

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5416089号
(P5416089)

(45) 発行日 平成26年2月12日 (2014. 2. 12)

(24) 登録日 平成25年11月22日 (2013. 11. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 7

A 6 1 K 31/407 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 11 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-503269 (P2010-503269)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月14日 (2008. 4. 14)
 (65) 公表番号 特表2010-523722 (P2010-523722A)
 (43) 公表日 平成22年7月15日 (2010. 7. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/060215
 (87) 国際公開番号 W02008/128171
 (87) 国際公開日 平成20年10月23日 (2008. 10. 23)
 審査請求日 平成23年4月5日 (2011. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/923, 348
 (32) 優先日 平成19年4月13日 (2007. 4. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506277410
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ ミシガン
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 9 ミシガン州
 アナーバー ヒューロン パークウェイ
 1 6 0 0 セカンド フロア オフィス
 オブ テクノロジー トランスファー
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

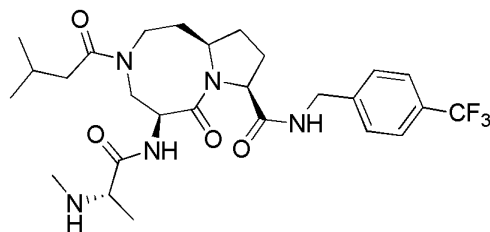
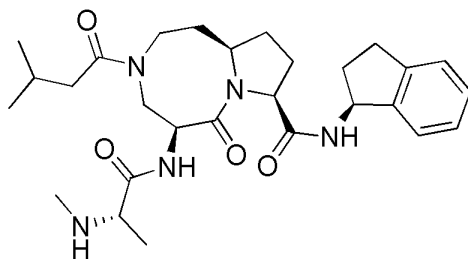
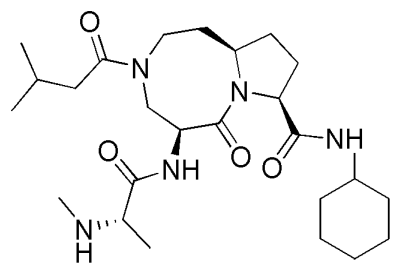
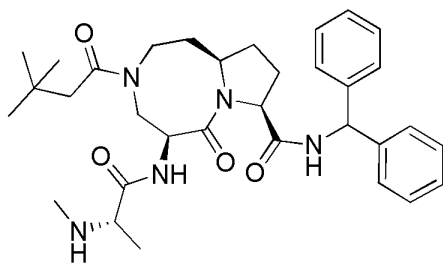
最終頁に続く

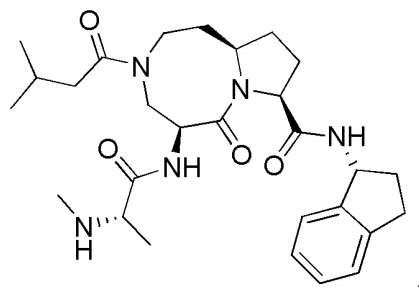
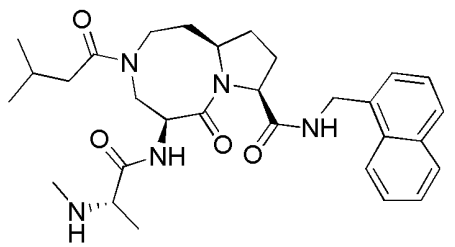
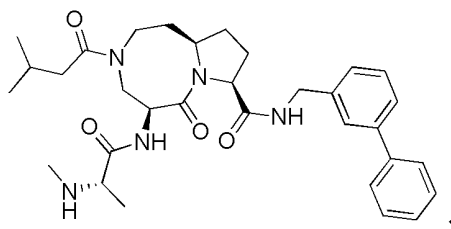
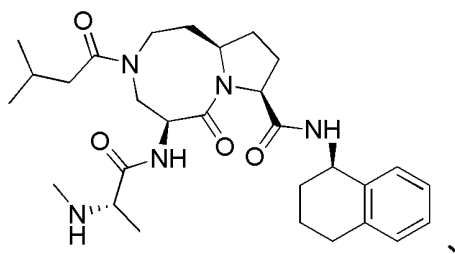
(54) 【発明の名称】 ジアゾニ環式 S M A C 模倣物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

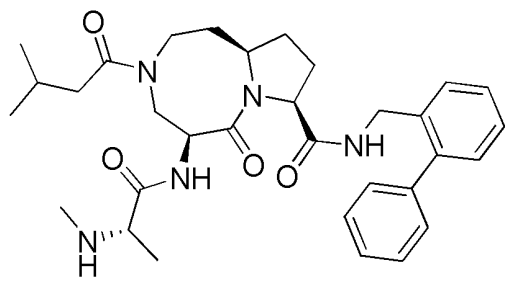
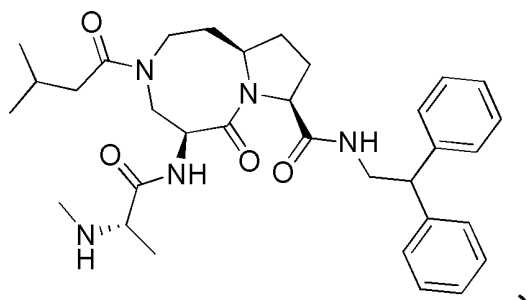
【請求項 1】

以下からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩：

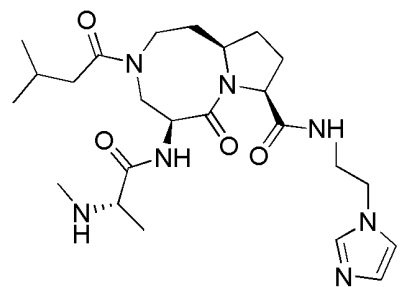
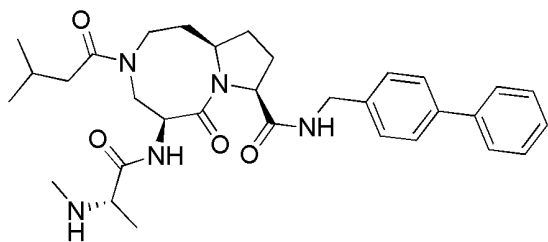




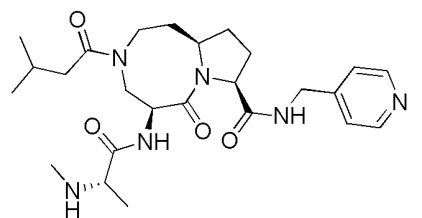
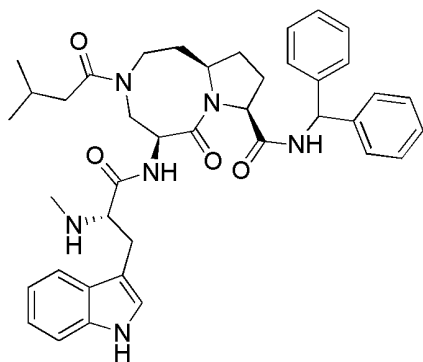
10



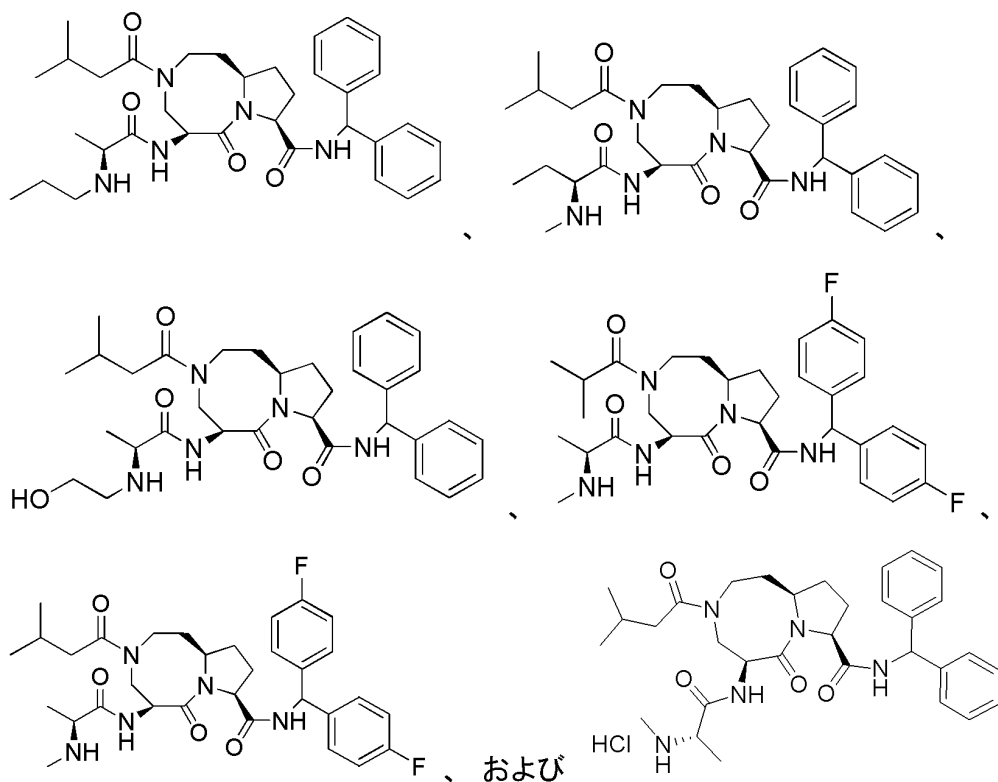
20



30



40



10

20

。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、動物におけるアポトーシスの誘導に応答性である障害を治療、改善、または予防するための医薬。

【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、動物における癌を治療、改善、または予防するための医薬。

30

【請求項 5】

さらに抗癌剤と併用投与される、請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】

さらに TRAIL-R1 (腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド - 受容体 1) もしくは TRAIL-R2 (腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド - 受容体 2) のアゴニストと併用投与される、請求項 4 記載の医薬。

【請求項 7】

TRAIL-R1 (腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド - 受容体 1) もしくは TRAIL-R2 (腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド - 受容体 2) のアゴニストが抗体である、請求項 6 記載の医薬。

40

【請求項 8】

前記癌が、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、白血病、黒色腫、結腸癌、肝臓癌、多発性骨髄腫、腎細胞癌腫、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、および軟部肉腫からなる群から選ばれる、請求項 4 ~ 7 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 9】

医薬が、動物において血管新生を予防または阻害するための、請求項 4 ~ 7 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 10】

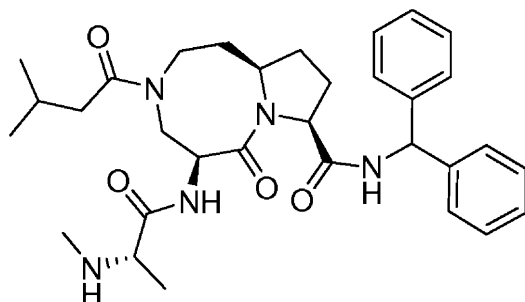
請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、該化合物またはその薬学的

50

に許容される塩を動物へ投与するための使用説明書とを含む、キット。

【請求項 11】

下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩：



10

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、医薬化学の分野にある。特に、本発明は、アポトーシス阻害タンパク質のインヒビターとして作用するSmacのN末端配列の立体配座的に制限された模倣物に関する。本発明はまた、誘導するかまたはアポトーシス細胞死の誘導に対して細胞を感作するためのこれらの模倣物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

関連技術

攻撃的な癌細胞表現型は、細胞内シグナル伝達経路の調節解除へ至る種々の遺伝的および後成的変化の結果である (Ponder, Nature 411:336 (2001))。しかし、全ての癌細胞の共通点は、それらがアポトーシスプログラムを実行しないことであり、正常なアポトーシス機構の欠陥に起因する適切なアポトーシスの欠如は、癌の特徴である (Lowe et al., Carcinogenesis 21:485 (2000))。化学療法剤、放射線、および免疫療法を含む、大抵の現在の癌療法は、癌細胞においてアポトーシスを間接的に誘導することによって機能する。従って、正常なアポトーシス機構の欠陥に起因して癌細胞がアポトーシスプログラムを実行できないことは、しばしば、化学療法、放射線、または免疫療法で誘導されるアポトーシスに対する耐性の増加と関連する。アポトーシス欠陥に起因する現在の治療プロトコルに対する、種々の起源のヒト癌の初期または獲得耐性は、現在の癌療法において主要な問題である (Lowe et al., Carcinogenesis 21:485 (2000); Nicholson, Nature 407:810 (2000))。従って、新規の分子標的の特異的抗癌療法を設計および開発し癌患者の生存および生活の質を改善しようとする現在および未来の試みは、アポトーシスに対する癌細胞耐性を特異的に標的化する戦略を含まなければならない。この点で、癌細胞においてアポトーシスを直接阻害することにおいて中心的な役割を果たす重要な負の調節因子を標的化することは、新規の抗癌剤設計についての非常に有望な治療戦略を示す。

30

【0003】

アポトーシスの2種類の中心的な負の調節因子が同定された。調節因子の第1の種類は、2つの強力な抗アポトーシス分子であるBcl-2およびBcl-XLタンパク質によって例示されるような、Bcl-2ファミリーのタンパク質である (Adams et al., Science 281:1322 (1998); Reed, Adv. Pharmacol. 41:501 (1997); Reed et al., J. Cell. Biochem. 60:23 (1996))。癌においてBcl-2およびBcl-XLを標的化し癌細胞感受性を回復させそしてアポトーシスに対する癌細胞の耐性を克服するための治療戦略が、広く検討されてきた (Adams et al., Science 281:1322 (1998); Reed, Adv. Pharmacol. 41:501 (1997); Reed et al., J. Cell. Biochem. 60:23 (1996))。いくつかの研究所は、Bcl-2およびBcl-XLの小分子インヒビターを設計することに興味を持っている。

40

【0004】

50

アポトーシスの中心的な負の調節因子の第2の種類は、アポトーシス阻害タンパク質 (IAP) である (Deveraux et al., *Genes Dev.* 13:239 (1999) ; Salvesen et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3:401 (2002))。この種類には、XIAP、cIAP-1、cIAP-2、ML-IAP、H IAP、KIAP、TSIAP、NAIP、サバイビン (survivin)、リビン (livin)、ILP-2、アポロン (apollon)、およびBRUCE等のタンパク質が含まれる。IAPタンパク質は、癌細胞における化学療法剤、放射線、および免疫療法を含む、多種多様のアポトーシス刺激によって誘導されるアポトーシスを強力に抑制する。

【 0 0 0 5 】

X染色体連鎖IAP (XIAP) は、全てのIAPメンバーの中でも、アポトーシスを抑制することにおいて最も強力なインヒビターである (Holcik et al., *Apoptosis* 6:253 (2001) ; LaCasse et al., *Oncogene* 17:3247 (1998) ; Takahashi et al., *J. Biol. Chem.* 273:7787 (1998) ; Deveraux et al., *Nature* 388:300 (1997) ; Sun et al., *Nature* 401:818 (1999) ; Deveraux et al., *EMBO J.* 18:5242 (1999) ; Asselin et al., *Cancer Res.* 61:1862 (2001))。XIAPは、死受容体媒介経路およびミトコンドリア媒介経路の両方において、アポトーシスの負の調節において重要な役割を果たす。XIAPは、カスパーゼファミリーの酵素の3つのメンバー、カスパーゼ-3、-7、および-9に直接結合しそしてこれらを強力に阻害することによって、強力な内因性アポトーシスインヒビターとして作用する (Takahashi et al., *J. Biol. Chem.* 273:7787 (1998) ; Deveraux et al., *Nature* 388:300 (1997) ; Sun et al., *Nature* 401:818 (1999) ; Deveraux et al., *EMBO J.* 18:5242 (1999) ; Asselin et al., *Cancer Res.* 61:1862 (2001) ; Riedl et al., *Cell* 104:791 (2001) ; Chai et al., *Cell* 104:769 (2001) ; Huang et al., *Cell* 104:781 (2001))。XIAPは、3つのバキュロウイルス・インヒビター・オブ・アポトーシス・リポート (BIR) ドメインおよびC末端RINGフィンガーを含む。第3のBIRドメイン (BIR3) は、ミトコンドリア経路におけるイニシエータカスパーゼであるカスパーゼ-9を選択的に標的化し、一方、BIR1とBIR2との間のリンカー領域は、カスパーゼ-3およびカスパーゼ-7の両方を阻害する (Salvesen et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3:401 (2002))。XIAPへ結合することは3つ全てのカスパーゼの活性化を妨げる一方、カスパーゼ-9との相互作用がアポトーシスのその阻害について最も重要であることが明らかである (Ekert et al., *J. Cell Biol.* 152:483 (2001) ; Srinivasula et al., *Nature* 410:112 (2001))。XIAPは、複数のシグナル伝達経路が集まるポイントである下流エフェクターフェーズでアポトーシスを遮断するため、XIAPを標的化する戦略は、アポトーシスに対する癌細胞の耐性を克服するに特に有効であるとわかるかもしれない (Fulda et al., *Nature Med.* 8:808 (2002) ; Arnt et al., *J. Biol. Chem.* 277:44236 (2002))。

【 0 0 0 6 】

各タイプの癌におけるXIAPの正確な役割が完全に理解されるには程遠いが、XIAPが多くのタイプの癌において広く過剰発現され、そして種々の現在の治療剤に対する癌細胞の耐性において重要な役割を果たしているかもしれないことを示す証拠が増加している (Holcik et al., *Apoptosis* 6:253 (2001) ; LaCasse et al., *Oncogene* 17:3247 (1998))。

【 0 0 0 7 】

XIAPタンパク質は、大抵のNCI 60ヒト癌細胞株において発現されることがわかった (Tamm et al., *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000))。以前に治療されていない78人の患者における腫瘍サンプルの分析によって、より低いレベルのXIAPを有するものが顕著により長く生存することが示された (Tamm et al., *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000))。XIAPが、ヒト悪性神経膠腫において発現されることがわかった (Wagenknecht et al., *Cell Death Differ.* 6:370 (1999) ; Fulda et al., *Nature Med.* 8:808 (2002))。XIAPは、ヒト前立腺癌細胞において発現されることがわかり、そしてミトコンドリア活性化の存在下でのApo2リガンド/腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンドで媒介される前立腺癌細胞のアポトーシスを遮断する (McEleny et al., *Prostate* 51:133 (2002) ; Ng et al., *Mol. Cancer Ther.* 1:1051 (2002))。XIAPは、患者における非小細胞肺癌 (NSCLC) において過剰発現され、そしてNSCLCの病因に関与した (Hofmann et al., *J. Cancer Res. Clin.*

Oncol. 128:554 (2002))。XIAPの発現およびシスプラチンでの治療時のXIAPのダウンレギュレーションの欠如は、ヒト卵巣癌のシスプラチン耐性に関与した (Li et al., Endocrinology 142:370 (2001) ; Cheng et al., Drug Resist. Update 5:131 (2002))。総合すると、これらのデータは、XIAPが、現在の治療剤に対するいくつかのヒト癌の耐性において重要な役割を果たしているかもしれないことを示唆している。

【 0 0 0 8 】

血管壁の完全性は、血管恒常性および器官機能に必須である。内皮細胞生存とアポトーシスの動的バランスは、血管発達および病的血管新生の間、この完全性に寄与する。cIAP-1は、血管発達の間、内皮細胞生存および血管恒常性を維持するために必須であることが示された (Santoro et al., Nature Genetics 39: 1397 (2007))。従って、cIAP-1は、胚形成、再生および腫瘍形成の間、血管新生および血管恒常性の制御において重要な役割を果たし得る。

10

【 0 0 0 9 】

アポトーシスは単一プロセスではなく、むしろ、それは、多数の異なる、場合によっては相互に連結された、細胞分解へと至るシグナル伝達経路と関連する。アポトーシスの特定の形態に関与する経路は、該プロセスを開始させる傷害等の多くの因子に依存する。他の因子としては、特定の受容体の活性化または過剰活性化、例えば、腫瘍壊死因子 (TNF)、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド (TRAILまたはApo2L)、またはFASリガンドによる「死」受容体の活性化が挙げられる。別の決定因子は、関与する細胞のタイプであり、何故ならば、異なるシグナル伝達経路が、FasまたはTNF 受容体活性化後に、いわゆるI型およびII型細胞について示されるためである。

20

【 0 0 1 0 】

TRAIL (Apo2L) は、2つのプロアポトーシス性TRAIL受容体である、TRAIL-R1 (またはDR4) (Pan et al., Science 276:111 (1997)) またはTRAIL-R2 (KILLER、またはDR5) (Wu et al., Nat. Genet. 17:141-143 (1997); Pan et al., Science 277:815 (1997) ; Walczak et al., EMBO J. 16:5386 (1997)) のいずれかへ結合すると、癌細胞 (しかし正常細胞ではない) において選択的かつ強力なアポトーシスの誘導因子となることが示された。TRAILによるプロアポトーシス性死受容体の活性化は、アダプターとしての受容体FADD (Kischkel et al., Immunity 12:611 (2000) ; Kuang et al., J. Biol Chem. 275:25065 (2000)) とイニシエータカスパーゼとしてのカスパーゼ-8とからなる、死誘導シグナリング複合体 (death inducing signaling complex) (DISC) の形成を誘導する。一旦DISCが形成されると、カスパーゼ-8は、誘導された接近 (induced proximity) によって、自動処理されそして活性化される (Medema et al., EMBO J. 16:2794 (1997) ; Muzio et al., J. Biol Chem. 273:2926 (1998))。

30

【 0 0 1 1 】

TRAILは、癌細胞を選択的に標的化するために、可能性のある癌治療薬としてかなり関心を持たれ (French et al., Nat. Med. 5:146 (1999))、一方、大抵の正常細胞は、TRAILに対して耐性であるようである (Ashkenazi et al., Science 281:1305 (1998); Walczak et al., Nat. Med. 5:157 (1999))。TRAILの全身投与は、マウスにおいて、異種移植された乳房または結腸腫瘍を死滅させそして生存を延長させる点で、安全かつ有効であるとわかった (Walczak et al., Nat. Med. 5:157 (1999))。TRAILは、多くのタイプの癌細胞を特異的に死滅させることが出来るが、多くの他のものはTRAIL耐性を示す (Kim et al., Clin. Cancer Res. 6:335 (2000) ; Zhang et al., Cancer Res. 59:2747 (1999))。さらに、癌細胞は、TRAIL-R1またはTRAIL-R2のいずれかを特異的に認識する抗体 (モノクローナルまたはポリクローナル) の適用によって死滅した。

40

【 0 0 1 2 】

多数の機構が、TRAIL耐性の原因である可能性のある因子として同定された。このような機構は、受容体レベル、ミトコンドリアレベル、ポストミトコンドリアレベル、およびDISCレベルを含む、多数のレベルで存在する。例えば、カスパーゼ-8発現の喪失 (Teitz et al., Nat. Med. 6:529 (2000) ; Griffith et al., J. Immunol. 161:2833 (1998))、

50

または細胞性FLICEインヒビタータンパク質 (cFLIP) の高発現 (Kim et al., Clin. Cancer Res. 6:335 (2000); Zhang et al., Cancer Res. 59:2747 1999; Kataoka et al., J. Immunol. 161:3936 (1998)) は、癌細胞をTRAILに対して耐性にする。Yehらは、cFLIP欠損胚性マウス線維芽細胞が、特に受容体媒介アポトーシスに感受性であることを示した (Yeh et al., Immunity 12:533 (2000))。短いスプライス変異体であるcFLIP-Sおよびより長いスプライス変異体であるcFLIP-Lを含む、cFLIPのいくつかのスプライス変異体が公知である。cFLIP欠損胚性マウス線維芽細胞は、cFLIP-Sのレトロウイルス媒介形質導入の結果として、TRAIL誘導アポトーシスに対して耐性となったことが示された (Bin et al., FEBS Lett. 510:37 (2002))。

【 0 0 1 3 】

10

TRAILは、腫瘍選択的死受容体活性化について潜在的に有望な候補である (即ち、それは、正常組織においてではなく優先的に腫瘍細胞においてアポトーシスを誘導する) が、多くの癌細胞は、上述したように、アポトーシス誘導薬物に対して耐性である。結果として、このような薬物での治療は、治療効果を達成するために照射および/または細胞傷害性化学物質を用いる併用治療をしばしば必要とする。しかし、放射線および化学療法は両方とも相当な副作用を有し、そして可能であれば一般的に回避される。

【 0 0 1 4 】

従って、周囲の正常細胞を感作することなしに、選択的なアポトーシス誘導薬物 (例えば、TRAILまたはTRAIL受容体抗体) に対して腫瘍細胞を選択的かつ効率的に感作することが出来る剤についての必要性が存在する。このような剤はまた、受容体媒介アポトーシス性癌薬物の使用に一般的に関連する薬物耐性を減少または防止するために有用であり、従ってそれらの効果を改善しそして併用療法の必要性を排除する。

20

【 0 0 1 5 】

最近、Smac/DIABLO (第2のミトコンドリア由来カスパーゼ活性化因子) は、アポトーシス刺激に応答してミトコンドリアから細胞質ゾルへ放出されるタンパク質と同定された (Budihardjo et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 15:269 (1999); Du et al., Cell 102:33 (2000))。Smacは、成熟ポリペプチドへの成熟の間にタンパク質分解で除去されるN末端ミトコンドリア標的性配列を伴って、合成される。Smacは、XIAPおよび他のIAPと直接相互作用し、そしてそれらのカスパーゼへの結合を妨害し、カスパーゼ活性化を促進することが示された。Smacは、XIAPの強力な内因性インヒビターである。

30

【 0 0 1 6 】

Smacタンパク質およびペプチドと複合体化したXIAPのBIR3ドメインの高分解能実験的3次元 (3D) 構造が、最近、測定された (Sun et al., J. Biol. Chem. 275:36152 (2000); Wu et al., Nature 408:1008 (2000)) (図1)。SmacのN末端テトラペプチド (Ala-Val-Pro-Ile、またはAVPI (配列番号1)) は、いくつかの水素結合相互作用およびファン・デル・ワールス接触を介してXIAPのBIR3ドメイン上の表面溝を認識する。BIR3とカスパーゼ-9との相互作用もまた、BIR3ドメイン上の同一の表面溝へカスパーゼ-9の小さなサブユニットのアミノ末端上の4つの残基 (Ala-Thr-Pro-Phe、またはATPF (配列番号2)) を関与させることが示された。いくつかの最近の研究は、Smacは、BIR3ドメインの表面上の同一の結合溝についてカスパーゼ-9と競合することによってカスパーゼ-9の触媒活性を促進することを納得のいくように実証した (Ekert et al., J. Cell Biol. 152:483 (2001); Srinivasula et al., Nature 410:112 (2001))。

40

【 0 0 1 7 】

大抵のタンパク質-タンパク質相互作用とは異なって、Smac-XIAP相互作用は、Smacタンパク質上の4つのアミノ酸残基のみおよびXIAPのBIR3ドメイン上の十分に規定された表面溝によって媒介される。XIAP BIR3に対するSmacペプチドAVPI (配列番号1) の K_d 値 ($K_d = 0.4 \mu M$) は、成熟Smacタンパク質 ($K_d = 0.42 \mu M$) と本質的に同一である。この十分に規定された相互作用部位は、XIAPへのSmacの結合を模倣する非ペプチドの薬物様小分子の設計について理想的である。

【 0 0 1 8 】

50

細胞内送達を促進するようにキャリアペプチドへつなぎ留められたSmacのN末端の最初の4個のアミノ酸残基（AVPI（配列番号1））からなる細胞透過性Smacペプチドは、死受容体結合または細胞傷害性薬物によって誘導されるアポトーシスに対してインビトロで種々の腫瘍細胞およびインビボで悪性神経腫細胞を感作することが最近示された（Fulda et al., Nature Med. 8:808 (2002)）。重要なことに、このSmacペプチドは、インビボで頭蓋内悪性神経腫異種移植片モデルにおいてApo2L/TRAILの抗腫瘍活性を強力に増強した。定着した腫瘍の完全な根絶およびマウスの生存は、SmacペプチドおよびApo2L/TRAILでの組み合わせた治療時にのみ達成された。重要なことに、Smacペプチドは、正常な脳組織に対して検出可能な毒性を有しない。

【0019】

10

別の最近の独立した研究はまた、異なるキャリアペプチドへつなぎ留められたSmacのN末端の最初の4～8個のアミノ酸残基からなるペプチドは、MCF-7および他のヒト乳癌細胞株において、パクリタキセル、エトポシド、SN-38、およびドキソルビシンを含む、広範囲の化学療法薬の、アポトーシスの誘導および長期間の抗増殖効果を増強することを示した（Arnt et al., J. Biol. Chem. 277:44236 (2002)）。この研究は、XIAPおよびcIAP-1が、細胞においてこれらのペプチドについての主要な分子標的であることを納得のいくように示した。

【0020】

第3の研究は、ポリアルギニンへつなぎ留められた最初の7個のN末端残基のSmacペプチドが、非小細胞肺癌H460細胞においてアポトースム（apoptosome）活性を回復させそしてアポトーシス耐性を逆転させたことを示した（Yang et al., Cancer Res. 63:831 (2003)）。XIAPは、H460細胞におけるカスパーゼ活性の抑制およびアポトースム活性の欠損の原因であることが示された。化学療法と組み合わせて使用した場合、細胞透過性Smacペプチドは、少量のマウス毒性を伴って、インビボで腫瘍増殖を逆行させた。総合すると、これらの最近の独立した研究は、強力で安定な細胞透過性Smac模倣物は、ヒト乳癌および他のタイプの癌の治療について大きな治療的可能性を有し得ることを強く示唆している。

20

【0021】

ペプチドに基づくインヒビターは、IAPの抗アポトーシス機能および化学療法剤に対する癌細胞の応答におけるIAPの役割を明らかにするための有用なツールである。しかし、ペプチドに基づくインヒビターは、一般的に、潜在的に有用な治療剤として固有の制限を有する。これらの制限としては、それらの低い細胞透過性および低いインビボ安定性が挙げられる。実際に、Smacに基づくペプチドインヒビターを使用するこれらの3つの公開された研究において、ペプチドは、それらを比較的細胞透過性にするためにキャリアペプチドへ融合されなければならなかった。

30

【0022】

ペプチドに基づくインヒビターの固有の制限を克服するために、本発明は、立体配座的に制限されたSmac模倣物の設計を含む。

【発明の概要】

【0023】

一般的に、アポトーシスの誘導因子（例えば、抗癌剤および放射線）への曝露または遺伝子病変に応答して癌細胞またはそれらの支持細胞がアポトーシスを行うことができないことが、癌の発病および進行における主要な因子であることが受け入れられている。癌細胞またはそれらの支持細胞（例えば、腫瘍血管系における血管新生細胞）におけるアポトーシスの誘導は、今日市販されているかまたは実施されている有効な癌治療剤または放射線療法の事実上全てについての共通の作用機構であると考えられる。細胞がアポトーシスを行うことができないことについての1つの理由は、IAPの増加された発現および蓄積である。

40

【0024】

本発明は、IAPの作用を阻害する治療有効量の薬物（例えば、小分子）への、癌またはアポトーシスの調節異常に関連する他の過剰増殖性障害もしくは疾患に苦しむ動物の曝露

50

が、疾患細胞または支持細胞（その持続生存がIAPの過剰活性または過剰発現に依存する細胞）を完全に死滅させ、および/または集団としてのこのような細胞を癌治療剤もしくは放射線療法の細胞死誘導活性へより感受性とすることを意図する。本発明は、IAP作用に依存する癌細胞においてアポトーシスを誘導するために単独療法として投与される場合か、または、癌治療剤または放射線療法単独でのみ治療された動物における対応の細胞の割合と比較してより高い割合の癌細胞または支持細胞をアポトーシスプログラム実行に感受性にするために他の細胞死誘導癌治療剤または放射線療法と時間的に関係して投与される場合かのいずれかに、IAPのインヒビターが、多数の癌タイプの治療について満たされていない必要性を満足することを意図する。

【0025】

10

本発明はまた、IAP（例えば、cIAP-1）の機能を阻害する治療有効量の薬物（例えば、小分子）での、内皮細胞関連疾患（例えば、腫瘍血管新生、網膜症、およびアテローム性動脈硬化症）に罹患している動物の治療が、病的状態における血管発達の間、血管新生を予防または阻害しかつ血管恒常性を妨害し得ると考える。本発明の化合物で治療され得る特定の障害としては、黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖症、ルペオーシス、オスラー-ウェーバー症候群、心筋血管新生、ブランク新生血管形成、毛細血管拡張症、血友病性関節症（hemophiliac joints）、血管線維腫、創傷肉芽形成、腸管癒着症、アテローム性動脈硬化症、強皮症、および肥厚性瘢痕が挙げられる。

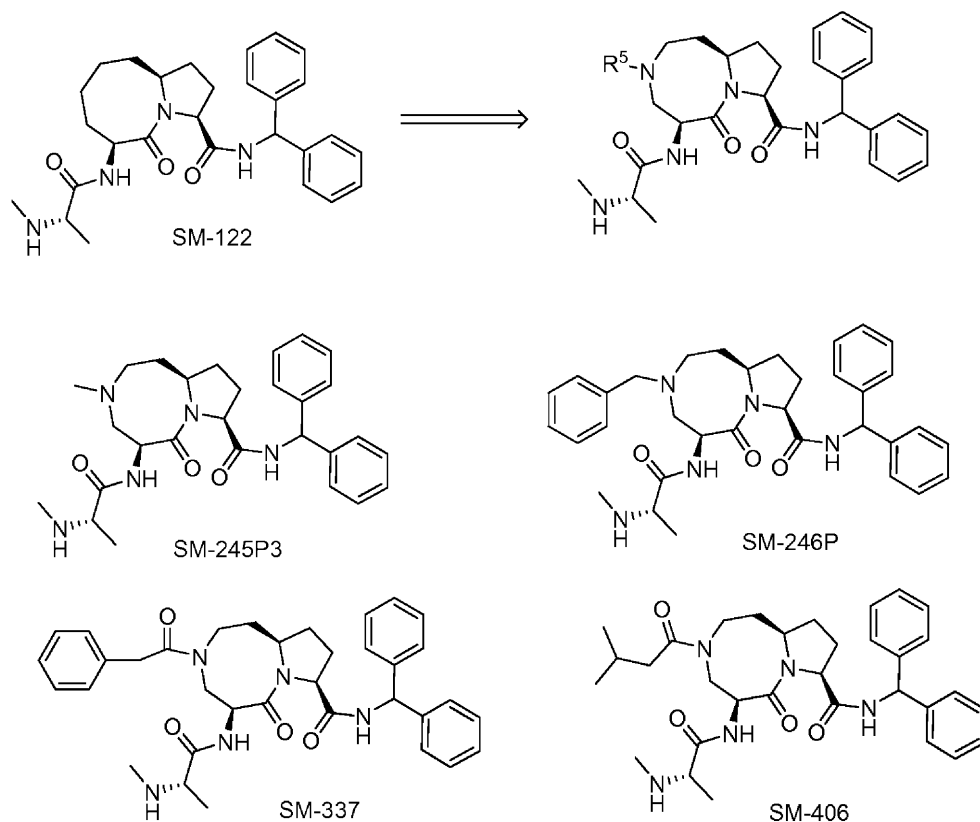
【0026】

20

本出願人は、二環式環系へのNR⁵の挿入が、炭素環式アナログ（例えば、SM-122）と比べてXIAPへの結合に対してある予想外の影響を有することを見出した（チャート1）。例えば、SM-245P3（R⁵ = Me）およびSM-246P（R⁵ = Bn）の、XIAP BIR3への結合親和性ならびにMDA-MB-231およびSK-OV-3癌細胞株における細胞活性は、SM-122のそれよりも低い。驚くべきことに、SM-337（R⁵ = COCH₂Ph）およびSM-406（R⁵ = COCH₂CH(CH₃)₂）の、XIAP BIR3への結合親和性ならびにMDA-MB-231およびSK-OV-3癌細胞株における細胞活性は、SM-122のそれに等しいかまたはそれよりも良い。ある特定の生物学的特性に加えて、本出願人は、SM-406および他の関連アナログが、SM-122と比べて経口バイオアベイラビリティにおいて予想外の改善を示すことを見出した。

チャート1

30

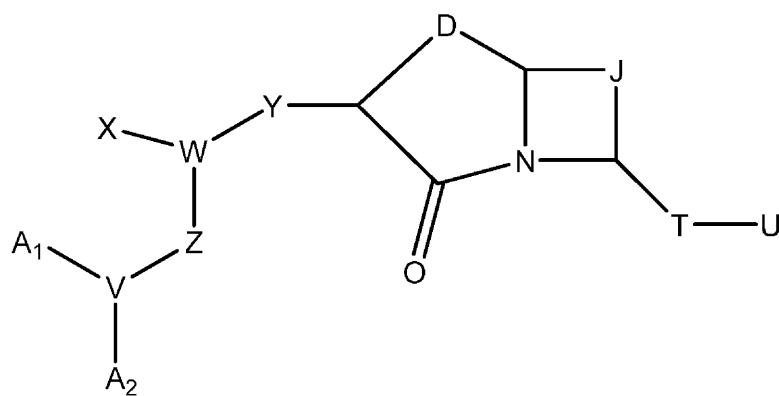


【 0 0 2 7 】

本出願人はまた、本発明の化合物は、他の抗癌剤（例えば、Tykerb（登録商標）、タキソテル、ゲムシタピン、ミトザントロン、エトポシド）と組み合わせた場合、癌細胞株においてインビトロ活性の予想外の改善を示すことを見出した。さらに、本出願人は、本発明の化合物は、他の抗癌剤（例えば、Tykerb（登録商標）、タキソテル、ゲムシタピン）と組み合わせた場合、インビボ癌異種移植モデルにおいて平均腫瘍体積の驚くべき縮小を示すことを見出した。従って、本発明のある態様において、治療有効量の本発明の化合物と抗癌剤または放射線のコースとを用いる動物の併用治療は、該化合物または抗癌剤 / 放射線のみで治療されたものと比較して、このような動物においてより大きな腫瘍応答および臨床的利益を生じさせる。換言すると、本発明の化合物は、IAPを発現する全ての細胞のアポトーシス閾値を低下させるため、抗癌剤 / 放射線のアポトーシス誘導活性にตอบสนองしてアポトーシスプログラムを首尾良く実行する細胞の割合が増加される。または、本発明の化合物は、従来の用量の抗癌剤 / 放射線のみと同一の腫瘍応答 / 臨床的利益を生じさせるために、より少ない、従って毒性がより低くかつより許容される、用量の抗癌剤および / または放射線の投与を可能にするために使用され得る。全ての認可された抗癌剤および放射線治療についての用量が公知であるため、本発明は、それらと本発明の化合物との種々の組み合わせを意図する。また、本発明の化合物は、少なくとも一部は、IAPを阻害することによって作用するため、治療有効量の該化合物への癌細胞および支持細胞の曝露は、抗癌剤または放射線療法にตอบสนองしてアポトーシスプログラムを実行しようとする細胞の試みと一致するように一時的にリンクされ得る。従って、ある態様において、ある一時的な関係に関連して本発明の組成物を投与することは、特に有効な治療プラクティスを提供する。

【 0 0 2 8 】

本発明は、IAPタンパク質の活性を阻害することについて、特に、アポトーシスの誘導因子に対する細胞の感受性を増加させることについて有用であるSmac模倣物に関する。1つの特定の態様において、Smac模倣物は、式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



10

式中、

A_1 および A_2 は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここでVが0である場合には A_2 は存在せず；

Vは、N、CHおよびOからなる群より選択され；

Wは、CHおよびNからなる群より選択され；

Xは、水素および置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群より選択され；

Yは、CONH、NHCO、C(O)O、OC(O)、1つまたは複数の CH_2 基がO、S、または NR^1 によって置き換えられ得る $(CH_2)_{1-3}$ 、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

20

Zは、 $(CR^1R^2)_r$ であり；

Dは、 $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$ であり；

Jは、置換されていてもよいアルキレニルおよび $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$ からなる群より選択され；

Tは、C=O、C=S、C=NR¹、S、S=O、SO₂、O、NR¹、 CR^1R^2 、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、H、 NR^1R^2 、 $N(R^1)COR^7$ 、OR¹、SR¹、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

n、m、pおよびqは、独立して、0~5からなる群より選択され；

30

rは、0~3であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R^5 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよびCOR⁷からなる群より選択され；

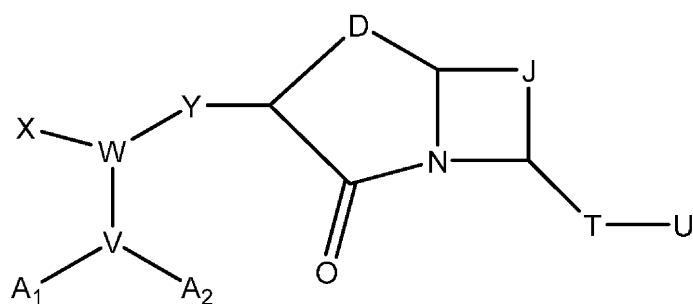
R^6 は、O、S、NR¹、 CR^1R^2 、C=O、C=SおよびC=NR¹からなる群より選択され；かつ

40

R^7 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

【0029】

別の態様において、Smac模倣物は、一般式IIを有する化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



II

式中、

A_1 および A_2 は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここでVがOである場合には A_2 は存在せず；

Vは、N、CHおよびOからなる群より選択され；

Wは、CHおよびNからなる群より選択され；

Xは、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり；

Yは、CONH、C(O)O、1つまたは複数の CH_2 基がO、S、または NR^1 によって置き換えられ得る $(CH_2)_{1-3}$ 、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Dは、 $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$ であり；

Jは、置換されていてもよいアルキレニルおよび $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$ からなる群より選択され；

Tは、C=O、C=S、C=NR¹、S、O、NR¹、CR¹R²、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、H、NR¹R²、OR¹、SR¹、置換されていてもよいアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

n、m、pおよびqは、独立して、0~5より選択され；

R¹、R²、R³およびR⁴は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R⁵は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよびCOR⁷からなる群より選択され；

R⁶は、O、S、NR¹、CR¹R²、C=O、C=SおよびC=NR¹からなる群より選択され；

R⁷は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

【0030】

1態様において、任意の置換基は、カルボン酸、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたはハロアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル、またはアリール基で置換されていてもよいアリールを含まず、置換されていてもよいヘテロ環式化合物基はオキソピペリジニルを含まない。

【0031】

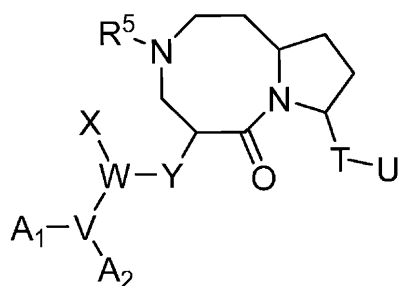
別の特定の態様において、Smac模倣物は、式IIIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：

10

20

30

40



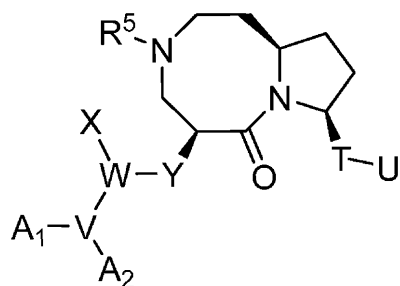
III

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有する。

10

【0032】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式IVの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



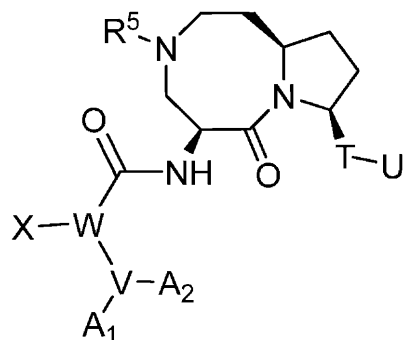
IV

20

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有する。

【0033】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式Vの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



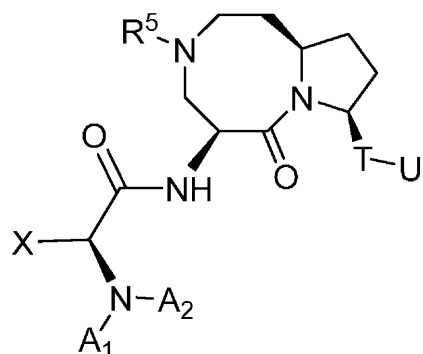
V

30

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有する。

【0034】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式VIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



VI

40

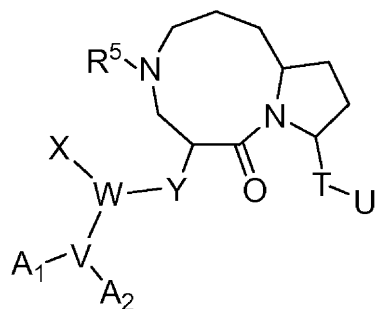
式中、 A_1 、 A_2 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有し、 X は置換され

50

ていてもよいアルキルである。

【 0 0 3 5 】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式VIIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：

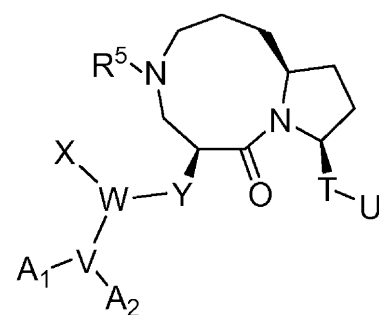


VII

式中、A₁、A₂、V、W、X、Y、R⁵、TおよびUは、式Iについて上述されたのと同じの意味を有する。

【 0 0 3 6 】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式VIIIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：

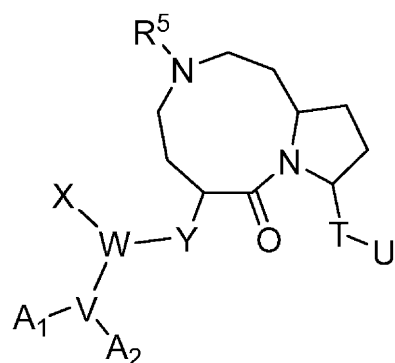


VIII

式中、A₁、A₂、V、W、X、Y、R⁵、TおよびUは、式Iについて上述されたのと同じの意味を有する。

【 0 0 3 7 】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式IXの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



IX

式中、A₁、A₂、V、W、X、Y、R⁵、TおよびUは、式Iについて上述されたのと同じの意味を有する。

【 0 0 3 8 】

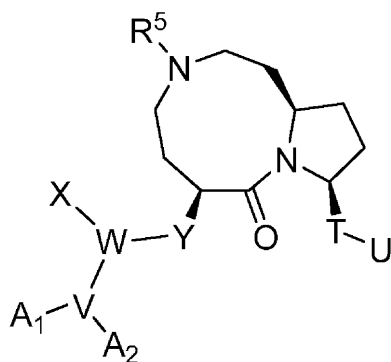
別の特定の態様において、Smac模倣物は、式Xの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：

10

20

30

40



X

10

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述されたのと同じの意味を有する。

【0039】

本発明は、IAPタンパク質のインヒビターである式I~Xによって表される化合物に関する。本発明は、細胞においてアポトーシスを誘導し、血管新生を阻害するための、本発明の化合物の使用に関する。本発明はまた、アポトーシスの誘導因子に対して細胞を感作するための本発明の化合物の使用に関する。前記化合物は、アポトーシス細胞死の誘導にตอบสนอง性である障害、例えば、アポトーシスの調節異常を特徴とする障害、例えば過剰増殖性疾患、例えば癌の治療、改善、または予防に有用である。ある態様において、前記化合物は、癌療法に対する耐性を特徴とする癌（例えば、化学耐性、放射線耐性、ホルモン耐性

20

【0040】

本発明は、細胞においてアポトーシスを誘導するかまたはアポトーシスの誘導因子に対して細胞を感作するための治療有効量で、式I~Xの化合物を含む薬学的組成物を提供する。

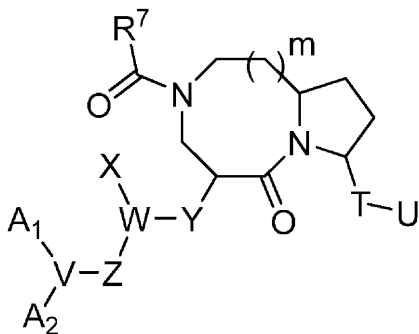
【0041】

本発明は、さらに、式Iの化合物と該化合物を動物へ投与するための使用説明書とを含むキットを提供する。キットは、任意で、他の治療剤、例えば、抗癌剤またはアポトーシス調節剤を含み得る。

30

【0042】

本発明はまた、以下の段階を含む、式XIの化合物の製造方法を提供する：



XI

40

式中

A_1 および A_2 は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで V が0である場合には A_2 は存在せず；

V は、 N 、 CH および O からなる群より選択され；

W は、 CH および N からなる群より選択され；

X は、水素および置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群より選択され；

Y は、 $CONH$ 、 $NHCO$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、1つまたは複数の CH_2 基が O 、 S 、または NR^1 によって置

50

き換えられ得る $(\text{CH}_2)_{1-3}$ 、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Zは、 $(\text{CR}^1\text{R}^2)_r$ であり；

Tは、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{C}=\text{NR}^1$ 、 S 、 $\text{S}=\text{O}$ 、 SO_2 、 O 、 NR^1 、 CR^1R^2 、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、 H 、 NR^1R^2 、 $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^7$ 、 OR^1 、 SR^1 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

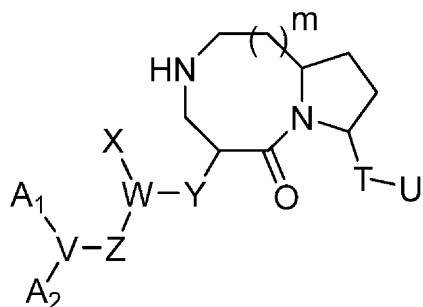
mは、1または2であり；

rは、0~3であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

R^7 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される；

式XIIの化合物



XII

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 T 、 U およびmは、式XIについて上述した意味を有する；と、

$\text{R}^7\text{CO-L}$

式中、

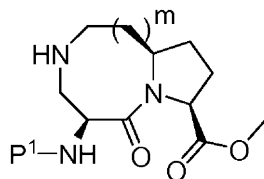
R^7 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

Lは脱離基である；

とを縮合させ、式XIの化合物を形成させる段階。

【0043】

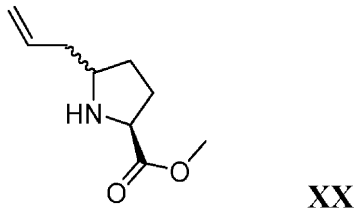
本発明はまた、以下の段階を含む、式XIXの化合物の製造方法を提供する；



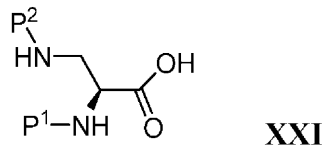
XIX

式中、mは1または2であり、 P^1 はアミン保護基である；

a) 式XXの化合物

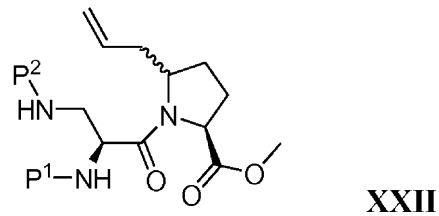


と、式XXIの化合物



10

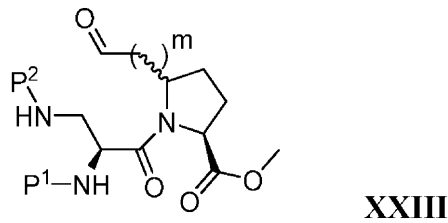
式中、 P^1 および P^2 はアミン保護基であり、 P^1 は P^2 に等しくない；
とを縮合させ、式XXIIの化合物



を得る段階；

20

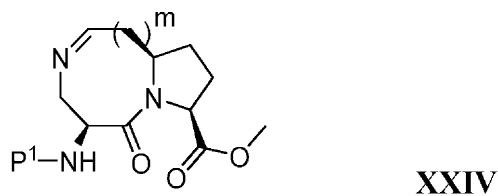
b) 式XXIIのアルケンをアルデヒドへ変換し、式XXIIIの化合物



を得る段階；

c) 式XXIIIの化合物の P^2 を除去し、式XXIVの化合物

30

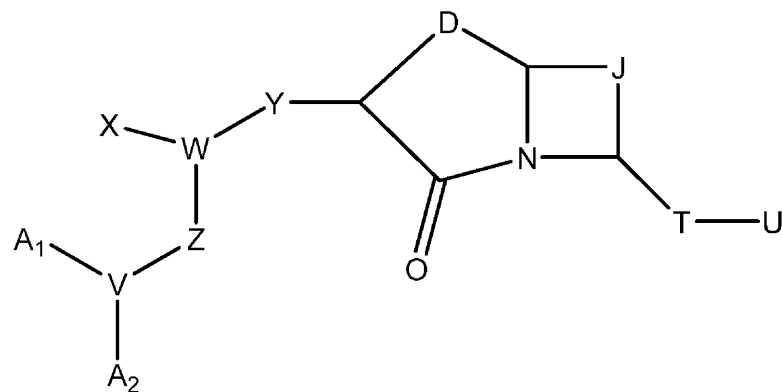


を得る段階；および

d) 式XXIVの化合物のC=N二重結合を還元し、式XIXの化合物を得る段階。

[請求項1001]

下記式Iを有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ：



40

式中、

50

A₁およびA₂は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここでVが0である場合にはA₂は存在せず；

Vは、N、CHおよびOからなる群より選択され；

Wは、CHおよびNからなる群より選択され；

Xは、水素および置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群より選択され；

Yは、CONH、NHCO、C(O)O、OC(O)、1つまたは複数のCH₂基がO、S、またはNR¹によって置き換えられ得る(CH₂)₁₋₃、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Zは、(CR¹R²)_rであり；

Dは、(CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_mであり；

Jは、置換されていてもよいアルキレニルおよび(CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_qからなる群より選択され；

Tは、C=O、C=S、C=NR¹、S、S=O、SO₂、O、NR¹、CR¹R²、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、H、NR¹R²、N(R¹)COR⁷、OR¹、SR¹、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

n、m、pおよびqは、独立して、0~5からなる群より選択され；

rは、0~3であり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

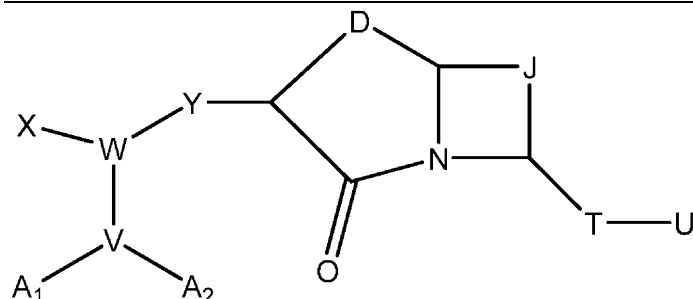
R⁵は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよびCOR⁷からなる群より選択され；

R⁶は、O、S、NR¹、CR¹R²、C=O、C=SおよびC=NR¹からなる群より選択され；かつ

R⁷は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

[請求項1002]

下記式IIを有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ；



II

式中：

A₁およびA₂は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここでVが0である場合にはA₂は存在せず；

Vは、N、CHおよびOからなる群より選択され；

Wは、CHおよびNからなる群より選択され；

Xは、置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり；

Yは、CONH、C(O)O、1つまたは複数のCH₂基がO、S、またはNR¹によって置き換えられ得る(CH₂)₁₋₃、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリー

ルからなる群より選択され；

Dは、 $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$ であり；

Jは、置換されていてもよいアルキレニルおよび $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$ からなる群より選択され；

Tは、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NR^1$ 、 S 、 O 、 NR^1 、 CR^1R^2 、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、 H 、 NR^1R^2 、 OR^1 、 SR^1 、置換されていてもよいアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

n、m、pおよびqは、独立して、0～5より選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R^5 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび COR^7 からなる群より選択され；

R^6 は、 O 、 S 、 NR^1 、 CR^1R^2 、 $C=O$ 、 $C=S$ および $C=NR^1$ からなる群より選択され；

R^7 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

但し、任意の置換基は、カルボン酸、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたはハロアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル、またはアリール基で置換されていてもよいアリールを含まず、置換されていてもよいヘテロ環式基はオキソピペリジニルを含まない。

[請求項1003]

nおよびmが、 $n+m$ が3または4となるように0～4より独立して選択される、請求項1002記載の化合物。

[請求項1004]

pおよびqが、 $p+q$ が1となるように0および1より独立して選択される、請求項1002記載の化合物。

[請求項1005]

nおよびmが、 $n+m$ が3または4となるように0～4より独立して選択され、かつpおよびqが、 $p+q$ が1となるように0および1より独立して選択される、請求項1002記載の化合物。

[請求項1006]

Tが $C=O$ である、請求項1005記載の化合物。

[請求項1007]

Uが NR^1R^2 である、請求項1005記載の化合物。

[請求項1008]

R^6 が CH_2 である、請求項1005記載の化合物。

[請求項1009]

Yが $CONH$ であり、Wが CH であり、かつVがNである、請求項1005記載の化合物。

[請求項1010]

Tが $C=O$ であり、Uが NR^1R^2 であり、 R^6 が CH_2 であり、Yが $CONH$ であり、Wが CH であり、かつVがNである、請求項1002記載の化合物。

[請求項1011]

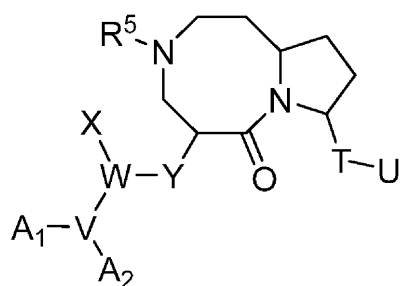
下記式IIIを有する、請求項1002記載の化合物：

10

20

30

40



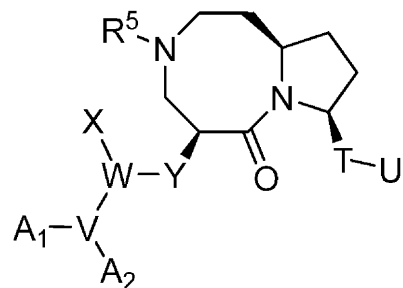
III

°

[請求項1012]

10

下記式IVを有する、請求項1001記載の化合物：



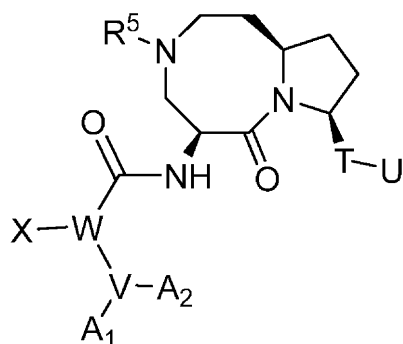
IV

°

[請求項1013]

20

下記式Vを有する、請求項1012記載の化合物：



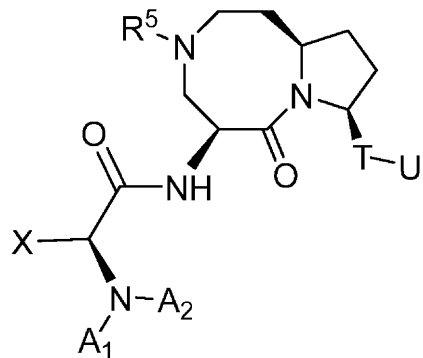
V

30

°

[請求項1014]

下記式VIを有する、請求項1013記載の化合物：



VI

40

°

[請求項1015]

TがC=Oであり、UがNR¹R²であり、かつR⁵がCOR⁷である、請求項1014記載の化合物。

[請求項1016]

A₁が置換されていてもよいアルキルであり、かつA₂が水素である、請求項1015記載の化

50

合物。

[請求項1017]

R¹が、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択される、請求項1015記載の化合物。

[請求項1018]

R¹が置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基が、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、かつR²が水素である、請求項1017記載の化合物。

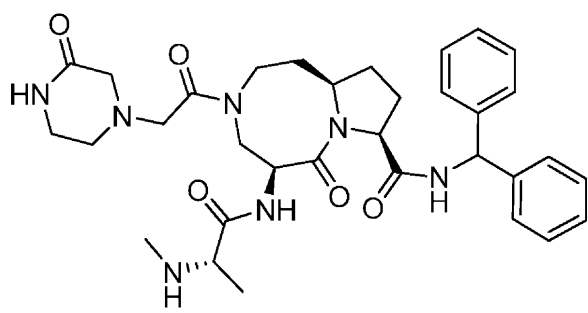
[請求項1019]

R⁷が置換されていてもよいアルキルである、請求項1015記載の化合物。

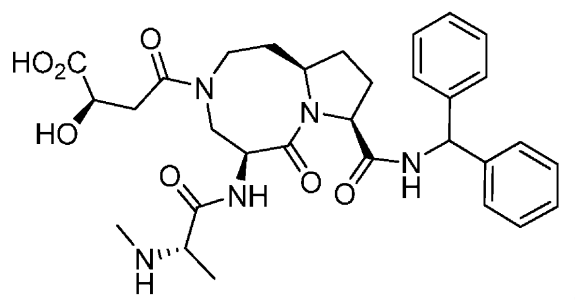
10

[請求項1020]

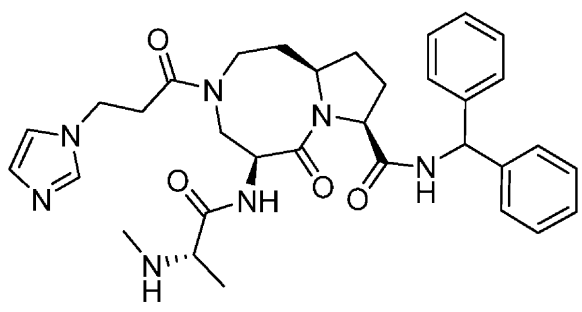
以下からなる群より選択される、請求項1001記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラック：



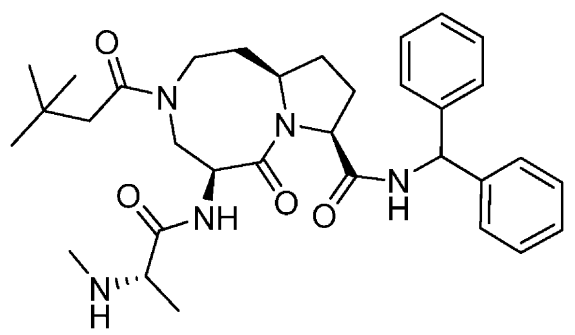
10

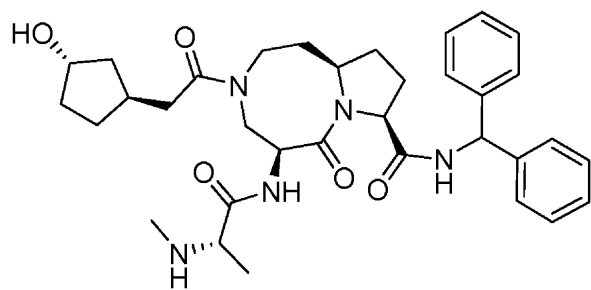


20

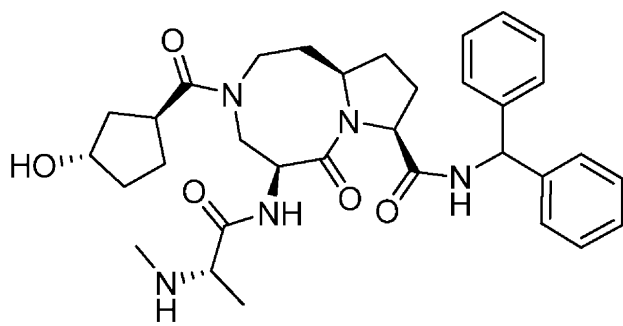


30

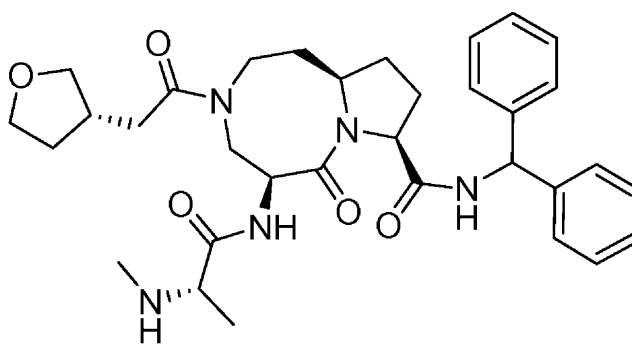




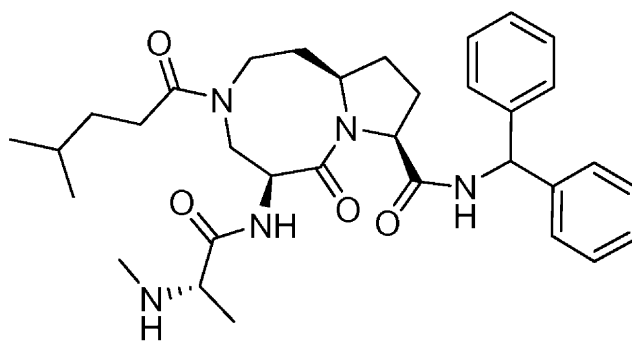
10



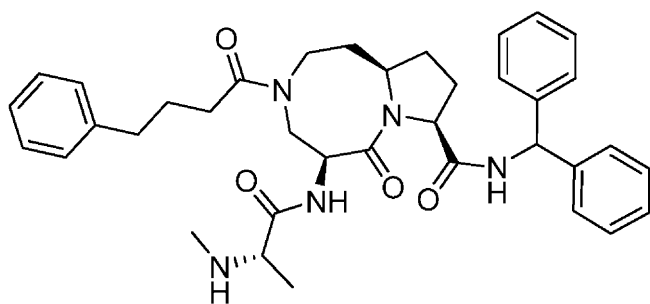
20



30

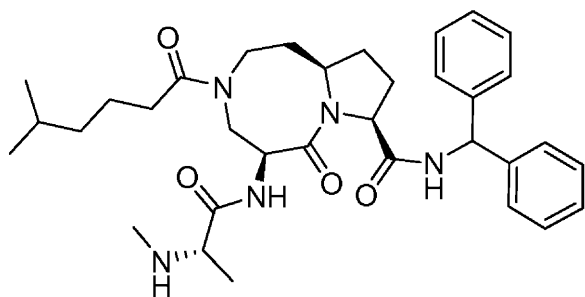


40



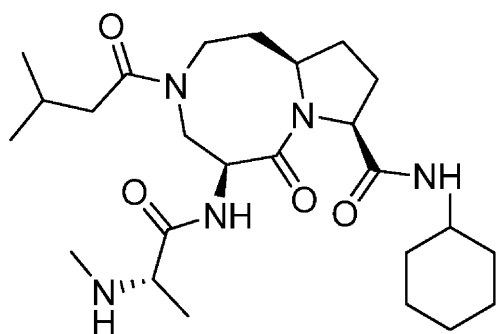
,

10



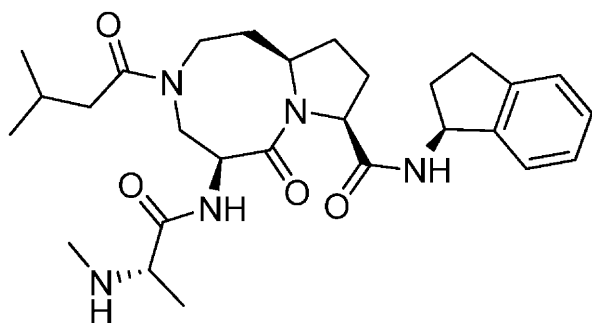
,

20



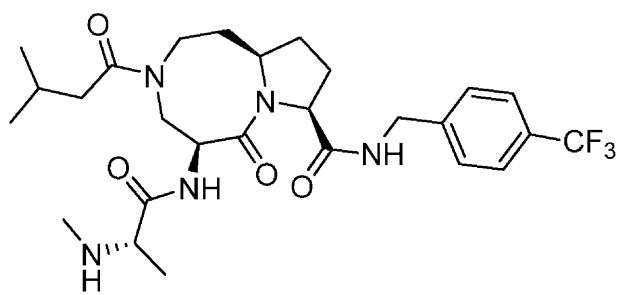
,

30



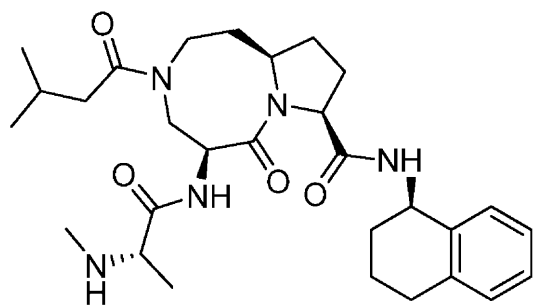
,

40



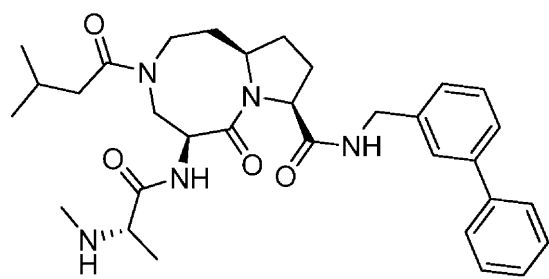
,

10



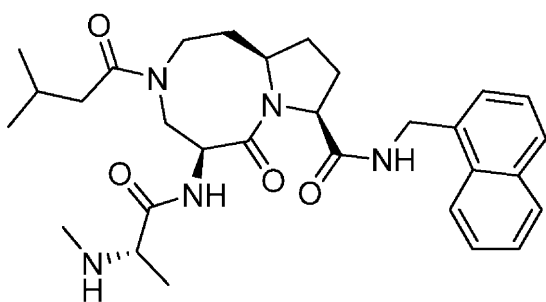
,

20

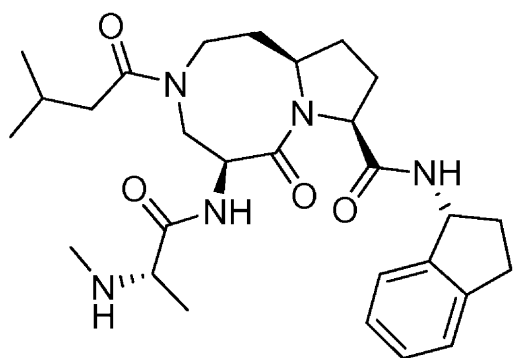


,

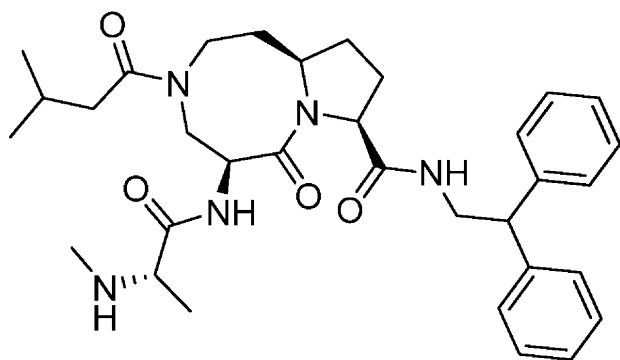
30



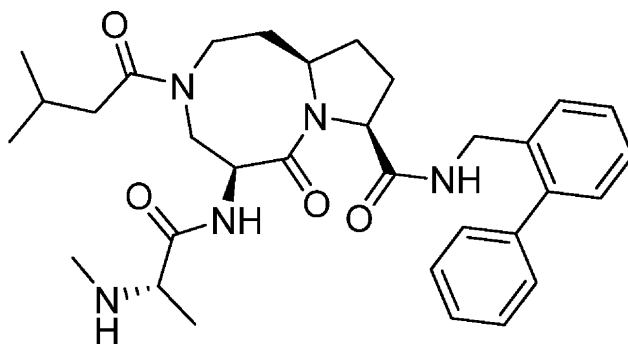
,



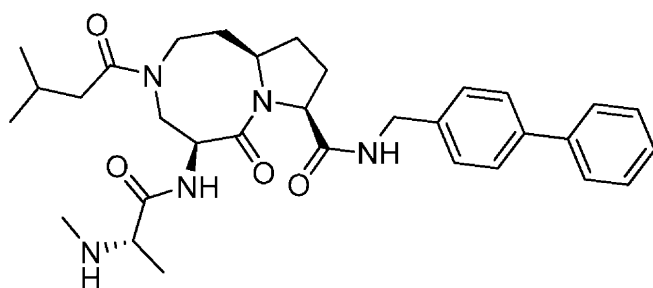
10



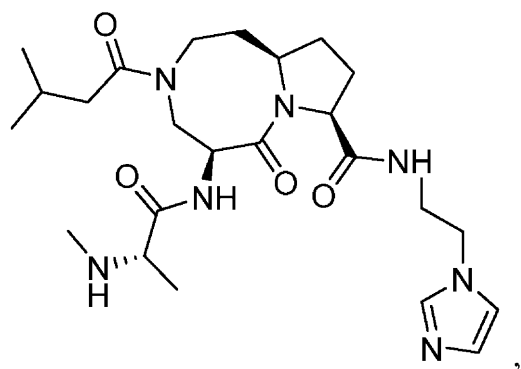
20



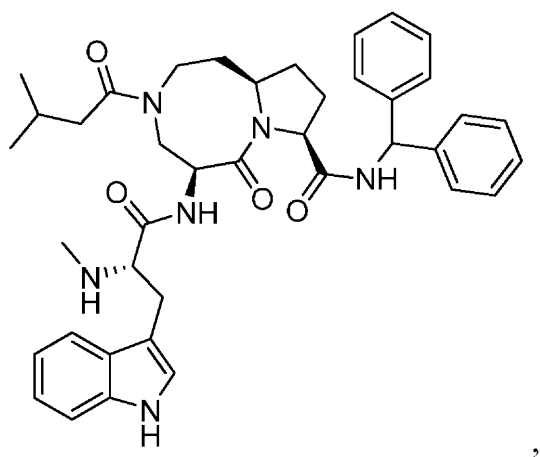
30



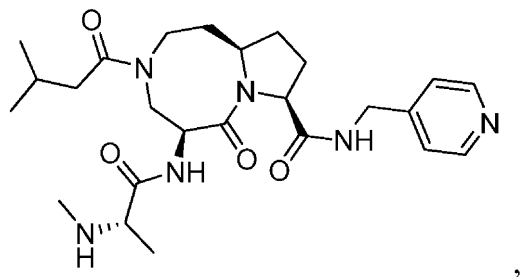
40



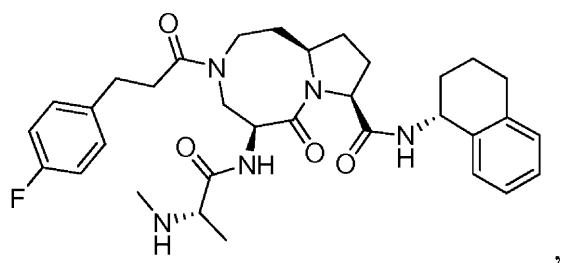
10



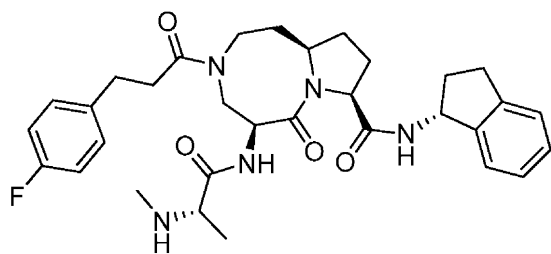
20



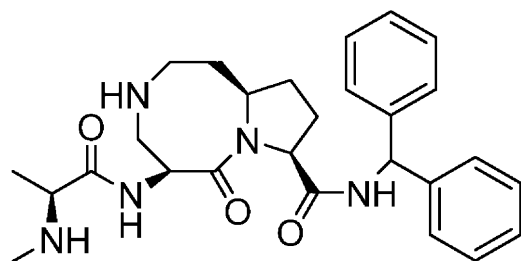
30



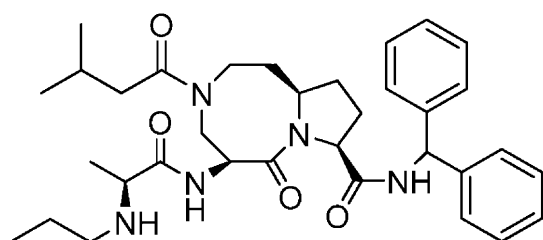
40



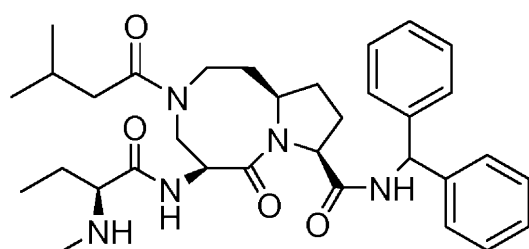
,



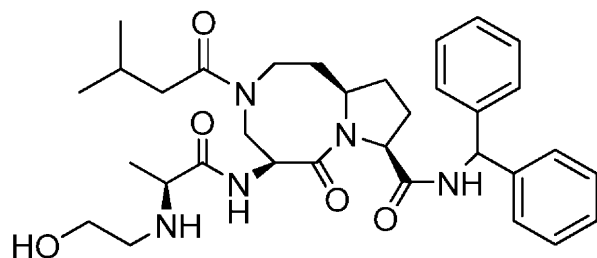
,



,



,



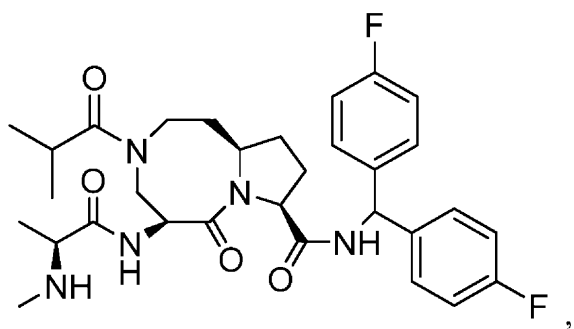
,

10

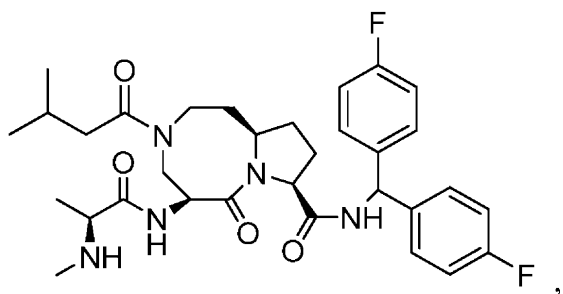
20

30

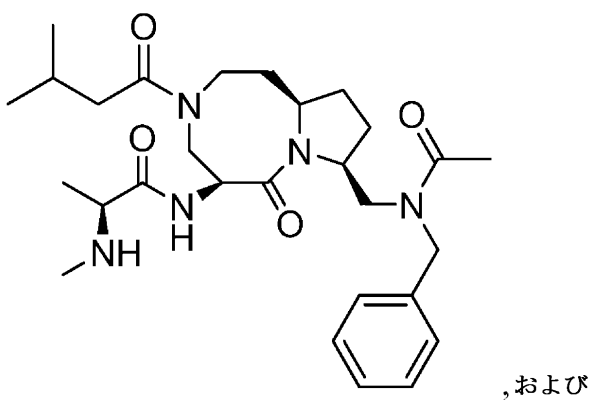
40



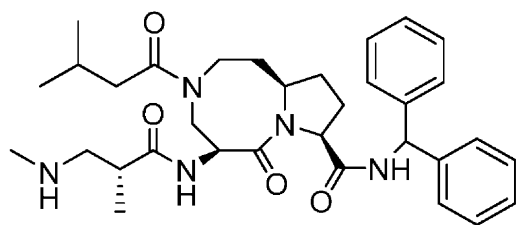
10



20



30

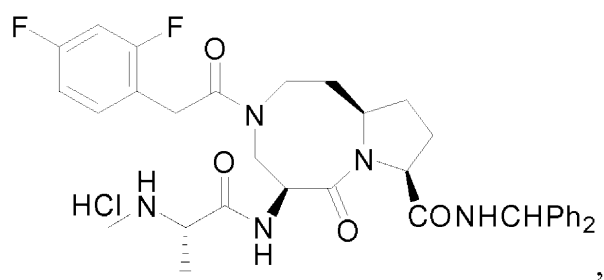
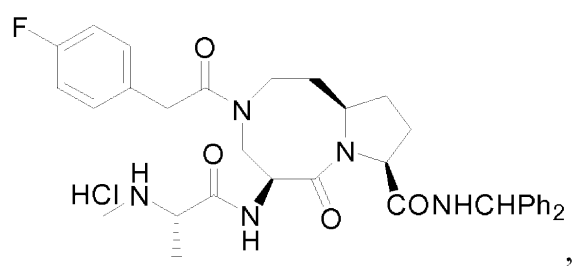
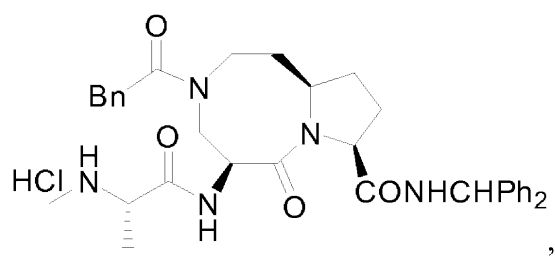
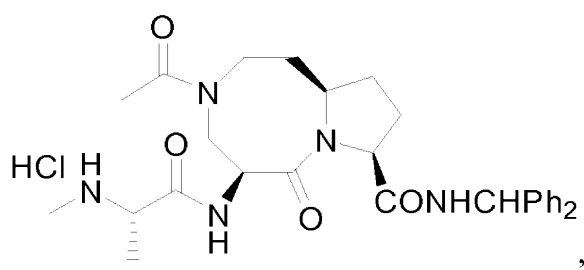
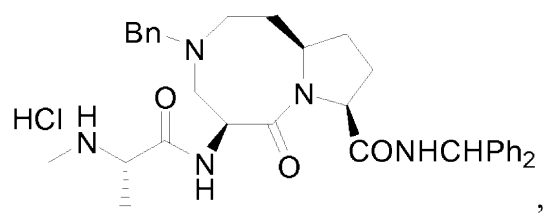
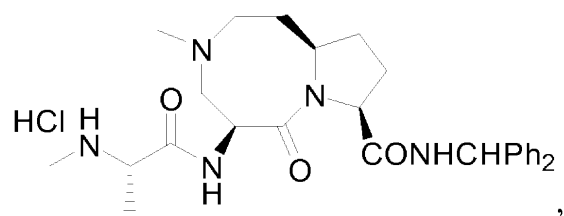


°

[請求項1021]

40

以下からなる群より選択される、請求項1002記載の化合物またはその遊離塩基または別のその薬学的に許容される塩：

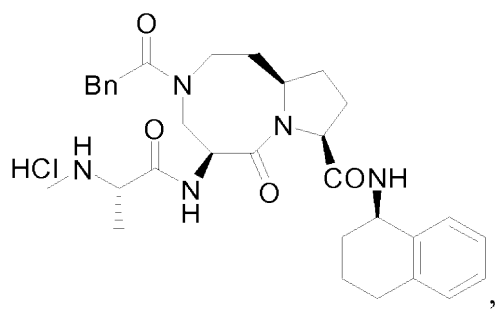


10

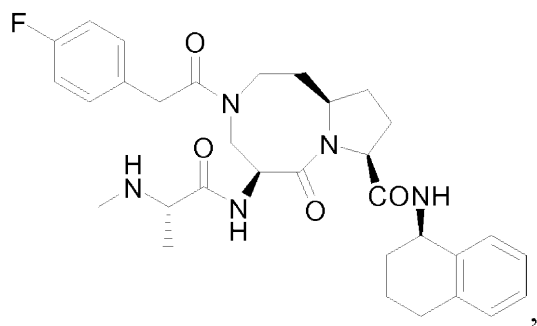
20

30

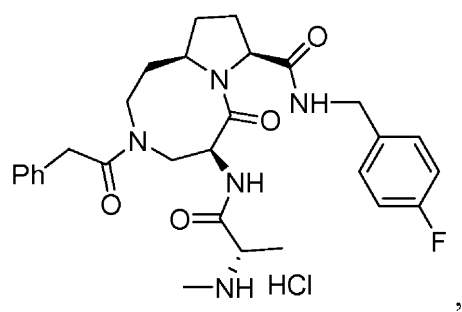
40



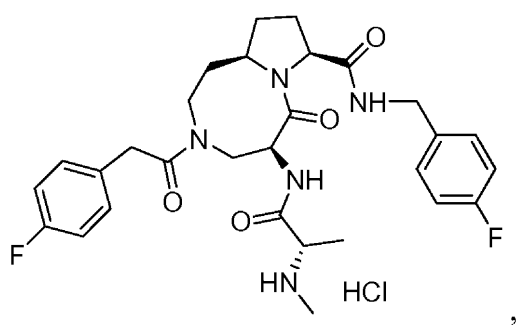
10

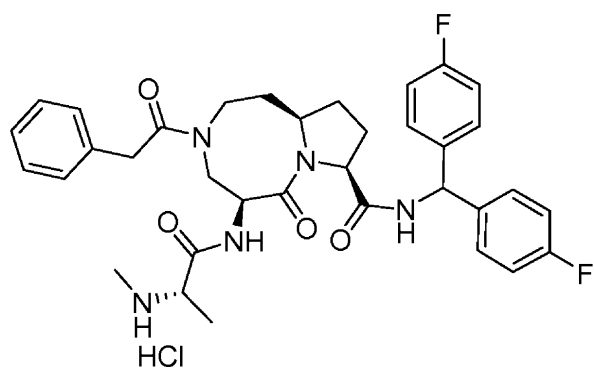


20

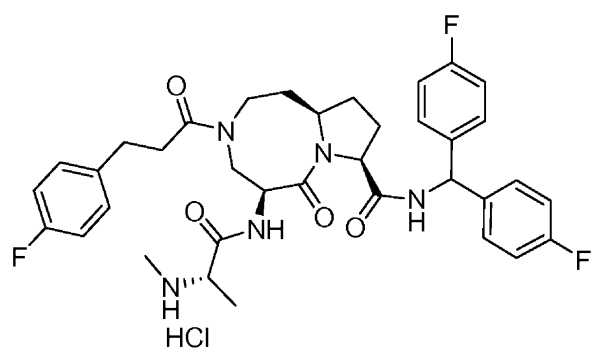


30

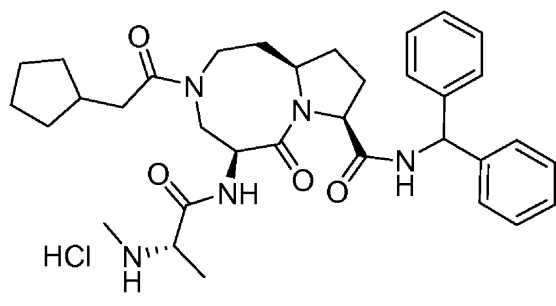




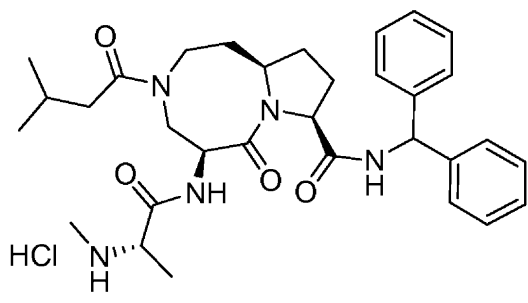
10



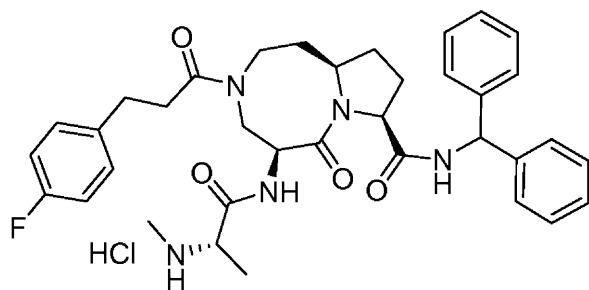
20



30

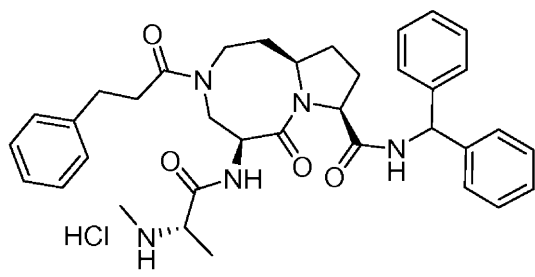


40



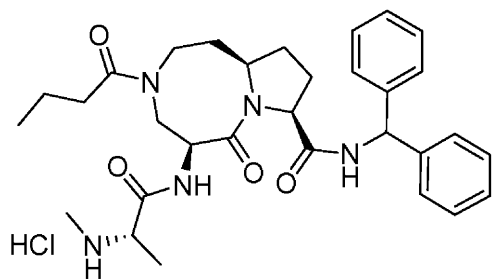
,

10



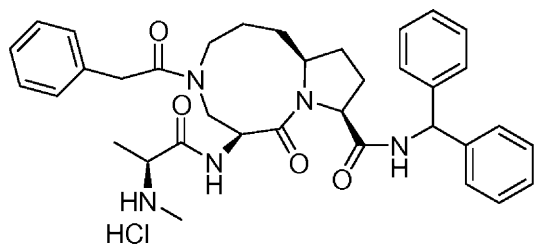
,

20



, および

30

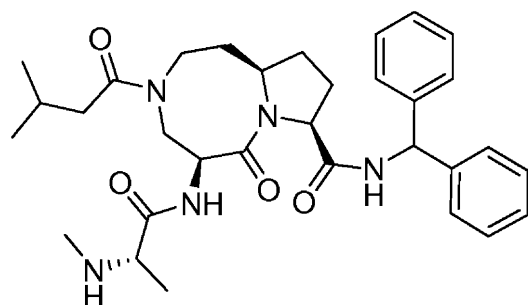


°

[請求項1022]

40

下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ：



°

50

[請求項1023]

請求項1001～1021のいずれか一項記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

[請求項1024]

請求項1022記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

[請求項1025]

細胞を請求項1001～1022のいずれか一項記載の化合物と接触させる段階を含む、細胞においてアポトーシスを誘導する方法。

[請求項1026]

細胞を請求項1001～1022のいずれか一項記載の化合物と接触させる段階を含む、細胞をアポトーシスの誘導因子に対して感受性にする方法。

[請求項1027]

細胞をアポトーシスの誘導因子と接触させる段階をさらに含む、請求項1026記載の方法。

[請求項1028]

アポトーシスの誘導因子が化学療法剤である、請求項1027記載の方法。

[請求項1029]

アポトーシスの誘導因子が放射線である、請求項1027記載の方法。

[請求項1030]

アポトーシスの誘導因子が、腫瘍壊死因子（TNF）、TNF関連リガンド、またはTRAIL-R1もしくはTRAIL-R2のアゴニストである、請求項1027記載の方法。

[請求項1031]

TNF関連リガンドが、TRAMPリガンド、Fas/CD95リガンド、TNFR-1リガンド、およびTRAILからなる群より選択される、請求項1030記載の方法。

[請求項1032]

TNF関連リガンドがTRAILである、請求項1031記載の方法。

[請求項1033]

TRAIL-R1またはTRAIL-R2のアゴニストが抗体である、請求項1032記載の方法。

[請求項1034]

治療有効量の請求項1001～1022のいずれか一項記載の化合物を動物へ投与する段階を含む、動物におけるアポトーシスの誘導に応答性である障害を治療、改善、または予防する方法。

[請求項1035]

アポトーシスの誘導因子を投与する段階をさらに含む、請求項1034記載の方法。

[請求項1036]

アポトーシスの誘導因子が化学療法剤である、請求項1035記載の方法。

[請求項1037]

アポトーシスの誘導因子が放射線である、請求項1035記載の方法。

[請求項1038]

アポトーシスの誘導因子が、TNF、TNF関連リガンド、またはTRAIL-R1もしくはTRAIL-R2のアゴニストである、請求項1035記載の方法。

[請求項1039]

TNF関連リガンドが、TRAMPリガンド、Fas/CD95リガンド、TNFR-1リガンド、およびTRAILからなる群より選択される、請求項1038記載の方法。

[請求項1040]

TNF関連リガンドがTRAILである、請求項1039記載の方法。

[請求項1041]

TRAIL-R1もしくはTRAIL-R2のアゴニストが抗体である、請求項1038記載の方法。

[請求項1042]

アポトーシスの誘導に応答性である障害が、過剰増殖性疾患である、請求項1034記載の

10

20

30

40

50

方法。

[請求項1043]

過剰増殖性疾患が癌である、請求項1042記載の方法。

[請求項1044]

請求項1001～1020記載の化合物をアポトーシスの誘導因子の前に投与する、請求項1035記載の方法。

[請求項1045]

請求項1001～1022記載の化合物をアポトーシスの誘導因子の後に投与する、請求項1035記載の方法。

[請求項1046]

請求項1001～1022記載の化合物をアポトーシスの誘導因子と同時に投与する、請求項1035記載の方法。

[請求項1047]

治療有効量の請求項1001～1022のいずれか一項記載の化合物を動物へ投与する段階を含む、動物における過剰増殖性疾患を治療、改善、または予防する方法。

[請求項1048]

抗癌剤を投与する段階をさらに含む、請求項1047記載の方法。

[請求項1049]

抗癌剤がアポトーシスの誘導因子である、請求項1048記載の方法。

[請求項1050]

アポトーシスの誘導因子が化学療法剤である、請求項1049記載の方法。

[請求項1051]

アポトーシスの誘導因子が放射線である、請求項1049記載の方法。

[請求項1052]

アポトーシスの誘導因子が、TNF、TNF関連リガンド、またはTRAIL-R1もしくはTRAIL-R2のアゴニストである、請求項1049記載の方法。

[請求項1053]

TNF関連リガンドが、TRAMPリガンド、Fas/CD95リガンド、TNFR-1リガンド、およびTRAILからなる群より選択される、請求項1052記載の方法。

[請求項1054]

TNF関連リガンドがTRAILである、請求項1052記載の方法。

[請求項1055]

TRAIL-R1もしくはTRAIL-R2のアゴニストが抗体である、請求項1052記載の方法。

[請求項1056]

過剰増殖性疾患が癌である、請求項1047記載の方法。

[請求項1057]

請求項1001～1022記載の化合物を抗癌剤の前に投与する、請求項1048記載の方法。

[請求項1058]

請求項1001～1022記載の化合物を抗癌剤の後に投与する、請求項1048記載の方法。

[請求項1059]

請求項1001～1022記載の化合物を抗癌剤と同時に投与する、請求項1048記載の方法。

[請求項1060]

抗癌剤が、タキソテル、ラパチニブおよびゲムシタピンからなる群より選択される、請求項1048記載の方法。

[請求項1061]

治療有効量の請求項1001～1022のいずれか一項記載の化合物を動物へ投与する段階を含む、その必要がある動物において血管新生を予防または阻害する方法。

[請求項1062]

動物が、黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖症、ルペオーシス、オスラー-ウェーバー症候群

10

20

30

40

50

、心筋血管新生、プラーク新生血管形成、毛細血管拡張症、血友病性関節症 (hemophilia c joints)、血管線維腫、創傷肉芽形成、腸管癒着症、アテローム性動脈硬化症、強皮症、および肥厚性瘢痕からなる群より選択される疾患または障害を有する、請求項1061記載の方法。

[請求項1063]

請求項1001～1022のいずれか一項記載の化合物と該化合物を動物へ投与するための使用説明書とを含む、キット。

[請求項1064]

抗癌剤をさらに含む、請求項1063記載のキット。

[請求項1065]

抗癌剤がアポトーシスの誘導因子である、請求項1064記載のキット。

[請求項1066]

アポトーシスの誘導因子が化学療法剤である、請求項1065記載のキット。

[請求項1067]

アポトーシスの誘導因子が、TNF、TNF関連リガンド、またはTRAIL-R1もしくはTRAIL-R2のアゴニストである、請求項1065記載のキット。

[請求項1068]

TNF関連リガンドが、TRAMPリガンド、Fas/CD95リガンド、TNFR-1リガンド、およびTRAILからなる群より選択される、請求項1067記載のキット。

[請求項1069]

TNF関連リガンドがTRAILである、請求項1068記載のキット。

[請求項1070]

TRAIL-R1もしくはTRAIL-R2のアゴニストが抗体である、請求項1067記載のキット。

[請求項1071]

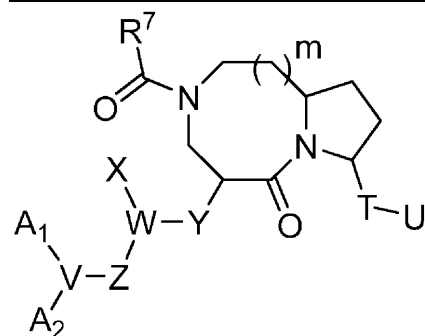
使用説明書が、過剰増殖性疾患を有する動物へ化合物を投与するためのものである、請求項1064記載のキット。

[請求項1072]

過剰増殖性疾患が癌である、請求項1071記載のキット。

[請求項1073]

以下の段階を含む、下記式XIの化合物の製造方法：



XI

式中

A₁およびA₂は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここでVが0である場合にはA₂は存在せず；

Vは、N、CHおよびOからなる群より選択され；

Wは、CHおよびNからなる群より選択され；

Xは、水素および置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群より選択され；

Yは、CONH、NHCO、C(O)O、OC(O)、1つまたは複数のCH₂基がO、S、またはNR¹によって置き換えられ得る(CH₂)₁₋₃、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Zは、(CR¹R²)_rであり；

Tは、C=O、C=S、C=NR¹、S、S=O、SO₂、O、NR¹、CR¹R²、置換されていてもよい炭素環式

10

20

30

40

50

化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、H、 NR^1R^2 、 $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^7$ 、 OR^1 、 SR^1 、置換されていてもよいアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

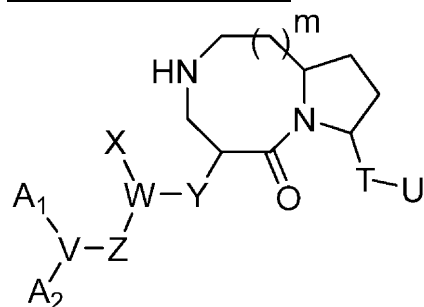
mは、1または2であり；

rは、0～3であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

R^7 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される；

下記式XIIの化合物



XII

式中、 A_1 、 A_2 、V、W、X、Y、Z、T、Uおよびmは、式XIについて上述した意味を有する；と、

$\text{R}^7\text{CO-L}$

式中、

R^7 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

Lは脱離基である；

とを縮合させ、式XIの化合物を形成させる段階。

[請求項1074]

VがNであり、rが0であり、WがCHであり、YがCONHであり、TがC=Oであり、かつUが NR^1R^2 である、請求項1073記載の方法。

[請求項1075]

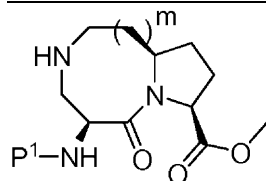
LがClおよびOHからなる群より選択される、請求項1073記載の方法。

[請求項1076]

LがOHであり、かつ縮合が活性化剤の存在下で行われる、請求項1075記載の方法。

[請求項1077]

以下の段階を含む、下記式XIXの化合物の製造方法：



XIX

式中、mは1または2であり、かつ P^1 はアミン保護基である；

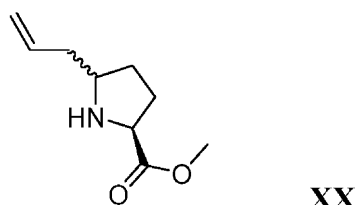
a) 下記式XXの化合物

10

20

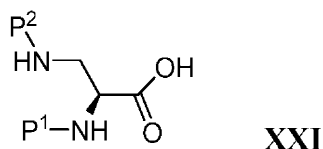
30

40



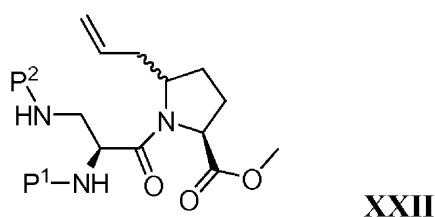
と、

下記式XXIの化合物



10

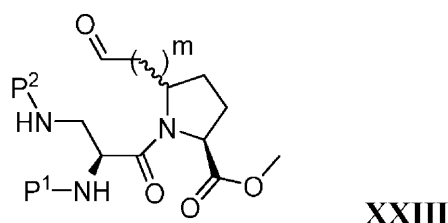
式中、 P^1 および P^2 はアミン保護基であり、かつ P^1 は P^2 に等しくない；
とを縮合させ、下記式XXIIの化合物



20

を得る段階；

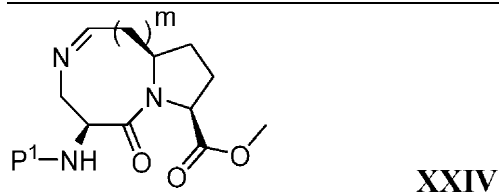
b) 式XXIIのアルケンをアルデヒドへ変換し、下記式XXIIIの化合物



を得る段階；

c) 式XXIIIの化合物の P^2 を除去し、下記式XXIVの化合物

30



を得る段階；および

d) 式XXIVの化合物の $C=N$ 二重結合を還元し、式XIXの化合物を得る段階。

[請求項1078]

P^1 が *tert*-ブチルオキシカルボニルである、請求項1077記載の方法。

[請求項1079]

P^2 がカルボベンジルオキシである、請求項1078記載の方法。

40

[請求項1080]

式XXIVの化合物が、 $C=N$ 二重結合の還元の前に単離される、請求項1077記載の方法。

[請求項1081]

還元が $NaBH(OAc)_3$ を用いて行われる、請求項1080記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】乳癌異種移植モデルにおけるSM-406 (AT-406) の抗腫瘍活性を示すグラフである。

。

【図2】前立腺癌異種移植モデルにおけるSM-406 (AT-406) およびタキソテルの抗腫瘍活

50

性を示すグラフである。

【図3】前立腺癌異種移植モデルにおけるSM-406(AT-406)およびTykerb(登録商標)の抗腫瘍活性を示すグラフである。

【図4】乳癌異種移植モデルにおけるSM-406(AT-406)およびタキソテルの抗腫瘍活性を示すグラフである。

【図5】乳癌異種移植モデルにおけるSM-406(AT-406)およびTykerb(登録商標)の抗腫瘍活性を示すグラフである。

【図6】膵臓癌異種移植モデルにおけるSM-406(AT-406)およびゲムシタピンの抗腫瘍活性を示すグラフである。

【図7】乳癌異種移植モデルにおけるSM-406(AT-406)の用量スケジュール最適化研究を示すグラフである。 10

【図8】MDA-MB-231乳癌細胞株、SK-OV-3およびOVCAR-4卵巣癌細胞株、ならびにSK-Mel-2メラノーマ癌細胞株におけるSM-406による細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図9】HL-60およびSR白血病細胞株におけるSM-406による細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図10】BT-549、MDA-MB-415、SUM-159、MDA-MB-468、MDA-MB-453および2LMPヒト乳癌細胞株におけるSM-406による細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図11】ヒト乳癌細胞株MDA-MB-436におけるSM-406と組み合わせたTNFの細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図12】ヒト乳癌細胞株SUM-159におけるSM-406と組み合わせたTNFの細胞増殖阻害を示すグラフである。 20

【図13】ヒト膵細胞株Panc-1におけるSM-406と組み合わせたTRAILによる細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図14】ヒト乳癌細胞株MDA-MB-231(2LMP)におけるSM-406と組み合わせたTRAILによる細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図15】ヒト膵細胞株Panc-1におけるSM-406と組み合わせたゲムシタピンによる細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図16】ヒト膵細胞株Panc-1におけるSM-406と組み合わせたミトザントロンによる細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図17】ヒト前立腺細胞株PC3におけるロスコピチン(Ros)と組み合わせたSM-406による細胞増殖阻害を示すグラフである。 30

【図18】ヒト乳癌細胞株MDA-MB-453におけるSM-406と組み合わせたタキソテル(TXT)の細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図19】ヒト膵細胞株Panc-1におけるSM-406と組み合わせたVP-16の細胞増殖阻害を示すグラフである。

【図20】MDA-MB-231癌細胞におけるcIAP-1タンパク質に対するSmac模倣物の効果を示す図である。

【図21】SK-OV-3癌細胞におけるcIAP-1/2タンパク質に対するSmac模倣物の効果を示す図である。

【図22】MDA-MB-231乳癌細胞におけるSM-406によるアポトーシス誘導を示す図である。 40

【図23】SK-OV-3卵巣癌細胞におけるSM-406によるアポトーシス誘導を示す図である。

【図24】Panc-1膵臓癌細胞におけるSM-406によるアポトーシス誘導を示す図である。

【図25】重篤複合免疫不全(SCID)マウスにおけるヒト乳癌のMDA-MB-231異種移植モデルにおけるSM-406による腫瘍増殖阻害を示すグラフである。

【図26】ヌードマウスにおけるヒト前立腺癌のPC-3異種移植モデルにおけるSM-406による腫瘍増殖阻害を示すグラフである。

【図27】ヌードマウスにおけるヒト乳癌の2LMP異種移植モデルにおけるSM-406による腫瘍増殖阻害を示すグラフである。

【図28】蛍光偏光に基づく結合アッセイを使用して測定した、IAPタンパク質の4つのメンバー((A)XIAP;(B)cIAP1;(C)cIAP2;(D)ML-IAP)のBIR3ドメインへのSM-406 50

およびSM-428の競合結合曲線を示す一連のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0045】

発明の詳細な説明

本発明は、Smacの模倣物でありかつIAPのインヒビターとして機能する、式I~Xによって表される立体配座的に制限された化合物に関する。これらの化合物は、アポトーシスの誘導因子に対して細胞を感作し、そして、場合によっては、それら自体が、IAPを阻害することによってアポトーシスを誘導する。従って、本発明は、細胞を式I~Xの化合物と単独でまたはアポトーシスの誘導因子と組み合わせて接触させることを含む、アポトーシスの誘導因子に対して細胞を感作する方法および細胞においてアポトーシスを誘導する方法に関する。本発明は、さらに、式I~Xの化合物およびアポトーシスの誘導因子を動物へ投与することを含む、アポトーシスの誘導に応答性である動物における障害を治療、改善、または予防する方法に関する。このような障害としては、アポトーシスの調節異常を特徴とするもの、およびIAPの過剰発現を特徴とするものが挙げられる。本発明は、さらに、式I~Xの化合物を動物へ投与することを含む、その必要がある動物において血管新生を予防または阻害する方法に関する。

10

【0046】

用語「IAPタンパク質」は、本明細書中において使用される場合、XIAP、cIAP-1、cIAP-2、ML-IAP、HIAP、TSIAP、KIAP、NAIP、サバイビン、リビン、ILP-2、アポロン、およびBRUCEを含むがこれらに限定されない、アポトーシスタンパク質ファミリーのインヒビターの任意の公知のメンバーを指す。

20

【0047】

用語「IAPの過剰発現」は、本明細書中において使用される場合、IAPタンパク質をコードする基礎レベルのmRNAを発現するかまたは基礎レベルのIAPタンパク質を有する類似の対応する非病理学的細胞と比較して、細胞において高いレベル（例えば、異常なレベル）のIAPタンパク質をコードするmRNAおよび/または高いレベルのIAPタンパク質を指す。細胞におけるIAPタンパク質をコードするmRNAのレベルまたはIAPタンパク質のレベルを検出するための方法としては、IAPタンパク質抗体を使用するウエスタンブロッティング、免疫組織化学方法、および核酸増幅または直接RNA検出の方法が挙げられるが、これらに限定されない。細胞におけるIAPタンパク質の絶対レベルと同じくらい重要であるのは、それらがIAPタンパク質を過剰発現しているかを決定することであり、このような細胞内の他のプロアポトーシス性シグナル伝達分子（例えば、プロアポトーシス性Bcl-2ファミリータンパク質）に対するIAPタンパク質の相対レベルもそうである。これら2つのバランスが、そのレベルのIAPタンパク質が存在しない場合、プロアポトーシス性シグナル伝達分子は、細胞にアポトーシスプログラムを実行させそして死滅させるに十分であり、該細胞は、それらの生存についてIAPタンパク質に依存する。このような細胞において、阻害有効量のIAPタンパク質インヒビターへの曝露は、細胞にアポトーシスプログラムを実行させそして死滅させるに十分である。従って、用語「IAPタンパク質の過剰発現」はまた、プロアポトーシスシグナルおよびアンチアポトーシスシグナルの相対レベルに起因して、IAPタンパク質の作用を阻害する阻害有効量の化合物に応答してアポトーシスを行う細胞を指す。

30

40

【0048】

用語「抗癌剤」および「抗癌薬」は、本明細書中において使用される場合、癌などの過剰増殖性疾患の治療（例えば、哺乳動物における）において使用される、任意の治療剤（例えば、化学療法化合物および/または分子療法化合物）、放射線療法、または外科的介入を指す。

【0049】

用語「プロドラッグ」は、本明細書中において使用される場合、プロドラッグを活性薬物へ（例えば、酵素的に、生理的に、機械的に、電磁氣的に）変換するかまたは放出するために標的生理系内での生体内変化（例えば、自発的または酵素的）を必要とする、親「

50

薬物」分子の薬理学的に不活性な誘導体を指す。プロドラッグは、安定性、毒性、特異性の欠如、または制限されたバイオアベイラビリティに関連する問題を克服するように設計される。例示的なプロドラッグは、活性薬物分子自体および化学的マスク基（例えば、薬物の活性を可逆的に抑制する基）を含む。ある好ましいプロドラッグは、代謝条件下で切断可能である基を有する化合物の変形体または誘導体である。例示的なプロドラッグは、それらが生理学的条件下で加溶媒分解を受けるかまたは酵素分解もしくは他の生化学的変換（例えば、リン酸化、水素化、脱水素化、グリコシル化）を受けると、インビボまたはインビトロで薬学的に活性となる。プロドラッグは、しばしば、哺乳動物生物において溶解性、組織適合性、または遅延放出という利点を提供する。（例えば、Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985)；およびSilverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)を参照のこと）。一般的なプロドラッグとしては、酸誘導体、例えば、親の酸と好適なアルコール（例えば、低級アルカノール）との反応によって調製されるエステル、親の酸化合物とアミンとの反応によって調製されるアミド、または反応してアシル化塩基誘導体（例えば、低級アルキルアミド）を形成する塩基性基が挙げられる。

10

【0050】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書中において使用される場合、標的動物（例えば、哺乳動物）において生理学的に許容される本発明の化合物の（例えば、酸または塩基との反応によって得られる）任意の塩を指す。本発明の化合物の塩は、無機または有機酸および塩基から誘導され得る。酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。他の酸、例えば、シュウ酸は、それら自体は薬学的に許容されないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製において使用され得る。

20

【0051】

塩基の例としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）水酸化物、アンモニア、および式 NW_4^+ の化合物（式中、Wは、 C_{1-4} アルキルである）などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0052】

塩の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート（palmoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩など。塩の他の例としては、好適なカチオン、例えば、 Na^+ 、 NH_4^+ 、および NW_4^+ （式中、Wは、 C_{1-4} アルキル基である）を伴って合成された本発明の化合物のアニオンなどが挙げられる。治療用途のために、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容されると意図される。しかし、薬学的に許容されない酸および塩基の塩もまた、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製において、使用され得る。

40

【0053】

用語「治療有効量」は、本明細書中において使用される場合、障害の1つまたは複数の症状を改善させるか、または障害の進行を予防するか、または障害を逆行させるに十分な治療剤の量を指す。例えば、癌の治療について、治療有効量は、好ましくは、少なくとも

50

5%、好ましくは少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%、腫瘍増殖速度を低下させるか、腫瘍質量を減少させるか、転移数を低下させるか、腫瘍進行までの時間を増加させるか、または生存期間を増加させる、治療剤の量を指す。

【0054】

用語「感作する」および「感作すること」は、本明細書中において使用される場合、第1剤（例えば、式Iの化合物）の投与によって、動物または動物内の細胞を、第2剤の生物学的効果（例えば、細胞分裂、細胞成長、増殖、浸潤、脈管形成、またはアポトーシスが挙げられるが、これらに限定されない、細胞機能の局面の促進または遅延）に対してより感受性、またはより応答性とすることを指す。標的細胞に対する第1剤の感作効果は、第1剤の投与有りまたは無しで第2剤の投与時に観察される、意図される生物学的効果（例えば、細胞成長、増殖、浸潤、脈管形成、またはアポトーシスが挙げられるが、これらに限定されない、細胞機能の局面の促進または遅延）における差異として測定され得る。感作された細胞の応答は、第1剤無しでの応答と比べて、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも350%、少なくとも300%、少なくとも350%、少なくとも400%、少なくとも450%、または少なくとも500%増加され得る。

【0055】

用語「アポトーシスの調節異常」は、本明細書中において使用される場合、細胞がアポトーシスによって細胞死を行う能力（例えば、性質）における任意の異常を指す。アポトーシスの調節異常は、例えば、自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、またはシェーグレン病）、慢性炎症状態（例えば、乾癬、喘息、またはクローン病）、過剰増殖性障害（例えば、腫瘍、B細胞リンパ腫、またはT細胞リンパ腫）、ウイルス感染（例えば、ヘルペス、乳頭腫、またはHIV）、ならびに他の状態、例えば、変形性関節症およびアテローム性動脈硬化症を含む、種々の状態に関連するかまたはこれらによって誘導される。調節異常がウイルス感染によって誘導されるかまたはこれに関連する場合、調節異常が生じるかまたは観察される時点でウイルス感染は検出可能であるかもしれないし検出可能でないかもしれないことが、注意されるべきである。即ち、ウイルスに誘導される調節異常は、ウイルス感染の症状の消失の後にさえ、生じ得る。

【0056】

用語「血管新生」は、本明細書中において使用される場合、組織または器官中への新しい血管の発生を意味する。用語「抗血管新生」は、本明細書中において使用される場合、新しい血管の成長の予防または減少を指す。本発明の化合物で治療され得る血管新生に関連する疾患または障害の例としては、黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖症、ルベオーシス、オスラー-ウェーバー症候群、心筋血管新生、プラーク新生血管形成、毛細血管拡張症、血友病性関節症、血管線維腫、創傷肉芽形成、腸管癒着症、アテローム性動脈硬化症、強皮症、および肥厚性瘢痕が挙げられる。

【0057】

用語「過剰増殖性疾患」は、本明細書中において使用される場合、動物における増殖細胞の局在的な集団が正常な増殖の通常の制限によって支配されていない任意の状態を指す。過剰増殖性障害の例としては、癌（例えば、腫瘍、新生物、リンパ腫など）または自己免疫障害が挙げられるが、これらに限定されない。新生物は、それが浸潤または転移を受けない場合は良性、それがこれらのいずれかを受ける場合は悪性と言われる。「転移性」細胞は、該細胞が隣接する身体構造に浸潤しそしてこれらを破壊し得ることを意味する。過

形成は、構造または機能の顕著な変化なしに組織または器官における細胞数の増加を含む細胞増殖の形態である。化生は、ある種の完全に分化した細胞が、別の種の分化細胞の代わりとなる、制御された細胞増殖の形態である。別の態様において、過剰増殖性疾患は、関節リウマチ、炎症性腸疾患、変形性関節症、平滑筋腫、腺腫、脂肪腫、血管腫、線維腫、血管閉塞、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、前新生物病変（例えば、腺腫様過形成、および前立腺上皮内腫瘍）、上皮内癌、口腔毛状白板症、または乾癬である。

【0058】

活性化されたリンパ球様細胞の病理学的増殖は、しばしば、自己免疫疾患または慢性炎症状態を生じさせる。本明細書中において使用される場合、用語「自己免疫疾患」は、生物が、その生物自体の分子、細胞または組織を認識する抗体または免疫細胞を産生する任意の状態を指す。自己免疫疾患の非限定的な例としては、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、バージャー病またはIgA腎症、セリアックスブルー、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、線維筋痛症、移植片対宿主病、グレーブズ病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、関節リウマチ、強皮症、シェーグレン病、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、白斑などが挙げられる。

10

【0059】

用語「新生物性疾患」は、本明細書中において使用される場合、良性（非癌性）または悪性（癌性）のいずれかである細胞の任意の異常増殖を指す。

【0060】

用語「抗新生物剤」は、本明細書中において使用される場合、標的（例えば、悪性）新生物の増殖、成長、または拡散を遅延する任意の化合物を指す。

20

【0061】

用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」は、本明細書中において使用される場合、動物における病理学的細胞（例えば、過剰増殖性または新生物性細胞）の発生の減少を指す。予防は、完全、例えば、被験体における病理学的細胞の完全な非存在であってもよい。予防はまた、被験体における病理学的細胞の発生が本発明なしで生じていたであろうものよりも少ないように、部分的であってもよい。

【0062】

用語「アポトーシス調節剤」は、本明細書において使用される場合、アポトーシスの調節（例えば、阻害、減少、増加、促進）に関与する剤を指す。1態様において、アポトーシス調節剤は、アポトーシスの誘導因子である。用語「アポトーシスの誘導因子」は、本明細書において使用される場合、細胞（例えば、癌細胞）においてアポトーシスを誘導する剤を指し、アポトーシスプログラムを実行することに対してそれらの細胞をより感受性にする。1態様において、アポトーシスを誘導する剤は抗癌剤である。アポトーシス調節剤の例としては、デスドメインを含むタンパク質、例えば、しかしこれらに限定されないが、Fas/CD95、TRAMP、TNF R1、DR1、DR2、DR3、DR4、DR5、DR6、FADD、およびRIPが挙げられる。アポトーシス調節剤の他の例としては、TNF、Fasリガンド、Fas/CD95および他のTNFファミリー受容体に対する抗体、TRAIL（Apo2リガンドまたはApo2L/TRAILとしても公知）、TRAIL-R1またはTRAIL-R2のアゴニスト（例えば、モノクローナルまたはポリクローナルアゴニスト性抗体）、Bcl-2、p53、BAX、BAD、Akt、CAD、PI3キナーゼ、PPI、およびカスパーゼタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。調節剤は、広く、TNFファミリーリガンドおよびTNFファミリー受容体のアゴニストおよびアンタゴニストを含む。アポトーシス調節剤は、可溶性または膜結合性であり得る（例えば、リガンドまたは受容体）。好ましいアポトーシス調節剤は、アポトーシスの誘導因子、例えば、TNFまたはTNF関連リガンド、特に、TRAMPリガンド、Fas/CD95リガンド、TNFR-1リガンド、またはTRAILである。

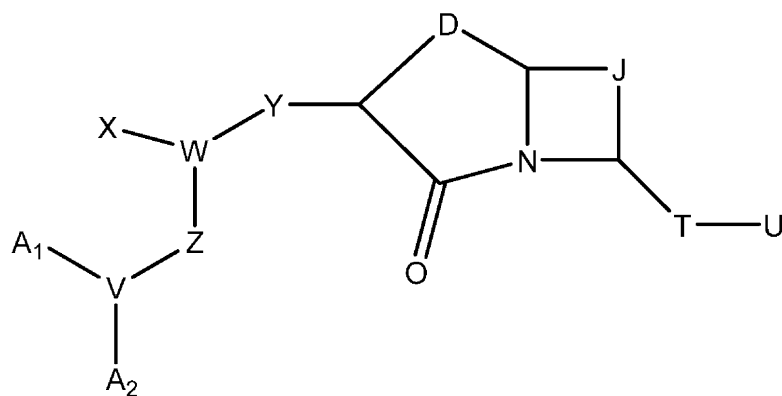
30

40

【0063】

本発明のIAPのインヒビターは、一般式Iを有するSmac模倣物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：

50



10

式中、

A_1 および A_2 は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここでVがOである場合には A_2 は存在せず；

Vは、N、CHおよびOからなる群より選択され；

Wは、CHおよびNからなる群より選択され；

Xは、水素および置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群より選択され；

Yは、CONH、NHCO、C(O)O、OC(O)、1つまたは複数の CH_2 基がO、S、または NR^1 によって置き換えられ得る $(CH_2)_{1-3}$ 、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

20

Zは、 $(CR^1R^2)_r$ であり；

Dは、 $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$ であり；

Jは、置換されていてもよいアルキレニルおよび $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$ からなる群より選択され；

Tは、C=O、C=S、C=NR¹、S、S=O、SO₂、O、NR¹、 CR^1R^2 、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、H、 NR^1R^2 、 $N(R^1)COR^7$ 、OR¹、SR¹、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

n、m、pおよびqは、独立して、0~5からなる群より選択され；

30

rは、0~3であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R^5 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよびCOR⁷からなる群より選択され；

R^6 は、O、S、NR¹、 CR^1R^2 、C=O、C=SおよびC=NR¹からなる群より選択され；

40

R^7 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

【0064】

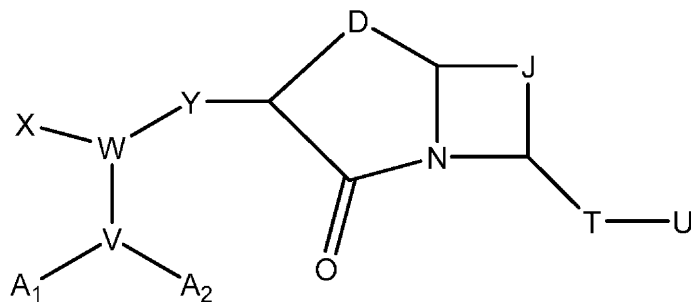
1態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

【0065】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式IIの化合物またはその薬学的に許容される

50

塩もしくはプロドラックである：



II

10

式中、

A_1 および A_2 は、独立して、水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここでVが0である場合には A_2 は存在せず；

Vは、N、CHおよびOからなる群より選択され；

Wは、CHおよびNからなる群より選択され；

Xは、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり；

Yは、CONH、C(O)O、1つまたは複数の CH_2 基がO、S、または NR^1 によって置き換えられ得る $(CH_2)_{1-3}$ 、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Dは、 $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$ であり；

20

Jは、置換されていてもよいアルキレニルおよび $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$ からなる群より選択され；

Tは、C=O、C=S、C=NR¹、S、O、NR¹、CR¹R²、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Uは、H、NR¹R²、OR¹、SR¹、置換されていてもよいアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

n、m、pおよびqは、独立して、0~5より選択され；

R¹、R²、R³およびR⁴は、各々、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

30

R⁵は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよびCOR⁷からなる群より選択され；

R⁶は、O、S、NR¹、CR¹R²、C=O、C=SおよびC=NR¹からなる群より選択され；

R⁷は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

40

【0066】

1態様において、任意の置換基は、カルボン酸、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたはハロアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル、またはアリール基で置換されていてもよいアリールを含まず、置換されていてもよいヘテロ環式化合物基はオキソピペリジニルを含まない。

【0067】

さらなる態様において、nおよびmは、n+mが3または4となるように0~4より独立して選択される。さらなる態様において、pおよびqは、p+qが1となるように0および1より独立して選択される。さらなる態様において、nおよびmは、n+mが3または4となるように0~4より独立して選択され、pおよびqは、p+qが1となるように0および1より独立して選択さ

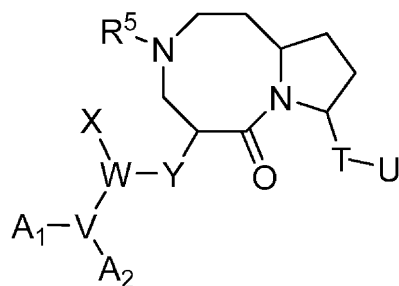
50

れる。さらなる態様において、 n および m は、 $n+m$ が3または4となるように0~4より独立して選択され、 p および q は、 $p+q$ が1となるように0および1より独立して選択され、 T は $C=O$ である。さらなる態様において、 n および m は、 $n+m$ が3または4となるように0~4より独立して選択され、 p および q は、 $p+q$ が1となるように0および1より独立して選択され、 U は NR^2 である。さらなる態様において、 n および m は、 $n+m$ が3または4となるように0~4より独立して選択され、 p および q は、 $p+q$ が1となるように0および1より独立して選択され、 R^6 は CH_2 である。さらなる態様において、 n および m は、 $n+m$ が3または4となるように0~4より独立して選択され、 p および q は、 $p+q$ が1となるように0および1より独立して選択され、 Y は $CONH$ であり、 W は CH であり、 V は N である。別の態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

10

【0068】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式IIIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



20

III

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有する。

【0069】

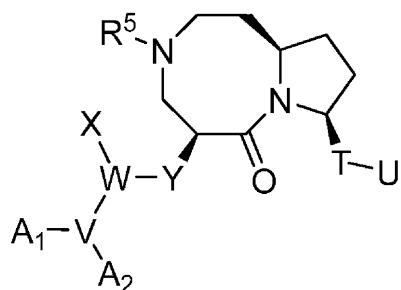
1態様において、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式IIについて上述された通りの意味を有する。別の態様において、 W は CH であり、 V は N であり、 T は $C=O$ であり、 U は NR^1R^2 であり、 R^5 は COR^7 である。別の態様において、 A_1 は置換されていてもよいアルキルであり、 A_2 は水素である。別の態様において、 R^1 は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、 R^2 は水素である。別の態様において、 R^1 は $-CHPh_2$ である。別の態様において、 R^7 は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、 R^7 は $-CH_2CH(CH_3)$ である。

30

40

【0070】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式IVの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



IV

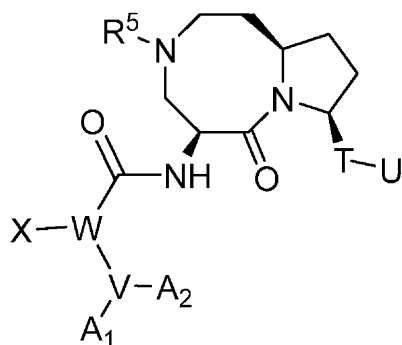
式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有する。

【0071】

1態様において、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式IIについて上述された通りの意味を有する。別の態様において、 W は CH であり、 V は N であり、 T は $C=O$ であり、 U は NR^1R^2 であり、 R^5 は COR^7 である。別の態様において、 A_1 は置換されていてもよいアルキルであり、 A_2 は水素である。別の態様において、 R^1 は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、 R^2 は水素である。別の態様において、 R^1 は $-CHPh_2$ である。別の態様において、 R^7 は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、 R^7 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ である。

【0072】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式Vの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである：



V

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有する。

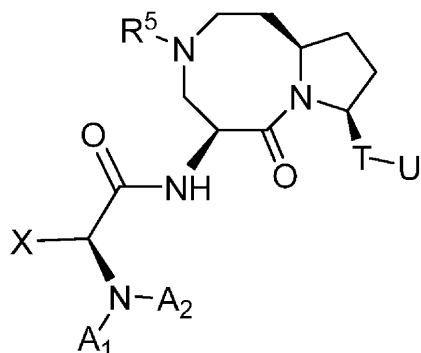
【0073】

1態様において、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式IIについて上述された通りの意味を有する。別の態様において、 W は CH であり、 V は N であり、 T は $C=O$ であり、 U は NR^1R^2 であり、 R^5 は COR^7 である。別の態様において、 A_1 は置換されていてもよいアルキルであり、 A_2 は水素である。別の態様において、 R^1 は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、 R^2 は水素である。別の態様において、 R^1 は $-CHPh_2$ である。別の態

様において、 R^7 は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0074】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式VIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



VI

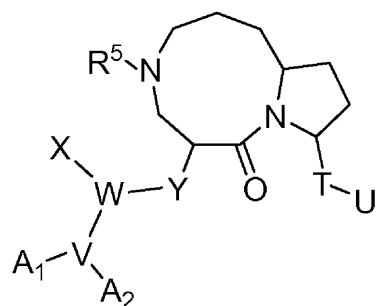
式中、 A_1 、 A_2 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述された通りの意味を有し、 X は置換されていてもよいアルキルである。

【0075】

1態様において、 A_1 、 A_2 、 X 、 R^5 、 T および U は、式IIについて上述された通りの意味を有する。別の態様において、 T は $\text{C}=\text{O}$ であり、 U は NR^1R^2 であり、 R^5 は COR^7 である。別の態様において、 A_1 は置換されていてもよいアルキルであり、 A_2 は水素である。別の態様において、 R^1 は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、 R^2 は水素である。別の態様において、 R^1 は $-\text{CHPh}_2$ である。別の態様において、 R^7 は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0076】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式VIIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



VII

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述されたのと同じ意味を有する。

【0077】

1態様において、 W は CH であり、 V は N であり、 T は $\text{C}=\text{O}$ であり、 U は NR^1R^2 であり、 R^5 は COR^7 である。別の態様において、 Y は CONH である。別の態様において、 A_1 は置換されていてもよいアルキルであり、 A_2 は水素である。別の態様において、 R^1 は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリ

10

20

30

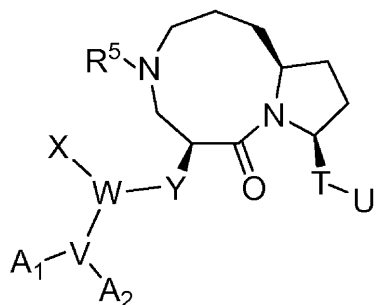
40

50

ール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、 R^2 は水素である。別の態様において、 R^1 は-CHPh₂である。別の態様において、 R^7 は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、 R^7 は-CH₂CH(CH₃)₂である。

【0078】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式VIIIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



VIII

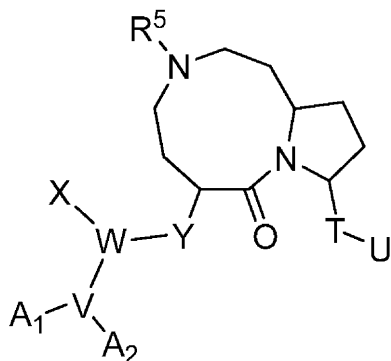
式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述されたのと同じ意味を有する。

【0079】

1態様において、 W はCHであり、 V はNであり、 T はC=Oであり、 U はNR¹R²であり、 R^5 はCOR⁷である。別の態様において、 Y はCONHである。別の態様において、 A_1 は置換されていてもよいアルキルであり、 A_2 は水素である。別の態様において、 R^1 は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、 R^1 は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、 R^2 は水素である。別の態様において、 R^1 は-CHPh₂である。別の態様において、 R^7 は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、 R^7 は-CH₂CH(CH₃)₂である。

【0080】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式IXの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



IX

式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 R^5 、 T および U は、式Iについて上述されたのと同じ意味を有する。

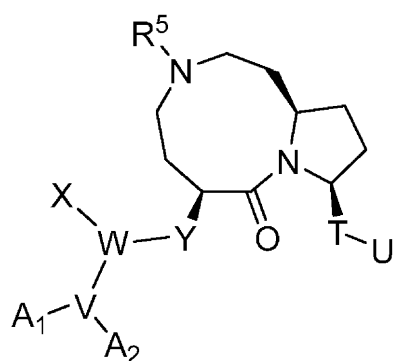
【0081】

1態様において、WはCHであり、VはNであり、TはC=Oであり、UはNR¹R²であり、R⁵はCOR⁷である。別の態様において、YはCONHである。別の態様において、A₁は置換されていてもよいアルキルであり、A₂は水素である。別の態様において、R¹は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、R¹は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、R²は水素である。別の態様において、R¹は-CHPh₂である。別の態様において、R⁷は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、R⁷は-CH₂CH(CH₃)₂である。

10

【0082】

別の特定の態様において、Smac模倣物は、式Xの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラックである：



X

20

式中、A₁、A₂、V、W、X、Y、R⁵、TおよびUは、式Iについて上述されたのと同じの意味を有する。

【0083】

1態様において、WはCHであり、VはNであり、TはC=Oであり、UはNR¹R²であり、R⁵はCOR⁷である。別の態様において、YはCONHである。別の態様において、A₁は置換されていてもよいアルキルであり、A₂は水素である。別の態様において、R¹は、置換されていてもよい炭素環式化合物および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール、ならびに1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、R¹は置換されていてもよいアルキルであり、ここで、任意の置換基は、1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールであり、R²は水素である。別の態様において、R¹は-CHPh₂である。別の態様において、R⁷は置換されていてもよいアルキルである。別の態様において、R⁷は-CH₂CH(CH₃)₂である。

30

40

【0084】

有用なアルキル基としては、直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₈アルキル基、特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、3-ペンチルおよび3-ヘキシル基が挙げられる。1態様において、アルキルはC₁₋₆アルキル基である。

【0085】

用語「アルキレニル」は、-(CH₂)₄-によって例示されるような、1、2、3または4つの結合したメチレン基を含む二価アルキル基を指す。

【0086】

有用なアルケニル基としては、直鎖または分枝鎖のC₂₋₁₈アルキル基、特に、エテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、およびヘキセニルが挙げられ

50

る。

【0087】

有用なアルキニル基は、 C_{2-18} アルキニル基、特に、エチニル、プロピニル、ブチニル、および2-ブチニル基である。

【0088】

有用なシクロアルキル基としては、 C_{3-10} シクロアルキルが挙げられる。典型的なシクロアルキル基としては、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、アダマンチル、およびノルボルニルが挙げられる。

【0089】

有用なアリール基としては、 C_{6-14} アリール、特に、フェニル（「Ph」と略される）、ナフチル、フェナントレニル、アントラセニル、インデニル、アズレニル、ビフェニル、ビフェニレニル、およびフルオレニル基が挙げられる。

【0090】

有用なヘテロアリール基としては、 C_{5-14} ヘテロアリール基、特に、チエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサントニル（phenoxanthenyl）、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタルジニル（phthalzinyll）、ナフチリジニル、キノザリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソオキサゾリル、フラザニル、フェノキサジニル、1,4-ジヒドロキノキサリン-2,3-ジオン、7-アミノイソクマリン、ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン、1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル、ベンズイミダゾリル、2-オキシンドリル（oxindolyl）、および2-オキソベンズイミダゾリルが挙げられる。ヘテロアリール基が環内に窒素原子を含む場合、このような窒素原子は、Nオキシド、例えば、ピリジルNオキシド、ピラジニルNオキシド、ピリミジニルNオキシドなどの形態をとり得る。

【0091】

任意の置換基としては、1つまたは複数のアルキル；ハロ；ヒドロキシル；カルボン酸（即ち、 $-CO_2H$ およびその塩）；ハロアルキル；1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシルまたはハロアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル；1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリール；1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、またはヘテロアリール基で置換されていてもよいアリールオキシ；アラルキル；1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリール；1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；アルコキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミド；アミノ；アシルオキシ；1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいアリールアシルオキシ；1つまたは複数の低級アルキル、ハロ、またはハロアルキル基で置換されていてもよいジフェニルホスフィニルオキシ；1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロシクロ；1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよいヘテロシクロアルコキシ；1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよい部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル；または、1つまたは複数の低級アルキル、ハロアルキル、およびアリール基で置換されていてもよい部分的に不飽和のヘテロシクロアルキルオキシが挙げられる。

【0092】

有用な飽和または部分的に飽和した炭素環式基は、上記で定義したシクロアルキル基、ならびにシクロアルケニル基、例えば、シクロペンテニル、シクロヘプテニル、およびシ

10

20

30

40

50

クロオクテニルである。炭素環式基としてはまた、融合した置換されていてもよいアリール基を有する基、例えば、テトラリンが挙げられる。

【0093】

有用なハロまたはハロゲン基としては、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が挙げられる。

【0094】

有用なアラルキルおよびヘテロアラルキル基としては、1つまたは複数の上述の置換されていてもよい C_{6-14} アリール基またはヘテロアリール基によって置換された上述の C_{1-18} アルキル基のいずれもが挙げられる。1態様において、アラルキルは、2つの置換されていてもよい C_{6-14} アリール基によって置換されている。別の態様において、アラルキルは、1つの置換されていてもよい C_{6-14} アリール基によって置換されている。1態様において、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基は、置換されていてもよいフェニル基である。有用なアラルキル基としては、ベンジル (Bnと略される)、フェネチルおよびナフチルメチルが挙げられる。

10

【0095】

有用なハロアルキル基としては、1つまたは複数のフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子で置換された C_{1-10} アルキル基、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、クロロメチル、クロロフルオロメチル、およびトリクロロメチル基が挙げられる。

【0096】

有用なアルコキシ基としては、上述の C_{1-18} アルキル基の1つによって置換された酸素が挙げられる。

20

【0097】

有用なアルキルチオ基としては、上述の C_{1-18} アルキル基の1つによって置換された硫黄が挙げられる。このようなアルキルチオ基のスルホキシドおよびスルホンもまた挙げられる。

【0098】

有用なアミド基としては、カルボニルアミドならびにアミノ窒素へ結合された任意の C_{1-6} アシル (アルカノイル)、例えば、アセトアミド、プロピオンアミド、ブタノイルアミド、ペンタノイルアミド、ヘキサノイルアミド、ならびにアリール置換された C_{2-6} 置換アシル基が挙げられる。

30

【0099】

有用なアシルオキシ基は、オキシ (-O-) 基へ結合された任意の C_{1-6} アシル (アルカノイル)、例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシなどである。

【0100】

有用なアリールアシルオキシ基としては、任意の上述のアシルオキシ基において置換された任意の上述のアリール基、例えば、2,6-ジクロロベンゾイルオキシ、2,6-ジフルオロベンゾイルオキシ、および2,6-ジ-(トリフルオロメチル)-ベンゾイルオキシ基が挙げられる。

40

【0101】

有用なアミノ基としては、 $-NH_2$ 、 $-NHR_{11}$ 、および $-NR_{11}R_{12}$ が挙げられ、ここで、 R_{11} および R_{12} は、上述の C_{1-18} アルキルまたはシクロアルキル基である。

【0102】

有用な飽和または部分的に飽和したヘテロ環式基としては、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピペリジニル (piperidinyl)、ピペリジニル (piperiziny)、オキソピペリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、イソクロマニル、クロマニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトロノイル (tetronoyl)、およびテトラモイル (tetramoyl) 基が挙げられる。

50

【0103】

有用なアリーレン基としては、 C_{6-14} アリーレン、特に、フェニレン、ナフチレン、フェナントレニレン、アントラセニレン、インデニレン、アズレニレン、ピフェニレン、ピフェニレニレン、およびフルオレニレン基が挙げられる。

【0104】

有用なヘテロアリーレン基としては、二置換ヘテロアリアル基、例えば、2,5-チエニレン、2,4-イミダゾイレン (2,4-imidazoylene)、および1,3-トリアゾリレンが挙げられる。

【0105】

用語「脱離基」は、本明細書において使用される場合、特定の反応において、基体の残部 (residual) または主要部であると考えられるものの中の原子または基から分離された状態になる原子または基を指す。アミドカップリング反応において、例示的な脱離基としては、-F、-Cl、-Br、-OH、-OC₆F₅、-O(CO)アルキルなどが挙げられる。1態様において、脱離基は-Clである。別の態様において、脱離基は、-OHの活性化形態 (例えば、OBt、O-アシルイソウレア) である。活性化剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、ペンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBop)) が、アミド形成に向かってカルボン酸 (即ち、脱離基は-OHである) を活性化するために使用され得る。このような活性化剤は、有機合成の当業者に周知である。他の添加剤、例えば、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) またはN-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) もまた、反応パラメータ (例えば、速度、収率、純度、ラセミ化) を最適化するために添加され得る。

【0106】

用語「単離された」は、化学反応の生成物を参照して本明細書において使用される場合、所望の生成物が、その後の化学変換の前に、反応混合物の望まれない成分 (例えば、溶媒、出発物質、化学試薬) から分離されることを意味する。化学反応の所望の生成物は、種々の方法、例えば、セライトまたはシリカゲルでの濾過、続いての揮発性 (例えば、溶媒) 成分の除去によって、望まれない成分から分離され得る。

【0107】

用語「アミン保護基」は、本明細書において使用される場合、反応が分子の他の官能基または部分について行われている間、アミン官能性をブロックする (即ち、保護する) 基を指す。当業者は、アミン保護基の選択、結合および切断に精通しており、多くの種々の保護基が当技術分野において公知であり、ある保護基または別のものの適合性は、計画される特定の合成スキームに依存することを理解する。前記主題についての論文、例えば、Greene and Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」3rd Ed., pp. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999) が、参考のために利用可能であり、この開示は参照によって組み入れられる。好適なアミン保護基としては、カルボベンジルオキシ (Cbz)、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC) およびベンジル (Bn) 基が挙げられる。

【0108】

用語「約」は、本明細書において使用される場合、記載の数 $\pm 10\%$ を含む。従って、「約10」は9~11を意味する。

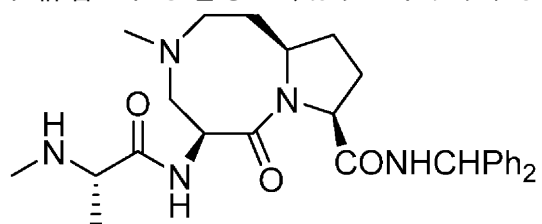
【0109】

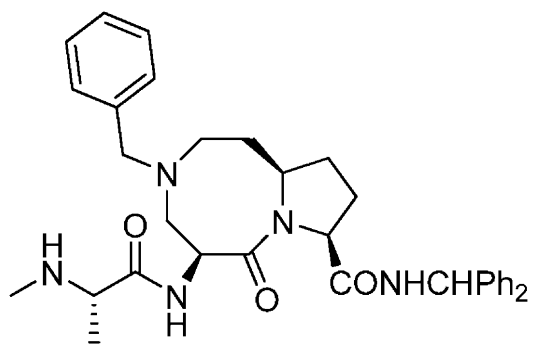
本明細書にわたって、基およびそれらの任意の置換基は、安定な部分および化合物を提供するように選択される。

【0110】

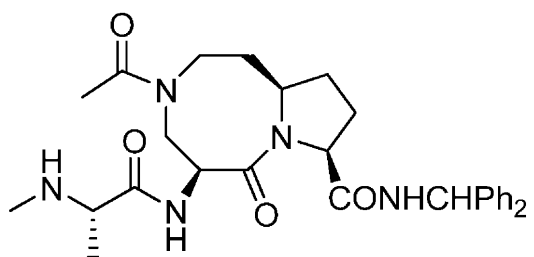
本発明のある化合物は、光学異性体を含む立体異性体として存在し得る。本発明は、全ての立体異性体、純粋な個々の立体異性体調製物および各々の富化した調製物の両方、ならびにこのような立体異性体のラセミ混合物および個々のエナンチオマーの両方を含み、これらは、当業者に周知である方法に従って分離され得る。

本発明のある態様において、式Iの化合物は、以下からなる群、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグより選択される。

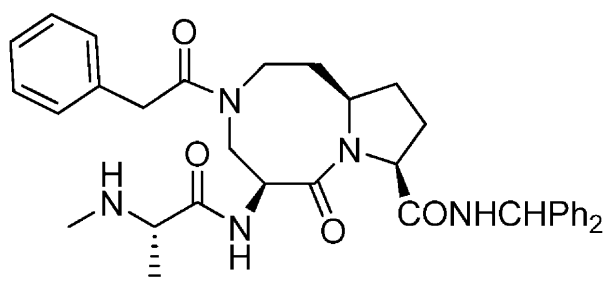




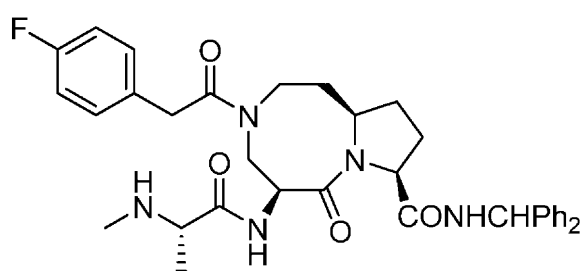
10



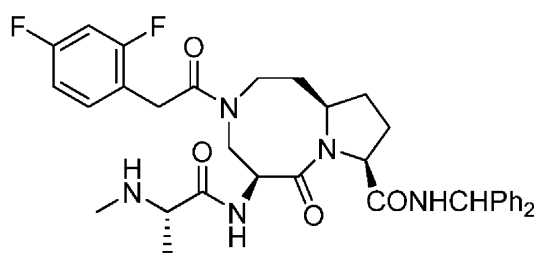
20

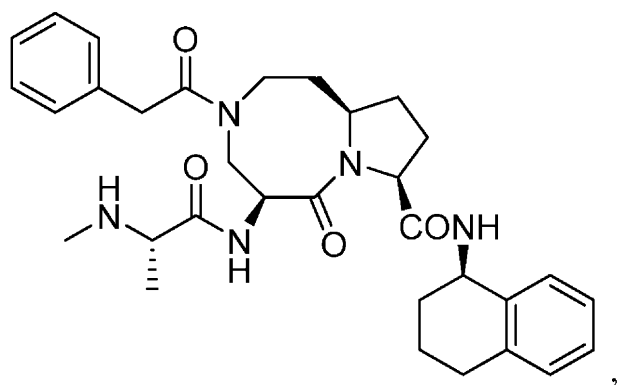


30

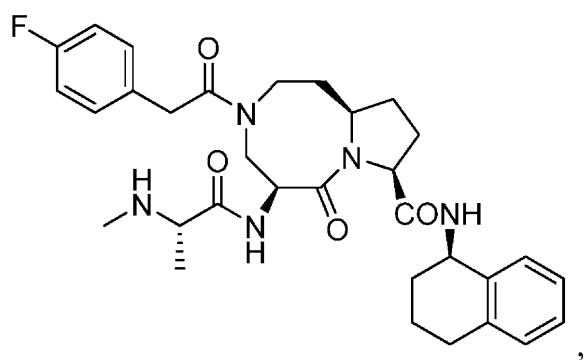


40

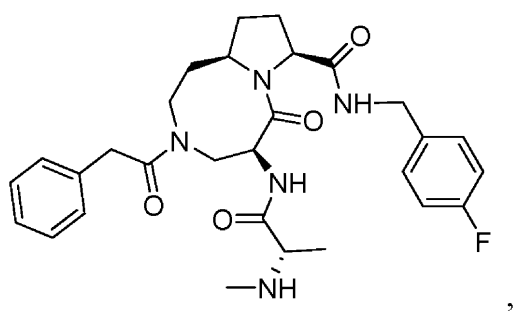




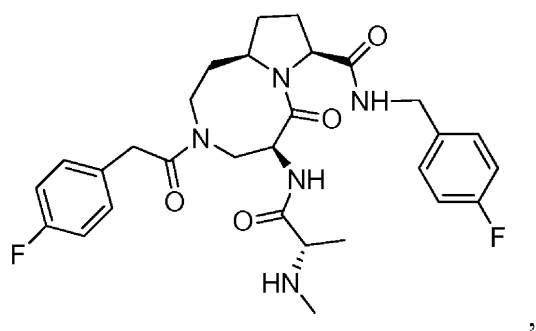
10



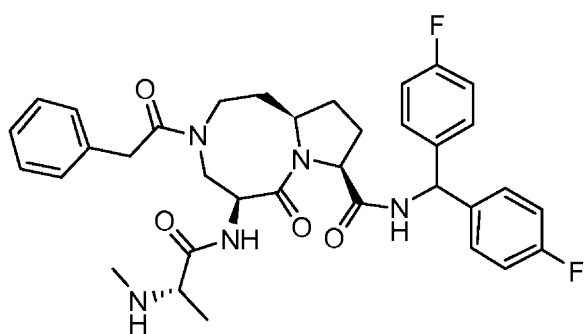
20



30

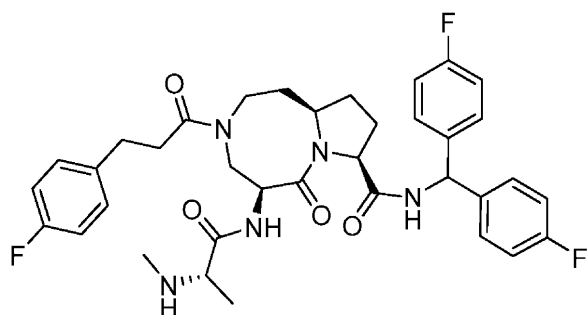


40



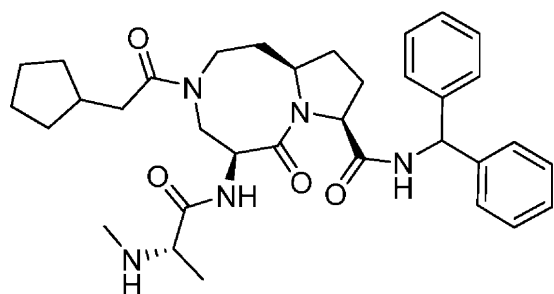
,

10



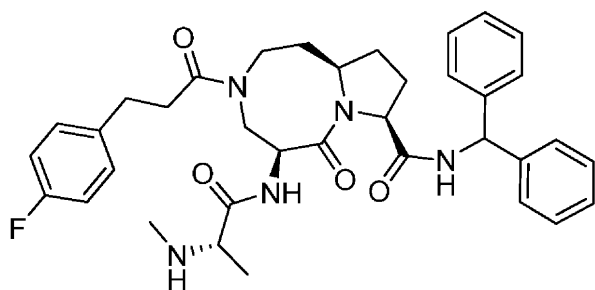
,

20



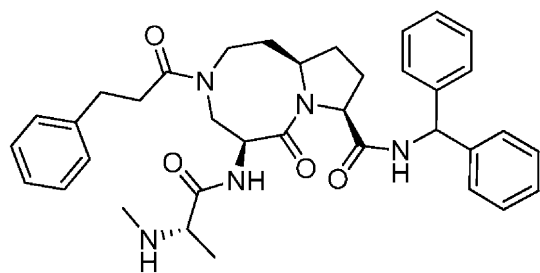
,

30

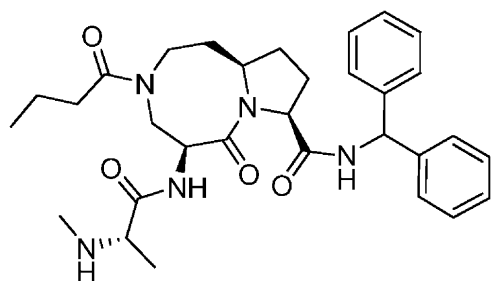


,

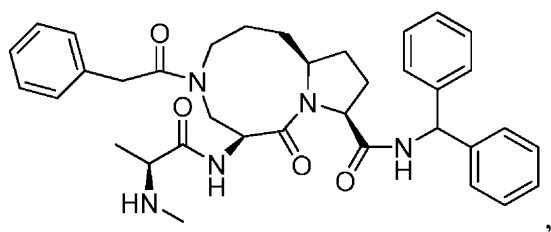
40



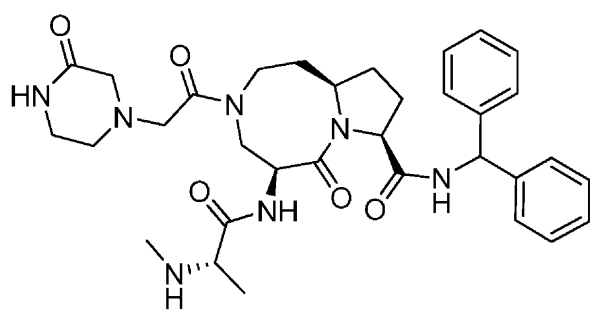
,



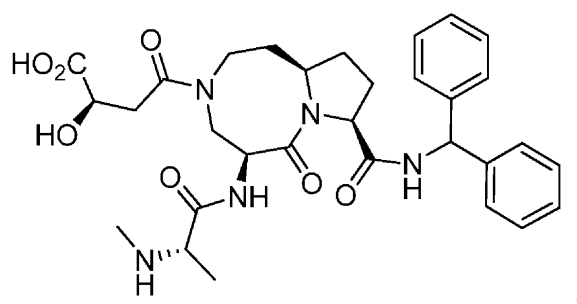
10



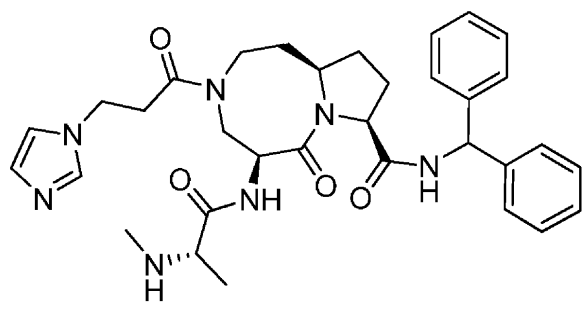
20

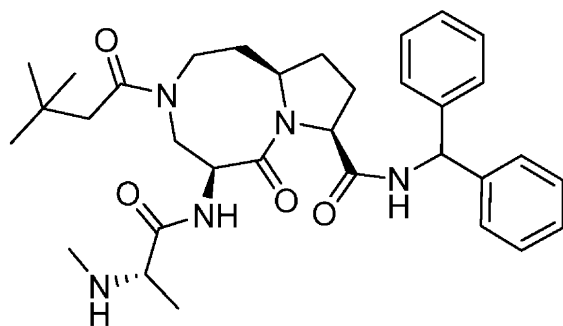


30



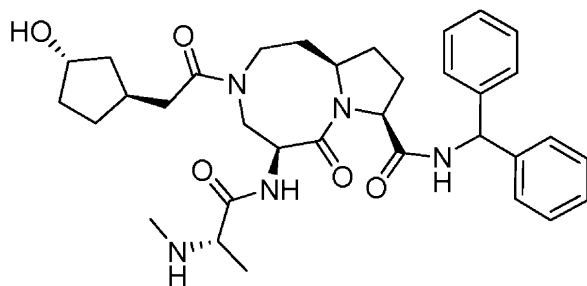
40





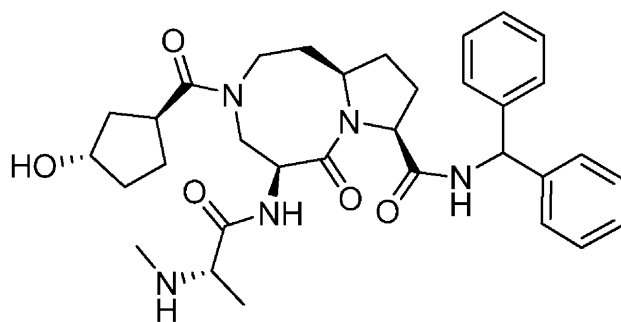
,

10



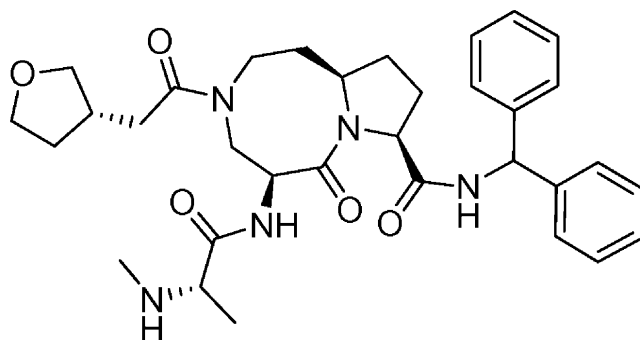
,

20



,

30



,

40



10



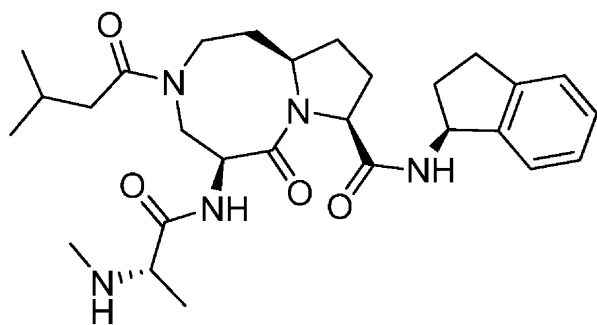
20



30

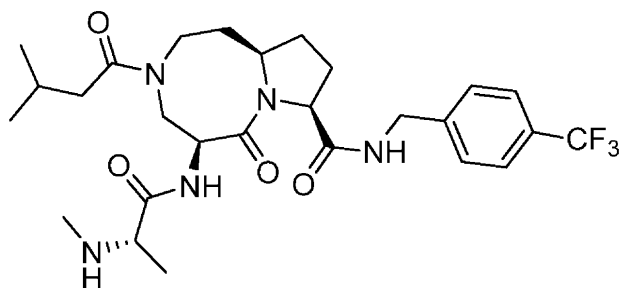


40

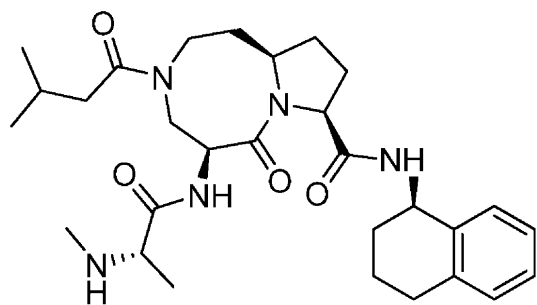


,

10

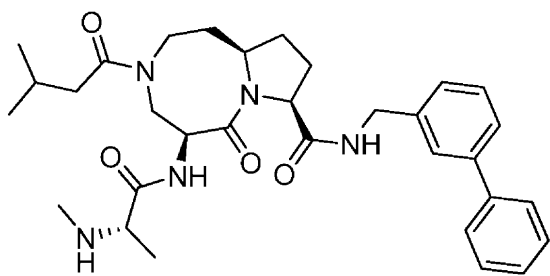


20



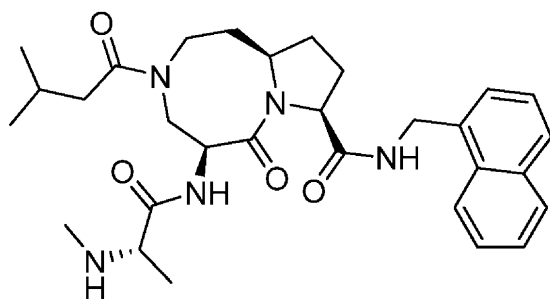
,

30

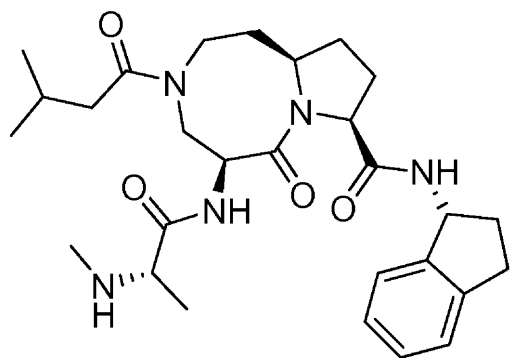


,

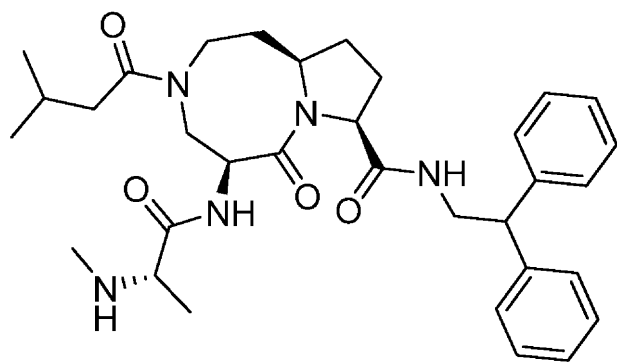
40



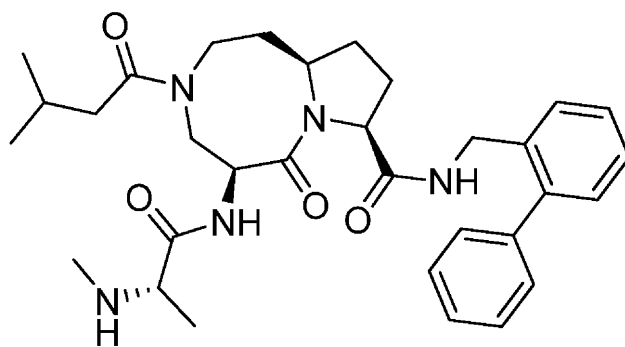
,



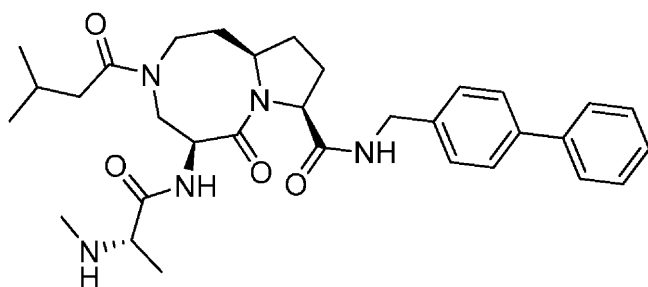
10



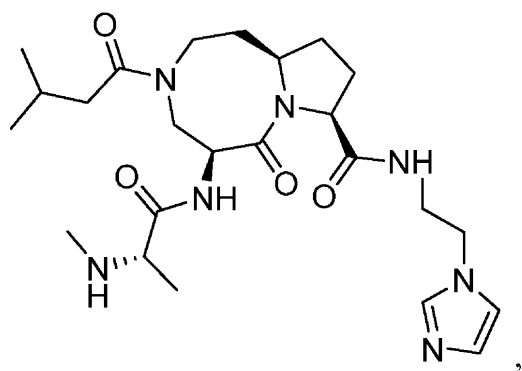
20



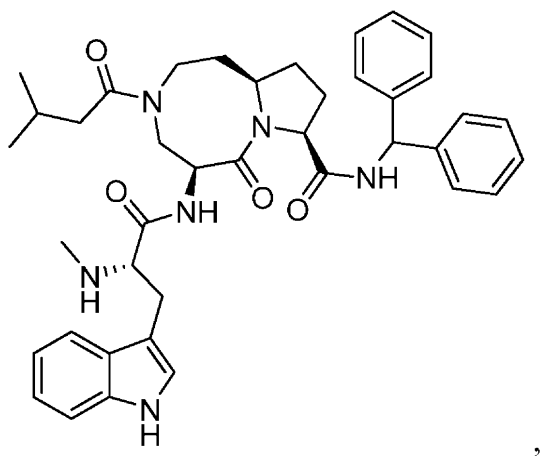
30



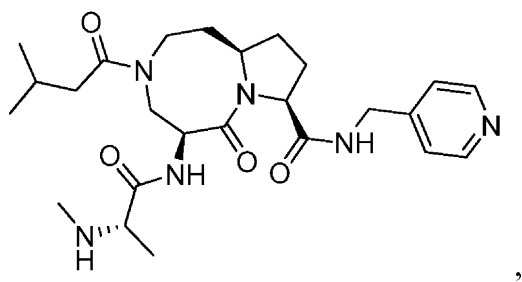
40



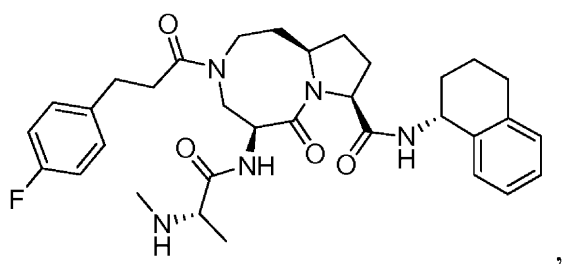
10



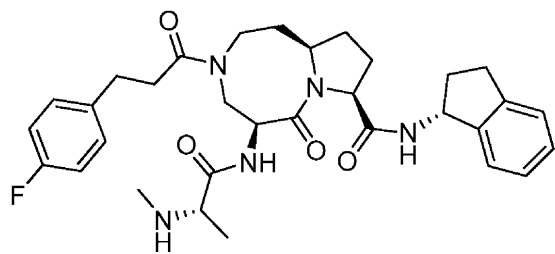
20



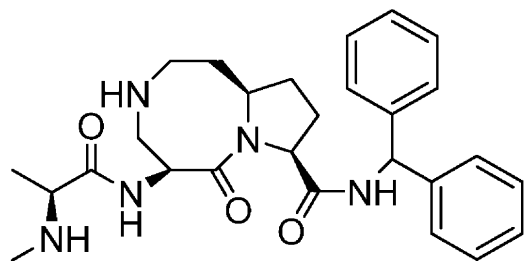
30



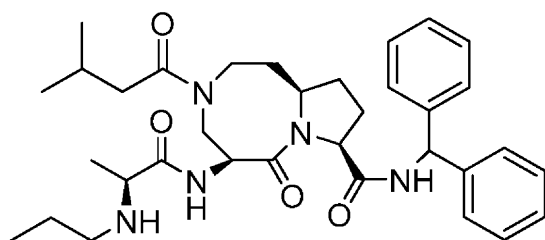
40



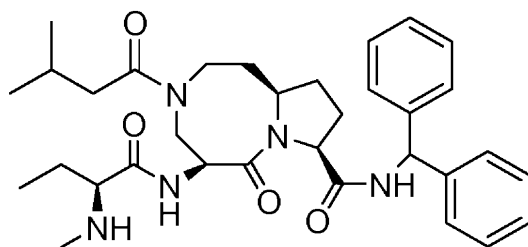
,



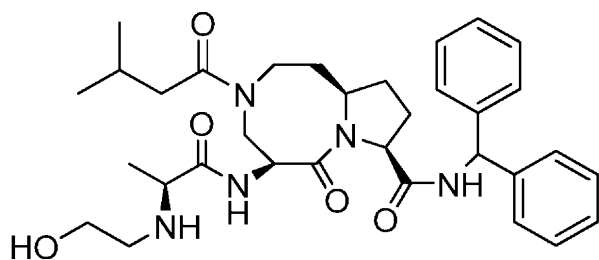
,



,



,



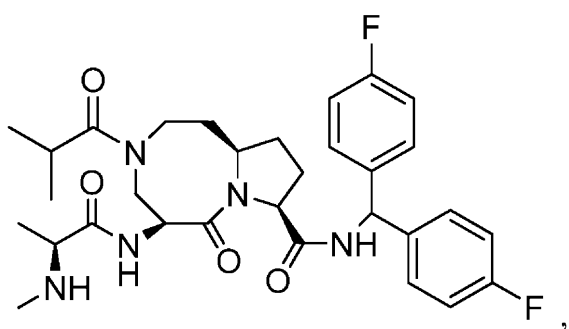
,

10

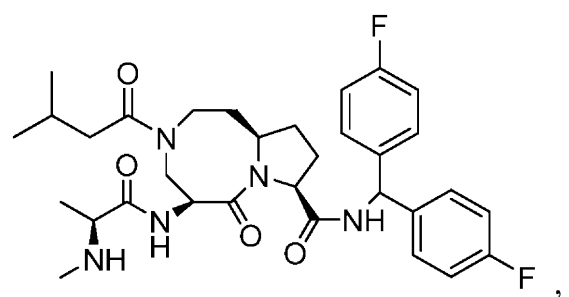
20

30

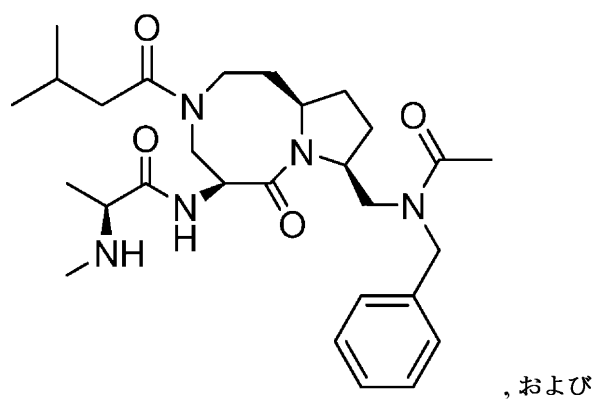
40



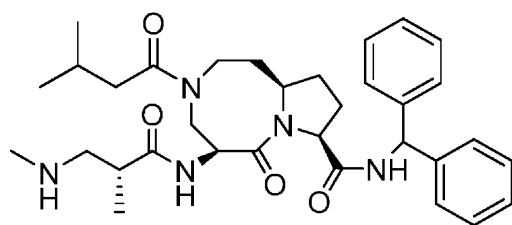
10



20



30

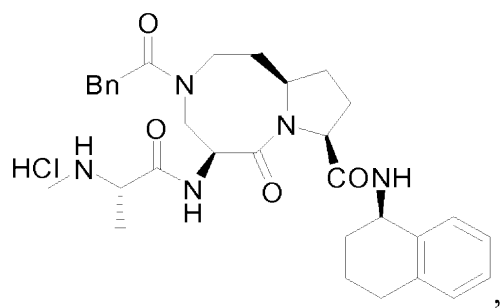


【 0 1 1 2 】

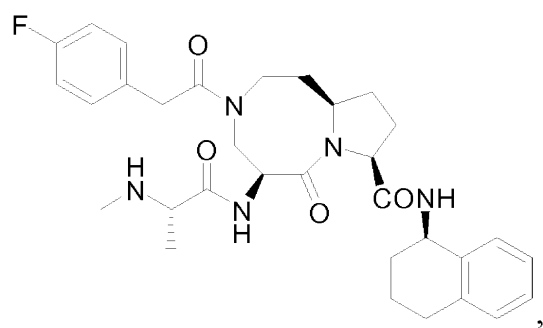
本発明の別の態様において、式IIの化合物は、以下からなる群、またはそれらの遊離塩基、またはそれらの別の薬学的に許容される塩、またはそれらのプロドラッグより選択される。

40

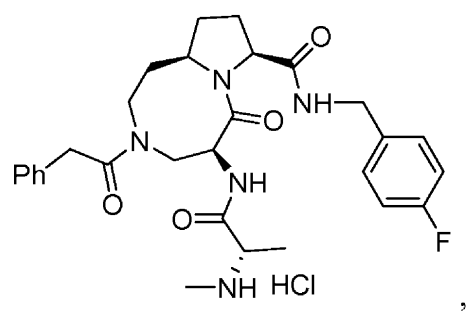




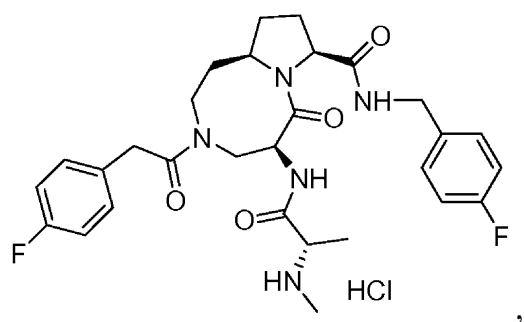
10

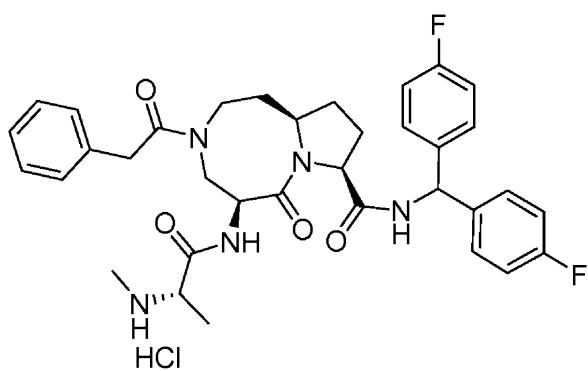


20

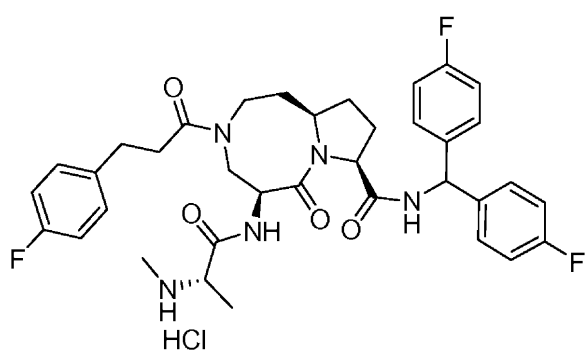


30

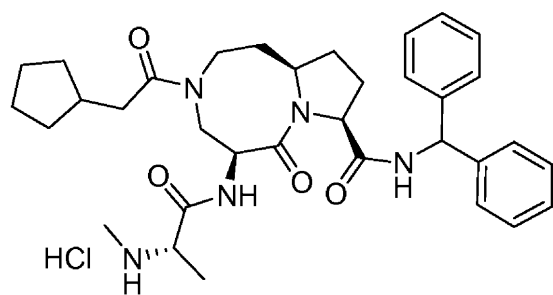




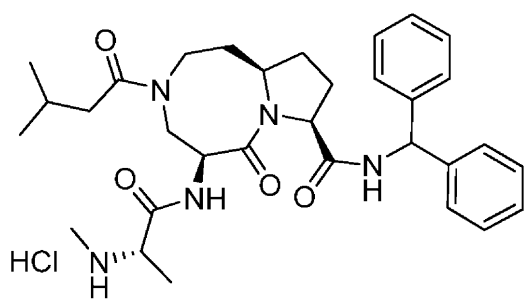
10



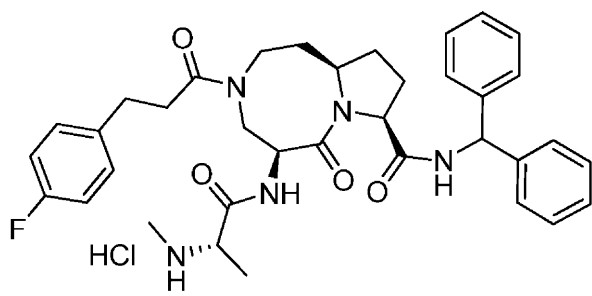
20



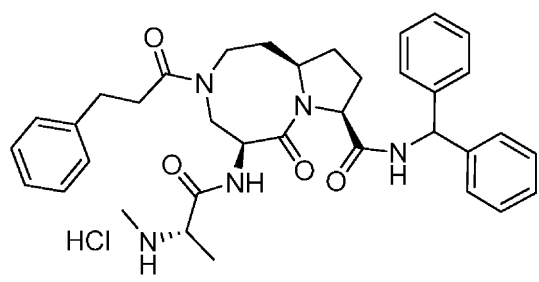
30



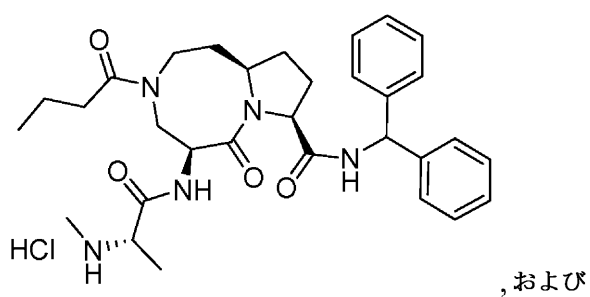
40



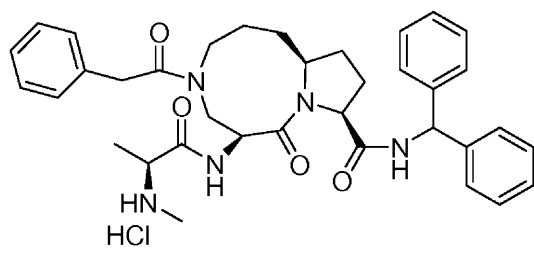
10



20



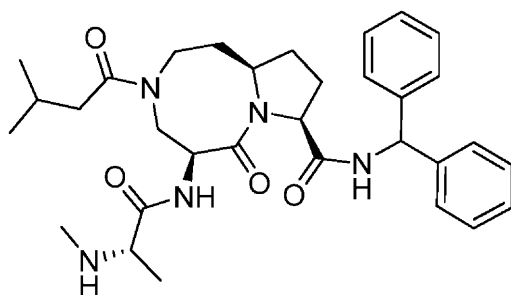
30



【 0 1 1 3 】

本発明の別の態様において、式Iの化合物は、以下またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

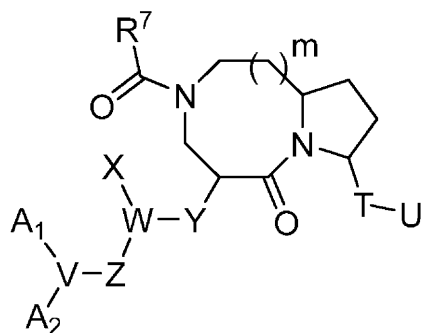
40



【 0 1 1 4 】

50

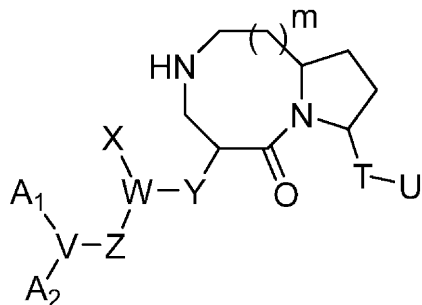
本発明はまた、式XIの化合物



XI

10

の製造方法であって、式XIIの化合物



XII

20

と R^7CO-L とを縮合させる段階を含む方法に関し、式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 T 、 U および R^7 は、式Iについて上述された通りの意味を有し、 m は1または2であり、 L は脱離基である。1態様において、 L は Cl または OBt である。1態様において、 Z は $(CR^1R^2)_r$ であり、 r は0である。別の態様において、 m は1である。

【0115】

1態様において、縮合反応は、不活性有機溶媒、例えば、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジクロロメタン、 N -メチル-2-ピロリジノンまたはテトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、縮合反応は、テトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、縮合反応は、ジクロロメタン中において行われる。1態様において、縮合反応は、約20 ~ 約25 で行われる。別の態様において、縮合反応は、約20 で行われる。1態様において、縮合反応は、約1時間 ~ 約48時間で完了する。別の態様において、縮合反応は、約12時間で完了する。

30

【0116】

1態様において、 L は $-OH$ である。別の態様において、縮合反応は、活性化剤の存在下において行われる。別の態様において、活性化剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。別の態様において、活性化剤は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドである。別の態様において、縮合反応は、活性化剤ならびに純度および収率などの反応パラメータを最適化する添加剤の存在下で行われる。別の態様において、添加剤は、 N -ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

40

【0117】

式XIIの化合物と R^7CO-L との縮合反応の経過は、当技術分野において公知の分析方法、例えば、TLC、LC、LC/MS、HPLC、NMRなどによってモニタリングされ得る。式XIの化合物は、当技術分野において公知の任意の手段、例えば、順相および逆相カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーまたは逆相HPLC）、結晶化、抽出などによって、単離および精製され得る。このようにして単離された生成物は、所望のレベルの純度が達成されるまでさらなる精製（例えば、再結晶）へ供され得る。1態様において、式XIの化合物は、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

50

【 0 1 1 8 】

[illegible]

XIII

XIV

【 0 1 1 9 】

【 0 1 2 0 】

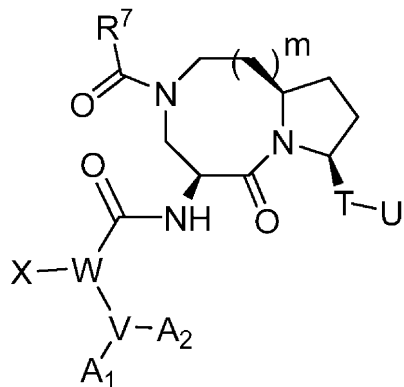
【 0 1 2 1 】

式XIVの化合物とR⁷CO-Lとの縮合反応の経過は、当技術分野において公知の分析方法、例えば、TLC、LC、LC/MS、HPLC、NMRなどによってモニタリングされ得る。式XIIIの化合物は、当技術分野において公知の任意の手段、例えば、順相および逆相カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーまたは逆相HPLC）、結晶化

、抽出などによって、単離および精製され得る。このようにして単離された生成物は、所望のレベルの純度が達成されるまでさらなる精製（例えば、再結晶）へ供され得る。1態様において、式XIIIの化合物は、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の純度を有する。

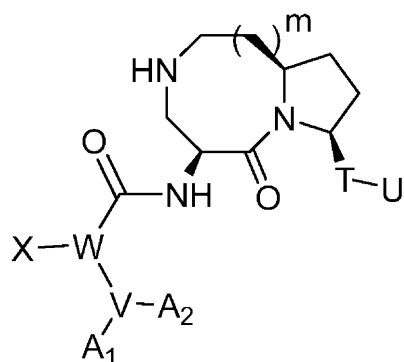
【0122】

別の態様において、本発明は、式XVの化合物



XV

の製造方法であって、式XVIの化合物



XVI

と R^7CO-L とを縮合させる段階を含む方法に関し、式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 W 、 X 、 T 、 U および R^7 は、式Iについて上述された通りの意味を有し、 m は1または2であり、 L は脱離基である。1態様において、 L は Cl 、 OH または OBt である。1態様において、 m は1である。

【0123】

1態様において、縮合反応は、不活性有機溶媒、例えば、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジクロロメタン、 N -メチル-2-ピロリジノンまたはテトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、縮合反応は、テトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、縮合反応は、ジクロロメタン中において行われる。1態様において、縮合反応は、約-20 ~ 約25 で行われる。別の態様において、縮合反応は、約20 で行われる。1態様において、縮合反応は、約1時間 ~ 約48時間で完了する。別の態様において、縮合反応は、約12時間で完了する。

【0124】

1態様において、 L は $-OH$ または $-OBt$ である。別の態様において、縮合反応は、活性化剤の存在下において行われる。別の態様において、活性化剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。別の態様において、活性化剤は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドである。別の態様において、縮合反応は、活性化剤ならびに純度および収率などの反応パラメータを最適化する添加剤の存在下で行われる。別の態様において、添加剤は、 N -ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

【0125】

10

20

30

40

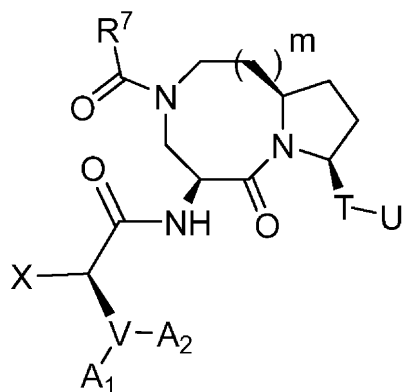
50

式XIVの化合物と R^7CO-L との縮合反応の経過は、当技術分野において公知の分析方法、例えば、TLC、LC、LC/MS、HPLC、NMRなどによってモニタリングされ得る。式XVの化合物は、当技術分野において公知の任意の手段、例えば、順相および逆相カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーまたは逆相HPLC）、結晶化、抽出などによって、単離および精製され得る。このようにして単離された生成物は、所望のレベルの純度が達成されるまでさらなる精製（例えば、再結晶）へ供され得る。1態様において、式XVの化合物は、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の純度を有する。

【0126】

別の態様において、本発明は、式XVIIの化合物

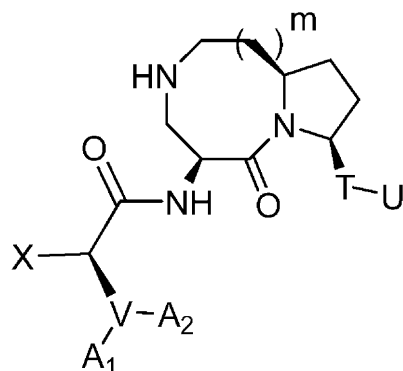
10



XVII

20

の製造方法であって、式XVIIIの化合物



XVIII

30

と R^7CO-L とを縮合させる段階を含む方法に関し、式中、 A_1 、 A_2 、 V 、 X 、 T 、 U および R^7 は、式Iについて上述された通りの意味を有し、 m は1または2であり、 L は脱離基である。1態様において、 L は Cl 、 OH または OBt である。1態様において、 m は1である。

【0127】

1態様において、縮合反応は、不活性有機溶媒、例えば、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジクロロメタン、 N -メチル-2-ピロリジノンまたはテトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、縮合反応は、テトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、縮合反応は、ジクロロメタン中において行われる。1態様において、縮合反応は、約20 ~ 約25 で行われる。別の態様において、縮合反応は、約20 で行われる。1態様において、縮合反応は、約1時間 ~ 約48時間で完了する。別の態様において、縮合反応は、約12時間で完了する。

40

【0128】

1態様において、 L は $-OH$ または $-OBt$ である。別の態様において、縮合反応は、活性化剤の存在下において行われる。別の態様において、活性化剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。別の態様において、活性化剤は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

50

である。別の態様において、縮合反応は、活性化剤ならびに純度および収率などの反応パラメータを最適化する添加剤の存在下で行われる。別の態様において、添加剤は、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

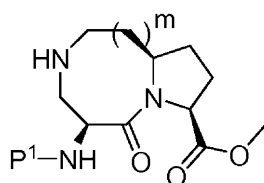
【0129】

式XVIIIの化合物と R^7CO-L との縮合反応の経過は、当技術分野において公知の分析方法、例えば、TLC、LC、LC/MS、HPLC、NMRなどによってモニタリングされ得る。式XVIIの化合物は、当技術分野において公知の任意の手段、例えば、順相および逆相カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーまたは逆相HPLC）、結晶化、抽出などによって、単離および精製され得る。このようにして単離された生成物は、所望のレベルの純度が達成されるまでさらなる精製（例えば、再結晶）へ供され得る。1

10

【0130】

本発明はまた、式XIXの化合物の製造方法であって、

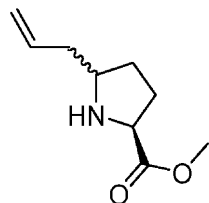


XIX

式中、 m は1または2であり、 P^1 はアミン保護基である；

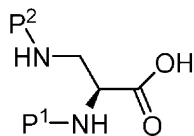
20

a) 式XXの化合物



XX

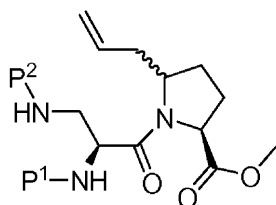
と、式XXIの化合物



XXI

式中、 P^1 および P^2 はアミン保護基であり、 P^1 は P^2 に等しくない；
とを縮合させ、式XXIIの化合物

30

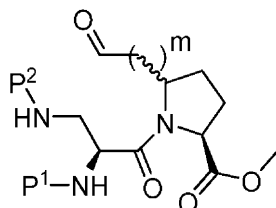


XXII

を得る段階；

b) 式XXIIのアルケンをアルデヒドへ変換し、式XXIIIの化合物

40

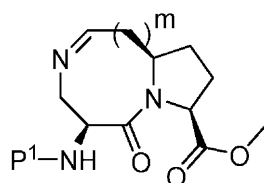


XXIII

を得る段階；

c) 式XXIIIの化合物の P^2 アミン保護基を除去し、式XXIVの化合物

50



XXIV

を得る段階；および

d) 式XXIVの化合物のC=N二重結合を還元し、式XIXの化合物を得る段階を含む、方法に関する。

【0131】

1態様において、式XXIの化合物は、N- (tert-ブトキシカルボニル)-N- (ベンゾキシカルボニル)-L-ジアミノ-プロピオン酸 (Boc-Dap(Z)-OH) である。1態様において、式XXの化合物と式XXIとの縮合は、活性化剤の存在下において行われる。別の態様において、活性化剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。別の態様において、活性化剤は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドである。別の態様において、縮合反応は、活性化剤ならびに純度および収率などの反応パラメータを最適化する添加剤の存在下で行われる。別の態様において、添加剤は、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

【0132】

本発明の方法における使用について好適であるアミン保護基P¹およびP²は周知であり、例えば、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、トリチル (トリフェニルメチル)、9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) などであるが、これらに限定されない。このような基は、一般的に、対象の化合物の他の部分を妨害しない穏やかな反応条件を使用して、選択的に導入および除去され得る。これらの保護基は、当技術分野から公知の方法を使用して都合の良い段階で導入または除去され得る。このような保護基の化学的性質、それらの導入方法およびそれらの除去方法は、当技術分野において公知であり、例えば、Greene and Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」 3rd Ed., pp. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999)において見られ得、これは、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0133】

1態様において、P¹およびP²は、P¹がP²と等しくならないように、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、トリチル (トリフェニルメチル) および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) からなる群より選択される。1態様において、P¹およびP²は、直交保護基であり、即ち、P¹保護基は、P²保護基の存在下において選択的に除去され得、または、P²保護基は、P¹保護基の存在下において選択的に除去され得る。直交保護基戦略は当技術分野において公知である。1態様において、P¹はt-ブトキシカルボニル (Boc) である。1態様において、P²は、ベンジルオキシカルボニル (CBz) である。1態様において、P¹はt-ブトキシカルボニル (Boc) であり、P²はベンジルオキシカルボニル (CBz) である。

【0134】

1態様において、式XXの化合物と式XXIの化合物との縮合は、不活性有機溶媒、例えば、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジクロロメタン、N-メチル-2-ピロリジノン、またはテトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、式XXの化合物と式XXIの化合物との縮合は、テトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、式XXの化合物と式XXIの化合物との縮合は、ジクロロメタン (dichloromethane) 中において行われる。

【0135】

10

20

30

40

50

1態様において、式XXの化合物と式XXIの化合物との縮合は、約-20 ~ 約30 で行われる。別の態様において、縮合反応は、約20 ~ 約30 で行われる。1態様において、縮合反応は、約1時間 ~ 約48時間で完了する。別の態様において、縮合反応は、約12時間で完了する。

【0136】

別の態様において、式XXIIのアルケンはおゾンで処理され、式XXIIIのアルデヒドが得られ、mは1である。1態様において、オゾンとの反応は、不活性有機溶媒、例えば、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、オゾンとの反応は、ジクロロメタン中において行われる。1態様において、オゾンとの反応は、約-100 ~ 約0 で行われる。別の態様において、オゾンとの反応は、約-78 で行われる。1態様において、オゾンとの反応は、反応混合物の色が青色に変わると完了であり、これは、溶液中の過剰量のオゾンを示す。

10

【0137】

1態様において、式XXIIのアルケンは、先ず、1級アルコールへ変換され、該アルコールが酸化され、式XXIIIのアルデヒドが得られ、mは2である。1態様において、式XXIIのアルケン、ヒドロホウ素化によって1級アルコールへ変換される。1態様において、ヒドロホウ素化は、不活性有機溶媒、例えば、アセトニトリル、ベンゼン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、またはテトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、ヒドロホウ素化は、テトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、ヒドロホウ素化は、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)を使用して行われる。1態様において、1級アルコールは、Dess-Martinペルヨージナンを用いてアルデヒドへ酸化され、式XXIIIのアルデヒドが得られ、mは2である。1態様において、酸化は、不活性有機溶媒、例えば、ジクロロメタン中において行われる。1態様において、酸化は約-20 ~ 約25 で行われる。別の態様において、酸化は約20 で行われる。1態様において、酸化は約1時間 ~ 約48時間で完了する。別の態様において、酸化は約12時間で完了する。

20

【0138】

1態様において、P²はCbz基である。別の態様において、P²は、CBzであり、炭素担持パラジウム上での水素化によって切断される。1態様において、水素化は、メタノール、エタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-ブタノール、tert-ブタノール、1-プロパノールまたは2-プロパノール中において行われる。別の態様において、水素化は、2-プロパノール中において行われる。1態様において、水素化は、約0 ~ 約40 で行われる。別の態様において、水素化は、約20 ~ 約30 で行われる。1態様において、水素化は、約1時間 ~ 約24時間で完了する。別の態様において、水素化は約12時間で完了する。

30

【0139】

1態様において、式XXIVの化合物は、C=N二重結合の還元の前に単離される。1態様において、式XXIVの化合物は、セライトでの濾過によって単離される。1態様において、式XXIVの化合物は、セライトでの濾過、続いての溶媒の蒸発によって、単離される。

【0140】

1態様において、式XXIVの化合物のC=N二重結合は、H₂および炭素担持パラジウム、Na(CN)BH₃またはNaBH(OAc)₃で還元される。別の態様において、還元剤はNaBH(OAc)₃である。1態様において、還元は、不活性有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-ブタノール、tert-ブタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジクロロメタン、N-メチル-2-ピロリジノン、またはテトラヒドロフラン中において行われる。別の態様において、還元はテトラヒドロフラン中において行われる。1態様において、還元は、約0 ~ 約25 で行われる。別の態様において、還元は、約20 ~ 約30 で行われる。1態様において、還元は、約1時間 ~ 約24時間で完了する。別の態様において、オゾンとの反応は、約12時間で完了する。

40

【0141】

50

式XIXの化合物の製造についてのいずれの上記反応の経過も、当技術分野において公知の分析方法、例えば、TLC、LC、LC/MS、HPLC、NMRなどによってモニタリングされ得る。式XIXの化合物は、当技術分野において公知の任意の手段、例えば、順相および逆相カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーまたは逆相HPLC）、結晶化、抽出などによって、単離および精製され得る。このようにして単離された生成物は、所望のレベルの純度が達成されるまでさらなる精製（例えば、再結晶）へ供され得る。1態様において、式XIXの化合物は、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の純度を有する。

【0142】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法を使用して調製され得る。具体的には、式I~X

10

【0143】

本発明の重要な局面は、式I~Xを有する化合物がアポトーシスを誘導し、そしてまた、アポトーシス誘導シグナルに応答してアポトーシスの誘導を増強することである。従って、これらの化合物は、このような誘導因子に耐性である細胞を含む細胞を、アポトーシスの誘導因子に対して感作することが意図される。本発明のIAPインヒビターは、アポトーシスの誘導によって治療、改善、または予防され得る任意の障害においてアポトーシスを誘導するために使用され得る。従って、本発明は、IAPタンパク質を過剰発現すると特徴付けられる動物を標的化するための組成物および方法を提供する。ある態様において、細胞（例えば、癌細胞）は、非病理学的サンプル（例えば、非癌性細胞）と比べてIAPタンパク質の高い発現レベルを示す。他の態様において、細胞は、阻害有効量の式I~Xの化合物に対する応答においてアポトーシスプログラムを実行しそして死滅することによって、高い発現レベルのIAPタンパク質を実効的に示し、該応答は、少なくとも一部は、それらの生存についてのIAPタンパク質作用に対するこのような細胞の依存に起因して、生じる。

20

【0144】

別の態様において、本発明は、1つまたは複数のアポトーシス調節剤に関連するアポトーシス関連状態を調節することに関する。アポトーシス調節剤の例としては、Fas/CD95、TRAMP、TNF RI、DR1、DR2、DR3、DR4、DR5、DR6、FADD、RIP、TNF、Fasリガンド、TRAIL、TRAIL-R1またはTRAIL-R2に対する抗体、Bcl-2、p53、BAX、BAD、Akt、CAD、PI3キナーゼ、PPI、およびカスパーゼタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。アポトーシスの開始、決定および分解段階に関与する他の剤もまた含まれる。アポトーシス調節剤の例としては、その活性、存在、または濃度変化が被験体においてアポトーシスを調節し得る剤が挙げられる。好ましいアポトーシス調節剤は、アポトーシスの誘導因子、例えば、TNF、またはTNF関連リガンド、特に、TRAMPリガンド、Fas/CD95リガンド、TNFR-1リガンド、またはTRAILである。

30

【0145】

ある態様において、本発明の組成物および方法は、動物（例えば、ヒトおよび獣医学的動物を含むがこれらに限定されない哺乳動物被験体）における、病変した細胞、組織、器官、または病理学的状態および/または疾患状態を治療するために使用される。この点で、種々の疾患および病状が、本発明の方法および組成物を使用する治療または予防に適用可能である。これらの疾患および状態の非限定的な例示的なリストとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：乳癌、前立腺癌、リンパ腫、皮膚癌、膵臓癌、結腸癌、黒色腫、悪性黒色腫、卵巣癌、脳腫瘍、原発性脳腫瘍、頭頸部癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、頭部または頸部癌腫、乳癌腫、卵巣癌腫、肺癌腫、小細胞肺癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌腫、精巣癌腫、膀胱癌腫、膵臓癌腫、胃癌腫、結腸癌腫、前立腺癌腫、泌尿生殖器癌腫、甲状腺癌腫、食道癌腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、副腎癌腫、腎細胞癌腫、子宮内膜癌腫、副腎皮質癌腫、悪性膵インスリノーマ、悪性カルチノイド癌腫、絨毛癌、菌状息肉腫、悪性高カルシウム血症、頸部過形成、白血病、急

40

50

性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性顆粒球性白血病、ヘアリー細胞白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫、カボジ肉腫、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、軟部肉腫、骨原性肉腫、原発性マクログロブリン血症、および網膜芽腫など、TおよびB細胞媒介自己免疫疾患；炎症性疾患；感染（例えば、ピロリ菌（*H. pylori*）感染の際などにおける、抗潰瘍剤として）；過剰増殖性疾患；AIDS；変性状態；脈管疾患（例えば、一次静脈瘤（primary varicosis））など。本発明の化合物は、プログラム細胞死またはアポトーシス機構に欠陥のある疾患の治療にも有用であり得る。ある態様において、処理される癌細胞は、転移性である。他の態様において、処理される癌細胞は、抗癌剤に対して耐性である。

10

【0146】

ある態様において、本発明の組成物および方法での治療に好適な感染としては、ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマ、プリオンなどによって引き起こされる感染が挙げられるが、これらに限定されない。

【0147】

本発明のある態様は、有効量の式I~Xの化合物ならびに少なくとも1つの追加の治療剤（化学療法抗新生物剤、アポトーシス調節剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、および抗炎症剤が挙げられるが、これらに限定されない）を投与するため、および/または治療技術（例えば、外科的介入、および/または放射線治療）を施与するための方法を提供する。

20

【0148】

多数の好適な抗癌剤が、本発明の方法における使用について意図される。実際に、本発明は、以下のような多数の抗癌剤の投与を意図するが、これらに限定されない：アポトーシスを誘導する剤：ポリヌクレオチド（例えば、アンチセンス、リボザイム、siRNA）；ポリペプチド（例えば、酵素および抗体）；生物学的模倣物（例えば、ゴシポールまたはBH3模倣物）；BaxのようなBcl-2ファミリータンパク質と結合する（例えば、オリゴマー化するかまたは複合体化する）剤；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；代謝拮抗物質；ホルモン；白金化合物；モノクローナルまたはポリクローナル抗体（例えば、抗癌剤、毒素、ディフェンシンと結合された抗体）、毒素；放射性核種；生物学的応答修飾物質（例えば、インターフェロン（例えば、IFN- α ）およびインターロイキン（例えば、IL-2））；養子免疫療法剤；造血成長因子；腫瘍細胞分化を誘導する剤（例えば、オールトランス型レチノイン酸）；遺伝子治療薬（例えば、アンチセンス療法薬およびヌクレオチド）；腫瘍ワクチン；血管新生阻害剤；プロテオソームインヒビター；NF-KBモジュレーター；抗CDK化合物；HDACインヒビターなど。開示の化合物との同時投与に好適な化学療法化合物および抗癌療法の多数の他の例は、当業者に公知である。

30

【0149】

特定の態様において、抗癌剤は、アポトーシスを誘導または刺激する剤を含む。アポトーシスを誘導する剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：放射線（例えば、X線、 γ 線、UV）；腫瘍壊死因子（TNF）関連因子（例えば、TNFファミリー受容体タンパク質、TNFファミリーリガンド、TRAIL、TRAIL-R1またはTRAIL-R2に対する抗体）；キナーゼ阻害剤（例えば、上皮成長因子受容体（EGFR）キナーゼ阻害剤、血管成長因子受容体（VGFR）キナーゼ阻害剤、線維芽細胞成長因子受容体（FGFR）キナーゼ阻害剤、血小板由来成長因子受容体（PDGFR）キナーゼ阻害剤、およびBcr-Ablキナーゼ阻害剤（例えば、GLEEVEC））；アンチセンス分子；抗体（例えば、HERCEPTIN、RITUXAN、ZEVALIN、およびAVASTIN）；抗エストロゲン（例えば、ラロキシフェン、およびタモキシフェン）；抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ピカルタミド（bicalutamide）、フィナスチリド、アミノグルテタミド（aminoglutethamide）、ケトコナゾール、およびコルチコステロイド）；シクロオキシゲナーゼ2（COX-2）阻害剤（例えば、セレコキシブ（celecoxib）、メロキシカム（meloxicam）、NS-398、および非ステロイド性抗炎症薬（NSAID））；抗炎症薬（例えば、ブタゾリジン（butazolidin）、DECADRON、DELTASONE、デキサメタゾン、

40

50

デキサメタゾンインテンソール (dexamethasone intensol)、DEXONE、HEXADROL、ヒドロキシクロロキン、METICORTEN、ORADEXON、ORASONE、オキシフェンブタゾン、PEDIAPRED、フェニルブタゾン、PLAQUENIL、プレドニゾロン、プレドニゾン、PRELONE、およびTANDEARIL)；および癌化学療法剤 (例えば、イリノテカン (CAMPTOSAR)、CPT-11、フルダラビン (FLUDARA)、ダカルバジン (DTIC)、デキサメタゾン、ミトキサントロン、MYLOTARG、VP-16、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、5-FU、ドキシソルピシン、ゲムシタビン、ボルテゾミブ、ゲフィチニブ、ベバシズマブ、TAXOTEREまたはTAXOL)；細胞内シグナル伝達分子；セラミドおよびサイトカイン；スタウロスポリンなど。

【0150】

なお他の態様において、本発明の組成物および方法は、式I~Xの化合物、ならびにアルキル化剤、代謝拮抗物質、および天然産物 (例えば、ハーブおよび他の植物および/または動物由来化合物) より選択される少なくとも1つの抗過剰増殖剤または抗新生物剤を提供する。

【0151】

本発明の組成物および方法における使用に好適なアルキル化剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：1) ナイトロジェンマスタード (例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン (L-サルコリシン)；およびクロラムブシル)；2) エチレンイミンおよびメチルメラミン (例えば、ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ)；3) スルホン酸アルキル (例えば、ブスルファン)；4) ニトロソ尿素類 (例えば、カルムスチン (BCNU)；ロムスチン (CCNU)；セムスチン (メチル-CCNU)；およびストレプトゾシン (ストレプトゾトシン))；および5) トリアゼン (例えば、ダカルバジン (DTIC)；ジメチルトリアゼノイミダゾールカルボキサミド)。

【0152】

ある態様において、本発明の組成物および方法における使用に好適な代謝拮抗物質としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：1) 葉酸アナログ (例えば、メトトレキサート (アメトプテリン))；2) ピリミジンアナログ (例えば、フルオロウラシル (5-フルオロウラシル；5-FU)、フロクスウリジン (フルオロデオキシウリジン；FudR)、およびシタラビン (シトシンアラビノシド))；ならびに3) プリンアナログ (例えば、メルカプトプリン (6-メルカプトプリン；6-MP)、チオグアニン (6-チオグアニン；TG)、およびペントスタチン (2'-デオキシコホルマイシン))。

【0153】

なおさらなる態様において、本発明の組成物および方法における使用に好適な化学療法剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：1) ビンカルカルカロイド (例えば、ビンブラスチン (VLB)、ピンクリスチン)；2) エピポドフィロトキシン (例えば、エトポシドおよびテニポシド)；3) 抗生物質 (例えば、ダクチノマイシン (アクチノマイシンD)、ダウノルビシン (ダウノマイシン；ルビドマイシン)、ドキシソルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン (ミトラマイシン)、およびマイトマイシン (マイトマイシンC))；4) 酵素 (例えば、L-アスパラギナーゼ)；5) 生物学的応答修飾物質 (例えば、インターフェロン-)；6) 白金配位錯体 (例えば、シスプラチン (cis-DDP) およびカルボプラチン)；7) アントラセンジオン (例えば、ミトキサントロン)；8) 置換尿素 (例えば、ヒドロキシ尿素)；9) メチルヒドラジン誘導体 (例えば、プロカルバジン (N-メチルヒドラジン；MIH))；10) 副腎皮質抑制剤 (例えば、ミトタン (o,p'-DDD) およびアミノグルテチミド)；11) アドレノコルチコステロイド (例えば、プレドニゾン)；12) プロゲステロン (例えば、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、および酢酸メゲストロール)；13) エストロゲン (例えば、ジエチルstilbestrol およびエチニルエストラジオール)；14) 抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン)；15) アン드로ゲン (例えば、プロピオン酸テストステロンおよびフルオキシメステロン)；16) 抗アン드로ゲン (例えば、フルタミド)；ならびに17) 性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ (例えば、ロイプロリド)。

【0154】

癌療法の状況において慣用的に使用されている任意の腫瘍細胞崩壊剤が、本発明の組成物および方法において使用される。例えば、米国食品医薬品局は、米国における使用が承認された腫瘍細胞崩壊剤の処方集を管理する。U.S.F.D.A. に相当する国際機関は、類似の処方集を維持する。表1は、米国における使用が承認された例示的な抗新生物剤のリストを提供する。当業者は、全ての米国承認化学療法薬について必要とされる「製品ラベル」には、例示的な剤について、承認された表示、投薬情報、毒性データなどが記載されることを理解する。

【 0 1 5 5 】

【表 1】

アルデスロイキン (Aldesleukin) (デス-アラニル-1, セリン-125 ヒトインターロイキン-2)	Proleukin	Chiron Corp., Emeryville, CA
アレムツズマブ (Alemtuzumab) (IgG1 κ 抗CD52抗体)	Campath	Millennium and ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
アリトレチノイン (Alitretinoin) (9-cis-レチノイン酸)	Panretin	Ligand Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA
アロプリノール (Allopurinol) (1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ナトリウム塩)	Zyloprim	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
アルトレタミン (Altretamine) (N,N,N',N',N'',N'',-ヘキサメチル-1,3,5- トリアジン-2,4,6-トリアミン)	Hexalen	US Bioscience, West Conshohocken, PA
アミホスチン (Amifostine) (エタンチオール, 2-[(3-アミノプロピル)アミノ]-, リン酸二水素 (エステル))	Ethyol	US Bioscience
アナストロゾール (Anastrozole) (1,3-ベンゼンジアセトニトリル, a, a', a'-テトラメチル -5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル))	Arimidex	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE
三酸化ヒ素	Trisenox	Cell Therapeutic, Inc., Seattle, WA
アスパラギナーゼ (Asparaginase) (L-アスパラギンアミドヒドロラーゼ, EC-2型)	Elspar	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ

10

20

BCG生 (ウシ結核菌 (Mycobacterium bovis) の弱毒化株の 凍結乾燥調製物 (カルメット-ゲラン杆菌 (Bacillus Calmette-Guérin [BCG]), モントリオール菌株))	TICE BCG	Organon Teknika, Corp., Durham, NC
ベキサロテン (bexarotene) カプセル (4-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-2- ナフタレニル)エチニル]安息香酸)	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
ベキサロテングル	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
ブレオマイシン (ストレプトマイセス・パーチシラス (Streptomyces verticillius) により産生される細胞毒性グリコペプチド 抗生物質; ブレオマイシンA ₂ およびブレオマイシンB ₂)	Blenoxane	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
カペシタビン (Capecitabine) (5'-デオキシ-5-フルオロ-N-[(ペンチルオキシ)カルボニル]-シチジン)	Xeloda	Roche
カルボプラチン (Carboplatin) (プラチナ, ジアミン[1,1-シクロブタンジカルボキシル (2-)-0,0']-, (SP-4-2))	Paraplatin	Bristol-Myers Squibb
カルムスチン (Carmustine) (1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレア)	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb
ポリフェロサン (Polifeprosan) 20インプラントを含むカルムスチン	Gliadel Wafer	Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD
セレコキシブ (Celecoxib) (4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H- ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドとして)	Celebrex	Searle Pharmaceuticals, England
クロラムブシル (Chlorambucil) (4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブタン酸)	Leukeran	GlaxoSmithKline
シスプラチン (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	Platinol	Bristol-Myers Squibb
クラドリビン (Cladribine) (2-クロロ-2'-デオキシ-b-D-アデノシン)	Leustatin, 2- CdA	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
シクロホスファミド (2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-13, 2- オキサザホスホリン2-オキシド-水合物)	Cytosan, Neosar	Bristol-Myers Squibb
シタラビン (1-b-D-アラビノフラノシルシトシン, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U	Pharmacia & Upjohn Company
シタラビンリボソーマル	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
ダカルバジン (Dacarbazine) (5-(3,3-ジメチル-1-トリアゼノ)-イミダゾール-4-カルボキサミド (DTIC))	DTIC-Dome	Bayer AG, Leverkusen, Germany
ダクチノマイシン (Dactinomycin)、アクチノマイシン (actinomycin) D (ストレプトマイセス・パルプラス (Streptomyces parvullus) によって産生されるアクチノマイシン、C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen	Merck
ダルベポエチン (Darbepoetin) アルファ (組換えペプチド)	Aranesp	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA
ダウノルビシン (daunorubicin) リボソーマル ([(8S-cis)-8-アセチル-10-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-a-L- リキソヘキソピラノシル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11- トリヒドロキシ-1-メトキシ-5,12-ナフタセンジオンヒドロクロリド])	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuticals, Inc., Boulder, CO
ダウノルビシンHCl、ダウノマイシン (daunomycin) ([(1S,3S)-3-アセチル-1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロ-3,5,12- トリヒドロキシ-10-メトキシ-6,11-ジオキソ-1-ナフタセニル3- アミノ-2,3,6-トリデオキシ-(α)-L- リキソヘキソピラノシドヒドロクロリド])	Cerubidine	Wyeth Ayerst, Madison, NJ

10

20

30

40

デニロイキン・ディフトックス (Denileukin diftitox) (組換えペプチド)	Ontak	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
デキサラゾキサン (Dexrazoxane) ((S)-4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)ビス-2,6- ピペラジンジオン)	Zinecard	Pharmacia & Upjohn Company
ドセタキセル (Docetaxel) ((2R,3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン, N-tert-ブチルエステル, 13-エステルと、5b-20-エポキシ -12a,4,7b,10b,13a-ヘキサヒドロキシタクス-11-エン-9- オン4-アセテート2-ベンゾエート, 三水和物)	Taxotere	Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
ドキソルビシンHCl (8S,10S)-10-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-a-L- リキソ-ヘキソピラノシル)オキシ]-8-グリコリル-7,8,9,10- テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5,12- ナフタセンジオンヒドロクロリド)	Adriamycin, Rubex	Pharmacia & Upjohn Company
ドキソルビシン	Adriamycin PFS Intravenous injection	Pharmacia & Upjohn Company
ドキソルビシンリポソーム	Doxil	Sequus Pharmaceuticals, Inc., Menlo park, CA
プロピオン酸ドロモスタノロン (17b-ヒドロキシ-2a-メチル-5a-アンドロスタン-3-オンプロピオネート)	Dromostanolone	Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN
プロピオン酸ドロモスタノロン	Masterone injection	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
エリオットB溶液	Elliott's B Solution	Orphan Medical, Inc
エピルビシン (Epirubicin) ((8S-cis)-10-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-a-L-アラビノ- ヘキソピラノシル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11- トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシアセチル)-1-メトキシ-5,12- ナフタセンジオンヒドロクロリド)	Ellence	Pharmacia & Upjohn Company
エポエチン (Epoetin) α (組換えペプチド)	Epogen	Amgen, Inc
エストラムスチン (エストラ-1,3,5(10)-トリエン-1,17-ジオール(17(β))- 3[ビス(2-クロロエチル)カルバメート] 17-(リン酸二水素), 二ナトリウム塩, 一水和物, またはエストラジオール3- [ビス(2-クロロエチル)カルバメート] 17-(リン酸二水素), 二ナトリウム塩, 一水和物)	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
リン酸エトポシド (4'-デメチルエビポドフィロトキシン9-[4,6-O-(R)- エチリデン-(β)-D-グルコピラノシド], 4'-(リン酸二水素))	Etopophos	Bristol-Myers Squibb
エトポシド, VP-16 (4'-デメチルエビポドフィロトキシン9-[4,6-O-(R)-エチリデン- (β)-D-グルコピラノシド])	Vepesid	Bristol-Myers Squibb
エキセメスタン (Exemestane) (6-メチレンアンドロスタ-1,4-ジエン-3,17-ジオン)	Aromasin	Pharmacia & Upjohn Company
フィルグラスチム (Filgrastim) (r-metHuG-CSF)	Neupogen	Amgen, Inc
フロクスウリジン (動脈内) (2'-デオキシ-5-フルオロウリジン)	FUDR	Roche
フルダラビン (Fludarabine) (抗ウイルス剤ビダラビンのフッ素化ヌクレオチドアナログ、 9-b-D-アラビノフラノシルアデニン (ara-A))	Fludara	Berlex Laboratories, Inc., Cedar Knolls, NJ
フルオロウラシル, 5-FU (5-フルオロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン)	Adrucil	ICN Pharmaceuticals, Inc., Humacao, Puerto Rico

10

20

30

40

フルベストラント (Fulvestrant) (7- α -[9-(4, 4, 5, 5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル) ノニル]エストラ-1, 3, 5-(10)-トリエン-3, 17- β -ジオール)	Faslodex	IPR Pharmaceuticals, Guayama, Puerto Rico
ゲムシタビン (Gemcitabine) (2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン-塩酸塩 (b-異性体))	Gemzar	Eli Lilly
ゲムツズマブオゾガマイシン (Gemtuzumab Ozogamicin) (抗CD33 hP67.6)	Mylotarg	Wyeth Ayerst
酢酸ゴセレリン ([D-ser(But) ⁶ , Azgly ¹⁰]LHRHの酢酸塩; ピロ-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly -NH ₂ アセテート [C ₅₉ H ₈₄ N ₁₈ O ₁₄ -(C ₂ H ₄ O ₂) _x])	Zoladex Implant	AstraZeneca Pharmaceuticals
ヒドロキシ尿素	Hydrea	Bristol-Myers Squibb
イブリツモマブ・チウキセタン (Ibritumomab Tiuxetan) (モノクローナル抗体イブリツモマブとリンカー-キレート剤 チウキセタンとのチオ尿素共有結合から得られる イムノコンジュゲート[N-[2-ビス(カルボキシメチル)アミノ] -3-(p-イソチオシアナトフェニル)-プロピル]-[N-[2-ビス (カルボキシメチル)アミノ]-2-(メチル)-エチル]グリシン))	Zevalin	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA
イダルビシン (Idarubicin) (5, 12-ナフタセンジオン, 9-アセチル-7-[(3-アミノ-2, 3, 6- トリデオキシ-(α)-L-リキソ-ヘキソピラノシル)オキシ]-7, 8, 9, 10- テトラヒドロ-6, 9, 11-トリヒドロキシヒドロクロリド, (7S-cis))	Idamycin	Pharmacia & Upjohn Company
イホスファミド (3-(2-クロロエチル)-2-[(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ- 2H-1, 3, 2-オキサザホスホリノ-2-オキシド)	IFEX	Bristol-Myers Squibb
メシル酸イマチニブ (Imatinib Mesilate) (4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-N-[4-メチル-3-[[4- (3-ピリジニル)-2-ピリミジニル]アミノ]-フェニル]ベンズアミド メタンスルホネート)	Gleevec	Novartis AG, Basel, Switzerland
インターフェロン α -2a (組換えペプチド)	Roferon-A	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
インターフェロン α -2b (組換えペプチド)	Intron A (Lyophilized Betaseron)	Schering AG, Berlin, Germany
イリノテカン (Irinotecan) HCl ([(4S)-4, 11-ジエチル-4-ヒドロキシ-9-[(4-ビペリ- ジノビペリジノ)カルボニルオキシ]-1H-ピラノ[3', 4'; 6, 7] インドリジノ[1, 2-b]キノリン-3, 14(4H, 12H)ジオンヒドロクロリド 三水和物])	Camptosar	Pharmacia & Upjohn Company
レナリドマイド (Lenalidomide) 3-(4-アミノ-1-オキシ1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン	Revlimid	Celgene
レトロゾール (Letrozole) (4, 4'-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチレン)ジベンゾニトリル)	Femara	Novartis
ロイコボリン (L-グルタミン酸, N[4[[2(アミノ-5-ホルミル1, 4, 5, 6, 7, 8- ヘキサヒドロ4オキソ6-プテリジニル)メチル]アミノ]ベンゾイル], カルシウム塩 (1:1))	Wellcovorin, Leucovorin	Immunex, Corp., Seattle, WA
レバミゾールHCl ((-)-(S)-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6-フェニルイミダゾ[2, 1-b] チアゾール-1-塩酸塩C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S·HCl)	Ergamisol	Janssen Research Foundation, Titusville, NJ
ロムスチン (1-(2-クロロ-エチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソウレア)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb

10

20

30

40

メクロレタミン (Meclorethamine) , ナイトロジェンマスタード (2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-メチルエタンアミン塩酸塩)	Mustargen	Merck
酢酸メゲストロール 17 α (アセチルオキシ)-6-メチルプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン	Megace	Bristol-Myers Squibb
メルファラン, L-PAM (4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-L-フェニルアラニン)	Alkeran	GlaxoSmithKline
メルカプトプリン, 6-MP (1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン-水和水物)	Purinethol	GlaxoSmithKline
メスナ (Mesna) (2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム)	Mesnex	Asta Medica
メトトレキサート (N-[4-[[[(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ] ベンゾイル]-L-グルタミン酸])	Methotrexate	Lederle Laboratories
メトキサレン (9-メトキシ-7H-フロ[3,2-g][1]-ベンゾピラン-7-オン)	Uvadex	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
マイトマイシンC	Mutamycin	Bristol-Myers Squibb
マイトマイシンC	Mitozytrex	SuperGen, Inc., Dublin, CA
ミトタン (1,1-ジクロロ-2-(o-クロロフェニル)-2-(p-クロロフェニル) エタン)	Lysodren	Bristol-Myers Squibb
ミトキサントロン (1,4-ジヒドロキシ-5,8-ビス[[2- [(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]アミノ]-9,10- アントラセンジオリジヒドロクロリド)	Novantrone	Immunex Corporation
ナンドロロンフェンプロピオネート	Durabolin-50	Organon, Inc., West Orange, NJ
ノフェツモマブ (Nofetumomab)	Verluma	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Germany
オペレルベキン (Oprelvekin) (IL-11)	Neumega	Genetics Institute, Inc., Alexandria, VA
オキサリプラチン (Oxaliplatin) (cis-[(1R,2R)-1,2-シクロヘキサンジアミン-N,N'] [オキサレート (2-)-0,0'] プラチナ)	Eloxatin	Sanofi Synthelabo, Inc., NY, NY
パクリタキセル (5 β , 20-エポキシ-1,2a,4,7 β ,10 β ,13a-ヘキサヒドロキシタクス -11-エン-9-オン4,10-ジアセテート2-ベンゾエート13-エステルと、 (2R,3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリン)	TAXOL	Bristol-Myers Squibb
パミドロネート (Pamidronate) (ホスホン酸(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン)ビス-, 二ナトリウム塩, 五水和水物, (APD))	Aredia	Novartis
ペガデマーゼ (Pegademase) ((モノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジル)11-17 -アデノシンデアミナーゼ)	Adagen (Pegademase Bovine)	Enzon Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
ペガスパルガーゼ (Pegaspargase) (モノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルL- アスパラギナーゼ)	Oncaspar	Enzon
ペグフィルグラスチム (Pegfilgrastim) (組換えメチオニルヒトG-CSF (フィルグラスチム (Filgrastim) およびモノメトキシポリエチレングリコールの共有結合体)	Neulasta	Amgen, Inc
ペントスタチン (Pentostatin)	Nipent	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
ビポブロマン	Vercyte	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
ブリカマイシン, ミトラマイシン (ストレプトマイセス・ブリカタス (Streptomyces plicatus) によって産生される抗生物質)	Mithracin	Pfizer, Inc., NY, NY

10

20

30

40

ポルフィマー (Porfimer) ナトリウム	Photofrin	QLT Phototherapeutics, Inc., Vancouver, Canada
プロカルバジン (N-イソプロピル-μ-(2-メチルヒドラジノ)-p- トルアミドモノヒドロクロリド)	Matulane	Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc., Gaithersburg, MD
キナクリン (6-クロロ-9-(1-メチル-4-ジエチル-アミン)ブチルアミノ-2- メトキシアクリジン)	Atabrine	Abbott Labs
ラスブリカーゼ (Rasburicase) (組換えペプチド)	Elitek	Sanofi-Synthelabo, Inc.,
リツキシマブ (組換え抗CD20抗体)	Rituxan	Genentech, Inc., South San Francisco, CA
サルグラモスチン (Sargramostim) (組換えペプチド)	Prokine	Immunex Corp
ストレプトゾシン (Streptozocin) (ストレプトゾシン2-デオキシ-2-[[(メチルニトロソアミノ) カルボニル]アミノ]-a(およびb)-D-グルコピラノースおよび 220 mg無水クエン酸)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn Company
タルク (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol	Bryan, Corp., Woburn, MA
タモキシフェン ((Z)-2-[4-(1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N,N- ジメチルエタンアミン2-ヒドロキシ-1,2,3- プロパントリカルボキシレート(1:1))	Nolvadex	AstraZeneca Pharmaceuticals
テモゾロマイド (Temozolomide) (3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソイミダゾ[5,1-d]-as- テトラジン-8-カルボキサミド)	Temodar	Schering
テニポシド (teniposide) , VM-26 (4'-デメチルエピポドフィロトキシ9-[4,6,-0-(R)-2- テニリデン (thenylidene) -(β)-D-ブルコピラノシド])	Vumon	Bristol-Myers Squibb
テストラクトン (13-ヒドロキシ-3-オキソ-13,17-セコアンドロスタ-1,4- ジエン-17-オイック酸[dgr]-ラクトン)	Teslac	Bristol-Myers Squibb
チオグアニン, 6-TG (2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン)	Thioguanine	GlaxoSmithKline
チオテパ (アジリジン, 1,1', 1'' -ホスフィノチオイリジントリス-, またはトリス(1-アジリジニル)ホスフィンスルフィド)	Thioplex	Immunex Corporation
トポテカン (Topotecan) HCl ((S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9- ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4';6,7]インドリジノ[1,2-b] キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオンモノヒドロクロリド)	Hycamtin	GlaxoSmithKline
トレミフェン (Toremifene) (2-(p-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]- フェノキシ)-N,N-ジメチルエチルアミンシレート(1:1))	Fareston	Roberts Pharmaceutical Corp., Eatontown, NJ
トシツモマブ (Tositumomab) , I 131トシツモマブ (組換えマウス免疫療法モノクローナルIgG _{2a} λ抗-CD20抗体 (I 131は放射免疫療法抗体である))	Bexxar	Corixa Corp., Seattle, WA
トラスツズマブ (組換えモノクローナルIgG ₁ κ抗-HER2抗体)	Herceptin	Genentech, Inc
トレチノイン, ATRA (オールトランスレチノイン酸)	Vesanoid	Roche
ウラシルマスタート	Uracil Mustard Capsules	Roberts Labs

10

20

30

40

バルビシン、N-トリフルオロアセチルアドリアマイシン-14-バレレート (2S-cis)-2-[1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロ-2,5,12-トリヒドロキシ-7- メトキシ-6,11-ジオキソ-[[4,2,3,6-トリデオキシ-3- [(トリフルオロアセチル)-アミノ- α -L-リキソ-ヘキソピラノシル] オキシル]-2-ナフタセニル]-2-オキソエチルペンタノエート)	Valstar	Anthra --> Medeva
ビンブラスチン、リユーロクリスチン (Leurocristine) (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ ·H ₂ SO ₄)	Velban	Eli Lilly
ピンクリスチン (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ ·H ₂ SO ₄)	Oncovin	Eli Lilly
ビノレルビン (3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルビンカロイコブラスチン (norvincal leukoblastine) [R-(R*,R*)-2,3-ジヒドロキシブタン ジオエート(1:2)(塩)])	Navelbine	GlaxoSmithKline
ゾレドロネート、ゾレドロ酸 (1-ヒドロキシ-2-イミダゾール-1-イル-ホスホノエチル)ホスホン酸 一水和物)	Zometa	Novartis

【 0 1 5 6 】

抗癌剤は、抗癌剤活性を有すると同定されたが、米国食品医薬品局または他の相当機関によって現在承認されていないか、または新規の用途について評価を受けている最中である化合物をさらに含む。例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：3-AP、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート、17AAG、852A、ABI-007、ABR-21762 0、ABT-751、ADI-PEG 20、AE-941、AG-013736、AGRO100、アラノシン、AMG 706、抗体G25 0、アンチネオプラストン、AP23573、アパジクオン (apaziquone)、APC8015、アチプリ
モド (atiprimod)、ATN-161、アトラセンテン (atrasenten)、アザシチジン (azacitidine)、BB-10901、BCX-1777、ベバシズマブ (bevacizumab)、BG00001、ピカルタミド、B
MS 247550、ボルテゾミブ (bortezomib)、ブリオスタチン-1 (bryostatine-1)、ブセレ
リン、カルシトリオール、CCI-779、CDB-2914、セフィキシム、セテュキマブ (cetuximab)、CG0070、シレンギチド (cilengitide)、クロファラビン (clofarabine)、コンプレ
タスタチン (combretastatin) A4ホスフェート、CP-675,206、CP-724,714、CpG 7909、ク
ルクミン、デシタピン (decitabine)、DENSPM、ドキセルカルシフェロール (doxercalci
ferol)、E7070、E7389、エクチナサイジン (ecteinascidin) 743、エファプロキシラル
(efaproxiral)、エフロルニチン、EKB-569、エンザスタウリン (enzastaurin)、エル
ロチニブ (erlotinib)、エキシスリンド (exisulind)、フェンレチニド (fenretinide)、
フラボピリドール (flavopiridol)、フルダラビン、フルタミド、フォテムスチン (fotemustine)、FR901228、G17DT、ガリキシマブ (galiximab)、ゲフィチニブ (gefitinib)、
ゲニステイン、グルフォスファミド (glufosfamide)、GTI-2040、ヒストレリン (histrelin)、HKI-272、ホモハリングトニン (homoharringtonine)、HSPPC-96、hul4.18
-インターロイキン-2融合タンパク質、HuMax-CD4、イロプロスト (iloprost)、イミキモ
ド、インフリキシマブ (infliximab)、インターロイキン-12、IPI-504、イロフルベン (irofulven)、イクサベピロン (ixabepilone)、ラパチニブ (lapatinib)、レスタウル
チニブ (lestaurtinib)、ロイプロリド、LMB-9抗毒素、ロナファルニブ (lonafarnib)、
ルニリキシマブ (luniliximab)、マフォスファミド (mafosfamide)、MB07133、MDX-0
10、MLN2704、モノクローナル抗体3F8、モノクローナル抗体J591、モテキサフィン (mote
xafin)、MS-275、MVA-MUC1-IL2、ニルタミド (nilutamide)、ニトロカンプトテシン、
ノラトレキセドジヒドロクロリド (nolatrexed dihydrochloride)、ノルバデックス (no
lvadex)、NS-9、06-ベンジルグアニン、オブリメルセンソディウム (oblimersen sodium)、
ONYX-015、オレゴボマブ (oregovomab)、OSI-774、パニツムマブ (panitumumab)、
パラプラチン (paraplatin)、PD-0325901、ペメトレキセド (pemetrexed)、PHY906、ピ
オグリタゾン、ピルフェニドン (pirfenidone)、ピキサントロン (pixantrone)、PS-34
1、PSC 833、PXD101、ピラゾロアクリジン、R115777、RAD001、ランピルナーゼ (ranpirnase)、
レベッカマイシン (rebeccamycin) アナログ、rhuアンギオスタチン (rhuAngiostatin) タンパク質、rhuMab 2C4、ロジグリタゾン (rosiglitazone)、ルビテカン (rubic
ecan)、S-1、S-8184、サトラプラチン (satraplatin)、SB-、15992、SGN-0010、SGN-40

10

20

30

40

50

、ソラフェニブ (sorafenib)、SR31747A、ST1571、SU011248、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、スラミン、タラボスタット (talabostat)、タランパネル (talampanel)、タリキダル (tariquidar)、テムシロリムス (temsirolimus)、TGFa-PE38抗毒素、サリドマイド、チマルファシン (thymalfasin)、チピファルニブ (tipifarnib)、チラパザミン (tirapazamine)、TLK286、トラベクテジン (trabectedin)、グルコン酸トリメトレキサート、TroVax、UCN-1、バルプロ酸、ピンフルニン、VNP40101M、ボロシキシマブ (volociximab)、ポリノスタット (vorinostat)、VX-680、ZD1839、ZD6474、ジロイトン (zileuton)、およびゾスキダルトリヒドロクロリド (zosuquidar trihydrochloride)。

【0157】

10

1態様において、抗癌剤はタキソテル、ゲムシタピン、ラパチニブ (Tykerb (登録商標))、およびエトポシドからなる群より選択される。

【0158】

抗癌剤および他の治療剤のより詳細な記載については、当業者は、Physician's Desk Reference and to Goodman and Gilman's 「Pharmaceutical Basis of Therapeutics」 tenth edition, Eds. Hardman et al., 2002が挙げられるがこれに限定されない、任意の多数の指示マニュアルを参照のこと。

【0159】

本発明は、放射線療法と共に式I~Xの化合物を投与するための方法を提供する。本発明は、動物へ治療線量の放射線を送達するために使用されるタイプ、量、または送達および投与システムによって限定されない。例えば、動物は、光子放射線療法、粒子線照射療法、他のタイプの放射線療法、およびそれらの組み合わせを受け得る。ある態様において、放射線は、直線加速器を使用して動物へ送達される。なお他の態様において、放射線は、ガンマナイフを使用して送達される。

20

【0160】

放射線の供給源は、動物に対して外部または内部であり得る。外部放射線療法が最も一般的であり、高エネルギー放射線ビームを、例えば直線加速器を使用して、皮膚を介して腫瘍部位へ向けることを含む。放射線ビームが腫瘍部位へ集中されているが、正常で健康な組織の曝露を回避することはほぼ不可能である。しかし、外部放射線は、通常、動物によって十分に許容される。内部放射線療法は、癌細胞を特異的に標的化する送達システムを使用すること (例えば、癌細胞結合性リガンドへ結合された粒子を使用すること) を含む、放射線放出供給源 (例えば、ビーズ、ワイヤ、ペレット、カプセル、粒子など) を腫瘍部位または腫瘍部位付近の体内に埋め込むことを含む。このような埋没物は、治療後に除去され得るか、または体内に不活性のままで残され得る。内部放射線療法のタイプとしては、近接照射療法、組織内照射、腔内照射、放射線免疫療法などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0161】

動物は、任意で、以下を受け得る：放射線増感剤 (例えば、メトロニダゾール、ミソニダゾール、動脈内Budr、静脈内ヨードデオキシウリジン (IudR)、ニトロイミダゾール、5-置換-4-ニトロイミダゾール、2H-イソインドールジオン、[[(2-プロモエチル)-アミノ]メチル]-ニトロ-1H-イミダゾール-1-エタノール、ニトロアニリン誘導体、DNA親和性低酸素選択的細胞毒 (DNA-affinic hypoxia selective cytotoxin)、ハロゲン化DNAリガンド、1,2,4ベンゾトリアジンオキサイド、2-ニトロイミダゾール誘導体、フッ素含有ニトロアゾール誘導体、ベンズアミド、ニコチンアミド、アクリジン-インターカレーター (intercalator)、5-チオトレトラゾール (5-thiotretazone) 誘導体、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール、4,5-ジニトロイミダゾール誘導体、ヒドロキシル化テキサフィリン (hydroxylated texaphrin)、シスプラチン、マイトマイシン、チリパザミン (tiripazamine)、ニトロソ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、フルオロウラシル、ブレオマイシン、ピンクリスチン、カルボプラチン、エピルピシン、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ビンデシン、エトポシド、パクリタキセル、熱 (高熱) など)、放射線防護剤 (例え

40

50

ば、システアミン、アミノアルキルジハイドロゲンホスホロチオエート、アミホスチン（WR 2721）、IL-1、IL-6など）。放射線増感剤は、腫瘍細胞の死滅を増強する。放射線防護剤は、放射線の有害な効果から正常組織を防護する。

【0162】

放射線の線量が受け入れられない負の副作用なしに患者によって許容される限り、任意のタイプの放射線が動物へ与えられ得る。好適なタイプの放射線療法としては、例えば、電離（電磁）放射線療法（例えば、X線もしくは γ 線）または粒子線照射療法（例えば、高線形エネルギー放射線）が挙げられる。電離放射線は、イオン化、即ち、電子の獲得または喪失を生じさせるに十分なエネルギーを有する粒子または光子を含む放射線と規定される（例えば、米国特許第5,770,581号に記載されている通りであり、これは、参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる）。放射線の効果は、少なくとも部分的に、臨床医によって制御され得る。放射線の線量は、好ましくは、最大の標的細胞曝露および減少された毒性のために細分化される。

10

【0163】

動物へ与えられる放射線の総線量は、約.01グレイ（Gy）～約100 Gyである。より好ましくは、約10 Gy～約65 Gy（例えば、約15 Gy、20 Gy、25 Gy、30 Gy、35 Gy、40 Gy、45 Gy、50 Gy、55 Gy、または60 Gy）が、治療にわたって与えられる。ある態様においては、放射線の全線量が1日にわたって与えられ得るが、総線量は、理想的には、細分化され、そして数日間にわたって与えられる。望ましくは、放射線療法は、少なくとも3日間にわたって、例えば、少なくとも5、7、10、14、17、21、25、28、32、35、38、42、46、52、または56日間（約1～8週間）にわたって、与えられる。従って、放射線の日線量は、約1～5 Gy（例えば、約1 Gy、1.5 Gy、1.8 Gy、2 Gy、2.5 Gy、2.8 Gy、3 Gy、3.2 Gy、3.5 Gy、3.8 Gy、4 Gy、4.2 Gy、または4.5 Gy）、好ましくは1～2 Gy（例えば、1.5～2 Gy）を含む。放射線の日線量は、標的細胞の破壊を誘導するに十分であるべきである。ある期間を超える場合、放射線は、好ましくは、毎日与えられず、それによって、動物が休息しかつ治療効果が実現されることを可能にする。例えば、放射線は、望ましくは、各1週間の治療について、連続5日間与えられ、2日間与えられず、それによって1週間当たり2日間の休息が可能となる。しかし、放射線は、動物の応答性および可能性のある副作用に依存して、1日/週、2日/週、3日/週、4日/週、5日/週、6日/週、または全7日/週、与えられ得る。放射線療法は、治療期間において、任意の時点で開始され得る。好ましくは、放射線は、第1週または第2週に開始され、そして治療期間の残りの期間与えられる。例えば、放射線は、例えば固形腫瘍を治療するための6週間を含む治療期間の第1～6週または第2～6週に与えられる。または、放射線は、5週間を含む治療期間の第1～5週または第2～5週に与えられる。しかし、これらの例示的な放射線療法投与スケジュールは、本発明を限定するようには意図されない。

20

30

【0164】

抗微生物治療剤もまた、本発明における治療剤として使用され得る。微生物の作用を消滅、阻害、またはそうでなければ軽減し得る任意の剤、ならびにこのような活性を有すると考えられる任意の剤が、使用され得る。抗微生物剤としては、単独でまたは組み合わせて使用される、天然および合成の抗生物質、抗体、阻害タンパク質（例えば、ディフェンシン）、アンチセンス核酸、膜破壊剤などが挙げられるが、これらに限定されない。実際に、抗細菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤などが挙げられるがこれらに限定されない任意のタイプの抗生物質が使用され得る。

40

【0165】

本発明のある態様において、式I～Xの化合物および1つまたは複数の治療剤もしくは抗癌剤が、1つまたは複数の以下の条件下で動物へ投与される：種々の周期性で、種々の継続時間、種々の濃度で、種々の投与経路によって、単一の組成物として、別個の組成物としてなど。ある態様において、前記化合物は、治療剤または抗癌剤の前に、例えば、治療剤または抗癌剤の投与の0.5、1、2、3、4、5、10、12、または18時間前、1、2、3、4、5、または6日前、1、2、3、または4週間前に、投与される。ある態様において、前記化合

50

物は、治療剤または抗癌剤の後に、例えば、抗癌剤の投与の0.5、1、2、3、4、5、10、12、または18時間後、1、2、3、4、5、または6日後、1、2、3、または4週間後に、投与される。ある態様において、前記化合物および治療剤または抗癌剤は、同時にしかし異なるスケジュールで投与され、例えば、前記化合物は毎日投与され、一方、治療剤または抗癌剤は、週に1回、2週ごとに1回、3週ごとに1回、または4週ごとに1回投与される。他の態様において、前記化合物は週に1回投与され、一方、治療剤または抗癌剤は、毎日、週に1回、2週ごとに1回、3週ごとに1回、または4週ごとに1回投与される。

【0166】

本発明の範囲内の組成物は、本発明の化合物がその意図される目的を達成するに有効である量で含まれている全ての組成物を含む。個々の必要性は異なるが、各成分の有効量の最適範囲の決定は、当該分野の技術内にある。典型的に、前記化合物は、アポトーシスの誘導に応答性である障害について治療される哺乳動物の体重の1日当たり、0.0025～50 mg/kgの用量（または、それらの薬学的に許容される塩の当量）で、哺乳動物（例えば、ヒト）へ経口投与され得る。例えば、約0.01～約25 mg/kgが、このような障害を治療、改善、または予防するために経口投与される。筋肉内注射については、用量は、一般的に、経口用量の約半分である。例えば、好適な筋肉内用量は、約0.0025～約25 mg/kg、例えば約0.01～約5 mg/kgである。

10

【0167】

単位経口用量は、約0.01～約1000 mg、例えば約0.1～約100 mgの前記化合物を含み得る。単位用量は、約0.1～約10、好都合には約0.25～約50 mgの前記化合物またはその溶媒和物を各々が含有する1つまたは複数の錠剤またはカプセル剤として、1日1回または複数回投与され得る。

20

【0168】

局所製剤において、前記化合物は、担体1グラム当たり約0.01～100 mgの濃度で存在し得る。1態様において、前記化合物は、約0.07～1.0 mg/ml、例えば約0.1～0.5 mg/ml、例えば約0.4 mg/mlの濃度で存在する。

【0169】

前記化合物を原料のままの化学物質として投与することに加えて、本発明の化合物は、薬学的に使用され得る調製物中への前記化合物のプロセッシングを促進する賦形剤および助剤を含む好適な薬学的に許容される担体を含有する薬学的調製物の一部として投与され得る。好ましくは、前記調製物、特に、経口または局所投与され得、かつ、好ましい投与タイプについて使用され得る調製物（例えば、錠剤、糖剤、徐放性ロゼンジおよびカプセル剤、マウスリンスおよびマウスウォッシュ、ジェル、液体懸濁液、ヘアーリンス、ヘアージェル、シャンプー）、ならびにまた経腸投与され得る調製物（例えば、坐剤）、ならびに静脈内注入、注射、局所または経口投与について好適な液剤は、賦形剤と共に、約0.01～99%、例えば約0.25～75%の活性化合物を含有する。

30

【0170】

本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物の有利な効果を経験し得る任意の動物へ投与され得る。本発明はそのように限定されるように意図されないが、このような動物の中で主要なのは哺乳動物、例えば、ヒトである。他の動物としては、獣医学的動物（ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコなど）が挙げられる。

40

【0171】

前記化合物およびそれらの薬学的組成物は、それらの意図される目的を達成する任意の手段で投与され得る。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、経頬、髄腔内、頭蓋内、鼻腔内、または局所経路により得る。代わりに、または同時に、投与は、経口経路により得る。投与される投薬量は、受容者の年齢、健康、および体重、もしあれば、同時治療の種類、治療の頻度、および望まれる効果の性質に依存する。

【0172】

本発明の薬学的調製物は、それ自体公知である様式で、例えば、通常の混合、造粒、糖衣作製、溶解、または凍結乾燥プロセスによって、製造され得る。従って、経口用の薬学

50

的調製物は、活性化合物と固体賦形剤を混合し、望ましい場合または必要な場合、好適な助剤を添加した後、任意で、得られた混合物を粉碎しそして顆粒混合物を処理し、錠剤または糖衣コアを得ることによって、得られ得る。

【 0 1 7 3 】

好適な賦形剤は、特に、充填剤、例えば、糖類、例えば、ラクトースまたはスクロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース調製物および/またはリン酸カルシウム、例えば、リン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム、ならびに結合剤、例えば、デンプンペースト（例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプンを使用する）、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドンである。必要に応じて、崩壊剤、例えば、上述のデンプンおよびまたカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムが添加され得る。助剤は、上記全て、流動調節剤（flow-regulating agent）および滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および/またはポリエチレングリコールである。糖衣コアは、必要に応じて、胃液に耐性である、好適なコーティングと共に提供される。この目的のために、濃縮された糖類溶液が使用され得、これは、任意で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および好適な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。胃液に耐性であるコーティングを作製するために、アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの好適なセルロース調製物の溶液が使用される。例えば、同定のためまたは活性化合物用量の組み合わせを特徴付けるために、色素または顔料が、錠剤または糖衣コーティングへ添加される。

【 0 1 7 4 】

経口的に使用され得る他の薬学的調製物としては、ゼラチンから作製されたプッシュ-フィットカプセル剤（push-fit capsule）、ならびにゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）から作製されたソフトシールドカプセル剤（soft, sealed capsule）が挙げられる。プッシュ-フィットカプセル剤は、充填剤（例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、デンプン）、および/または滑沢剤（例えば、タルクもしくはステアリン酸マグネシウム）、および、任意で、安定剤と混合され得る顆粒の形態で活性化合物を含有し得る。ソフトカプセル剤において、活性化合物は、好ましくは、好適な液体、例えば、脂肪油、または流動パラフィン中に溶解または懸濁されている。さらに、安定剤が添加され得る。

【 0 1 7 5 】

経直腸的に使用され得る可能性のある薬学的調製物としては、例えば、1つまたは複数の活性化合物と坐剤基剤との組み合わせからなる、坐剤が挙げられる。好適な坐剤基剤は、例えば、天然もしくは合成トリグリセリド、またはパラフィン炭化水素である。さらに、活性化合物と基剤との組み合わせからなるゼラチン直腸カプセル剤を使用することも可能である。可能性のある基剤材料としては、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、またはパラフィン炭化水素が挙げられる。

【 0 1 7 6 】

非経口投与用の好適な製剤としては、水溶性形態の活性化合物の水溶液、例えば、水溶性塩およびアルカリ性溶液が挙げられる。さらに、好適な油性注射懸濁剤としての活性化合物の懸濁液が、投与され得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリドまたはポリエチレングリコール-400が挙げられる。水性注射懸濁剤は、該懸濁剤の粘度を増加させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、および/またはデキストランを含有し得る。任意で、該懸濁剤はまた安定剤を含有し得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 7 】

本発明の局所用組成物は、好適な担体の選択によって、好ましくは、オイル、クリーム、ローション、軟膏剤などとして製剤化される。好適な担体としては、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟パラフィン）、分岐鎖脂肪または油、動物性脂肪、および高分子量アルコール（C12より大きい）が挙げられる。好ましい担体は、その中で有効成分が可溶性であるものである。乳化剤、安定剤、湿潤剤および抗酸化剤、ならびに必要なに応じて、色および香りを与える剤もまた、含まれ得る。さらに、経皮透過促進剤が、これらの局所用製剤において使用され得る。このような促進剤の例は、米国特許第3,989,816号および第4,444,762号に見られ得る。

【 0 1 7 8 】

10

クリームは、好ましくは、鉱油、自己乳化性蜜蝋および水の混合物から製剤化され、この混合物において、少量の油（例えば、アーモンド油）に溶解されている有効成分が、混合されている。このようなクリームの典型的な例は、約40の割合の水、約20の割合の蜜蝋、約40の割合の鉱油、および約1の割合のアーモンド油を含むものである。

【 0 1 7 9 】

軟膏剤は、植物油（例えば、アーモンド油）中の有効成分の溶液と温かい軟パラフィンとを混合しそして混合物を冷却することによって、製剤化され得る。このような軟膏剤の典型的な例は、約30重量%のアーモンド油および約70重量%の白色軟パラフィンを含むものである。

【 0 1 8 0 】

20

ローションは、通常、好適な高分子量アルコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール中に有効成分を溶解することによって、調製され得る。

【 0 1 8 1 】

下記の実施例は、本発明の方法および組成物の例示であり、しかし限定ではない。臨床治療において通常遭遇しかつ当業者に自明である種々の条件およびパラメータの他の好適な改変および適応は、本発明の精神内および範囲内にある。

【 0 1 8 2 】

実施例1

共有結合的に制限されたSmac模倣物の合成

一般方法：NMRスペクトルを、300 MHzのプロトン周波数で得た。¹H化学シフトは、内部標準としてのMe₄Si（0.00 ppm）、CHCl₃（7.26 ppm）、CD₂HOD（3.31 ppm）、またはDHO（4.79 ppm）で報告される。¹³C化学シフトは、内部標準としてのCDCl₃（77.00 ppm）、CD₃OD（49.00 ppm）、または1,4-ジオキサン（67.16 ppm）で報告される。旋光度を室温で測定した。本発明の化合物は逆相HPLC（溶出液として水中の0.1% TFAとアセトニトリル中の0.1% TFA）により精製され、TFA塩として単離されてもよい。

30

【 0 1 8 3 】

一般手順A（カルボン酸とアミン間での濃縮）：

CH₂Cl₂中の2つの基質の溶液（より少ない基質（substrate）について20 mg/mL）へ、攪拌しながら0℃で、EDC（1アミノ基当たり1.1 eq）、HOBT（1アミノ基当たり1.1 eq）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1アミノ基当たり4 eq）を添加した。混合物を室温で8時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し、生成物が得られた。

40

【 0 1 8 4 】

一般手順B（Bocの脱保護）：

メタノール中の前記基質の溶液（20 mg/mL）へ、1,4-ジオキサン中のHClの溶液（4 M, 10-20 eq/Boc）を添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮し、生成物が得られた。

【 0 1 8 5 】

実施例2

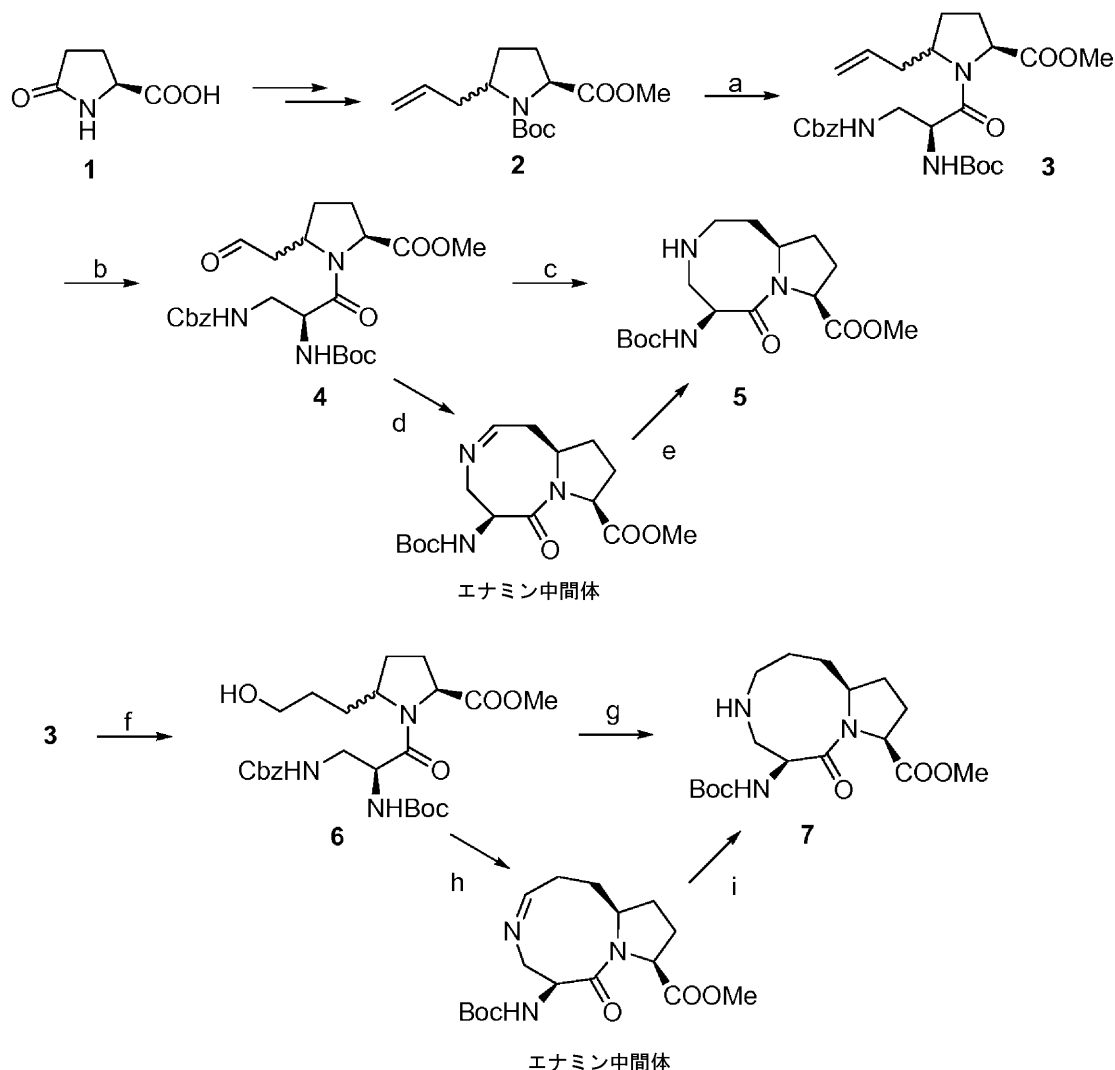
Smac模倣物中間体の合成

50

立体配座的に制限されたSmac模倣物についての合成経路における中間体は、スキーム1～7に記載される方法を使用して合成され得る。

【0186】

スキーム1



試薬および条件：(a) i. 1,4-ジオキサン中4N HCl、メタノール；ii. Boc-Dap(Z)-OH、EDC、HOBt、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、CH₂Cl₂、2工程で52%；(b) O₃、次いでPPH₃、CH₂Cl₂、90%；(c) H₂、10% Pd-C、i-PrOH、41%；(d) H₂、10% Pd-C、i-PrOH；(e) NaBH(OAc)₃、THF；(f) 9-BBN (2 eq)、THF、還流、12h、次いで3 N NaOH (2 eq)、35% H₂O₂ (2.5 eq)、0 - rt、85%；(f) i. Dess-Martinペルヨージナン、CH₂Cl₂；ii. H₂、10% Pd-C、i-PrOH、2工程で50%；(h) H₂、10% Pd-C、i-PrOH；(i) NaBH(OAc)₃、THF。

中間体5および7の合成をスキーム1に示す。化合物2は、主生成物としてR型異性体を含む2つのジアステレオマーの混合物（比率は約4：1である）として、報告された方法（(1) Zhang, J.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J.; Hruby, V., J. Org. Lett., 2002, 4 (23), 4029-4032、および(2) Tetrahedron Letters 2005, 46, 945-947を参照のこと）に従って、ピログルタミン酸から5段階で作製され得る。2のBoc基の除去、続いてのN-tert-ブトキシルカルボニル-N-（ベンゾキシルカルボニル）-L-ジアミノ-プロピオン酸（Boc-Dap(Z)-OH）との縮合によって、アミド3が得られた。3のC-C二重結合のオゾン酸化によって、アルデヒド4が得られた。4のCbz基の切断、得られるアミンとアルデヒド基との分子内縮合、続いてのエナミンの還元をワンポットで行い、延長された反応時間下で化合物5が得られる。または、4のCbz基の脱保護、分子内環化、エナミン中間体の単離、および還元によ

って、5を得た。この変換において、化合物5のみが得られ、その異性体の検出可能な形成は無く、このことは、少ない方の異性体由来のアミノアルデヒドはこれらの条件下で環化しないことを示唆している。

【 0 1 8 7 】

メタノール20 mL中の化合物2 (540 mg, 2 mmol) の溶液へ、1,4-ジオキサン中4N HClの溶液4 mLを添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮し、アンモニウム塩が得られた。ジクロロメタン15 mL中のこの塩の混合物へ、1.17 g (2.4 eq) のBoc-Dap(Z)-OH・DCHA、460 mg (2.4 mmol) のEDC、320 mg (2.4 mmol) のHOBt、および3 mLのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し、化合物3 (YP-348) (580 mg, 59%) が得られた。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS)

(major isomer) δ 7.34-7.28 (m, 5H), 5.80-5.77 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.36-5.33 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.19-5.01 (m, 4H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.76-3.74 (s, 1H), 3.74-3.71 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 170.5, 156.5, 155.2, 136.4, 134.6, 133.8, 128.3, 127.9, 118.5, 117.1, 80.0, 66.6, 59.7, 58.2, 52.6, 43.4, 29.2, 28.1, 26.6

【 0 1 8 8 】

20

色が淡青色に変化するまで、-78 °C で、 CH_2Cl_2 20 mL中の化合物3 (490 mg, 1 mmol) の溶液を通して O_3 をバブリングした。さらに15分間 O_3 をバブリングし、その後、空気をバブリングし、過剰の O_3 を除去した。3 mLの Et_3N を添加した後、混合物を室温へ加温し、1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーによって精製し、アルデヒド4 (YP-367) (340 mg, 69%) が得られた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) (major isomer) δ

9.78-9.67 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 5H), 5.44 (s, 1/2 H), 5.32 (s, 1/2 H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 3.78-3.76 (s, 3/2 H), 3.76-3.74 (s, 3/2H), 3.48-3.42 (m, 3H), 2.78-2.52 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 199.5, 172.6, 172.2, 170.3, 156.5, 136.4, 128.4, 128.0, 66.7, 59.7, 59.1, 54.3, 52.4, 52.3, 48.4, 43.3, 29.6, 28.2, 21.0

30

【 0 1 8 9 】

イプロパノール20 mL中の化合物4 (290 mg, 0.6 mmol) の溶液へ、0.2 gの10% Pd/Cを添加した。混合物を一晩 H_2 下において室温で攪拌し、セライトで濾過し、濃縮した。残渣を乾燥THF中に溶解した。この溶液へ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (380 mg, 1.8 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、鹼水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し、化合物5 (72 mg, 35%) が得られた。

40

$[\alpha]_D^{20}$ -30.2 (c = 1.7, CHCl_3);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.45 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.52 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 13.6, 10.9 Hz, 1), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.43 (brs, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 173.42, 170.60, 155.16, 79.68, 59.46, 58.39, 54.92, 52.44, 46.72, 37.45, 32.15, 29.64, 28.29, 26.98

50

【 0 1 9 0 】

9-BBNでの3のC-C二重結合のヒドロホウ素化、続いて得られたボランのアルカリ性酸化によって、アルコール6が得られた。Dess-Martinペルヨージナンでの6の酸化によって、2つのアルデヒドの混合物が得られ、これを化合物5についてのものと同一の手順で環化し、化合物7が得られた。5と同様に、この変換の間、1つの異性体のみが得られた。

化合物7についての分析データ：

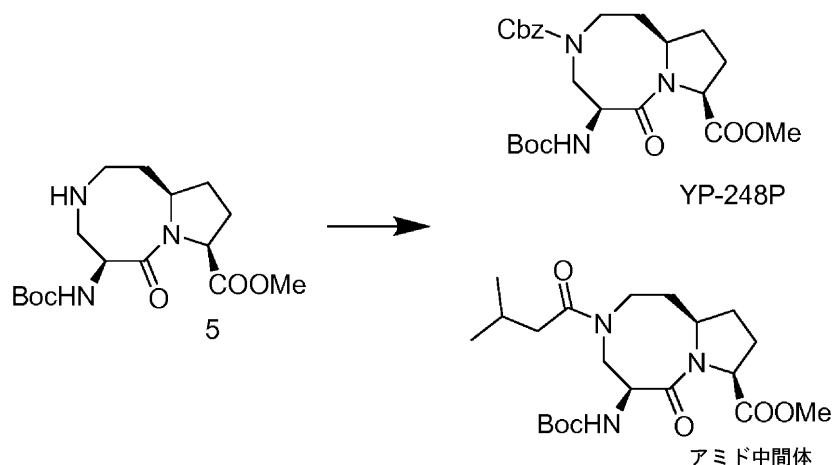
$[\alpha]_D^{20} - 23.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.23 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz), 4.22 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.02-2.80 (m, 4H), 2.38-1.70 (m, 9H), 1.43 (brs, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 173.38, 171.59, 155.09, 79.68, 62.03, 59.82, 53.72, 53.15, 52.48, 50.09, 34.66, 34.55, 29.47, 28.31, 27.33

10

【 0 1 9 1 】

スキーム2



20

YP-248Pについての分析データ： ^1H NMRは、この化合物が、2：1の比率で2つの回転異性体を有することを示している。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.47-7.44 (m,

1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 5.65-5.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.31-5.16 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.51-4.46 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.61-3.31 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.11-1.76 (m, 6H), 1.44-1.45 (s, 9H)

アミド中間体についての分析データ：

40

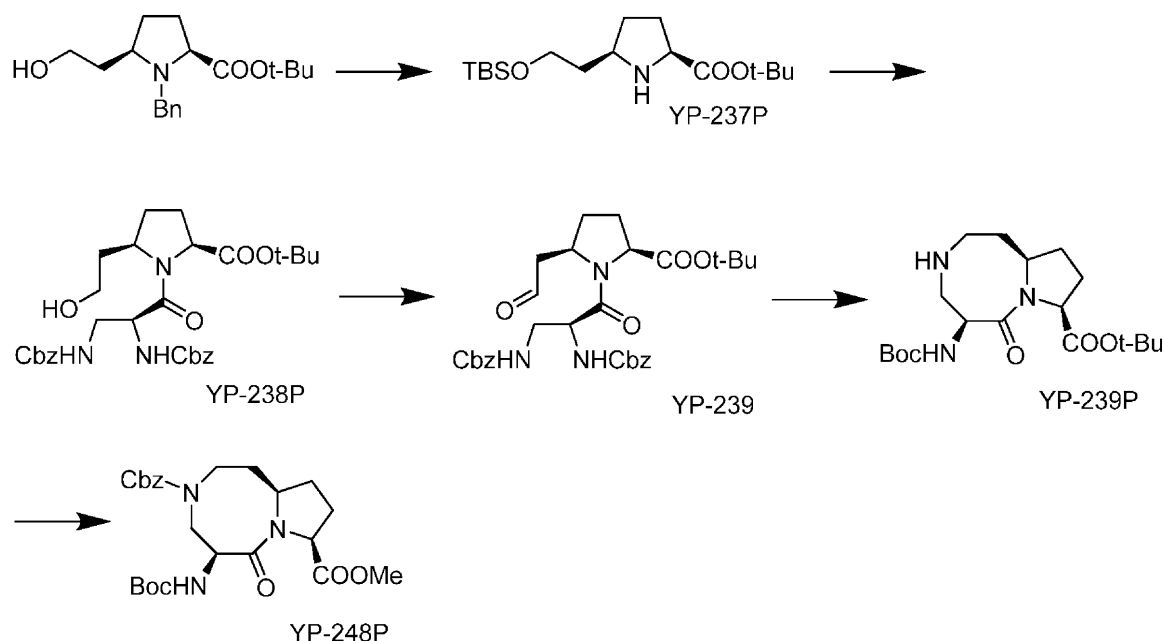
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ

5.79 (brd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.32-3.04 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.25-1.60 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 0.98-0.89 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.12, 172.52, 168.85, 154.69, 79.80, 59.51, 56.11, 54.38, 53.51, 52.23, 46.18, 42.02, 32.51, 31.12, 28.12, 26.54, 25.81, 22.69, 22.40

【 0 1 9 2 】

50

スキーム3



10

YP-237Pについての分析データ :

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -21.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 3.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.60 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95-1.63 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 80.8, 61.5, 60.6, 57.5, 38.8, 31.8, 30.4, 28.0, 25.9, 18.2, -5.4; HRMS: calcd. m/z for $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.2464; found 330.2466

20

YP-238Pについての分析データ :

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -90.0^\circ$ ($c = 1.67$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ shows this compound has two rotamers with a ratio of 1:1. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.28 (m, 5H), 5.59 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 4.85 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.65 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.46 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.80 (m, $\frac{1}{2}$ H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, $\frac{1}{2}$ H), 2.32 (m, 1H), 2.20-1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 4.5H), 1.44 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H), 1.41 (s, 4.5H); HRMS: calcd m/z 558.2791 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 558.2794

30

YP-239についての分析データ :

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -51.6^\circ$ ($c = 1.67$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ shows that this compound has two rotamers with a ratio of 2:1. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9.76 (s, $\frac{2}{3}$ H), 9.71 (s, $\frac{1}{3}$ H), 7.40-7.28 (m, 5H), 5.72-5.30 (m, 2H), 5.20-4.95 (m, 2H), 4.90-4.25 (m, 3H), 3.52-3.05 (m, 3H), 2.90-1.60 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 18H); HRMS: calcd m/z 556.2635 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 556.2629

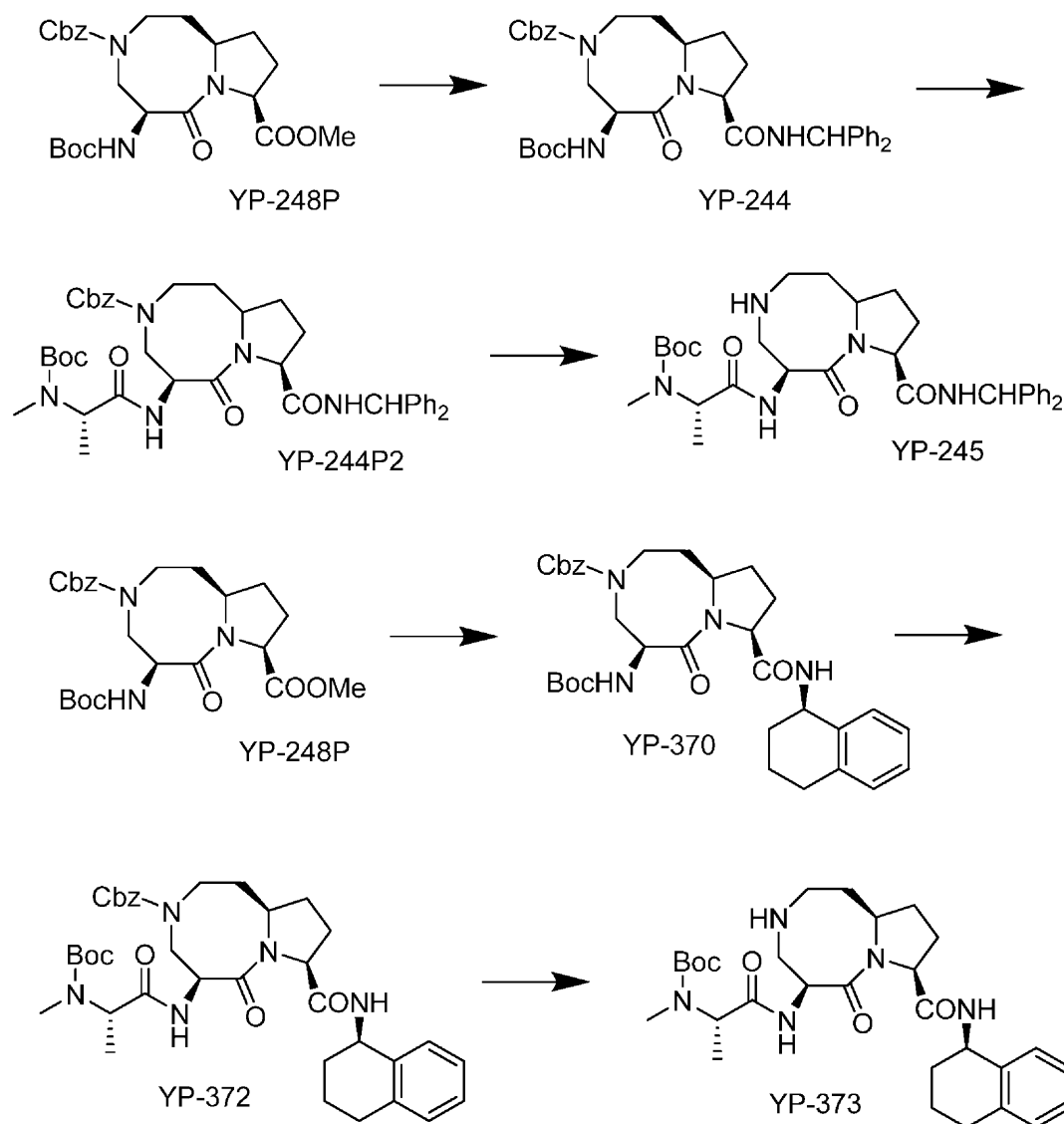
40

YP-239Pについての分析データ :

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -8.4^{\circ}$ ($c = 0.65$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.49 (brd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.5, 11.1$ Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.18-1.60 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 170.4, 155.2, 81.7, 79.5, 60.6, 58.5, 54.9, 52.3, 46.9, 37.5, 32.1, 28.3, 28.0, 27.0; HRMS: calcd m/z 406.2318 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 406.2317

【 0 1 9 3 】

スキーム4



YP-244についての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.92-7.75 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 15H), 6.24-6.18 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.76-5.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.48-1.47 (s, 9H)

10

20

30

40

50

YP-244P2についての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.83-7.69 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 15H), 6.24-6.18 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.70-4.62 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.60-3.47 (1H), 2.82 (s, 3/2 H), 2.79 (s, 3/2 H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9/2 H), 1.49 (s, 9/2 H), 1.38-1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

10

YP-245についての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9.09-9.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 10H), 6.99-6.80 (br, 1H), 6.23-6.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.72-4.67 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.73-2.54 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 1H), 2.31-2.24 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.75-1.74 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

20

YP-370についての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.60-7.05 (m, 9H), 5.78-5.50 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.65-4.30 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.93-2.68 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.28-1.98 (m, 4H), 1.98-1.70 (m, 6H), 1.44 (s, 9H)

YP-372についての分析データ : ^1H NMRは、この化合物が、1 : 1の比率で2つの回転異性体を有することを示している。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.45 (m, 1H), 7.36-7.10 (m, 9H), 6.72-6.58 (m, 1H), 5.21-5.14 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3/2 H), 2.77 (s, 3/2 H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 6H), 1.49 (s, 9/2 H), 1.46 (s, 9/2 H), 1.37-1.33 (m, 3H); HRMS: calcd m/z 698.3530 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 698.3541

30

YP-373についての分析データ :

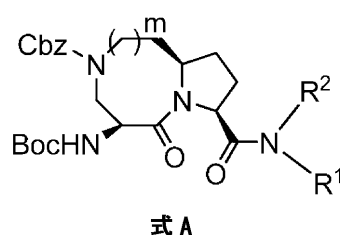
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.77-8.75

(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21-7.05 (m, 4H), 6.90-6.73 (br, 1H), 5.06-4.98 (m, 2H), 4.65-4.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.32-1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 168.4, 137.6, 136.4, 129.3, 128.9, 127.2, 125.8, 60.3, 58.2, 54.4, 49.3, 47.4, 46.8, 34.9, 31.8, 29.0, 28.2, 27.6, 18.7, 14.1; HRMS: calcd m/z 564.3162 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 564.3163

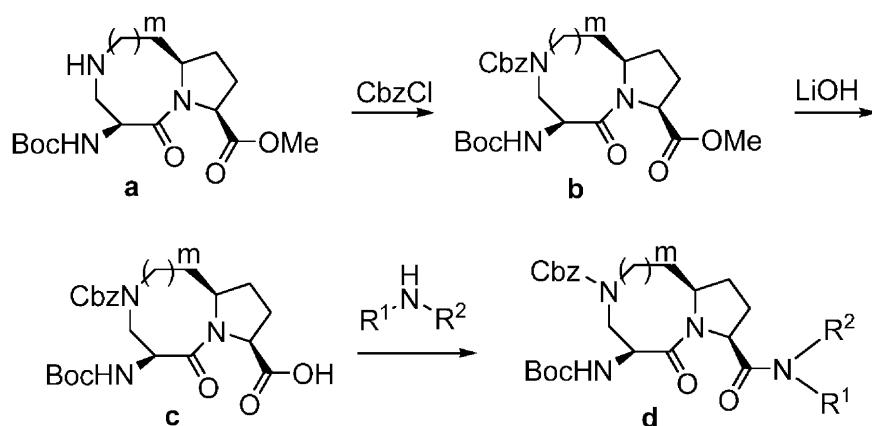
10

【 0 1 9 4 】

スキーム5



20



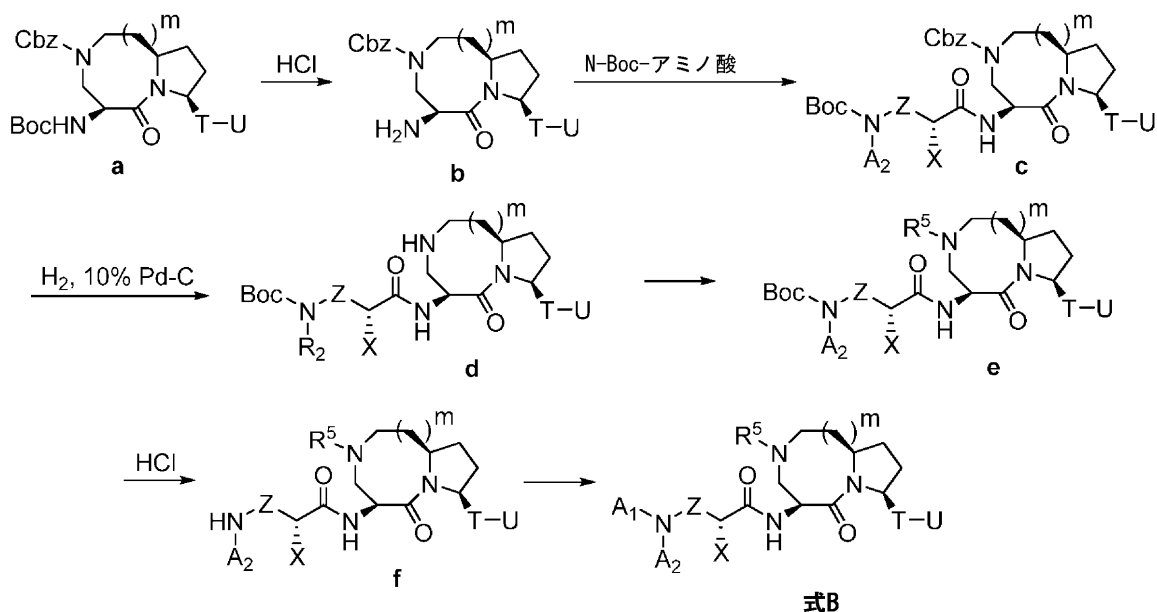
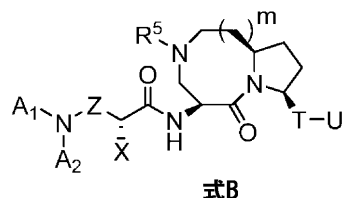
30

m が1~2であり、 R^1 および R^2 が、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式化合物、置換されていてもよいヘテロ環式化合物、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される、式Aによって表される化合物は、スキーム5に示される方法によって作製され得る。簡単に記載すると、Cbz保護基での中間体aのアミノ基の保護によって、中間体bが得られる。bのエステル基の加水分解によって、酸cが得られる。cとアミン NR^1R^2 との縮合によって、式Aの化合物が得られる。

40

【 0 1 9 5 】

スキーム6



A_1 、 A_2 、 Z 、 X 、 T 、 U 、 m および R^5 が式Iについて上述された通りの意味を有する、式Bによって表される化合物は、スキーム6に示されるように作製され得る。簡単に記載すると、aのBoc保護基の除去によって、アミンbが得られる。bと対応のBoc保護されたアミノ酸との縮合によって、アミドcが得られる。cのCbz保護基の除去によって、アミンdが得られる。dのアミノ基への R^5 の導入によって、eが得られた。 R^5 は、対応のハロゲン化アルキル（例えば、MeI）でのdの置換によって、または好適な求電子体での他の求核置換反応によって、導入され得る。 R^5 が COR^7 である場合、 COR^7 は、dと R^7CO-L との縮合によって導入され得、ここで、 L は脱離基である。例えば、 R^7CO-L は、対応のカルボン酸（即ち、 R^7CO_2H ）または酸塩化物（即ち、 R^7COCl ）であり得る。eのBoc保護基の除去によって、fが得られる。ハロゲン化アルキルでのfの置換または対応のアルデヒドでのfの還元的アミノ化による A_1 の導入によって、式Bによって表されるSmac模倣物が得られる。

【0196】

1態様において、 COR^7 は、dと対応のカルボン酸（即ち、 R^7CO_2H ）との縮合によって導入される。別の態様において、 R^7CO_2H とdとの縮合は、活性化剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)の存在下において行われる。別の態様において、活性化剤は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドである。別の態様において、 R^7CO_2H とdとの縮合は、収率などの反応パラメータを最適化するために、活性化剤および1つまたは複数のさらなる添加剤（例えば、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール）の存在下において行われる。1態様において、反応は、約1時間～約24時間で完了する。1態様において、反応は、約-20～約25の温度で行われる。1態様において、反応は、不活性有機溶媒、例えば、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジクロロメタン、N-メチル-2-ピロリジノン、またはテトラヒドロフラン中において行われる。

【0197】

スキーム7

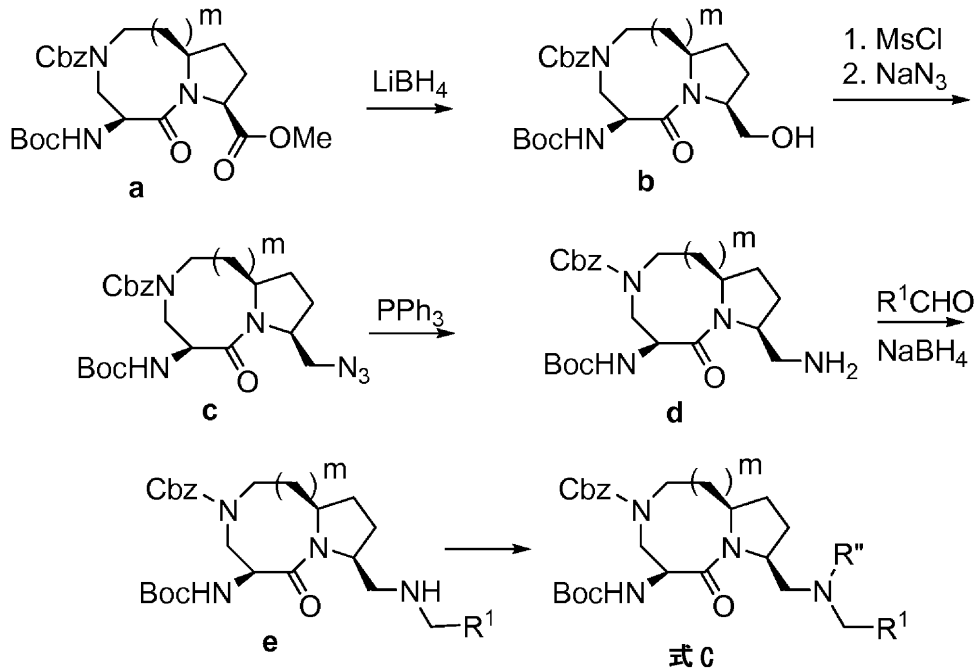
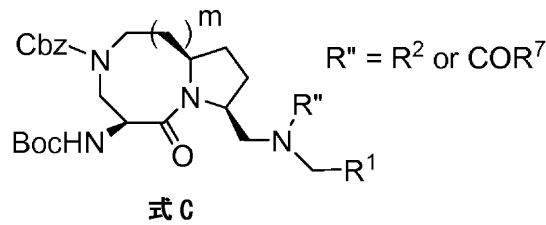
10

20

30

40

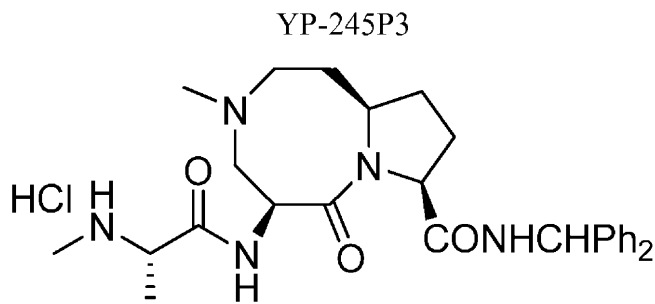
50



mが1または2であり、 R^1 、 R^2 および R^7 が式Iについて上述された意味を有する、式Cによって表される化合物は、スキーム7に示される方法によって合成され得る。aのエステル基の還元によって、アルコールbが得られる。bのヒドロキシル基のメシル化、続いて、得られたメシラートのアジ化ナトリウムでの置換によって、アジドcが得られる。THF- H_2O 中における PPh_3 でのアジドの還元によって、アミンdが得られる。アルデヒド R^1CHO でのdの還元的アミノ化によって、アミンeが得られる。eのアミン基への R'' の導入によって、式Cの化合物が得られる。 R'' が R^2 である場合、それは、ハロゲン化アルキルまたは他の好適な求電子体での置換、またはアルデヒドの還元的アミノ化によって、アミノ基へ結合され得る。 R'' が COR^7 である場合、それは、eと R^7CO-L との縮合によって導入され得、ここで、Lは脱離基である。1態様において、 R^7CO-L は、酸（即ち、 R^7CO_2H ）または酸塩化物（即ち、 R^7COCl ）である。

【0198】

実施例3



YP-245P3についての分析データ：

10

20

30

40

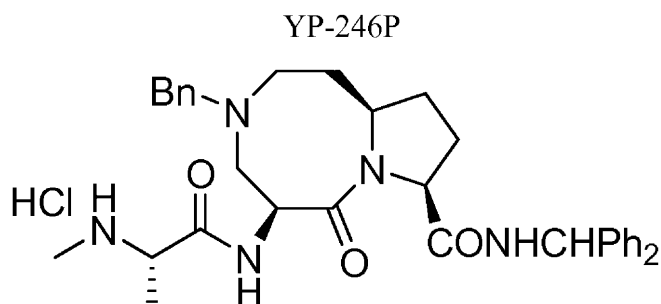
^1H NMR (300 MHz, D_2O , TMS) δ 7.28-7.20

(m, 10H), 5.97 (s, 1H), 5.25 (br, 1H), 4.51 (br, 1H), 3.91-3.84 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.23-3.19 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.13-1.73 (m, 5H), 1.41-1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); HRMS: calcd. m/z for $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.2975; found 492.2971

【 0 1 9 9 】

実施例4

10



YP-246Pについての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, D_2O , TMS) δ 7.33-7.13

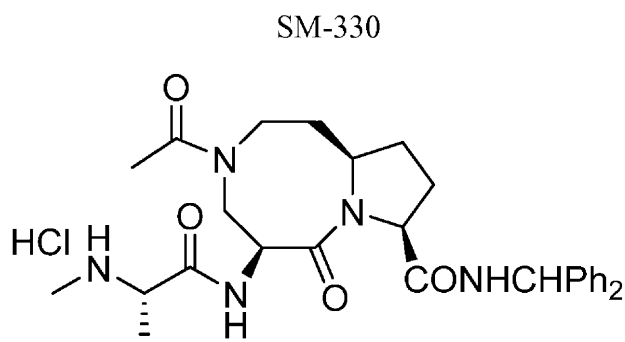
20

(m, 15H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.85-3.83 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.12-3.08 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.37-1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); HRMS: calcd. m/z for $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568.3288; found 568.3284

【 0 2 0 0 】

実施例5

30



SM-330についての分析データ :

40

^1H NMR (300 MHz, D_2O , TMS) δ 8.88-8.76

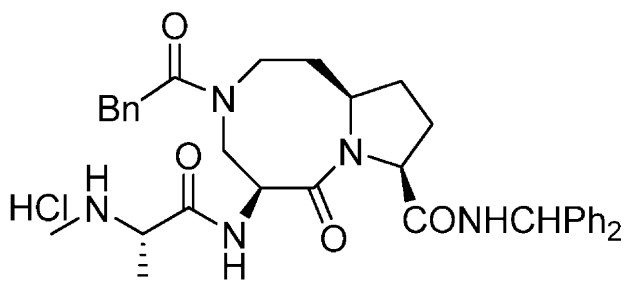
(m, 1H), 7.30-7.18 (m, 10H), 5.95-5.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.43-1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 175.3, 173.3, 172.9, 170.2, 141.2, 129.2, 128.1, 127.7, 62.3, 62.1, 58.5, 57.8, 57.3, 52.6, 51.8, 32.2, 31.3, 27.5, 21.5, 20.7, 15.5; HRMS: calcd. m/z for $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520.2924; found 520.2924

50

【 0 2 0 1 】

実施例6

SM-337



10

SM-337についての分析データ：

 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 7.34-7.27

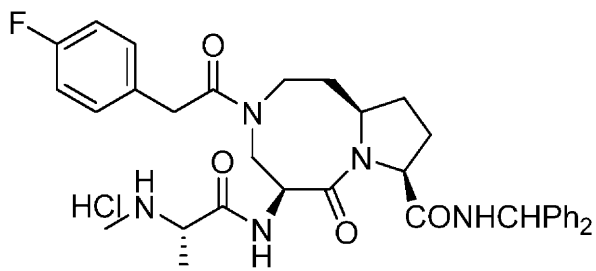
(m, 15H), 6.18-6.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.67 (s, 3/2H), 2.66 (s, 3/2H), 2.34 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.56-1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 174.6, 174.0, 169.6, 169.4, 143.1, 136.4, 130.3, 129.5, 128.6, 128.2, 127.8, 62.7, 58.3, 54.2, 41.6, 33.3, 31.9, 28.2, 16.3

20

【 0 2 0 2 】

実施例7

SM-350



30

SM-350についての分析データ：

 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , TMS) δ 8.94-8.92

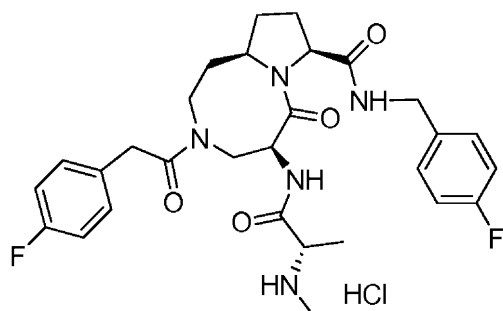
(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 12H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.18-6.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.31 (br, 1H), 4.02-3.76 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.11-1.82 (m, 5H), 1.55-1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173.2, 170.2, 169.7, 164.8, 161.5, 143.1, 132.5, 131.9, 129.6, 128.6, 128.1, 116.2, 62.7, 58.4, 53.9, 40.5, 33.3, 32.3, 31.8, 28.3, 16.3; HRMS: calcd. m/z for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 636.2962; found 636.2974

40

【 0 2 0 3 】

実施例8

SM-402



10

SM-402についての分析データ：

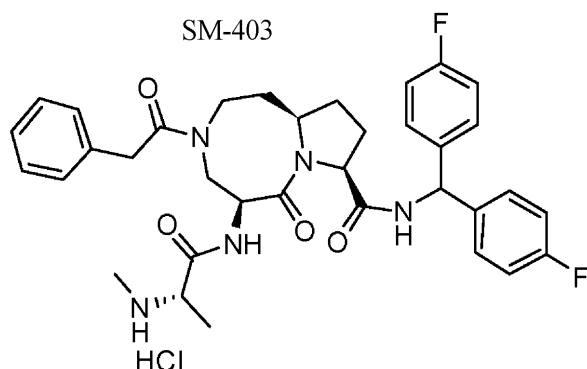
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8.60 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.02 (m, 4H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.08-3.80 (m, 6H), 3.54 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.13-1.82 (m, 5H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 173.1, 172.8, 168.8, 168.5, 164.1, 135.1, 131.5, 131.0, 129.2, 115.3, 115.0, 61.9, 57.3, 52.9, 42.3, 39.6, 32.4, 31.3, 30.9, 27.3, 15.3

20

【 0 2 0 8 】

実施例13

SM-403



30

SM-403についての分析データ：

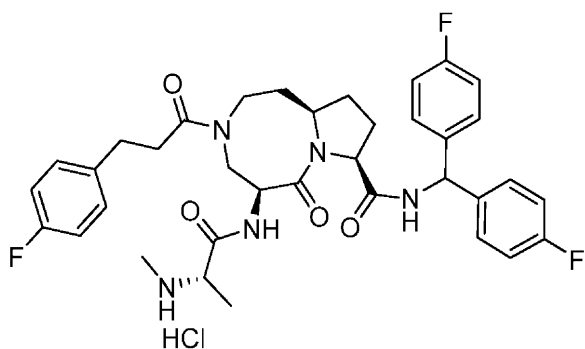
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.39-7.22 (m, 9H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.15 (d, $J = 6.0$, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.02-3.66 (m, 6H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.11-1.80 (m, 5H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 173.4, 172.4, 168.8, 168.4, 164.2, 160.9, 138.1, 135.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.0, 128.7, 128.6, 126.9, 115.6, 115.3, 115.0, 72.6, 61.9, 57.3, 56.2, 53.1, 47.0, 40.6, 32.3, 31.5, 31.1, 27.4, 15.5

40

【 0 2 0 9 】

実施例14

SM-404



10

SM-404についての分析データ：

¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 M Hz) δ 7.37-7.25

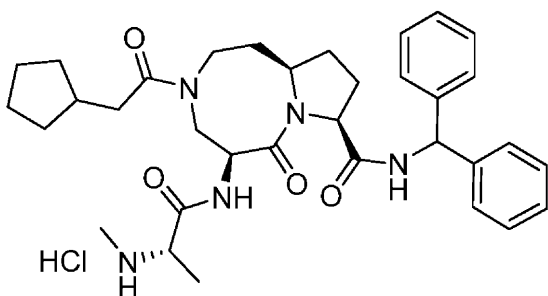
(m, 6H), 7.11-6.91 (m, 6H), 6.15 (d, $J = 7.5$, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.02-3.60 (m, 6H), 3.51 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.11-1.80 (m, 5H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.0, 172.4, 168.7, 168.4, 163.7, 160.8, 137.9, 137.4, 130.7, 130.6, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 115.6, 115.3, 115.1, 115.0, 114.0, 71.5, 67.2, 57.4, 56.0, 55.9, 52.8, 51.7, 35.0, 32.3, 31.5, 31.1, 30.7, 27.4, 15.4

20

【 0 2 1 0 】

实施例15

SM-405



30

SM-405についての分析データ：

¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 M Hz) δ 7.40-7.25 (m,

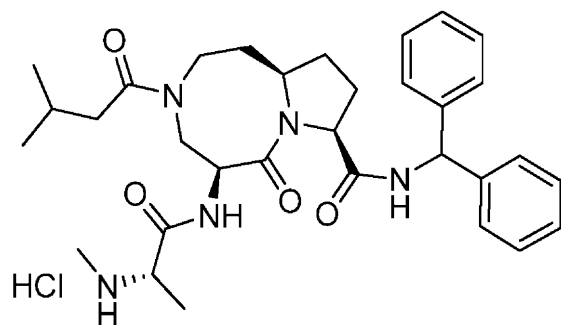
10H), 6.15 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.16-1.79 (m, 7H), 1.66-1.53 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 176.1, 172.2, 168.8, 168.3, 142.2, 142.1, 132.2, 132.0, 129.1, 128.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 61.8, 57.5, 57.3, 53.1, 38.9, 38.7, 37.2, 32.5, 32.2, 31.4, 31.0, 27.4, 24.9, 15.3

40

【 0 2 1 1 】

实施例16

SM-406



10

SM-406についての分析データ：

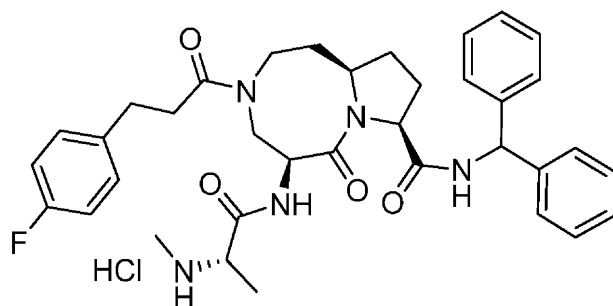
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.38-7.25 (m, 10H), 6.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.87-3.49 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 5H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 175.7, 172.3, 168.8, 168.3, 142.2, 142.1, 132.2, 132.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 61.8, 57.4, 57.3, 53.2, 41.7, 38.6, 37.2, 32.2, 31.4, 31.0, 27.4, 26.3, 22.0, 15.3

20

【 0 2 1 2 】

実施例17

SM-407



30

SM-407についての分析データ：

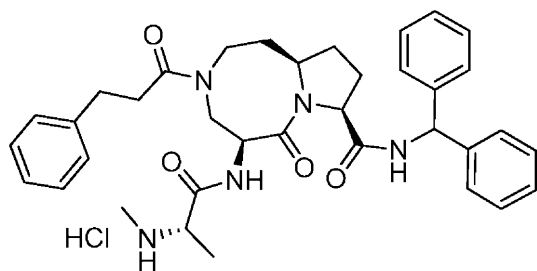
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.31-7.27 (m, 12H), 6.94 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.09-3.58 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 3.05-2.72 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 173.9, 172.3, 169.4, 168.5, 163.5, 160.2, 142.3, 142.1, 137.5, 132.9, 132.2, 130.8, 130.6, 129.0, 128.6, 127.7, 127.5, 127.3, 115.2, 114.9, 61.9, 57.6, 57.2, 53.1, 52.9, 46.8, 38.2, 35.3, 34.9, 32.4, 31.6, 30.8, 27.5, 15.8

40

【 0 2 1 3 】

実施例18

SM-408



SM-408についての分析データ：

10

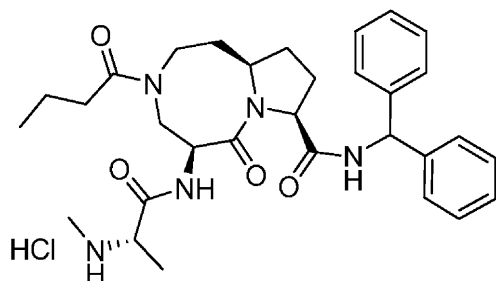
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.35-7.16 (m, 15H), 6.18 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.09-3.58 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.3, 172.4, 169.0, 168.5, 142.3, 141.8, 132.9, 132.1, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 127.3, 126.2, 61.8, 57.4, 57.2, 52.8, 46.6, 34.9, 32.3, 31.7, 30.9, 27.5, 15.4

【 0 2 1 4 】

20

実施例19

SM-409



SM-409についての分析データ：

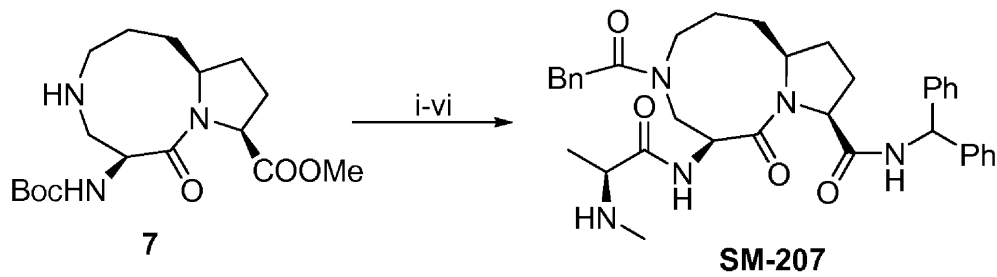
30

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.37-7.26 (m, 10H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.68-3.35 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 5H), 1.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 175.6, 172.3, 168.7, 168.5, 142.2, 142.1, 132.9, 132.8, 132.2, 132.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 127.7, 127.3, 61.8, 57.4, 57.3, 53.0, 46.9, 35.3, 34.9, 32.4, 31.4, 30.9, 27.3, 18.9, 15.4, 13.3

40

【 0 2 1 5 】

実施例20

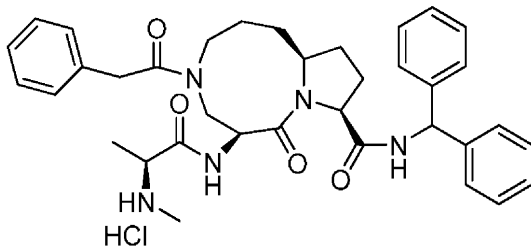


試薬および条件：i. フェニル酢酸、EDC、HOBt、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、CH₂Cl₂；ii. 3N LiOH、1,4-ジオキサン、次いで1N HCl；iii. アミノジフェニルメタン、EDC、HOBt、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、CH₂Cl₂；iv. 1,4-ジオキサン中4N HCl、v. N-Boc-N-メチルアラニン、EDC、HOBt、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、CH₂Cl₂；vi. 1,4-ジオキサン中4N HCl、6工程で62%。

10

7とフェニル酢酸との縮合、続いてのメチルエステルの加水分解によって、酸が得られ、これをアミノジフェニルアミンと縮合させ、アミドが得られた。このアミドのBoc保護基の除去によって、アンモニウム塩が得られた。この塩とN-Boc-N-メチル-アラニンとの縮合、続いてのBoc保護基の除去によって、SH-207が得られた。

SM-207



20

SM-207についての分析データ：

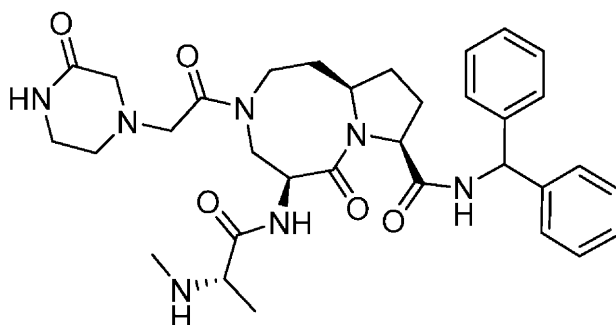
¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.22-6.80 (m, 15H), 5.95 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.18-3.45 (m, 5H), 3.42-2.85 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.12-0.80 (m, 11H); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 174.27, 172.09, 170.94, 169.24, 142.01, 141.83, 141.68, 134.86, 129.32, 128.16, 128.99, 127.76, 127.34, 71.92, 61.13, 58.57, 57.31, 49.77, 49.21, 49.05, 41.46, 31.44, 18.06, 15.73, 15.62

30

【 0 2 1 6 】

実施例21

SM-412



40

SM-412についての分析データ：

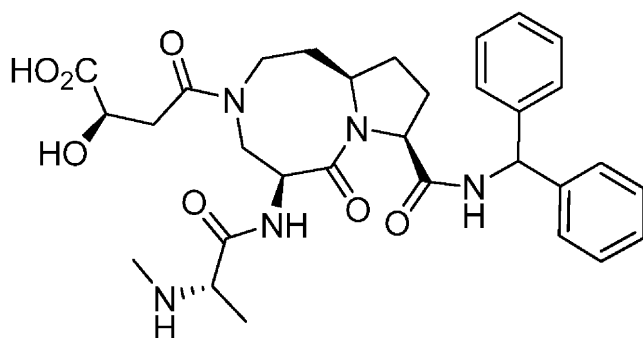
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8.81 (m, 1H), 7.41-7.26 (m, 10H), 6.06 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 3.99-3.76 (m, 4H), 3.58-3.47 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.34-1.80 (m, 6H), 1.60 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 172.1, 169.2, 168.7, 164.1, 163.6, 160.2, 142.3, 142.0, 128.7, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 127.3, 116.3, 62.2, 58.0, 57.8, 53.5, 50.3, 46.4, 37.3, 32.0, 30.8, 27.9, 15.2

【 0 2 1 7 】

10

実施例22

SM-413



20

SM-413についての分析データ :

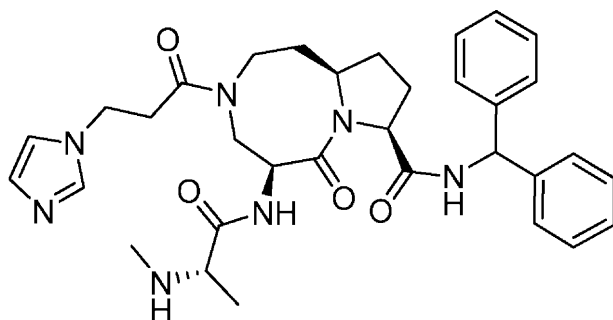
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 9.00 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 10H), 6.17 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.72 (2s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 5H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.8, 172.4, 171.7, 168.8, 168.5, 142.2, 142.0, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 68.2, 61.8, 57.3, 51.7, 46.9, 37.7, 32.2, 30.8, 27.4, 15.2

30

【 0 2 1 8 】

実施例23

SM-414



40

SM-414についての分析データ :

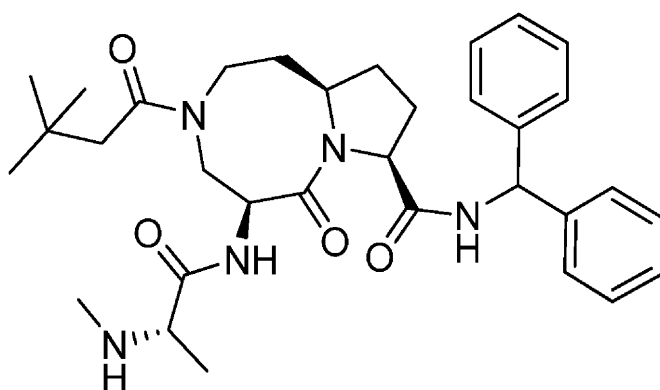
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8.80 (m, 1H), 7.41-7.26 (m, 12H), 6.09 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30-1.80 (m, 6H), 1.54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 172.2, 171.4, 170.4, 169.1, 168.7, 142.3, 142.2, 136.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.1, 122.4, 119.6, 62.1, 57.6, 57.3, 46.4, 45.4, 33.4, 32.3, 30.8, 27.7, 15.2

【 0 2 1 9 】

10

実施例24

SM-415



20

SM-415についての分析データ :

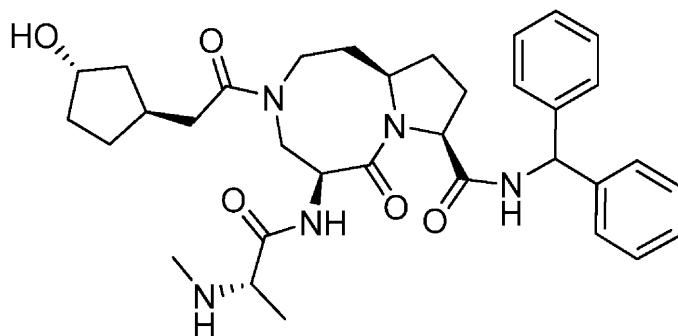
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 10H), 6.16 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.15-1.87 (m, 5H), 1.56 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.2, 172.5, 169.0, 168.4, 142.1, 142.0, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 61.7, 57.4, 57.3, 53.1, 51.9, 46.7, 44.6, 32.5, 31.5, 31.2, 30.8, 29.4, 27.2, 15.3

30

【 0 2 2 0 】

実施例25

SM-416



40

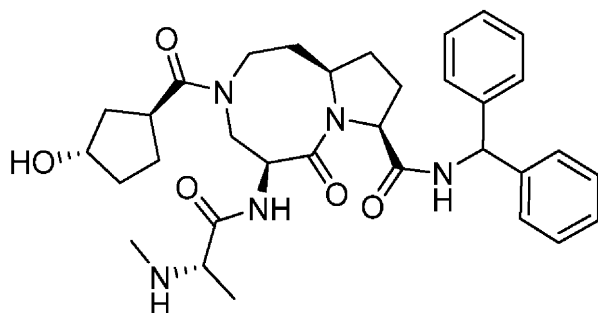
SM-416についての分析データ :

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 10H), 6.16 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 8H), 1.56 (m, 4H), 1.47 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.6, 172.4, 169.5, 168.4, 142.2, 142.0, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 73.0, 61.7, 57.3, 57.2, 53.1, 51.9, 46.6, 42.0, 39.4, 34.4, 32.5, 31.2, 30.8, 27.2, 15.2

【 0 2 2 1 】

実施例26

SM-418



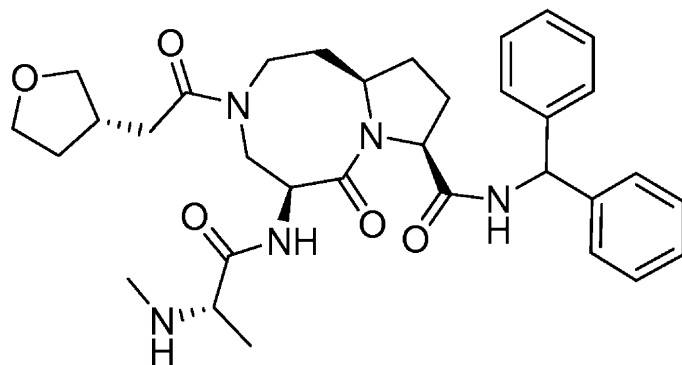
SM-418についての分析データ :

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.37-7.25 (m, 10H), 6.16 (m, 1H), 4.89(m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 3H), 3.66-3.48 (m, 3H), H), 2.70 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 10H), 1.54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 177.6, 172.4, 169.2, 168.6, 142.2, 142.0, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 73.4, 61.7, 57.3, 57.1, 53.0, 51.9, 46.9, 39.4, 38.9, 34.7, 32.7, 31.3, 30.8, 28.0, 27.3, 15.2

【 0 2 2 2 】

実施例27

SM-419



SM-419についての分析データ :

10

20

30

40

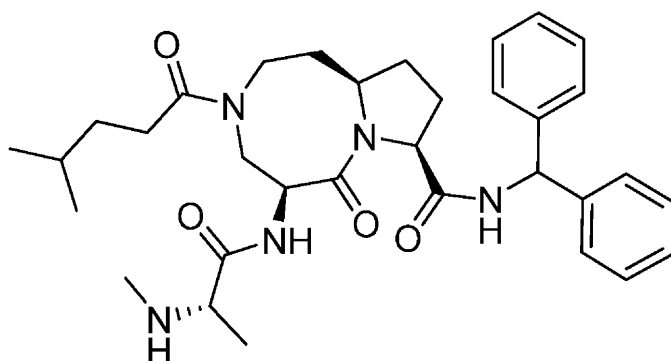
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.37-7.25 (m, 10H), 6.16 (m, 1H), 4.89(m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.03-3.71 (m, 5H), 3.55-3.37 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 6H), 1.54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 173.5, 172.2, 169.2, 168.6, 142.2, 141.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2, 73.1, 67.5, 61.8, 57.3, 46.6, 37.1, 35.9, 32.5, 32.1, 31.4, 30.8, 27.4, 15.2

【 0 2 2 3 】

10

実施例28

SM-420



20

SM-420についての分析データ :

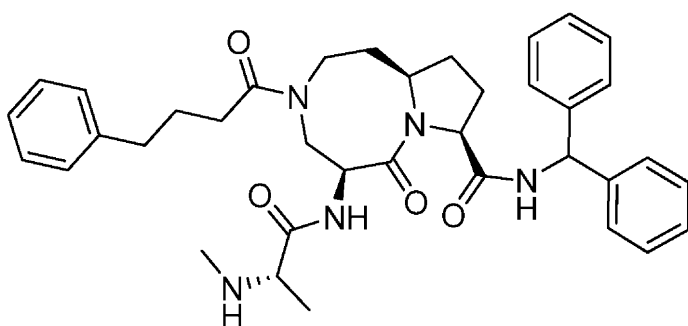
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.38-7.25 (m, 10H), 6.16 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 5H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.00 (2d, $J = 6.0\text{Hz}$, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 175.4, 172.4, 168.9, 168.6, 142.2, 142.0, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 61.8, 57.3, 53.0, 52.0, 46.6, 34.4, 32.5, 31.5, 30.9, 28.0, 27.3, 22.0, 21.9, 15.3

30

【 0 2 2 4 】

実施例29

SM-421



40

SM-421についての分析データ :

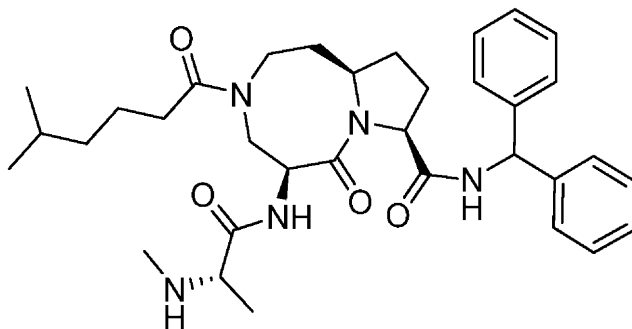
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8.95 (m, 1H), 7.38-7.14 (m, 15H), 6.17 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.04-3.85 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (2s, 3H), 2.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 7H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.8, 172.3, 169.0, 168.6, 142.2, 142.1, 141.9, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 127.3, 126.0, 61.8, 57.3, 52.8, 52.0, 46.6, 35.2, 32.9, 32.5, 31.8, 31.4, 30.8, 27.2, 15.3

10

【 0 2 2 5 】

実施例30

SM-422



20

SM-422についての分析データ：

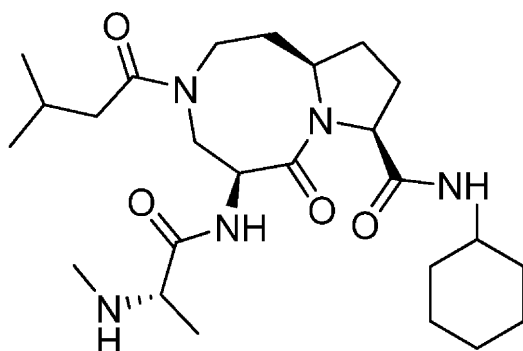
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.38-7.25 (m, 10H), 6.18 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.70 (2s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.55 (2d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27-1.19 (m, 2H), 0.95 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 175.3, 172.4, 169.0, 168.6, 142.2, 142.1, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 61.8, 57.4, 57.3, 52.9, 51.9, 46.6, 38.7, 32.9, 32.5, 31.3, 30.8, 28.2, 27.3, 23.5, 22.0, 21.9, 15.3

30

【 0 2 2 6 】

実施例31

SM-423



40

SM-423についての分析データ：

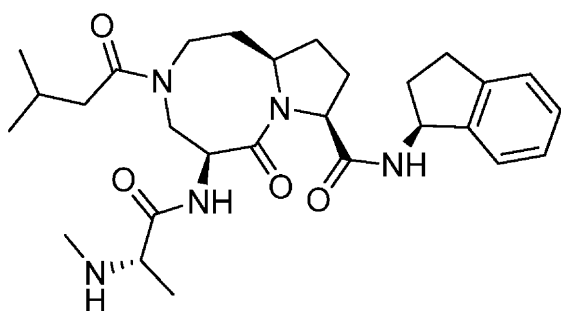
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 4.84 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 10H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (2d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16 (m, 6H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 172.2, 169.1, 168.6, 61.7, 57.3, 57.2, 56.6, 53.2, 50.3, 46.7, 41.8, 32.7, 32.6, 31.3, 30.8, 27.4, 27.2, 26.0, 25.7, 25.1, 22.0, 21.8, 15.2

【 0 2 2 7 】

10

実施例32

SM-425



20

SM-425についての分析データ :

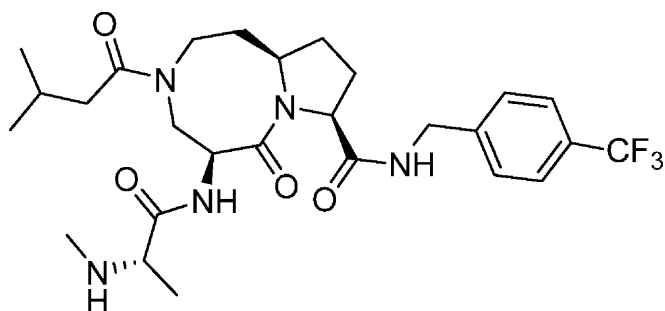
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.25-7.18 (m, 4H), 5.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55-2.41 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 173.1, 169.1, 168.7, 143.6, 143.4, 128.0, 126.7, 124.7, 124.0, 61.8, 57.3, 56.9, 54.9, 53.1, 51.8, 46.8, 42.1, 41.5, 33.3, 32.7, 31.2, 30.8, 30.0, 27.6, 26.1, 25.9, 22.2, 21.9, 15.2

30

【 0 2 2 8 】

実施例33

SM-426



40

SM-426についての分析データ :

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.64-7.55

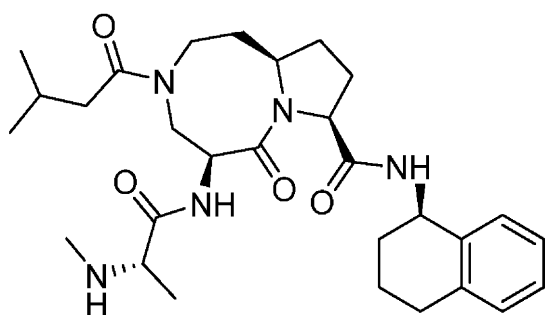
(m, 4H), 4.65 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 6H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 0.95 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 173.5, 169.5, 168.7, 143.6, 143.4, 127.8, 127.5, 125.4, 125.3, 123.0, 61.8, 57.4, 57.2, 56.6, 52.9, 51.8, 46.7, 42.4, 42.1, 41.5, 32.5, 31.3, 30.8, 27.4, 26.2, 23.5, 22.0, 21.9, 15.3

10

【 0 2 2 9 】

実施例34

SM-427



20

SM-427についての分析データ :

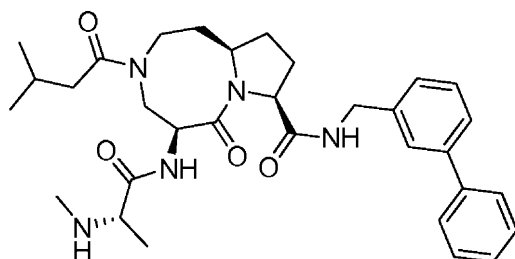
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.45 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.07 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.30-1.78 (m, 11H), 1.55 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 172.7, 169.5, 168.5, 137.6, 136.9, 128.8, 127.1, 126.0, 61.9, 57.3, 56.7, 53.2, 51.9, 46.7, 42.1, 41.5, 32.6, 31.2, 30.8, 29.3, 27.4, 26.1, 22.2, 21.9, 20.8, 15.2

30

【 0 2 3 0 】

実施例35

SM-429



40

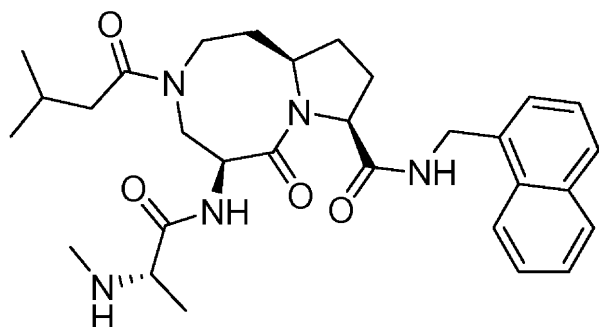
SM-429についての分析データ :

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.64 (m, 3H), 7.53-7.32 (m, 6H), 4.87 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.15-1.78 (m, 7H), 1.53 (2d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.8, 173.2, 169.6, 168.7, 141.7, 141.2, 139.6, 129.2, 128.9, 127.5, 127.1, 126.1, 125.9, 61.8, 57.2, 56.5, 53.0, 51.8, 46.7, 43.2, 42.1, 41.5, 35.0, 32.6, 31.2, 30.8, 27.3, 26.0, 22.2, 21.9, 15.3

【 0 2 3 1 】

実施例36

SM-430



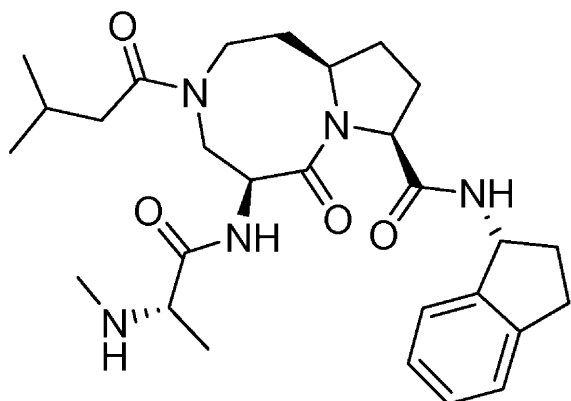
SM-430についての分析データ :

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 4H), 4.87-4.80 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.15-1.78 (m, 7H), 1.53 (2d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 173.0, 169.3, 168.7, 134.3, 133.9, 131.7, 128.8, 128.2, 126.4, 125.8, 125.5, 123.4, 61.8, 57.3, 56.7, 53.1, 51.8, 46.7, 42.1, 41.4, 41.3, 35.0, 32.6, 31.1, 30.8, 27.3, 26.2, 22.2, 21.9, 15.2

【 0 2 3 2 】

実施例37

SM-431



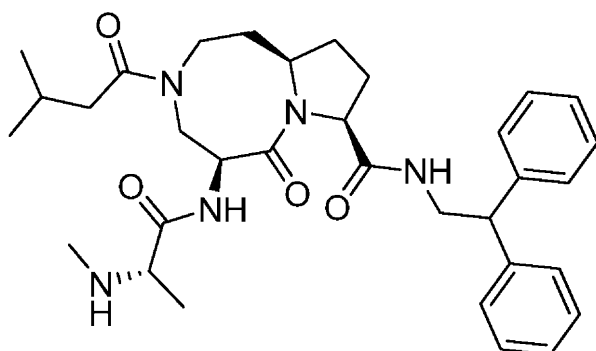
SM-431についての分析データ :

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.45 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 5.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 173.1, 169.5, 168.6, 143.6, 143.3, 127.8, 126.5, 124.5, 61.9, 57.3, 56.6, 54.8, 53.2, 51.8, 46.7, 42.1, 41.5, 35.1, 33.4, 32.6, 31.2, 30.8, 30.0, 27.4, 26.1, 22.2, 21.9, 15.2

【 0 2 3 3 】

実施例38

SM-432



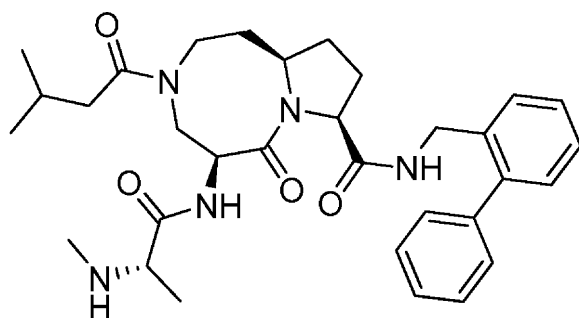
SM-432についての分析データ :

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.38-7.25 (m, 10H), 4.80 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.98(m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.15-1.74 (m, 7H), 1.56 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 173.0, 169.1, 168.6, 142.8, 128.6, 128.4, 128.1, 126.7, 61.8, 57.2, 56.7, 53.1, 50.9, 46.7, 44.0, 42.0, 41.5, 32.6, 30.8, 27.1, 26.1, 22.2, 21.9, 15.2

【 0 2 3 4 】

実施例39

SM-433



SM-433についての分析データ :

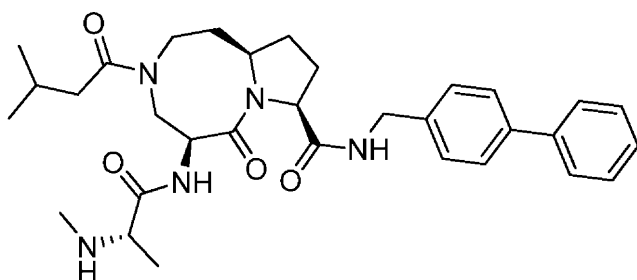
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.54-7.22 (m, 9H), 4.86 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.4-4.19 (m, 3H), 4.09-3.84 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.33-1.74 (m, 8H), 1.53 (2d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 173.1, 169.3, 168.7, 141.9, 141.2, 135.6, 130.0, 129.2, 128.3, 128.1, 127.8, 127.3, 61.8, 57.3, 56.9, 53.2, 51.8, 46.7, 42.0, 41.5, 41.3, 35.0, 32.6, 31.2, 30.8, 27.3, 26.0, 22.2, 21.9, 15.2

【 0 2 3 5 】

10

実施例40

SM-434



20

SM-434についての分析データ :

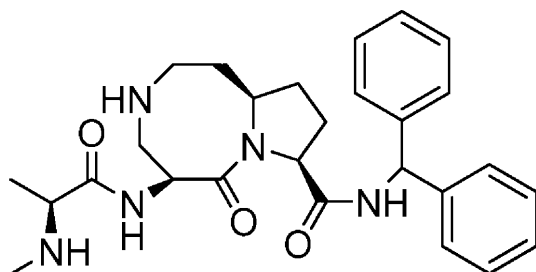
^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.60 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.57-4.36 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.35-1.79 (m, 8H), 1.53 (2d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.7, 173.2, 169.2, 168.7, 141.1, 140.3, 138.0, 128.9, 128.0, 127.3, 127.1, 126.9, 61.8, 57.3, 56.9, 53.1, 51.8, 46.7, 42.8, 42.1, 41.5, 35.2, 32.6, 31.2, 30.8, 27.4, 26.0, 22.2, 21.9, 15.2

30

【 0 2 3 6 】

実施例41

SM-227



40

SM-227についての分析データ :

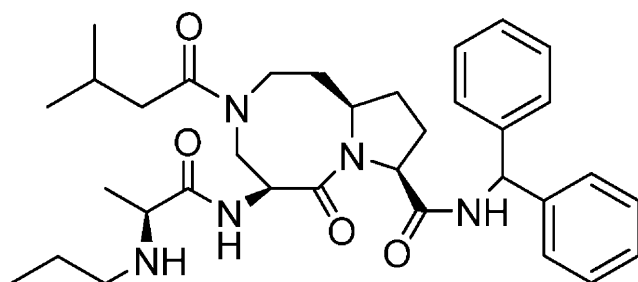
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.34-7.12 (m, 10H), 5.92 (brs, 1H), 5.23 (dd, $J = 12.06, 5.34$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.20-1.72 (m, 5H), 1.41 (d, $J = 7.05$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 173.93, 170.10, 168.28, 140.81, 140.63, 129.37, 128.33, 128.24, 127.53, 61.31, 59.11, 58.52, 57.15, 48.68, 47.50, 46.10, 31.82, 31.26, 30.94, 27.13, 15.46

【 0 2 3 7 】

10

実施例42

SM-211



20

SM-211についての分析データ :

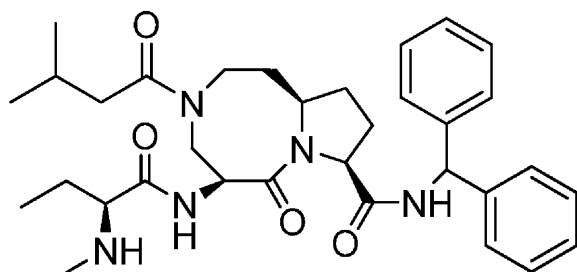
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.23-7.02 (m, 10H), 5.85 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65-3.20 (m, 4H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.27-2.03 (m, 3H), 2.01-1.43 (m, 8H), 1.36 (d, $J = 6.90$ Hz, 3H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.76-0.70 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176.89, 173.57, 170.10, 170.06, 142.14, 142.08, 129.86, 129.77, 128.72, 128.62, 128.35, 128.21, 62.77, 58.54, 56.95, 49.58, 49.29, 48.82, 48.72, 48.43, 48.14, 43.00, 31.92, 26.74, 22.83, 22.64, 20.33, 16.55, 11.20

30

【 0 2 3 8 】

実施例43

SM-212



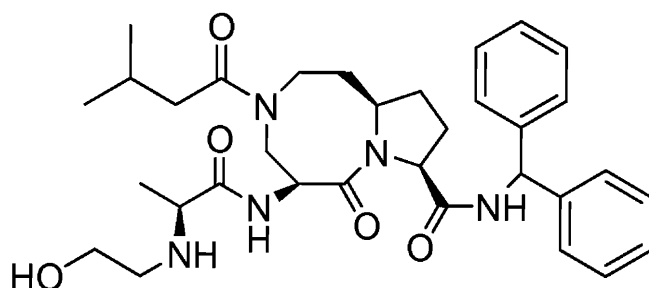
40

SM-212についての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.37-7.16 (m, 10H), 6.12 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 2H), 2.52-1.70 (m, 14H), 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176.45, 173.01, 169.39, 168.33, 141.38, 141.23, 129.27, 129.16, 128.10, 127.73, 127.55, 127.52, 62.77, 62.11, 57.92, 57.01, 52.49, 51.96, 47.58, 46.71, 41.39, 31.82, 27.26, 26.29, 23.69, 22.14, 8.50
【 0 2 3 9 】

実施例44

SM-213

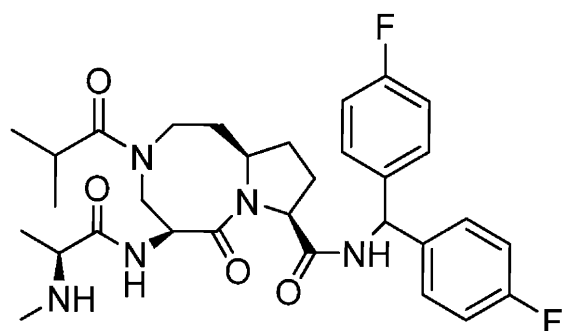


SM-213についての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.38-7.20 (m, 10H), 6.05 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.36-4.10 (m, 2H), 3.95-3.40 (m, 4H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.50-1.75 (m, 9H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01-1.85 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 177.09, 173.01, 169.46, 167.43, 141.52, 141.39, 129.24, 129.16, 128.11, 127.96, 127.78, 127.64, 61.80, 58.06, 57.17, 56.51, 51.72, 49.30, 48.73, 48.25, 47.87, 41.42, 27.32, 26.29, 22.25, 22.15, 21.88, 15.92
【 0 2 4 0 】

実施例45

SM-209



SM-209についての分析データ :

10

20

30

40

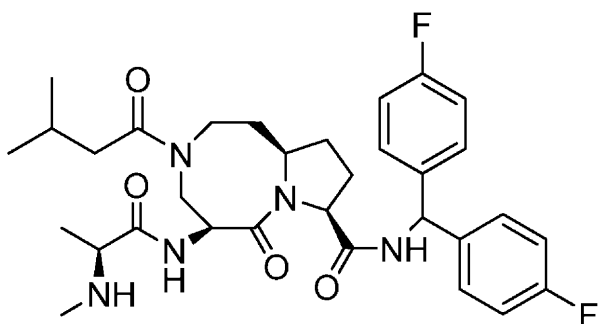
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.22-7.05 (m, 4H),
 6.95-6.77 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.97 (m,
 1H), 3.85-3.60 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.30-1.60 (m,
 6H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12-0.85 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ
 180.27, 172.52, 169.36, 160.48, 137.37, 137.19, 129.55, 129.45, 115.81, 115.53,
 61.98, 57.32, 56.43, 51.92, 49.98, 46.81, 35.07, 32.70, 31.30, 30.82, 27.44, 19.18,
 18.76, 15.53

10

【 0 2 4 1 】

実施例46

SM-210



20

SM-210についての分析データ :

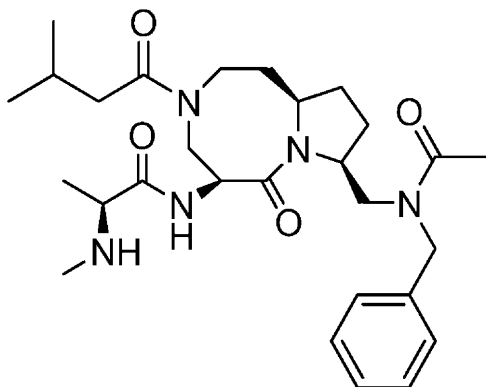
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.22-7.03 (m, 4H),
 6.95-6.80 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m,
 1H), 3.82-3.15 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.30-1.50 (m, 9H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H),
 0.82-0.65 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176.09, 172.70, 169.50, 160.53,
 137.27, 137.14, 129.49, 129.35, 115.92, 115.84, 115.80, 115.62, 62.10, 61.80, 58.07,
 56.54, 52.26, 46.59, 42.28, 41.38, 32.40, 31.35, 27.43, 25.98, 22.16, 15.59

30

【 0 2 4 2 】

実施例47

SM-230



40

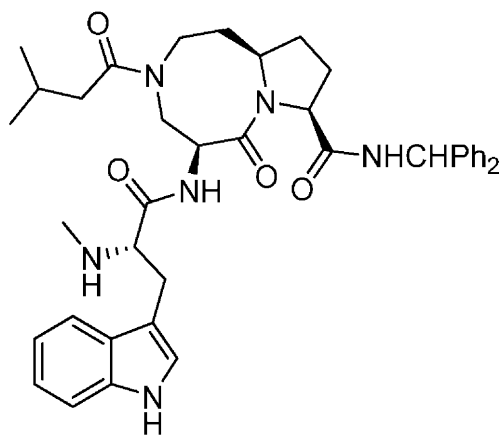
SM-230についての分析データ :

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.32-7.16 (m, 3H),
7.12-7.05 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 3H), 4.02-3.20 (m, 5H), 3.10 (m,
1H), 2.52 (s, 3H), 2.28-1.52 (m, 12H), 1.42-1.39 (m, 3H), 0.82-0.60 (m, 6H)

【 0 2 4 3 】

実施例48

SM-428

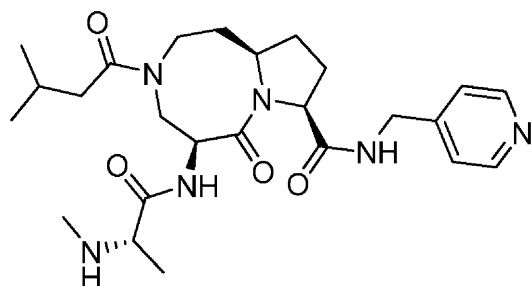


10

【 0 2 4 4 】

実施例49

SM-435

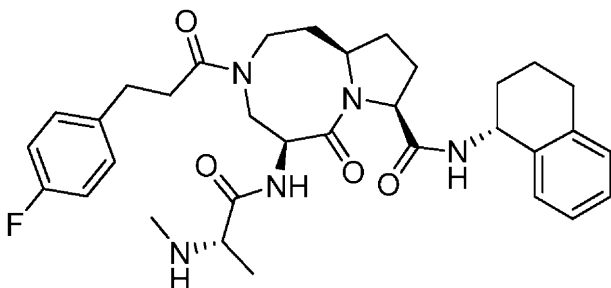


30

【 0 2 4 5 】

実施例50

SM-436

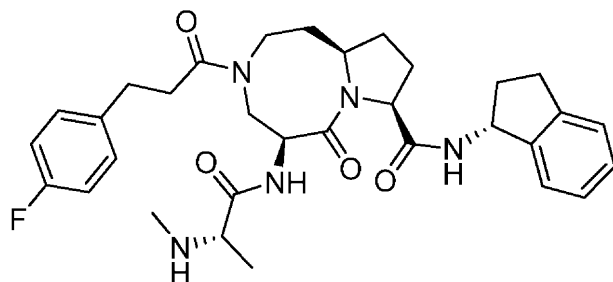


40

【 0 2 4 6 】

実施例51

SM-437



SM-437についての分析データ：

^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.02-6.84 (m, 2H), 5.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.00-3.77 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 M Hz) δ 174.1, 173.0, 169.1, 168.5, 143.6, 143.2, 137.4, 130.6, 127.7, 126.5, 124.5, 124.4, 62.1, 57.3, 54.8, 52.6, 51.6, 46.6, 35.1, 33.4, 32.4, 31.4, 30.8, 30.0, 27.5, 15.2

【 0 2 4 7 】

実施例52

XIAPへのインヒビターの結合

IAPタンパク質への立体配座的に制限されたSmac模倣物の結合能力を試験するために、蛍光偏光 (FP) に基づく方法を使用する高感度かつ定量的なインビトロ結合アッセイを開発し、そしてXIAPタンパク質へのSmac模倣物の結合を測定するために使用した (Nikolovska-Coleska et al., Anal Biochem. 332:261-73 (2004))。このアッセイのために、5-カルボキシフルオレセイン (5-Fam) を、変異Smacペプチドのリジン側鎖ヘカップリングした；AbuRPF-K-(5-Fam)-NH₂ (SM5Fと呼ぶ)。XIAP BIR3タンパク質へのSM5Fペプチドの結合の K_d 値は、17.92 nMであると測定され、このことは、このペプチドがXIAPタンパク質の表面ポケットへ高親和性で結合することを示している。Hisタグへ融合されたヒトXIAPの組換えXIAP BIR3タンパク質 (残基241-356) は安定かつ可溶性であり、そしてFPに基づく結合アッセイのために使用した。

【 0 2 4 8 】

用量依存性結合FP実験を、DMSO中の試験化合物の連続希釈物を用いて行った。アッセイ緩衝液 (100 mMリン酸カリウム, pH 7.5; 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ウシガンマグロブリン; 0.02% アジ化ナトリウム, Invitrogen (商標) Life Technologyより購入) 中のブレインキュベートしたXIAP BIR3タンパク質 (30 nM) およびSM5Fペプチド (5 nM) ならびに試験サンプルの5 μl のサンプルを、Dynex 96ウエルブラックラウンドボトムプレート (Fisher Scientific) へ添加し、125 μl の最終量を作製した。各アッセイについて、組換えXIAP BIR3タンパク質およびSM5Fを含有する結合ペプチドコントロール (0% 阻害に相当) と、遊離SM5Fのみを含有する遊離ペプチドコントロール (100% 阻害に相当) とを含めた。結合が平衡に達した3時間のインキュベーション後に、ULTRA READER (Tecan U.S. Inc., Research Triangle Park, NC) を使用して、偏光値を測定した。結合ペプチドの50% が追放される (displace) インヒビター濃度である、 IC_{50} 値を、非線形最小二乗分析を使用するプロットから測定した。曲線フィッティングを、GRAPHPAD PRISMソフトウェア (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) を使用して行った。

【 0 2 4 9 】

または、最適化された手順で、Ultraプレートリーダー (Tecan, Research Triangle Park, NC) を使用して、Mucrofluor (登録商標)、ThermoLabsystems、ブラック、丸底プレ

ート (Fisher Scientific) において、FP実験を行った。用量依存性結合実験を、活性化化合物の連続希釈物を用いて行った。アッセイ緩衝液 (100 mMリン酸カリウム, pH 7.5; 100 ug/mlウシガンマグロブリン; 0.02%アジ化ナトリウム) 中のプレインキュベートしたXIAP BIR3 (30 nM) およびSM5F Smac-Fluペプチド (5 nM) ならびに試験化合物の5 μ lサンプルを、96ウエルへ添加し、125 μ lの最終量を作製した。各アッセイについて、XIAP-BIR3およびSM5F Smac-Fluを含有するネガティブコントロール (0%阻害に等しい)、ならびに遊離Smac-Fluペプチドのみを含有するポジティブコントロール (100%阻害に等しい) を、各アッセイプレートに含める。プレートを15分間攪拌器上において混合し、室温で1~3時間インキュベートした。偏光値を、485 nmの励起波長および530 nmの放射波長で測定した。阻害のパーセンテージを、等式 $\text{阻害率}(\%) = 100 [1 - (mP - mP_f) / (mP_b - mP_f)]$ から誘導し、式中、 mP_f は遊離ペプチドコントロール (最小mP) であり、 mP_b は結合ペプチドコントロール (最大mP) である。結合ペプチドの50%が取って代わられるインヒビター濃度である、 IC_{50} 値を、非線形最小二乗分析を使用してプロットから測定し、曲線フィッティングを、GraphPad Prism (登録商標) ソフトウエアを使用して行った。Smac模倣物についての K_i 値を、FPベースのアッセイについて特別に開発されたソフトウェアおよび数学的方法を使用して、測定された IC_{50} 値およびSM5Fの K_d 値から誘導した。

【0250】

結合アッセイにおいて試験した場合、本発明の立体配座的に制限されたSmac模倣物は、表2に示されるように、強力な結合親和性XIAP BIR3タンパク質を示した。これらの結合親和性は、天然のSmacペプチドAVPI (配列番号1) (1,183 \pm 441 nM) の結合親和性よりも10倍超より良好であった。これらのデータは、立体配座的に制限されたSmac模倣物は、IAP活性の強力なインヒビターとして作用することを示唆している。

【0251】

【表2】

名称	IC_{50} (μ M)
SM-401	<1
SM-402	<1
SM-403	<1
YP-245P3	<100
YP-246P	<10
SM-330	<1
SM-337	<1
SM-350	<1
SM-356	<1
SM-376	<0.1
SM-377	<0.1
SM-404	<1
SM-405	<1
SM-406	<0.1
SM-407	<1

SM-408	<1
SM-409	<1
SM-412	<10
SM-413	<1
SM-414	<1
SM-415	<1
SM-416	<1
SM-418	<1
SM-419	<1
SM-420	<1
SM-421	<1
SM-422	<1
SM-423	<10
SM-424	<10
SM-425	<1
SM-426	<10
SM-427	<1
SM-428	>10
SM-429	<1
SM-430	<1
SM-431	<1
SM-432	<1
SM-433	<1
SM-434	<10
SM-207	<1
SM-209	<1
SM-210	<1
SM-211	<1
SM-212	<1
SM-213	<1
SM-222	<1
SM-230	<10
SM-227	<1

10

20

30

40

実施例53

他のIAPタンパク質へのインヒビターの結合

他のIAPタンパク質（ML-IAP、cIAP1、およびcIAP2）への立体配座的に制限されたSmac模倣物の結合能力を試験するために、結合アッセイ条件を開発および最適化した。His-tagへ融合された、組換えcIAP1 BIR3ドメイン（残基253-363）、cIAP2 BIR3ドメイン（残基238-349）、およびML-IAP BIR3ドメイン（残基63-179）を、結合アッセイにおいて使用した。他のIAPタンパク質についての競合結合アッセイを、XIAP BIR3について記載したものと同様に行った。簡単に記載すると、同一の高親和性トレーサーSM5F Smac-Fluペプチドを使用し、これは、それぞれ4.1 nM、6.6 nM、および160 nMの高親和性でcIAP1、cIAP2、およびML-IAPに結合する。以下のタンパク質濃度およびトレーサーを競合アッセイにおいて使用した：10 nM cIAP1および2 nM SM5F、25 nM cIAP2および2 nM SM5F、300 nM ML-IAPおよび5 nM SM5F。

10

【0253】

実施例54

立体配座的に制限されたSmac模倣物による細胞増殖阻害

種々の癌細胞株の増殖に対する本発明の化合物の効果を試験した。細胞を、試験化合物と共に、3000細胞/ウェルの密度で、96ウェル平底細胞培養プレート中に接種し、37℃で95%空気および5%CO₂の雰囲気中において4日間インキュベートした。種々の濃度の化合物での処理後の細胞増殖阻害の割合を、WST-8キット（2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4ジスルホフェニル)-2H-テトラゾリウム-ナトリウム塩；Dojindo Molecular Technologies, Inc., Gaithersburg, Maryland）を使用して測定した。WST-8を10%の最終濃度で各ウェルへ添加し、次いでプレートを37℃で2~3時間インキュベートした。サンプルの吸光度を、ULTRA Tecan Reader（Molecular Device）を使用して450 nmで測定した。細胞増殖を50%阻害した試験化合物の濃度（IC₅₀）を、未処理細胞および試験化合物で処理した細胞における吸光度を比較することによって計算した。

20

【0254】

MDA-MB-2131ヒト乳癌細胞株に対して試験した場合、本発明の化合物は、表3に示されるように強力な阻害活性を示し、このことは、該化合物が癌細胞増殖の強力なインヒビターであることを示唆している。SK-OV-3卵巣癌細胞株に対して試験した場合、前記化合物は、さらにより強力であった（表3）。

30

【0255】

【表 3】

名称	MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM)	SK-OV-3 IC ₅₀ (μM)
YP-337	<1	<1
YP-376	<1	<1
SM-401	<1	<1
SM-402	<1	<1
SM-403	<1	<1
SM-404	<1	<1
YP-245P3	>1	試験せず
YP-246P	>1	試験せず
SM-330	<1	試験せず
SM-350	<1	<1
SM-356	<1	試験せず
SM-377	<1	<1
SM-405	<1	<1
SM-406	<1	<1
SM-407	<1	<1
SM-408	<1	<1
SM-409	<1	<1
SH-207	<1	<1
SM-412	>1	>1
SM-413	<100	<100
SM-414	<100	<100
SM-415	<1	<1
SM-416	<10	<10

10

20

30

SM-418	<10	<10
SM-419	<10	<10
SM-420	<1	<1
SM-421	<1	<1
SM-422	<1	<1
SM-423	<100	<100
SM-424	>10	>10
SM-425	<10	<10
SM-426	<10	<10
SM-427	<1	<1
SM-428	>5	>5
SM-429	<10	<10
SM-430	<10	<10
SM-431	<1	<1
SM-432	<10	<10
SM-433	<10	<10
SM-434	<10	<10
SM-207	<10	<10
SM-209	< 10	< 10
SM-210	<1	<1
SM-211	<10	<10
SM-212	<10	<10
SM-213	<10	<10
SM-222	<1	<1
SM-230	<100	<100
SM-227	<10	<10

10

20

30

【 0 2 5 6 】

40

実施例55

YP-337による細胞死の誘導

細胞死を誘導するYP-337の能力を、乳癌MDA-MB-231および卵巣癌SK-OV-3細胞株において試験した（表4）。細胞を48時間YP-337で処理し、細胞生存能力を、トリパンプルー排除アッセイを使用して測定した。

【 0 2 5 7 】

【表 4】

	48時間後の死細胞のおおよその割合 (%)	
濃度 (nM)	MDA-MB-231	SK-OV-3
コントロール	<5%	<5%
0.1	10%	20%
1	35%	40%
10	60%	65%
100	75%	75%

10

【 0 2 5 8 】

実施例56

乳癌異種移植モデルにおけるSM-406 (AT-406) の抗腫瘍活性

抗腫瘍剤として作用するSM-406 (AT-406) の能力を、MDA-MB-231乳癌異種移植 (ヌードマウス) モデルにおいて試験した。SM-406 (AT-406) を、2週間、1週間当たりqd × 5投与した。図1に示されるように、SM-406 (AT-406) は、SM-406 (AT-406) 30、100および200 mg/kgの用量で、抗腫瘍活性を示した。11%までの用量依存性体重減少が、100および200 mg/kgで観察された。

20

【 0 2 5 9 】

実施例57

前立腺癌異種移植モデルにおけるSM-406 (AT-406) およびタキソテルの抗腫瘍活性

単独およびタキソテルと組み合わせて抗腫瘍剤として作用するSM-406 (AT-406) の能力を、PC-3前立腺癌異種移植 (ヌードマウス) モデルにおいて試験した。2週間、SM-406 (AT-406) を1週間当たりqd × 5、タキソテルを週1回投与した。図2に示されるように、SM-406 (AT-406) は、100および200 mg/kgの用量で抗腫瘍活性を示した。さらに、SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) は、タキソテル (8 mg/kg) と組み合わせて、増強された抗腫瘍活性を示した。

30

【 0 2 6 0 】

実施例58

前立腺癌異種移植モデルにおけるSM-406 (AT-406) およびTykerb (登録商標) の抗腫瘍活性

単独およびTykerb (登録商標) と組み合わせて抗腫瘍剤として作用するSM-406 (AT-406) の能力を、PC-3前立腺癌異種移植 (ヌードマウス) モデルにおいて試験した。2週間、SM-406 (AT-406) を1週間当たりqd × 5、Tykerb (登録商標) を1週間当たりbid × 5投与した。図3に示されるように、SM-406 (AT-406) は、100および200 mg/kgの用量で抗腫瘍活性を示した。さらに、SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) は、Tykerb (登録商標) (90 mg/kg) と組み合わせて、増強された抗腫瘍活性を示した。

40

【 0 2 6 1 】

実施例59

乳癌異種移植モデルにおけるSM-406 (AT-406) およびタキソテルの抗腫瘍活性

単独およびタキソテルと組み合わせて抗腫瘍剤として作用するSM-406 (AT-406) の能力を、2LMP乳癌異種移植モデルにおいて試験した。2週間、SM-406 (AT-406) を1週間当たりqd × 5、タキソテルを週1回投与した。図4に示されるように、SM-406 (AT-406) は、100 mg/kgの用量で抗腫瘍活性を示した。さらに、SM-406 (AT-406) (100 mg/kg) は、タキソテル (12 mg/kg) と組み合わせて、抗腫瘍活性を示した。

【 0 2 6 2 】

実施例60

乳癌異種移植モデルにおけるSM-406 (AT-406) およびTykerb (登録商標) の抗腫瘍活性

50

単独およびTykerb（登録商標）と組み合わせて抗腫瘍剤として作用するSM-406（AT-406）の能力を、2LMP乳癌異種移植モデルにおいて試験した。2週間、SM-406（AT-406）を1週間当たりqd×5、Tykerb（登録商標）をqd投与した。図5に示されるように、SM-406（AT-406）は、30、100および200 mg/kgの用量で抗腫瘍活性を示した。さらに、SM-406（AT-406）（30、100および200 mg/kg）は、Tykerb（登録商標）（90 mg/kg）と組み合わせて、増強された抗腫瘍活性を示した。

【0263】

実施例61

膵臓癌異種移植モデルにおけるSM-406（AT-406）の抗腫瘍活性

抗腫瘍剤として作用するSM-406（AT-406）の能力を、Panc-1膵臓癌異種移植モデルにおいて試験した。SM-406（AT-406）を、1週間当たりqd×5投与した。図6に示されるように、SM-406（AT-406）は、30および100 mg/kgの用量で抗腫瘍活性を示した。

【0264】

実施例62

乳癌異種移植モデルにおけるSM-406（AT-406）の用量スケジュール最適化

図7に示されるように、MDA-MB-231乳癌異種移植（ヌードマウス）モデルにおけるSM-406（AT-406）投薬スケジュールの最適化のための研究を、SM-406（AT-406）を200 mg/kg使用して行った。1週間当たりqd×5、第1～5日、1週間当たりqd×3、第1～3日、または週1回での投与によって、抗腫瘍活性が生じた。体重減少は、他の投薬スケジュールと比較して週1回投薬においてより少なかった（<5%）。

【0265】

実施例63

癌細胞株におけるSM-406のインビトロ活性

単一剤として細胞増殖を阻害するSM-406の能力を、MDA-MB-231乳癌細胞株、SK-OV-3およびOVCAR-4卵巣癌細胞株、ならびにSK-Mel-2メラノーマ癌細胞株において試験した。細胞を4日間処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図8に示されるように、SM-406は、MDA-MB-231、SK-OV-3、SK-Mel-2およびOVCAR-4についてそれぞれ、82 nM、238 nM、6638 nMおよび926 nMのIC₅₀値で、4つ全ての癌細胞を阻害した。

【0266】

実施例64

癌細胞株におけるSM-406のインビトロ活性

単一剤として細胞増殖を阻害するSM-406の能力を、HL-60およびSR白血病細胞株において試験した。細胞を4日間処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図9に示されるように、SM-406は、それぞれ58 nMおよび7290 nMのIC₅₀値で、両方の細胞株を阻害した。

【0267】

実施例65

癌細胞株におけるSM-406のインビトロ活性

単一剤として細胞増殖を阻害するSM-406の能力を、BT-549、MDA-MB-415、SUM-159、MDA-MB-468、MDA-MB-453および2LMPヒト乳癌細胞株において試験した。細胞を4日間処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図10に示されるように、SM-406は、6つ全ての細胞株において細胞増殖を阻害した。

【0268】

実施例66

MDA-MB-436細胞株におけるTNF と組み合わせてのSM-406のインビトロ活性

TNF と組み合わせてのSM-406、および単一剤としてのSM-428の、細胞増殖を阻害する能力を、ヒト乳癌細胞株MDA-MB-436において試験した。細胞を、4日間、単独もしくは種々の濃度のSM-406と組み合わせてのTNF で、またはSM-428で、処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図11に示されるように、TNF と組み合わせてSM-406は、TNF 単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 6 9 】

実施例67

SUM-159細胞株におけるTNF と組み合わせてのSM-406のインビトロ活性

TNF と組み合わせてのSM-406、および単一剤としてのSM-428の、細胞増殖を阻害する能力を、ヒト乳癌細胞株SUM-159において試験した。細胞を、4日間、単独でもしくは種々の濃度のSM-406と組み合わせてTNF で、またはSM-428で、処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図12に示されるように、TNF と組み合わせてSM-406は、TNF 単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 7 0 】

実施例68

Panc-1細胞株におけるTRAILと組み合わせてのSM-406のインビトロ活性

細胞増殖を阻害するTRAILと組み合わせてのSM-406の能力を、ヒト膵細胞株Panc-1において試験した。細胞を、4日間、単独でまたは種々の濃度のSM-406と組み合わせてTRAILで処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図13に示されるように、TRAILと組み合わせてSM-406は、TRAIL単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 7 1 】

実施例69

MDA-231 (2LMP) 細胞株におけるTRAILと組み合わせてのSM-406のインビトロ活性

細胞増殖を阻害するTRAILと組み合わせてのSM-406の能力を、ヒト乳癌細胞株MDA-MB-231 (2LMP) において試験した。細胞を、4日間、単独でまたは種々の濃度のSM-406と組み合わせてTRAILで処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図14に示されるように、TRAILと組み合わせてSM-406は、TRAIL単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 7 2 】

実施例70

Panc-1細胞株におけるゲムシタピンと組み合わせてのSM-406のインビトロ活性

細胞増殖を阻害するゲムシタピンと組み合わせてのSM-406の能力を、ヒト膵細胞株Panc-1において試験した。細胞を、4日間、単独でまたは種々の濃度のSM-406と組み合わせてゲムシタピンで処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図15に示されるように、ゲムシタピンと組み合わせてSM-406は、ゲムシタピン単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 7 3 】

実施例71

Panc-1細胞株におけるミトザントロンと組み合わせてのSM-406のインビトロ活性

細胞増殖を阻害するミトザントロンと組み合わせてのSM-406の能力を、ヒト膵細胞株Panc-1において試験した。細胞を、4日間、単独でまたは種々の濃度のSM-406と組み合わせてミトザントロンで処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図16に示されるように、ミトザントロンと組み合わせてSM-406は、ミトザントロン単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 7 4 】

実施例72

PC3細胞株におけるロスコピチンと組み合わせてのSM-406のインビトロ活性

細胞増殖を阻害するロスコピチン (Ros) と組み合わせてのSM-406の能力を、ヒト前立腺細胞株PC3において試験した。細胞を、4日間、単独でまたは種々の濃度のロスコピチンと組み合わせてSM-406で処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図17に示されるように、ロスコピチンと組み合わせてSM-406は、細胞増殖を阻害した。

【 0 2 7 5 】

実施例73

10

20

30

40

50

MDA-MB-453細胞株におけるタキソテルと組み合わせたSM-406のインビトロ活性

細胞増殖を阻害するタキソテル（TXT）と組み合わせたSM-406の能力を、ヒト乳癌細胞株MDA-MB-453において試験した。細胞を、4日間、単独でまたは種々の濃度のSM-406と組み合わせてTXTで処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図18に示されるように、タキソテルと組み合わせてSM-406は、タキソテル単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 7 6 】

実施例74

Panc-1細胞株におけるVP-16と組み合わせたSM-406のインビトロ活性

細胞増殖を阻害するVP-16と組み合わせたSM-406の能力を、ヒト膵細胞株Panc-1において試験した。細胞を、4日間、単独でまたは種々の濃度のSM-406と組み合わせてVP-16で処理した。細胞増殖を、WSTに基づくアッセイを使用して測定した。図19に示されるように、VP-16と組み合わせてSM-406は、VP-16単独での処理と比較して、増強された細胞増殖阻害を示した。

【 0 2 7 7 】

実施例75

MDA-MB-231細胞におけるcIAP-1タンパク質に対するSM-406の効果

SM-406およびSM-428の効果、MDA-MB-231癌細胞においてcIAP-1タンパク質に対して測定した。細胞を、種々の濃度および時点で、SM-406またはSM-428で処理した。タンパク質レベルをウエスタンブロッティングによって分析した。図20に示されるように、SM-406はcIAP-1タンパク質レベルを低下させた。

【 0 2 7 8 】

実施例76

SK-OV-3細胞におけるcIAP-1およびcIAP-2タンパク質に対するSM-406の効果

SM-406およびSM-428の効果、SK-OV-3癌細胞においてcIAP-1およびcIAP-2タンパク質に対して測定した。細胞を、種々の濃度および時点で、SM-406またはSM-428で処理した。タンパク質レベルをウエスタンブロッティングによって分析した。図21に示されるように、SM-406は、cIAP-1およびcIAP-2タンパク質レベルを低下させた。

【 0 2 7 9 】

実施例77

MDA-MB-231細胞におけるSM-406によるアポトーシスの誘導

SM-406またはSM-428によるアポトーシスの誘導を、MDA-MB-231乳癌細胞において測定した。細胞を種々の時間SM-406またはSM-428で処理し、アポトーシスを、フローサイトメーターを使用してFITCアネキシンV / ヨウ化プロピジウム染色によって分析した。図22に示されるように、3 μ MのSM-406は、MDA-MB-231乳癌細胞においてアポトーシスを誘導した。

【 0 2 8 0 】

実施例78

SK-OV-3細胞におけるSM-406によるアポトーシスの誘導

SM-406またはSM-428によるアポトーシスの誘導を、SK-OV-3卵巣癌細胞において測定した。細胞を種々の濃度のSM-406またはSM-428で処理した。アポトーシスを、フローサイトメーターを使用してFITCアネキシンV / ヨウ化プロピジウム染色によって分析した。図23に示されるように、0.1、0.3、1および3 μ MのSM-406は、SK-OV-3卵巣癌細胞においてアポトーシスを誘導した。

【 0 2 8 1 】

実施例79

Panc-1細胞におけるSM-406によるアポトーシスの誘導

SM-406またはSM-428によるアポトーシスの誘導を、Panc-1膵臓癌細胞において測定した。細胞を種々の濃度のSM-406またはSM-428で処理した。アポトーシスを、フローサイトメーターを使用してFITCアネキシンV / ヨウ化プロピジウム染色によって分析した。図24に示されるように、0.3、1および3 μ MのSM-406は、panc-1膵臓癌細胞においてアポトーシス

10

20

30

40

50

を誘導した。

【0282】

実施例80

MDA-MB-231異種移植モデルにおけるSM-406の抗腫瘍活性

抗腫瘍剤として作用するSM-406の能力を、重篤複合免疫不全（SCID）マウスにおけるヒト乳癌のMDA-MB-231異種移植モデルにおいて試験した。腫瘍が150 mm³の平均サイズへ増殖した際に、処置を開始した。SM-406を、経口強制飼養によって、2週間の間、週5日、毎日与えた。タキソテルを、2週間の間、週1回、静脈内に（i.v.）与えた。図25に示されるように、SM-406は、30および100 mg/kg POで抗腫瘍活性を示した。

【0283】

10

実施例81

PC-3異種移植モデルにおけるSM-406の抗腫瘍活性

抗腫瘍剤として作用するSM-406の能力を、ヌードマウスにおけるヒト前立腺癌のPC-3異種移植モデルにおいて試験した。腫瘍が100 mm³の平均サイズへ増殖した際に、処置を開始した。SM-406を、経口強制飼養によって第15～25日の2週間の間および第43～53日のさらに2週間の間、週5日、毎日与えた。タキソテルを、3週間の間週1回、第16、23および44日に、静脈内に（i.v.）与えた。図26に示されるように、SM-406は、単独でまたはタキソテルと組み合わせて、抗腫瘍活性を示した。

【0284】

20

実施例82

2LMP異種移植モデルにおけるSM-406の抗腫瘍活性

抗腫瘍剤として作用するSM-406の能力を、ヌードマウスにおけるヒト乳癌の2LMP異種移植モデルにおいて試験した。SM-406を、第16～26日の間、腹腔内（intrapentoneal）（i.p.）または経口（p.o.）のいずれで、10日間毎日与えた。タキソテルを、2週間の間、週1回、静脈内（i.v.）に与えた。瘍壊死因子（TNF）関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）は、第16～26日の10日間、1日1回、i.p.であった。図27に示されるように、SM-406は、単独でまたはTRAILと組み合わせて、抗腫瘍活性を示した。

【0285】

実施例83

IAPタンパク質のBIR3ドメインへのSM-406の結合

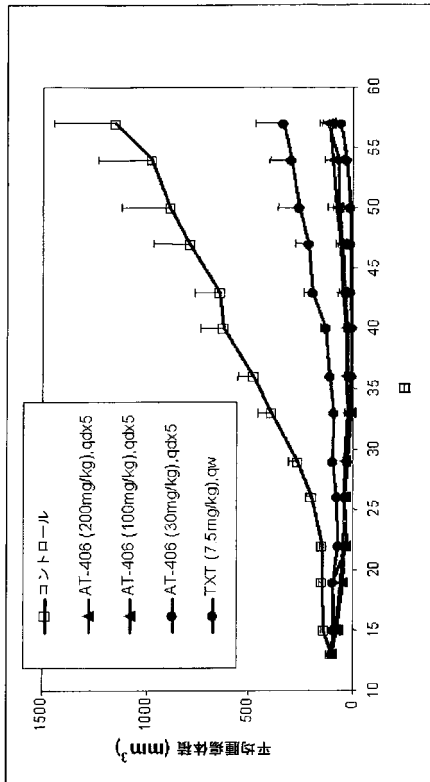
30

IAPタンパク質の4つのメンバーのBIR3ドメインへのSM-406およびSM-428の競合結合曲線を、蛍光偏光に基づく結合アッセイを使用して測定した。試験したIAPタンパク質は以下を含む：（A）XIAP；（B）cIAP1；（C）cIAP2；（D）ML-IAP。図28に示されるように、SM-406は、4つ全てのIAPタンパク質へ結合する。

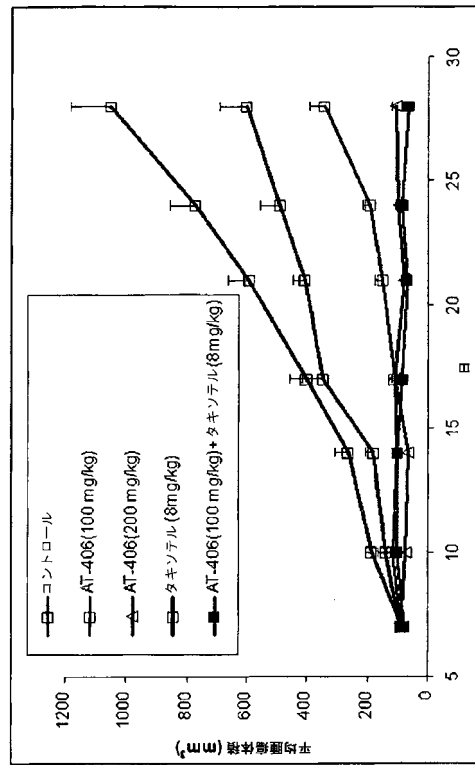
【0286】

今回、本発明を完全に説明したが、本発明は、本発明の範囲またはその任意の態様に影響を与えることなく、広範囲かつ均等の範囲の条件、製剤、および他のパラメータ内で行われ得ることが、当業者によって理解される。本明細書において引用された全ての特許、特許出願および刊行物は、参照によりそれらの全体が本明細書に完全に組み入れられる。

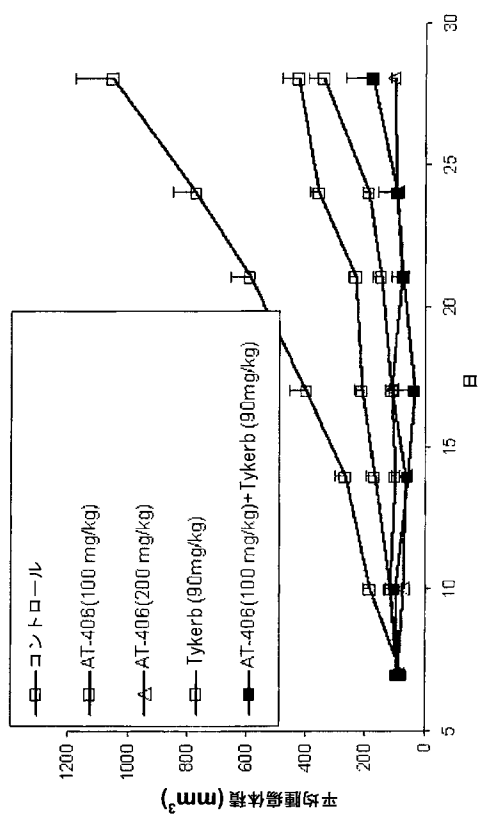
【図 1】



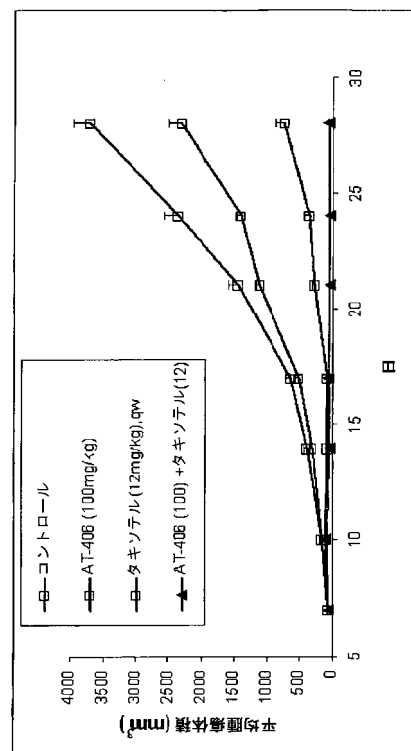
【図 2】



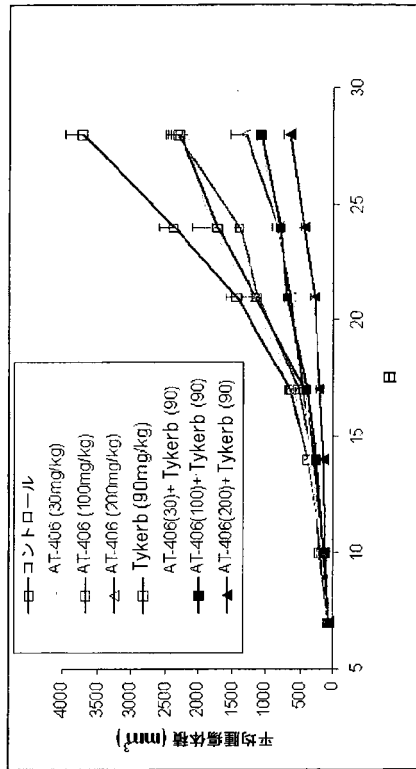
【図 3】



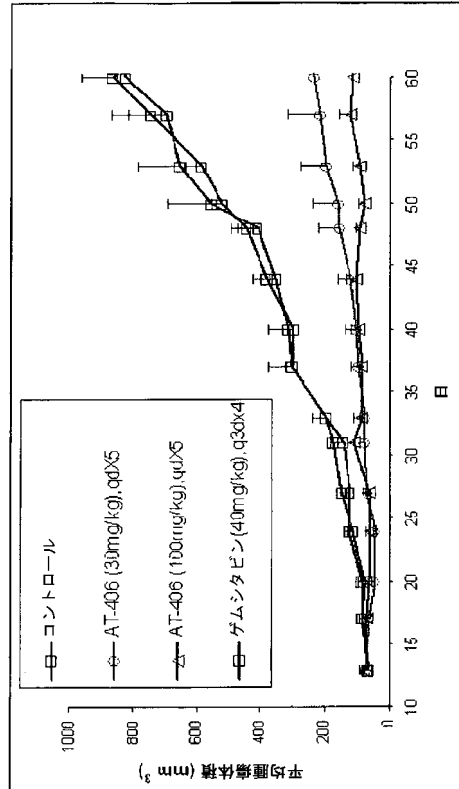
【図 4】



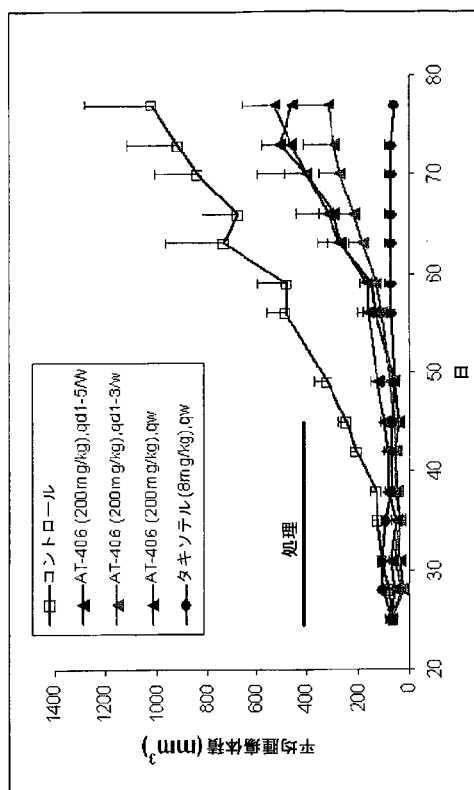
【図 5】



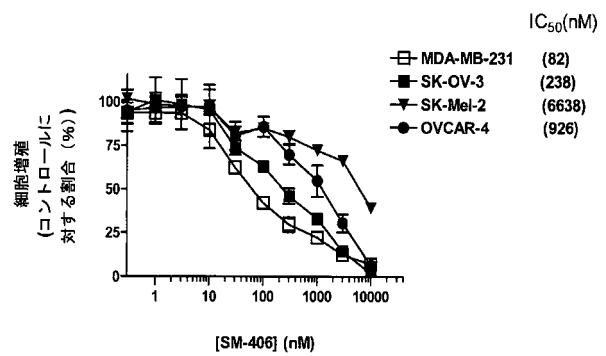
【図 6】



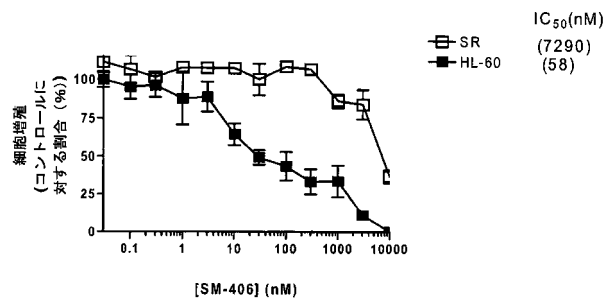
【図 7】



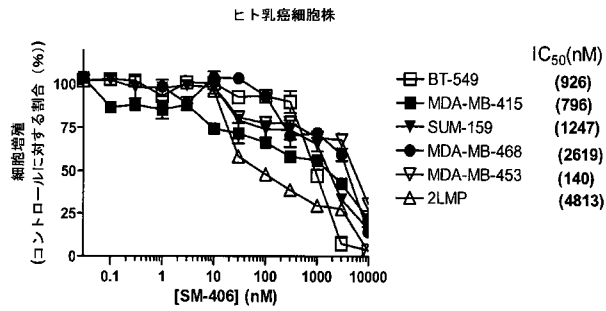
【図 8】



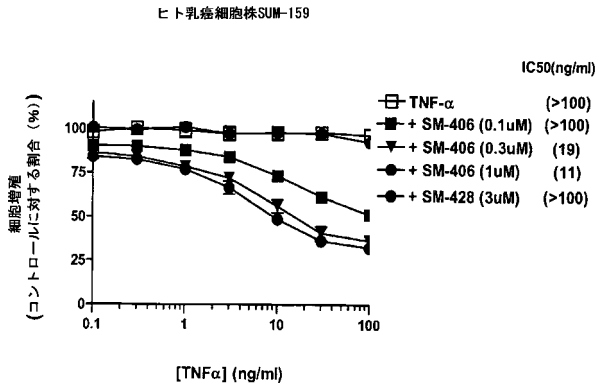
【図 9】



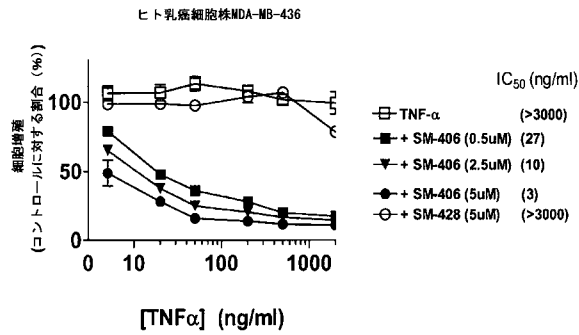
【図 10】



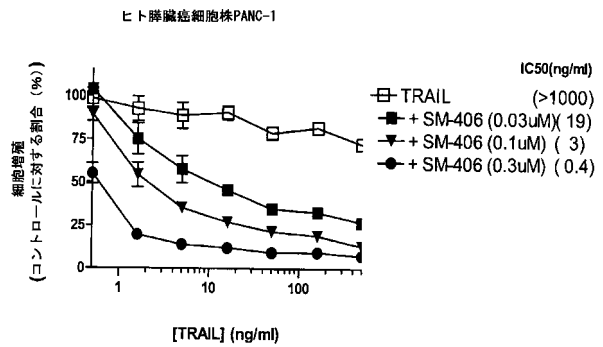
【図 12】



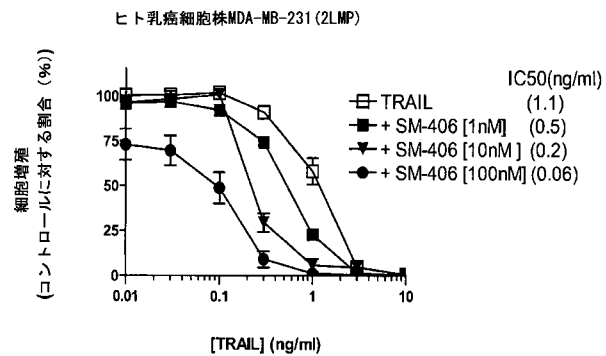
【図 11】



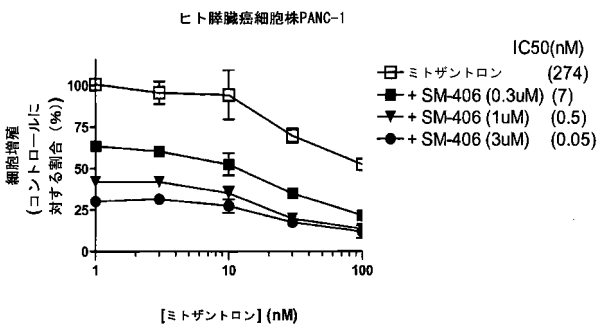
【図 13】



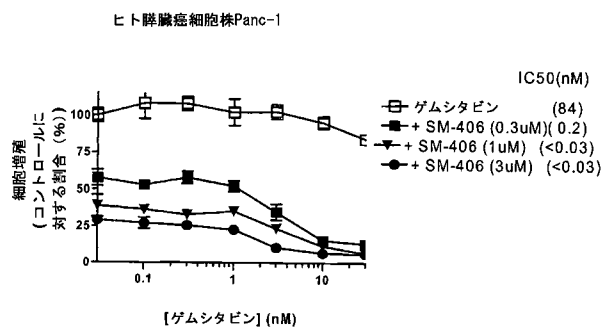
【図 14】



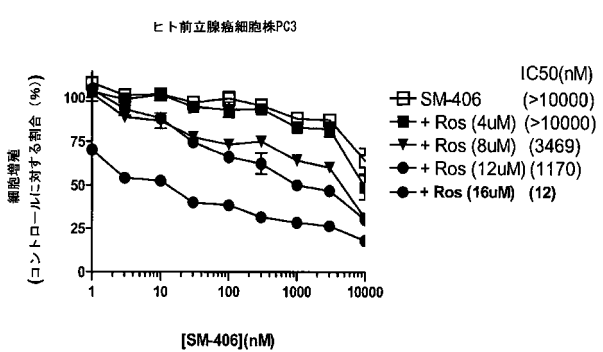
【図 16】



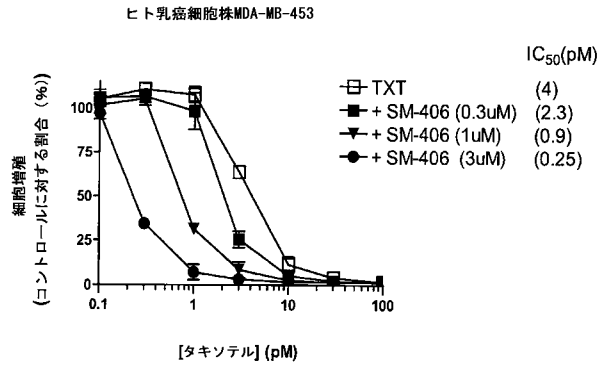
【図 15】



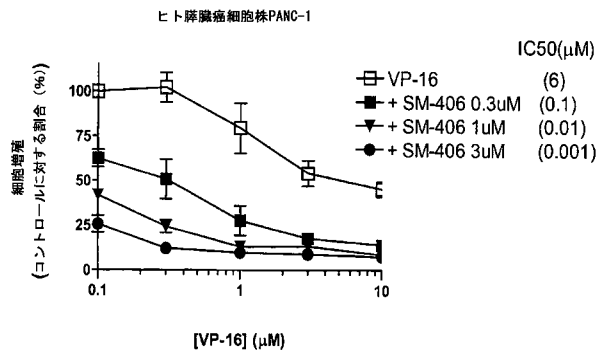
【図 17】



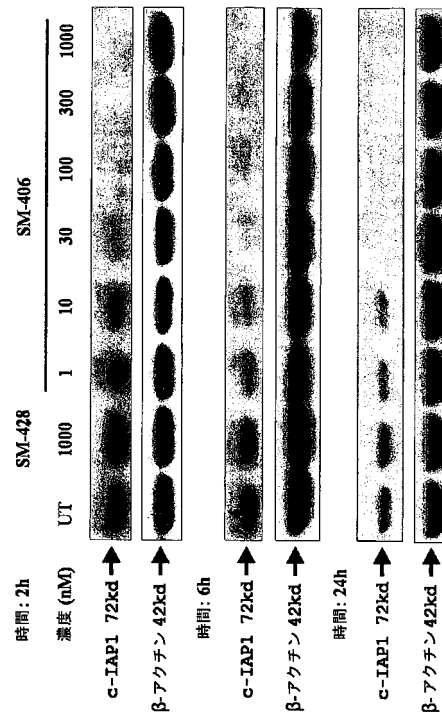
【図 18】



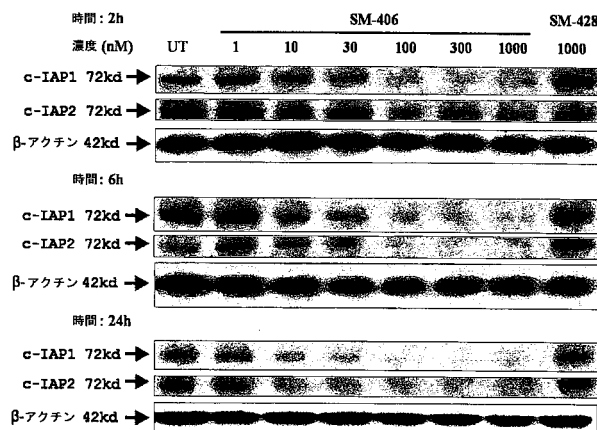
【図 19】



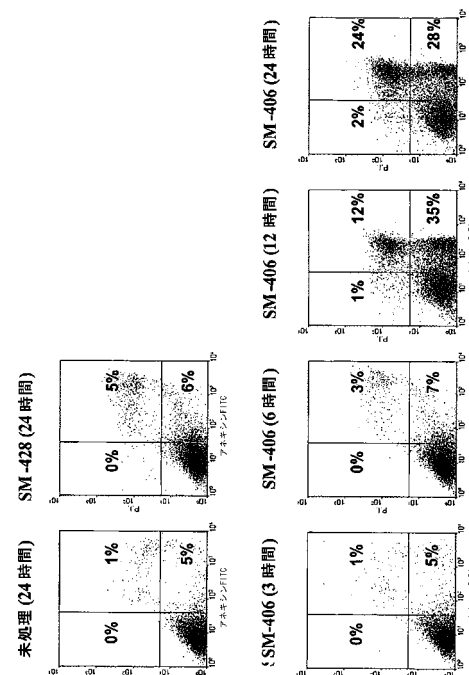
【図 20】



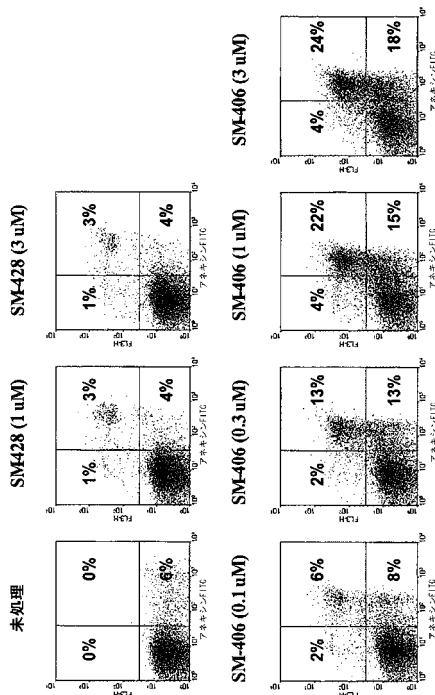
【図 21】



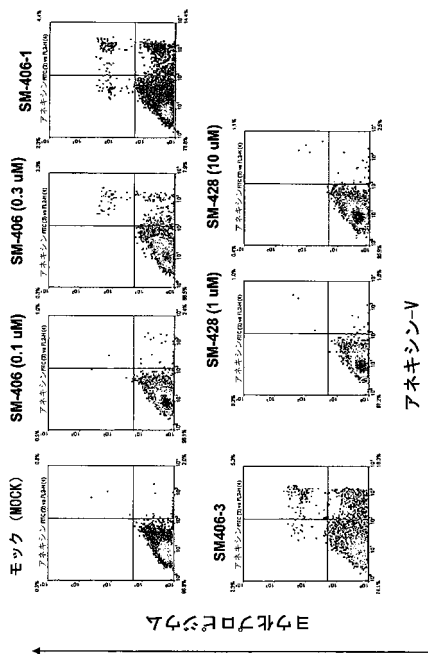
【図 22】



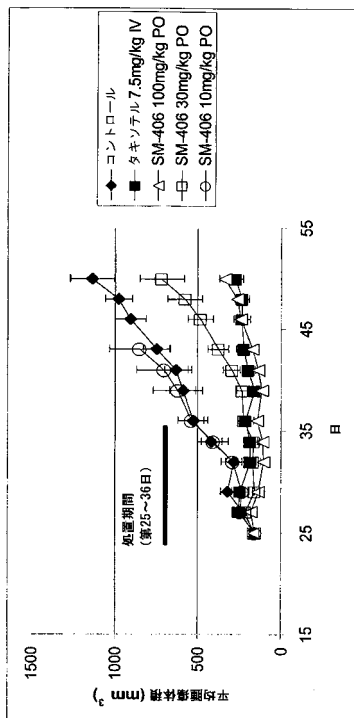
【図 23】



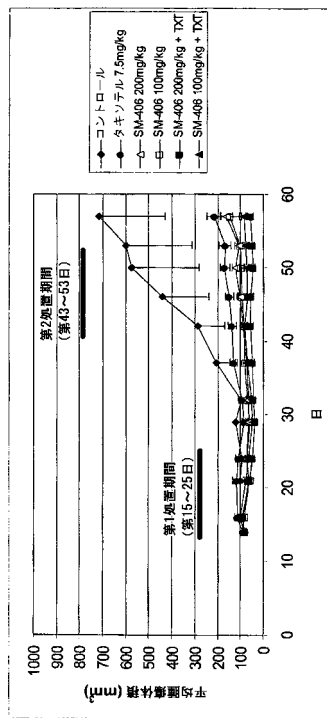
【図 24】



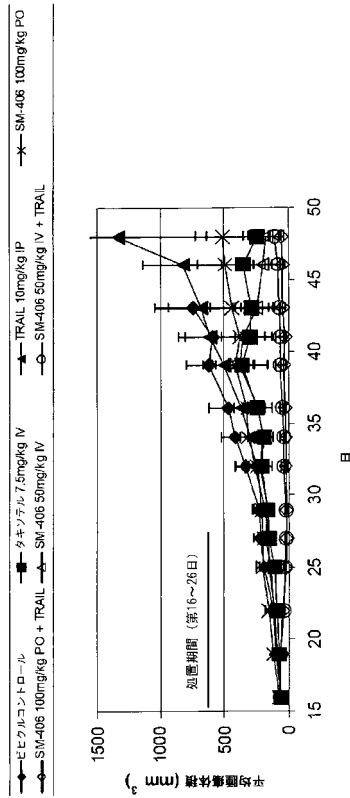
【図 25】



【図 26】



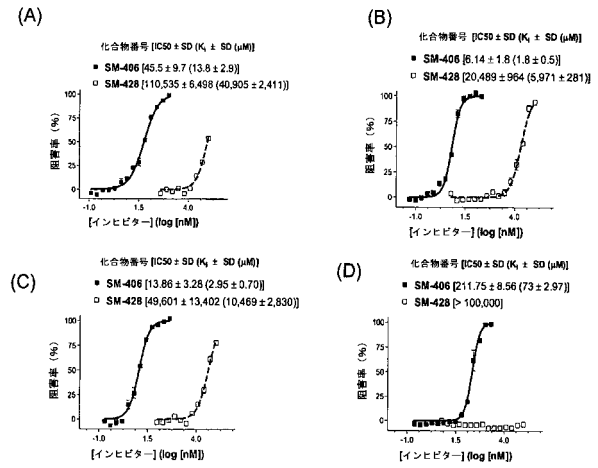
【図 27】



【配列表】

0005416089000001.app

【図 28】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/02

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ワン シャオメン

アメリカ合衆国 ミシガン州 サリーン ヨークシャー ドライブ 9 3 4 3

(72)発明者 パン ユェフォン

アメリカ合衆国 ミシガン州 アナーバー アローウッド トレイル 2 6 6 6

(72)発明者 サン ハイイン

アメリカ合衆国 ミシガン州 アナーバー ジョーンズ ドライブ 1 5 1 5 アpartment
1 4

(72)発明者 カイ チエン

アメリカ合衆国 ミシガン州 アナーバー プリマス ロード 1 5 1 2 アpartment 6 4

(72)発明者 ニコロフスカ - コーレスカ ザネータ

アメリカ合衆国 ミシガン州 アナーバー マッキンタイア ドライブ 1 4 2 5

(72)発明者 ル チャンフォン

アメリカ合衆国 ミシガン州 アナーバー ジョーンズ ドライブ 1 5 0 1

(72)発明者 キウ スー

アメリカ合衆国 ミシガン州 アナーバー ハニーサックル ドライブ 3 3 0 9

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2007/130626(WO, A1)

特表2005-504043(JP, A)

国際公開第2006/010118(WO, A1)

国際公開第2005/069894(WO, A1)

Tetrahedron Lett., 2006年, 47, 4769-4770

LENMAN, JOURNAL CHEMICAL SOCIETY PERKINS TRANS, 1997年 7月28日, P2297-2311

Amino Acids, 2005年, 29, 131-138

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 0 7 ~ 4 9 6

A 6 1 P 3 5 / 0 0 ~ 0 2

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)