

(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.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50 Z	2 G O 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 4
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	4 H O 4 5
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
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)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成19年10月17日 (2007.10.17)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月12日 (2009.6.12)		スイス国 ツェーハー 4002 パーゼル, リヒトシュトラーセ 35
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/022125	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開番号	W02008/057172		弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開日	平成20年5月15日 (2008.5.15)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	60/862, 155		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成18年10月19日 (2006.10.19)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	60/862, 161	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成18年10月19日 (2006.10.19)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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 I A P 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) I A P 阻害化合物を患者に投与する工程、および b) T N F - または I L - 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 - および / または IL - 8 レベルを測定する工程
を含む、方法。

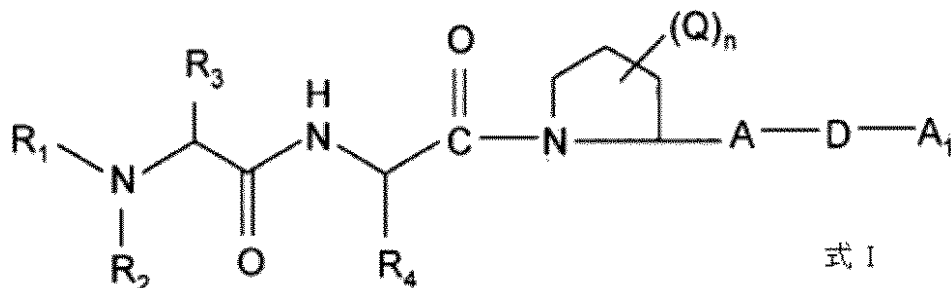
【請求項 2】

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】



[式中、

R_1 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで、 R_1 は、非置換または置換されていてよく ;

R_2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで、 R_2 は、非置換または置換されていてよく ;

R_3 は、H、 CF_3 、 C_2F_5 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $CH_2 - Z$ であるか、または R_2 および R_3 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_3 、 CH_2CI 、 CH_2F または CH_2OH であり ;

R_4 は、 $C_0 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_0 - C_{10}$ 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、 $C_1 - C_7$ アルキレンまたは $C_2 - C_9$ アルケニレン、 $C(O)$ 、O、 NR_7 、 $S(O)_r$ 、 $C(O) - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $O - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $S(O)_r - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C(O)C_0 - C_{10}$ アリールアルキル、 $O - C_0 - C_{10}$ アリールアルキル、または $S(O)_r - C_0 - C_{10}$ 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_1 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_5R_6 、 CN 、 NO_2 または SR_5 であり ;

Q は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アリール $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、OH、 $O - C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $(CH_2)_0 - 6 - C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $O - (CH_2)_0 - 6$ アリール、 $(CH_2)_1 - 6$ het 、 het 、 $O - (CH_2)_1 - 6$ het 、 $-OR_{11}$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 SR_{11} 、 $S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $S(O)_2 - N(R_{11})(R_{12})$ 、

または $\text{NR}_{11} - \text{S}(\text{O})_2 - (\text{R}_{12})$ 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_{11} および R_{12} は、独立して、 H 、 $\text{C}_{1 - \text{C}_{10}}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_0 - 6 - (\text{CH})_0 - 1$ (アリール) $_{1 - 2}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{C}_{1 - \text{C}_{10}}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_1 - 6 - \text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{O} - \text{フルオレニル}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{アリール}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{アリール}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_1 - 6 - \text{het}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) - \text{C}_{1 - \text{C}_{10}}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{S}) - (\text{CH}_2)_1 - 6 - \text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{S}) - \text{O} - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{O} - \text{フルオレニル}$ 、 $\text{C}(\text{S}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{S}) - (\text{CH}_2)_0 - 6 - \text{アリール}$ 、 $\text{C}(\text{S}) - (\text{CH}_2)_1 - 6 - \text{het}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ (ここで、 $m = 1$ または 2 である。)、 $\text{C}(\text{S})\text{R}_{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、または $\text{C}(\text{S})\text{OR}_{11}$ 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；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 $\text{C}_{1 - \text{C}_{10}}$ アルキル、ハロゲン、 OH 、 $\text{O} - \text{C}_{1 - \text{C}_6}$ アルキル、 $-\text{S} - \text{C}_{1 - \text{C}_6}$ アルキル、 CF_3 または $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 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、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケン； $\text{C}_{1 - \text{C}_6}$ アルキル；ハロゲン； OH ； $\text{O} - \text{C}_{1 - \text{C}_6}$ アルキル；または、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 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、 $\text{C}_{1 - \text{C}_4}$ アルキル、 $\text{C}_{1 - \text{C}_4}$ アルコキシ、ニトロ、 CN 、 $\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{C}_{1 - \text{C}_4}$ アルキルおよび $\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{C}_{1 - \text{C}_4}$ 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 - 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 ($-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$)、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、 $(\text{R}_9)\text{NC}(\text{O}) - \text{NR}_1$ 、 OR_{13} 、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 $-\text{NR}_8\text{R}_{14}$

10

20

30

40

50

(ここで、 R_8 および R_{14} 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_8 および R_{14} 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_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。]

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】

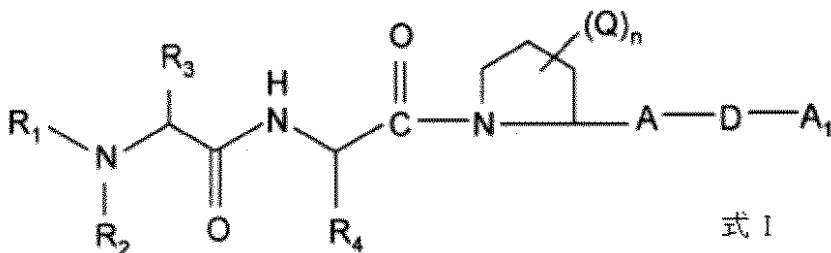
構成的TNF-シグナル伝達により特徴付けられる疾患の処置方法であって、

- 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_1 が、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで R_1 が、非置換または置換されていてよく；

R_2 が、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで R_2 が、非置換または置換されていてよく；

R_3 が、H、 CF_3 、 C_2F_5 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $CH_2 - Z$ であるか、または R_2 および R_3 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_3 、 CH_2Cl 、 CH_2F または CH_2OH であり；

R_4 が、 $C_0 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで $C_0 - C_{10}$ 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、 $C_1 - C_7$ アルキレンもしくは $C_2 - C_9$ アルケニレン、 $C(O)$ 、O、 NR_7 、 $S(O)r$ 、 $C(O) - C_1 - C_{10}$ アルキル、O- $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $S(O)r$

- $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C(O)C_0 - C_{10}$ アリールアルキル、 $O - C_0 - C_{10}$ アリールアルキル、または $S(O)R_{C_0 - C_{10}}$ 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_1 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_5R_6 、 CN 、 NO_2 または SR_5 であり；

Q が、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アリール $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 OH 、 $O - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $O - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $(CH_2)_{1-6} het$ 、 het 、 $O - (CH_2)_{1-6} het$ 、 $-OR_{11}$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 SR_{11} 、 $S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $S(O)_2 - N(R_{11})(R_{12})$ 、または $NR_{11} - S(O)_2 - (R_{12})$ 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_{11} および R_{12} が、独立して、 H 、 $C_1 - C_{10}$ 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) $_{1-2}$ 、 $C(O) - C_1 - C_{10}$ 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、 $C(O) - (CH_2)_{0-6} -$ 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、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} -$ 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が、非置換または置換されていてよい；または、 R_{11} および R_{12} 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_{11} および R_{12} が、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} のアルキル置換基が、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が、 $C_2 - C_{10}$ 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が、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 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_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Q 、 A および A_1 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) ₂)、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、(R₉) NC (O) - NR₁₀ R₁₃、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 - NR₈ R₁₄ (ここで、R₈ および R₁₄ 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、R₈ および R₁₄ 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

R₉、R₁₀ および R₁₃ 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：

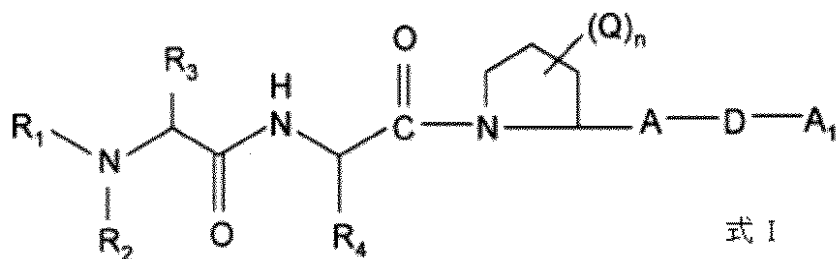
10

20

30

40

【化 3】



10

[式中、

R_1 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで R_1 は、非置換または置換されていてよく；

R_2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで R_2 は、非置換または置換されていてよく；

R_3 は、H、 CF_3 、 C_2F_5 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $CH_2 - Z$ であるか、または R_2 および R_3 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_3 、 CH_2Cl 、 CH_2F または CH_2OH であり；

R_4 は、 $C_0 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで $C_0 - C_{10}$ 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、 $C_1 - C_7$ アルキレンもしくは $C_2 - C_9$ アルケニレン、 $C(O)$ 、O、 NR_7 、 $S(O)_r$ 、 $C(O) - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $O - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $S(O)_r - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C(O)C_0 - C_{10}$ アリールアルキル、 $O - C_0 - C_{10}$ アリールアルキル、または $S(O)_rC_0 - C_{10}$ 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_1 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_5R_6 、CN、 NO_2 または SR_5 であり；

Q は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アリール $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、OH、 $O - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $O - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $(CH_2)_{1-6}$ *het*、*het*、 $O - (CH_2)_{1-6}$ *het*、 $-OR_{11}$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 SR_{11} 、 $S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $S(O)_2 - N(R_{11})(R_{12})$ 、または $NR_{11} - S(O)_2 - (R_{12})$ 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_{11} および R_{12} は、独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ 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) $_{1-2}$ 、 $C(O) - C_1 - C_{10}$ 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、 $C(O) - (CH_2)$

50

$0 - 6$ - 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、 $-C(S) - (CH_2)_0 - 6$ - 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；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 ($-P(=O)(OH)_2$)、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、 $(R_9)NC(O) - NR_{10}R_{13}$ 、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 $-NR_8R_{14}$ (ここで、 R_8 および R_{14} 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_8 および R_{14} 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_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 T N F - 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 T N F - 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

【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。

30

【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。

40

【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

腫瘍壊死因子 (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
10
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态、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關与している。

【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
20
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。

【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- 応答性疾患を有する患者の、IAP 阻害化合物に対する応答性を予測する方法に關する。特に、本発明は、TNF- レベルを、可能であれば処置前
30
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。

【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を有する個体が、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を処置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、カヘキシーと關係する癌、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を有する温血動物に投与する方法、に關する。
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を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 - 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 - 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 - 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

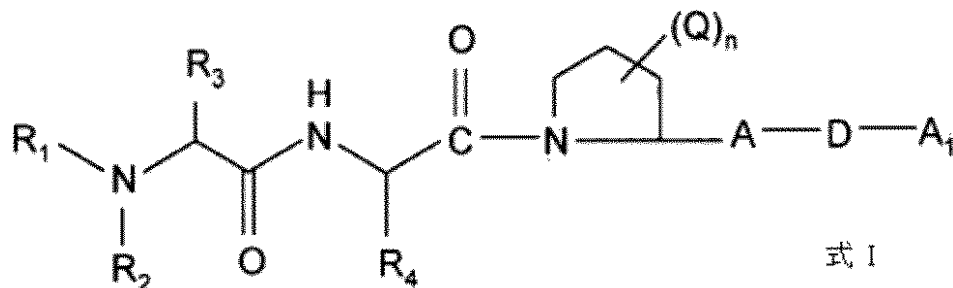
【 0 0 1 0 】

本発明はまた、I A P 阻害剤と、T N F - 、インターフェロン - もしくはインターフェロン - 、または T N F - 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 - 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、

R₁ は、H、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₂ - C₄ アルキニルまたは C₃ - C₁₀ シクロアルキルであり、ここで、R₁ は、非置換または置換されていてよく ;

30

R₂ は、H、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₂ - C₄ アルキニル、C₃ - C₁₀ シクロアルキルであり、ここで、R₂ は、非置換または置換されていてよく ;

R₃ は、H、C F₃、C₂ F₅、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₂ - C₄ アルキニル、C H₂ - Z であるか、または R₂ および R₃ 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 H₃、C H₂ C i、C H₂ F または C H₂ O H であり ;

R₄ は、C₀ - C₁₀ アルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキルであり、ここで、C₀ - C₁₀ 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 ;

40

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、C₁ - C₇ アルキレンまたは C₂ - C₉ アルケニレン、C (O)、O、N R₇、S (O) r、C (O) - C₁ - C₁₀ アルキル、O - C₁ - C₁₀ アルキル、S (O) r - C₁ - C₁₀ アルキル、C (O) C₀ - C₁₀ アリールアルキル、O - C₀ - C₁₀ アリールアルキル、または S (O) r - C₀ - C₁₀ 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 ;

A₁ 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 R₅ R₆、C N、N O₂ または S R₅ であり ;

50

【0012】

Qは、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アリー
ル $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、OH、 $O - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリー
ル、アリール $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $O - (CH_2)_0 - 6$ アリー
ル、 $(CH_2)_1 - 6$ het、het、 $O - (CH_2)_1 - 6$ het、 $-OR_{11}$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 SR_{11} 、 $S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $S(O)_2 - N(R_{11})(R_{12})$ 、
または $NR_{11} - S(O)_2 - (R_{12})$ 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_{11} および R_{12} は、独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ 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) $_1 - 2$ 、 $C(O) - C_1 - C_{10}$ 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、 $C(O) - (CH_2)_0 - 6$ 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、 $-C(S) - (CH_2)_0 - 6$ 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；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

【0013】

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；

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(aryloy
l)、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）₂）、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、（R₉）NC（O） - NR₁₀R₁₃、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 - NR₈R₁₄（ここで、R₈およびR₁₄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、R₈およびR₁₄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

R₉、R₁₀およびR₁₃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US60/835,000に記載される。好ましい化合物は、（S） - N - （（S） - 1 - シクロヘキシル - 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） - シクロヘキシル - （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 - シクロヘキシル - 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WO05/097791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 - シクロヘキシル - 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、WO04/005284、PCT/US2006/013984、PCT/US2006/021850（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、WO06/069063、WO05/069888、US2006/0014700、WO04/007529、US2006/0025347、WO06/010118、WO05/069894、WO06/017295、WO04/007529、WO05/094818に記載のものが含まれる

。

【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、参照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き）、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-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-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-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-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-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-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、過剰なTNF-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-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-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-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。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-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-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。

20

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-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、とりわけ急性骨髄性白血病（AML）および慢性骨髄性白血病（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、I A P 阻害化合物は、好ましくは 1 - 3 0 0 m g / k g 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、5 0 - 5 0 0 0、好ましくは 5 0 0 - 3 0 0 0 m g 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 - 7 5 m g / k g 体重であるか、またはより大きな哺乳動物について、1 0 - 2 0 0 0 m g 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。

【 0 0 2 4 】

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

【 0 0 2 5 】

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 1 0 ないし約 5 0 0 m g / 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 T N F - 仲介疾患状態に対して T N F - 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 T 4 / T 8 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 5 0 % 増大させる。

20

【 0 0 2 6 】

I A P 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せられてよく、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。

【 0 0 2 7 】

I A P 阻害化合物での T N F - の産生は、抗 T N F - 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、5 μ g / m L の精製したウサギ抗 T N F - 抗体で、4 で 1 2 ないし 1 4 時間、処理される。その後、該プレートを、5 m g / m L B S A 含有 P B S / 0 . 0 5 % T w e e n で、2 5 にて 2 時間、ブロッキングする。洗浄後、1 0 0 μ L の未知物質ならびに対象を適用し、該プレートを、4 にて 1 2 ないし 1 4 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 T N F - モノクローナル抗体の複合体でアッセイして、0 . 0 1 2 % 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、4 9 2 n m で読み取る。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 8 】

図面の説明

40

【図 1】図 1 は、(a) 腫瘍細胞株のパネル内の、化合物 I I に対する感受性および T N F m R N A レベルの相関関係、(b) I A P 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、T N F m R N A レベルの増大をもたらすこと、を示す。

【図 2】図 2 は、用量依存的方法での、S K O V - 3 細胞における化合物 I I および I I I に対応する T N F m R N A の増大を示す。

【実施例】

【 0 0 2 9 】

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 - プロピオンアミド (以下、化合物 I I) 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ぞれを、1 μ M の化合物 I I 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 β - 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 IC50 < 1 μ M) 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 I I 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。

【0031】

図 2 は、SKOV-3 細胞において、どのように化合物 I I および I I I 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。

【0032】

化合物 I I 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、1000 nM の化合物 I I 処理を示す (およそ 120 - 130 倍増加) 。第三のバーは、100 nM の化合物 I I 処理を示す (およそ 50 倍増加) 。第四のバーは、1000 nM の化合物 I I + P1 を示す (およそ 25 - 30 倍増加) 。第五のバーは、100 nM の化合物 I I + P1 を示す (およそ 15 - 20 倍増加) 。第六のバーは、1000 nM の化合物 I I + ZVAD を示す (およそ 125 - 130 倍増加) 。第七のバーは、100 nM の化合物 I I + ZVAD を示す (およそ 95 - 100 倍増加) 。第八のバーは、1000 nM の化合物 I I + sTNFR を示す (およそ 0 - 5 倍増加) 。第九のバーは、100 nM の化合物 I I + sTNFR を示す (およそ 0 - 1 倍増加) 。

【0033】

化合物 I I I 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、1000 nM の化合物 I I I を示す (およそ 105 - 115 倍増加) 。第三のバーは、100 nM の化合物 I I I を示す (およそ 85 - 95 倍増加) 。第四のバーは、1000 nM の化合物 I I I + P1 を示す (およそ 30 - 40 倍増加) 。第五のバーは、100 nM の化合物 I I I + P1 を示す (およそ 15 - 20 倍増加) 。第六のバーは、1000 nM の化合物 I I I + ZVAD を示す (およそ 75 - 80 倍増加) 。第七のバーは、100 nM の化合物 I I I + ZVAD を示す (およそ 85 - 95 倍増加) 。第八のバーは、1000 nM の化合物 I I I + sTNFR を示す (およそ 0 - 1 倍増加) 。第九のバーは、100 nM の化合物 I I I + sTNFR を示す (およそ 0 - 3 倍増加) 。

【0034】

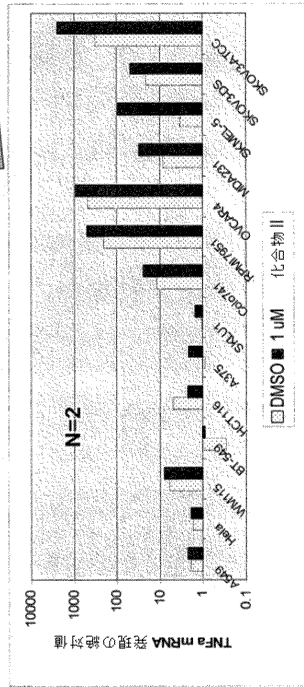
本明細書に記載される変形、修飾、および他の実施は、本発明の教示の精神および本質的特徴から逸脱することなく、当業者に行われ得る。従って、本発明の範囲は、上記の説明的記載によって定義されるべきではなく、代わりに添付の特許請求の範囲により定義され、そして、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内に含まれるすべての変化が、本明細書に包含されることを意図する。

【図 1】

Figure 1

化合物I感受性細胞は、TNF α mRNAを高レベルで発現する

化合物IIに対する感受性の増大

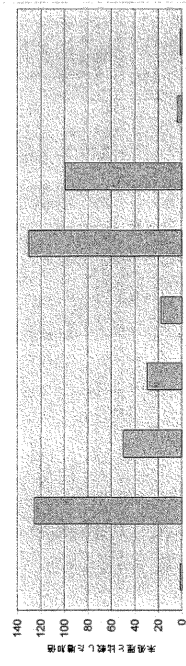


【図 2】

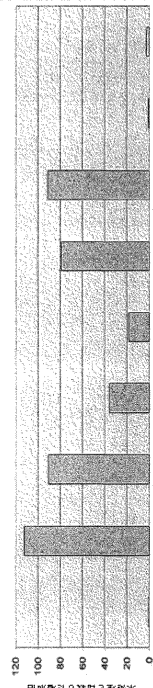
Figure 2

SKOV3におけるQPCRによるTNF α 誘導:

化合物II+/+、PI3KADおよびsTNFRで処理:



化合物II+/+、PI3KADおよびsTNFRで処理:



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/022125

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. GOIN33/574 GOIN33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) GOIN		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
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.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 19 June 2008		Date of mailing of the International search report 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 SHAOMENG [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 REPORTInternational 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 6.4(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 fee, 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/SA/ 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 048927 A1	14-06-2006
		AU 2005231956 A1	20-10-2005
		BR P10509721 A	25-09-2007
		CA 2560162 A1	20-10-2005
		CN 1964970 A	16-05-2007
		EP 1735307 A1	27-12-2006
		JP 2007532504 T	15-11-2007
		KR 20060134200 A	27-12-2006
WO 2005069888 A	04-08-2005	CA 2553871 A1	04-08-2005
		CN 1933847 A	21-03-2007
		EP 1715882 A2	02-11-2006
		JP 2007523061 T	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,DO,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ブラッドフォード、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سف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、シーダーウッド・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・プレーン、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 - 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・ザウエル

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、パトリオッツ・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