(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3703836号
(P3703836)
(45)発行日　平成17年10月5日(2005.10.5)　(24)登録日　平成17年7月29日(2005.7.29)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
C07D 239/47	C07D 239/47	Z
A61K 31/505	A61K 31/505	
A61K 31/506	A61K 31/506	
A61P 29/00	A61P 29/00	
A61P 37/00	A61P 37/00	

請求項の数 12　(全 23 頁)　最終頁に続く

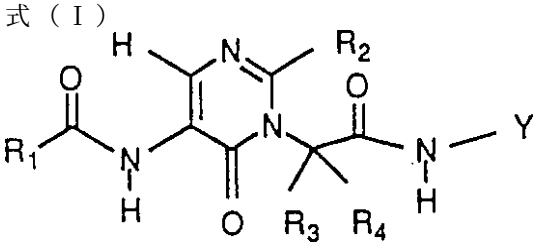
(21)出願番号	特願平7-525821
(86)(22)出願日	平成7年3月29日(1995.3.29)
(65)公表番号	特表平9-511249
(43)公表日	平成9年11月11日(1997.11.11)
(86)国際出願番号	PCT/US1995/003909
(87)国際公開番号	WO1995/026958
(87)国際公開日	平成7年10月12日(1995.10.12)
審査請求日	平成14年3月29日(2002.3.29)
(31)優先権主張番号	08/221,712
(32)優先日	平成6年3月31日(1994.3.31)
(33)優先権主張国	米国(US)

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

最終頁に続く

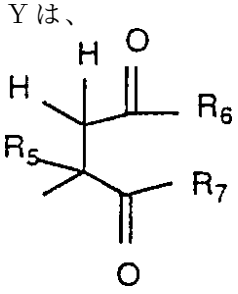
(54)【発明の名称】インターロイキン阻害剤としてのピリミジニル誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）

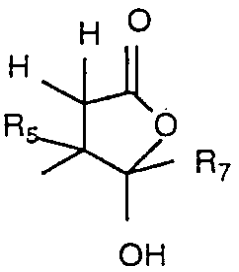


(I)

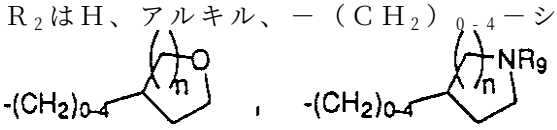
（上式中、
Ｙは、



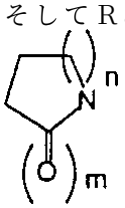
であり、
かつ、R_6がＯＨであるとき、Ｙは、



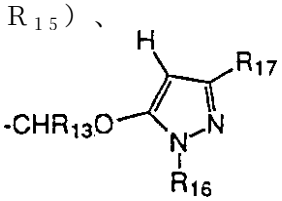
であってもよく；
R_5は、Hまたはジュウテリウムであり；
R_6は、OR_8または$NHOH$であり；
ここで、R_8は、独立して、H、アルキルまたはアラルキルであり；
R_3およびR_4は、各々独立してH、アルキルまたはアラルキルであり；
R_2はH、アルキル、－$(CH_2)_{0-4}$－シクロアルキル、

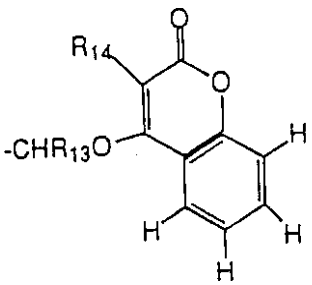
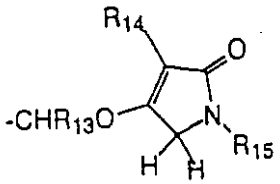
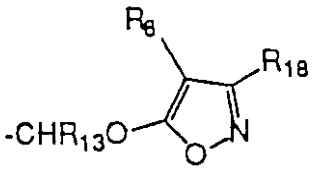


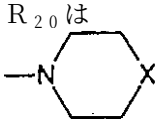
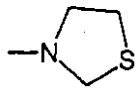
アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルまたは－$(CH_2)_{2-4}$－R_{10}であり；
ここで、n＝１－３；
ここで、R_{10}＝アルコキシ、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、OH、$COOR_{11}$、$CONR_9R_{11}$またはNR_9R_{11}；
ここで、R_9は、独立して、H、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、－CH_2CH_2O－アルキルまたはC（O）－R_{12}であり；
ここで、R_{11}は、独立して、H、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；
そしてR_9およびR_{11}が合わさる場合、それらは以下の型

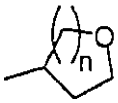
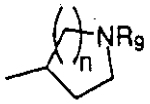


（ここで、n＝１－３およびm＝０－１）
の五、六もしくは七員環に等しくなることができ；
R_{12}は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；
R_7はH、CH_2F、$CHR_{13}O(CO)_{0-1}$－アリール、$CHR_{13}OP(O)(R_{14})(R_{15})$、





または


であり、
ここで、
R_{13}はHまたはアルキル；
R_{14}はH、アルキルまたはアリール；
R_{15}はH、アルキルまたはアリール；
R_{16}はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキル；
R_{17}はH、アルキル、CF_3、CF_2CF_3、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、$COOR_{11}$または$CONR_9R_{11}$；
R_{18}はH、アルキル、CF_3、CF_2CF_3、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；
R_1は、下記で定義される：
$R_{19}-R_2$、$R_{19}-R_{20}$、$R_{19}-R_{21}$、$R_{19}-NR_9R_{11}$
（ここで、
R_{19}は$(CR_3R_4)_{0-4}$；
R_{20}は

または

，（ここで、X=O,SまたはNR$_9$）

R_{21}は

または

，（ここで、n=1-3）である）、

$R_{22}O-$
（ここで、R_{22}はアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、$R_{19}-$シクロアルキル、$R_{19}-R_{21}$、$R_{23}-R_{10}$または$R_{23}-R_{20}$であり；
ここで、R_{23}は$(CR_3R_4)_{2-4}$；$R_9R_{11}N-$または$R_{24}R_{11}N-$であり；
ここで、R_{24}は$R_{19}-$シクロアルキル、$R_{19}-R_{21}$、$R_{23}-R_{10}$、$R_{23}-R_{20}$、$CR_3R_4COOR_{11}$または$CR_3R_4CONR_9R_{11}$である））
の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
R_2がフェニル、ピリジニルまたはチエニルである請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－チオメチルベンゾイルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸ジフェニルホスフィノキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリ

フルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（３－フェニル）クマリニルオキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－イソプロピルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－フェニル－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（３－ピリジニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－メチル－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（２－ピリジニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトンおよびＮ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒドからなる群より選ばれる請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩及び医薬的に許容されるキャリヤーを含む、インターロイキン－１βプロテアーゼ活性を阻害するための医薬組成物。

【請求項５】

哺乳動物においてインターロイキン１β－プロテアーゼ活性を阻害する方法であって、請求項１～３のいずれ１項に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩または請求項４に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含み、前記哺乳動物はヒトではない、前記方法。

【請求項６】

下記の治療が必要な哺乳動物における、感染性疾患、呼吸器疾患、炎症性状態、免疫関連疾患、自己免疫疾患、骨疾患、腫瘍または白血病から選択される病気または疾患を治療または防止する方法であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩または請求項４に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含み、前記哺乳動物はヒトではない、前記方法。

【請求項７】

下記の治療が必要な哺乳動物における、骨髄炎、卵管炎、敗血症性ショック、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、エンドセロリティス、肝炎、膵炎、再灌流損傷、過敏症、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、敗血症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨粗鬆症、ライム関節炎または潰瘍性大腸炎から選択される病気または疾患を治療または防止する方法であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩または請求項４に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与す

る工程を含み、前記哺乳動物はヒトではない、前記方法。
【請求項８】
前記病気または疾患が、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、炎症性腸疾患、膵炎または潰瘍性大腸炎である請求項７に記載の方法。
【請求項９】
哺乳動物におけるインターロイキン－１βプロテアーゼ活性を阻害するための薬剤であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む前記薬剤。
【請求項１０】
下記の治療が必要な哺乳動物における、感染性疾患、呼吸器疾患、炎症性状態、免疫関連疾患、自己免疫疾患、骨疾患、腫瘍または白血病から選択される病気または疾患を治療または防止するための薬剤であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む前記薬剤。
【請求項１１】
下記の治療が必要な哺乳動物における、骨髄炎、卵管炎、敗血症性ショック、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、エンドセロリティス、肝炎、膵炎、再灌流損傷、過敏症、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、敗血症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨粗鬆症、ライム関節炎または潰瘍性大腸炎から選択される病気または疾患を治療または防止するための薬剤であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩を含む前記薬剤。
【請求項１２】
前記病気または疾患が、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、膵炎または潰瘍性大腸炎である請求項11に記載の薬剤。
【発明の詳細な説明】
発明の背景
発明の分野
本発明は、インターロイキン－１β転化酵素の選択的試験管内および生体内阻害を示す一連の新規アスパラギン酸類似体に、前記新規アスパラギン酸類似体を含有する組成物に、そして治療用途についての方法に関する。より詳細には、本発明に記載されるインターロイキン－１β転化酵素阻害剤は、肺、中枢神経系および結合組織の炎症性疾患および免疫関連疾患の治療に特別な効用を有する、新規Ｎ－（ピリミジニル）アスパラギン酸アルデヒドおよびα－置換メチルケトンを含む。
報告された発展
インターロイキン１β（ＩＬ－１β）プロテアーゼ（また、インターロイキン１β転化酵素もしくはＩＣＥとして既知である）は、生物学的に不活性な３１ｋＤ前駆体ＩＬ－１βを処理して生物学的に活性な１７ｋＤ型にする際に関与する酵素である（Kostura, M.J.; Tocci, M.J.;Limjuco, G.;Chin, J.;Cameron, P.;Hillman, A.G.;Chartrain, N.A.;Schmidt, J.A.;Proc. Nat. Acad. Sci.（1989）, 86, 5227-5231およびBlack, R.A.;Kronheim, S.R.;Sleath, P.R.,FEBS Let.,（1989）, 247, 386-391）。損傷および感染に対する体の初期応答の一つとして作用することに加えて、ＩＬ－１βは、慢性関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、敗血症、急性および慢性骨髄性白血病ならびに骨粗鬆症を包含する多種多様な疾患のメディエイタとして作用することも提唱されてきた（Dinarello, C.A.;Wolff, S.M., New Engl. J. Med.,（1993）, 328. 106）。天然のＩＬ－１β前駆体拮抗体を用いて、多数のヒトの疾患および動物モデルにおけるＩＬ－１βの媒介が具体的に示された（Hannum, C.H.;Wilcox, C.J.;Arend, W.P.;Joslin, G.G.;Dnipps, D.J.;Heimdal, P.L.;Armes, L.G.;Sommer,A.;Eisemgerg, 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.;他, Proc. Natl. Acad. Sci.（198

9），86，2398-2402およびYamamoto，I.;他，Cancer Rsh（1989），49，4242-4246）。炎症および免疫調節におけるＩＬ－１βの特別な役割は、牛痘ウイルスにＩＣＥの阻害剤を使用するとその宿種の炎症性応答を抑制することであることが、最近の観察により確認された（Ray C.A.他，Cell,（1992），69，597-604）。

つまり、この分野の数人の研究者は、生体内で所定のＩＬ－１β媒介疾患状態におけるＩＣＥ阻害剤の効用を示唆し、かつ具体的に示している。以下のＩＣＥ研究における現在の技術状況の検討は、そのようなＩＣＥ阻害剤の効用をさらに確認するものである。

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

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

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

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

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

５）ＩＬ－１raは、小開放性標識・ヒト慢性関節リウマチ試験において効力を示す。Lebsack，M.E.;Paul，C.C.;Bloedow，C.C.;Burch，F.X.;Sack，M.A.;Chase，W.，およびCatalano，M.A.“慢性関節リウマチの患者における皮下ＩＬ－１受容体拮抗体（Subcutaneous IL-1 Receptor Antagonist in Patients with Rheumatoid Arthritis）”，Arth. Rheum.(1991)34;545を参照されたい。

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

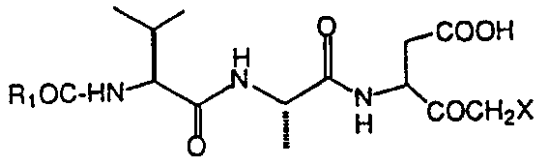
Estrov，Z.;Kurzrock，R.;Wetzler，M.;Kantarjian，H.;Blake，M.;Harris，D.;Guttermaｎ，J.U.;およびTalpaz，M.,“インターロイキン－１（ＩＬ－１）受容体拮抗体および可溶性ＩＬ－１受容体による慢性骨髄性白血病のコロニー成長の抑制：ＩＬ－１活性の阻害剤についての新規適用（Supression of Chronic Myelogenous Leukemia Colony Growth b

y 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を参照されたい。

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

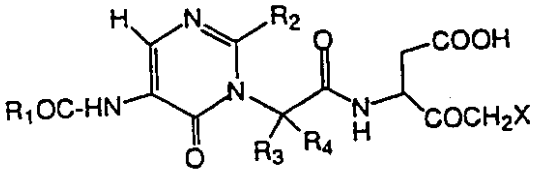
ＩＬ－１β媒介炎症性疾患の治療について商業的に有効な治療法は、まだ十分に開発されていない。従って、これらの疾患の治療および予防に有効な治療薬が必要とされている。出願人の知っている従来技術文献に記載されたＩＣＥのすべての阻害剤が、酵素の基質特異性の利点を有する、ペプチド・ベースである。本発明者らは、ＩＣＥの非ペプチド・ベース阻害剤を本発明に記載する。特に、それは、今まで強力なＩＣＥ阻害剤を得るために存在させなければならなかったＰ２およびＰ３アミノ酸の認識代用物として、ピリミジンを供給する（図１参照）。非ペプチド阻害剤のそれらのペプチド・片割れに対する周知利点の１つは、生体内において、そのような非ペプチド薬の代謝および排出が著しく減弱され、それによって、動物およびヒトにおけるこれらの化合物のバイオアベラビリティーが増強されることである（Humphrey, M.J.およびRingrose, P.S.,“ペプチドおよび関連薬剤：それらの吸収、代謝および排出の再検討（Peptides and Related Drugs:A Review of Their Absorption, Metabolism, and Excretion）”, Drug Metabolism Reviews,（1986）, 17, 283-310）。また、Plattner, J.J.およびNorbeck, D.W.,“ペプチド読み取りからの薬剤開発に対する障害（Obstacles to Drug Development from Peptide Leads）”, Drug Discovery Technologies,（1990）, Chapter 5, 92-126, C.R. ClarkおよびW.H. Moos, eds.,;Horwood:Chichester, U.K.。

図１



ペプチド・ベースＩＣＥ阻害剤

(Dolle, R. 他；J. Med. Chem. (1994), 37, 563)



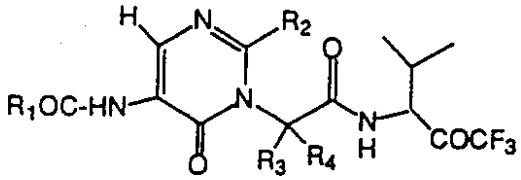
ピリミジン・ベースＩＣＥ阻害剤

（本発明）

ピリミジン・ベース・トリフルオロメチルケトン（図２）は、近年、セレンプロテアーゼ、エラスターゼの阻害剤として記載されたことを述べるべきだろう。ＩＣＥはシステイン・プロテアーゼでありかつトリフルオロメチルケトンが幾分乏しいシステイン・プロテアーゼの阻害剤であることが当該技術分野で既知であるので（Imperialia, B.およびAbles,

R.H. Biochemistry（1986），25，3760-7を参照されたい）、図２のピリミジンはＩＣＥの阻害剤ではないだろうと予測される。また、ＩＣＥがアスパラギン酸側鎖（－CH_2ＣＯＯＨ）をＰＩに必要とすることが知られている。エラスターゼを阻害するピリミジン（図２）は、バリン側鎖（－ＣＨＭｅ$_2$）を含む。加えて、後で示すように、ピリミジン・ベースＩＣＥ阻害剤（図１）は、ヒト白血球エラスターゼを阻害しないこと、従ってＩＣＥについて非常に選択的でありかつ既知エラスターゼ阻害剤とは異なることが、本発明に記載されている。

図２



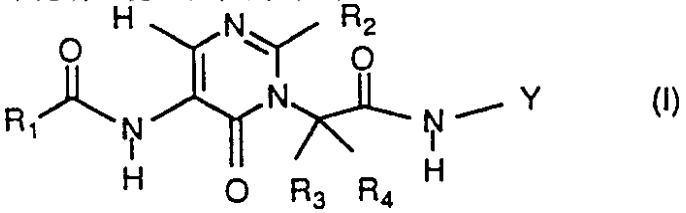
ピリミジン・ベース・エラスターゼ阻害剤

（Imperical Chemical Industries;

EPO 528 633 A1; 1993）

発明の要約

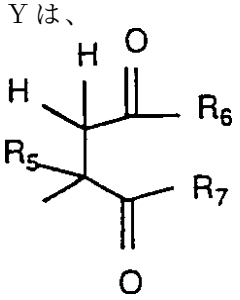
本発明に従えば、式（Ｉ）



(I)

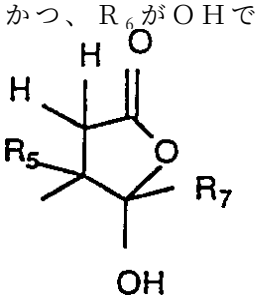
（上式中、

Ｙは、



であり、

かつ、R_6がＯＨであるとき、Ｙは、



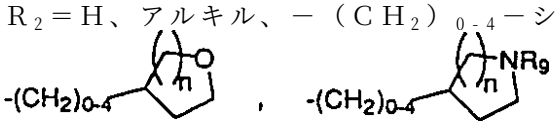
であってもよく；

R_5は、Ｈまたはジュウテリウムであり；

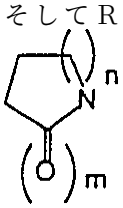
R_6は、OR_8またはＮＨＯＨであり；

ここで、R_8は、独立して、Ｈ、アルキルまたはアラルキルであり；

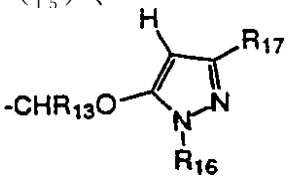
R_3およびR_4＝独立してH、アルキルまたはアラルキル；
R_2＝H、アルキル、－（CH_2）$_{0-4}$－シクロアルキル、

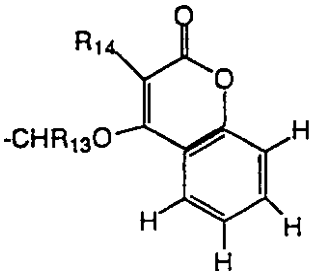


アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、－（CH_2）$_{2-4}$－R_{10}；
ここで、ｎ＝１－３；
ここで、R_{10}＝アルコキシ、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、ＯＨ、$COOR_{11}$、$CONR_9R_{11}$またはNR_9R_{11}；
ここで、R_9は、独立して、Ｈ、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、－CH_2CH_2O－アルキルおよびＣ（Ｏ）－R_{12}であり；
ここで、R_{11}は、独立して、Ｈ、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルであり；
そしてR_9およびR_{11}が合わさる場合、それらは以下の型

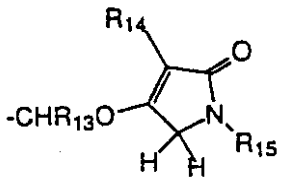


（ここで、ｎ＝１－３およびｍ＝０－１）
の五、六もしくは七員環に等しくなることができ；
R_{12}は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルであり；
R_7＝Ｈ、CH_2F、$CHR_{13}O$（ＣＯ）$_{0-1}$－アリール、$CHR_{13}OP$（Ｏ）（R_{14}）Ｒ（$_{15}$）、

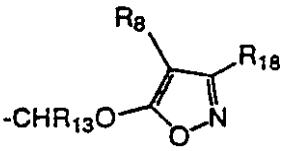




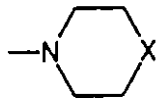
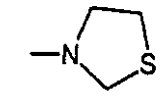
，

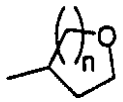
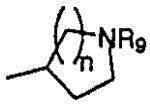


または



ここで、
R_{13}＝Ｈまたはアルキル；
R_{14}＝Ｈ、アルキルまたはアリール；
R_{15}＝Ｈ、アルキルまたはアリール；
R_{16}＝Ｈ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキル；
R_{17}＝Ｈ、アルキル、CF_3、CF_2CF_3、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、$COOR_{11}$または$CONR_9R_{11}$；
R_{18}＝Ｈ、アルキル、CF_3、CF_2CF_3、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル；
R_1は、下記で定義される：
R_{19}－R_2、R_{19}－R_{20}、R_{19}－R_{21}、R_{19}－NR_9R_{11}
ここで、
R_{19}＝（CR_3R_4）$_{0-4}$；

R_{20}=  および ，（ここで、 X＝O, S, NR_9）

R_{21}=  および ，（ここで、n-1-3）;

$R_{22}O-$

ここで、R_{22}－アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、R_{19}－シクロアルキル、$R_{19}-R_{21}$、$R_{23}-R_{10}$、$R_{23}-R_{20}$；

ここで、$R_{23}=(CR_3R_4)_{2-4}$；

$R_9R_{11}N-$および$R_{24}R_{11}N-$；

ここで、$R_{24}=R_{19}$－シクロアルキル、$R_{19}-R_{21}$、$R_{23}-R_{10}$、$R_{23}-R_{20}$、$CR_3R_4COOR_{11}$および$CR_3CR_4CONR_9R_{11}$）

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

本明細書で用いられる「医薬的に許容される塩」なる語には、酸および塩基付加塩が包含される。

「酸付加塩」なる語は、生物学的有効性および遊離塩基の性質を保持し、かつ生物学的にではなくかまたは他の望ましい訳ではなく、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸などおよび有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、琥珀酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などで形成された塩類を称する。

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

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

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

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

「アリール」は、フェニルもしくはナフチル環、または１つ以上の水素原子がR_1、COR_1もしくはR_{25}（ここで、R_{25}は、H、OH、ハロ、－OC（O）R_{11}、－C（O）R_{11}、$-NR_{11}C(O)R_1$、$-NR_{11}C(O)(CR_3R_4)_{2-6}R_1$、$-COOR_{11}$、$-COOR_{11}$、$-CONR_9$，$R_{11}$、$R_{11}S-$、$NR_9$，$R_{11}SO_2R_8$、$-SO_2NR_9$，$R_{11}$、ニトロ、シアノ、$-NR_{11}CONR_9$，$R_{11}$（ここで、$R_1$、$R_8$、$R_9$、$R_{11}$および$R_{12}$は、

上記定義の通りである）から選ばれる同一のもしくは異なる置換基で置き換えられた置換フェニルもしくはナフチル環を定義する。
「ヘテロアリール」は、非置換のもしくは任意に置換された炭素原子数約５から約１２の単環または二環系と定義され、Ｎ、ＯおよびＳがら選ばれるヘテロ原子を、各々単環が０から約４個有し、そして各々二環が約０から約５個有し、前記ヘテロ原子がビシナル酸素および／または硫黄原子ではなく、かつここで０から約５個からなる置換基が環系の任意の適当な位置に置かれており、そしてアリールについて記載された列挙された置換基から任意に選ばれることを条件とする。そのような単環および二環系の具体例には、本発明の範囲を限定することを意味するものではないが、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾピラゾール、クマリン、イソキノリン、ピロール、チオフェン、フラン、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、キノリン、ピロリジノン、ピリミジン、ピリジン、ピリドン、ピラジン、ピリダジン、イソチアゾール、イソキサゾールおよびテトラゾールが含まれる。
「アラルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基を称する。例えば、ベンジル。
「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を称する。例えば、（４－ピリジル）メチル。
「アルコキシ」は、アルキル、アリールもしくはアラルキル基で置換されたＯ－原子を称する。例えば、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ。
「ハロ」は、ヨード、ブロモ、クロロおよびフルオロを意味する。
「$(CR_3R_4)_{2-4}$」の表示は、少なくとも２個であるが４個以下の炭素原子からなるアルキル連結基を称し、ここで前記炭素原子は、独立してR_3およびR_4で記載された基で置換される。そのような連結基の具体例には、限定されるものではないが、エチル、プロピル、ブチル、２－，メチルエチル（－（ＭｅＨＣＣＨ$_2$－）、２，２－ジメチルエチル（Me_2CCH_2－）が含まれる。
また、本発明は、医薬組成物、および活性剤として式（Ｉ）のＩＬ－１βプロテアーゼ阻害剤を投与することを含む、そのような治療を要する哺乳動物におけるＩＬ－１βプロテアーゼ媒介疾患状態もしくは障害の治療方法に関する。これらの疾患状態および障害には、感染性疾患、例えば、髄膜炎および卵管炎；敗血症性ショック、呼吸器疾患；炎症性状態、例えば、関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、エンドセロリティス、肝炎、膵炎および再潅流損傷；免疫関連疾患、例えば、過敏症；自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症；骨疾患；ならびに特定の腫瘍および白血病が含まれる。
本発明は、慢性関節リウマチの治療の際にＩＬ－１βの処理を調節する場合に特に有用である。ＩＬ－１βのレベルが、疾患に罹った患者の滑液で上昇することが既知である。さらに、ＩＬ－１βは、炎症に関与すると信じられている酵素、例えば、コラゲナーゼおよびＰＬＡ２の合成を促進し、そして慢性関節リウマチと非常に良く似た関節破壊を生じて動物の関節内充血を起こす。
本発明の実施の際は、本発明の化合物もしくはその医薬組成物の有効量を、そのような治療が必要とされるかまたは望まれる被験者に適用する。これらの化合物もしくは組成物は、特定の最終用途に依存して、経口投与、非経口適用（皮下、関節内、筋肉内および静脈内投与を包含する）、直腸適用（レクタル）、口腔適用（バッカル）（舌下適用を包含する）、経皮適用または鼻腔内適用を包含する任意の多種多様な経路で適用される。任意の所定のケースにおける最も適する経路は、用途、特定の活性成分および関与する被験者によるだろう。また、化合物もしくは組成物を、放出調節されたデポ剤の植込みまたはここにさらに十分に記載された注入可能な処方により適用してもよい。
一般的には、本発明に記載された用途に関して、ヒトの治療に際して、体重１kg当たり約０．１～１００㎎/kg（体重）、最も好ましくは約０．１～３０㎎/kg（体重）の量で活性成分を適用するのが好ましい。好ましくは活性成分が、約０．１～約２０－５０㎎/kg/日の範囲で適用されるだろう。この適用は、一回投与により、数回の適用に分配することにより、または最も有効な結果を得るために遅延放出することにより行ってもよい。一回量として投与した場合、約０．１㎎/kg～約１０㎎/kgの範囲で投与することが最も好ましい

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

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

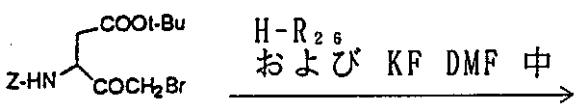
スキーム２は、アスパルチルアルデヒド含有ピリミジンの合成の概略である。それらの合成用の出発物質は、アスパルチルセミカルバゾン（式７）である。Ｚ－基は標準水素化条件で除去すると、対応するアミン（式８）が得られる。次いで、前記のものと類似のカップリング条件を用いて、これをピリミジン酸（式４）にカップリングする。二重脱保護により、ベータ・カルボン酸（トリフルオロ酢酸）およびアルファ・アルデヒド（３７％水性パラホルムアルデヒド、酢酸、メタノール）を遊離させると、式１０の化合物が得られる。

スキーム３は、本発明の範囲をさらに増大する、ピリミジン５－アミノ官能基へのR_1基の導入についての別の合成方法の概略である。ピリミジンを、Ｚ－基（式１１）を含有するそれらの遊離酸、エステルもしくはアスパラギン酸アミドのいずれかとして、水素化条件（前記のものと同様）にかけると、対応する５－アミノピリミジン（式１２）が得られる。アミン部分を酸塩化物もしくは活性化カルボン酸と反応させて（先のスキーム１に記載の式３および式４をカップリングするのに用いたものと類似の条件）、R_1に構造的相違点を有するR_1含有ピリミジンを得てもよい。

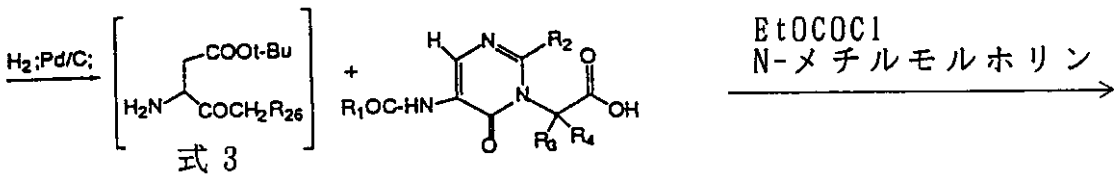
スキーム４は、必要なピリミジンの合成の概略である。用いる出発物質は、Ｎ－アリル（式１３）もしくはＮ－アセトアルデヒドジメチルアセタール（式１４）のいずれかを有する３－カルボキシエチルピリミジンである。それらの合成は、文献に記載された反応条件を使用する当該技術者らにより容易に変えることができる（Veale, C.A. 他, J. Org. Chem.（1993）, 58, 4490-4493;Gupta, K.A.他, Ind. J. Chem. B, 21B, 228;Nemeryuk, M. P. 他, Collect. Czech. Chem Commun.（1986）, 51, 215-233.）。エチルエステルは、水性塩基（H_2O－ＴＨＦ中のＬｉＯＨまたはH_2O－ＴＨＦ中のＮａＯＨ）の存在下で加水分解すると、対応する酸（式１５および１６）が得られる。カルボン酸を順にカーティス転移（Pfister, J.R.;他, Synthesis,（1983）, 38;Radhakrishna, A.S.;他, Synthesis,（1983）, 538;Ninomiya, K.;他;Tetrahedron,（1974）, 30, 2151）にかけると、高活性イソシアネート（式１７および１８）が得られ、これは単離されないが、直ちにアルコールもしくはアミンと反応する（Ninomiya, K.他, Supraを参照されたい）。全体の処理により、式１９および２０で表される、カルバメート（アルコールでトラップされたイソシアネート）もしくは尿素（アミンでトラップされたイソシアネート）のいずれかが提供される。この時点で、合成は以下のように多様化する。Ｎ－アリルピリミジンを出発物質

として用いた場合（式１９）、オレフィンをオスミウムテトラオキシド／Ｎ－メチルモルホリンＮ－オキシド（V. VanRheenen;他，Tetrahedron Lett.，(1976)，1973-1976;Organic Synthesis Vol 58，43-51ページを参照されたい）および過ヨウ素酸ナトリウムもしくはカリウム（H.O. House;Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin Inc., Menlo Park, CA 1972, 353-359）で酸化すると、中間体アルデヒドが得られる（式１３→式１９→式２１）。あるいは、Ｎ－アセトアルデヒドジメチルアセタールを出発物質として用いた場合（式２０）、ジメチルアセタール官能価を希酸（ＨＣｌ水溶液）で処理して中間体アルデヒドを放出させる（式１４→式２０→式２１）。式４の酸は、亜塩素酸ナトリウムもしくはカリウム媒介酸化（B.S. Bal;他，Tetrahedron,（1981），37，2091）により、式２１のアルデヒドより得た。イソシアネート（式１７および１８）をベンジルアルコールでトラップすると、式１１の化合物（スキーム３）を最終的に導きだす、中間体Ｚ－カルバメートが得られることに注目されたい。

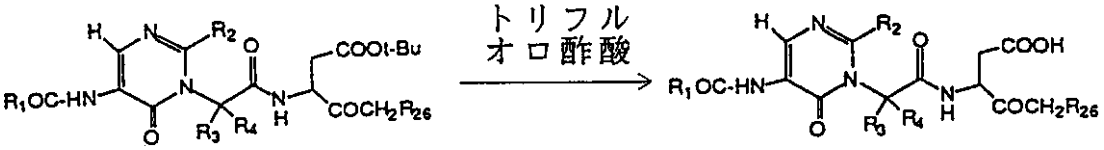
スキーム１



式１　　式２

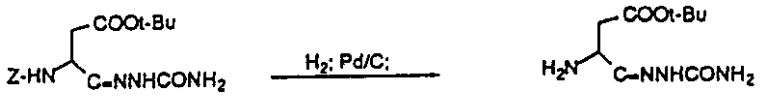


式３　　式４

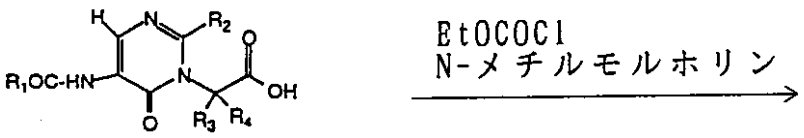


式５　　式６

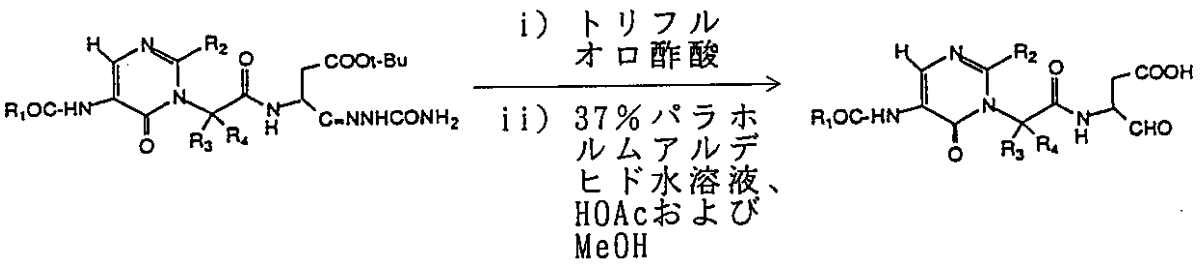
スキーム２



式７　　式８

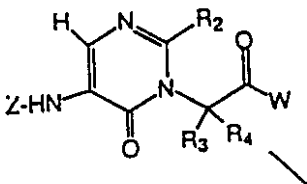


式４



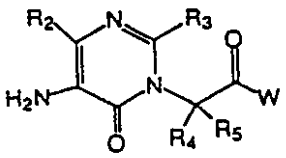
式９　　式10

スキーム３



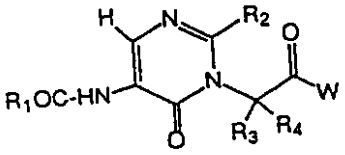
式11

H_2;Pd/C;
２当量HCl

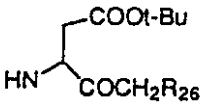


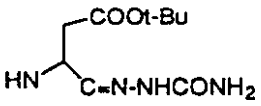
式12

R1COCl or
R1CO2COR

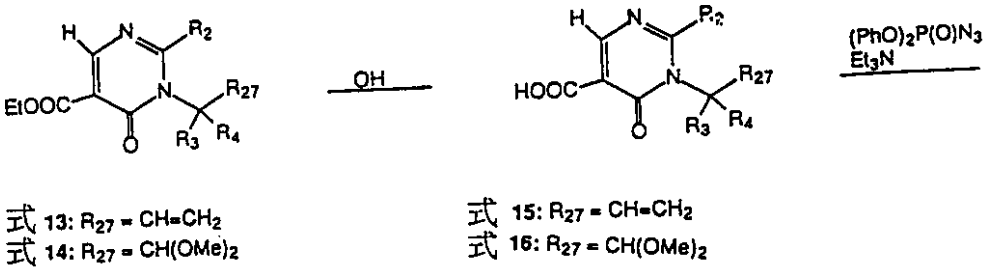


式４：　W＝OH

式５：　W＝ 

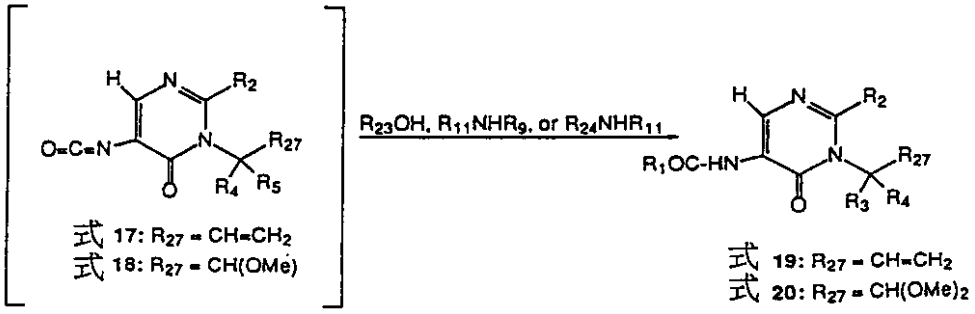
式９：　W＝ 

スキーム４



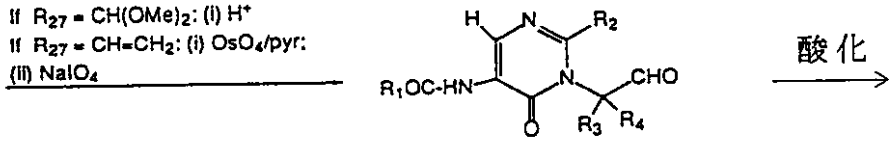
式 13: R_{27} = CH=CH_2
式 14: R_{27} = CH(OMe)$_2$

式 15: R_{27} = CH=CH_2
式 16: R_{27} = CH(OMe)$_2$

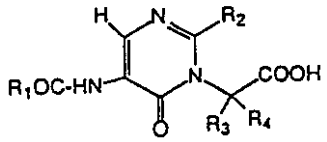


式 17: R_{27} = CH=CH_2
式 18: R_{27} = CH(OMe)

式 19: R_{27} = CH=CH_2
式 20: R_{27} = CH(OMe)$_2$

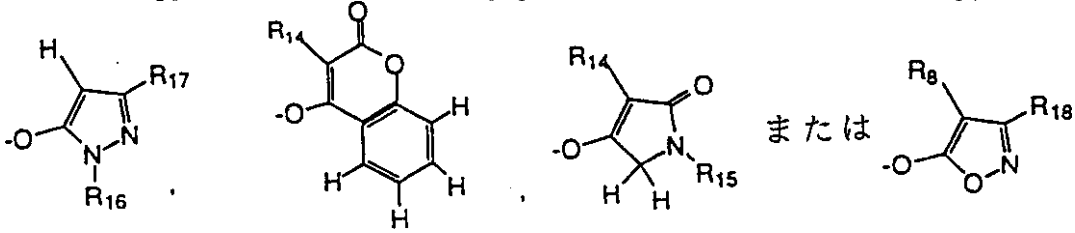


式21



式 4

上式中、
R_1～R_4、R_9、R_{11}およびR_{24}は、式（Ｉ）で定義の通りであり、
Ｚは、ベンジルオキシカルボニル基と定義され、
Ｗは、ＯＨ基、ＨＮＣ（Ｈ）（CH_2ＣＯＯｔＢｕ）ＣＯCH_2R_{26}）およびＮＨＣ（Ｈ）（CH_2ＣＯＯｔＢｕ）Ｃ＝ＮＮＨＣＯNH_2部分と定義され、
ここで、R_{26}は、Ｆ、－Ｏ（ＣＯ）$_{0-1}$－アリール、－ＯＰ（Ｏ）（R_{14}）Ｒ（$_{15}$）**、



（上式中、R_8、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}およびR_{18}は、先に定義の通りである）
と定義される。

以下により、本発明の化合物はさらに具体的に説明されるだろう。

実施例１

Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン

パートＡ：Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－アスパラギン酸ブロモメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３ｇ；０．７６ミリモル）を、１２mLの無水ＤＭＦに溶解した。この溶液に、粉末フッ化カリウム（０．１１ｇ；１９ミリモル）および２，６－ジクロロ安息香酸（０．１７ｇ；０．９１ミリモル）を添加し、そして反応混合物を一晩撹拌した。その溶液をEt_2Oで希釈し、そして水、飽和$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄して、乾燥した（$MgSO_4$）。そのようにして得られたケトンを、シリカゲル・クロマトグラフィーにより溶離液として酢酸エチル／ヘキサンを用いて精製した（^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$）§７．３６（ｍ，９Ｈ），５．９０（ｄ，１Ｈ），５．２０（ｍ，４Ｈ），４．６７（ｍ，１Ｈ），３．００および２．７５（二重線の二重線（doublet of doublets），各々１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。

パートＢ：Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０２ｇ；２ミリモル；先のパートＡ）を、２等量の６Ｎ　ＨＣｌ（４ミリモル）および１０％パラジウム・オン・カーボン（９６mg）を含有する無水エタノール（１００mL，４ミリモル）に溶解した。反応混合物を、水素ガスの周囲雰囲気下で約１時間撹拌した（薄膜クロマトグラフィー〔５％$MeOHCH_2Cl_2$〕は、出発物質の消失を示した）。溶液を濾過し、そして溶媒を真空中で除去すると、Ｌ－アスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルＨＣｌ塩が得られ、それを直ちにパートＣに記載の次の反応に用いた。

パートＣ：２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）酢酸（７７１mg，２．０５ミリモル）をCH_2Cl_2（１０mL）に含む溶液を、－２０℃に冷却し、そしてイソブチルクロロホルメート（０．２８mL，２．０５ミリモル）およびＮ－メチルモルホリン（０．２３mL，２．０５ミリモル）を続けて添加した。反応混合物を１５分間撹拌し、そしてアスパラギン酸２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルＨＣｌ塩（先のパートＢで調製した）の溶液を添加し、続いて二番目にＮ－メチルモルホリン（０．２３mL，２．０５ミリモル）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、そして水、飽和$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄して、乾燥した（$MgSO_4$）。溶媒を真空中で除去し、そして生成物をシリカゲル・クロマトグラフィーにより溶離液として４０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサンを用いて精製すると、Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．２ｇ；８０％）が得られた。

パートＤ：２５v/v%トリフルオロ酢酸を含有する塩化メチレンにＮ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルを含む溶液（２０mL）を、２時間０℃で撹拌した。溶媒を真空中で除去し、そして残渣をシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製すると、分析的に純粋なＮ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン（低分解）が得られた。

マススペクトル：m/z=699(M+H)

実施例２

Ｎ－〔２－（５－チオメチルベンゾイルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン

パートＡ：Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．５ｇ；３．０ミリモル）を、２等量の６Ｎ　ＨＣｌ水溶液を含有する無水エタノール（１００mL，４ミリモル）に溶解した。溶液を窒素で脱気し、そして１０％パラジウム・オン・カーボンを添加した（３００mg）。反応混合物を、水素ガスの周囲雰囲気下で約５時間攪拌した（薄層クロマトグラフィー〔５０％ＥｔＯＡｃ－－ヘキサン：出発物質のＲｆ＝０．５；生成物のＲｆ＝０．０〕は、出発物質の消失を示した）。溶液を濾過し、そして溶媒を真空中で除去すると、Ｎ－〔２－（５－アミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルが得られ、それをトルエンと共沸させ、そしてさらに精製することなく次のパートＢに記載の反応に用いた。

パートＢ：Ｎ－〔２－（５－アミノ－６－オキソ－２－フェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７１３mg，１．０ミリモル，先のパートＡで調製した）を塩化メチレン（３０mL）に含む溶液に、５℃で、塩化４－チオメチルベンゾイル（２７９mg，１．５ミリモル）を添加し、続いてＮ－メチルモルホリン（０．５mL；４．５ミリモル）および４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１０mg）を添加した。反応混合物を２時間５℃で攪拌し、次いで室温に温まるようにした。溶液をＥｔＯＡｃで希釈し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄して、乾燥した（$MgSO_4$）。溶媒を真空中で除去した。生成物をシリカゲル・クロマトグラフィーにより溶離液として約３０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサンを用いて精製すると、Ｎ－〔２－（５－（４－チオメチルベンゾイルアミノ）－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルが５０％の収率で得られた。

パートＣ：Ｎ－〔２－（５－（４－チオメチルベンゾイルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトンβ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、先に実施例１のパートＤに記載した条件を用いて、その対応する酸、Ｎ－〔２－（５－（４－チオメチルベンゾイルアミノ）－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトンに転化した。

マススペクトル：m/z=787(M+H)

スキーム１および２の操作に従って、そして実施例１および２と同じように、以下の化合物を調製した。

実施例３

Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸ジフェニルホスフィノキシメチルケトン

マススペクトル：m/z=727(M+H)

実施例４

Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸

５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=771(M+H)
実施例５
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（３－フェニル）クマリニルオキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=747(M+H)
実施例６
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（４－フルオロフェニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=737(M+H)
実施例７
Ｎ－〔２－（５－イソプロピルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－フェニル－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=671(M+H)
実施例８
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（３－ピリジニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=720(M+H)
実施例９
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=725(M+H)
実施例１０
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－メチル－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－フェニル－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=657(M+H)
実施例１１
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－（２－ピリジニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=726(M+H)
実施例１２
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸　５－（１－（４－クロロフェニル）－３－トリフルオロメチル）ピラゾロキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=759(M+H)
実施例１３
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕Ｌ－アスパラギン酸　２，６－ジクロロベンゾイルオキシメチルケトン
マススペクトル：m/z=687(M+H)
実施例１４
Ｎ－〔２－（５－ベンジルオキシカルボニルアミノ－６－オキソ－２－（２－チエニル）

－１，６－ジヒドロ－１－ピリミジニル）アセトイル〕－Ｌ－アスパラギン酸アルデヒド
マススペクトル：m/z=485(M+H)
本発明の化合物を、ＩＬ－１βプロテアーゼ阻害活性について、以下のプロトコールに従って試験した。
試験管内
Dolle, R.E. 他;J. Medicinal Chemistry,（1994），37, 781に記載された酵素アッセイを用いて、不活性化の二次速度定数を得た。
実施例１～１３の化合物は、ＩＬ－１βプロテアーゼ阻害性を有する（kobs/lは、＞５０，０００$M^{-1}s^{-1}$であった）。
生体内
生体内阻害量（IC_{50}）を以下のように測定した。
ヒト単球を、Biological Specialty Corporation（Lansdale, PA）を通して得られるヘパリン化ロイコフェレシス単位（leukopheresis unit）から単離した。Ficoll-Hupaque（Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, NJ）勾配遠心分離により単球を精製し、そして遠心エルトリエーションにより純度９５％以上の単球集団を得た。アッセイは、新たに単離したヒト単球の反復試料で行い、３７℃で懸濁液を培養し、そして円錐底プロピレン管（Sardstedt Inc., Princeton, NJ）で穏やかに回転させた。濃度５×10^6細胞／mLのヒト単球を、１％ウシ胎児血清（ＦＣＳ）（HyClone, Logan, UT）および５０μg/mLゲンタマイシン（Gibco, Grand Island, NY）を含有する１mLのＲＰＭＩ　１６４０（M.A. Bioproducts, Walkersville, MDからの通常の組織緩衝剤）に再懸濁させた。細胞を、本発明の化合物（すなわち、試験化合物）もしくは非阻害剤（対照化合物、典型的には０．０３％ＤＭＳＯ）のいずれかで１５分間処理し、次いで０．０１％固定化黄色ブドウ球菌（Staphlococcus aureus）（The Enzyme Center, Malden, MA）で１時間活性化した。次いで細胞を遠心分離し、そして１％透析ＦＣＳ（Hyclone）を含有する１mLのシステイン、メチオニン－フリーＲＰＭＩ培地に再懸濁した。細胞を試験化合物もしくは対照化合物で１５分間前処理し、その後、０．０１％固定化黄色ブドウ球菌と１００μＣｉ　Ｔｒａｎ　３５－Ｓラベル（ＩＣＮ, Irvine, CA）を添加し、そして細胞を３７℃で１時間インキュベーションした。インキュベーション後、細胞を遠心分離し、燐酸緩衝溶液で一度洗浄し、そして１％ウシ胎児血清を含有する１mLＲＰＭＩに再懸濁した。再び細胞を試験もしくは対照化合物で１５分間前処理し、次いで０．０１％固定化黄色ブドウ球菌で２時間処理した。インキュベーションの最後に、細胞を遠心し、そして上清を免疫沈殿にかけた。細胞を一度燐酸緩衝溶液で洗浄し、次いでＲＩＰＡ、２ミリモルのフェニルメチルスルホニルフルオリド、１０ミリモルのヨードアセテート、１μg/mLのペプスタチンＡ、１μg/mLのロイペプシンおよび０．５ＴＩＵアプロチニンを含有する連続細胞培養液に溶解した。
免疫沈殿のために、等量の１％粉乳を含むＲＩＰＡ緩衝液と５０μＬの再懸濁したプロテインＡセファロースＣＬ－４Ｂ（Pharmacia, Piscataway, New York）を上清に添加し、そしてプロテインＡセファロースＣＬ－４Ｂを含有する４％粉乳１mLを細胞溶解液に添加し、そして試料を３０分間４℃で回転させた。次いでビーズを遠心分離して沈下させ、試料を新しい管に移し、そして４０μｇのウサギ抗ヒトＩＬ－１βポリクローナル抗体（Genzyme, Cambridge, MA）と共に一晩インキュベートした。次いでＩＬ－１βプロテインを、７０μＬのプロテインＡセファロースで沈殿させ、６０μＬのＳＤＳ試料緩衝液に再懸濁し、そして１５％ＳＧＤ－ＰＡＧＥゲルに流した。乾燥したゲルでオートラジオグラフィーを行い、そして放射能の量（１分間当たりのカウント数, cpm）を、Betascope ６０３分析器を用いて定量した。
データ分析
単球パルスチェイス・アッセイでは、各試験パラメーターについて反復試験を行った。パーソナル・コンピューターを用いてBeta Scopeからデータを集め、次いで平均cpmおよび平均の標準偏差を計算するためにＶＡＸシステムに移した。試験化合物を評価するとき、成熟ＩＬ－１βの放出の阻害パーセントを、以下のように計算した。
１００×〔１－（刺激薬で処理した細胞＋試験化合物－刺激していない細胞）／（刺激薬

で処理した細胞＋対照化合物－刺激していない細胞）〕
次いでこれらの阻害値％を用いてＩＣ$_{50}$値を各化合物について計算した。ヒト単球パルスチェイス・アッセイは異なる提供者由来の一次細胞を用いるので、各試験化合物について、２～３人の異なる提供者由来の単球を用いて２～３回別個の実験を行った。
例えば、１、６、７および９について、生体内ＩＣ$_{50}$の範囲は約０．１～約１０マイクロモル（μＭ）であった。
エラスターゼ阻害（試験管内）
実施例１、６および７の化合物を、エラスターゼを阻害するそれらの能力について試験した。Cha, Biochem. Pharmacol., (1975), 24, 2177－2185に記載されたように、試験管内アッセイを実施した。このクラスの代表的なＩＣＥ阻害剤である実施例１、６および７は、ＩＣ$_{50}$≧１０μＭではエラスターゼを阻害しなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ｃ０７Ｄ 401/04	Ｃ０７Ｄ 401/04
Ｃ０７Ｄ 403/12	Ｃ０７Ｄ 403/12
Ｃ０７Ｄ 405/12	Ｃ０７Ｄ 405/12
Ｃ０７Ｄ 409/04	Ｃ０７Ｄ 409/04
Ｃ０７Ｆ 9/6512	Ｃ０７Ｆ 9/6512

(74)代理人
弁理士 樋口 外治
(72)発明者 ドール, ローランド イー.
アメリカ合衆国, ペンシルバニア １９４０６, キング オブ プルシア, プリンス フレデリック ストリート ５５０
(72)発明者 プルーティ, キャサリン ピー.
アメリカ合衆国, ペンシルバニア １８９０１, ドイルスタウン, ウィンザー ウェイ ２３６
(72)発明者 チャターベデュラ, プラサド ブイ.
アメリカ合衆国, コネチカット ０６４１０, チェシャー, キュアリー ビレッジ ４０
(72)発明者 シュミット, スタンレイ ジェイ.
アメリカ合衆国, ペンシルバニア １９４２５, チェスター スプリングス, イェロー スプリングス ロード １１９

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第９３／０９１３５（WO, Ａ１）
特開平５－２８６９４６（ＪＰ, Ａ）
国際公開第９３／２１２１０（WO, Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], ＤＢ名)
C07D
A61K
CA(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)