



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103517904 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201280010189. 1

A61K 31/53 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 02. 27

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/446801 2011. 02. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 08. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/055489 2012. 02. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/115286 EN 2012. 08. 30

(71) 申请人 株式会社棱镜制药

地址 日本神奈川县横浜市

(72) 发明人 小路弘行 小田上刚直

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 邹雪梅 李进

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

权利要求书8页 说明书85页 附图4页

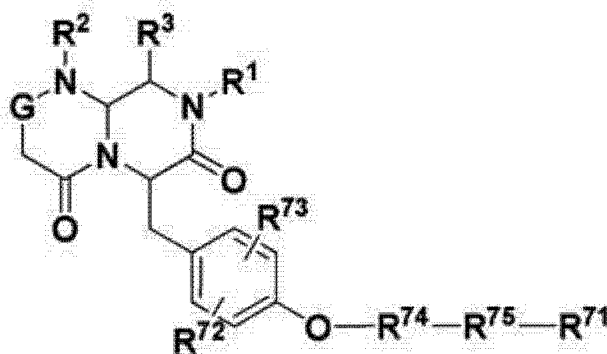
(54) 发明名称

α -螺旋模拟物和与其相关的方法

(57) 摘要

公开了由式(I)代表的 α -螺旋模拟结构和化合物、与其相关的化合物以及与其相关的方法,其中所述通式和每个符号的定义在说明书中进行了限定。另外公开了这些化合物在治疗医学病症(例如,癌症疾病、纤维化疾病)中的应用,和包含所述模拟物的药物组合物。

1. 具有下述通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中

R⁷¹ 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R⁷² 和 R⁷³ 独立地选自氢或卤素；

R⁷⁴ 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；

R⁷⁵ 是 -O-、- (CO)-、- (CO)-O- 或 -O- (CO)-O-；

前提条件是，当 R⁷⁴ 是键时，那么 R⁷⁵ 是 - (CO)- 或 - (CO)-O-；

G 是 -NH-、-NR⁶-、-O-、-CH₂-、-CHR⁶- 或 -C(R⁶)₂-，其中 R⁶ 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R¹ 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基；

R² 是 -W²¹-W²²-Rb-R²⁰，其中 W²¹ 是 - (CO)- 或 - (SO₂)-；W²² 是键、-O-、-NH-、或任选地被取代的低级亚烷基；Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；且 R²⁰ 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基；且

R³ 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、或任选地被取代的炔基。

2. 权利要求 1 所述的化合物，

其中

R⁷⁴ 是键；且

R⁷⁵ 是 - (CO)-。

3. 权利要求 1 所述的化合物，

其中

R⁷⁴ 是键；且

R⁷⁵ 是 - (CO)-O-。

4. 权利要求 1 所述的化合物，

其中

R⁷⁴ 是任选地被取代的低级亚烷基；且

R⁷⁵ 是 -O-。

5. 权利要求 1 所述的化合物，

其中

R^{74} 是任选地被取代的低级亚烷基 ; 且

R^{75} 是 $-O-(CO)-O-$ 。

6. 权利要求 1-5 中的任一项所述的化合物,

其中

G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-CH_2-$;

其中

R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基 ;

R^1 为 $-Ra-R^{10}$;

其中

Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且

R^{10} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

7. 权利要求 6 所述的化合物,

其中

R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分。

8. 权利要求 6 所述的化合物,

其中

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$,

其中

W^{21} 是 $-(CO)-$;

W^{22} 是 $-NH-$;

Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基 ; 且

R^{20} 是任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基。

9. 权利要求 6 所述的化合物,

其中

R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基。

10. 权利要求 6 或 9 所述的化合物,

其中

G 是 $-NR^6-$, 其中 R^6 是低级烷基或低级烯基。

11. 权利要求 6 或 9 所述的化合物,

其中

G 是 $-CH_2-$ 。

12. 权利要求 6-11 中的任一项所述的化合物,

其中

Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且

R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取

代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并噻啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基。

13. 权利要求 6 所述的化合物，

其中

R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；且

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的噻啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并噻啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

14. 权利要求 6 所述的化合物，

其中

R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；且

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的噻啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻

唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

15. 权利要求 10 所述的化合物，

其中

R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；且

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

16. 权利要求 11 所述的化合物，

其中

R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯

甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

17. 权利要求 1 所述的化合物，所述化合物选自

乙酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

戊酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

壬酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

十二烷酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

十三烷酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

棕榈酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

乙酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

戊酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

壬酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

十二烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

十三烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，

棕榈酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯,

乙酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

戊酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

壬酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

十二烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

十三烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

棕榈酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

乙酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

戊酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

十二烷酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

棕榈酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

乙酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

戊酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

十二烷酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

棕榈酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯,

2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸,

2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯,

2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸苄酯,

2-((4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸,

2-((4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯,

2-((4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸苄酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸苄酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸苄酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸苄酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯,

2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸苄酯,

碳酸 1-(4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)乙基酯 乙

基酯，

(6S, 9S)-N-苄基-6-(4-(3-甲氧基丙氧基)苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-1-甲酰胺，

异丁酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯，和

碳酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯 乙基酯。

18. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-17 中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及任选的药学上可接受的载体。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述组合物包含有效量的所述化合物。

20. 治疗或预防癌症的方法，所述方法包括：以有效地治疗或预防癌症的量，给需要其的受试者施用根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 18 和 19 中的任一项的组合物。

21. 治疗或预防纤维化的方法，所述方法包括：以有效地治疗或预防纤维化的量，给需要其的受试者施用根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 18 和 19 中的任一项的组合物。

22. 治疗或预防疾病或病症的方法，所述疾病或病症选自癌症、纤维化、与血管成形术相关的再狭窄、多囊性肾病、异常血管生成疾病、结节性硬化病 (TSC)、KSHV 相关的肿瘤、脱发和阿尔茨海默氏病，所述方法包括：以有效地治疗或预防所述疾病或病症的量，给需要其的受试者施用根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐，或权利要求 18 和 19 中的任一项的组合物。

23. 用于治疗或预防癌症的试剂，所述试剂包含根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

24. 用于治疗或预防纤维化的试剂，所述试剂包含根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

25. 用于治疗或预防疾病或病症的试剂，所述疾病或病症选自癌症、纤维化、与血管成形术相关的再狭窄、多囊性肾病、异常血管生成疾病、结节性硬化病 (TSC)、KSHV 相关的肿瘤、脱发和阿尔茨海默氏病，所述试剂包含根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

26. 用于治疗或预防癌症的根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 18 和 19 中的任一项的组合物。

27. 用于治疗或预防纤维化的根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 18 和 19 中的任一项的组合物。

28. 用于治疗或预防疾病或病症的根据权利要求 1-17 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 18 和 19 中的任一项的组合物，所述疾病或病症选自：癌症、纤维化、与血管成形术相关的再狭窄、多囊性肾病、异常血管生成疾病、结节性硬化病 (TSC)、KSHV 相关的肿瘤、脱发和阿尔茨海默氏病。

α - 螺旋模拟物和与其相关的方法

[0001] 说明书。

技术领域

[0002] 本发明主要涉及 α - 螺旋模拟结构和与其相关的化合物。本发明还涉及在治疗医学病症(例如,癌症疾病、纤维化疾病)中的应用,和包含所述模拟物的药物组合物。

背景技术

[0003] 近来,已经开发了非肽化合物,其更密切地模拟在生物活性蛋白或肽中发现的回折(reverse-turns)的二级结构。例如,Kahn 的美国专利号 5,440,013 和 Kahn 的公开 PCT 申请号 W094/03494、W001/00210A1 和 W001/16135A2 各自公开了构象限制的非肽化合物,其模拟回折的三维结构。另外,美国专利号 5,929,237 和它的部分继续申请美国专利号 6,013,458(两个都属于 Kahn)公开了构象限制的化合物,其模拟生物活性肽和蛋白的回折的二级结构。在回折模拟物方面,Kahn 在 W02007/056513 和 W02007/056593 中公开了新的构象限制的化合物,其模拟生物活性肽和蛋白的 α - 螺旋区的二级结构。此外,Odagami 等人在 W02009/148192、W02010/044485 和 W02010/128685 中公开了新的构象限制的化合物,其模拟生物活性肽和蛋白的 α - 螺旋区的二级结构。

[0004] 尽管它们具有药理学优点, α - 螺旋模拟物的应用有时可以由于不适当的口服生物利用度而妥协。

[0005] 尽管在构象限制性回折和 α - 螺旋模拟物的合成和鉴定方面已经有了显著的发展,但本领域还需要模拟肽的二级结构的小分子。本领域还需要包括这种成员的库,以及针对感兴趣的靶标(尤其是生物靶标)来合成和筛选库成员的技术,以便鉴定生物活性的库成员。

[0006] 本发明还满足这些需要,并且通过提供模拟生物活性肽和蛋白的 α - 螺旋区的二级结构的构象限制性化合物,提供了另一个相关的优点。

[0007] Wnt 信号传递途径调节各种过程,包括细胞生长、肿瘤生成和发展(Moon 等人,1997, Trends Genet. 13, 157-162; Miller 等人,1999, Oncogene 18, 7860-7872; Nusse 和 Varmus, 1992, Cell 69, 1073-1087; Cadigan 和 Nusse, 1997, Genes Dev. 11, 3286-3305; Peifer 和 Polakis, 2000 Science 287, 1606-1609; Polakis 2000, Genes Dev. 14, 1837-1851)。已经在各种有机体中深入地研究了 Wnt 信号传递途径。已经发现,Wnt 信号转导所造成的 TCF4/ β - 连环蛋白介导的转录过程的活化在其生物功能中起到关键作用(Molenaar 等人,1996, Cell 86:391-399; Gat 等人,1998 Cell 95:605-614; Orford 等人,1999 J. Cell. Biol. 146:855-868; Bienz 和 Clevers, 2000, Cell 103:311-20)。

[0008] 在没有 Wnt 信号传递的情况下,肿瘤抑制基因结肠腺瘤样息肉(APC)同时与丝氨酸激酶糖原合酶激酶(GSK)-3 β 和 β - 连环蛋白相互作用(Su 等人,1993, Science 262, 1734-1737; Yost 等人,1996 Genes Dev. 10, 1443-1454; Hayashi 等人,1997, Proc.

Natl. Acad. Sci. USA, 94, 242-247: Sakanaka 等人, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 3020-3023: Sakanaka 和 William, 1999, J. Biol. Chem 274, 14090-14093)。APC 的磷酸化 (通过 GSK-3 β) 调节 APC 与 β -连环蛋白的相互作用, 其也可以调节 β -连环蛋白的信号功能 (B. Rubinfeld 等人, Science 272, 1023, 1996)。Wnt 信号传递使 β -连环蛋白稳定, 使其迁移至核中, 在其中, 它与转录因子的淋巴增强因子 (LEF1)/T 细胞因子 (TCF4) 家族的成员相互作用 (Behrens 等人, 1996 Nature 382, 638-642: Hsu 等人, 1998, Mol. Cell. Biol. 18, 4807-4818: Roose 等人, 1999 Science 285, 1923-1926)。

[0009] 近来, 证明了 c-myc (已知的癌基因) 是 β -连环蛋白 /TCF4- 介导的转录过程的靶基因 (He 等人, 1998 Science 281 1509-1512: Kolligs 等人, 1999 Mol. Cell. Biol. 19, 5696-5706)。已经确定可以通过 TCF4/ β -连环蛋白转录途径来调节的许多其它重要的基因, 包括细胞周期蛋白 D1 和金属蛋白酶 (其也涉及肿瘤生成) (Crawford 等人, 1999, Oncogene 18, 2883-2891: Shtutman 等人, 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 11, 5522-5527: Tetsu 和 McCormick, 1999 Nature, 398, 422-426)。此外, 已经发现, Wnt 信号传递的一些下游介质的超表达可以调节细胞凋亡 (Moris 等人, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 7950-7954: He 等人, 1999, Cell 99, 335-345: Orford 等人, 1999 J. Cell. Biol., 146, 855-868: Strovel 和 Sussman, 1999, Exp. Cell. Res., 253, 637-648)。APC 的超表达在人结肠直肠癌细胞中引起细胞凋亡 (Moris 等人, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 93, 7950-7954), β -连环蛋白的异位表达抑制与胞外基质的连接丧失相关的细胞凋亡 (Orford 等人, 1999, J. Cell Biol. 146, 855-868)。通过 TCF4 的显性负性突变体的表达来抑制 TCF4/ β -连环蛋白转录过程, 可以阻碍 Wnt-1- 介导的细胞存活, 并且使细胞对凋亡刺激 (例如抗癌剂) 敏感 (Shaoqiong Chen 等人, 2001, J. Cell. Biol., 152, 1, 87-96), APC 突变通过使结构性存活素表达来抑制细胞凋亡, 其是众所周知的抗凋亡蛋白 (Tao Zhang 等人, 2001, Cancer Research, 62, 8664-8667)。

[0010] 虽然在人癌症中没有发现 Wnt 基因中的突变, 但如在大部分结肠直肠癌中那样的 APC 或 β -连环蛋白的突变, 导致 TCF4 的不合适的活化、c-myc 的超表达和肿瘤生长的产生 (Rubinfeld 等人, 1997, Science, 275, 1790-1792: Morin 等人, 1997, Science, 275, 1787-1790: Casa 等人, 1999, Cell. Growth. Differ. 10, 369-376)。在 85% 的结肠直肠癌中, 肿瘤抑制基因 (APC) 丧失或失活, 并且在各种其它癌症中也是这样 (Kinzler 和 Vogelstein, 1996, Cell 87, 159-170)。APCs 主要的作用是 Wnt 信号转导级联的负调节剂。这种途径的中心特征包括: 通过与大的基于 Axin 的复合物 (其包括 APC) 的相互作用, 调节 β -连环蛋白的胞液池的稳定性和位置。这种相互作用导致 β -连环蛋白的磷酸化, 由此使其达到降解的目标。

[0011] 在蛋白相互作用试验中最初鉴定了 CREB 结合蛋白 (CBP)/p300: 首先通过其与转录因子 CREB 结合 (Chrivia 等人, 1993, Nature, 365, 855-859), 随后通过其与腺病毒-转化蛋白 E1A 相互作用 (Stein 等人, 1990, J. Virol., 64, 4421-4427: Eckner 等人, 1994, Genes. Dev., 8, 869-884)。CBP 潜在地参与多种细胞功能, 包括转录辅激活因子功能 (Shikama 等人, 1997, Trends. Cell. Biol., 7, 230-236: Janknecht 和 Hunter, 1996, Nature, 383, 22-23)。CBP/p300 强化 β -连环蛋白介导的 siamois 启动子 (已知的 Wnt 靶标) 的活化 (Hecht 等人, 2000, EMBO J. 19, 8, 1839-1850)。 β -连环蛋白直接与 CBP 的

CREB- 结合区域相互作用, 并且 β -连环蛋白与 CBP 协同刺激 TCF4/ β -连环蛋白的转录激活 (Ken-Ichi Takemaru 和 Randall T. Moon, 2000 J. Cell. Biol., 149, 2, 249-254)。

发明内容

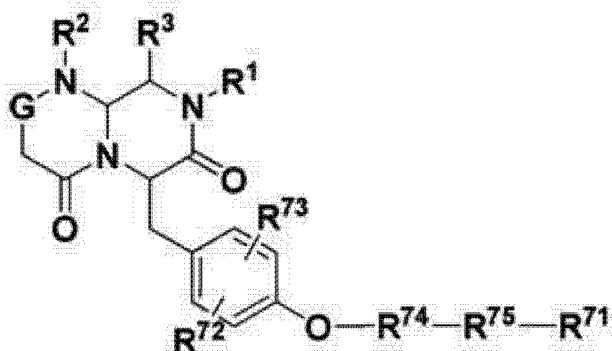
[0012] 本发明主要涉及 α -螺旋模拟结构和与其相关的化合物。本发明还涉及在治疗医学病症(例如,癌症疾病、纤维化疾病)中的应用,和包含所述模拟物的药物组合物。

[0013] 从上述背景讨论可知,TCF4/ β -连环蛋白和 Wnt 途径的 CBP 复合物可以作为调节细胞生长、肿瘤生成和细胞的细胞凋亡等的靶分子。相应地,本发明还阐明了对通过抑制 CBP 而可以阻碍 TCF4/ β -连环蛋白转录途径,并因此可以用于治疗癌症,尤其是结肠直肠癌,和纤维化疾病的化合物的需要。在本发明的方面中,本发明涉及新型的构象限制的化合物,其模拟生物活性肽和蛋白的 α -螺旋区的二级结构。本发明还公开了包含这种化合物的库,以及其合成和筛选方法。

[0014] 本发明的另一个实施方案是,提供所述 α -螺旋模拟物的前药,以尝试改善口服生物利用度。

[0015] 因此,本发明包括下述实施方案。

[0016] (1) 具有下述通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中

R⁷¹ 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基、或任选地被取代的氨基酸部分 (amino acid moiety) ;

R^{72} 和 R^{73} 独立地选自氢或卤素：

R⁷⁴ 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；

R⁷⁵ 是 -O-, - (CO)-, - (CO)-O- 或 -O - (CO)-O-;

前提条件是,当 R^{74} 是键时,那么 R^{75} 是 $-(CO)-$ 或 $-(CO)-O-$;

G 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^6-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$, 其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基;

R¹ 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$; W^{22} 是键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或任选地被取代的低级亚烷基; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; 且 R^{20} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂

芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基；且

R^3 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基或任选地被取代的炔基。

[0017] (2) 根据上述 (1) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

R^{74} 是键；且

R^{75} 是 $-(CO)-$ 。

[0018] (3) 根据上述 (1) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

R^{74} 是键；且

R^{75} 是 $-(CO)-O-$ 。

[0019] (4) 根据上述 (1) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

R^{74} 是任选地被取代的低级亚烷基；且

R^{75} 是 $-O-$ 。

[0020] (5) 根据上述 (1) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

R^{74} 是任选地被取代的低级亚烷基；且

R^{75} 是 $-O-(CO)-O-$ 。

[0021] (6) 根据上述的 (1) 至 (5) 中的任一项所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基,

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基,且 R^{10} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0022] (7) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分。

[0023] (8) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$,其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ；Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；且 R^{20} 是任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基。

[0024] (9) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$,其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ；Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；且 R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0025] (10) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0026] (11) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢。

[0027] (12) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢。

[0028] (13) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 G 是 $-NR^6-$,其中 R^6 是低级烷基或低级烯基。

[0029] (14) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 G 是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0030] (15) 根据上述 (6) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且

R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基 (pyrropryridinyl)、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基或任选地被取代的咪唑并吡啶基。

[0031] (16) 根据上述的 (7)-(14) 中的任一项所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且

R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基。

[0032] (17) 根据上述的 (15) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0033] (18) 根据上述的 (15) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^2 是 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(\text{CO})-$; W^{22} 是 $-\text{NH}-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; 且 R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0034] (19) 根据上述 (6) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分; 且

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基; R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基; R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0035] (20) 根据上述 (6) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分; 且

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基; R^3 是 C_{1-4} 烷基; R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0036] (21) 根据上述 (13) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯

甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0037] (22) 根据上述 (14) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0038] (23) 根据上述 (6) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啉基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是 C_{1-4} 烷基; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0039] (24) 根据上述 (13) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啉基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是 C_{1-4} 烷基; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0040] (25) 根据上述 (14) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分; 且

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啉基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被

取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基； R^3 是 C_{1-4} 烷基； R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0041] (26) 根据上述 (6) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0042] (27) 根据上述 (13) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、

二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0043] (28) 根据上述 (14) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0044] (29) 根据上述 (6) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、

噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0045] (30) 根据上述 (13) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；且

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基； R^3 是 C_{1-4} 烷基； R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0046] (31) 根据上述 (14) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、

噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0047] (32) 根据上述 (6) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0048] (33) 根据上述 (13) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0049] (34) 根据上述 (14) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是 C_{1-4} 烷基; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0050] (35) 根据上述 (6) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 G 是 $-NH-$ 或 $-O-$; 其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基;

R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分; 且

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是氢;

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0051] (36) 根据上述 (6) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 G 是 -NH- 或 -O- ;其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基 ;

R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分 ;

R^{72} 和 R^{73} 是氢 ;

R^1 是 -Ra- R^{10} ;其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基,且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基 ;

R^3 是氢 ;且

R^2 是 - W^{21} - W^{22} -Rb- R^{20} , 其中 W^{21} 是 - (CO)- ; W^{22} 是 -NH- ;Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基 ; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0052] (37) 根据上述 (6) 所述的化合物,其中,在式 (I) 中,

其中 G 是 -NH- 或 -O- ;其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基 ;

R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分 ;

R^{72} 和 R^{73} 是氢 ;

R^1 是 -Ra- R^{10} ;其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基,且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基 ;

R^3 是氢 ;且

R^2 是 - W^{21} - W^{22} -Rb- R^{20} , 其中 W^{21} 是 - (CO)- ; W^{22} 是 -NH- ;Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基 ; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0053] (38) 根据上述 (6) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 G 是 $-NH-$ 或 $-O-$; 其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基;

R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是氢; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0054] (39) 根据上述 (13) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分; 且

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是氢；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0055] (40) 根据上述 (14) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0056] (41) 根据上述 (6) 所述的化合物，其中，在式 (I) 中，

其中 G 是 $-NH-$ 或 $-O-$ ；其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢；

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0057] (42) 根据上述 (13) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是氢; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0058] (43) 根据上述 (14) 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

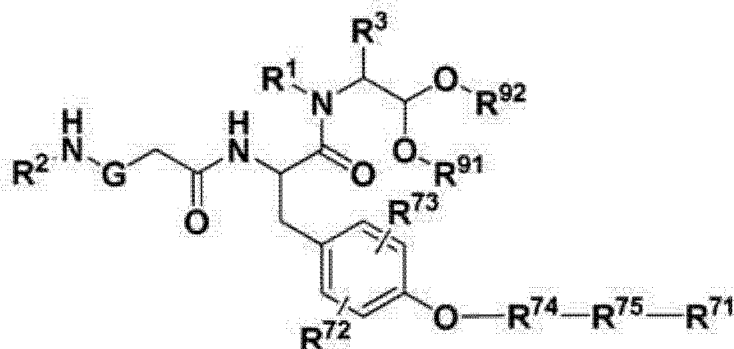
R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是氢; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0059] (44) 具有下述通式 (II) 的化合物或其盐:



其中

R^1 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^2 和 R^3 独立地选自氢或卤素；

R^4 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；

R^5 是 $-O-$ 、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-O-$ 或 $-O-(CO)-O-$ ；

前提条件是，当 R^4 是键时，那么 R^5 是 $-(CO)-$ 或 $-(CO)-O-$ ；

G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^6-$ 或 $-C(R^6)_2-$ ，其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^1 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ； W^{22} 是键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或任选地被取代的低级亚烷基；Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；且 R^{20} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基；

R^3 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、或任选地被取代的炔基；

R^{91} 选自任选地被取代的烷基、连接基或固体载体；且

R^{92} 选自任选地被取代的烷基、连接基或固体载体。

[0060] (45) 根据上述 (44) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

R^4 是键；且

R^5 是 $-(CO)-$ 。

[0061] (46) 根据上述 (44) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

R^4 是键；且

R^5 是 $-(CO)-O-$ 。

[0062] (47) 根据上述 (44) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

R^4 是任选地被取代的低级亚烷基；且

R^5 是 $-O-$ 。

[0063] (48) 根据上述 (44) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

R^4 是任选地被取代的低级亚烷基；且

R^5 是 $-O-(CO)-O-$ 。

[0064] (49) 根据上述 (44) 至 (48) 中的任一项所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 G 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-$; 其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基,

R^1 是 $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0065] (50) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基。

[0066] (51) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^2 是 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(\text{CO})-$; W^{22} 是 $-\text{NH}-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; 且 R^{20} 是任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基。

[0067] (52) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^2 是 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(\text{CO})-$; W^{22} 是 $-\text{NH}-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; 且 R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0068] (53) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0069] (54) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢。

[0070] (55) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢。

[0071] (56) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 G 是 $-\text{NR}^6-$, 其中 R^6 是低级烷基或低级烯基。

[0072] (57) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 G 是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0073] (58) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且

R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基, 任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻

吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基。

[0074] (59) 根据上述 (50)–(57) 中的任一项所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R_a 是任选地被取代的低级亚烷基, 且

R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基。

[0075] (60) 根据上述 (59) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0076] (61) 根据上述 (59) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; 且 R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0077] (62) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分; 且

R^{72} 和 R^{73} 是氢;

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 R_a 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基; R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基; R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22}

是-NH-;Rb是键、或任选地被取代的低级亚烷基;R²⁰是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0078] (63) 根据上述(49)所述的化合物,其中,在式(II)中,

其中R⁷¹是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;且

R⁷²和R⁷³是氢

R¹是-Ra-R¹⁰;其中Ra是任选地被取代的低级亚烷基,且R¹⁰是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噁二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;R³是C₁₋₄烷基;R²是-W²¹-W²²-Rb-R²⁰,其中W²¹是-(CO)-;W²²是-NH-;Rb是键、或任选地被取代的低级亚烷基;R²⁰是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0079] (64) 根据上述(56)所述的化合物,其中,在式(II)中,

其中R⁷¹是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R⁷²和R⁷³是氢

R¹是-Ra-R¹⁰;其中Ra是任选地被取代的低级亚烷基,且R¹⁰是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噁二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R³是C₁₋₄烷基;且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0080] (65) 根据上述 (57) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是 C_{1-4} 烷基; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0081] (66) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是 C_{1-4} 烷基; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0082] (67) 根据上述 (56) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0083] (68) 根据上述 (57) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；且

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基； R^3 是 C_{1-4} 烷基； R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0084] (69) 根据上述 (49) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉

基、任选地被取代的噻啉基、任选地被取代的蔡啉基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并噻啉基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0085] (70) 根据上述 (56) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的噻啉基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的蔡基、任选地被取代的噻啉基、任选地被取代的异噻啉基、任选地被取代的噻唑啉基、任选地被取代的噻喔啉基、任选地被取代的噻啉基、任选地被取代的蔡啉基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并噻啉基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0086] (71) 根据上述 (57) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的噻啉基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的蔡基、任选地被取

代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啉基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噁二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0087] (72) 根据上述 (49) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啉基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噁二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0088] (73) 根据上述 (56) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；且

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻

唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0089] (74) 根据上述 (57) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0090] (75) 根据上述 (49) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪

基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0091] (76) 根据上述 (56) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0092] (77) 根据上述 (57) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是 C_{1-4} 烷基 ; 且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0093] (78) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 G 是 $-NH-$ 或 $-O-$; 其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基;

R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分; 且

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基;

R^3 是氢;

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$, 其中 W^{21} 是 $-(CO)-$; W^{22} 是 $-NH-$; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基; R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0094] (79) 根据上述 (49) 所述的化合物, 其中, 在式 (II) 中,

其中 G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 或 $-O-$; 其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基;

R^{71} 是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分;

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$; 其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基, 且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的咪唑并吡啶基、

或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0095] (80) 根据上述 (49) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 G 是 $-NH-$ 或 $-O-$ ；其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^{71} 是任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茛基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0096] (81) 根据上述 (49) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 G 是 $-NH-$ 或 $-O-$ ；其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任

选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0097] (82) 根据上述 (56) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；且

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0098] (83) 根据上述 (57) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二苯甲基、任选地被取代的联苯基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的嘧啶基、任选地被取代的哒嗪基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的三嗪基、任选地被取代的吡咯基、任选地被取代的噻吩基、任选地被取代的呋喃基、任选地被取代的噻唑基、任选地被取代的噁唑基、任选地被取代的咪唑基、任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地

被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0099] (84) 根据上述 (49) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 G 是 $-NH-$ 、 $-O-$ ；其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0100] (85) 根据上述 (56) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的蔡啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选

地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0101] (86) 根据上述 (57) 所述的化合物，其中，在式 (II) 中，

其中 R^{71} 是 C_{1-20} 烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

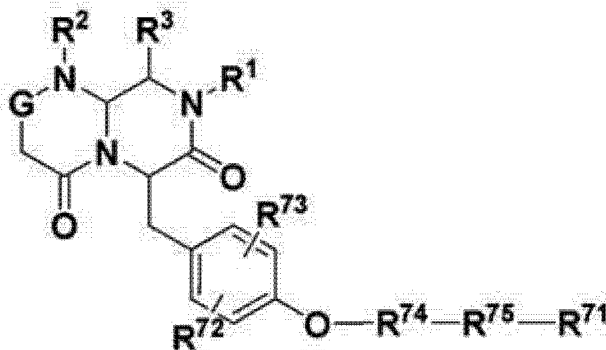
R^{72} 和 R^{73} 是氢

R^1 是 $-Ra-R^{10}$ ；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的萘基、任选地被取代的喹啉基、任选地被取代的异喹啉基、任选地被取代的喹唑啉基、任选地被取代的喹喔啉基、任选地被取代的噌啉基、任选地被取代的萘啶基、任选地被取代的苯并三嗪基、任选地被取代的吡啶并嘧啶基、任选地被取代的吡啶并吡嗪基、任选地被取代的吡啶并哒嗪基、任选地被取代的吡啶并三嗪基、任选地被取代的茚基、任选地被取代的苯并呋喃基、任选地被取代的苯并噻吩基、任选地被取代的吲哚基、任选地被取代的吲唑基、任选地被取代的苯并噁唑基、任选地被取代的苯并咪唑基、任选地被取代的苯并噻唑基、任选地被取代的苯并噻二唑基、任选地被取代的呋喃并吡啶基、任选地被取代的噻吩并吡啶基、任选地被取代的吡咯并吡啶基、任选地被取代的噁唑并吡啶基、任选地被取代的噻唑并吡啶基、或任选地被取代的咪唑并吡啶基；

R^3 是氢；且

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ ； W^{22} 是 $-NH-$ ； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基； R^{20} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0102] (87) 用于制备具有下述通式 (I) 的化合物或其盐的方法：



其中

R^{71} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 选自氢或卤素；

R^{74} 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；

R^{75} 是 $-O-$ 、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-O-$ 或 $O-(CO)-$ ；

前提条件是，当 R^{74} 是键时，那么 R^{75} 是 $-(CO)-$ 或 $-(CO)-O-$ ；

G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^6-$ 或 $-C(R^6)_2-$ ，

其中

R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^1 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，

其中

W^{21} 是 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ；

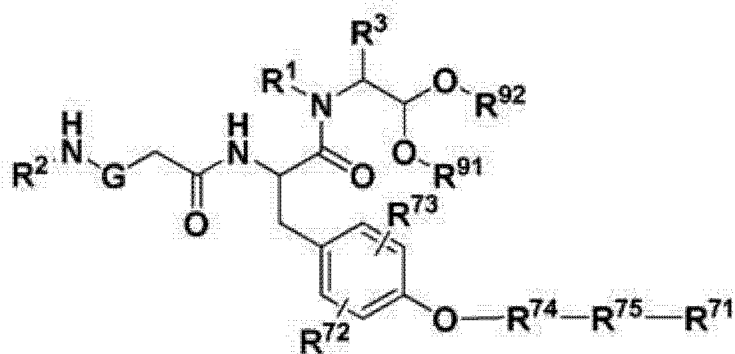
W^{22} 是键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或任选地被取代的低级亚烷基；

Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；且

R^{20} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基；且

R^3 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、或任选地被取代的炔基；

所述方法包括：使具有下述通式 (II) 的化合物或其盐与酸反应：



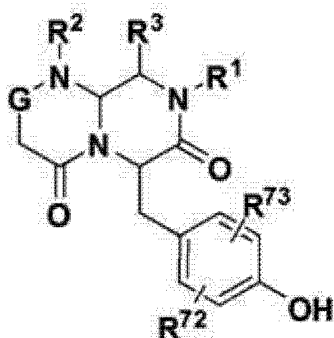
其中

R^{91} 选自任选地被取代的烷基、连接基或固体载体；

R^{92} 选自任选地被取代的烷基、连接基或固体载体；且

其它符号如上面所定义；

或者，使具有下述通式 (I') 的化合物或其盐：



其中

各个符号如上面所定义，

与由下式代表的酰化试剂或烷基化试剂反应： $R^{71}-R^{75}-R^{74}-X$ 或 $(R^{71}-R^{75}-R^{74})_2O$ ，其中 X 是离去基团或羟基，且 R^{71} 、 R^{75} 和 R^{74} 如上面所定义，或者与由下式代表的氨基甲酸酯形成试剂反应： $O=C=N-R^{71'}$ ，其中 $N-R^{71'}$ 对应于氨基酸部分。

[0103] 离去基团的实例包括卤素原子例如氯原子、溴原子、碘原子等。

[0104] 本发明还涉及包括上面一个或多个式 (I) 化合物的库, 以及合成这种库的方法和为了鉴定生物活性化合物而对其库进行筛选的方法。

[0105] 在另一个实施方案中, 药物组合物包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 如果需要的话, 还包含药学上可接受的载体或稀释剂。还公开了含有与药学上可接受的载体或稀释剂相组合的本发明化合物的组合物。

[0106] 在另一个实施方案中, 提供了通过施用式 (I) 的化合物治疗癌性病症或纤维化的方法。本发明还提供了预防或治疗与 Wnt 信号传递途径相关的病症的方法。可以使用本发明的化合物或组合物治疗或预防的病症包括: 肿瘤或癌症 (例如, KSHV 相关的肿瘤)、纤维化疾病、与血管成形术相关的再狭窄、多囊性肾病、异常血管生成疾病、结节性硬化病、脱发和阿尔茨海默氏病。这种方法包括: 以有效地达到期望的结果的量, 给需要其的受试者施用本发明的化合物或组合物。

[0107] 参考附图和下面的详细描述会明白本发明的这些和其它方面。为此目的, 在本文中阐述了不同的参考文献, 它们更详细地描述了某些操作、化合物和 / 或组合物, 并通过引用整体并入。

[0108] 附图的简要描述

图 1、2、3 和 4 提供了制备本发明的 α -螺旋模拟物的一般合成方案。

[0109] 发明的具体描述

本发明主要涉及 α -螺旋模拟结构和与其相关的化合物。本发明还涉及模拟生物肽和蛋白的 α -螺旋区的二级结构的构象限制性化合物 (在本文中也被称作“ α -螺旋模拟物”), 并且还涉及与其相关的化学库。本发明的化合物可用作生物活性剂, 包括 (但不限于) 用作诊断剂、预防剂和 / 或治疗剂。本发明的 α -螺旋模拟结构库可用于鉴定具有这种用途的生物活性剂。在本发明的实践中, 库可以包括几十至数百至数千 (或更多) 的单个 α -螺旋结构 (在本文中也被称作“成员”)。

[0110] 定义

除非另有说明, 否则在本说明书和权利要求书中使用的下列术语具有用于本申请目的的下列含义。

[0111] 除非另外表明, 否则, “低级” 是指构成给定基团的碳原子的数目在 1-6 之间。

[0112] 除非另有说明, 否则“任选地被取代的” 是指, 给定基团可以通过合适化合价仅仅由氢取代基组成, 或可以通过合适化合价进一步包含一个或多个非氢取代基。通常, 非氢取代基可以是任何这样的取代基, 其可以与给定基团的特定要取代的原子结合。取代基的实例包括、但不限于: $-R^8$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^8$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CONR^8R^4$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-NR^8R^4$ 、 $-SH$ 、 $-SR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^8$ 、 $-SO_2NR^8R^4$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR^8$ 、 $-NHC(NH_2)(=NH)$ 、 $-NHC(NHR^8)(=NR^4)$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(ONa)_2$ 、 $-OP(=O)(OR^8)_2$ 、 $-OP(=O)(OR^8)(OH)$ 、 $-OP(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(ONa)-O-OP(=O)(ONa)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和卤素, 其中 R^8 和 R^4 独立地选自直链或支链、环状或非环状、被取代的或未被取代的、烷基链、芳基、芳基烷基、杂环烷基部分。另外, 所述取代基可以被保护基保护, 或者其本身可以是保护基。

[0113] “卤素” 是指氟、氯、溴或碘。

[0114] “卤代” 是指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0115] “烷基”是指具有碳原子链的直链或支链饱和脂族基团。典型地使用 C_{X-Y} 烷基,其中 X 和 Y 表示链中的碳原子数目。链中的碳原子数目优选为 1-20,更优选 1-18,进一步优选 1-12。烷基的非排它性实例包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、2-甲基丁基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、异己基、庚基、异庚基、辛基、异辛基、壬基、异壬基、癸基、异癸基、十一烷基、异十一烷基、十二烷基、异十二烷基、十三烷基、异十三烷基、十四烷基、异十四烷基、十五烷基、异十五烷基、十六烷基、异十六烷基、十七烷基、异十七烷基、十八烷基(octadecanoyl)、异十八烷基(isooctadecanoyl)、十九烷基、异十九烷基、二十烷基、异二十烷基等。

[0116] “烯基”是指包含至少一个碳-碳双键的直链或支链碳链。典型地使用 C_{X-Y} 烯基,其中 X 和 Y 表示链中的碳原子数目。链中的碳原子数目优选 2 至 10 个,更优选 2 至 6 个。烯基的非排它性实例包括乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))、烯丙基、异丙烯基、2-甲基烯丙基、1-戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等。

[0117] “炔基”是指包含至少一个碳-碳三键的直链或支链碳链。典型地使用 C_{X-Y} 炔基,其中 X 和 Y 表示链中的碳原子数目。链中的碳原子数目优选 2 至 10 个,更优选 2 至 6 个。炔基的非排它性实例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等。

[0118] 除非另外指出,否则“亚烷基”是指直链或支链的饱和脂族多价碳链。典型地使用 C_{X-Y} 亚烷基,其中 X 和 Y 表示链中的碳原子数目。链中的碳原子数目优选 1 至 10 个,更优选 1 至 6 个。亚烷基的非排它性实例包括:亚甲基($-\text{CH}_2-$),亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$),甲基亚甲基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$),1,2-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$),1,3-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$),1,2-亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$),1,3-亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$),1,4-亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$),2-甲基四亚甲基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$),五亚甲基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$),1,2,3-丙三基,1,3,3-丙三基等。

[0119] “氧基”是指基团 $-\text{O}-$ 。应该注意,氧基基团可以进一步被各种取代基取代,形成不同的氧基,包括羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基等。

[0120] “硫基”是指基团 $-\text{S}-$ 。应该注意,硫基基团可以进一步被各种取代基取代,形成不同的硫代基团,包括巯基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基等。

[0121] “亚磺酰基”是指基团 $-\text{SO}-$ 。应该注意,亚磺酰基基团可以进一步被各种取代基取代,形成不同的亚磺酰基,包括烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基等。

[0122] “磺酰基”是指基团 $-\text{SO}_2-$ 。应该注意,磺酰基基团可以进一步被各种取代基取代,形成不同的磺酰基,包括烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基等。

[0123] “烷氧基”是指具有进一步烷基取代基的氧部分。典型地使用 C_{X-Y} 烷氧基,其中 X 和 Y 表示链中的碳原子数目。链中的碳原子数目优选 1 至 10 个,更优选 1 至 6 个。烷氧基的非排它性实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己基氧基等。

[0124] “杂原子”是指非碳原子和氢原子的原子。杂原子的具体实例包括、但不限于:氮、氧和硫。

[0125] “芳基”是指单环或多环基团,其中每个环是芳族环,或当与一个或多个环稠合形成芳环的情况。典型地使用 C_{X-Y} 芳基,其中 X 和 Y 表示环集合中的碳原子数目。环中的碳原子数目优选 6 至 14 个,更优选 6 至 10 个。芳基的非排它性实例包括苯基、萘基、茚基、莰

基、联苯基、苄基、苢基、非那烯基等。

[0126] “杂芳基”是指单环或多环芳族基团,其中至少一个环原子是杂原子,其余环原子是碳。典型地使用“X-Y 元杂芳基”,其中 X 和 Y 表示环集合中的碳原子和杂原子数目。环中的碳原子和杂原子数目优选 5 至 14 个,更优选 5 至 10 个。单环的杂芳基包括、但不限于:具有五个或六个环原子的环状芳族基团,其中至少一个环原子是杂原子,其余环原子是碳。氮原子可以任选地被季铵化,硫原子可以任选地被氧化。本发明的单环杂芳基的非排它性实例包括、但不限于衍生自下列的那些杂芳基:呋喃、咪唑、异噻唑、异噁唑、噁二唑、噁唑、1,2,3-噁二唑、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、噻唑、1,3,4-噻二唑、三唑和四唑。“杂芳基”也包括、但不限于二环或三环,其中杂芳基环与一个或两个独立地选自芳基环、环烷基环和另一个单环杂芳基或杂环烷基环的环稠合。二环或三环杂芳基的非排它性实例包括、但不限于衍生自下列的那些杂芳基:苯并呋喃(例如苯并[b]呋喃)、苯并噻吩(例如苯并[b]噻吩)、苯并咪唑、苯并三嗪(例如苯并[e][1,2,4]三嗪、苯并[d][1,2,3]三嗪)、吡啶并嘧啶(例如吡啶并[4,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶)、吡啶并吡嗪(例如吡啶并[3,4-b]吡嗪、吡啶并[2,3-b]吡嗪)、吡啶并哒嗪(例如吡啶并[2,3-c]哒嗪、吡啶并[3,4-c]哒嗪、吡啶并[4,3-c]哒嗪、吡啶并[3,2-c]哒嗪)、吡啶并三嗪(例如吡啶并[2,3-d][1,2,3]三嗪、吡啶并[3,4-d][1,2,3]三嗪、吡啶并[4,3-d][1,2,3]三嗪、吡啶并[3,2-d][1,2,3]三嗪、吡啶并[3,4-e][1,2,4]三嗪、吡啶并[3,2-e][1,2,4]三嗪)、苯并噻二唑(例如苯并[c][1,2,5]噻二唑)、呋喃并吡啶(例如呋喃并[3,2-b]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶)、噁唑并吡啶(例如噁唑并[4,5-b]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶)、噻唑并吡啶(例如噻唑并[4,5-b]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶)、咪唑并吡啶(例如咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[4,5-c]吡啶、咪唑并[1,5-a]吡啶)、喹唑啉、噻吩并吡啶(例如噻吩并[2,3-c]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶)、吲嗪、喹啉、异喹啉、酞嗪、喹喔啉、噌啉、萘啶、喹嗪、吲哚、异吲哚、吲唑、吲哚啉、苯并噁唑、苯并吡唑、苯并噻唑、吡唑并吡啶(例如吡唑并[1,5-a]吡啶)、咪唑并嘧啶(例如咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、咪唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,5-c]嘧啶)、吡咯并吡啶(例如吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吡咯并[3,2-c]吡啶、吡咯并[3,2-b]吡啶)、吡咯并嘧啶(例如吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡咯并[3,2-d]嘧啶、吡咯并[1,2-c]嘧啶、吡咯并[1,2-a]嘧啶)、吡咯并吡嗪(例如吡咯并[2,3-b]吡嗪、吡咯并[1,2-a]吡嗪)、吡咯并哒嗪(例如吡咯并[1,2-b]哒嗪)、三唑并吡啶(triazopyridine)(例如三唑并[1,5-a]吡啶)、喋啶、嘌呤、呋唑、吡啶、嘧啶(permidine)、1,10-菲咯啉、吩噻嗪、吩噻嗪、吩噻嗪、吩噻嗪等。二环或三环杂芳基环可以通过杂芳基本身或与其稠合的芳基、环烷基或杂环烷基与母体分子相连接。

[0127] “环烷基”是指非芳族的饱和或部分不饱和的单环、稠合二环或桥接的多环基团。典型地使用 C_{X-Y} 环烷基,其中 X 和 Y 表示环集合中的碳原子数目。环中的碳原子数目优选 3 至 10 个,更优选 3 至 8 个。环烷基的非排它性实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,5-环己二烯基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷-1-基、十氢萘基、二环[2.2.1]庚-1-基等。

[0128] “杂环烷基”是指本申请中所定义的环境基,前提条件是:形成环的一个或多个原

子是杂原子,杂原子独立地选自 N、O 或 S。典型地使用 C_{X-Y} 杂环烷基,其中 X 和 Y 表示环集合中的碳原子和杂原子数目。环中的碳原子和杂原子数目优选 3 至 10 个,更优选 3 至 8 个。杂环烷基的非排它性实例包括:哌啶基、4-吗啉基(morpholyl)、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢吡咯烷基、1,4-二氮杂全氢苯基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基等。

[0129] 此外,上述定义可以适用于上述取代基所连接的基团。例如,“芳基烷基”是指被芳基取代的直链或支链烷基,例如苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

[0130] 本文使用的“稠合环”是指与另一个环键合形成具有二环结构的化合物的环,其中为两个环所共用的环原子直接相互键合。常见稠合环的非排它性实例包括十氢化萘、萘、蒽、菲、吲哚、呋喃、苯并呋喃、喹啉等。具有稠合环系统的化合物可以是饱和、部分饱和或芳族化合物。

[0131] 本文使用的“桥环”是指与另一个环键合形成具有二环结构的化合物的环,其中为两个环所共用的两个环原子不直接相互键合。具有桥环的常见化合物的非排它性实例包括金刚烷(adamantine)、冰片、降莰烷、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷等。

[0132] “氨基酸部分”是指,但不限于,天然的和非天然的氨基酸。

[0133] 氨基酸部分的实例包括:甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、蛋氨酸(Met)、苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、色氨酸(Trp)、组氨酸(His)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、天冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、半胱氨酸(Cys)、脯氨酸(Pro)、鸟氨酸(Orn)、肌氨酸(Sar)、 β -丙氨酸(β -Ala)、 γ -氨基丁酸(GABA)等。

[0134] 当氨基酸部分具有在侧链中的官能团时,可以用保护基保护氨基酸的官能团。具有受保护的侧链的氨基酸部分的实例包括 γ -Bzl-Glu 或 β -Bzl-Asp,其中在 Glu 的 γ -位或在 Asp 的 β -位的羧基被苄基保护; γ -tBu-Glu 或 β -tBu-Asp,其中在 Glu 的 γ -位或在 Asp 的 β -位的羧基被叔丁基保护; ϵ -Z-Lys、 ϵ -Boc-Lys、 ϵ -iPr- ϵ -Boc-Lys,其中 Lys 的 ϵ -氨基被保护; S -苯基氨基甲酰基-Cys,其中 Cys 的 SH 基团被苯基氨基甲酰基保护; S -Trt-Cys,其中 Cys 的 SH 基团被三苯甲基保护;衍生物,其中 Tyr 和 Ser 的羟基的氧被 Bzl 保护,等。

[0135] “受保护的衍生物”是指化合物的衍生物,在其中,用保护基封闭一个或多个反应性位点。合适保护基的广泛表可以在下面中得到:T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

[0136] “异构体”是指具有相同分子式但在性质或其原子键合顺序或其原子空间排列方面不同的任何化合物。在原子空间排列方面不同的异构体称为“立体异构体”。彼此非镜象的立体异构体称为“非对映异构体”,非重叠镜象的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为“光学异构体”。与四个不相同的取代基键合的碳原子称为“手性中心”。具有一个手性中心的化合物具有两个相反手性的对映异构体形式。两个对映异构体形式的混合物称为“外消旋混合物”。具有多于一个手性中心的化合物具有 2^{n-1} 个对映异构体对,其中 n 是手性中心数目。具有多于一个手性中心的化合物可以以单个非对映异构体或非对映异构体的混合物(称为“非对映异构体混合物”)的形态存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可以以该手性中心的绝对构型为特征。绝对构型是指与手性中心连接的取代基的空间排列

方式。对映异构体的特征在于它们的手性中心的绝对构型,并且用 Cahn、Ingold 和 Prelog 的 R- 和 S- 顺序规则进行描述。立体化学命名法的惯例、测定立体化学的方法和立体异构体的分离在本领域是众所周知的(例如,参见“Advanced Organic Chemistry”,第4版, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992)。

[0137] “动物”包括人,非人哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、狗、猫、兔、牛、马、绵羊、山羊、猪、鹿等)和非哺乳动物(例如,禽类等)。

[0138] “疾病”具体地包括动物或其局部的任何不健康状态,并且包括可能由施加于动物的医学或兽医治疗所引起或所易发生的不健康状态,即这种治疗的“副作用”。

[0139] “药学上可接受的”是指可用于制备药物组合物,其通常是安全、无毒的,既不是生物学不合需要的、也不是在其它方面不合需要的,并且包括兽医使用以及人药物使用所接受的。

[0140] “药学上可接受的盐”或“盐”是指如上定义的药学上可接受的、并且具有期望的药理学活性的本发明化合物的盐。这种盐包括与无机酸形成的酸加成盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或与有机酸形成的酸加成盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚糖酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等。

[0141] 药学上可接受的盐还包括碱加成盐,其在当存在的酸性质子能够与无机或有机碱反应时形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等。

[0142] “治疗有效量”是指当施用治疗疾病的动物时、足以对该疾病进行这种治疗的有效量。

[0143] “预防有效量”是指当施用预防疾病的动物时、足以对该疾病进行这种预防的有效量。

[0144] “治疗”或“医治”是指本发明化合物的任何施用,并且包括:

(1) 预防动物所出现的疾病,该动物倾向于感染疾病、但还没有感受或表现出该疾病的病变或症状,

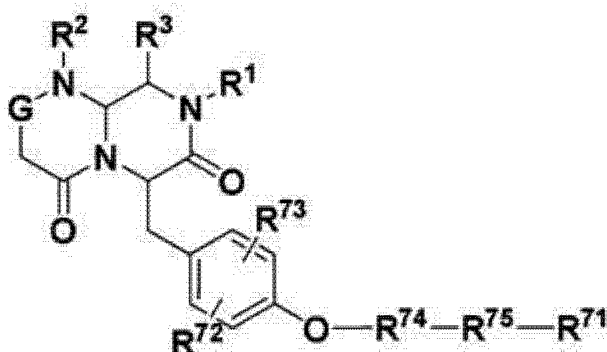
(2) 抑制动物所出现的疾病,该动物感受和/或表现出该疾病的病变或症状(即,抑制病变和/或症状的进一步发展),或

(3) 改善动物的疾病,该动物感受或表现出该疾病的病变或症状(即,逆转病变和/或症状)。

[0145] 应该注意,就本文提供的所有定义而论,应该将这些定义理解为开放式的,除了那些具体说明的外,还可以包括进一步的取代基。

[0146] α -螺旋模拟物

在本发明的一个方面,公开了具有下式(I)的含有 α -螺旋模拟结构的化合物或其药学上可接受的盐:



其中

R^{71} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基、或任选地被取代的氨基酸部分；

R^{72} 和 R^{73} 选自氢或卤素；

R^{74} 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；

R^{75} 是 $-O-$ 、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-O-$ 或 $-O-(CO)-O-$ ；

前提条件是，当 R^{74} 是键时，那么 R^{75} 是 $-(CO)-$ 或 $-(CO)-O-$ ；

G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^6-$ 或 $-C(R^6)_2-$ ，

其中

R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^1 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基；

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，

其中

W^{21} 是 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ；

W^{22} 是键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或任选地被取代的低级亚烷基；

Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；且

R^{20} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基；且

R^3 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、或任选地被取代的炔基。

[0147] 在一个实施方案中， R^{71} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的氨基酸部分。

[0148] 任选地被取代的烷基的实例包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、仲戊基、2-甲基丁基、己基、异己基、庚基、异庚基、辛基、异辛基、壬基、异壬基、癸基、异癸基、十一烷基、异十一烷基、十二烷基、异十二烷基、十三烷基、异十三烷基、十四烷基、异十四烷基、十五烷基、异十五烷基、十六烷基、异十六烷基、十七烷基、异十七烷基、十八烷基、异十八烷基、十九烷基、异十九烷基、二十烷基、异二十烷基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、羧基甲基、羧基乙基（例如，2-羧基乙基）、羧基丙基、羧基丁基、氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基、氨基甲酰基丙基、

氨基甲酰基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲基硫基甲基、甲基硫基乙基、甲基硫基丙基、甲基硫基丁基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基等。

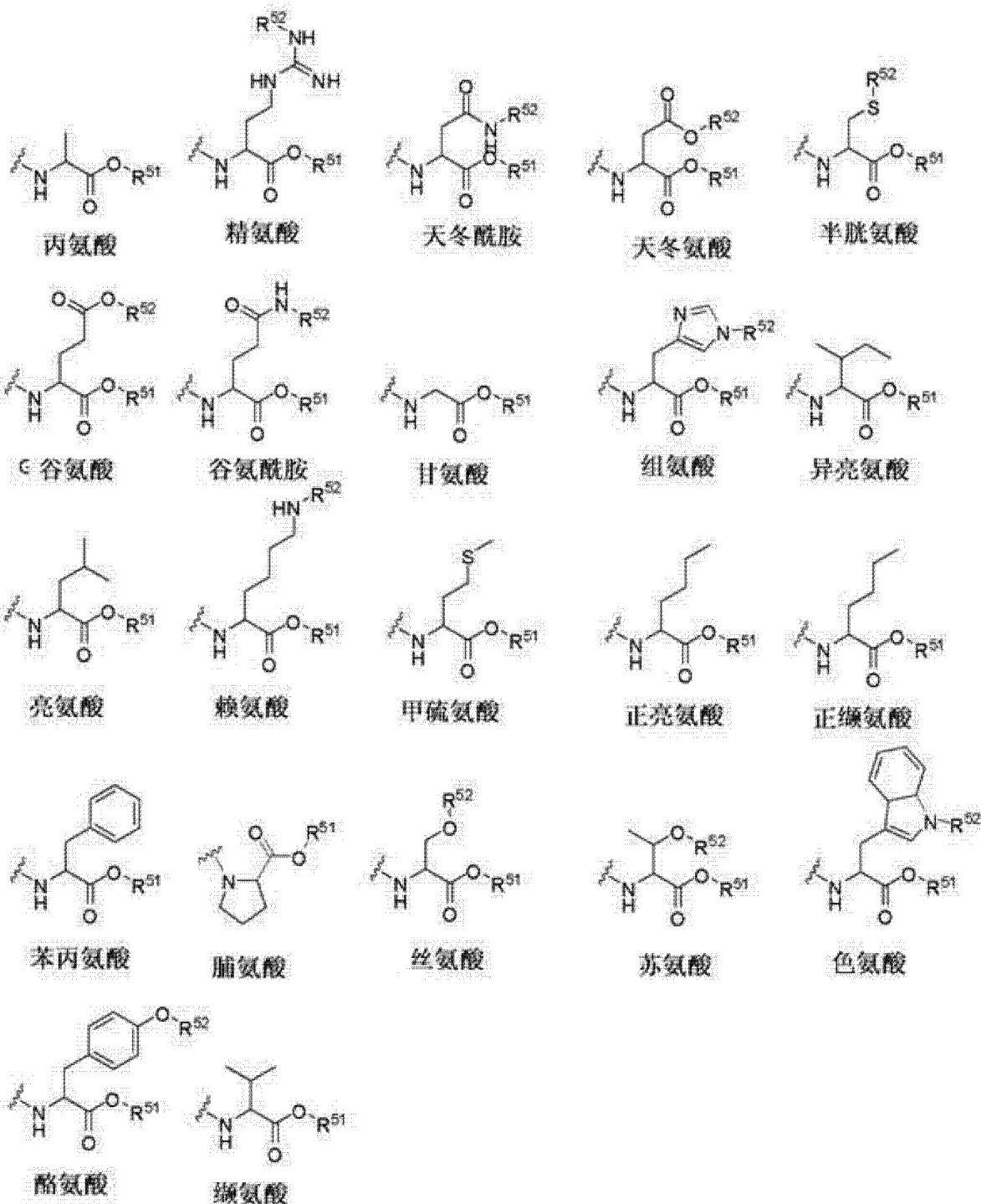
[0149] 任选地被取代的烯基的实例包括：乙烯基、2-羧基乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基烯丙基等。

[0150] 炔基的实例包括 1-丙炔基、乙炔基等。

[0151] 任选地被取代的芳基和任选地被取代的杂芳基的实例包括：联苯基、苯基、2-羧基苯基、2-羟基苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四氢萘基、萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、萘啶基、苯并三嗪基、茛基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡啶并三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基等。

[0152] 任选地被取代的环烷基和任选地被取代的杂环烷基的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、哌啶基、4-吗啉基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢吡咯烷基、1,4-二氮杂全氢萘基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、4-(1-哌啶子基)-1-哌啶基等。

[0153] 任选地被取代的氨基酸部分的实例选自，但不限于，下述部分之一：



其中 R^{51} 和 R^{52} 独立地选自氢、任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基等。

[0154] 任选地被取代的烷基的实例包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、仲戊基、2-甲基丁基、己基、异己基、庚基、异庚基、辛基、异辛基、壬基、异壬基、癸基、异癸基、十一烷基、异十一烷基、十二烷基、异十二烷基、十三烷基、异十三烷基、十四烷基、异十四烷基、十五烷基、异十五烷基、十六烷基、异十六烷基、十七烷基、异十七烷基、十八烷基、异十八烷基、十九烷基、异十九烷基、二十烷基、异二十烷基、2-羧基乙基等。

[0155] 任选地被取代的烷基的优选实例包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、

仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、2- 羧基乙基等。

[0156] 任选地被取代的烷基的最优选实例包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、2- 羧基乙基等。

[0157] R^{71} 的取代基的实例包括： $-R^8$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^8$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CONR^8R^4$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-NR^8R^4$ 、 $-SH$ 、 $-SR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^8$ 、 $-SO_2NR^8R^4$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR^8$ 、 $-NHC(NH_2)(=NH)$ 、 $-NHC(NHR^8)(=NR^4)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和卤素，其中 R^8 和 R^4 独立地选自直链或支链、环状或非环状、被取代的或未被取代的、烷基链、芳基、芳基烷基和环杂烷基部分。

[0158] 取代基的优选实例包括： $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR^8$ 、卤素和环杂烷基（例如，1- 哌啶子基）。

[0159] 在另一个实施方案中， R^{72} 和 R^{73} 独立地是氢或卤素。

[0160] 卤素的实例包括：氟、氯、溴或碘。

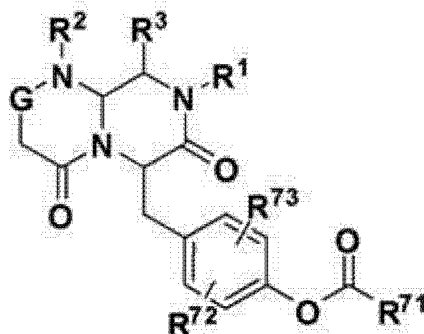
[0161] R^{74} 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；

R^{75} 是 $-O-$ 、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-O-$ 或 $-O-(CO)-O-$ ；且

前提条件是，当 R^{74} 是键时，那么 R^{75} 是 $-(CO)-$ 或 $-(CO)-O-$ 。

[0162] R^{74} 和 R^{75} 的优选组合如下。

[0163] (i) 具有式 (Ia) 的化合物，其中 R^{74} 是键，且 R^{75} 是 $-(CO)-$ ：



其中每个符号如上面所定义。

[0164] 在所述组合中， R^{71} 优选地是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的氨基酸部分。

[0165] (ii) 具有式 (I) 的化合物，其中 R^{74} 是键，且 R^{75} 是 $-(CO)-O-$ 。在所述组合中， R^{71} 优选地是任选地被取代的烷基。

[0166] (iii) 具有式 (I) 的化合物，其中 R^{74} 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{75} 是 $-O-$ 。在所述组合中， R^{71} 优选地是任选地被取代的烷基。

[0167] (iv) 具有式 (I) 的化合物，其中 R^{74} 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{75} 是 $-O-$ 。在所述组合中， R^{71} 优选地是任选地被取代的烷基。

[0168] 在一个实施方案中，G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^6-$ 或 $-C(R^6)_2-$ ，其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、或任选地被取代的炔基。

[0169] G 优选地是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ，更优选 $-NR^6-$ 或 $-CH_2-$ 。

[0170] 烷基的实例包括： C_{1-4} 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0171] 烯基的实例包括：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基烯丙基等。

[0172] 炔基的实例包括：1-丙炔基、乙炔基等。

[0173] R^6 优选地是任选地被取代的烷基、或任选地被取代的烯基，更优选低级烷基（例如甲基）或低级烯基（例如烯丙基）。

[0174] 在一个实施方案中， R^1 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基，它们中的每一个由式 $-Ra-R^{10}$ 表示；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基。

[0175] 在另一个实施方案中， R^1 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基，它们中的每一个由式 $-Ra-R^{10}$ 表示；其中 Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的二环稠合芳基或任选地被取代的二环稠合杂芳基。

[0176] 低级亚烷基的实例包括：亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丁基、1,3-亚丁基、1,4-亚丁基、1,2,3-丙三基、1,3,3-丙三基等。

[0177] 芳基和杂芳基的实例包括：联苯基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四氢萘基、萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蔡啶基、苯并三嗪基、茛基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡啶并三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基。

[0178] 环烷基和杂环烷基的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基等。

[0179] 在式 (I) 的一个具体实施方案中，在上述实施方案中， Ra 是任选地被取代的低级亚烷基，且 R^{10} 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0180] 低级亚烷基的实例包括：亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丁基、1,3-亚丁基、1,4-亚丁基、1,2,3-丙三基、1,3,3-丙三基等。

[0181] 芳基和杂芳基的实例包括：联苯基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四氢萘基、萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蔡啶基、苯并三嗪基、茛基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡啶并三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基等。

[0182] 低级亚烷基的优选实例包括：亚甲基或亚乙基等。

[0183] 芳基和杂芳基的优选实例包括：二环稠合芳基和二环稠合杂芳基例如萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蔡啶基、苯并三嗪基、茛基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡啶并三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基等。

[0184] R^1 的取代基的实例包括： $-R^8$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^8$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CONR^8R$

⁴、-NH₂、-NHR⁸、-NR⁸R⁴、-SH、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NH₂、-SO₂NHR⁸、-SO₂NR⁸R⁴-SO₃H、-SOR⁸、-NHC(NH₂) (=NH)、-NHC(NHR⁸)NR⁴、-OP(=O)(OH)₂、-OP(=O)(ONa)₂、-CN、-NO₂ 和卤素,其中 R⁸ 和 R⁴ 独立地选自直链或支链、环状或非环状、被取代的或未被取代的、烷基链、芳基和芳基烷基部分。

[0185] 取代基的优选实例包括:-NH₂、-OH、-OR⁸、-COOH、-CONH₂、-CONHR⁸、-CONR⁸R⁴、-NHR⁸、-NR⁸R⁴ 或卤素。

[0186] 取代基的更优选实例包括:-NH₂、-OH、-COOH、-CONH₂ 或卤素。

[0187] 在一个实施方案中,R² 是 -W²¹-W²²-Rb-R²⁰,其中 W²¹ 是 -(CO)- 或 -(SO₂)-;W²² 是键、-O-、-NH-、或任选地被取代的低级亚烷基;Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基;且 R²⁰ 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基等。

[0188] W²² 的低级亚烷基的实例包括:亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。

[0189] Rb 的低级亚烷基的实例包括:亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丁基、1,3-亚丁基、1,4-亚丁基、1,2,3-丙三基、1,3,3-丙三基等。

[0190] 任选地被取代的烷基的实例包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基、羧基丁基、氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基、氨基甲酰基丙基、氨基甲酰基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲基硫基甲基、甲基硫基乙基、甲基硫基丙基、甲基硫基丁基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基等。

[0191] 烯基的实例包括:乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基烯丙基等。

[0192] 炔基的实例包括:1-丙炔基、乙炔基等。

[0193] 芳基和杂芳基的实例包括:联苯基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、噻吩基(thienyl)、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四氢萘基、萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蔡啶基、苯并三嗪基、茛基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡啶并三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基等。

[0194] 环烷基和杂环烷基的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基等。

[0195] 在式(I)的一个具体实施方案中,在上述实施方案中,R² 是 -W²¹-W²²-Rb-R²⁰,W²¹ 是 -(CO)-;W²² 是 -NH-;Rb 是任选地被取代的低级亚烷基;R²⁰ 是任选地被取代的芳基、或任选地被取代的杂芳基。

[0196] Rb 的低级亚烷基的实例包括:亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丁基、1,3-亚丁基、1,4-亚丁基、1,2,3-丙三基、1,3,3-丙三基等。

[0197] 芳基和杂芳基的实例包括:联苯基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四氢萘基、萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蔡啶基、苯并三嗪基、茛基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡啶并三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基等。

[0198] 芳基和杂芳基的优选实例包括：单环的芳基或单环的杂芳基例如苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基等。

[0199] R^{20} 的取代基的实例包括： $-R^8$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^8$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CONR^8R^4$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-NR^8R^4$ 、 $-SH$ 、 $-SR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^8$ 、 $-SO_2NR^8R^4$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR^8$ 、 $-NHC(NH_2)(=NH)$ 、 $-NHC(NHR^8)NR^4$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(ONa)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和卤素，其中 R^8 和 R^4 独立地选自直链或支链、环状或非环状、被取代的或未被取代的、烷基链、芳基和芳基烷基部分。

[0200] 取代基的优选实例包括： $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-CONR^8R^4$ 、 $-NHR^8$ 、 $-NR^8R^4$ 或卤素。

[0201] 在一个实施方案中， R^3 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基或任选地被取代的炔基。

[0202] 烷基的实例包括： C_{1-4} 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0203] 烷基的优选实例包括：甲基、乙基等。

[0204] 烯基的实例包括：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基烯丙基等。

[0205] 炔基的实例包括：1-丙炔基、乙炔基等。

[0206] R^3 优选地是氢或 C_{1-4} 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，更优选甲基或乙基。

[0207] 通过在图 1、2、3 和 4 中示例的技术，可以实现本发明的化合物的一般合成。

[0208] 参考图 1、2、3 和 4，例如，化合物 IX 可以具有指示的结构，其中 R^1 和 R^3 如上面所定义，且 R^{91} 和 R^{92} 是适合用于合成中的保护基，其中该保护基可以连接至聚合固体载体或连接基以实现固相合成。合适的 R^{91} 和 R^{92} 基团包括任选地被取代的烷基，并且，在一个优选实施方案中， R^{91} 和 R^{92} 二者是甲基或乙基。这样的化合物 IX 可以如下容易地合成：通过用 $CH(OR^{91})(OR^{92})-C(=O)R^3$ 将 H_2N-R^1 还原胺化，通过用 $CH(OR^{91})(OR^{92})-CHR^3NH_2$ 将 $R^{1a}-CHO$ （其中 R^1 等于 CH_2-R^{1a} ）还原胺化，通过 H_2N-R^1 和 $CH(OR^{91})(OR^{92})-CHR^3-LG$ （其中 LG 表示离去基团，例如，卤素（Hal）基团）之间的置换反应，或通过 $LG-R^1$ 和 $CH(OR^{91})(OR^{92})-CHR^3-NH_2$ （其中 LG 表示离去基团，例如，卤素（Hal）基团）之间的置换反应。

[0209] 化合物 III 可以具有指示的结构，其中 PG 是适合用于肽合成中的氨基保护基，且 A 被定义为 $CH-CH_2(C_6H_3R^{72}R^{73})-O-R^{74}-R^{75}-R^{71}$ 或 $CH-CH_2(C_6H_3R^{72}R^{73})-O-PG'$ 。PG' 是适合用于肽合成中的酚保护基。优选的氨基保护基包括：9H-芴基甲基氧基羰基 (Fmoc)，叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)，叔丁基氧羰基 (BOC)，甲基氧基羰基 (MOC)，和烯丙基氧基羰基 (Alloc)。优选的酚保护基包括：甲基、乙基、苄基 (Bzl)、二氯苄基 (Cl_2 -Bzl)、叔丁基、氯-三苯甲基 (Cl-Trt)、溴-苄基氧基羰基 (Br-Z)。N-保护的氨基酸是商购可得的；例如，Fmoc 氨基酸可以得自于各种来源。在氨基酸的叠氮基衍生物充当化合物 III 的情况下，这种化合物可以通过 Zaloom 等人 (J. Org. Chem. 46:5173-76, 1981) 公开的反应从相应的氨基酸制备。

[0210] 本发明的化合物 VI 可以具有指示的结构，其中 G 和 R^2 如上面所定义。其它合适的化合物 VI 可以从各种来源商购，或可以通过有机化学领域众所周知的方法制备。

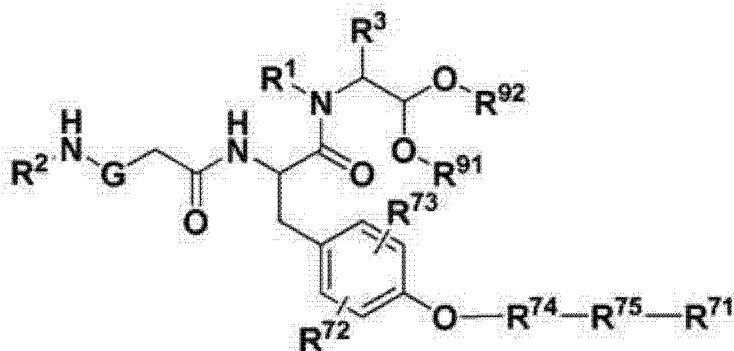
[0211] 化合物 X、XI、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX 和 XXI 可以从各种来源商购，或可以通过有机化学领域众所周知的方法制备。

[0212] 如图 1、2、3 和 4 所示,可以如下合成式 (I) 的 α -螺旋模拟化合物:使化合物 IX 与化合物 X 反应,得到结合的化合物 III,随后用哌啶处理结合的化合物 III,得到化合物 IV。使化合物 IV 与化合物 VI 顺序地反应,得到结合的化合物 II,随后将该中间体环化,得到式 (I) 的 α -螺旋模拟结构。或者,如图 1、2、3 和 4 所示,可以如下合成式 (I) 的 α -螺旋模拟化合物:使化合物 VI 与化合物 XV 反应,得到结合的化合物 VII,随后用氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾处理化合物 VII,得到化合物 VIII。使化合物 VIII 与化合物 IX 顺序地反应,得到结合的化合物 II,随后将该中间体环化,得到式 (I) 的 α -螺旋模拟结构。或者,如图 1、2、3 和 4 所示例的,如上所述合成化合物 I',然后将化合物 I' 酰化或烷基化,得到式 (I) 的 α -螺旋模拟结构。

[0213] 在本文所述的方法中,化合物 (I) 的制备方法没有限制。例如,可以如下制备本发明的化合物:根据在化学领域的普通出版物中描述的方法或方法组合,改变或转化充当化合物前体的化合物的取代基。

[0214] 在工作实施例中描述了本发明的代表性化合物的合成。

[0215] 具有下述通式 (II) 的化合物是用于制备式 (I) 化合物的新中间体化合物。



其中

R^{71} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环烷基、或任选地被取代的氨基酸;

R^{72} 和 R^{73} 独立地选自氢或卤素;

R^{74} 是键、或任选地被取代的低级亚烷基;

R^{75} 是 $-O-$ 、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-O-$ 或 $-O-(CO)-O-$;

前提条件是,当 R^{74} 是键时,那么 R^{75} 是 $-(CO)-$ 或 $-(CO)-O-$;

G 是 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^6-$ 或 $-C(R^6)_2-$,其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基;

R^1 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基;

R^2 是 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$,其中 W^{21} 是 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$; W^{22} 是键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或任选地被取代的低级亚烷基; Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基;且 R^{20} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基;

R^3 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、或任选地被取代的炔基;

R^{91} 选自任选地被取代的烷基、连接基或固体载体；且

R^{92} 选自任选地被取代的烷基、连接基或固体载体。

[0216] 在式 (II) 中, G 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 和 R^{75} 的实例和优选实施方案与式 (I) 中的那些相同。

[0217] R^{91} 和 R^{92} 的任选地被取代的烷基的实例包括关于 R^{71} 等所定义的那些。

[0218] R^{91} 和 R^{92} 的连接基和固体载体的实例包括下面所解释的、用于制备库的那些。

[0219] 下面详细解释用于制备化合物 (I) 的化合物 (II) 的环化反应。

[0220] 该环化反应可以通过化合物 (II) 与酸的反应来进行。

[0221] 对反应试剂的加入顺序没有特别限制,例如,可以将酸加入到化合物 (II) 中,或反之亦然。

[0222] 对环化反应中所使用的酸没有特别限制,其实例包括:无机酸例如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸等;有机酸例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸;氯化氢溶液;溴化氢溶液;氟化氢等。

[0223] 另外,水、苯甲醚、间甲酚、乙二硫醇、苯甲硫醚或三异丙基硅烷可以和酸一起使用。

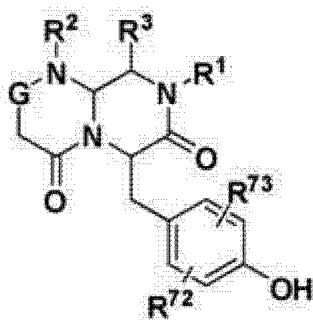
[0224] 在环化反应中,相对于 1 mol 化合物 (II),所使用的酸的量通常是 0.001 mol 至 1000 mol,优选 1 mol 至 100 mol,更优选 5 mol 至 50 mol。

[0225] 环化反应可以在有或者没有溶剂的条件下进行。环化反应中所使用的溶剂可以是任何溶剂,只要它不抑制反应即可。其实例包括:醚,例如四氢呋喃 (THF),甲基叔丁基醚,1,4-二噁烷,二乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚),甘醇二甲醚,1,3-二氧戊环,2-甲基四氢呋喃等;非质子极性溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF),N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc),二甲亚砜 (DMSO),环丁砜,N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP),1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI),六甲基磷酰胺 (HMPA),乙腈,丙腈等;卤代溶剂,例如二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,四氯化碳,一氯苯等;芳烃,例如苯,甲苯,二甲苯等;水等,和其混合溶剂。当使用混合溶剂时,溶剂可以以任选的比例混合。

[0226] 尽管环化反应的反应温度取决于所使用的试剂等,但通常是 -40°C 至 120°C ,优选 -20°C 至 60°C ,更优选 -10°C 至 40°C 。反应时间通常是 0.5 小时至 96 小时,优选 1 小时至 48 小时。

[0227] 通过常规方法,例如提取、水洗、酸洗、碱洗、结晶、重结晶、硅胶柱层析法,可以分离和纯化环化反应所获得的化合物 (I)。

[0228] 具有下述通式 (I') 的化合物是用于制备式 (I) 化合物或其盐的中间体化合物,



其中

R^{72} 和 R^{73} 独立地选自氢或卤素；

G 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^6-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ，其中 R^6 独立地选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基和任选地被取代的炔基；

R^1 是任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的环烷基烷基、或任选地被取代的杂环烷基烷基；

R^2 是 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$ ，其中 W^{21} 是 $-(\text{CO})-$ 或 $-(\text{SO}_2)-$ ； W^{22} 是键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、或任选地被取代的低级亚烷基； Rb 是键、或任选地被取代的低级亚烷基；且 R^{20} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环烷基；

R^3 是氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、或任选地被取代的炔基。

[0229] 在式 (I') 中， R^{72} 、 R^{73} 、G、 R^1 、 R^2 和 R^3 的实例和优选实施方案与式 (I) 中的那些相同。

[0230] 在下面详细解释了用于制备化合物 (I) 的化合物 (I') 的酰化反应、烷基化反应或氨基甲酸酯形成反应。

[0231] 通过使化合物 (I') 与酰化试剂、烷基化试剂或氨基甲酸酯形成试剂反应，可以进行该酰化反应、烷基化反应或氨基甲酸酯形成反应。

[0232] 对试剂的加入顺序没有特别限制，例如，可以将酸加入到化合物 (I') 中，或反之亦然。

[0233] 要在酰化或烷基化反应中使用的酰化或烷基化试剂没有特别限制，其实例包括：酰卤例如乙酰氯、丙酰氯、丁酰氯、异丁酰氯、戊酰氯、2-甲基丁酰氯、3-甲基丁酰氯、新戊酰氯、己酰氯、2-甲基戊酰氯、3-甲基戊酰氯、4-甲基戊酰氯、2,3-二甲基丁酰氯、3,3-二甲基丁酰氯、2,2-二甲基丁酰氯、庚酰氯、异庚酰氯、辛酰氯、异辛酰氯、壬酰氯、异壬酰氯、癸酰氯、异癸酰氯、十一烷酰氯、异十一烷酰氯、十二烷酰氯、异十二烷酰氯、十三烷酰氯、异十三烷酰氯、十四烷酰氯、异十四烷酰氯、十五烷酰氯、异十五烷酰氯、棕榈酰氯、异棕榈酰氯、十七烷酰氯、异十七烷酰氯、硬脂酰氯、异硬脂酰氯、十九烷酰氯、异十九烷酰氯、二十烷酰氯(icosanoyl chloride)、异二十烷酰氯(isoicosanoyl chloride)、二十一烷酰氯、异二十一烷酰氯等；酸酐例如乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐、异丁酸酐、戊酸酐、2-甲基丁酸酐、3-甲基丁酸酐、特戊酸酐、己酸酐、2-甲基戊酸酐、3-甲基戊酸酐、4-甲基戊酸酐、2,3-二甲基丁酸酐、3,3-二甲基丁酸酐、2,2-二甲基丁酸酐、庚酸酐、异庚酸酐、辛酸酐、异辛酸酐、壬酸酐、异壬酸酐、癸酸酐、异癸酸酐、十一烷酸酐、异十一烷酸酐、十二烷酸酐、异十二烷酸酐、十三烷酸酐、异十三烷酸酐、十四烷酸酐、异十四烷酸酐、十五烷酸酐、异十五烷酸酐、棕榈酸酐、异棕榈酸酐、十七烷酸酐、异十七烷酸酐、硬脂酸酐、异硬脂酸酐、十九烷酸酐、异十九烷酸酐、二十烷酸酐(icosanoic anhydride)、异二十烷酸酐(isoicosanoic anhydride)、二十一烷酸酐、异二十一烷酸酐、琥珀酸酐、邻苯二甲酸酐、马来酸酐等。

[0234] 要在氨基甲酸酯形成反应中使用的氨基甲酸酯形成试剂没有特别限制，其实例包括：2-异氰酸根合丙酸、4-胍基-2-异氰酸根合丁酸、4-氨基-2-异氰酸根合-4-氧代丁酸、2-异氰酸根合琥珀酸、2-异氰酸根合-3-巯基丙酸、2-异氰酸根合戊二酸、5-氨基-2-异氰酸根合-5-氧代戊酸、2-异氰酸根合乙酸、3-(1H-咪唑-4-基)-2-异氰酸根合丙酸、2-异氰酸根合-3-甲基戊酸、2-异氰酸根合-4-甲基戊酸、6-氨基-2-异氰酸根合己

酸、2-异氰酸根合-4-(甲基硫基)丁酸、2-异氰酸根合己酸、2-异氰酸根合己酸、2-异氰酸根合-3-苯基丙酸、3-羟基-2-异氰酸根合丙酸、3-羟基-2-异氰酸根合丁酸、3-(3a, 7a-二氢-1H-吡啶-3-基)-2-异氰酸根合丙酸、3-(4-羟基苯基)-2-异氰酸根合丙酸、2-异氰酸根合-3-甲基丁酸、2-异氰酸根合丙酸叔丁酯、4-胍基-2-异氰酸根合丁酸叔丁酯、4-氨基-2-异氰酸根合-4-氧代丁酸叔丁酯、4-叔丁氧基-3-异氰酸根合-4-氧代丁酸、2-异氰酸根合-3-巯基丙酸叔丁酯、5-叔丁氧基-4-异氰酸根合-5-氧代戊酸、5-氨基-2-异氰酸根合-5-氧代戊酸叔丁酯、2-异氰酸根合乙酸叔丁酯、3-(1H-咪唑-4-基)-2-异氰酸根合丙酸叔丁酯、2-异氰酸根合-3-甲基戊酸叔丁酯、2-异氰酸根合-4-甲基戊酸叔丁酯、6-氨基-2-异氰酸根合己酸叔丁酯、2-异氰酸根合-4-(甲基硫基)丁酸叔丁酯、2-异氰酸根合己酸叔丁酯、2-异氰酸根合己酸叔丁酯、2-异氰酸根合-3-苯基丙酸叔丁酯、3-羟基-2-异氰酸根合丙酸叔丁酯、3-羟基-2-异氰酸根合丁酸叔丁酯、3-(3a, 7a-二氢-1H-吡啶-3-基)-2-异氰酸根合丙酸叔丁酯、3-(4-羟基苯基)-2-异氰酸根合丙酸叔丁酯、2-异氰酸根合-3-甲基丁酸叔丁酯、2-异氰酸根合丙酸苄酯、4-胍基-2-异氰酸根合丁酸苄酯、4-氨基-2-异氰酸根合-4-氧代丁酸苄酯、4-乙氧基-3-异氰酸根合-4-氧代丁酸、2-异氰酸根合-3-巯基丙酸乙酯、5-(苄基氧基)-4-异氰酸根合-5-氧代戊酸、5-氨基-2-异氰酸根合-5-氧代戊酸苄酯、2-异氰酸根合乙酸苄酯、3-(1H-咪唑-4-基)-2-异氰酸根合丙酸苄酯、2-异氰酸根合-3-甲基戊酸苄酯、2-异氰酸根合-4-甲基戊酸苄酯、6-氨基-2-异氰酸根合己酸苄酯、2-异氰酸根合-4-(甲基硫基)丁酸苄酯、2-异氰酸根合己酸苄酯、2-异氰酸根合己酸苄酯、2-异氰酸根合-3-苯基丙酸苄酯、3-羟基-2-异氰酸根合丙酸苄酯、3-羟基-2-异氰酸根合丁酸苄酯、3-(3a, 7a-二氢-1H-吡啶-3-基)-2-异氰酸根合丙酸苄酯、3-(4-羟基苯基)-2-异氰酸根合丙酸苄酯、2-异氰酸根合-3-甲基丁酸苄酯等。

[0235] 要在烷基化反应中使用的烷基化试剂没有特别限制,其实例包括:碳酸-1-氯二乙酯、3-甲氧基-1-丙醇、3-甲氧基-1-丙基氯、3-甲氧基-1-丙基氯、2-甲基-1-丙酰氧基丙基氯、新戊酰氧基甲基氯、乙酰基氧基甲基氯等。

[0236] 另外,可以与酰化试剂一起使用:无机碱例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯等;有机碱例如三乙胺、吡啶、二异丙胺等。

[0237] 相对于1摩尔的化合物(I'),要在反应中使用的酰化试剂、烷基化试剂或氨基甲酸酯形成试剂的量通常是1当量至100当量,优选1当量至10当量,更优选1当量至5当量。

[0238] 酰化反应、烷基化反应或氨基甲酸酯形成反应可以在有或者没有溶剂的条件下进行。酰化反应中所使用的溶剂可以是任何溶剂,只要它不会抑制反应即可。其实例包括:醚,例如四氢呋喃(THF),甲基叔丁基醚,1,4-二噁烷,二乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚),甘醇二甲醚,1,3-二氧戊环,2-甲基四氢呋喃等;非质子极性溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺(DMF),N,N-二甲基乙酰胺(DMAc),二甲亚砜(DMSO),环丁砜,N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP),1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI),六甲基磷酰胺(HMPA),乙腈,丙腈等;卤代溶剂,例如二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,四氯化碳,一氯苯等;芳烃,例如苯,甲苯,二甲苯等;水等,和其混合溶剂。当使用混合溶剂时,溶剂可以以任意的比例混合。

[0239] 尽管酰化反应、烷基化反应或氨基甲酸酯形成反应的反应温度取决于所使用的试剂等,但通常是-40℃至120℃,优选-20℃至60℃,更优选-10℃至40℃。反应时间通常是

0.5 小时至 96 小时,优选 1 小时至 48 小时。

[0240] 通过常规方法,例如提取、水洗、酸洗、碱洗、结晶、重结晶、硅胶柱层析法,可以分离和纯化酰化反应、烷基化反应或氨基甲酸酯形成反应所获得的化合物(I)。

[0241] 还可以使用 $R^{71}-R^{75}-R^{74}-OH$ 作为烷基化试剂,根据 Mitsunobu 反应(例如, Appendino, G.; Minassi, A.; Daddario, N.; Bianchi, F.; Tron, G. C. Organic Letters 2002, 4, 3839-3841)进行烷基化反应。

[0242] 在 Mitsunobu 反应中,在 0.5 至 5 当量(优选 1 至 1.5 当量)的偶氮二甲酸酯(例如偶氮二甲酸乙酯, 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶)和 0.5 至 5 当量(优选 1 至 1.5 当量)的膦(例如三苯基膦、三丁基膦)共存下,使化合物(I')和 0.5 至 5 当量(优选 1 至 1.5 当量)的 $R^{71}-R^{75}-R^{74}-OH$ 在惰性溶剂中反应。

[0243] 惰性溶剂的实例包括:醚,例如四氢呋喃(THF),甲基叔丁基醚,1,4-二噁烷,乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚),甘醇二甲醚,1,3-二氧戊环,2-甲基四氢呋喃等;非质子极性溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF),N,N-二甲基乙酰胺(DMAc),二甲亚砜(DMSO),环丁砜,N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP),1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI),六甲基磷酰胺(HMPA),乙腈,丙腈等;卤代溶剂,例如二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,四氯化碳,一氯苯等;芳烃,例如苯,甲苯,二甲苯等。可以以适当的比例混合这些中的两种或更多种进行使用。特别地,四氢呋喃等是优选的。

[0244] 反应温度通常是 $-20^{\circ}C$ 至 $50^{\circ}C$,优选室温。反应时间通常是 5 分钟至 40 小时,优选 1 至 18 小时。

[0245] 此外,继续解释,用作前药的本发明化合物、其盐及其衍生物在药理作用选择性、安全性(各种毒性和安全药理)、药代动力学特性、物理化学性质等方面是出色的,并因此可以确定作为药物的活性成分的有用性。

[0246] 涉及药理作用选择性的试验的实例包括、但不限于下列:包括在各种药理学靶受体上进行的抑制或活化试验,在各种药理学靶酶、离子通道或转运蛋白上进行的抑制试验,评价各种药理作用所使用的细胞试验等。

[0247] 涉及安全性的试验的实例包括、但不限于下列:包括细胞毒性试验(例如,使用 HL60 细胞、肝细胞等的试验等),遗传毒性试验(例如,埃姆斯试验,小鼠淋巴瘤 TK 试验,染色体畸变试验,微核试验等),皮肤敏化作用试验(例如, Buehler 方法, GPMT 方法, APT 方法, LLNA 试验等),皮肤光敏作用试验(例如,佐剂和剥离方法等),眼刺激试验(例如,单独滴注,短期连续滴注,重复滴注等),心血管系统的安全药理学试验(例如,遥测方法, APD 方法, hERG 抑制试验等),中枢神经系统的安全药理学试验(例如, FOB 方法, Irwin 方法的改进型等),呼吸系统的安全药理学试验(例如,使用呼吸机能测量装置的测定方法,使用血液气体分析器的测定方法等),常规毒性试验,等。

[0248] 涉及药代动力学特性的试验实例包括、但不限于下列:包括细胞色素 P450 酶底物、抑制或诱导试验,细胞透性试验(例如,使用 CaCO-2 细胞、MDCK 细胞等的试验等),药物转运蛋白 ATP 酶试验,口腔吸收试验,血药浓度转变测量试验,代谢试验(例如,稳定性试验,代谢产物分子种类试验,反应性试验等),溶解试验(例如,基于比混浊法的溶解试验,等)等。

[0249] 涉及物理化学性质的试验实例包括、但不限于下列:包括化学稳定性试验(例如,

使用 HPLC 等的稳定性试验等), 分配系数(例如, 使用辛醇相 / 水相等的分配试验), 电离常数试验, 结晶试验, 等。

[0250] 本发明的化合物可用作生物活性剂, 例如诊断剂、预防剂和治疗剂。例如, 通过包括给动物施用有效量的式 (I) 的化合物的方法, 本发明的化合物可以在温血动物中用于调节细胞信号传递转录因子相关的肽。

[0251] 在另一个实施方案中, 提供了通过施用式 (I) 的化合物治疗癌性病症或纤维化的方法。式 (I) 的化合物可以用于抑制或治疗由 Wnt 信号传递途径调节的病症, 例如癌症, 例如结肠直肠癌等。

[0252] 在另一个实施方案中, 药物组合物包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 如果需要或必要的话, 还包含药学上可接受的载体。在另一个方面, 本发明的目的是提供药物组合物, 其包含有效量的具有通式 (I) 的化合物和药学上可接受的载体, 其可以用于治疗由 Wnt 信号传递途径调节的病症, 尤其是由 TCF4- β -连环蛋白-CBP 复合物调节的病症。

[0253] 此外, 本发明提供了: 通过使用上述本发明的组合物来抑制肿瘤细胞生长的方法; 通过使用上述本发明的组合物诱导肿瘤细胞的细胞凋亡的方法; 通过使用上述本发明的组合物治疗由 TCF4- β -连环蛋白-CBP 复合物调节的病症的方法; 和通过与其它抗癌剂(例如 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、紫杉酚、顺铂、丝裂霉素 C、喃氟啉、雷替曲塞、卡培他滨和伊立替康等)一起施用本发明的组合物治疗癌症(例如结肠直肠癌)的方法。

[0254] 在本发明的另一个方面, 公开了包括本发明的 α -螺旋模拟结构的库。一旦组装, 可以筛选本发明的库, 以便鉴定具有生物活性的个体成员。生物活性成员库的这种筛选可以包括: 例如, 评价库成员的结合活性, 或评价库成员在功能性试验中的效果。筛选通常如下完成: 使库成员(或库成员的亚型)与感兴趣的靶标(例如, 抗体、酶、受体或细胞系)接触。能够与感兴趣的靶标相互作用的库成员相当于本文的“生物活性库成员”或“生物活性模拟物”。例如, 生物活性模拟物可以是能够与抗体或受体结合的库成员, 或能够抑制酶的库成员, 或能够引起或对抗与例如细胞系相关的功能性响应的库成员。换句话说, 筛选本发明的库可以确定哪些库成员能够与一个或多个感兴趣的生物靶标相互作用。此外, 当出现相互作用时, 可以由库成员来鉴定生物活性的一种模拟物(或多种模拟物)。由该库来鉴定单个(或限制数目)生物活性模拟物, 可以得到本身是生物学活性的 α -螺旋模拟结构, 并由此用作诊断剂、预防剂或治疗剂, 并且可以在这些领域中进一步用于显著地推进(advance)先导化合物的鉴定。

[0255] 本发明库的肽模拟物的合成可以使用已知的肽合成技术来完成(与本发明的第一、第二和第三个组成部分组合)。更具体地说, 可以将任何氨基酸序列加到构象限制性 α -螺旋模拟物的 N 端和 / 或 C 端。为此, 可以通过已知的技术, 在固体载体(例如 PAM 树脂)上合成模拟物(参见, 例如, John M. Stewart 和 Janis D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 1984, Pierce Chemical Comp., Rockford, III.), 或通过醇连接、在甲硅烷基连接的树脂上合成(参见 Randolph 等人, J. Am Chem. Soc. 117:5712-14, 1995)。

[0256] 另外, 可以使用溶液和固相合成技术两者的组合, 合成本发明的肽模拟物。例如, 可以使用固体载体, 合成直链肽序列, 直至构象限制性 α -螺旋加到该序列中的点为止。然后可以将合适的构象限制性 α -螺旋模拟结构(先前已经通过溶液合成技术合成)以下一个“氨基酸”的形式加入到该固相合成中(即, 具有 N-端和 C-端的构象限制性 α -螺旋模

拟物可以用作加入到直链肽上的下一个氨基酸)。当将构象限制性 α -螺旋模拟结构引入到该序列中之后,然后可以加入额外的氨基酸,以便完成肽与固体载体的结合。或者,可以在固体载体上合成直链 N-端和 C-端保护的肽序列,从载体上移走,随后使用已知的溶液偶联技术,在溶液中与构象限制性 α -螺旋模拟结构联接。

[0257] 关于构建库的方法,传统组合化学技术(参见,例如,Gallop 等人,J. Med. Chem. 37:1233-1251,1994)可以通过试剂与基础分子骨架的连续组合而快速地制备大量的化合物。组合技术可用于构建衍生自天然存在的氨基酸的肽库。例如,通过取得 20 个合适保护的和不同的氨基酸的 20 个混合物、并且使每个与 20 个氨基酸中的一个联接,形成 400 个(即, 20^2) 二肽的库。将该过程重复七次,产生由大约 260 亿个(即, 20^8) 八肽组成的肽库。

[0258] 具体地说,可以使用已知的肽合成技术,例如,公开在例如 WO 2005/116032(其通过引用并入本文)中的技术,完成本发明的库的肽模拟物的合成。

[0259] 在本发明的另一个方面,本发明提供了就生物活性筛选库和分离生物活性库成员的方法。

[0260] 在一个实施方案中,用下面的方式测定生物活性的数据。通过使用下列报道基因试验的方法来检验全部化合物,且至少举例说明的化合物在 10 微 M(μ M) 浓度表现出超过 49% 的抑制活性。

[0261] 报道基因试验

可以按照下列方法,使用稳定转染的细胞系 Hek-293,STF1.1 来进行 Wnt 信号传递途径的抑制作用的筛选。

[0262] 生长培养基: DMEM, 10%FBS, Pen-Strep, 补充有 400 μ g/mL G418, 保持 SuperTOPFLASH 驱动荧光素酶基因的选择

1. 在试验前一天,在 200 微升完全生长培养基中,在白色不透明 96 孔板中将细胞分成每个孔 20,000 个细胞
2. 将该平板在 37°C、在 5% CO_2 条件下孵育过夜,并使细胞附着
3. 第二天,以 2X 目标最后浓度在完全生长培养基(不含 G418)中制备所要试验的抑制剂(一式两份地进行所有条件)
4. 使用多重移液器(multiple pipettor),从每个孔中小心地除去旧的培养基
5. 向每个孔中加入 50 微升包括抑制剂的新的生长培养基(不含 G418)
6. 必须包括 2 个仅仅含有培养基的孔、2 个刺激对照孔、2 个 DMSO 对照孔和阳性对照 ICG-001 的孔(2.5 和 10 微摩尔)
7. 一旦加入所有的抑制剂和对照物,在 37°C、在 5% CO_2 条件下将该平板孵育 1 小时
8. 当孵育平板时,在完全生长培养基(不含 G418)中制备新的 20 mM LiCl
9. 1 小时之后,从孵育箱中取出平板,向每个孔中加入含有 20 mM LiCl 的 50 微升培养基,未刺激的对照物的两个孔除外(加入 50 微升刚刚的完全培养基)
10. 将该平板在 37°C、在 5% CO_2 条件下孵育 24 小时
11. 24 小时之后,向每个孔中加入 100 微升 BrightGlo (Promega, 目录号: G7573)
12. 将平板摇动 5 分钟,保证完全溶解
13. 将平板在 Packard TopCount 上读数。

[0263] 通过其它各种技术和方法,还可以筛选本发明的库的生物活性。例如,筛选试验

可以如下进行:(1)使库的模拟物与感兴趣的生物学靶标(例如受体)接触,从而使库的模拟物和靶标之间出现结合,(2)通过合适的试验来检测结合状况,例如,Lam 等人(Nature 354:82-84,1991)或Griminski 等人(Biotechnology 12:1008-1011,1994)(它们两者通过引用并入本文)公开的量热试验。在一个优选实施方案中,库成员在溶液中,并且靶标被固定在固相上。可替换地,可以将库固定在固相上,并可以通过使其与在溶液中的靶标接触来进行探查。

[0264] 还可以使用如下进行结合试验的方法。该方法可以包括:提供组合物,其包括第一个共同活化剂、相互作用蛋白和试验化合物。第一个共同活化剂的氨基酸结构包括 LXXLL、LXXLI 或 FxxFF 的结合基序,其中 X 是任何氨基酸。该方法进一步包括:检测第一个共同活化剂和相互作用蛋白之间由于存在化合物所造成的结合变化状况,随后根据其对结合的影响来表征试验化合物。该试验可以通过能够测定试验化合物对两种蛋白之间结合的影响的任何方法来进行。许多这种试验在本领域是已知的,并且可以在本发明的方法中使用,包括所谓的 Two-Hybrid 和 Split-Hybrid 系统。Two-Hybrid 系统和使用该系统进行试验的各种方法描述在例如美国专利 6,410,245 中。Split-Hybrid 系统已经由例如下列文献进行了描述:Hsiu-Ming Shiu 等人. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:13896-13901, 1996 年 11 月;和 John D. Crispino, 等人. Molecular Cell, 3:1-20,1999 年 2 月。在 Split-Hybrid 系统中,使用融合蛋白,其中蛋白 X 与 lexA DNA 结合区域(pLexA)融合,蛋白 Y 与转录活化剂 VP16(pSHM.1-LacZ)融合。在 lexA-X 和 VP16-Y 之间的相互作用引起四环素阻抑蛋白(TetR)的表达。TetR 防止 HIS3 报道基因的转录,使得细胞不能在缺乏组氨酸的培养基上生长。蛋白-蛋白相互作用的破坏,通过关闭四环素阻遏子的表达,可以恢复细胞在这种培养基上生长的能力。相应地,可以将本发明的化合物加入到生长细胞中,并且如果加入化合物能够恢复细胞在培养基上生长的能力,则可以将该化合物看作蛋白-蛋白相互作用的有效阻滞剂。可以使用能够产生 Split-Hybrid 系统作用所要求的酵母菌株,具有两个杂交 LexA/VP16 构造,例如,Stanley M. Hollenberg 等人(Molecular and Cellular Biology 15(7):3813-3822,1995 年 7 月)所描述的那些。Takemaru, K. I. 和 Moon, R. T. J. Cell Biol. 149:249-254, 2000 中使用了 Split-Hybrid 系统的有效改型。

[0265] 其它试验形式也可以是合适的。例如,AP-1 的报道基因试验,ELISA,例如,用 CD3 和 CD28 刺激之后,通过 T 细胞系来阻滞 IL-2 的产生,以便寻找 IL-2 转录的抑制剂。通过表面等离子体共振光谱(Biacore, Sweden, 生产合适的仪器)或 ELISA,可以进行直接结合试验(在共活化剂和它们的合作者之间)。

[0266] 示例性的转录调节剂包括、但不限于:VP16、VP64、p300、CBP、PCAF、SRC1、PvALF、AtHD2A 和 ERF-2。参见,例如,Robyr 等人(2000) Mol. Endocrinol. 14:329-347; Collingwood 等人(1999) J. Mol. Endocrinol. 23:255-275; Leo 等人(2000) Gene 245:1-11; Manteuffel-Cymborowska (1999) Acta Biochim. Pol. 46:77-89; McKenna 等人(1999) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 69:3-12; Malik 等人(2000) Trends Biochem. Sci. 25:277-283;和 Lemon 等人(1999) Curr. Opin. Genet. Dev. 9:499-504。其它示例性的转录因子包括、但不限于:OsGAI, HALF-1, C1, AP1, ARF-5、-6、-7 和 -8, CPRF1, CPRF4, MYC-RP/GP 和 TRAB1。参见,例如,Ogawa 等人(2000) Gene 245:21-29; 5 Okanami 等人(1996) Genes Cells 1:87-99; Goff 等人(1991) Genes Dev. 5:298-309; Cho

等人 (1999) Plant Mol. Biol. 40:419-429; Ulmason 等人 (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:5844-5849; Sprenger-Haussels 等人 (2000) Plant J. 22:1-8; Gong 等人 (1999) Plant Mol. Biol. 41 :33-44 ;和Hobo等人(1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:15, 348-15, 353。

[0267] 转录共活化剂可以是人转录共活化剂。在另一个实施方案中,转录共活化剂是具有组蛋白转乙酰酶活性的共活化剂的 p300/CBP 家族的成员。例如, Eckner 等人 (1994) 描述了 p300, Bannister 和 Kouzarides (1996) 描述了 CBP。对于本发明的 5 个目的, p300/CBP 是指人等位基因和 p300 的合成变体、其它哺乳动物变体和其等位基因和合成变体以及 p300 的所述人和哺乳动物形式的片段。在该试验的一方面,相互作用蛋白是转录因子或第二个共活化剂。在该试验的一方面,相互作用蛋白是下列中的任何一个: RIP140; SRC-1 (NCoA-1); TIF2 (GRIP-1; SRC-2); p (CIP; RAC3; ACTR; AIB-1; TRAM-1; SRC-3); CBP (p300); TRAP 类 (DRIP 类); PGC-1; CARM-1; PRIP (ASC-2; AIB3; RAP250; NRC); GT-198; 和 SHARP (CoAA; p68; p72)。在该试验的另一个方面,相互作用蛋白是下列中的任何一个: TAL 1; p73; MDM2; TBP; HIF-1; Ets-1; RXR; p65; AP-1; Pit-1; HNF-4; Stat2; HPV E2; BRCA1; p45 (NF-E2); c-Jun; c-myc; Tax; Sap 1; YY1; SREBP; ATF-1; ATF-4; Cubitus; Interruptus; Gli3; MRF; AFT-2; JMY; dMad; PyLT; HPV E6; CITTA; Tat; SF-1; E2F; junB; RNA 解旋酶 A; C/EBP β ; GATA-1; Neuro D; Microphthalmia; E1A; TFIIIB; p53; P/CAF; Twist; Myo D; pp90 RSK; c-Fos; 和 SV40 Large T。在该试验的另一个方面,相互作用蛋白是下列中的任何一个: ERAP140; RIP140; RIP160; Trip1; SWI1 (SNF); ARA70; RAP46; TIF1; TIF2; GRIP1; 和 TRAP。在本发明的另一个方面,相互作用蛋白是下列中的任何一个: VP16; VP64; p300; CBP; PCAF; SRC1; Pvalf; AtHD2A; ERF-2; OsGAI; HALF-1; C1; AP-1; ARF-5; ARF-6; ARF-7; ARF-8; CPRF1; CPRF4; MYC-RP/GP; 和 TRAB1。在本发明的另一个方面,第一个共活化剂是 CBP 或 p300。

[0268] 试验化合物选自本文所描述的化合物。例如,具有式 (I) 的化合物。典型地,可以在一些不同浓度下评价试验化合物,其中在某种程度上可以基于试验条件来选择这些浓度,例如,第一个共活化剂和相互作用蛋白的浓度。可以使用大约 0.1 至 10 μ M 范围内的浓度。在一方面,该试验可以评价两个化合物对两种蛋白之间结合相互作用的影响的相对效果,其中两个化合物中的至少一个是本发明的化合物。然后,更有效的化合物可以在化合物结构与化合物活性之间的关系的研究中充当参考化合物。

[0269] 由于特异性结合 CBP,所以,通式 (I) 的化合物可以在癌细胞中抑制 CBP 介导的转录激活。本发明的化合物也可以在 SW480 细胞中抑制存活素表达,并因此在癌细胞中抑制致癌活性。

[0270] 本发明的化合物可以用于抑制癌细胞,并由此可用于调节细胞生长。本发明的化合物也可以在细胞中有利地用于引起细胞凋亡。

[0271] 本发明还涉及前药,其使用包含一种或多种式 (I) 化合物的库。可以典型地设计前药,以便在酶解和 / 或化学水解吸收期间或之后在身体内释放活性药物。通过化学衍生化为水溶性更好的化合物,前药方法是提高口服生物利用度或改善静脉施用水溶性差的药物的有效手段。提高含有羟基的药物的水溶性的最通常使用的前药方法是:制备含有可电离基团的酯;例如磷酸酯基、羧酸酯基、烷基氨基 (Fleisher 等人, Advanced Drug Delivery

Reviews, 115-130, 1996; Davis 等人, Cancer Res., 7247-7253)。

[0272] 由于从前药的血浆蓄池连续产生活性形式(这可能需要提供活性形式的持续释放的制剂),前药可以产生持续的血浆药物水平。

[0273] 在其它方面,本发明提供了药物组合物,其包含具有通式(I)的化合物。这些组合物可以在下面详述的本发明的各种方法中使用(例如,治疗癌症、纤维化或阿尔茨海默氏病)。

[0274] 将本发明的药物组合物进行配制,从而使其与目标给药途径相匹配。给药途径的实例包括肠胃外给药,例如,静脉内给药,皮内给药,皮下给药,口服给药(例如,吸入剂),透皮给药(局部),透粘膜给药和直肠给药。用于肠胃外(具体地,静脉内)、皮内或皮下给药的溶液剂或混悬剂(例如,注射剂)可以包括下列组分:无菌的稀释剂,例如注射用水,盐水溶液,不挥发油,聚乙二醇,甘油,丙二醇或其它合成的溶剂;抗菌剂,例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐,柠檬酸盐或磷酸盐,和张力调节剂,例如氯化钠或葡萄糖。另外,可以用酸或碱调节 pH 值,例如盐酸或氢氧化钠。可以将肠胃外制剂装入由玻璃或塑料制成的小瓶、一次性注射器或多次给药的管形瓶中。

[0275] 适合于注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(水溶性的)或分散体和无菌粉剂(无菌注射溶液剂或分散体的临时制剂)。对于静脉内给药,合适的载体包括生理盐水,抑菌水,Crephor EL™(BASF, Parsippany, NJ)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并应该是流体,达到容易注射的程度。在生产和保存条件下,其必须是稳定的,并且必须在抗微生物例如细菌和真菌的污染作用的条件下保存。载体可以是溶剂或分散介质,包括例如水,乙醇,多元醇(例如,丙三醇,丙二醇和液体聚乙二醇等)和其合适的混合物。可以维持适当的流动性,例如,通过使用包衣剂例如卵磷脂通过维持所需的粒度(在分散体的情况下)和通过使用表面活性剂。利用各种抗菌剂和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,可以防止微生物的作用。在很多情况下,在组合物中优选包含等渗剂,例如,糖,多元醇,例如甘露醇,山梨糖醇,氯化钠。在组合物中,通过包含延缓吸收的试剂,例如,单硬脂酸铝和明胶,可以使注射组合物延长吸收。

[0276] 无菌注射溶液剂可以如下制备:根据需要,在合适的溶剂中,将所需量的活性化合物(例如具有通式(I)的化合物)与上面列举的一种成分或成分的组合合并,随后过滤灭菌。通常,如下制备分散体:将活性化合物引入到包含分散介质和所需要的上面列举的其它成分的无菌媒介物中。在用于制备无菌注射溶液剂的无菌粉剂的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冻干,得到活性组分加上得自于其先前无菌滤液的任何额外目标成分的粉剂。

[0277] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的载体。可以将它们装入明胶胶囊中,或压缩成片剂。对口服治疗给药来说,活性化合物可以与赋形剂结合,并且以片剂、锭剂、糖浆剂、颗粒剂或胶囊剂的形式使用。

[0278] 口服组合物也可使用液体载体制备用作漱口剂,其中在流体载体中的化合物口服地施用,在漱口后吐出或咽下。可以包括药学上适合的粘合剂和/或辅料,作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂、糖浆剂、颗粒剂等可以包含任何下列成分或类似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素,黄蓍树胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖,崩解剂,例如

海藻酸, Primogel 或玉米淀粉; 润滑剂, 例如硬脂酸镁或 Sterotes; 助流剂, 例如胶体二氧化硅; 甜味剂, 例如蔗糖或糖精; 或调味剂 I, 例如薄荷、水杨酸甲酯或柑橘调味剂。

[0279] 对于吸入给药, 从包含合适推进剂 (例如, 气体, 例如二氧化碳) 的压力容器或分配器或雾化器中以气溶胶喷雾形式递送化合物。

[0280] 全身给药还可以利用透粘膜或透皮方法。对于透粘膜或透皮给药, 在制剂中使用适合要渗透的屏障的穿透剂。该穿透剂是本领域中普遍已知的, 并且对于透粘膜给药, 包括例如去污剂、胆汁盐和梭链孢酸衍生物。透粘膜给药可以通过使用鼻喷雾或栓剂而完成。

[0281] 对于透皮给药, 根据本领域通常已知的常规方法, 将活性化合物配制为软膏剂、油膏剂、凝胶、乳膏剂或透皮贴剂。

[0282] 对于透皮给药, 合适的载体包括: 油性基质、乳化剂、乳化稳定剂、增溶剂、粉末组分、聚合物组分、粘附改进剂、成膜剂、pH 调节剂、抗氧化剂、杀菌剂、防腐剂等。

[0283] 油性基质的实例包括: 高级醇, 例如油醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、苯甲醇等, 脂肪酸酯例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、己二酸二异丙酯、癸二酸二乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、辛基十二烷醇油酸酯、辛基十二烷醇肉豆蔻酸酯、异硬脂醇肉豆蔻酸酯、羊毛脂等, 中链甘油三酯例如牛脂、橄榄油等, 脂肪酸例如角鲨烯、角鲨烷等, 霍霍巴油, 鲸蜡, 白矿脂, 液体链烷烃, 微晶蜡, 萜类例如 1-薄荷醇、d-樟脑, 桉树脑, 香叶醇, 柠檬烯, 胡薄荷酮, 麝香草酚, 阿非科林, 毛喉素, 植烷酸, 叶绿醇等, 萜类化合物的羧酸酯例如乳酸薄荷酯等, 克罗米通, 酯类例如二乙醚、异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醇、1,2-二甲氧基乙烷等。

[0284] 乳化剂的实例包括: 聚氧乙烯氢化蓖麻油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物、聚山梨酯 (例如, 聚山梨酯 60)、月桂基硫酸钠、蔗糖脂肪酸酯、卵磷脂等。

[0285] 乳剂稳定剂的实例包括: 高级醇例如鲸蜡硬脂醇等、丙烯酸聚合物、羧基乙烯基聚合物、多糖例如黄原胶等。

[0286] 增溶剂的实例包括: 能够溶解弱水溶性组分的水溶性组分。组分的实例包括多价醇例如丙二醇、1,3-丁二醇、甘油等, 低分子酮例如甲基乙基酮、环己酮等, 聚乙二醇等。

[0287] 有机和无机粉末组分的实例包括: 氧化锌、氧化钛、硬脂酸镁、滑石粉、碳酸镁、氧化镁、硅酸酐、硅氢化物、硅酸镁、高岭土、微粉硅胶 (AEROSIL)、酸性粘土、云母、玉米淀粉、偏硅酸铝等。

[0288] 聚合物组分的实例包括: 丙烯酸聚合物、羧基乙烯基聚合物、多糖例如黄原胶等、多肽等。

[0289] 粘附改进剂的实例包括: 高级醇例如鲸蜡硬脂醇等、丙烯酸聚合物、羧基乙烯基聚合物、多糖例如黄原胶等、多肽等。

[0290] 成膜剂的实例包括: 高级醇例如鲸蜡硬脂醇等、丙烯酸聚合物、羧基乙烯基聚合物、多糖例如黄原胶等、多肽、火棉胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、纤维素例如硝酸纤维素等。

[0291] pH 调节剂的实例包括: 有机酸例如柠檬酸、乳酸、酒石酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸等, 有机酸盐例如焦磷酸钠等, 无机碱例如氢氧化钠等, 有机胺例如二异丙醇胺、三乙醇胺等。

[0292] 抗氧化剂的实例包括: 二丁基羟基甲苯 (BHT)、丁基羟基茴香醚 (BHA)、 α -生育

酚、异抗坏血酸、焦亚硫酸钠、抗坏血酸钠等。稳定剂的实例包括：EDTA-2Na 等。

[0293] 杀菌剂或防腐剂的实例包括：对羟基苯甲酸酯例如对羟基苯甲酸甲酯等、苯甲醇、脱氢醋酸钠、山梨酸等。

[0294] 透皮贴剂是粘附基质在背层上的层压材料。作为背层，能够自由地跟随皮肤的伸展和皱缩的柔性材料是优选的。例如，可以提及已知的材料例如塑料膜、布、纸等。

[0295] 构成透皮贴剂的粘附基质包含活性化合物、上述载体和粘附剂。可以按需要加入增粘剂和软化剂。

[0296] 粘附基质适当地选自己知材料，并考虑皮肤安全性、对皮肤的粘着力等。例如，粘附剂可以选自丙烯酸型、橡胶型、硅酮型等。

[0297] 作为丙烯酸型，例如，可以提及主要包含（甲基）丙烯酸烷基酯的（共）聚合物。该（共）聚合物可以是两种或更多种（甲基）丙烯酸烷基酯的共聚物，或能够与（甲基）丙烯酸酯烷基酯共聚的功能单体和（甲基）丙烯酸烷基酯的共聚物。

[0298] 作为橡胶型，例如，可以提及包含橡胶粘附剂作为主要组分的那些，例如天然橡胶、聚异丙烯橡胶、聚异丁烯橡胶、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物等。

[0299] 作为硅酮型，例如，可以提及包含硅酮橡胶作为主要组分的那些，例如聚二甲基硅氧烷、二苯基硅氧烷等。

[0300] 作为增粘剂，可以提及松香、氢化松香、松香酯、氢化松香酯、多萜树脂、油溶性的苯酚树脂等。

[0301] 软化剂会塑化和软化上述粘附剂和增粘剂，以赋予合适的皮肤粘着性。例如，可以使用杏仁油、橄榄油、山茶油、桃仁油、花生油、烯烴酸、液体链烷烴等。

[0302] 透皮贴剂可以按需要含有常规已知无机填充剂、塑化剂、稳定剂、紫外吸收剂、防腐剂、香料等。

[0303] 在本发明中，在上述软膏剂、油膏剂、凝胶剂、乳膏剂或透皮贴剂中作为活性成分含有的活性化合物的量选自下述范围：组合物总量的 0.01-10 w/w%、优选 0.1-10 w/w%、更优选 0.2-5 w/w%、和更优选 1-5 w/w%。

[0304] 本发明的化妆品组合物可以含有通常用作化妆品或皮肤外用制剂的各种组分，只要不抑制本发明的活性化合物的作用即可。这样的组分的实例包括：血液循环促进剂、油性基质、表面活性剂、聚合物物质、溶剂、粉末物质、抗氧化剂、抗炎剂、紫外吸收剂、皮肤光亮剂、细胞刺激剂、补水剂、金属螯合剂、染料、香料、透皮吸收促进剂等。

[0305] 血液循环促进剂的实例包括：辣椒粉、辣椒酊、辣椒精、辣椒碱、高辣椒碱、高二氢辣椒碱、香草基壬酰胺等、辣椒碱、姜提取物、辣椒提取物、烟酸、苦参根提取物、黄芪提取物、甘姜提取物、红花提取物、山椒提取物、丹参提取物、竹节参根茎提取物、人参提取物、 γ -氨基丁酸 (GABA) 等。

[0306] 油性基质的实例包括：烃例如角鲨烷、液体链烷烴、轻液体异链烷烴、重液体异链烷烴、微晶蜡、固体链烷烴等，硅酮例如聚二甲基硅氧烷、苯基聚二甲基硅氧烷、环甲基硅酮、氨基端聚二甲基硅氧烷、聚醚改性的硅酮等，酯例如霍霍巴油、巴西棕榈蜡、野漆果实蜡、蜂蜡、鲸蜡、辛基十二醇油酸酯、肉豆蔻酸异丙酯、新戊基乙二醇二异硬脂酸酯、二异硬脂醇苹果酸酯等，脂肪酸例如硬脂酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、异硬脂酸、异棕榈酸、山嵛酸、

油酸等, 酰基氨基酸例如酰基谷氨酸、酰基甘氨酸、酰基丙氨酸、酰基肌氨酸等, 高级醇例如山嵛醇、鲸蜡醇、油醇、十八烷醇等, 甘油三酯例如蓖麻油、椰子油、氢化椰子油、山茶油、小麦胚芽油、三异硬脂酸甘油酯、异辛烷酸甘油酯、橄榄油等, 等。

[0307] 表面活性剂的实例包括: 非离子型表面活性剂例如脱水山梨醇倍半油酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、三油酸山梨坦、脱水山梨醇倍半硬脂酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇聚氧乙烯单油酸酯、脱水山梨醇聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯油酸酯、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯氢化蓖麻油等, 阴离子型表面活性剂例如月桂基硬脂酸钠 (sodium lauryl stearate)、聚氧乙烯烷基硫酸盐、磺基琥珀酸盐、酰基谷氨酸盐、酰基肌氨酸盐、酰基甘氨酸盐、酰基丙氨酸盐等, 阳离子型表面活性剂例如烷基季铵盐等, 两性表面活性剂例如烷基甜菜碱等, 乳化剂, 增溶剂等。

[0308] 溶剂的实例包括: 低级醇例如乙醇等, 多价醇例如 1, 2- 戊二醇、1, 2- 己二醇、异戊二醇等, 醚和其它有机溶剂, 水等。

[0309] 聚合物质的实例包括: 聚氨基酸例如聚天冬氨酸、 ϵ - 聚赖氨酸、 γ - 聚谷氨酸等及其衍生物, 天然的聚合化合物例如胶原、弹性蛋白等, 半合成的聚合化合物例如部分脱乙酰化的甲壳质等, 合成的聚合物化合物例如羧甲基纤维素等, 等。

[0310] 粉末物质的实例包括有机粉末例如结晶纤维素, 交联甲基聚硅氧烷、聚乙烯粉末、丙烯酸树脂粉末等, 任选地表面处理过的粉末例如滑石粉、云母、绢云母、碳酸镁、碳酸钙、二氧化钛、氧化铁、铁蓝、群青、钛云母、钛绢云母、二氧化硅等, 珠光颜料例如杂化的细粉, 二氧化钛包覆的云母等, 聚合物粉末例如光致变色的颜料、尼龙粉末等, 有机粉末例如 N- ϵ - 月桂酰基赖氨酸等, 等。

[0311] 染料的实例包括: 法定的焦油染料第一类、法定的焦油染料第二类、法定的焦油染料第三类、染发剂、天然染料、矿物染料等。

[0312] 香料的实例包括: 动物香料例如麝香等, 植物香料例如茉莉油等, 合成香料例如 α - 戊基肉桂醛等, 共混的香料等。

[0313] 透皮吸收促进剂的实例包括: 豚、2- 吡咯烷酮、1- 己醇、1- 辛醇、1- 癸醇、1- 薄荷醇、月桂基硫酸钠、肉豆蔻酸异丙酯、乙酸正己酯、油酸等。

[0314] 本发明的活性化合物可以如下用作皮肤和毛发的化妆品: 在需要时, 根据常规方法加入前述的各种其它组分。其剂型没有特别限制, 且可以呈任意剂型, 例如溶液状态、糊剂状态、凝胶状态、固体状态、粉末状态等。其实例包括: 油、化妆水、乳膏剂、乳剂、凝胶、香波、染发液、护发素、指甲油、粉底、唇膏、搽脸粉、包、软膏剂、颗粒剂、胶囊剂、芳香剂、粉末、古龙香水、牙膏、肥皂、气溶胶、洁面乳等。此外, 本发明的活性化合物也可以用在用于预防或改善各种皮肤疾病的药剂或准药物中, 例如毛发生长药物, 用于使皮肤抗衰老和改善的试剂, 皮肤精华素, 用于预防和改善由开裂的 (capped) 皮肤裂纹造成的皮肤粗糙的试剂等。

[0315] 尽管本发明的活性化合物在化妆品组合物中的含量也随组分的种类而变化, 但是它仅需要以允许提供预期效应的水平含有, 根据应用的类型, 所述含量是, 例如, 化妆品组合物的约 0.01-50 重量%, 优选约 0.01-10 重量%, 更优选约 0.01-5 重量%。

[0316] 还可以以直肠递送的栓剂 (例如, 用常规栓剂基料, 例如可可脂及其它甘油酯) 或保留灌肠剂形式来配制化合物。

[0317] 在一个实施方案中,将活性化合物与载体一起制备,所述载体会保护化合物免于从身体中快速消除,例如控释制剂,包括植入剂和微囊化的递送系统。可以使用生物降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯-乙酸乙烯酯共聚物,聚酐,聚乙醇酸,胶原,聚原酸酯和聚乳酸。制备这种制剂的方法对本领域技术人员是显而易见的。这些物质还可以商业上从 Alza Corporation 和 Nova Pharmaceuticals, Inc. 获得。脂质体悬浮液(包括靶向受感染细胞、具有对病毒抗原的单克隆抗体的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些可以按照本领域那些技术人员已知的方法来制备,例如,美国专利号 4,522,811 中描述的方法。

[0318] 为了容易给药和剂量的均匀性,配制剂量单位形式的口服或肠胃外组合物是有利的。本文使用的剂量单位形式是指合适作为所治疗患者的单位剂量的物理离散单位;每个单位含有 5 个预定数量的、经计算适于产生期望治疗效果的活性化合物,以及所需的药物载体。通过活性化合物的独特特征和所达到的具体治疗效果和配制这种治疗个体的活性化合物领域所固有的限制(并且直接取决于这些因素)来指定本发明的剂量单位形式的标准。

[0319] 例如,在某些实施方案中,本发明的药物组合物是适合于口服的单位剂型的药物组合物,例如包含大约 1 mg 至大约 1g 本发明化合物的片剂或胶囊剂。在一些其它实施方案中,本发明的药物组合物是适合于静脉内、皮下或肌肉注射的药物组合物。患者可以静脉内、皮下或肌肉内接受例如大约 1 μ g/kg 至大约 1g/kg 剂量的本发明的化合物。静脉内、皮下和肌肉注射给药可以借助于快速浓注或在一定期间内的连续输液来施用。或者,患者可以接受日口服剂量,大约相当于日肠胃外剂量,每天施用组合物 1 至 4 次。

[0320] 在一个实施方案中,可以将本发明的式 (I) 的化合物口服地施用给哺乳动物(包括人)。

[0321] 在此情况下,根据各种因素(例如患者的体重和/或年龄,和/或症状的程度和给药途径)来适当地选择剂量。例如,对于口服给药,式 (I) 化合物的剂量通常在 1-10000 mg/天/kg 体重/天的范围内,优选在 1-5000 mg/天/kg 体重/天的范围内,且更优选 10-5000 mg/天/kg 体重/天,更优选地,每天一次性给药或者分成 2-3 份给药。

[0322] 优选地,可以将本发明的式 (I) 化合物口服地施用给哺乳动物(包括人)。

[0323] 在此情况下,根据各种因素(例如患者的体重和/或年龄,和/或症状的程度和给药途径)来适当地选择剂量。例如,对于静脉内给药,式 (I) 化合物的剂量通常在 0.1-10000 mg/天/ m^2 人体表面积的范围,优选在 0.1-5000 mg/天/ m^2 人体表面积的范围,且更优选通过口服给药 1-5000 mg/天/ m^2 人体表面积。

[0324] 包含通式 (I) 的化合物的药物组合物可以用于治疗由 Wnt 信号传递途径调节的病症,尤其是癌症,更尤其是结肠直肠癌。

[0325] 在一方面,本发明提供了抑制肿瘤生长的方法。这种方法包括:给具有肿瘤的受试者(例如哺乳动物受试者)施用有效抑制肿瘤生长的量的通式 (I) 的化合物的步骤。如果与没有治疗的肿瘤相比,用化合物或组合物治疗可以使患者的肿瘤大小统计上显著地变小,则该化合物或组合物抑制了肿瘤生长。

[0326] 具体的本发明化合物或组合物对肿瘤生长的抑制效果可以通过本领域已知的任何合适方法来表征。例如,可以测定化合物或组合物对存活素表达的影响。向下调节存活

素表达的化合物或组合物同样对肿瘤生长具有抑制效果。另外,使用肿瘤细胞系(例如,使用 SW480 细胞的软琼脂试验)和肿瘤生长的动物模型(例如,移植肿瘤细胞的裸鼠和 Min 小鼠模型)的试验也可以用于评价给定的化合物或组合物对肿瘤生长的抑制效果,如实施例中所详述。肿瘤生长的其它示例性的动物模型或异种移植植物包括下列中的那些:乳腺癌 (Guo 等人, *Cancer Res.* 62: 4678-84, 2002; Lu 等人, *Breast Cancer Res. Treat.* 57: 183-92, 1999), 胰腺癌 (Bouvet 等人, *Cancer Res.* 62: 1534-40, 2002), 卵巢肿瘤 (Nilsson 等人, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 49: 93-100, 2002; Bao 等人, *Gynecol. Oncol.* 78: 373-9, 2000), 黑素瘤 (Demidem 等人, *Cancer Res.* 61: 2294-300, 2001), 结肠直肠癌 (Brown 等人, *Dig. Dis. Sci.* 45: 1578-84, 2000; Tsunoda 等人, *Anticancer Res.* 19: 1149-52, 1999; Cao 等人, *Clin. Cancer Res.* 5: 267-74, 1999; Shawler 等人, *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.* 17: 201-8, 1995; McGregor 等人, *Dis. Colon. Rectum.* 36: 834-9, 1993; Verstijnen 等人, *Anticancer Res.* 8: 1193-200, 1988), 肝细胞癌 (Labonte 等人, *Hepatol. Res.* 18: 72-85, 2000) 和胃癌 (Takahashi 等人, *Int. J. Cancer* 85: 243-7, 2000)。

[0327] 根据例如肿瘤所存在的组织,可以通过合适的途径施用肿瘤受试者能够抑制肿瘤生长的化合物或组合物。可以使用如上所述的本领域已知的知识和技术来确定合适的剂量。化合物或组合物对肿瘤生长的治疗效果也可以使用本领域已知的方法来鉴别。例如,可以使用各种方法来监测结肠直肠癌的发展和/或生长,包括结肠镜检查,乙状结肠镜检查,活检,计算机体层摄影术,超声,磁共振成像和正电子发射断层摄影术。监测卵巢癌症的发展和/或生长的方法包括,例如,超声,计算机体层摄影术,磁共振成像,胸 X 射线,腹腔镜检查和组织取样。

[0328] 在相关的方面中,本发明提供了治疗或预防癌症或纤维化的方法。这种方法包括:给需要其的受试者施用有效治疗或预防受试者癌症或纤维化的量的通式 (I) 的化合物或组合物的步骤。应该理解,治疗癌症(或纤维化)包括:降低或消除癌症发展,例如,癌症生长和转移病变(或纤维化,视情况而定)。应该理解,预防癌症(或纤维化)包括:预防或延缓癌症(或纤维化,视情况而定)的发病。本发明可以治疗或预防各种型式的癌症。它们包括、但不限于:肺癌,乳腺癌,结肠直肠癌,胃癌,胰腺癌,肝癌,子宫癌,卵巢癌,神经胶质瘤,黑素瘤,淋巴瘤和白血病。需要治疗的受试者可以是患有各种类型癌症的人或非人灵长类或其它动物。

[0329] 需要预防的受试者可以是处于形成癌症或纤维化的危险之中的人或非人灵长类或其它动物。诊断癌症(或纤维化)和筛选具有癌症(或纤维化)高风险的个体的方法在本领域是已知的,并且可以在本发明中使用。例如,结肠直肠癌可以用粪便潜血试验、乙状结肠镜检查、结肠镜检查、使用空气对比的钡灌肠和虚拟结肠镜检查来诊断。处于结肠直肠癌高风险中的个体可能具有一种或多种结肠直肠癌危险因素,例如,结肠直肠癌或息肉的强烈家族史,已知的遗传性结肠直肠癌综合症的家族史,腺瘤息肉的个人史和慢性炎症性肠病的个人史。

[0330] 可以通过本领域已知的合适方法来鉴定可用于癌(或纤维化)治疗或预防的通式 (I) 的化合物。也可以使用如上述选择化合物对肿瘤生长的抑制效果中所使用的方法。可以使用本领域已知的知识和技术来确定给药途径、所施用化合物的剂量、治疗的效果。在进

行这种确定中可以考虑的因素包括,例如,所治疗的癌(或纤维化)的类型和阶段。

[0331] 用于癌症治疗和预防的通式(I)化合物可以与其它抗肿瘤剂组合施用。抗肿瘤剂是指抑制肿瘤生长的化合物。

[0332] 其它抗肿瘤剂的具体实例包括:烷基化剂,例如塞替派和 CYTOXAN(RTM) 环磷酰胺;烷基磺酸盐,例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶,例如苯佐替哌,卡波醌,美妥替哌和乌瑞替哌;乙烯亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺,癌宁,三乙撑磷酰胺,三乙撑硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺;多聚乙酰(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成的类似物托泊替康);苔藓抑素;callystatin;CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成的类似物);自念珠藻环肽(特别是自念珠藻环肽1和自念珠藻环肽8);多拉司他汀(dolastatin);duocarmycin(包括合成的类似物,KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素;水鬼蕉碱(pancratistatin);sarcodictyin;spongistatin;氮芥,例如苯丁酸氮芥,蔡氮芥,胆磷酰胺(cholophosphamide),雌莫司汀,异环磷酰胺,二氯甲二乙胺,盐酸甲氧氮芥,苯丙氨酸氮芥,新氮芥,苯乙酸氮芥胆甾醇酯,松龙苯芥,氯乙环磷酰胺,尿嘧啶氮芥;亚硝基脲例如卡莫司汀,吡葡亚硝脲,福莫司汀,环己亚硝脲,嘧啶亚硝脲和雷莫司汀;抗生素,例如,烯二炔抗生素(例如,刺孢霉素,尤其是刺孢霉素 γ I 和刺孢霉素 Ω II(参见,例如,Agnew, Chem Intl. Ed. Engl. 33:183-186(1994)));蒽环类抗生素,包括蒽环类抗生素A;双磷酸盐类,例如氯膦酸盐;埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团和相关的色蛋白烯二炔抗菌发色团),阿克拉霉素,纳霉素,authramycin,偶氮丝氨酸,博来霉素,放线菌素C,去甲柔红霉素,洋红霉素,嗜癌霉素,色霉素,放线菌素,柔红霉素,地托比星,6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸,ADRLAMYCIN(RTM)多柔比星(包括吗啉代-多柔比星,氰基吗啉代-多柔比星,2-吡咯啉基-多柔比星和去氧多柔比星),表柔比星,依索比星,伊达比星,麻西罗霉素,丝裂霉素例如丝裂霉素C,霉酚酸,诺加霉素(nogalarnycin),橄榄霉素,培洛霉素,紫菜霉素(potfiromycin),嘌呤霉素,三铁阿霉素,罗多比星,链黑菌素,链脲霉素,杀结核菌素,乌苯美司,净司他丁,佐柔比星;抗代谢产物,例如氨甲喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU),替加氟,雷替曲塞;叶酸类似物例如二甲叶酸,氨甲喋呤,蝶罗呤,三甲曲沙;嘌呤类似物例如氟达拉滨,6-巯基嘌呤,硫咪嘌呤,硫鸟嘌呤;嘧啶类似物例如安西他滨,阿扎胞苷,6-氮尿苷,卡莫氟,阿糖胞苷,二脱氧尿苷,去氧氟尿苷,依诺他滨,氮尿苷;雄激素,例如卡普睾酮,丙酸屈他雄酮,环硫雄醇,美雄烷,睾内酯;抗肾上腺药例如氨鲁米特,米托坦,曲洛司坦;叶酸补充剂,例如亚叶酸(frolineic acid);醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸;恩尿嘧啶;安吡啶;bestrabucil;比生群;依达曲沙;defofamine;秋水仙胺;地吡醌;elformithine;依利醋铵;埃坡霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;蘑菇多糖;lonidainine;美登素类,例如美登素和美登木素;丙脒脲;米托蒽醌;莫派达醇;二胺硝吡啶(nitraerine);喷司他丁;蛋氨酸氮芥;吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸;2-乙基异烟酰肼;普鲁卡胺;PSK(RTM)多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.);丙亚胺;利索新;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三乙撑亚胺苯醌;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯族毒素类(尤其是T-2毒素,疣孢菌素(verracurin)A,杆孢菌素A和蛇形菌素);氨基甲酸乙酯;去乙酰长春酰胺;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;双溴丙基哌嗪;gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派;紫杉类药物,例如,TAXOL(RTM)太平洋紫杉醇

(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 游离 ABRAXANETM Cremophor, 紫杉醇的白蛋白工程改造的纳米颗粒制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) 和 TAXOTERE (RTM) 多西他赛 (doxorubicin) (Rhne-Poulenc Rorer, Antony, France); 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); GEMZAR (RTM) 吉西他滨; 6- 硫代鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 氨甲喋呤; 铂配位复合物, 例如顺铂, 奥沙利铂和卡铂; 长春花碱; 铂; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春花新碱; NAVELBINE (RTM) 长春瑞滨; 诺安托; 表鬼臼毒噻吩糖苷; 依达曲沙; 柔毛霉素; 氨基蝶呤; 希罗达 (xeloda); 依班膦酸盐; 依立替康 (例如, CPT-11); 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 类视黄醇, 例如视黄酸; 卡培他滨; 和上述任一项的药理学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0333] 另外, 其它抗肿瘤剂的实例还包括抗激素药剂, 其可以起到调节或抑制激素对肿瘤作用的作用, 例如, 抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERMs), 包括例如三苯氧胺 (包括 NOLVADEX (RTM) 三苯氧胺), 雷诺昔酚, 屈洛昔芬, 4- 羟基它莫昔芬, 曲沃昔芬, 雷洛昔芬 (keoxifene), LY117018, 奥那司酮 (onapristone) 和 FARESTON 枸橼酸托瑞米芬; 抑制芳香酶的芳香酶抑制剂, 其调节雌激素在肾上腺中的产生, 例如, 4(5)-咪唑类, 氨鲁米特, MEGASE (RTM) 醋酸甲地孕酮, AROMASIN (RTM) 依西美坦, 福美坦, 法屈唑, RIVISOR (RTM) 伏氯唑, FEMARA (RTM) 来曲唑和 ARIMIDEX (RTM) 阿那曲唑; 和抗雄激素, 例如氟他胺, 尼鲁米特, 比卡鲁胺, 亮丙瑞林和戈舍瑞林; 以及曲沙他滨 (Troxacitabine) (1, 3- 二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); 反义寡核苷酸, 尤其是能够在涉及异常细胞增殖的信号传递途径中抑制基因表达的那些, 例如, PKC- α , Raf 和 H-Ras; 核糖酶, 例如 VEGF 表达抑制剂 (例如, ANGIOZYME (RTM) 核糖酶) 和 HER2 表达抑制剂; 疫苗, 例如基因治疗疫苗, 例如, ALLOVECTIN (RTM) 疫苗, LEUVECTIN (RTM) 疫苗和 VAXID (RTM) 疫苗; PROLEUKIN (RTM) rIL-2; LURTOTECAN (RTM) 拓扑异构酶 1 抑制剂; ABARELIX (RTM) rmRH; 和上述任一项的药理学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0334] 此外, 其它抗肿瘤剂的实例还包括“生长抑制药剂”, 其指的是体外和 / 或体内抑制细胞生长的化合物或组合物。由此, 生长抑制剂可以是显著地降低细胞在 S 期的百分比的试剂。生长抑制剂的实例包括: 阻碍细胞周期发展 (在非 S 期的阶段) 的试剂, 例如, 引起 G1 抑制和 M 期抑制的那些试剂。传统的 M 期阻断剂包括: 长春花 (长春花新碱和长春花碱), TAXOL (RTM) 和 topo II 抑制剂, 例如多柔比星, 表柔比星, 柔红霉素, 依托泊苷和博来霉素。抑制 G1 的那些试剂也发展成 S 期抑制, 例如, DNA 烷基化剂, 例如三苯氧胺, 脱氢可的松, 达卡巴嗪, 二氯甲基二乙胺, 顺铂, 氨甲喋呤, 5- 氟尿嘧啶和 ara-C。

[0335] 此外, 其它抗肿瘤剂的实例还包括“分子靶向药物”, 其通过干扰致癌作用 (正常细胞变成癌细胞的过程)、肿瘤生长或肿瘤扩散所涉及的特定分子来阻碍癌增殖和转移。“分子靶向药物”的具体实例包括能够在肿瘤上抑制激酶活性的激酶抑制剂, 包括, 例如, 伊马替尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, 舒尼替尼, 索拉非尼, 达沙替尼, 尼洛替尼; 与肿瘤细胞上的细胞表面分子或与生长因子等结合的抗体, 例如, 替伊莫单抗, 西妥昔单抗, 曲妥珠单抗, 帕尼单抗, 贝伐单抗, 利妥昔单抗; 和抑制蛋白酶体 (其通过泛素化的蛋白的降解来调节蛋白表达和功能) 的蛋白酶体抑制剂, 例如硼替佐米 (Bortezomib); 和上面任一项的药理学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0336] 其它信息可以在下述文献中得到: The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn

和 Israel 编, 第1章, 标题“Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs”, Murakami 等人 (W B Saunders: Philadelphia, 1995), 尤其是第 13 页。

[0337] 与抗肿瘤剂组合施用的通式 (I) 化合物不一定要求该化合物和抗肿瘤剂同时施用。该化合物和该试剂可以分开施用, 只要在时间点上它们两个对相同癌细胞起作用即可。

[0338] 例如, 给药模式可以通过下列来示例: (1) 施用单一制剂, 这种制剂通过同时配制式 (I) 化合物与其它抗肿瘤剂来获得, (2) 通过相同给药途径同时施用两种制剂, 这两种制剂通过分别配制式 (I) 化合物和其它抗肿瘤剂来获得, (3) 通过相同给药途径以一定时间间隔施用两种制剂, 这两种制剂通过分别配制式 (I) 化合物和其它抗肿瘤剂来获得, (4) 通过不同的给药途径同时施用两种制剂, 这两种制剂通过分别配制式 (I) 的化合物和其它抗肿瘤剂来获得, (5) 通过不同的给药途径以一定时间间隔施用两种制剂, 这两种制剂可通过分别配制式 (I) 化合物和其它抗肿瘤剂来获得 (例如, 按照式 (I) 的化合物、随后施用其它抗肿瘤剂的顺序来给药, 或以反顺序给药) 等。参考临床上使用的剂量, 可以恰当地选择所施用的其它抗肿瘤剂的量。按照给药受试者、给药途径、所要治疗的疾病、症状、组合法等, 可以恰当地选择式 (I) 化合物和其它抗肿瘤剂的混合比例。

[0339] 另外, 本发明的化合物还可以与例如基因治疗 (包括 VEGF, TNF α 等) 或涉及各种抗体药物的治疗方法等组合使用。

[0340] 在另一个相关的方面, 本发明提供了在癌细胞中促进细胞凋亡的方法。这种方法包括: 使癌细胞与以在这些细胞中有效促进细胞凋亡的量的通式 (I) 的化合物接触的步骤。如果在化合物存在下进行细胞凋亡的癌细胞数目统计上明显大于在没有化合物情况下的数目, 则该化合物促进了细胞凋亡。这种化合物可以使用培养的癌细胞系、异种移植或动物癌症模型、通过本领域已知的方法 (例如, 测定半胱天冬酶活性和 / 或细胞死亡) 来鉴定。优选地, 与在正常细胞中相比, 化合物在促进癌细胞的细胞凋亡方面更具活性。可通过本方法治疗的癌细胞可以得自于各种组织源。

[0341] 在本发明的另一个方面, 公开了治疗病症的方法, 该病症通过 Wnt 信号传递途径调节, 其中该方法包括: 给受试者施用安全且有效量的具有通式 (I) 的化合物。包含本发明化合物的药物组合物也可以用于该目的。在这方面, 本发明发现, 具有通式 (I) 的化合物或包含其的药物组合物可以用于治疗由 TCF4/ β -连环蛋白 /CBP 复合物调节的病症, 认为这种复合物引发了与 Wnt 信号传递途径相关的癌细胞的超表达。由此, 本发明的另一个方面提供了使用具有通式 (I) 的化合物来治疗由 TCF4/ β -连环蛋白 /CBP 复合物调节的病症的方法。

[0342] 本发明还提供了抑制存活素表达的化合物和方法。存活素是 TCF/ β -连环蛋白途径的靶基因, 且更具体地说, 是 TCF/ β -连环蛋白 /CBP 途径的靶基因。它是蛋白的 IAP (细胞凋亡蛋白的抑制剂) 家族的成员。与存活素相关的生物活性包括: 在 G2/M 阶段高度表达, 调节细胞周期进入和脱离; 根据细胞周期的阶段, 与微管、中心体、着丝粒和中间体有关; 和抗细胞凋亡 (通过与半胱天冬酶 (例如, 半胱天冬酶 3、7 和 9) 直接或间接相互作用)。在癌症方面, 存活素在肿瘤细胞中广泛和高度地表达, 但在正常组织细胞中很少或没有表达。此外, 已经注意到, 其肿瘤表达存活素的癌症受试者具有降低的整体存活率。此外, 存活素表达程度与其它癌症指示物 (例如, Ki67, PNA, p53, APC 等) 有关。

[0343] 具体的本发明化合物对存活素表达的作用可以通过本领域已知的方法来表征。这

种方法包括：表征转录或转译水平时的存活素表达的方法。表征转录水平的存活素表达的示例性方法是：cDNA 微阵列，逆转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR)，染色质免疫沉淀反应 (ChIP) 和由存活素启动子驱动的报告活性的试验。表征转译水平的存活素表达的示例性方法是：蛋白质印迹分析，免疫化学和半胱天冬酶活性。在下面实施例中可以得到上述示例性方法的详细说明。

[0344] 如上所述，本发明提供了抑制存活素表达的方法。这种方法包括使存活素表达细胞与有效抑制存活素表达的量的本发明化合物接触的步骤。相比于在没有化合物情况下的存活素表达，如果在化合物存在下存活素在细胞中的表达降低，则该化合物抑制了存活素表达。存活素表达细胞包括进行表达的肿瘤细胞，例如在下列癌症或来自下列癌症的细胞：肺癌，乳腺癌，胃癌，胰腺癌，肝癌，子宫癌，卵巢癌，神经胶质瘤，黑素瘤，结肠直肠癌，淋巴瘤和白血病。存活素表达细胞与化合物接触的步骤可以体外、先体内后体外或体内进行。利用本领域已知的合适方法，可以鉴定用于抑制存活素表达的化合物，并且可以表征本发明具体的化合物的效果，如上面所详述。

[0345] 本发明的化合物还可以抑制存活素的表达。Blanc-Brude 等人 (Nat. Medicine 8:987 (2002)) 已经证明，存活素是平滑肌细胞凋亡（其在病理性血管壁重塑中很重要）的关键调节剂。相应地，本发明的另一个方面提供了治疗或预防与血管成形术有关的再狭窄的方法，该方法包括：给需要其的受试者施用安全且有效量的本发明的 α -螺旋模拟物。在一个实施方案中，本发明治疗再狭窄，即，给具有再狭窄的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物，使再狭窄的严重性、范围或程度等降低。在另一个实施方案中，本发明预防再狭窄，即，给预期形成新的或额外再狭窄的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物，使再狭窄的预测的严重性、范围或程度等降低。任选地，受试者是哺乳动物受试者。

[0346] 本发明的化合物还可以抑制 TCF/ β -连环蛋白转录。Rodova 等人 (J. Biol. Chem. 277:29577 (2002)) 已经证明，PKD-1 启动子是 TCF/ β -连环蛋白途径的靶标。相应地，本发明的另一个方面提供了治疗或预防多囊性肾病的方法，该方法包括：给需要其的受试者施用安全且有效量的本发明的 α -螺旋模拟物。在一个实施方案中，本发明可以治疗多囊性肾病，即，给患有多囊性肾病的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物，使多囊性肾病的严重性、范围或程度等降低。在另一个实施方案中，本发明可以预防多囊性肾病，即，给预期形成新的或额外多囊性肾病的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物，使多囊性肾病的预测的严重性、范围或程度等降低。任选地，受试者是哺乳动物受试者。

[0347] 本发明的化合物还可以抑制 Wnt 信号传递的表达。Hanai 等人 (J. Cell Bio. 158:529 (2002)) 已经证明，血管内皮抑素（已知的抗生成血管因子）可以抑制 Wnt 信号传递。相应地，本发明的另一个方面提供了治疗或预防异常血管生成疾病的方法，该方法包括：给需要其的受试者施用安全且有效量的本发明的 α -螺旋模拟物。在一个实施方案中，本发明可以治疗异常血管生成疾病，即，给患有异常血管生成疾病的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物，使异常血管生成疾病的严重性、范围或程度等降低。在另一个实施方案中，本发明可以预防异常血管生成疾病，即，给预期形成新的或额外异常血管生成疾病的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物，使异常血管生成疾病的预测的严重性、范围或程度等降低。任选地，受试者是哺乳动物受试者。

[0348] 本发明的化合物还可以抑制 Wnt TCF/ β -连环蛋白信号传递。相应地，本发明的

另一个方面提供了治疗或预防结节性硬化病 (TSC) 的方法,该方法包括:给需要其的受试者施用安全且有效量的本发明的 α -螺旋模拟物。患有 TSC 的受试者典型地在脑、心脏、肾脏及其它组织中形成多重局灶性病变(参见,例如,Gomez, M. R. Brain Dev. 17(suppl): 55-57(1995))。在哺乳动物细胞中的研究已经证明,TSC1(其表达错构素)和 TSC2(其表达马铃薯球蛋白)的超表达可以负调节细胞增殖,并且引起 G1/S 抑制(参见,例如,Miloloza, A. 等人, Hum. Mol. Genet. 9: 1721-1727(2000))。其它研究已经证明,错构素和马铃薯球蛋白在 β -连环蛋白降解复合物水平上发挥功能,更具体地说,通过参与 β -连环蛋白降解复合物,这些蛋白负调节 β -连环蛋白稳定性和活性(参见,例如, Mak, B. C., 等人 J. Biol. Chem. 278(8): 5947-5951, (2003))。 β -连环蛋白是 95-kDa 蛋白,其通过与膜结合的钙粘着蛋白家族的成员的结合来参与细胞粘附,并且在细胞增殖和分化中作为 Wnt/Wingless 途径的主要组分(参见,例如,Daniels, D. L., 等人, Trends Biochem. Sci 26: 672-678(2001))。已经证明,这种途径的误调节可以使人和啮齿类致癌。本发明提供了能够调节 β -连环蛋白活性的化合物,尤其是其与其它蛋白相互作用,并且相应地可以用于治疗 TSC。由此,在一个实施方案中,本发明可以治疗 TSC,即,给患有 TSC 的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物,使 TSC 的严重性、范围或程度等降低。在另一个实施方案中,本发明可以预防 TSC,即,给预期形成新的或额外 TSC 的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物,使 TSC 的预测的严重性、范围或程度等降低。任选地,受试者是哺乳动物受试者。

[0349] 本发明的化合物还可以抑制 Wnt 信号传递的表达。卡波西氏肉瘤相关的疱疹病毒 (KSHV) 潜伏期相关的(latency-associated)核抗原 (LANA) 在所有 KSHV 相关的肿瘤中表达,包括卡波西氏肉瘤 (KS) 和 β -细胞恶性肿瘤,例如原发性渗出性淋巴瘤 (PEL) 和多中心的卡斯尔曼病。Fujimuro M. 等人, Nature Medicine 9(3):300-306(2003) 已经证明,通过负性调节剂(negative regulator)GSK-3 β 的再分布,LANA 明显地起到稳定 β -连环蛋白的作用。本发明提供了抑制 β -连环蛋白的蛋白相互作用(例如,形成 β -连环蛋白/TCF 复合物)的化合物和方法。由此,本发明的化合物可以阻碍 LANA 引起的 β -连环蛋白/TCF 复合物的积聚,至少在某种程度上可以阻碍 KSHV 感染的后果。相应地,本发明的另一个方面提供了治疗或预防病症的方法,这种病症是由于被卡波西氏肉瘤相关的疱疹病毒 (KSHV) 感染所造成的。这种病症包括 KSHV 相关的肿瘤,包括卡波西氏肉瘤 (KS) 和原发性渗出性淋巴瘤 (PEL)。该方法包括:给需要其的受试者施用安全且有效量的本发明的 α -螺旋模拟物。在一个实施方案中,本发明可以治疗 KSHV 相关的肿瘤,即,给患有 KSHV 相关的肿瘤的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物,使肿瘤的严重性、范围或程度等降低。在另一个实施方案中,本发明预防 KSHV 相关的肿瘤,即,给预期形成新的或额外 KSHV 相关的肿瘤的受试者施用本发明的 α -螺旋模拟物,使预测的肿瘤的严重性、范围或程度等降低。任选地,受试者是哺乳动物受试者。

[0350] LEF/TCF DNA-结合蛋白与活化 β -连环蛋白(Wnt 信号传递的产物)协力起作用,反式激活下游靶基因。DasGupta R. 和 Fuchs E. Development 126(20):4557-68(1999) 证明了细胞命运发生改变和进行分化时的活化 LEF/TCF 复合物在毛发形成和循环的不同时间段的重要性。此外,在皮肤形态发生中,已经证明, β -连环蛋白对毛囊形成是必要的,在小鼠中,它的超表达引起“毛皮”表型(Gat, U., 等人 Cell 95:605-614(1998) 和 Fuchs, E. Harvey Lect. 94:47-48(1999)。还参见 Xia, X. 等人 Proc. Natl. Acad. Sci. USA

98:10863-10868(2001)。已经证明,本发明的化合物可以抑制 Wnt 信号传递的表达,并且妨碍 β -连环蛋白复合物的形成。因此,本发明提供了调节毛发生长的方法,该方法包括:给需要其的受试者施用安全且有效量的本发明的 α -螺旋模拟物,其中所述量是有效调节受试者的毛发生长的量。任选地,受试者是哺乳动物受试者。

[0351] 本发明还提供了可以用于治疗或预防阿尔海默氏疾病的化合物。阿尔海默氏病(AD)是具有渐进性痴呆的神经变性疾病。这种疾病在脑中伴随有三个主要结构变化,即:i) 胞内蛋白沉积(亦称神经纤维缠结,或 NFT), ii) 胞外蛋白沉积,称为淀粉状蛋白斑块,被营养不良的神经所包围,和 iii) 神经元的扩散性损失。

[0352] 本发明的化合物或组合物可以改善由早老素(presenilin)-1 突变所引起的神经元分化中的缺陷,并可以在阿尔海默氏脑中降低神经元前体群分化为神经元的数量或比例。早老素是横跨膜蛋白,其功能涉及刻痕(Notch)和淀粉样蛋白前体蛋白的运输、循环和裂解。在早老素-1(PS-1)中的错义突变与早期发作的家族性阿尔海默氏疾病有关(Fraser 等人, Biochem. Soc. Symp. 67, 89(2001))。本发明的化合物不但适合具有 PS-1 家族性阿尔海默氏突变的个体、而且适合普通阿尔海默氏疾病受试者。

[0353] 另外,本发明可以提供治疗或预防阿尔海默氏疾病的方法,该方法包括:给需要其的受试者施用安全且有效量的本发明的 α -螺旋模拟物,其中所述量有效治疗或预防受试者的阿尔海默氏疾病。应该理解,治疗阿尔海默氏疾病包括:降低或消除阿尔海默氏疾病的症状特征的表现、或延缓这种疾病的发展。应该理解,预防阿尔海默氏疾病包括预防或延缓这种疾病的发作。

[0354] 需要治疗的受试者可以是处于阿尔海默氏疾病的各种阶段的人或非人灵长类或其它动物。诊断阿尔海默氏疾病的方法在本领域是已知的(参见,例如,Dinsmore, J. Am. Osteopath. Assoc. 99.9, Suppl. p:S1-6, 1999; Kurz 等人, J. Neural Transm. Suppl. 62: 127-33, 2002; Storey 等人, Front Biosci. 7: e155-84, 2002; Marin 等人, Geriatrics 57: 36-40, 2002; Kril 和 Halliday, Int. Rev. Neurobiol. 48: 167-217, 2001; Gurwitz, Trends Neurosci. 23: 386, 2000; Muller-Spahn 和 Hock, Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249 Suppl. 3: 37-42; Fox 和 Rossor, Rev. Neuro. (Paris) 155 Suppl. 4: S33-7, 1999),包括使用神经心理测定、功能显象测定、生物标志物和脑组织的解剖。需要预防的受试者可以是处于形成阿尔海默氏疾病的危险之中的人或非人灵长类或其它动物,例如,具有对这种疾病负责的某些基因(例如,编码淀粉样蛋白前体蛋白、早老素-1 和早老素-2 的基因)和/或涉及这种疾病的发病原理的基因(例如,载脂蛋白 E 基因)的突变的个体(Rocchi 等人, Brain Res. Bull. 61: 1-24, 2003)。

[0355] 在治疗或预防阿尔海默氏疾病过程中,可以通过本领域已知的任何合适的方法,筛选具有式(I)中所列结构的化合物的活性。这种筛选可以使用体外培养细胞(例如,PC-12 细胞)来开始进行。可以使用阿尔海默氏疾病的各种动物模型,进一步筛选能够改善由早老素-1 突变所引起的神经元分化中的缺陷的化合物。或者,可以在阿尔海默氏疾病的动物模型中直接试验具有式(I)所列结构的化合物。许多模型系统在本领域是已知的,并且可以在本发明中使用(参见,例如,Rowan 等人, Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 358: 821-8, 2003; Lemere 等人, Neurochem. Res. 28: 1017-27, 2003; Sant'Angelo 等人, Neurochem. Res. 28: 1009-15, 2003; Weiner Harv. Rev.

Psychiatry 4: 306-16, 1997)。可以利用本领域已知的评价阿尔海默氏疾病进展的方法(包括诊断这种疾病的上述那些方法),表征或监测所选择化合物对治疗或预防阿尔海默氏疾病的效果。

[0356] 本发明还提供了促进轴突生长的方法。这种方法包括:使神经元与有效促进轴突生长数量的按照式(I)的化合物接触的步骤。这种方法可有效用于治疗神经变性疾病(例如,青光眼,黄斑变性,帕金森氏症和阿尔海默氏疾病)和对神经系统的损伤。如果在化合物存在下神经元的轴突长度统计上明显长于在没有化合物情况下的长度,则该化合物促进了轴突生长。这种化合物可以使用体外培养细胞(例如,PC-12细胞,成神经细胞瘤B104细胞)(Bitar等人,Cell Tissue Res. 298: 233-42, 1999; Pellitteri等人,Eur. J. Histochem. 45: 367-76, 2001; Satoh等人,Biochem. Biophys. Res. Commun. 258: 50-3, 1999; Hirata和Fujisawa, J. Neurobiol. 32:415-25, 1997; Chauvet等人,Glia 18: 211-23, 1996; Vetter和Bishop, Curr. Biol. 5: 168-78, 1994; Koo等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 4748-52, 1993; Skubitz等人, J. Cell Biol. 115: 1137-48, 1991; O'Shea等人,Neuron 7: 231-7, 1991; Rydel和Greene, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 1257-61, 1988)或使用外植体(Kato等人,Brain Res. 31: 143-7, 1983; Van hems等人,Eur. J. Neurosci. 2: 776-82, 1990; Carri等人,Int. J. Dev. Neurosci. 12: 567-78, 1994)来鉴定。神经元与按照本发明的化合物的接触可以体外或体内进行。如果体外形成得到治疗的神经元,可以将其移植到需要其的组织中(Lacza等人,Brain Res. Protoc. 11: 145-54, 2003; Chu等人,Neurosci. Lett 343: 129-33, 2003; Fukunaga等人,Cell Transplant 8: 435-41, 1999)。

[0357] 本发明还提供了促进神经干细胞分化的方法,该方法包括:使神经干细胞与有效促进神经干细胞分化的量的按照式(I)的化合物接触。这种方法还可用于治疗神经变性疾病(例如,青光眼,黄斑变性,帕金森氏症和阿尔海默氏疾病)和对神经系统的损伤。“神经干细胞”是指能够在合适条件下分化为神经元、星形细胞或少突胶质细胞的克隆源性的、未分化的、多效的细胞。与没有化合物的情况下相比,如果在化合物存在下神经干细胞显示出统计上显著更高的分化度,则该化合物促进了神经干细胞的分化。这种化合物可以使用体外培养的干细胞或动物模型所涉及的试验来鉴定(Albranches等人,Biotechnol. Lett. 25: 725-30, 2003; Deng等人,Exp. Neurol. 182: 373-82, 2003; Munoz-Elias等人,Stem Cells 21: 437-48, 2003; Kudo等人,Biochem. Pharmacol. 66: 289-95, 2003; Wan等人,Chin. Med. J. 116: 428-31, 2003; Kawamorita等人,Hum. Cell 15: 178-82, 2002; Stavridis和Smith, Biochem. Soc. Trans. 31: 45-9, 2003; Pachenik等人,Reprod. Nutr. Dev. 42: 317-26, 2002; Fukunaga等人,出处同上)。神经干细胞可以是培养的干细胞、从它的源组织中新分离的干细胞或在它的原始有机体之内的干细胞。由此,神经干细胞与按照本发明化合物的接触可以体外进行(对于培养的或新分离的干细胞)或体内进行(对于在它的原始有机体之内的干细胞)。如果体外形成得到分化的神经细胞,可以将其移植到需要其的组织中(Lacza等人,出处同上;Chu等人,出处同上;Fukunaga等人,出处同上)。这种组织包括:患有外伤或神经变性疾病的脑组织或其它神经组织。

[0358] 在本发明的一个实施方案中,本发明的一种或多种化合物或包含一种或多种本发明化合物的药物制剂通常可用于治疗和/或预防纤维化。下面是可用本发明化合物治疗的

各种型式 / 形式纤维化的实例的进一步说明。

[0359] 转化生长因子 β (TGF- β) (在纤维化形成过程中的关键介质) 在细胞增殖和分化、细胞凋亡和胞外基质 (ECM) 的沉积中是很重要的。TGF- β 信号活化 Smad 和 AP-1 两种转录途径。在患有肺纤维化 (PF) 的患者的呼吸道中, TGF- β 可以最初起到“愈合分子”的作用, 涉及到初始呼吸道炎症的减轻和组织修复。然而, 对于持续的炎症性响应, 例如, 存在于 PF 中的炎症, 平衡可能改变为过量的 ECM 沉积, 并形成呼吸道纤维化。

[0360] 纤维增殖型疾病通常由固有的星形细胞 (可在大部分器官中发现它们) 的活化所引起。星形细胞的这种活化导致它们转化为肌成纤维细胞, 后者显示出肌肉和非肌肉细胞的特征。活化星形细胞引发炎症信号 (主要通过 TGF- β 介导)。除了 TGF- β 之外, 炎症性细胞素和介体也可以导致肌成纤维细胞的增殖。星形细胞衍生的肌成纤维细胞增殖, 并用显示出肌肉和结缔组织特性的胞外基质来替代健康的功能性的器官细胞。最终, 当非功能的纤维化蜂窝状基质替代健康细胞的临界数时, 造成器官衰竭。

[0361] 人们认为纤维化的初始原因是器官组织损伤或损害的结果。对器官组织的这种细胞损伤可以常常上溯到毒性或传染物。肺纤维化或间质性肺疾病常常是吸烟、慢性哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或肺炎的结果。纤维化几乎影响所有的组织和器官系统。下面列出了纤维化是发病和致死的主要原因的疾病非限制性实例。

[0362] 重度器官纤维化

间质性肺疾病 (ILD) 包括宽范围的不同的病症, 在这种病症中, 肺部炎症和纤维化是病变的最终常见途径。有超过 150 种的 ILD 的病因, 包括结节病, 矽肺, 不利的药物反应, 感染和胶原血管疾病和系统性硬化 (硬皮病)。

[0363] 特发性肺纤维化 (IPF) 是 ILD 的最常见类型。肝硬化具有与 ILD 类似的病因, 在世界范围内, 病毒性肝炎、血吸虫病和慢性醇中毒是主要病因。

[0364] 包括糖尿病的肾病可以损伤肾并给肾造成疤痕, 导致渐进性的功能丧失。未经治疗的高血压症还可以促进肾的纤维组织增生。

[0365] 与疤痕组织相关的心脏病可以削弱心脏的泵吸能力。

[0366] 包括黄斑变性和视网膜和玻璃体视网膜病的眼病可以削弱视力。

[0367] 慢性胰腺炎是不可逆转的胰腺疾病, 其特征为: 导致内分泌和外分泌功能丧失的慢性炎症和纤维化。

[0368] 纤维组织增生型病症包括全身和局部硬皮病。硬皮病是慢性结缔组织疾病, 其可以是局部或全身性疾病, 并且可以影响身体的许多器官和组织。

[0369] 瘢痕瘤和增生性瘢痕, 其可能在手术、外伤性伤口、灼伤或甚至划痕之后出现。它们在创伤的位点显现出瘢痕组织的过度生长。

[0370] 动脉粥样硬化和再狭窄。再狭窄是指治疗动脉粥样硬化的血管成形术之后出现的冠状动脉的再狭窄。与外伤有关的疤痕可以与瘢痕组织在外伤相关的创伤位点处的过度生长有关。手术并发症可以导致在由外科手术产生瘢痕组织和纤维组织增生的任何器官中的纤维化。

[0371] 例如在肺中, 在化疗之后, 可能出现化疗引起的纤维化, 表现为肺纤维化, 并且可能足以严重到要求肺移植, 甚至在所患恶性肿瘤不影响肺的情况下。

[0372] 辐射诱导的纤维化 (RIF) 是放射治疗的严重和常见的并发症, 可以导致慢性疼

痛、神经病、限制关节运动和淋巴结的肿胀。其常常出现在乳房、头、颈和结缔组织中。暴露于放射治疗之后 4-6 个月至 1-2 年, RIF 可能产生, 并且随着时间的推移而变得更严重。形成 RIF 的危险因素包括: 高辐射剂量, 暴露于辐射的组织的体积大和与手术、化疗或两者结合的辐射。

[0373] 当 ECM 蛋白超量产生时, 灼伤可能导致纤维化。过量的 ECM 沉积导致组织变得纤维化。

[0374] 肺纤维化

肺纤维化破坏肺转运氧及其它气体进入血液内或从血液当中出来的能力。这种疾病可以改变肺的细致和弹性的组织, 使这些组织变成更稠密的僵硬纤维组织。原始组织的这种变化或替代与其它损伤组织可能出现的永久性疤痕相似。肺的疤痕使肺允许气体(即氧气、二氧化碳)通过进入血液内或从血液中出来的能力降低。逐渐地, 肺的肺泡被纤维化组织替代。当疤痕形成时, 组织变得更稠密, 导致组织传输氧气进入血液中的能力不可逆转的丧失。症状包括: 气短, 尤其是用力的时候; 慢性干咳、频咳; 疲劳和虚弱; 胸不适; 食欲不振; 和快速的体重减轻。

[0375] 肺纤维化的一些病因是已知的, 它们包括职业和环境接触。许多工作, 尤其是涉及采矿或工作人员暴露于石棉或金属粉尘的那些工作, 可能导致肺纤维化。做这类工作的工作人员可能吸入能够损伤肺的小颗粒(例如石英粉或石棉纤维), 尤其损伤小呼吸道和肺泡, 并导致与纤维化有关的疤痕。农业工作人员也可能受到影响。一些有机物质, 例如发霉的干草, 导致肺的过敏反应。这种反应被称作农夫肺, 并可能导致肺纤维化。农场的其它烟雾可以直接对肺造成毒害。

[0376] 另一个病因是肉状瘤病, 其是以形成肉芽瘤(炎性细胞的区域)为特征的疾病, 可以攻击身体的任何区域, 但最通常地影响肺。

[0377] 某些药物可能具有导致肺纤维化的不合需要的副作用, 例如辐射, 例如治疗乳腺癌可能会这样。结缔组织或胶原病例如全身性硬化也与肺纤维化有关。虽然可能涉及遗传和家族性因素, 但与上列其它病因相比, 这种病因不常见。

[0378] 在慢性阻塞性肺病(COPD)中, 结缔组织增生和纤维化表现出严重的 COPD 的特性。COPD 可以由于吸烟或慢性哮喘的结果而形成。

[0379] 特发性肺纤维化(IPF)

当间质性肺疾病的所有已知病因已经被排除时, 该病症被称作“特发性的”(未明原因)肺纤维化(IPF)。超过 83,000 名美国人患有 IPF, 并且每年新增 31,000 个以上的病例。这种使人虚弱的病症涉及肺的疤痕形成。肺的肺泡形成疤痕或纤维化组织, 其逐渐地妨碍身体传输氧进入血流内的能力, 阻止生命器官和组织获得正常功能所需要的足够的氧。

[0380] 有一些关于什么可以导致 IPF 的理论, 包括病毒疾病和过敏性或环境暴露(包括烟草烟雾)。这些理论还处于研究之中。人们不认为细菌及其它微生物是 IPF 的病因。该疾病还有家族形式, 被称为家族性特发性肺纤维化。其它的研究正在进行, 以便确定是否有形成该疾病的遗传倾向, 以及确定 IPF 的其它病因。

[0381] 当患有 IPF 的患者的肺丧失传输氧进入血流中的能力时, 该受试者具有与肺纤维化类似的症状。该症状包括气短, 尤其在体力活动期间或之后; 间歇性的干咳; 渐进性的非故意的体重减轻; 疲劳和虚弱; 胸不适; 由于组织的聚集而造成手指(或有时是脚趾)的端

部杵状膨大或肿大。这些症状可以极大地降低 IPF 患者的生活质量。肺康复治疗 and 氧气疗法可以降低 IPF 的生活方式改变效果,但不能治愈。

[0382] 为了进行纤维化疾病的治疗,重要的是,集中于疾病状态所共有的最终病变的共同途径上,不考虑病因或显现它的组织。下面讨论成因途径的一些组成部分,尤其在 β -连环蛋白的作用方面。

[0383] 其它病理学病症

存活素(细胞凋亡的抑制剂)与肺动脉高血压有关。已经证明,利用通过 β -连环蛋白 TCF/LEF 介导的转录所提高的存活素表达,CK2 激酶活性可以促进细胞存活。Tapia, IC 等人,Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 103: 15079-84(2006)。因此,这种途径可以提供使用本化合物来改变 β -连环蛋白介导的基因转录过程的另一个机会。

[0384] McMurtry M.S. 等人(J. Clin. Invest. 115:1461-1463(2005))报道,存活素在患有肺高动脉压的患者的肺动脉中表达,而在不患有肺高动脉压的患者的肺动脉中不表达。在用引发肺高动脉压的野百合碱治疗的大鼠中发现了可比较的结果。在该大鼠中,存活期延长,并且通过基因治疗(吸入携带了具有显性负性性能的存活素突变体的腺病毒)逆转了肺高动脉压。

[0385] 在过度增生性新血管系统中,存活素表达被上调(Simosa, H.F. 等人,1 Vase. Curg. 41:682-690, 2005)。存活素特异性地在人粥样硬化斑块和狭窄的静脉移植物中表达。在增生的兔模型中,球囊损伤髂股动脉之后,用磷酸化欠缺的存活素突变体载体进行治疗,可以降低新内膜面积。血管损伤之后,存活素表达和平滑肌细胞表型调节之间的关系表明了存活素在治疗血管病中可以作为治疗靶标。

[0386] 通过施用本文公开的化合物(通过本文所描述的一种或多种途径),使存活素受靶标的作用。不受具体作用模式的束缚,可以涂层支架的形式施用本文公开的化合物,例如,与血管成形术结合。本领域描述了制备涂层支架的方法,并且可以根据使用本发明化合物的需要来进行改进。例如,美国专利号 7,097,850 公开和教导了用各种生物活性化合物涂覆支架的方法。美国专利号 7,087,078 公开了制备带有至少一种活性组分的支架的方法。冠状动脉和外周动脉支架可以结合入一种或多种本文公开的化合物。关于药物涂层支架的进一步教导可在下列文献中获得:Grube, E. 等人,Herz 29:162-6(2004)和 W.L. Hunter, Adv Drug Deliv Rev. 58:347-9(2006)。

[0387] 骨髓细胞可促成移植物相关的动脉粥样硬化(Sata, M., Trends Cardiovasc. Med. 13:249-253, 2003)。骨髓细胞还有助于机械性血管损伤之后的病变形成的发病原理(Sata, M. 等人,Nat. Med. 8:403-409, 2002)。由此,通过用一种或多种本发明的化合物来治疗动脉粥样硬化和血管损伤,可以实现血管病变形成的降低。

[0388] 存活素还在静脉移植物增生中起一定作用(Wang, G.J. 等人,Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 25:2091-2087, 2005)。旁路移植物常常形成以内膜变厚为特征的内膜增生、纤维组织增生型病变。用腺病毒存活素结构来处理兔静脉移植物。在所有腺病毒处理的移植物中显示了转基因表达。用显性负性突变体腺病毒治疗,可以在移植物重新塑造的早期降低细胞增殖。该数据同样为存活素在这种系统中调节静脉移植物重新塑造方面的重要作用提供了证据,并且进一步支持了与旁路移植物结合的本发明化合物的作用。

[0389] 肺淋巴管平滑肌增生症(LAM)是在一些患有结节性硬化病的患者中出现的一种

疾病 (Moss, J. 等人, Am. J. Respir. Crit Care Med. 163:669-671, 2001)。

[0390] 在 LAM 中, 囊性肺疾病的特点在于平滑肌细胞异常性增殖。预期本文公开的化合物可用于调节和降低细胞增殖, 由此减轻临床症状。

[0391] TGF- β 的作用

在肺纤维化中, 厚的粗糙瘢痕组织 (其可以减少氧气进入血液之内的流量, 并导致肺功能丧失) 替换了正常的薄的肺组织。越来越多的研究表明, 过量的 TGF- β 是纤维化的直接原因。已经表明, TGF- β 的这种过度表达可以在小鼠中导致肺纤维化。异常高的 TGF- β 信号导致肺中的健康上皮细胞通过细胞凋亡而死亡。细胞死亡导致健康的肺组织被厚的功能不良的瘢痕组织替代。在形成肺纤维化之前, 要求健康上皮细胞的细胞凋亡 (Elias 等人)。治疗纤维化肺病症的一种形式包括: 施用特异性抑制 TGF- β 的药物, 其也阻滞细胞凋亡, 防止在肺中形成纤维化组织。然而, 因为下面讨论的原因, TGF- β 本身可能不是理想的治疗靶标。

[0392] TGF- β 是转化生长因子总科的成员, 该总科由分泌的多肽信号分子 (涉及细胞增殖和分化、细胞凋亡、胞外基质 (ECM) 的沉积和细胞粘附) 组成。TGF- β 是细胞生长的有效抑制剂, 并且具有免疫抑制性能。然而, TGF- β 还导致 ECM 组分的沉积, 从而导致纤维化。在形成纤维化的过程中, TGF- β 作为关键介质的作用涉及其充当成纤维细胞的化学诱导物、刺激成纤维细胞前胶原基因表达 / 胶原蛋白合成和抑制胶原分解起作用的能力。通过抑制 ECM 蛋白酶的表达和刺激 ECM 蛋白酶抑制剂的表达, TGF- β 使 ECM 进一步稳定。在 ECM 积聚和纤维化过程中, 纤溶系统是必要的。抑制纤溶可以导致纤维蛋白和 ECM 的积聚。纤溶酶原激活物抑制剂 -1 (PAI-1) 是纤溶的关键抑制剂。PAI-1 启动子包含一些转录因子结合位点, 包括 AP-1 和 Smad 结合元素, 其通过 TGF- β 促进 PAI-1 诱导。PAI-1 是组织型 (TPA) 和尿激酶型纤溶酶原 (uPA) 活化剂的主要抑制剂。由此, TGF- β 和 PAI-1 协力起作用, 产生纤维化的特征组织。

[0393] 在博来霉素诱导的肺纤维化 (PF) 模型中, 其中 PAI-1 基因缺失的小鼠受到保护, 避免了形成 PF。另外, 腺病毒介导的 uPA 基因转移至肺的过程, 显著地降低了肺羟脯氨酸的产生, 并且减少了博来霉素诱导的肺胶原的增加, 这两者都是纤维化的标志。TGF- β 信号传递途径是复杂的。TGF- β 家族成员与受体丝氨酸 / 苏氨酸激酶的特定对结合。一旦结合, 该配体起到将两个 I 型和两个 II 型受体组装为复合物的作用。II 型受体将 I 型受体磷酸化, 随后将胞内底物 Smad 2 和 Smad 3 磷酸化。这种复合物然后结合 Smad 4, 并且移位至核中, 用于信号传播 (propagation)。TGF- β 还可以通过 MAPK 途径来激活 AP-1 转录。初始炎症和对组织损伤之后, TGF- β 最初可以在肺或肝脏中充当“愈合分子”。然而, 对于持续的炎症 / 损伤, 平衡可以转变为过量的纤维增生和 ECM 沉积, 导致“无尽的愈合”过程和纤维化的形成。由此, 完全抑制 TGF- β 可以初始破坏愈合过程。

[0394] 在患有 COPD 的患者中, TGF- β 在呼吸道上皮细胞和小呼吸道的巨噬细胞中高度表达。使用抗炎治疗 (例如皮质类固醇和干扰素- γ) 来治疗 PF, 已经令人失望, 这是由于不定的效果和显著的副作用。因此, 重要的目标是鉴定能够与先前鉴定的、涉及纤维化形成的分子途径 (即 TGF- β 信号) 相互作用的小分子, 以便防止在患者中所看到的纤维化的发展或使其逆转。

[0395] Wnt 信号传递和人疾病

脊椎动物 Wnt 蛋白是果蝇无翅基因的同系物,并且已经表明在调节细胞分化、增殖和极性方面起到重要的作用。Cadigan, K. M. 等人, *Genes Dev.* 11 :3286-3305(1997); Parr, B. A. 等人, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 4:523-528(1994); Smalley, M. J. 等人, *Cancer Met. Rev.* 18:215-230(1999);和 Willert, K. 等人, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8:95-102(1998)。Wnt 蛋白是富含半胱氨酸的分泌的糖蛋白,其通过至少三个已知的途径发信号。充分了解到这些通常称为规范途径,包括 Wnt 蛋白与卷曲细胞表面受体和低密度脂蛋白细胞表面共同受体的结合,由此抑制细胞骨架蛋白 β -连环蛋白的糖原合酶激酶 313(GSK-313)磷酸化。然后,这种低磷酸化的 β -连环蛋白移位至核中,在其中它与转录因子的 LEF/TCF 家族的成员结合。 β -连环蛋白的结合可以将 LEF/TCF 因子从阻遏子转变为活化子,由此开启细胞特异基因转录。Wnt 蛋白可以发信号的其它两个途径通过活化钙调素激酶 II 和蛋白激酶 C(被称为 Wnt/Ca⁺⁺ 途径)或 jun N 端激酶(亦称平面细胞极性途径)。

[0396] 在人和小鼠中,Wnt 途径的一些组分与肿瘤生成有关,并且对那些的研究也确定了 β -连环蛋白的作用。在引起乳腺肿瘤的小鼠中,从逆转录病毒整合中首先确定了 Wnt1。Tsukamoto, A. S. 等人, *Cell* 55:619-625(1988);和 Jue, S. F. 等人, *Mol. Cell. Biol.* 12:321-328(1992)。蛋白激酶 CK2 在乳腺中的超表达,可以增强 β -连环蛋白-依赖性 Wnt 信号传递,还在转基因小鼠中提高乳腺肿瘤的发病率。Landesman-Bollag, E. 等人, *Oncogene* 20:3247-3257(2001);和 Song, D. H. 等人, *J. Biol. Chem.* 275:23790-23797(2000)。肠管上皮细胞已经显示了在 Wnt 信号传递和肿瘤生成之间的最广泛的联系。一些报道已经描述了在一些结肠肿瘤中的 β -连环蛋白本身的突变,并且这些突变出现在 GSK-313 磷酸化位点中或其附近。Polakis, P. 等人, *Adv. Exp. Med. Biol.* 470:23-32(1999);和 Morin, P. J. 等人, *Science* 275:1787-1790(1997)。Chilosi 和同事(Chilosi, M. 等人, *Am. J. Pathol.* 162:1497-1502, 2003)研究了 IPF 患者中的 β -连环蛋白突变,但没有确定任何突变。这与 Wnt 途径的异常活化是一种响应、但不是 IPF 的起因的机理一致。

[0397] 肺发育和 Wnt 信号传递

在 小 鼠 中,肺 由 原 始 的 前 肠 内 胚 层 而 产 生,起 始 于 小 鼠 发 育 期 间 的 大 约 E9.5(Warburton, D. 等人, *Mech. Dev.* 92:55-81, 2000)。这种原始上皮细胞被中胚层衍生的多效间充质细胞所包围,其及时分化为一些细胞谱系,包括支气管和血管平滑肌、肺成纤维细胞和血管系统的内皮细胞。在妊娠期间,呼吸道上皮细胞通过被称为分枝化形态发生的过程而衍变和生长。这种过程产生呼吸道的三维树枝状网状组织,这是形成足够的后天呼吸的表面积所需要的。小鼠胚胎期的肺发育可以分为至少四个阶段:胚胎期阶段(E9.5 至 E12.5),假腺期阶段(E12.5 至 E16.0),小管阶段(E16.0 至 E17.5)和囊状/肺泡阶段(E17.5 至出生后)。

[0398] 在发育期间,上皮-间质信号在调节上皮细胞和间质细胞分化与发育中起重要作用。一些重要的信号分子在呼吸道上皮细胞中被表达,并且对于相邻间质(包括骨形态发生家族(BMP-4)、转化生长因子家族(TGF- β 1, -2)和音猬因子(SHH)的成员)传递信号。随后,间质表达一些信号分子,例如 FGF-7、-9 和 -10,其对于肺上皮的形成和增殖是重要的。在小鼠中的功能获得和功能丧失实验已经显示了每个这种因子在调节肺上皮和间质增殖

与分化过程中的重要作用。Bellusci, S., 等人, *Development* 1997, 124:4867-4878; Simonet, W.S., 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1995, 92:12461-12465; Clark, J.C., 等人, *Am. J. Physiol.* 2001, 280:L705-L715; Min, R., 等人, *Genes Dev.* 1998, 12:3156-3161; Motoyama, 等人, *Nat. Genet.* 1998, 20:54-57; Litington, Y., 等人, *Nat. Genet.* 1998, 20:58-61; Pepicelli, C.V., 等人, *Curr. Biol.* 1998, 8:1083-1086; Weaver, M., 等人, *Development* 1999, 126:4005-4015。

[0399] Wnt 信号传递还在肺发育期间起作用。在发育中的和成熟的肺中表达一些 Wnt 基因,包括 Wnt2、Wnt2b/13、Wnt7b、Wnt5a 和 Wnt11。Kispert, A., 等人, *Development* 1996, 122:3627-3637; Lin, Y., 等人, *Dev. Dyn.* 2001, 222:26-39; Monkley, S.I., 等人, *Development* 1996, 122:3343-3353; Yamaguchi, T.P., 等人, *Development* 1999, 126:1211-1223; Weidenfeld, J., 等人, *J. Biol. Chem.* 2002, 277:21061-21070。这些当中, Wnt5a 和 Wnt7b 在肺发育期间的发育中的呼吸道上皮细胞发育中排他性地高水平表达。在小鼠中, Wnt2、Wnt5a 和 Wnt7b 通过同源重组而失活。不存在 Wnt2 的小鼠 (Wnt2-null mice) 不显示明显的肺表型, 不存在 Wnt5a 的小鼠 (Wnt5-null mice) 具有肺成熟阶段后期的缺陷, 相当于在肺发育过程中 Wnt5a 后期表达 (Monkley, (1996); Li, C. 等人, *Dev. Biol.* 248:68-81 (2000)。Wnt7b 的失活导致早期胚胎死亡 (因为外胚胎组织中的缺陷) 或围产期死亡 (因为肺发育过程中的缺陷)。Parr, B.A., 等人, *Dev. Biol.* 237:324-332 (2001); Shu, W. 等人, *Development* 129:4831-4842 (2002))。这些肺缺陷包括: 间质增殖降低, 由分枝化降低所引起的肺发育不全和导致肺中的血管出血的肺血管平滑肌缺陷 (Shu, W. (2002))。由此, 在妊娠期间, Wnt 信号传递调节上皮和间质发育二者的重要方面, 可能通过自分泌和旁分泌信号传递机理。

[0400] 在成熟的人肺的上皮和间质 (肌成纤维细胞) 细胞谱系中, 已经观察到核 β -连环蛋白的积聚。在小鼠肺发育期间, 其它报道支持这些观察结果 (Tebar, R., 等人, *Mech. Dev.* 109:437-440 (2001))。在胚胎和成年人二者中, II 型肺细胞似乎表达高水平的 β -连环蛋白 (Tebar, 2001)。II 型细胞是 I 型细胞的前体, 其形成薄的扩散层, 对于肺中气体交换很重要。在肺再上皮化的一些模型中已经表明, II 型细胞再进入细胞周期, 生长并分化为 I 型细胞 (Borok, Z. 等人, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12:50-55 (1995); Danto, S.I. 等人, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12:497-502 (1995))。

[0401] 重要的是, 在特发性纤维化 (IPF) 及其它增殖性肺疾病期间, II 型细胞增殖过度, 并且这些细胞中提高的核 β -连环蛋白说明 Wnt 信号传递调节了这种增殖 (Kawanami, O., 等人, *Lab. Invest.* 46:39-53 (1982); Kasper, M. 等人, *Histol. Histopathol.* 11:463-483 (1996))。在 IPF 中, II 型细胞的增殖提高还可以抑制它们分化为 I 型细胞, 这是因为过度增殖常常抵制细胞分化。在这个背景下, 重要的是, 注意某些重要转录和信号调节剂在肺中的表达随着胎龄而降低。这些中的一些 (例如 BMP-4、GATA6 和 Foxa2) 的强制过表达导致异常肺发育, 这显示出抑制肺上皮成熟的许多方面 (Weaver, 1999; Koutsourakis, M. 等人, *Mech. Dev.* 105: 105-114, 2001; Zhou, L. 等人, *Dev. Dyn.* 210:305-314, 1997)。由此, 对于正常的肺发育过程, 要求某些调节基因的正确时空表达的精细平衡, 并且这些途径的异常活化可以在上皮分化过程中导致严重的缺陷。

[0402] 在靠近呼吸道上皮细胞的间质中发现核 β -连环蛋白 (Chilosi, 2003), 这是特别

有意义的,因为这些细胞实际上似乎是肌成纤维细胞,并且可以有助于肺中的支气管和血管平滑肌。虽然 Wnt 信号传递实际上在这些间质细胞中可以自分泌,但可能间质细胞对源于呼吸道上皮细胞(Wnts 例如 Wnt5a 和 Wnt7b 在其中表达)的旁分泌信号作出反应。用这种方法,上皮细胞可能对在相邻的间质中导致 Wnt 信号传递的异常活化负责,引起纤维化提高,并损伤肺。这是特别相关的,这是因为在 IPF 患者的呼吸道中,II 型细胞数目增加。在肺泡(I 型细胞在其中很稀少)中,这还可以是转变成胚胎表型的反映。随后,这会导致一些基因(包括 Wnts,例如 Wnt7b)的表达提高,在生后发育过程中,这种表达被显著地向下调节(Weidenfeld, 2002; Shu, 2002.)。Wnts 的水平提高可以抑制更多成熟肺泡细胞(例如,I 型细胞)的适当分化,削弱修复过程。

[0403] 因为 β -连环蛋白的核转运是 Wnt 信号传递活性的结果,所以,它存在于细胞(例如远端呼吸道上皮细胞)中和靠近呼吸道上皮细胞的间质中表明上皮-间质 Wnt 信号传递是活性的,并且可能在肺发育和疾病状态例如 IPF 期间起重要作用。

[0404] 通过 Wnt 信号传递调节细胞-基质相互作用

已经表明,在 Wnt 信号传递和细胞-基质相互作用的调节(包括细胞粘附和迁移)之间具有联系。尤其是,已经表明,Wnt 信号传递可以影响细胞运动性和黑素瘤细胞的侵入(Weeraratna, A. T. 等人, Cancer Cell 1:279-288(2002))。在这种系统中,过表达 Wnt5a 的黑素瘤细胞显示了提高的粘附性,这与重新组织的肌动蛋白细胞骨架相关联(Weer, 2002)。这些数据说明,Wnt5a 表达与黑素瘤肿瘤的转移能力直接相关。在 IPF 肺组织中(Chilosi, 2003),在一些含有高水平核 β -连环蛋白的细胞中,重要的胞外基质金属蛋白酶基质溶素被过度表达。这受到先前研究(证明基质溶素是 Wnt 信号传递的分子靶标)的支持(Crawford, H. C., Oncogene 18:2883-2891, 1999)。基质溶素与肠内和子宫内膜肿瘤二者中的致癌性作用有关系。基质溶素表达提高强烈地与核 β -连环蛋白表达提高有关,并且抑制这种核转运可以导致基质溶素表达降低(Crawford, 1999)。不受特定学说所束缚,这种机理可能涉及:由于基质溶素表达提高而使胞外基质的降解增加,引起细胞粘附性降低和细胞运动性提高。在 IPF 中,这可以降低损伤之后的上皮和间质细胞二者恰当地重组肺泡结构的能力。另外,I 型细胞分化可能需要胞外基质完整性,这是因为它们的压平形态和它们覆盖肺泡的非常大的表面积。这种过程可以有助于 II 型细胞增殖的提高,其随后可以降低 I 型细胞分化。

[0405] Wnt 信号传递和 IPF

不受特定学说所束缚,一些模型可以解释 Wnt 信号传递在 IPF 中被异常活化的发现。首先,Wnt 信号传递途径的无限制的活化可能是对肺损伤或修复过程的生理反应,这可能是因为对细胞(例如 II 型肺泡上皮细胞和邻接的肌成纤维细胞)增殖来说对 Wnt 途径的要求。在这种模型中,一旦修复过程完成,Wnt 信号传递应该失活,引起正常增殖的恢复。在第二个模型中,异常 Wnt 信号传递是在 II 型细胞中引起细胞增殖提高的引发状况,这可以抑制它们分化为 I 型细胞和恰当地重构肺泡结构的能力。在规范的 Wnt 途径的某些组分中或在调节这种途径的调节分子中,损伤诱导或自发突变可以导致这种细胞增殖的失调。核 β -连环蛋白在其它肺增殖疾病中被上调的事实说明,先前的数据(Chilosi, 2003)可能是响应,但不是 IPF 的主要成因。此外,II 型细胞和间质成纤维细胞的无限制增殖以及核 β -连环蛋白的存在度增加说明了 Wnt 途径在肺疾病例如 IPF 中受到连续刺激,并且 Wnt 信号传递

的抑制剂可以提供控制这种增殖的方法。在靠近呼吸道上皮（描述为肌成纤维细胞）的间质中，检测到核 β -连环蛋白增加 (Chilosi, 2003)。这些肌成纤维细胞可以在相邻的上皮细胞中体外和体内诱导细胞凋亡（可能通过胞外基质的降解）(Ubal, B. D. 等人, *Am. J. Physiol.* 275:L1192-L1199, 1998; Dhal, B. D. 等人, *Am. J. Physiol.* 269:L819-L822, 1995; Selman, M. 等人, *Am. J. Physiol.* 279:L562-L574, 2000)。另外，在 IPF 中，似乎缺乏再上皮化或 II 型细胞增加，同时几乎没有 I 型细胞成熟化，引起损伤面积具有暴露的中胚层组分，或用发育不全的 II 型细胞进行再上皮化。由于已经证明了 II 型细胞在 IPF 中表达高水平的 TGF- β 1（其是促纤维化细胞素），所以，任何一种情况将会抑制这些损伤面积的正常再上皮化，导致更多纤维化 (Kapanci, Y., 等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:2163-2169, 1995; Khalil, N., 等人, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 5: 155-162, 1991)。这种过程可能未进行 (unchecked)，并最终引起组织结构的块状变化，最终造成组织破坏和肺功能丧失。

[0406] 结缔组织生长因子 (CTGF) 是 36 至 38 kD 的富含半胱氨酸的肽，其包括 349 个氨基酸。它属于生长因子的 CCN (CTGF, *cyr 61/cef 10, nov*) 家族。CTGF 的基因最初是用从人脐带内皮细胞 cDNA 库克隆的。在内皮细胞、成纤维细胞、软骨细胞、平滑肌细胞和一些癌细胞系中已经检测到了 CTGF。先前的研究显示，TGF- β 1 可以在人包皮成纤维细胞中显著地提高 CTGF mRNA。还表明 PDGF、EGF 和 FGF 可以诱导 CTGF 表达，但它们的效果只是暂时性的，并且效果很弱。

[0407] 结缔组织生长因子具有不同的生物活性。根据细胞类型，表明 CTGF 可以引发有丝分裂、趋化性、ECM 产生、细胞凋亡和血管生成。在先前研究中，记录了 CTGF 对成纤维细胞具有促有丝分裂和趋化效果。还报道说，CTGF 可以增加 α 1(I) 胶原、粘连蛋白的 mRNA 表达，并且在成纤维细胞中作为整联蛋白。TGF- β 可以提高 CTGF 合成并且 TGF- β 和 CTGF 共有许多功能，这种发现与 CTGF 是 TGF- β 的下游介体 (downstream mediator) 的假设一致。

[0408] CTGF 对细胞产生其效果的机理，尤其是它的信号转导机理，目前还不清楚。据报道，CTGF 与成纤维细胞表面高亲和性地结合，并且这种结合与重组体 PDGF BB 竞争。这说明，CTGF 与某些种类的 PDGF 受体结合，或 PDGF BB 与 CTGF 受体有一些交叉反应性。

[0409] 已经在患有全身性硬化患者的硬化病变的成纤维细胞中检测到了结缔组织生长因子 mRNA。在患有局部硬皮病的患者中，在硬化阶段（超过炎症性阶段）的组织的成纤维细胞中检测到了 CTGF mRNA，表明在 CTGF 和纤维化之间具有密切联系。在瘢痕瘤及其它纤维化疾病中，也获得了类似的结果。随后，已经报道 CTGF 在各种纤维化中表达，例如肝脏纤维化、肺纤维化和心脏纤维化。

[0410] CTGF 还涉及硬皮病的真皮纤维化。然而，CTGF 在纤维化中的详细作用还不清楚。需要进一步的研究来阐明这点。

[0411] CCN 家族包括富含半胱氨酸的 61 (CYR61/CCN1)，结缔组织生长因子 (CTGF/CCN2)，过度表达的肾胚细胞瘤 (NOV/CCN3) 和 Wnt 诱导分泌的蛋白 -1 (WISP-1/CCN4)、-2 (WISP-2/CCN5) 和 -3 (WISP-3/CCN6)。这些蛋白刺激多个细胞类型的有丝分裂、粘附、细胞凋亡、胞外基质产生、生长抑制和迁移。这些活性中的许多活性可能通过 CCN 蛋白结合并活化细胞表面整联蛋白的能力而存在。

[0412] 已经将结缔组织生长因子 (CTGF) 确定为 Wnt 和 BMP 信号的潜在靶标。微阵列结

果已经确定并证明：在 B:MP9 和 Wnt3A 刺激的早期，CTGF 被上调，并且 Wnt3A 调节的 CTGF 表达是 β -连环蛋白依赖性表达。

[0413] 上面每个病症可以受益于用一种或多种本发明化合物的治疗。上述每个类型的纤维化可以用一种或多种本发明化合物来治疗。

[0414] 下列非限制性实施例示例了本发明的化合物、组合物和使用方法。

实施例

[0415] 将参考实施例进一步具体地解释本发明。然而，本发明的范围不局限于下列实施例。在实施例中，对于薄层层析法 (TLC)，使用预涂的硅胶 60 F254 (Merck 生产，产品编号：5715-1M)。用氯仿：甲醇 (1:0 至 1:1) 或乙酸乙酯：己烷 (1:0 至 0:1) 展开之后，用紫外线照射 (254 nm) 或用茚三酮或磷钼酸 (phosphomolibdic acid) 的乙醇溶液显色来观察斑点。为了干燥有机溶剂，使用无水硫酸镁或无水硫酸钠。对于柱层析法，符号“Buch”是指使用 Buch sepacore 制备型色谱系统 (Buch 生产)，根据样品的量，使用一个或几个选自卡套柱 Si6M-12x75mm、12x150mm、40x75mm 和 40x150mm 的柱 (相同生产商生产)。对于柱层析法，符号“Purif”是指使用 Moritex Purif 制备型色谱系统 (Moritex 生产)，根据样品的量，使用一个或几个选自卡套柱 20、35、60、200 和 400 的柱 (相同生产商生产)。对于快速柱层析法，使用硅胶 60N (球形，中性，40 至 100 μ m, Kanto Chemicals 生产)。根据样品的量，使用一个或几个 PLC 板硅胶 60 F254 的板 (20 x 20 cm, 厚：2 mm, 集中区：4 cm, Merck 生产，产品编号：13793-1M)，进行制备型薄层层析 (在下文缩写为“PTLC”)。

[0416] 符号“LCMS”是指通过液相色谱法-质谱法 (LC/MS) 测定质谱图。Platform-LC 型质谱仪 ZQ2000 (Micromass 生产) 用作质谱仪，并且通过电喷射离子化 (ESI) 方法进行测定。使用 waters 生产的仪器作为液相色谱仪。对于下表中提及的方法“A”和“B”，使用 Develosil C30-UG-5 (50 x 4.6 mm, Nomura Kagaku Co., Ltd.) 作为分离柱。以 1 ml/min 的流速进行洗脱，溶液 A=水 [含有 0.1% (v/v) 甲酸]，和溶液 B = 乙腈 [含有 0.1% (v/v) 甲酸]。

[0417] 在下面提及的表中，“RT”表示的数据是指液相色谱法保留时间的数据。在“质量”栏中，表明了质谱法的数据 (符号“N.D”是指没有检测到分子离子峰)。在“方法”栏中，描述了液相色谱法的洗脱条件。对于液相色谱法中的保留时间的符号，洗脱条件的符号“A”是指如下进行测定：从 0 分钟至 5 分钟用 5 至 100% (v/v) 溶液 B 线性梯度洗脱，随后用 100% 溶液 B 洗脱至 6 分钟。洗脱条件的另一个符号“B”是指如下进行测定：从 0 分钟至 5 分钟用 30 至 100% (v/v) 溶液 B 线性梯度洗脱，随后用 100% 溶液 B 洗脱至 6 分钟。

[0418] 在下面提及的表中，用“1/2t”表示的数据是指通过下述的血浆稳定性试验测得的血浆半衰期 (分钟) 的数据。

[0419] 血浆稳定性试验

根据下述操作，使用新鲜血浆，进行血浆半衰期的测定。

[0420] 1. 0.025 mg/mL 加标 (spiking) 溶液 A：将 10 μ L 0.5 mg/mL 储备溶液加入 190 μ L DMSO 中。

[0421] 2. 将 90 μ L 血浆加入为所有时间点 (0、5、10、30、60、90、120、240 min) 指定的孔中。

[0422] 3. 将 10 μ L 预温热的加标溶液 A 加入为所有时间点 (0、5、10、30、60、90、120、240 min) 指定的孔中。立即将 400 μ L 含有 IS 的 ACN 加入为 0 min 指定的孔中, 然后开始计时。

[0423] 4. 分别在 5、10、30、60、90、120、240 min, 将 400 μ L 含有 IS 的 ACN 加入孔中。

[0424] 5. 通过离心 (4000 rpm, 15 min), 使蛋白沉淀。

[0425] 6. 将 50 μ L 上清液转移进在 96-孔样品板内的 50 μ L 超纯水 (Millipore) 中, 用于 LC-MS/MS 分析。

[0426] 使用在本文中或在 W02009/148192 中描述的一般合成方法, 进行通式 (I') 和 (II) 的化合物的合成。

[0427] [实施例 I-1]

乙酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 2, 4] 三嗪-6-基)甲基)苯基酯的合成

向 579 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 2, 4] 三嗪-1-甲酰胺在 10 ml 吡啶中的溶液中, 加入 10 ml (945 mmol) 乙酸酐, 在室温搅拌 24 小时。用 100 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用 100 ml 10% 柠檬酸洗涤 3 次, 并用盐水 100 ml 洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 并通过 Büchi 硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 =9:1 至 0:10) 纯化残余物, 得到 672.5 mg (101%) 标题化合物。

[0428] [实施例 I-2]

戊酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 2, 4] 三嗪-6-基)甲基)苯基酯的合成

向 579 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 2, 4] 三嗪-1-甲酰胺在 20 ml 干燥 THF 中的溶液中, 相继加入 0.363 ml (3 mmol) 戊酰氯和 0.417 ml (3 mmol) 三乙胺, 并在室温搅拌过夜。用 100 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用 100 ml 水、100 ml 饱和碳酸氢钠、100 ml 水和 100 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 并通过 Büchi 硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 =9:1 至 0:10) 纯化残余物, 得到 597.1 mg (90%) 标题化合物。

[0429] [实施例 I-3]

壬酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 2, 4] 三嗪-6-基)甲基)苯基酯的合成

向 579 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 2, 4] 三嗪-1-甲酰胺在 20 ml 干燥 THF 中的溶液中, 相继加入 0.541 ml (3 mmol) 壬酰氯和 0.418 ml (3 mmol) 三乙胺, 并在室温搅拌过夜。用 100 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用 100 ml 水、100 ml 饱和碳酸氢钠、100 ml 水和 100 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 并通过 Büchi 硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 =9:1 至 0:10) 纯化残余物, 得到 671.7 mg (93%) 标题化合物。

[0430] [实施例 I-4]

十二烷酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯的合成

向 579 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-1-甲酰胺在 20 ml 干燥 THF 中的溶液中, 相继加入 0.719 ml (3 mmol) 十二烷酰基氯和 0.418 ml (3 mmol) 三乙胺, 并在室温搅拌过夜。用 100 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用 100 ml 水、100 ml 饱和碳酸氢钠、100 ml 水和 100 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 并通过 Büchi 硅胶柱层析法(己烷: 乙酸乙酯=9:1 至 0:10) 纯化残余物, 得到 684.8 mg (90%) 标题化合物。

[0431] [实施例 I-5]

十三烷酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯的合成

向 579 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-1-甲酰胺在 20 ml 干燥 THF 中的溶液中, 相继加入 0.764 ml (3 mmol) 十三烷酰基氯和 0.418 ml (3 mmol) 三乙胺, 并在室温搅拌过夜。用 100 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用 100 ml 水、100 ml 饱和碳酸氢钠、100 ml 水和 100 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 并通过 Büchi 硅胶柱层析法(己烷: 乙酸乙酯=9:1 至 0:10) 纯化残余物, 得到 701.4 mg (90%) 标题化合物。

[0432] [实施例 I-6]

棕榈酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯的合成

向 579 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-1-甲酰胺在 20 ml 干燥 THF 中的溶液中, 相继加入 0.764 ml (3 mmol) 棕榈酰基氯和 0.418 ml (3 mmol) 三乙胺, 并在室温搅拌过夜。用 100 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用 100 ml 水、100 ml 饱和碳酸氢钠、100 ml 水和 100 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿: 甲醇=100:0 至 90:10) 纯化残余物, 得到 578.5 mg (70%) 标题化合物。

[0433] [实施例 I-7 至 12]

通过与实施例 I-1 至 6 中所述的方法相同的方式进行反应和纯化, 并使用 (6S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2-甲基-4, 7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-1-甲酰胺, 分别得到实施例 I-7 至 12 的化合物。

[0434] [实施例 I-13 至 18]

通过与实施例 I-1 至 6 中所述的方法相同的方式进行反应和纯化, 并使用 (6S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-8-(蔡-1-基甲基)-4, 7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-1-甲酰胺, 分别得到实施例 I-13 至 18 的化合物。

[0435] [实施例 I-19 至 22]

通过与实施例 I-1、2、4 和 6 中所述的方法相同的方式进行反应和纯化, 并使用

(6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-9-甲基-4, 7-二氧化-8-(萘-1-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-1-甲酰胺, 分别得到实施例 I-19 至 22 的化合物。

[0436] [实施例 I-23 至 26]

通过与实施例 I-1、2、4 和 6 中所述的方法相同的方式进行反应和纯化, 并使用 (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-9-甲基-4, 7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-1-甲酰胺, 分别得到实施例 I-23 至 26 的化合物。

[0437] [实施例 I-27]

2-((4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸的合成

向 419.4 mg (2 mmol) 缬氨酸叔丁酯在 14 ml DCM 中的溶液中, 加入 1.78 g (6 mmol) 三光气和 2.8 ml (20 mmol) 三乙胺, 并在室温搅拌过夜。用 30 ml 饱和碳酸氢钠、30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 得到 2-异氰酸根合-3-甲基丁酸叔丁酯。

[0438] 向 964.4 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-1-甲酰胺在 12 ml DCM 中的溶液中, 加入 0.07 ml (0.5 mmol) 三乙胺和 2-异氰酸根合-3-甲基丁酸叔丁酯, 并在室温搅拌过夜。用 30 ml 饱和碳酸氢钠、30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 并通过 Büchi 硅胶柱层析法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 98:2) 纯化残余物, 得到 787 mg (61%) 2-((4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯。

[0439] 向 787 mg (1 mmol) 2-((4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯中, 加入 6 ml 三氟乙酸和 6 ml DCM, 并在室温搅拌过夜。用 30 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用 30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 得到 705 mg (96%) 标题化合物。

[0440] [实施例 I-28]

2-((4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯的合成

向 419.4 mg (2 mmol) 缬氨酸叔丁酯在 14 ml DCM 中的溶液中, 加入 1.78 g (6 mmol) 三光气和 2.8 ml (20 mmol) 三乙胺, 并在室温搅拌过夜。用 30 ml 饱和碳酸氢钠、30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 得到 2-异氰酸根合-3-甲基丁酸叔丁酯。

[0441] 向 964.4 mg (1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2, 9-二甲基-4, 7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2, 1-c][1, 2, 4]三嗪-1-甲酰胺在 12 ml DCM 中的溶液中, 加入 0.07 ml (0.5 mmol) 三乙胺和 2-异氰酸根合-3-甲基丁酸叔丁酯, 并在室温搅拌过夜。用 30 ml 饱和碳酸氢钠、30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤反应混合物。用

硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0至98:2)纯化残余物,得到787 mg (61%)标题化合物。

[0442] [实施例 I-29]

2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸苄基酯的合成

向243.7 mg (1 mmol)缬氨酸苄酯在14 ml DCM中的溶液中,加入0.89 g (3 mmol)三光气和1.4 ml (10 mmol)三乙胺,并在室温搅拌过夜。用20 ml饱和碳酸氢钠、20 ml水和20 ml盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,得到2-异氰酸根合-3-甲基丁酸苄酯。

[0443] 向482.2 mg (0.83 mmol) (6S,9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺在12 ml DCM中的溶液中,加入0.03 ml (0.25 mmol)三乙胺和2-异氰酸根合-3-甲基丁酸苄酯,并在室温搅拌过夜。用30 ml饱和碳酸氢钠、30 ml水和30 ml盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0至98:2)纯化残余物,得到517 mg (76%)标题化合物。

[0444] [实施例 I-30]

2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸的合成

向447.5 mg (2 mmol)亮氨酸叔丁酯在14 ml DCM中的溶液中,加入1.78 g (6 mmol)三光气和2.8 ml (20 mmol)三乙胺,并在室温搅拌过夜。用30 ml饱和碳酸氢钠、30 ml水和30 ml盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,得到2-异氰酸根合-4-甲基戊酸叔丁酯。

[0445] 向964.4 mg (1 mmol) (6S,9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺在DCM 12ml中的溶液中,加入0.07 ml (0.5 mmol)三乙胺和2-异氰酸根合-4-甲基戊酸叔丁酯,并在室温搅拌过夜。用30 ml饱和碳酸氢钠、30 ml水和30 ml盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0至98:2)纯化残余物,得到909 mg (69%) 2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯。

[0446] 向909 mg (1 mmol) 2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯中,加入6 ml三氟乙酸和6 ml DCM,并在室温搅拌过夜。用30 ml乙酸乙酯稀释反应混合物,并用30 ml水和30 ml盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,得到805 mg (95%)标题化合物。

[0447] [实施例 I-31]

2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基

甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯的合成

向 447.5 mg (2 mmol) 亮氨酸叔丁酯在 14 ml DCM 中的溶液中,加入 1.78 g (6 mmol) 三光气和 2.8 ml (20 mmol) 三乙胺,并在室温搅拌过夜。用 30 ml 饱和碳酸氢钠、30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,得到 2-异氰酸根合-4-甲基戊酸叔丁酯。

[0448] 向 964.4 mg (1 mmol) (6S,9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺在 12 ml DCM 中的溶液中,加入 0.07 ml (0.5 mmol) 三乙胺和 2-异氰酸根合-4-甲基戊酸叔丁酯,并在室温搅拌过夜。用 30 ml 饱和碳酸氢钠、30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0 至 98:2)纯化残余物,得到 909 mg (69%) 2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯。

[0449] [实施例 I-32]

2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸苄酯的合成

向 257.8 mg (1 mmol) 亮氨酸苄酯在 14 ml DCM 中的溶液中,加入 0.89 g (3 mmol) 三光气和 1.4 ml (10 mmol) 三乙胺,并在室温搅拌过夜。用 20 ml 饱和碳酸氢钠、20 ml 水和 20 ml 盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,得到 2-异氰酸根合-4-甲基戊酸苄酯。

[0450] 向 482.2 mg (0.83 mmol) (6S,9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺在 12 ml DCM 中的溶液中,加入 0.03 ml (0.25 mmol) 三乙胺和 2-异氰酸根合-4-甲基戊酸苄酯,并在室温搅拌过夜。用 30 ml 饱和碳酸氢钠、30 ml 水和 30 ml 盐水洗涤反应混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0 至 98:2)纯化残余物,得到 405 mg (58.8%) 标题化合物。

[0451] [实施例 I-33 至 38]

通过与实施例 I-27 至 32 中所述的方法相同的方式进行反应和纯化,并使用 (6S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2-甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺,分别得到实施例 I-33 至 38 的化合物。

[0452] [实施例 I-39 至 44]

通过与实施例 I-27 至 32 中所述的方法相同的方式进行反应和纯化,并使用 (6S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-1-甲酰胺,分别得到实施例 I-39 至 44 的化合物。

[0453] [实施例 I-45]

碳酸 1-(4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)乙基酯乙

基酯的合成

向 200 mg (0.345 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺、104 mg (0.69 mmol) 碘化钠、95.5 mg (0.69 mmol) 碳酸钾在 6 ml 丙酮中的混悬液中,加入 93 μ L (0.69 mmol) 碳酸 1-氯二乙酯,并回流 3 天。蒸发溶剂后,将 35 ml 乙酸乙酯和 15 ml 水加入残余物中。将有机层用 15 ml 盐水洗涤,用硫酸镁干燥,然后过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=10:0 至 9:1)纯化残余物,得到 12 mg (5%) 标题化合物。

[0454] [实施例 I-46]

(6S, 9S)-N-苄基-6-(4-(3-甲氧基丙氧基)苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺的合成

向 200 mg (0.345 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺在 6 ml 干燥 THF 中的溶液中,相继加入 40 μ L (0.415 mmol) 3-甲氧基-1-丙醇、84 mg (0.415 mmol) 三丁基膦和 105 mg (0.415 mmol) 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,并在室温搅拌过夜。用 35 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物,并用 15 ml 水、15 ml 饱和碳酸氢钠、15 ml 水和 15 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0 至 90:10)纯化残余物,得到 214 mg (95%) 标题化合物。

[0455] [实施例 I-47]

异丁酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯的合成

向 200 mg (0.345 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺在 6 ml 干燥 THF 中的溶液中,相继加入 109 μ L (1.04 mmol) 异丁酰氯和 145 μ L (1.04 mmol) 三乙胺,并在室温搅拌过夜。用 35 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物,并用 15 ml 水、15 ml 饱和碳酸氢钠、15 ml 水和 15 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0 至 90:10)纯化残余物,得到 218 mg (97%) 标题化合物。

[0456] [实施例 I-48]

碳酸 4-(((6S, 9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯 乙基酯的合成

向 60 mg (0.1 mmol) (6S, 9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺在 2 ml 干燥 THF 中的溶液中,相继加入 30 μ L (0.3 mmol) 氯甲酸乙酯和 43 μ L (0.3 mmol) 三乙胺,并在室温搅拌过夜。用 10 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物,并用 10 ml 水、10 ml 饱和碳酸氢钠、10 ml 水和 10 ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在真空中浓缩滤液,并通过 Büchi 硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=99:1 至 95:5)纯化残余物,得到 55.4 mg (82%) 标题化合物。

[0457] 上述化合物显示在表 1 中。

[0458] 在表 1 中显示了使用本说明书中描述的任意方法反应和处理对应的起始化合物可以得到的本发明化合物的典型实例。

[0459] 表 1

实施例 编号	化学名称	方法	R.T.	质量
I-1	乙酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	4.65	621
I-2	戊酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	5.37	663
I-3	壬酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	6.38	719
I-4	十二烷酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	6.82	761
I-5	十三烷酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	7.68	775
I-6	棕榈酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	B	7.15	817
I-7	乙酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	4.3	607
I-8	戊酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	5.05	649
I-9	壬酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	6.07	705
I-10	十二烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	6.51	747
I-11	十三烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	7.34	761
I-12	棕榈酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	B	6.82	803
I-13	乙酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	4.8	591
I-14	戊酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	5.5	633
I-15	壬酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	6.41	689
I-16	十二烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	6.97	731
I-17	十三烷酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	7.81	745
I-18	棕榈酸 4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	B	7.3	787
I-19	乙酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	4.9	604
I-20	戊酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	5.83	660
I-21	十二烷酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	7.29	744
I-22	棕榈酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	B	9.45	800

I-23	乙酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	4.37	605
I-24	戊酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	5.39	661
I-25	十二烷酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	A	7.09	745
I-26	棕榈酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-9-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯基酯	B	9.19	801
I-27	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸	A	4.43	722
I-28	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯	A	5.52	778
I-29	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸苄酯	A	5.49	812
I-30	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸	A	4.65	736
I-31	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯	A	5.64	792
I-32	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸苄酯	A	5.61	826
I-33	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸	A	4.13	708
I-34	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯	A	5.23	764
I-35	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸苄酯	A	5.18	798
I-36	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸	A	4.35	722
I-37	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯	A	5.32	778
I-38	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2-甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸苄酯	A	5.3	812
I-39	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸	A	4.57	693
I-40	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯	A	5.64	749

I-41	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸苄酯	A	5.63	783
I-42	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸	A	4.8	707
I-43	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯	A	5.78	763
I-44	2-((4-(((6S)-1-(苄基氨基甲酰基)-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸苄酯	A	5.75	797
I-45	碳酸 1-(4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)乙基酯	A	5.08	694
I-46	(6S,9S)-N-苄基-6-(4-(3-甲氧基丙氧基)苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺	A	4.93	650
I-47	异丁酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	A	5.15	648
I-48	碳酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯 乙基酯	A	4.88	650

[0460] 在下面表 2 中显示了通过血浆稳定性试验测得的化合物的血浆半衰期。

[0461] 表 2

实施例 编号	化学名称	动物	1/2t (min)
I-1	乙酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	人	44
I-2	戊酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	人	165
I-3	壬酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	人	166
I-4	十三烷酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	人	990
I-5	棕榈酸 4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基酯	人	318
I-16	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-3-甲基丁酸	人	630
I-19	2-((4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯氧基)羰基氨基)-4-甲基戊酸	人	990

[0462] 工业实用性

本发明的式 (I) 的化合物可以通过抑制 CBP 而阻断 TCF4/ β -连环蛋白转录途径,从而实现活性形式的可持续释放,并因此可以用于治疗癌症,尤其是结肠直肠癌,和纤维化疾病。

[0463] 本申请基于在美国提交的临时申请号 61/446,801,其内容通过引用并入本文。

[0464] 虽然上面已经详细描述了仅仅一些本发明的示例性实施方案,但本领域那些技术人员可以容易理解:在不实质上背离本发明的新的教导和优点的条件下,在示例性实施方案中可以进行许多修饰。相应地,所有的这种修饰都意在包括在本发明范围内。

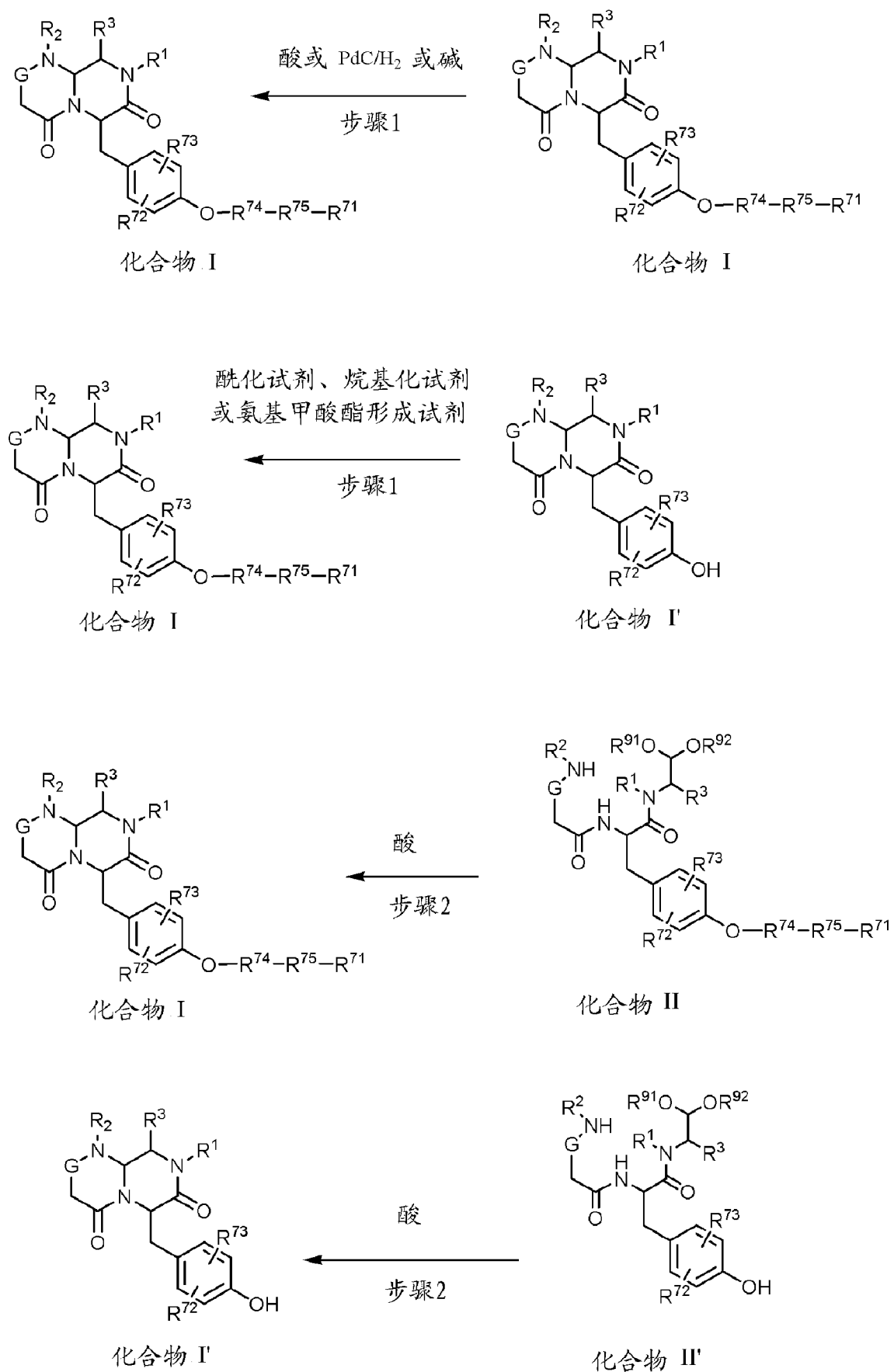


图 1

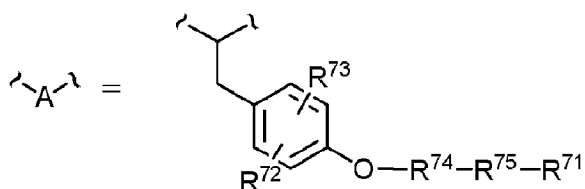
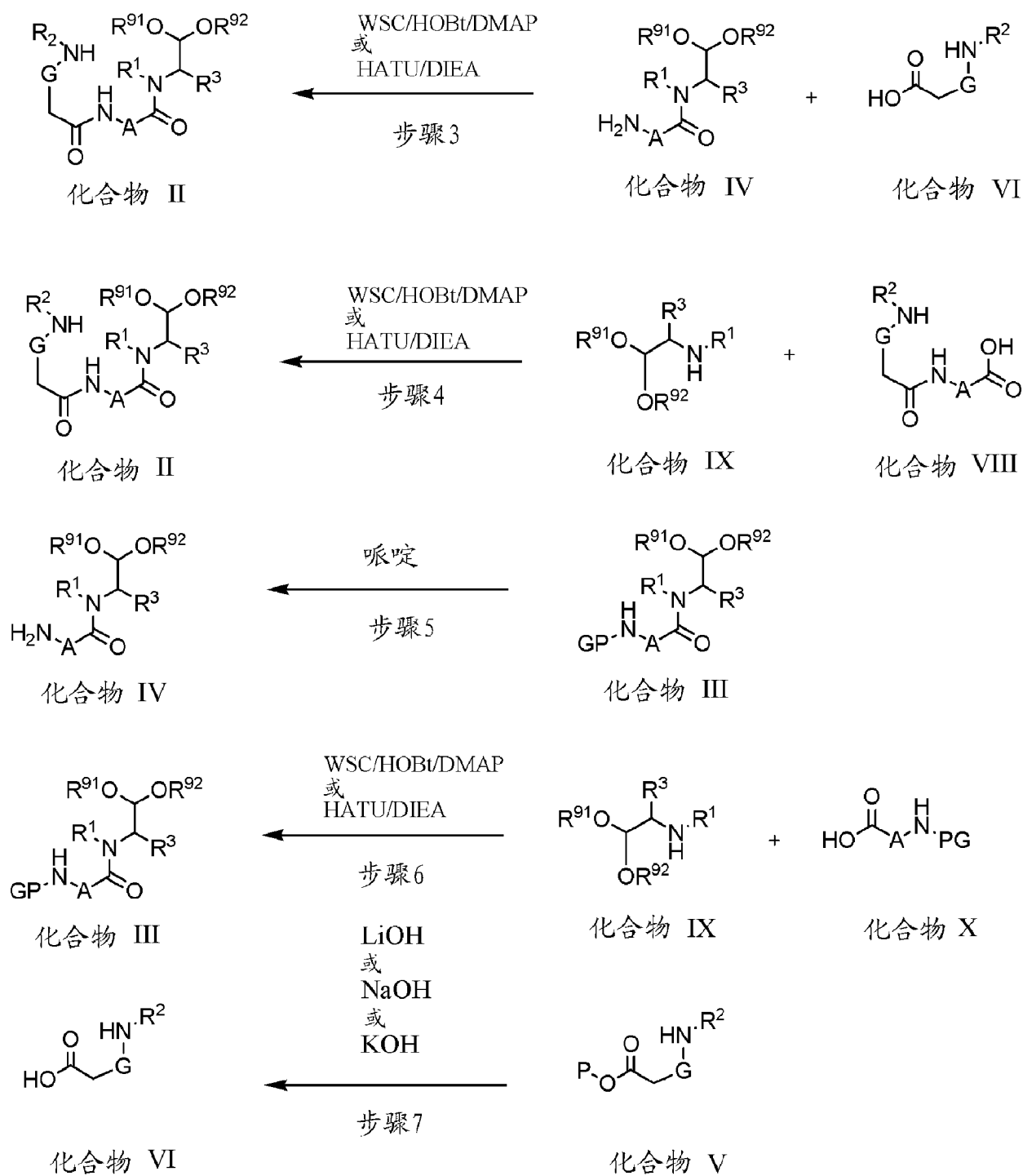


图 2

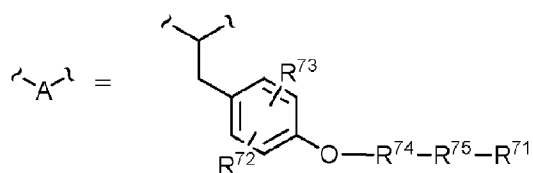
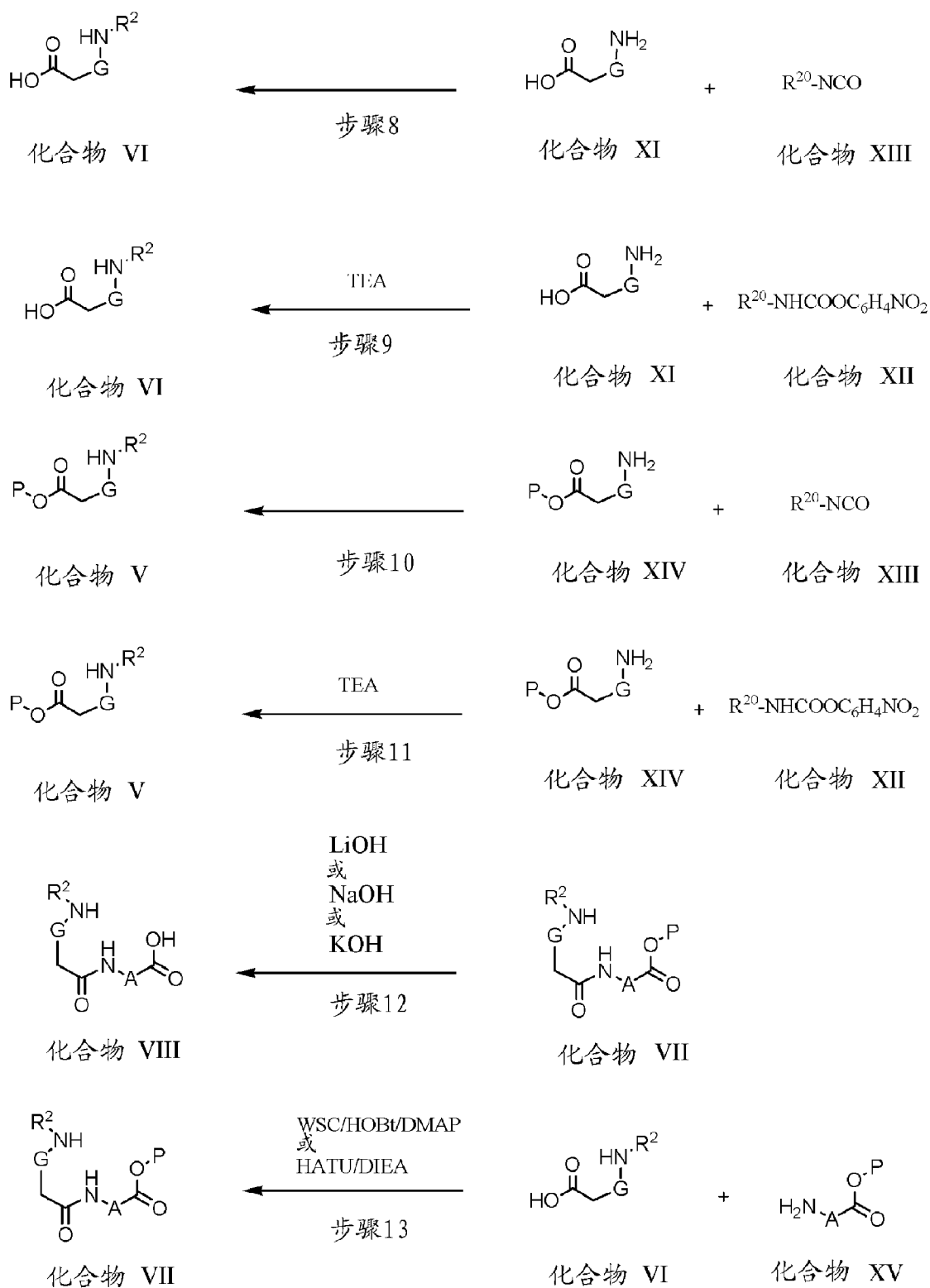


图 3

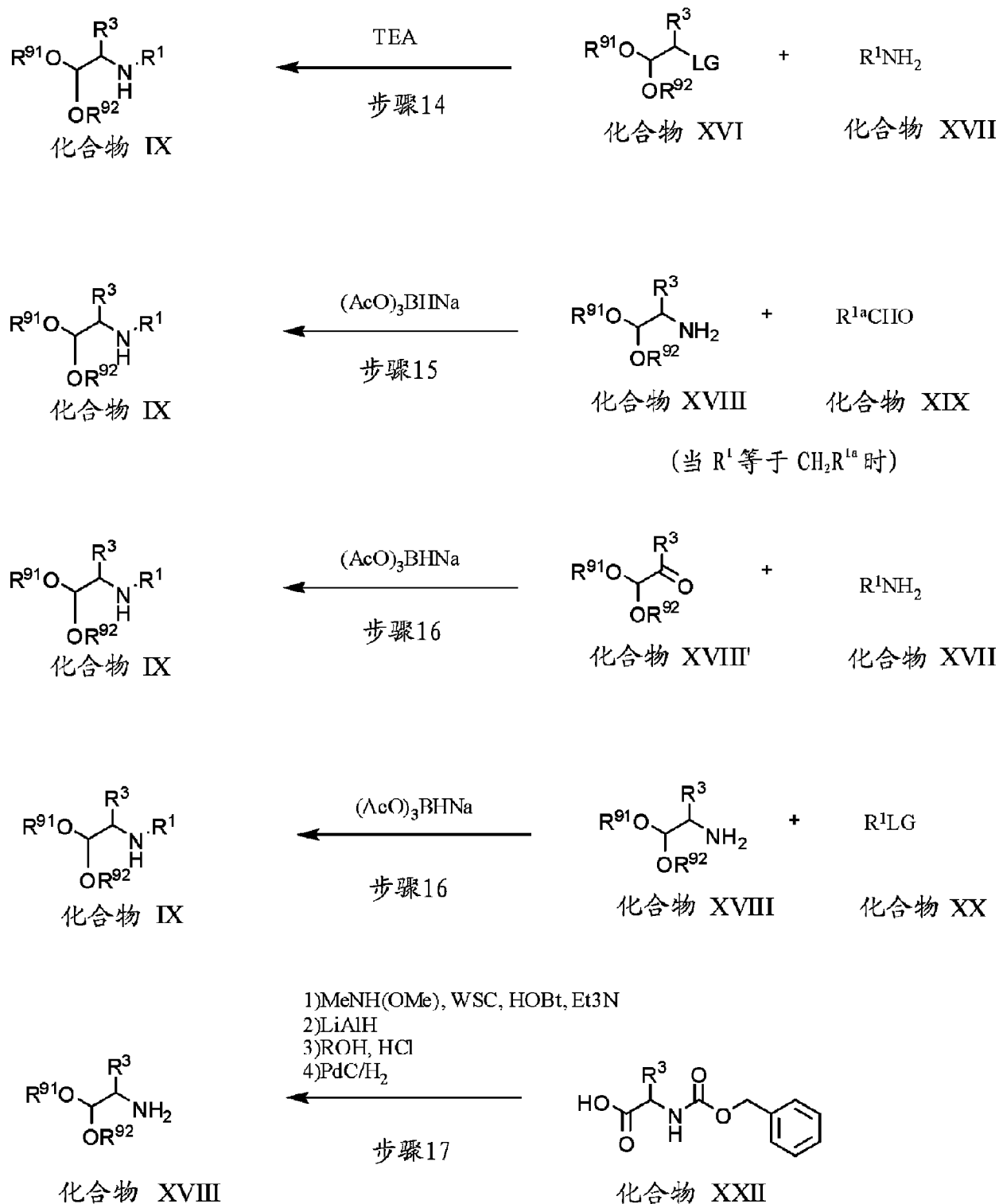


图 4