

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-507096

(P2010-507096A)

(43) 公表日 平成22年3月4日(2010.3.4)

(51) Int.Cl.

**G01N 33/50** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

F 1

G01N 33/50  
A61P 35/00  
A61P 9/10  
A61P 31/12  
A61P 29/00

Z

テーマコード(参考)

2 G045  
4 C084  
4 H045

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-533355 (P2009-533355)  
(86) (22) 出願日 平成19年10月17日 (2007.10.17)  
(85) 翻訳文提出日 平成21年6月12日 (2009.6.12)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2007/022125  
(87) 國際公開番号 WO2008/057172  
(87) 國際公開日 平成20年5月15日 (2008.5.15)  
(31) 優先権主張番号 60/862,155  
(32) 優先日 平成18年10月19日 (2006.10.19)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/862,161  
(32) 優先日 平成18年10月19日 (2006.10.19)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 504389991  
ノバルティス アーゲー  
スイス国 ツェーハー-4002 バーゼ  
ル、リヒトシュトラーセ 35  
(74) 代理人 100081422  
弁理士 田中 光雄  
(74) 代理人 100101454  
弁理士 山田 卓二  
(74) 代理人 100067035  
弁理士 岩崎 光隆  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 葵  
(74) 代理人 100144923  
弁理士 中川 将之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】有機化合物

## (57) 【要約】

患者がIAP阻害化合物に応答し得るかどうかを予測する方法であって、a) IAP阻害化合物を患者に投与する工程、およびb) TNF- $\alpha$ またはIL-8レベルを測定する工程を含む、予測方法。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者が、IAP阻害化合物に応答し得るかどうかを予測する方法であって、  
 a) IAP阻害化合物を患者に投与する工程、および  
 b) TNF-αおよび/またはIL-8レベルを測定する工程  
 を含む、方法。

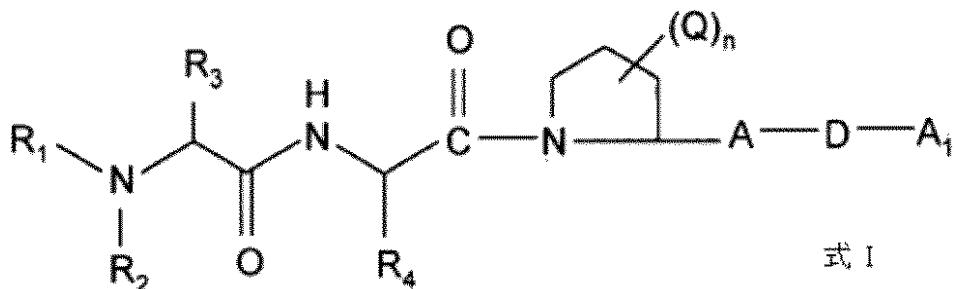
## 【請求項 2】

D) 該患者が、相関係数が-未満であるとき、非応答者であり得ることを決定する工程  
 をさらに含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

該IAP阻害化合物が、式I:

## 【化1】



10

20

[式中、

R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここで、R<sub>1</sub>は、非置換または置換されていてよく；

R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここで、R<sub>2</sub>は、非置換または置換されていてよく；

R<sub>3</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、CH<sub>2</sub>-Zであるか、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはhet環は、非置換または置換されていてよく；

Zは、H、OH、F、Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CI、CH<sub>2</sub>FまたはCH<sub>2</sub>OHであり；

R<sub>4</sub>は、C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここで、C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキルまたはシクロアルキル基は、非置換または置換されていてよく；

Aは、非置換または置換されていてよいhetであり；

Dは、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキレンまたはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>アルケニレン、C(O)、O、NR<sub>7</sub>、S(O)r、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、S(O)r-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C(O)C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキル、O-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキル、またはS(O)r-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキルであり、ここで、アルキルおよびアリール基は、非置換または置換されていてよく；

rは、0、1または2であり；

A<sub>1</sub>は、置換アリール、または非置換もしくは置換されていてよいhetであり、ここで、アリールおよびhet上の置換基は、ハロ、低級アルコキシ、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、CN、NO<sub>2</sub>またはSR<sub>5</sub>であり；

Qは、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、OH、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-6het、het、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-6het、-OR<sub>11</sub>、C(O)R<sub>11</sub>、-C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、SR<sub>11</sub>、S(O)R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、

30

40

50

または  $N R_{1,1} - S(O)_2 - (R_{1,2})$  であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは、非置換または置換されていてよく；

$n$  は、0、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

$h e t$  は、N、O および S から選択される 1 - 4 個のヘテロ環原子を含む 5 - 7 員の単環式ヘテロ環式環、または N、O および S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ環原子を含む 1 個の 5 - 7 員の単環式ヘテロ環式環を含む 8 - 12 員の縮合環系であり、ここで  $h e t$  は、非置換または置換されていてよく；

$R_{1,1}$  および  $R_{1,2}$  は、独立して、H、 $C_1 - C_{1,0}$  アルキル、 $(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $(CH_2)_{0-6} - (CH)_{0-1}$  アリール $_{1-2}$ 、 $C(O) - C_1 - C_{1,0}$  アルキル、 $-C(O) - (CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $-C(O) - O - (CH_2)_{0-6}$  アリール、 $-C(O) - (CH_2)_{0-6} - O -$  フルオレニル、 $C(O) - NH - (CH_2)_{0-6}$  アリール、 $C(O) - (CH_2)_{0-6} - O -$  アリール、 $C(O) - (CH_2)_{1-6} - het$ 、 $-C(S) - C_1 - C_{1,0}$  アルキル、 $-C(S) - (CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $-C(S) - O - (CH_2)_{0-6}$  アリール、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} - O -$  フルオレニル、 $C(S) - NH - (CH_2)_{0-6}$  アリール、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} - O -$  アリール、 $C(S) - (CH_2)_{1-6} - het$ 、 $C(O)R_{1,1}$ 、 $C(O)NR_{1,1}R_{1,2}$ 、 $C(O)OR_{1,1}$ 、 $S(O)nR_{1,1}$ 、 $S(O)mNR_{1,1}R_{1,2}$  (ここで、 $m = 1$  または 2 である。)、 $C(S)R_{1,1}$ 、 $C(S)NR_{1,1}R_{1,2}$ 、または  $C(S)OR_{1,1}$  であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは、非置換または置換されていてよいか；

または、 $R_{1,1}$  および  $R_{1,2}$  は、細胞膜を通過する分子の輸送を促進する置換基であるか；または、 $R_{1,1}$  および  $R_{1,2}$  は、窒素原子と一体となって、 $h e t$  を形成し；ここで、 $R_{1,1}$  および  $R_{1,2}$  のアルキル置換基は、非置換であるか、または  $C_1 - C_{1,0}$  アルキル、ハロゲン、OH、 $O - C_1 - C_6$  アルキル、 $-S - C_1 - C_6$  アルキル、 $CF_3$  または  $NR_{1,1}R_{1,2}$  から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよく；

$R_{1,1}$  および  $R_{1,2}$  の置換シクロアルキル置換基は、 $C_2 - C_{1,0}$  アルケン； $C_1 - C_6$  アルキル；ハロゲン；OH； $O - C_1 - C_6$  アルキル；または、 $NR_{1,1}R_{1,2}$  から選択される 1 個以上の置換基により置換され、そして

$R_{1,1}$  および  $R_{1,2}$  の置換  $h e t$  または置換アリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、ニトロ、CN、 $O - C(O) - C_1 - C_4$  アルキルおよび  $C(O) - O - C_1 - C_4$  アルキルから選択される 1 個以上の置換基により置換され；

$R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキル低級アルキルであり、

ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、Q、A および  $A_1$  基上の置換基は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、アリール低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、アミノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、シアノ低級アルキル、カルボキシ、低級カルバルコキシ、低級アルカノイル、アリーロイル(aryloyl)、低級アリールアルカノイル、カルバモイル、 $N - \text{モノ}$  または  $N, N - \text{ジ}$  低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバミン酸エステル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、スルホアミノ、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、スルホネート、スルファニル低級アルキル、アリールスルホンアミド、ハロゲン置換アリールスルホネート、低級アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル；アリール-低級アルキルスルフィニル、低級アルキルアリールスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール-低級アルキルスルホニル、低級アルキルアルキル、低級アルキルアリールスルホニル、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、ホスホノ(-P(=O)(OH)<sub>2</sub>)、ヒドロキシ-低級アルコキシホスホリルまたはジ低級アルコキシホスホリル、( $R_9$ )NC(O)-NR<sub>0</sub>R<sub>1,3</sub>、低級アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメートまたは-NR<sub>8</sub>R<sub>1,4</sub>

10

20

30

40

50

(ここで、R<sub>8</sub>およびR<sub>1-4</sub>は、同一か、または異なっていてよく、独立して、Hまたは低級アルキルであるか、または、R<sub>8</sub>およびR<sub>1-4</sub>は、N原子と一体となって、窒素へテロ環原子を含み、かつ窒素、酸素および硫黄から選択される1個または2個のさらなるヘテロ環原子を含んでいてよい、3ないし8員のヘテロ環式環を形成し、ここで、ヘテロ環式環は、非置換か、または低級アルキル、ハロ、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルバルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、N-低級もしくはN,N-ジ低級アルキルカルバモイル、メルカプト、または低級アルキルチオで置換されていてよい。)であり、そして

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>1-3</sub>は、独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ハロゲン置換アリール、ハロゲン置換アリール低級アルキルである。]

で示される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の方法。

#### 【請求項4】

構成的TNF-シグナル伝達により特徴付けられる疾患を有する個体の、IAP阻害化合物での処置に対する反応性を決定するための方法であって、

- a) IAP阻害化合物を患者に投与する工程、および
- b) TNF-またはIL-8レベルを測定する工程

を含む、方法。

#### 【請求項5】

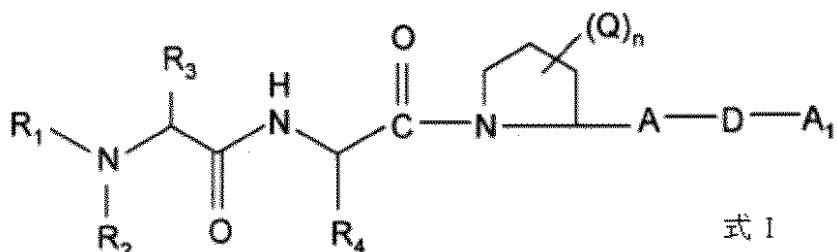
構成的TNF-シグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置方法であって、

- a) IAP阻害化合物を投与する工程、およびb) TNF-レベルを測定する工程、を含む、方法。

#### 【請求項6】

該IAP阻害化合物が、式I:

#### 【化2】



[式中、

R<sub>1</sub>が、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニルまたは

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここでR<sub>1</sub>が、非置換または置換されていてよく；

R<sub>2</sub>が、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここでR<sub>2</sub>が、非置換または置換されていてよく；

R<sub>3</sub>が、H、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、CH<sub>2</sub>-Zであるか、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはhet環が、非置換または置換されていてよく；

Zが、H、OH、F、Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>FまたはCH<sub>2</sub>OHであり；

R<sub>4</sub>が、C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここでC<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキルまたはシクロアルキル基が、非置換または置換されていてよく；

Aが、非置換または置換されていてよいhetであり；

Dが、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキレンもしくはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>アルケニレン、C(O)、O、NR<sub>7</sub>、

S(O)r、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、S(O)r

10

20

30

40

50

- C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C(O)C<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アリールアルキル、O - C<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アリールアルキル、またはS(O)rC<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アリールアルキルであり、ここでアルキルおよびアリール基が、非置換または置換されていてよく；

rが、0、1または2であり；

A<sub>1</sub>が、置換アリールまたは非置換もしくは置換されていてよいhetであり、ここでアリールおよびhet上の置換基が、ハロ、低級アルコキシ、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、CN、NO<sub>2</sub>またはSR<sub>5</sub>であり；

Qが、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルコキシ、アリールC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルコキシ、OH、O - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、O - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> - 6 het、het、O - (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> - 6 het、- OR<sub>11</sub>、C(O)R<sub>11</sub>、- C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、SR<sub>11</sub>、S(O)R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub> - N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、またはNR<sub>11</sub> - S(O)<sub>2</sub> - (R<sub>12</sub>)であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールが、非置換または置換されていてよく；

nが、0、1、2、3、4、5、6または7であり；

hetが、N、OおよびSから選択される1 - 4個のヘテロ環原子を含む5 - 7員の単環式ヘテロ環式環、またはN、OおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ環原子を含む1個の5 - 7員の単環式ヘテロ環式環を含む8 - 12員の縮合環系であって、ここでhetが、非置換または置換されていてよく；

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が、独立して、H、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - (CH)<sub>0</sub> - 1 (アリール)<sub>1</sub> - 2、C(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、- C(O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> - 6 - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、- C(O) - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - アリール、- C(O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - O - フルオレニル、C(O) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - アリール、C(O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - アリール、C(O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> - 6 - het、- C(S) - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、- C(S) - (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> - 6 - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、- C(S) - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - アリール、- C(S) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - O - フルオレニル、C(S) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - アリール、- C(S) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 6 - アリール、C(S) - (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> - 6 - het、C(O)R<sub>11</sub>、C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、C(O)OR<sub>11</sub>、S(O)nR<sub>11</sub>、S(O)<sub>m</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>（ここで、m = 1または2である。）、C(S)R<sub>11</sub>、C(S)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、またはC(S)OR<sub>11</sub>であり、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびアリールが、非置換または置換されていてよいか；または、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が、細胞膜を通過する分子の輸送を促進する置換基であるか；または、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が、窒素原子と一体となって、hetを形成し；ここで、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>のアルキル置換基が、非置換であるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、ハロゲン、OH、O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- S - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、CF<sub>3</sub>またはNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>から選択される1個以上の置換基により置換されていてよく；

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>の置換シクロアルキル置換基が、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケン；C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；ハロゲン；OH；O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；S - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；CF；または、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>から選択される1個以上の置換基により置換され、そして

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>の置換hetまたは置換アリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、ニトロ、CN、O - C(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルおよびC(O) - O - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルから選択される1個以上の置換基により置換されており；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>が、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキル低級アルキルであり、

ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、Q、AおよびA<sub>1</sub>基上の置換基が、独立して、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、アリール低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、ジ低級ア

10

20

30

40

50

ルキルアミノ、低級アルカノイル、アミノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、シアノ低級アルキル、カルボキシ、低級カルバルコキシ、低級アルカノイル、アリーロイル(aryloyl)、低級アリールアルカノイル、カルバモイル、N-モノまたはN,N-ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバミン酸エステル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、メルカブト、スルホ、低級アルキルチオ、スルホアミノ、スルホニアミド、ベンゾスルホニアミド、スルホネート、スルファニル低級アルキル、アリールスルホニアミド、ハロゲン置換アリールスルホネート、低級アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル；アリール-低級アルキルスルフィニル、低級アルキルアリールスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール-低級アルキルスルホニル、低級アリールアルキル、低級アルキルアリールスルホニル、ハロゲン-低級アルキルメルカブト、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、ホスホノ(-P(=O)(OH)<sub>2</sub>)、ヒドロキシ-低級アルコキシホスホリルまたはジ低級アルコキシホスホリル、(R<sub>9</sub>)NC(O)-NR<sub>1</sub>OR<sub>13</sub>、低級アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメートまたは-NR<sub>8</sub>R<sub>14</sub>(ここで、R<sub>8</sub>およびR<sub>14</sub>が、同一か、または異なっていてよく、独立して、Hまたは低級アルキルであるか、または、R<sub>8</sub>およびR<sub>14</sub>が、N原子と一体となって、窒素ヘテロ環原子を含み、かつ窒素、酸素および硫黄から選択される1個または2個のさらなるヘテロ環原子を含んでいてよい、3ないし8員のヘテロ環式環を形成し、ここで、ヘテロ環式環が、非置換か、または低級アルキル、ハロ、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルバルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、N-低級もしくはN,N-ジ低級アルキルカルバモイル、メルカブト、または低級アルキルチオで置換されていてよい。)であり、そして

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>13</sub>が、独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ハロゲン置換アリール、ハロゲン置換アリール低級アルキルである。]

で示される構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項4または5記載の方法。

#### 【請求項7】

該IAP阻害化合物が、N-1-シクロヘキシリ-2-[2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；N-[シクロヘキシリ-(エチル-{1-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-プロピル}カルバモイル)-メチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；N-(1-シクロヘキシリ-2-[2-[5-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；および、N-[1-シクロヘキシリ-2-(2-{2-[((4-フルオロフェニル)-メチル-アミノ]-ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド、およびその薬学的に許容される塩である、請求項1、4または5記載の方法。

#### 【請求項8】

構成的TNF-シグナル伝達により特徴付けられる増殖性疾患の処置における、IAP阻害化合物の使用。

#### 【請求項9】

構成的TNF-シグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置における、式Iの化合物、またはそのN-オキシドもしくは薬学的に許容される塩の使用であって、ここで式Iの化合物が、以下の構造：

10

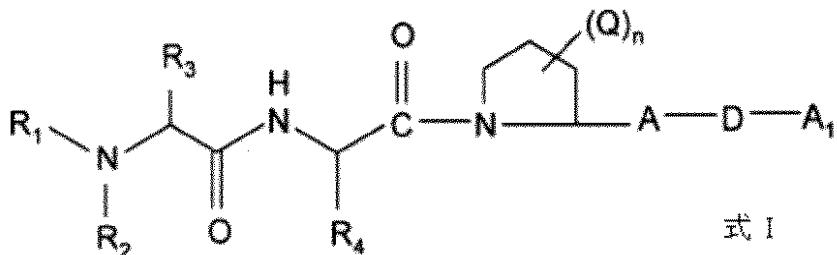
20

20

30

40

【化3】



10

[式中、

R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここでR<sub>1</sub>は、非置換または置換されていてよく；

R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここでR<sub>2</sub>は、非置換または置換されていてよく；

R<sub>3</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、CH<sub>2</sub>-Zであるか、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはhet環は、非置換または置換されていてよく；

Zは、H、OH、F、Cl、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>FまたはCH<sub>2</sub>OHであり；

R<sub>4</sub>は、C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、ここでC<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキルまたはシクロアルキル基は、非置換または置換されていてよく；

Aは、非置換または置換されていてよいhetであり；

Dは、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキレンもしくはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>アルケニレン、C(O)、O、NR<sub>7</sub>、S(O)r、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、S(O)r-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C(O)C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキル、O-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキル、またはS(O)rC<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキルであり、ここで、アルキルおよびアリール基は、非置換または置換されていてよく；

rは、0、1または2であり；

A<sub>1</sub>は、置換アリールまたは非置換もしくは置換されていてよいhetであり、ここでアリールおよびhet上の置換基は、ハロ、低級アルコキシ、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、CN、NO<sub>2</sub>またはSR<sub>5</sub>であり；

Qは、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、OH、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-6het、het、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-6het、-OR<sub>11</sub>、C(O)R<sub>11</sub>、-C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、SR<sub>11</sub>、S(O)R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、またはNR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(R<sub>12</sub>)であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは、非置換または置換されていてよく；

nは、0、1、2、3、4、5、6または7であり；

hetは、N、OおよびSから選択される1-4個のヘテロ環原子を含む5-7員の単環式ヘテロ環であるか、またはN、OおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ環原子を含む1個の5-7員の単環式ヘテロ環式環を含む8-12員の縮合環系であって、ここでhetは、非置換または置換されていてよく；

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6-(CH)<sub>0</sub>-1(アリール)<sub>1</sub>-2、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-6-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6-アリール、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6-O-フルオレニル、C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-6-アリール、C(O)-(CH<sub>2</sub>)

40

20

30

40

50

$R_0 - R_6$  - アリール、 $C(O) - (CH_2)_{1-6} - het$ 、 $-C(S) - C_1 - C_{10}$  アルキル、 $-C(S) - (CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $-C(S) - O - (CH_2)_{0-6}$  - アリール、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} - O$  - フルオレニル、 $C(S) - NH - (CH_2)_{0-6}$  - アリール、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} - O$  - アリール、 $C(S) - (CH_2)_{1-6} - het$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)OR_{11}$ 、 $S(O)nR_{11}$ 、 $S(O)mNR_{11}R_{12}$  (ここで、 $m = 1$  または 2 である。)、 $C(S)R_{11}$ 、 $C(S)NR_{11}R_{12}$ 、または $C(S)OR_{11}$  であり、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびアリールは、非置換または置換されていてよいか；または、 $R_{11}$  および $R_{12}$  は、細胞膜を通過する分子の輸送を促進する置換基であるか；または、 $R_{11}$  および $R_{12}$  は、窒素原子と一体となって、 $het$  を形成し；ここで、 $R_{11}$  および $R_{12}$  のアルキル置換基は、非置換であるか、または $C_1 - C_{10}$  アルキル、ハロゲン、 $OH$ 、 $O - C_1 - C_6$  アルキル、 $-S - C_1 - C_6$  アルキル、 $CF_3$  または $NR_{11}R_{12}$  から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよく； $R_{11}$  および $R_{12}$  の置換シクロアルキル置換基は、 $C_2 - C_{10}$  アルケン； $C_1 - C_6$  アルキル；ハロゲン； $OH$ ； $O - C_1 - C_6$  アルキル； $S - C_1 - C_6$  アルキル； $CF$ ；または、 $NR_{11}R_{12}$  から選択される 1 個以上の置換基により置換され、そして $R_{11}$  および $R_{12}$  の置換 $het$  または置換アリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、ニトロ、 $CN$ 、 $O - C(O) - C_1 - C_4$  アルキルおよび $C(O) - O - C_1 - C_4$  - アルキルから選択される 1 個以上の置換基により置換されており；

$R_5$ 、 $R_6$  および $R_7$  は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキル低級アルキルであり、

ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $Q$ 、 $A$  および $A_1$  基上の置換基は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、アリール低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、アミノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、シアノ低級アルキル、カルボキシ、低級カルバルコキシ、低級アルカノイル、アリーロイル(aryloyl)、低級アリールアルカノイル、カルバモイル、 $N$ -モノまたは $N, N$ -ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバミン酸エステル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、スルホアミノ、スルホニアミド、ベンゾスルホニアミド、スルホネート、スルファニル低級アルキル、アリールスルホニアミド、ハロゲン置換アリールスルホネート、低級アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル；アリール-低級アルキルスルフィニル、低級アルキルアリールスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール-低級アルキルスルホニル、低級アリールアルキル、低級アルキルアリールスルホニル、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、ホスホノ(-P(=O)(OH)<sub>2</sub>)、ヒドロキシ-低級アルコキシホスホリルまたはジ低級アルコキシホスホリル、( $R_9$ )NC(O)-NR<sub>10</sub>R<sub>13</sub>、低級アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメートまたは-NR<sub>8</sub>R<sub>14</sub> (ここで、 $R_8$  および $R_{14}$  は、同一か、または異なるっていてよく、独立して、 $H$  または低級アルキルであるか、または、 $R_8$  および $R_{14}$  は、 $N$  原子と一体となって、窒素へテロ環原子を含み、かつ窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ環原子を含んでいてよい、3ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し、ここで、ヘテロ環式環は、非置換か、または低級アルキル、ハロ、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルバルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、 $N$ -低級もしくは $N, N$ -ジ低級アルキルカルバモイル、メルカプト、または低級アルキルチオで置換されていてよい。) であり、そして

$R_9$ 、 $R_{10}$  および $R_{13}$  は、独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ハロゲン置換アリール、ハロゲン置換アリール低級アルキルである。]

10

20

30

40

50

で示される構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩である、使用。

**【請求項 10】**

構成的 TNF - シグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置のための医薬組成物の製造を目的とした、請求項 9 記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

**【請求項 11】**

薬学的に有効量の、請求項 9 記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を、かかる処置を必要とする温血動物、とりわけヒトに投与することを含む、構成的 TNF - シグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置方法。

**【請求項 12】**

該式 I の化合物が、N - 1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；N - [ シクロヘキシル - ( エチル - { 1 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - ピリジン - 3 - イル ] - プロピル } カルバモイル ) - メチル ] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；N - ( 1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - ピリジン - 3 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；および、N - [ 1 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 4 - イル } ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 9 記載の使用。

10

20

30

40

**【請求項 13】**

該式 I の化合物が、N - ( 1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；N - [ シクロヘキシル - ( エチル - { 1 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - ピリジン - 3 - イル ] - プロピル } カルバモイル ) - メチル ] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；N - ( 1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - ピリジン - 3 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；および、N - [ 1 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 4 - イル } ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 10 記載の使用。

**【請求項 14】**

式 I の化合物が、N - ( 1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；N - [ シクロヘキシル - ( エチル - { 1 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - ピリジン - 3 - イル ] - プロピル } カルバモイル ) - メチル ] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；N - ( 1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - ピリジン - 3 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；および、N - [ 1 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 4 - イル } ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 11 記載の方法。

**【請求項 15】**

該疾患が増殖性疾患である、請求項 9 記載の使用。

**【請求項 16】**

該疾患が、固形腫瘍および血液伝播性腫瘍のような癌；鬱血性心不全のような心疾患；ならびに、ウイルス性、遺伝性、炎症性、アレルギー性、および自己免疫性疾患から選択

50

される、請求項 9 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

腫瘍壞死因子 (TNF-) は、炎症により、および免疫刺激物質に応答して単核食細胞により、最初に放出されるサイトカインである。TNF- は、分化、動員、増殖、およびタンパク質分解のような、ほとんどの細胞過程を増強し得る。低レベルにおいて、TNF- は、感染体、腫瘍、および組織損傷に対する保護を与える。しかしながら、TNF- はまた、多くの疾患において役割を有する。ヒトのような哺乳動物に投与されるとき、TNF- は、急性感染およびショック状態中に見られる症状と同様の、炎症、熱、心血管作用、出血、凝固、および急性期反応を引き起こすか、または悪化させる。TNF- 産生の増大または無制御は、多くの疾患および医学的状態、例えば、固形腫瘍および血液伝播性腫瘍のような癌；鬱血性心不全のような心疾患；ならびに、ウイルス性、遺伝性、炎症性、アレルギー性、および自己免疫性疾患に関与している。10

【0002】

単剤として、IAP (アポトーシス阻害タンパク質)へのSmacタンパク質の結合を阻害する化合物（以下、“IAP阻害化合物”）に高感受性 ( $IC_{50} < 500 \text{ nM}$ ) である腫瘍細胞株において、抗腫瘍活性が、アポトーシス促進性自己分泌TNF- シグナル伝達ループの阻害剤の放出によりもたらされることが見出された。この阻害剤の放出の調整の影響は、TNF の産生の増大およびTNF 仲介アポトーシスの促進である。本発明の範囲内の増殖性疾患は、TNF シグナル伝達が構成的に活性である疾患である。20

【0003】

IAP阻害化合物がTNF- のレベルをどのように制御するかは、現時点では知られていない。しかしながら、サイトカインIL-8がTNF- に応答して産生されるため、血流中のサイトカインレベル（すなわち、IL-8）は、IAP阻害化合物の治療効果を反映し、故に、バイオマーカーとして用いられ得る。

【0004】

本発明はまた、TNF- 応答性疾患有する患者の、IAP阻害化合物に対する応答性を予測する方法に関する。特に、本発明は、TNF- レベルを、可能であれば処置前および処置後に測定することにより、IAP阻害化合物に対する患者の応答を予測することに関する。30

【発明の概要】

【0005】

発明の概要

以下に記載のとおり、本発明は、構成的TNF- シグナル伝達により特徴付けられる疾患有する個体が、IAP阻害化合物での処置に応答し得るかどうかを決定する方法を提供することにより、IAP阻害化合物の使用の欠点を克服する。

【0006】

別の態様において、本発明は、構成的TNF- シグナル伝達により特徴付けられる疾患有の処置のための、IAPへのSmacタンパク質の結合を阻害する化合物（“IAP阻害剤”）の使用、構成的TNF- シグナル伝達により特徴付けられる疾患有するための医薬の製造方法、およびヒトを含む温血動物の処置方法であって、IAP阻害剤を、構成的TNF- シグナル伝達により特徴付けられる疾患、とりわけ癌、関節炎、敗血症、カヘキシーと関係する癌、クローン疾患および他の炎症性障害のようなサイトカイン産生によりもたらされる増殖性疾患有する温血動物に投与する方法、に関する。40

【0007】

発明の詳細な説明

本発明の一態様は、構成的TNF- シグナル伝達により特徴付けられる疾患有する患者において、患者が、IAP阻害化合物に応答するかどうかを予測する方法であって、50

a ) 患者に I A P 阻害化合物を投与する工程、および

b ) 該患者において、T N F - α および / または I L - 8 レベルを測定する工程を含む、方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

患者における T N F - α レベルが I A P 阻害化合物の投与により増大するとき、このことは、該化合物が作用することを示唆する。

【 0 0 0 9 】

別の態様において、本発明は、構成的 T N F - α シグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置のための医薬を製造するための、I A P への S m a c タンパク質の結合を阻害する化合物（“ I A P 阻害剤 ”）の使用に関する。

10

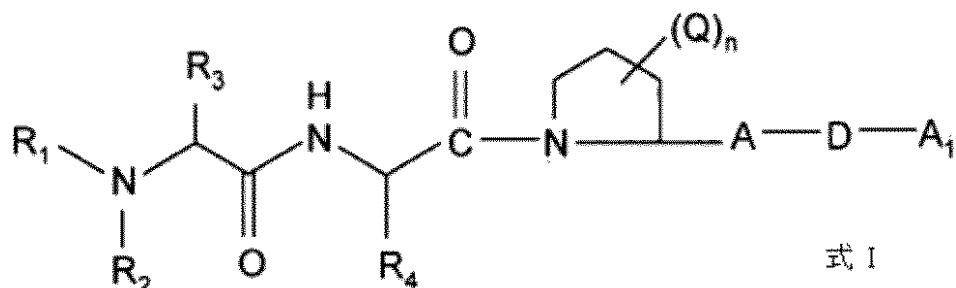
【 0 0 1 0 】

本発明はまた、I A P 阻害剤と、T N F - α 、インターフェロン - β もしくはインターフェロン - γ 、または T N F - α シグナル伝達を調節する他の物質を併用投与することにより、構成的 T N F - α シグナル伝達により特徴付けられる疾患を処置する方法に関する。

【 0 0 1 1 】

本発明における使用のための I A P 阻害剤の例には、式 I :

【 化 1 】



20

[ 式中、

R<sub>1</sub> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニルまたはC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキルであり、ここで、R<sub>1</sub> は、非置換または置換されていてよく；

R<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキルであり、ここで、R<sub>2</sub> は、非置換または置換されていてよく；

R<sub>3</sub> は、H、C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル、C H<sub>2</sub> - Z であるか、またはR<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式環を形成し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルまたは h e t 環は、非置換または置換されていてよく；

Z は、H、O H、F、C l、C H<sub>3</sub>、C H<sub>2</sub>C I、C H<sub>2</sub>F または C H<sub>2</sub>O H であり；

R<sub>4</sub> は、C<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキルであり、ここで、C<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アルキルまたはシクロアルキル基は、非置換または置換されていてよく；

A は、非置換または置換されていてよい h e t であり；

D は、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキレンまたはC<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> アルケニレン、C( O )、O、N R<sub>7</sub>、S( O )r、C( O ) - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、O - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、S( O )r - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C( O )C<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アリールアルキル、O - C<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アリールアルキル、またはS( O )r - C<sub>0</sub> - C<sub>10</sub> アリールアルキルであり、ここで、アルキルおよびアリール基は、非置換または置換されていてよく；

r は、0、1 または 2 であり；

A<sub>1</sub> は、置換アリール、または非置換もしくは置換されていてよい h e t であり、ここで、アリールおよび h e t 上の置換基は、ハロ、低級アルコキシ、N R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、C N、N O<sub>2</sub> または S R<sub>5</sub> であり；

40

30

50

50

## 【0012】

Qは、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、OH、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het、het、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het、-OR<sub>11</sub>、C(O)R<sub>11</sub>、-C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、SR<sub>11</sub>、S(O)R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、またはNR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(R<sub>12</sub>)であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは、非置換または置換されていてよく；

nは、0、1、2、3、4、5、6または7であり；

hetは、N、OおよびSから選択される1-4個のヘテロ環原子を含む5-7員の単環式ヘテロ環式環、またはN、OおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ環原子を含む1個の5-7員の単環式ヘテロ環式環を含む8-12員の縮合環系であり、ここでhetは、非置換または置換されていてよく；

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-(CH)<sub>0-1</sub>(アリール)<sub>1-2</sub>、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-アリール、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-O-フルオレニル、C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-アリール、C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-アリール、C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-het、-C(S)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、-C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C(S)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-アリール、-C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-O-フルオレニル、C(S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-アリール、-C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-アリール、C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-het、C(O)R<sub>11</sub>、C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、C(O)OR<sub>11</sub>、S(O)nR<sub>11</sub>、S(O)mNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>(ここで、m=1または2である。)、C(S)R<sub>11</sub>、C(S)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、またはC(S)OR<sub>11</sub>であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは、非置換または置換されていてよいか；または、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、細胞膜を通過する分子の輸送を促進する置換基であるか；または、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、窒素原子と一体となって、hetを形成し；ここで、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>のアルキル置換基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、OH、O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>またはNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>から選択される1個以上の置換基により置換されていてよく；

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>の置換シクロアルキル置換基は、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケン；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；ハロゲン；OH；O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；または、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>から選択される1個以上の置換基により置換され、そして

## 【0013】

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>の置換hetまたは置換アリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、CN、O-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される1個以上の置換基により置換され；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキル低級アルキルであり、ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、Q、AおよびA<sub>1</sub>基上の置換基は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、アリール低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、アミノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、シアノ低級アルキル、カルボキシ、低級カルバルコキシ、低級アルカノイル、アリーロイル(aryloyl)、低級アリールアルカノイル、カルバモイル、N-モノまたはN,N-ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバミン酸エステル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、スルホアミノ、スルホンアミド、ベンゾスル

10

20

30

40

50

ホンアミド、スルホネート、スルファニル低級アルキル、アリールスルホンアミド、ハロゲン置換アリールスルホネート、低級アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル；アリール-低級アルキルスルフィニル、低級アルキルアリールスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール-低級アルキルスルホニル、低級アルキル、低級アルキルアリールスルホニル、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、ホスホノ(-P(=O)(OH)<sub>2</sub>)、ヒドロキシ-低級アルコキシホスホリルまたはジ低級アルコキシホスホリル、(R<sub>9</sub>)NC(O)-NR<sub>1</sub>OR<sub>13</sub>、低級アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメートまたは-NR<sub>8</sub>R<sub>14</sub>(ここで、R<sub>8</sub>およびR<sub>14</sub>は、同一か、または異なっていてよく、独立して、Hまたは低級アルキルであるか、または、R<sub>8</sub>およびR<sub>14</sub>は、N原子と一体となって、窒素ヘテロ環原子を含み、かつ窒素、酸素および硫黄から選択される1個または2個のさらなるヘテロ環原子を含んでいてよい、3ないし8員のヘテロ環式環を形成し、ここで、ヘテロ環式環は、非置換か、または低級アルキル、ハロ、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルバルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、N-低級もしくはN,N-ジ低級アルキルカルバモイル、メルカプト、または低級アルキルチオで置換されていてよい。)であり、そして

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>13</sub>は、独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ハロゲン置換アリール、ハロゲン置換アリール低級アルキルである。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

#### 【0014】

式(I)の範囲内の化合物およびその製造方法は、参照により本明細書中に包含されるU.S.6,083,500に記載される。好ましい化合物は、(S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(化合物II)；(S)-N-[(S)-シクロヘキシリ-(エチル-{(S)-1-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-プロピル}カルバモイル)-メチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(化合物III)；(S)-N-((S)-1-シクロヘキシリ-2-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；ならびに、N-[1-シクロヘキシリ-2-(2-{2-[4-フルオロフェニル]-メチル-アミノ]-ピリジン-4-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミドおよびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

#### 【0015】

他のIAP阻害剤の例には、参照により本明細書中に包含される、2005年10月20日刊行のWO 05/097791に記載の化合物が含まれる。式(I)の範囲内の好ましい化合物は、N-[1-シクロヘキシリ-2-オキソ-2-(6-フェネチル-オクタヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル-エチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(以下、化合物II)である。

#### 【0016】

IAP阻害剤には、WO 04/005284、PCT/US 2006/013984、PCT/US 2006/021850(それらは全て、参照により本明細書中に包含される。)に記載の化合物がさらに含まれる。

#### 【0017】

本発明の使用のための他のIAP阻害化合物には、WO 06/069063、WO 05/069888、U.S.2006/0014700、WO 04/007529、U.S.2006/0025347、WO 06/010118、WO 05/069894、WO 06/017295、WO 04/007529、WO 05/094818に記載のものが含まれる

10

20

30

40

50

。

## 【0018】

特許出願の引用文献が上記で記載されるそれぞれの場合において、化合物に関する対象は、参考により本明細書中に包含される。上記の化合物の、その薬学的に許容される塩、対応するラセミ体、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、互変異性体、ならびに対応する結晶修飾体、存在するとき、例えば、その中で記載される溶媒和物、水和物および多形体もさらに包含される。本発明の組合せ剤において活性成分として用いられる化合物は、それぞれ該引用文献に記載の通りに製造および投与され得る。上記の通り、3個以上の個々の活性成分の組合せ剤もまた、本発明の範囲内であり、すなわち、本発明の範囲内の医薬組合せ剤は、3個以上の活性成分を包含し得る。

10

## 【0019】

用語（とりわけ、チロシンタンパク質キナーゼ依存性疾患または障害の）“処置”または“治療”は、該疾患の、とりわけ、以下に記載の疾患の予防的、または好ましくは治療的（一時的緩和、治癒、症状・緩和、症状・軽減、キナーゼ・制御および/またはキナーゼ・阻害を含むが、これらに限定されない）処置を意味する。

## 【0020】

温血動物（または、患者）は、好ましくは哺乳動物、とりわけヒトである。

## 【0021】

下記または上記に用語“使用”が、（動詞または名詞として）記載されるとき（IAP阻害剤の使用と関係して）、これは、（文脈中、他に示されないか、または他に示唆されないと）、それぞれ、何れか1個以上の本発明の以下の態様（他に特に記載がないとき）：適当かつ便宜であって、他に記載がないとき、疾患（とりわけ、過剰なTNF-αにより仲介されるか、もしくは悪化する疾患、または構成的TNF-αシグナル伝達により特徴付けられる疾患）の処置における使用、過剰なTNF-αにより仲介されるか、もしくは悪化する疾患、または構成的TNF-αシグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置における使用のための医薬組成物の製造を目的とした使用、過剰なTNF-αにより仲介されるか、もしくは悪化する疾患、または構成的TNF-αシグナル伝達により仲介される疾患の処置における1個以上のIAP阻害剤の使用方法、過剰なTNF-αにより仲介されるか、もしくは悪化する該疾患、または構成的TNF-αシグナル伝達により特徴付けられる該疾患の処置のための1個以上のIAP阻害剤を含む医薬品の用途、ならびに過剰なTNF-αにより仲介されるか、もしくは悪化する該疾患、または構成的TNF-αシグナル伝達により特徴付けられる該疾患の処置における1個以上のIAP阻害剤、を包含する。

20

特に、処置すべき疾患および故に、IAP阻害剤の“使用”に好適な疾患は、過剰なTNF-αにより仲介されるか、もしくは悪化する疾患、または構成的TNF-αシグナル伝達により特徴付けられる疾患から選択される。

30

## 【0022】

腫瘍もしくは癌疾患から選択される増殖性障害（とりわけ、それは、構成的TNF-αシグナル伝達により特徴付けられる）の、とりわけ好ましくは、良性、またはとりわけ悪性腫瘍もしくは癌疾患、より好ましくは固形腫瘍、例えば脳、腎臓、肝臓、副腎腺、膀胱、胸部、胃（とりわけ、胃腫瘍）、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺（例えば、小細胞もしくは大細胞肺癌腫）、膣、甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、多発性骨髄腫（MM）または消化器癌、とりわけ結腸癌腫もしくは結腸直腸腺腫、または頭頸部の腫瘍、例えば頭頸部の扁平上皮癌腫、例えば乳癌腫の場合、とりわけ上皮性の新生物を含み；上皮過形成（癌以外）、とりわけ乾癬；前立腺肥大；または、白血病、とりわけ急性骨髓性白血病（AML）および慢性骨髓性白血病（CML）に対する、治療（予防を含む）におけるIAP阻害剤の使用が好ましい。

40

## 【0023】

用いるべきIAP阻害化合物の正確な投与量は、宿主、処置すべき状態の性質および重症度、投与方法を含むいくつかの因子によって変化する。IAP阻害化合物は、経口的、非経腸的、例えば腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内もしくは直腸内、または経腸的

50

投与を含む何らかの経路により投与され得る。好ましくは、IAP阻害化合物は、好ましくは1-300mg/kg体重の一日投与量で、またはより大きな哺乳動物について、50-5000、好ましくは500-3000mgの一日投与量で経口的に投与される。好ましい一日経口投与量は、1-75mg/kg体重であるか、またはより大きな哺乳動物について、10-2000mgの一日投与量であり、一回用量で投与されるか、または複数回用量で、例えば一日2回に分割して投与される。

#### 【0024】

通常、少量が最初に投与され、投与量は、処置下の宿主に最適な投与量が決定されるまで、徐々に増加される。投与量の上限は、副作用により定められ、そして処置される宿主の臨床試験により決定され得る。

10

#### 【0025】

投与量レジメンは、特定の適応症、患者の年齢、体重、および一般的健康状態、ならびに所望の応答性により漸増されるべきであるが、一般的に、用量は、一回または複数回一日投与において、必要に応じて、約10ないし約500mg/日であり得る。一般的に、初期処置レジメンは、本発明の化合物により他のTNF-仲介疾患状態に対してTNF-活性を妨げるのに有効であるとして公知のものからコピーされ得る。処置した個体は、T細胞数およびT4/T8比、ならびに/または逆転写酵素もしくはウイルスタンパク質のレベルのようなウイルス血症対策について、および/またはカヘキシーまたは筋肉変性のような問題と関係するサイトカイン仲介疾患の進行について定期的に検査され得る。通常の処置レジメン後に直ちに効果がないとき、投与されるサイトカイン活性阻害剤の量を、例えば1週間で50%増大させる。

20

#### 【0026】

IAP阻害化合物は、1個以上の薬学的に許容される担体、および所望により、1個以上の他の常套の薬学的アジュバントと組み合わされてよく、経腸的、例えば錠剤、カプセル剤、カプレット剤などの形態で経口的に、または非経腸的、例えば滅菌注射溶液もしくは懸濁液の形態で腹腔内もしくは静脈内に、投与され得る。経腸および非経腸組成物は、常套法により製造され得る。

20

#### 【0027】

IAP阻害化合物でのTNF-の產生は、抗TNF-抗体を用いて常套的にアッセイされ得る。例えば、プレート(Nunc Immunoplates, Roskilde, DK)は、5μg/mLの精製したウサギ抗TNF-抗体で、4で12ないし14時間、処理される。その後、該プレートを、5mg/mL BSA含有PBS/0.05%Tweenで、25にて2時間、ブロッキングする。洗浄後、100μLの未知物質ならびに対象を適用し、該プレートを、4にて12ないし14時間、インキュベートする。該プレートを洗浄し、ペルオキシダーゼ(西洋わさび)とマウス抗TNF-モノクローナル抗体の複合体でアッセイして、0.012%過酸化水素を含むリン酸-クエン酸緩衝液中、o-フェニレンジアミンで発色させて、492nmで読み取る。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0028】

#### 図面の説明

【図1】図1は、(a)腫瘍細胞株のパネル内の、化合物IIに対する感受性およびTNF mRNAレベルの相関関係、(b)IAP阻害化合物に対して感受性の腫瘍細胞株が、その応答の一部として、TNF mRNAレベルの増大をもたらすこと、を示す。

40

【図2】図2は、用量依存的方法での、SKOV-3細胞における化合物IIおよびIIIに対応するTNF mRNAの増大を示す。

#### 【実施例】

#### 【0029】

以下の実施例は、説明のために提供され、本発明の範囲を制限することを意図しない。  
実施例1

N-[1-シクロヘキシル-2-(2-{2-[(4-フルオロフェニル)-メチル-ア

50

ミノ] - ピリジン - 4 - イル} ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - メチルアミノ - プロピオニアミド(以下、化合物II)を、図Iに示した細胞株数で試験した。示した腫瘍細胞株それを、1uMの化合物IIで18時間処理した。mRNAを、QiagenのTurboCapture mRNA単離キットを用いて集めた。cDNAを、BioRad iScript cDNA合成キットを用いて合成した。次いで、cDNAによりコード化されるTNFに特異的なプライマーを用いて、Applied Biosystems TaqMan Universal PCR Master Mixを用いて各サンプルからTNF cDNAをPCR増幅させた。データをB-アクチンmRNAで標準化し、TNF mRNAの相対レベルとして表した。

#### 【0030】

図1は、感受性細胞株(72時間 IC<sub>50</sub> < 1uM)が、より高いベースラインレベルでTNF mRNAを発現し、TNF mRNAの発現増加により化合物II処理に応答することを示す。これらの発見により、TNFレベルが、Smac模倣化合物に対する感受性を予測するのに用いられ得ること、および上昇するTNFレベルの評価が、治療応答をモニターするための方法として可能性を有し得ることが示される。

10

#### 【0031】

図2は、SKOV-3細胞において、どのように化合物IIおよびIIIにより、用量依存的方法でTNF mRNAが誘導されるかを示す。TNF 誘導は、MG132(P1)により阻害されるため、プロテオソーム活性を必要とした。TNF 誘導は、カスパーゼ活性を必要としない(ZVADにより阻害されない)が、可溶性TNF受容体(STR)で阻害されるため、自己分泌TNFシグナル伝達を必要とする。

20

#### 【0032】

化合物IIによるTNF誘導を示す図は、未処理細胞と比較してTNFの倍数増加についての9つのバーを含む。左から右へ見ると、第一のバーは、未処理細胞を示す(およそ0-1倍)。第二のバーは、1000nMの化合物II処理を示す(およそ120-130倍増加)。第三のバーは、100nMの化合物II処理を示す(およそ50倍増加)。第四のバーは、1000nMの化合物II+P1を示す(およそ25-30倍増加)。第五のバーは、100nMの化合物II+P1を示す(およそ15-20倍増加)。第六のバーは、1000nMの化合物II+ZVADを示す(およそ125-130倍増加)。第七のバーは、100nMの化合物II+ZVADを示す(およそ95-100倍増加)。第八のバーは、1000nMの化合物II+sTNFRを示す(およそ0-5倍増加)。第九のバーは、100nMの化合物II+sTNFRを示す(およそ0-1倍増加)。

30

#### 【0033】

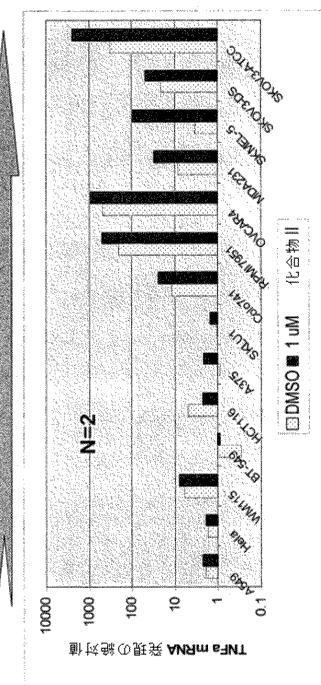
化合物IIIによるTNF誘導を示す図は、未処理細胞と比較してTNFの倍数増加についての9つのバーを含む。左から右へ見ると、第一のバーは、未処理細胞を示す(およそ0-1倍増加)。第二のバーは、1000nMの化合物IIIを示す(およそ105-115倍増加)。第三のバーは、100nMの化合物IIIを示す(およそ85-95倍増加)。第四のバーは、1000nMの化合物III+P1を示す(およそ30-40倍増加)。第五のバーは、100nMの化合物III+P1を示す(およそ15-20倍増加)。第六のバーは、1000nMの化合物III+ZVADを示す(およそ75-80倍増加)。第七のバーは、100nMの化合物III+ZVADを示す(およそ85-95倍増加)。第八のバーは、1000nMの化合物III+sTNFRを示す(およそ0-1倍増加)。第九のバーは、100nMの化合物III+sTNFRを示す(およそ0-3倍増加)。

40

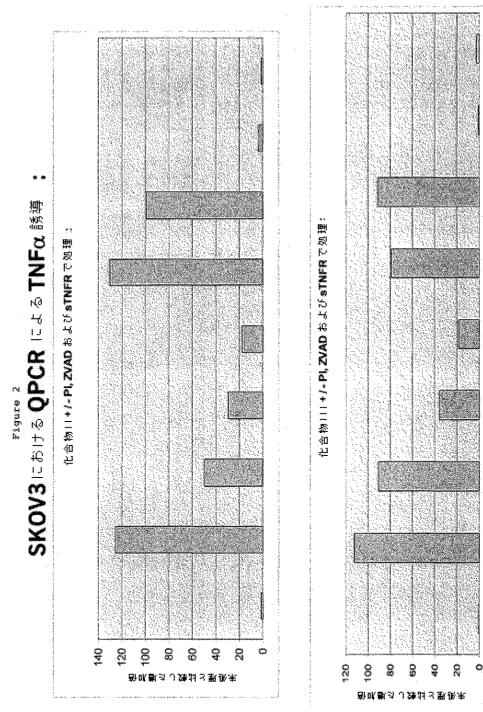
#### 【0034】

本明細書に記載される変形、修飾、および他の実施は、本発明の教示の精神および本質的特徴から逸脱することなく、当業者に行われ得る。従って、本発明の範囲は、上記の説明的記載によって定義されるべきではなく、代わりに添付の特許請求の範囲により定義され、そして、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内に含まれるすべての変化が、本明細書に包含されることを意図する。

【図1】



【 図 2 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/022125

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. G01N33/574 G01N33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/097791 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; PALERMO MARK G [US]; SHAR) 20 October 2005 (2005-10-20) example 1	8-16
Y	LIN LI ET AL: "A small molecule Smac mimic potentiates TRAIL- and TNFalpha-mediated cell death" SCIENCE, WASHINGTON, DC, vol. 305, no. 5689, 3 September 2004 (2004-09-03), pages 1471-1474, XP002377313 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-16 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
19 June 2008	08/07/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Pinheiro Vieira, E	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No
PCT/US2007/022125

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOCKBRADER KATRINA M ET AL: "A SMALL MOLECULE SMAC-MIMIC COMPOUND INDUCES APOPTOSIS AND SENSITIZES TRAIL-AND ETOPOSIDE-INDUCED APOPTOSIS IN BREAST CANCER CELLS" ONCOGENE, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 24, no. 19, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 7381-7388, XP009077461 ISSN: 0950-9232 the whole document	1-16
X	WO 2005/069888 A (UNIV MICHIGAN [US]; WANG SHAOENG [US]; SUM HAIYING [US]; NIKOLOVSKA-C) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document	1-16
Y	FOTIN-MLECZEK MARIOLA ET AL: "Cationic cell-penetrating peptides interfere with TNF signalling by induction of TNF receptor internalization" JOURNAL OF CELL SCIENCE, vol. 118, no. 15, August 2005 (2005-08), pages 3339-3351, XP002484700 ISSN: 0021-9533 the whole document	1-16
E	WO 2008/016893 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CHAREST MARK G [US]; CHEN) 7 February 2008 (2008-02-07) the whole document	8-16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US2007/022125

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/022125

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1.

Although claims 1-9 and 11-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/US2007/022125
---------------------------------------------------

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097791 A	20-10-2005	AR AU BR CA CN EP JP KR	048927 A1 2005231956 A1 PI0509721 A 2560162 A1 1964970 A 1735307 A1 2007532504 T 20060134200 A	14-06-2006 20-10-2005 25-09-2007 20-10-2005 16-05-2007 27-12-2006 15-11-2007 27-12-2006
WO 2005069888 A	04-08-2005	CA CN EP JP	2553871 A1 1933847 A 1715882 A2 2007523061 T	04-08-2005 21-03-2007 02-11-2006 16-08-2007
WO 2008016893 A	07-02-2008	NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	G 0 1 N 33/68	
C 0 7 K 5/06 (2006.01)	C 0 7 K 5/06	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ラリー・アレクサンダー・ゲイザー

アメリカ合衆国 0 1 8 3 5 マサチューセッツ州プラッドフォード、ウェインライト・アベニュー 4  
7 番

(72)発明者 ワディム・イウールジェンコ

アメリカ合衆国 0 2 0 6 7 マサチューセッツ州シャロン、マンスフィールド・ストリート 3 1 5 番

(72)発明者 マーク・アーロン・ラボウ

アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州レキシントン、シーダーワッド・テラス 6 番

(72)発明者 デール・アラン・ポーター

アメリカ合衆国 0 2 1 3 0 マサチューセッツ州ジャマイカ・ブレーン、ユニット 2、ハイド・パーク・アベニュー 6 4 番

(72)発明者 クリストファー・ショーン・ストロー・ブ

アメリカ合衆国 0 1 7 7 5 マサチューセッツ州ストウ、ヘリティッジ・レイン 1 6 番

(72)発明者 ヤオ・ヤオ

アメリカ合衆国 0 2 4 6 1 マサチューセッツ州ニュートン、カンタベリー・ロード 3 9 番

(72)発明者 リー・ザウェル

アメリカ合衆国 0 2 0 4 3 マサチューセッツ州ヒンガム、パトリオット・ウェイ 1 3 番

F ターム(参考) 2G045 AA29 AA40 CB17 DA36 FB03

4C084 AA01 AA02 BA01 BA14 BA32 CA59 NA14 ZA36 ZA66 ZA96

ZB07 ZB11 ZB13 ZB26 ZB33 ZB35

4H045 AA30 BA11 BA51 EA28 EA51