R^{19} jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenil- vagy piridilcsoport;

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport;

Z jelentése (m) általános képletű csoport; ahol

X^3 jelentése oxigén- vagy kénatom;

q értéke 0 vagy 1;

m értéke 0, 1, 2 vagy 3;

o értéke 0, 1 vagy 2;

R^{32} jelentése $–NR^{37}R^{38}$ általános képletű csoport;

R^{38} jelentései egymástól függetlenül $R^{41}CO–$ vagy $R^{50}OCO–$ általános képletű csoport; ahol

R^{41} jelentése fenil-, benzimidazolil-, benztriazolil- vagy piridilcsoport, ahol az R^{41} jelentésében szereplő csoportok adott esetben halogénatommal $–R^{43}–NR^{47}R^{48}$, $–R^{43}S(CR^8R^9)_{1–6}COONR^{47}$, $–R^{43}–CO_2R^5$, $–R^{43}–R^{45}$, általános képletű csoporttal vagy R^{43}-imidazolil-csoporttal helyettesítettek, ahol az imidazolilcsoport adott esetben 1–7 szénatomos alkil- vagy $R^{43}–O(CR^8R^9)_{1–6}COOR^{47}$ általános képletű csoporttal helyettesített;

R^{43} jelentése $–(CR^8R^9)_{0–6}$ általános képletű csoport,

R^{45} jelentése (w) általános képletű csoport; ahol

X^1 jelentése oxigénatom, kénatom vagy $–NR^{28}$-csoport;

R^{50} jelentése 1–7 szénatomos alkil-, (1–7 szénatomos alkil)-fenil- vagy $–R^{43}$-(3–8 szénatomos cikloalkil)-csoport.

A „gyógyászatilag elfogadható só” kifejezés egyaránt jelenthet sav- és bázisaddíciós sót.

A „savaddíciós só kifejezés” a szabad bázishoz hasonló biológiai hatású és tulajdonságú sót jelent, mely alkalmazásának nincs biológiailag és más akadálya. Képezhető szervetlen savakkal, mint például sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav és hasonlók, vagy szerves savakkal, mint például ecetsav, propionsav, glikolsav, piroszőlősav, oxálsav, maleinsav, malonsav, borostyánkősav, fumársav, borkősav, citromsav, benzoesav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, szalicilsav és hasonlók.

A „bázisaddíciós só” kifejezés lehet szervetlen bázissal alkotott só, például nátrium-, kálium-, lítium-, ammónium-, kalcium-, magnézium-, vas-, cink-, réz-, mangán- vagy alumíniumsó és hasonlók. Különösen előnyösek az ammónium, kálium-, nátrium-, kalcium- és magnéziumsók. A sók lehetnek farmakológiailag elfogadható szerves bázisokkal alkotott sók, például primer, szekunder és tercier aminok, helyettesített aminok, beleértve a természetes helyettesített aminokat, ciklusos aminokat és bázisos ioncserélő gyantákat, például izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietil-amino-etanol, trimetamin, diciklohexil-amin, lizin, arginin, hisztidin, koffein, novokain, hidrabamin, kolin, betain, etilén-diamin, glukóz-amin, metil-glukamin, teobromin, purinok, piperazin, piperidin, N-etil-piperidin, poliamingyanták és hasonlók. Különösen előnyös nem toxikus szerves bázisok az izopropil-amin, dietil-amin, etanolamin, trimetamin, diciklohexil-amin, kolin és koffein.

A leírásban alkalmazott kifejezéseken a következőket értjük, ha másképp nem jelöltük ezeket:

az „alkil” kifejezésen előnyösen legfeljebb 7 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített alifás szén-

hidrogént értünk, ilyenek például a metil-, etil-, propil-csoportok továbbá a propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil, nonil-, decil-, undecil- és dodecilcsoportok szerkezeti izomerjei.

A „cikloalkil" kifejezésen legalább 3, legfeljebb 8 szénatomos telített ciklusos alifás szénhidrogéneket, előnyösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklohexil-, cikloheptil- és ciklooktilcsoportot értünk.

A „fenil-alkil" kifejezésen fenilcsoporttal helyettesített alkilcsoportot értünk, ilyen például a benzilcsoport.

Az „alkoxi" kifejezésen alkilcsoporttal helyettesített oxigénatomot értünk, ilyen például a metoxi-, az etoxi-, a fenoxi- vagy a benzil-oxi-csoport.

A „halogénatom" jód-, bróm-, klór- vagy fluoratom lehet.

A „$(CR^8R^9)_{0-6}$" jelölés legfeljebb 6 szénatomos alkiláncot jelent, mely egymástól függetlenül R^8 és R^9 csoportokkal helyettesített. Ilyen csoportokra példa az etil-, propil-, butil-, 2-metil-etil-(MeHC–CH_2–) és 2,2-dimetil-etil-(MeHC–CH_2–)-csoport, azonban találmányunk nem korlátozódik ezekre.

A „fenil-oxi" kifejezés fenilcsoporttal helyettesített oxigénatomot jelent, ilyen például a fenoxicsoport.

Az „alkenil" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, egy vagy több kettős kötést tartalmazó telítetlen szénhidrogént jelent, ezek előnyösen 7-nél kisebb szénatomszámú csoportok, például etenil-, propenil-, hexadienilcsoportot és ezek szerkezeti izomerjei.

Az „alkinil" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, egy vagy több hármas kötést tartalmazó telítetlen szénhidrogént jelent, ezek előnyösen 7-nél kisebb szénatomszámú csoportok, például etinil-, propinil-, 4-metil-pentinil-csoport és ezek szerkezeti izomerjei.

Találmányunk emlősökben IL–1β-proteáz által közvetített betegségek és rendellenességek kezelésére alkalmas (A) képletű IL–1β-proteáz-inhibitor hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményekre és alkalmazásukra is kiterjed. Ilyen betegségek és rendellenességek a fertőző megbetegedések, például agyhártyagyulladás és petevezeték-gyulladás; vérmérgezéses sokk, légzőszervi betegségek, gyulladások, például ízületi gyulladás, epeútgyulladás, vastagbélgyulladás, agyvelőgyulladás, endocerolitisz, májgyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás és reperfúziós sérülés, az immunrendszeri betegségek, például a hiperérzékenység; autoimmun betegségek, például a sclerosis multiplex; csontbetegségek; és bizonyos tumorok és leukémiás megbetegedések.

A találmány szerinti vegyületek különösen jól alkalmazhatóak az IL–1β működésének szabályozására reumatoid artritisz kezelésében. Ismert, hogy az ilyen betegségben szenvedők ízületi folyadékában megemelkedik az IL–1β-koncentráció. Ezen túlmenően az IL–1β a gyulladás kialakulásáért felelősnek vélt enzimek – például a kollagenáz és a PLA2 – szintézisét is stimulálják, és állatkísérleteknél megfigyelték, hogy az ízületbe adott injekcióval kiváltott reumatoid artritiszhez nagyon hasonló jellegű ízületpusztulást okoznak.

A találmány szerinti vegyületek vagy ezeket tartalmazó farmakológiai készítmények hatásos mennyiségét adjuk a betegnek. Ezek a vegyületek vagy készítmények különböző módon adhatók, attól függően, hogy milyen speciális alkalmazásról van szó, orálisan, parenterálisan (beleértve a szubkután, intraartikuláris, intramuszkuláris és intravénás adagolást), rektálisan, bukkálisan (beleértve a nyelv alatti alkalmazást), transzdermálisan vagy intranazálisan. A legmegfelelőbb adagolási módszer függ az alkalmazástól, az anyagtól és a betegtől. A vegyületet vagy készítményt adagolhatjuk szabályozott felszabadulással, tárolóimplantátummal vagy injektálható formában, ahogy ezt a későbbiekben részletesen ismertetjük.

A találmány szerinti alkalmazás során a hatóanyagot körülbelül 0,1 és 100 mg/kg-testtömeg közötti mennyiségben célszerű beadni, humán terápiában legelőnyösebben körülbelül 0,1 és 30 mg/kg-testtömeg mennyiségben, előnyösen körülbelül 0,1 és körülbelül 20–30 mg/kg/nap közötti tartományban. Az adagolás végrehajtható egyszerű beadással egyidejűleg többféle módon történő beadással, vagy lassú felszabadítással, aszerint, hogy melyik a legeredményesebb adagolási mód. Ha egyetlen dózisban adjuk be, legelőnyösebben körülbelül 0,1 mg/kg és 10 mg/kg közötti mennyiségben alkalmazzuk.

A vegyületek és készítmények pontos dózisa és adagolási előírása függ a kezelt személy egyéni szükségleteitől, a kezelés típusától, a szükségesség vagy szenvedés mértékétől. Parenterális alkalmazásnál általában kisebb dózis elegendő, mint más, a felszívódástól erősebben függő adagolási eljárásoknál.

A találmány kiterjed a találmány szerinti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre, melyek emellett farmakológiailag elfogadható nem toxikus hordozóanyagot is tartalmaznak. Ahogy ezt az előzőekben leírtuk, ezek a készítmények készülhetnek parenterális (szubkután, intraartikuláris, intramuszkuláris vagy intravénás) beadásra, különösen tabletták vagy kapszulák formájában; vagy intranazálisan, különösen por, orrcsepp vagy aeroszol formában.

Orális vagy (rektális) adagoláshoz a vegyületeket egységdózisra formázzuk, mint például tabletta, kapszula vagy végbélkúp. Ezek a készítmények szilárd, félig szilárd vagy folyékony hordozó- és hígítóanyagokat tartalmaznak. Ilyen hordozó- és hígítóanyagok például a laktóz, dextróz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítő, akáciagumi, kalcium-foszfát, ásványi olaj, kakaóvaj, alginátok, tragantmézga, zselatin, szirup, metilcellulóz, polioxi-etilén-szorbitár-monolaurát, metil-hidroxi-benzoát, propil-hidroxi-benzoát, talkum és magnézium-sztearát.

A készítmények a gyógyszeripar területén jól ismert bármilyen eljárással előállíthatók, ilyeneket ismertetnek például a Remington's Pharmaceutical Scienses, *17,* Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985) irodalmi helyen. A parenterális adagolású készítmények szokásos kötőanyagokat tartalmazhatnak, steril vizet vagy sóoldatot, alkilénglikolt, például propilénglikolt, polialkilénglikolt, például polietilénglikolt, növényi eredetű olajokat, hidrogénezett naftalinszármazékokat és hasonlókat. A parenterális adagolásnál alkalmazható hor-

dozóanyagok a víz, vizes hordozóanyagok, mint például sóoldat, Ringer-oldat, dextránoldat, Hank-oldat és nemvizes hordozók, például megkötött olajok (például gabona-, gyapotmag-, földimogyoró- vagy szezámmagolaj), etil-oleát és izopropil-mirisztát. A hordozóanyag előnyösen sós víz, és a vegyületek megfelelően vízoldható formájúak a várható igényeknek megfelelően. A hordozó kis mennyiségű adalék anyagot tartalmazhat, melyek biztosítják például az oldhatóságot, az izotoniát és a kémiai stabilitást, például antioxidánsok, pufferek és tartósítószerek. Orális adagolásnál adhatók epesavas sók, és acil-karnitinek [A. m. J. Physiol. 251:332 (1986)]. A nazális beadásra alkalmas készítmények lehetnek szilárdak, és tartalmazhatnak kötőanyagokat, például laktózt vagy dextránt, vagy lehetnek vizes vagy olajos oldatok formájában alkalmazott orrcseppek vagy sprayk. A bukkális adagolás jellegzetes kötőanyagai a cukor, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, zselatinozott keményítő és hasonlók.

Nazális beadású készítményeknél az orrnyálkahártyán való felszívódás elősegíthető felületaktív savakkal, például glikokolinsavval, epesavval, taurokolinsavval, etho-epesavval, dezoxiepesavval, kenodezoxiepesavval, dehidroepesavval, glikodezoxiepesavval és hasonlókkal [lásd Vickery, B. H., „LHRH and its Analogs-Contraception and Therapeutic Applications", Pt.2, Vickery, B. H. és Nester, J. S. MTP Press, Lanchester, UK, (1987)].

A találmány szerinti vegyületeket az 1–5. reakcióvázlatban megadott általános szintetikus eljárásokkal állítottuk elő. Az 1. reakcióvázlatban az (I) képletű Z-aszparaginsav α-bróm-metil-ketonszármazékát, ahol Z=benzil-oxi-karbonil-csoport, alkohollal vagy karbonsavval kezeljük KF jelenlétében, DMF oldószerben, így (II) általános képletű α-szubsztituált Z-aszparaginsav metil-ketonszármazékot kapjuk. Az (I) képletű bromid előállítását és átalakítását (II) képletű vegyületté Krantz, A. és munkatársai ismertették [Biochemistry, (1991), *30,* 4678–4687]. Ezután a Z-csoportot hidrogenolitikus körülmények között eltávolítjuk, és (III) képletű N-terminális amint hozunk létre. A Z-csoport hidrogenolitikus hasításának tipikus körülményei: hidrogéngáz, szobahőmérséklet és nyomás, 5% palládium-csontszén katalizátor, alkohol oldószer, például metanol, és adott esetben két ekvivalens sósav. A szabad amin köztitermék (vagy hidrokloridsó, ha sósavat alkalmazunk a hidrogenolízisnél) tisztítása elhagyható, azonban az anyagnak száraznak és alkoholmentesnek kell lennie a következő kapcsolási reakcióban. Az így kapott (III) képletű amint a (IV) képletű biciklusos karbonsavval kondenzáljuk, és az (V) képletű köztiterméket kapjuk. Általában a biciklusos karbonsavat savklorid vagy vegyes anhidrid formában reagáltatjuk a szabad aminnal (vagy hidrokloridsóval), szerves bázis, például N-metil-morfolin jelenlétében. A biciklusos karbonsav és az amin köztitermék kapcsolását végezhetjük úgy is, hogy egy aminocsoport bevitelére alkalmas reagenst használunk a peptidkémiában alkalmazott kapcsolási körülmények között „The Practice of Peptide Synthesis" Bodanszky, M.; Springer-Verlag, NY, (1984), The Peptides, *1–3,* Gross, E. és Meienhofer, J. Academic Press, NY, (1981). Az ICE-inhibitorok előállításának utolsó szintézislépése a terc-butil-észter-csoport hidrolízise. Ezt úgy végezzük, hogy az (V) képletű terc-butil-észtert 25%-os trifluor-ecetsavas (TFE) oldattal reagáltatjuk metilén-kloridban, 25 °C-on. Az észter hasítása általában 3 óra alatt játszódik le. Az illékony TFE és a szerves oldószer eltávolításával (VI) képletű aszparaginsavszármazékot kapunk. A reakció a legtöbb esetben kvantitatív, ha nagy tisztaságú terc-butil-észterből indultunk ki. A tisztítást, amennyiben szükséges, a szakterületen járatos személy számára ismert módon átkristályosítással vagy kromatográfiával végezzük. A TFE-t 5–100%-os koncentrációtartományban alkalmazhatjuk, más oldószert is használhatunk, például kloroformot. A TFE metilén-kloridos oldata helyett azonos hatékonysággal alkalmazható három mólos vízmentes hidrogén-klorid etil-acetátos oldata.

A 2. reakcióvázlatban a biciklusos aldehidszármazék szintézisét mutatjuk be. A szintézis kiindulási anyaga a (VII) képletű aszparaginsav-szemikarbazon. A Z-csoportot standard hidrogénezési körülmények között távolítjuk el, így kapjuk a (VIII) képletű amint. Ezt (IV) képletű biciklusos karbonsavval kapcsoljuk a fent leírttal azonos kapcsolási körülmények között. A védőcsoportok eltávolítása után szabad béta-karbonsavat (trifluor-ecetsav), majd alfa-aldehidet (37%-os vizes formaldehid, ecetsav, metanol), azaz (X) képletű vegyületet kapunk.

A 3. reakcióvázlatban a biciklusos aminocsoportra R^{38} csoport bevitelét mutatjuk be, ez az eljárás a találmány oltalmi körét bővíti. A biciklusos vegyületek, akár szabad sav formában, akár észterként akár a Z csoportot tartalmazó (XI) képletű aszparaginsav-amidként hidrogenolízisnek vethetők alá (a fent leírt körülmények között), melynek során a megfelelő (XII) képletű biciklusos amin keletkezik. Az aminocsoport reakcióba léphet savkloriddal, aktivált karbonsavval [az 1. reakcióvázlatban a (III) és (IV) képletű vegyületek kapcsolásánál megadott körülmények között], szulfonil-kloriddal vagy izocianáttal, és R^{38} csoportot tartalmazó biciklusos laktámszármazékok keletkeznek, melyek az R^{38} csoport jelentésében térnek el egymástól.

A 4. reakcióvázlatban a (IV) képletű biciklusos laktámszármazékok ismert eljárásokkal állíthatók elő [lásd Attwood és munkatársai; CA100 (17):139158j CA, „Bicyclic Carboxylic Acids and their Alkyl and Aralkyl Esters" GB 82–13850 820512 és GB 83–5505 830228; Hassall, C. H. és munkatársai; J. Chem. Soc. Perkin I, 1451–1454, (1979) és Hale, K. J. és munkatársai; Tetrahedron Letters (1992), *33,* 7613–7616]. Az észtert hidrazinnal kezeljük standard reakciókörülmények között [lásd Green, T. W. „Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, (1981)] a (XV) képletű amin felszabadítására nagy kitermeléssel. Ezt az anyagot benzil-oxi-karbonil-kloriddal, majd standard körülmények között TFE-val reagáltatjuk [(XV)→(XVI)→(IV)]. Ezt a reakciósort részletesen ismertetjük az alábbiakban.

Az 5. reakcióvázlatban különböző biciklusos laktámszármazékok előállítását mutatjuk be. A (XVII)–(XXVI)

képletű biciklusos laktámszármazékok a szakirodalomból ismertek. A (XVII), (XVIII) és (XIX) képletű vegyületek szintézisét lásd Hoffmann-La Roche szabadalmi leírásban; a (XX) képletű vegyület szintézisét lásd Flynn, G. A. és munkatársai J. Amer. Chem. Soc. (1987), *109,* 7914–7915; a (XXI) képletű vegyület szintézisét lásd Robl, J. A. és munkatársai; J. Amer. Chem. Soc. (1994), *116,* 2348–2355, a 22–24. vegyületek szintézisét lásd Robl. J. A. Tetrahedron Letters (1994), *35,* 393–396; a (XXV) és (XXVI) képletű vegyületek szintézisét [lásd Wyvratt, M. J. és munkatársai „Peptides Structure and Function", Proceeding of the Eighth American Peptide Symposium, Hruby, V. J. és Rich, D. H. 551–554, (1983) és Wyvratt, Matthew J. Jr. (Merck and Co., Inc.) ZA 85 07 527 dél-afrikai szabadalmi leírás (Cl.C07D) (1986. 05. 28.), 655818 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (1984. 10. 01.)].

Az 1–4. reakcióvázlatokkal való analógia alapján a szakterületen járatos személy számára nyilvánvaló, hogyan lehet a (XVII)–(XXVI) képletű vegyületeket átalakítani (XXVII)–(XXXVI) biciklusos laktáminhibitorokká. Az aminocsoport ftáloil-védőcsoportját hidrazinnal távolítjuk el, a 4. reakcióvázlat szerinti (XIV)→(XV) átalakítással analóg módon. A (XVII)–(XXVI) csoportok fenti átalakítását ismertetik a szakirodalomban (lásd a korábbi hivatkozásokat). Így állítjuk elő a szabad aminokat vagy sóikat, melyeket $PhCH_2OCOCl$-lel vagy valamilyen más reaktív csoporttal reagáltatva R^{38} csoportot tartalmazó (XXVII)–(XXXVI) képletű inhibitorokat kapunk. A (XVII)–(XXVI) képletű inhibitorok észtercsoportjának hidrolízisénél TFÉ-t használunk, ha az észter terc-butil-észter [a 4. reakcióvázlat (XVI) képletű vegyületének előállításával analóg módon]. Ha az észter metil- vagy etil-észter, a hidrolízisre vizes hidroxidanion használható. Miután az észter a megfelelő savvá hidrolizált, a savcsoportot az aszparaginsavszármazékhoz kapcsoljuk [az 1. reakcióvázlatban (IV)→(V) és a 2. reakcióvázlatban (IV)→(IX) átalakítás], így megkapjuk a (XXVII)–(XXXVI) képlettel jellemezhető vegyületeket.

Az 5. reakcióvázlatban látható vegyületek a szakirodalomból ismertek, és a (XXVII)–(XXX) vegyületek az 1–4. reakcióvázlatból vett analógiával állíthatók elő. Az 5. reakcióvázlatban

W jelentése –OH, –O-terc-Bu, –OMe, –OEt-csoport, (aa) vagy (ab) képletű csoport;

Z jelentése $PhCH_2OCO$-csoport (benzil-oxi-karbonil-csoport);

X jelentése $–O(CO)_{0–1}$-aril, $–O(CO)_{0–1}$-heteroaril, $–OP(O)R^{11}R^{12}$, (ac), (ad), (ae), (af), (ag), vagy (ah) képletű csoport, ahol az aril-, heteroaril-, X^1, X^2, X^3 és R^{38} csoportok jelentése a korábban megadott.

A 6. és 7. reakcióvázlatban (XVI) és (IV) képletű köztitermékek szintézise látható.

4,13 g (10 mmol) (1S,9S)-terc-butil-oktahidro-10-oxo-9-ftálimido-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxilát [(XIV) képletű vegyület 10 mmol] 41,3 ml etanollal készült szuszpenzióját 1,1 g (22 mmol) hidrazinhidráttal reagáltattunk. A keveréket 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, az oldószert elpárologtattuk, és a maradékot toluolos azeotrop desztillálásnak vetettük. 41,3 ml vizes ecetsavat (2 M) adtunk hozzá, és a keveréket 3 órán át kevertettük, majd szűrtük. A szűrlethez vízmentes nátrium-karbonátot és 100 ml diklór-metánt adtunk. Ezután 1,59 g (15 mmol) vízmentes nátrium-karbonátot és 2,14 ml (15 mmol) benzil-kloroformátot adtunk hozzá, és szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán át. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, (Na_2SO_4) és a terméket [(XVI) képletű vegyület] flashkromatográfiával tisztítottuk, 50%-os etil-acetát-hexán elegyben.

^{1}H–NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4–7,25 (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).

3,88 g (9 mmol) (XVI) képletű terc-butil-észtert 30 ml metilén-kloridban kevertetve oldottunk, 50 ml trifluor-ecetsavat adtunk hozzá, majd a kevertetést 5 órán át folytattuk. Ezután az oldószert elpárologtattuk, és azeotrop desztillációt végeztünk kétszer toluollal (30 ml), így majdnem kvantitatív mennyiségben kaptuk a (IV) képletű terméket.

Tömegspektrum: 376 (M+H).

A következő példákkal a találmány szerinti vegyületek előállítását illusztráljuk.

1. példa

[9-((4-Dimetil-amino-metil)-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-(4-klór-fenil)-3-trifluor-metil)pirazol-oxi-metil-keton [(1a) képletű vegyület] előállítása (8–10. reakcióvázlatok)

a) 1,25 g (3,3 mmol) (1) képletű vegyületet 20 ml THF-ben oldottunk. Az oldatot –15 °C-ra hűtöttük, és 440 μl (4 mmol) N-metil-morfolint, majd 342 μl (3,6 mmol) etil-kloroformátot adtunk hozzá. 15 percig kevertettük –15 °C-on, majd 1,93 g (4 mmol) (2) képletű vegyületet és 440 μl (4 mmol) N-metil-morfolint adtunk hozzá. A reakcióelegyet 15 percig kevertettük –15 °C-on, majd szobahőmérsékletre melegítve 1 órán át folytattuk a kevertetést. 200 ml etil-acetátot adtunk hozzá, az oldatot 100 ml vízzel és 50 ml telített bikarbonátoldattal mostuk, és Na_2SO_4 fölött szárítottuk. Szilikagélen kromatografáltuk, EtOAc-hexán eluenssel, 10–70% gradienst elúciót alkalmaztunk, 1,5 g (58%) összekapcsolt (3) képletű vegyület keletkezett.

b) 1 g (1,29 mmol) (3) képletű vegyületet 200 ml abszolút etanolban oldottunk. Ehhez 2,1 ml (2,58 mmol) 6 N HCl-ot és 100 mg platinakormot adtunk. Az oldatot 30 psi hidrogénatmoszférában 4 órán át Parr-rázógépben redukáltuk. A 70%-os EtOAc/hexán oldószerben végzett vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal kapott R_f-érték 0,75–0,00 közötti. A palládiumot kiszűrtük, majd az oldószert elpárologtattuk, és a (4) képletű vegyület hidrokloridsóját kvantitatív mennyiségben kinyertük.

c) 1,18 g (1,68 mmol) (4) képletű vegyület 40 ml metilén-kloriddal 0 °C-on készült oldatához 456 mg (252 mmol) (5) képletű vegyületet adtunk. Ezután 920 μl (8,4 mmol) N-metil-morfint és 20 mg dimetil-amino-piridint adtunk hozzá. A keletkezett elegyet 0 °C-on 30 percig, majd 1 órán át 25 °C-on kevertettük. A reakcióelegyet telített bikarbonátoldattal mostuk. A tisztítást szilikagél-kromatográfiával végeztük, MeOH/metilén-klorid gradienselúciót alkalmaztunk (2–10% MeOH), 1,5 g (76%) acilezett (6) képletű vegyületet kaptunk. Ezt az anyagot 25% TFE CH_2Cl_2-oldattal kezeltük a (IV) képletű vegyület előállításánál leírt körülmények között kaptuk a célvegyületet.
Tömegspektrum: 776 (M+H).

2. példa

[9-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav aldehid [(1b) képletű vegyület] előállítására (11–12. reakcióvázlatok)

a) Egy 200 ml-es gömblombikba 269 mg (1,17 mmol) (7) képletű H-Aszp(O-terc-Bu)-szemikarbazont 504 mg (1,35 mmol, 1,1 ekvivalens), (1) képletű diazepinsavat 672 mg (1,52 mmol, 1,3 ekvivalens) benzo-triazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-1-hexafluoro-foszfátot (BOP), 206 mg HOBT-t (1,52 mmol, 1,3 ekvivalens) és 60 ml vízmentes DMF-et mértünk be. Ehhez 0,8 ml diizopropil-etil-amint (4,68 mmol, 4 ekvivalens) adtunk. A reakcióelegyet 25 °C-on kevertettük egy éjszakán át, azután az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A maradékot EtOAc-ban oldottuk, és telített $NaHCO_3$-oldattal, H_2O-dal (3×) és sós vízzel mostuk. A szerves réteget $NaSO_4$-tal szárítottuk, szűrtük és az oldószert elpárologtattuk, 395 mg (57%) fehér kristályos anyagot kaptunk.
Tömegspektrum: m/z 558 (M+H).

b) Egy gömblombikba 2,0 mmol (8) képletű vegyületet és 70 ml 25%-os trifluor-ecetsav diklór-metános oldatát mértük be. 2 óra kevertetés után az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és félig szilárd maradékot kaptunk vissza. A maradékot 30 ml MeOH-lal felvettük, és 9 ml jégecetet és 37%-os formaldehid vizes oldatát adtuk hozzá. Az elegyet 2 órán át kevertettük, és 50 ml vizet adtunk hozzá. A MeOH-t vákuumban elpárologtattuk, és a vizes oldatot tovább hígítottuk vízzel, majd EtOAC-tal extraháltuk. További feldolgozással és szilikagél-kromatográfiás tisztítással körülbelül 50%-os kitermeléssel kaptuk meg a (2) képletű vegyületet az (1) képletű vegyületből.
Tömegspektrum: m/z 475 (M+H).

Az 1. és 2. példánál és az 1., 2. és 3. reakcióvázlatban bemutatott eljárást alkalmazva állíthatók elő a következő vegyületek:

3. példa

[9-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1c) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 677 (M+H).

4. példa

[9-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-fenil-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1d) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 715 (M+H).

5. példa

[9-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1e) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 749 (M+H).

6. példa

[9-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/2-piridinil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1f) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 716 (M+H).

7. példa

[9-(Benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1g) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 719 (M+H).

8. példa

[9-(/4-Karboxi-metil-tio/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1h) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 809 (M+H).

9. példa

[9-(/4-Karboxi-etil-tio/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1i) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 823 (M+H).

10. példa

[9-(Izobutil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1j) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 715 (M+H).

11. példa

[9-(/4-Dimetil-amino-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1k) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 705 (M+H).

12. példa
[9-(/4-Karboxi-etil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1l) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 719 (M+H).

13. példa
[9-(/4-N-Morfolino-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1m) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 746 (M+H).

14. példa
[9-(N-/4-/N-Metil-piperazino/-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1n) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 759 (M+H).

15. példa
[9-(4-/N-/2-N-Metil/-imidazolil-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1o) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 742 (M+H).

16. példa
[9-(5-Benzimidazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1p) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 687 (M+H).

17. példa
[9-(5-Benztriazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1q) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 688 (M+H).

18. példa
[9-(N-Karbo-etoxi-5-benztriazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1r) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 760 (M+H).

19. példa
[9-(N-Karbo-etoxi-5-benzimidazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1s) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 759 (M+H).

20. példa
[9-(/4-Karboxi-propil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1t) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 805 (M+H).

21. példa
[9-(Benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav aldehid [(1u) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 446 (M+H).

22. példa
[9-(/4-Karboxi-metoxi/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav aldehid [(1v) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 519 (M+H).

23. példa
[9-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-10-oxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton [(1w) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 663 (M+H).

24. példa
[9-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/4-klór-2-piridinil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1x) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 750 (M+H).

25. példa
[9-(4-Dimetil-amino-metil)-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav 5-(1-/2-piridinil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton [(1y) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 743 (M+H).

26. példa
[9-(2-Fluor-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav aldehid [(1z) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 463 (M+H).

27. példa
[9-(2-Piridinoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav aldehid [(1aa) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 446 (M+H).

28. példa
[9-(N-//4-Metil-piperazino/-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav aldehid [(1ab) képletű vegyület]
Tömegspektrum: m/z 557 (M+H).

In vitro vizsgálat

A Dolle, R. E. és munkatársai által leírt enzimes vizsgálati módszerrel meghatározott inaktiválódási sebesség másodrendű reakcióra utalt [J. Med. Chem. (1994), *37,* 563]. Megjegyezzük, hogy a 2., 21., 22. és 26–28. példák szerinti aldehidek reverzíbilis inhibitorok, és kötődésük kinetikája lassú. Ilyen reverzíbilis inhibitorok esetében a reverzíbilis K_i* meghatározására az in vitro vizsgálatokat a következőképpen módosítottuk:

A reverzíbilis inhibitorok K_i*-értékét 10 mM HEPES-ben (szokásos laboratóriumi puffer; pH=7,5) különböző koncentrációjú inhibitorral, 25% glicerinnel és 1 mM ditiotreitollal készült, 30 percig 37 °C-on előinkubált ICE-vel határoztuk meg egy 96 mérőhelyes polisztiroltálcán. A maradék ICE-aktivitást 10 μM borostyánkősav-tirozin-valin-alanin-aszparaginsav-amino-metil-kumarin (Bachem Bioscience Inc.) hozzáadásával határoztuk meg, és a fluoreszcencia növekedését rögzítettük 37 °C fluoroskan II. fluoreszcencialap-leolvasón. A K_i*-értéket az 1/v–I egyenesből határoztuk meg, ahogy ezt Morrison, J. F. és Cleland, W. W. ismertették [Biochemistry *22,* 5507–5513 (1983)].

Az 1., 3–20. és 23–25. példák szerinti vegyületek IL–1β-proteáz-inhibitor hatásúak (kobs/[I]=>10 000 $M^{-1}s^{-1}$), a 2., 21., 22. és 26–28. példák szerinti vegyületek szintén IL–1β-proteáz-inhibitor hatásúak (K_i*=<10 μM).

In vivo vizsgálatok

Az in vivo inhibitorhatást (IC_{50}) a következők szerint határoztuk meg:

A Biological Specialty Corporation (Lansdale, PA) révén beszerzett, heparinnal kezelt leukopheresis egységekből humán monocitákat izoláltunk. A monocitákat Ficoll–Hupaque (Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, NJ) gradienscentrifugálással tisztítottuk, és a centrifugális ülepítéssel 95%-nál tisztább monocitapopulációt nyertünk. A vizsgálatokat 37 °C-on szuszpenzióban tenyésztett frissen izolált humán monociták két-két mintáján végeztük, kónikus aljú polipropiléncsőben óvatosan forgattuk (Sardstedt Inc., Princeton, NJ). A humán monocitákat 5×10^6 sejt/ml koncentrációban reszuszpendáltuk 1% borjúembrió-szérumot (FCS) (HyClone, Logan, UT) és 50 μg/ml gentamicint (Gibco, Grand Island, NY) tartalmazó 1 ml RPMI 1640-ben (M. A. Bioproducts, Walkersville, MD gyártmányú szokásos puffer). A sejteket a találmány szerinti vegyületekkel (azaz tesztvegyülettel) vagy egy nem inhibitor típusú vegyülettel kezeltük (kontrollvegyület, általában 0,03% DMSO-ban) 15 percig, azután 0,01% fixált Staphylococcus aureussal (The Enzyme Center, Maiden, MA) aktiváltuk 1 órán át. A sejteket ezután centrifugáltuk és reszuszpendáltuk 1% dializált FCS-t (Hyclone) tartalmazó 1 ml cisztein- és metioninmentes RPMI közegben. A sejteket 15 percig előkezeltük a tesztvegyülettel vagy a kontrollvegyülettel, majd 0,01% fixált S. aureus plus 100 μCi Tran 35–S terméket (ICN, Irvine, CA) adtunk hozzá, és a sejteket 37 °C-on inkubáltuk 1 órán át. Az inkubálás után a sejteket centrifugáltuk, egyszer mostuk foszfátpufferrel, és reszuszpendáltuk 1% borjúembrió-szérumot tartalmazó 1 ml RPMI-vel. A sejteket ismét 15 percig kezeltük a teszt- vagy a kontrollanyaggal, azután 0,01% S. aureussal 2 órán át. Az inkubálás végén a sejteket centrifugáltuk, és a felülúszót félretettük az immunoprecipitációs eljáráshoz. A sejteket egyszer mostuk foszfátpufferrel, azután RIPÁ-val lizáltuk 2 mM fenil-metil-szulfonil-fluoridot, 10 mM jód-acetátot, 1 μg/ml pepstatin A-t, 1 μg/ml leupeptint és 0,5 TIU aprotinint tartalmazó folytonos sejttenyészet-tápközeg-pufferben.

Az immunoprecipitáció során a felülúszóhoz azonos térfogatú RIPA-pufferben 1% tejport és 50 μl reszuszpendált A sepharose CL-4B proteint (Pharmacia, Piscataway, New York) adtunk, és sejtlizátumokhoz 1 ml 4% tejport tartalmazó A sepharose CL-4B proteint a, és a mintákat 30 percig 4 °C-on rázattuk. A gyöngyöket centrifugáltuk, majd a mintákat tiszta kémcsövekbe vittük át, és 40 μg nyúl-antihumán IL–1β poliklonális antitesttel (Genzyme, Cambridge, MA) inkubáltuk egy éjszakán át. Ezután az IL–1β-protein-mintákat 70 μl A sepharose proteinnel kicsaptuk, reszuszpendáltuk 60 μl SDS mintapufferrel, és a 15%-os SGD-PAGE gélen futtattuk. Az autoradiográfiát szárított gélen végeztük, és a radioaktivitást (percenkénti beütés, cpm) Betascope 603 analizátorral mértük.

Adatanalízis

A monocita pulzusjelöléses vizsgálatnál („pulse chase assay") két-két párhuzamos vizsgálatot végeztünk. A Beta Scope-ból érkező adatokat személyi számítógépen gyűjtöttük össze, és VAX rendszerre vittük át a közepes cpm és a középértéktől való standard eltérés kiszámítására. A vizsgálati minták kiértékelése után az érett IL–1β-kibocsátás százalékos gátlását a következők szerint számítottuk ki:

100×[1–(stimulussal+tesztvegyülettel kezelt sejtek–nem stimulált sejtek)/(stimulussal+kontrollvegyülettel kezelt sejtek – nem stimulált sejtek)]

Az így kapott %-os gátlásértékeket használtuk minden vegyület IC_{50}-értékének meghatározására. Mivel a humán monocita pulzus vizsgálatok során különböző donoroktól származó primer sejteket használtunk fel, mindegyik tesztvegyületet 2-3 különálló kísérletben vizsgáltuk, 2-3 különböző donor monocitáin.

Az 1–25. mintáknál *in vivo* IC_{50}-értékekre például <10 μM értékeket kaptunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (A) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, a képletben

Y jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

n értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése hidrogén- vagy deutériumatom;

R^2 jelentése –OR^4 általános képletű csoport vagy –NHOH–csoport;

R^4, R^5, R^8, R^9, R^{21}, R^{28}, R^{37}, R^{47} és R^{48} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2R^{10}$ általános képletű csoport, ahol

R^{10} jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, halogénatom vagy $-O(CO)_{0-1}$-fenil-csoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal vagy (f) általános képletű csoporttal helyettesített;

R^{19} jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenil- vagy piridilcsoport;

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport;

Z jelentése (m) általános képletű csoport; ahol

X^3 jelentése oxigén- vagy kénatom;

q értéke 0 vagy 1;

m értéke 0, 1, 2 vagy 3;

o értéke 0, 1 vagy 2;

R^{32} jelentése $-NR^{37}R^{38}$ általános képletű csoport;

R^{38} jelentései egymástól függetlenül $R^{41}CO-$ vagy $R^{50}OCO-$ általános képletű csoport; ahol

R^{41} jelentése fenil-, benzimidazolil-, benztriazolil- vagy piridilcsoport, ahol az R^{41} jelentésében szereplő csoportok adott esetben halogénatommal $-R^{43}-NR^{47}R^{48}$, $-R^{43}S(CR^8R^9)_{1-6}COONR^{47}$, $-R^{43}-CO_2R^5$, $-R^{43}-R^{45}$, általános képletű csoporttal vagy R^{43} imidazolilcsoporttal helyettesítettek, ahol az imidazolilcsoport adott esetben 1–7 szénatomos alkil- vagy $R^{43}-O(CR^8R^9)_{1-6}COOR^{47}$ általános képletű csoporttal helyettesített;

R^{43} jelentése $-(CR^8R^9)_{0-6}$ általános képletű csoport,

R^{45} jelentése (w) általános képletű csoport; ahol

X^1 jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-NR^{28}$-csoport;

R^{50} jelentése 1–7 szénatomos alkil-, (1–7 szénatomos alkil)-fenil- vagy $-R^{43}$-(3–8 szénatomos cikloalkil)-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyület, amelynek képletében R^2 jelentése OR^4 általános képletű csoport.

3. A 2. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyület, amelynek képletében

R^{10} jelentése halogénatom vagy $-O(CO)_{0-1}$-fenil-csoport, amely fenilcsoport adott esetben halogénatommal vagy (f) általános képletű csoporttal helyettesített, ahol

R^{19} jelentése fenilcsoport, amely fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített és

R^{20} jelentése 1–7 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti (A) általános képletű vegyület, amelynek képletében

Z jelentése (m) általános képletű csoport, ahol

X^3 jelentése oxigénatom;

q értéke 0 vagy 1;

m értéke 1 vagy 2;

o értéke 1; és

R^{37} jelentése hidrogénatom.

5. A 4. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyület, amelynek képletében

R^{10} jelentése halogénatom vagy $-O(CO)_{0-1}$-fenil-csoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben halogénatommal vagy (f) általános képletű csoporttal helyettesített, ahol

R^{19} jelentése fenilcsoport, amely fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített;

R^{20} jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport és

R^{21} jelentése hidrogénatom.

6. Az 5. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyület, amelynek képletében Z jelentése (am) általános képletű csoport.

7. A 6. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyület, amelynek képletében

Y jelentése (an) vagy (c) általános képletű vegyület, ahol

n értéke 0 és

R^3 jelentése hidrogénatom, $-CH_2$-halogén vagy $-CH_2-$OCO-fenil-csoport vagy (f) általános képletű csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyületek közül az alábbiak:

[9-(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(/4-dimetil-amino-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(/N-/4-metil-piperazino/-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(4-/N-metil-piperazinil-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(4-/N-/2-metil/-imidazolil-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(5-benzimidazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(5-benztriazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(N-karbo-etoxi-5-benztriazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(N-karbo-etoxi-5-benzimidazoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton,

[9-(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-10-oxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-keton;

[9-(/4-dimetil-amino-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,

[9-(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-fenil-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,

[9-(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/2-piridinil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(/4-karboxi-metil-tio/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(/4-karboxi-etil-tio/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(izobutil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(/4-karboxi-etil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(/4-karboxi-propil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-fenil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/4-klór-2-piridinil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(4-dimetil-amino-metil)-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-5-(1-/2-piridinil/-3-trifluor-metil)-pirazol-oxi-metil-keton,
[9-(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-aldehid,
[9-(benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-aldehid,
[9-(/4-karboxi-metoxi/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-aldehid,
[9-(2-fluor-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-aldehid,
[9-(2-piridinoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-aldehid,
[9-(N-//4-metil-piperazino/-metil/-benzoil-amino)-oktahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepin-1-formil]-L-aszparaginsav-aldehid.

9. Gyógyszerkészítmény, amely egy, az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti (A) általános képletű vegyületet tartalmaz gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve.

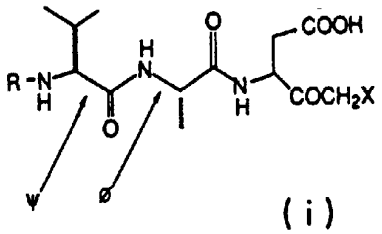
10. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti (A) általános képletű vegyület alkalmazása ilyen kezelésre szoruló emlősben, az interleukin–1β-proteáz aktivitásának gátlására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás emlősök tüdejében, központi idegrendszerében és kötőszövetében gyulladásos vagy immunalapú megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

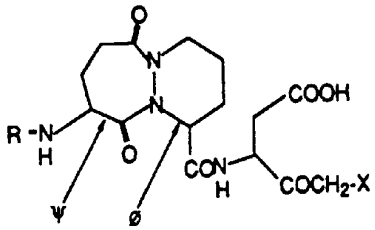
12. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti (A) általános képletű vegyület alkalmazása emlősök alábbi betegségeinek vagy megbetegedéseinek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására: fertőző betegségek, légúti betegségek, gyulladásos állapotok, immunalapú betegségek, autoimmun betegségek, csontbetegségek, tumorok vagy leukémia.

13. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti (A) általános képletű vegyület alkalmazása emlősök alábbi betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására: fertőző agyhártyagyulladás, petevezeték-gyulladás, szepszises sokk, ízületi gyulladás, epeút-gyulladás, vastagbél-gyulladás, agyvelőgyulladás, endocerolitisz, májgyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás, reperfúziós sérülés, hiperérzékenység, sclerosis multiplex, reumás artritisz, oszteoartritisz, gyulladásos bélbetegség, szepszis, akut mielogén leukémia, krónikus mielogén leukémia, csontritkulás vagy fekélyes kolitisz.

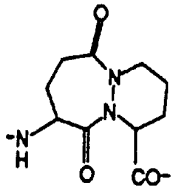
14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a betegség vagy rendellenességek reumás artritisz, akut mielogén leukémia, krónikus mielogén leukémia vagy sclerosis multiplex.



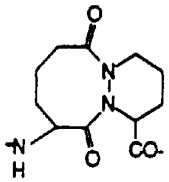
(i)



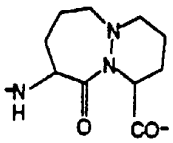
(ii)



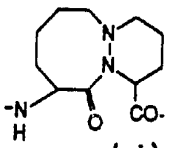
(iii)



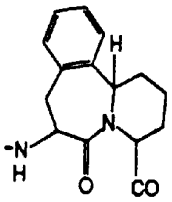
(iv)



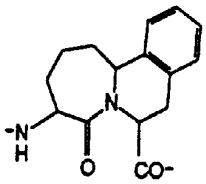
(v)



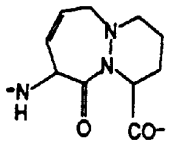
(vi)



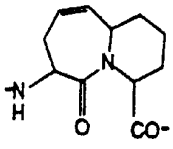
(vii)



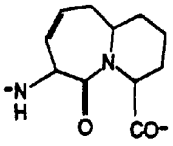
(viii)



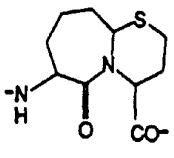
(ix)



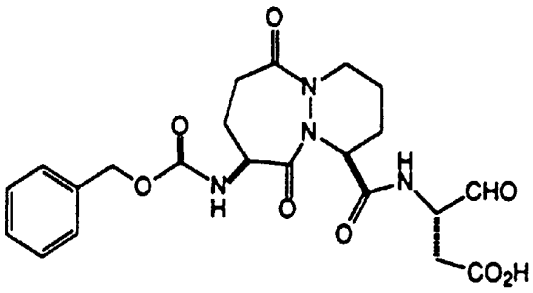
(x)



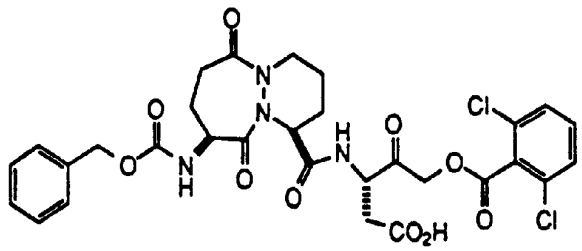
(xi)



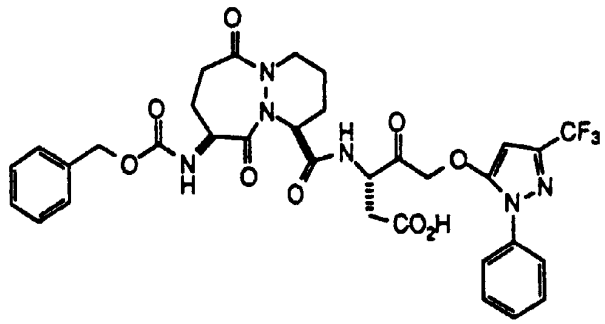
(xii)



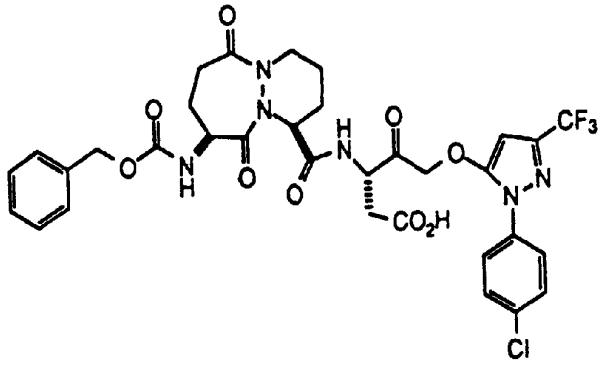
(1 b)



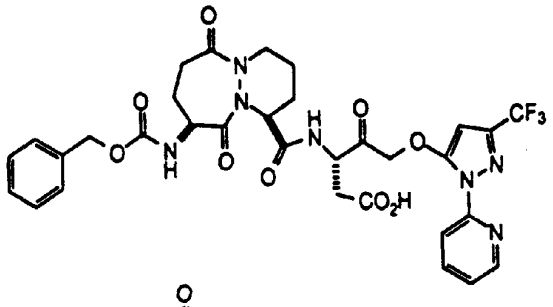
(1c)



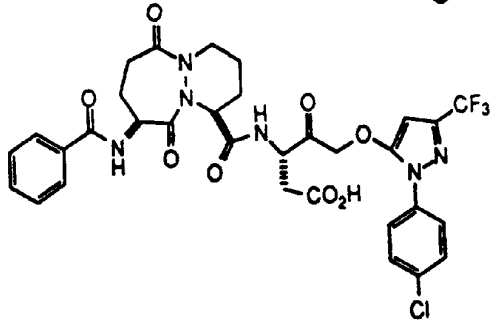
(1d)



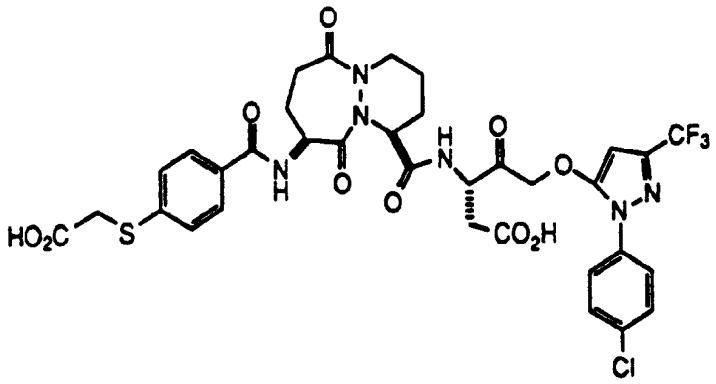
(1e)



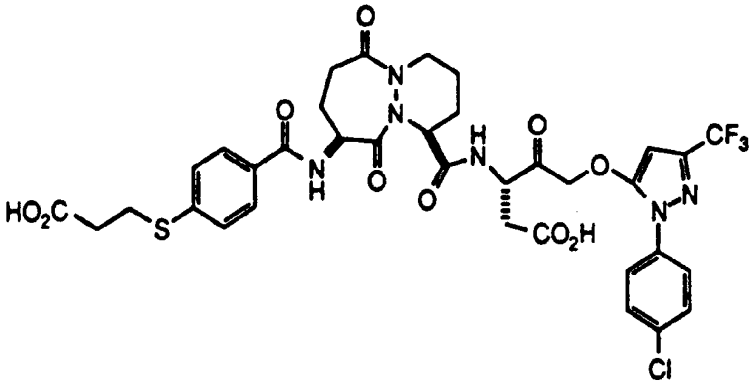
(1f)



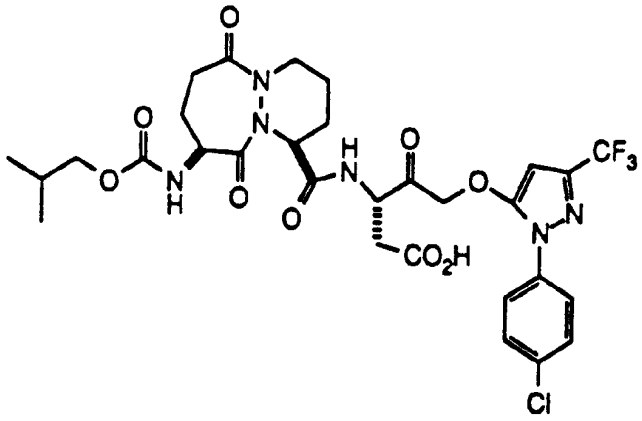
(1g)



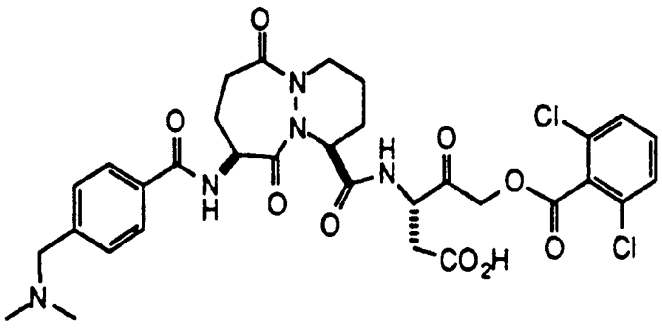
(1h)



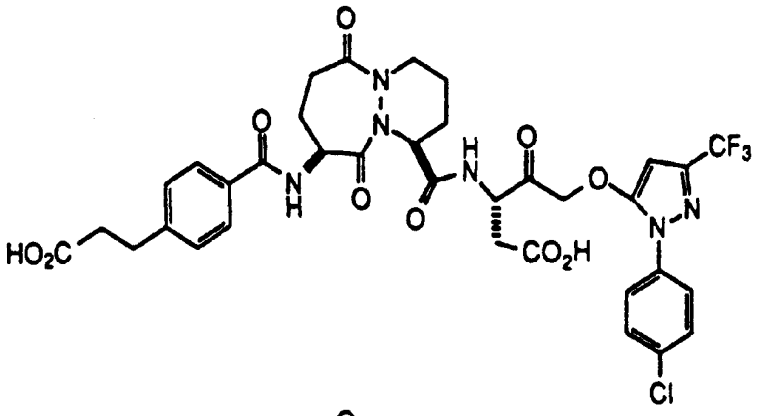
(1i)



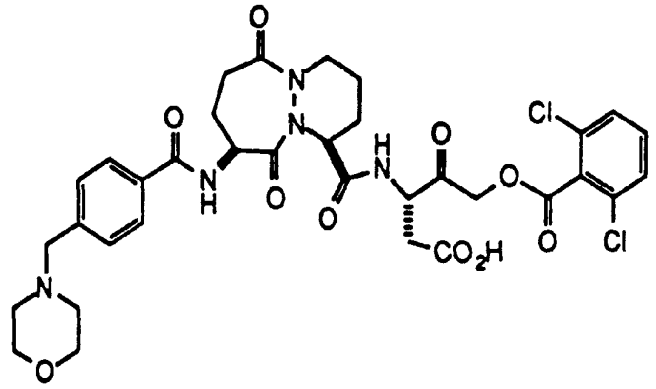
(1j)



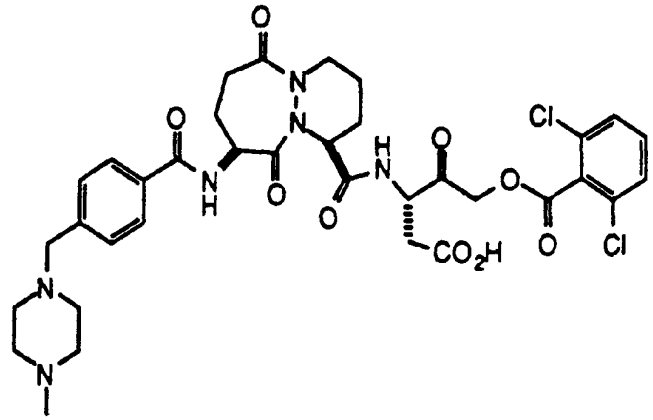
(1k)



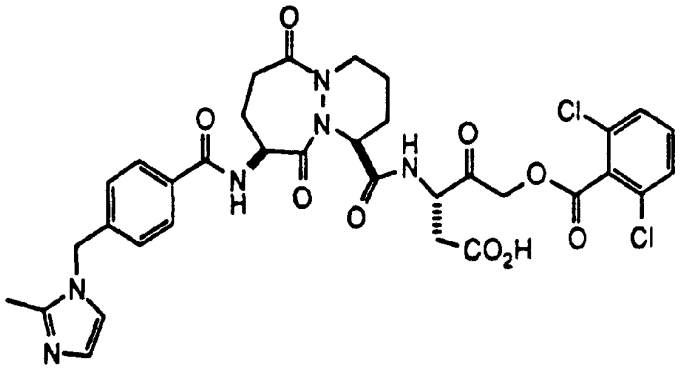
(1l)



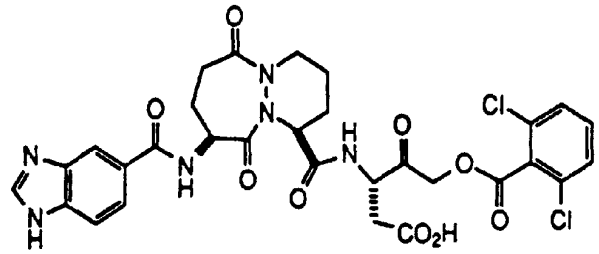
(1m)



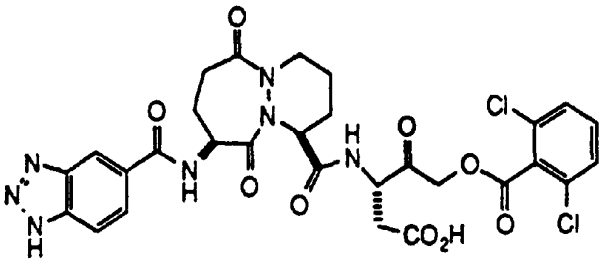
(1n)



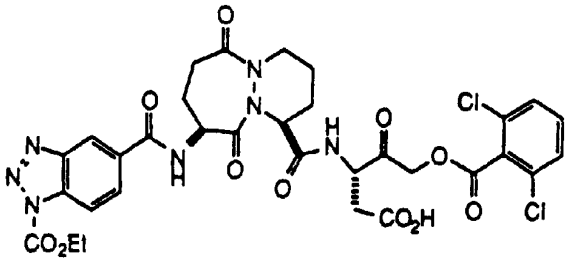
(1o)



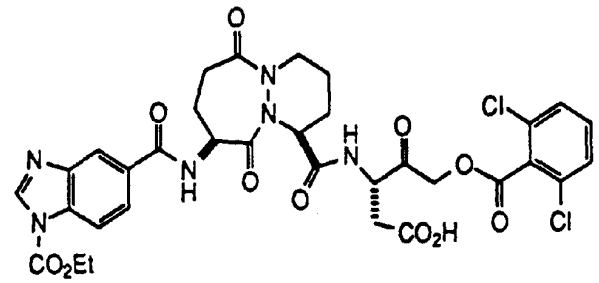
(1p)



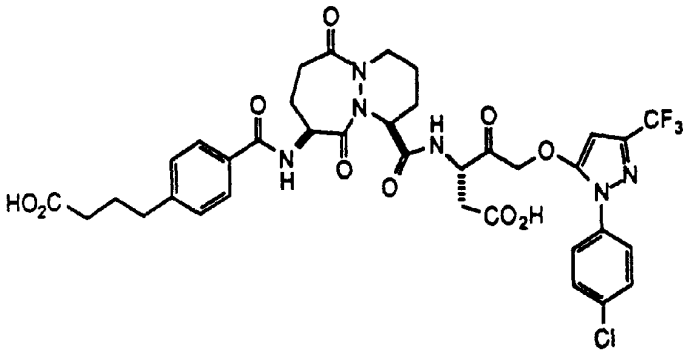
(1q)



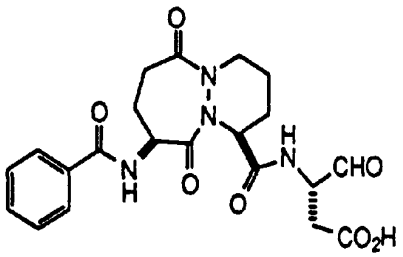
(1r)



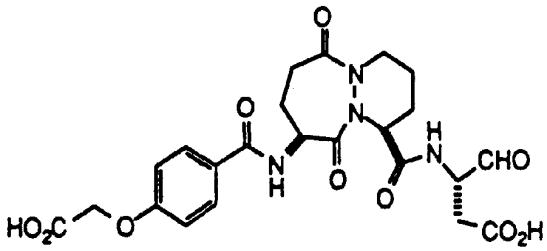
(1s)



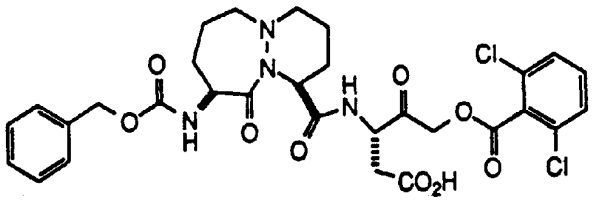
(1t)



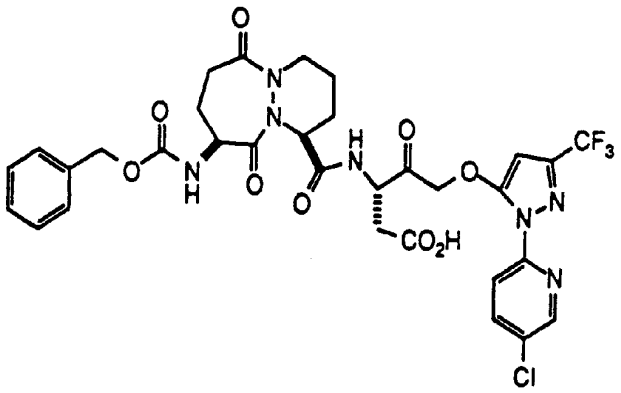
(1u)



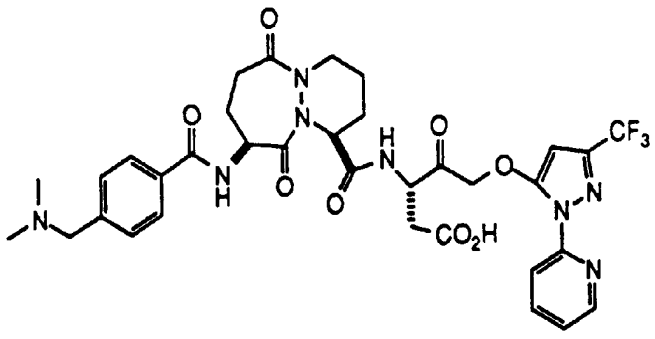
(1v)



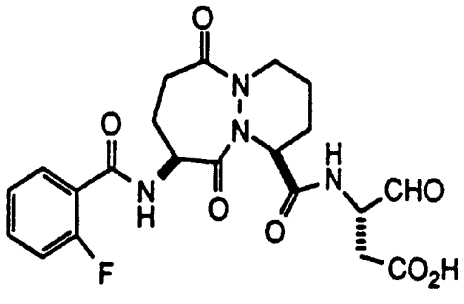
(1w)



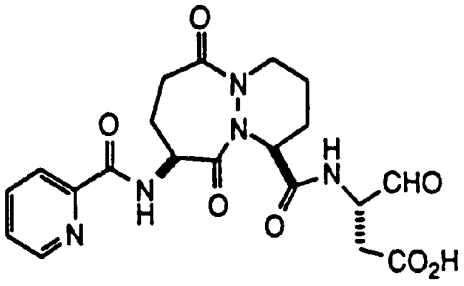
(1x)



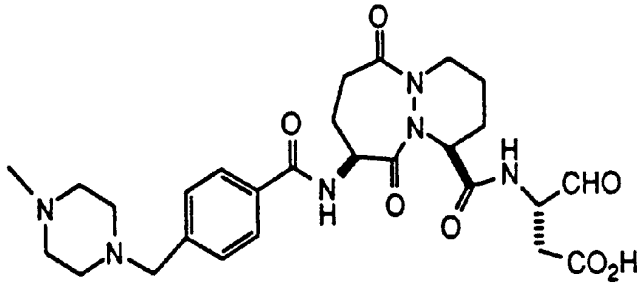
(1y)



(1z)



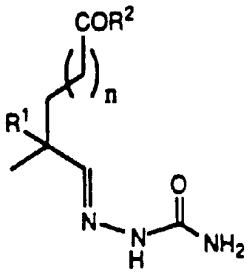
(1aa)



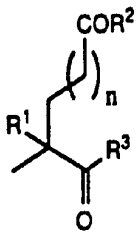
(1ab)



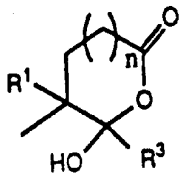
(A)



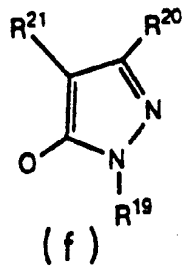
(a)



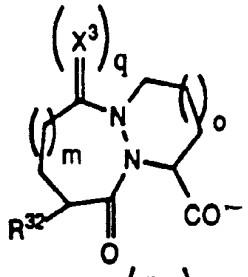
(b)



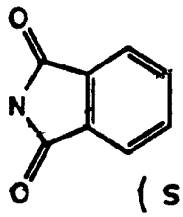
(c)



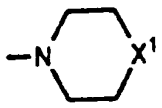
(f)



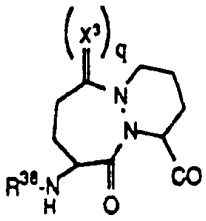
(m)



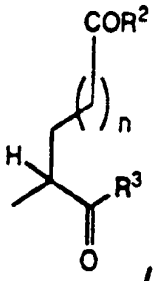
(s)



(w)

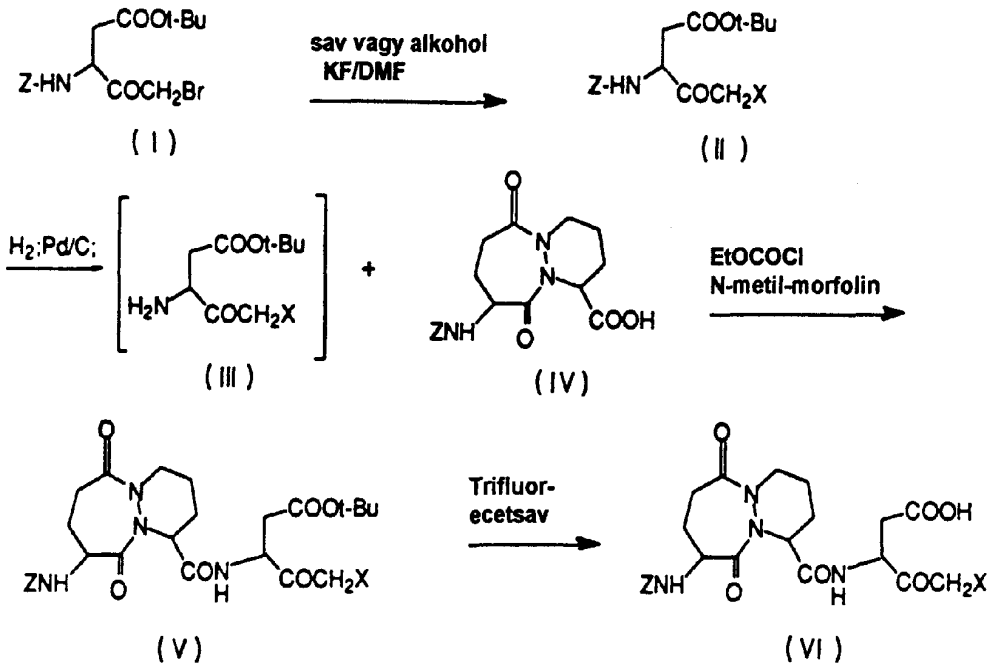


(am)

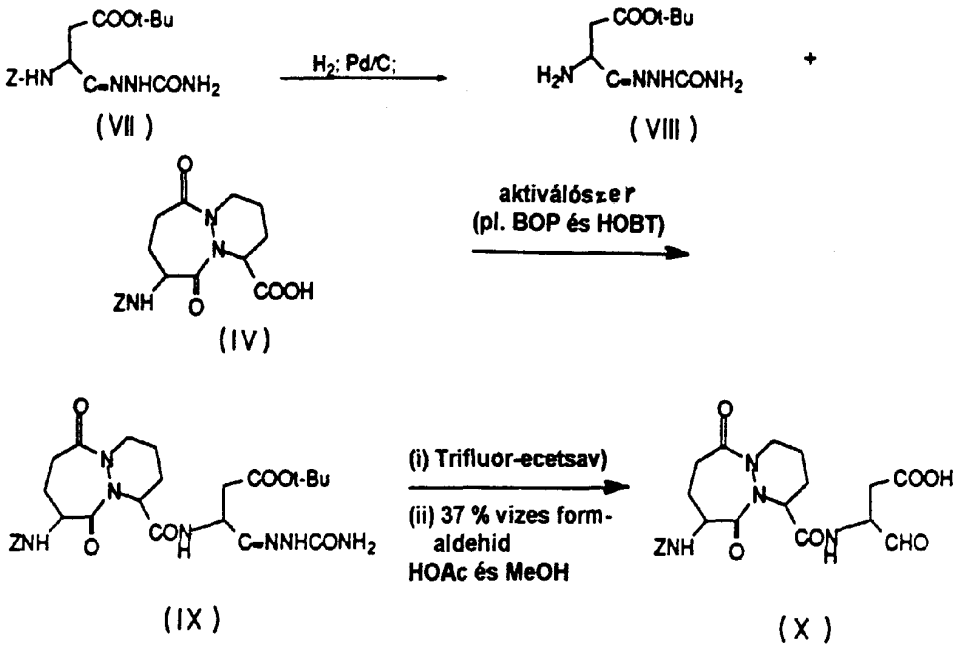


(an)

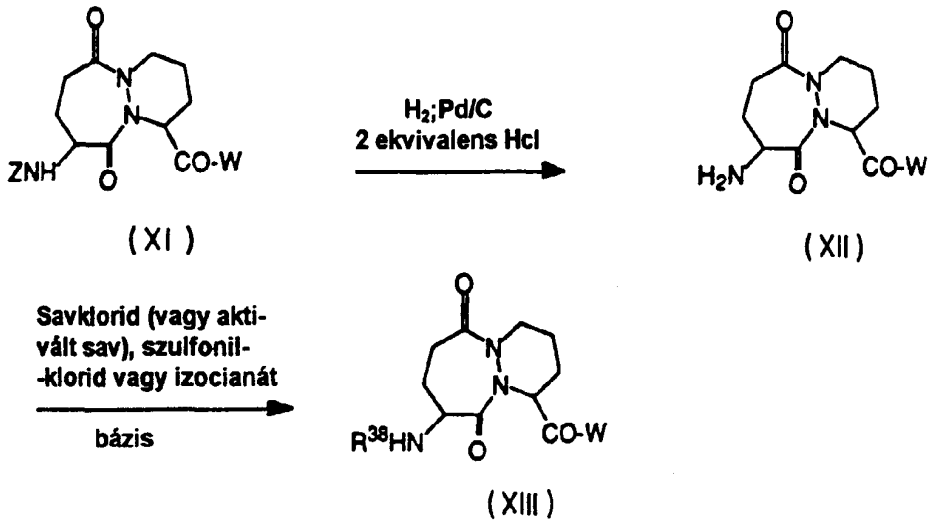
1. reakcióvázlat



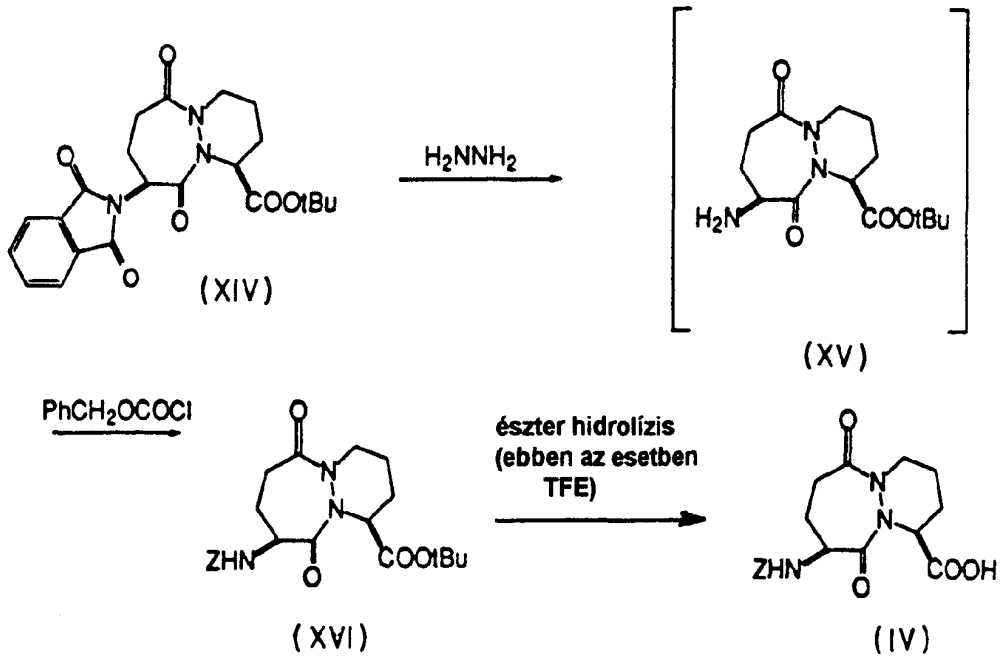
2. reakcióvázlat



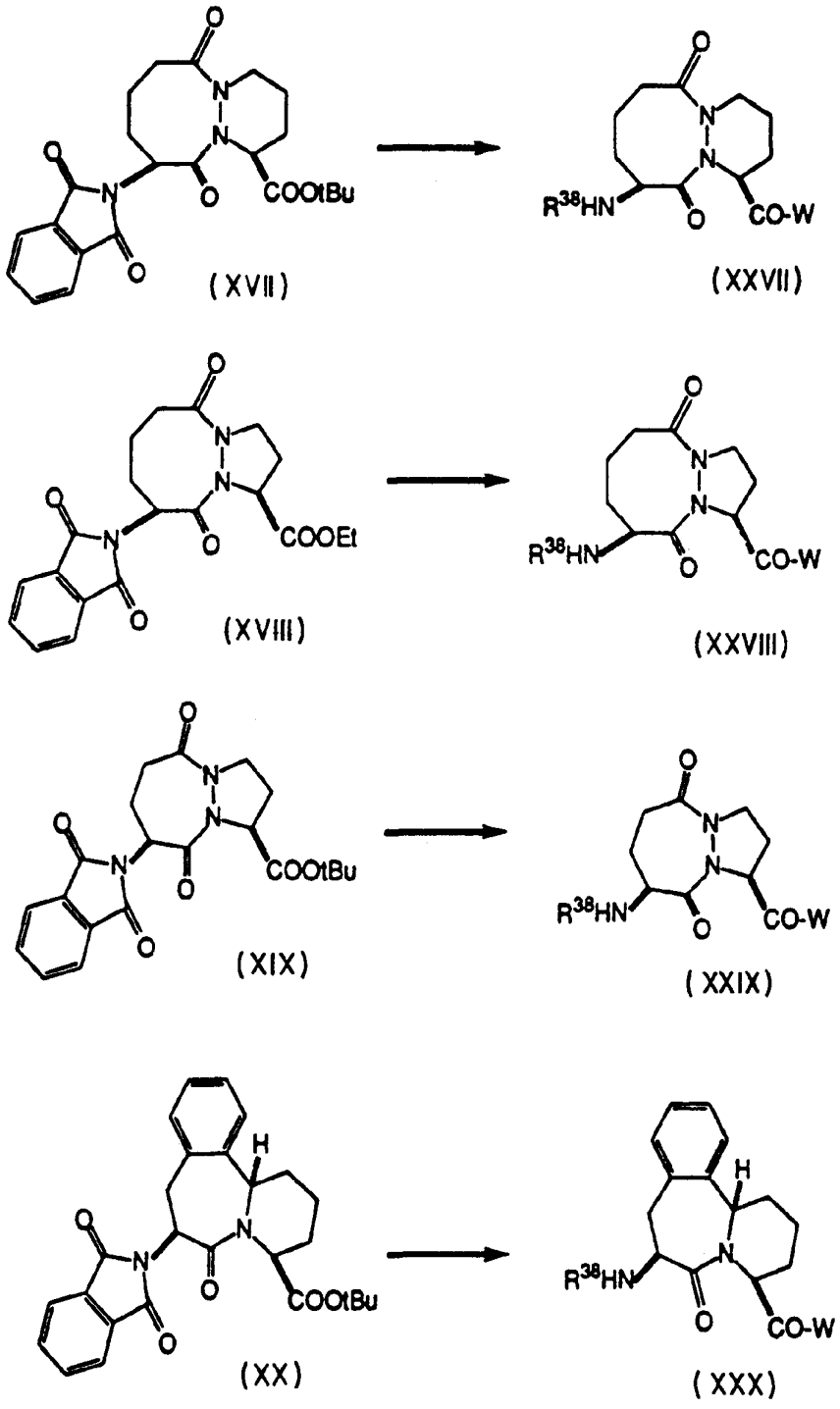
3. reakcióvázlat



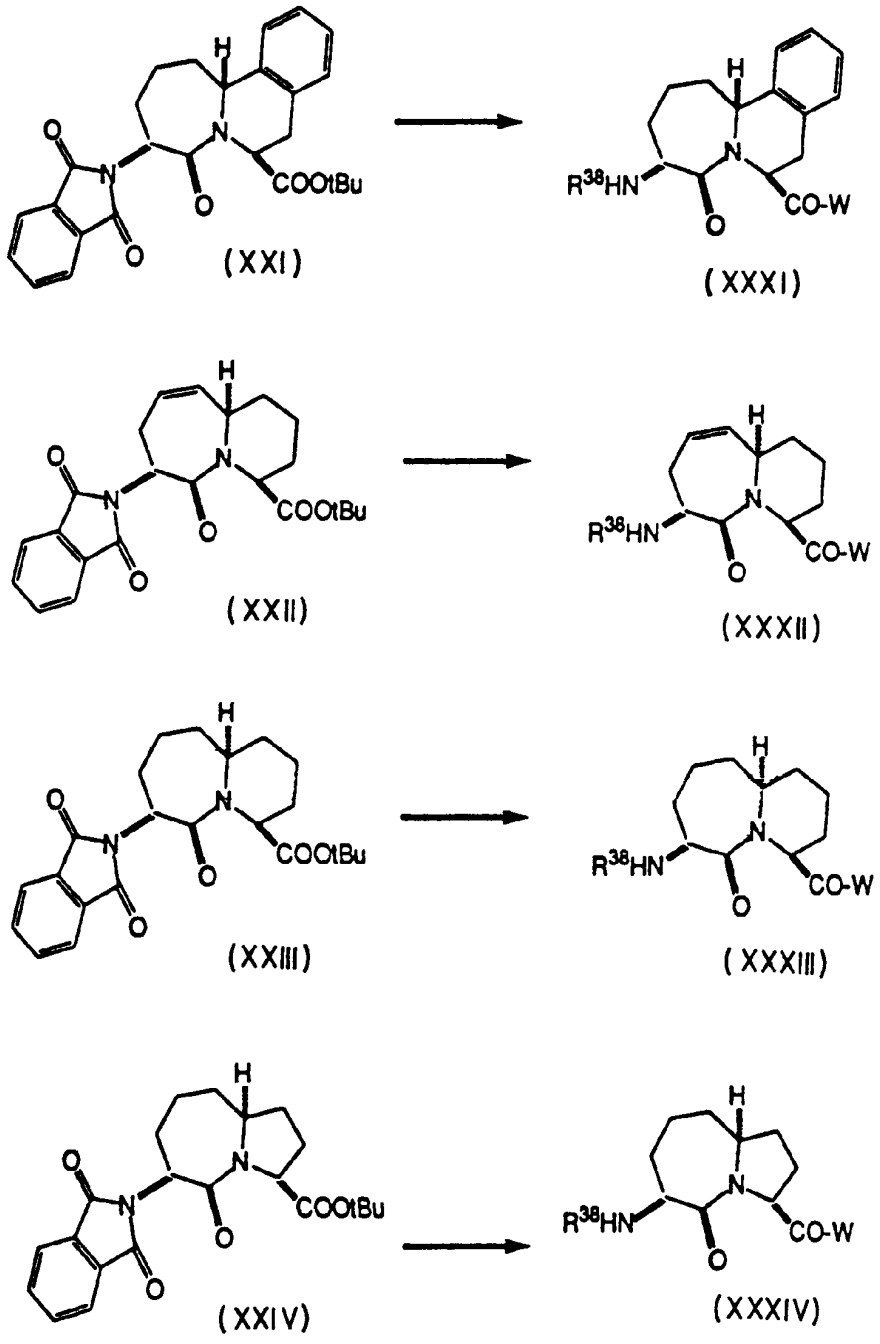
4. reakcióvázlat



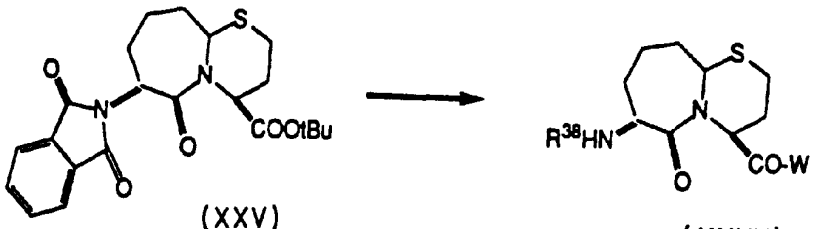
5. reakcióvázlat



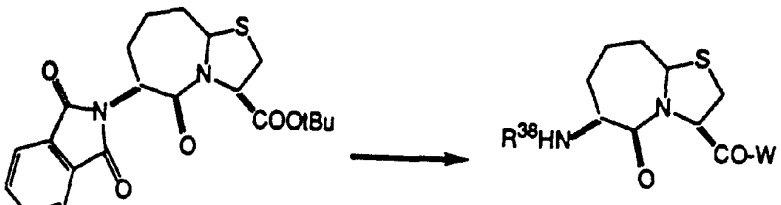
5. reakcióvázlat folytatása



5. reakcióvázlat folytatása

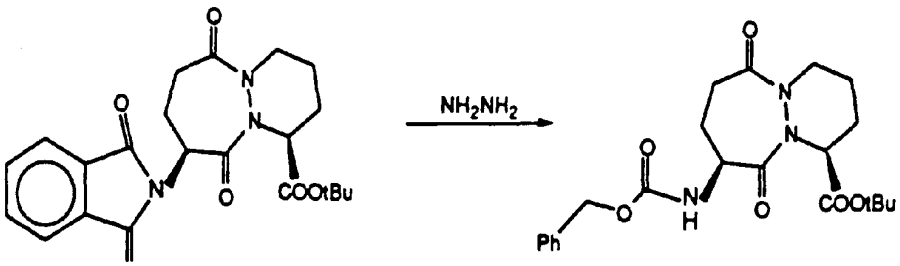


(XXV) (XXXV)



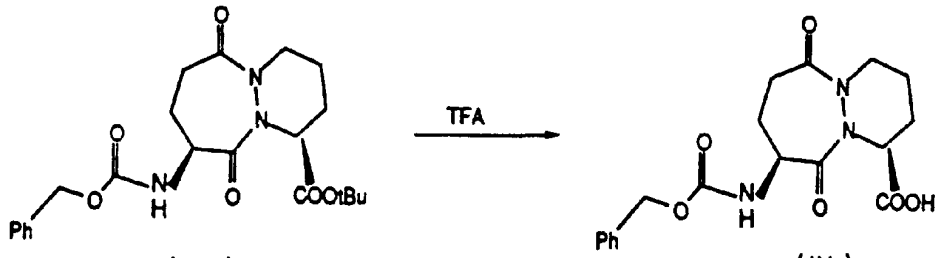
(XXVI) (XXXVI)

6. reakcióvázlat



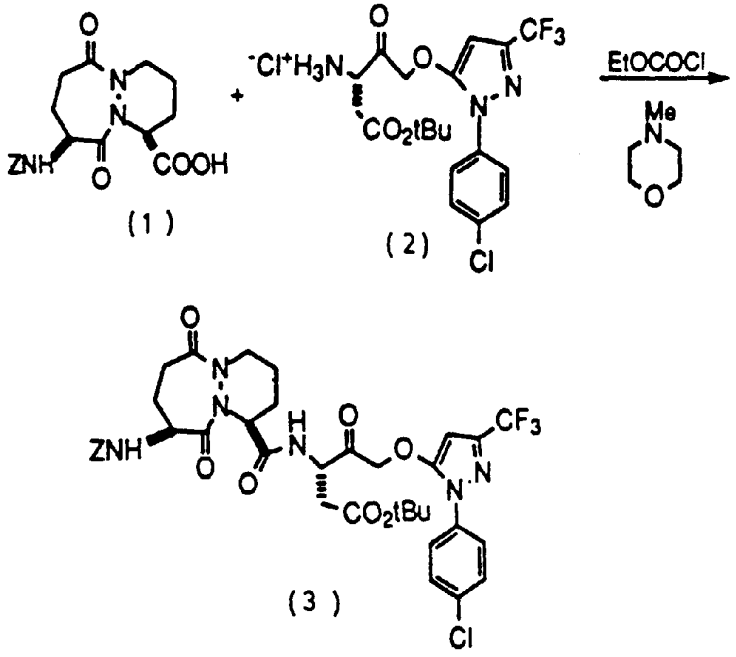
(XIV) (XVI)

7. reakcióvázlat

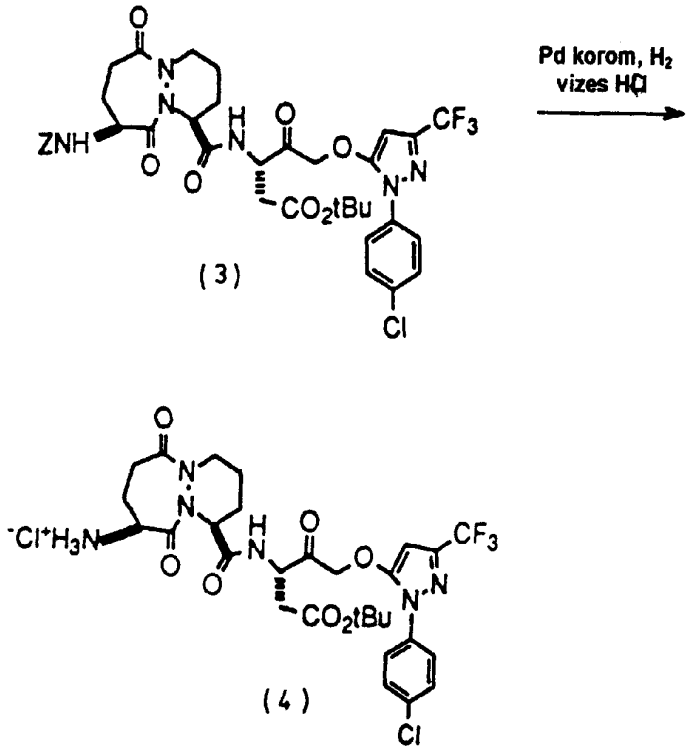


(XVI) (IV)

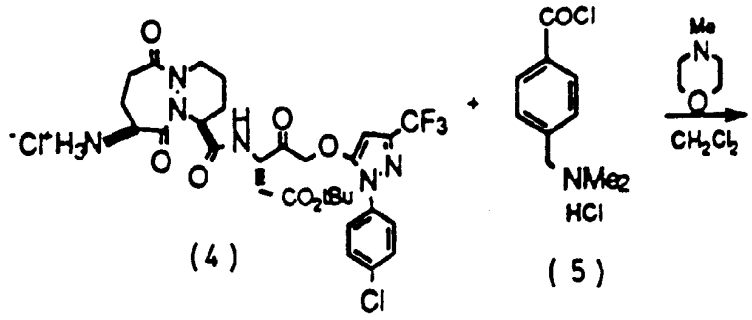
8. reakcióvázlat



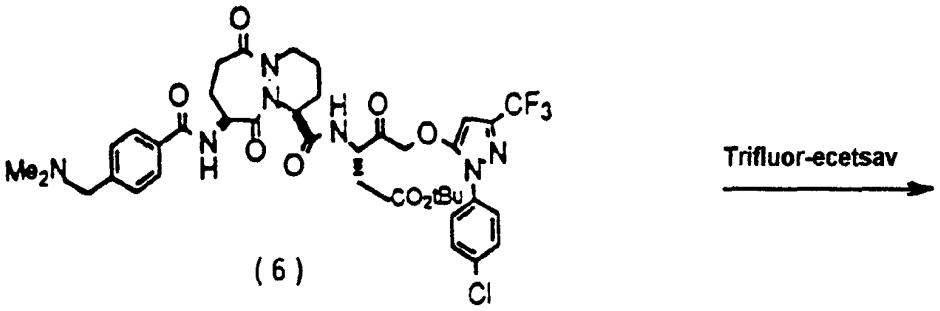
9. reakcióvázlat



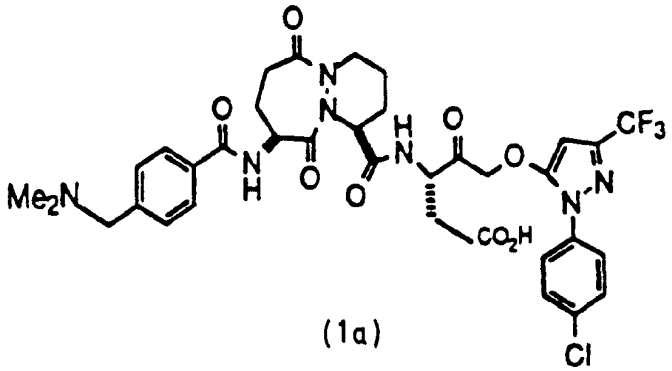
10. reakcióvázlat



(4) (5)

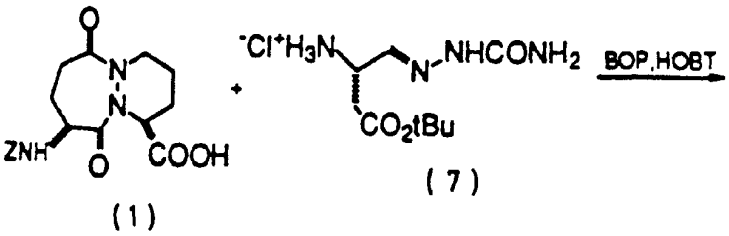


(6)

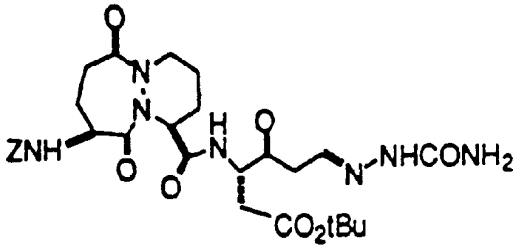


(1a)

11. reakcióvázlat

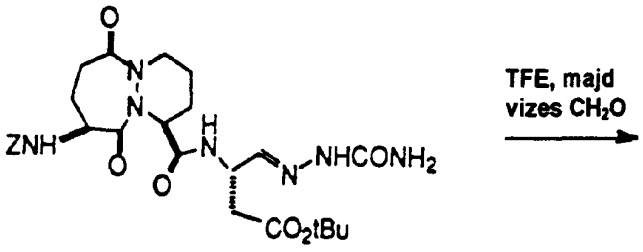


(1) (7)

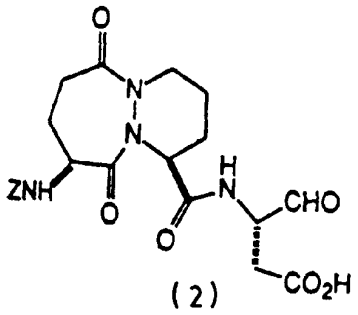


(8)

12. reakcióvázlat



(8)



(2)

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
Felelős vezető: Szabó Richárd osztályvezető
Windor Bt., Budapest