



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0082221
(43) 공개일자 2009년07월29일

(51) Int. Cl.

G01N 33/574 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7009957

(22) 출원일자 2007년10월17일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년05월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/022125

(87) 국제공개번호 WO 2008/057172

국제공개일자 2008년05월15일

(30) 우선권주장

60/862,155 2006년10월19일 미국(US)

60/862,161 2006년10월19일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

가이터, 래리, 알렉산더

미국 01835 매사추세츠주 브래드포드 웨인라이트
애비뉴 47

이오우르겐코, 바딤

미국 02067 매사추세츠주 샤론 맨즈필드 스트리트
315

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 유기 화합물

(57) 요약

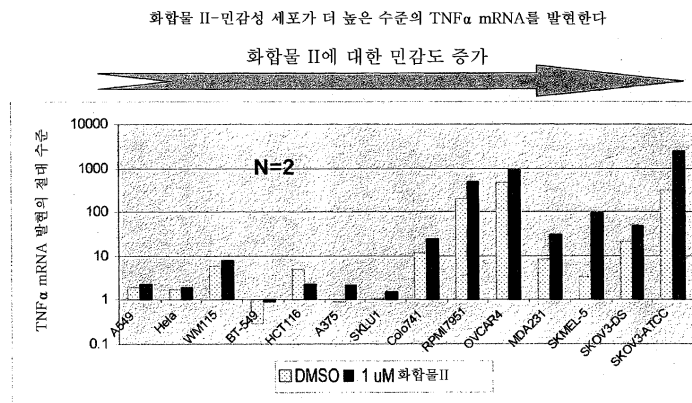
본 발명은

a) IAP 억제제 화합물을 환자에게 투여하고,

b) TNF- α 또는 IL-8 수준을 측정하는

것을 포함하는, IAP 억제 화합물에 대해 환자가 반응할 것인지를 예측하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

래보우, 마크, 애론

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 체다우드 테라스
6

포터, 데일, 앨런

미국 02130 매사추세츠주 자메이카 플레인 하이드
파크 애비뉴 64 유닛 2

스트라우브, 크리스토퍼, 셀

미국 01775 매사추세츠주 스톤 헤리티지 레인 16

야오, 야오

미국 02461 매사추세츠주 뉴튼 캔터버리 로드 39

자웰, 레이

미국 02043 매사추세츠주 힝엄 패트리오츠 웨이 13

특허청구의 범위

청구항 1

- a) IAP 억제제 화합물을 환자에게 투여하고,
b) TNF- α 및/또는 IL-8 수준을 측정하는
것을 포함하는, IAP 억제 화합물에 대해 환자가 반응할 것인지를 예측하는 방법.

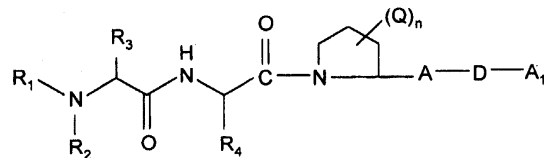
청구항 2

- 제1항에 있어서,
D) 상관 계수가 --- 미만인 경우, 상기 환자가 비-반응자일지를 결정하는 추가적인 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, IAP 억제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

<화학식 I>



식 중,

R₁은 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 R₁은 비치환되거나 치환될 수 있고;

R₂는 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 R₂는 비치환되거나 치환될 수 있고;

R₃는 H, CF₃, C₂F₅, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 CH₂-Z이거나, 또는

R₂ 및 R₃는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 het 고리는 비치환되거나 치환될 수 있고;

Z는 H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F 또는 CH₂OH이고;

R₄는 C₀-10 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 C₀-10 알킬 또는 시클로알킬 기는 비치환되거나 치환되고;

A는 치환되거나 비치환될 수 있는 het이고;

D는 C₁-C₇ 알킬렌 또는 C₂-C₉ 알케닐렌, C(O), O, NR₇, S(O)_r, C(O)-C₁-C₁₀ 알킬, O-C₁-C₁₀ 알킬, S(O)_r-C₁-C₁₀ 알킬, C(O)C₀-C₁₀ 아릴알킬, OC₀-C₁₀ 아릴알킬 또는 S(O)_rC₀-C₁₀ 아릴알킬이고, 여기서 알킬 및 아릴 기는 비치환되거나 치환될 수 있고;

r은 0, 1 또는 2이고;

A₁은 치환된 아릴, 또는 비치환되거나 치환된 het이고, 여기서 아릴 및 het 상의 치환체는 할로, 저급 알콕시, NR₅R₆, CN, NO₂ 또는 SR₅이고;

각 Q는 독립적으로 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알콕시, 아릴 C₁-C₁₀ 알콕시, OH, O-C₁-C₁₀-알킬, (CH₂)₀₋₆-C₃-C₇ 시클로알킬, 아릴, 아릴 C₁-C₁₀ 알킬, O-(CH₂)₀₋₆ 아릴, (CH₂)₁₋₆het, het, O-(CH₂)₁₋₆het, -OR₁₁, C(O)R₁₁,

$-C(O)N(R_{11})(R_{12})$, $N(R_{11})(R_{12})$, SR_{11} , $S(O)R_{11}$, $S(O)_2R_{11}$, $S(O)_2-N(R_{11})(R_{12})$ 또는 $NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$ 이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환되고;

n은 0, 1, 2 또는 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

het은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로고리 원자를 포함하는 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로고리 원자를 포함하는 1개의 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8원 내지 12원의 융합된 고리 시스템이고, 여기서 het는 비치환되거나 치환되고;

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 H, C_1-C_{10} 알킬, $(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}(아릴)_{1-2}$, $C(O)-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C(O)-(CH_2)_{1-6}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}-아릴$, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}-O-플루오레닐$, $C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}-아릴$, $C(O)-(CH_2)_{0-6}-아릴$, $C(O)-(CH_2)_{1-6}-het$, $-C(S)-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C(S)-(CH_2)_{1-6}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-C(S)-O-(CH_2)_{0-6}-아릴$, $-C(S)-(CH_2)_{0-6}-O-플루오레닐$, $C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}-아릴$, $-C(S)-(CH_2)_{0-6}-아릴$ 또는 $C(S)-(CH_2)_{1-6}-het$, $C(O)R_{11}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $S(O)nR_{11}$, $S(O)_mNR_{11}R_{12}$ ($m = 1$ 또는 2), $C(S)R_{11}$, $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)OR_{11}$ 이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환되고; 또는 R_{11} 및 R_{12} 는 세포막을 통한 분자의 이동을 용이하게 하는 치환체이고; 또는 R_{11} 및 R_{12} 는 질소 원자와 함께 het을 형성하고;

여기서, R_{11} 및 R_{12} 의 알킬 치환체는 비치환되거나, C_1-C_{10} 알킬, 할로젠, OH, $O-C_1-C_6$ 알킬, $-S-C_1-C_6$ 알킬, CF_3 또는 $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있고; R_{11} 및 R_{12} 의 치환된 시클로알킬 치환체는 C_2-C_{10} 알켄, C_1-C_6 알킬, 할로젠, OH, $O-C_1-C_6$ 알킬, $S-C_1-C_6$ 알킬, CF_3 또는 $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; R_{11} 및 R_{12} 의 치환된 het 또는 치환된 아릴은 할로젠, 히드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 니트로, CN, $O-C(O)-C_1-C_4$ 알킬 및 $C(O)-O-C_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고;

R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬 저급 알킬이고,

여기서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, 및 A 및 A_1 기 상의 치환체는 독립적으로 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 알콕시, 아릴, 아릴 저급 알킬, 아미노, 아미노 저급 알킬, 디저급알킬아미노, 저급 알카노일, 아미노 저급 알콕시, 니트로, 시아노, 시아노 저급 알킬, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 저급 알카노일, 아릴로일, 저급 아릴알카노일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 저급 알킬 카르바산 에스테르, 아미디노, 구아니딘, 우레이도, 메르캅토, 술포, 저급 알킬티오, 술포아미노, 술포아미드, 벤조술포아미드, 술포네이트, 술파닐 저급 알킬, 아릴 술포아미드, 할로젠 치환된 아릴 술포네이트, 저급 알킬 술폜닐, 아릴술폜닐, 아릴-저급 알킬술폜닐, 저급 알킬아릴술폜닐, 저급 알킬술폜닐, 아릴술폜닐, 아릴-저급 알킬술폜닐, 저급 아릴 알킬 저급 알킬아릴술폜닐, 할로젠-저급 알킬메르캅토, 할로젠-저급 알킬술폜닐, 포스포노 ($-P(=O)(OH)_2$), 히드록시-저급 알콕시 포스포닐 또는 디-저급 알콕시포스포닐, $(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$, 저급 알킬 카르바산 에스테르 또는 카르바메이트 또는 $-NR_8R_{14}$ 이고, 여기서 R_8 및 R_{14} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_8 및 R_{14} 는 N 원자와 함께 질소 헤테로고리 원자를 포함하는 3원 내지 8원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로고리 원자를 임의로 포함할 수 있고, 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나, 저급 알킬, 할로, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 아미노, 디저급알킬 아미노, 시아노, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 포르밀, 저급 알카노일, 옥소, 카르바모일, N-저급 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 메르캅토 또는 저급 알킬티오로 치환될 수 있고,

R_9 , R_{10} 및 R_{13} 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠 치환된 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 할로젠 치환된 아릴, 할로젠 치환된 아릴 저급 알킬이다.

청구항 4

a) IAP 억제제 화합물을 환자에게 투여하고,

n은 0, 1, 2 또는 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

het은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로고리 원자를 포함하는 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이거나, N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로고리 원자를 포함하는 1개의 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8원 내지 12원의 융합된 고리 시스템이고, 여기서 het는 비치환되거나 치환되고;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H, C₁-C₁₀ 알킬, (CH₂)₀₋₆-C₃-C₇시클로알킬, -(CH₂)₀₋₆- (CH)₀₋₁(아릴)₁₋₂, C(O)-C₁-C₁₀알킬, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇시클로알킬, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-아릴, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-플루오레닐, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-아릴, C(O)-(CH₂)₀₋₆-아릴, C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, -C(S)-C₁-C₁₀알킬, -C(S)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇시클로알킬, -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-아릴, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-플루오레닐, C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-아릴, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-아릴 또는 C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, C(O)R₁₁, C(O)NR₁₁R₁₂, C(O)OR₁₁, S(O)nR₁₁, S(O)_mNR₁₁R₁₂ (m = 1 또는 2), C(S)R₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)OR₁₁이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환되고; 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 세포막을 통한 분자의 이동을 용이하게 하는 치환체이고; 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 질소 원자와 함께 het을 형성하고;

여기서, R₁₁ 및 R₁₂의 알킬 치환체는 비치환되거나, C₁-C₁₀알킬, 할로젠, OH, O-C₁-C₆알킬, -S-C₁-C₆알킬, CF₃ 또는 NR₁₁R₁₂로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있고; R₁₁ 및 R₁₂의 치환된 시클로알킬 치환체는 C₂-C₁₀알켄, C₁-C₆알킬, 할로젠, OH, O-C₁-C₆알킬, S-C₁-C₆알킬, CF₃ 또는 NR₁₁R₁₂으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; R₁₁ 및 R₁₂의 치환된 het 또는 치환된 아릴은 할로젠, 히드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 니트로, CN, O-C(O)-C₁-C₄알킬 및 C(O)-O-C₁-C₄-알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고;

R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬 저급 알킬이고,

여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, Q, 및 A 및 A₁ 기 상의 치환체는 독립적으로 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 알콕시, 아릴, 아릴 저급 알킬, 아미노, 아미노 저급 알킬, 디저급알킬아미노, 저급 알카노일, 아미노 저급 알콕시, 니트로, 시아노, 시아노 저급 알킬, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 저급 알카노일, 아릴로일, 저급 아릴알카노일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 저급 알킬 카르바산 에스테르, 아미디노, 구아니딘, 우레이도, 메르캅토, 술포, 저급 알킬티오, 술포아미노, 술포아미드, 벤조술포아미드, 술포네이트, 술파닐 저급 알킬, 아릴 술포아미드, 할로젠 치환된 아릴 술포네이트, 저급 알킬 술폰닐, 아릴술폰닐, 아릴-저급 알킬술폰닐, 저급 알킬아릴술폰닐, 저급 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 아릴-저급 알킬술폰닐, 저급 아릴 알킬 저급 알킬아릴술폰닐, 할로젠-저급 알킬메르캅토, 할로젠-저급 알킬술폰닐, 포스포노 (-P(=O)(OH)₂), 히드록시-저급 알콕시 포스포닐 또는 디-저급 알콕시포스포닐, (R₉)NC(O)-NR₁₀R₁₃, 저급 알킬 카르바산 에스테르 또는 카르바메이트 또는 -NR₈R₁₄이고, 여기서 R₈ 및 R₁₄는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₁₄는 N 원자와 함께 질소 헤테로고리 원자를 포함하는 3원 내지 8원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로고리 원자를 임의로 포함할 수 있고, 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나, 저급 알킬, 할로, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 아미노, 디저급알킬 아미노, 시아노, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 포르밀, 저급 알카노일, 옥소, 카르바모일, N-저급 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 메르캅토 또는 저급 알킬티오로 치환될 수 있고,

R₉, R₁₀ 및 R₁₃은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠 치환된 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 할로젠 치환된 아릴, 할로젠 치환된 아릴 저급 알킬이다.

청구항 7

제1항, 제4항 또는 제5항에 있어서, IAP 억제제 화합물이 N-1-시클로헥실-2-{2-[4-(4-플루오로-벤조일)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-[시클로헥실-(에틸)-{1-[5-(4-플루오로-벤조일)-피리딘-3-일]-프로필}카르바모일)-메틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(4-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; 및 N-[1-시클로헥실-2-

(2-{2-[(4-플루오로페닐)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로판아미드 및 그의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되는 방법.

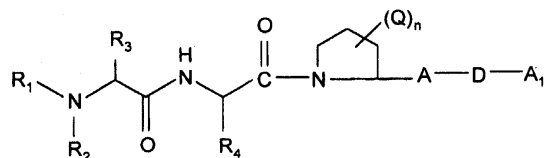
청구항 8

구성적 TNF- α 신호 전달에 의해 특징화되는 증식성 질환의 치료에 있어서 IAP 억제제 화합물의 용도.

청구항 9

구성적 TNF- α 신호 전달에 의해 특징화되는 질환의 치료에 있어서 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥사이드 또는 제약상 허용가능한 염의 용도.

<화학식 I>



식 중,

R₁은 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 R₁은 비치환되거나 치환될 수 있고;

R₂는 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 R₂는 비치환되거나 치환될 수 있고;

R₃는 H, CF₃, C₂F₅, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 CH₂-Z이거나, 또는

R₂ 및 R₃는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 het 고리는 비치환되거나 치환될 수 있고;

Z는 H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F 또는 CH₂OH이고;

R₄는 C₀-10 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 C₀-10 알킬 또는 시클로알킬 기는 비치환되거나 치환되고;

A는 치환되거나 비치환될 수 있는 het이고;

D는 C₁-C₇ 알킬렌 또는 C₂-C₉ 알케닐렌, C(O), O, NR₇, S(O)_r, C(O)-C₁-C₁₀ 알킬, O-C₁-C₁₀ 알킬, S(O)_r-C₁-C₁₀ 알킬, C(O)C₀-C₁₀ 아릴알킬, OC₀-C₁₀ 아릴알킬 또는 S(O)_r C₀-C₁₀ 아릴알킬이고, 여기서 알킬 및 아릴 기는 비치환되거나 치환될 수 있고;

r은 0, 1 또는 2이고;

A₁은 치환된 아릴, 또는 비치환되거나 치환된 het이고, 여기서 아릴 및 het 상의 치환체는 할로, 저급 알콕시, NR₅R₆, CN, NO₂ 또는 SR₅이고;

각 Q는 독립적으로 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알콕시, 아릴 C₁-C₁₀ 알콕시, OH, O-C₁-C₁₀-알킬, (CH₂)₀₋₆-C₃-C₇ 시클로알킬, 아릴, 아릴 C₁-C₁₀ 알킬, O-(CH₂)₀₋₆ 아릴, (CH₂)₁₋₆het, het, O-(CH₂)₁₋₆het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂) 또는 NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂)이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환되고;

n은 0, 1, 2 또는 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

het은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로고리 원자를 포함하는 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이거나, N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로고리 원자를 포함하는 1개의 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8원 내지 12원의 융합된 고리 시스템이고, 여기서 het는 비치

환되거나 치환되고;

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 H, C_1 - C_{10} 알킬, $(CH_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-6}$ - $(CH)_{0-1}$ (아릴) $_{1-2}$, $C(O)$ - C_1 - C_{10} 알킬, $-C(O)$ - $(CH_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 시클로알킬, $-C(O)$ - O - $(CH_2)_{0-6}$ -아릴, $-C(O)$ - $(CH_2)_{0-6}$ - O -플루오레닐, $C(O)$ -NH- $(CH_2)_{0-6}$ -아릴, $C(O)$ - $(CH_2)_{0-6}$ -아릴, $C(O)$ - $(CH_2)_{1-6}$ -het, $-C(S)$ - C_1 - C_{10} 알킬, $-C(S)$ - $(CH_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 시클로알킬, $-C(S)$ - O - $(CH_2)_{0-6}$ -아릴, $-C(S)$ - $(CH_2)_{0-6}$ - O -플루오레닐, $C(S)$ -NH- $(CH_2)_{0-6}$ -아릴, $-C(S)$ - $(CH_2)_{0-6}$ -아릴 또는 $C(S)$ - $(CH_2)_{1-6}$ -het, $C(O)R_{11}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $S(O)nR_{11}$, $S(O)_mNR_{11}R_{12}$ ($m = 1$ 또는 2), $C(S)R_{11}$, $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)OR_{11}$ 이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환되고; 또는 R_{11} 및 R_{12} 는 세포막을 통한 분자의 이동을 용이하게 하는 치환체이고; 또는 R_{11} 및 R_{12} 는 질소 원자와 함께 het을 형성하고;

여기서, R_{11} 및 R_{12} 의 알킬 치환체는 비치환되거나, C_1 - C_{10} 알킬, 할로젠, OH, O - C_1 - C_6 알킬, $-S$ - C_1 - C_6 알킬, CF_3 또는 $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있고; R_{11} 및 R_{12} 의 치환된 시클로알킬 치환체는 C_2 - C_{10} 알킬, C_1 - C_6 알킬, 할로젠, OH, O - C_1 - C_6 알킬, $-S$ - C_1 - C_6 알킬, CF_3 또는 $NR_{11}R_{12}$ 으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; R_{11} 및 R_{12} 의 치환된 het 또는 치환된 아릴은 할로젠, 히드록시, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 니트로, CN, O - $C(O)$ - C_1 - C_4 알킬 및 $C(O)$ - O - C_1 - C_4 -알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고;

R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬 저급 알킬이고,

여기서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, 및 A 및 A_1 기 상의 치환체는 독립적으로 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 알콕시, 아릴, 아릴 저급 알킬, 아미노, 아미노 저급 알킬, 디저급알킬아미노, 저급 알카노일, 아미노 저급 알콕시, 니트로, 시아노, 시아노 저급 알킬, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 저급 알카노일, 아릴로일, 저급 아릴알카노일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 저급 알킬 카르바산 에스테르, 아미디노, 구아니딘, 우레이도, 메르캅토, 술포, 저급 알킬티오, 술포아미노, 술포아미드, 벤조술포아미드, 술포네이트, 술팜닐 저급 알킬, 아릴 술포아미드, 할로젠 치환된 아릴 술포네이트, 저급 알킬 술포닐, 아릴술포닐, 아릴-저급 알킬술포닐, 저급 알킬아릴술포닐, 저급 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴-저급 알킬술포닐, 저급 아릴 알킬 저급 알킬아릴술포닐, 할로젠-저급 알킬메르캅토, 할로젠-저급 알킬술포닐, 포스포노 ($-P(=O)(OH)_2$), 히드록시-저급 알콕시 포스포릴 또는 디-저급 알콕시포스포릴, $(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$, 저급 알킬 카르바산 에스테르 또는 카르바메이트 또는 $-NR_8R_{14}$ 이고, 여기서 R_8 및 R_{14} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_8 및 R_{14} 는 N 원자와 함께 질소 헤테로고리 원자를 포함하는 3원 내지 8원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로고리 원자를 임의로 포함할 수 있고, 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나, 저급 알킬, 할로, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 아미노, 디저급알킬 아미노, 시아노, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 포르밀, 저급 알카노일, 옥소, 카르바모일, N-저급 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 메르캅토 또는 저급 알킬티오로 치환될 수 있고,

R_9 , R_{10} 및 R_{13} 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠 치환된 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 할로젠 치환된 아릴, 할로젠 치환된 아릴 저급 알킬이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 구성적 TNF- α 신호 전달에 의해 특징화되는 질환의 치료를 위한 제약 조성물의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 11

구성적 TNF- α 신호 전달에 의해 특징화되는 질환의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 특히 인간에게 제약상 유효량의 제9항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 구성적 TNF- α 신호 전달에 의해 특징화되는 질환의 치료 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 N-1-시클로헥실-2-{2-[4-(4-플루오로-벤조일)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-[시클로헥실-(에틸-{1-[5-(4-플루오로-벤조일)-피리딘-3-일]-프로필}카르바모일)-메틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(4-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; 및 N-[1-시클로헥실-2-(2-{2-[4-플루오로페닐)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로핀아미드 및 그의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되는 용도.

청구항 13

제10항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 N-(1-시클로헥실-2-{2-[4-(4-플루오로-벤조일)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-[시클로헥실-(에틸-{1-[5-(4-플루오로-벤조일)-피리딘-3-일]-프로필}카르바모일)-메틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(4-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; 및 N-[1-시클로헥실-2-(2-{2-[4-플루오로페닐)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로핀아미드 및 그의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되는 용도.

청구항 14

제11항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 N-(1-시클로헥실-2-{2-[4-(4-플루오로-벤조일)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-[시클로헥실-(에틸-{1-[5-(4-플루오로-벤조일)-피리딘-3-일]-프로필}카르바모일)-메틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드; N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(4-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; 및 N-[1-시클로헥실-2-(2-{2-[4-플루오로페닐)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로핀아미드 및 그의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되는 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 상기 질환이 증식성 질환인 용도.

청구항 16

제9항에 있어서, 상기 질환이 고형 종양 및 혈액성 종양과 같은 암; 울혈성 심부전과 같은 심장 질환; 및 바이러스성, 유전성, 염증성, 알러지성, 및 자가면역성 질환으로부터 선택되는 용도.

명세서

배경 기술

- <1> 종양 괴사 인자 α (TNF- α)는 면역자극제에 반응하여 염증 및 단핵 식세포에 의해 주로 방출되는 사이토카인이다. TNF- α 는 분화, 동원, 증식, 및 단백질분해성 분해와 같은 대부분의 세포 과정을 강화할 수 있다. 낮은 수준에서, TNF- α 는 감염원, 종양, 및 조직 손상에 대한 보호를 제공한다. 그러나, TNF- α 는 또한 많은 질환에서 일정 역할을 담당한다. 인간과 같은 포유 동물에 투여될 때, TNF- α 는 염증, 열, 심혈관 효과, 출혈, 응고, 및 급성 감염 및 쇼크 상태 동안 보이는 반응과 유사한 급성 단계 반응을 유발하거나, 악화시킨다. 강화된 또는 규제되지 않은 TNF- α 의 생산은 다양한 질환 및 의학적 상태, 예를 들어, 고형 종양 및 혈액성 종양과 같은 암; 울혈성 심부전과 같은 심장 질환; 및 바이러스성, 유전성, 염증성, 알러지성, 및 자가면역성 질환에 관련되어 있다.
- <2> 단일 제제로서 IAP에 대한 Smac 단백질의 결합을 억제하는 화합물 (이하, "IAP 억제제 화합물")에 매우 민감한 ($IC_{50} < 500$ nM) 종양 세포주 내에서, 항-종양 활성은 전-아포토시스 오토크린 TNF- α 신호 전달 루프에 대한 차단 해제로부터 기인한다는 사실이 밝혀졌다. 이러한 차단 해제와 대등한 결과는 TNF α 생성의 증가 및 TNF- α -매개 세포 사멸의 용이화이다. 본 발명의 범위 내의 증식성 질환은 TNF- α 신호 전달이 구성적으로 작동될 때의 질환이다.
- <3> 현 시점에서, IAP 억제제 화합물이 어떻게 TNF- α 수준을 조절하는지는 알려져있지 않다. 그러나, 사이토카인 IL-8은 TNF- α 에 반응하여 생성되므로, 순환하는 혈액 내 사이토카인 수준 (즉, IL-8)은 IAP 억제제 화합물의 치료적 효과를 반영할 것이고, 따라서 생화학 표지로 사용될 수 있을 것이다.

<4> 본 발명은 또한 TNF- α 반응성 질환을 가진 환자의 IAP 억제제 화합물에 대한 반응도를 예측하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 아마도 전- 및 후-치료에서, TNF- α 수준을 측정함으로써 IAP 억제제 화합물에 대한 환자의 반응을 예측하는 것에 관한 것이다.

<5> <발명의 요약>

<6> 하기 본원에 기술된 대로, 본 발명은 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환을 가진 개체가 IAP 억제제 화합물의 치료에 반응할 것인지를 결정하는 방법을 제공함으로써 IAP 억제제 화합물의 용도에 있어서의 결함을 극복한다.

<7> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환의 치료를 위하여 IAP에 대한 Smac 단백질의 결합을 억제하는 화합물 ("IAP 억제제")의 용도, 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환을 치료하기 위한 의약의 제조 방법, 및 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환, 특히 암, 관절염, 패혈증, 암 악액질, 크론씨병 및 기타 염증성 장애와 같은, 사이토카인 생성에 의해 영향을 받는 증식성 질환을 겪는 온혈 동물에 IAP 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<10> 본 발명의 한 실시양태는

<11> a) IAP 억제제 화합물을 환자에게 투여하고,

<12> b) 상기 환자에서 TNF- α 및/또는 IL-8 수준을 측정하는

<13> 것을 포함하는, 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환을 가진 환자에서 환자가 IAP 억제제 화합물에 반응할 것인지를 예측하는 방법을 제공한다.

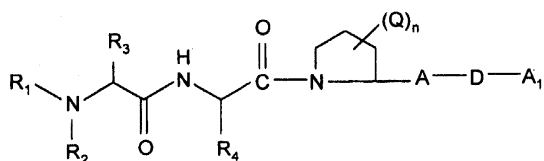
<14> 상기 환자에서 TNF- α 수준이 IAP 억제제 화합물의 투여시에 증가하는 경우, 이는 화합물이 작용하고 있다는 표시이다.

<15> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위해서 IAP에 대한 Smac 단백질의 결합을 억제하는 화합물 ("IAP 억제제")의 용도에 관한 것이다.

<16> 본 발명은 또한 IAP 억제제를 TNF- α , 인터페론- α 또는 인터페론- γ 또는 TNF- α 신호 전달을 조절하는 기타 약품과의 조합으로 투여함으로써 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<17> 본 발명에서의 용도를 위한 IAP 억제제의 예는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 I



<18>

<19> 식 중,

<20> R₁은 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 R₁은 비치환되거나 치환될 수 있고;

<21> R₂는 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 R₂는 비치환되거나 치환될 수 있고;

<22> R₃는 H, CF₃, C₂F₅, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐 또는 CH₂-Z이거나, 또는

<23> R₂ 및 R₃는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 het 고리는 비치환되거나 치환될 수 있고;

- <24> Z는 H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F 또는 CH₂OH이고;
- <25> R₄는 C₀₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 C₀₋₁₀ 알킬 또는 시클로알킬 기는 비치환되거나 치환되고;
- <26> A는 치환되거나 비치환될 수 있는 het이고;
- <27> D는 C₁₋₇ 알킬렌 또는 C₂₋₉ 알케닐렌, C(O), O, NR₇, S(O)r, C(O)-C₁₋₁₀ 알킬, O-C₁₋₁₀ 알킬, S(O)r-C₁₋₁₀ 알킬, C(O)C₀₋₁₀ 아릴알킬, OC₀₋₁₀ 아릴알킬 또는 S(O)rC₀₋₁₀ 아릴알킬이고, 여기서 알킬 및 아릴 기는 비치환되거나 치환될 수 있고;
- <28> r은 0, 1 또는 2이고;
- <29> A₁은 치환된 아릴, 또는 비치환되거나 치환된 het이고, 여기서 아릴 및 het 상의 치환체는 할로, 저급 알콕시, NR₅R₆, CN, NO₂ 또는 SR₅이고;
- <30> 각 Q는 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, 아릴 C₁₋₁₀ 알콕시, OH, O-C₁₋₁₀-알킬, (CH₂)₀₋₆-C₃₋₇ 시클로알킬, 아릴, 아릴 C₁₋₁₀ 알킬, O-(CH₂)₀₋₆ 아릴, (CH₂)₁₋₆het, het, O-(CH₂)₁₋₆het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂) 또는 NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂)이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환되고;
- <31> n은 0, 1, 2 또는 3, 4, 5, 6 또는 7이고;
- <32> het은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로고리 원자를 포함하는 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로고리 원자를 포함하는 1개의 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8원 내지 12원의 융합된 고리 시스템이고, 여기서 het는 비치환되거나 치환되고;
- <33> R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 알킬, (CH₂)₀₋₆-C₃₋₇시클로알킬, (CH₂)₀₋₆- (CH)₀₋₁(아릴)₁₋₂, C(O)-C₁₋₁₀알킬, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃₋₇시클로알킬, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-아릴, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-플루오레닐, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-아릴, C(O)-(CH₂)₀₋₆-아릴, C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, -C(S)-C₁₋₁₀알킬, -C(S)-(CH₂)₁₋₆-C₃₋₇시클로알킬, -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-아릴, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-플루오레닐, C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-아릴, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-아릴 또는 C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, C(O)R₁₁, C(O)NR₁₁R₁₂, C(O)OR₁₁, S(O)nR₁₁, S(O)_mNR₁₁R₁₂ (m = 1 또는 2), C(S)R₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)OR₁₁이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환되고; 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 세포막을 통한 분자의 이동을 용이하게 하는 치환체이고; 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 질소 원자와 함께 het을 형성하고;
- <34> 여기서, R₁₁ 및 R₁₂의 알킬 치환체는 비치환되거나, C₁₋₁₀알킬, 할로젠, OH, O-C₁₋₆알킬, -S-C₁₋₆알킬, CF₃ 또는 NR₁₁R₁₂로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있고; R₁₁ 및 R₁₂의 치환된 시클로알킬 치환체는 C₂₋₁₀알켄, C₁₋₆알킬, 할로젠, OH, O-C₁₋₆알킬, S-C₁₋₆알킬, CF₃ 또는 NR₁₁R₁₂로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; R₁₁ 및 R₁₂의 치환된 het 또는 치환된 아릴은 할로젠, 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, CN, O-C(O)-C₁₋₄알킬 및 C(O)-O-C₁₋₄-알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고;
- <35> R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬 저급 알킬이고,
- <36> 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, Q, 및 A 및 A₁ 기 상의 치환체는 독립적으로 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 알콕시, 아릴, 아릴 저급 알킬, 아미노, 아미노 저급 알킬, 디저급알킬아미노, 저급 알카노일, 아미노 저급 알콕시, 니트로, 시아노, 시아노 저급 알킬, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 저급 알카노일, 아릴로일, 저급 아릴알카노일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 저급 알킬 카르바산 에스테르, 아미디노, 구아니딘, 우레이도, 메르캅토, 술포, 저급 알킬티오, 술포아미노, 술포아미드, 벤조술포아미드, 술포네이트, 술파닐 저급 알킬, 아릴 술포아미드, 할로젠 치환된 아릴 술포네이트, 저급 알킬 술폜일, 아릴술폜일, 아릴-저급 알킬술폜일, 저급 알킬아릴술폜일, 저급 알킬술폜닐, 아릴술폜닐, 아릴-저급 알

킬술포닐, 저급 아릴 알킬 저급 알킬아릴술포닐, 할로젠-저급 알킬메르캅토, 할로젠-저급 알킬술포닐, 포스포노(-P(=O)(OH)₂), 히드록시-저급 알콕시 포스포릴 또는 디-저급 알콕시포스포릴, (R₉)NC(O)-NR₁₀R₁₃, 저급 알킬 카르복시 에스테르 또는 카르바메이트 또는 -NR₈R₁₄이고, 여기서 R₈ 및 R₁₄는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₁₄는 N 원자와 함께 질소 헤테로고리 원자를 포함하는 3원 내지 8원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로고리 원자를 임의로 포함할 수 있고, 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나, 저급 알킬, 할로, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 아미노, 디저급알킬 아미노, 시아노, 카르복시, 저급 카르보알콕시, 포르밀, 저급 알카노일, 옥소, 카르바모일, N-저급 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 메르캅토 또는 저급 알킬티오로 치환될 수 있고,

<37> R₉, R₁₀ 및 R₁₃은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠 치환된 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 할로젠 치환된 아릴, 할로젠 치환된 아릴 저급 알킬이다.

<38> 화학식 (I)의 범위 내의 화합물 및 그의 제조 과정은 본 출원에 참조로 포함된 US 60/835,000에 공개되어 있다. 바람직한 화합물은 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[4-(4-플루오로-벤조일)-티아졸-2-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (화합물 II); (S)-N-[(S)-시클로헥실-(에틸-((S)-1-[5-(4-플루오로-벤조일)-피리딘-3-일]-프로필)카르바모일)-메틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드 (화합물 III); (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(4-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; 및 N-[1-시클로헥실-2-(2-((4-플루오로페닐)-메틸-아미노)-피리딘-4-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드 및 그의 제약상 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

<39> 기타 IAP 억제제의 예는 본 출원에 참조로 포함된 WO 05/097791 (공개일: 2005년 10월 20일)에 공개된 화합물을 포함한다. 화학식 (I)의 범위 내의 바람직한 화합물은 N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (이후, 화합물 II)이다.

<40> 추가 IAP 억제제는 모두 본 출원에 참조로 포함된 WO 04/005284, PCT/US2006/013984, 및 PCT/US2006/021850에 공개된 화합물을 포함한다.

<41> 본 발명에서의 용도를 위한 기타 IAP 억제제 화합물은 WO 06/069063, WO 05/069888, US2006/0014700, WO 04/007529, US2006/0025347, WO 06/010118, WO 05/069894, WO 06/017295, WO 04/007529, WO 05/094818에 공개된 화합물을 포함한다.

<42> 상기 제공된, 특허 출원을 언급한 각 경우에서, 화합물과 관련된 대상은 본 출원에 참조로 포함된다. 상기 출원에서 공개된 그의 제약상 허용가능한 염, 대응하는 라세미 화합물, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 호변 이성질체뿐만 아니라, 존재하는 경우, 상기 공개된 화합물의 대응하는 결정 변형물, 예를 들어, 용매화물, 수화물 및 다형체도 마찬가지로 포함된다. 본 발명의 조합물에서 활성 성분으로 사용되는 화합물은 각각 상기 언급된 문서에 기술된 대로 제조하고 투여할 수 있다. 또한, 상기 언급한 2종 이상의 별개의 활성 성분의 조합도 본 발명의 범위 내에 있고, 즉 본 발명의 범위 내의 제약 조성물은 3종, 또는 그 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다.

<43> 용어 "치료" 또는 "요법" (특히, 티로신 단백질 키나제 의존성 질환 또는 장애의)은 상기 질환, 특히 하기 언급된 질환의 예방적 또는 바람직하게는 치료적 (일시적 억제, 치유, 증상-완화, 증상-감소, 키나제-조절 및/또는 키나제-억제를 포함하나 이에 국한되지는 않음) 치료를 의미한다.

<44> 온혈 동물 (또는 환자)은 바람직하게는 포유 동물, 특히 인간이다.

<45> 용어 "용도"가 하기 또는 상기 언급된 경우 (동사 또는 명사로) (IAP 억제제의 용도와 관련하여), 이는 (다르게 지시되거나, 문맥상 다르게 암시되지 않는 경우) 임의의 1개 이상의 본 발명의 하기 실시양태를 각각 (다르게 언급되지 않는 한) 포함한다: 질환 (특히 과도한 TNF-α에 의해 매개되거나 악화되는 질환 또는 구성적 TNF-α 신호 전달로 특징화되는 질환)의 치료에서의 용도, 과도한 TNF-α에 의해 매개되거나 악화되는 질환, 또는 구성적 TNF-α 신호 전달로 특징화되는 질환의 치료용 제약 조성물의 제조를 위한 용도, 과도한 TNF-α에 의해 매개되거나 악화되는 질환, 또는 구성적 TNF-α 신호 전달로 특징화되는 질환의 치료에서의 1종 이상의 IAP 억제제의 사용 방법, 상기 과도한 TNF-α에 의해 매개되거나 악화되는 질환, 또는 구성적 TNF-α 신호 전달로 특징화되는 질환의 치료를 위한 1종 이상의 IAP 억제제를 포함하는 제약 제제, 및 과도한 TNF-α에 의해 매개되거나

악화되는 질환, 또는 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 상기 질환의 치료에서, 다르게 언급되지 않는 경우, 적절하고 편리한 1종 이상의 IAP 억제제. 특히, 치료되고, 따라서 IAP 억제제의 "용도"를 위해서 바람직한 질환은 과량의 TNF- α 에 의해 매개되거나 악화되는 질환, 또는 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는 질환으로부터 선택된다.

<46> 종양 또는 암 질환으로부터 선택되는 증식성 장애 (특히 구성적 TNF- α 신호 전달로 특징화되는)의, 특히 바람직하게는 양성 또는 특히 악성 종양, 또는 암 질환, 보다 바람직하게는 고형 종양, 예를 들어 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위 (특히, 위장 종양), 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐 (예를 들어, 소형 또는 대형 세포 폐 암종), 질, 갑상선의 암종, 육종, 아교모세포종, 다발성 골수종 (MM), 또는 위장관암, 특히 결장 암종 또는 결장 선종, 또는 목 및 머리의 종양 (예를 들어, 신조직 형성, 특히 상피 세포의 신조직 형성을 포함하는 목 및 머리의 편평 암종), 예를 들어, 유방 암종의 경우, 표피 세포의 과증식 (암 외)), 특히 건선, 전립선 비대증, 또는 백혈병, 특히 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 골수성 백혈병 (CML)에 대한 요법 (예방법 포함)에서의 IAP 억제제의 용도가 바람직하다.

<47> 사용하는 IAP 억제제 화합물의 정확한 투여량은 숙주, 치료될 상태의 본질 및 정도, 투여 방법을 포함하는 다양한 인자에 좌우된다. IAP 억제제 화합물은 경구, 비경구, 예를 들어, 복강내, 정맥내, 근육내, 피하, 종양내, 또는 직장, 또는 장내를 포함하는 어떠한 경로로도 투여할 수 있다. 바람직하게는, IAP 억제제 화합물은 1-300 mg/kg 체중의 일일 투여량으로 경구로 투여되거나, 대부분의 대형 영장류의 경우 50-5000, 바람직하게는 500-3000 mg의 일일 투여량으로 경구로 투여된다. 바람직한 일일 경구 투여량은 1-75 mg/kg 체중, 또는 대부분의 대형 영장류의 경우 10-2000 mg이고, 단일 용량으로 또는 1일 2회 투여와 같이 다중 용량으로 투여한다.

<48> 통상적으로, 초기에는 소량을 투여하고, 치료 중인 숙주에 대한 최적의 투여량이 결정될 때까지 점차 투여량을 증가시킨다. 투여량의 상한은 부작용에 의해 정해지며, 치료 대상 숙주에 대한 시험으로 결정할 수 있다.

<49> 투여량 계획은 환자의 특정 징후, 연령, 중량, 및 일반적인 물리적 상태, 및 의도한 반응에 따라 조절되어야 하나, 일반적으로 투여량은 필요에 따라, 일일 단회 또는 수회 투여로, 약 10 내지 약 500 mg/일이다. 일반적으로, 초기 치료 계획은 본 발명의 화합물에 의해 기타 TNF- α 매개 질환 상태에 대한 TNF- α 활성을 저해하는데 효과적인 것으로 공지된 것을 모방할 수 있다. 치료받은 개체를 정기적으로 T 세포 수 및 T4/T8 비 및/또는 역전사효소 또는 바이러스 단백질의 수준과 같은 바이러스 혈증의 기준, 및/또는 악액질 또는 근육 퇴화와 같은 문제와 관련된 사이토카인-매개 질환의 진행에 대해서 점검할 것이다. 보통의 치료 계획에 따라 어떠한 효과도 없는 경우, 이후, 투여된 사이토카인 활성 저해제의 양이, 예를 들어, 1주에 50%까지 증가할 것이다.

<50> IAP 억제제 화합물을 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체, 및 임의로 1종 이상의 기타 전형적인 제약상 보조제와 조합할 수 있고, 장내로, 예를 들어 경구로, 정제, 캡슐제, 캐플릿제 등의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어, 복강내로 또는 정맥내로, 무균의 주사용 용액 또는 현탁액의 형태로 투여할 수 있다. 장내 및 비경구 조성물은 통상적인 방법으로 제조할 수 있다.

<51> IAP 억제제 화합물에 의한 TNF- α 의 생성은 항-TNF- α 항체를 이용하여 용이하게 분석할 수 있다. 예를 들어, 플레이트 (눈크 이뮤노플레이트스 (Nunc Immunoplates), 덴마크 로스킬데 소재)를 정제된 토끼 항-TNF- α 항체 (5 μ g/mL)로 4 $^{\circ}$ C에서 12시간 내지 14시간 동안 처리하였다. 이후, 플레이트를 BSA 5 mg/mL을 포함하는 PBS/0.05% 트윈 (Tween)으로 25 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 차단하였다. 세척한 후, 100 μ L의 미지물질과 대조물질을 가하고, 플레이트를 4 $^{\circ}$ C에서 12시간 내지 14시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, 페록시다아제 (양고추냉이), 및 마우스 항-TNF- α 단일 클론의 항체의 콘쥬게이트로 분석하고, 0.012%의 과산화수소를 포함하는 포스페이트-시트레이트 버퍼 중에 o-페닐렌디아민으로 발색시키고, 492 nm로 판독하였다.

실시예

<52> 하기 실시예는 예시의 목적으로 제공된 것이고, 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것이 아니다.

<53> 실시예 1

<54> N-[1-시클로헥실-2-(2-{2-[(4-플루오로페닐)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피나미드 (이후, 화합물 II)를 도 1에 제시된 다수의 세포주에서 시험하였다. 표시된 종양 세포주들 각각 화합물 II (1 μ M)로 18시간 동안 처리하였다. 퀴아젠 (Qiagen)의 터보캡처 (TurboCapture) mRNA 분리 키트를 사용하여 mRNA를 수확하였다. 바이오래드 아이스크립트 (BioRad iScript) cDNA 합성 키트를 사용하여 cDNA를 합성하였다. 이후, TNF- α 를 인코딩하는 cDNA에 특이적인 프라이머를 어플라이드 바이오시스템스 타크

만 유니버설 피씨알 마스터 믹스 (Applied Biosystems TaqMan Universal PCR Master Mix)를 이용하여 각 샘플로부터 TNF cDNA를 PCR 증폭하는데 사용하였다. 데이터를 B-액틴 mRNA로 표준화하고, TNF mRNA의 상대적인 수준으로 표현하였다.

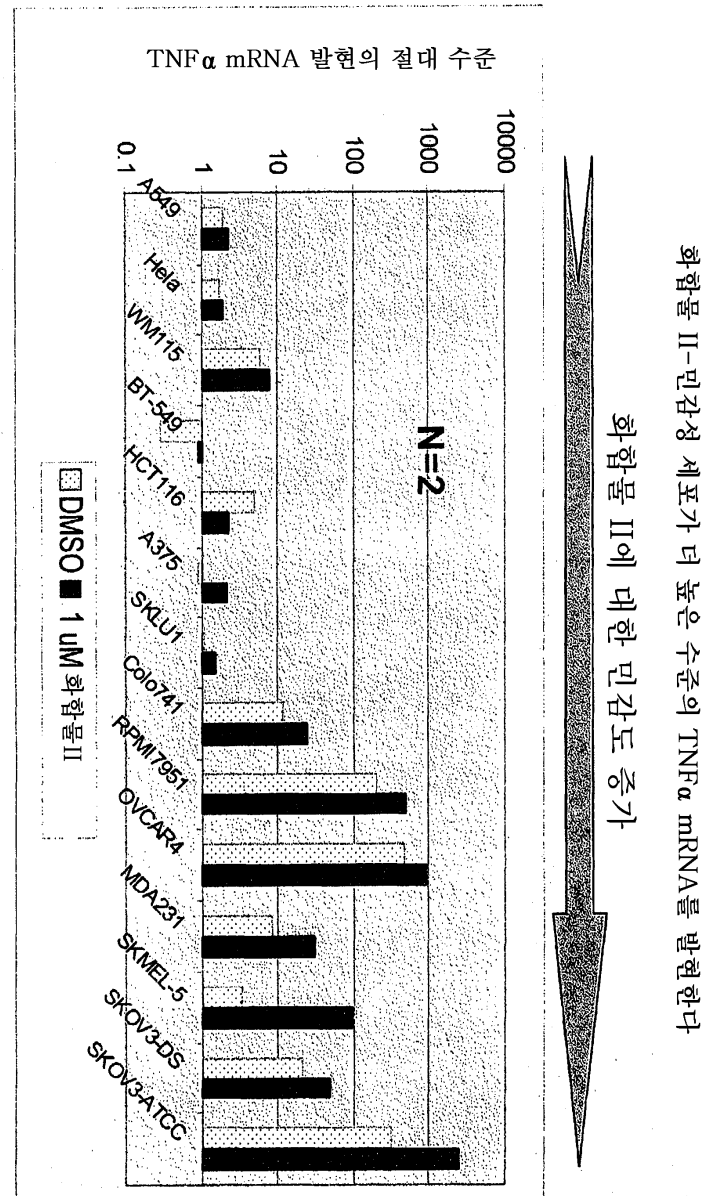
- <55> 도 1은 민감한 세포주 (72 시간 $IC_{50} < 1 \mu M$)가 더 높은 TNF mRNA의 기저 수준을 나타내고, TNF mRNA의 발현을 증가시킴으로써 화합물 II 치료에 반응한다는 것을 보여준다. TNF 수준을 Smac 모방 화합물에 대한 민감도를 예측하는데 사용할 수 있고, 증가하는 TNF 수준의 평가는 치료 반응을 모니터링하기 위한 전략으로서의 가능성이 있다는 것이 이러한 발견에 내재되어 있다.
- <56> 도 2는 화합물 II 및 III이 용량 의존적으로 SKOV-3 세포 내 TNF α mRNA를 유도하는 방식을 보여준다. TNF- α 유도는 MG132 (PI)에 의해 억제되므로 프로테오좀 활성을 필요로 한다. TNF- α 유도는 카스파제 활성화 (ZVAD에 의해 차단되지 않음)를 요구하지 않지만, 가용성 TNF- α 수용체 (STR)에 의해 차단되므로 오토크린 TNF- α 신호 전달을 필요로 한다.
- <57> 화합물 II에 의한 TNF 유도를 나타내는 그래프는 처리하지 않은 세포와 비교하여 TNF의 배수 증가와 관련된 9개의 막대를 포함한다. 좌측에서 우측으로 관독할 때, 첫번째 막대는 처리하지 않은 세포 (약 0 내지 1배)를 나타낸다. 두 번째 막대는 1000 nM의 화합물 II (약 120배 내지 130배 증가)를 나타낸다. 세 번째 막대는 100 nM의 화합물 II (약 50배 증가)를 나타낸다. 네 번째 막대는 1000 nM의 화합물 II + PI (약 25배 내지 30배 증가)를 나타낸다. 다섯 번째 막대는 100 nM의 화합물 II + PI (약 15배 내지 20배 증가)를 나타낸다. 여섯 번째 막대는 1000 nM의 화합물 II + ZVAD (약 125배 내지 130배 증가)를 나타낸다. 일곱 번째 막대는 100 nM의 화합물 II + ZVAD (약 95배 내지 100배 증가)를 나타낸다. 여덟 번째 막대는 1000 nM의 화합물 II + sTNFR (약 0 내지 5배 증가)를 나타낸다. 아홉 번째 막대는 100 nM의 화합물 II + sTNFR (약 0 내지 1배 증가)를 나타낸다.
- <58> 화합물 III에 의한 TNF 유도를 나타내는 그래프는 처리하지 않은 세포와 비교하여 TNF의 배수 증가와 관련된 9개의 막대를 포함한다. 좌측에서 우측으로 관독할 때, 첫번째 막대는 처리하지 않은 세포 (약 0 내지 1배)를 나타낸다. 두 번째 막대는 1000 nM의 화합물 III (약 105배 내지 115배 증가)를 나타낸다. 세 번째 막대는 100 nM의 화합물 III (약 85배 내지 95배 증가)를 나타낸다. 네 번째 막대는 1000 nM의 화합물 III + PI (약 30배 내지 40배 증가)를 나타낸다. 다섯 번째 막대는 100 nM의 화합물 III + PI (약 15배 내지 20배 증가)를 나타낸다. 여섯 번째 막대는 1000 nM의 화합물 III + ZVAD (약 75배 내지 80배 증가)를 나타낸다. 일곱 번째 막대는 100 nM의 화합물 III + ZVAD (약 85배 내지 95배 증가)를 나타낸다. 여덟 번째 막대는 1000 nM의 화합물 III + sTNFR (약 0 내지 1배 증가)를 나타낸다. 아홉 번째 막대는 100 nM의 화합물 III + sTNFR (약 0 내지 3배 증가)를 나타낸다.
- <59> 본원에 기술된 것의 변경, 변형, 및 기타 실시는 본 발명의 교시의 취지 및 근본적인 특징에서 벗어나지 않으면서 당업자에 의해 이루어질 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명적 기재에 의해서가 아니라, 대신 하기 청구범위에 의해서 정의될 것이고, 청구범위와 동등한 의미 및 범위 내에서의 모든 변화는 그 안에 포함되는 것으로 의도된다.

도면의 간단한 설명

- <8> 도 1은 (a) 화합물 II에 대한 민감도 및 종양 세포주 패널 내 TNF mRNA의 수준 간 상관관계 및 (b) IAP 억제제 화합물에 민감한 종양 세포주가 그 반응의 일부로서 TNF mRNA 수준이 증가하도록 유도되는 것을 보여준다.
- <9> 도 2는 SKOV-3 세포 내에서 화합물 II 및 III와 관련된 TNF α mRNA가 용량 의존적으로 증가하는 것을 보여준다.

도면

도면1



도면2

