

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880022901.3

[51] Int. Cl.

C07D 209/02 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 263/06 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101687787A

[22] 申请日 2008.4.29

[21] 申请号 200880022901.3

[30] 优先权

[32] 2007.4.30 [33] US [31] 60/915,010

[86] 国际申请 PCT/US2008/061891 2008.4.29

[87] 国际公布 WO2008/134679 英 2008.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.30

[71] 申请人 健泰科生物技术公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 约翰·A·弗莱加里

弗雷德里克·科恩

库尔特·德沙耶斯

迈克尔·F·T·凯勒

丘迪·恩杜巴库

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

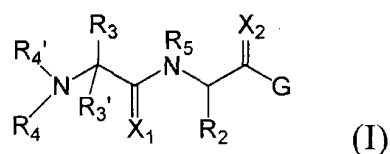
权利要求书 8 页 说明书 107 页 序列表 1 页

[54] 发明名称

IAP 的抑制剂

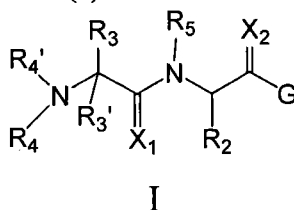
[57] 摘要

本发明提供 IAP 的新抑制剂，其可用作治疗恶性肿瘤的治疗剂，其中该化合物具有通式  $U_1 - M - U_2$ ，式中  $M$  是共价连接  $U_1$  的  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  或  $R_5$  至  $U_2$  的  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  或  $R_5$  上的连接基团； $U_1$  和  $U_2$  具有通式 (I)，且  $G$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$  和  $R_5$  如文中所述。



1. 具有式  $U_1-M-U_2$  的化合物,

式中  $U_1$  和  $U_2$  具有以下通式(I)



其中

$X_1$  和  $X_2$  各自独立地为 O 或 S;

$R_2$  为烷基、碳环基、碳环基烷基、杂环基或杂环基烷基, 所述基团各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、氧代基团、硫酮基团、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷硫基、磺酰基、氨基和硝基;

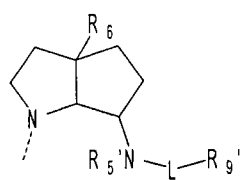
$R_3$  为 H 或任选被卤素或羟基取代基的烷基; 或者  $R_3$  和  $R_4$  一起形成 3~6 元杂环;

$R_3'$  为 H, 或者  $R_3$  和  $R_3'$  一起形成 3~6 元碳环;

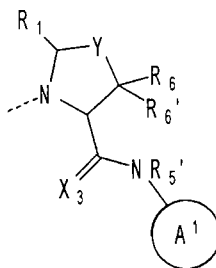
$R_4$  和  $R_4'$  独立地为 H、羟基、氨基、烷基、碳环基、碳环基烷基、碳环基烷氧基、碳环基烷氧基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基或杂环基烷氧基羰基; 其中烷基、碳环基烷基、碳环基烷氧基、碳环基烷氧基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基和杂环基烷氧基羰基各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、烷氧基、氨基、亚氨基和硝基; 或者  $R_4$  和  $R_4'$  一起形成杂环;

$R_5$  为 H 或烷基;

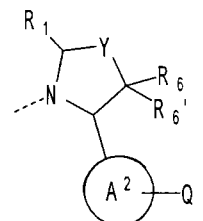
G 选自 IVa 至 IVe 的基团



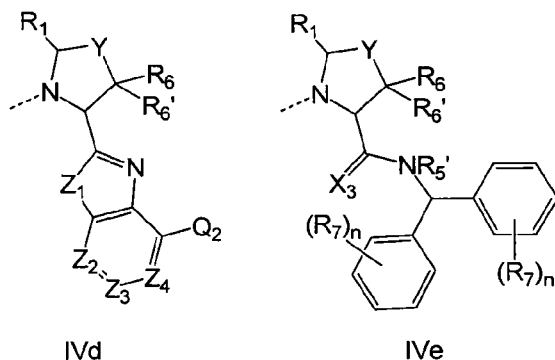
IV a



IV b



IV c



其中

$R_1$  为 H、OH 或烷基；或者  $R_1$  和  $R_2$  一起形成 5~8 元杂环；

$R_{5'}$  为 H 或烷基；

$R_6$  和  $R_{6'}$  各自独立地为 H、烷基、芳基或芳烷基；

$R_7$  每次出现时独立地为 H、氰基、羟基、巯基、卤素、硝基、羧基、脒基、胍基、烷基、碳环基、杂环基或 -U-V；其中 U 为 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N( $R_8$ )-、-C(O)-、-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-、-C(O)-O-或 -O-C(O)-，及 V 为烷基、碳环基或杂环基；且其中烷基中的一或多个 CH<sub>2</sub> 或 CH 基团任选被下列基团代替：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N( $R_8$ )-、-C(O)-、-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-C(O)-O-或 -O-C(O)-；及烷基、碳环基和杂环基任选被下列基团取代：羟基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

$R_8$  为 H、烷基、碳环基或杂环基，其中所述烷基的一或多个 CH<sub>2</sub> 或 CH 基团任选被下列基团代替：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N( $R_8$ )或 -C(O)-；且所述烷基、碳环基和杂环基任选被下列基团取代：羟基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代基团(=O)、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

$R_{9'}$  为  $Q_1$  或  $Q_2$ ；

$A^1$  为包含 1~4 个杂原子的 5-元杂环，其任选被下列基团取代：氨基、羟基、巯基、卤素、羧基、脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、烷氧基羰基氨基、环烷基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基或杂环基；其中烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基和杂环

取代基各自任选被下列基团取代：羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、环烷基、芳基或杂环基；

$A^2$  为包含 1~4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的且任选被一或多个  $R_7$  和  $R_8$  基团取代的 5-元芳族杂环；

L 为化学键、 $-C(X_3)-$ 、 $-C(X_3)NR_{12}-$  或  $-C(X_3)O-$ ，其中  $X_3$  为 O 或 S，以及  $R_{12}$  为 H 或  $R_1$ ；

$Q$ 、 $Q_1$  和  $Q_2$  独立地为 H、烷基、碳环基或杂环基；其中烷基中的一或多个  $CH_2$  或 CH 基团任选被下列基团代替： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-NR_8C(O)-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-NR_8SO_2-$ 、 $-NR_8C(O)NR_8-$ 、 $-NR_8C(NH)NR_8-$ 、 $-NR_8C(NH)-$ 、 $-C(O)O-$  或  $-O-C(O)-$ ；及其中任意前述的烷基、碳环基和杂环基任选被一或多个下列基团取代：羟基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

$X_3$  为 O 或 S；

Y 为化学键、 $(CR_7R_7)_n$ 、O 或 S；其中  $n$  为 1 或 2， $R_7$  为 H、卤素、烷基、芳基、芳烷基、氨基、芳基氨基、烷基氨基、芳烷基氨基、烷氧基、芳氧基或芳烷基氧基；

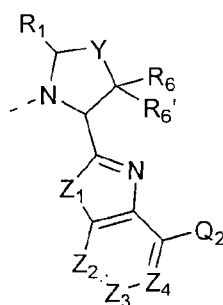
$Z_1$  为  $NR_8$ 、O、S、SO 或  $SO_2$ ；

$Z_2$ 、 $Z_3$  和  $Z_4$  独立地为  $CQ_2$  或 N；

M 为将  $U_1$  和  $U_2$  共价连接的连接基团；及

$n$  为 1~4。

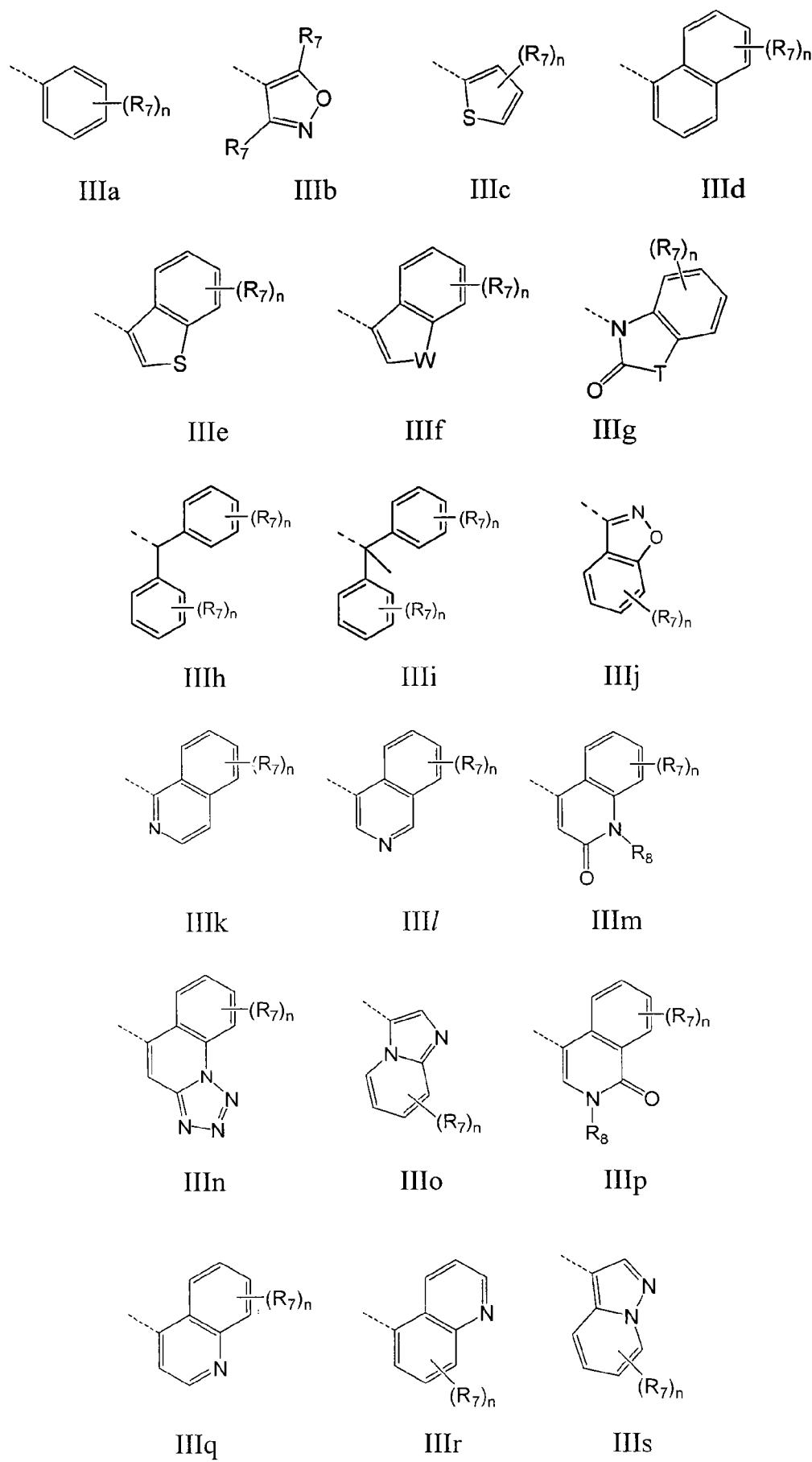
2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 G 为式 IVd 的基团



IVd

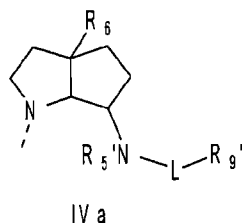
式中

$Q_2$  为选自基团 IIIa-IIIc 的碳环基或杂环基：



其中  $n$  为 1-4;  $T$  为  $O$ 、 $S$ 、 $NR_8$  或  $CR_7R_7$ ;  $W$  为  $O$ 、 $NR_8$  或  $CR_7R_7$ ; 及  $R_7$  为  $H$ 、卤素、烷基、芳基、芳烷基、氨基、芳基氨基、烷基氨基、芳烷基氨基、烷氧基、芳氧基或芳烷基氧基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $G$  为式 Iva 的基团:



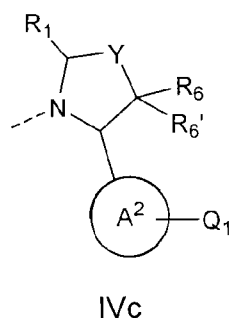
式中:

$R_9'$  为烷基、碳环基、碳环基取代的烷基、杂环基或杂环基取代的烷基, 其中各基团任选被下列基团取代: 卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷基磺酰基、氨基、硝基、芳基和杂芳基;

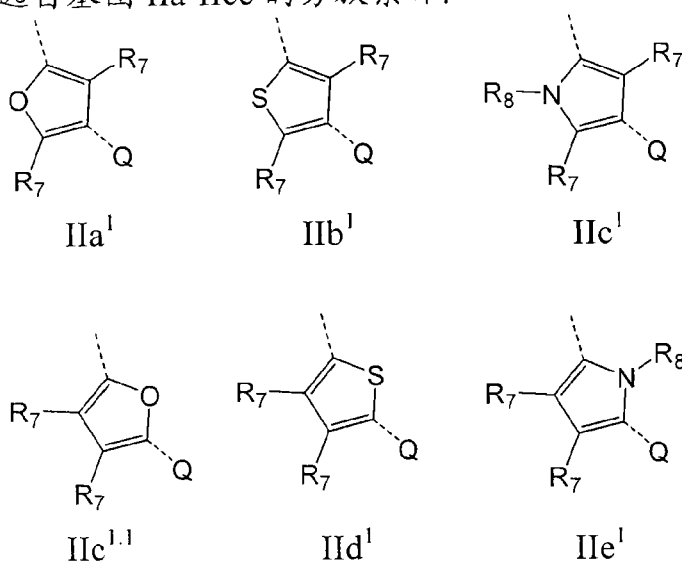
$L$  为化学键或  $-C(X_3)-$ , 其中  $X_3$  为  $O$  或  $S$ ; 及

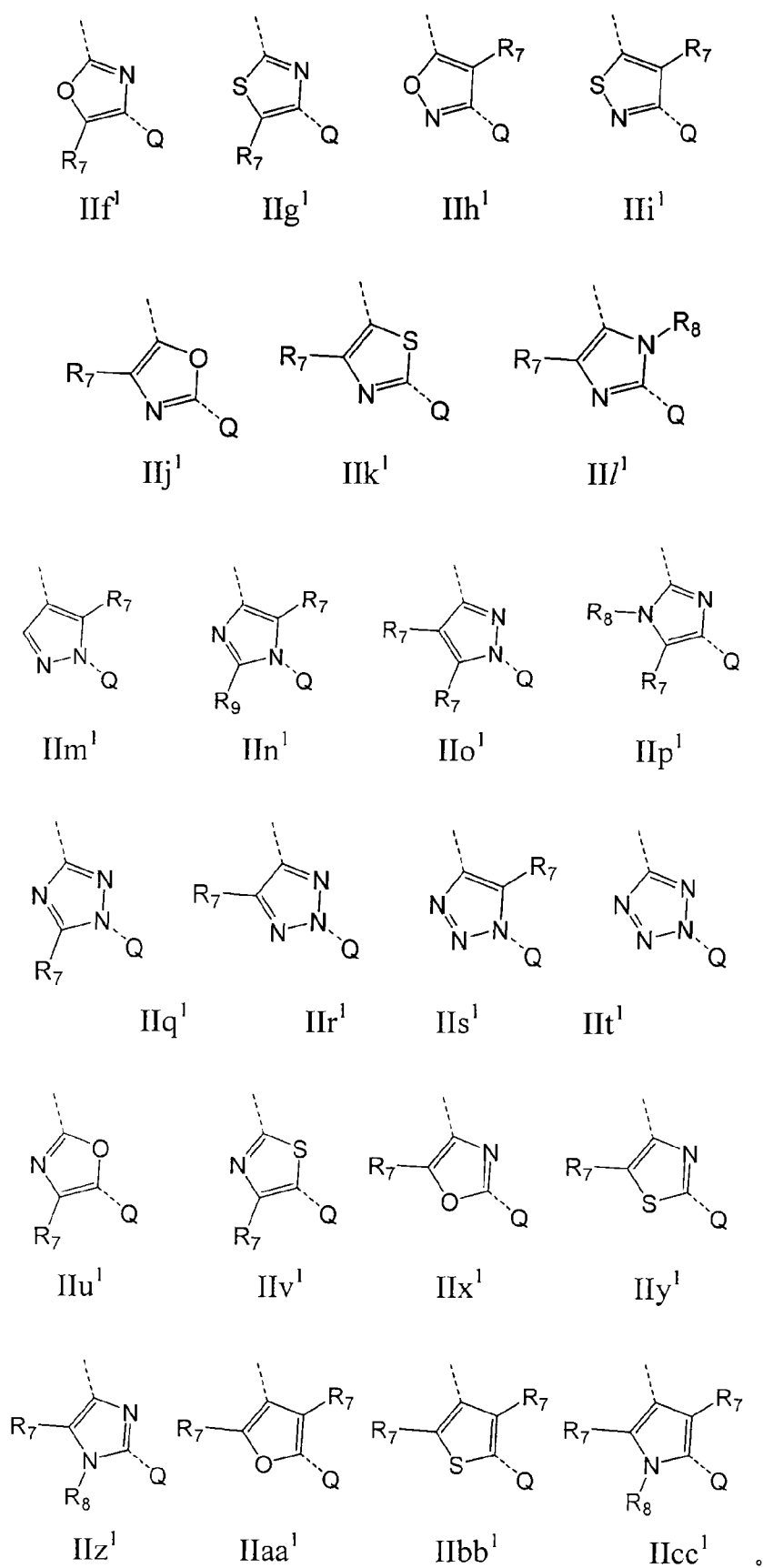
$R_5'$  为  $H$ 。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中  $G$  为式 IVc 的基团

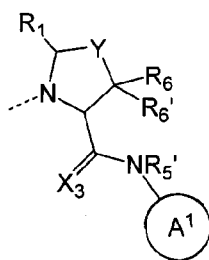


式中  $A^2$  为选自基团 IIa-IIcc 的芳族杂环:



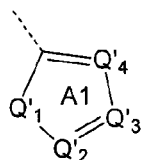


5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 G 为式 IVb 的基团:

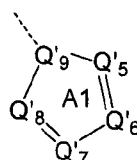


IVb

式中  $A^1$  具有式 IIa 或 IIb:



IIa



IIb

式中

$R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  和  $R_6'$  各自为 H;

$X_3$  为 O;

Y 为  $CH_2$ ; 及

$Q'_1$  为  $NR_8$ 、O 或 S;  $Q'_2$ 、 $Q'_3$ 、 $Q'_4$ 、 $Q'_5$ 、 $Q'_6$ 、 $Q'_7$  和  $Q'_8$  独立地为  $CR_9$  或 N; 其中  $R_9$  为 H、氨基、羟基、巯基、卤素、羧基、脞基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基或杂环基; 其中烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基和杂环取代基各自任选被下列基团取代: 羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、环烷基、芳基或杂环基;  $R_8$  为 H、烷基、酰基、芳基、环烷基或杂环基; 其中烷基、芳基、环烷基和杂环基各自任选被下列基团取代: 羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、环烷基、芳基或杂环基; 及

$Q'_9$  为 CH 或 N。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_1$  为 H。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_2$  为烷基、环烷基或杂环基。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_2$  选自: 叔丁基、异丙基、环己基、四氢吡喃-4-基、N-甲基磺酰基哌啶-4-基、四氢噻喃-4-基、四氢噻喃-4-基(其中 S 呈氧化形式 SO 或  $SO_2$ )、环己烷-4-酮基、4-羟基环己烷基、4-羟基-4-甲基环己烷基、1-甲基-四氢吡喃-4-基、2-羟基丙-2-基、丁-2-基、噻吩-3-基、哌啶-4-基、N-乙酰基哌啶-4-基、N-羟基乙基哌啶-4-基、N-(2-羟基乙酰基)

哌啶-4-基、N-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基、吡啶-3-基、苯基和 1-羟基乙-1-基。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_3$  为甲基。

10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_4$  为 H 或甲基, 且  $R_4'$  为 H。

11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_5$  为 H 或甲基。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_6$  和  $R_6'$  均为 H。

13. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $X_1$  和  $X_2$  均为 O。

14. 根据权利要求 2 的化合物, 其中  $R_1$  为 H;  $R_2$  为异丙基、叔丁基、环己基或吡喃基;  $R_3$  为甲基;  $R_4$  为甲基,  $R_4'$  为 H;  $R_5$  为 H;  $X_1$  和  $X_2$  均为 O。

15. 在细胞中诱导细胞凋亡的方法, 所述方法包括将权利要求 1 的化合物引入到所述细胞中。

16. 使细胞对细胞凋亡信号敏感的方法, 所述方法包括将权利要求 1 的化合物引入到所述细胞中。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述细胞凋亡信号通过使所述细胞与以下化合物或放射接触来诱导, 所述化合物选自阿糖胞苷、氟达拉滨、5-氟-2'-脱氧尿苷、吉西他滨、甲氨喋呤、博来霉素、顺铂、环磷酰胺、阿霉素(多柔比星)、米托蒽醌、喜树碱、托泊替康、秋水仙酰胺、秋水仙碱、紫杉醇、长春碱、长春新碱、他莫昔芬、非那雄胺、多西紫杉醇和丝裂霉素 C。

18. 权利要求 16 的方法, 其中所述细胞凋亡信号通过使所述细胞与 Apo2L/TRAIL 接触来诱导。

19. 对 IAP 蛋白与半胱天冬酶蛋白的结合进行抑制的方法, 所述方法包括使所述 IAP 蛋白与权利要求 1 的化合物接触。

20. 在哺乳动物中治疗与 IAP 蛋白的过表达相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

21. 治疗癌症的方法, 所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

## IAP 的抑制剂

### 相关申请

本申请要求 2007 年 4 月 30 日提交的美国临时申请 60/915010 的优先权，在此将其整体引入作为参考。

### 技术领域

本发明涉及可用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防的有机化合物，并且具体地涉及可用于治疗癌症的 IAP 蛋白抑制剂。

### 背景技术

细胞凋亡(apoptosis)或程序性细胞死亡(programmed cell death)是遗传调节和生物化学调节的机理，其在无脊椎动物(invertebrate)及脊椎动物(vertebrate)的发育和稳态中起重要作用。已经将导致未成熟细胞死亡的细胞凋亡异常与各种发育障碍(developmental disorder)联系起来。已经将引起细胞死亡不足的细胞凋亡缺乏(deficiency in apoptosis)与癌症和慢性病毒感染联系起来(Thompson et al.,(1995)Science 267, 1456-1462)。

细胞凋亡中的一种关键效应分子(effector molecule)是半胱天冬酶(caspase)(含有半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶)。半胱天冬酶是强的蛋白酶，其在天冬氨酸残基后进行断裂，并且一旦活化就对来自细胞内的活细胞蛋白质(vital cell protein)进行消化。因为半胱天冬酶是如此强的蛋白酶，所以对该家族蛋白质的紧密控制对于预防未成熟细胞死亡而言是必需的。一般而言，半胱天冬酶被合成为很大程度上无活性的酶原(largely inactive zymogen)，所述酶原需要蛋白酶解加工(proteolytic processing)以便具有活性。该蛋白酶解加工仅是对半胱天冬酶进行调节的途径中的一种。第二种机理是通过与半胱天冬酶结合并对半胱天冬酶进行抑制的一类蛋白质来进行的。

抑制半胱天冬酶的一类分子是细胞凋亡抑制剂(Inhibitor of Apoptosis, IAP)(Deveraux et al., J Clin Immunol(1999), 19:388-398)。IAP 最初是在杆状病毒(baculovirus)中如下发现的：它们在功能上能够替代 P35 蛋白(一种抗细胞

凋亡基因)(Crook et al.(1993)*J Virology* 67, 2168-2174)。已经就生物(从果蝇(*Drosophila*)到人类)描述了 IAP。不考虑 IAP 的起源, IAP 在结构上包含一至三个杆状病毒 IAP 重复(Baculovirus IAP repeat, BIR)结构域, 所述结构域中的大多数还具有羧基末端 RING 指基序(RING finger motif)。BIR 结构域本身是具有约 70 个残基的与锌结合的结构域, 其包含 4 个  $\alpha$  螺旋和 3 个  $\beta$  链(beta strand)以及与锌离子配位的半胱氨酸和组氨酸残基(Hinds et al.,(1999)*Nat. Struct. Biol.* 6, 648-651)。正是 BIR 结构域被认为通过抑制半胱天冬酶由此抑制细胞凋亡而产生抗细胞凋亡作用。举例而言, 与人 X 染色体关联的 IAP(XIAP)抑制半胱天冬酶 3、半胱天冬酶 7 和 Apaf-1-细胞色素 C 介导的半胱天冬酶 9 活化(Deveraux et al.,(1998)*EMBO J.* 17, 2215-2223)。半胱天冬酶 3 和 7 被 XIAP 的 BIR2 结构域抑制, 而 XIAP 的 BIR3 结构域负责对半胱天冬酶 9 活性进行抑制。XIAP 在大多数成人组织和胎儿组织中普遍表达(Liston et al, *Nature*, 1996, 379(6563):349), 并且在 NCI 60 细胞系名单中的多种肿瘤细胞系中过表达(Fong et al, *Genomics*, 2000, 70:113; Tamm et al, *Clin. Cancer Res.* 2000, 6(5): 1796)。已经证明 XIAP 在肿瘤细胞中的过表达提供了对抗各种促细胞凋亡刺激物(pro-apoptotic stimuli)的保护并且促进对化学治疗的耐受(LaCasse et al, *Oncogene*, 1998, 17(25): 3247)。与此一致的是, 对于患有急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia)的患者而言已经证明了在 XIAP 蛋白水平和存活之间的有力关联(Tamm et al, 如上所述)。已经显示不论是在体外还是在体内, 由反义寡核苷酸引起的 XIAP 表达下调都使肿瘤细胞宽范围的促细胞凋亡剂(pro-apoptotic agent)所诱导的死亡敏感(Sasaki et al, *Cancer Res.*, 2000, 60(20):5659; Lin et al, *Biochem J.*, 2001, 353:299; Hu et al, *Clin. Cancer Res.*, 2003, 9(7):2826)。也已经证明 Smac/DIABLO 衍生的肽使多种不同的肿瘤细胞系对各种促细胞凋亡药(pro-apoptotic drug)所诱导的细胞凋亡敏感(Arnt et al, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(46):44236; Fulda et al, *Nature Med.*, 2002, 8(8): 808; Guo et al, *Blood*, 2002, 99(9):3419; Vucic et al, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(14): 12275; Yang et al, *Cancer Res.*, 2003, 63(4):831)。

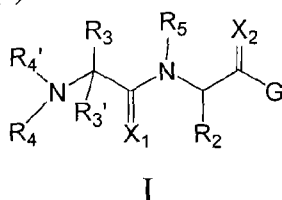
黑素瘤 IAP(Melanoma IAP, ML-IAP)在大多数正常成人组织中是检测不到的, 但在黑素瘤(melanoma)中是强烈上调的(Vucic et al.,(2000)*Current Bio* 10: 1359-1366)。蛋白质结构的确定证明了 ML-IAP BIR 和 RING 指结构域与存在于人 XIAP、C-IAP1 和 C-IAP2 中的相应结构域具有显著的同源性。

ML-IAP 的 BIR 结构域与 XIAP、C-IAP1 和 C-IAP2 的 BIR2 和 BIR3 具有最大的相似性,并且如缺失分析(deletional analysis)所确定的那样,是造成细胞凋亡抑制的原因。此外,Vucic 等人证明了 ML-IAP 可抑制化学治疗剂诱导的细胞凋亡。在过表达 ML-IAP 的黑素瘤的细胞培养系统中测试了如阿霉素和 4-叔丁基苯酚(4-TBP)那样的药物,并且当与正常黑素细胞(melanocyte)对照进行比较时,所述化学治疗剂在杀死细胞方面不是显著有效的。ML-IAP 产生抗细胞凋亡活性的机理部分地是通过对半胱天冬酶 3 和 9 进行抑制来实现的。ML-IAP 没有有效地抑制半胱天冬酶 1、2、6 或 8。

因为细胞凋亡是由多种相互作用因素严格控制的途径,所以对 IAP 本身进行调节这一发现是不寻常的。在果蝇中,Reaper(rpr)蛋白、Head Involution Defective(hid)蛋白和 GRIM 蛋白与果蝇的 IAP 家族发生物理上的相互作用并抑制所述 IAP 家族的抗细胞凋亡活性。在哺乳动物中,蛋白质 SMAC/DIABLO 发挥作用以阻断 IAP 并使细胞凋亡得以进行。所显示的是,在正常细胞凋亡期间,SMAC 被加工成活性形式,并且从线粒体释放到细胞质中,在细胞质中其与 IAP 发生物理上的结合,并且防止 IAP 与半胱天冬酶的结合。对 IAP 的这种抑制使半胱天冬酶保持活性,由此继续进行细胞凋亡。有趣的是,IAP 抑制剂之间的序列同源性显示,在经加工的活性蛋白质的 N 末端存在由四个氨基酸组成的基序。该四肽结合到 BIR 结构域的疏水口袋(hydrophobic pocket)中,并且使 BIR 结构域与半胱天冬酶的结合断裂(Chai et al.,(2000)Nature 406:855-862; Liu et al.,(2000)Nature 408: 1004-1008; Wu et al.,(2000)Nature 408 1008-1012)。

### 发明内容

在本发明的一个方面,提供 IAP 蛋白的新抑制剂,其具有通式 U<sub>1</sub>-M-U<sub>2</sub> 其中 U<sub>1</sub> 和 U<sub>2</sub> 具有通式(I)



式中

X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 各自独立地为 O 或 S;

$R_2$  为烷基、碳环基(carbocycle)、碳环基烷基(carbocyclylalkyl)、杂环基(heterocycle)或杂环基烷基(heterocyclylalkyl), 所述基团各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、氧代基团(oxo)、硫酮基团(thione)、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷硫基、磺酰基、氨基和硝基;

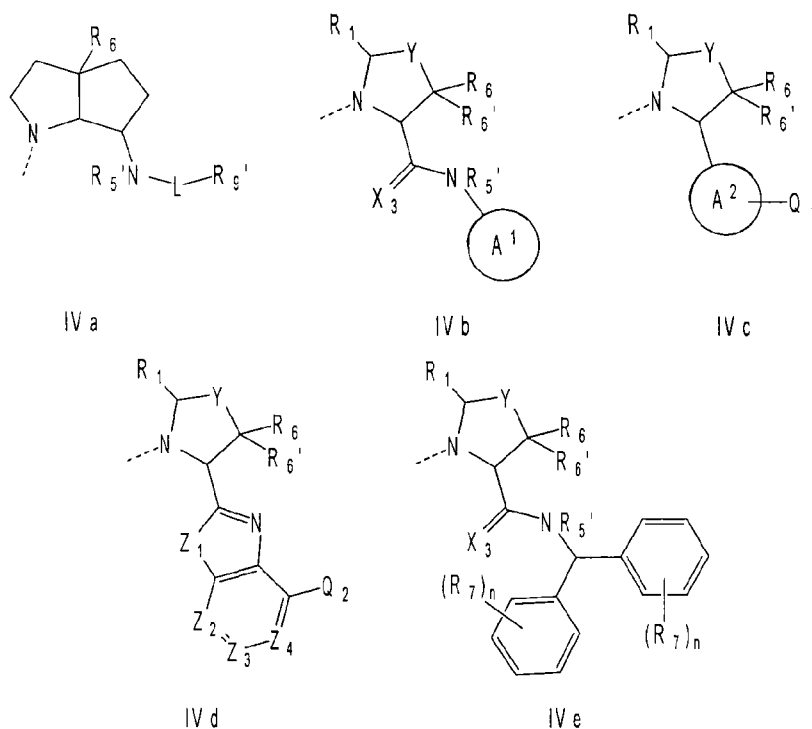
$R_3$  为 H 或任选被卤素或羟基取代基的烷基; 或者  $R_3$  和  $R_4$  一起形成 3~6 元杂环;

$R_3'$  为 H 或者  $R_3$  和  $R_3'$  一起形成 3~6 元碳环;

$R_4$  和  $R_4'$  独立地为 H、羟基、氨基、烷基、碳环基、碳环基烷基(carbocycloalkyl)、碳环基烷氧基(carbocycloalkyloxy)、碳环基烷氧基羰基(carbocycloalkyloxycarbonyl)、杂环基(heterocycle)、杂环基烷基(heterocycloalkyl)、杂环基烷氧基(heterocycloalkyloxy)或杂环基烷氧基羰基(heterocycloalkyloxycarbonyl); 其中烷基、碳环基烷基、碳环基烷氧基、碳环基烷氧基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基和杂环基烷氧基羰基各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、烷氧基、氨基、亚氨基和硝基; 或者  $R_4$  和  $R_4'$  一起形成杂环;

$R_5$  为 H 或烷基;

G 选自 IVa 至 IVe 的基团



式中

$R_1$  为 H、OH 或烷基；或者  $R_1$  和  $R_2$  一起形成 5~8 元杂环；

$R_5'$  为 H 或烷基；

$R_6$  和  $R_6'$  各自独立地为 H、烷基、芳基或芳烷基；

$R_7$  每次出现时独立地为 H、氰基、羟基、巯基、卤素、硝基、羧基、脒基、胍基、烷基、碳环基、杂环基或 -U-V；其中 U 为 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-、-C(O)-O-或 -O-C(O)-，及 V 为烷基、碳环基或杂环基；且其中烷基中的一或多个 CH<sub>2</sub> 或 CH 基团任选被下列基团代替：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-C(O)-O-或 -O-C(O)-；及烷基、碳环基和杂环基任选被下列基团取代：羟基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

$R_9'$  为 Q<sub>1</sub> 或 Q<sub>2</sub>；

A<sup>1</sup> 为包含 1~4 个杂原子的 5-元杂环，其任选被下列基团取代：氨基、羟基、巯基、卤素、羧基、脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、烷氧基羰基氨基、环烷基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基或杂环基；其中烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基和杂环基取代基各自任选被下列基团取代：羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、环烷基、芳基或杂环基；

A<sup>2</sup> 为包含 1~4 个选自 N、O 或 S 的杂原子且任选被一或多个  $R_7$  和  $R_8$  基团取代的 5-元芳族杂环；

L 为化学键、-C(X<sub>3</sub>)-、-C(X<sub>3</sub>)NR<sub>12</sub>-或 -C(X<sub>3</sub>)O-，其中 X<sub>3</sub> 为 O 或 S，以及 R<sub>12</sub> 为 H 或 R<sub>1</sub>；

Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 独立地为 H、烷基、碳环基或杂环基；其中烷基中的一或多个 CH<sub>2</sub> 或 CH 基团任选被下列基团代替：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-、-C(O)-O-或 -O-C(O)-；且其中任意前述的烷基、碳环基和杂环基任选被一或多个下列基团取代：羟基、烷氧基、酰基、

卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

$X_3$  为 O 或 S；

Y 为化学键、 $(CR_7R_7)_{n'}$ 、O 或 S；其中  $n'$  为 1 或 2， $R_7$  为 H、卤素、烷基、芳基、芳烷基、氨基、芳基氨基、烷基氨基、芳烷基氨基、烷氧基、芳氧基或芳烷基氧基；

$Z_1$  为  $NR_8$ 、O、S、SO 或  $SO_2$ ；

$Z_2$ 、 $Z_3$  和  $Z_4$  独立地为  $CQ_2$  或 N；

M 为将  $U_1$  和  $U_2$  共价连接的连接基团；及

$n$  每次出现时独立地为 0、1、2、3 或 4。

本发明的另一个方面提供了组合物，其包含式 I 化合物和载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的另一个方面提供了在细胞中诱导细胞凋亡的方法，所述方法包括将式 I 化合物引入到所述细胞中。

本发明的另一个方面提供了使细胞对细胞凋亡信号敏感的方法，所述方法包括将式 I 化合物引入到所述细胞中。

本发明的另一个方面提供了对 IAP 蛋白与半胱天冬酶蛋白(caspase protein)的结合进行抑制的方法，所述方法包括使所述 IAP 蛋白与式 I 化合物接触。

本发明的另一个方面提供了在哺乳动物中治疗与 IAP 蛋白的过表达相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的式 I 化合物。

### 具体实施方式

“酰基”是指由式  $-C(O)-R$  所表示的含有取代基的羰基，其中 R 为 H、烷基、碳环基、杂环基、碳环基取代的烷基或杂环基取代的烷基，其中所述烷基、烷氧基、碳环基和杂环基如本申请所定义。酰基包括烷酰基(例如乙酰基)、芳酰基(例如苯甲酰基)和杂芳酰基。

除非另有说明，“烷基”是指具有至多 12 个碳原子的、支化或非支化的、饱和或不饱和(即烯基、炔基)的脂肪族烃基。当用作另一术语例如“烷基氨基”的部分时，所述烷基部分可以是饱和的烃链，然而也包括不饱和的烃碳链，

如“烯基氨基”和“炔基氨基”。具体的烷基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、正庚基、3-庚基、2-甲基己基等。术语“低级烷基”、“ $C_1$ - $C_4$ 烷基”和“具有1至4个碳原子的烷基”是同义的，并且可交换使用，是指甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、1-丁基、仲丁基或叔丁基。除非有说明，取代的烷基可含有例如一个、两个、三个或四个取代基，所述取代基可以是相同的或不同的。除非另有定义，取代基的实例为卤素、氨基、羟基、经保护的羟基、巯基、羧基、烷氧基、硝基、氰基、脒基、胍基、脒基团、磺酰基、亚磺酰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基羧基、酰基氨基、烷氧基、酰基、酰基氧基、碳环基、杂环基。上述取代的烷基的实例包括但不限于氰基甲基、硝基甲基、羟基甲基、三苯甲基氧基甲基、丙酰基氧基甲基、氨基甲基、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基、烷基氧基羧基甲基、烯丙基氧基羧基氨基甲基、氨基甲酰基氧基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、叔丁氧基甲基、乙酰氧基甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、三氟甲基、6-羟基己基、2,4-二氯(正丁基)、2-氨基(异丙基)、2-氨基甲酰基氧基乙基等。烷基还可被碳环基取代。实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基以及相应的乙基、丙基、丁基、戊基、己基等。取代的烷基包括取代的甲基，例如被与就“取代的 $C_n$ - $C_m$ 烷基”所述相同的取代基取代的甲基。取代的甲基的实例包括基团如羟基甲基、经保护的羟基甲基(例如四氢吡喃基氧基甲基)、乙酰氧基甲基、氨基甲酰基氧基甲基、三氟甲基、氯甲基、羧基甲基、溴甲基和碘甲基。

“脒基团”是指基团 $-C(NH)-NHR$ ，其中R为H、烷基、碳环基、杂环基、碳环基取代的烷基或杂环基取代的烷基，其中所述烷基、烷氧基、碳环基和杂环基如本申请所定义。具体的脒基团为基团 $-C(NH)-NH_2$ 。

“氨基”是指伯胺基团(即 $-NH_2$ )、仲胺基团(即 $-NRH$ )和叔胺基团(即 $-NRR$ )，其中R为H、烷基、碳环基、杂环基、碳环基取代的烷基或杂环基取代的烷基，其中所述烷基、烷氧基、碳环基和杂环基如本申请所定义。具体的仲胺基团和叔胺基团为烷基胺基团、二烷基胺基团、芳基胺基团、二芳基胺基团、芳烷基胺基团和二芳烷基胺基团，其中所述烷基如本申请所定义并且任选被取代。具体的仲胺基团和叔胺基团为甲胺基团、乙胺基团、丙胺基团、异丙胺基团、苯胺基团、苄胺基团、二甲胺基团、二乙胺基团、二丙

胺基团和二异丙胺基团。

本申请使用的“氨基保护基”是指氨基的衍生基团，当反应在化合物的其它官能团上进行时，所述衍生基团通常用来阻挡(block)或保护氨基。所述保护基的实例包括氨基甲酸酯基团、酰胺基团、烷基和芳基、亚胺基团以及多种 N-杂原子衍生基团，这些保护基可被除去以重新产生所期望的胺基团。具体的氨基保护基为 Boc(叔丁氧羰基)、Fmoc(芴甲氧羰基)和 Cbz(苄氧羰基)。所述保护基的其它实例参见 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5; 和 T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981。术语“经保护的氨基”是指被上述氨基保护基之一取代的氨基。

当单独使用或作为另一术语的部分使用时，“芳基”是指具有指定碳原子数目或在数目未指定时具有至多 14 个碳原子的、稠合或非稠合的碳环芳香性基团。具体的芳基为苯基、萘基、联苯基、菲基、蒽基等(参见例如 Lang's Handbook of Chemistry(Dean, J. A., ed)13<sup>th</sup> ed. Table 7-2[1985])。具体的芳基为苯基。取代的苯基或取代的芳基是指被一个、两个、三个、四个或五个例如 1-2 个、1-3 个或 1-4 个取代基取代的苯基或芳基，除非另有说明，所述取代基选自卤素(F、Cl、Br、I)、羟基、经保护的羟基、氰基、硝基、烷基(例如 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、烷氧基(例如 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基)、苄基氧基、羧基、经保护的羧基、羧基甲基、经保护的羧基甲基、羟基甲基、经保护的羟基甲基、氨基甲基、经保护的氨基甲基、三氟甲基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基烷基、芳基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基烷基、杂环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基烷基、杂环基、芳基或其它特定的基团。这些取代基中的一个或多个次甲基(CH)和/或亚甲基(CH<sub>2</sub>)又可被与上文所示类似的基团取代。术语“取代的苯基”的实例包括但不限于单(卤代)苯基或二(卤代)苯基，如 2-氯苯基、2-溴苯基、4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟苯基等；单(羟基)苯基或二(羟基)苯基，如 4-羟基苯基、3-羟基苯基、2,4-二羟基苯基、它们的羟基经保护的衍生基团等；硝基苯基，如 3-硝基苯基或 4-硝基苯基；氰基苯基，如 4-氰基苯基；单(低级烷基)苯基或二(低级烷基)苯基，如 4-甲基苯基、2,4-

二甲基苯基、2-甲基苯基、4-(异丙基)苯基、4-乙基苯基、3-(正丙基)苯基等；单(烷氧基)苯基或二(烷氧基)苯基，如3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-苄基氧基苯基、3-甲氧基-4-(1-氯甲基)苄基氧基-苯基、3-乙氧基苯基、4-(异丙氧基)苯基、4-(叔丁氧基)苯基、3-乙氧基-4-甲氧基苯基等；3-三氟甲基苯基或4-三氟甲基苯基；单羧基苯基或二羧基苯基或单(经保护的羧基)苯基或二(经保护的羧基)苯基，如4-羧基苯基；单(羟基甲基)苯基或二(羟基甲基)苯基或单(经保护的羟基甲基)苯基或二(经保护的羟基甲基)苯基，如3-(经保护的羟基甲基)苯基或3,4-二(羟基甲基)苯基；单(氨基甲基)苯基或二(氨基甲基)苯基或单(经保护的氨基甲基)苯基或二(经保护的氨基甲基)苯基，如2-(氨基甲基)苯基或2,4-二(经保护的氨基甲基)苯基；或单(N-(甲基磺酰基)氨基)苯基或二(N-(甲基磺酰基)氨基)苯基，如3-(N-(甲基磺酰基)氨基)苯基。术语“取代的苯基”也表示取代基是不同的二取代的苯基，例如3-甲基-4-羟基苯基、3-氯-4-羟基苯基、2-甲氧基-4-溴苯基、4-乙基-2-羟基苯基、3-羟基-4-硝基苯基、2-羟基-4-氯苯基等，以及术语“取代的苯基”也表示取代基是不同的三取代的苯基，所述取代基为例如3-甲氧基-4-苄基氧基-6-甲基磺酰基氨基、3-甲氧基-4-苄基氧基-6-苯基磺酰基氨基，并且术语“取代的苯基”也表示取代基是不同的四取代的苯基，所述取代基为例如3-甲氧基-4-苄基氧基-5-甲基-6-苯基磺酰基氨基。具体的取代的苯基包括2-氯苯基、2-氨基苯基、2-溴苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基-苯基、4-苄基氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-乙氧基-4-苄基氧基苯基、3,4-二乙氧基苯基、3-甲氧基-4-苄基氧基苯基、3-甲氧基-4-(1-氯甲基)苄基氧基-苯基、3-甲氧基-4-(1-氯甲基)苄基氧基-6-甲基磺酰基氨基苯基。稠合的芳基环也可按与取代的烷基相同的方式被本申请具体说明的任何(例如1、2或3个)取代基取代。

“碳环基(carbocyclyl)”、“碳环的(carbocyclic)”、“碳环基(carbocycle)”和“碳环(carbocyclo)”，当单独使用或作为复合基团(如碳环基烷基)的部分使用时，是指具有3至14个碳原子例如3至7个碳原子的单环、二环或三环脂肪族环基团，其可以是饱和的或不饱和的、芳香性的或非芳香性的。具体的饱和的碳环基为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。具体的饱和的碳环基为环丙基。另一种具体的饱和的碳环基为环己基。具体的不饱和的碳环基是芳香性的，例如先前定义的芳基，例如苯基。术语“取代的碳环基”、“取代的碳环基”和“取代的碳环”是指被与就“取代的烷基”所述相同的取代基取代

的这些基团。

本申请使用的“羧基保护基”是指羧酸基团的酯衍生基团，当反应在化合物的其它官能团上进行时，所述酯衍生基团通常用来阻挡或保护羧酸基团。所述羧酸保护基的实例包括 4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亚甲基二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、烷基如叔丁基或叔戊基、三苯甲基、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基、2-苯基丙-2-基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯甲酰甲基、2,2,2-三氯乙基、 $\beta$ -(三甲基甲硅烷基)乙基、 $\beta$ -(二(正丁基)甲基甲硅烷基)乙基、对甲苯磺酰基乙基、4-硝基苄基磺酰基乙基、烯丙基、肉桂酰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯-3-基等。所使用的羧基保护基的种类不是关键的，只要经衍生的羧酸对于随后在分子其它位置进行反应(或多步反应)的条件是稳定的，并且可在适当的时候被除去而不使分子的其余部分断裂。具体地，重要的是不使羧基经保护的分子与强亲核性碱(如氢氧化锂或 NaOH)接触或与使用高度活化金属氢化物(例如  $\text{LiAlH}_4$ )的还原性条件接触。(当除去氨基保护基和下文讨论的羟基保护基时，也要避免过于苛刻的除去条件)。具体的羧酸保护基是烷基(例如甲基、乙基、叔丁基)、烯丙基、苄基和对硝基苄基。在头孢菌素、青霉素和肽领域中使用的类似羧基保护基也可用来保护羧基取代基。所述保护基的其它实例参见 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, chapter 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5; 和 T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5。术语“经保护的羧基”是指被上述羧基保护基之一取代的羧基。

“化合物”包括其盐和溶剂化物(例如，水合物)。

“胍基团”是指基团  $\text{-NH-C(NH)-NHR}$ ，其中 R 为 H、烷基、碳环基、杂环基、碳环基取代的烷基或杂环基取代的烷基，其中所述烷基、烷氧基、碳环基和杂环基如本申请所定义。具体的胍基团是基团  $\text{-NH-C(NH)-NH}_2$ 。

本申请使用的“羟基保护基”是指羟基的衍生基团，当反应在化合物的其它官能团上进行时，所述衍生基团通常用来阻挡或保护羟基。所述保护基的

实例包括四氢吡喃基氧基、苯甲酰基、乙酰氧基、氨甲酰基氧基、苄基和甲基硅烷基醚基团(例如 TBS、TBDPS)。所述保护基的其它实例参见 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5; 和 T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981。术语“经保护的羟基”是指被上述羟基保护基之一取代的羟基。

“杂环基”、“杂环的”、“杂环基(heterocycle)”、“杂环基”或“杂环(heterocyclo)”，当单独使用或作为复合基团(如杂环基烷基)的部分使用时，可交换使用，并且是指具有指定原子数目通常为 5 至约 14 个环原子的，单环、二环或三环的，饱和的或不饱和的，芳族的(杂芳基)或非芳族的任何环基团，其中环原子为碳和至少一个杂原子(氮、硫或氧)(例如 1 至 4 个杂原子)。通常，5 元环基团具有 0 至 2 个双键，而 6 或 7 元环基团具有 0 至 3 个双键，并且氮或硫杂原子可任选被氧化(例如 SO、SO<sub>2</sub>)，以及任何氮杂原子可任选被季铵化。具体的非芳族的杂环基为吗啉基(吗啉代)、吡咯烷基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2H-吡喃基、四氢吡喃基、硫杂环丙烷基(thiiranyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、四氢硫杂环丁烷基(tetrahydrothietanyl)、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、1-甲基-2-吡咯基、哌嗪基和哌啶基。“杂环基烷基”是如上文定义的杂环基，所述杂环基与如上文定义的烷基共价结合。具体的含有硫或氧原子和一至三个氮原子的 5 元杂环基为噻唑基，具体为噻唑-2-基和 N-氧化-噻唑-2-基；噻二唑基，具体为 1,3,4-噻二唑-5-基和 1,2,4-噻二唑-5-基；噁唑基，例如噁唑-2-基；和噁二唑基，如 1,3,4-噁二唑-5-基和 1,2,4-噁二唑-5-基。具体的含有 2 至 4 个氮原子的 5 元杂环基包括咪唑基，如咪唑-2-基；三唑基，如 1,3,4-三唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基；和四唑基，如 1H-四唑-5-基。具体的与苯稠合的 5 元杂环基为苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。具体的 6 元杂环基含有一至三个氮原子以及任选含有硫或氧原子，例如吡啶基，如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基；嘧啶基，如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基；三嗪基，如 1,3,4-三嗪-2-基和 1,3,5-三嗪-4-基；哒嗪基，具体为哒嗪-3-基；以及吡嗪基。N-氧化-吡啶基团和 N-氧化-哒嗪基团以及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和 1,3,4-

三嗪-2-基是具体的基团。就“任选取代的杂环基”以及上文讨论的5和6元环系基团的其它实例而言的取代基可参见 W. Druckheimer 等人的美国专利 4,278,793。在一个具体的实施方案中,所述任选取代的杂环基被以下基团取代:羟基、烷基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤素取代的烷基、氨基、氰基、硝基、脒基或胍基。

“杂芳基”,当单独使用或作为复合基团(如杂芳烷基)的部分使用时,是指具有指定原子数目的任何单环、二环或三环芳族环系基团,其中至少一个环是含有一至四个杂原子的5、6或7元环,所述杂原子选自氮、氧和硫,并且在一个具体的实施方案中,至少一个杂原子为氮(Lang's Handbook of Chemistry,如上所述)。在所述定义中包括任何二环基团,其中任何上述杂芳基环与苯环稠合。具体的杂芳基含有氮或氧杂原子。以下环系基团是术语“杂芳基”表示的杂芳基的实例(无论是取代的还是未取代的):噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻嗪基、噁嗪基、三嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噻噻嗪基、四嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基和嘌呤基以及与苯稠合的衍生基团例如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基和吲哚基。具体的“杂芳基”为1,3-噻唑-2-基、4-(羧基甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基、其中成钠盐的4-(羧基甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-三唑-5-基、2-甲基-1,3,4-三唑-5-基、2-羟基-1,3,4-三唑-5-基、其中成钠盐的2-羧基-4-甲基-1,3,4-三唑-5-基、2-羧基-4-甲基-1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(羟基甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、2-巯基-1,3,4-噻二唑-5-基、2-(甲基巯基)-1,3,4-噻二唑-5-基、2-氨基-1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、1-(1-(二甲基氨基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基、1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基、其中成钠盐的1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基、1-(磺基甲基)-1H-四唑-5-基、其中成钠盐的1-(磺基甲基)-1H-四唑-5-基、2-甲基-1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、2-甲基-1,2,3-三唑-5-基、4-甲基-1,2,3-三唑-5-基、N-氧化-吡啶-2-基、6-甲氧基-2-(N-氧化)-哒嗪-3-基、6-羟基哒嗪-3-基、1-甲基吡啶-2-基、1-甲基吡啶-4-

基、2-羟基嘧啶-4-基、1,4,5,6-四氢-5,6-二氧代-4-甲基-偏三嗪-3-基(1,4,5,6-tetrahydro-5,6-dioxo-4-methyl-as-triazin-3-yl)、1,4,5,6-四氢-4-(甲酰基甲基)-5,6-二氧代-偏三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-偏三嗪-3-基、其中成钠盐的 2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-偏三嗪-3-基、其中成钠盐的 2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-偏三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-偏三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-甲氧基-2-甲基-偏三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-偏三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-2-甲基-偏三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-2,6-二甲基-偏三嗪-3-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-6-基和 8-氨基四唑并[1,5-b]哒嗪-6-基。“杂芳基”的可选择基团包括 4-(羧基甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基、其中成钠盐的 4-(羧基甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、2-甲基-1,3,4-三唑-5-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、1-(1-(二甲基氨基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基、1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基、其中成钠盐的 1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基、1-(磺基甲基)-1H-四唑-5-基、其中成钠盐的 1-(磺基甲基)-1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1,4,5,6-四氢-5,6-二氧代-4-甲基-偏三嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-4-(2-甲酰基甲基)-5,6-二氧代-偏三嗪-3-基、其中成钠盐的 2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-偏三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-偏三嗪-3-基、四唑并[1,5-b]哒嗪-6-基和 8-氨基四唑并[1,5-b]哒嗪-6-基。杂芳基任选如就杂环基所述那样被取代。

“抑制剂”是指这样的化合物，所述化合物减少或防止 IAP 蛋白与半胱天冬酶蛋白的结合，或减少或防止 IAP 蛋白对细胞凋亡的抑制。可供选择地，“抑制剂”是指这样的化合物，所述化合物防止 X-IAP 与半胱天冬酶的结合相互作用或 ML-IAP 与 SMAC 的结合相互作用。

除非另有说明，“任选取代”是指基团可以是未取代的，或被一个或多个(例如 0、1、2、3 或 4 个)就该基团列出的取代基取代，其中所述取代基可以是相同的或不同的。在一个实施方案中，任选取代的基团具有 1 个取代基。在另一个实施方案中，任选取代的基团具有 2 个取代基。在另一个实施方案中，任选取代的基团具有 3 个取代基。

“可药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐二者。“可药用酸加成盐”是指保持游离碱的生物学有效性和性质并且不是生物学或其它方面不期望的那些盐，所述盐用无机酸形成，所述无机酸为例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等；以及所述盐用有机酸形成，所述有机酸可选自脂肪族类、环脂肪族

类、芳族类、芳脂肪族类(araliphatic)、杂环类、羧酸类和磺酸类有机酸,如甲酸、乙酸、丙酸、羟乙酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、枸橼酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸(anthranilic acid)、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羧基苯甲酸(embonic acid)、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

“可药用碱加成盐”包括从无机碱衍生的那些盐,如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。具体的碱加成盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。从可药用有机无毒碱衍生的盐包括以下物质的盐:伯胺、仲胺、叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂(basic ion exchange resin),如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、氨基丁三醇(trimethamine)、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。具体的有机无毒碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、氨基丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

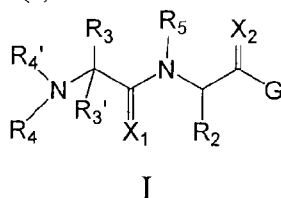
“磺酰基”是指 $-\text{SO}_2-\text{R}$ 基团,其中R为H、烷基、碳环基、杂环基、碳环基取代的烷基或杂环基取代的烷基,其中所述烷基、烷氧基、碳环基和杂环基如本申请所定义。具体的磺酰基为烷基磺酰基(即烷基 $-\text{SO}_2-$ ),例如甲基磺酰基;芳基磺酰基,例如苯基磺酰基;芳烷基磺酰基,例如苄基磺酰基。

本发明提供具有如下通式的新化合物:



式中M为将 $\text{U}_1$ 和 $\text{U}_2$ 共价连接的连接基团。

$\text{U}_1$ 和 $\text{U}_2$ 具有如下的通式(I):



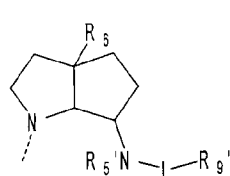
M为将 $\text{U}_1$ 和 $\text{U}_2$ 共价连接的连接基团。在具体实施方案中,M是将 $\text{U}_1$ 的 $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ 或G与 $\text{U}_2$ 的 $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ 或G共价连接的连接基团。在具体实施方案中,M将 $\text{U}_1$ 的G与 $\text{U}_2$ 的G共价连接。在具体实施方案中,M是将 $\text{U}_1$ 的 $\text{R}_2$ 与 $\text{U}_2$ 的 $\text{R}_2$ 共价连接的连接基团。

在具体实施方案中, M 是任选被烷基和羟基取代的亚烷基, 且其中一或多个非相邻的亚甲基任选被-O-或-NH-替换。在具体实施方案中, 所述亚烷基是不饱和的或部分不饱和的。在具体实施方案中, M 为-CH<sub>2</sub>-[C≡C]<sub>0-4</sub>-CH<sub>2</sub>-。在具体实施方案中, M 为-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-。

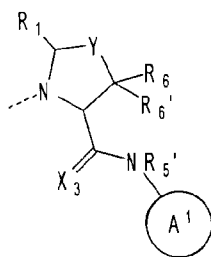
在具体实施方案中, M 为-(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>1-14</sub>-, 其中 R<sub>10</sub> 和 R<sub>11</sub> 独立地为烷基或羟基。在具体实施方案中, R<sub>10</sub> 和 R<sub>11</sub> 均为甲基。在具体实施方案中, R<sub>10</sub> 和 R<sub>11</sub> 之一为羟基。在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-(CHOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-。在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-。在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-14</sub>-, 例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-12</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-。

在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>[(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O]<sub>s</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, 其中 q 为 1~2, r 为 1~4, s 为 0~8, t 为 1~4。在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>]<sub>1-8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-, 在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-。在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-。在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-[NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>]<sub>1-8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-, 在具体实施方案中, M 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-[NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]-CH<sub>2</sub>-。

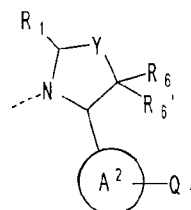
G 选自 IVa 至 IVe 的基团:



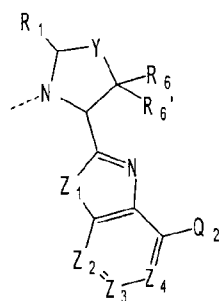
IV a



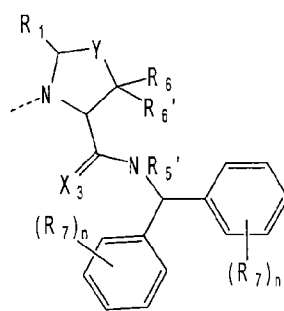
IV b



IV c



IV d

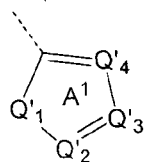


IV e

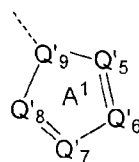
且 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, L, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, Y, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>'

$R_7$ ,  $R_9$ 和  $n$  如本申请中所述。在具体实施方案中,  $G$  为 IVa。在具体实施方案中,  $G$  为 IVb。在具体实施方案中,  $G$  为 IVc。在具体实施方案中,  $G$  为 IVd。在具体实施方案中,  $G$  为 IVe。

$A^1$  为包含 1~4 个杂原子且任选被下列基团取代的 5-元杂环: 氨基、羟基、巯基、卤素、羧基、脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、烷氧基羰基氨基、环烷基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基或杂环基; 其中烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基和杂环基取代基各自任选被下列基团取代: 羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、环烷基、芳基或杂环基。在一实施方案中, 该 5-元杂环  $A^1$  基团任选被下列基团取代: 氨基、羟基、巯基、卤素、羧基、脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基或杂环基; 其中烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基和杂环基取代基各自任选被下列基团取代: 羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、环烷基、芳基或杂环基。在具体实施方案中, 环  $A^1$  为芳烃。在具体实施方案中, 环  $A^1$  具有式 IIa 或 IIb:



IIa

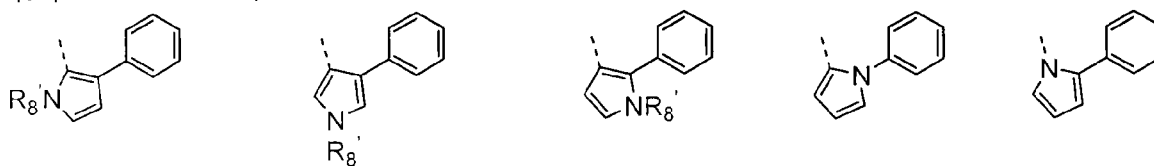


IIb

式中  $Q'_1$  为  $NR_8$ , O 或 S;  $Q'_2$ ,  $Q'_3$ ,  $Q'_4$ ,  $Q'_5$ ,  $Q'_6$ ,  $Q'_7$  和  $Q'_8$  独立地为  $CR_9$  或 N; 其中  $R_9$  为 H、氨基、羟基、巯基、卤素、羧基、脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基或杂环基; 其中烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、酰基、酰氧基、酰基氨基、环烷基和杂环基取代基各自任选被下列基团取代: 羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、环烷基、芳基或杂环基;  $R_8$  为 H、烷基、酰基、芳基、环烷基或杂环基; 其中烷基、芳基、环烷基和杂环基各自任选被下列基团取代: 羟基、卤素、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、环烷基、芳基或杂环基; 及  $Q'_9$  为 CH 或 N。在具体实施方案中, 环  $A^1$  为式 IIa 的基团。在具体实施方案中, 环  $A^1$  为式 IIa 的基团, 其中  $Q'_4$  为  $CR_9$ ,  $R_9$  为上述任选取代的芳基或杂芳基。在具体实施方案中, 环  $A^1$  为式 IIa 的基团, 其中  $Q'_4$

为  $\text{CR}_9$ ,  $\text{R}_9$  为苯基。在具体实施方案中, 环  $\text{A}^1$  为式 IIa 的基团, 其中  $\text{Q}'_4$  为  $\text{CR}_9$ ,  $\text{R}_9$  为苯基,  $\text{Q}'_3$  为  $\text{CH}$  或  $\text{CF}$ 。在另一实施方案中, 环  $\text{A}^1$  为式 IIa 的基团, 其中  $\text{Q}'_4$  为  $\text{CR}_9$ ,  $\text{R}_9$  为吡啶-2-基。在另一实施方案中, 环  $\text{A}^1$  为式 IIa 的基团, 其中  $\text{Q}'_4$  为  $\text{CR}_9$ ,  $\text{R}_9$  为吡啶-2-基,  $\text{Q}'_3$  为  $\text{C-Me}$ 。

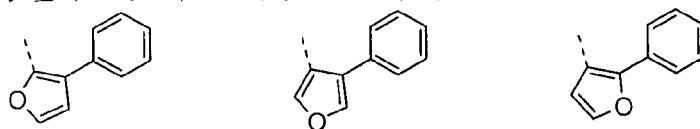
在另一实施方案中, 根据 IIa 或 IIb 的环  $\text{A}^1$  为吡咯环, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 这些取代基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中, 环  $\text{A}^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中, 环  $\text{A}^1$  选自:



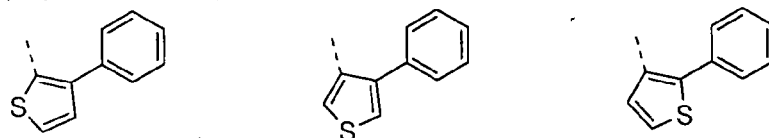
其中  $\text{R}_8'$  为  $\text{H}$ , 烷基(如甲基、乙基或丙基)或者酰基(如乙酰基)。

在具体实施方案中,  $\text{R}_8'$  为  $\text{H}$ 。

在另一个实施方案中, 环  $\text{A}^1$  为呋喃, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中, 环  $\text{A}^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中, 环  $\text{A}^1$  选自:

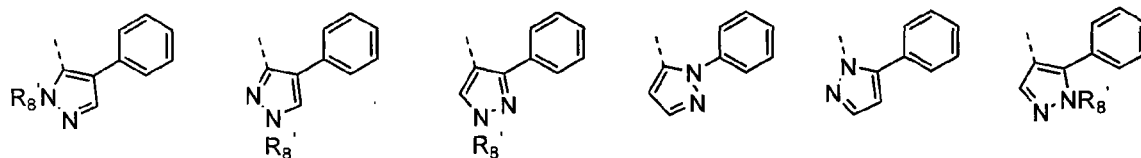


在另一个实施方案中, 环  $\text{A}^1$  为噻吩, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中, 环  $\text{A}^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中, 环  $\text{A}^1$  选自:



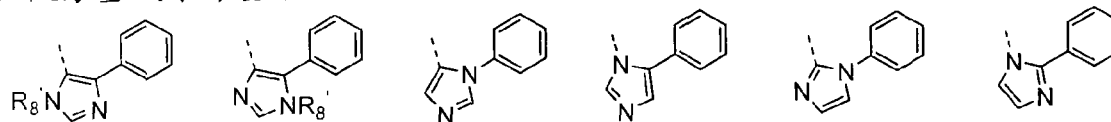
在另一个实施方案中, 环  $\text{A}^1$  为吡唑, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、

烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中，环 A<sup>1</sup> 被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中，环 A<sup>1</sup> 选自：



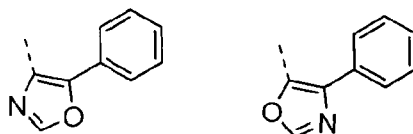
其中 R<sub>8</sub>' 为 H，烷基(如甲基、乙基或丙基)或者酰基(如乙酰基)。在具体实施方案中，R<sub>8</sub>' 为 H。

在另一个实施方案中，环 A<sup>1</sup> 为咪唑，其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代，所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中，环 A<sup>1</sup> 被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中，环 A 选自：

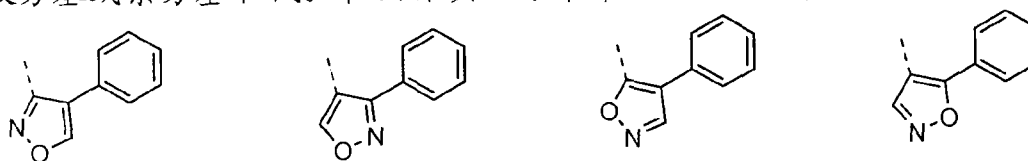


其中 R<sub>8</sub>' 为 H，烷基(如甲基、乙基或丙基)或者酰基(如乙酰基)。在具体实施方案中，R<sub>8</sub>' 为 H。

在另一个实施方案中，环 A<sup>1</sup> 为噁唑，其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代，所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中，环 A<sup>1</sup> 被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中，环 A<sup>1</sup> 选自：



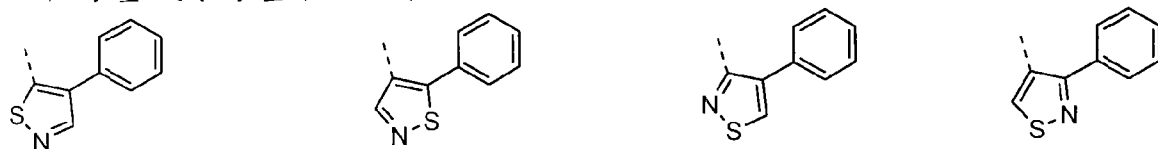
在另一个实施方案中，环 A<sup>1</sup> 为异噁唑，其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代，所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中，环 A<sup>1</sup> 被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中，环 A<sup>1</sup> 选自：



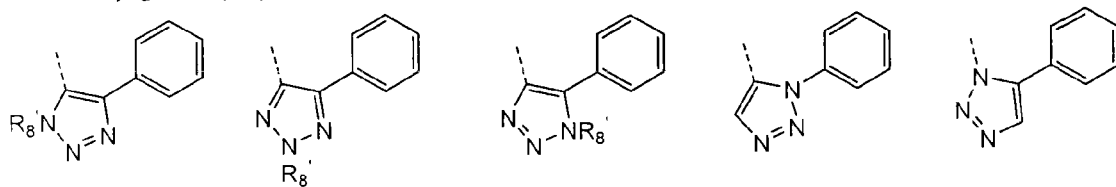
在另一个实施方案中, 环  $A^1$  为噻唑, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中, 环  $A^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中, 环  $A^1$  选自:



在另一个实施方案中, 环  $A^1$  为异噻唑, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中, 环  $A^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中, 环  $A^1$  选自:

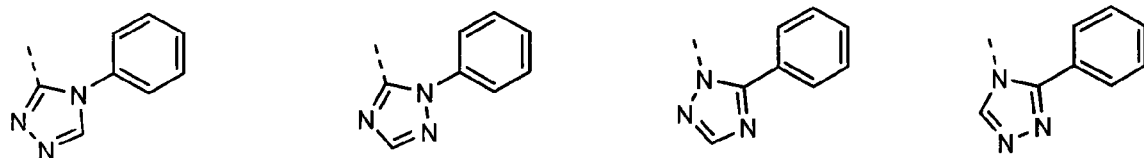


在另一个实施方案中, 环  $A^1$  为 1,2,3-三唑, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中, 环  $A^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中, 环  $A^1$  选自:

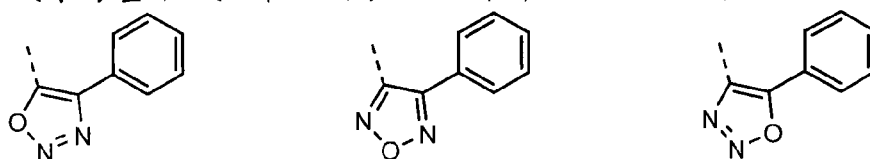


其中  $R_8'$  为 H, 烷基(如甲基、乙基或丙基)或者酰基(如乙酰基)。在具体实施方案中,  $R_8'$  为 H。

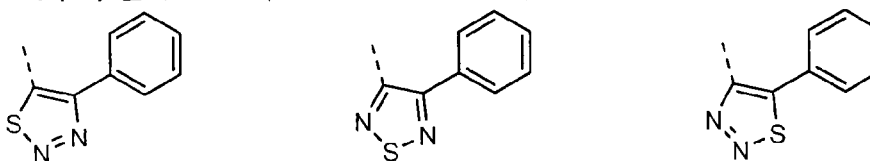
在另一个实施方案中, 环  $A^1$  为 1,2,4-三唑, 其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代, 所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中, 环  $A^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中, 环  $A^1$  选自:



在另一个实施方案中，环  $A^1$  为噁二唑，其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代，所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中，环  $A^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中，环  $A^1$  选自：



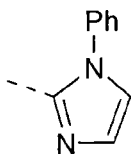
在另一个实施方案中，环  $A^1$  为噻二唑，其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代，所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中，环  $A^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中，环  $A^1$  选自：



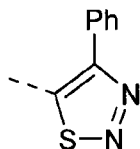
在另一个实施方案中，环  $A^1$  为四唑，其任选被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代，所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基任选被卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基或杂芳基取代。在一实施方案中，环  $A^1$  被芳基或杂芳基取代。在具体实施方案中，环  $A^1$  选自：



在具体实施方案中，环  $A^1$  为：

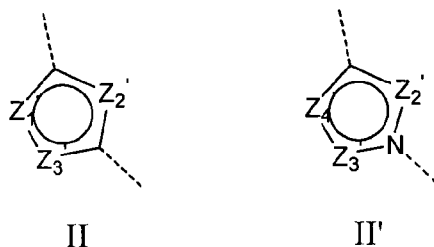


在具体实施方案中，环  $A^1$  为：



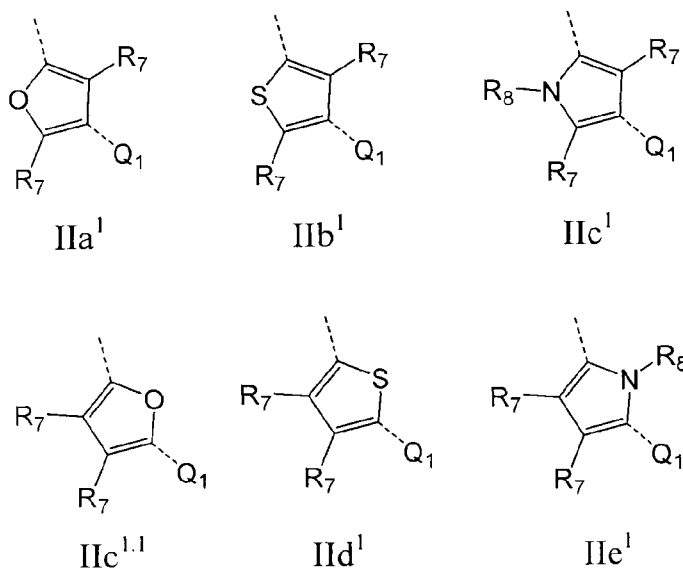
$A^2$ 为包含 1~4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-元芳族杂环，其被基团  $Q_1$  取代，且任选被一或多个  $R_7$ (在环碳原子上取代)及一或多个  $R_8$ (在环氮原子取代)进一步取代。

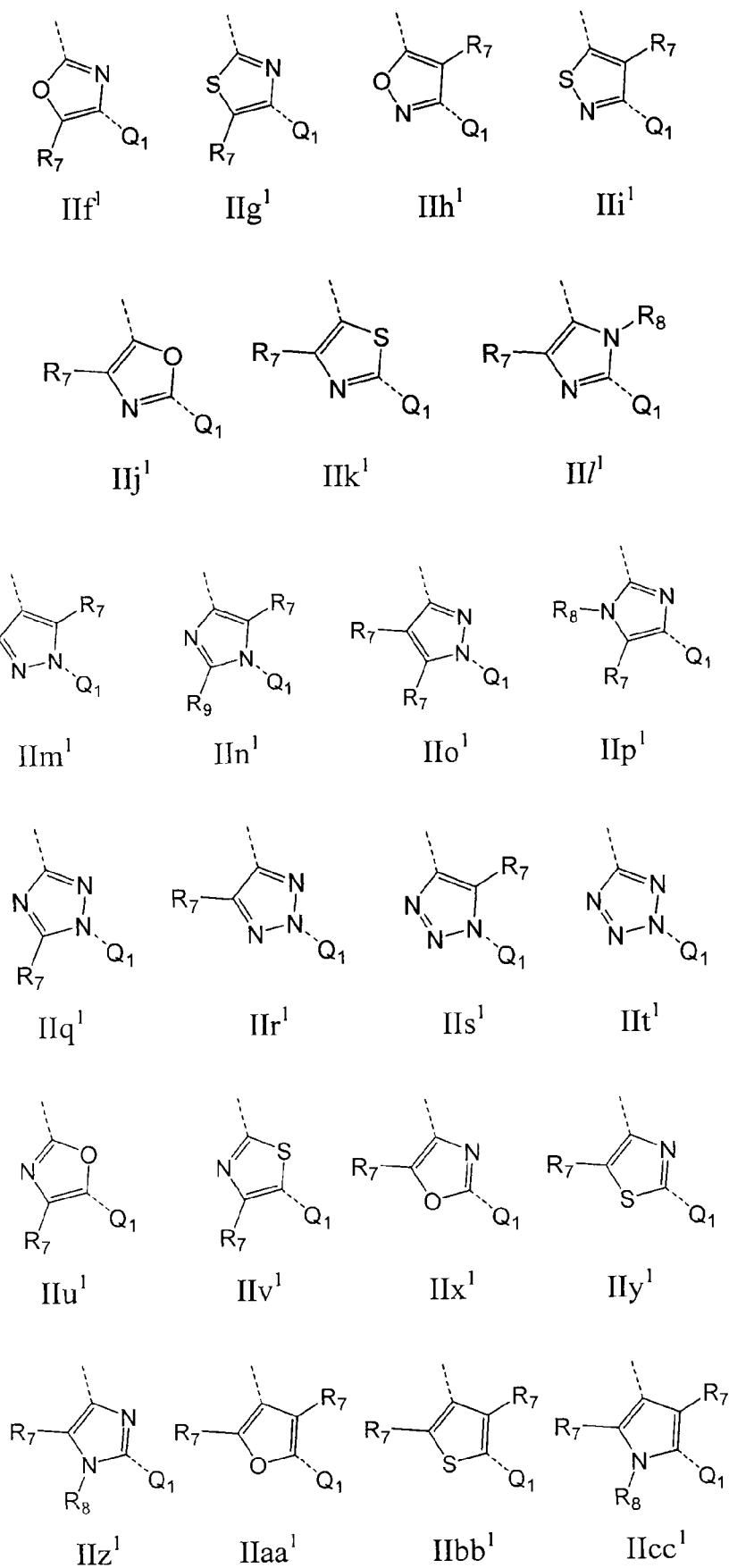
在具体实施方案中，环  $A^2$  具有通式 II:



式中  $Z_1'$  为  $NR_8$ , O 或 S;  $Z_2'$ ,  $Z_3'$  和  $Z_4'$  各自独立地为 N 或  $CR_7$ 。基团  $Q_1$  以  $Z_2'$  和  $Z_3'$  之间的环成员与式 II 和 II' 的环  $A^2$  相连。在具体实施方案中， $Z_1'$  为 S。在具体实施方案中， $Z_1'$  为 O。在另一具体实施方案中， $Z_1'$  为  $NR_8'$ ，其中  $R_8'$  如本申请中所定义的。在具体实施方案中， $Z_1'$  为  $NR_8$ ，其中  $R_8$  为 H。在另一具体实施方案中， $Z_1'$  为  $NR_8$ ，其中  $R_8$  为 Me。在另一个实施方案中， $Z_1'$  为 O 或 S，同时  $Z_2'$  为 N 和  $Z_3'$  为 N 或  $CR_7$ 。在具体实施方案中， $Z_1'$  为 S，同时  $Z_2'$  为 N 和  $Z_3'$  为  $CR_7$ 。在具体实施方案中， $Z_1'$  为 S，同时  $Z_2'$  为 N 和  $Z_3'$  为 CH。

在具体实施方案中，环  $A^2$ (与  $Q_1$  一起示出)为选自下面 IIa<sup>1</sup>-IIc<sup>1</sup> 的芳族杂环:





$X_1$  和  $X_2$  各自独立地为 O 或 S。在具体实施方案中,  $X_1$  和  $X_2$  均为 O。在另一具体实施方案中,  $X_1$  和  $X_2$  均为 S。在另一具体实施方案中,  $X_1$  为 S, 而  $X_2$  为 O。在另一具体实施方案中,  $X_1$  为 O, 而  $X_2$  为 S。

Y 为化学键、 $(CR_7R_7)_{n'}$ 、O 或 S。在一实施方案中, Y 为化学键、 $(CR_7R_7)_{n'}$ 、O 或 S; 其中  $n'$  为 1 或 2,  $R_7$  如本申请中所定义的或者为 H、卤素、烷基、芳基、芳烷基、氨基、芳基氨基、烷基氨基、芳烷基氨基、烷氧基、芳氧基或芳烷基氧基。在具体实施方案中, Y 为  $(CHR_7)_{n'}$ 、O 或 S; 其中  $n'$  为 1 或 2,  $R_7$  为 H、卤素、烷基、芳基、芳烷基、氨基、芳基氨基、烷基氨基、芳烷基氨基、烷氧基、芳氧基或芳烷基氧基。在具体实施方案中, Y 为  $CH_2$ 。在具体实施方案中,  $n'$  为 1。在具体实施方案中, Y 为化学键。在具体实施方案中,  $n'$  为 1, 且 Y 为  $CHR_7$ , 其中  $R_7$  为芳烷基氧基如苄氧基。在具体实施方案中,  $n'$  为 1, 且 Y 为  $CHR_7$ , 其中  $R_7$  为 F。在具体实施方案中,  $n'$  为 1, 且 Y 为  $CHR_7$ , 其中  $R_7$  为芳烷基氨基如苄基氨基。在另一具体实施方案中, Y 为 O。在另一具体实施方案中, Y 为 S。

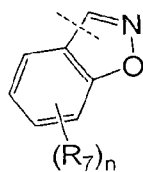
$Z_1$  为  $NR_8$ 、O、S、SO 或  $SO_2$ ; 其中  $R_8$  如本申请中所定义的。在一实施方案中,  $Z_1$  为  $NR_8$ 、O 或 S。在一实施方案中,  $Z_1$  为  $NR_8$ , 其中  $R_8$  为 H、烷基、芳基或芳烷基。在具体实施方案中,  $Z_1$  为  $NR_8$ , 其中  $R_8$  为苄基。在具体实施方案中,  $Z_1$  为  $NR_8$ , 其中  $R_8$  为 Me。在具体实施方案中,  $Z_1$  为  $NR_8$ , 其中  $R_8$  为 H。在具体实施方案中,  $Z_1$  为 O。在具体实施方案中,  $Z_1$  为 S。

$Z_2$ 、 $Z_3$  和  $Z_4$  独立地为  $CQ_2$  或 N。在具体实施方案中,  $Z_2$  为 N。在具体实施方案中,  $Z_3$  为 N。在具体实施方案中,  $Z_4$  为 N。在一实施方案中,  $Z_2$ 、 $Z_3$  和  $Z_4$  为  $CQ_2$ 。在一实施方案中,  $Z_2$  为 N,  $Z_3$  为  $CQ_2$  且  $Z_4$  为  $CQ_2$ 。在一实施方案中,  $Z_2$  为  $CQ_2$ ,  $Z_3$  为 N 和  $Z_4$  为  $CQ_2$ 。在一实施方案中,  $Z_2$  为  $CQ_2$ ,  $Z_3$  为  $CQ_2$  和  $Z_4$  为 N。在一实施方案中,  $Z_2$  为 N,  $Z_3$  为  $CQ_2$  和  $Z_4$  为 N。

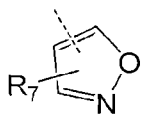
$Q_1$  和  $Q_2$  独立地为 H、烷基、碳环基或杂环基; 其中烷基中的一或多个  $CH_2$  或 CH 基团任选被下列基团代替: -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N( $R_8$ )-、-C(O)-、-C(O)- $NR_8$ -、- $NR_8$ -C(O)-、-SO<sub>2</sub>- $NR_8$ -、- $NR_8$ -SO<sub>2</sub>-、- $NR_8$ -C(O)- $NR_8$ -、- $NR_8$ -C(NH)- $NR_8$ -、- $NR_8$ -C(NH)-、-C(O)-O-或-O-C(O)-; 且其中任意前述的烷基、碳环基和杂环基任选被一或多个下列基团取代: 羟基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。“任选取代的碳环基”和“任选取代的杂环基”

取代的杂环基”的取代基如本申请中所定义的。在具体实施方案中,这种碳环基和杂环基被羟基、烷基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基和胍基取代。在具体实施方案中, $Q_1$ 和 $Q_2$ 独立地为碳环基或杂环基,其任选被卤素、氨基、氧代、烷基、碳环基或杂环基取代;其中烷基中的一或多个 $CH_2$ 或 $CH$ 基团任选被下列基团代替: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 或 $-O-C(O)-$ ;及其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被下列基团取代:卤素、氨基、羟基、巯基、羧基、烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷氧基、烷硫基、酰氧基、酰氧基烷氧基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、烷基亚磺酰基,及烷基亚磺酰基烷基。

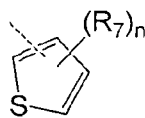
在具体实施方案中, $Q_1$ 和 $Q_2$ 独立地为选自 III-1 至 III-16 的碳环基或杂环基:



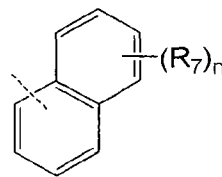
III-1



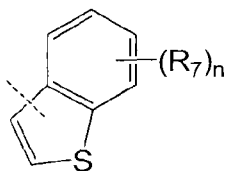
III-2



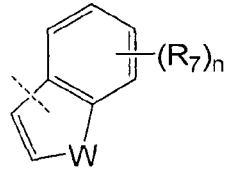
III-3



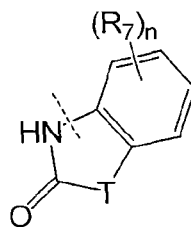
III-4



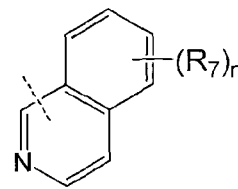
III-5



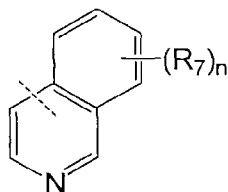
III-6



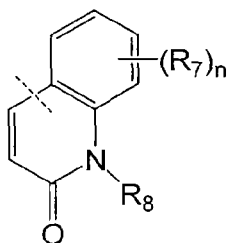
III-7



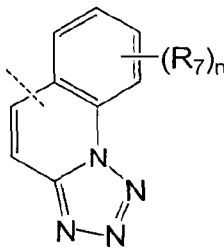
III-8



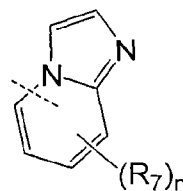
III-9



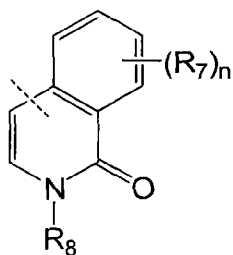
III-10



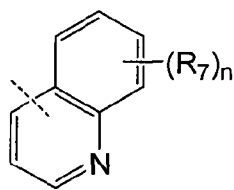
III-11



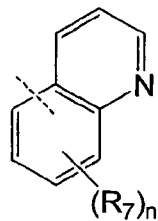
III-12



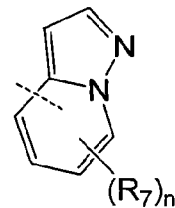
III-13



III-14



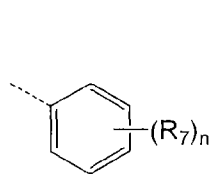
III-15



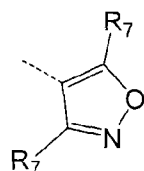
III-16

其中  $n$  为 1-4, 例如 1-3, 例如 1-2, 例如 1;  $T$  为  $O$ 、 $S$ 、 $NR_8$  或  $CR_7R_7$ ;  $W$  为  $O$ 、 $NR_8$  或  $CR_7R_7$ ; 且  $R_7$  和  $R_8$  如本申请中所定义的。

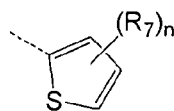
在具体实施方案中,  $Q_1$  和  $Q_2$  独立地为选自 IIIa 至 IIIs 的碳环基或杂环基:



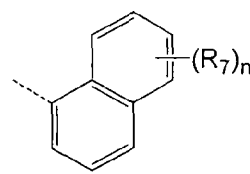
IIIa



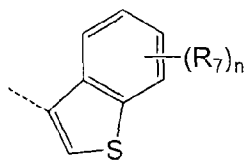
IIIb



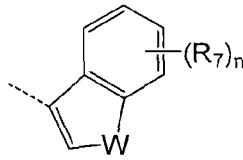
IIIc



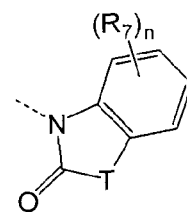
IIIId



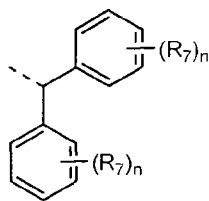
IIIe



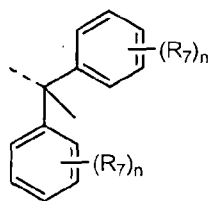
IIIf



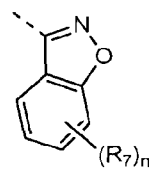
IIIg



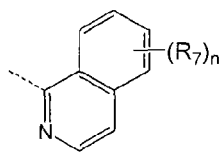
IIIh



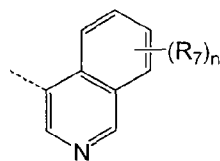
IIIi



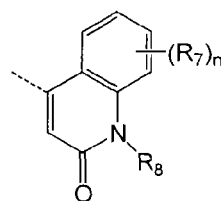
IIIj



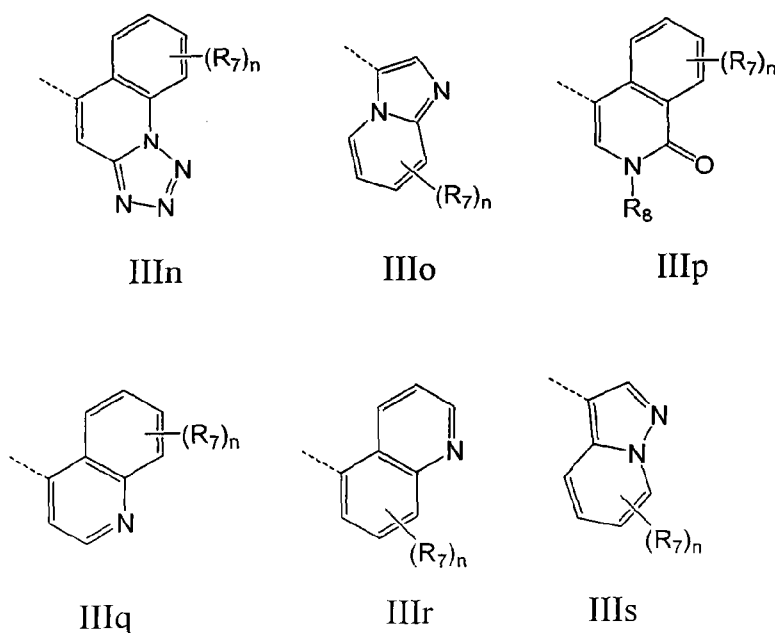
IIIk



IIIl



IIIm



其中  $n$  为 1-4, 例如 1-3, 例如 1-2, 例如 1;  $T$  为  $O$ 、 $S$ 、 $NR_8$  或  $CR_7R_7$ ;  $W$  为  $O$ 、 $NR_8$  或  $CR_7R_7$ ; 且  $R_7$  和  $R_8$  如本申请中所定义的。在具体实施方案中,  $Q_1$  和  $Q_2$  独立地为 IIIa-IIIi 中的任意一个, 其中  $R_8$  为  $H$ ,  $R_7$  选自  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Me$ 、甲氧基、羟基乙氧基、甲氧基乙氧基、乙酰氧基乙氧基、甲基磺酰基、甲基磺酰基甲基、苯基和吗啉-4-基。在另一具体实施方案中,  $Q_1$  和  $Q_2$  独立地为 IIId。在具体实施方案中,  $Q_1$  和  $Q_2$  独立地为 IIId, 其在 4-位被  $R_7$  取代。在另一具体实施方案中,  $Q_1$  和  $Q_2$  独立地为 IIId, 其在 5-位被  $R_7$  取代。在具体实施方案中,  $Q_1$  和  $Q_2$  独立地为  $F$ ,  $Me$ ,  $iPr$ , 苯基, 2- $Cl$ 、3- $Cl$ 、4- $Cl$ 、2- $F$ 、3- $F$  或 4- $F$  取代的苯基, 苄基, 吡啶-3-基或吡啶-4-基。

$R_1$  为  $H$ 、 $OH$  或烷基; 或者  $R_1$  和  $R_2$  一起形成 5~8 元杂环。在具体实施方案中,  $R_1$  为  $H$ 。在具体实施方案中,  $R_1$  和  $R_2$  一起形成 6-元环。在具体实施方案中,  $R_1$  和  $R_2$  一起形成 7-元环。在另一具体实施方案中,  $R_1$  和  $R_2$  一起形成 8-元环。在另一具体实施方案中,  $R_1$  和  $R_2$  一起形成 7-元环, 同时  $Y$  为  $S$ 。在另一具体实施方案中,  $R_1$  为  $H$ , 而  $Y$  为  $CH_2$ 。在另一具体实施方案中,  $R_1$  为  $H$ , 而  $Y$  为  $S$ 。在另一具体实施方案中,  $R_1$  为  $H$ , 而  $Y$  为  $O$ 。

$R_2$  为烷基、碳环基、碳环基烷基、杂环基或杂环基烷基, 所述基团各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、氧代基团、硫酮基团、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷硫基、酰基、羟基酰基、烷氧基酰基、磺酰基、

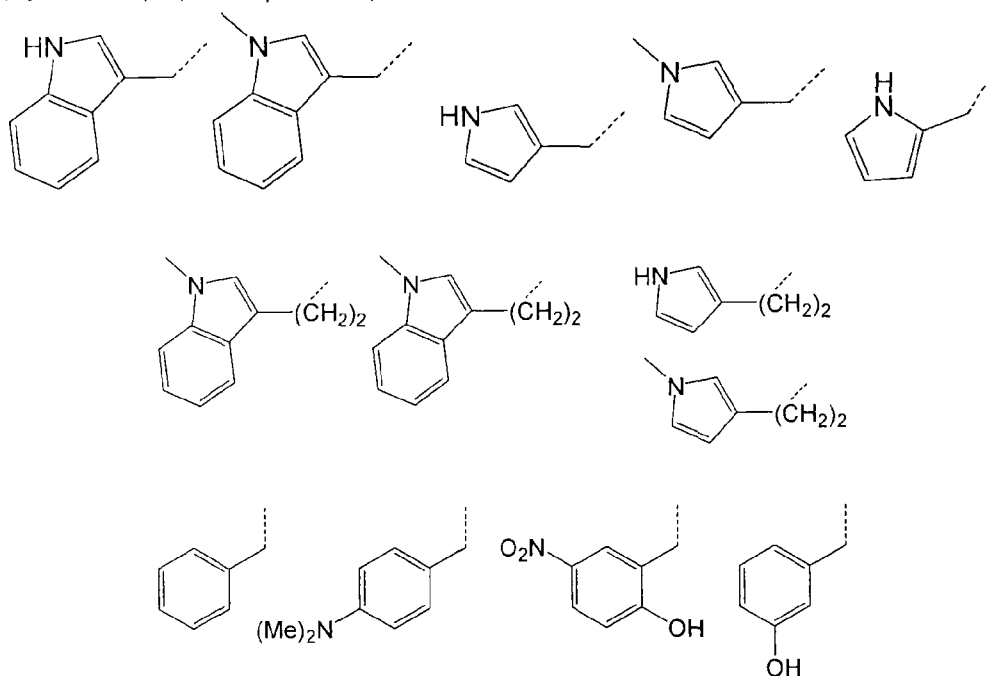
氨基和硝基。在具体实施方案中,  $R_2$  为烷基、碳环基、碳环基烷基、杂环基或杂环基烷基, 所述基团各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、氧代、巯基、硫酮基团、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷硫基、酰基、羟基酰基、甲氧基酰基、磺酰基、氨基和硝基。在一实施方案中,  $R_2$  为烷基、碳环基、碳环基烷基、杂环基或杂环基烷基, 所述基团各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、烷氧基、氨基和硝基。在具体实施方案中,  $R_2$  为烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环或杂环基烷基。在具体实施方案中,  $R_2$  为烷基、环烷基或杂环基。在具体实施方案中,  $R_2$  选自: 叔丁基、异丙基、环己基、四氢吡喃-4-基、N-甲基磺酰基哌啶-4-基、四氢噻喃-4-基、四氢噻喃-4-基(其中 S 呈氧化形式 SO 或 SO<sub>2</sub>)、环己烷-4-酮基、4-羟基环己烷基、4-羟基-4-甲基环己烷基、1-甲基-四氢吡喃-4-基、2-羟基丙-2-基、丁-2-基、噻吩-3-基、哌啶-4-基、N-乙酰基哌啶-4-基、N-羟基乙基哌啶-4-基、N-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基、N-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基、吡啶-3-基、苯基和 1-羟基乙-1-基。在本发明的实施方案中,  $R_2$  为叔丁基、异丙基、环己基、环戊基、苯基或四氢吡喃-4-基。在具体实施方案中,  $R_2$  为苯基。在具体实施方案中,  $R_2$  为环己基。在另一个实施方案中,  $R_2$  为四氢吡喃-4-基。在另一具体实施方案中,  $R_2$  为异丙基(即缬氨酸侧链)。在另一具体实施方案中,  $R_2$  为叔丁基。在具体实施方案中,  $R_2$  以使得其所包含的氨基酸或氨基酸类似物呈 L-构型的方式取向。

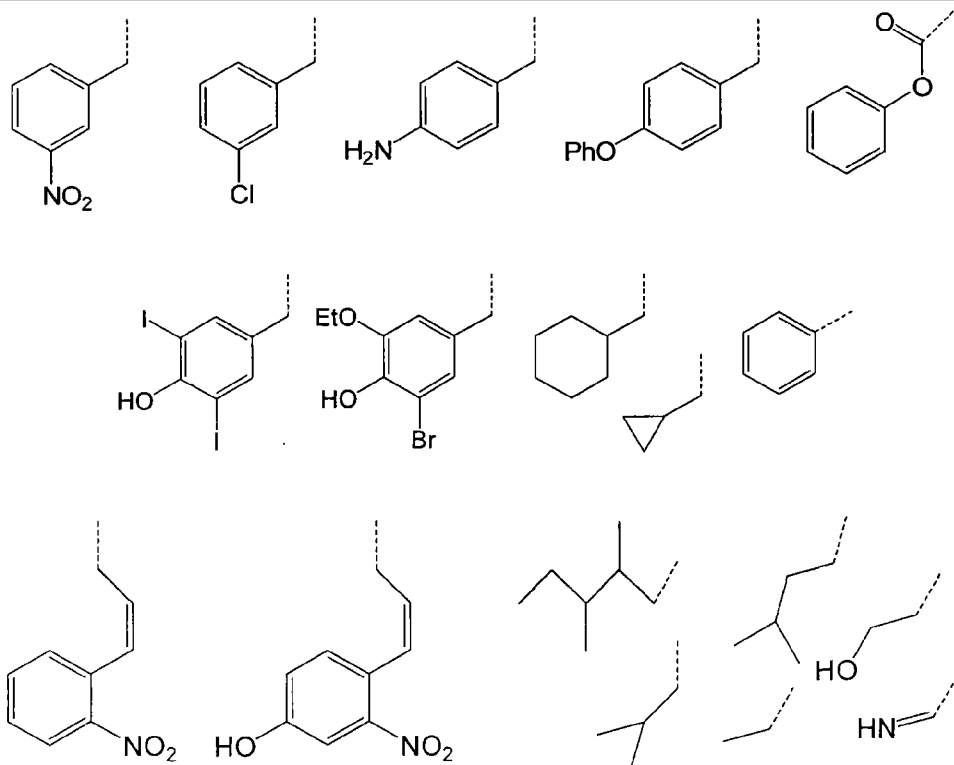
$R_3$  为 H 或任选被卤素或羟基取代基的烷基; 或者  $R_3$  和  $R_4$  一起形成 3~6 元杂环。在一实施方案中,  $R_3$  为 H 或烷基; 或者  $R_3$  和  $R_4$  一起形成 3~6 元杂环。在一实施方案中,  $R_3$  为 H 或甲基、乙基、丙基或异丙基。在具体实施方案中,  $R_3$  为 H 或甲基。在另一具体实施方案中,  $R_3$  为甲基。在另一具体实施方案中,  $R_3$  为氟甲基。在另一具体实施方案中,  $R_3$  为乙基。在另一具体实施方案中,  $R_3$  为羟基乙基。在具体实施方案中,  $R_3$  为氟甲基。在具体实施方案中,  $R_3$  为羟基乙基。在另一个实施方案中,  $R_3$  以使得其所包含的氨基酸或氨基酸类似物呈 L-构型的方式取向。在具体实施方案中,  $R_3$  和  $R_4$  与其相连的原子一起形成 3~6 元杂环。在具体实施方案中,  $R_3$  和  $R_4$  一起形成氮杂环丁烷环。在具体实施方案中,  $R_3$  和  $R_4$  一起形成吡咯烷。

$R_3'$  为 H 或者  $R_3$  和  $R_3'$  一起形成 3~6 元碳环。在一实施方案中,  $R_3'$  为 H。在另一个实施方案中,  $R_3$  和  $R_3'$  一起形成 3~6 元碳环, 例如环丙基环。在具

体实施方案中,  $R_3$  和  $R_3'$  均为甲基。

$R_4$  和  $R_4'$  独立地为 H、羟基、氨基、烷基、碳环基、碳环基烷基、碳环基烷氧基、碳环基烷氧基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基或杂环基烷氧基羰基; 其中烷基、碳环基烷基、碳环基烷氧基、碳环基烷氧基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷氧基和杂环基烷氧基羰基各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、烷氧基、氨基、亚氨基和硝基; 或者  $R_4$  和  $R_4'$  一起形成杂环。在一实施方案中,  $R_4$  和  $R_4'$  独立地为 H、羟基、氨基、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基, 其中烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基各自任选被下列基团取代: 卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、烷氧基、氨基和硝基; 或者  $R_4$  和  $R_4'$  一起形成杂环。在具体实施方案中,  $R_4$  和  $R_4'$  一起形成杂环, 例如氮杂环丁烷或吡咯烷环。在具体实施方案中,  $R_4$  和  $R_4'$  均为 H。在另一具体实施方案中,  $R_4$  为甲基而  $R_4'$  为 H。在具体实施方案中,  $R_4$  和  $R_4'$  之一为羟基(OH)而另一个为 H。在另一实施方案中,  $R_4$  和  $R_4'$  之一为氨基, 如  $NH_2$ ,  $NHMe$  和  $NHEt$ , 而另一个为 H。在具体实施方案中,  $R_4'$  为 H 而  $R_4$  为 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。在具体实施方案中,  $R_4$  为选自下列的基团:





R<sub>5</sub> 为 H 或烷基。在具体实施方案中, R<sub>5</sub> 为 H 或甲基。在具体实施方案中, R<sub>5</sub> 为 H。在另一具体实施方案中, R<sub>5</sub> 为甲基。

R<sub>6</sub> 和 R<sub>6</sub>' 各自独立地为 H、烷基、芳基或芳烷基。在具体实施方案中, R<sub>6</sub> 为烷基, 例如甲基。在另一具体实施方案中, R<sub>6</sub> 为芳基, 例如苯基。在另一具体实施方案中, R<sub>6</sub> 为芳烷基, 例如苄基。在具体实施方案中, R<sub>6</sub> 和 R<sub>6</sub>' 相同, 例如均为烷基, 如均为甲基。在另一具体实施方案中, R<sub>6</sub> 为甲基而 R<sub>6</sub>' 为 H。

R<sub>7</sub> 每次出现时独立地为 H、氰基、羟基、巯基、卤素、硝基、羧基、脒基、胍基、烷基、碳环基、杂环基或 -U-V; 其中 U 为 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-、-C(O)-O- 或 -O-C(O)-, 及 V 为烷基、碳环基或杂环基; 且其中烷基中的一或多个 CH<sub>2</sub> 或 CH 基团任选被下列基团代替: -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(O)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>-C(NH)-、-C(O)-O- 或 -O-C(O)-; 及烷基、碳环基和杂环基任选被下列基团取代: 羟基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。“任选取代的碳环基”和“任选取代的杂环基”中的取代基如本申请中所定义

的。在具体实施方案中，这类碳环基和杂环基被下列基团取代：羟基、烷基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基和胍基。在一实施方案中， $R_7$ 为H、卤素、烷基、芳基、芳烷基、氨基、芳基氨基、烷基氨基、芳烷基氨基、烷氧基、芳氧基或芳烷基氧基。

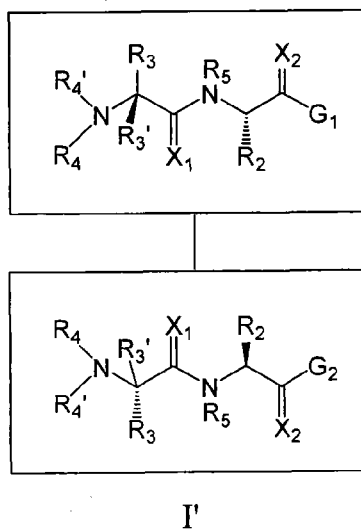
$R_8$ 为H、烷基、碳环基或杂环基，其中所述烷基的一或多个 $CH_2$ 或CH基团任选被下列基团代替： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_8)$ 或 $-C(O)-$ ；且所述烷基、碳环基和杂环基任选被下列基团取代：羟基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代基团( $=O$ )、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基、胍基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。“任选取代的碳环”和“任选取代的杂环”的取代基如本申请中所定义的。在具体实施方案中，这类碳环基和杂环基被下列基团取代：羟基、烷基、烷氧基、酰基、卤素、巯基、氧代、羧基、酰基、卤代烷基、氨基、氰基、硝基、脒基和胍基。在具体实施方案中， $R_8$ 为H，烷基或者酰基。在一实施方案中， $R_8$ 为甲基。在另一个实施方案中， $R_8$ 为乙酰基。在具体实施方案中， $R_8$ 为H。在一实施方案中， $R_7$ 为H、卤素、氨基、羟基、羧基、烷基、卤代烷基或芳烷基。在具体实施方案中， $R_7$ 为卤素，例如Cl或F。在具体实施方案中， $R_7$ 为H。应当理解，就 $R_7$ 和 $R_8$ 以及本申请中所有其它可变基团而定义的取代服从容许的价键。

$R_9'$ 为本申请所定义的 $Q_1$ 或 $Q_2$ 。在一实施方案中， $R_9'$ 为烷基、碳环基、碳环基取代的烷基、杂环基或杂环基取代的烷基，其中各基团任选被下列基团取代：卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷基磺酰基、氨基、硝基、芳基和杂芳基。在具体实施方案中， $R_9'$ 为烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中各基团任选被下列基团取代：卤素、羟基、巯基、羧基、烷基、卤代烷基、氨基、硝基、芳基和杂芳基。

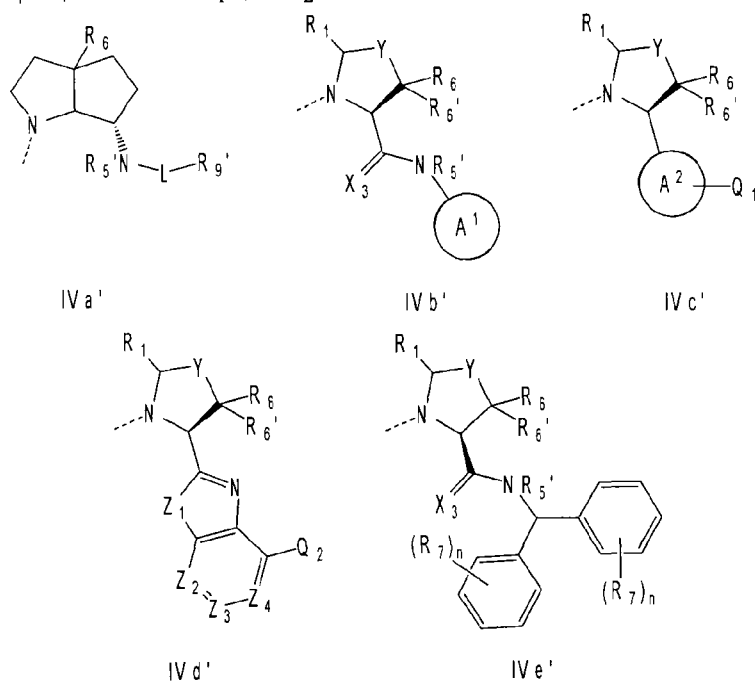
$n$ 为1~4。在一实施方案中， $n$ 为1。在一实施方案中， $n$ 为2。在一实施方案中， $n$ 为3。在一实施方案中， $n$ 为4。

本发明的化合物包含一或多个不对称碳原子。因此，该化合物可以非对映异构体、对映异构体或其混合物的形式存在。该化合物的合成可采用外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。非对映异构的化合物可通过色谱或结晶法分离。类似地，对映异构体混合物可利用相同的技术或本领域已知的其它方法分离。每个不对称碳原子可以为R或S构型，这两种构型均在本发明的范围内。在具体实施方案中，本发明的化合物具有如下式

I'的立体化学构型，其中单体具有相同的立体化学取向：

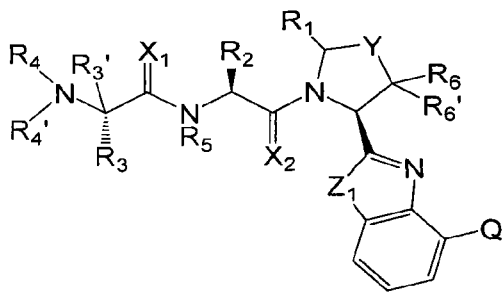


式中  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  和  $R_6'$  如本申请中所述，且  $G_1$  和  $G_2$  独立地为 IVa', IVb', IVc', IVd' 或 IVe'：

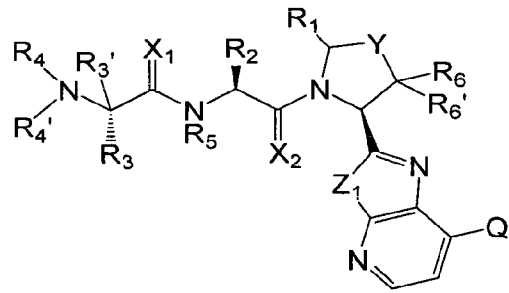


式中  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $L$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $X_3$ ,  $Y$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $R_1$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$ ,  $R_9'$  和  $n$  如本申请中所述。在具体实施方案中， $G_1$  和  $G_2$  为 IVa'。在具体实施方案中， $G_1$  和  $G_2$  为 IVb'。在具体实施方案中， $G_1$  和  $G_2$  为 IVc'。在具体实施方案中， $G_1$  和  $G_2$  为 IVd'。在具体实施方案中， $G_1$  和  $G_2$  为 IVe'。

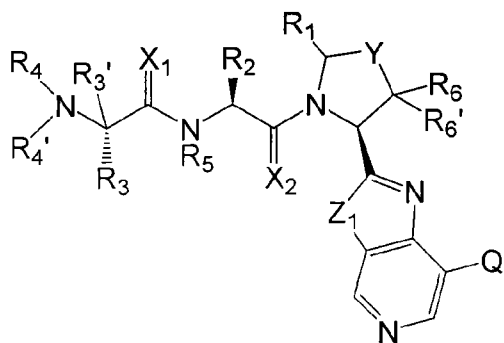
在具体实施方案中， $G_1$  和  $G_2$  独立地为 II'a-II'e：



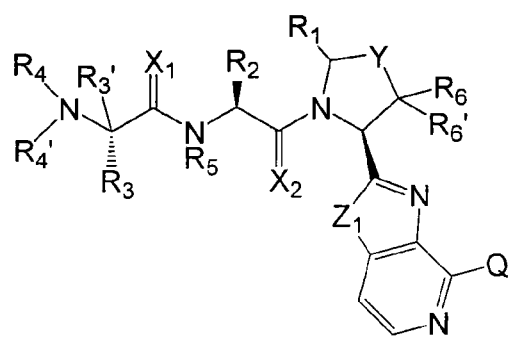
II'a



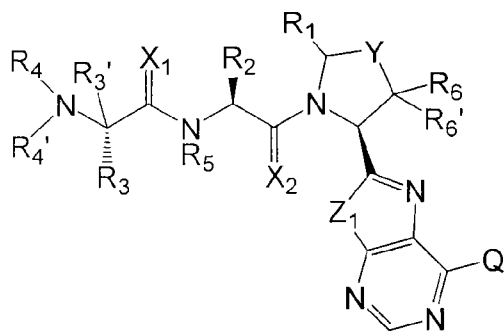
II'b



II'c



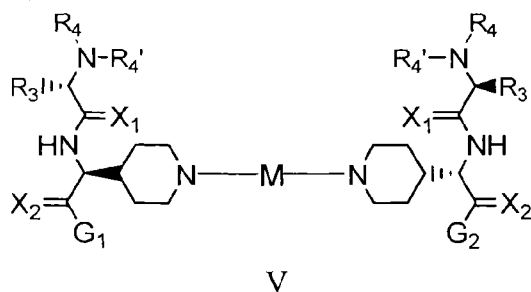
II'd



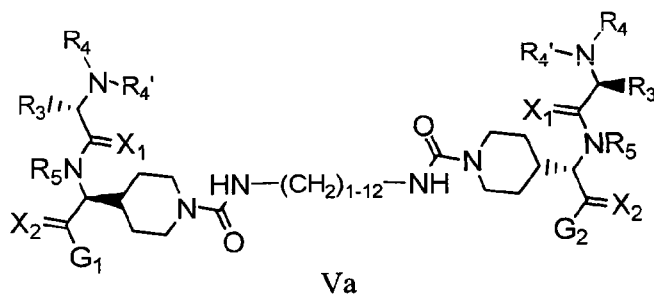
II'e

式中  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y$ ,  $Z_1$ ,  $Q$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  和  $R_6'$  如本申请中所述。

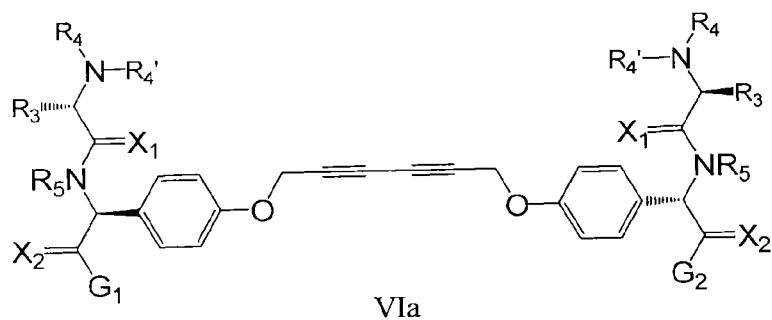
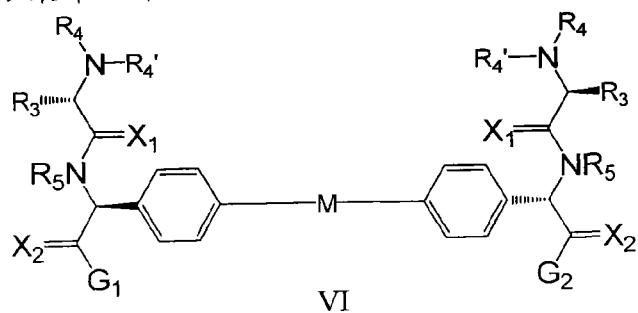
在具体实施方案中, 本发明的化合物具有式 V 或 Va



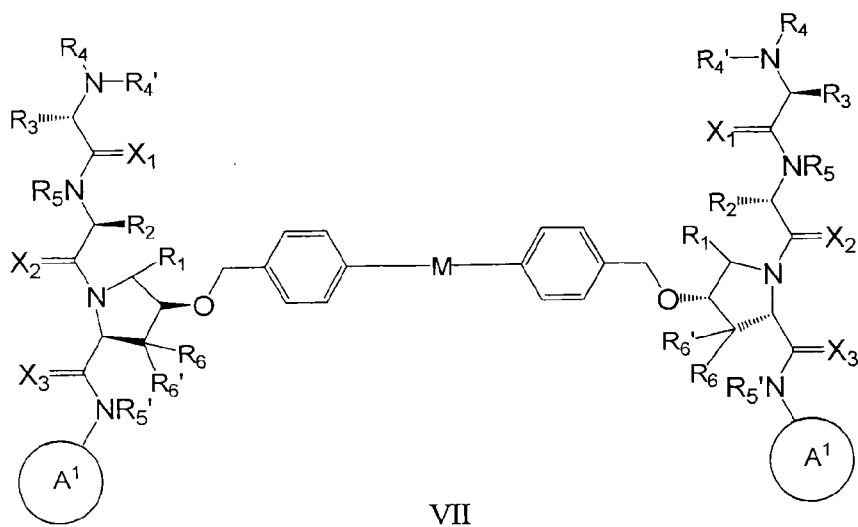
V

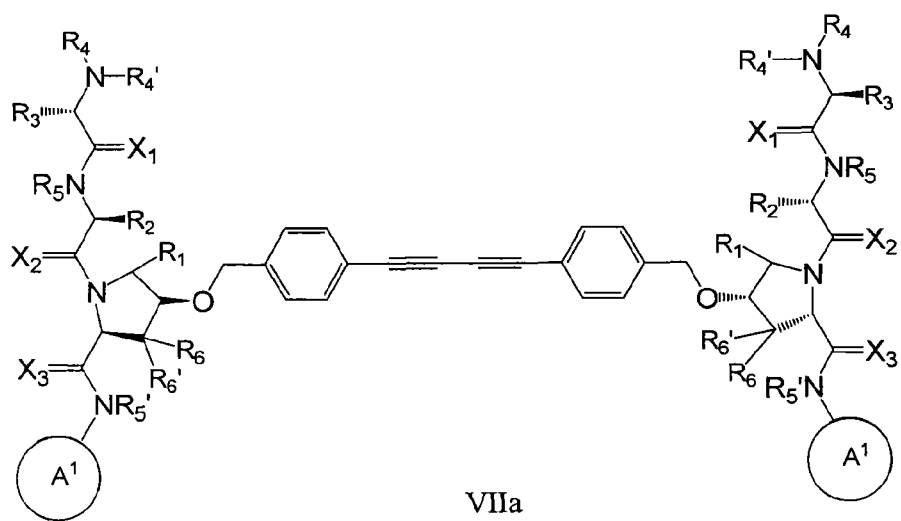


在具体实施方案中，本发明的化合物具有式 VI 或 VIa

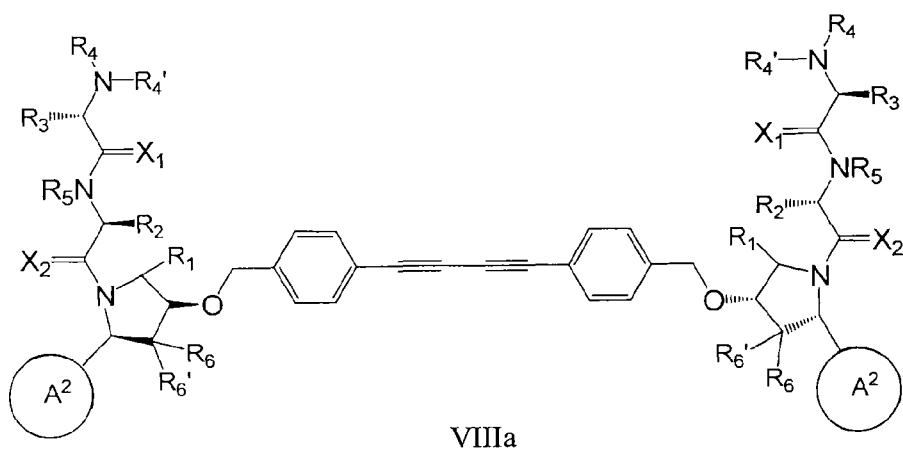
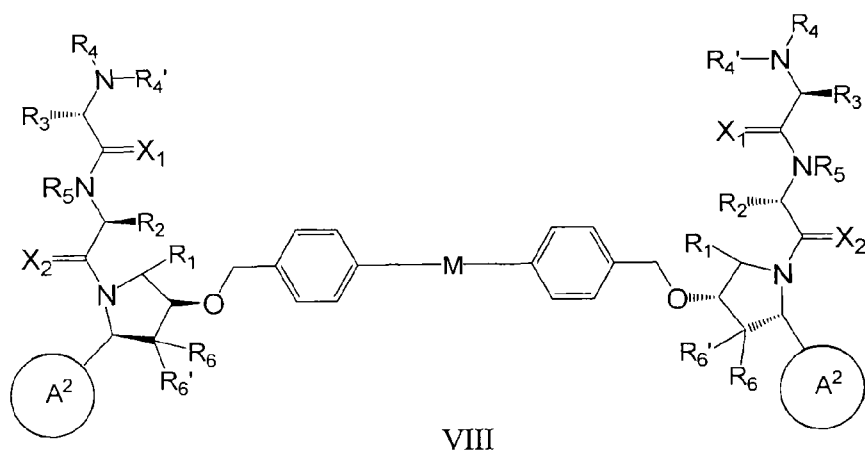


在具体实施方案中，本发明的化合物具有式 VII 或 VIIa

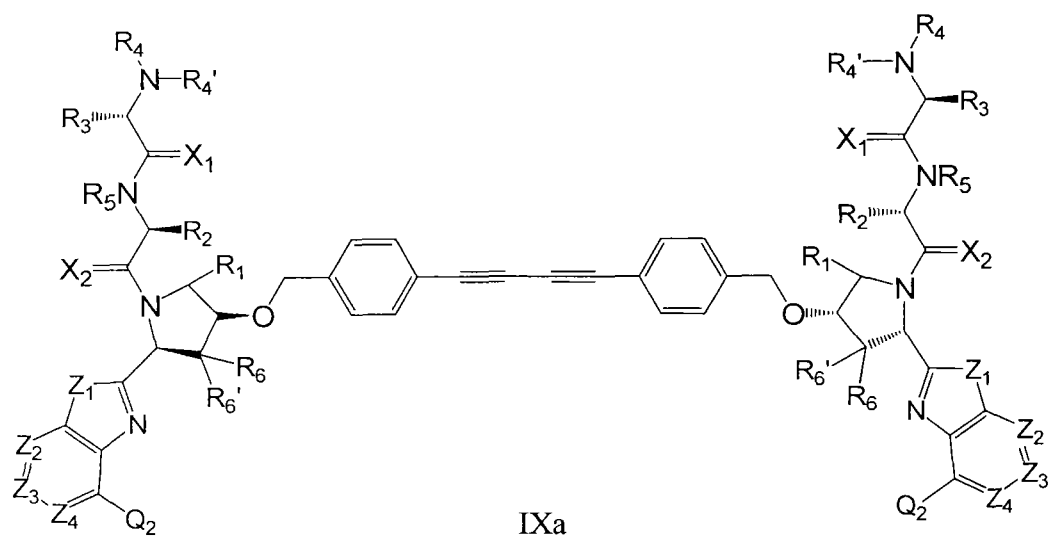
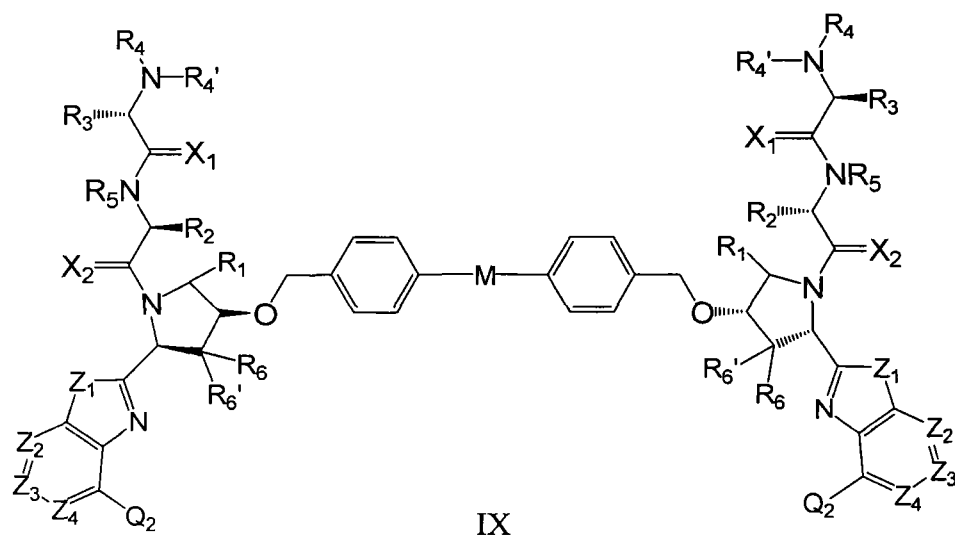




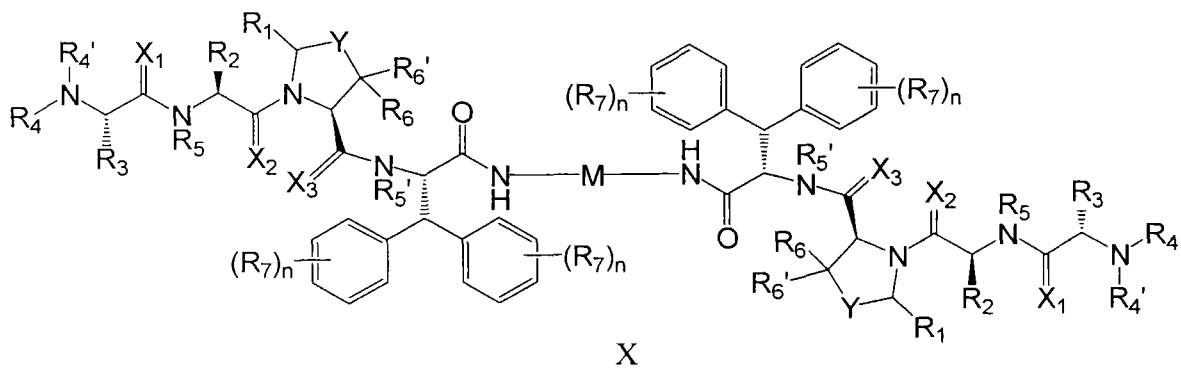
在具体实施方案中，本发明的化合物具有式 VIII 或 VIIIa

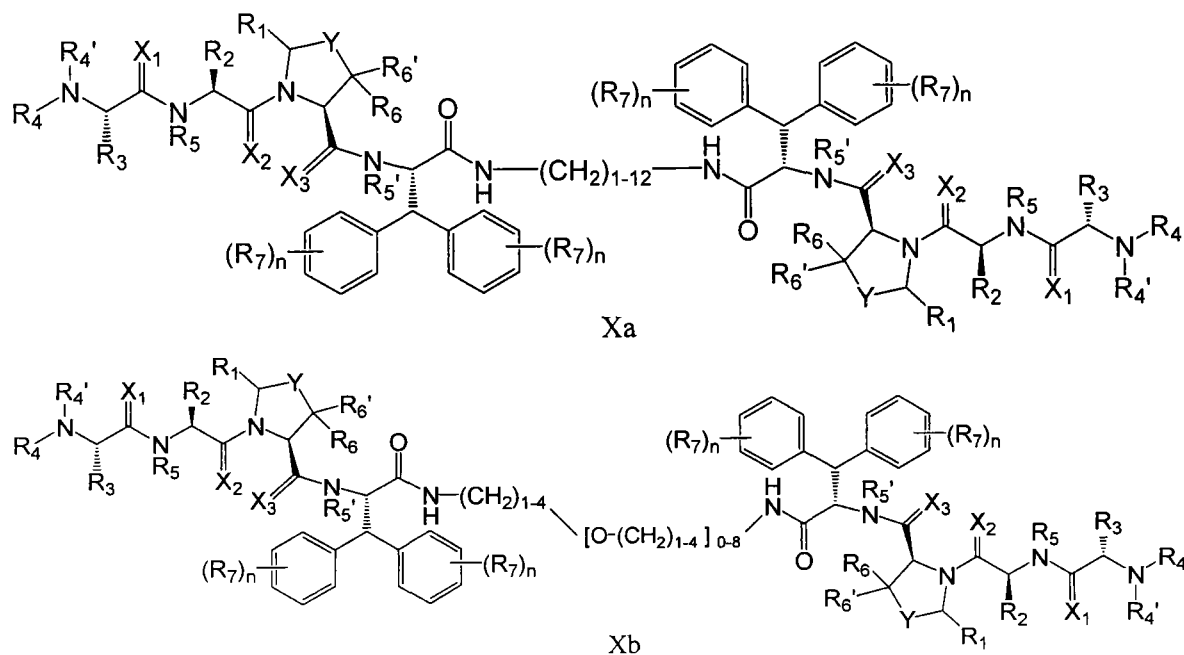


在具体实施方案中，本发明的化合物具有式 IX 或 IXa



在具体实施方案中，本发明的化合物具有式 X，Xa 或 Xb

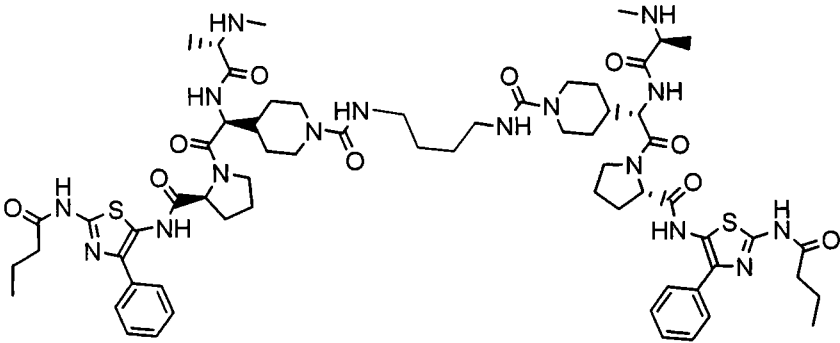




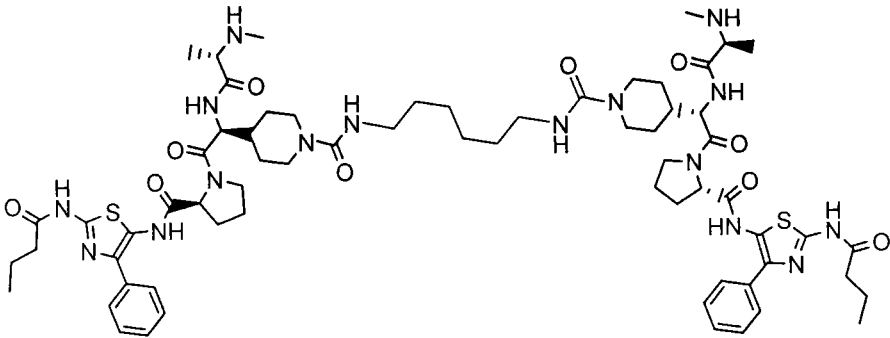
本发明还包括上述化合物的前药。可应用时的适宜的前药包括已知的氨基保护和羧基-保护基，其在生理条件下被释放例如被水解，生成母体化合物。具体一类的前药是其中氨基、脒基、氨基亚烷基氨基、亚氨基亚烷基氨基或胍基中的氮原子被羟基(OH)、烷基羰基(-CO-R)、烷氧基羰基(-CO-OR)、酰氧基烷基-烷氧基羰基(-CO-O-R-O-CO-R)取代的化合物，其中 R 为如上定义的一价或二价基团或者具有式-C(O)-O-CP1P2-卤代烷基的基团，其中 P1 和 P2 相同或相异并且为 H，低级烷基，低级烷氧基，氰基，卤代低级烷基或芳基。在具体实施方案中，氮原子为本发明的化合物的脒基氮原子中的一个。这些前药化合物如此制备，即使本发明的上述化合物与活化的酰基化合物反应，以使本发明的化合物中的氮原子与活化的酰基化合物的羰基结合。适宜的活化羰基化合物包含与羰基碳相连的良好的离去基团并且包括酰基卤，酰基胺，酰基吡啶鎓盐，酰基醇盐，特别是酰基酚盐如对硝基苯氧基酰基、二硝基苯氧基酰基、氟苯氧基酰基、及二氟苯氧基酰基。该反应一般是放热反应并在惰性溶剂中和低温如-78 至约 50°C 进行。该反应还可以在无机碱如碳酸钾或碳酸氢钠，或者有机碱如胺(包括吡啶、三乙胺等)存在下进行。制备前药的一种方式参见 1997 年 4 月 15 日提交的 USSN 08/843369(对应于 PCT 公开 WO 9846576)，其内容整体引入本申请作为参考。

式 I 的具体化合物包括下列化合物：

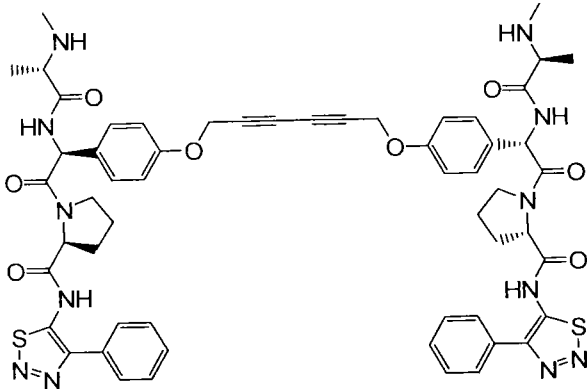
1



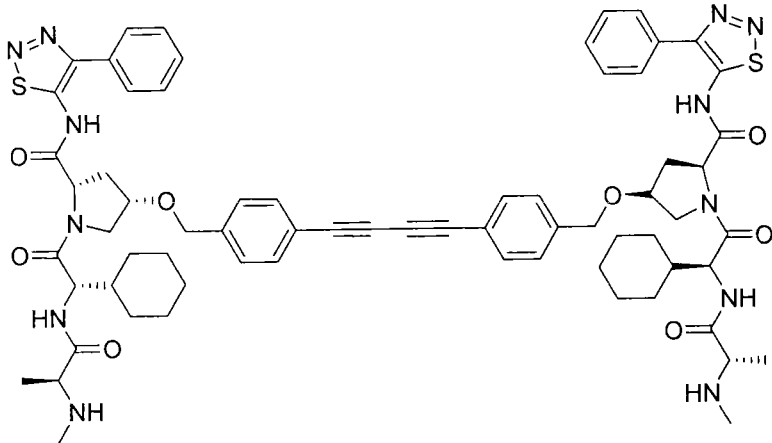
2



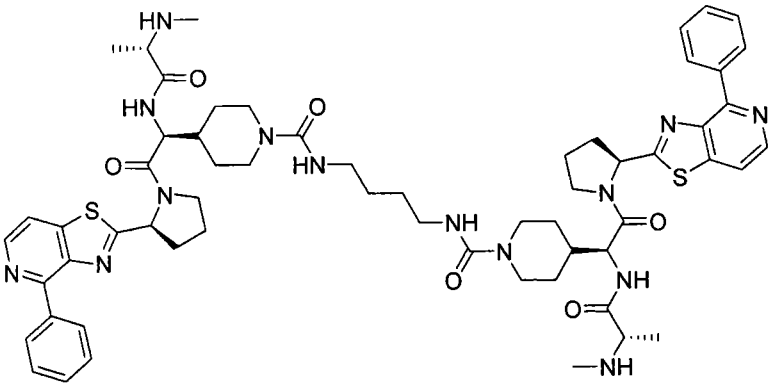
3



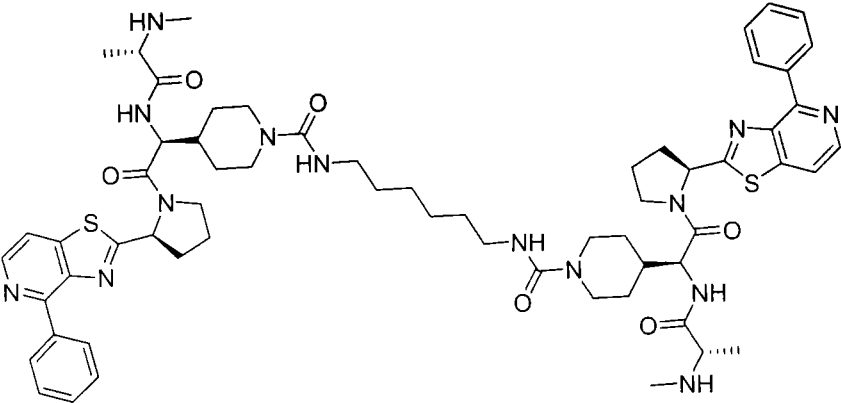
4



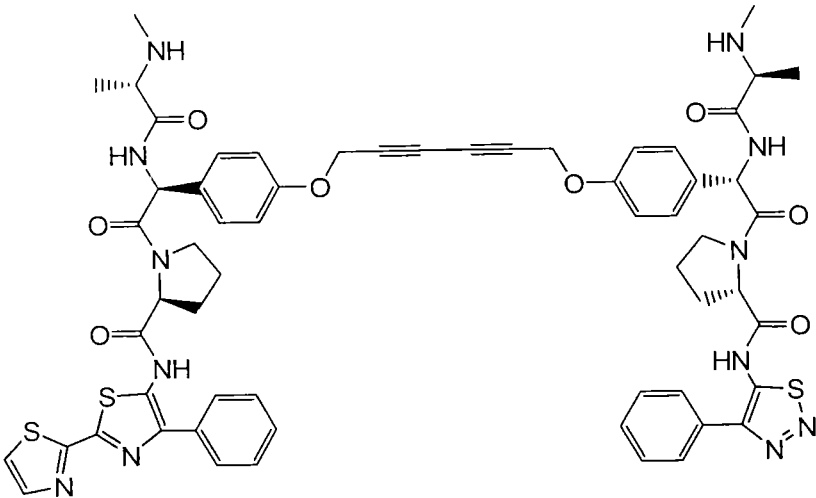
5



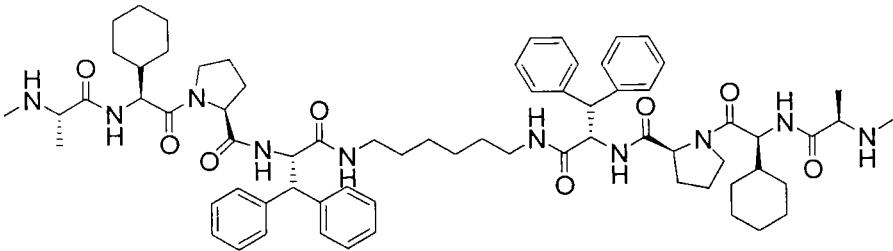
6



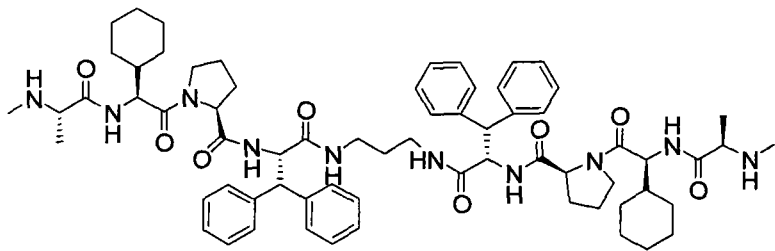
7



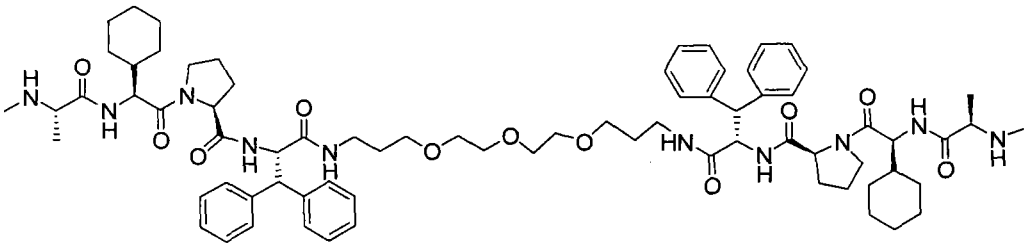
8



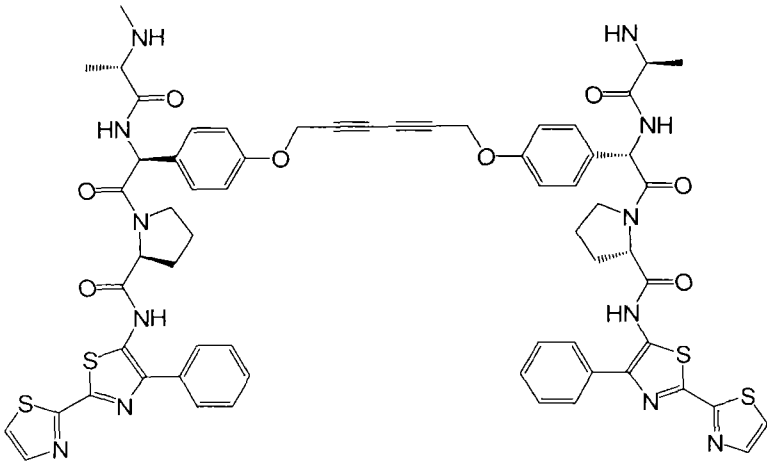
9



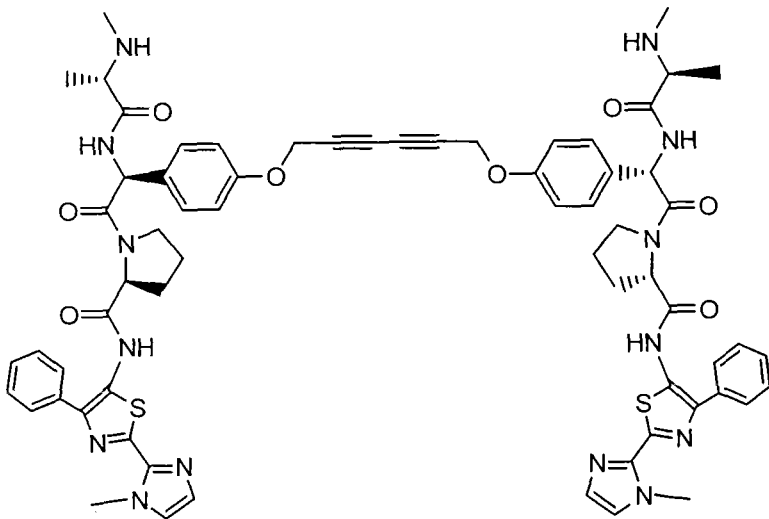
10



11

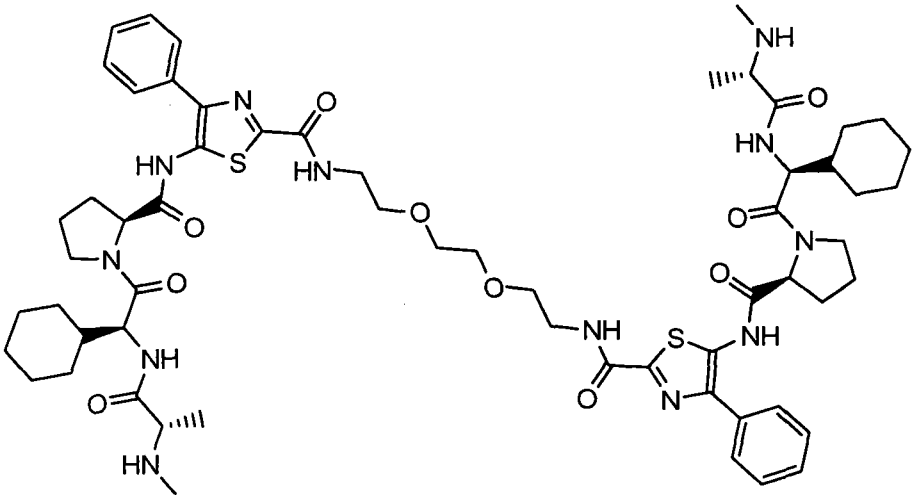


12

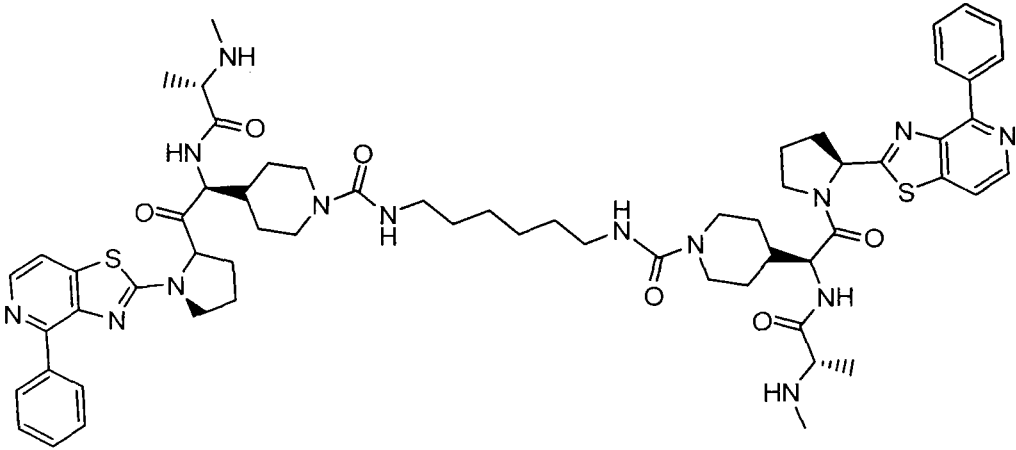




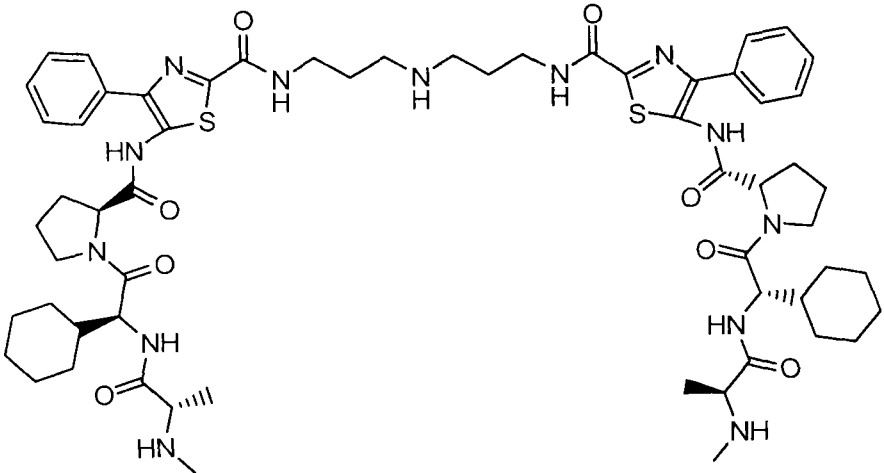
16



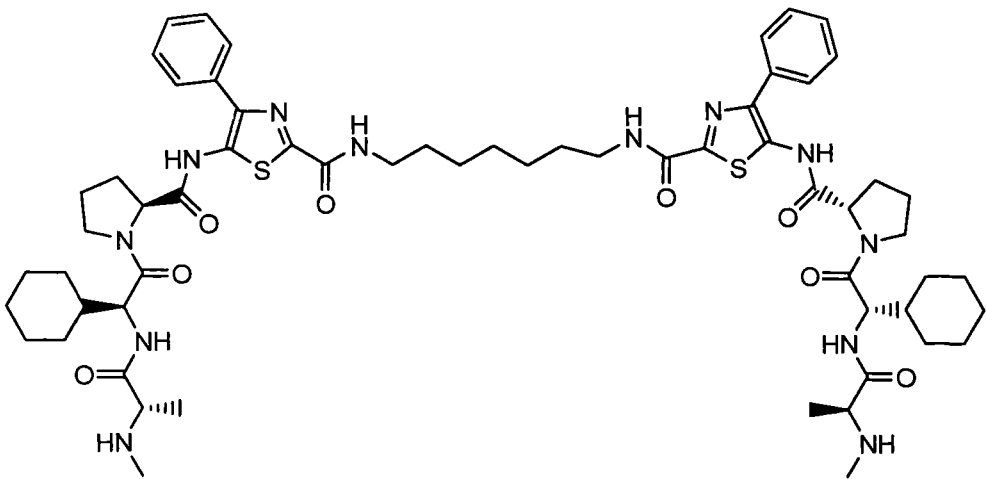
17



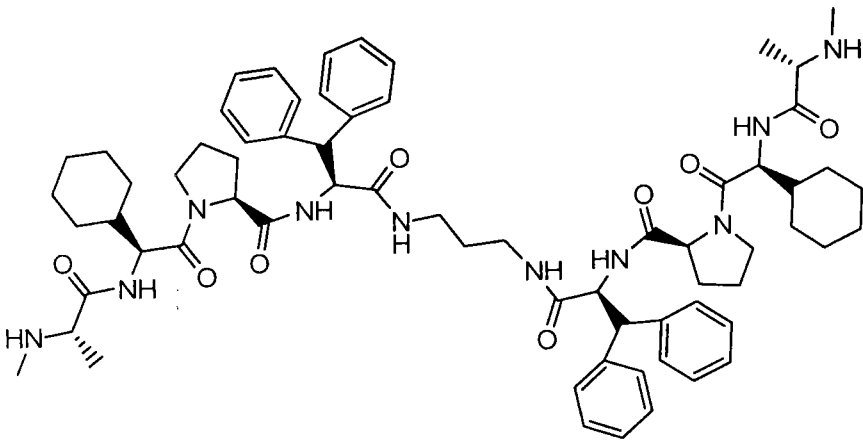
18



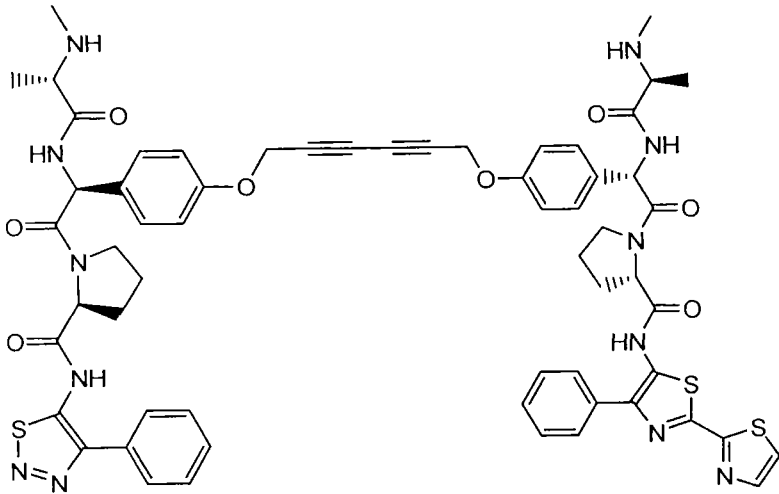
19



20

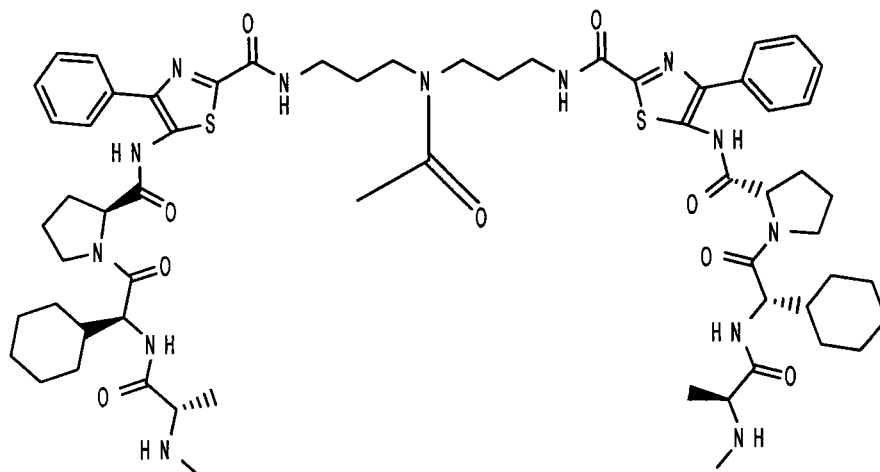


21

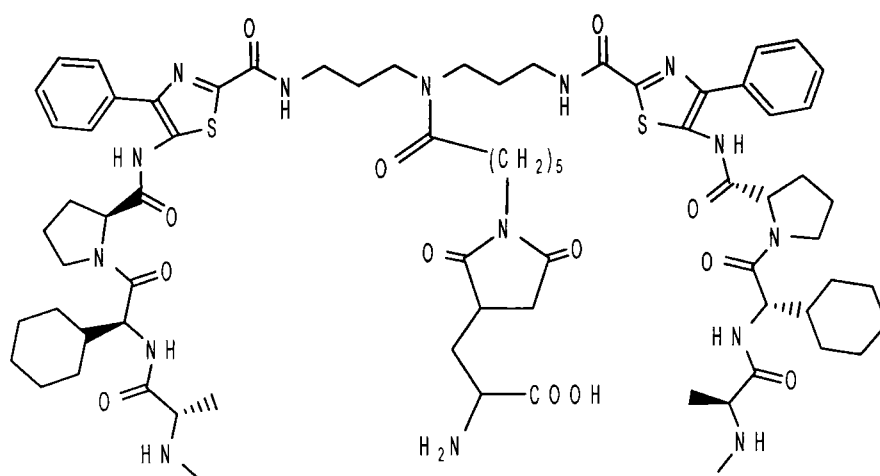




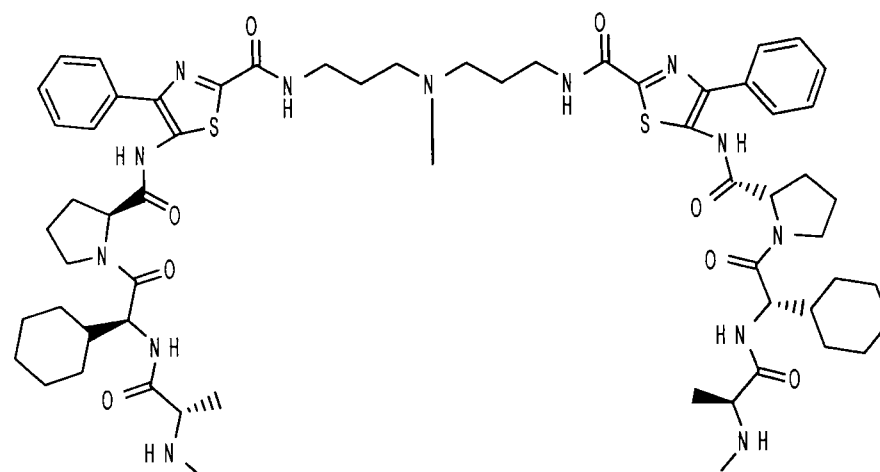
25



26



27

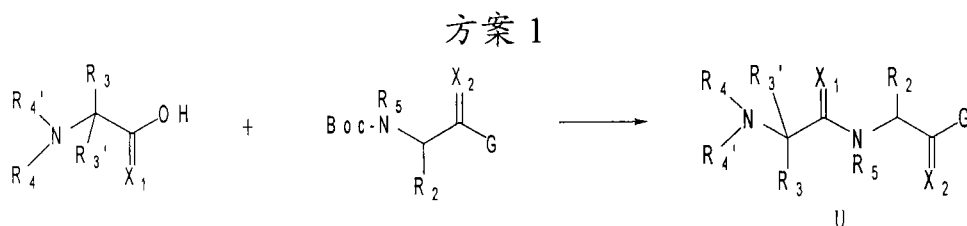


本发明的化合物可以不同的共振形式存在,所有这些共振形式均在本发明的范围内。

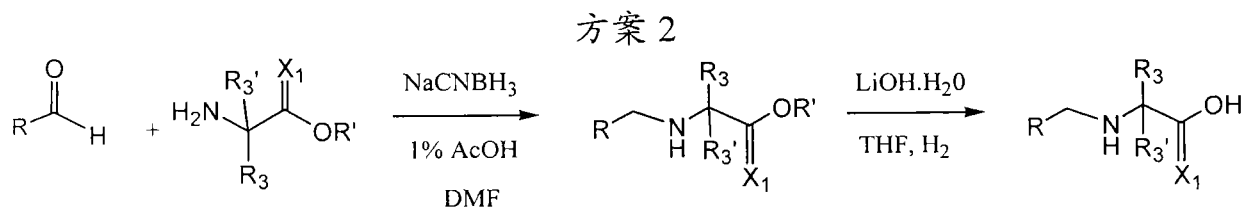
## 合成

本发明的化合物用标准的有机合成方法由商业上可得到的原料和试剂制备。应当理解，本发明的化合物的制备中所采用的合成操作取决于化合物中存在的具体的取代基，会需要有机合成中各种标准的保护和脱保护步骤，而且也许不如下面的方案中所示。在一般性的合成方案中，先制备单体  $U_1$  和  $U_2$ ，然后与连接基团  $M$  偶联，得到本发明的化合物。单体可利用典型的肽化学方法，通过典型的酰胺偶联方法偶联氨基酸残基类似物而制备，请参见 US 2005/0261203，US 2006/0014700，US 2006/0167066 和 PCT/US 2006/062335，它们均引入本申请作为参考。

在方案 1 中，对胺保护的氨基酸残基类似物依次进行偶联和脱保护，得到最终的化合物。

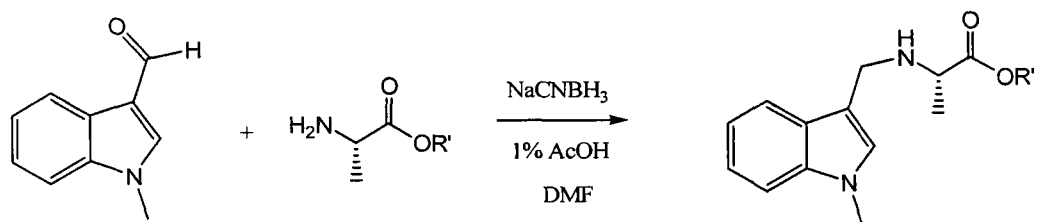


其中  $R_4$  或  $R_4'$  不为 H 的单体可根据标准的有机化学方法，例如还原胺化法制备，其中起始的氨基酸残基类似物如  $\text{NH}_2\text{-CH(R}_3\text{)-C(O)-OH}$  与适宜的醛或酮反应，得到所需要的  $R_4$  和  $R_4'$  取代基，如下面的方案中所示。然后可以利用标准的肽偶联方法，使所得到的  $R_4/R_4'$  取代的氨基酸中间体与下一氨基酸中间体或者化合物的剩余结合。



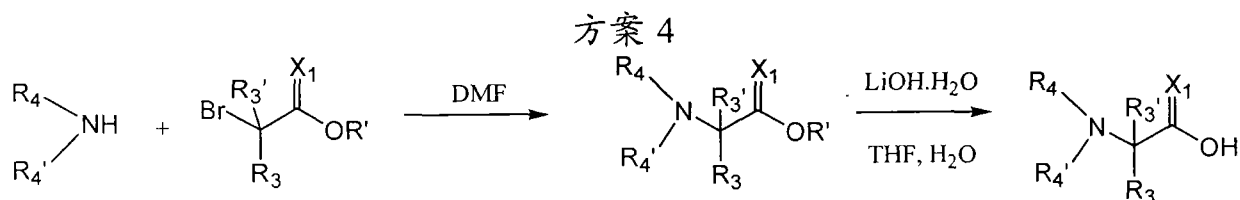
在具体实施方案中，使丙氨酸与 1-甲基吡啶-2-甲醛反应，并用溶于 1% 的 HOAc/DMF 中的氰基硼氢化钠还原，得到 N-取代的丙氨酸残基，该残基可用于制备本发明的化合物，如下面的方案中所示。

## 方案 3

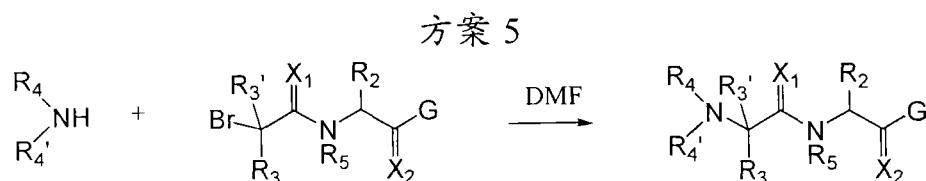


可供选择地, 引入  $R_4/R_4'$  取代基的还原胺化操作为本发明的化合物的制备中的最终步骤。

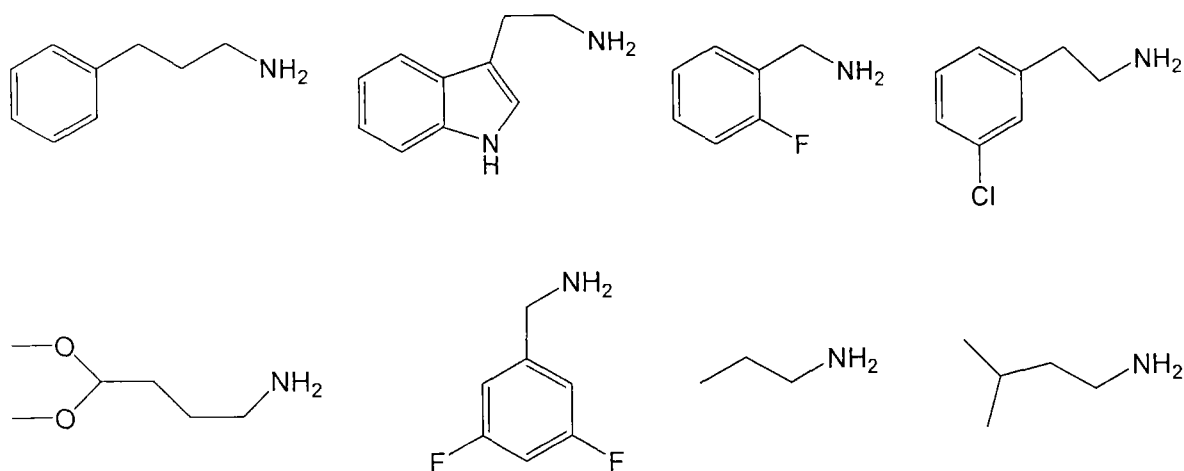
当本发明的化合物引入  $R_4$  或  $R_4'$  取代基而非 H 时, 它们也可以通过用所需的胺取代结合有离去基团的适宜酸中间体制备。例如根据下面的方案, 用胺  $R_4-NH_2$  或  $R_4-NH-R_4'$  取代  $Br-CH(R_3)-C(O)-OH$ 。

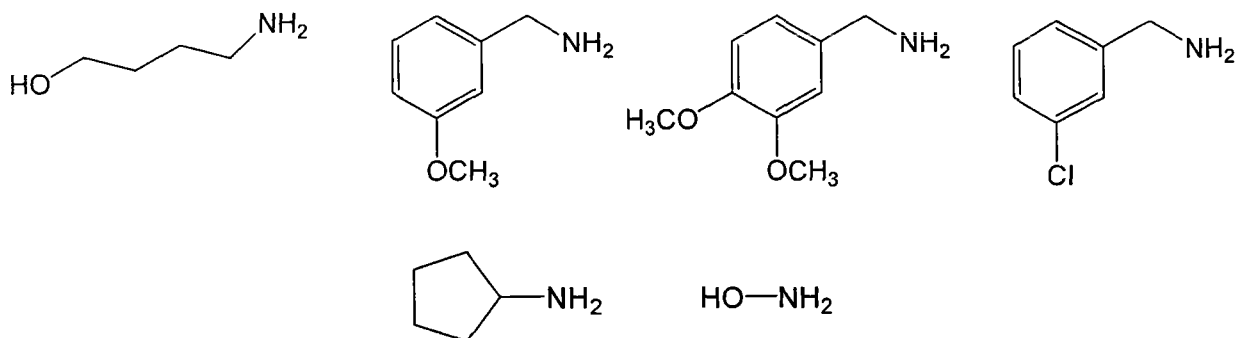


可供选择地, 引入  $R_4$  或  $R_4'$  取代基的取代反应可以作为化合物制备的最终步骤进行, 如下面的方案所示。



在具体实施方案中, 2-溴丙酸与溶于 DMF 中的下列胺反应并鼓泡, 直至取代完成形成 N-取代的丙氨酸残基为止:

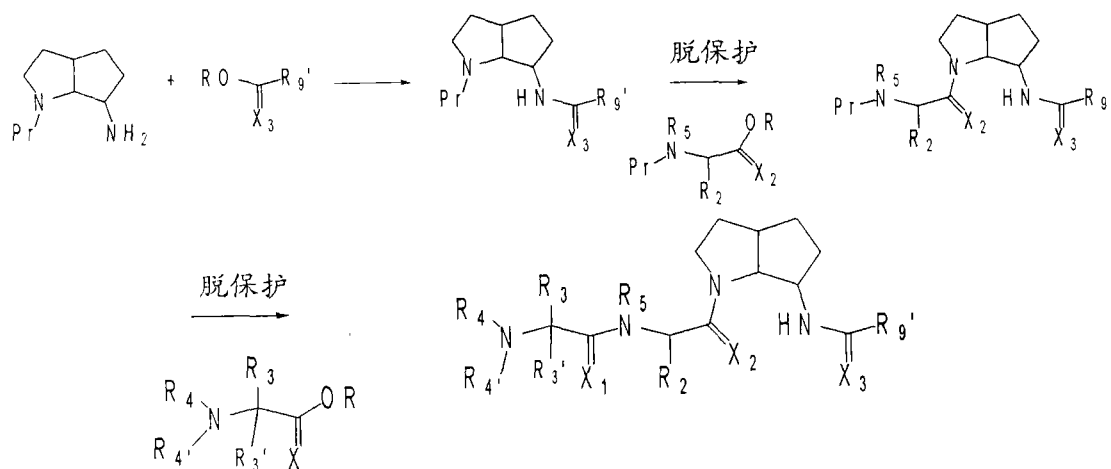




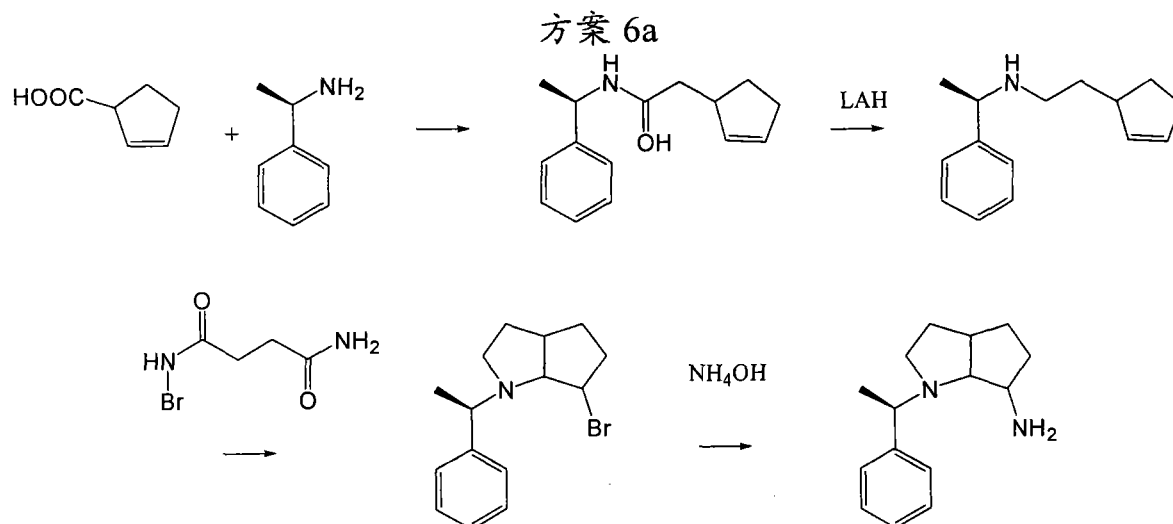
其中  $\text{X}_1$  或  $\text{X}_2$  之一为硫的本发明的化合物, 即含有硫代酰胺的化合物, 可以根据已确定的有机化学方法制备。例如, 其中  $\text{X}_2$  为硫的化合物可以由 Fmoc 保护的氨基酸残基类似物  $\text{NH}_2-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{COOH}$  开始制备, 即使该残基类似物与硫代硫酸化试剂如劳氏试剂(Lawesson's reagent)或  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  反应。

对于 G 具有式 IVa(其中 L 为  $-\text{C}(\text{X}_3)-$ )的单体( $\text{U}_1$  或  $\text{U}_2$ ), 一般性合成方案可涉及 N-保护的 6-氨基-氮杂二环辛烷基团, 该基团偶联到所需酸(例如羧酸)的活化的酯上, 接着将该环胺脱保护, 然后利用典型的酰胺偶联方法将氨基酸残基偶联于其上。

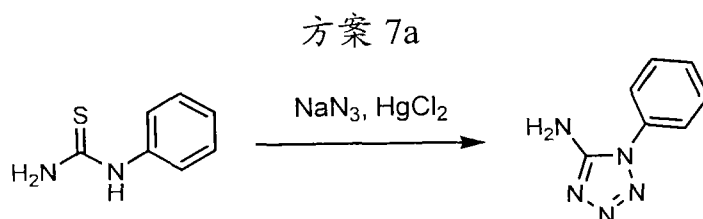
#### 方案 6



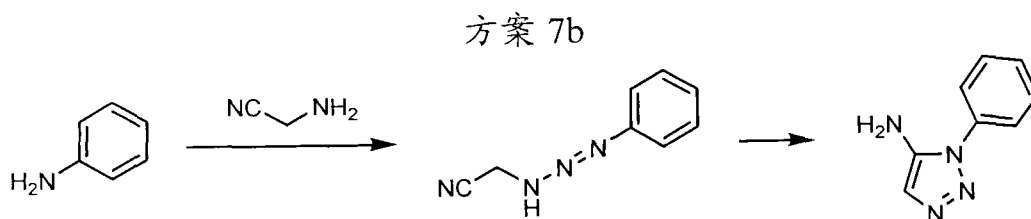
N-保护的 6-氨基-氮杂二环辛烷中间体可根据 Cary *et al*, Tetrahedron Letters, 1989, 30:5547 中所述方法制备, 如下面的方案中所示。一般地, 将环戊烯乙酸的活化酯偶联到甲基苄基胺上。甲基苄基在偶联到氨基酸残基上之前, 以胺的形式存在来保护环产物。所得酰胺用氢化铝锂还原, 形成仲胺, 然后该仲胺与 N-溴琥珀酰亚胺反应。利用催化量的溴化亚酮将所得 N-溴胺环化, 生成 6-溴取代的氮杂二环辛烷环。然后使该环与氢氧化铵反应, 以将 6-溴基团转换成相应的 6-氨基环中间体, 该中间体可用于本发明的化合物的合成。



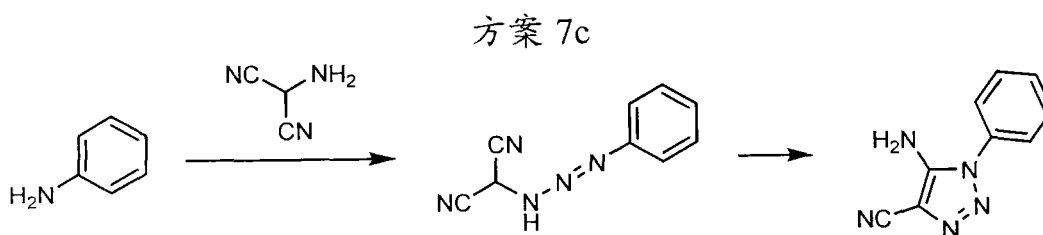
其中 G 具有式 Ivb 的单体( $U_1$  或  $U_2$ )如此制备, 即采用标准的酰胺偶联方法将胺-取代的环 A 偶联到脯氨酸类似物上。胺-取代的环 A 可从商业上得到或者根据标准的有机化学方法制备。例如, 1-芳基-5-氨基四唑, 如苯基-5-氨基四唑, 可根据下列方案由商业上可得到的苯基硫脲通过与叠氮化钠和氯化汞反应而制得。



3-芳基-5-氨基-1,2,3-三唑, 如 3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺, 可根据 J. Org. Chem, 1981, 46:856-9 中所述方法制备, 如下面的方案中所示, 即使苯胺与氨基乙腈反应。

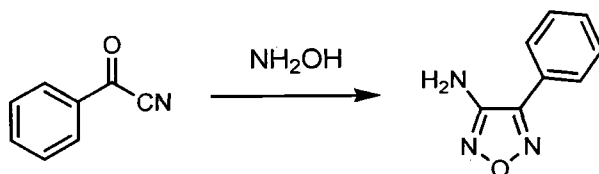


类似地, 5-氨基-1-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-腈可通过苯胺与 2-氨基-丙二腈反应制备, 如下面的方案所示。



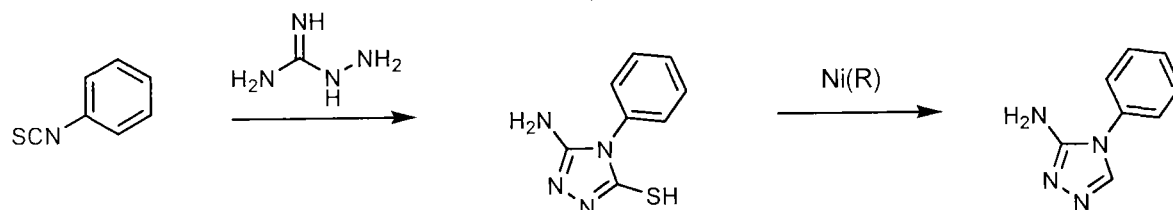
4-芳基-5-氨基-1,2,5-噁二唑, 如 4-苯基-呋咱-3-基胺, 可以根据 Lakhan 等人所述的方法(Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1987) 26B(7):690-2)制备, 如下列方案中所示, 即使氰化苯甲酰与羟胺反应。

方案 7d



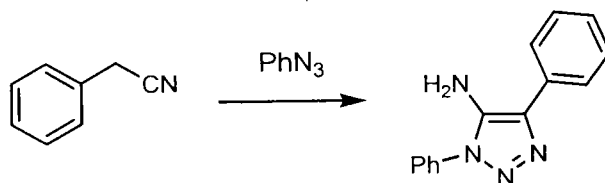
4-芳基-3-氨基-1,2,4-三唑, 如 4-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基胺, 可如此制备, 即使异硫氰酸苯酯与氨基胍(hydrazinecarboximidamide)反应, 得到 5-氨基-4-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇, 其中硫醇基可通过 Raney 镍催化剂除去, 如下面的方案所示。

方案 7e



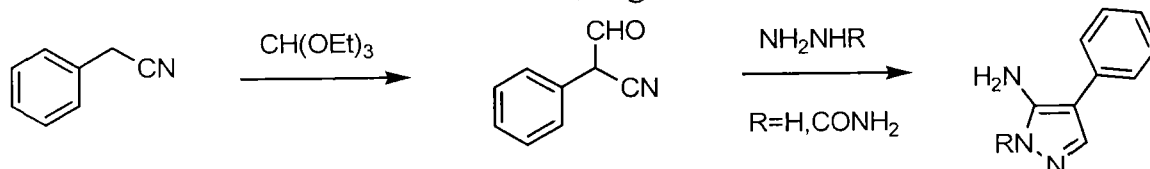
4-芳基-5-氨基-1,2,3-三唑如 3,5-二苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺根据 J. Org. Chem., 1990, 55:3351-62 中所述方法制备, 如下面的方案中所示, 即使苯乙腈与叠氮苯(或者可供选择地的三甲基甲硅烷基叠氮化物,  $\text{TMS-N}_3$ )反应。

方案 7f



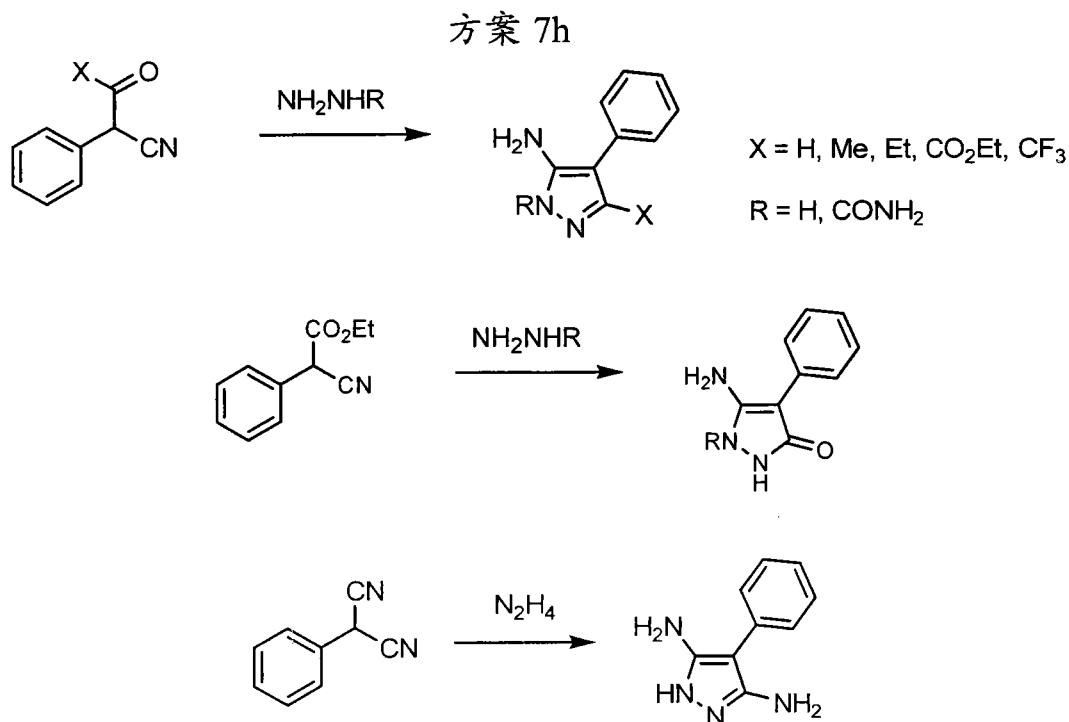
4-芳基-3-氨基吡唑如 4-苯基-2H-吡唑-3-基胺可根据专利 EP 269859 中所述方法制备, 如下面的方案中所示, 即使苯乙腈与原甲酸三乙酯反应, 得到 3-氧代-2-苯基-丙腈, 再使其与肼反应。

方案 7g

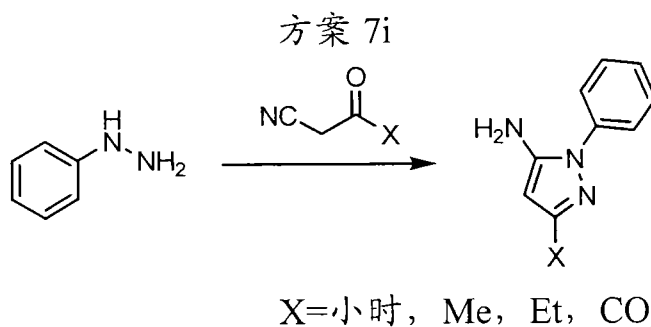


可以使用不同的肼和苯乙腈的衍生物制备取代的-4-芳基-3-氨基吡唑,

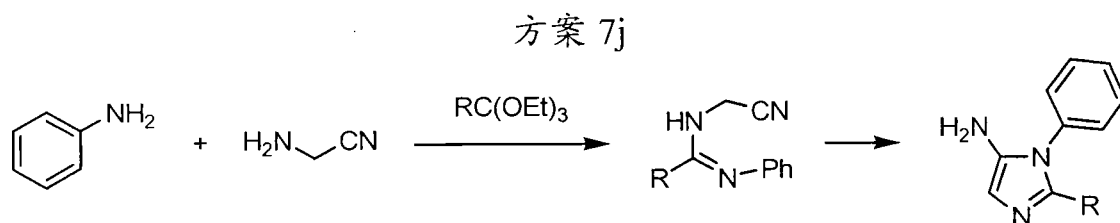
如下面的方案所示。



1-芳基-5-氨基吡唑如 2-苯基-2H-吡唑-3-基胺, 可通过苯肼与 3-氧代-丙腈反应而制备。可利用不同的腈以在吡唑环的 3-位引入取代基, 如下面的方案所示。



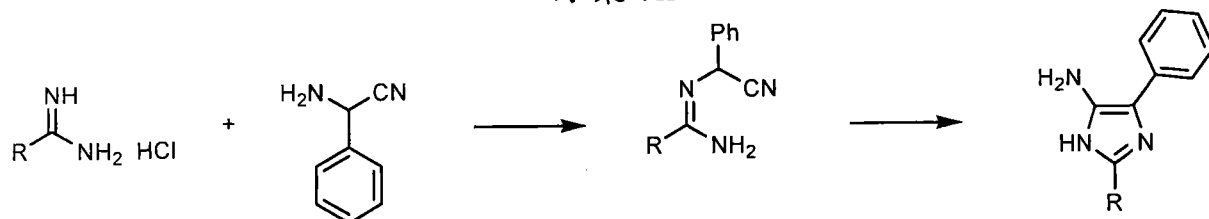
3-芳基-4-氨基咪唑, 如 3-苯基-3H-咪唑-4-基胺, 可通过苯胺与氨基乙腈和原甲酸三乙酯反应制得, 如下面的方案所示。咪唑的 2-位取代可利用原甲酸三乙酯的类似物引入如下。



5-芳基-4-氨基咪唑, 如 5-苯基-3H-咪唑-4-基胺, 可通过甲脒与氨基苯基乙腈反应制得, 如下面的方案所示。咪唑环的 2-位取代可利用甲脒的类似物

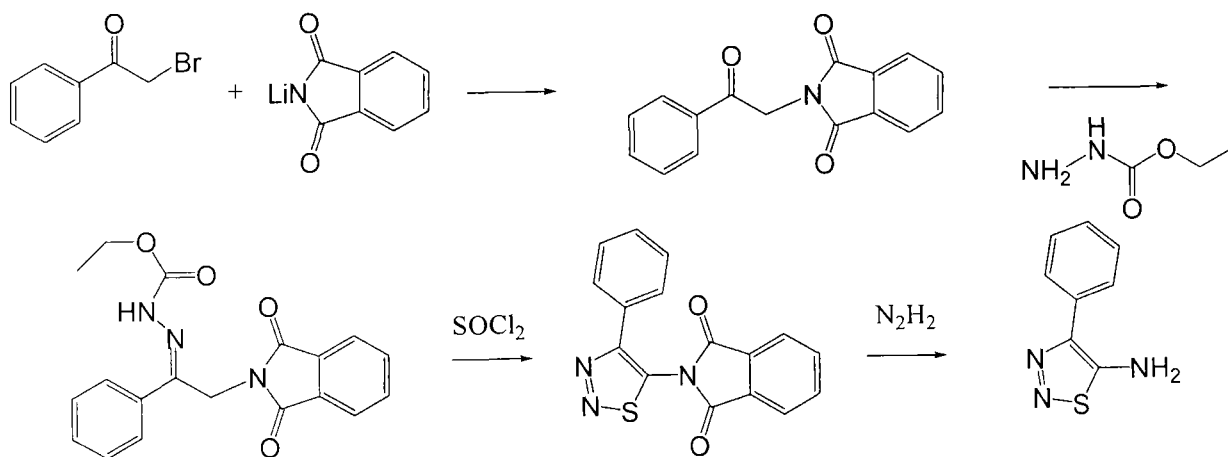
引入。

### 方案 7k



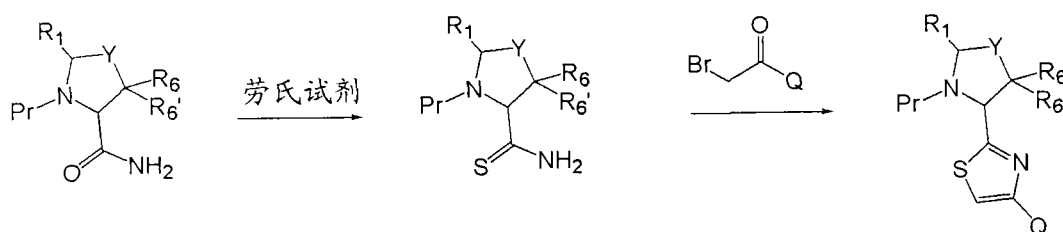
4-芳基-[1,2,3]噻二唑-5-基胺, 如 4-苯基-[1,2,3]噻二唑-5-基胺, 可按下面制备。使 2-溴-1-苯基-乙酮与邻苯二甲酰亚氨基锂反应, 并使取代产物与肼羧酸乙酯反应。通过与亚硫酰氯反应, 接着用肼除去邻苯二甲酰亚胺基团, 使所得到的肼羧酸乙酯环化, 以形成噻二唑。

### 方案 7l



其中 G 具有式 IVc 的单体( $U_1$  或  $U_2$ )是商业上可得到的试剂或者采用标准的有机化学方法得到。例如, 当环 A 为噻唑时, 中间体可根据下面的方案制备:

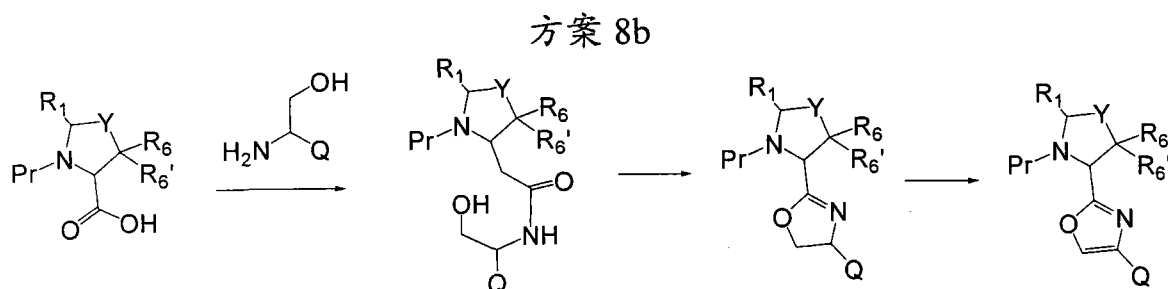
### 方案 8a



式中 Q, Y,  $R_1$ ,  $R_6$  和  $R_6'$  如本申请中所定义的, Pr 为胺保护基。将其中  $\alpha$  氮被保护(Pr)例如用 Boc 或 Cbz 保护且酰胺化的脯氨酸类似物转化成相应的硫代酰胺, 例如, 利用劳氏试剂, 按 Williams 等人所述的方法进行(J. Org. Chem, 2001, 66:8463)。然后该硫代酰胺用适宜的溴化物环化, 得到所需的被基团 Q 取代的噻唑, 例如采用 Ciufolini 等人所述的方法(J. Org. Chem. 1997,

62:3804)。可供选择地,本方案中的溴化物可包含官能团,该官能团可用于偶联所需的基团 Q 至环化步骤形成的噻唑上。

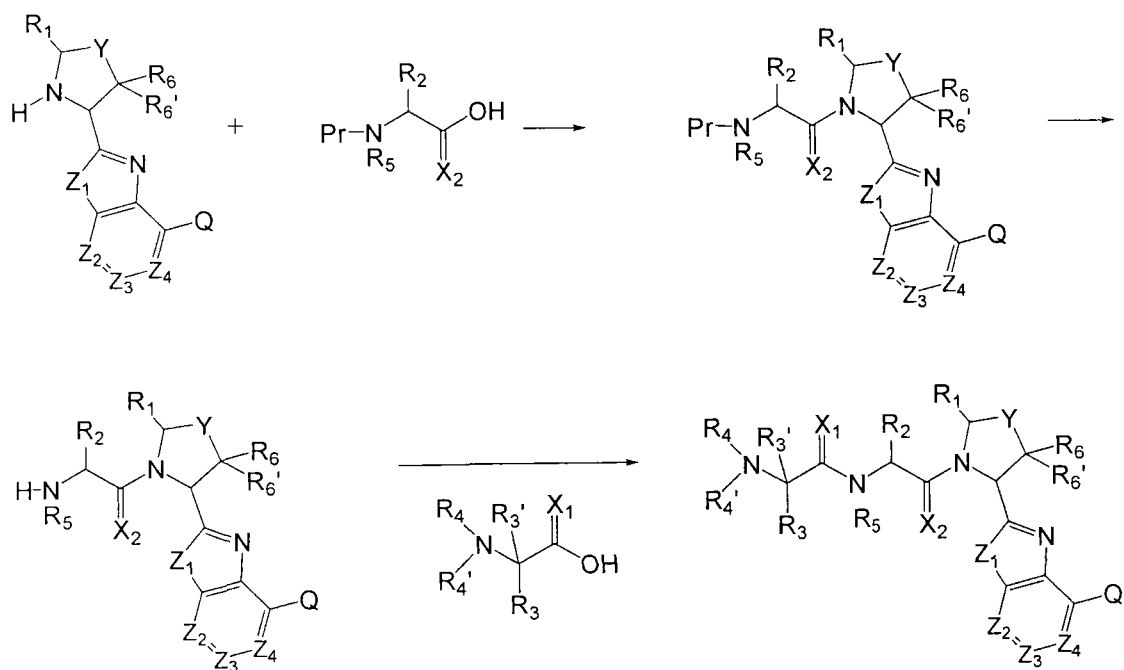
对于 G 具有式 Ivc (其中环 A 为噻唑)的单体,该中间体可根据下面的方案制备。



式中 Q, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub> 和 R<sub>6'</sub> 如本申请中所定义的, Pr 为胺保护基。利用标准的酰胺形成方法,使起始的脯氨酸类似物与适宜的胺反应。将所得酰胺环化,例如采用 Burgess 试剂按照 Pihko 等人所述的方法(J. Org. Chem., 1999, 64:652)进行环化,得到二氢噻唑。然后还原该二氢噻唑,得到所需的被基团 Q 取代的噻唑。可供选择地,方案中第一步骤的胺可以包含代替 Q 的官能团,其可以直接或间接地用于偶联所需的基团 Q 至环化步骤形成的噻唑上。

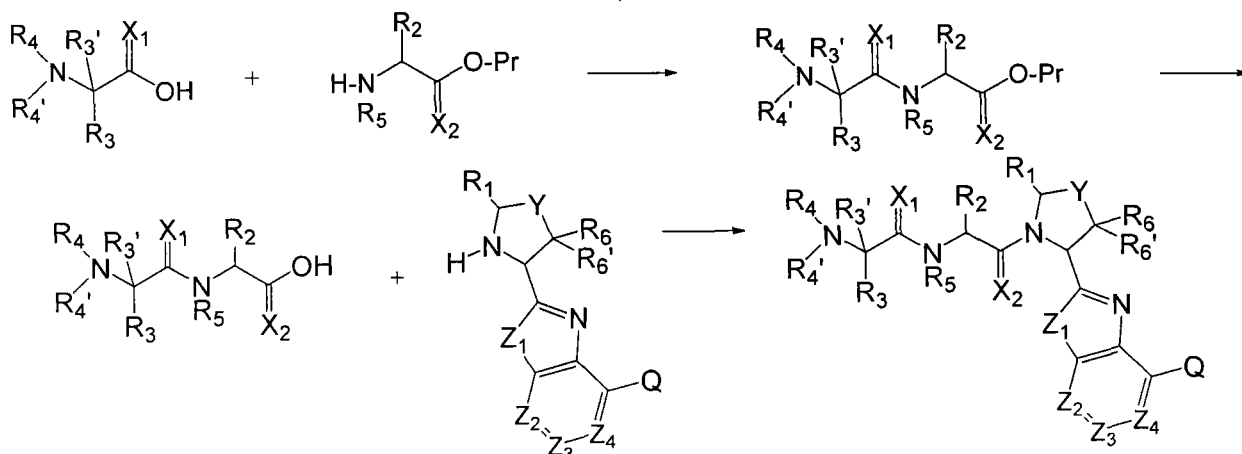
其中 G 具有式 IVd 的单体(U<sub>1</sub> 或 U<sub>2</sub>)可利用典型的酰胺偶联方法通过偶联氨基酸残基类似物制得。在下面的方案中,其中 Q, Y, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub> 和 R<sub>6'</sub> 如本申请中所定义的, Pr 为适宜的保护基,依次对胺保护的氨基酸残基类似物进行偶联和脱保护,得到最终的化合物。

### 方案 9



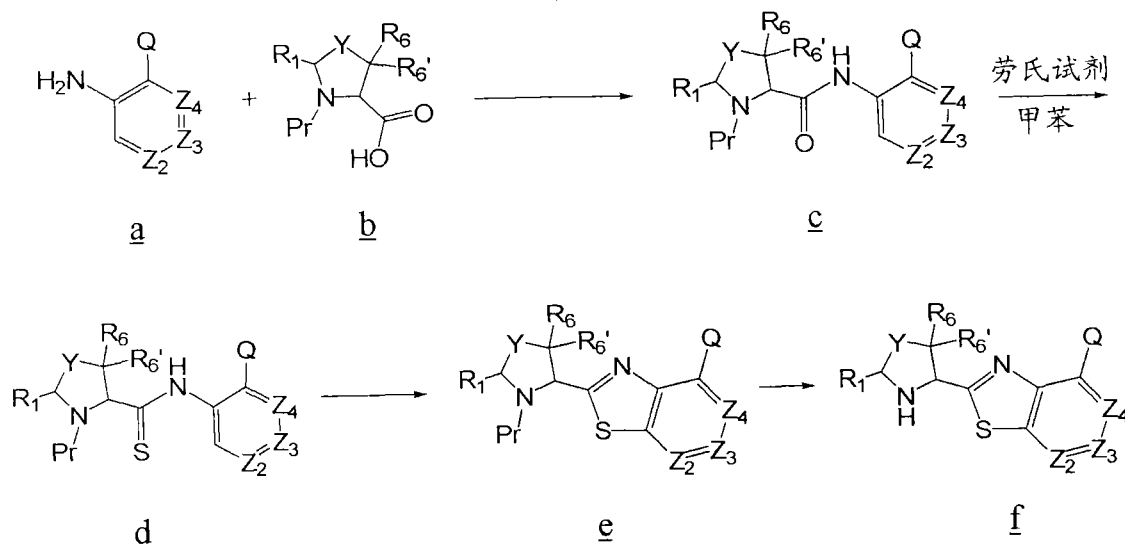
可供选择地, 其中 G 具有式 IVd 的单体可以通过以任意顺序地偶联氨基酸类似物来制备, 也可以利用现有技术中惯例的固相载体来制备。例如, 下面的方案图示了可供选择的氨基酸残基类似物偶联途径。

### 方案 9a



其中  $Z_1$  为 S 的式 IVd 的噻唑氨基酸类似物可根据方案 3 制备, 其中 Q, Y,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $R_1$ ,  $R_6$  和  $R_6'$  如本申请中所定义的, Pr 为适宜的保护基。

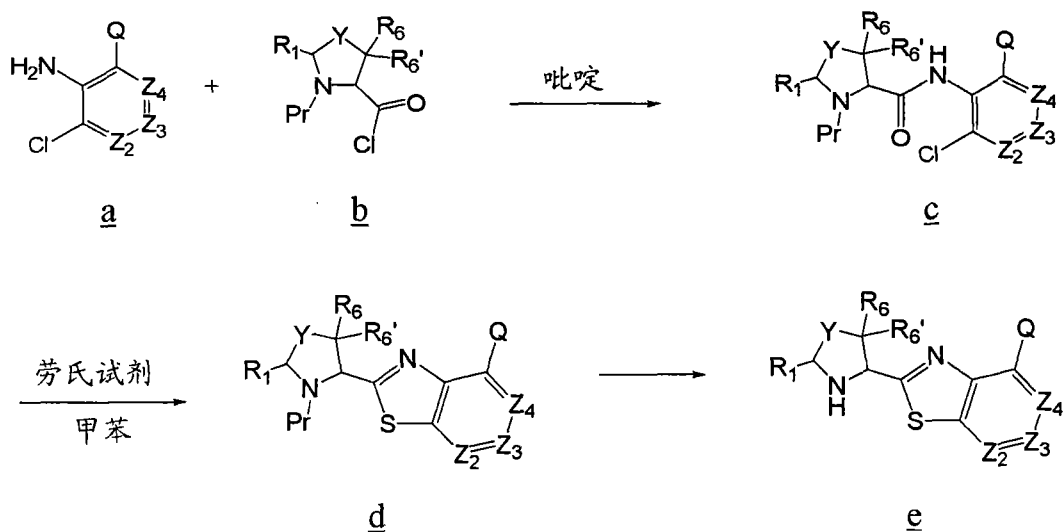
### 方案 9b



利用标准的酰胺形成方法使胺 a 与 b 偶联, 形成酰胺 c, 通过与劳氏试剂反应将该酰胺转化成相应的硫代酰胺 d。将硫代酰胺 d 环化, 例如用  $K_3Fe(CN)_6$  在 EtOH 中进行环化, 形成 e, 对 e 进行脱保护之后得到所需的噻唑氨基酸类似物 f。

可供选择地, 其中  $Z_1$  为 S 的噻唑氨基酸类似物可根据下面的方案制备。

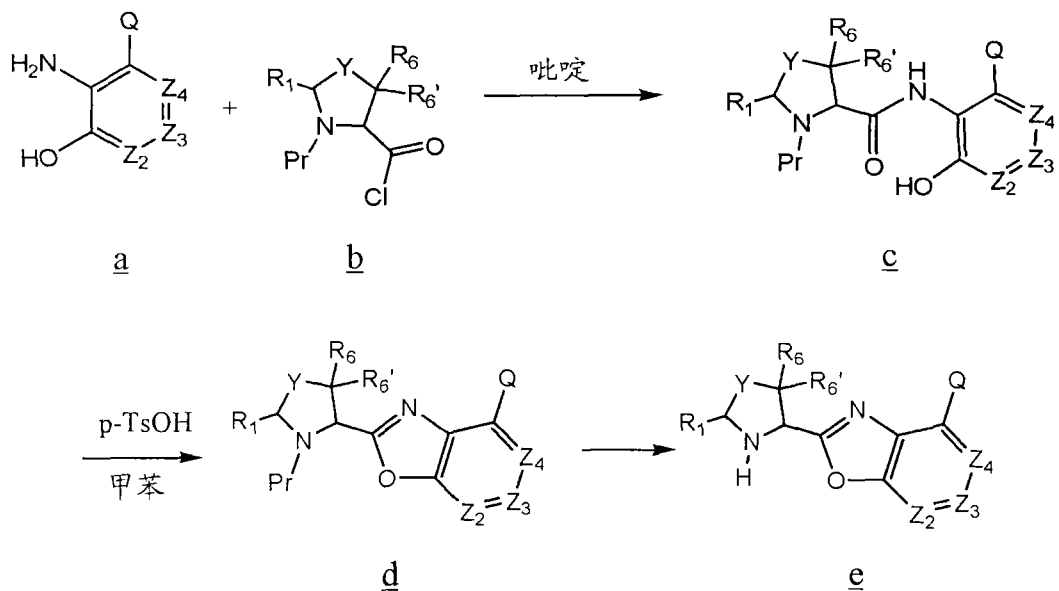
## 方案 9c



氯取代的胺 a 与酰氯 b 偶联, 得到酰胺 c, 该酰胺与劳氏试剂反应并加热, 得到环化的化合物 d。然后将化合物 d 脱保护, 得到用于制备本发明的化合物所需要的噻唑中间体 e。

其中  $Z_1$  为 O 的式 IVd 的噻唑氨基酸类似物, 可根据 Wang 等人所述的方法制备(Bioorganic & Medicinal Chemistry (2004), 12(1):17-21), 如下面的方案所示。

## 方案 9d

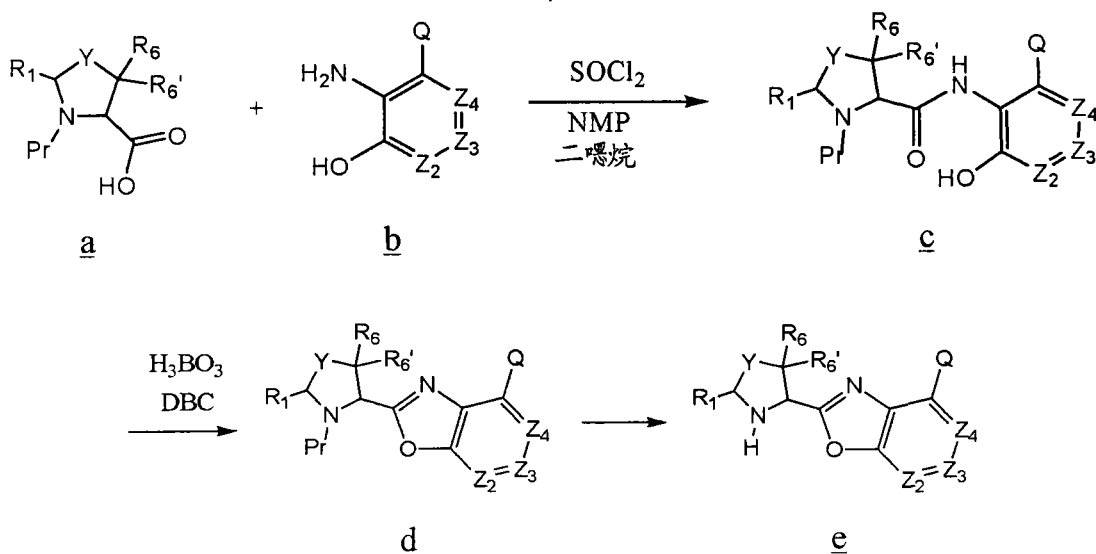


类似于前面的方案, 酰氯 b 与胺 a 偶联, 得到酰胺 c。然而, 酰胺 c 在对甲苯磺酸于甲苯中的溶液中回流, 得到 d, 脱除保护基 Pr, 得到所需要的噻唑 e。

可供选择地, 式 IVd 的噻唑氨基酸类似物可根据 Kauffman 等人所述的方法制备(Journal of Heterocyclic Chemistry (2002), 39(5), 981-988), 如下面的

方案中所示。

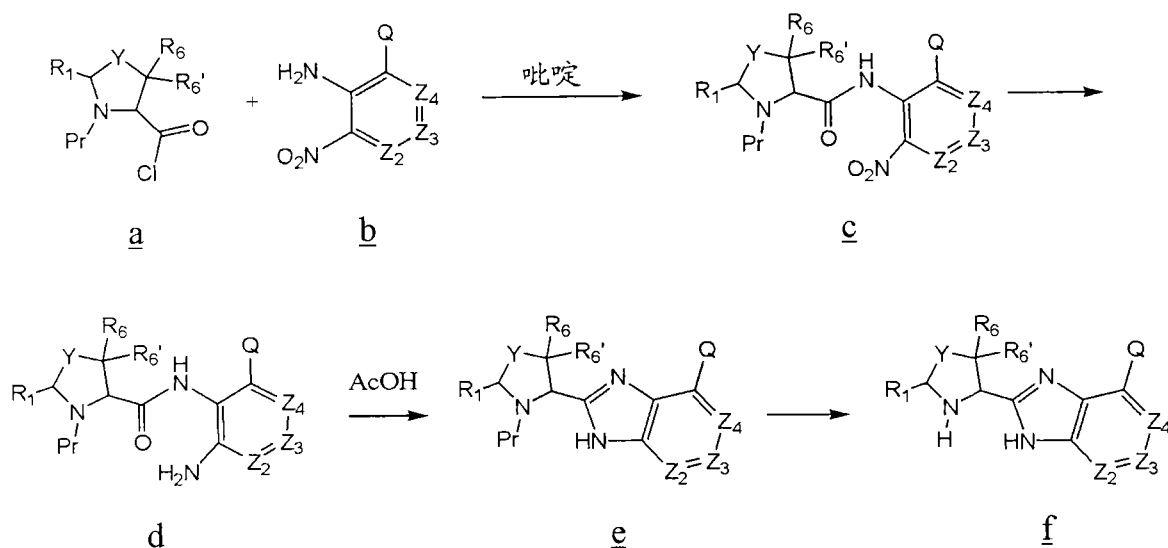
### 方案 9e



酸 a 与二噁烷、亚硫酸氯和 N-甲基吡咯烷酮在惰性气体下回流，并使所得酰氯与羟胺 b 偶联，得到酰胺 c。然后将其在二丁基卡必醇中与硼酸一起加热，得到 e，脱除保护基 Pr，得到所需的咪唑中间体 e。

其中  $Z_1$  为 NH 的式 IVd 的咪唑氨基酸类似物，可根据 Kumar 等人所述的方法制备(Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10(12):3997-4004)，如下面的方案所示。

### 方案 9f

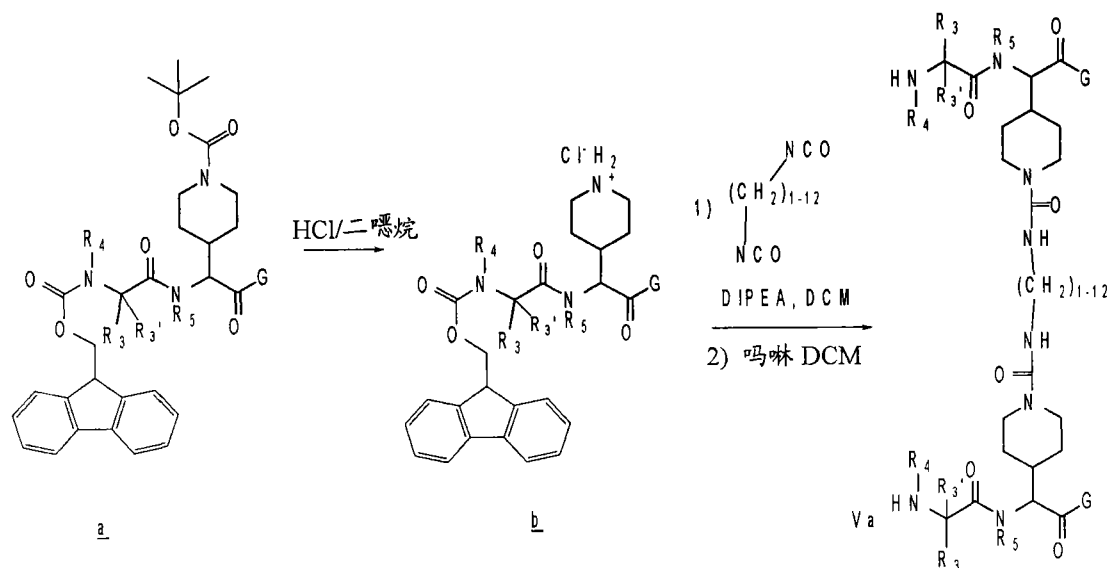


将酰氯 a 与硝胺 b 偶联得到酰胺 c。将酰胺 c 的硝基还原，例如用铁还原，得到相应的胺 d，然后通过与乙酸一起加热而环化，得到 e。除去 e 的保护基 Pr，得到所需的咪唑氨基酸类似物 f。

本发明的二聚体化合物采用标准的有机化学方法制备。它们可以方便地

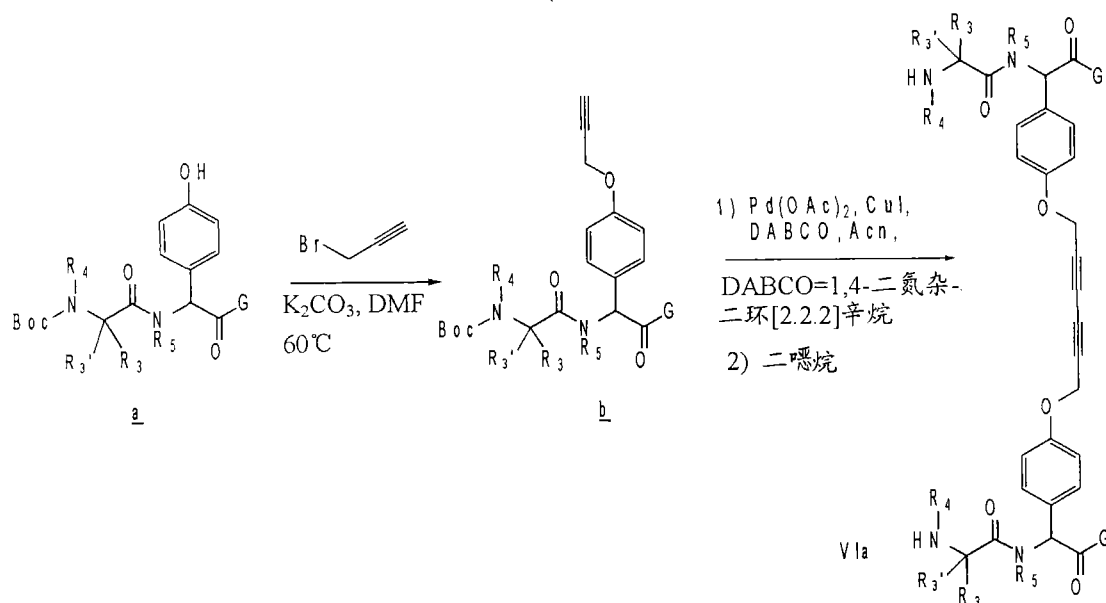
从单体  $U_1$  开始，与第二单体  $U_2$  偶联而制得。具有其中  $R_2$  为叔丁基保护的哌啶的通式 Va 的本发明的二聚体化合物可如此制备，即溶解 Fmoc 保护的单体  $a$  于 HCl/二噁烷中，接着与二异氰酸酯连接剂反应。

### 方案 10



具有其中  $R_2$  为羟基苯基的通式 VIa 的本发明的二聚体化合物可如此制备，即使 Boc-保护的单体  $a$  与炔丙基溴反应，得到丙炔氧基单体  $b$ ，该单体通过在乙腈中与  $Pd(OAc)_2$ 、CuI 和 DABCO 混合而二聚体化，接着用 HCl/二噁烷脱出 Boc。

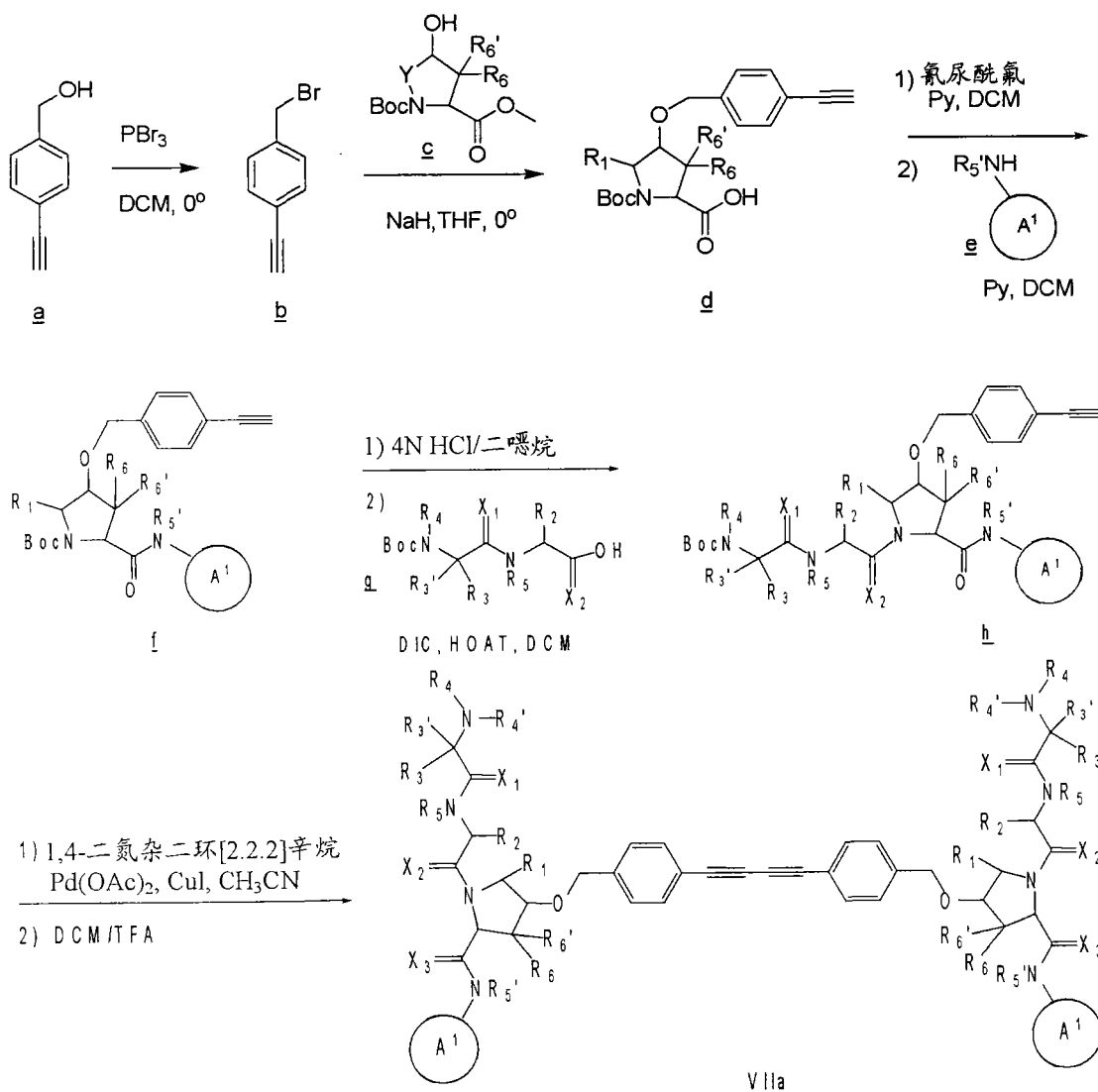
### 方案 11



通过脯氨酸残基连接的具有通式 VIIa 的本发明的二聚体化合物通过羟基脯氨酸残基  $c$  与由相应的醇  $a$  制备的 4-乙炔基苄基溴  $b$  反应来制备。所得乙炔基苄氧基脯氨酸  $d$  通过在乙腈中与  $Pd(OAc)_2$ 、DABCO 和 CuI 混合而二

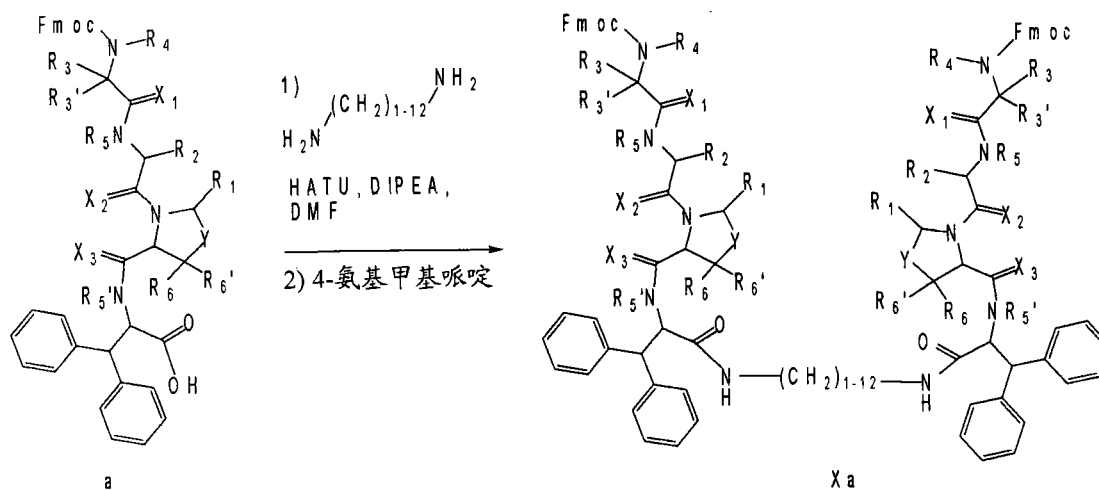
聚体化,接着用 HCl/二噁烷进行 Boc 脱保护。

### 方案 12



具有通式 Xa 的本发明的二聚体化合物可如此制备,即在 DMF 中用 HATU 和 DIPEA 使 Fmoc-保护的羧酸单体 a 与适宜的二胺反应,接着用 4-氨基甲基哌啶进行 Fmoc 脱保护。

### 方案 13



### 适应症

本发明的化合物抑制 IAP 蛋白与半胱天冬酶的结合, 特别是抑制 X-IAP 与半胱天冬酶 3 和 7 的结合相互作用。所述化合物还抑制 ML-IAP 与 Smac 蛋白的结合。因此, 本发明的化合物可用于在细胞(特别是癌细胞)中诱导细胞凋亡或使细胞(特别是癌细胞)对细胞凋亡信号敏感。本发明的化合物可用于在过表达 IAP 蛋白的细胞中诱导细胞凋亡。可供选择地, 本发明的化合物可用于在下述细胞中诱导细胞凋亡, 在所述细胞中线粒体细胞凋亡途径被破坏, 从而使 Smac 从 ML-IAP 蛋白的释放被抑制(例如通过 Bcl-2 的上调或 Bax/Bak 的下调)。更广泛地, 所述化合物可用于治疗未能进行细胞凋亡的所有癌症类型。所述癌症类型的实例包括神经母细胞瘤(neuroblastoma); 肠癌(intestine carcinoma), 如直肠癌(rectum carcinoma)、结肠癌(colon carcinoma)、家族性腺瘤性息肉癌(familial adenomatous polyposis carcinoma)和遗传性非息肉性结肠直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer); 食管癌(esophageal carcinoma); 唇癌(labial carcinoma); 喉癌(larynx carcinoma); 咽喉癌(hypopharynx carcinoma); 舌癌(tong carcinoma); 唾液腺癌(salivary gland carcinoma); 胃癌(gastric carcinoma); 腺癌(adenocarcinoma); 甲状腺髓样癌(medullary thyroidea carcinoma); 甲状腺乳头状癌(papillary thyroidea carcinoma); 肾癌(renal carcinoma); 肾实质癌(kidney parenchym carcinoma); 卵巢癌(ovarian carcinoma); 子宫颈癌(cervix carcinoma); 子宫体癌(uterine corpus carcinoma); 子宫内膜癌(endometrium carcinoma); 绒毛膜癌(chorion carcinoma); 胰腺癌(pancreatic carcinoma); 前列腺癌(prostate carcinoma); 睾丸癌(testis carcinoma); 乳癌(breast carcinoma); 泌尿系癌(urinary carcinoma);

黑素瘤(melanoma); 脑肿瘤, 如成胶质细胞瘤(glioblastoma)、星形细胞瘤(astrocytoma)、脑膜瘤(meningioma)、髓母细胞瘤(medulloblastoma)和外周神经外胚层肿瘤(peripheral neuroectodermal tumor); 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma); 非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma); 伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma); 急性淋巴性白血病(acute lymphatic leukemia, ALL); 慢性淋巴性白血病(chronic lymphatic leukemia, CLL); 急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia, AML); 慢性髓细胞样白血病(chronic myeloid leukemia, CML); 成人 T 细胞性白血病淋巴瘤(adult T-cell leukemia lymphoma); 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma); 胆囊癌(gall bladder carcinoma); 支气管癌(bronchial carcinoma); 小细胞肺癌(small cell lung carcinoma); 非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma); 多发性骨髓瘤(multiple myeloma); 基底细胞瘤(basalioma); 畸胎瘤(teratoma); 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma); 脉络膜黑素瘤(choroidea melanoma); 精原细胞瘤(seminoma); 横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma); 颅咽管瘤(craniopharyngeoma); 骨肉瘤(osteosarcoma); 软骨肉瘤(chondrosarcoma); 肌肉瘤(myosarcoma); 脂肪肉瘤(liposarcoma); 纤维肉瘤(fibrosarcoma); 尤因肉瘤(Ewing sarcoma); 和浆细胞瘤(plasmocytoma)。

本发明的化合物可用于使细胞对细胞凋亡信号敏感。因此, 所述化合物可在放射治疗或细胞抑制性化学治疗或抗肿瘤化学治疗之前、同时或之后给药。合适的细胞抑制性化学治疗(cytostatic chemotherapy)化合物包括但不限于(i)抗代谢药, 如阿糖胞苷(cytarabine)、氟达拉滨(fludarabine)、5-氟-2'-脱氧尿苷(5-fluoro-2'-deoxyuridine)、吉西他滨(gemcitabine)、羟基脲(hydroxyurea)或甲氨喋呤(methotrexate); (ii)DNA 断裂剂(DNA-fragmenting agent), 如博来霉素(bleomycin); (iii)DNA 交联剂(DNA-crosslinking agent), 如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)或氮芥(nitrogen mustard); (iv)嵌入剂(intercalating agent), 如阿霉素(adriamycin)(多柔比星(doxorubicin))或米托蒽醌(mitoxantrone); (v)蛋白质合成抑制剂, 如 L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、放线菌酮(cycloheximide)、嘌呤霉素(puromycin)或白喉毒素(diphtheria toxin); (vi)拓扑异构酶 I 毒物(topoisomerase I poison), 如喜树碱(camptothecin)或托泊替康(topotecan); (vii)拓扑异构酶 II 毒物(topoisomerase II poison), 如依托泊苷(etoposide)(VP-16)或替尼泊苷(teniposide); (viii)微管靶向剂(microtubule-directed agent), 如秋水

仙酰胺(colcemid)、秋水仙碱(colchicine)、紫杉醇(paclitaxel)、长春碱(vinblastine)或长春新碱(vincristine); (ix)激酶抑制剂, 如 flavopiridol、十字孢碱(staurosporine)、STI571(CPG 57148B)或 UCN-01(7-羟基十字孢碱); (x)各种试验药(miscellaneous investigational agent), 如硫代铂(thioplatin)、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH<sub>3</sub> 或法尼基转移酶抑制剂(farnesyl transferase inhibitor)(L-739749、L-744832); 多酚类, 如槲皮素(quercetin)、白藜芦醇(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、没食子酸表没食子儿茶素酯(epigallocatechine gallate)、茶黄素(theaflavin)、黄烷醇(flavanol)、原花青素(procyanidin)、桦木酸(betulinic acid)和它们的衍生物; (xi)激素, 如糖皮质激素或芬维 A 胺(fenretinide); (xii)激素拮抗剂, 如他莫昔芬(tamoxifen)、非那雄胺(finasteride)或 LHRH 拮抗剂。在一个具体的实施方案中, 本发明的化合物与选自下列的细胞抑制性化合物共同给药: 顺铂、多柔比星、泰素(taxol)、多西紫杉醇(taxotere)和丝裂霉素 C(mitomycin C)。在一个具体的实施方案中, 所述细胞抑制性化合物为多柔比星。

可在本发明中使用的另一类活性化合物是通过与死亡受体(death receptor)结合能够使死亡受体对细胞凋亡敏感或诱导细胞凋亡的那些化合物(“死亡受体激动剂”)。所述死亡受体激动剂包括死亡受体配体, 如肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、肿瘤坏死因子  $\beta$ (TNF- $\beta$ 、淋巴毒素- $\alpha$ )、LT- $\beta$ (淋巴毒素- $\beta$ )、TRAIL(Apo2L、DR4 配体)、CD95(Fas、APO-1)配体、TRAMP(DR3、Apo-3)配体、DR6 配体以及任何所述配体的片段和衍生物。在一个实施方案中, 所述死亡受体配体为 TNF- $\alpha$ 。在一个具体的实施方案中, 所述死亡受体配体为 Apo2L/TRAIL。此外, 死亡受体激动剂包括死亡受体的激动性抗体, 如抗 CD95 抗体、抗 TRAIL-R1(DR4)抗体、抗 TRAIL-R2(DR5)抗体、抗 TRAIL-R3 抗体、抗 TRAIL-R4 抗体、抗 DR6 抗体、抗 TNF-R1 抗体和抗 TRAMP(DR3)抗体以及任何所述抗体的片段和衍生物。

出于使细胞对细胞凋亡敏感的目的, 本发明的化合物还可与放射治疗联用。短语“放射治疗”是指在治疗瘤形成(neoplasia)中使用电磁辐射或粒子辐射。放射治疗基于这样的原理, 即递送至靶区的高剂量放射可导致肿瘤组织和正常组织中复制细胞(reproducing cell)的死亡。放射剂量方案通常以术语放射吸收剂量(radiation absorbed dose(rad))、时间和分级(fractionation)来定义, 并且必须由肿瘤学专家谨慎定义。患者接受的放射量将取决于各种因素, 但

两个最重要的因素是肿瘤相对于身体的其它关键结构或器官的位置；以及肿瘤扩散的程度。在放射治疗中(但不限于放射治疗)提供放射治疗剂，并且放射治疗剂是本领域已知的(Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875(Devita et al, 4th ed., vol 1, 1993)。放射治疗的最新进展包括三维等角外束放射(three-dimensional conformal external beam radiation)、强度调节放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)、立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery)和近距离放射治疗(brachytherapy)(间质放射治疗(interstitial radiation therapy))，所述近距离放射治疗将放射源直接置于肿瘤中作为植入的“种子”。这些较新的治疗模式将较大剂量的放射递送至肿瘤，当与标准的外束放射治疗(external beam radiation therapy)进行比较时，这解释了它们有效性的增加。

用发射  $\beta$  射线的放射性核素进行的电离放射被视为对于放射治疗应用是最有用的，这是因为电离粒子(电子)的适度线性能量转移(LET)及其中间范围(在组织中通常为几毫米)。 $\gamma$  射线以较大的距离递送较低水平的剂量。 $\alpha$  粒子表现出另一种极端，它们递送非常高的 LET 剂量，但具有极其有限的范围，因此必须与待治疗组织的细胞直接接触。此外， $\alpha$  发射体(alpha emitter)通常是重金属，这限制了可能的化学作用，并且存在放射性核素从待治疗区域泄漏的不适当危害。基于待治疗的肿瘤，所有种类的发射体都可包括在本发明的范围内。

此外，本发明包括各种类型的非电离辐射，例如紫外(UV)辐射、高能可见光、微波辐射(高温疗法(hyperthermia therapy))、红外(IR)辐射和激光。在本发明的一个具体的实施方案中，应用 UV 辐射。

本发明还包括药物组合物或药品，所述药物组合物或药品含有本发明的化合物和就治疗而言是惰性的载体、稀释剂或赋形剂，以及本发明还包括使用本发明的化合物制备所述组合物和药品的方法。通常，在本发明的方法中使用的式 I 化合物被如下配制成植物制剂给药形式(galenical administration form)：在环境温度，在适当的 pH，以及以所期望的纯度，对所述式 I 化合物与生理学上可接受的载体(即对于接受者而言是无毒的载体)以所使用的剂量和浓度进行混合。制剂的 pH 主要取决于化合物的具体用途和浓度，但范围可以是约 3 至约 8。在 pH 为 5 的乙酸盐缓冲液中的制剂是合适的实施方案。在一个实施方案中，用于本申请的抑制性化合物是无菌的。所述化合物

通常以固体组合物的形式储存，但冻干制剂或含水溶液剂也是可接受的。

本发明的组合物可按符合良好医药实践的方式进行配制、制定剂量和给药。在此背景下考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床状态、病症的起因、药物的递送位点、给药方法、给药安排和医疗实践者已知的其它因素。待给药化合物的“有效量”将由所述因素支配，并且是抑制 IAP 与半胱天冬酶的相互作用、诱导细胞凋亡或使恶性细胞 (malignant cell) 对细胞凋亡信号敏感所必需的最小量。所述量可低于对于正常细胞或哺乳动物整体而言是毒性的量。

一般而言，肠胃外给药的本发明化合物的最初药物有效量在每剂中为约 0.01-100mg/kg，例如约 0.1 至 20mg/kg 患者体重/日，其中所用化合物的典型最初范围为 0.3 至 15mg/kg/日。口服单位剂型如片剂和胶囊剂可含有约 25 至约 1000mg 本发明的化合物。

本发明的化合物可通过任何合适的方式来给药，所述方式包括口服给药、局部给药、透皮给药、肠胃外给药、皮下给药、腹膜内给药、肺内给药和鼻内给药，以及在期望局部治疗时为病灶内给药。肠胃外输注包括肌内给药、静脉内给药、动脉内给药、腹膜内给药或皮下给药。合适的口服剂型的实例为含有以下成分的片剂：约 25mg、50mg、100mg、250mg 或 500mg 本发明的化合物以及约 90-30mg 无水乳糖、约 5-40mg 交联羧甲纤维素钠、约 5-30mg 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30 和约 1-10mg 硬脂酸镁。首先将粉末状成分混合在一起，然后与 PVP 溶液混合。对所得到的组合物进行干燥，制粒，与硬脂酸镁混合，然后使用常规设备压制成片剂形式。气雾剂可如下制备：将本发明的化合物(例如 5-400mg)溶于合适的缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲液)中，在需要时加入张力调节剂(tonicifier)例如盐如氯化钠。通常对溶液进行过滤(例如使用 0.2 微米滤器)，以除去杂质和污染物。

### 实施例

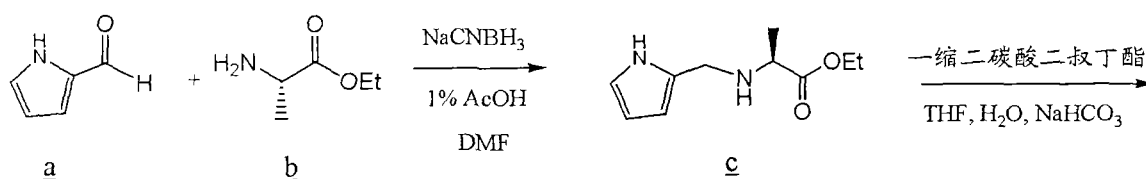
通过参照以下实施例可更全面地理解本发明。然而，它们不应该被理解为对本发明的范围进行限制。试剂和溶剂从商业来源得到并且按原样使用。本申请所使用的缩写如下：

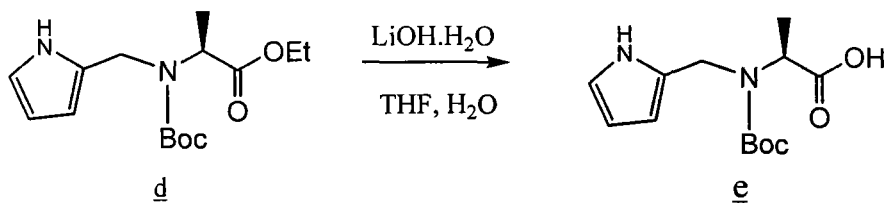
AcOH: 乙酸;

ACN: 乙腈;

Chg: 环己基甘氨酸;  
 DCM: 二氯甲烷  
 DIPEA: 二异丙基乙基胺;  
 DMAP: 4-二甲氨基吡啶;  
 DME: 1,2-二甲氧基乙烷;  
 DMF: 二甲基甲酰胺;  
 DMSO: 二甲亚砜  
 EDC: 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺;  
 EEDQ: 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉;  
 EtOAc: 乙酸乙酯;  
 EtOH: 乙醇;  
 LCMS: 液相色谱-质谱;  
 HATU: O-(7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铼六氟磷酸盐;  
 HOBt: N-羟基苯并三唑  
 HBTU: 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-铼六氟磷酸盐;  
 HPLC: 高效液相色谱;  
 MeOH: 甲醇;  
 NBS: N-溴琥珀酰亚胺;  
 TASF: 三(二甲基氨基)硫二氟三甲基硅酸盐  
 (tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate);  
 TEA: 三乙胺;  
 TFA: 三氟乙酸; 及  
 THF: 四氢呋喃。

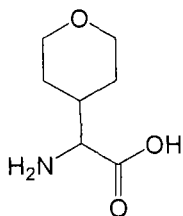
### 实施例1 2-[叔丁氧基羰基-(1H-吡咯-2-基甲基)-氨基]-丙酸





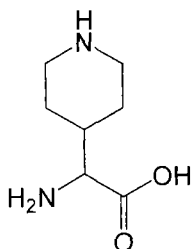
将丙氨酸乙酯 b (5g, 32.5mmol), 吡咯-2-甲醛 a (3.1g, 32.5mmol), 氰基硼氢化钠(2.04g, 32.5mmol)和 AcOH (1%)混合于 DMF 中并搅拌过夜。将反应用 H<sub>2</sub>O 淬灭, 并蒸发 DMF。将该混合物用 EtOAc 稀释, 用 0.1N NaOH 洗涤, 干燥并浓缩, 得到产物 c 2.5g。将所得的酯 c (2.5g, 12.8mmol), 一缩二碳酸二叔丁酯(di-tert-butylidicarbonate)(3.06g, 14mmol)混合于 THF 和含 NaHCO<sub>3</sub> 的 H<sub>2</sub>O 中并搅拌过夜。蒸发 THF, 并将该混合物用 EtOAc 稀释, 用 1N NaOH, 饱和 NH<sub>4</sub>Cl 和盐水洗涤。干燥之后, 将该混合物浓缩, 得到 Boc-保护的酯 d 3.3g。在 0°C, 将 Boc-保护的酯 d (1.67g, 5.6mmol)和一水合氢氧化锂(284mg, 6.77mmol)混合于 THF 和 H<sub>2</sub>O 中。真空去除 THF, 并将溶液用稀 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 酸化, 用 EtOAc 萃取两次。合并有机层, 干燥并蒸发, 得到产物 2-[叔丁氧基羰基-(1H-吡咯-2-基甲基)-氨基]-丙酸 e。

#### 实施例 2 四氢吡喃基甘氨酸



四氢吡喃基甘氨酸购自 NovaBiochem, 或者根据下列文献合成: Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2300-2310。

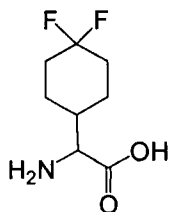
#### 实施例 3 哌啶基甘氨酸



哌啶基甘氨酸根据 Shieh 等人所述的方法合成(*Tetrahedron: Asymmetry*,

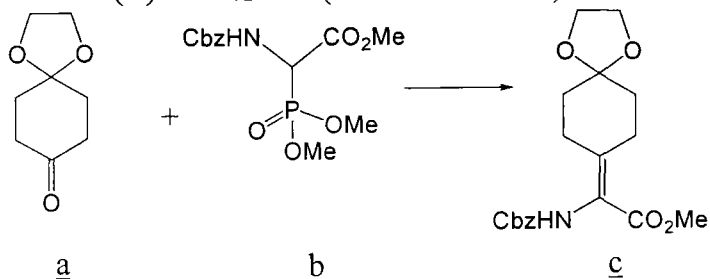
2001, 12, 2421-2425)。

#### 实施例4 4,4-二氟环己基甘氨酸

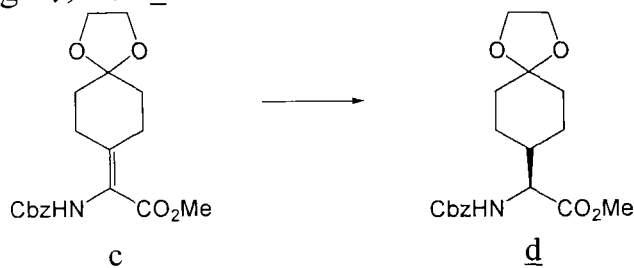


4,4-二氟环己基甘氨酸根据专利申请 US 20030216325 中所述方法合成。

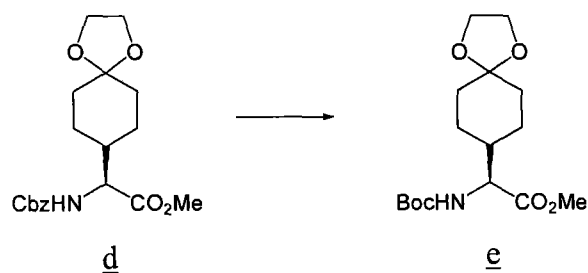
#### 实施例5 Boc (S)-2-氨基-2-(4-羟基环己基)乙酸



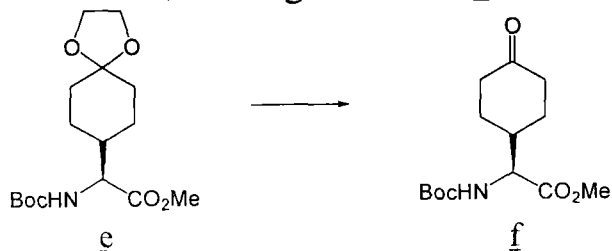
按照 Sheih 等人的方法(*Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425), 将酮 a (8.4 g) 和 EtOAc (30 mL) 的溶液加到 *N*-Cbz-膦酰基甘氨酸甲基酯 b、TMG (4.5 mL) 和 EtOAc (30 mL) 的溶液中。将溶液在室温保持 48h, 然后用 1N HCl (3x50 mL)、盐水(1x50 mL)洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤, 并浓缩。剩余物吸附在硅藻土上, 通过色谱进行纯化, 然后通过用 EtOAc/己烷重结晶进一步地纯化, 得到 5.2 g 的产物 c。



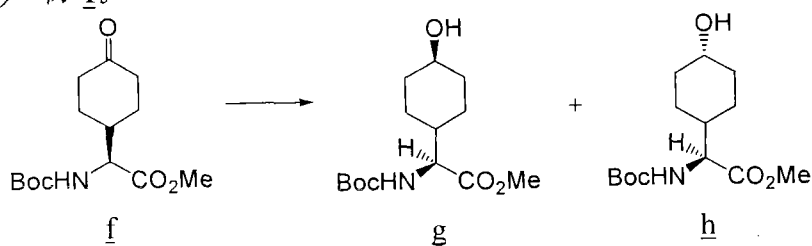
按照 Sheih 所述的方法(*Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425), 将烯酰胺 c (5.0 g), (S,S)-Me-BPE-Rh(I) (1.5g, Strem Chemicals, Newburyport, MA), 及 MeOH (100 mL) 在 70psi 的  $\text{H}_2$  下剧烈摇动 48h。减压除去溶剂。剩余物吸收于 EtOAc 中, 用额外的 EtOAc 过滤经过  $\text{SiO}_2$ 。减压除去溶剂, 得到 4.0g 的产物 d, 其为无色固体。



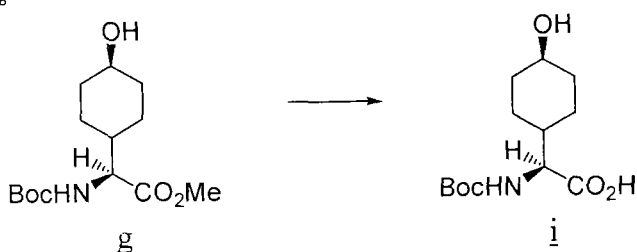
将 Cbz-氨基甲酸酯 **d**(4.0g)、Boc<sub>2</sub>O(2.9g)、20%的 Pd(OH)<sub>2</sub>•C (1.0g)和 MeOH (30 mL)的混合物在 H<sub>2</sub> 气氛下保持 6h。将该混合物用 MeOH 过滤经过硅藻土。减压除去溶剂，得到 4.5 g 的剩余物 **e**，其可直接采用。



将上述剩余物 **e**溶于 H<sub>2</sub>O (10 mL)，AcOH (30 mL)，THF (5 mL)和二氯乙酸(3 mL)中并室温过夜。加水(5 mL)并保持该溶液，直至通过 HPLC-MS 监测到水解完成为止。小心地加入固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，直至气体逸出停止为止，将该混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液稀释，并用 10%的 EtOAc/DCM 萃取。合并的有机相用盐水洗涤一次，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤，并浓缩。剩余物用色谱纯化，得到 2.9g 的产物 **f**。

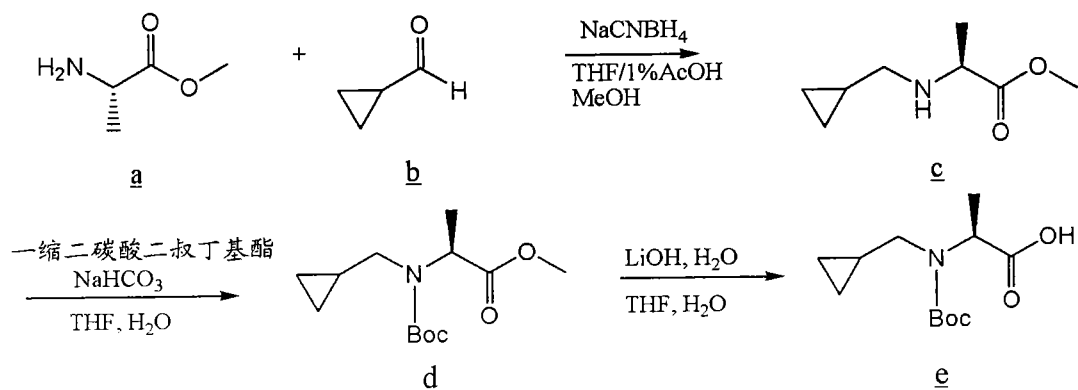


在 0°C，将酮 **f** (1.5g)和 MeOH (50 ml)的混合物用 NaBH<sub>4</sub>(290 mg)处理 20 分钟。该混合物用 10%柠檬酸水溶液酸化至 pH 约为 1，并减压除去 MeOH。剩余物用水稀释并用 20%的 EtOAc/DCM 萃取。合并的有机相用盐水洗涤一次，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤，并浓缩。剩余物用色谱纯化，得到 1.17g 的产物 **g** 和 0.23g 的产物 **h**。



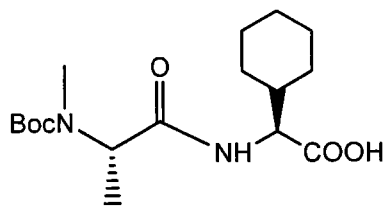
将酯 **g** (1.17g)、LiOH·H<sub>2</sub>O (160mg)、THF (3 mL)和水(4.5 mL)的混合物室温剧烈搅拌过夜。将该混合物用盐水稀释并用 EtOAc 萃取。合并的有机相用盐水洗涤一次，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤，并浓缩，得到酸 **i** (525mg)。

### 实施例 6 N-Boc-N-环丙基甲基-L-丙氨酸



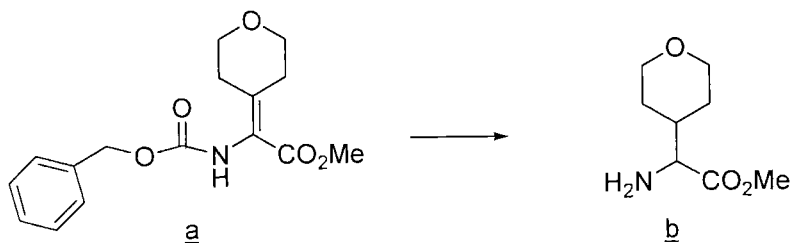
将 L-丙氨酸甲基酯盐酸盐 **a** (5g, 35.8mmol) 和环丙烷甲醛 **b** (2.67ml, 35.8mmol) 悬浮在 50ml THF w/1% AcOH 中。加入 5ml 的 CH<sub>3</sub>OH 使浑浊的溶液变得澄清。加入 NaCNBH<sub>4</sub> (2.25g, 35.8mmol) 并将反应混合物搅拌过夜。该反应通过加入 1N aq. NaOH 而淬灭，用 EtOAc 萃取两次，有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩至干。粗产物通过色谱进行纯化(采用 30% EtOAc/己烷(用水合茚三酮染色洗脱)洗脱)，得到化合物 **c** (1g, 18%)。将化合物 **c** (1g, 6.37mmol) 和一缩二碳酸二叔丁酯 (2.1g, 9.55mmol) 稀释于 THF (20ml) 和 H<sub>2</sub>O (20ml) 中，加入 NaHCO<sub>3</sub> (1.3g, 15.9mmol)。将反应混合物搅拌过夜以反应完全。减压除去 THF，水层用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用 1N NaOH、饱和 NH<sub>4</sub>Cl 和盐水洗涤，浓缩至干。在室温，将 Boc-保护的化合物 **d** (1.39g, 5.40mmol) 和 LiOH·H<sub>2</sub>O (1.14g, 27mmol) 于 THF (20ml) 和 H<sub>2</sub>O (20ml) 搅拌过夜。汽提出 THF，水层通过加入 10% 柠檬酸调整至 pH=4，然后用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。粗产物通过反相 C-18 色谱柱进行纯化(以 0%-50% 的乙腈/H<sub>2</sub>O 进行洗脱)，得到纯净化合物 **e**，其为白色固体 (794mg)。

### 实施例 7 N-Boc-N-甲基-L-丙氨酸-L-环己基甘氨酸

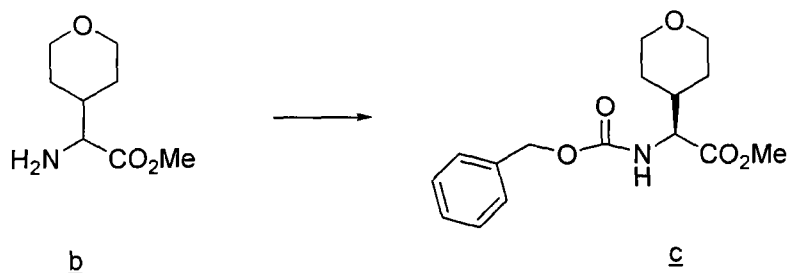


将溶于 DCM(50 mL)和 DIPEA (5.6 mL, 32 mmol)中的 Fmoc-L-环己基甘氨酸(3.6 g, 9.6 mmol)的溶液加到 2-氯三苯甲基氯树脂(5 g, 8 mmol)中并于室温温和地搅拌 3 小时。将该树脂用 DCM 洗涤四次, DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1)洗涤三次, DCM 洗涤三次, 并用二甲基乙酰胺(DMA)洗涤两次。用 20%的哌啶/DMA (50 mL)处理该树脂 15 分钟以除去 Fmoc 基团。将该树脂用 DMA 洗涤六次。将 Boc-N-甲基丙氨酸(3.3 g, 16 mmol), HBTU (6.1 g, 16 mmol)以及 DIPEA (5.6 mL, 32 mmol)和 DMA/DCM (1:1, 50 mL)的溶液加到树脂中, 并于室温温和地搅拌 2 小时。将该树脂用 DMA 洗涤五次, DCM 洗涤两次, 并减压干燥。通过在室温用 HOAc/TFE/DCM (1:1:3, 100 mL)温和搅拌树脂 2 小时, 而使二肽从树脂上断裂。滤除树脂并浓缩溶液。通过用己烷 (15 倍体积)共沸蒸馏, 除去残余的 AcOH。固体剩余物通过反相 HPLC( $C_{18}$ , MeCN- $H_2O$ , 0.1%TFA)进行纯化, 通过冷冻法除去溶剂, 得到 1.2 g (43%)的二肽 N-Boc-N-甲基-L-丙氨酸-L-环己基甘氨酸白色粉末。

#### 实施例 8 N-Boc-N-甲基-L-丙氨酸-L-脱氢吡喃基甘氨酸



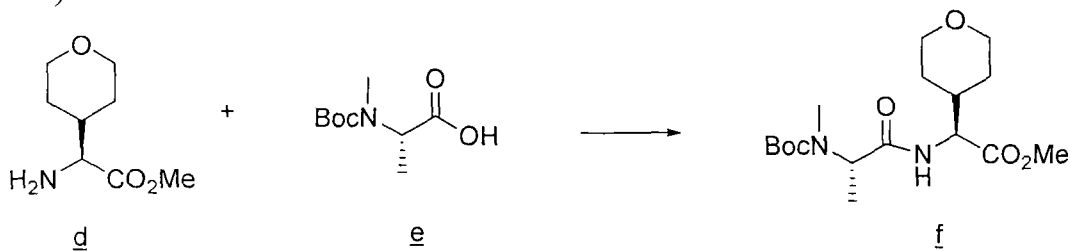
将 N-Cbz-脱氢吡喃基甘氨酸甲酯 a (Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am Chem. Soc.* 1995, 117, 9375, 及其中的参考文献)(5.2 g, 17 mmol), 5% Pd·C(500 mg), MeOH(75 mL)和 THF(25 mL)的混合物在  $H_2$  气氛下保持 24 小时。将该混合物用硅藻土过滤, 用 MeOH 洗涤硅藻土, 并减压浓缩, 得到定量收率的胺 b, 其为无色油状物, 并且可以直接使用。



将如上制备的胺 **b** 与  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(40 mL)混合并冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。然后滴加苄氧基羰基氯(3.0 mL)并将该混合物剧烈搅拌过夜。分离各相,水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $3 \times 20$  mL)萃取。合并的有机相用盐水( $1 \times 50$  mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤,吸附在硅藻土上,并色谱分离(ISCO, 120 g 硅胶柱,梯度洗脱液 5~55%的 EtOAc-己烷),得到 4.15 g (80%)外消旋的 Cbz-吡喃基甘氨酸甲酯。在手性 OD 柱上拆分对映异构体,用 10%的 EtOH-己烷洗脱。所需 *S*-对映异构体 **c** 首先在该条件下洗脱出来。

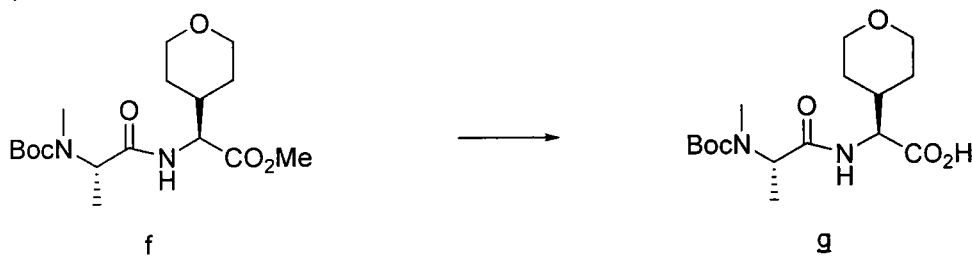


将(*S*)-*N*-Cbz-吡喃基甘氨酸甲酯 **c** (2.4 g, 7.82 mmol)、10% Pd·C(700 mg)、MeOH (80 mL)的混合物在 1 个大气压的  $\text{H}_2$  气氛下保持 24 小时。将该混合物用硅藻土和 MeOH 进行过滤,并减压浓缩,得到 1.35 g (100%)的胺 **d**, 其为无色油状物。可供选择地,吡喃基甘氨酸可根据 Ghosh 方法以对映体纯的形式合成(Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2300)。



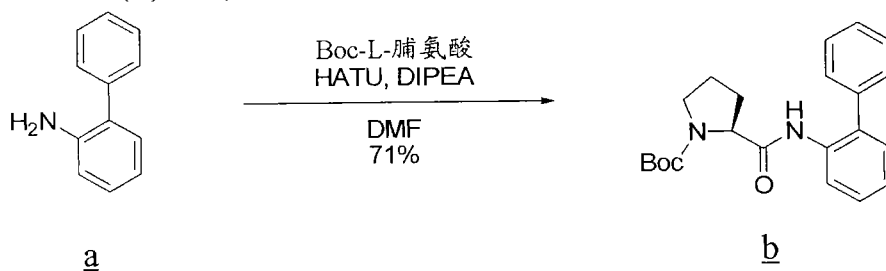
将胺 **d** (1.35 g, 7.8 mmol), *N*-Boc-*N*-甲基丙氨酸 **e** (1.74 g, 8.6 mmol), EDC (1.65 g 8.8 mmol)和 MeCN (50 mL)的混合物保持在室温过夜。减压除去

MeCN, 剩余物用 EtOAc 稀释, 用 0.5 N HCl ( $3 \times 10$  mL), 0.5 N NaOH ( $3 \times 10$  mL) 洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 并浓缩, 得到 2.1 g (75%)保护的二肽 f, 其为澄清的油状物。

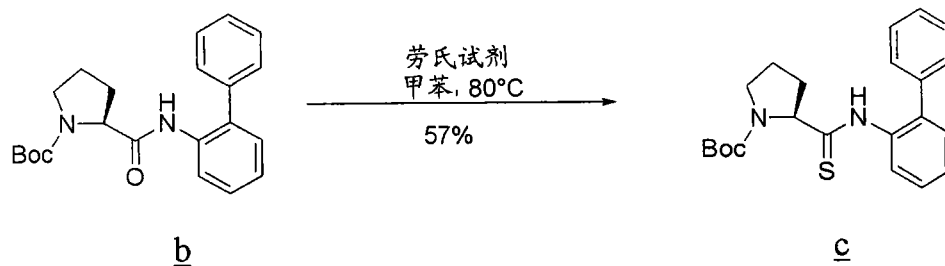


向酯 f (2.10 g, 5.86 mmol) 和 THF (50 mL) 的 0°C 溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (1.23 g, 29.3 mmol) 和水 (2 mL)。将该混合物在 0°C 保持 2 小时, 然后除去冷却浴并将该混合物搅拌过夜。接着减压除去大部分 THF, 剩余物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 用 0.5 N HCl 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 并浓缩, 得到 1.53 g (78%) 的二肽 N-Boc-N-甲基-L-丙氨酸-L-脱氢吡喃基甘氨酸 g, 其为无色固体。

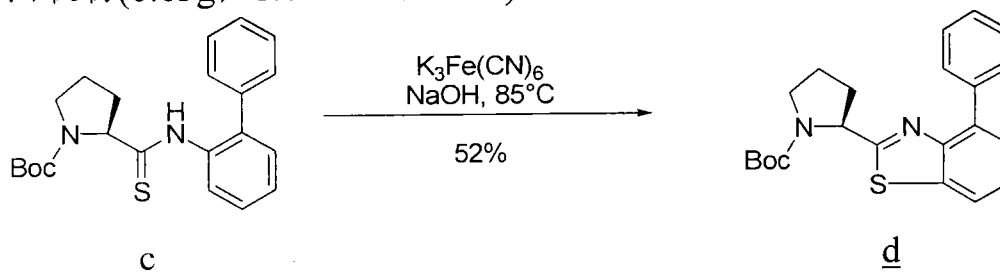
实施例 9 (S)-2-(4-苯基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



向搅拌的 Boc-L-脯氨酸(1.0 g, 4.6 mmol)于 50 ml 无水 DMF 中的溶液中加入 DIPEA (2.4 ml, 13.8 mmol), 接着加入 HATU(1.75g, 4.6 mmol)。将所得溶液在室温搅拌 5 分钟。然后加入 2-氨基-联苯 a (0.89g, 5.3 mmol)一整份, 继续在室温搅拌 2 小时。然后将该溶液在 45°C 加热 5 小时, 并于 16 小时内冷却至室温。然后将反应混合物倒入 250 ml 水中, 向其中加入 50 ml 的盐水。水相用 50 ml EtOAc 萃取三次, 并合并有机相。然后将有机相用 100 ml 1 M HCl 和 100 ml 盐水洗涤, 之后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到油状物。该油状物吸附在硅凝胶上并通过快速色谱(40g SiO<sub>2</sub>, 0%至 40%的 EtOAc/己烷洗脱)进行纯化, 得到所需的酰胺 b, 其为澄清的油状物(1.2 g, 3.3 mmol, 71%)。

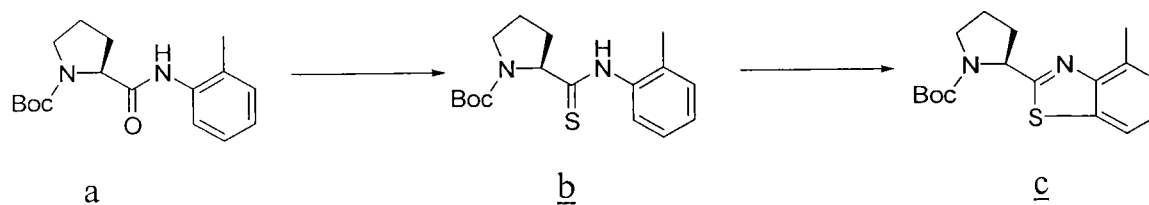


向搅拌的 **b** (1.06g, 2.9 mmol) 于 30 ml 甲苯中的溶液中加入劳氏试剂 (0.69g, 1.7 mmol) 一整份。在油浴中将反应混合物升温至 80°C 并保持 3 小时, 然后历时 16 小时冷却至室温。将该溶液吸附在硅胶上并通过快速色谱 (40g SiO<sub>2</sub>, 0% 至 40% EtOAc/己烷) 进行纯化, 得到所需的硫代酰胺 **c**, 其为澄清的油状物 (0.63g, 1.6 mmol, 57%)。



在 85°C, 向搅拌的 K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (1.51g, 4.6 mmol) 于 4 ml 水中的溶液中, 缓慢地加入 **c** 的悬浮液, 该悬浮液是如此得到的: 先用几滴 EtOH 润湿 **c** (0.42g, 1.1 mmol), 然后加入 30% 的 NaOH 溶液 (1.2 ml, 9.0 mmol), 用移液管剧烈地搅拌几分钟。加完之后, 将反应混合物在 85°C 搅拌 2½ 小时, 其后将反应混合物用 25 ml 水稀释并过滤。将滤液溶于二氯甲烷并吸附在硅胶上且通过快速色谱 (12g SiO<sub>2</sub>, 0% 至 25% EtOAc/己烷进行洗脱) 进行纯化, 得到 (S)-2-(4-苯基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **d** (0.22g, 0.58 mmol, 52%)。

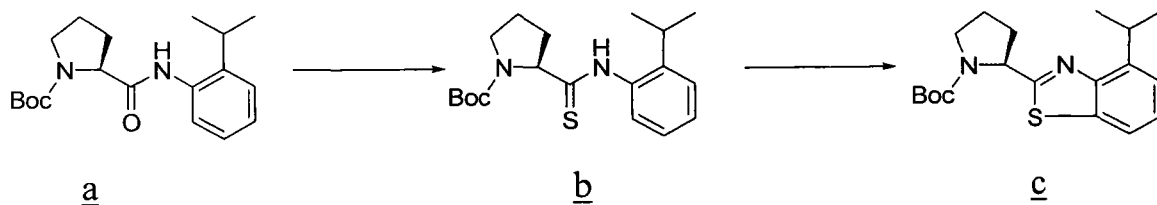
#### 实施例 10 (S)-2-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



化合物 **c** 根据上述实施例 9 中的方法制备。将邻甲苯胺 (0.72 ml, 6.7 mmol) 转化成化合物 **a** (1.49g, 4.9 mmol, 87%)。然后将化合物 **a** (1.14g, 3.7 mmol) 转化成化合物 **b** (0.27g, 0.84 mmol, 23%)。接着将化合物 **b** (0.27g, 0.84

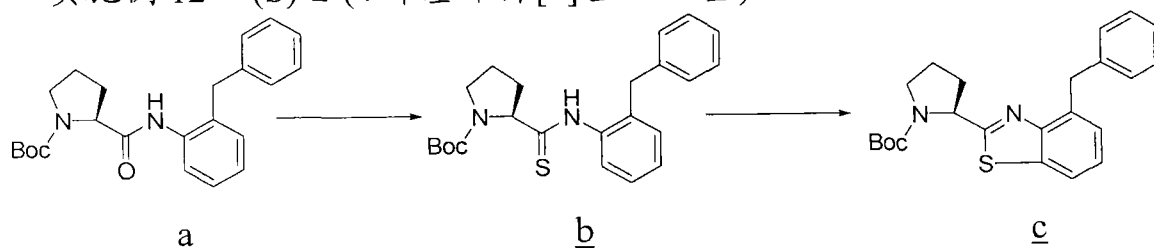
mmol)转化成化合物 c。

### 实施例 11 (S)-2-(4-异丙基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



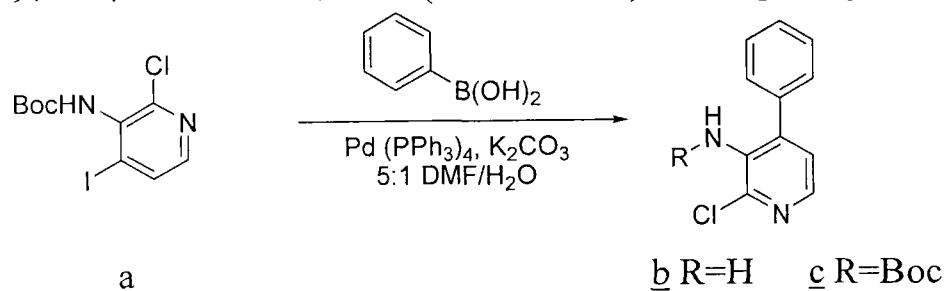
按实施例 9 的方法制备化合物 c。将 2-异丙基苯胺(0.9 ml, 5.2 mmol)转化成化合物 a(1.53g, 4.9 mmol, 87%)。然后将化合物 a (1.53g, 4.9 mmol)转化成化合物 b(1.14g, 3.3 mmol, 67%)。接着将化合物 b (1.14g, 3.3 mmol)转化成(S)-2-(4-异丙基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 c (0.35g, 1.0 mmol, 31%)。

### 实施例 12 (S)-2-(4-苄基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



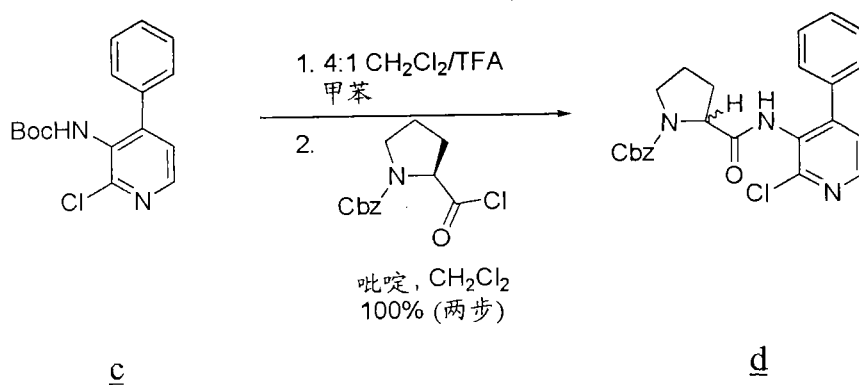
根据实施例 9 的方法制备化合物 c。将 2-苄基苯胺(1.18g, 6.4 mmol)转化成化合物 a (1.43g, 3.8 mmol, 59%)。然后将化合物 a (1.18g, 3.1 mmol)转化成化合物 b (0.85g, 2.1 mmol, 69%)。将化合物 b (0.85g, 2.1 mmol)转化成(S)-2-(4-苄基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 c(0.18g, 0.46 mmol, 22%)。

### 实施例 13 7-苯基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑并[5,4-b]吡啶



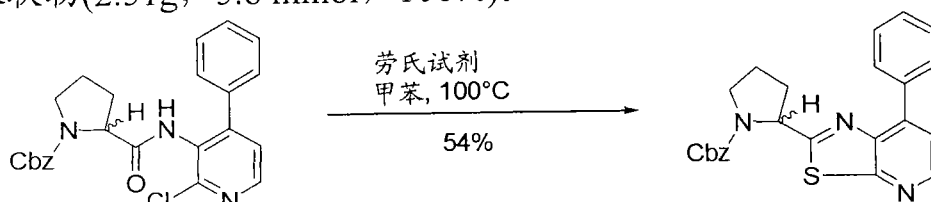
将(2-氯-4-碘-吡啶-3-基)-氨基甲酸叔丁基酯 a (4.20g, 11.8 mmol), 苯基

硼酸(1.90g, 15.6 mmol), 碳酸钾(2.42g, 17.5 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.68g, 0.59 mmol)称重于 20 ml 的微波瓶中。将该瓶排空, 然后用氮气吹洗三次。加入 16.7 ml 无水 DMF, 然后加入 3.3 ml 水, 其已经氮气鼓泡脱气过夜。然后将瓶盖好并于 130°C 微波加热 40 分钟。将所得溶液倒入 250ml 水中并用 EtOAc(3x50 ml)萃取。合并的有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。将所得油状物吸附在硅胶上并通过快速色谱(150g  $\text{SiO}_2$ , 0%~40% EtOAc/己烷)进行纯化, 得到 2-氯-3-氨基-4-苯基吡啶 **b** (0.84g, 4.1 mmol, 35%) 和 Boc-保护的 2-氯-3-氨基-4-苯基吡啶 **c** (1.74g, 5.7 mmol, 48%), 其分别为黄色和白色固体。



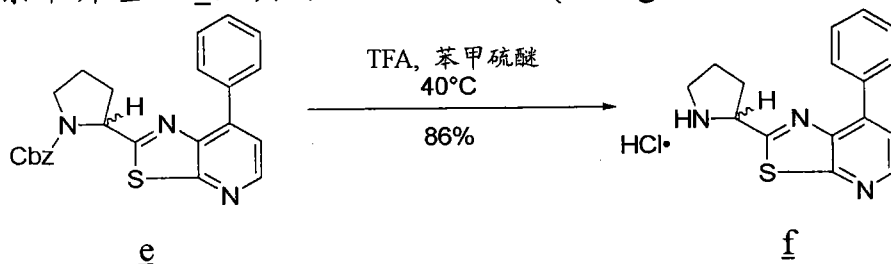
将化合物 **c** (1.74g, 5.7 mmol) 溶于 50 ml 4:1 的二氯甲烷/TFA 中并加入 1 ml 甲苯。将所得溶液在 40°C 加热 2 小时, 其后将反应混合物浓缩成为淡黄色固体。将该固体溶于 50 ml 二氯甲烷并用 100 ml 1N NaOH 水溶液洗涤。分层之后, 水相用 50 ml 二氯甲烷进一步萃取两次。将有机相合并, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到黄色固体, 其无需进一步纯化即可使用。

向搅拌的 2-氯-3-氨基-4-苯基吡啶于无水二氯甲烷中的溶液中加入吡啶 (2.5 ml, 30.9 mmol), 然后滴加于实施例 14 中制备的(S)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(1.83g, 6.8 mmol)。将反应混合物在氮气氛下搅拌 16 小时, 然后倒入 200 ml 1N HCl 中。分层, 水相用二氯甲烷(3x50 ml)萃取。合并的有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。将所得油状物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化(40g  $\text{SiO}_2$ , 0%至 60% EtOAc/己烷进行洗脱), 得到所需的酰胺 **d**, 其为泡沫状物(2.51g, 5.8 mmol, 100%)。



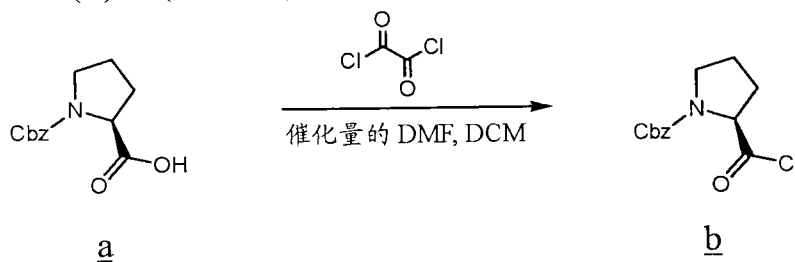
de

将化合物 d (2.51g, 5.76 mmol) 和劳氏试剂 (1.37g, 3.4 mmol) 溶于 50 mL 无水甲苯中, 并于 100°C 加热 16 小时。将该溶液冷却, 然后吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化 (120g SiO<sub>2</sub>, 0% 至 40% EtOAc 于己烷中), 得到所需的 7-氯杂苯并噻唑 e, 其为白色泡沫状物 (1.30 g, 3.1 mmol, 54%)。



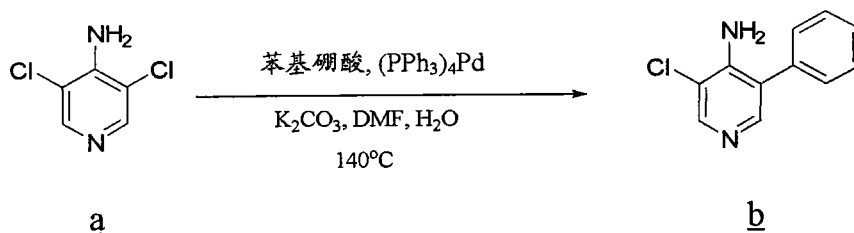
将化合物 e (1.30g, 3.1 mmol) 溶于 30 ml TFA。加入苯甲硫醚 (2.9 ml, 24.7 mmol), 将该溶液在 40°C 加热 16 小时。然后在真空下除去挥发物, 并将所得油状物溶于乙醚 (50 mL)。将该溶液倒入 1 N NaOH (200 ml) 中并分层。水相用乙醚 (2 x 50 ml) 萃取并合并有机相。将有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并过滤。加入 4 N HCl/二噁烷 (0.8 ml, 3.2 mmol), 沉淀出白色固体。将该物质在 4°C 冷却 4 小时, 然后过滤, 用冷乙醚 (3 x 50 ml) 洗涤, 得到 7-苯基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑并[5,4-b]吡啶盐酸盐 f (0.852g, 2.7 mmol, 86%), 其为白色的晶体。

#### 实施例 14 (S)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-羧酸苄酯

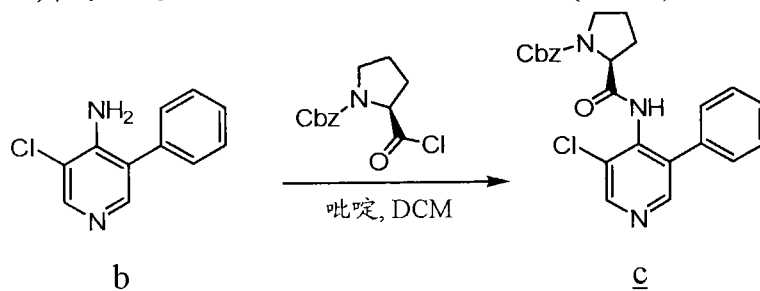


将 Cbz-Pro-OH a (2.0 g, 8.0 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 并加入草酰氯 (6 mL 的 2M 溶液, 12.0 mmol)。加入 DMF (2 滴) 并将该混合物在室温搅拌 30 分钟。将该溶液浓缩, 得到 2.1 g (100%) 的酰氯, 即 (S)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-羧酸苄酯 b, 其为淡黄色油状物。

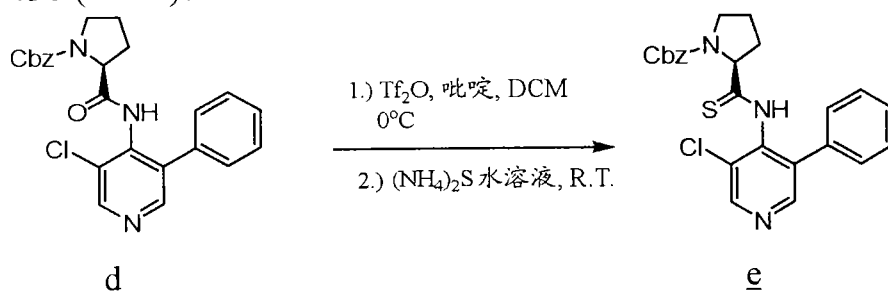
#### 实施例 15 7-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)噻唑并[5,4-c]吡啶



在  $\text{N}_2$  气氛下，将 4-氨基-3,5-二氯吡啶 **a** (2.0 g, 12.3 mmol)，四(三苯基膦)钯(696 mg, 0.6 mmol)，苯基硼酸(1.9 g, 15.9 mmol)和碳酸钾(2.2 g, 15.9 mmol)混合于 10 mL 微波瓶中。加入 DMF(6 mL)和脱氧的  $\text{H}_2\text{O}$ (1.2 mL)。  $\text{N}_2$  鼓泡经过该混合物 5 分钟，将该混合物在  $140^\circ\text{C}$  微波加热 20 分钟。将该混合物用水(30 mL)稀释并用 EtOAc(3x20 mL)萃取。合并的有机相用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤并浓缩。所得棕色油状物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化( $\text{SiO}_2$ ，0%至 70%乙酸乙酯/己烷)，得到 970 mg (37%)的 **b**，其为无色油状物。MS:  $m/z = 205$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

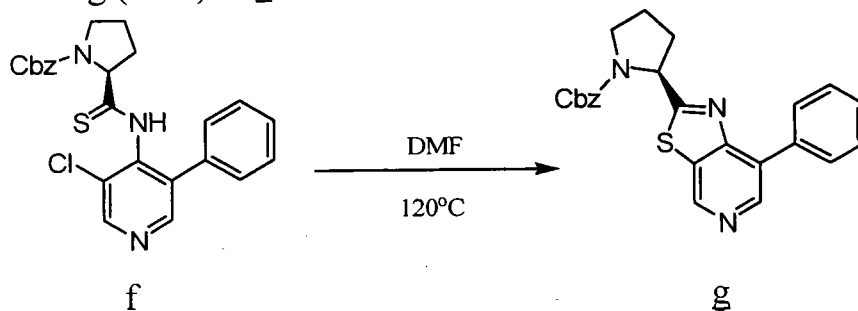


将 4-氨基-3-氯-5-苯基吡啶 **b** (650 mg, 3.16 mmol)溶于 DCM (10 mL)。加入溶于 DCM (5 mL)中的 Cbz-Pro-Cl (1.6 g, 6.3 mmol)，然后加入吡啶(467 mg, 6.3 mmol)，并将该混合物在室温搅拌过夜。将反应用 0.5N HCl 淬灭，分离各相，水相用 DCM (2x20 mL)萃取。合并的有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤并浓缩。将所得油状物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化( $\text{SiO}_2$ ，0%至 100% EtOAc/己烷进行洗脱)，得到 1.12 g (80%)的 **c**，其为无色油状物。MS:  $m/z = 436$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

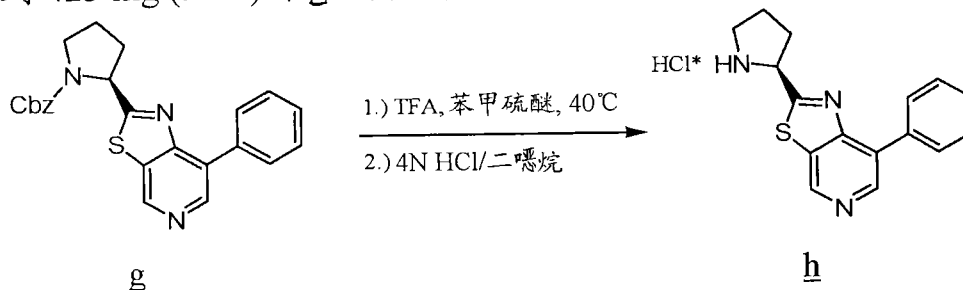


按照 Charette 的一般方法(Charette, A.B. et al, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 5792-5794)，将化合物 **d** (1.7 g, 3.9 mmol)和吡啶(0.89 mL, 4.7 mmol)在  $0^\circ\text{C}$  一起混合在 DCM (20 mL)中并将该溶液搅拌 5 分钟。缓慢加入三氟甲磺酸酐

(1.3 g, 4.7 mmol)。将该溶液搅拌 3 小时并使之升温至室温。通过迅速加入 20% 硫化铵水溶液(2.0 mL, 5.8 mmol)使反应淬灭, 并在室温搅拌过夜。将该混合物用硅胶垫过滤, 并用 DCM (50 mL) 洗涤。浓缩滤液, 将所得油状物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化( $\text{SiO}_2$ , 0% 至 70% 乙酸乙酯/己烷进行洗脱), 得到 500 mg (28%) 的 e, 其为黄色固体。MS:  $m/z = 452$  ( $M+H$ )。

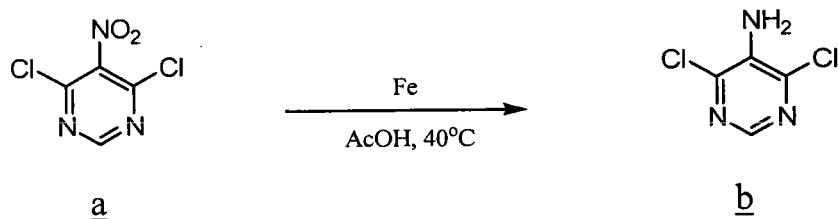


将化合物 f 溶于 DMF (5 mL), 并将该溶液在 120°C 搅拌 3 天。将该混合物冷却至室温, 用 20 mL  $\text{H}_2\text{O}$  稀释并用 EtOAc (3x25 mL) 萃取。合并的有机相用水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。将所得油状物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至乙酸乙酯进行洗脱), 得到 423 mg (98%) 的 g, 其为黄色油状物。MS:  $m/z = 415$  ( $M+H$ )。

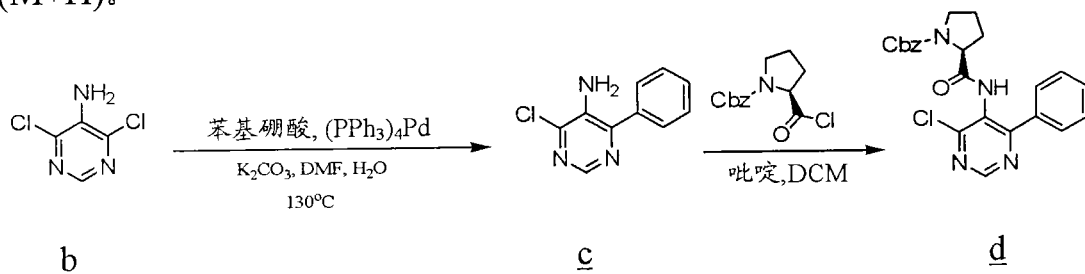


将化合物 g (423 mg, 1.0 mmol) 和 苯甲硫醚 (993 mg, 8.0 mmol) 溶于 TFA (40 mL)。将该混合物在 40°C 搅拌过夜。将该混合物冷却至室温并浓缩。将剩余的油状物溶于乙醚 (20 mL) 并用 1N NaOH (30 mL) 洗涤。水相用乙醚 (2x20 mL) 萃取。合并的有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥并过滤。加入 4N HCl/二噁烷直至固体沉淀。滤集固体, 用乙醚洗涤并空气干燥, 得到 240 mg (76%) 的 7-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)噻唑并[5,4-c]吡啶 h, 其为淡黄色固体。MS:  $m/z = 282$  ( $M+H$ )。

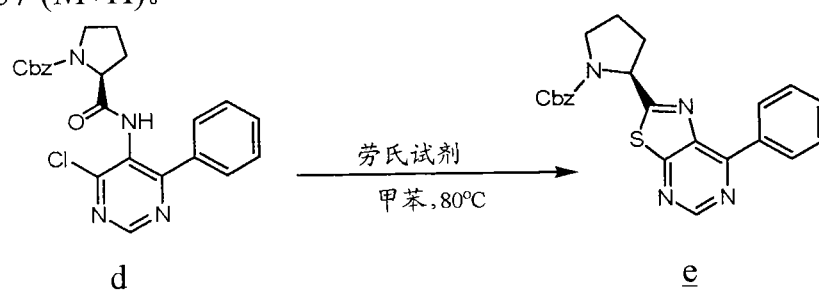
#### 实施例 16 7-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶



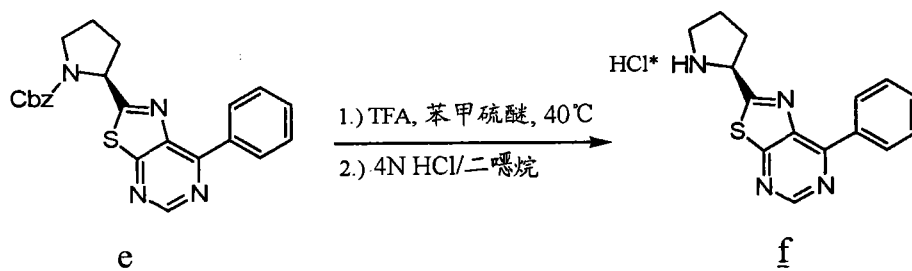
将铁粉(12.5 g, 112 mmol)加到 4,6-二氯-5-硝基嘧啶 **a** (7.0 g, 36.1 mmol) 于乙酸(70 mL)中的悬浮液中。将该混合物在 40°C 搅拌 45 分钟。将该混合物倒在冰上并通过加入固体碳酸氢钠进行中和。水相用 EtOAc(3x200 mL)萃取。合并的有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到淡黄色固体。在热的乙酸乙酯中重结晶, 得到 3.6 g (61%) 的化合物 **b**, 其为灰白色针状物。MS:  $m/z = 165$  (M+H)。



利用实施例 15 中制备化合物 **b** 的一般方法, 由化合物 **b** (1.0 g, 6.1 mmol) 制备化合物 **c**。该方法得到 410 mg (28%) 的 **c**, 其为黄色固体。MS:  $m/z = 206$  (M+H)。利用实施例 15 中制备化合物 **c** 的一般方法, 由化合物 **c** (270 mg, 1.3 mmol) 制备化合物 **d**。该方法得到 565 mg (99%) 的 **d**, 其为无色油状物。MS:  $m/z = 437$  (M+H)。

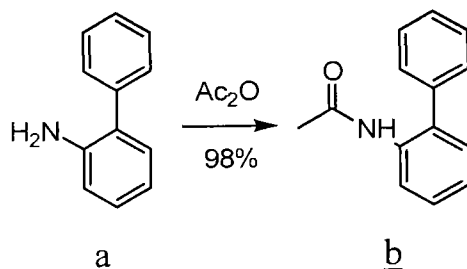


将化合物 **d** (550 mg, 1.26 mmol) 和劳氏试剂(341 mg, 0.84 mmol)于甲苯 (10 mL) 中的混合物在 80°C 加热过夜。将该溶液浓缩, 吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化( $\text{SiO}_2$ , 0%至 60%乙酸乙酯/己烷), 得到 514 mg (98%) 的 **e**, 其为淡黄色固体。MS:  $m/z = 417$  (M+H)。

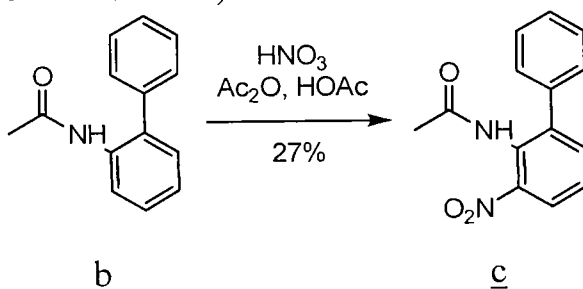


利用实施例 15 中制备化合物 h 的一般方法, 由化合物 e (510 mg, 1.2 mmol) 制备化合物 f。该方法得到 378 mg (98%) 的 7-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶 f, 其为灰白色固体。MS:  $m/z = 283$  (M+H)。

### 实施例 17 2,3-二氨基联苯

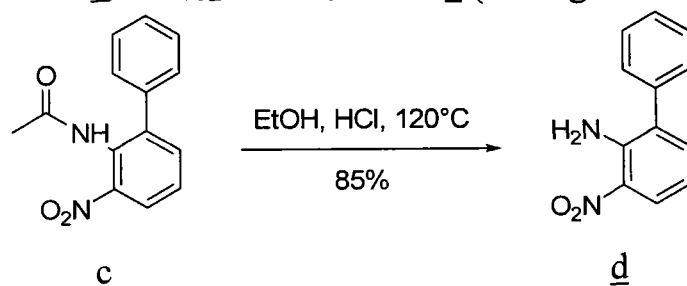


将 2-氨基联苯 a (21.9289g, 130mmol) 溶于  $Ac_2O$  (30mL, 318mmol) 并搅拌 10 分钟。加入另一份  $Ac_2O$  (10mL, 106mmol), 然后再搅拌 10 分钟。将样品倒在冰上。将所得固体真空过滤并用  $H_2O$  洗涤, 得到 N-乙酰基-2-氨基联苯 b (26.955g, 128mmol, 98%)。

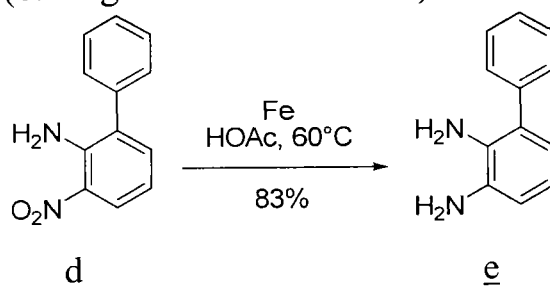


按照 Stepan 的一般方法 (Stepan, A. H., et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2438), 将 N-乙酰基-2-氨基联苯 b (7.198g, 34.1mmol),  $HOAc$  (6mL) 和  $Ac_2O$  (5mL) 混合并在  $120^\circ C$  加热数分钟, 直至 N-乙酰基-2-氨基联苯 b 溶解为止。将样品冷却至室温。将  $HOAc$  (1.5mL) 缓慢加到 2.3mL 于冰浴中的发烟  $HNO_3$  (2.3mL, 54.5mmol) 中。在保持温度低于  $26.5^\circ C$  的同时, 迅速地加入 1.5mL 的  $HNO_3$  混合物, 然后将余下的  $HNO_3$  混合物滴加到 N-乙酰基-2-氨基联苯 b 中。将样品在室温搅拌 4 小时, 然后在  $4^\circ C$  贮存过夜。将反应混合物倒入冰中并用苯萃取一次。将苯层在  $4^\circ C$  贮存 1 小时。将所得固体真空过滤并用冷

苯洗涤, 得到 N-乙酰基-2-氨基-3-硝基联苯 c (2.346g, 9.15mmol, 27%)。

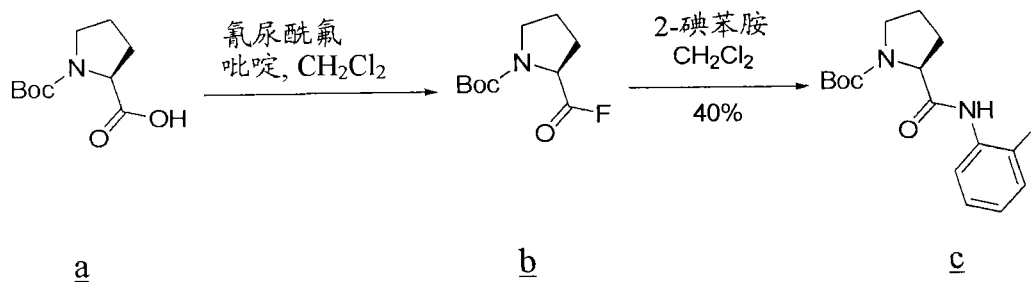


将 N-乙酰基-2-氨基-3-硝基联苯 c (1.008g, 3.93mmol), EtOH (19mL, 325mmol) 和浓 HCl (5mL, 50mmol) 混合并在 120°C 回流过夜。将样品吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化 (12g SiO<sub>2</sub>, 0~33% EtOAc 于己烷中), 得到 2-氨基-3-硝基联苯 d (0.720g, 3.36mmol, 85%)。



将 2-氨基-3-硝基联苯 d (0.613g, 2.86mmol) 氮气氛下吹洗 30 分钟, 然后加入 HOAc (5mL), 接着加入铁粉 (0.4895g, 8.76mmol)。将样品在 60°C 加热 30 分钟, 然后加入 HOAc (5mL)。将样品在 60°C 搅拌 1 小时, 然后倒在冰中。样品用 EtOAc 萃取 (3 X 100 mL)。将 EtOAc 萃取液用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (3 X 100 mL) 洗涤。将 EtOAc 层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到 2,3-二氨基联苯 e (0.439g, 2.38mmol, 83%)。

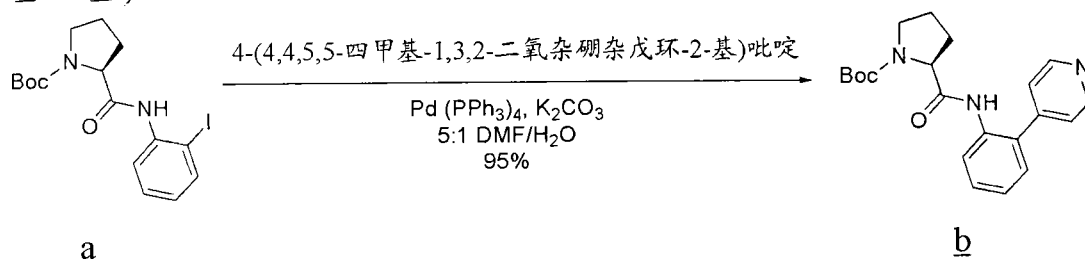
实施例 18 2(S)-[[[2-碘苯基]氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯



将 Boc-Pro-OH a (5.0030g, 23.2mmol) 溶于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL), 然后冷却至 0°C。加入无水吡啶 (3.8mL, 46.4mmol)。滴加氰尿酰氟 (2.2mL, 25.5mmol)。将样品升温至室温并搅拌 30 分钟。加 H<sub>2</sub>O (5mL) 以淬灭反应。

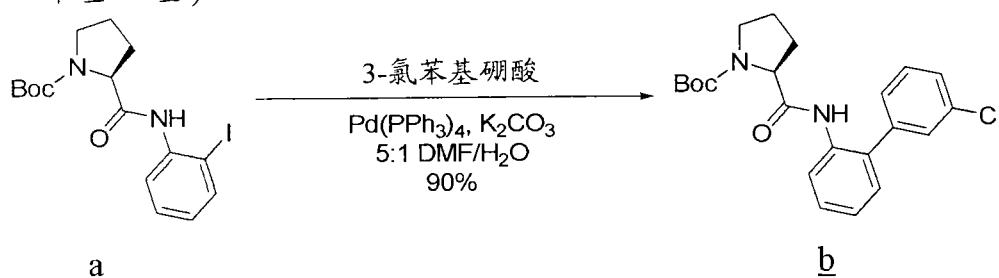
将反应混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取三次。将  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取液用饱和的  $\text{NaCl}$  洗涤,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到酸氟化物 b, 其无需进一步纯化即可使用。将酸氟化物 b 溶于无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL)。加入 2-碘苯胺(4.9932g, 22.8mmol), 并将样品搅拌过夜。将反应混合物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化(80g  $\text{SiO}_2$ , 0~50%EtOAc/己烷进行洗脱), 得到 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 c (3.845g, 9.24mmol, 40%)。

实施例 19 2(S)-[[2-(吡啶-4-基)苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯



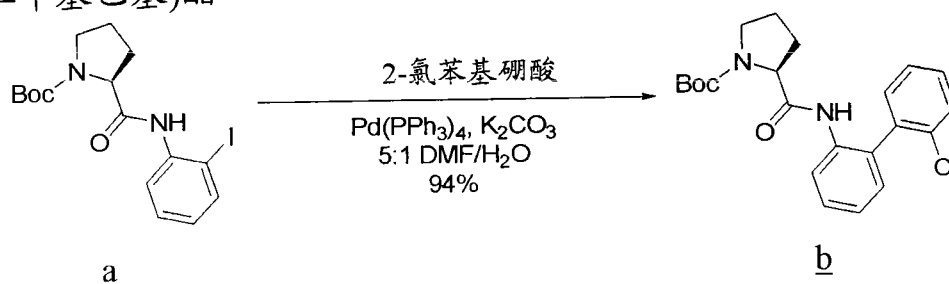
将 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 a (0.4810g, 1.16mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)吡啶 (0.3240g, 1.58mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.2190g, 1.58mmol) 和  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.0702g, 0.0607mmol) 混合于 5 mL 微波瓶中。将样品排空并用氮气吹洗三次, 加入无水 DMF(2mL) 和脱氧的  $\text{H}_2\text{O}$ (0.4mL)。将样品在  $130^\circ\text{C}$  微波加热 10 分钟。将反应混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释并用 EtOAc 萃取三次。将 EtOAc 萃取液用  $\text{MgSO}_4$  干燥并过滤。将粗产物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化(4g  $\text{SiO}_2$ , 0-100%EtOAc/己烷进行洗脱), 得到 2(S)-[[2-(吡啶-4-基)苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 b (0.404g, 1.10mmol, 95%)。

实施例 20 2(S)-[[2-(3'-氯(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯



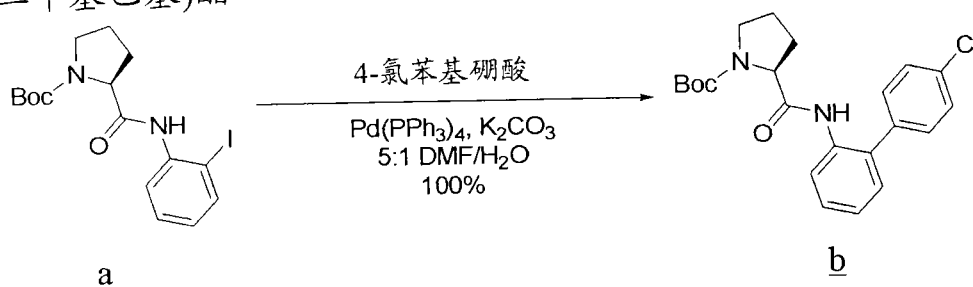
按照实施例 19 的方法, 由 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 a (0.4576g, 1.10mmol), 3-氯苯基硼酸(0.2520g, 1.61mmol),  $K_2CO_3$  (0.2431g, 1.76mmol)和  $Pd(PPh_3)_4$  (0.0725g, 0.0627mmol) 得到 2(S)-[[2-(3'-氯(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 b (0.399g, 0.995mmol, 90%)。

实施例 21 2(S)-[[2-(2'-氯(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯



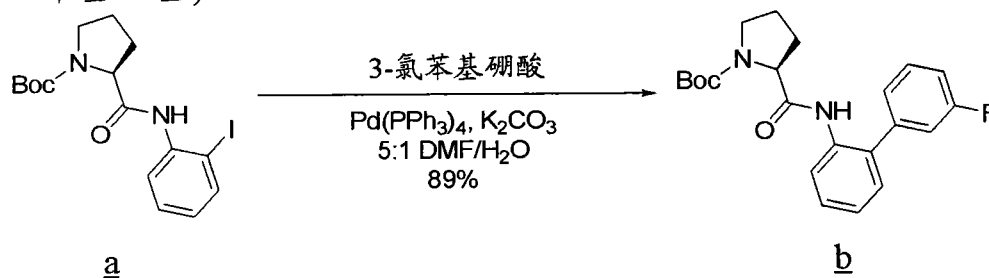
按照实施例 19 的方法, 由 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 a (0.4554g, 1.09mmol), 2-氯苯基硼酸(0.2518g, 1.59mmol),  $K_2CO_3$  (0.2592g, 1.88mmol), 及  $Pd(PPh_3)_4$  (0.0752g, 0.0651mmol) 得到 2(S)-[[2-(2'-氯(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 b (0.414g, 1.03mmol, 94%)。

实施例 22 2(S)-[[2-(4'-氯(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯



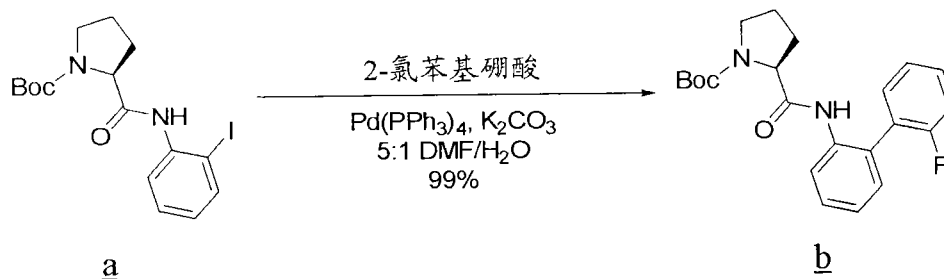
按照实施例 19 的方法, 由 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 a (0.4494g, 1.08mmol), 4-氯苯基硼酸(0.2561g, 1.62mmol),  $K_2CO_3$  (0.2639g, 1.91mmol)和  $Pd(PPh_3)_4$  (0.0732g, 0.0633mmol), 得到 2(S)-[[2-(4'-氯(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 b (0.411g, 1.08mmol, 100%)。

实施例 23 2(S)-[[2-(3'-氟(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯



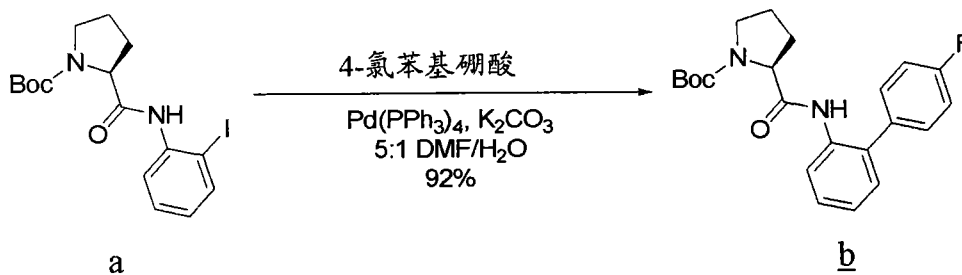
按照实施例 19 的方法, 由 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 **a** (0.4507g, 1.08mmol), 3-氟苯基硼酸(0.2158g, 1.54mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.2343g, 1.69mmol)和  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.0756g, 0.0654mmol)得到 2(S)-[[2-(3'-氟(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 **b** (0.387g, 1.01mmol, 89%)。

实施例 24 2(S)-[[2-(2'-氟(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯



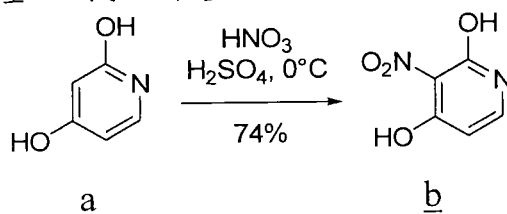
按照实施例 19 的方法, 由 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 **a** (0.4487g, 1.08mmol), 2-氟苯基硼酸(0.2154g, 1.54mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.2305g, 1.67mmol)和  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.0663g, 0.0574mmol)得到 2(S)-[[2-(2'-氟(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 **b** (0.410g, 1.07mmol, 99%)。

实施例 25 2(S)-[[2-(4'-氟(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯

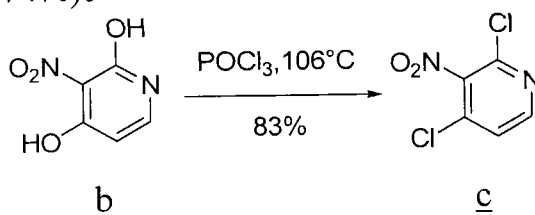


按照实施例 19 的方法, 由 2(S)-[[2-(2-碘苯基)氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 a (0.4467g, 1.07mmol), 4-氟苯基硼酸(0.2230g, 1.59mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.2434g, 1.76mmol)和  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.0686g, 0.0594mmol) 得到 2(S)-[[2-(4'-氟(1,1'-联苯基))氨基]羰基]-1-吡咯烷羧酸-1-(1,1-二甲基乙基)酯 a (0.382g, 0.994mmol, 92%)。

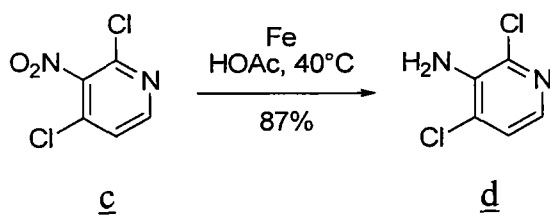
#### 实施例 26 3-氨基-4-氯-2-苯基吡啶



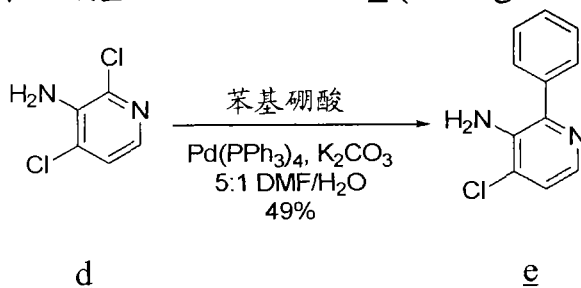
按照 Norman 的方法(Norman, M. H., et al, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4288), 将 2,4-二羟基吡啶(4.931g, 44.4mmol)和  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (20mL)混合并冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。滴加  $\text{HNO}_3$ (20mL, 444mmol)。将样品搅拌 30 分钟, 然后倒在冰上。将所得固体在  $4^\circ\text{C}$  贮存 1 小时, 然后真空过滤, 得到 2,4-二羟基-3-硝基吡啶 (5.143g, 32.9mmol, 74%)。



按照 Norman 的一般方法(Norman, M. H., et al, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4288), 将 2,4-二羟基-3-硝基吡啶 b (2.0013g, 12.9mmol)和  $\text{POCl}_3$ (25mL, 268mmol)在氮气氛下混合。将该混合物加热至  $106^\circ\text{C}$  并搅拌过夜。将样品浓缩并倒在冰上。将反应混合物用 EtOAc(3 X 100 mL)萃取。EtOAc 萃取液用饱和的 NaCl (1 X 100 mL)洗涤。EtOAc 层用  $\text{MgSO}_4$  干燥并过滤。将粗产物吸附在硅胶上, 用硅胶垫过滤(50%EtOAc/己烷的溶液)并浓缩, 得到 2,4-二氯-3-硝基吡啶 c (2.058g, 10.7mmol, 83%)。

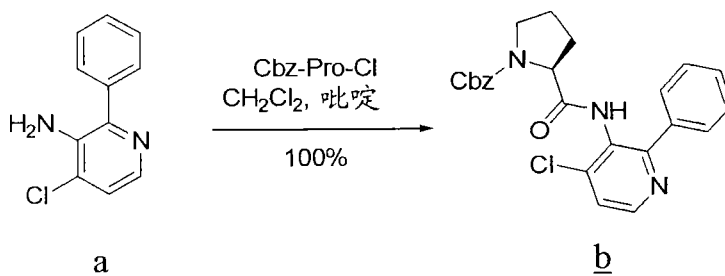


将 2,4-二氯-3-硝基吡啶 **c** (2.058g, 10.7mmol) 在氮气氛下溶于 HOAc (10mL)。加入铁粉(1.9191g, 34.4mmol)。将样品在 40°C 加热 2 小时。将反应混合物倒在冰上, 然后加入 NaHCO<sub>3</sub>, 得到中性溶液。样品用 EtOAc 萃取 (3 X 100 mL)。EtOAc 萃取液用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> (1 X 100 mL) 洗涤。合并的水层再用 100 mL EtOAc 萃取一次。将合并的 EtOAc 萃取液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 3-氨基-2,4-二氯吡啶 **d** (1.510g, 9.26mmol, 87%)。



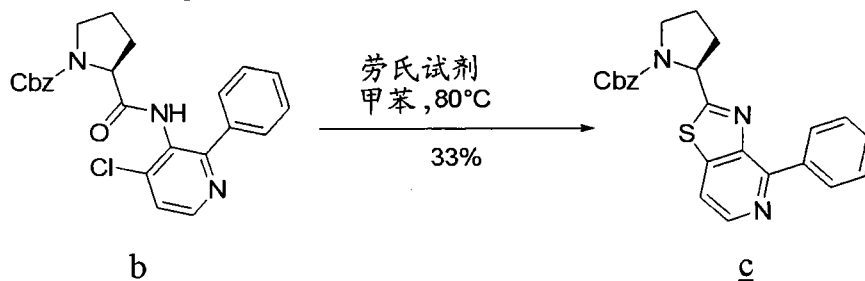
将 3-氨基-2,4-二氯吡啶 **d** (0.7047g, 4.32mmol), 苯基硼酸(0.5177g, 4.24mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.8023g, 5.80mmol), 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0702g, 0.0607mmol) 混合。将样品排空并用氮气吹洗三次。加入无水 DMF(2mL)和脱氧的 H<sub>2</sub>O (0.4mL)。将样品在 130°C 微波加热 40 分钟。将反应混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL) 稀释并用 EtOAc 萃取(3 X 50 mL)。将 EtOAc 萃取液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并过滤。将粗产物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化(40g SiO<sub>2</sub>, 0~30%EtOAc/己烷进行洗脱), 得到 3-氨基-4-氯-2-苯基吡啶 **e** (0.435g, 2.12mmol, 49%)。

实施例 27 2(S)-[4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]-1-吡咯烷羧酸-1-(苄基)酯



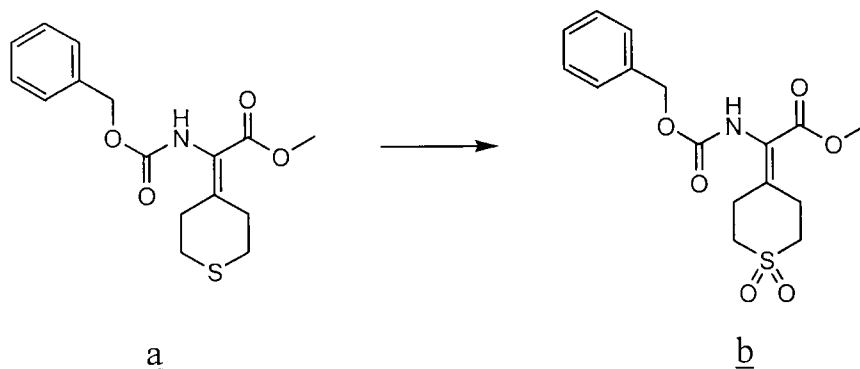
将 3-氨基-4-氯-2-苯基吡啶 **a** (0.435g, 2.12mmol) 溶于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL)。加入无水吡啶(0.86mL, 10.6mmol)。滴加根据实施例 14 制备的于

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL)中的 Cbz-Pro-Cl(1.0804g, 4.04mmol)。将样品搅拌 1 小时。将反应混合物吸附在硅胶上, 并通过快速色谱进行纯化(40g SiO<sub>2</sub>, 0-100%的 EtOAc 于己烷中), 得到 2(S)-[[4-氯-2-苯基-3-吡啶基]氨基]羧基]-1-吡咯烷羧酸-1-(苄基)酯 **b** (0.986g, 2.12mmol, 100%)。



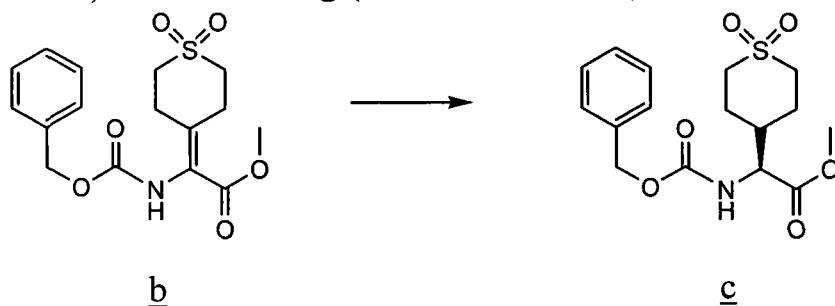
将 2(S)-[[4-氯-2-苯基-3-吡啶基]氨基]羧基]-1-吡咯烷羧酸-1-(苄基)酯 **b**(0.986g, 2.12mmol)溶于无水甲苯(20mL)。加入劳氏试剂(0.6315g, 1.56mmol)。将样品加热至 80°C 并搅拌过夜。将反应混合物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化(40g SiO<sub>2</sub>, 0-100%EtOAc 于己烷中), 得到 2(S)-[[ 4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]-1-吡咯烷羧酸-1-(苄基)酯 **c** (0.294, 0.71mmol, 33%)。

#### 实施例 28 N-Boc-保护的环状磺酰基氨基酸

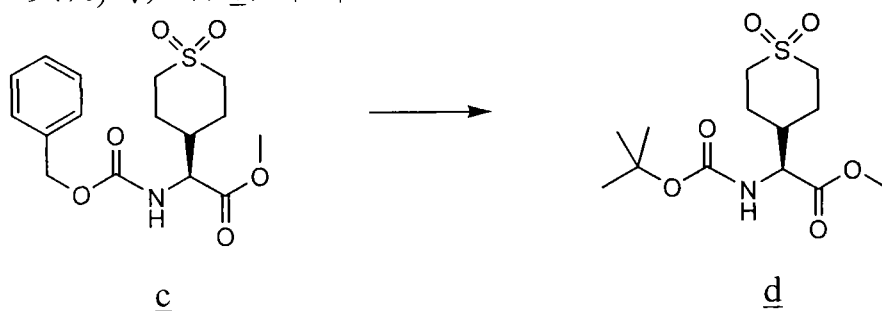


将硫化物 **a**(810 mg, 2.5 mmol)溶于甲醇(25 mL)中, 该硫化物 **a**是根据 Shieh 的一般方法[Shieh, W-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425]合成的。将过硫酸氢钾制剂(4.5g)溶于去离子水(25 mL)。将底物的甲醇溶液冷却至-10°C, 并将过硫酸氢钾制剂的水溶液缓慢地加到反应混合物中。使反应混合物保持在冰上并在搅拌过夜的同时升温至室温。使用去离子水稀释反应混合物至大约 150 mL, 然后倒入 90%乙酸乙酯-己烷中进行萃取。将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 吸附在硅藻土上, 并通过色谱 ISCO CombiFlash 40 g 色谱柱进行纯化(以 5-90%乙酸乙酯-

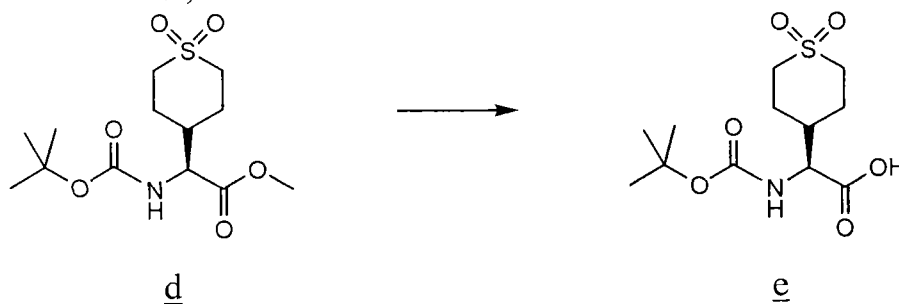
己烷洗脱 30 分钟), 得到 804 mg (2.27 mmol, 91%) 的产物 b。



按照 Burk 的一般方法[Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375-9376.], 将烯 b (774 mg 2.19 mmol), 无水甲醇(40 mL)和[(*S,S*)-Me-BPE-Rh(COD)]<sup>+</sup>OTf(500 mg, 0.8 mmol)混合于氮气吹洗过的 Parr 摇动烧瓶中。将 Parr 烧瓶排空, 接着充入 60 psi 的氢气并剧烈摇动过夜。减压除去甲醇, 粗产物利用乙酸乙酯经小硅胶垫过滤。蒸发溶剂, 得到 730 mg (2.0 mmol, 94%) 的产物 c, 收率>98%。



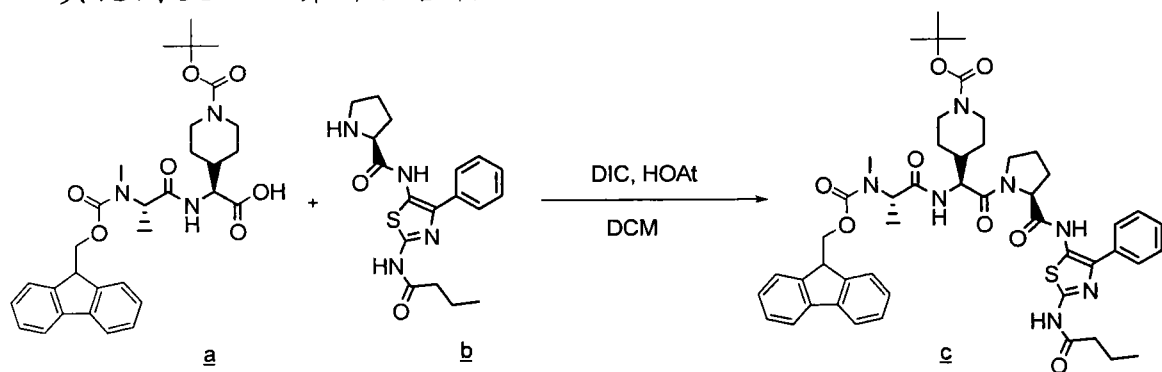
将 Z-保护的氨基酯 c (804 mg, 2.27 mmol) 溶于甲醇(16 mL)。向该溶液中加入 BOC-酸酐(1.5 g, 6.8 mmol), 接着加入 20% Pd(OH)<sub>2</sub>·C (250 mg)。通过室真空(house vacuum)除去反应烧瓶中的全部空气, 并将该混合物剧烈搅拌 5 分钟。然后将烧瓶充满氢气, 并于室温剧烈搅拌 6 小时。排空氢气之后, 利用甲醇将该混合物经硅藻土过滤, 并通过蒸发溶剂得到粗产物 d (508 mg, 1.56 mmol, 70%收率)。



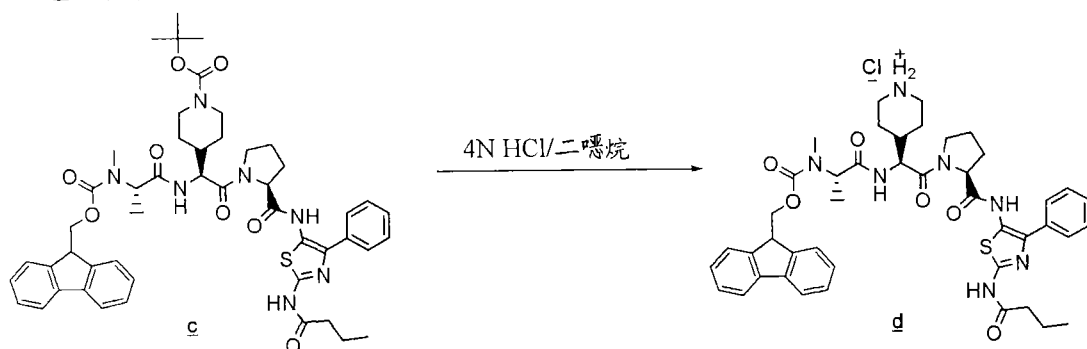
将酯 d (508 mg, 1.56 mmol) 溶于 8 mL 的 THF。加入去离子水(4 mL), 接着加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (120 mg, 2.8 mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜, 利用 1 N HCl 水溶液酸化, 并萃取在乙酸乙酯中(3 X 25 mL)。有机萃取液用



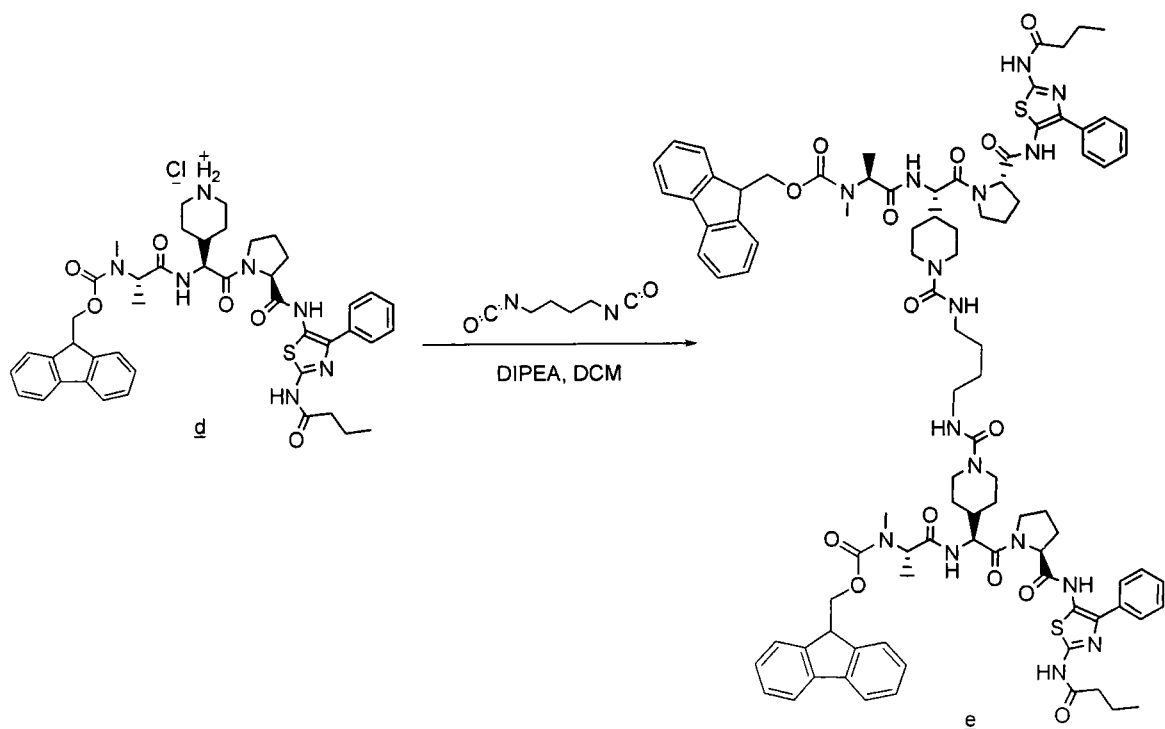
### 实施例 31 二聚体化合物 1



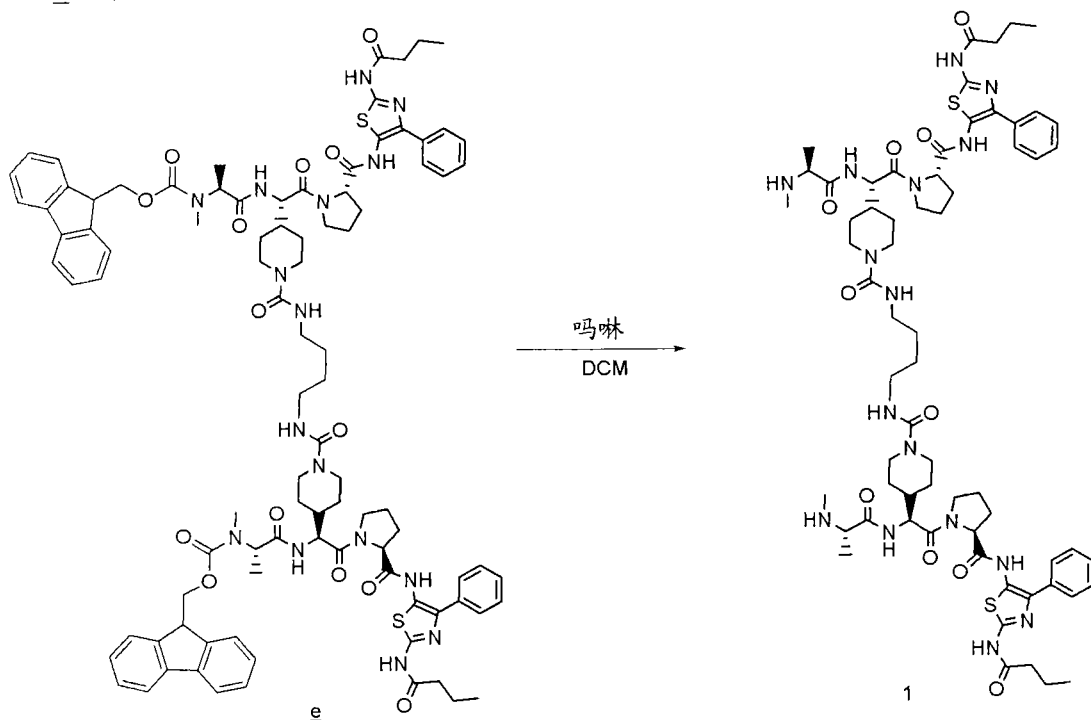
在 25 mL 圆底烧瓶中, 将二肽 **a** (1.2 g, 2.1 mmol) 和化合物 **b** (500 mg, 1.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL)。加入 N,N-二异丙基碳二亚胺 (0.35 mL, 2.2 mmol) 和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (300 mg, 2.2 mmol), 并将该混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物浓缩在硅胶上, 并通过快速色谱进行纯化 (100% 己烷至 100% EtOAc 进行洗脱, 40 g 色谱柱), 得到 1.1 g (87%) 的化合物 **c**, 其为白色固体。MS:  $M/Z = 907$ 。



在 50 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 **c** (1.1 g, 1.2 mmol) 溶于 4N HCl/二噁烷溶液 (20 mL, 60 mmol), 并将该溶液在室温搅拌 30 分钟。然后浓缩该溶液, 得到 1.0 g (99%) 的化合物 **d**, 其为淡黄色固体。MS:  $M/Z = 807$ 。



在 10 mL 圆底烧瓶中，将溶于二氯甲烷(0.5 mL)中的丁烷 1,4-二异氰酸酯(9.0  $\mu$ L, 0.071 mmol)缓慢地加到化合物 **d** (120 mg, 0.14 mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(37  $\mu$ L, 0.21 mmol)于二氯甲烷(0.5 mL)中的溶液中，并将该混合物在室温搅拌 6 小时。然后将该混合物在硅胶上浓缩，并通过快速色谱进行纯化(100% DCM 至 5% MeOH/DCM, 12 g 色谱柱)，得到 81 mg (65%)的化合物 **e**，其为白色固体。MS: M/Z = 1753。

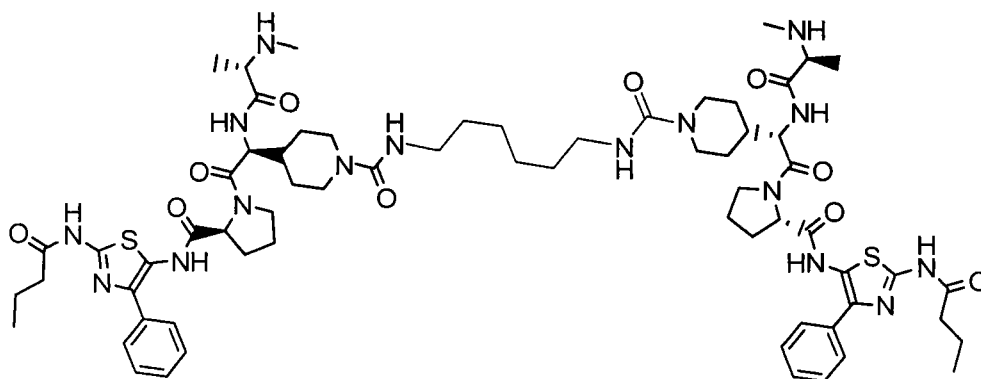


在 25 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 e (81 mg, 0.046 mmol) 溶于二氯甲烷 (5.0

mL)并加入吗啉(0.40 mL, 4.6 mmol)。将该溶液在室温搅拌过夜。然后浓缩该溶液,并通过反相 HPLC 进行纯化,得到 22.6 mg (37%)的化合物 1,其为白色固体。MS:  $M/Z = 1308$ 。

### 实施例 32

### 二聚体化合物 2

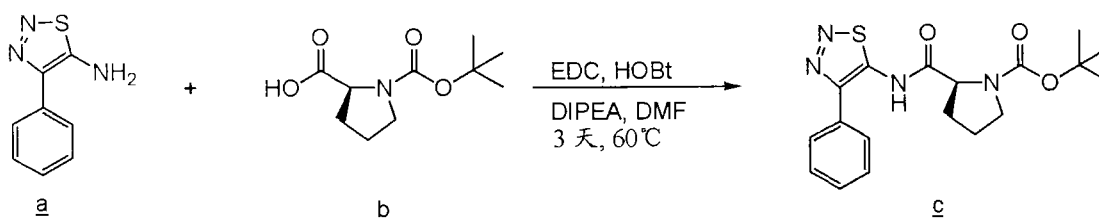


2

利用化合物 1 的方法制备化合物 2(12.6 mg 的白色固体)。MS:  $M/Z = 1336$ 。

### 实施例 33

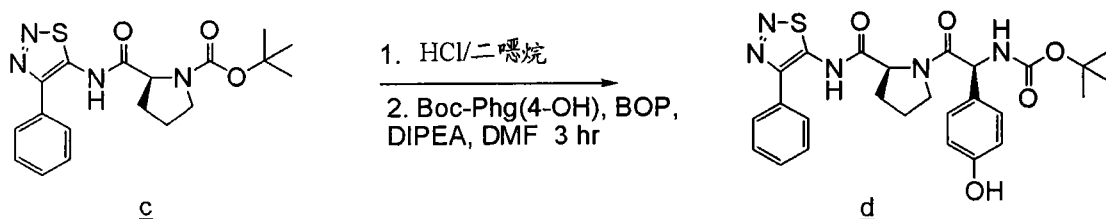
### 二聚体化合物 3



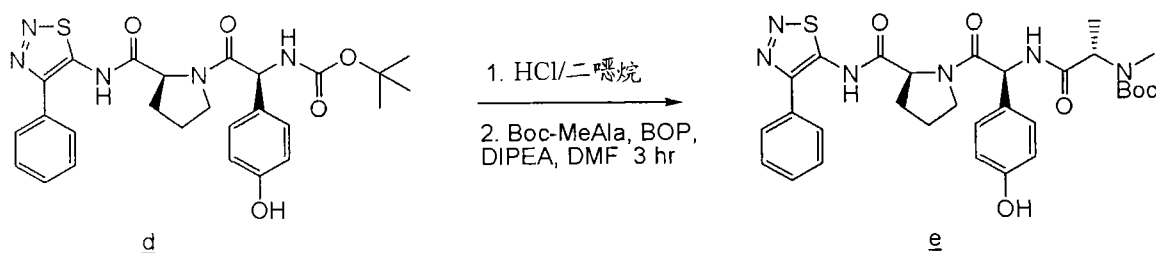
将 Boc 酸酐(1.6 g, 7.2 mmol) 于 10 ml THF 中的溶液滴加到冰冷却并搅拌的 4-羟基-L-苯基甘氨酸(1.0 g, 6 mmol)和  $\text{NaHCO}_3$ (1.0 g, 12 mmol)于 10 ml 水中的溶液中。加完之后,将该溶液升温至室温并搅拌过夜。蒸掉 THF 并加入 10 ml 水。水层用 20 ml 乙酸乙酯萃取两次,且将水层用柠檬酸水溶液酸化至 pH 3。将水层用 25 ml 乙酸乙酯萃取两次,并将有机层合并。该有机层用盐水洗涤两次并用水洗涤一次,用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩,得到 1.5 g 的 Boc-4-羟基-L-苯基甘氨酸(Boc-Phg(4-OH))。该保护的氨基酸经 LCMS 为具有正确质量的单峰,无需进一步纯化即可使用。计算质量 267.3,实测值 268.5。

将 Boc-L-脯氨酸(9.7 g, 45.2 mmol), 4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-胺(4.0 g, 22.6 mmol), EDC (8.2 g, 42.9 mmol), HOBT (5.8 g, 42.9 mmol), DIPEA (19.7 ml,

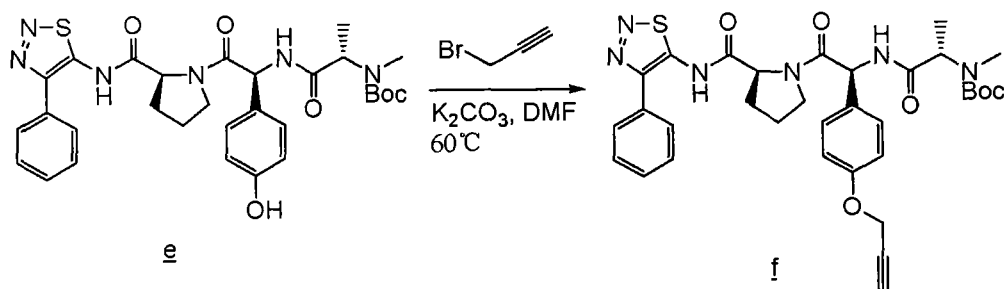
113 mmol)混合,并在 60°C 于 40 ml DMF 中搅拌 3 天。加入乙酸乙酯和饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。分出水层并用乙酸乙酯萃取。合并有机层并用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤。有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩,得到棕色剩余物。通过用 100 ml 热乙腈结晶,得到纯净的 Boc-脯氨酰-4-苯基-5-氨基-1,2,3-噻二唑 c(5.9 g)。计算质量 374.5, 实测值 375.3。



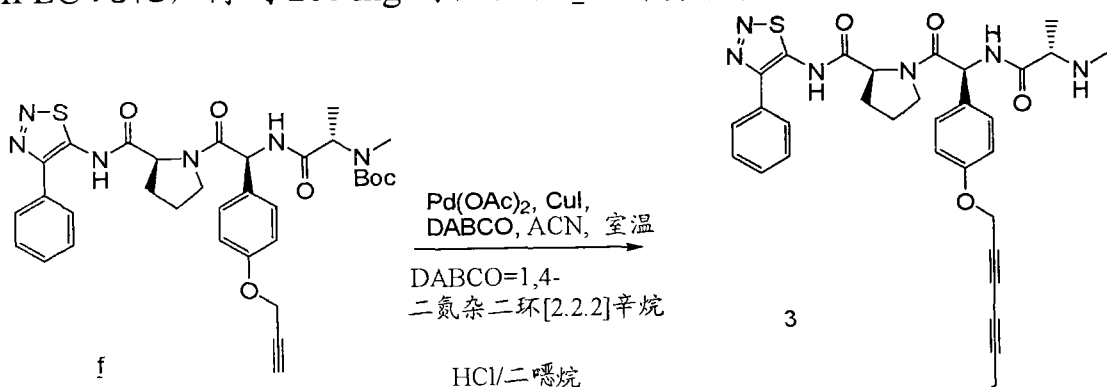
将化合物 c (1.5 g, 4.25 mmol)用 20 ml 4N HCl/二噁烷处理 30 分钟并除去溶剂。将 Boc-L-Phg(4-OH) (1.25 g, 4.68 mmol), BOP (2.1 g, 4.68 mmol), DIPEA (1.63 ml, 9.36 mmol)混合于 30 ml DMF 中,并在室温搅拌 3 小时,得到化合物 d。标准后处理操作:加入乙酸乙酯,并将有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤两次,用盐水洗涤两次,用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩。剩余物经 LCMS 为具有正确质量的单峰,无需纯化即可用于下一步骤。计算质量 523.6, 实测值 524.3。



将得自前述步骤的化合物 d用 20 ml 4N HCl/二噁烷处理 30 分钟,并除去溶剂。将 Boc-N-甲基丙氨酸(0.95 g, 4.68 mmol), BOP (2.1 g, 4.68 mmol)和 DIPEA (1.63 ml, 9.36 mmol)混合于 30 ml DMF 中并在室温搅拌 3 小时。标准后处理操作:加入乙酸乙酯,并将有机层用碳酸氢钠洗涤两次,用盐水洗涤两次,用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩。剩余物通过 HPLC 纯化,得到 1.2 g 的化合物 e。计算质量 608.7, 实测值 609.3。

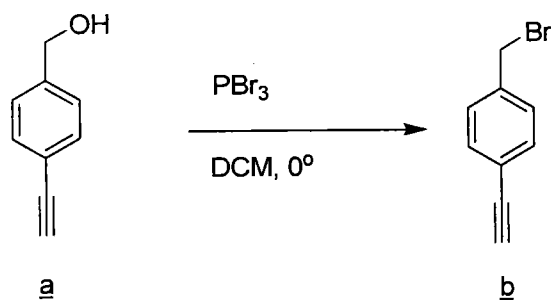


将化合物 **e** (1.2 g, 1.97 mmol), 80 重量%的炔丙基溴(879 mg, 5.91 mmol) 于甲苯中的溶液,  $K_2CO_3$  (817 mg, 5.91 mmol) 混合于 40 ml DMF 中并在 60°C 搅拌 16 小时。向溶液中加入水并用乙酸乙酯萃取三次。合并有机层, 用  $NaHCO_3$  水溶液洗涤两次, 用盐水洗涤两次, 用  $MgSO_4$  干燥并浓缩。粗的剩余物通过 HPLC 纯化, 得到 200 mg 的化合物 **f**。计算质量 646.8, 实测值 647.3。

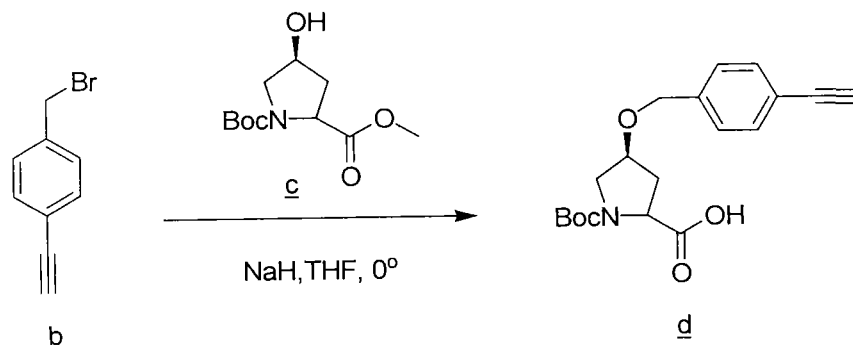


将化合物 **f** (200 mg, 0.31 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (1.2 mg, 0.0062 mmol),  $CuI$  (1.4 mg, 0.0062 mmol) 和 DABCO (104 mg, 0.93 mmol) 混合于 20 ml 乙腈中, 并在室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯, 有机层用  $NaHCO_3$  水溶液洗涤两次, 用盐水洗涤两次, 用  $MgSO_4$  干燥并浓缩。剩余物用 20 ml 4N HCl/二噁烷处理 30 分钟并浓缩。粗的剩余物通过 HPLC 进行纯化, 得到 81 mg 的化合物 **3**。计算质量 1091.3, 实测值 1091.7。

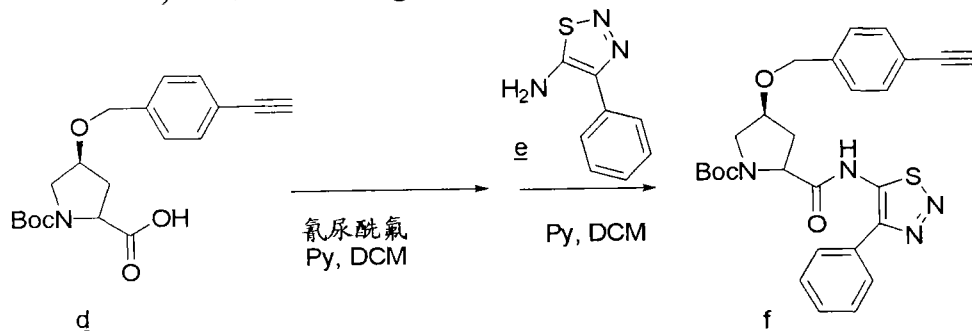
#### 实施例 34 二聚体化合物 4



将 4-乙炔基苄醇 a (1 g, 7.57 mmol) 稀释于 20 ml DCM 中, 并在冰浴中冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。滴加三溴化磷 (4.1 g, 15 mmol)。使反应混合物逐步升温至室温, 并在氮气氛下搅拌过夜。通过加入冰浴中的  $\text{H}_2\text{O}$  使反应淬灭, 并用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩至干。粗产物通过色谱 (ISCO) 进行纯化 (采用 100% 的己烷洗脱), 得到纯净的 4-乙炔基苄基溴 b (220 mg)。 $\text{M}+\text{H}^+$  195.1

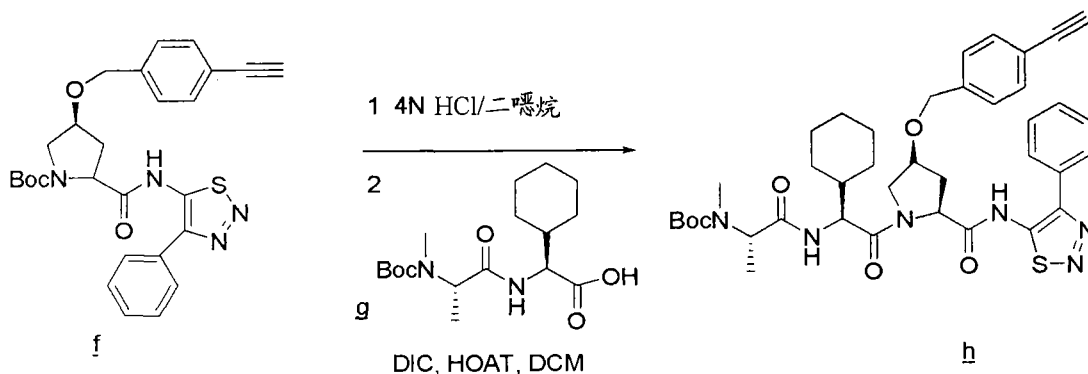


在氮气氛下, 将 NaH (135 mg, 3.4 mmol, 60% 于矿物油中的分散液) 悬浮于冰冷却的无水 THF 溶液 (5 ml) 中。加入 N-Boc-顺式-4-羟基-L-脯氨酸甲基酯 c (417 mg, 1.7 mmol), 接着加入 4-乙炔基苄基溴 b (220 mg, 1.13 mmol)。使反应逐步升温至室温, 并在氮气氛下搅拌过夜。通过加入冰浴中的  $\text{H}_2\text{O}$  使反应淬灭, 并浓缩至干。粗产物通过色谱 (ISCO) 进行纯化 (采用 10% MeOH/DCM 洗脱), 得到 200 mg 的化合物 d。 $\text{M}+\text{H}^+$  346.2。

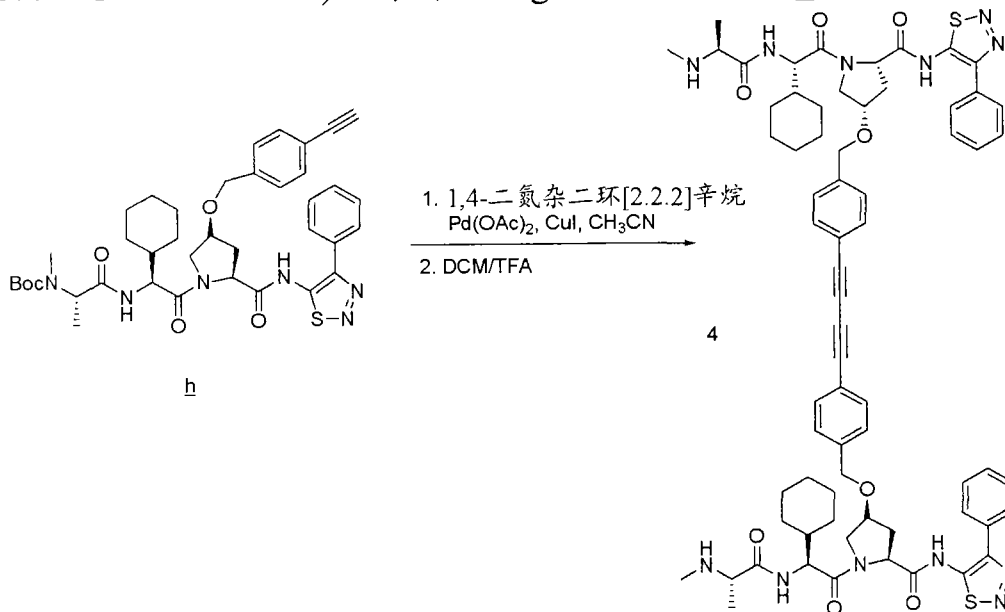


将化合物 d (200 mg, 0.578 mmol) 稀释于冰浴冷却的 DCM (10 ml) 中, 用吡啶 (137 mg, 1.73 mmol) 处理, 并滴加 1,3,4-噻二唑-5-胺 (109 mg, 0.81 mmol)。加完之后, 将溶液升温至室温并搅拌 4 小时。加入 1 ml 的  $\text{H}_2\text{O}$ , 将该溶液搅拌

15 分钟。加入另外的 H<sub>2</sub>O(20 ml), 水层用 DCM 萃取两次。合并的有机层用饱和盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并浓缩至干。剩余物无需进一步纯化即可用于下一步骤。将油状的粗产物(205 mg, 0.578 mmol), 4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-胺 e (207 mg, 1.16 mmol) 和吡啶(136 mg, 1.76 mmol) 混合于 10ml DCM 中并搅拌过夜。加入另外的 DCM, 并用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤。水层用 DCM 萃取两次, 用饱和盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩至干。粗产物通过色谱(ISCO)进行纯化(采用 40%-80% EtOAc/己烷洗脱), 得到 101 mg 的化合物 f。M+H<sup>+</sup> 505.4。



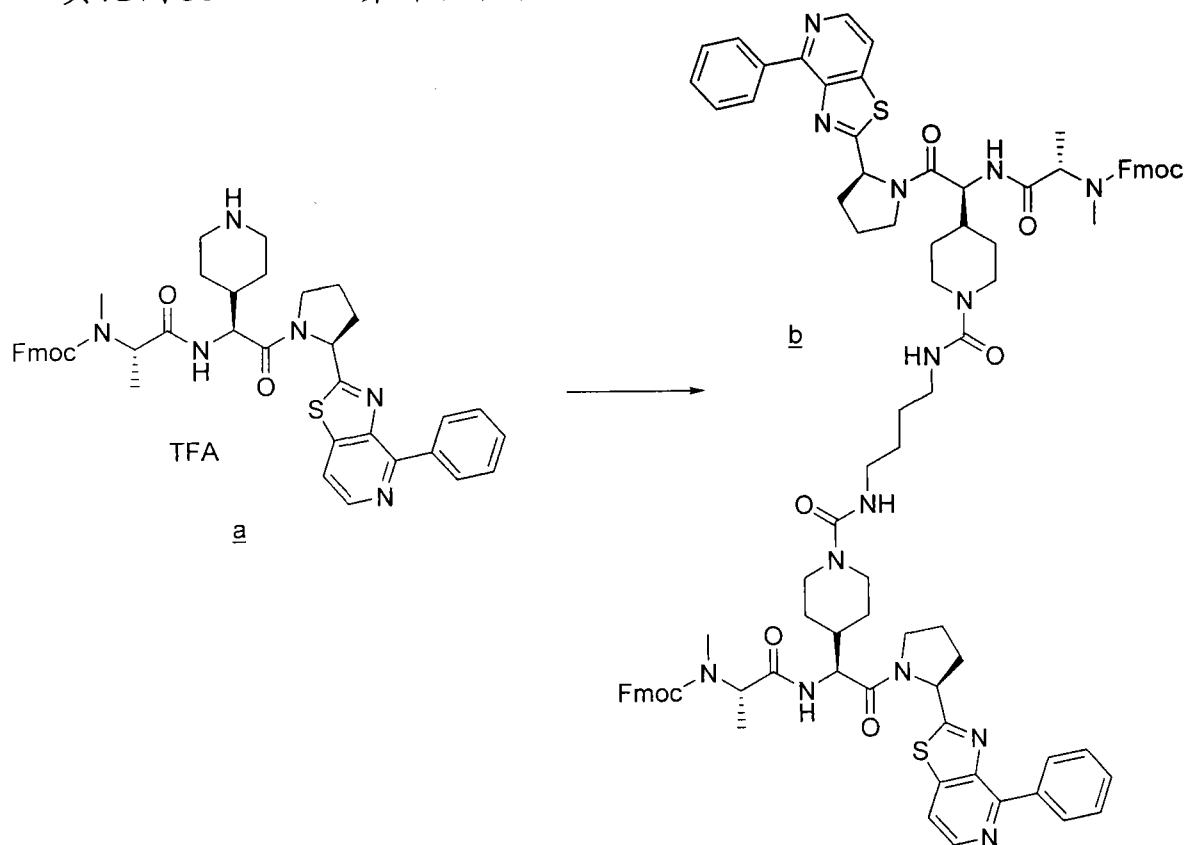
将化合物 f (40 mg, 0.079 mmol) 用 10 ml 4N HCl/二噁烷处理 30 分钟并除去溶剂。将剩余物, Boc-N-Meala-Chg-OH g, DIC 和 HOAt 混合于 5 ml 无水 DCM 中并在室温搅拌 4 小时。向溶液中加入 H<sub>2</sub>O 并用 DCM 萃取两次。合并有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。粗产物通过色谱(ISCO)进行纯化(采用 40%-80% EtOAc/己烷洗脱), 得到 48 mg 纯净的化合物 h。M+H<sup>+</sup> 729.5。



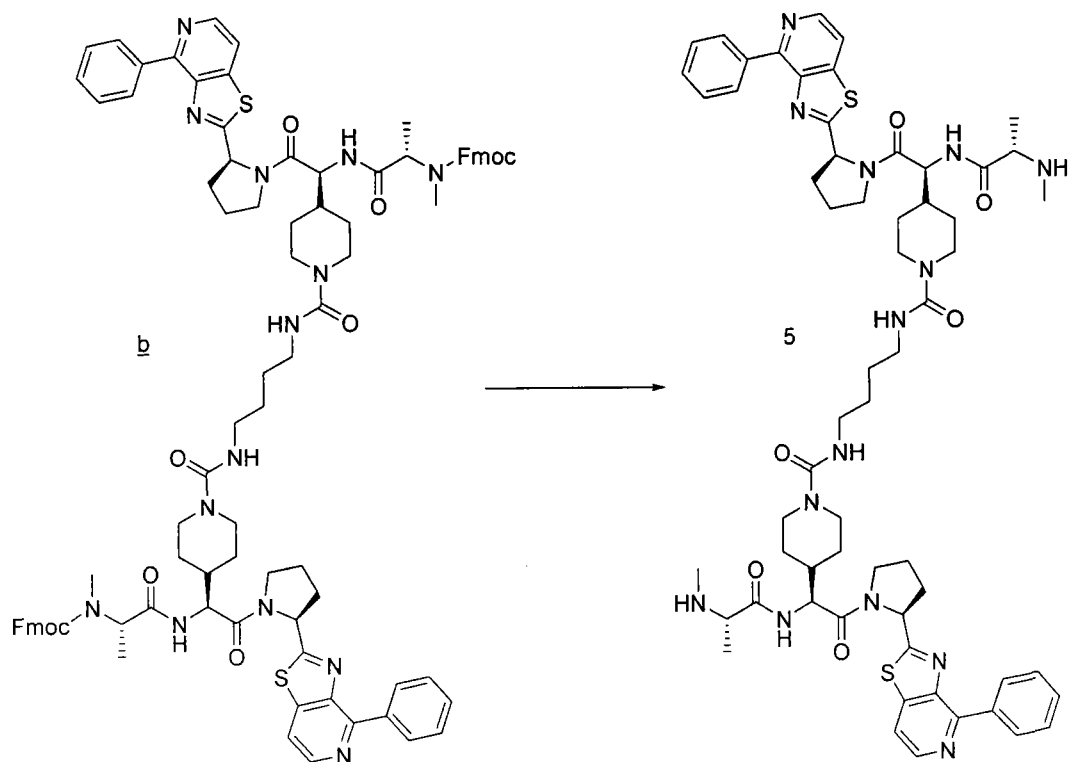
将化合物 h (20 mg, 0.027 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.121 mg, 0.00054 mmol), DABCO(9 mg, 0.082 mmol) 和 CuI (0.105 mg, 0.00054 mmol) 混合于 5 ml 的

乙腈中，并在室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯，有机层用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤两次，合并的有机层用盐水洗涤，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。剩余物用 1:1 的 DCM 和 TFA (20 ml) 处理 30 分钟并浓缩。粗产物通过 HPLC 进行纯化，得到 7 mg 的化合物 4。 $\text{M}+\text{H}^+$  1255.6。

### 实施例 35 二聚体化合物 5

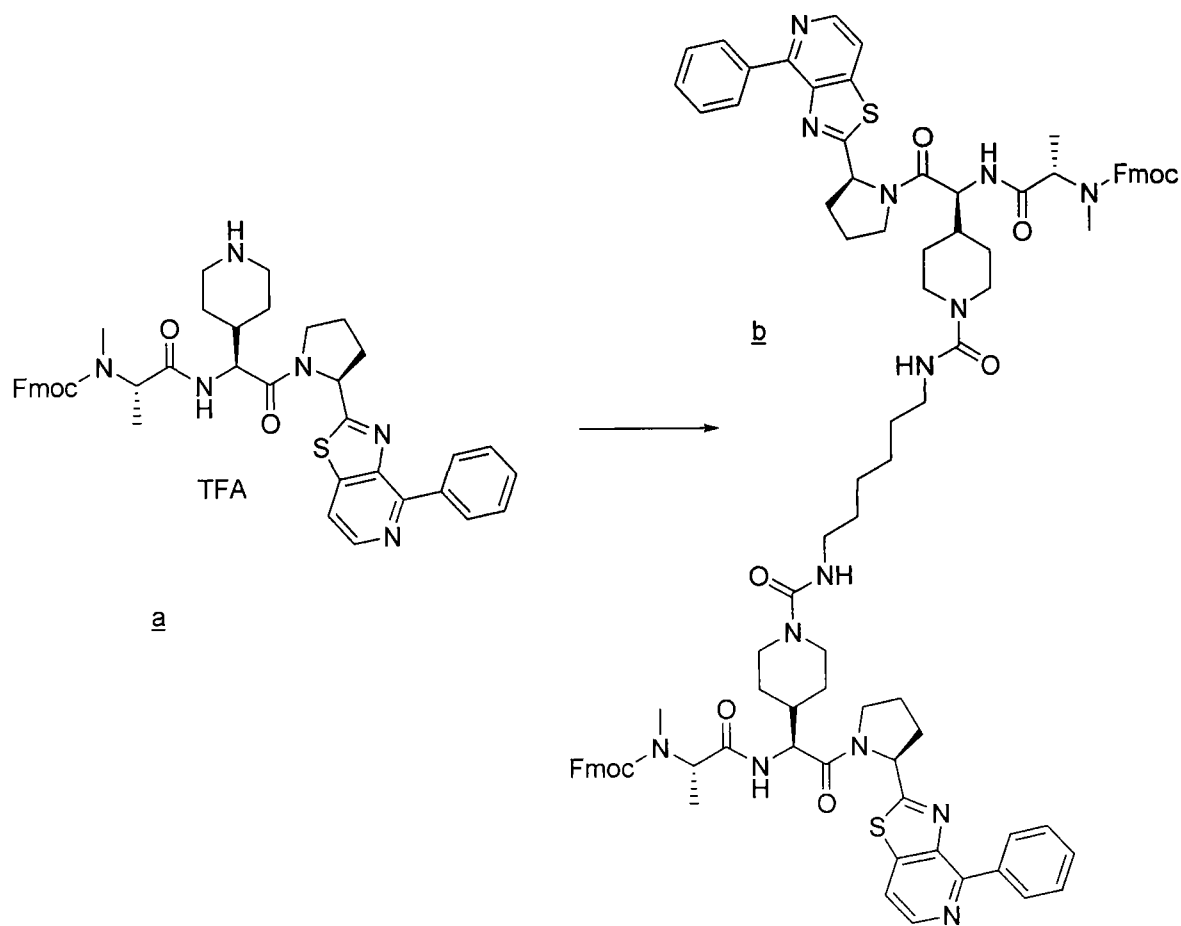


向 a (0.1 g, 0.12 mmol) 于二氯甲烷 (2 mL) 中的溶液中加入二异丙基胺 (0.0456 mL, 0.26 mmol)。将己二酰二氯 (0.00862 mL, 0.06 mmol) 加到该混合物中。将所得溶液在室温搅拌 4 小时。再次将二异丙基胺 (0.0456 mL, 0.26 mmol) 加到该混合物中。将该溶液搅拌过夜。将粗产物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化 (4 g  $\text{SiO}_2$ , 0-5% 甲醇/二氯甲烷)，得到 Fmoc 保护的二聚体 b (0.073 g, 0.046 mmol, 78%)。

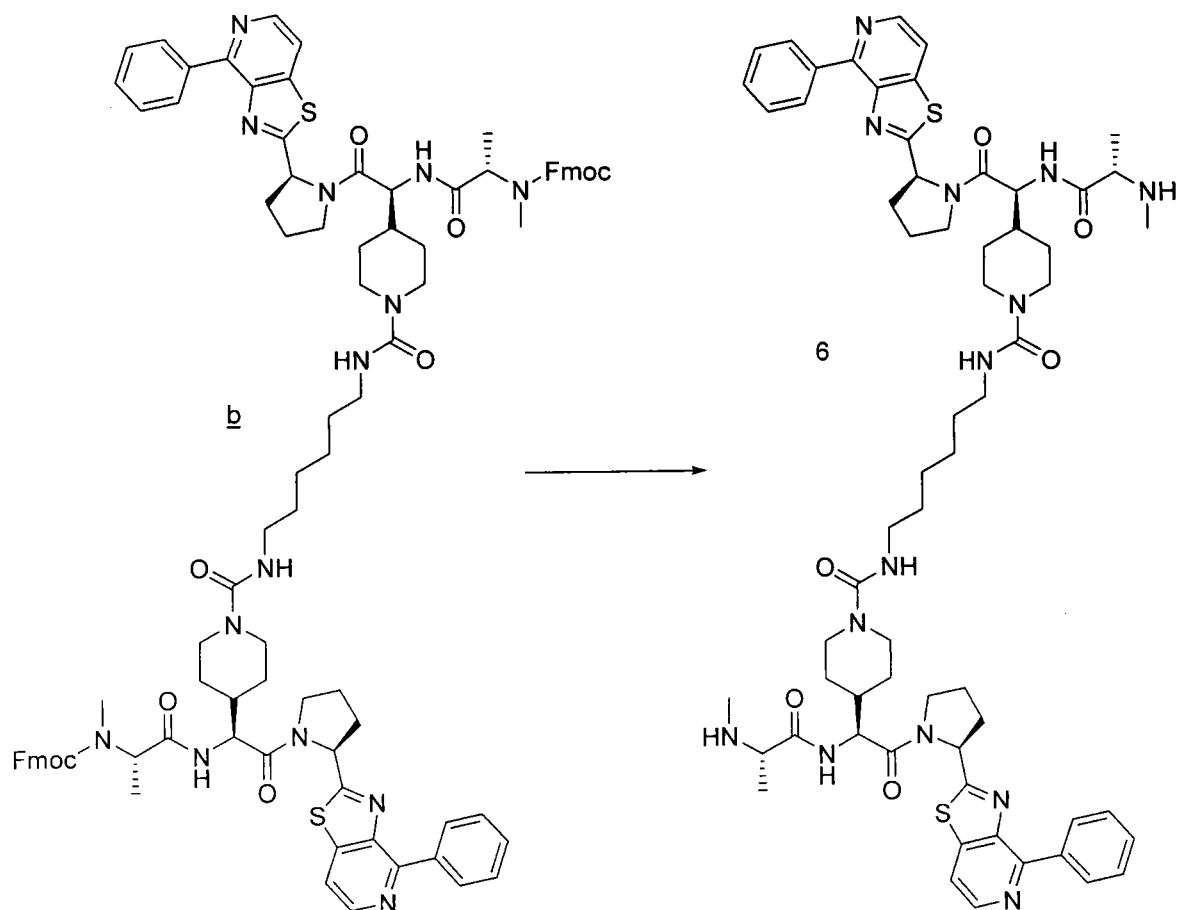


向 Fmoc 保护的二聚体 **b** (0.073 g, 0.046 mmol) 于二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入吗啉(0.21 mL, 2.4 mmol)。将该混合物搅拌 3 小时。再次向该溶液中加入吗啉(0.21 mL, 2.4 mmol)。将该溶液搅拌过夜。将样品浓缩并通过 SFC (乙基-吡啶, 20-60% 甲醇/CO<sub>2</sub> 6.5 分钟, 流速 50 mL/分钟) 进行纯化, 得到二聚体 **5** (0.019g, 0.017 mmol, 36%)。

### 实施例 36      二聚体化合物 6

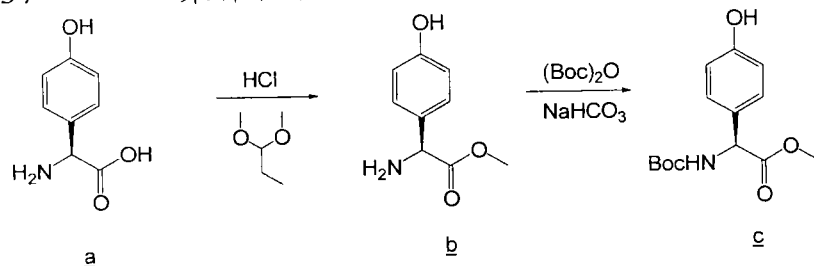


向 **a** (0.1 g, 0.12 mmol) 于二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入二异丙基胺(0.0228 mL, 0.13 mmol)。将己烷 1,6-二异氰酸酯(0.00954 mL, 0.0593 mmol)加到该混合物中。将所得溶液在室温搅拌 4 小时。加入 N,N-二甲氨基吡啶微晶。将该混合物搅拌 30 分钟。再次将二异丙基胺(0.0338 mL, 0.13 mmol)加到该混合物中。将该混合物搅拌 30 分钟。加入己烷 1,6-二异氰酸酯(0.00478 mL, 0.0297 mmol)。将该溶液搅拌过夜。将粗产物吸附在硅胶上并通过快速色谱进行纯化(4 g SiO<sub>2</sub>, 0-5% 甲醇/二氯甲烷), 得到定量收率的 Fmoc 保护的二聚体 **b**。



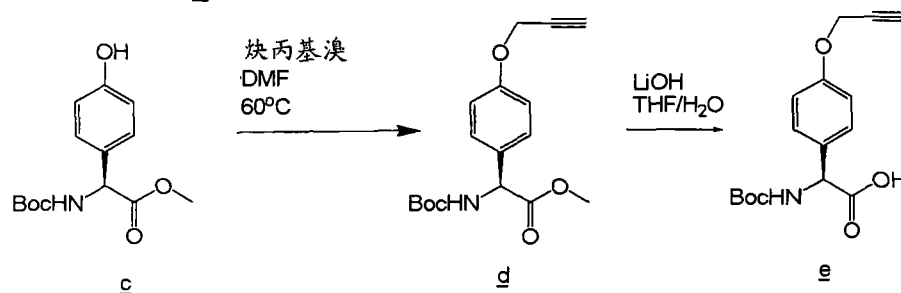
向 Fmoc 保护的二聚体 **b** (0.12 mmol) 于二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入吗啉(0.38 mL, 4.3 mmol)。将该混合物搅拌 3 小时。再次向该溶液中加入吗啉(0.38 mL, 4.3 mmol)。将该溶液搅拌过夜。浓缩样品并通过 SFC(乙基-吡啶, 20-60% 甲醇于 CO<sub>2</sub> 中 6.5 分钟, 50 mL/分钟), 得到二聚体 **6** (0.0392g, 0.033 mmol, 28%)。

### 实施例 37 二聚体化合物 7

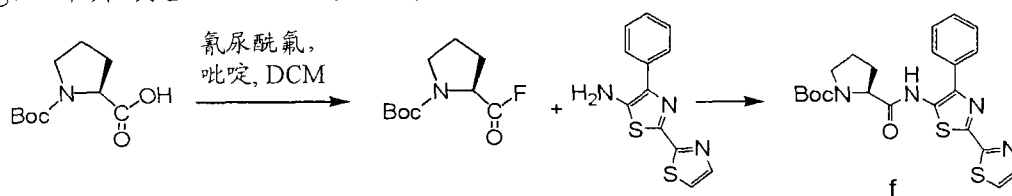


在室温, 将 4-羟基苯基甘氨酸 **a** (1.0 g, 5.98 mmol) 和浓 HCl (6 mL) 在 2,2-二甲氧基丙烷(33 mL, 813 mmol) 中搅拌过夜。对该棕色溶液进行蒸发, 并用甲醇和乙醚的溶液沉淀出纯净的化合物 **b**。得到 1.3 g。计算质量 181.2, 实测质量 181.9。将化合物 **b** (1.3 g, 5.98 mmol) 和 NaHCO<sub>3</sub> (1.0 g, 12.0 mmol) 溶于 15 mL 水和 15 mL 乙腈, 滴加 Boc-酸酐(1.6 g, 7.2 mmol) 于 10 mL THF

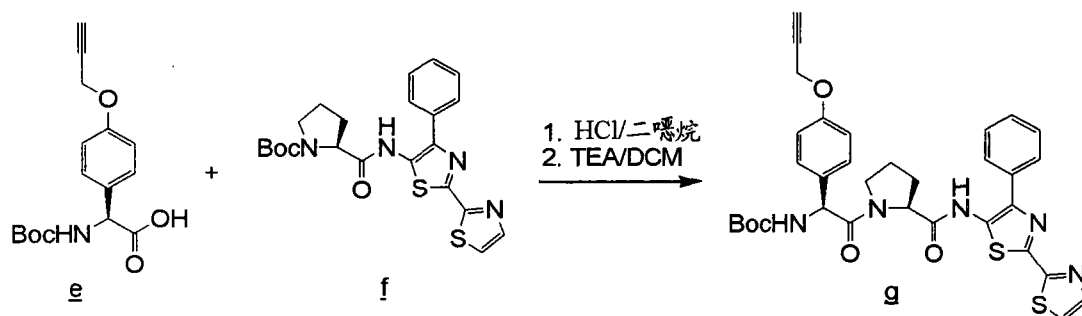
中的溶液,并将该溶液在室温搅拌过夜。对该溶液进行蒸发并加入乙酸乙酯。完成标准后处理操作:有机溶液用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、盐水、水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩成化合物 c。计算质量 281.2, 实测质量 282.1。



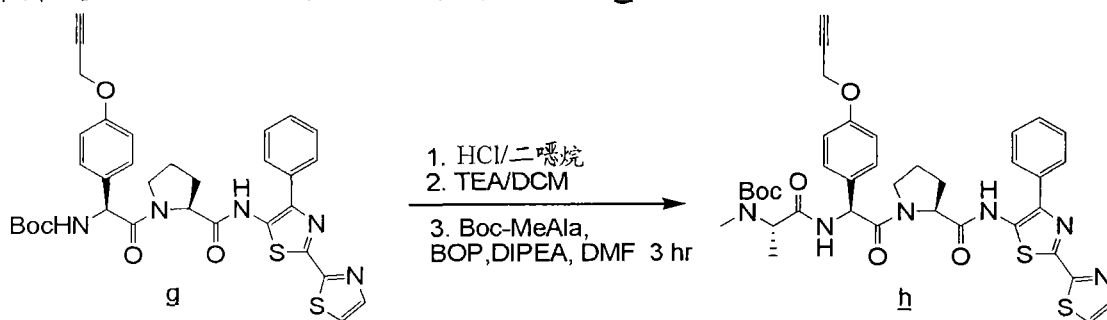
将化合物 c (1.63 g, 5.8 mmol), 80 重量%炔丙基溴(1.93 ml, 17.4 mmol)于甲苯中的溶液,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.4 g, 17.4 mmol)溶于 30 ml DMF 中并在  $50^\circ\text{C}$  加热过夜。对该溶液进行蒸发,按如上所述完成标准后处理操作。纯净的化合物 d 通过 HPLC 进行纯化。计算质量 319.4, 实测质量 320.1。将化合物 d (1.85 g, 5.8 mmol)与 LiOH (487 mg, 11.6 mmol)溶于 50 ml THF/水(1:1)并搅拌 4 小时。对该溶液进行蒸发,并用柠檬酸水溶液酸化。将该溶液萃取至 EtOAc 中,用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩,得到黄色油状的化合物 e。收率 770 mg。计算质量 305.3, 实测质量 305.8。



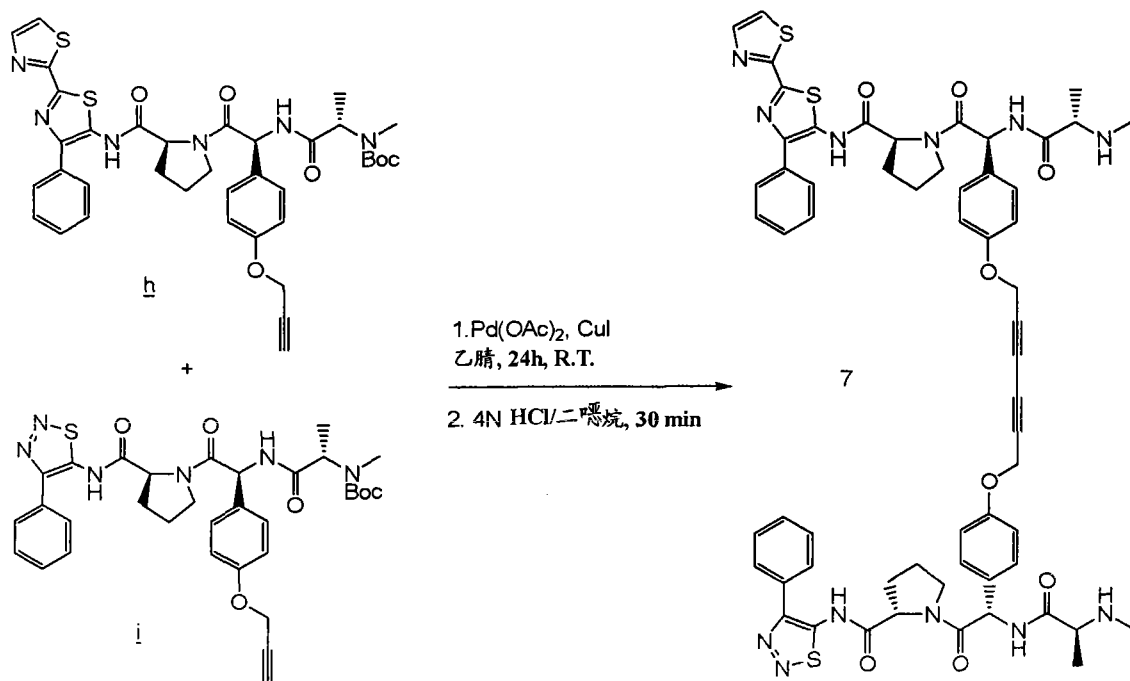
向冰冷却的 Boc-脯氨酸(598 mg, 2.78 mmol)和吡啶(411 ul, 5.09 mmol)于 10 ml DCM 中的溶液中,滴加氰尿酸酐(406 mg, 3.01 mmol)。将该溶液升温至室温并搅拌 90 分钟。对该溶液进行蒸发,加入 EtOAc,有机层用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩。向剩余物中加入 4-苯基-2,2'-联噻唑-5-胺(600 mg, 2.31 mmol)和吡啶并在室温搅拌过夜。对该溶液进行蒸发,加入 EtOAc 并完成标准后处理操作。化合物 f 通过 HPLC 进行纯化。收率 270 mg。计算质量 456.6, 实测质量 457.3。



将化合物 **f** (200 mg, 0.44 mmol) 用 20 ml 4N HCl/二噁烷处理 30 分钟并除去溶剂。将 Boc-Phg(4-O-炔丙基)-OH **e** (147 mg, 0.48 mmol), 苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP) (213 mg, 0.48 mmol) 和 DIPEA (168  $\mu$ l, 0.96 mmol) 混合于 20 ml DMF 中并在室温搅拌 3 小时。完成标准后处理操作并通过 HPLC 进行纯化, 得到化合物 **g**。计算质量 643.8, 实测质量 644.3。

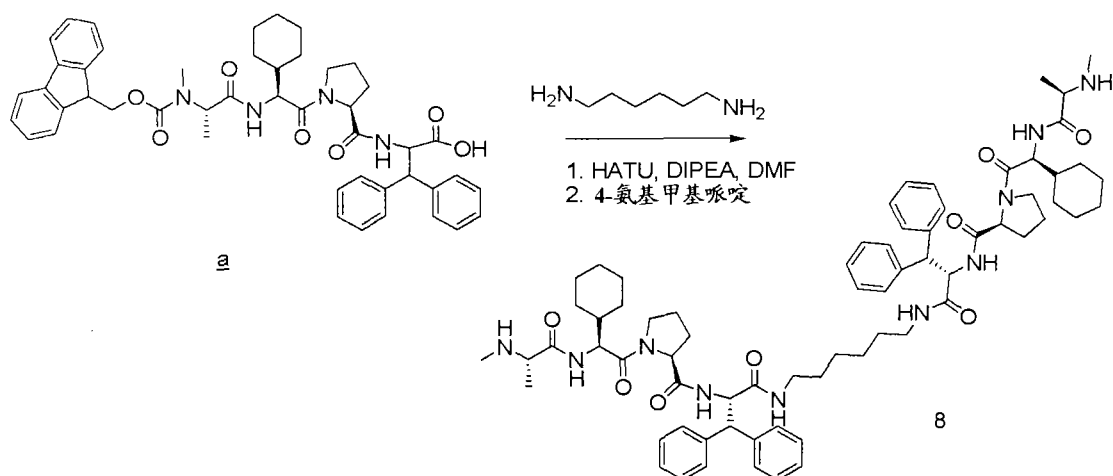


将化合物 **g** (282 mg, 0.44 mmol) 用 20 ml 4N HCl/二噁烷处理 30 分钟并除去溶剂。将 Boc-MeAla (98 mg, 0.48 mmol), BOP (213 mg, 0.48 mmol) 和 DIPEA (168  $\mu$ l, 0.66 mmol) 混合于 20 ml DMF 中并在室温搅拌 3 小时。完成标准后处理操作并通过 HPLC 进行纯化, 得到化合物 **h**。收率 47 mg。计算质量 728.9, 实测质量 729.3。



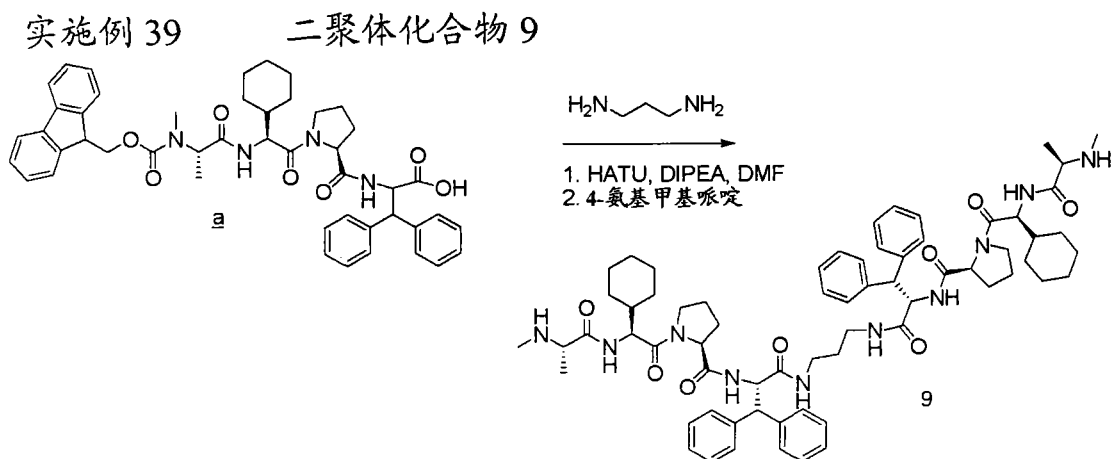
将化合物 **g** (94 mg, 0.128 mmol), 化合物 **i** (84 mg, 0.128 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.1 mg, 0.0051 mmol), CuI (0.98 mg, 0.0051 mmol) 和 DABCO (86 mg, 0.77 mmol) 混合于 20 ml 乙腈中并在室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯, 有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤两次, 用盐水洗涤两次, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。剩余物用 20 ml 4N HCl/二噁烷处理 30 分钟并浓缩。粗的剩余物通过 HPLC 进行纯化, 得到 12 mg 的化合物 **7**。计算质量 1173.4, 实测值 1173.8。

### 实施例 38 二聚体化合物 8

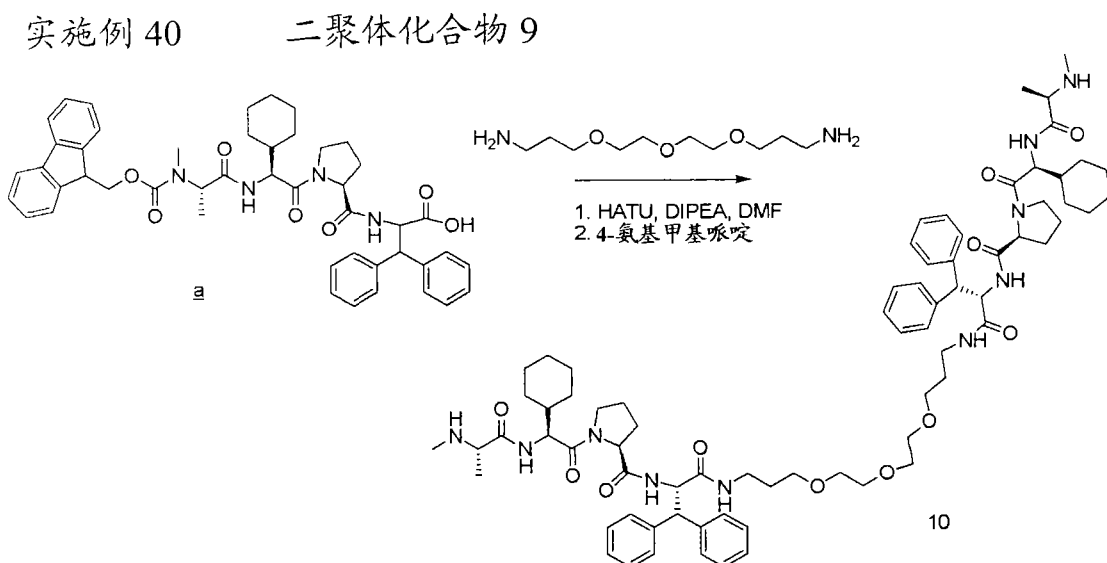


将化合物 **a** (160 mg, 0.2 mmol) 溶于 1 mL DMF, 加入 HATU (91 mg, 0.24 mmol), 然后加入 1,6-二氨基己烷 (12 mg, 0.1 mmol) 和二异丙基乙基胺 (52  $\mu$ L, 0.3 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 14 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释,

用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤两次并用盐水洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩。将剩余物溶于 2 mL DMF, 接着加入 4-氨基甲基哌啶(120  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol)并在室温搅拌 3 小时。通过制备性 HPLC 得到化合物 8。MS = 1205.2 (M+1)。

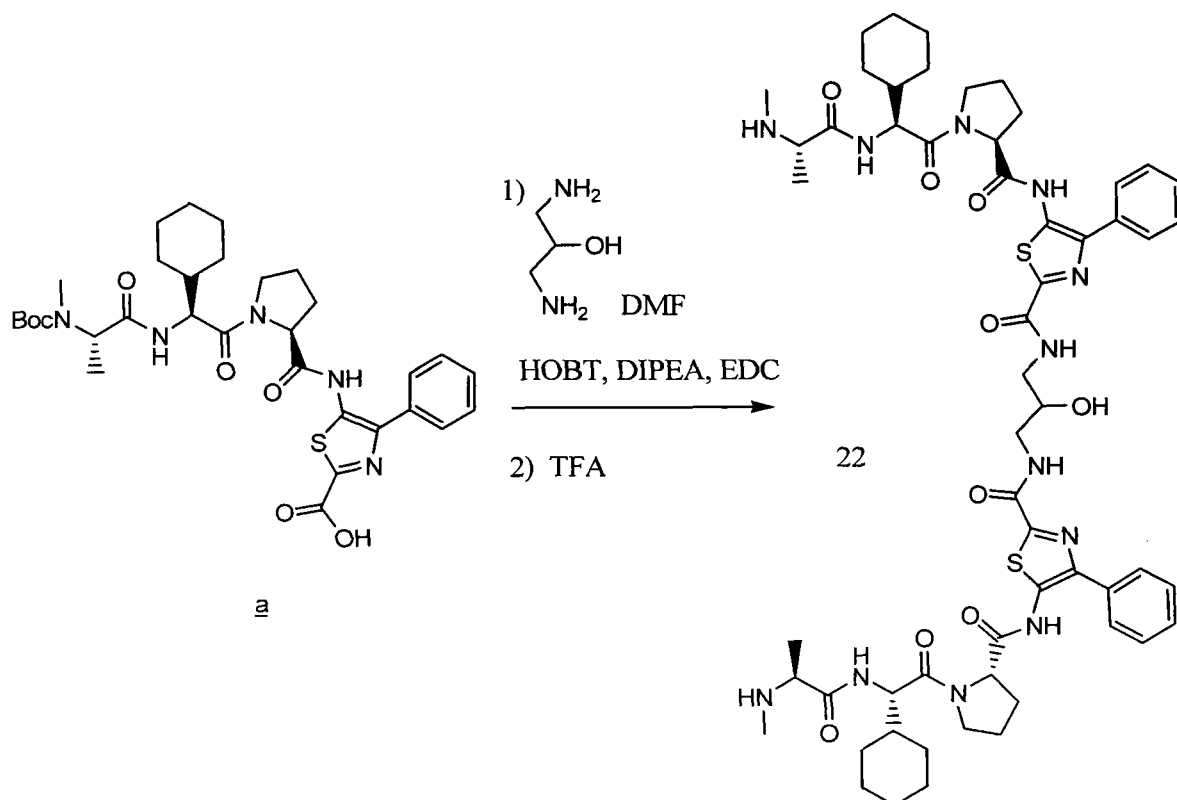


将化合物 a (135 mg, 0.17 mmol)溶于 1 mL DMF, 加入 HATU(91 mg, 0.24 mmol), 接着加入 1,6-二氨基丙烷(8  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol)和二异丙基乙基胺(44  $\mu\text{L}$ , 0.26 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 14 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤两次并用盐水洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩。将剩余物溶于 2 mL DMF, 接着加入 4-氨基甲基哌啶(104  $\mu\text{L}$ , 0.85 mmol)并在室温搅拌 3 小时。通过制备性 HPLC 得到化合物 8。MS = 1164.5 (M+1)。



根据化合物 8 的方法制备化合物 9。MS = 1310.7 (M+1)。

实施例 41      二聚体化合物 22

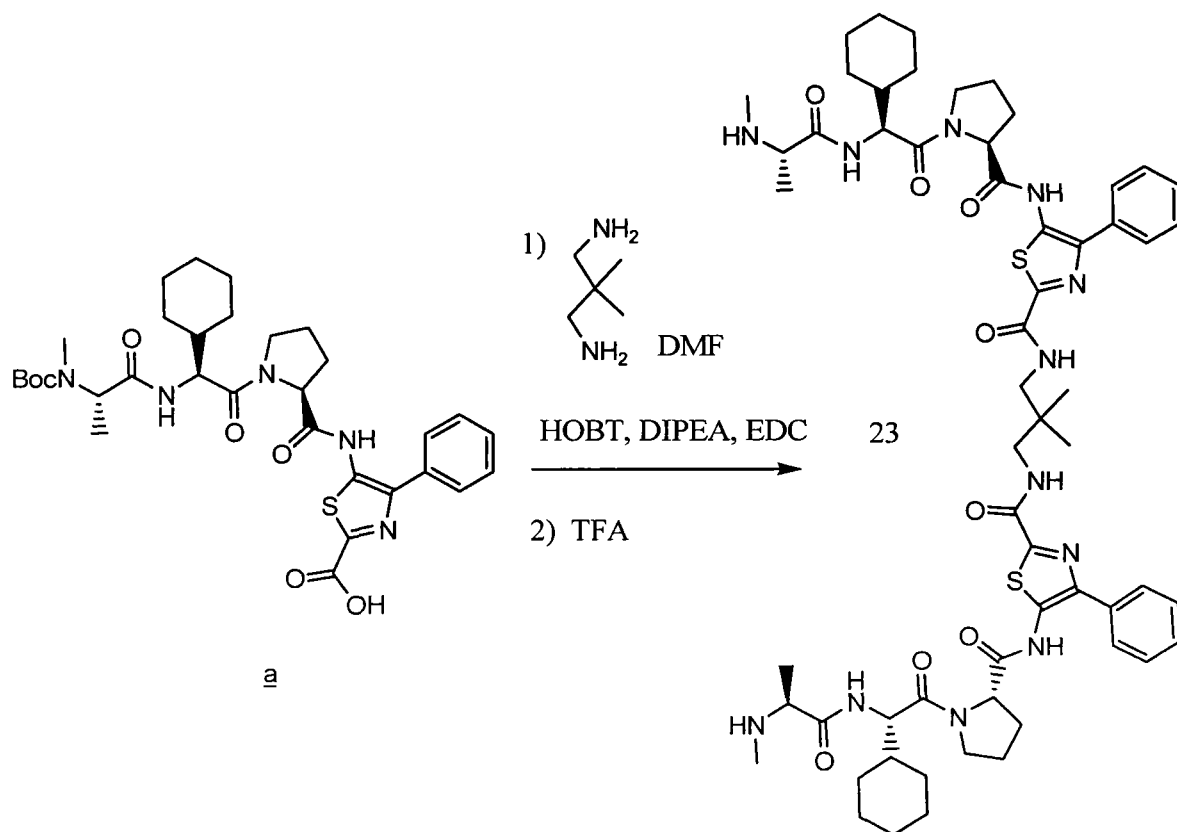


向化合物 **a** (665.0 mg, 1.036 mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺(10.0 mL, 129 mmol) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑(0.154 g, 1.14 mmol), 1,3-二氨基丙-2-醇(0.0467 g, 0.518 mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺(0.451 mL, 2.59 mmol)。待固体进入溶液之后, 加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.218 g, 1.14 mmol), 并将该溶液在室温搅拌过夜。

将该溶液加热至 50°C 并继续搅拌过夜。将该溶液用 EtOAc (150ml) 稀释并用 1N HCl 洗涤(2x150ml)。将合并的酸性水相用 EtOAc(1x100ml) 萃取, 合并的有机相用 1N NaOH(2x150ml) 洗涤。合并的碱性层用 EtOAc(1x100ml) 萃取。合并的有机相用盐水(1x150ml) 洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并用 Genevac 蒸发器浓缩, 然后经快速色谱(ISCO 80G 固相含量(0-80%) 10% MeOH/DCM, DCM), 得到 Boc-保护的二聚体。

将 Boc-保护的二聚体用 DCM 和 TFA 的 1:1 溶液(5 ml) 处理 10 分钟并浓缩。粗产物通过 HPLC 进行纯化, 得到 77.3 mg 最终的二聚体化合物 22。

#### 实施例 42 二聚体化合物 23



在化合物 **a** (700.0 mg, 1.091 mmol) 的小瓶中顺序地加入 1-羟基苯并三唑 (0.162 g, 1.20 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (3.500 mL, 45.20 mmol), 2,2-二甲基丙烷-1,3-二胺 (0.0655 mL, 0.545 mmol), N,N-二异丙基乙基胺 (0.475 mL, 2.73 mmol), N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.230 g, 1.20 mmol), 并于 50°C 搅拌过夜。将该溶液用 EtOAc (150 mL) 稀释, 并用 1N HCl 洗涤 (2x150 mL)。合并的酸性水相用 EtOAc (1x100 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和的碳酸氢盐洗涤 (2x150 mL)。合并的碱性相用 EtOAc (1x100 mL) 萃取, 合并的有机相用盐水 (1x150 mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 然后经快速色谱 (ISCO 80G 固体载体色谱柱 0-5% MeOH/DCM, 45 分钟) 得到 Boc-保护的二聚体。

向剩余物中加入 TFA/DCM (三氟乙酸:二氯甲烷的 1:1 溶液) (5.00 mL), 将其在室温搅拌 10 分钟然后旋转蒸发 (rotovaped), 接着加入 DCM 并再次旋转蒸发。将其通过 Genevac 蒸发器蒸发, 得到 163.7 mg 粗的二聚体, 其通过 HPLC 进行纯化, 得到 86.3 mg 纯化的二聚体化合物 23。

#### 实施例 43 IAP 抑制测定

在以下实验中, 使用称为 MLXBIR3SG 的嵌合 BIR 结构域, 其中 110

个残基中的 11 个与在 XIAP-BIR3 中发现的残基相应，而剩余的残基与 ML-IAP-BIR 相应。已显示嵌合蛋白质(chimeric protein)MLXBIR3SG 对半胱天冬酶-9 的结合和抑制显著好于任一天然的 BIR 结构，但与基于 Smac 的肽和成熟的 Smac 的结合的亲合力与天然的 ML-IAP-BIR 相似。当转染至 MCF7 细胞时，已经将嵌合 BIR 结构域 MLXBIR3SG 对半胱天冬酶-9 的抑制改善与对多柔比星所诱导细胞凋亡的抑制增加相关联。

MLXBIR3SG 序列:

MGSSHHHHHSSGLVPRGSHMLETEEEEEEGAGATLSRGPAFPGMG  
SEELRLASFYDWPLTAEVPELLAAAGFFHTGHQDKVRCFFCYGGLQSW  
KRGDDPWTEHAKWFPGCQFLLRSGQEYINNIHLTHSL (SEQ ID NO.: 1)

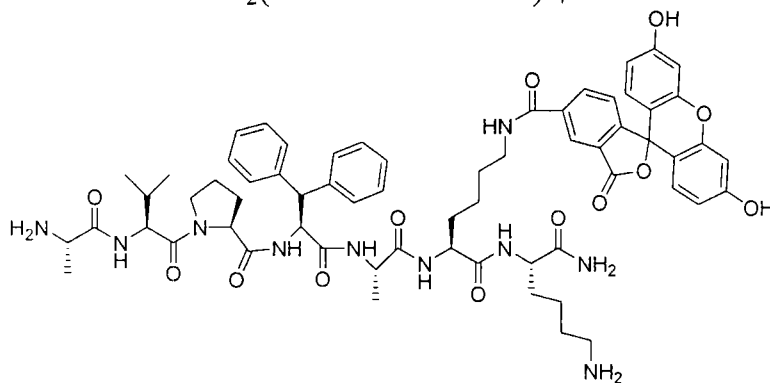
#### TR-FRET 肽结合测定

根据 Kolb 等人(Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1(4):203)的操作，在 Wallac Victor2 Multilabeled Counter Reader(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Inc.) 上进行时间分辨荧光共振能量转移 (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) 竞争实验。在试剂缓冲液(50mM Tris[pH 7.2]、120mM NaCl、0.1%牛球蛋白、5mM DTT 和 0.05%辛基葡萄糖苷(octylglucoside))中制备鸡尾酒试剂(reagent cocktail)(含有 300nM his 标记的 MLXBIR3SG、200nM 生物素化的 SMAC 肽(AVPI)、5 $\mu$ g/mL 抗 his 别藻蓝蛋白 (XL665)(CISBio International) 和 200ng/mL 链霉抗生物素 - 钕(streptavidin-europium)(Perkin Elmer))。(可供选择地，该鸡尾酒试剂可使用浓度分别为 6.5nM 和 25nM 的钕标记的抗 His(Perkin Elmer)和链霉抗生物素-别藻蓝蛋白(Perkin Elmer)来制备)。将鸡尾酒试剂在室温孵育 30 分钟。孵育后，将鸡尾酒试剂加到于 384 孔黑色 FIA 板(Greiner Bio-One, Inc.)中的 1:3 连续稀释的拮抗剂化合物(起始浓度为 50 $\mu$ M)中。在室温孵育 90 分钟后，用滤光片针对钕的激发波长(340nm)和钕的发射波长(615nm)以及别藻蓝蛋白的发射波长(665nm)对荧光进行读数。将拮抗剂数据计算为别藻蓝蛋白在 665nm 的发射信号与钕在 615nm 的发射信号的比值(为了便于数据处理，将这些比值乘以因子 10,000)。将所得到的值描绘为拮抗剂浓度的函数，并且使用 Kaleidograph 软件(Synergy Software, Reading, PA)拟合成 4 参数方程。拮

抗剂效能的指标从  $IC_{50}$  值确定。在该试验中测试的本发明的化合物具有小于  $200\mu M$  的  $IC_{50}$  值, 这显示出了 IAP 抑制活性。

### 荧光偏振肽结合测定

根据 Keating, S.M., Marsters, J, Beresini, M., Ladner, C, Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., and Bodary, S.(2000)in Proceedings of SPIE : In Vitro Diagnostic Instrumentation(Cohn, G.E., Ed.)pp 128-137, Bellingham, WA 的操作, 在 Analyst HT 96-384(Molecular Devices Corp.)上进行偏振实验。用于荧光偏振亲和力测量的样品如下制备: 将 MLXBIR3SG 于偏振缓冲液(50mM Tris[pH 7.2]、120mM NaCl、1%牛球蛋白、5mM DTT 和 0.05%辛基葡萄糖苷)中的 1:2 连续稀释液(起始于最终浓度  $5\mu M$ )加到最终浓度为 5nM 的与 5-羧基荧光素结合的 AVPdi-Phe-NH<sub>2</sub>(AVP-diPhe-FAM)中。



AVP-diPhe-FAM 探针

在室温孵育 10 分钟后, 用标准截止滤光片(cut-off filter)针对 96 孔黑色 HE96 板(Molecular Devices Corp.)中的荧光素荧光基团( $\lambda_{ex}=485nm$ ;  $\lambda_{em}=530nm$ )对反应混合物进行读数。将荧光值描绘为蛋白质浓度的函数, 并且  $IC_{50}$  如下得到: 使用 Kaleidograph 软件(Synergy software, Reading, PA)将数据拟合成 4 参数方程。竞争实验如下进行: 将 30nM MLXBIR3SG 加到孔中, 所述孔含有 5nM AVP-diPhe-FAM 探针及拮抗剂化合物于偏振缓冲液中的 1:3 连续稀释液(起始于  $300\mu M$  浓度)。孵育 10 分钟后对样品进行读数。将荧光偏振值描绘为拮抗剂浓度的函数, 并且  $IC_{50}$  值如下得到: 使用 Kaleidograph 软件(Synergy software, Reading, PA)将数据拟合成 4 参数方程。拮抗剂的抑制常数( $K_i$ )由  $IC_{50}$  值确定。在该试验中测试的本发明的化合物具有小于  $10\mu M$  的  $IC_{50}$ 。化合物 2 的  $IC_{50}$  为  $0.2787\mu M$ , 化合物 10 的  $IC_{50}$  为  $1.324\mu M$ , 化合物 1 的  $IC_{50}$  为  $0.2309\mu M$ , 化合物 4 的  $IC_{50}$  为  $2.4054\mu M$ , 化合物 11 的  $IC_{50}$  为  $1.0261\mu M$ , 化合物 12 的  $IC_{50}$  为  $1.0965\mu M$ , 化合物 13 的  $IC_{50}$  为  $3.8188\mu M$ ,

化合物 14 的  $IC_{50}$  为 2.3450  $\mu M$ , 化合物 15 的  $IC_{50}$  为 3.8334  $\mu M$ , 化合物 16 的  $IC_{50}$  为 0.2341  $\mu M$ , 化合物 24 的  $IC_{50}$  为 1.3802  $\mu M$ , 化合物 17 的  $IC_{50}$  为 0.1677  $\mu M$ , 化合物 23 的  $IC_{50}$  为 0.6793  $\mu M$ , 及化合物 22 的  $IC_{50}$  为 0.3780  $\mu M$ 。

<110> 健泰科生物技术公司 (GENENTECH, INC.)

Flygare, John A.  
Cohen, Frederick  
Deshayes, Kurt  
Koehler, Michael F. T.  
Gazzard, Lewis J.  
Wang, Lan  
Ndubaku, Chudi

<120> IAP 的抑制剂

<130> P2481R1 WO

<150> US 60/915,010

<151> 2007-04-30

<160> 1

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 1

Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Leu Val  
1 5 10 15

Pro Arg Gly Ser His Met Leu Glu Thr Glu Glu Glu Glu Glu Glu  
20 25 30

Gly Ala Gly Ala Thr Leu Ser Arg Gly Pro Ala Phe Pro Gly Met  
35 40 45

Gly Ser Glu Glu Leu Arg Leu Ala Ser Phe Tyr Asp Trp Pro Leu  
50 55 60

Thr Ala Glu Val Pro Pro Glu Leu Leu Ala Ala Ala Gly Phe Phe  
65 70 75

His Thr Gly His Gln Asp Lys Val Arg Cys Phe Phe Cys Tyr Gly  
80 85 90

Gly Leu Gln Ser Trp Lys Arg Gly Asp Asp Pro Trp Thr Glu His  
95 100 105

Ala Lys Trp Phe Pro Gly Cys Gln Phe Leu Leu Arg Ser Lys Gly  
110 115 120

Gln Glu Tyr Ile Asn Asn Ile His Leu Thr His Ser Leu  
125 130