(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 32 113 T2** 2004.07.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 752 987 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 32 113.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/03909**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 915 448.5**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/026958**
(86) PCT-Anmeldetag: **29.03.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **12.10.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **12.11.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 239/47**
C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/04, C07D 409/14, C07F 9/6512, A61K 31/505, A61K 31/675, C07D 239/46

(30) Unionspriorität:
221712 **31.03.1994** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Mass., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(72) Erfinder:
DOLLE, E., Roland, King of Prussia, US; PROUTY, P., Catherine, Doylestown, US; CHATURVEDULA, V., Prasad, Cheshire, US; SCHMIDT, J., Stanley, Chester Springs, US

(54) Bezeichnung: **PYRIMIDIN-DERIVATE ALS INTERLEUKIN INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Bereich der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft eine Reihe von neuen Asparaginsäureanaloga, die eine selektive in vitro- und in vivo-Hemmung des Interleukin-1β-umwandelnden Enzyms zeigen, Zusammensetzungen die diese neuen Asparaginsäureanaloga enthalten und die Verwendung der Verbindungen dieser Erfindung bei der Herstellung von Medikamenten mit therapeutischem Nutzen. Genauer, umfassen die Inhibitoren des Interleukin-1β-umwandelnden Enzyms, die in dieser Endung beschrieben werden, neue N-(Pyrimidinyl)-asparaginsäure-Aldehyde und α-substituierte Methylketone, die besonders nützlich sind bei der Behandlung von Entzündungs- und Immunerkrankungen der Lunge, des zentralen Nervensystems und von Bindegeweben.

Stand der Technik

[0002] Interleukin-1β-Protease (IL-1β) (auch als Interleukin-1β-umwandelndes Enzym oder ICE, interleukin 1β converting enzyme, bekannt) ist das Enzym, das für das Processing der biologisch inaktiven 31 kD-Vorläufer-IL-1β-Form in die biologisch aktive 17 kD-Form verantwortlich ist (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 bis 5231 und Black, R. A.; Kronheim, S. R.; Sleath, P. R., FEBS Let., (1989), 247, 386 bis 391). Außer, dass IL-1β als eine der ersten Antworten des Körpers bei Verletzung und Infektion fungiert, wurde über IL-1β auch berichtet, dass es als Mediator bei einer großen Vielfalt von Erkrankungen, einschließend rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, entzündlicher Darmerkrankung, Sepsis, akuter und chronischer myeloischer Leukämie und Osteoporose, wirkt (Dinarello, C. A.; Wolff, S. M., New Engl. J. Med., (1993), 328, 106). Es wurde ein natürlich vorkommender IL-1β-Rezeptor-Antagonist verwendet, um die Wirkung von IL-1β als Intermediärsubstanz bei einer Anzahl von menschlichen Erkrankungen und Tiermodellen zu zeigen (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 bis 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 bis 346; Ohlsson, K.; Bjork, P.; Bergenfeldt, M.; Hageman, R.; Thompson, R. C., Nature, (1990), 348, 550 bis 552; Wakabayashi, G.; FASEB, (1991), 338 bis 343; Pacifici, R.; et al., Proc. Natl. Acad. Sci., (1989), 86, 2398 bis 2402 und Yamamoto, I.; et al., Cancer Rsh., (1989), 49, 4242 bis 4246). Diese besondere Rolle von IL-1β bei Entzündung und Immunmodulation wird durch die kürzlich gemachte Beobachtung unterstützt, wonach der Kuhpockenvirus einen Inhibitor von ICE zur Unterdrückung der Entzündungsreaktion seines Wirts einsetzt (Ray C. A. et al., Cell, (1992), 69, 597 bis 604).

[0003] Zusammenfassend kann man feststellen, dass das Nutzen von ICE-Inhibitoren bei der Modifizierung von bestimmten IL-1β-vermittelten Erkrankungszuständen durch mehrere Forscher auf diesem Gebiet vorgeschlagen und in vivo gezeigt wurde. Der folgende Überblick über den gegenwärtigen Stand der Technik in der ICE-Forschung unterstützt einen solchen Nutzen von ICE-Inhibitoren zusätzlich:

1) WO 9309135, veröffentlicht am 11. Mai 1993, lehrt, dass auf Peptiden basierende Asparaginsäure-Arylacyloxy- und Aryloxymethyl-Ketone wirksame Inhibitoren von ICE in vitro sind. Diese Verbindungen hemmten durch ihre Fähigkeit, die Bildung von ausgereiftem IL-1β in vollständigen Zellen zu hemmen, auch spezifisch ICE in vollständigen Zellen in vivo). Diese ICE-Inhibitoren waren auch bei der Senkung von Fieber und der Verbesserung von Entzündung/Schwellung bei Ratten nützlich.

2) Bei Patienten mit Lyme-Erkrankung entwickelt sich manchmal auch eine Erythema-migrans-Erkrankung (Lyme arthritis). B. burgdorferi, der verursachende Stoff der Lyme-Erkrankung, ist ein wirksamer Auslöser der IL-1-Synthese in mononukleären Zellen. Miller et al. (Miller, L. C.; Lynch, E. A.; Isa, S.; Logan, J. W.; Dinarello, C. A.; und Steere, A. C., "Balance of synovial fluid IL-1β and IL-1 Receptor Antagonist and Recovery from Lyme arthritis", Lancet, (1993), 341, 146 bis 148) zeigten, dass bei Patienten, die sich schnell von der Erythema-migrans-Erkrankung erholten, das Gleichgewicht in der Gelenkschmiere zwischen IL-1-beta und IL-1ra zu Gunsten von IL-ra verschoben war. Wenn das Gleichgewicht zu Gunsten von IL-1β verschoben wurde, dauerte es bedeutend länger, bis die Erkrankung geheilt wurde. Als Ergebnis konnte festgestellt werden, dass bei den untersuchten Patienten durch einen Überschuss von IL-1ra die Wirkungen von IL-1β blockiert wurden.

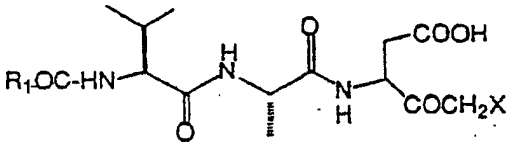
3) Bei einem Menschen mit Colitis ulcerosa ist im betroffenen Gewebe IL-1 vorhanden. In Tiermodellen dieser Erkrankung steht die Menge des vorhandenen IL-1β im Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung. In diesem Modell verringert eine Verabreichung von IL-1ra den Gewebetod und die Anzahl der entzündlichen Zellen im Kolon.

Siehe Comnelli, F.; Nast, C. C.; Clark, B. D.; Schindler, R.; Lierena, R.; Eysselein, V. E.; Thompson, R. C.; und Dinarello, C. A.; "Interleukin-1 Gene Expression, Synthesis, and Effect of Specific IL-1 Receptor Blo-

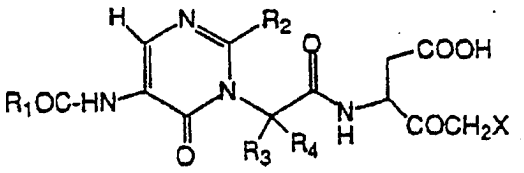
ckade in Rabbit Immune Complex Colitis", J. Clin. Investigations, (1990), Vol. 86, Seiten 972 bis 980.
4) IL-1ra unterdrückt die Gelenkschwellung in einem PG-APS-Arthritismodell bei Ratten. Siehe Schwab, J. H.; Anderle, S. K.; Brown, R. R.; Dalldorf, F. G.; und Thompson, R. C., "Pro- and Anti-Inflammatory Roles of Interleukin-1 in Recurrence of Bacterial Cell Wall-Induced Arthritis in Rats", Infect. Immun., (1991), 59, 4436 bis 4442.
5) IL-1ra zeigt in einer kleinen open-label Studie über rheumatoide Arthritis beim Menschen Wirkung. Siehe Lebsack, M. E.; Paul, C. C.; Bloedow, C. C.; Burch, F. X.; Sack, M. A.; Chase, W.; und Catalano, M. A., "Subcutaneous IL-1 Receptor Antagonist in Patients with Rheumatoid Arthritis", Arth. Rheum., (1991), 34, 545.
6) IL-1 scheint ein autokriner Wachstumsfaktor bei der Proliferation von Zellen der chronischen myeloischen Leukämie zu sein. Sowohl IL-1ra, als auch sIL-1R hemmen das Koloniewachstum in Zellen, die Leukämiepatienten entnommen wurden.
Siehe Estrov, Z.; Kurzrock, R.; Wetzler, M.; Kantarjian, H.; Blake, M.; Harris, D.; Gutterman, J. U.; und 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 bis 1484.
7) So wie unter 6), aber eher für akute myeloische Leukämie als für chronische myeloische Leukämie.
Siehe Estrov, Z.; Kurzrock, R.; Estey, E.; Wetzler, M.; Ferrajoli, A.; Harris, D.; Blake, M.; Guttermann, J. U.; und 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 bis 1945.

[0004] Es muss noch eine wirksame Therapie entwickelt auf kommerzieller Basis für die Behandlung von IL-1β-vermittelten entzündlichen Erkrankungen entwickelt werden. Deshalb besteht ein Bedarf für therapeutische Mittel, die wirksam bei der Behandlung und Vorbeugung dieser Erkrankungen sind.
[0005] Soweit den Anmeldern bekannt ist, basieren alle Inhibitoren von ICE, die im Stand der Technik beschrieben sind, auf Peptiden, wodurch sie sich durch den Vorteil der Substratspezifität zum Enzym auszeichnen. Wir beschreiben in dieser Erfindung Inhibitoren von ICE, die nicht auf Peptiden basieren, insbesondere beschreiben wir Inhibitoren von ICE, in denen ein Pyrimidinrest als Ersatz-Erkennungsstelle für die P2- und P3-Aminosäuren dienen, die bisher vorhanden sein mussten, um einen wirksamen ICE-Inhibitoren zu erhalten (siehe **Abb.** 1). Ein allgemein bekannter Vorteil von nicht-peptidischen Inhibitoren gegenüber ihren peptidischen Gegenstücken ist, dass der in vivo-Metabolismus und die in vivo-Ausscheidung von solchen nicht-peptidischen Mitteln stark vermindert sind, was bei diesen Verbindungen zu einer besseren Bioverfügbarkeit bei Tieren und Menschen führt. (Humphrey, M. J. und Ringrose, P. S., "Peptides and Related Drugs: A Review of Their Absorption, Metabolism, and Excretion", Drug Metabolism Reviews, (1986), 17, 283 bis 310. Auch Plattner, J. J. und Norbeck, D. W., "Obstacles to Drug Development from Peptide Leads", Drug Discovery Technologies, (1990), Kapitel 5, 92 bis 126; C. R. Clark und W. H. Moos, Herausgeber; Horwood: Chichester, U. K.)

Abbildung 1



Auf Peptiden basierender ICE-Inhibitor
(Dolle, R. et al.; J. Med. Chem., (1994), 37, 563)

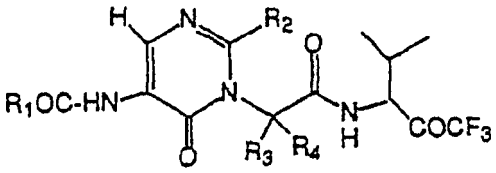


Auf Pyrimidin basierender ICE-Inhibitor
(diese Erfindung)

[0006] Es sollte angemerkt werden, dass die auf Pyrimidin basierenden Trifluormethylketone (**Abb.** 2) kürzlich als Inhibitoren der Serinprotease Elastase beschrieben wurden. Da ICE eine Cysteinprotease ist, und da es nach dem Stand der Technik bekannt ist, dass Trifluormethylketone eher schlechte Inhibitoren der Cysteinprotease sind (siehe Imperialia, B. und Ables, R. H., Biochemistry, (1986), 25, 3760 bis 3767), wird erwartet,

dass die Pyrimidine nach **Abb.** 2 keine Inhibitoren von ICE sind. Es ist auch bekannt, dass ICE die Aspargaginsäure-Seitenkette (-CH_2COOH) bei P1 benötigt. Die Pyrimidine, welche Elastase (**Abb.** 2) hemmen, enthalten die Valin-Seitenkette (-$CHMe_2$). Außerdem, so wie später gezeigt, hemmen die auf Pyrimidin basierenden ICE-Inhibitoren (**Abb.** 1), welche in dieser Erfindung beschrieben werden, menschliche Leukozyten-Elastase nicht, und sie sind folglich stark selektiv in Bezug auf ICE und deshalb unterscheidbar von den bekannten Elastase-Hemmstoffen.

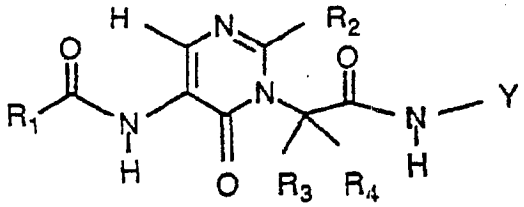
Abbildung 2



Auf Pyrimidin basierender Elastase-Hemmstoff
(Imperical Chemical Industries; EPO 528 633 A1; 1993)

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

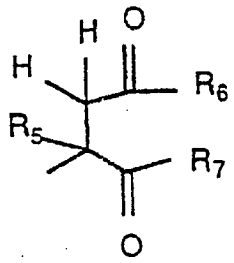
[0007] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salze davon bereitgestellt:



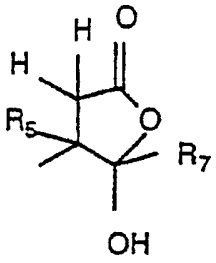
(I)

wobei:

Y

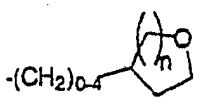


ist und falls R_6 OH ist, dann kann Y auch:

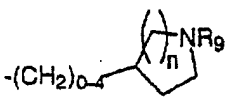


sein;
R_5 H oder ein Deuteriumatom ist;
R_6 OR_8 oder NHOH ist,
wobei R_8 unabhängig H, ein Alkyl- oder Aralkylrest ist;
R_3 und R_4 unabhängig H, ein Alkyl- oder Aralkylrest ist;

R_2 H, ein Alkylrest, ein Rest $-(CH_2)_{0-4}$-Cycloalkyl,



,

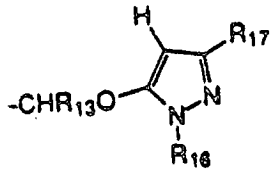


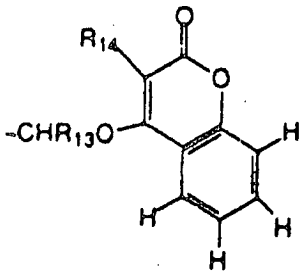
,

ein Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkylrest oder $-(CH_2)_{2-4}-R_{10}$ ist,
wobei n 1 bis 3 ist,
wobei R_{10} ein Alkoxyrest, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, OH, $COOR_{11}$, $CONR_9R_{11}$ oder NR_9R_{11} ist,
wobei R_9 unabhängig H, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkylrest, ein Rest $-CH_2CH_2O$-Alkyl oder $C(O)-R_{12}$ ist,
wobei R_{11} unabhängig H, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest ist,
und falls R_9 und R_{11} zusammengenommen sind, sie ein fünf-, sechs- oder siebengliedriger Ring vom Typ:

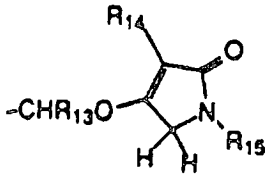


sein können, wobei n 1 bis 3 und m bis 1 sind,
und R_{12} ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest ist;
R_7 H, CH_2F, ein Rest $CHR_{13}O(CO)_{0-1}$-Aryl, $CHR_{13}OP(O)(R_{14})(R_{15})$,

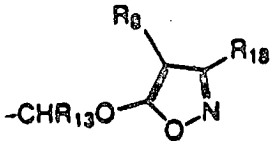




,



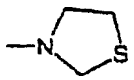
oder



ist, wobei:
R_{13} H oder ein Alkylrest ist,
R_{14} H, ein Alkyl- oder Arylrest ist,
R_{15} H, ein Alkyl- oder Arylrest ist,
R_{16} H, ein Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist,
R_{17} H, ein Alkylrest, CF_3, CF_2CF_3, ein Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkylrest, $COOR_{11}$ oder $CONR_9R_{11}$ ist,
R_{18} H, ein Alkylrest, CF_3, CF_2CF_3, ein Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist;
R_1 definiert ist als:
R_{19}-R_2, R_{19}-R_{20}, R_{19}-R_{21}, R_{19}-NR_9R_{11}, $R_{22}O$-, $R_9R_{11}N$- und $R_{24}R_{11}N$-,
wobei $R_{19}(CR_3R_4)_{0-4}$ ist, R_{20}



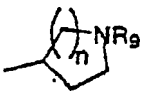
oder



ist, wobei X, O, S oder NR_9 ist, R_{21}



oder



ist, wobei n 1 bis 3 ist,
wobei R_{22} ein Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkylrest, ein Rest R_{19}-Cycloalkyl, R_{19}-R_{21}, R_{23}-R_{10} oder R_{13}-R_{20} ist,
wobei $R_{23}(CR_3R_4)_{2-4}$ ist,
wobei R_{24} ein Rest R_{19}-Cycloalkyl, R_{19}-R_{21}, R_{23}-R_{10}, R_{23}-R_{20}, $CR_3R_4COOR_{11}$ oder $CR_3CR_4CONR_9R_{11}$ ist;

[0008] So wie hierin verwendet, schließt der Ausdruck „pharmazeutisch verträgliche Salze" Säure- und Basenadditionssalze ein.

[0009] Der Ausdruck „Säureadditionssalze" bezieht sich auf jene Salze, die die biologische(n) Wirksamkeit und Eigenschaften der freien Basen beibehalten, und die nicht biologisch oder in anderer Hinsicht unerwünscht sind und die aus anorganischen Säuren, wie zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und Ähnlichen, aus organischen Säuren, wie zum Beispiel Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure und Ähnlichen gebildet werden.

[0010] Der Ausdruck „Basenadditionssalze" schließt jene ein, die sich von anorganischen Basen, wie zum Beispiel Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Eisen-, Zink-, Kupfer-, Mangan-, Aluminiumsalzen und Ähnlichen ableiten. Besonders bevorzugt sind Ammonium-, Kalium-, Natrium-, Calcium- und Magnesiumsalze, die sich von pharmazeutisch verträglichen organischen nichttoxischen Basen ableiten, einschließlich Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließend natürlich vorkommende substituierte Amine, cyclische Amine und basische Ionenaustauscher-Harze, wie zum Beispiel Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, 2-Dimethylaminoethanol, 2-Diethylaminoethanol, Trimethamin, Dicyclohexylamin, Lysin, Arginin, Histidin, Koffein, Procaine, Hydrabamin, Cholin, Betain, Ethylendiamin, Glucosamin, Methylglucamin, Theobromin, Purine, Piperazin, Piperidin, N-Ethylpiperidin, Polyaminharze und Ähnliche. Besonders bevorzugte organische nichttoxische Basen sind Isopropylamin, Diethylamin, Ethanolamin, Trimethamin, Dicyclohexylamin, Cholin und Koffein.

[0011] So wie vorstehend und durchgehend in dieser Offenbarung verwendet sollen die folgenden Ausdrücke die folgenden Bedeutungen haben, wenn nicht anders angegeben:

[0012] Ein „Alkylrest" ist als ein gesättigter, aliphatischer Kohlenwasserstoffrest definiert, der geradlinig oder verzweigt sein kann. Bevorzugte Reste weisen nicht mehr als 12 Kohlenstoffatome auf und können ein Methyl-, Ethyl-, Propylrest und so weiter und Strukturisomere von einem Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- und Dodecylrest sein.

[0013] Ein „Cycloalkylrest" ist als ein gesättigter, cyclischer, aliphatischer Kohlenwasserstoffrest definiert, der mindestens 3 und höchstens 8 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Reste schließen einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- und Cyclooctylrest ein.

[0014] Ein „Arylrest" ist als ein Phenyl- oder Naphthylring oder als ein substituierter Phenyl- oder Naphthylring definiert bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch gleiche, oder durch unterschiedliche Substituenten, ausgewählt aus $-R_1$, $-COR_1$ oder $-R_{25}$, wobei $-R_{25}$ als H, OH, ein Halogenatom, $-OC(O)R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_1$, $-NR_{11}C(O)(CR_3R_4)_{2-6}R_1$, $-COOR_{11}$, $-CONR_9R_{11}$, $R_{11}S-$, $-NR_9R_{11}$, $-SO_2R_8$, $-SO_2NR_9R_{11}$, eine Nitro-, Cyanogruppe oder $-NR_{11}CONR_9R_{11}$ definiert ist, wobei R_1, R_8, R_9, R_{11} und R_{12} wie vorstehend definiert sind, ersetzt sind.

[0015] Ein „Heteroarylrest" ist als ein nicht substituiertes oder als ein gegebenenfalls substituiertes mono- oder bicyclisches Ringsystem aus 5 bis 12 Kohlenstoffatomen definiert, bei dem jeder monocyclische Ring 0 bis 4 Heteroatome besitzen kann und jeder bicyclische Ring 0 bis 5 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S besitzen kann, mit der Maßgabe, dass die Heteroatome nicht vicinale Sauerstoff- und/oder Schwefelatome sind und wobei die Substituenten, deren Anzahl 0 bis 5 beträgt an jeder geeigneten Position des Ringsystems lokalisiert sein können und gegebenenfalls aus den Substituenten ausgewählt sein können, die für die „Arylreste" aufgeführt sind. Beispiele für solche mono- und bicyclischen Ringsysteme, die den Bereich dieser Erfindung nicht einschränken sollen, schließen Benzofuran, Benzothiophen, Indol, Benzopyrazol, Cumarin, Isochinolin, Pyrrol, Thiophen, Furan, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Chinolin, Pyrollidinon, Pyrimidin, Pyridin, Pyridon, Pyrazin, Pyridazin, Isothiazol, Isooxazol und Tetrazol ein.

[0016] Ein „Aralkylrest" bezieht sich auf einen Alkylrest, der mit einem Arylrest substituiert ist. Zum Beispiel

Benzyl.

[0017] Ein „Heteroaralkylrest" bezieht sich auf einen Alkylrest, der mit einem Heteroarylrest substituiert ist. Zum Beispiel (4-Pyridyl)-methyl.

[0018] Ein „Alkoxyrest" bezieht sich auf ein O-Atom, das mit einem Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest substituiert ist. Zum Beispiel eine Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy- und Benzyloxygruppe.

[0019] Ein „Halogenatom" bedeutet ein Iod-, Brom-, Chlor- und Fluoratom.

[0020] Bevorzugte Verbindungen sind jene, bei denen R_2 ein Arylrest, ein Heteroarylrest oder ein Alkylrest ist.

[0021] Die Bezeichnung „$(CR_3R_4)_{2-4}$" bezieht sich auf eine Alkyl-Verknüpfung, die aus mindestens 2, aber höchstens 4 Kohlenstoffatomen besteht, wobei diese Kohlenstoffatome unabhängig mit Resten, die durch R_3 und R_4 beschrieben sind, substituiert sein können. Beispiele von solchen Verknüpfungen schließen einen Ethyl-, Propyl-, Butyl-, 2-Methylethyl- (-(MeHCCH$_2$-) und 2,2-Dimethylethylrest (Me_2CCH_2-) ein, sind aber nicht auf diese eingeschränkt.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel und die Verwendung der Verbindungen der Erfindung zur Herstellung von Medikamenten, die zur Behandlung von IL-1β-Protease-vermittelten Erkrankungszuständen oder Leiden bei einem Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf eingesetzt werden sollen, umfassend die Verabreichung von IL-1β-Protease-Inhibitoren nach Formel (I) als aktives Mittel. Diese Erkrankungszustände und Leiden schließen Infektionserkrankungen, wie Meningitis und Salpingitis, septischen Schock, Erkrankungen der Atmungsorgane, Entzündungszustände, wie Arthritis, Cholangitis, Colitis, Enzephalitis, Endocerolitis, Hepatitis, Pankreatitis und Reperfusionsverletzungen, Immunerkrankungen, wie Hypersensibilität, Autoimmunerkrankungen, wie Multiple Sklerose, Knochenerkrankungen und bestimmte Tumore und Leukämien ein.

[0023] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch eine besondere Nützlichkeit bei der Modulation des Processings von IL-1β bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis aus. Es ist bekannt, dass die Gehalte von IL-1β in der Gelenkschmiere von Patienten mit dieser Erkrankung erhöht sind. Außerdem stimuliert IL-1β die Synthese von Enzymen, von denen man annimmt, dass sie bei Entzündungen eine Rolle spielen, wie zum Beispiel Kollagenase und PLA2, und ruft die Zerstörung von Gelenken hervor, ähnlich einer rheumatoiden Arthritis die nach einer intraartikulären Injektion bei Tieren auftritt.

[0024] Es wird eine wirksame Menge einer Verbindung der Erfindung oder eines Arzneimittels daraus verabreicht. Diese Verbindungen oder Zusammensetzungen können über jeden Weg, ausgewählt aus einer Vielfalt von Wegen, verabreicht werden, abhängig von der genauen letztendlichen Verwendung, einschließlich oral, parenteral (einschließlich subkutane, intraartikuläre, intramuskuläre und intravenöse Verabreichung), rektal, bukkal (einschließlich sublingual), transdermal oder intranasal. Der am besten geeignete Weg hängt in jedem Fall von der Verwendung, dem speziellen Wirkstoff und dem betroffenen Patienten ab. Die Verbindung oder Zusammensetzung kann auch über Ausführungsformen mit kontrollierter Freisetzung, Depotimplantaten oder injizierbare Formulierungen verabreicht werden, so wie hier genauer beschrieben.

[0025] Im Allgemeinen ist es angebracht, den Wirkstoff in Mengen zwischen etwa 0,1 und 100 mg/kg Körpergewicht, am meisten bevorzugt bei der Therapie eines Menschen von etwa 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht zu verabreichen. Der Wirkstoff wird bevorzugt in einem Bereich von etwa 0,1 bis etwa 20 bis 50 mg/kg/Tag verabreicht. Um die wirkungsvollsten Ergebnisse zu erzielen, kann diese Verabreichung durch eine einzelne Verabreichung, durch eine Verteilung auf mehrere Verabreichungen oder durch langsame Freisetzung verwirklicht werden. Wenn eine einzelne Dosis verabreicht wird, ist bei der Verabreichung ein Bereich von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg am meisten bevorzugt.

[0026] Die genaue Dosis und das genaue Verabreichungsschema dieser Verbindungen und Zusammensetzungen hängen notwendigerweise von den Bedürfnissen des jeweiligen zu behandelnden Patienten, der An der Behandlung und dem Ausmaß der Beschwerden oder des Bedarfs ab. Im Allgemeinen erfordert eine parenterale Verabreichung eine niedrigere Dosierung als andere Verabreichungsverfahren, die stärker von einer Absorption abhängig sind.

[0027] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf Arzneimittel, die als Wirkstoff eine Verbindung der vorliegenden Endung in einem Gemisch mit einem pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Träger umfassen. So wie vorstehend erwähnt, können solche Zusammensetzungen zur Verwendung für parenterale (subkutan, intraartikulär, intramuskulär oder intravenös) Verabreichung hergestellt werden, insbesondere in der Form von flüssigen Lösungen oder Suspensionen; für orale oder bukkale Verabreichung, insbesondere in der Form von Tabletten oder Kapseln; oder intranasal, insbesondere in der Form von Pulvern, Nasentropfen oder Aerosolen.

[0028] Wenn die Verbindungen oral (oder rektal) verabreicht werden, werden sie normalerweise in der Form einer Einzeldosierung, wie zum Beispiel in der Form einer Tablette, einer Kapsel, eines Zäpfchens oder einer Oblatenkapsel formuliert. Solche Formulierungen schließen normalerweise einen festen, halbfesten oder flüssigen Träger oder ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel ein. Beispielhafte Verdünnungsmittel und Vehikel sind Laktose, Dextrose, Sukrose, Sorbitol, Mannitol, Stärken, Gummiarabicum, Calciumphosphat, Mineralöl, Kakaobutter, Kakaobutteröl, Aginate, Tragant, Gelatine, Sirup, Methylcellulose, Polyoxyethy-

len-Sorbitarmonolaurat, Methylhydroxybenzoat, Propylhydroxybenzoat, Talk und Magnesiumstearat.

[0029] Die Zusammensetzungen können nach jedem Verfahren, das nach dem pharmazeutischen Stand der Technik bekannt ist, hergestellt werden, zum Beispiel wie in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Ausgabe, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 beschrieben. Formulierungen für parenterale Verabreichung können als herkömmliche Exzipienten steriles Wasser oder Salzlösung, Alkylenglykole, wie zum Beispiel Propylenglykol, Polyalkylenglykole, wie zum Beispiel Polyethylenglykol, Öle pflanzlichen Ursprungs, hydrierte Naphthaline und Ähnliches enthalten. Beispiele von Vehikeln für parenterale Verabreichung schließen Wasser, wässrige Vehikel, wie zum Beispiel Salzlösung, Ringersche Lösung, Dextroselösung und Hanksche Lösung und nicht-wässrige Vehikel, wie zum Beispiel fette Öle (wie Mais, Baumwollsamen, Erdnuss und Sesam), Ethyloleat und Isopropylmyristat ein. Eine sterile Salzlösung ist ein bevorzugtes Vehikel und die Verbindungen sind ausreichend wasserlöslich, um als Lösung zubereitet zu werden, die für alle absehbaren Bedürfnisse geeignet ist. Das Vehikel kann geringe Mengen an Zusatzstoffen, wie zum Beispiel Stoffe, die die Löslichkeit, die Isotonie oder die chemische Stabilität verbessern, wie zum Beispiel Antioxidationsmittel, Puffer und Konservierungsstoffe, enthalten. Für eine orale Verabreichung kann die Formulierung durch Zugabe von Salzen der Gallensäure oder auch durch Zugabe von Acylcarnitinen verbessert werden (Am. J. Physiol., 251; 332 (1986)). Die Formulierungen für nasale Verabreichung können fest sein und sie können Exzipienten, wie zum Beispiel Laktose oder Dextran enthalten, oder sie können wässrige oder ölige Lösungen zur Verabreichung in der Form von Nasentropfen oder in der Form eines Sprays mit Dosiervorrichtung sein. Für bukkale Verabreichung schließen typische Exzipienten Zucker, Calciumstearat, Magnesiumstearat, vorgelatinierte Stärke und Ähnliches ein.

[0030] Wenn für nasale Verabreichung formuliert wird, wird die Absorption über die Membran der Nasenschleimhaut durch oberflächenaktive Säuren, wie zum Beispiel Glykocholsäure, Cholsäure, Taurocholsäure, Ethocholsäure, Desoxycholsäure, Chenodesoxycholsäure, Dehydrocholsäure, Glykodesoxycholsäure und Ähnliche verbessert. (Siehe B. H. Vickery, „LHRH and its Analogs-Contraception and Therapeutic Applications", Pt. 2, B. H. Vickery und J. S. Nester, Herausgeber, MTP Press, Lancester, UK, 1987).

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0031] Die Verbindungen dieser Endung wurden unter Anwendung der allgemeinen synthetischen Verfahren, so wie in den Schemata 1, 2, 3 und 4 beschrieben, hergestellt. Z-Asparaginsäure-α-brommethylketon (Schema 1; Formel 1; Z ist ein Benzyloxycarbonylrest) wird mit einem Alkohol oder einer Carbonsäure in der Gegenwart von KF unter Verwendung von DMF als Lösungsmittel behandelt, wodurch man α-substituierte Z-Asparaginsäuremethylketone (Formel 2) erhält. Die Herstellung des Bromids nach Formel 1 und seine Umwandlung in Verbindungen nach Formel 2 wird unter Verwendung von Verfahren wie sie von A. Krantz, et al. (Biochemistry, (1991), 30, 4678 bis 4687) beschrieben werden durchgeführt. Darauf folgend wird der Z-Rest unter hydrogenolytischen Bedingungen entfernt, um ein N-terminales Amin (Formel 3) herzustellen. Die Reagenzien und Bedingungen, die normalerweise bei der Durchführung einer hydrogenolytischen Entfernung des Z-Rests angewendet werden, sind Wasserstoffgas, Raumtemperatur und Atmosphärendruck, 5% Palladium auf Kohle als Katalysator in einem alkoholischen Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol, das gegebenenfalls zwei Äquivalente Chlorwasserstoffsäure enthält. Es ist nicht notwendig, die Zwischenstufe des freien Amins zu reinigen (oder das Hydrochloridsalz, wenn Chlorwasserstoffsäure bei der Hydrogenolyse verwendet wird), obwohl dieses Material trocken und von Alkohol frei sein muss, damit die darauf folgende Kupplungsreaktion mit guter Ausbeute durchgeführt werden kann. Das so erhaltene Amin (Formel 3) wird dann mit Pyrimidincarbonsäure (Formel 4) kondensiert, um die Zwischenprodukte nach Formel 5 zu erhalten. Im Allgemeinen ist es zuerst notwendig, die Pyrimidincarbonsäure als Säurechlorid oder gemischtes Anhydrid zu aktivieren und sie dann mit dem freien Amin (oder Hydrochloridsalz) in der Gegenwart einer organischen Base, zum Beispiel N-Methylmorpholin, umzusetzen. Alternativ dazu kann die Kupplung der Pyrimidincarbonsäure mit der Amin-Zwischenstufe unter Verwendung von Amid-Kupplungsreagenzien/Amid-Kupplungsbedingungen, so wie sie in der Chemie der Kupplung von Peptiden angewendet werden, durchgeführt werden („The Practice of Peptide Synthesis", M. Bodanszky, Springer-Verlag, NY, 1984; The Peptides, Vol. 1 bis 3, E. Gross und J. Meienhofer, Herausgeber, Academic Press, NY, 1981). Die verbleibende synthetische Umwandlung bei der Herstellung der ICE-Inhibitoren ist die Hydrolyse der t-Butylesterfunktion. Diese wird durchgeführt, indem der t-Butylester (Formel 5) einer 25%igen Lösung von Trifluoressigsäure (TFA) in Methylenchlorid bei 25°C ausgesetzt wird. Nach 3 Stunden ist diese Esterspaltung normalerweise vollständig abgelaufen. Durch Entfernen der flüchtigen TFA und des organischen Lösungsmittels erhält man die Asparaginsäure (Formel 6). In den meisten Beispielen ist die Ausbeute der Reaktion quantitativ wenn das t-Butylester-Ausgangsmaterial von hoher Reinheit ist. Wenn eine Reinigung notwendig ist, kann diese durch Umkristallisation oder durch chromatographische Techniken, die dem Fachmann bekannt sind, durchgeführt werden. Die Konzentration von TFA kann in einem Bereich von 5% bis 100% liegen, und es können andere organische Lösungsmittel, wie zum Beispiel Chloroform, verwendet werden. Auch kann anstelle von TFA-Methylenchlorid-Lösung eine drei molare wasserfreie Lösung von

Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat verwendet werden, welche sich durch eine vergleichbare Wirksamkeit auszeichnet.

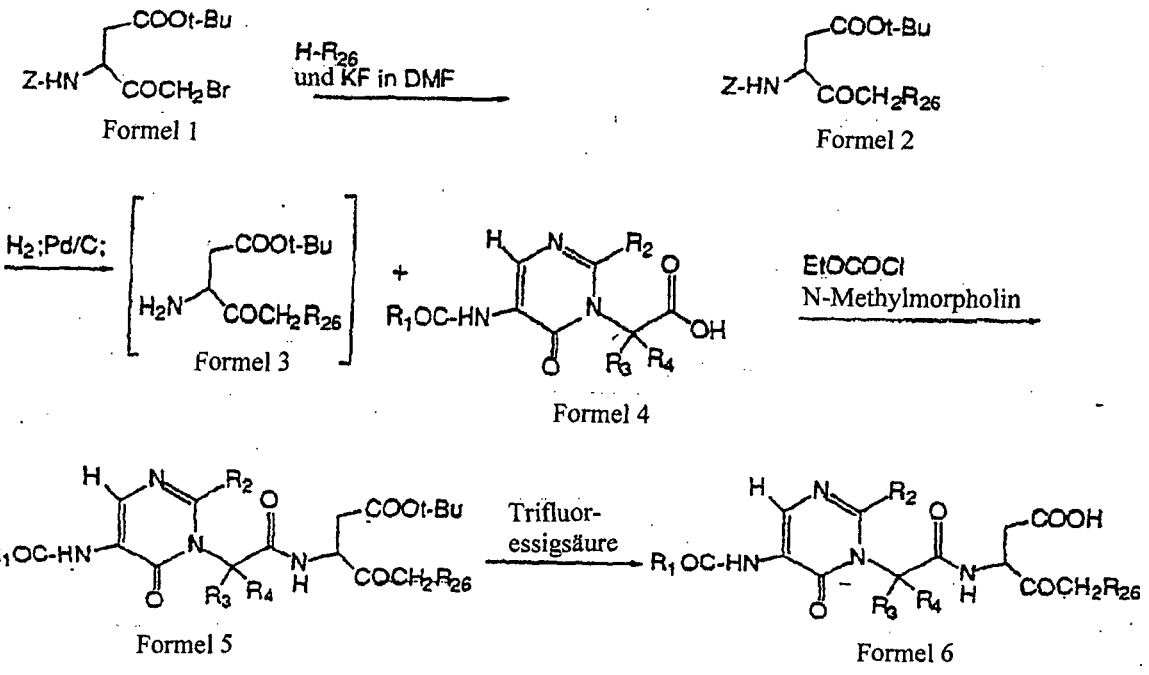
[0032] Schema 2 zeigt die Synthese der Aspartylaldehyd-enthaltenden Pyrimidine. Das Ausgangsmaterial für deren Synthese ist das Aspartylsemicarbazon (Formel 7). Der Z-Rest wird unter normalen Hydrierungsbedingungen entfernt, wodurch man das entsprechende Amin (Formel 8) erhält. Dieses wird dann unter Kupplungsbedingungen, die analog zu den vorstehend beschriebenen sind, an die Pyrimidinsäure (Formel 4) gekuppelt. Dann ist eine doppelte Entschützung notwendig, um die Beta-Carbonsäure (Trifluoressigsäure) und den alpha-Aldehyd (37%iger wässriger Paraformaldehyd, Essigsäure, Methanol) freizusetzen, wodurch man die Verbindungen nach Formel 10 erhält.

[0033] Schema 3 zeigt ein synthetisches Ersatzverfahren zur Einführung der R_1-Reste in die Pyrimidin-5-Amino-Funktion, wodurch der Bereich dieser Erfindung zusätzlich erweitert wird. Pyrimidine, als freie Säuren, wie auch als Ester oder Asparaginsäureamide, die einen Z-Rest enthalten (Formel 11) können den Hydrogenolyse-Bedingungen (ähnlich zu den vorstehend beschriebenen) ausgesetzt werden, um die entsprechenden 5-Aminopyrimidine (Formel 12) zu erhalten. Die Amineinheit kann mit Säurechloriden oder aktivierten Carbonsäuren umgesetzt werden (unter analogen Bedingungen, wie sie für die Kupplung der Verbindungen nach Formel 3 und 4 angewendet werden, wie vorstehend in Schema 1 beschrieben), um R_1-enthaltende Pyrimidine mit struktureller Vielseitigkeit in R_1 zu gewinnen.

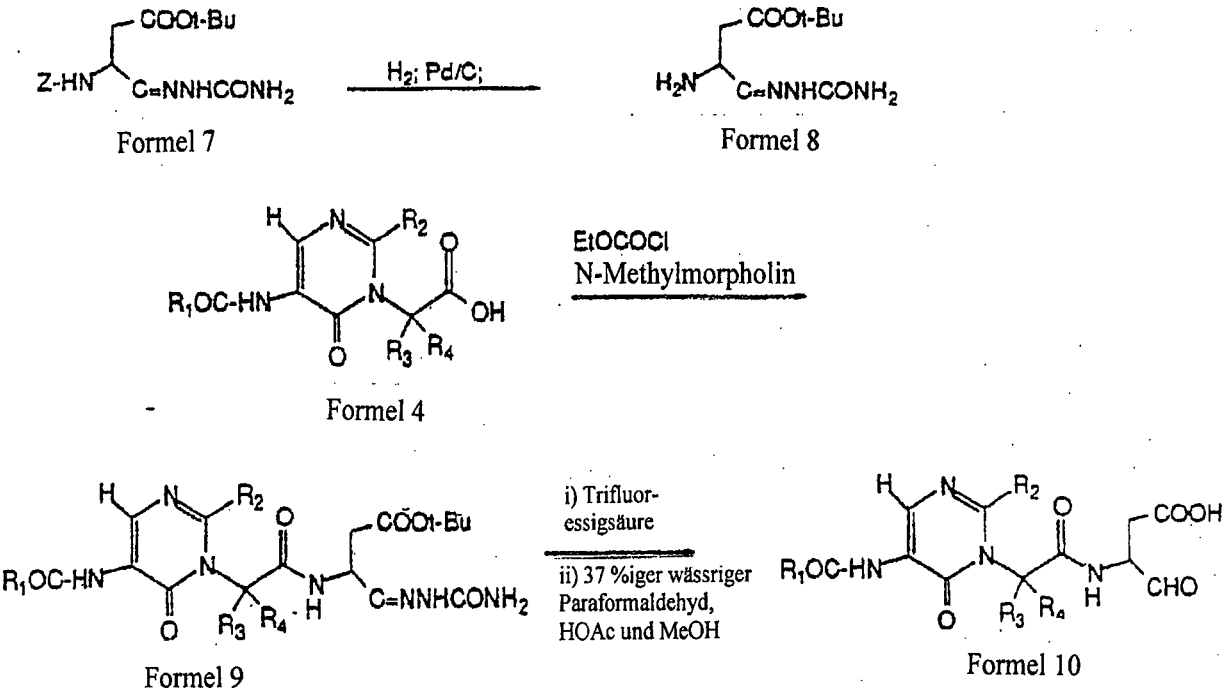
[0034] Schema 4 zeigt die Synthese der erforderlichen Pyrimidine. Die verwendeten Ausgangsmaterialien sind 3-Carboxyethylpyrimidine, entweder mit N-Allyl-Rest (Formel 13) oder N-Acetaldehyddimethylacetal-Rest (Formel 14). Deren Synthese kann einfach aus den Synthesen nach dem Stand der Technik und unter Verwendung der Reaktionsbedingungen, die in der Literatur aufgeführt sind (Veale, C. A.; et al., J. Org. Chem., (1993), 58, 4490 bis 4493; Gupta, K. A.; et al., Ind. J. Chem. B, 21 B, 228; Nemeryuk, M. P.; et al., Collect. Czech. Chem. Commun., (1986), 51, 215 bis 233), abgeleitet werden. Die Ethylester werden in Gegenwart von wässriger Base (LiOH in H_2O-THF oder NaOH in H_2O-THF) hydrolysiert, um die entsprechenden Säuren zu erhalten (Formel 15 und 16). Die Carbonsäuren ihrerseits werden einer Curtius-Umlagerung unterzogen (Pfister, J. R.; et al., Synthesis, (1983), 38; Radhakrishna, A. S.; et al., Synthesis, (1983), 538; Ninomiya, K.; et al., Tetrahedron, (1974), 30, 2151), wodurch man ein hoch reaktives Isocyanat enthält (Formel 17 und 18), das nicht isoliert wird, sondern sofort mit einem Alkohol oder einem Amin umgesetzt wird (siehe Ninomiya, K.; et al., Supra). Das Gesamtverfahren stellt entweder ein Carbamat (Isocyanat, das mit einem Alkohol abgefangen wurde) oder einen Harnstoff (Isocyanat, das mit einem Amin abgefangen wurde) bereit, so wie in den Formeln 19 und 20 aufgezeigt. An dieser Stelle teilt sich die Synthese auf. Wenn ein N-Allyl-Pyrimidin als Ausgansmaterial verwendet wird (Formel 19), wird das Olefin mit Osmiumtetroxid/N-Methylmorpholin-N-oxid (Siehe V. Van Rheenen; et al.; Tetrahedron Lett., (1976), 1973 bis 1976; Organic Synthesis, Vol. 58, Seiten 43 bis 51) und Natrium- oder Kaliumperiodat (H. O. House; Modern Synthetic Reactions; W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, CA, 1972, 353 bis 359) oxidiert, wobei die Aldehyd-Zwischenstufe erhalten wird (Formel 13 → Formel 19 → Formel 21).

[0035] Alternativ, wenn ein N-Acetaldehyddimethylacetal als Ausgangsmaterial verwendet wird (Formel 20), wird die Dimethylacetalfunktionalität mit verdünnter Säure (wässrige HCl) behandelt, wodurch die Aldehyd-Zwischenstufe freigesetzt wird (Formel 14 → Formel 20 → Formel 21). Die Säuren nach Formel 4 werden aus den Aldehyden nach Formel 21 über Natrium- oder Kaliumchlorit-vermittelte Oxidation erhalten (B. S. Bal; et al.; Tetrahedron, (1981), 37, 2091). Es sollte beachtet werden, dass durch das Abfangen des Isocyanats (Formel 17 und 18) mit Benzylalkohol Z-Carbamat-Zwischenstufen bereitgestellt werden, die direkt zur Verbindung nach Formel 11 führen (Schema 3).

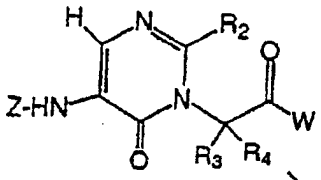
SCHEMA 1



SCHEMA 2

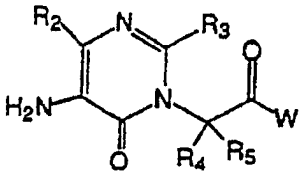


SCHEMA 3



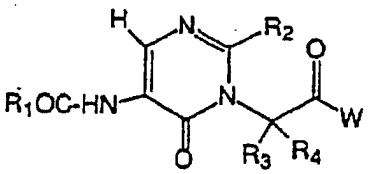
Formel 11

H_2; Pd/C;
2 Äquivalente HCl



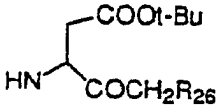
Formel 12

R_1COCl oder
R_1CO_2COR

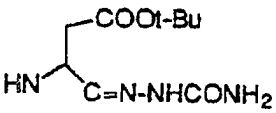


Formel 4: W = OH

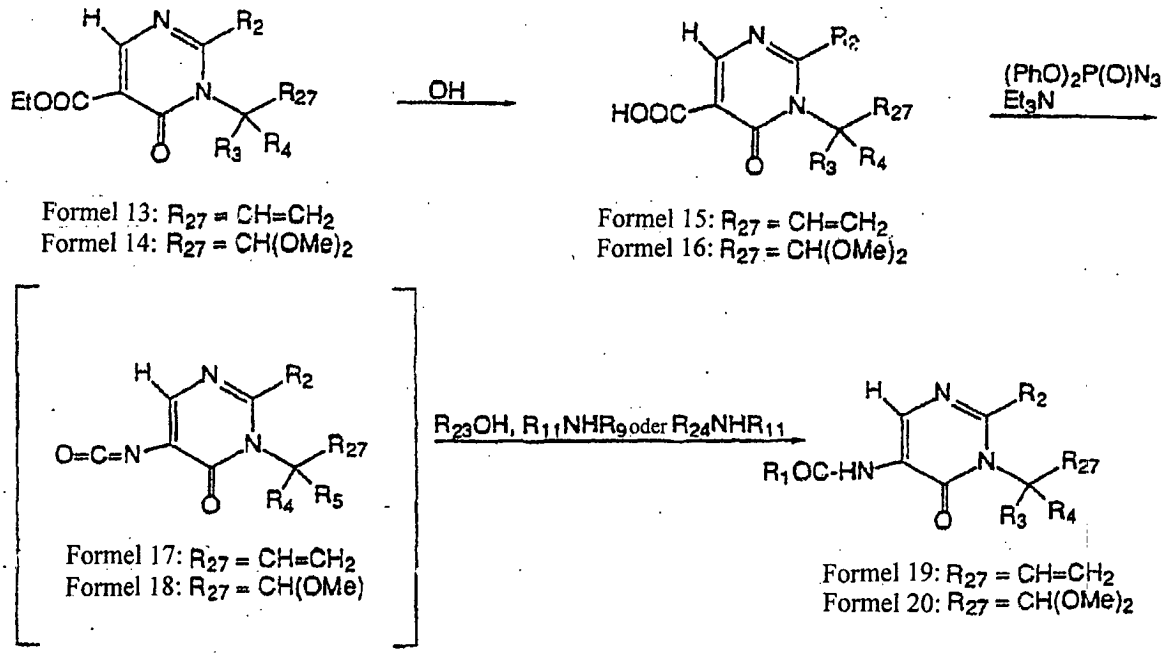
Formel 5: W =



Formel 9: W =



SCHEMA 4



Formel 13: R_{27} = CH=CH$_2$
Formel 14: R_{27} = CH(OMe)$_2$

Formel 15: R_{27} = CH=CH$_2$
Formel 16: R_{27} = CH(OMe)$_2$

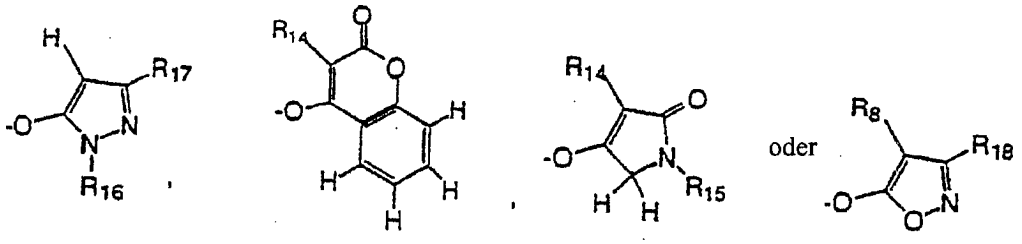
Formel 17: R_{27} = CH=CH$_2$
Formel 18: R_{27} = CH(OMe)

Formel 19: R_{27} = CH=CH$_2$
Formel 20: R_{27} = CH(OMe)$_2$

Formel 21

Formel 4

wobei:
R_1 bis R_4, R_9, R_{11} und R_{24} wie in Formel (I) definiert sind, Z als Benzyloxycarbonylrest definiert ist, W als eine OH-Gruppe, HNC(H)(CH_2COOtBu)COCH$_2$$R_{26}$-Einheit 1 oder HNC(H)($CH_2$COOtBu)C=NNHCONH$_2$-Einheit definiert ist, wobei R_{26} definiert ist als F, ein Rest -O(CO)$_{0-1}$-Aryl, -OP(O)(R_{14})(R_{15}),



wobei R_8, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{18} und R_{18} wie vorstehend definiert sind.

[0036] Im Folgenden werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weitergehender erläutert.

Beispiel 1

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]L-asparaginsäure -2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon

[0037] Teil A: N-Benzyloxycarbonyl-L-asparaginsäurebrommethylketon-β-tert-butylester (0,3 g; 0,76 mM) wurde in 12 ml wasserfreiem DMF aufgelöst. Zu dieser Lösung wurde pulverisiertes Kaliumfluorid (0,11 g; 19 mmol) und 2,6-Dichlorbenzoesäure (0,17 g; 0,91 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Et_2O verdünnt und mit Wasser, wässriger gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Salzlösung gewaschen, und getrocknet ($MgSO_4$). Das so erhaltene Keton wurde über Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan als Elutionslösungsmittel gereinigt (^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,36 (m, 9H), 5,90 (d, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,67 (m, 1H), 3,00 und 2,75 (Duplett von Dupletts, jeweils 1H), 1,42 (s, 9H)).

[0038] Teil B: N-Benzyloxycarbonyl-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon-β-tert-butylester (1,02 g; 2 mmol; vorstehender Teil A) wurde in absolutem Ethanol (100 ml, 4 mmol) aufgelöst, das 2 Äquivalente wässrige 6 N HCl (4 mmol) und 10% Palladium auf Kohle (96 mg) enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Atmosphärendruck unter Wasserstoffgas für zirka 1 Stunde gerührt (Dünnschichtchromatographie [5% McOH-CH_2Cl_2] zeigte das Verschwinden des Ausgangsmaterials an). Die Lösung wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, wodurch man das HCl-Salz von L-Asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxy-methylketonβ-tert-butylester erhielt, das sofort für die darauf folgende Reaktion, beschrieben in Teil C, verwendet wurde.

[0039] Teil C: Eine Lösung von 2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)essigsäure (771 mg, 2,05 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde auf –20°C abgekühlt und Isobutylchlorformiat (0,28 ml, 2,05 mmol) und N-Methylmorpholin (0,23 ml, 2,05 mmol) wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 Minuten gerührt und dann wurde eine Lösung des HCl-Salzes von Apparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon-β-tert-butylester (hergestellt nach vorstehendem Teil B) zugegeben, gefolgt von einer zweiten Zugabe von N-Methylmorpholin (0,23 ml, 2,05 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten gerührt und dann mit EtOAc verdünnt, mit Wasser, wässriger gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abgezogen und das Produkt wurde über Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 40% EtOAc-Hexan als Element gereinigt, wodurch man N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxy-methylketon-β-tert-butylester (1,2 g, 80%) erhielt.

[0040] Teil D: Eine Lösung von N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon-β-tertbutylester (vorstehender Teil C) in Methylenchlorid, die 25% vol./vol. Trifluoressigsäure (20 ml) enthielt, wurde für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand über Kieselgel-Chromatographie gereinigt, wodurch man analysenreines N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon erhielt, niedrig auflösendes Massenspektrum: m/z = 699 (M + H).

Beispiel 2

N-(2-(5-Thiomethylbenzylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure -2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon

[0041] Teil A: N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon-β-tertbutylester (2,5 g, 3,0 mmol) wurde in absolutem Ethanol (100 ml, 4 mmol), das 2 Äquivalente wässrige 6 N HCl enthielt, aufgelöst. Die Lösung wurde mit Stickstoff entgast und es wurde 10% Palladium auf Kohle (300 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck unter Wasserstoffgas für etwa 5 Stunden gerührt (Dünnschichtchromatographie [50% EtOAc-Hexan: R_f (Ausgangsmaterial) = 0,5; R_f (Produkt) = 0,0] zeigte das Verschwinden des Ausgangsmaterials an). Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, wodurch man N-[2-(5-Amino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon-β-tert-butylester erhielt, das mit Toluol azeotrop behandelt und ohne weitere Reinigung in der darauf folgenden Reaktion, wie in Teil B beschrieben, verwendet wurde.

[0042] Teil B: Zu einer Lösung von N-[2-(5-Amino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-tri

fluormethyl)-pyrazoloxymethylketon-(3-tert-butylester (713 mg, 1,0 mmol, hergestellt in vorstehendem Teil A) in Methylenchlorid (30 ml) wurde bei 5°C 4-Thiomethylbenzoylchlorid (279 mg, 1,5 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von N-Methylmorpholin (0,5 ml, 4,5 mmol) und 4-N,N-Dimethylaminopyridin (10 mg). Das Reaktionsgemisch wurde bei 5°C für 2 Stunden gerührt und dann lies man die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser, wässriger gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abgezogen. Das Produkt wurde über Kieselgel-Chromatographie, unter Verwendung von etwa 30% EtOAc-Hexan als Element, gereinigt, wodurch man N-[2-(5-(4-Thiomethylbenzoylamino)-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparagins äure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon-β-tert-butylester in 50%iger Ausbeute erhielt.

[0043] Teil C: Der N-[2-(5-(4-Thiomethylbenzoylamino)-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparagins äure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon-β-tert-butylester wurde unter Anwendung der Bedingungen, wie in Teil D von vorstehendem Beispiel 1 beschrieben, in seine entsprechende Säure, N-[2-(5-(4-Thiobenzoyl-amino)-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparagin-säure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon,umgewandelt.

Massenspektrum: m/z = 787 (M + H)

[0044] Folgend den Verfahren der Schemata 1 und 2 und in Analogie zu den Beispielen 1 und 2, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 3

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-diphenylphosphinoxymethylketon

[0045] Massenspektrum: m/z = 727 (M + H)

Beispiel 4

N-[2-(5-Benzyloxcarboonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparainsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon

[0046] Massenspektrum: m/z = 771 (M + H)

Beispiel 5

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparainsäure-5-(3-phenyl)-cumarinyloxymethylketon

[0047] Massenspektrum: m/z = 747 (M + H)

Beispiel 6

N-[2-(5-Benzycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylkeyon

[0048] Massenspektrum: m/z = 737 (M + H)

Beispiel 7

N-[2-(5-Isopropycarbonylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethpyrazoloxthylketon

[0049] Massenspektrum: m/z = 671 (M + H)

Beispiel 8

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(3-pyridinyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon

[0050] Massenspektrum: m/z = 720 (M + H)

Beispiel 9

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparainsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon

[0051] Massenspektrum: m/z = 725 (M + H)

Beispiel 10

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-methyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon

[0052] Massenspektrum: m/z = 657 (M + H)

Beispiel 11

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(2-pyrydinyl)-3-trifluormethyl)-pyrazoloxymethylketon

[0053] Massenspektrum: m/z = 726 (M + H)

Beispiel 12

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormet pyrazoloxymethyl

[0054] Massenspektrum: m/z = 759 (M + H)

Beispiel 13

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoymethylketon

[0055] Massenspektrum: m/z = 687 (M + H)

Beispiel 14

N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäurealdehyd

[0056] Massenspektrum: m/z = 485 (M + H)
[0057] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden, gemäß den folgenden Protokollen, auf IL-1β-Proteasehemmwirkung untersucht:

In Vitro

[0058] Unter Anwendung des Enzym-Testmodells, wie von Dolle, R. E. et al.; J. Medicinal Chemistry, (1994), 37, 781 beschrieben, wurden für die Inaktivierung Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung erhalten.
[0059] Die Verbindungen der Beispiele 1 bis 13 verfügen über IL-1β-Proteasehemmwirkung (kobs/l waren > 50.000 $M^{-1}s^{-1}$).

In Vivo

[0060] Die in vivo-Hemmung (IC_{50}) wurde wie folgt bestimmt:
[0061] Es wurden menschliche Monozyten aus mit Heparin behandelten Leukophereseeinheiten, erhalten von Biological Specialty Corporation (Lansdale, PA), isoliert. Diese Monozyten wurden über eine Ficoll-Hupaque-Gradientenzentrifugation (Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, NJ) gereinigt und durch Zentrifugalausschlämmung wurde die Monozytenpopulation auf mehr als 95% aufgereinigt. Der Test wurde mit jeweils zwei gleichen Proben aus frisch isolierten menschlichen Monozyten, die in Suspension bei 37°C unter sanfter Rotation in Polypropylenröhrchen, mit kegelförmig zulaufendem Boden (Sarstedt Inc., Princeton, NJ), kultiviert wurden, durchgeführt. Die menschlichen Monozyten wurden in einer Konzentration von 5×10^6 Zellen/ml in 1 ml RPMI 1640 (ein gewöhnlicher Gewebepuffer von M. A. Bioproducts, Walkersville, MD), der 1% fötales Kälberserum (FCS, fetal calf serum) (HyClone, Logan, UT) und 50 µg/ml Gentamycin (Gibco, Grand Island, NY) enthält, resuspendiert. Die Zellen wurden entweder mit einer Verbindung der Erfindung (das heißt mit einer Testverbindung) oder mit einer Verbindung ohne Hemmwirkung (Kontrollverbindung, normalerweise 0,03% DMSO) 15 Minuten lang behandelt und dann mit 0,01% fixierten Staphylococcus aureus (The Enzyme Center, Malden, MA) 1 Stunde lang aktiviert. Die Zellen wurden dann zentrifugiert und in 1 ml Cystein-, Methionin-freiem RPMI-Medium, enthaltend 1% dialysiertes FCS (Hyclone), resuspendiert. Die Zellen wurden mit einer Testverbindung oder einer Kontrollverbindung 15 Minuten lang vorbehandelt, worauf 0,01% fixierten S. aureus und 100 µCi Tran 35-S-Marker (ICN, Irvine, CA) zugegeben wurden und die Zellen 1 Stunde lang bei 37°C inkubiert wurden. Nach der Inkubation wurden die Zellen zentrifugiert, einmal mit Phosphatsalz-Pufferlösung gewaschen und in 1 ml RPMI, das 1% fötales Kälberserum enthält, resuspendiert. Die Zellen wurden noch einmal mit einer Test- oder Kontrollverbindung 15 Minuten lang und dann mit 0,01% S. aureus 2 Stunden lang vorbehandelt. Am Ende der Inkubation wurden die Zellen abzentrifugiert und die Überstände für die Immunpräzipitation zurückgestellt. Die Zellen wurden einmal mit Phosphatsalz-Pufferlösung gewaschen und dann in RIPA, ein kontinuierlicher Zellmedienpuffer, enthaltend 2 mM Phenylmethylsulfonylfluorid, 10 mM Iodacetat, 1 µg/ml Pepstatin A, 1 µg/ml Leupeptin und 0,5 TIU Aprotinin, lysiert.
[0062] Für die Immunpräzipitationen wurden zu den Überständen die gleichen Volumina an 1% Milchpulver in RIPA-Puffer und 50 µl resuspendierter Protein-A-Sepharose-CL-4B (Pharmacia, Piscataway, New York) gegeben und 1 ml 4% Trockenmilch-enthaltende Protein-A-Sepharose-CL-4B wurde zum Zelllysat gegeben und die Proben wurden 30 Minuten lang bei 4°C rotiert. Die Beads wurden abzentrifguiert und die Proben in frische Röhrchen überführt und über Nacht wurde mit 40 µg polyklonalen anti-human IL-1β Kaninchenantikörpern (Genzyme, Cambridge, MA) inkubiert. Die IL-1β-Proteine wurden dann mit 70 µl Protein-A-Sepharose ausgefällt und in 60 µl SDS-Probenpuffer resuspendiert und dann lies man die IL-1β-Proteine auf 15% SGD-PAGE-Gelen laufen. An den getrockneten Gelen wurde Autoradiographie durchgeführt und die Menge an Radioaktivität (Einzelimpulse pro Minute, cpm, counts per minute) wurde unter Verwendung einer Betascope-603-Analysevorrichtung quantifiziert.

Datenanalyse

[0063] Bei pulse-chase Untersuchungen mit Monozyten, lies man jeden Testparameter doppelt laufen. Unter Verwendung eines Personalcomputers wurden die Daten aus der Betascope-Vorrichtung gesammelt und auf ein VAX-System, zur Berechnung des Mittelwerts (in cpm) und der Standardabweichung vom Mittelwert, übertragen. Bei der Bestimmung der Testverbindungen wurde die Hemmung (in Prozent) der Freisetzung von ausgereiftem IL-1β wie folgt berechnet:

100 × [1 – (Zellen mit stimulierendem Mittel behandelt + Testverbindung – nicht stimulierte Zellen)/(Zellen mit stimulierendem Mittel behandelt + Kontrollverbindung – nicht stimulierte Zellen)]

[0064] Diese %-Hemmwerte bei pulse-chase Untersuchungen mit menschlichen Monozyten wurden dann zur Berechnung des IC_{50}-Werts von jeder Verbindung verwendet. Da primäre Zellen von verschiedenen Spendern verwendet werden, wurde jede Testverbindung in 2 bis 3 getrennt voneinander durchgeführten Versuchen, unter Verwendung von Monozyten von 2 bis 3 verschiedenen Spendern, vermessen.
[0065] Bei den Beispielen 1, 6, 7 und 9 lagen die in vivo-IC_{50}-Werte in einem Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 10 µM.

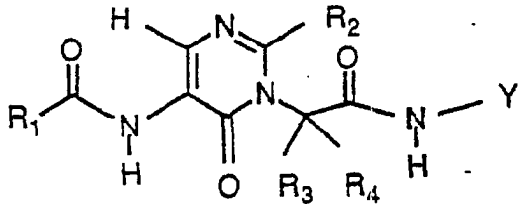
Elastase-Hemmung In Vitro

[0066] Die Verbindungen der Beispiele 1, 6 und 7 wurden auf ihre Fähigkeit, Elastase zu hemmen, untersucht. Die in vitro-Untersuchung wurde so durchgeführt, wie von Cha, Biochem. Pharmacol., (1975), 24, 2177 bis 2185, beschrieben. Die Beispiele 1, 6 und 7, die beispielhafte Vertreter dieser Klasse von ICE-Inhibitoren sind,

hemmten die Elastase nicht mit IC_{50}-Werten ≥ 10 μM.

Patentansprüche

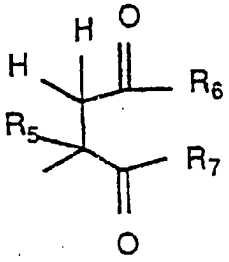
1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon:



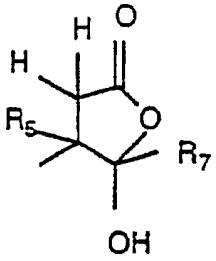
(I)

wobei:

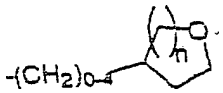
Y

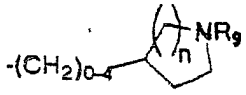


ist und falls R_6 OH ist, dann kann Y auch:

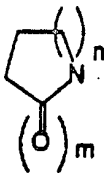


sein;
R_5 H oder ein Deuteriumatom ist;
R_6 OR_8 oder NHOH ist,
wobei R_8 unabhängig H, ein Alkyl- oder Aralkylrest ist;
R_3 und R_4 unabhängig H, ein Alkyl- oder Aralkylrest ist;
R_2 H, ein Alkylrest, ein Rest $-(CH_2)_{0-4}$-Cycloalkyl,

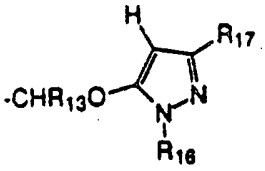




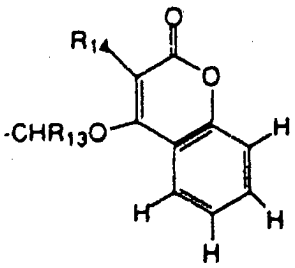
ein Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkylrest oder $-(CH_2)_{2-4}-R_{10}$ ist,
wobei n 1 bis 3 ist,
wobei R_{10} ein Alkoxyrest, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, OH, $COOR_{11}$, $CONR_9R_{11}$ oder NR_9R_{11} ist,
wobei R_9 unabhängig H, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkylrest, ein Rest $-CH_2CH_2O$-alkyl oder $C(O)-R_{12}$ ist,
wobei R_{11} unabhängig H, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkylrest ist,
und falls R_9 und R_{11} zusammengenommen sind, sie ein fünf-, sechs- oder siebengliedriger Ring vom Typ:

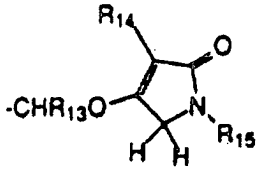


sein können, wobei n 1 bis 3 und m 0 bis 1 sind,
und R_{12} ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest ist;
R_7 H, CH_2F, ein Rest $CHR_{13}O(CO)_{0-1}$-aryl, $CHR_{13}OP(O)(R_{14})(R_{15})$,

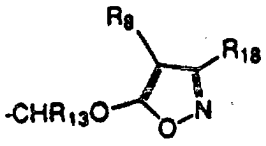


oder

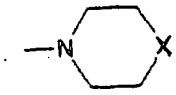




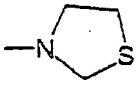
oder



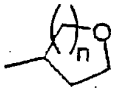
ist, wobei:
R_{13} H oder ein Alkylrest ist,
R_{14} H, ein Alkyl- oder Arylrest ist,
R_{15} H, ein Alkyl- oder Arylrest ist,
R_{16} H, ein Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist,
R_{17} H, ein Alkylrest, CF_3, CF_2CF_3, ein Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkylrest, $COOR_{11}$ oder $CONR_9R_{11}$ ist,
R_{18} H, ein Alkylrest, CF_3, CF_2CF_3, ein Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist;
R_1:
R_{19}-R_2, R_{19}-R_{20}, R_{19}-R_{21}, R_{19}-NR_9R_{11}, $R_{22}O$-, $R_9R_{11}N$- und $R_{24}R_{11}N$- bedeutet,
wobei R_{19} $(CR_3R_4)_{0-4}$ ist,
R_{20}



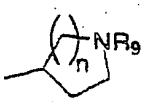
oder



ist, wobei X O, S oder NR_9 ist,
R_{21}



oder



ist, wobei n 1 bis 3 ist,

wobei R_{22} ein Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkylrest, ein Rest R_{19}-cycloalkyl, R_{19}-R_{21}, R_{23}-R_{10} oder R_{23}-R_{20} ist,
wobei $R_{23}(CR_3R_4)_{2-4}$ ist,
wobei R_{24} ein Rest R_{19}-cycloalkyl, R_{19}-R_{21}, R_{23}-R_{10}, R_{23}-R_{20}, $CR_3R_4COOR_{11}$ oder $CR_3CR_4CONR_9R_{11}$ ist;
wobei zu verstehen ist, dass:
– ein "Alkylrest" einen linearen oder verzweigten gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bezeichnet, welcher nicht mehr als 12 Kohlenstoffatome aufweist;
– ein "Cycloalkylrest" einen gesättigten zyklischen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest von 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bezeichnet;
– ein "Arylrest" einen Phenyl- oder Naphthylring, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus -R_1, -COR_1 und -R_{25}, wobei R_1 die vorstehende Bedeutung hat und R_{25} die nachstehende Bedeutung hat, bezeichnet;
– ein "Heteroarylrest" ein nichtsubstituiertes oder ein gegebenenfalls substituiertes mono- oder bizyklisches Ringsystem aus 5 bis 12 Kohlenstoffatomen bezeichnet, und wobei jeder monozyklische Ring 0 bis 4 Heteroatome besitzen kann und jeder bizyklische Ring 0 bis 5 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, besitzen kann, mit der Maßgabe, dass die Heteroatome nicht vicinale Sauerstoff- und/oder Schwefelatome sind, und wobei die von der Anzahl her 0 bis 5 Substituenten an jeder geeigneten Position des Ringsystems lokalisiert sein können und gegebenenfalls aus -R_1, -COR_1 und -R_{25} ausgewählt sind, wobei R_1 die vorstehende Bedeutung hat und R_{25} die nachstehende Bedeutung hat;
– R_{25} H, OH, ein Halogenatom, -$OC(O)R_{11}$, -$C(O)R_{11}$, -$NR_{11}C(O)R_1$, -$NR_{11}C(O)(CR_3R_4)_{2-6}$-$R_1$, -$COOR_{11}$, -$CONR_9R_{11}$, $R_{11}S$-, -NR_9R_{11}, -SO_2R_8, -$SO_2NR_9R_{11}$, eine Nitro-, Cyanogruppe oder -$NR_{11}CONR_9R_{11}$ bedeutet, wobei R_{11}, R_1, R_3, R_4, R_8 und R_9 die vorstehende Bedeutung haben.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R_2 ein Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus:
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon,
N-[2-(5-Thiomethylbenzoylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-diphenylphosphinoxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonyl-amino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-4-(3-phenyl)cumarinyloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Isopropyloxycarbonylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(3-pyridinyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-methyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(2-pyridinyl)-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon, N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäurealdehyd.

4. Arzneimittel zur Hemmung von Interleukin-1β-protease, umfassend eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gemäß Anspruch 1 oder 2 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, wobei die Verbindung aus:
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon,

N-[2-(5-Thiomethylbenzoylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-diphenylphosphinoxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonyl-amino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-4-(3-phenyl)cumarinyloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorphenyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Isopropyloxycarbonylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(3-pyridinyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-methyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-phenyl-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(2-pyridinyl)-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-5-(1-(4-chlorphenyl)-3-trifluormethyl)pyrazoloxymethylketon,
N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäure-2,6-dichlorbenzoyloxymethylketon, N-[2-(5-Benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl]-L-asparaginsäurealdehyd ausgewählt ist.

6. Verwendung einer Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Hemmung von Interleukin-1β-proteaseaktivität bei einem Säuger, der einer solchen Behandlung für Entzündungs- und Immunkrankheiten der Lunge, des zentralen Nervensystems und von Bindegeweben bedarf.

7. Verwendung einer Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit oder eines Leidens, ausgewählt aus Infektionskrankheiten, Krankheiten der Atmungsorgane, Entzündungsleiden, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, Knochenkrankheiten, Tumoren und Leukämie bei einem Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf.

8. Verwendung einer Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit oder eines Leidens, ausgewählt aus Meningitis, Salpingitis, septischem Schock, Arthritis, Cholangitis, Colitis, Enzephalitis, Endocerolitis, Hepatitis, Pankreatitis, Reperfusionsverletzung, Hypersensibilität, Multiple Sklerose und rheumatoider Arthritis bei einem Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei die Krankheit oder das Leiden rheumatoider Arthritis ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen