



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201141846 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：100106289

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/25 美國

61/308,114

2010/05/12 美國

61/333,927

2010/09/30 美國

61/388,410

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：史特勞柏 克利斯多佛 西恩 STRAUB, CHRISTOPHER SEAN (US)；陳卓亮

CHEN, ZHUOLIANG (CN)；派拉蒙 馬克 G PALERMO, MARK G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 114 頁

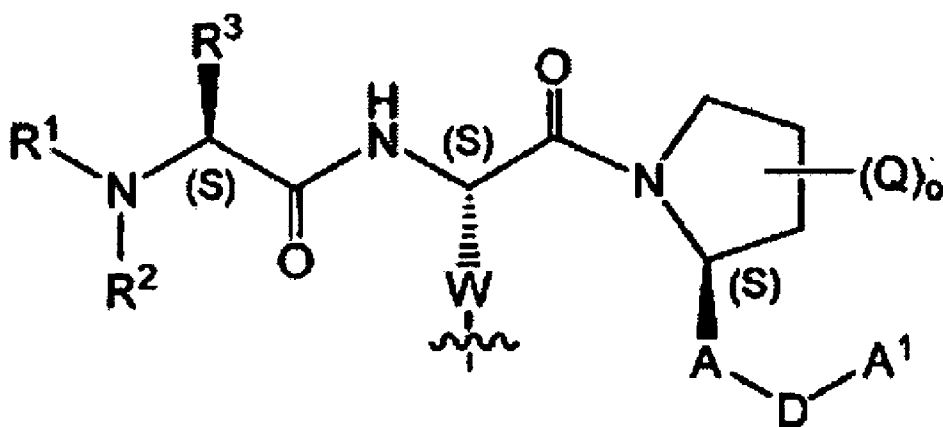
(54)名稱

二聚合之 I A P 抑制劑

DIMERIC IAP INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供式 M-L-M'之化合物(其中 M 及 M'各自獨立地為式(I)之單體部分且 L 係連接體)。已發現二聚合化合物可有效促進快速分裂細胞之細胞凋亡。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201141846 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：100106289

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/25 美國

61/308,114

2010/05/12 美國

61/333,927

2010/09/30 美國

61/388,410

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：史特勞柏 克利斯多佛 西恩 STRAUB, CHRISTOPHER SEAN (US)；陳卓亮

CHEN, ZHUOLIANG (CN)；派拉蒙 馬克 G PALERMO, MARK G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 114 頁

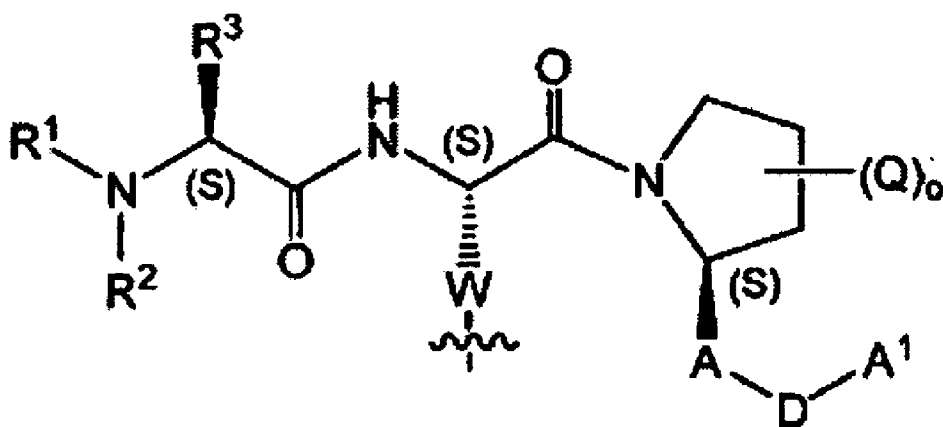
(54)名稱

二聚合之 I A P 抑制劑

DIMERIC IAP INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供式 M-L-M'之化合物(其中 M 及 M'各自獨立地為式(I)之單體部分且 L 係連接體)。已發現二聚合化合物可有效促進快速分裂細胞之細胞凋亡。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於起細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)之抑制劑作用的二聚合化合物、以及其醫藥組合物、其使用方法及其製造方法。

【先前技術】

程式性細胞死亡在調控細胞數量及自正常組織消除應激或受損細胞中起至關重要之作用。實際上，大多數細胞類型中固有之細胞凋亡信號傳導機制的網絡提供人類癌症發展及進展的主要障壁。由於大多數常用之輻射及化學療法依賴於激活細胞凋亡途徑以殺死癌細胞，故能夠逃避程式性細胞死亡之腫瘤細胞經常對治療具有抗性。

細胞凋亡信號傳導網絡在由死亡受體-配體相互作用調介時分類為外因性或在由細胞應激及線粒體滲透調介時分類為內因性。兩種途徑均最終會聚於個別卡斯蛋白酶、半胱胺酸-天冬胺酸蛋白酶上。卡斯蛋白酶一旦激活會解離大量與細胞死亡有關之受質，從而破壞細胞。

腫瘤細胞設計出避開細胞凋亡之大量策略。一種最近報告之分子機制涉及IAP(細胞凋亡蛋白之抑制劑)家族之成員的過表現。IAP藉由與卡斯蛋白酶直接相互作用並中和卡斯蛋白酶來阻撓細胞凋亡。原型IAP、XIAP及cIAP具有三個稱作BIR 1、2及3結構域之功能結構域。BIR3結構域直接與卡斯蛋白酶9相互作用並抑制其結合及解離其天然受質原卡斯蛋白酶3的能力。

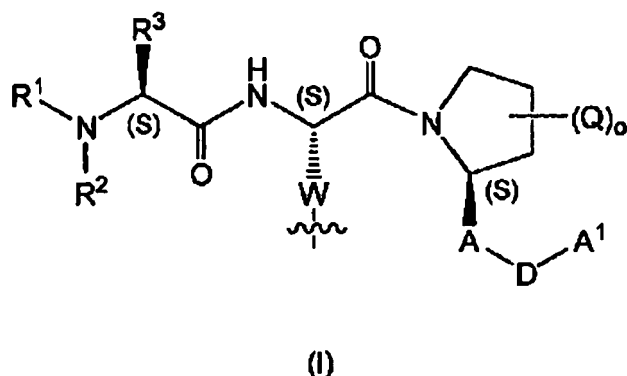
促細胞凋亡線粒體蛋白 Smac(亦稱作 DIABLO)可藉由結合至 BIR3 表面上之肽結合袋(Smac 結合位點)中和 XIAP 劑/或 cIAP，藉此排除與卡斯蛋白酶 9 之相互作用。亦報告，結合衍生自 Smac 之肽可觸發自催化聚遍在蛋白化及隨後 cIAP1 之蛋白體調介降解。本發明亦係關於結合 Smac 結合袋藉此促進快速分裂細胞之細胞凋亡的治療分子。該等治療分子可用於治療增殖性疾病，包括癌症。

【發明內容】

本發明提供式 M-L-M' 之化合物，已發現其可有效促進快速分裂細胞之細胞凋亡。有利地，本發明化合物選擇性的具有對異常細胞(例如，增殖快於正常細胞之細胞，尤其係人類腫瘤或癌細胞)更強之毒性。因此，本發明化合物可用於治療以細胞增殖為特徵之疾病及病況。

在下文之每一實施例中，M 及 M' 二者較佳相同。

在本發明之一個實施例中，提供式 M-L-M' 之化合物，其中 M 及 M' 各自獨立地為式 (I) 之單體部分



其中：

R¹ 係 (C₁-C₄) 烷基或氫；

R^2 係氫、 (C_1-C_4) 烷基、經鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 環烷基、苄基、 $HO-(C_1-C_4)$ 烷基-或 $CH_3NHC(O)-$ ；

R^3 係 (C_1-C_4) 烷基、經鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基或氫；

或 R^2 以及 R^2 所附接之氮原子與 R^3 一起形成 3-至 6-員雜環，該雜環視情況含有 1 至 2 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之額外雜環原子；

Q 係 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-OH$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO(\text{苯基})$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO(\text{苯基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO_2(\text{苯基})$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO_2(C_1-C_4)$ 烷基或 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO_2(\text{苯基})$ ；

o 為 0、1 或 2；

A 係含有至少一個 N 環雜原子之 6 員雜芳基環；

D 係一個鍵結、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基}-OH)-$ 、 $-N((C_3-C_6) \text{ 環烷基})-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-CO_2-(C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 伸烯基}$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$ 、 $-NH-(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$ 、 $-S-(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$ 、 $-NHSO(C_1-C_4) \text{ 伸烷基}$

或 $-\text{CH}(\text{R})-$ ，其中 R 係 NH_2 、 $-\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})\text{苯基}$ ）、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})\text{苯基}$ ）或 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ ，其中該 $((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})\text{苯基}$ ）或 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 視情況經鹵基取代；

A^1 係 H 、 CF_3 、苯基、萘基、部分或完全飽和 (C_3-C_6) 環烷基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O 、 S 或 N 之雜原子的 5-至 12-員部分或完全飽和雜環、或含有 1 至 4 個各自獨立地選自 O 、 S 或 N 之雜原子的 5-至 10-員雜芳基，

其中該苯基、萘基及該雜芳基視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 、經鹵基取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CN 或 NO_2 ，且

其中該雜環及該環烷基視情況稠合至苯基或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O 、 S 或 N 之雜原子的 6 員雜芳基，且其中該雜環、該環烷基、該稠合雜環及該稠合環烷基視情況經側氧基、鹵基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 、經鹵基取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 或 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷氧基}$ 取代；

W 係一個鍵結、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{伸烷基}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{伸烯基}$ 、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})_m-(\text{Y})_n-\text{B}$ 、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烯基})_m-(\text{Y})_n-\text{B}$ ，其中 m 及 n 各自獨立地為 0 或 1， Y 係伸苯基、伸萘基、部分或完全飽和 3-至 6-員伸環烷基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O 、 S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員完全或部分飽和伸雜環基、或含有 1 至 4 個各自獨立地選自 O 、 S 或 N 之雜原子之 5-至 10-員伸雜芳基，且 B 係一個鍵結、 $-\text{O}-$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 或 $-(\text{CH}_2)(\text{伸苯基})$ 。

基)，

其中該 (C_1-C_{10}) 伸烷基、 (C_1-C_{10}) 伸烯基、 (C_1-C_4) 伸烷基或 (C_1-C_4) 伸烯基部分視情況含有散佈於伸烷基鏈內之氧或氮原子且視情況經以下取代：側氧基、 $-CF_3$ 、苯基、萘基、含有1至4個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至10-員雜芳基、部分或完全飽和5-至6-員環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子的5-至6-員完全或部分飽和雜環、及/或一或多個鹵基，

其中該部分或完全飽和伸雜環基視情況經1至2個各自獨立地選自側氧基、 (C_1-C_4) 烷基或鹵基之取代基取代，

其中該雜芳基或該伸雜芳基視情況經1至3個選自鹵基或 (C_1-C_4) 烷基之取代基取代，且

其中該伸苯基、該苯基、該萘基、該伸萘基、該伸環烷基或該環烷基視情況經1至3個各自獨立地選自鹵基、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基之取代基取代，

或當W係 $((C_1-C_4)$ 伸烷基) $_m$ -(Y) $_n$ -B或 $((C_1-C_4)$ 伸烯基) $_m$ -(Y) $_n$ -B且L係 $NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5$ -或 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5$ -時，B視情況與 R^5 以及 R^5 所附接之氮一起形成選自由以下組成之群之雜環：氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啉基、1H-吡咯基、六氫吡啶基、1H-吡啶基、二氫吡啶基、1H-二氫咪唑基、1H-咪唑基、哌嗪基、六氫嘧啶基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-b]吡嗪基、噁唑啉基及噻唑啉基，其中該雜環視情況經1至3個各自獨立地選自 (C_1-C_4) 烷基、 $-OH$ 或

側氧基之取代基取代；

L 係選自由 $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ 、 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ 及 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ 組成之群之連接體基團，其中 R^5 係氫、 (C_1-C_4) 烷基、苄基或環己基；且

X^1 係

- (i) 鍵結，
- (ii) (C_1-C_{10}) 伸烷基、 (C_2-C_{10}) 伸烯基、 (C_2-C_{10}) 伸炔基、 $((C_1-C_{10})$ 伸烷基)- $(O(C_1-C_6)$ 伸烷基) $_p$ -或 (C_1-C_{10}) 伸烷基-NH (C_1-C_6) 伸烷基，其中 p 為 0、1 或 2，
- (iii) 伸苯基、伸萘基、伸蒾基、伸 9H-蒾-9-酮基、伸 9,10-二氫蒾基、伸蒾-9,10-二酮基、部分或完全飽和 (C_3-C_8) 伸環烷基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 7-員伸雜環基、或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 10-員伸雜芳基，其中該伸苯基視情況稠合至 (C_5-C_6) 環烷基，
- (iv) $($ 伸苯基 $)-G-($ 伸苯基 $)$ ，其中 G 係一個鍵結、O、S、 $-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-S=S-$ 、 $-SO_2-$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基、 (C_2-C_6) 伸烯基、 (C_2-C_{10}) 伸炔基、 (C_3-C_6) 伸環烷基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員雜芳基、或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員部分或完全飽和伸雜環基，且其中該伸苯基視情況稠合至苯基，

(v) $((C_1-C_6)\text{伸烷基})_r-Z^1-((C_1-C_6)\text{伸烷基})_s$ 或 $((C_1-C_6)\text{伸烯基})_r-Z^1-((C_1-C_6)\text{伸烯基})_s$ ，其中 r 及 s 各自獨立地為 0、1 或 2；且 Z^1 係 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 (C_3-C_6) 伸環烷基、伸苯基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員伸雜芳基，其中該伸雜芳基及該伸雜環基視情況稠合至苯基、伸苯基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員伸雜芳基，或

(vi) $(C_1-C_{20})\text{伸烷基}$ 或 $-NH-((C_1-C_{20})\text{伸烷基})-NH-$ ，其中該伸烷基含有 1 至 6 個散佈於伸烷基鏈內之氧原子及視情況 1 至 2 個散佈於伸烷基鏈內之伸苯基；

或 X^1 視情況與兩個 R^5 基團以及兩個 R^5 基團所附接之氮一起形成 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；

X^2 係

(i) 鍵結或 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N((C_1-C_4)\text{烷基})-$ ，

(ii) $(C_1-C_{10})\text{伸烷基}$ 、 $-(O(C_1-C_6)\text{伸烷基})_p-$ 、 $-((C_1-C_6)\text{伸烷基 } O)_q-$ 、 $-O-((C_1-C_6)\text{伸烷基 } O)_q-$ 、 $(C_2-C_{10})\text{伸烯基}$ 、 $((C_1-C_{10})\text{伸烷基})-(O(C_1-C_6)\text{伸烷基})_p-$ 、 $-O-((C_1-C_{10})\text{伸烷基})-O-$ 、 $(C_1-C_{10})\text{伸烷基}-NH(C_1-C_6\text{伸烷基})$ 或 $(C_2-C_{10})\text{伸炔基}$ ，其中 p 及 q 各自獨立地為 1、2 或 3，

- (iii) 伸苯基、伸萘基、伸蒾基、伸9H-蒾-9-酮基、伸9,10-二氫蒾基、伸蒾-9,10-二酮基、部分或完全飽和(C₃-C₈)伸環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至7-員伸雜環基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至10-員伸雜芳基，其中該伸苯基視情況稠合至(C₅-C₆)環烷基，
- (iv) (伸苯基)-G-(伸苯基)或-O-(伸苯基)-G-(伸苯基)-O-，其中G係一個鍵結、O、S、-NH-、-N=N-、-S=S-、-SO₂-、(C₁-C₆)伸烷基、(C₂-C₆)伸烯基、(C₃-C₆)伸環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員雜芳基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基，且其中該伸苯基視情況稠合至苯基，
- (v) ((C₁-C₆)伸烷基)_r-Z¹-((C₁-C₆)伸烷基)_s、((C₁-C₆)伸烯基)_r-Z¹-((C₁-C₆)伸烯基)_s或-(O(C₁-C₃)伸烷基)_u-Z²-((C₁-C₃)伸烷基O)_v-，其中r、s、u及v各自獨立地為0、1或2；且Z¹及Z²係-O-、-N=N-、(C₃-C₆)伸環烷基、伸苯基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員伸雜芳基，其中該伸雜芳基及該伸雜環基視情況稠合至苯基、伸苯基、含有1至3個各

自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 6-員伸雜芳基，或

(vi) (C₁-C₂₀)伸烷基或 -NH-((C₁-C₂₀)伸烷基)-NH-，其中該伸烷基含有 1 至 6 個散佈於伸烷基鏈內之氧原子及視情況 1 至 2 個散佈於伸烷基鏈內之伸苯基；

其中 X¹ 及 X² 之該等基團 (ii) 部分各自獨立地經一或多個氟原子、或 1 至 2 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、側氧基、胺基、苯基、萘基、(C₃-C₆)環烷基、或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、N 或 S 之雜原子之 5-至 6-員雜環，其中該苯基、該環烷基及該雜環視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自鹵基、(C₁-C₄)烷基或三氟甲基之取代基取代，

其中 X¹ 及 X² 之該等基團 (iii) 及 (iv) 部分視情況經 1 至 4 個各自獨立地選自 (C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、胺基、-OH、苄基或稠合 5-至 6-員環烷基之取代基取代，其中該 (C₁-C₄)烷基、該 (C₁-C₄)烷氧基、及該稠合環烷基視情況經 1 至 3 個選自鹵基、(C₁-C₄)烷基之取代基取代，

其中 X¹ 及 X² 之該等基團 (v) 部分視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自鹵基、羥基、側氧基、胺基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基或苯基之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。

較佳地，M 與 M' 相同；或其醫藥上可接受之鹽。

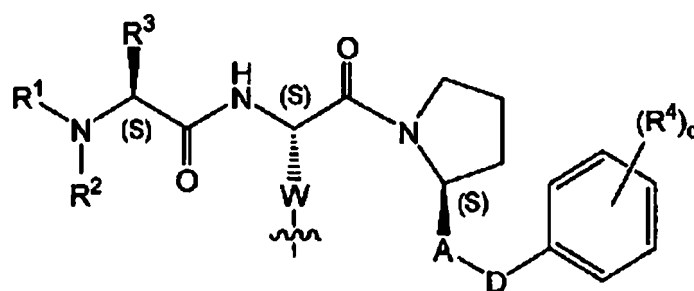
在一個實施例中，L 係 -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-或 -S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-，其中 R⁵ 係氫或 (C₁-C₄)烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，L係 $-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(\text{O})_2-\text{X}^2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^5-$ ，其中 R^5 係氫或 (C_1-C_4) 烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

在每一實施例中， R^1 較佳係氫， R^2 及 R^3 較佳二者均為甲基，且D較佳係一個鍵結、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}-\text{OH})-$ 或 $-\text{N}(\text{環丙基})-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

在每一實施例中，W較佳係 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 伸烷基、5-至6-員伸環烷基或 $((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})$ 伸苯基；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供式M-L-M'之化合物，其中M及M'各自獨立地為式(II)之單體部分：



(II)

其中：

R^1 係 (C_1-C_4) 烷基或氫；

R^2 係 (C_1-C_4) 烷基或氫；

R^3 係 (C_1-C_4) 烷基或氫；

或 R^2 以及其所附接之氮原子與 R^3 一起形成 3-至 6 員雜環，該雜環視情況含有 1 至 2 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之額外雜環原子；

A 係含有至少一個 N 環雜原子之 6-員雜芳基環，其中該雜芳基視情況經 (C_1-C_4) 烷基、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 或鹵基取代；

D 係一個鍵結、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基}-OH)-$ 或 $-N(\text{環丙基})-$ ；

W 係 (C_1-C_{10}) 伸烷基、5-至 6-員伸環烷基或 $((C_1-C_4) \text{ 伸烷基})$ 伸苯基；

d 為 0、1、2 或 3；

R^4 係鹵基、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；且

L 係選自由 $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ 、 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ 及 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ 組成之群之連接體基團，其中 R^5 係氫或 (C_1-C_4) 烷基；且 X^1 及 X^2 係 (C_1-C_{10}) 伸烷基、 $-(O(C_1-C_3) \text{ 伸烷基})_p-$ 、 $-((C_1-C_3) \text{ 伸烷基 } O)_q-$ 、 (C_2-C_{10}) 伸烯基、伸苯基、伸萘基或雙(伸苯基)，其中 p 及 q 各自獨立地為 1、2、3 或 4；或其醫藥上可接受之鹽。

在特定實施例中，A 係吡啶基或嘧啶基；或其醫藥上可接受之鹽。

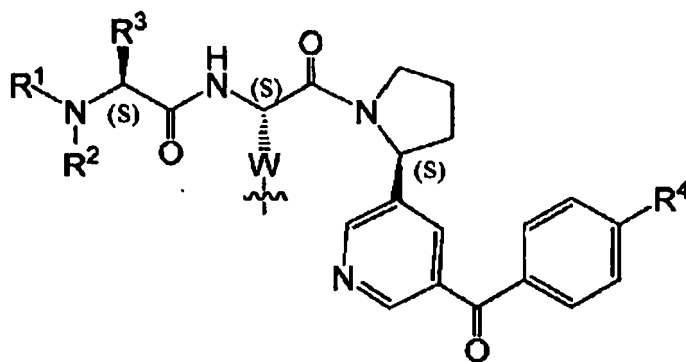
在每一實施例中， R^1 較佳係氫，且 R^2 及 R^3 較佳二者均為甲基；或其醫藥上可接受之鹽。

在每一實施例中，D 較佳係 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$

、-N((C₁-C₄)烷基)-或-N(環丙基)-；或其醫藥上可接受之鹽。

在每一實施例中，M及M'較佳係相同單體部分；或其醫藥上可接受之鹽。

在又一實施例中，提供式M-L-M'之化合物，其中M及M'相同且各自為式(III)之單體部分



(III)

其中，

R¹係(C₁-C₄)烷基或氫；

R²係(C₁-C₄)烷基或氫；

R³係(C₁-C₄)烷基或氫，或

R¹或R²以及R¹或R²所附接之氮與R³一起形成氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啉基或六氫吡啶基；

R⁴係氟；

W係(C₁-C₁₀)伸烷基或(C₁-C₄)伸烷基伸苯基；且

L係選自由 -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-、-S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-、-NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-及 -NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-組成之群之連接體基團，其中R⁵係氫，且X¹及

X^2 係(C_1-C_4)伸烷基、伸苯基、伸萘基或雙(伸苯基)；或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中， R^1 係氫； R^2 係甲基；且 R^3 較佳係甲基；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中， R^1 係氫；且 R^2 與 R^3 一起形成氮雜環丁基；或其醫藥上可接受之鹽。

在又一實施例中，W係正-伸丁基或- CH_2 -(伸苯基)-；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，W係正-伸丁基；或其醫藥上可接受之鹽。

在又一實施例中，W係- CH_2 -(伸苯基)-；或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，L係- $NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ ，其中 X^2 係正-伸丙基、正-伸丁基、正-伸戊基、正-伸己基、正-伸庚基、正-伸辛基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基或4,4'-聯苯基；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，L係- $NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ ，其中 X^2 係1,3-伸苯基、4,4'-聯苯基、2,7-伸萘基或2,6-伸萘基；或其醫藥上可接受之鹽。

代表性化合物包括：庚二酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基)-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$ ；(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)-6-(3-N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)-5-((S)-2-(甲

基胺基)丙烷醯胺基)-6-側氧基己基)胺磺醯基)苯基磺醯胺
 基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；N,N'-
 雙-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-
 基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-對苯
 二甲醯胺；(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-
 基)吡咯啉-1-基)-6-(4'-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯基)
 吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺基)-
 6-側氧基己基)胺磺醯基)聯苯-4-基磺醯胺基)-1-側氧基己
 烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；N,N'-雙-[(S)-6-{(S)-2-
 [5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲
 基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-間苯二甲醯胺；壬二
 酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯
 啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-
 醯胺}；癸二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡
 啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-
 側氧基-己基]-醯胺}；(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯
 基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-6-(7-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟
 苯甲醯基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基胺基)丙
 烷醯胺基)-6-側氧基己基)胺磺醯基)萘-2-磺醯胺基)-1-側氧
 基己烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；(S)-N-((S)-1-((S)-2-
 (5-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-6-(6-(N-((S)-6-
 ((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-
 (甲基胺基)丙烷醯胺基)-6-側氧基己基)胺磺醯基)萘-2-磺
 醯胺基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；聯苯

基-4,4'-二甲酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$ ；聯苯基-4,4'-二甲酸雙- $[(S)-5-[(S)-氮雜環丁烷-2-羰基)-胺基]-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-6-側氧基-己基]-醯胺]$ ；庚二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$ ；癸二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$ ；己二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$ ；N,N'-雙- $\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}$ -間苯二甲醯胺；壬二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$ ；及戊二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

較佳代表性化合物包括：庚二酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$ ；N,N'-雙- $[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-$

甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-對苯二甲醯胺；
 N,N'-雙-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯
 啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-
 間苯二甲醯胺；壬二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯
 基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺
 基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；癸二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-
 (4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺
 基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；聯苯基-4,4'-二甲
 酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯
 啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-
 醯胺}；聯苯基-4,4'-二甲酸雙-[(S)-5-[(S)-氮雜環丁烷-2-
 羰基)-胺基]-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯
 啉-1-基}-6-側氧基-己基)-醯胺]；庚二酸雙-({4-[(S)-3-
 {(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-
 ((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯
 胺)；癸二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶
 -3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側
 氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；及壬二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-
 [5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲
 基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；或其
 醫藥上可接受之鹽。

更佳之代表性化合物包括：聯苯基-4,4'-二甲酸雙-{[(S)
 -6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-
 ((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；癸

二酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$ ；癸二酸雙- $\{(4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺\}$ ；壬二酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$ ；庚二酸雙- $\{(4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺\}$ ；及壬二酸雙- $\{(4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺\}$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供醫藥組合物，其包含上述化合物中之任一者、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。該醫藥組合物可進一步包含至少一種額外醫藥藥劑(以下本文中闡述)。具體而言，該至少一種額外醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。更具體而言，該至少一種額外醫藥藥劑係紫杉醇。

在本發明之又一態樣中，提供治療個體與IAP過表現相關之疾病、病症或病況的方法，其包含向需要該治療之個體投與治療有效量之上述化合物中之任一者、或其醫藥上可接受之鹽的步驟。

在又一態樣中，提供治療由IAP調介之疾病、病症或病況的方法，其包含向需要該治療之個體投與治療有效量之上述化合物中之任一者、或其醫藥上可接受之鹽的步驟。

在又一態樣中，提供上述化合物中之任一者的用途，其用於誘導或增強腫瘤或癌細胞之細胞凋亡。

上述化合物中之任一者可用作藥劑。

亦闡述上述化合物中之任一者在製造用於治療由IAP調介之疾病、病症或病況之藥劑中的用途。

在另一態樣中，提供上述化合物中之任一者的用途，其用於治療與IAP過表現相關之疾病、病症或病況。

在又一態樣中，提供治療由IAP調介之疾病、病症或病況之方法，其包含向需要該治療之患者投與以下之步驟：

- (i) 上述化合物中之任一者、或其醫藥上可接受之鹽；及
- (ii) 至少一種額外醫藥藥劑。

具體而言，該額外醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。更具體而言，該額外醫藥藥劑係紫杉醇。

該化合物、或其醫藥上可接受之鹽及額外醫藥藥劑可同時或依序投與。

在又一態樣中，提供治療由IAP調介之疾病、病症或病況的方法，其包含向需要該治療之患者投與醫藥組合物的步驟，該醫藥組合物包含上述化合物中之任一者、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑。該醫藥組合物可進一步包含至少一種額外醫藥藥劑。具體而言，該額外

醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。更具體而言，該額外醫藥藥劑係紫杉醇。

在又一態樣中，提供治療由IAP調介之疾病、病症或病況之方法，其包含向需要該治療之患者投與以下之步驟：

(i) 第一組合物，其包含上述化合物中之任一者、或其醫藥上可接受之鹽及醫藥載劑；及

(ii) 第二組合物，其包含至少一種額外醫藥藥劑(以下本文闡述)及醫藥載劑。具體而言，該額外醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。更具體而言，該額外醫藥藥劑係紫杉醇。第一組合物與第二組合物可同時或依序投與。

定義

本文所用之術語「烷基」係指具有通式 C_nH_{2n+1} 之烴部分。烷烴基團可為直鏈或具支鏈。舉例而言，術語「(C₁-C₁₀)烷基」係指含有1至10個碳原子之單價直鏈或具支鏈脂肪族基團(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基、庚基及諸如此類)。類似地，烷氧基之烷基部分(alkyl portion)(即烷基部分(alkyl moiety))與上文本具有相同定義。在指明「視情況經取代」時，烷烴基團或烷基部分可未經取代或經一或多個取代基取代(通常係1至3個取代基，諸如全氯或全氟烷基等鹵素取代基之情形除

外)。「經鹵素取代之烷基」係指具有至少一個鹵素取代之烷基。

術語「烯基」係指在烷基中含有至少一個不飽和度之烷基部分。烯基可為直鏈或具支鏈。舉例而言，乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、丙二烯基、2-甲基丙-2-烯基、3-甲基丁-2-烯基、丁二烯基及諸如此類。

術語「炔基」係指含有至少一個三鍵之烷基部分。炔基可為直鏈或具支鏈。舉例而言， $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ 、 $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 及諸如此類。

術語「伸烷基」或「烷烯基」係指含有兩個結合位點之烷基部分。伸烷基可為直鏈(例如， $\text{-(CH}_2\text{)-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$)、或具支鏈(例如， $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ 、 $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ 、 $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-}$ 等)。適宜伸烷基部分與彼等上文針對烷基所述者相同，只是具有兩個結合位點而非僅具有一個。

術語「伸烯基」(「alkenylene」或「alkenylene」)係指含有兩個結合位點之烯基部分。舉例而言， $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$ 、 -CH=CH-CH=CH- 及諸如此類。適宜伸烯基部分與彼等上文針對烯基所述者相同，只是具有兩個結合位點而非僅具有一個。

術語「伸炔基」或「炔基烯基」係指含有兩個結合位點之炔基部分。例如， $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 。適宜伸炔基部分與

彼等上文針對炔基所述者相同，只是具有兩個結合位點而非僅具有一個。

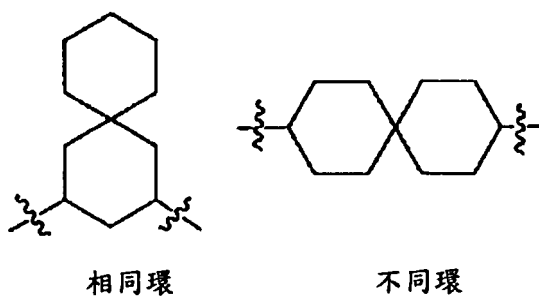
術語「芳基」係指具有單環系統(例如苯基)或稠合環系統(例如萘、蒽、菲等)之芳香族部分。典型芳基係6-至14-員芳香族碳環。稠合芳香族環系統亦可包括與部分或完全飽和環烷基稠合之苯基。例如，2,3-二氫茛基、1,2,3,4-四氫萘基、1,2-二氫萘基、2,3-二氫萘基、9,10-二氫蒽基、菲基、及諸如此類。

術語「伸芳基」係指具有兩個結合位點之碳環芳香族部分。適宜伸芳基包括彼等上文針對芳基部分所述之基團，只是具有兩個結合位點而非一個。例如，1,2-伸苯基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基、1,3-伸萘基、1,4-伸萘基、1,5-伸萘基、1,6-伸萘基、1,7-伸萘基、2,3-伸萘基、2,4-伸萘基、2,5-伸萘基、2,6-伸萘基、2,7-伸萘基、3,4-伸萘基、3,5-伸萘基、3,6-伸萘基、3,7-伸萘基等。稠合伸芳基系統上之兩個結合位點可位於相同環或不同環上。

術語「部分或完全飽和之環烷基」係指完全氫化(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等)或部分氫化(例如，環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環戊-1,3-二烯基、環己烯基、環己-1,3-二烯基、環己-1,4-二烯基等)之碳環。碳環可為單環(如上所述)、雙環(例如，八氫并環戊二烯基、雙環[1.1.1]戊烷基、雙環[2.1.1]己烷基、雙環[2.1.1]己-2-烯基、雙環[2.2.1]庚-2-烯基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、雙環[2.2.2]辛-2-烯

基、雙環[2.2.2]辛-2,5-二烯基等)或螺旋環(例如，螺[2.2]戊烷基等)、及諸如此類。

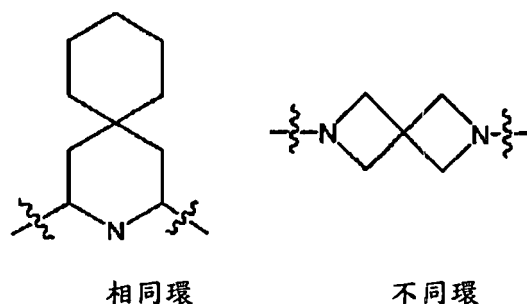
術語「部分或完全飽和之伸環烷基」係指在環中沒有不飽和度(完全氫化)或具有至少一個不飽和度(部分氫化)(且並非芳香族)並含有兩個結合位點之碳環。適宜環系統包括彼等上文針對部分或完全飽和之環烷基所述者，只是具有兩個結合位點而非一個。例如，1,2-環丙基、1,2-環丙-1-烯基、1,2-環丁基、1,3-環丁基、1,2-環丁-1-烯基、3,4-環丁-1-烯基、3,5-環戊-1-烯基、1,4-環戊-1,3-二烯基、1,5-環戊-1,3-二烯基、1,2-環戊-1,3-二烯基、1,3-環戊-1,3-二烯基等。碳環可為單環、雙環、或螺旋環，其中雙環及螺旋環上之兩個結合位點可位於相同環或不同環上。例如，參見下文所示。



術語「部分或完全飽和之雜環」係指部分或完全氫化且可以單環、雙環(包括稠合環)或螺旋環形式存在之非芳香族環。除非另有所指，否則雜環通常係含有1至3個獨立選自硫、氧及/或氮之雜原子(較佳為1或2個雜原子)之3-至12-員環。部分飽和或完全飽和之雜環包括諸如以下基團：環氧基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、二氫呋喃

基、二氫吡啶基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啉基、1H-二氫咪唑基、六氫嘧啶基、六氫吡啶基、哌嗪基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-苯并吡喃基、噁嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫噻吩基、四氫噻吩基1,1-二氧化物、噁唑啶基、噻唑啶基、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯基、及諸如此類。部分飽和之雜環亦包括其中雜環與芳基或雜芳基環稠合之基團(例如, 2,3-二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基(或2,3-二氫吲哚基)、2,3-二氫苯并噻吩基、2,3-二氫苯并噻唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-b]吡嗪基、及諸如此類)。螺旋環之實例包括2,6-二氫雜螺[3.3]庚烷基、3-氮雜螺[5.5]十一烷基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、及諸如此類。

術語「部分或完全飽和伸雜環基」係指部分或完全飽和雜環(如上所述), 只是具有兩個結合位點而非一個。伸雜環基可為單環、二環、或螺旋環, 其中二環及螺旋環上之兩個結合位點可位於相同環或不同環上。例如, 參見下文所示。



術語「雜芳基」係指在5-至10-員芳香族環系統內含有至少一個雜原子(例如氧、硫、氮或其組合)之芳香族部分

(例如，吡咯基、吡啶基、吡唑基、吲哚基、呋唑基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噁唑基、咪唑基、四唑基、三嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、及諸如此類)。雜芳香族部分可由單環或稠合環系統組成。典型單雜芳基環係含有1至3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的5-至6-員環，且典型稠合雜芳基環系統係含有1至4個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的9-至10-員環系統。稠合雜芳基環系統可由兩個稠合至一起之雜芳基環或與芳基(例如苯基)稠合之雜芳基組成。

術語「伸雜芳基」係指具有兩個結合位點而非一個之雜芳基。適宜伸雜芳基包括彼等上文針對雜芳基所述且具有兩個結合位點而非一個者。

除非另有所指，否則術語「本發明化合物」係指式(I)、(II)或(III)化合物、及其鹽、以及所有立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、旋轉異構體、互變異構體、及經同位素標記之化合物(包括氘取代)、以及內在形成之部分(例如，多晶型物、溶劑合物及/或水合物)。

【實施方式】

本發明提供化合物及其醫藥調配物，其可用於治療由細胞凋亡之抑制調介或引起之疾病、病況及/或病症。

本發明化合物可尤其根據本文所含之闡述內容，藉由包括彼等類似化學領域中已熟知方法的合成途徑來合成。起始材料通常可購自商業來源(例如 Aldrich Chemicals

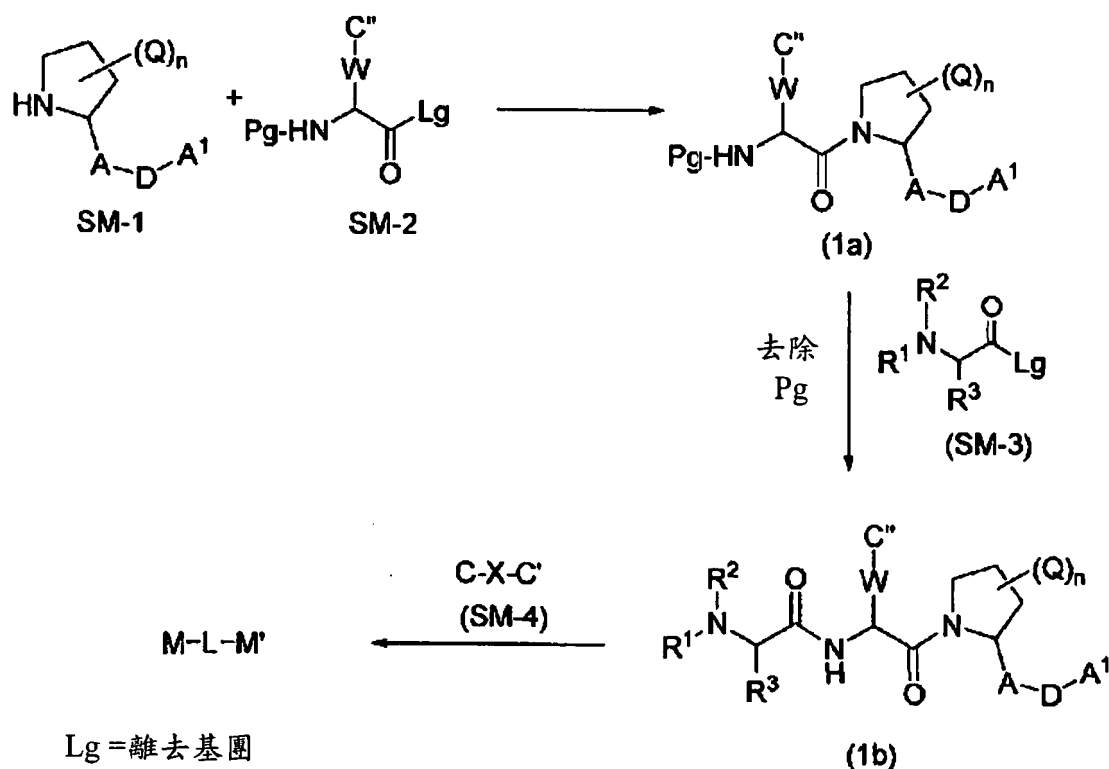
(Milwaukee, Wis.))或可使用彼等熟習此項技術者所熟知之方法容易地製得(例如,藉由概述於Louis F. Fieser及Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1至19卷, Wiley, New York (1967至1999版)、或包括增刊之Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl.版, Springer-Verlag, Berlin(亦經由Beilstein在線上數據庫獲得)中之方法製得)。

出於闡釋之目的,下文所繪示之反應圖提供合成本發明化合物及關鍵中間體之可能途徑。關於個別反應步驟之更詳細闡述可參見下文實例部分。彼等熟習此項技術者應瞭解,可使用其他合成途徑來合成本發明化合物。儘管反應圖中已出示具體起始材料及試劑並論述於下文中,但很容易改用其他起始材料及試劑替代,以提供多種衍生物及/或反應條件。另外,藉由下文所述方法製得之許多化合物可根據本揭示內容,使用彼等熟習此項技術者熟知之習用化學方法進一步修飾。

在本發明化合物之製備中,可能必需保護中間體之遠距離官能團(例如,一級或二級胺基,或羧基)。該保護法之需求可端視遠距離官能團之性質及製備方法之條件來變化。合適之胺基保護基團(NH-Pg)包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBz)及9-芴基亞甲基氧基羰基(Fmoc)。合適之羧基保護基團(C(O)O-Pg)包括烷基酯(例如甲基、乙基或第三丁基)、苄基酯、甲矽

烷基酯及諸如此類。該保護法之需求很容易由熟習此項技術者確定。關於保護基團及其用途之一般說明可參見T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

反應圖1(下文)闡述藉由以下方式產生式M-L-M'化合物之可能途徑：使起始材料(SM-1)與含有偶合位點且亦可在C''處包括保護基團之胺基酸部分(SM-2)反應，以形成醯胺中間體(1a)。在去除胺基保護基團後，隨後可使中間體(1a)與起始材料(SM-3)反應，以形成二醯胺中間體(1b)，其等效於具有偶合位點(C'')之單體M或M'。隨後可使中間體(1b)與連接體(SM-4)反應，以形成本發明化合物(M-L-M')，其中C及C'係偶合位點(C'')之互補反應基團，以在單體單元與連接體之間形成鍵結。若C''含有保護基團，則在與SM-4反應之前先去除保護基團。舉例而言，單體單元上之胺基(C'')與醯基氯(C及C')反應形成兩個醯胺鍵，從而形成連接基團-NH-C(O)-X-C(O)-NH-。基團A、D、A¹、Q、n、W、Lg、X及L係如前文所定義。彼等熟習此項技術者應瞭解，端視各種起始材料及中間體中所用之遠端官能團(例如，當R²係氫時)而定，可能需要額外保護基團。下文反應圖1中所示反應中之每一者均可在彼等熟習此項技術者已知之條件下實施。關於該等條件之更詳細說明，參見下文實例部分。



反應圖 1

若單體 M 與 M' 相同，則可藉由上文所述通用反應圖 1 獲得式 $M-L-M'$ 之化合物。在單體 M 與 M' 不同時，起始材料 (SM-1) 含有不同之基團 A 、 D 、 A' 、 Q 或 n 及 / 或起始材料 (SM-2) 含有不同之基團 W 或 C'' 用於 M 或 M' 之合成。換言之，使兩種不同單體中間體 (1b) 與連接體化合物 (SM-4) 反應。可藉由在不同偶合位點處使用保護基團來控制單體單元之不同組合以引導期望組合。

不同 SM-2 化合物可用於製備本發明化合物以提供不同 W 部分，例如胺基取代 (NHR) 之 α -胺基酸化合物、胺基取代 (NH_2) 之 α -胺基酸化合物及羧基取代之 α -胺基酸。 W 上之結合位點 (C'') 可包括或不包括可在偶合至連接體化合物之前去除之保護基團。

適宜胺基取代(NHR)之 α -胺基酸化合物(其可經修飾以包括保護基團)包括 2,2-二胺基乙酸、(S)-2-胺基-2-(六氫吡啶-4-基)乙酸、3-(2-胺基-2-羧基乙基)吡咯啉-1-甲酸、(S)-2-胺基-3-(胺基氧基)丙酸、2-胺基-2-(六氫吡啶-2-基)乙酸、(S)-2-胺基-4-((R)-2,2-二甲基噁唑啉-5-基)丁酸、(S)-2-胺基-3-((S)-氮雜環丙-2-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-((S)-吡咯啉-3-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸、(S)-2-胺基-2-(氮雜環丁-3-基)乙酸、(S)-2-胺基-6-(甲基胺基)己酸、2-胺基-3-(二氫吡啶-7-基)丙酸、(S)-2-胺基-4-(胺基氧基)丁酸、(S)-甲基-2-胺基-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸、(2S)-2-胺基-3-(二氫吡啶-3-基)丙酸、(S)-2-胺基-2-(1H-吡咯-3-基)乙酸、2-胺基-3-(六氫吡啶-3-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(4-(胺基氧基甲基)-苯基)丙酸、2-胺基-2-(吡咯啉-2-基)乙酸、2-胺基-3-(六氫吡啶-2-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-((S)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-3-基)丙酸、2-胺基-2-(吡咯啉-3-基)乙酸、2-胺基-3-(六氫吡啶-4-基)丙酸、2-胺基-3-(5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-((S)-氮雜環丁-2-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(哌嗪-1-基)丙酸、(S)-2-胺基-6-(環己基胺基)己酸、(S)-2-胺基-3-(氮雜環丁-3-基)丙酸、2-胺基-3-(1-胺基吡咯啉-2-基)丙酸、(S)-3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-胺基丙酸、(S)-2-胺基-5-(胺基氧基)戊酸、(S)-2-胺基-3-(2-(胺基氧基)乙醯胺基)-丙酸、(R)-2-胺基-6-(苄基胺基)己酸、(S)-2-胺基-3-(1H-咪唑-5-基)-丙酸、(E)-2-胺基-4-(六氫吡啶-4-基)

丁-3-烯酸、(S)-2-胺基-3-(4-(異丙基胺基甲基)-苯基)丙酸、(S)-2-胺基-3-((S)-2,3-二氫-1H-吡咯-2-基)丙酸、(S)-2-胺基-4-(六氫吡啶-4-基)丁酸、2-胺基-3-(4-(哌嗪-1-基)苯基)丙酸、(S)-2-胺基-3-((S)-吡咯啉-2-基)丙酸、(S)-2-胺基-4-(哌嗪-1-基)丁酸、2-胺基-3-(2-(哌嗪-1-基)苯基)丙酸、(S)-2-胺基-2-((S)-六氫吡啶-3-基)乙酸、(S)-2-胺基-6-(異丙基胺基)己酸、2-胺基-3-(4-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)吡咯啉-2-基)丙酸及(S)-2-胺基-4-(2-(胺基氧基)乙醯胺基)丁酸。

適宜胺基取代(NH₂)之 α -胺基酸化合物(其可經修飾以包括保護基團)包括(R)-2,3-二胺基丙酸、(S)-2-胺基-3-(2-胺基-1H-咪唑-4-基)丙酸、(S)-2-胺基-4-(2-胺基嘧啶-4-基)丁酸、(2R,3R)-2,3-二胺基丁酸、(2S,3R)-2-胺基-3-(2-胺基乙醯氧基)丁酸、(2R,5R)-2,5-二胺基-6,6,6-三氟己酸、(S)-2,4-二胺基丁酸、(S)-2-胺基-3-(2-胺基苯基)丙酸、2-胺基-3-(4-(胺基甲基)環己基)丙酸、(S)-2,5-二胺基戊酸、(R)-2-胺基-3-(3-胺基苯基)丙酸、(S)-2-胺基-4-(2-胺基苯基)-4-側氧基丁酸、(R)-2-胺基-4-(胺基氧基)丁酸、(S)-2-胺基-3-(4-胺基苯基)丙酸、2-胺基-3-(2-胺基-5-氯苯基)丙酸、(E)-2,6-二胺基己-4-烯酸、2-胺基-3-(2-胺基吡啶-3-基)丙酸、2-胺基-3-(2-胺基-1H-吡啶-3-基)丙酸、(R)-2,6-二胺基己酸、2-胺基-3-(4-胺基吡啶-3-基)丙酸、2-胺基-3-(5-胺基-1H-吡啶-3-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(2-胺基乙氧基)丙酸、2-胺基-3-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙

酸、(S,E)-2-胺基-4-(2-胺基乙氧基)丁-3-烯酸、(S)-2,6-二胺基-5,5-二氟己酸、(2S)-2-胺基-5-(2-胺基-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-1-基)戊酸、(S)-2,7-二胺基庚酸、2-胺基-3-(2-胺基嘧啶-5-基)丙酸、2-胺基-3-(3-胺基萘-2-基)丙酸、2,6-二胺基-5-氟己酸、(S)-2-胺基-3-(2-(胺基甲基)-苯基)丙酸、2-胺基-3-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-丙酸、(S)-2-胺基-3-(2-胺基乙氧基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(4-(胺基甲基)-苯基)丙酸、2-胺基-4-(2-胺基苯基)-3-溴-4-側氧基丁酸、(S)-2-胺基-2-(4-胺基苯基)乙酸、(S)-2-胺基-3-(3-(胺基甲基)-苯基)丙酸、2-胺基-3-(2-胺基-5-碘吡啶-3-基)丙酸及2-胺基-3-(4-胺基-5-甲基吡啶-3-基)丙酸。

適宜羧基取代之 α -胺基酸(其可經修飾以包括保護基團)包括(S)-2-胺基琥珀酸、(R)-2-胺基辛二酸、(2S,4S)-2-胺基-4-(吡啶-3-基甲基)-戊二酸、(2R,3R)-2-胺基-3-甲基琥珀酸、(1S,3S)-3-((S)-胺基(羧基)甲基)-2,2-二氟環丙烷-甲酸、(2S,4S)-2-胺基-4-(吡啶-4-基甲基)戊二酸、(S)-2-胺基戊二酸、(S)-4-(胺基(羧基)甲基)苯甲酸、(2S,4R)-2-胺基-4-(噻吩-2-基甲基)戊二酸、(2R)-2-胺基-3-氟琥珀酸、2-(胺基(羧基)-甲基)苯甲酸、(2S,4S)-2-胺基-4-苄基戊二酸、(1S,2S)-2-((S)-胺基(羧基)甲基)環丙烷甲酸、(2R,4R)-2-胺基-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)戊二酸、(2S,3S)-2-胺基-3-甲基戊二酸、(2S,4S)-2-胺基-4-丁基戊二酸、(S)-3-(2-胺基-2-羧基乙基)-1H-吡啶-4-甲酸、(S)-2-胺基己二酸、(2S,4S)-2-胺基-4-異丁基戊二酸、(S)-2-(2-胺

基-2-羧基乙基)-2H-吡啶-6-甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-甲基戊二酸、(R)-4-(氨基(羧基)-甲基)-3-甲基苯甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-甲基苄基)戊二酸、(2S)-2-氨基-4-氟戊二酸、(S)-4-(2-氨基-2-羧基乙基)苯甲酸、(2R,3R)-2-氨基-3-(4-氯苄基)戊二酸、(S)-4-氨基-2,2-二甲基戊二酸、(S)-3-(2-氨基-2-羧基乙基)苯甲酸、(S)-4-(4-氨基-4-羧基丁醯基氧基)苯甲酸、(S)-2-氨基庚二酸、5-(氨基(羧基)甲基)-4-甲基噻吩-2-甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-甲氧基苄基)戊二酸、2-氨基庚二酸、(R)-2-氨基-6-(2-羧基乙基氨基)己酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(萘-2-基甲基)-戊二酸、4-氨基-2,2-二氟戊二酸、(S)-2-氨基-4-(3-羧基丙醯基氧基)丁酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-(三氟甲基)-苄基)戊二酸、(S)-2-氨基戊二酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(呋喃-2-基甲基)戊二酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-溴苄基)戊二酸、(R)-3-(氨基(羧基)甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸、3-(氨基(羧基)甲基)-1,2,2-三甲基環戊烷甲酸、(S)-2-((3-(2-氨基-2-羧基乙基)-2,6-二側氧基-2,3-二氫嘧啶-1(6H)-基)甲基)苯甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-苄基戊二酸、(2S,3R)-2-((S)-氨基(羧基)甲基)-3-苯基環丙烷甲酸及(S)-2-((3-(2-氨基-2-羧基乙基)-5-碘-2,6-二側氧基-2,3-二氫嘧啶-1(6H)-基)甲基)苯甲酸。

各種不同連接體化合物C-X-C' (SM-4)可用於製備本發明化合物，其包括但不限於二羧酸氯化化合物、二磺醯氯化化合物及二胺。

適宜二羧酸氯化化合物包括草二磺醯、吡啶-2,4-二羧醯二

氯、(2E,2'E)-3,3'-(1,4-伸苯基)雙-2-丙烯醯氯、丙二醯
 氯、吡嗪-2,3-二羧醯二氯、十二烷二醯二氯、延胡索二醯
 二氯、1-甲基-1H-吡唑-3,4-二羧醯二氯、二氯甲酸環己烷
 -1,4-二基雙(亞甲基)酯、琥珀醯二氯、噻吩-2,5-二羧醯二
 氯、二氯甲酸(3R,6R)-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二基
 酯、雙(氯羰基)甲基胺、(E)-辛-4-烯二醯二氯、二氯甲酸
 2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))雙(乙烷-2,1-二基)酯、2,2-二
 甲基丙二醯氯、環己烷-1,4-二羧醯二氯、2,2,3,3,4,4-六氯
 戊二醯二氯、戊二醯二氯、辛二醯二氯、聯苯基-2,2'-二
 羧醯二氯、2,2'-氧基二乙醯氯、二氯甲酸丁烷-1,4-二基
 酯、聯苯基-4,4'-二羧醯二氯、環丁烷-1,2-二羧醯二氯、2-
 溴對苯二醯二氯、己二醯二氯、(1R,2S,3S,4S)-二環[2.2.1]
 庚-5-烯-2,3-二羧醯二氯、4-溴間苯二醯二氯、二氯甲酸乙
 烷-1,2-二基酯、(1R,3S,4S)-二環[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二羧醯
 二氯、1-苄基-1H-吡唑-3,5-二羧醯二氯、1H-吡唑-3,5-二
 羧醯二氯、4-甲基噻唑-2,5-二羧醯二氯、4,4'-氧基二苯甲
 醯氯、1H-吡唑-4,5-二羧醯二氯、壬二醯二氯、2,3-二苯基
 延胡索二醯二氯、1H-1,2,3-三唑-4,5-二羧醯二氯、
 2,2,3,3-四氯琥珀醯二氯、(E)-4,4'-(二氯烯-1,2-二基)二苯
 甲醯氯、2,2-二乙基丙二醯氯、二氯甲酸2,2'-氧基雙(乙
 烷-2,1-二基)酯、2,2,3,3,4,4,5,5-八氯己二醯二氯、3-甲基
 己二醯二氯、4-甲氧基間苯二醯二氯、2,3,5,6-四氯對苯二
 醯二氯、2,2-二甲基戊二醯二氯、(E)-2,2'-(二氯烯-1,2-二
 基)二丁醯氯、(E)-2,2'-(二氯烯-1,2-二基)二苯甲醯氯、庚

二醯二氯、癸二醯二氯、二氯甲酸4,4'-(丙烷-2,2-二基)雙(4,1-伸苯基)酯、間苯二醯二氯、1H-吡啶-3,5-二羧醯二氯、4,5-二溴鄰苯二甲醯二氯、對苯二醯二氯、二氯甲酸己烷-1,6-二基酯、1,1'-聯苯基-2,2'-二羧醯二氯、鄰苯二甲醯二氯、2-苄基琥珀醯二氯、二氯甲酸4,4'-(環己烷-1,4-二基)雙(4,1-伸苯基)酯、吡啶-3,5-二羧醯二氯、苯-2,3-二羧醯二氯、5-胺基-2,4,6-三碘間苯二醯二氯、吡啶-2,6-二羧醯二氯、苯-2,6-二羧醯二氯、吡啶-3,4-二羧醯二氯及5-胺基間苯二醯二氯。

或者，二羧酸化合物可藉由用適當試劑(例如亞硫醯氯、三氯化磷或五氯化磷)處理轉化為其醯氯等效物。二羧酸化合物亦可藉由製備羧酸部分之羥基加以修飾，隨後可對該離去基團進行置換以產生與單體單元之連接。適宜二羧酸化合物包括2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙酸、2,2'-(2,2'-氧基雙(乙烷-2,1-二基)雙(氧基))二乙酸、4,7,9,12-四氧雜十五烷-1,15-二酸、2,2'-(2,2'-(2,2'-氧基雙(乙烷-2,1-二基)雙(氧基))雙(2,1-伸苯基))雙(氧基)二乙酸及2,2'-(2,2'-(2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基)雙(2,1-伸苯基))雙(氧基)二乙酸。

適宜二磺醯氯連接體包括甲烷二磺醯二氯、2,3-二氯-1H-茚-4,6-二磺醯二氯、聯苯基-4,4'-二磺醯二氯、焦硫醯氯、5-氯噻吩-2,4-二磺醯二氯、9H-芘-2,7-二磺醯二氯、二氯磺酸亞甲基酯、2,4,6-三甲基苯-1,3-二磺醯二氯、4,4'-亞甲基二苯-1-磺醯氯、丁烷-1,4-二磺醯二氯、4-

胺基-6-氯苯-1,3-二磺醯二氯、4,4'-氧基二苯-1-磺醯氯、
 苯-1,2-二磺醯二氯、萘-2,7-二磺醯二氯、9-側氧基-9H-芴
 -2,7-二磺醯二氯、苯-1,3-二磺醯二氯、萘-2,6-二磺醯二
 氯、9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2,7-二磺醯二氯、哌
 嗪-1,4-二磺醯二氯、4-氯-6-羥基苯-1,3-二磺醯二氯、
 9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2,6-二磺醯二氯、4-甲基苯
 -1,3-二磺醯二氯、5-氯-4-羥基苯-1,3-二磺醯二氯、2,2'-氧
 基雙(1,1,2,2-四氟乙烷磺醯氯)、2,4-二甲基苯-1,3-二磺醯
 二氯、2,4,5,6-四甲基苯-1,3-二磺醯二氯、3,3'-磺醯基二
 苯-1-磺醯氯、4,4'-(2-(溴甲基)噁唑-4,5-二基)二苯-1-磺醯
 氯、4,6-二甲氧基苯-1,3-二磺醯二氯、4,4'-二硫烷二基二
 苯-1-磺醯氯、4,5-二氯苯-1,3-二磺醯二氯及4,4'-(2-甲基噁
 唑-4,5-二基)二苯-1-磺醯氯。

有市售或可容易地自文獻製劑製備之適宜二胺基化合物
 包括2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；2,2-二甲基丙烷-1,3-二胺；
 4,7,10,13,16-五氧雜十九烷-1,19-二胺；3,3'-氧基二丙烷-1-
 胺；2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺；3,3'-(2,2'-氧基
 雙(乙烷-2,1-二基)雙(氧基))二丙烷-1-胺；2,2'-(2,2'-氧基
 雙(乙烷-2,1-二基)雙(氧基))二乙胺；3,3'-(乙烷-1,2-二基雙
 (氧基))二丙烷-1-胺；丙烷-1,3-二胺；丁烷-1,4-二胺；4-
 [2-(4-胺基苯基)乙炔基]苯胺；1,4-雙(3-胺基苯基)丁二
 炔；1,4-二胺基-2-丁炔；己-3-炔-2,5-二胺；己-2,4-二炔
 -1,6-二胺(參見，例如，Jeon, J. H. ; Sayre, L. M.,
 Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003, 304(4), 788-794)；

N^1, N^4 -二乙基丁-2-炔-1,4-二胺；(E)- N^1, N^4 -二乙基丁-2-烯-1,4-二胺；順式-八氫-吡咯并[3,4-c]吡啶；1,1'-伸乙基二哌嗪；1,5-二乙基-3,7-二氮雜-二環[3.3.1]壬-9-酮；1-乙基-5-甲基-3,7-二氮雜-二環[3.3.1]壬-9-醇；1-乙基-5-甲基-3,7-二氮雜-二環[3.3.1]壬-9-酮；4,10-二氮雜-12-冠-4-醚；1,5,9-三氮雜環十二烷；1,5-二甲基-3,7-二氮雜-二環[3.3.1]壬-9-醇；4,4-聯六氫吡啶；1,5-二甲基-3,7-二氮雜-二環[3.3.1]壬-9-酮；1,5-二甲基-3,7-二氮雜二環[3.3.1]壬烷；2,8-二氮雜螺[5,5]十一烷；十氫-2,7-萘啶；1,4,7-三氮雜環壬烷；6,6-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷；(S)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷；順式-八氫-吡咯并[3,4-c]吡啶；1,5-二氮雜環辛烷；6-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷；3,7-二氮雜二環[3.3.0]辛烷；高哌嗪；2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；哌嗪；(3aS,7aR)-八氫-吡咯并[2,3-c]p；(3aR,7aS)-八氫-吡咯并[2,3-c]p；1-(呋喃-2-基)-N-(六氫吡啶-4-基甲基)甲胺；2,2,2-三氟-N-(吡咯啶-3-基甲基)乙胺；N-((嗎啉-2-基)甲基)乙胺；甲基-嗎啉-2-基甲基-胺；甲基-六氫吡啶-4-基甲基-胺；乙基-吡咯啶-3-基甲基-胺；甲基-吡咯啶-3-基甲基-胺；N-甲基-3-氮雜環丁烷甲胺；及(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺。彼等熟習此項技術者應知曉如何修飾文獻製劑或市售化合物以製備額外衍生物。

二聚合化合物可經分離並本身或以其鹽形式用作化合物。本文所用術語「鹽」(「salt」或「salts」)係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥上

可接受之鹽」。術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留有本發明化合物之生物有效性及特性之鹽且其通常在生物上或在其他方面係期望的。在許多情形下，本發明化合物藉助所存在胺基及/或羧基或相似基團能夠形成酸性及/或鹼性鹽。

可使用無機酸及有機酸來形成醫藥上可接受之酸加成鹽，例如，乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

可自其衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及諸如此類。

可自其衍生鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、羥乙酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸、及諸如此類。可使用無機鹼及有機鹼來形成醫藥上可接受之鹼加成鹽。

可自其衍生鹽之無機鹼包括(例如)銨鹽及週期表之第I至XII行之金屬鹽。在某些實施例中，該等鹽係衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅、及銅；尤其適宜的鹽包括銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。

可自其衍生鹽之有機鹼可包括(例如)一級胺、二級胺、及三級胺、包括天然存在之經取代胺的經取代胺、環狀胺、鹼離子交換樹脂及諸如此類。某些有機胺包括異丙基胺、苜星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及胺丁三醇。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自母體化合物、鹼性或酸性部分來合成。通常，該等鹽可藉由使游離酸形式之該等化合物與化學計量量之適當鹼(諸如Na、Ca、Mg、或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、或諸如此類)反應來製備，或藉由使游離鹼形式之該等化合物與化學計量量之適當酸反應來製備。該等反應通常係在水或有機溶劑、或二者之混合物中實施。通常，若可行，期望使用非水性介質，如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、或乙腈。額外適宜鹽之列表可參見(例如)「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing公司，Easton, Pa., (1985)、及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

本文所給出任一式亦欲表示該等化合物之未經標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本

文所給出式繪示之結構，只是由具有選定原子質量或質量數之原子替代一或多個原子。可納入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括各種如本文所定義經同位素標記之化合物，例如，彼等存在諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 等放射性同位素者。此等經同位素標記之化合物可用於代謝研究 (^{14}C)、反應動力學研究(例如， ^2H 或 ^3H)、檢測或顯像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射計算機化斷層掃描術(SPECT)，包括藥物或基質組織分佈檢驗)、或患者之放射性治療。具體而言， ^{18}F 或經標記化合物可為 PET 或 SPECT 研究尤其需要。經同位素標記之本發明化合物及其前藥通常可藉由實施在反應圖中或在下文所述實例及製備中所揭示程序藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

此外，較重同位素，尤其是氘(亦即， ^2H 或 D)取代可提供某些治療優點，此歸因於較大代謝穩定性，例如，活體內半衰期增加或劑量需求減少、cyp 抑制(競爭性或時間依賴性)減少或治療指數改良。舉例而言，利用氘之取代可調節未氘化化合物之不期望副作用，例如競爭性 cyp 抑制、時間依賴性 cyp 滅活等。應瞭解，將此上下文中之氘視為式(I)化合物之取代基。此較重同位素(尤其是氘)之濃度可藉由同位素富集因子來定義。如本文所用術語「同位素富集因子」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度間

之比率。若本發明化合物之取代基指明為氘，則此化合物之每一指定氘原子之同位素富集因子係至少3500(在每一指定氘原子處納入52.5%氘)、至少4000(納入60%氘)、至少4500(納入67.5%氘)、至少5000(納入75%氘)、至少5500(納入82.5%氘)、至少6000(納入90%氘)、至少6333.3(納入95%氘)、至少6466.7(納入97%氘)、至少6600(納入99%氘)、或至少6633.3(納入99.5%氘)。

同位素標記之式(I)化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者熟知之習用技術來製備或可藉由與彼等闡述於隨附實例及製備中者類似之方法使用適宜同位素標記試劑代替先前採用的未標記試劑製備。

本發明之醫藥上可接受之溶劑合物包括彼等其中結晶溶劑可經同位素取代者，例如， D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

彼等熟習此項技術者應認識到，本發明化合物可含有對掌性中心且由此可以不同異構體形式存在。本文所用之術語「異構體」係指具有相同分子式但原子佈置及構型不同之不同化合物。同樣，本文所用之術語「光學異構體」或「立體異構體」係指本發明給定化合物中可存在之各種立體異構構型的任一種且包含幾何異構體。應瞭解，取代基可附接至碳原子之對掌性中心。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋體。

「對映異構體」係一對彼此為不可重疊鏡像之立體異構體。對映異構體對之1:1混合物為「外消旋」混合物。若適宜，該術語可用於指示外消旋混合物。

「非對映異構體」係具有至少兩個不對稱原子但彼此並非鏡像之立體異構體。根據Cahn- Ingold- Prelog R-S系統來詳細說明絕對立體化學。當化合物係純淨對映異構體時，每一對掌性碳之立體化學可指定為R或S。絕對構型未知之拆分化合物可端視其在鈉D線波長下旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸且可由此產生對映異構體、非對映異構體、及其他立體異構形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-。

除非另有所指，否則本發明化合物意欲包含所有該等可能之異構體，包括外消旋混合物、光學純形式及中間體混合物。可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備光學活性(R)-及(S)-異構體或使用習用技術來進行拆分。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z構型。若化合物含有二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式-或反式-構型。本發明亦欲包括所有互變異構體形式。

含有能夠作為氫鍵之供體及/或受體之基團的本發明化合物可能可以使用適宜共晶體形成劑來形成共晶體。該等共晶體可藉由已知共晶體形成程序，自本發明化合物製得。該等程序包括在結晶條件下，在本發明化合物之溶液中，與共晶體形成劑一起研磨、加熱、共昇華、共熔融、或接觸，並分離藉此形成之共晶體。適宜共晶體形成劑包括彼等闡述於WO 2004/078163中者。因此，本發明進一步提供包含本發明化合物之共晶體。

已發現本發明化合物可誘導或增強細胞凋亡，且因此可用於治療癌症。因此，本發明化合物可用於製造用於治療個體(或哺乳動物，較佳人類)與IAP過表現相關之疾病、病況或病症的藥劑，誘導腫瘤或癌細胞之細胞凋亡，抑制IAP蛋白與卡斯蛋白酶蛋白結合，或使腫瘤或癌細胞對細胞凋亡信號敏感。在該過程中，本發明化合物亦可誘導細胞中之個別或多種IAP(尤其cIAP1、cIAP2及/或XIAP)降解，且可誘導某些細胞中之TNF α 表現。

本發明化合物通常呈醫藥組合物(例如，本發明化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑)使用。本發明所用術語「醫藥上可接受之載劑」包括彼等熟習此項技術者已知之通常認為安全(GRAS)的溶劑、分散介質、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、緩衝劑(例如，馬來酸、酒石酸、乳酸、檸檬酸、乙酸、碳酸氫鈉、磷酸鈉及諸如此類)、及類似物及其組合(例如，參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing公司，1990，第1289-1329頁)。除任何與活性成份不相容之習用載劑之外，本發明涵蓋其於治療或醫藥組合物中之用途。出於本發明之目的，將溶劑合物及水合物視為包含本發明化合物與溶劑(即溶劑合物)或水(即水合物)之醫藥組合物。

該等調配物可使用習用溶解及混合程序製得。舉例而言，將散裝藥物物質(即本發明化合物或該化合物之穩定

化形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))在一或多種上述賦形劑存在下，溶解於適宜溶劑中。本發明化合物通常調配成醫藥藥劑型，以提供容易控制之藥物劑量，並給予患者美觀及容易處理之產品。

用於施加之醫藥組合物(或調配物)可端視投與藥物所使用之方法以多種方式進行包裝。通常，用於配售之物件包括以適當形式存放其中醫藥調配物之容器。適宜之容器為彼等熟習此項技術者所熟知且包括(例如)瓶(塑料及玻璃瓶)、藥囊、安瓿瓶(ampoule)、塑料袋、金屬圓筒及諸如此類。容器亦可包括防擾組件以防止不慎接觸到包裝容納物。另外，容器上可放置闡述該容器之容納物的標記。標記亦可包括適當之警告。

用於施加之醫藥組合物(或調配物)可端視投與藥物所使用之方法以多種方式進行包裝。通常，用於配售之物件包括以適當形式存放其中醫藥調配物之容器。適宜之容器為彼等熟習此項技術者所熟知且包括(例如)瓶(塑料及玻璃瓶)、安瓿瓶、塑料袋、金屬圓筒及諸如此類。容器亦可包括防擾組件以防止不慎接觸到包裝容納物。另外，容器上可放置闡述該容器之容納物的標記。標記亦可包括適當之警告。

包含治療有效量之本發明化合物的醫藥組合物通常經調配用作非經腸投與。醫藥組合物(例如，靜脈內(iv)調配物)可經受習用醫藥作業(例如滅菌)及/或可含有習用惰性稀釋劑、或緩衝劑、以及佐劑，例如彼等熟習此項技術者

熟知之防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑。

在某些情形下，可有利地投與本發明化合物與至少一種額外醫藥(或治療性)藥劑(例如，通常用於化學療法中之抗癌劑或輔助治療劑)之組合。本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時、或在之前或在之後投與。或者，本發明化合物可藉由相同或不同投與途徑單獨投與，或以相同醫藥組合物與其他藥劑一起投與。

適宜額外抗癌劑包括

(i) 紫杉烷抗腫瘤藥，例如卡巴他賽(Cabazitaxel)(1-羥基-7 β ,10 β -二甲氧基-9-側氧基-5 β ,20-環氧紫杉-11-烯-2 α ,4,13 α -三基-4-乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-[(2R,3S)-3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-2-羥基-3-苯基丙酸酯)、拉羅他塞(larotaxel)(苯甲酸(2 α ,3 ϵ ,4 α ,5 β ,7 α ,10 β ,13 α)-4,10-雙(乙醯基氧基)-13-({(2R,3S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-羥基-3-苯基丙醯基}氧基)-1-羥基-9-側氧基-5,20-環氧-7,19-環紫杉-11-烯-2-基酯)及紫杉醇；

(ii) 血管內皮生長因子(VEGF)受體抑制劑及抗體，例如貝伐單抗(Bevacizumab)(以商標 Avastin® 由 Genentech/Roche 銷售)、阿昔替尼(axitinib)(N-甲基-2-[[3-[(E)-2-吡啶-2-基乙烯基]-1H-吡啶-6-基]硫烷基]苯甲醯胺，亦稱作 AG013736，且闡述於 PCT 公開案第 WO 01/002369 號中)、丙胺酸布立尼布(Brivanib Alaninate)((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)丙烷-2-基)2-胺

基丙酸酯，亦稱作BMS-582664)、莫替沙尼(motesanib)(N-(2,3-二氫-3,3-二甲基-1H-吡啶-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)胺基]-3-吡啶甲醯胺，且闡述於PCT公開案第WO 02/066470號中)、帕瑞肽(pasireotide)(亦稱作SOM230，且闡述於PCT公開案第WO 02/010192號中)及索拉非尼(sorafenib)(以商品名Nexavar®銷售)；

(iii) 酪胺酸激酶抑制劑，例如鹽酸埃羅替尼(Erlotinib hydrochloride)(以商標Tarceva®由Genentech/Roche銷售)、利那法尼(Linifanib)(N-[4-(3-胺基-1H-吡啶-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲，亦稱作ABT 869，可自Genentech購得)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)(以商品名Sutent®由Pfizer銷售)、波舒替尼(bosutinib)(4-[(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈，亦稱作SKI-606，且闡述於美國專利第6,780,996號中)、達沙替尼(dasatinib)(以商品名Sprycel®由Bristol-Myers Squibb銷售)、阿莫拉(armala)(亦稱作帕唑帕尼(pazopanib)，以商品名Votrient®由GlaxoSmithKline銷售)、及伊馬替尼(imatinib)及甲磺酸伊馬替尼(以商品名Gilevec®及Gleevec®由Novartis銷售)；

(iv) Bcr/Abl激酶抑制劑，例如鹽酸尼洛替尼(nilotinib hydrochloride)(以商品名Tasigna®由Novartis銷售)；

(v) DNA合成抑制劑，例如卡培他濱(Capecitabine)(以商標Xeloda®由Roche銷售)、鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)(以商標Gemzar®由Eli Lilly and Company銷

售)、及耐拉濱(nelarabine)((2R,3S,4R,5R)-2-(2-胺基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3,4-二醇,以商品名 Arranon®及 Atriance®由 GlaxoSmithKline銷售);

(vi) 抗腫瘤藥,例如奧沙利鉑(oxaliplatin)(以商品名 Eloxatin®由 Sanofi-Aventis銷售且闡述於美國專利第 4,169,846號中);

(vii) 表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑,例如吉非替尼(Gefitinib)(以商品名 Iressa®銷售)、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[[3''S'']-四氫-3-呋喃基]氧基]-6-喹唑啉基]-4(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺(以商品名 Tovok®由 Boehringer Ingelheim銷售)、西土西單抗(cetuximab)(以商品名 Erbitux®由 Bristol-Myers Squibb銷售)、及帕尼單抗(panitumumab)(以商品名 Vectibix®由 Amgen銷售);

(viii) 促細胞凋亡受體激動劑(PARA),例如杜拉樂明(Dulanermin)(亦稱作 AMG-951,可自 Amgen/Genentech購得);

(ix) PI3K抑制劑,例如4-[2-(1H-吡啶-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉(亦稱作 GDC 0941且闡述於PCT公開案第 WO 09/036082號及第 WO 09/055730號中)、及2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(亦稱作 BEZ 235或NVP-BEZ 235,且闡述於PCT公開案第 WO 06/122806號中);

(x) BCL-2抑制劑,例如4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基

-1-環己烯-1-基]甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-嗎啉基)-1-[(苯基硫基)甲基]丙基]胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基]-磺醯基]苯甲醯胺(亦稱作ABT-263且闡述於PCT公開案第WO 09/155386號中)；

(xi) 拓撲異構酶I抑制劑，例如伊立替康(Irinotecan)(以商標Camptosar®由Pfizer銷售)、鹽酸托泊替康(topotecan hydrochloride)(以商品名Hycamtin®由GlaxoSmithKline銷售)；

(xii) 拓撲異構酶II抑制劑，例如依託泊苷(etoposide)(亦稱作VP-16及磷酸依託泊苷，以商品名Toposar®、VePesid®及Etopophos®銷售)、及替尼泊苷(teniposide)(亦稱作VM-26，以商品名Vumon®銷售)；

(xiii) CTLA-4抑制劑，例如曲美力木單抗(Tremelimumab)(IgG2單株抗體，可自Pfizer購得，先前稱作替西木單抗(ticilimumab)(CP-675,206))、及伊匹木單抗(ipilimumab)(CTLA-4抗體，亦稱作MDX-010，CAS編號477202-00-9)；

(xiv) 組蛋白脫乙酰基酶抑制劑(HDI)，例如伏甯司他(Voninostat)(以商品名Zolinza®由Merck銷售)及帕比司他(Panobinostat)(N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-(2E)-2-丙烯醯胺，闡述於PCT公開案第02/0022577號或美國專利第7,067,551號中)；

(xv) 烷基化試劑，例如替莫唑胺(Temozolomide)(以商品名Temodar®及Temodal®由Schering-Plough/Merck銷

售)、更生黴素(dactinomycin)(亦稱作放線菌素-D (actinomycin-D)且以商品名 Cosmegen®銷售)、美法侖(melphalan)(亦稱作L-PAM、L-沙可來新(L-sarcolysin)、及苯丙氨酸(phenylalanine mustard),以商品名 Alkeran®銷售)、六甲嘧胺(altretamine)(亦稱作六甲基密胺(HMM),以商品名 Hexalen®銷售)、卡莫司汀(carmustine)(以商品名 BiCNU®銷售)、卡莫司汀(bendamustine)(以商品名 Treanda®銷售)、白消安(busulfan)(以商品名 Busulfex®及 Myleran®銷售)、卡鉑(carboplatin)(以商品名 Paraplatin®銷售)、卡氮芥(lomustine)(亦稱作 CCNU,以商品名 CeeNU®銷售)、順鉑(cisplatin)(亦稱作 CDDP,以商品名 Platinol®及 Platinol®-AQ 銷售)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(以商品名 Leukeran®銷售)、環磷醯胺(cyclophosphamide)(以商品名 Cytoxan®及 Neosar®銷售)、達卡巴嗪(dacarbazine)(亦稱作 DTIC、DIC及達卡巴嗪(imidazole carboxamide),以商品名 DTIC-Dome®銷售)、六甲嘧胺(亦稱作六甲基密胺(HMM),以商品名 Hexalen®銷售)、異環磷醯胺(ifosfamide)(以商品名 Ifex®銷售)、丙卡巴肼(procarbazine)(以商品名 Matulane®銷售)、雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)(亦稱作氮芥(nitrogen mustard)、氮芥(mustine)及鹽酸氮芥(mechloroethamine hydrochloride),以商品名 Mustargen®銷售)、鏈脲黴素(streptozocin)(以商品名 Zanosar®銷售)、及噻替哌(thiotepa)(亦稱作硫代磷醯胺、TESPA及 TSPA,以商品名

Thioplex®銷售)；

(xvi) 抗腫瘤抗生素，例如多柔比星(doxorubicin)(以商品名 Adriamycin® 及 Rubex® 銷售)、博萊黴素(bleomycin)(以商品名 lenoxane® 銷售)、柔紅黴素(daunorubicin)(亦稱作鹽酸道柔比星(dauorubicin hydrochloride)、道諾黴素(daunomycin)、及鹽酸柔紅黴素(rubidomycin hydrochloride)，以商品名 Cerubidine® 銷售)、柔紅黴素脂質體(柔紅黴素檸檬酸鹽脂質體，以商品名 DaunoXome® 銷售)、米托蒽醌(mitoxantrone)(亦稱作 DHAD，以商品名 Novantrone® 銷售)、表柔比星(epirubicin)(以商品名 Ellence™ 銷售)、伊達比星(idarubicin)(以商品名 Idamycin®、Idamycin PFS® 銷售)、及絲裂黴素C (mitomycin C)(以商品名 Mutamycin® 銷售)；

(xvii) 抗有絲分裂劑，例如多西他賽(Docetaxel)(以商品名 Taxotere® 由 Sanofi-Aventis 銷售)；

(xviii) 蛋白酶體抑制劑，例如波替單抗(Bortezomib)(以商品名 Velcade® 銷售)；

(xix) 植物生物鹼，例如蛋白結合型紫杉醇(以商品名 Abraxane® 銷售)、長春鹼(vinblastine)(亦稱作硫酸長春鹼、長春花鹼(vincal leukoblastine)及 VLB，以商品名 Alkaban-AQ® 及 Velban® 銷售)、長春新鹼(vincristine)(亦稱作硫酸長春新鹼、LCR、及 VCR，以商品名 Oncovin® 及 Vincasar Pfs® 銷售)、長春瑞濱(vinorelbine)(以商品名 Navelbine® 銷售)、及紫杉醇(以商品名 Taxol 及 Onxal™ 銷

售)；

(xx) 糖皮質類固醇，例如氫化可的松 (Hydrocortisone)(亦稱作可的松(cortisone)、琥珀酸氫化可的松鈉、磷酸氫化可的松鈉，且以商品名 Ala-Cort®、Hydrocortisone Phosphate、Solu-Cortef®、Hydrocort Acetate®及 Lanacort®銷售)、地塞米松(dexamethazone)((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-11,17-二羥基-17-(2-羥基乙醯基)-10,13,16-三甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3-酮)、潑尼松龍(prednisolone)(以商品名 Delta-Cortel®、Orapred®、Pediapred®及 Prelone®銷售)、潑尼松(prednisone)(以商品名 Deltasone®、Liquid Red®、Meticorten®及 Orasone®銷售)、及甲基潑尼松龍(亦稱作6-甲基潑尼松龍、乙酸甲基潑尼松龍、琥珀酸甲基潑尼松龍鈉，以商品名 Duralone®、Medralone®、Medrol®、M-Prednisol®及 Solu-Medrol®銷售)；

(xxi) 與腫瘤壞死因子相關之細胞凋亡誘導配體 (TRAIL，亦稱作 Apo2 配體)受體激動劑，例如 TRAIL 抗體 (例如，阿德木單抗 (Adecatumumab)、貝利木單抗 (Belimumab)、西土木單抗 (Cixutumumab)、考那木單抗 (Conatumumab)、非戈木單抗 (Figitumumab)、伊妥木單抗 (Iratumumab)、來沙木單抗 (Lexatumumab)、魯卡木單抗 (Lucatumumab)、馬帕木單抗 (Mapatumumab)、奈西木單抗 (Necitumumab)、奧法木單抗 (Ofatumumab)、奧拉木單抗

(Olaratumab)、帕尼單抗、普立木單抗(Pritumumab)、羅巴木單抗(Robatumumab)、伏妥木單抗(Votumumab)、紫蘆木單抗(Zalutumumab)、及 TRAIL(稱作抗-DR-5)抗體，闡述於美國專利第7,229,617號及PCT公開案第WO 2008/066854號中，其以引用方式併入本文中)、及重組TRAIL(例如，杜拉樂明(亦稱作AMG 951 (rhApo2L/TRAIL))；及

(xxii) 腫瘤-血管破壞劑，例如瓦第美贊(Vadimezan)(5,6-二甲基-9-側氧基-9H-咕啞-4-乙酸，闡述於美國專利第5,281,620號中)。

與本發明化合物組合使用之較佳抗癌劑係紫杉醇。

與本發明化合物組合使用之另一較佳抗癌劑係PI3K抑制劑(例如，2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基3苯基]丙腈)

與本發明化合物組合使用之另一較佳抗癌劑係TRAIL(或抗-DR-5)抗體或重組TRAIL。

用於輔助療法之適宜治療劑包括類固醇、消炎劑、抗組胺藥、止吐藥、及彼等熟習此項技術者熟知之其他藥劑，其用於改良正治療本文所述疾病、病況或病症之患者的護理品質。

用於人類中之本發明化合物或其醫藥組合物通常係以如下治療劑量經由輸注靜脈內投與：小於或等於約100 mg/kg、75 mg/kg、50 mg/kg、25 mg/kg、10 mg/kg、7.5 mg/kg、5.0 mg/kg、3.0 mg/kg、1.0 mg/kg、0.5 mg/kg、0.05 mg/kg或0.01 mg/kg，但較佳不小於約0.0001 mg/kg。

劑量可端視投與調配物之輸注速率而定。一般而言，化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量應端視個體種族、體重、年齡及個體狀態、所治療病症或疾病或其嚴重程度而定。一般熟練醫師、藥劑師、臨床醫師或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進展所需之各活性成份的有效量。

可有利地使用哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、狗、猴子)或其經分離器官、組織及製劑在活體外及活體內測試中證明上述劑量性質。本發明化合物可以溶液(例如，水溶液)形式於活體外施加及以經腸、非經腸(較佳靜脈內)方式(例如)作為懸浮液或水溶液於活體內施加。活體外劑量可介於約 10^{-3} 莫耳濃度與 10^{-9} 莫耳濃度之間。

一般而言，將治療有效量之本發明化合物投與需要治療之患者。術語本發明化合物之「治療有效量」係指引起個體之生物或醫學反應(例如，減小或抑制酶或蛋白質活性)、或改善症狀、減輕病況、減緩或延遲疾病進展、或預防疾病等的本發明化合物量。

在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指在投與個體時對以下有效之本發明化合物之量：(1)至少部分減輕、抑制、預防及/或改善由IAP調介、或以該IAP調介或作用之正常或異常活性為特徵之病況、病症或疾病；或(2)增強程序性癌細胞死亡(細胞凋亡)。較佳地，本發明化合物在投與至癌細胞、或組織、或非細胞生物物質、或培養基中時可有效地至少部分提高或增強細胞凋亡。並不受

限於任何特定機制，本發明化合物可抑制IAP蛋白結合至卡斯蛋白酶蛋白及/或可直接或間接開始降解XIAP、cIAP1及/或cIAP2

在一個實施例中，提供用於抑制IAP蛋白結合至卡斯蛋白酶蛋白之方法，其包含使IAP蛋白與本發明化合物接觸。

在另一實施例中，提供誘導腫瘤或癌細胞之細胞凋亡的方法，其包含向細胞中引入本發明化合物。

在又一實施例中，提供使腫瘤或癌細胞對細胞凋亡信號敏感之方法，其包含向細胞中引入本發明化合物。

在又一實施例中，提供用於治療哺乳動物與IAP過表現相關之疾病、病症或病況的方法，其包含投與該哺乳動物有效量之本發明化合物。

在又一實施例中，提供治療哺乳動物之癌症之方法，其包含向需要該治療之哺乳動物投與有效量之本發明化合物。尤為有用之方法係乳癌之治療。

本文所用之術語「個體」係指動物。通常，該動物係哺乳動物。舉例而言，個體亦係指靈長類(例如，雄性或雌性之人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及諸如此類。在某些實施例中，個體係靈長類。較佳地，個體係人類。

本文所用之術語「抑制」(「inhibit」、「inhibition」或「inhibiting」)係指減輕或阻抑給定之病況、症狀、或病症、或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

本文所用之術語「治療」(「treat」、「treating」或「treatment」)任一疾病或病症係指：(i)改善該疾病或病症(即，減緩或阻止或減少該疾病或其臨床症狀中之至少一者之發生)；(ii)減輕或改善至少一個物理參數，包含彼等患者不能感受到者；或(iii)預防或延遲該疾病或病症之開始或發生或進展。一般而言，術語「治療」(「treating」或「treatment」)闡述出於抵抗疾病、病況、或病症之目的來管控及護理患者，且包括投與本發明化合物以預防症狀或併發症之開始、減輕症狀或併發症、或消除疾病、病況或病症。

如本文所用，若個體在生物、醫學或生活品質益上受益於治療，則該個體「需要」該治療(較佳係人類)。

本發明之另一態樣係包含本發明化合物及至少一種其他治療劑(或醫藥藥劑)作為組合製劑來同時、單獨或依序用於療法中以增強細胞凋亡的產品。

在本發明之組合療法中，可由相同或不同製造商來製備及/或調配本發明化合物及其他治療劑。另外，本發明化合物及其他治療劑(或醫藥藥劑)可在以下情形中一起提供於組合療法中：(i)在向醫師發佈組合產品之前(例如在包含本發明化合物及其他治療劑之套組之情形下)；(ii)在即將投與前由醫師本身實施(或在醫師指導下)；(iii)在(例如)依序投與本發明化合物及其他治療劑期間由患者本身實施。

因此，本發明提供本發明化合物在藉由抑制IAP(或增強

細胞凋亡)來治療疾病或病況中之用途，其中製備與另一治療劑一起投與之藥劑。本發明亦提供另一治療劑之用途，其中以本發明化合物與其他治療劑之組合形式來投與藥劑。

藉由下列實例來闡釋本發明實施例。然而，應理解，本發明實施例並不限於此等實例之具體細節，此乃因熟習此項技術者根據本揭示內容將知曉或明瞭其之其他變化形式。

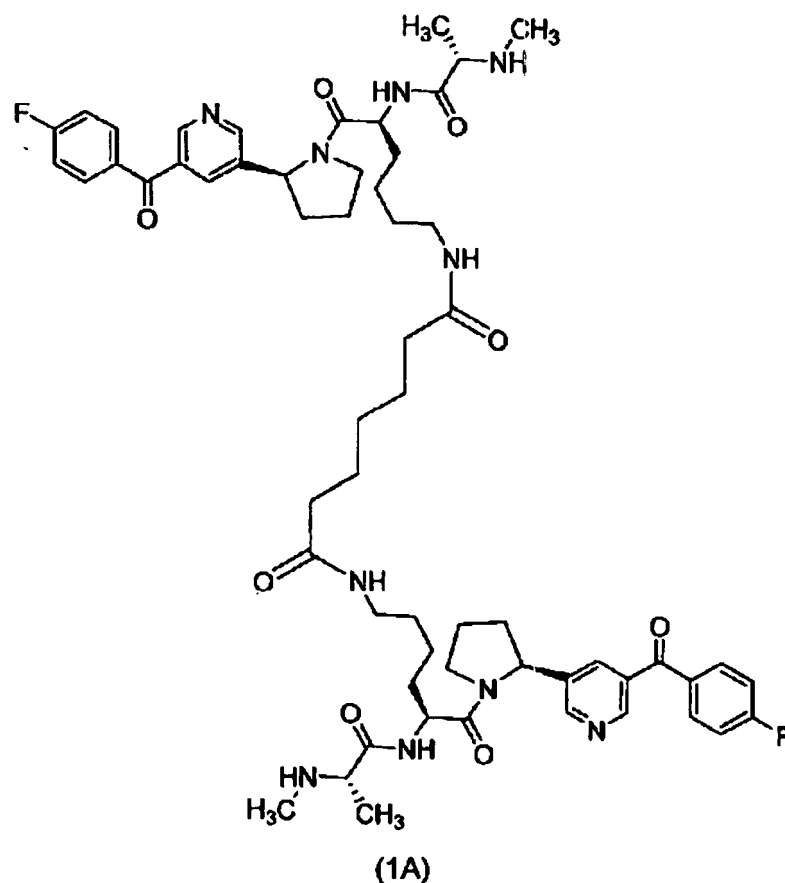
實例

除非另有所指，否則起始材料通常係自市售來源購得，例如 Aldrich Chemicals 公司 (Milwaukee, Wis.)、Lancaster Synthesis 公司 (Windham, N.H.)、Acros Organics (Fairlawn, N.J.)、Maybridge Chemical 有限公司 (Cornwall, England)、Tyger Scientific (Princeton, N.J.)、及 AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England)。

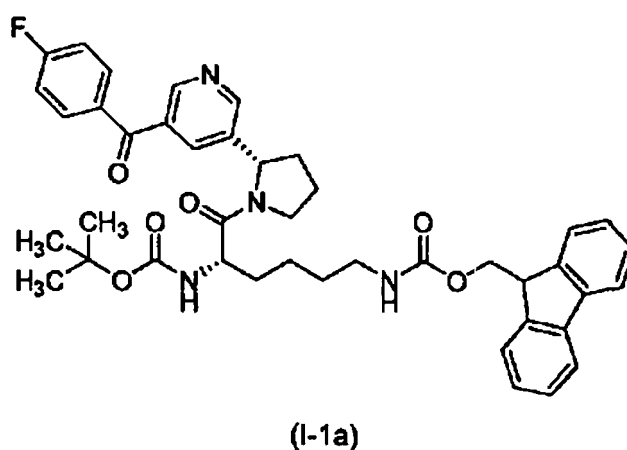
(4-氟-苯基)-((S)-5-吡咯啉-2-基-吡啶-3-基)-甲酮之製備闡述於 PCT 公開案第 WO 08/016893 號之實例 2(步驟 5)中。

實例 1

庚二酸雙-{{(S)-6-{{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}(1A)之製備：



步驟1：中間體((S)-5-第三丁氧基羰基胺基-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-芴-9-基甲基酯(I-1a)之製備：

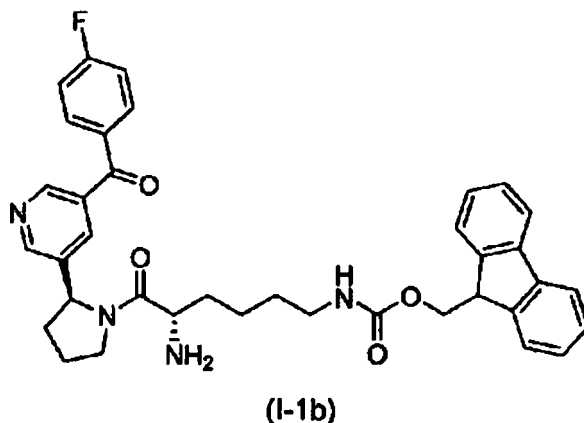


向(4-氟-苯基)-((S)-5-吡咯啉-2-基-吡啶-3-基)-甲酮(1.0 g, 3.7 mmol)、(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-6-(9H-芴-9-基甲

氧基羰基胺基)-己酸(2.0 g, 4.4 mmol)及乙基二異丙基胺(3 mL)存於DMF (20 mL)中之溶液中添加六氟磷酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘鹽(V) (1.67 g, 4.4 mmol)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(0.6 g, 4.4 mmol)存於DMF (10 mL)中之溶液並將混合物振盪16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，依序用鹽水(2X) (300 mL)、飽和碳酸氫鹽水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)、水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄/MgSO₄乾燥，並在真空中濃縮，從而提供淺黃色發泡體狀粗製((S)-5-第三丁氧基羰基胺基-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-芴-9-基甲基酯。

MS (ESI) m/e 721.6 (M+H⁺) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 3.655分鐘。粗製化合物未經純化即繼續用於下一步驟。

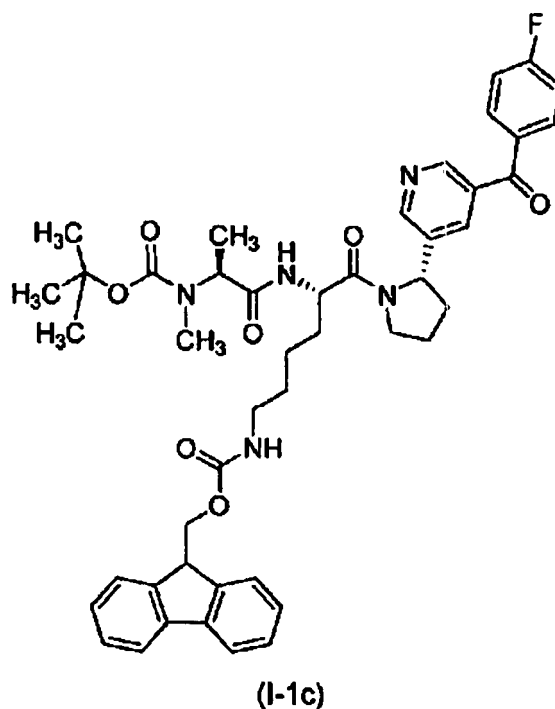
步驟2：中間體((S)-5-胺基-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-芴-9-基甲基酯(I-1b)之製備：



向((S)-5-第三丁氧基羰基胺基-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸 9H-第-9-基甲基酯(1-1a)存於二氯甲烷中之溶液(15 mL)中添加三氟乙酸(5 mL)。在攪拌45分鐘後，在真空中濃縮反應混合物，從而獲得呈深琥珀色殘餘物形式之粗製((S)-5-胺基-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸 9H-第-9-基甲基酯。

MS (ESI) m/e 621.5 ($M+H^+$)；HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)。t 2.297分鐘。粗製化合物未經純化即繼續用於下一步驟。

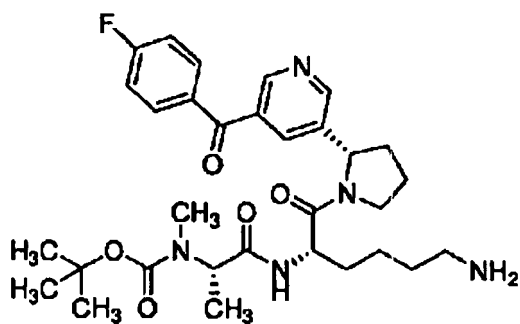
步驟3：中間體((S)-5-[(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙醯基胺基]-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸 9H-第-9-基甲基酯(I-1c)之製備：



向3((S)-5-胺基-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-第-9-基甲基酯(1-1b: 2.3 g, 3.7 mmol)、(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙酸(0.89 g, 4.4 mmol)及乙基二異丙基胺(7 ml)存於DMF (20 mL)中之溶液中添加六氟磷酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎢鹽(V) (1.67 g, 4.4 mmol)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(0.6 g, 4.4 mmol)存於DMF (10 mL)中之溶液並將混合物振盪16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，依序用鹽水(2X) (300 mL)、飽和碳酸氫鹽水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)、水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄/MgSO₄乾燥並在真空中濃縮，從而提供淺黃色發泡體狀粗製((S)-5-[(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙醯基胺基]-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-第-9-基甲基酯。

MS (ESI) m/e 806.6 (M+H⁺) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90%乙腈/水與0.1 % TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 3.669分鐘。粗製化合物未經純化即繼續用於下一步驟。

步驟4：中間體[(S)-1-((S)-5-胺基-1-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-羰基}-戊基胺甲醯基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁基酯(I-1d)之製備：



(I-1d)

向((S)-5-[(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙醯基胺基]-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-第-9-基甲基酯(I-1c: 2.98 g, 3.7 mmol)中添加存於THF (20 mL)中之2 M二甲基胺並將混合物攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物，並利用半製備型反相HPLC (300×50 mm)用10-60%乙腈/水洗脫45分鐘來完成純化，之後凍乾期望流份，從而提供[(S)-1-((S)-5-胺基-1-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-羰基]-戊基胺甲醯基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁基酯(1.5 g，4個步驟之產率為69%)。

MS (ESI) m/e 584.5 ($M+H^+$)；HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：15-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.537分鐘。

步驟5：中間體化合物(I-1e)之製備：

MS (ESI) m/e 1292.2 (M+H⁺) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.729分鐘。粗製化合物未經純化即繼

續用於下一步驟。

最後步驟：庚二酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氯-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙酰基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$ (1A)之製備：

向中間體(I-1e : 35 mg, 0.025 mmol)存於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)並將混合物攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物，從而獲得深琥珀色殘餘物。藉由半製備型反相HPLC (300×50 mm)用10-60%乙腈/水與0.1% TFA改性劑洗脫45分鐘完成純化，之後凍乾期望流份，從而提供化合物1A之三氟乙酸鹽(實例1A-1)。藉由使物質穿過碳酸氫鹽MP樹脂之管柱依序用甲醇(10 mL)洗脫對其物質進行中和，隨後在真空中濃縮以獲得標題化合物(1A)之游離鹼。將此物質溶解於乙酸乙酯(10 mL)及甲醇(0.5 mL)中並用檸檬酸存於乙酸乙酯中之飽和溶液(5.5 mL)處理。在氮下過濾出所得沉澱並在真空下乾燥，從而提供化合物1A之檸檬酸鹽(實例1A-2 : 21.8 mg, 3個步驟之產率為15.6%)。

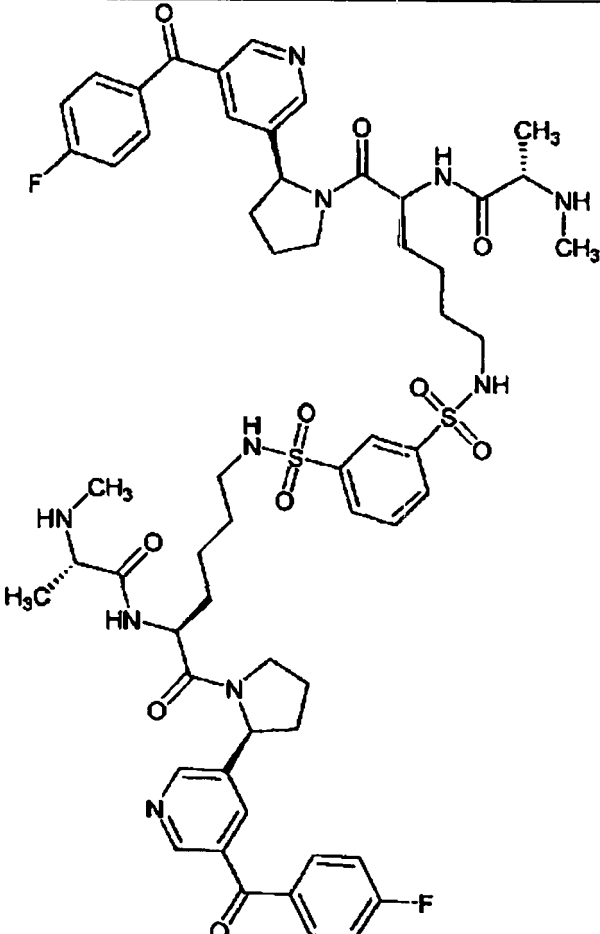
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.61-8.82 (m, 4.56, H), 7.81-8.11 (m, 6.74 H), 7.20-7.37 (m, 4.19 H), 7.02-7.16 (m, 0.91 H), 5.31-5.44 (m, 1.02 H), 5.12-5.23 (m, 2.01 H), 4.62-4.73 (m, 1.91 H), 4.22-4.36 (m, 1.01 H), 3.94-4.05 (m, 1.90 H), 3.75-3.94 (m, 3.92 H), 3.59-3.75 (m, 1.37 H),

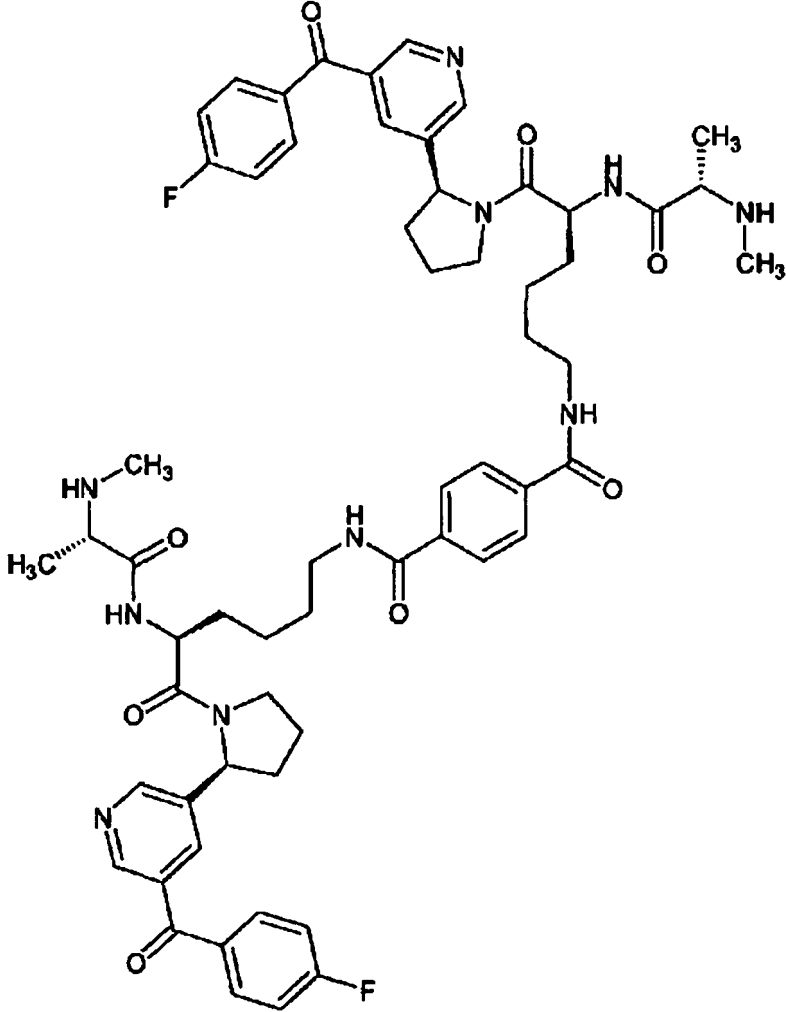
3.44-3.54 (m, 0.65 H), 3.04-3.25 (m, 4.37 H), 2.70-2.90 (m, 10.17 H), 2.60-2.70 (m, 4.46 H), 2.54-2.60 (m, 0.55 H), 2.38-2.54 (m, 2.96 H), 1.74-2.23 (m, 12.54 H), 1.28-1.74 (m, 19.81 H); MS (ESI) m/e 1092.1 (M+H⁺);

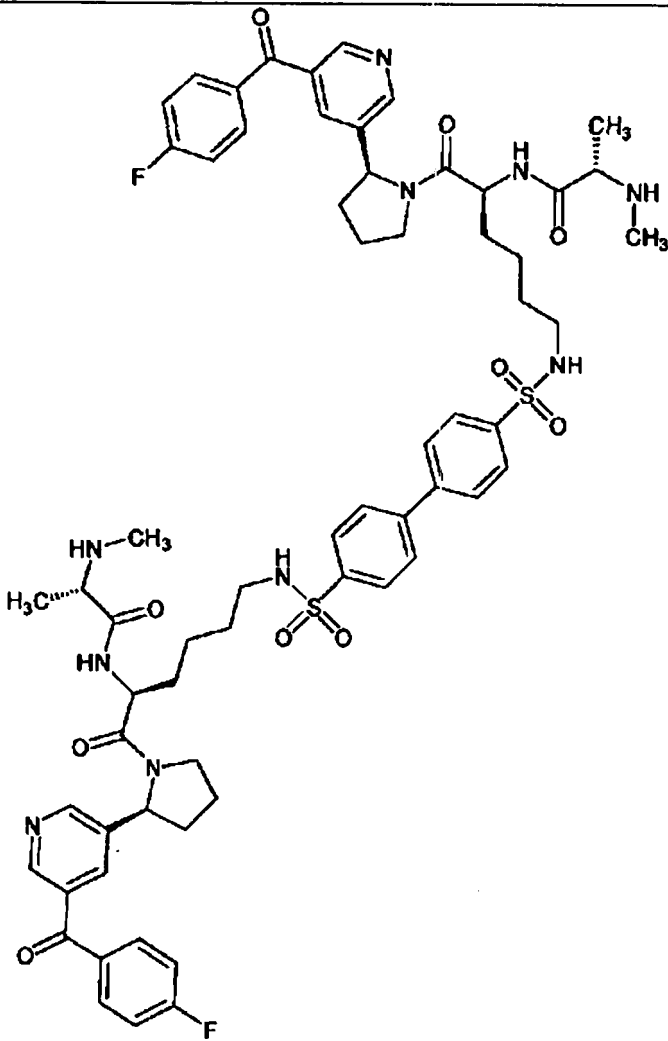
HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：10-90% 乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.645分鐘。

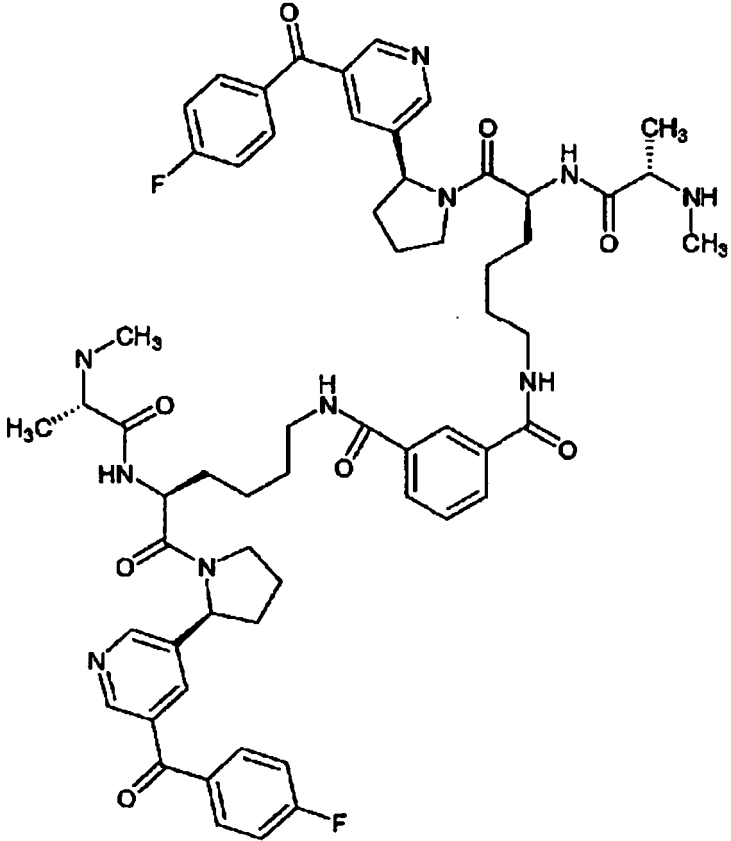
使用類似於上文針對實例1A、1A-1及1A-2之製備闡述之彼等程序的程序利用適當起始材料製備下表1A中之化合物。

表 1A

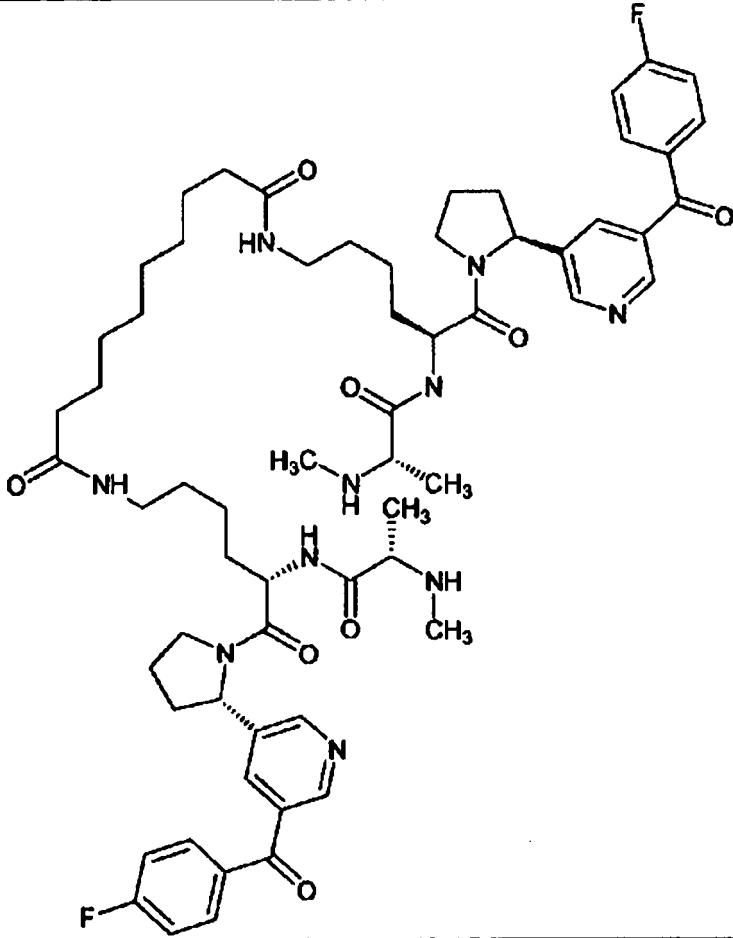
實例 編號	
1B	 (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)-6-(3-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)-5-((S)-2-(甲基氨基)丙烷酰基)-6-側氧基己基)胺磺酰基)苯基磺酰基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基氨基)丙烷酰基 MS (ESI) m/e 1167.7 ($M+H^+$) ; 保留時間=2.733(10-90%乙腈/H_2O , 0.1% TFA)2毫升/分鐘

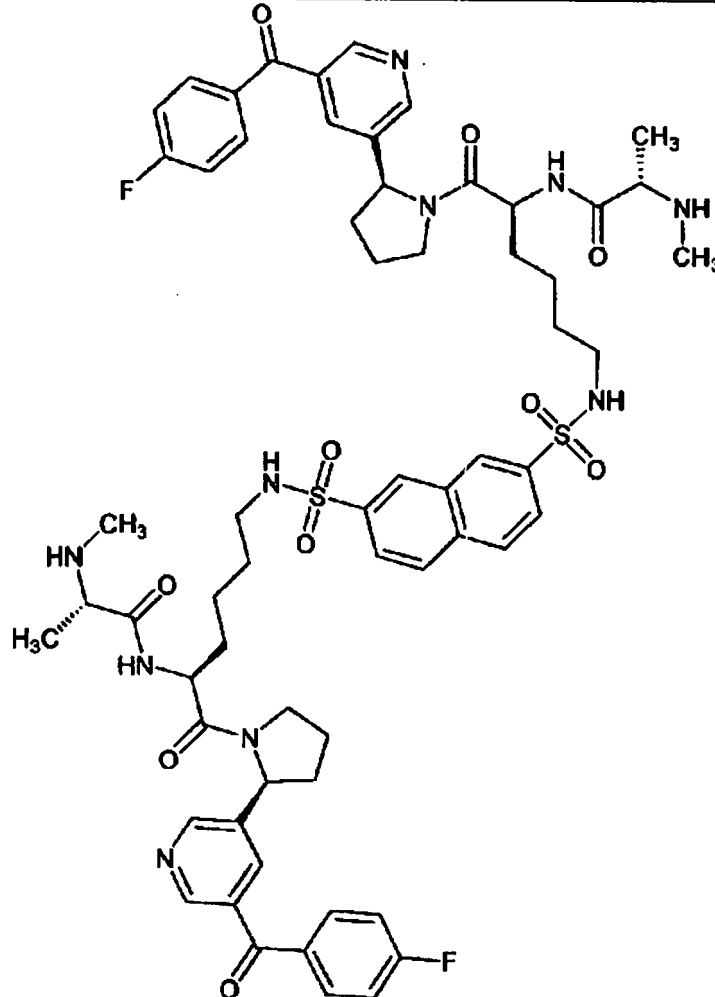
實例 編號	
1C	 N,N'-雙-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-對苯二甲醯胺 MS(ESI)m/e 1098(M+H⁺) ; 保留時間=4.31(10-95%乙腈/H₂O , 0.1% TFA)1.5毫升/分鐘

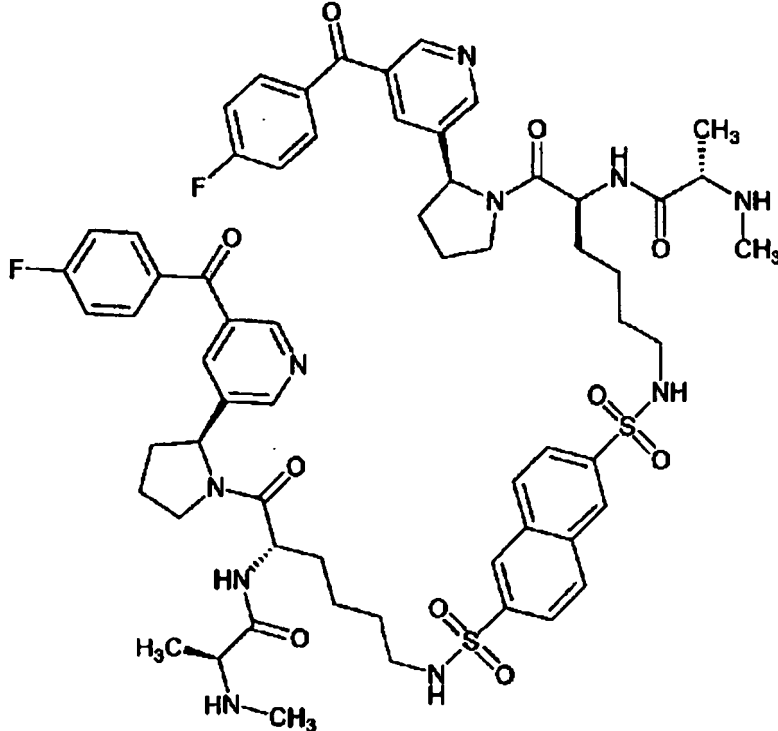
實例 編號	
1D	
	(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-6-(4'-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基氨基)丙烷酰氨基)-6-側氧基己基)胺磺酰基)聯苯-4-基磺酰氨基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基氨基)丙烷酰氨基 產生白色固體狀產物之檸檬酸鹽(35 mg, 三個步驟中之產率為13.7%) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.59-8.84 (m, 5.05 H), 8.00-8.09 (m, 0.94 H), 7.78-7.99 (m, 12.62 H), 7.59-7.76 (m, 1.40 H), 7.20-7.35 (m, 4.31 H), 5.33-5.45 (m, 0.96 H), 5.10-5.31 (m, 2.59 H), 4.63-4.73 (m, 2.15 H), 4.22-4.36 (m, 1.12 H), 3.74-4.04 (m, 6.09 H), 3.55-3.74 (m, 1.58 H), 3.44-3.52 (m, 0.57 H), 3.03-3.16 (m, 1.05 H), 2.85-2.98 (m, 3.54 H), 2.68-2.85 (m, 8.38 H), 2.55-2.68 (m, 5.11 H), 2.36-2.55 (m, 3.22 H), 2.03-2.16 (m, 3.59 H), 1.73-1.99 (m, 4.77 H), 1.30-1.71 (m, 15.07 H) ; MS (ESI) m/e 1246.3 (M+H⁺) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱: 流動相: 10-90%乙腈/水與0.1% TFA, 以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.838分鐘。

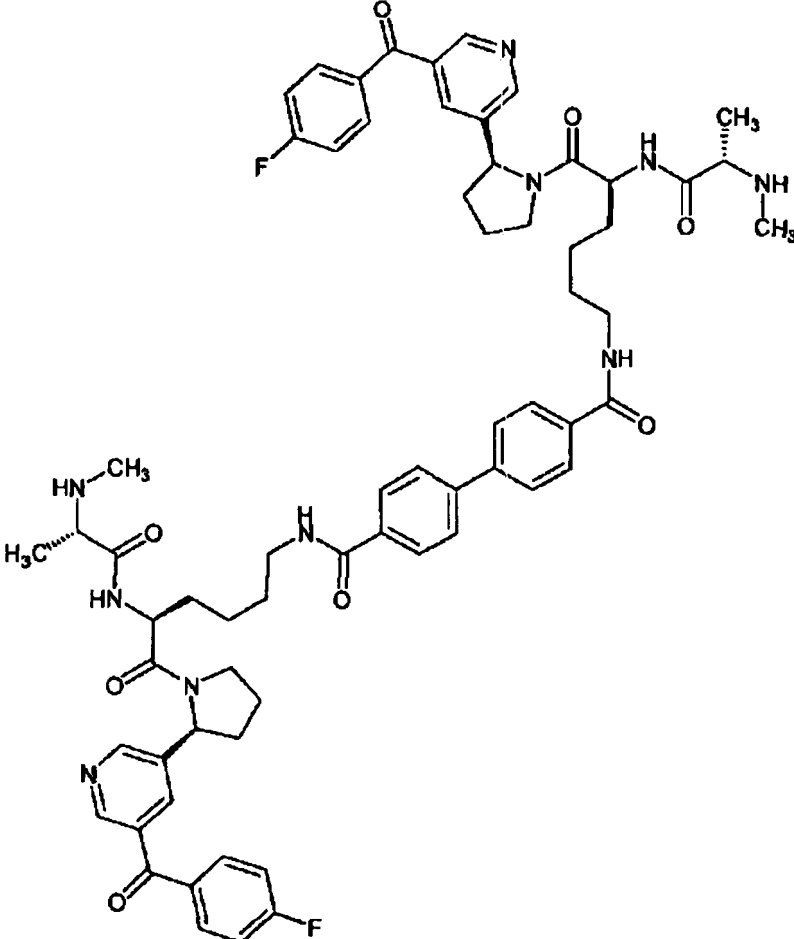
實例 編號	
1E	 N,N'-雙-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯基)-吡啶-3-基]-吡啶-1-基]-5-((S)-2-甲基氨基-丙基氨基)-6-側氧基-己基]-間苯二甲醯胺 產生白色固體狀產物之檸檬酸鹽(6.6 mg, 三個步驟中之產率為4.7%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57-8.79 (m, 4.49 H), 8.21-8.32 (m, 1.50 H), 8.02-8.10 (m, 0.84 H), 7.82-8.01 (m, 6.90 H), 7.61-7.81 (m, 1.60 H), 7.46-7.61 (m, 1.84 H), 7.19-7.35 (m, 4.03 H), 6.90-7.16 (m, 1.86 H), 5.34-5.47 (m, 1.00 H), 5.11-5.27 (m, 2.07 H), 4.64-4.77 (m, 2.01 H), 4.25-4.39 (m, 1.08 H), 3.95-4.06 (m, 1.71 H), 3.73-3.95 (m, 3.77 H), 3.54-3.73 (m, 1.50 H), 3.44-3.54 (m, 1.56 H), 3.35-3.44 (m, 2.89 H), 3.08-3.17 (m, 0.74 H), 2.66-2.88 (m, 9.70 H), 2.53-2.66 (m, 4.24 H), 2.38-2.53 (m, 2.66 H), 2.02-2.16 (m, 3.11 H), 1.81-2.00 (m, 3.87 H), 1.56-1.77 (m, 5.08 H), 1.32-1.56 (m, 7.93 H), 1.08-1.22 (m, 1.34 H) ; MS (ESI) m/e 1098.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱: 流動相: 10-90%乙腈/水與0.1% TFA, 以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.617分鐘。

實例 編號	
1F	壬二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-5-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-6-側氧基-己基]-酯胺} 產生白色固體狀產物之檸檬酸鹽(10.2 mg, 三個步驟中之產率為7.1%) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.59-8.82 (m, 4.51 H), 8.02-8.09 (m, 0.70 H), 7.84-8.02 (m, 5.52 H), 7.60-7.81 (m, 1.14 H), 7.43-7.60 (m, 0.91 H), 7.22-7.37 (m, 3.96 H), 7.03-7.15 (m, 0.60 H), 6.75-6.83 (m, 0.45 H), 5.31-5.44 (m, 0.84 H), 5.12-5.29 (m, 2.14 H), 4.62-4.74 (m, 1.83 H), 4.22-4.37 (m, 0.91 H), 3.94-4.05 (m, 1.75 H), 3.75-3.94 (m, 3.77 H), 3.55-3.74 (m, 1.26 H), 3.41-3.55 (m, 1.01 H), 3.05-3.26 (m, 4.45 H), 2.70-2.87 (m, 11.25 H), 2.54-2.69 (m, 4.71 H), 2.37-2.54 (m, 2.84 H), 2.04-2.22 (m, 6.83 H), 1.88-1.99 (m, 2.19 H), 1.75-1.88 (m, 2.09 H), 1.27-1.72 (m, 22.69 H), 1.13-1.21 (m, 0.97 H) ; MS (ESI) m/e 1120.3 (M+H⁺) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：10-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.695分鐘。

實例 編號	
1G	 癸二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡啶-1-基}-5-((S)-2-甲基氨基-丙醯基氨基)-6-側氧基-己基]-醯胺} 產生白色固體狀產物之檸檬酸鹽(6.3 mg, 三個步驟中之產率為4.3%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63-8.82 (m, 5.00 H), 8.02-8.09 (m, 1.03 H), 7.83-8.01 (m, 5.97 H), 7.26-7.38 (m, 4.17 H), 6.94-7.19 (m, 2.76 H), 5.30-5.42 (m, 1.52 H), 5.12-5.24 (m, 2.47 H), 4.61-4.74 (m, 2.26 H), 4.22-4.35 (m, 1.39 H), 3.95-4.06 (m, 2.04 H), 3.75-3.95 (m, 4.18 H), 3.54-3.75 (m, 2.38 H), 3.45-3.52 (m, 0.97 H), 3.33-3.36 (m, 1.55 H), 3.06-3.25 (m, 4.57 H), 2.71-2.89 (m, 11.85 H), 2.61-2.70 (m, 3.97 H), 2.39-2.55 (m, 3.03 H), 1.75-2.21 (m, 11.47 H), 1.18-1.71 (m, 23.17 H) ; MS (ESI) m/e 1134.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱 : 流動相 : 10-90% 乙腈/水與0.1% TFA , 以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.751分鐘。

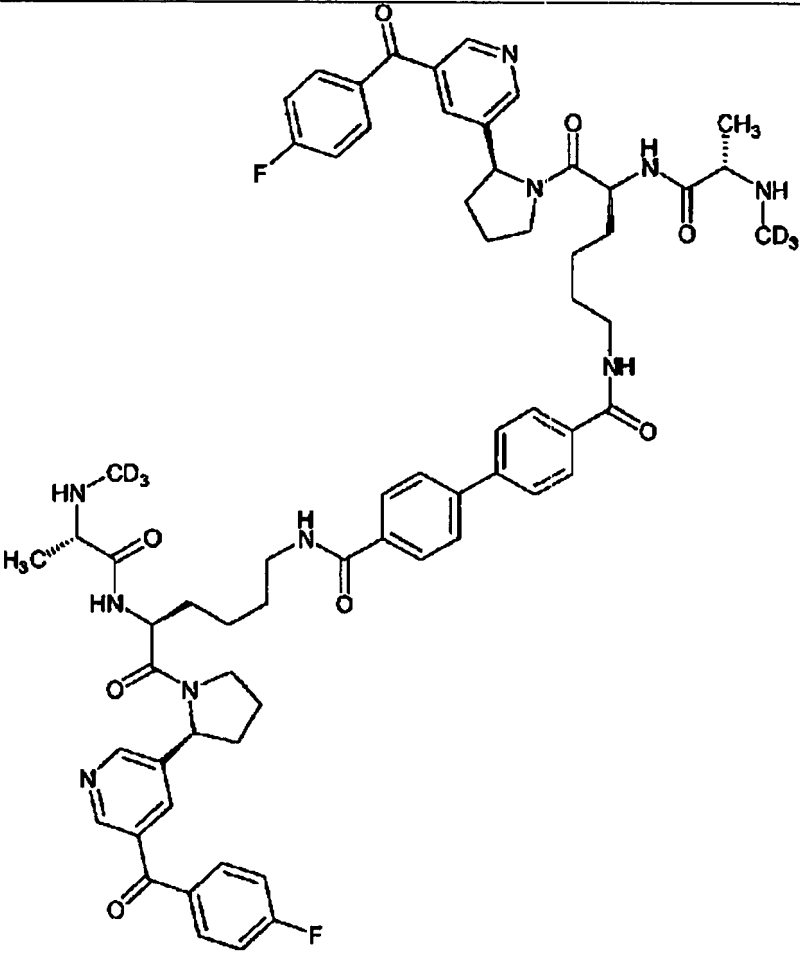
實例 編號	
1H	 (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-6-(7-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基氨基)丙烷酰胺基)-6-側氧基己基)胺磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基氨基)丙烷酰胺 MS(ESI)m/e 1220(M+H⁺) ; 保留時間=2.821(10-90%乙腈/H₂O , 0.1% TFA)2毫升/分鐘

實例 編號	
11	 (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)-6-(6-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯啶-1-基)-5-((S)-2-(甲基氨基)丙烷酰氨基)-6-側氧基己基)胺磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基氨基)丙烷酰胺 MS(ESI)m/e 1220(M+H⁺) ; 保留時間=2.788(10-90%乙腈/H₂O , 0.1% TFA)2毫升/分鐘

實例 編號	
1J	 聯苯基-4,4'-二甲酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基氨基-丙酯基氨基)-6-側氧基-己基]-酯胺} 產生白色固體狀產物之檸檬酸鹽(2.25 g, 三個步驟中之產率為53%) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.3-1.57 (m, 12.5 H), 1.57-1.80 (m, 7.4 H), 1.80-2.01 (m, 5.4 H), 2.01-2.14 (m, 4.4 H), 2.38-2.52 (m, 3.5 H), 3.10-3.15 (m, 0.4 H), 3.36-3.45 (m, 4.3 H), 3.45-3.55 (m, 0.9 H), 3.6-3.7 (m, 0.9 H), 3.74-3.84 (m, 2.5 H), 3.85-3.94 (m, 2 H), 3.96-4.06 (m, 1.9 H), 4.28-4.36 (m, 0.4 H), 4.67-4.76 (m, 2.2 H), 5.12-5.21 (m, 1.9 H), 5.37-5.45 (m, 0.4 H), 7.19-7.33 (m, 4.7 H), 7.68-7.78 (m, 4.8 H), 7.83-7.93 (m, 9.5 H), 7.93-7.97 (m, 1.9 H), 8.01-8.06 (m, 0.4 H), 8.64-8.72 (m, 4.2 H), 8.73-8.77 (m, 0.4 H) ; MS (ESI) m/e 1173.57 (M+H⁺) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱: 流動相: 10-90%乙腈/水與0.1% TFA, 以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.994分鐘。

實例 編號	
1K	聯苯基-4,4'-二甲酸雙-[[[(S)-5-[[[(S)-氮雜環丁烷-2-羧基]-胺基]-6-{(S)-2-[5-(4- 氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-6-側氧基-己基)-醯胺] MS (ESI) m/e 1170.37 (M+H⁺) ; 保留時間=2.67(10-90%乙腈/H₂O , 0.1% TFA)2毫升/分鐘

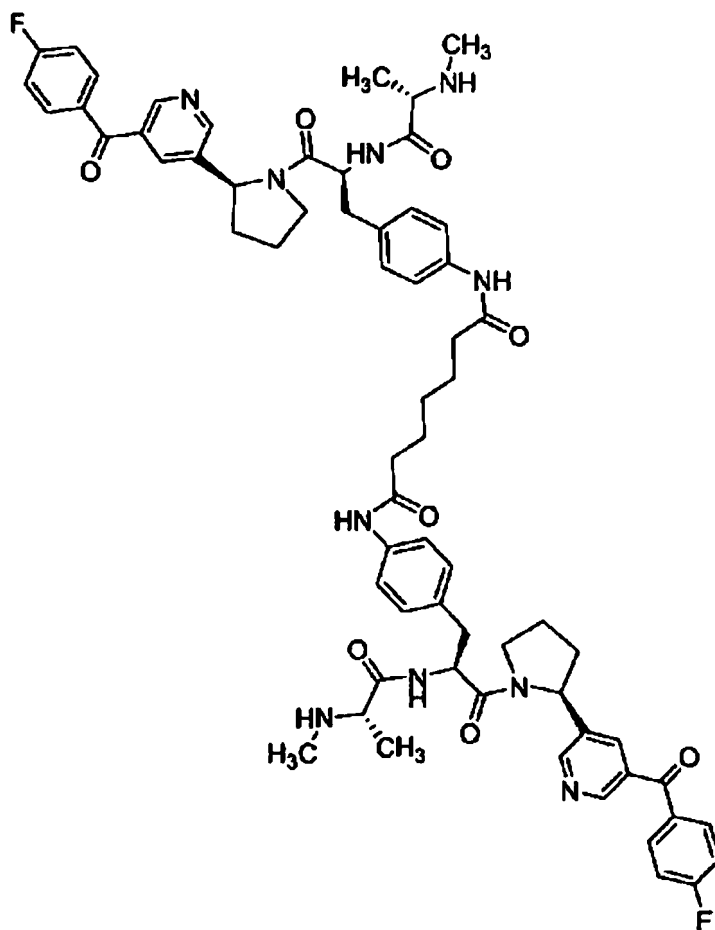
表 1B

1L	
	聯苯基-4,4'-二甲酸雙-{[(S)-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(三氘甲基-胺基-丙酰基胺基)-6-側氧基-己基)]-酰胺}

實例 1L 可由熟習此項技術者藉由用於製備表 1A 之其他實例 (尤其 1J) 之相同方法用 (S)-2-(第三丁氧基羰基-三氘甲基-胺基)-丙酸替代上述程序之步驟 3 中的 (S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙酸來製得。(S)-2-(第三丁氧基羰基-三氘甲基-胺基)-丙酸係藉由使用氫化鈉烷基化 (S)-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸與三氘代碘甲烷來製得。

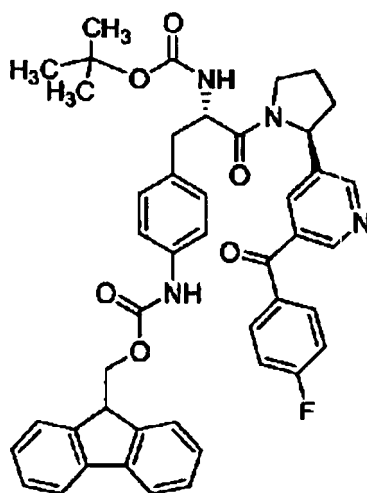
实例 2

庚二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氯-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)(2A)之製備：



(2A)

步驟1：中間體[4-((S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基)-苯基]-胺基甲酸 9H-第-9-基甲基酯(I-2a)之製備：



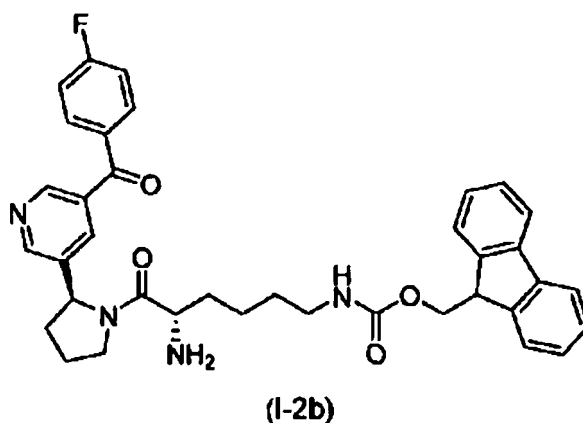
(I-2a)

向(4-氟-苯基)-((S)-5-吡咯啉-2-基-吡啶-3-基)-甲酮(1.0 g, 3.7 mmol)、(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-[4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基胺基)-苯基]-丙酸(2.21 g, 4.4 mmol)及乙基二異丙基胺(3 mL)存於DMF (20 mL)中之溶液中添加六氟磷酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗鹽(V) (1.67 g, 4.4 mmol)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(0.6 g, 4.4 mmol)存於DMF (10 mL)中之溶液並將反應混合物振盪16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，依序用鹽水(2X)(300 mL)、飽和碳酸氫鹽水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)、水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，隨後經 $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$ 乾燥，並在真空中濃縮，從而提供淺黃色發泡體狀粗製產物[4-((S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基)-3-側氧基-丙基)-苯基]-胺基甲酸9H-芴-9-基甲基酯。

MS (ESI) m/e 755.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)；HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2

毫升/分鐘經5分鐘)t 3.885分鐘。粗製化合物未經純化即繼續用於下一步驟。

步驟2：中間體{(S)-5-胺基-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-芴-9-基甲基酯(I-2b)之製備：

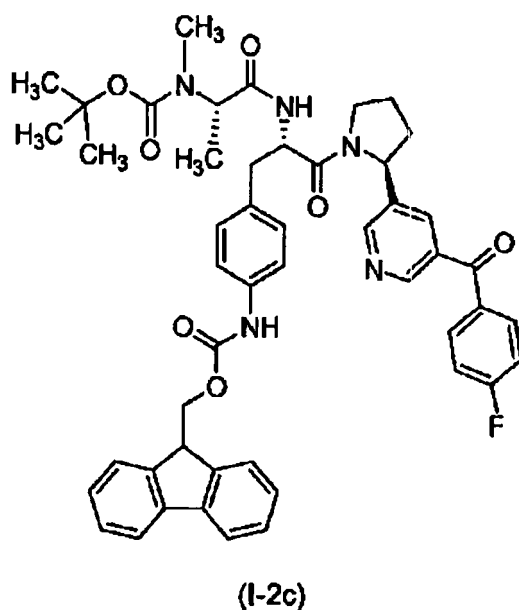


向[4-((S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-3-側氧基-丙基)-苯基]-胺基甲酸9H-芴-9-基甲基酯(I-2a)存於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。在攪拌45分鐘後，在真空中濃縮反應混合物，從而獲得呈深琥珀色殘餘物形式之粗製((S)-5-胺基-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-6-側氧基-己基)-胺基甲酸9H-芴-9-基甲基酯。

HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90% 乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.473分鐘。粗製產物未經純化即繼續用於下一步驟。

步驟3：中間體[4-((S)-2-[(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙醯基胺基]-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-

吡咯啉-1-基}-3-側氧基-丙基)-苯基]-胺基甲酸9H-第-9-基
甲基酯(I-2c)之製備：

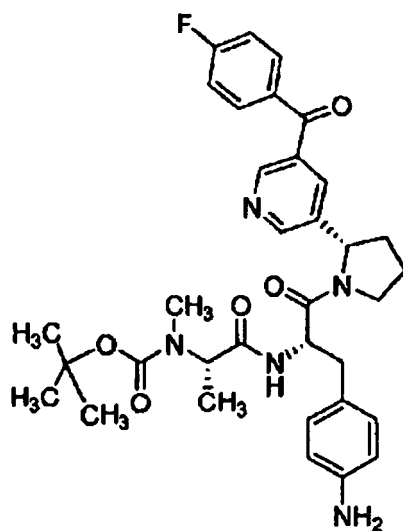


向[4-((S)-2-胺基-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基)-3-側氧基-丙基)-苯基]-胺基甲酸9H-第-9-基甲基酯(I-2b: 2.4 g, 3.7 mmol)、(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙酸(0.89 g, 4.4 mmol)及乙基二異丙基胺(7 mL)存於DMF (20 mL)中之溶液中添加六氟磷酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘鹽(V)(1.67 g, 4.4 mmol)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(0.6 g, 4.4 mmol)存於DMF (10 mL)中之溶液並將反應混合物振盪16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，依序用鹽水(2X) (300 mL)、飽和碳酸氫鹽水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)、水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄/MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，從而提供黃色發泡體狀粗製[4-((S)-2-((S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-

丙醯基胺基]-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-3-側氧基-丙基)-苯基]-胺基甲酸9H-第-9-基甲基酯。

MS (ESI) m/e 840.7 ($M+H^+$) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)。t 3.902分鐘。粗製產物未經純化即繼續用於下一步驟。

步驟4：中間體[(S)-1-((S)-1-(4-胺基-苄基)-2-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙基胺甲醯基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁基酯(I-2d)之製備：



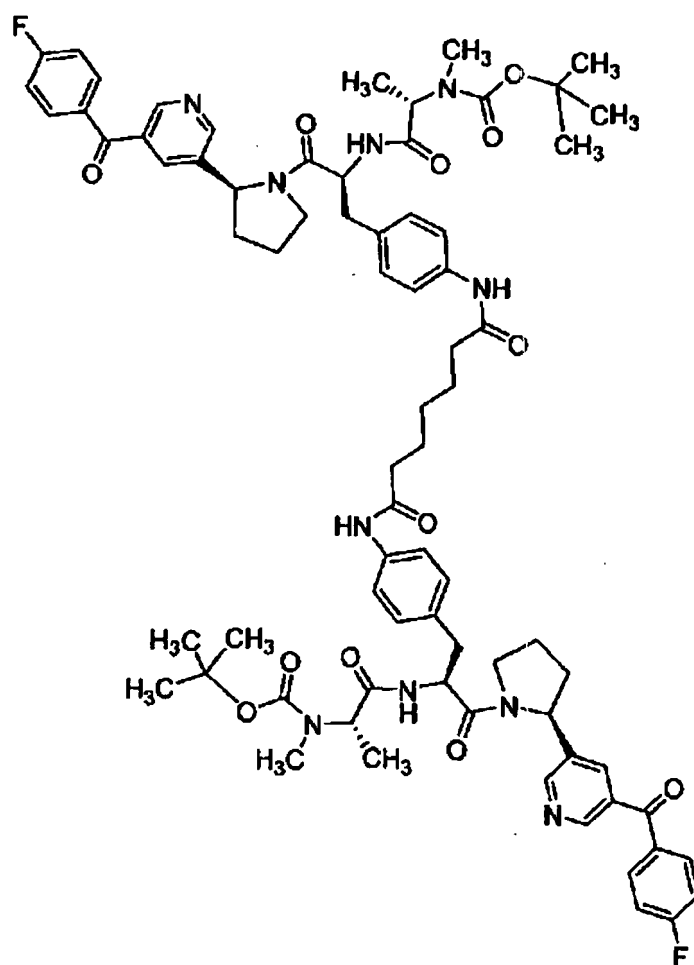
(I-2d)

向[4-((S)-2-[(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙醯基胺基]-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-3-側氧基-丙基)-苯基]-胺基甲酸9H-第-9-基甲基酯(I-2c: 2.98 g, 3.7 mmol)中添加存於THF (20 mL)中之2 M二甲基胺並將反應混合物攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合

物，並利用半製備型反相HPLC (300×50 mm)用10-60%乙腈/水洗脫45分鐘來完成純化，之後凍乾期望流份。此會提供[(S)-1-((S)-1-(4-胺基-苄基)-2-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-2-側氧基-乙基胺甲醯基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁基酯(1.5 g，4個步驟之產率為65.6%)。

MS (ESI) m/e 618.5 ($M+H^+$)；HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：15-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.677分鐘。

步驟5：中間體(I-2e)之製備：



(I-2e)

向[(S)-1-((S)-1-(4-氨基-苄基)-2-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙基胺甲酰基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁基酯(I-2d: 0.150 g, 0.243 mmol)及三乙胺(0.126 g, 0.971 mmol)存於DCM (5 mL)中之溶液中添加庚二醯二氯(0.024 g, 0.121 mmol)存於DCM (1 mL)中之溶液並將混合物振盪16小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鹽溶液(100 mL)洗滌，並在真空中濃縮，從而提供粗製中間體(I-2e)。

HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱：流動相：35-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.977分鐘。粗製產物未經純化即直接繼續用於下一步驟。

最後步驟：庚二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙酰基胺基)-3-側氧基-丙基]-苄基}-醯胺)-(2A)之製備：

向中間體I-2e (35 mg, 0.025 mmol)存於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)並將混合物攪拌30分鐘。隨後在真空中濃縮反應混合物以獲得呈深琥珀色殘餘物形式之粗製化合物2A。藉由半製備型反相HPLC(300×50 mm)用10-60%乙腈/水洗脫45分鐘來純化，之後凍乾期望流份，從而產生化合物2A之三氟乙酸鹽(化合物2A-1)。藉由使物質穿過碳酸氫鹽MP樹脂之管柱依序用甲醇(10 mL)洗脫而對其物質進行中和，隨後在真空中濃縮以獲得游離鹼(化合物2A)。將此物質溶解於乙酸乙酯(10 mL)及甲醇(0.5 mL)中並用檸檬酸存於乙酸乙酯中之飽和溶液(5.5 mL)處

理。在氮下過濾出所得沉澱並在真空下乾燥，從而提供化合物2A之檸檬酸鹽(化合物2A-2：2.4 mg，3個步驟之產率為0.85%)。

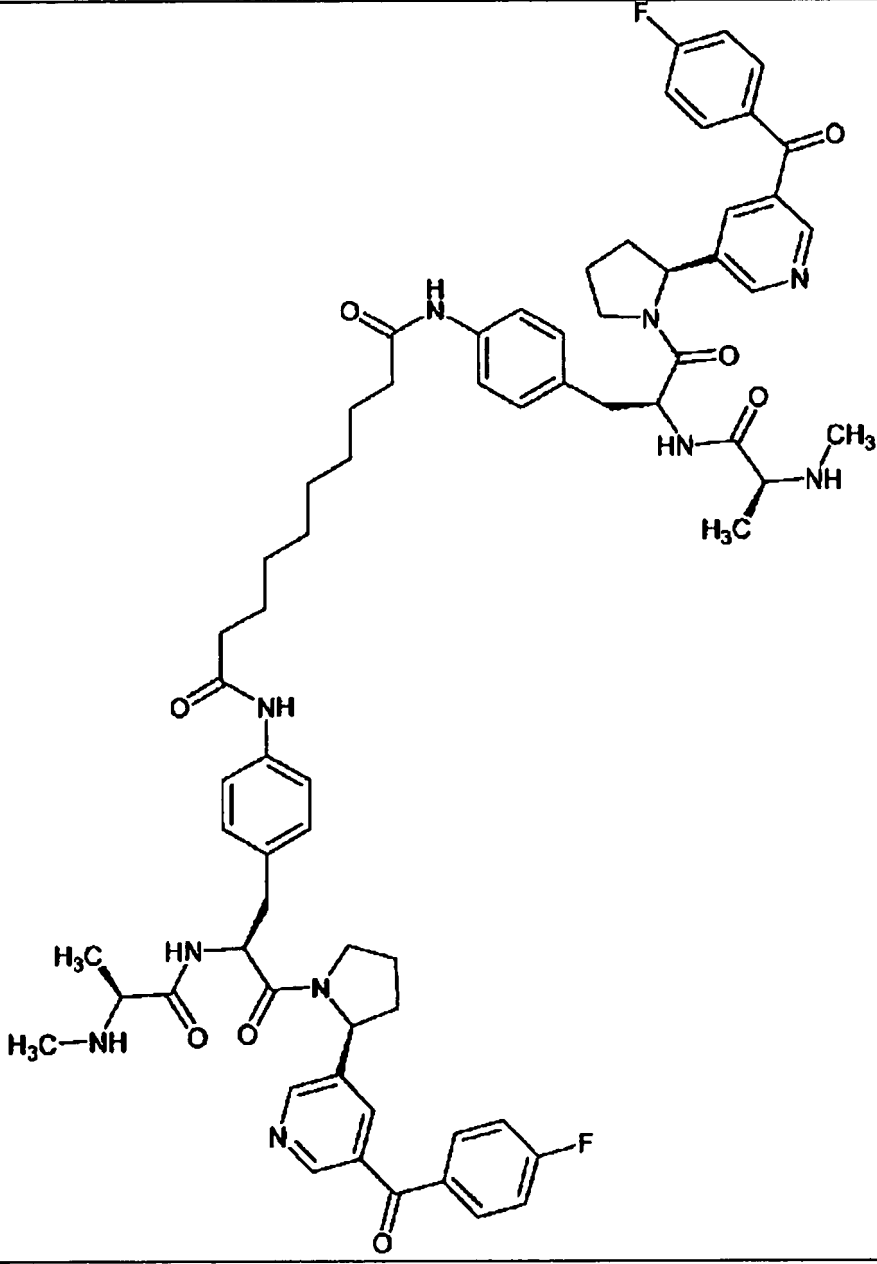
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66-8.86 (m, 3.52 H), 8.49-8.65 (m, 3.03 H), 7.86-8.04 (m, 5.86 H), 7.38-7.58 (m, 4.83 H), 7.07-7.38 (m, 8.44 H), 5.10-5.25 (m, 2.44 H), 5.00-5.10 (m, 2.07 H), 4.45-5.09 (m, 3.05 H), 3.97-4.08 (m, 1.65 H), 3.45-3.91 (m, 6.99 H), 2.92-3.19 (m, 4.15 H), 2.74-2.92 (m, 14.96 H), 2.33-2.53 (m, 8.74 H), 2.06-2.22 (m, 2.00 H), 1.58-2.02 (m, 7.89 H), 1.40-1.58 (m, 5.16 H), 1.21-1.28 (m, 1.72 H) ;

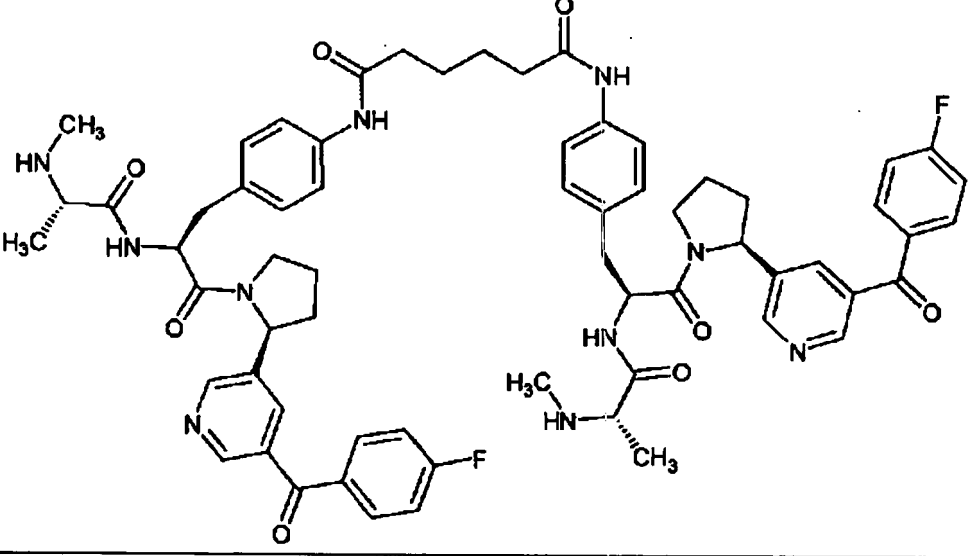
MS (ESI) m/e 1159.8 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

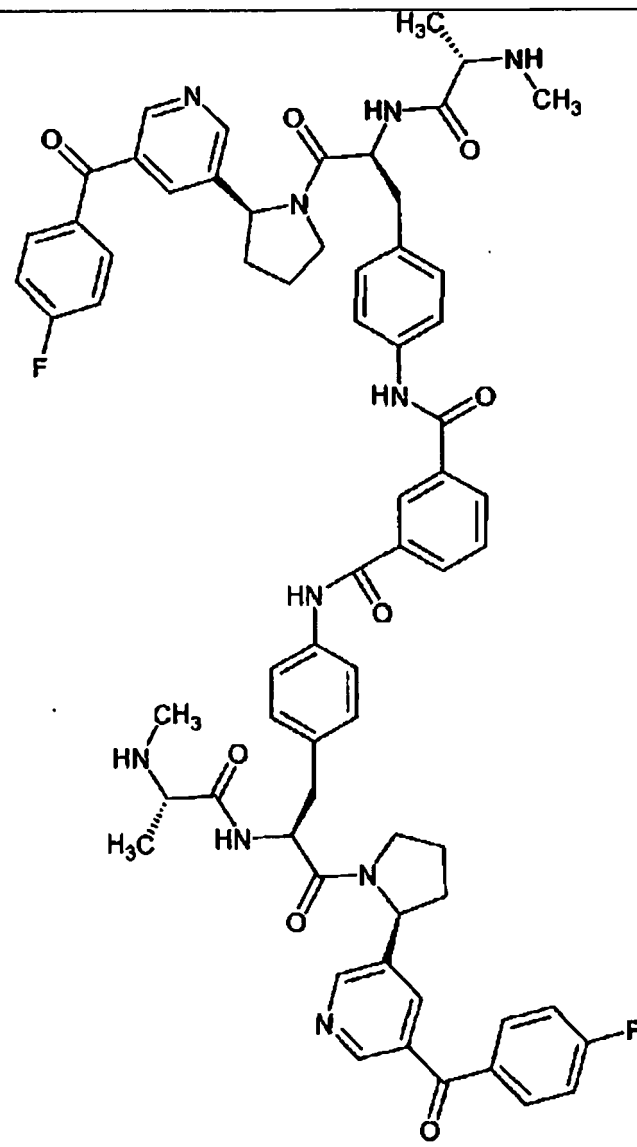
HPLC(Novapak 150X 3.9 mm C18管柱：流動相：10-90%乙腈/水與0.1% TFA，以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.742分鐘。

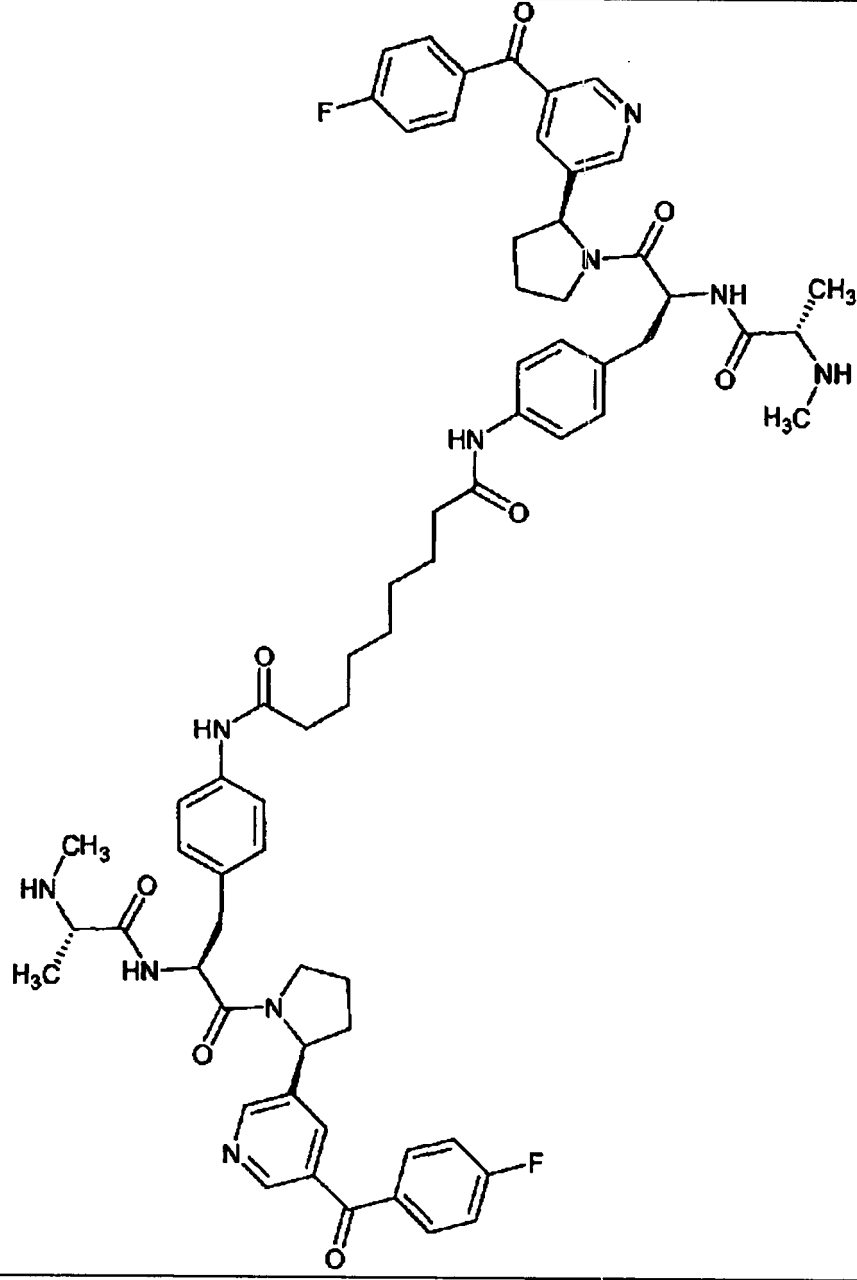
使用類似於上文針對實例2A、2A-1及2A-2之製備闡述之彼等程序的程序利用適當起始材料製備下表2中之化合物。

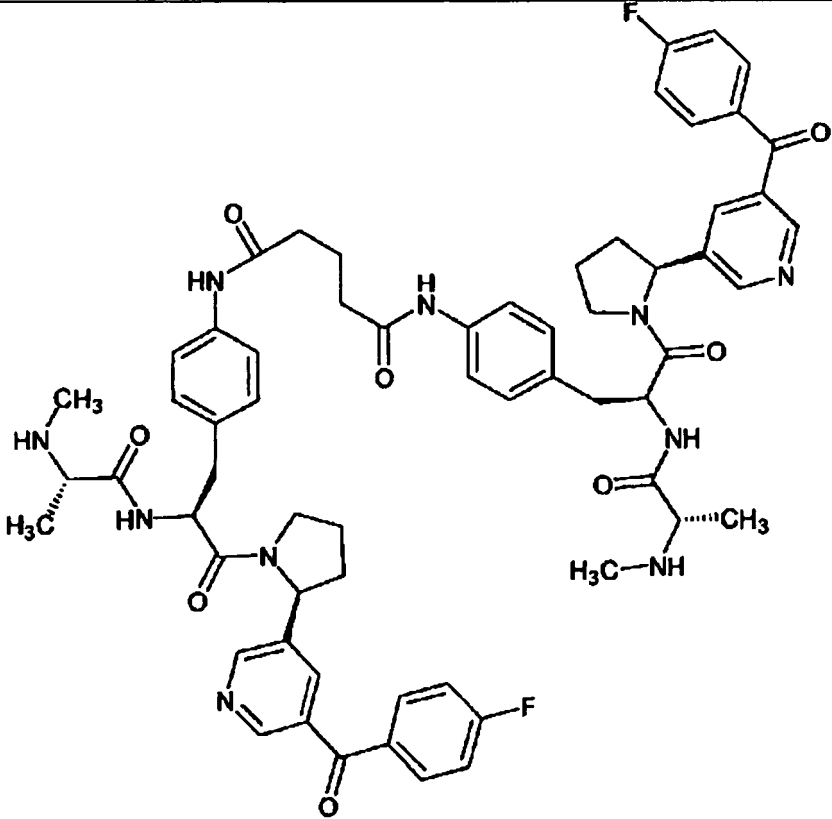
表 2

實例編號	
2B	 The chemical structure of compound 2B is a complex molecule featuring a central heptamethylene chain. One end of the chain is connected to a benzamide group, which is further linked to a chiral center. This chiral center is part of a pyrrolidine ring system that also contains a pyridine ring and a 4-fluorophenyl group. The other end of the heptamethylene chain is connected to another benzamide group, which is linked to a different chiral center. This second chiral center is also part of a pyrrolidine ring system, which includes a pyridine ring and a 4-fluorophenyl group. The molecule contains multiple amide bonds, chiral centers, and aromatic rings, including pyridine and fluorophenyl groups.

實例編號	
	癸二酸雙-((4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-2-((S)-2-甲基氨基-丙醯基氨基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺) 產生白色固體狀產物之檸檬酸鹽(18 mg, 三個步驟中之產率為6.2%) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.64-8.81(m, 3.49 H), 8.49-8.64 (m, 3.04 H), 7.84-8.01 (m, 6.23 H), 7.34-7.57 (m, 5.41 H), 7.08-7.35 (m, 8.87 H), 5.08-5.22 (m, 2.42 H), 4.97-5.08 (m, 2.09 H), 4.63-4.74 (m, 1.30 H), 4.52-4.63 (m, 1.36 H), 3.93-4.05 (m, 1.80 H), 3.54-3.81 (m, 5.03 H), 3.43-3.52 (m, 1.30 H), 3.34-3.36 (m, 1.30 H), 2.97-3.20 (m, 3.84 H), 2.86-2.97 (m, 1.39 H), 2.67-2.86 (m, 8.94 H), 2.25-2.52 (m, 9.24 H), 2.02-2.25 (m, 3.18 H), 1.75-1.99 (m, 3.83 H), 1.53-1.75 (m, 4.19 H), 1.28-1.53 (m, 10.12 H) ; MS(ESI)m/e 1201.8(M+H⁺) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱:流動相:10-90%乙腈/水與0.1% TFA, 以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.945分鐘。
2C	 己二酸雙-((4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-2-((S)-2-甲基氨基-丙醯基氨基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺) MS(ESI) m/e 1146(M+H⁺) ; 保留時間=2.702(10-90%乙腈/H₂O, 0.1% TFA)2毫升/分鐘

實例編號	
2D	 N,N'-雙-{4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基]-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-間苯二甲醯胺

實例編號	
2E	 The chemical structure of compound 2E is a complex molecule featuring several interconnected rings and functional groups. It includes a central benzene ring substituted with a long alkyl chain (heptan-1-yl) and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a pyridine ring, which is linked to a 4-fluorophenyl group. The molecule also contains two chiral centers, each marked with a wedge bond to a methyl group and a dashed bond to a hydrogen atom. The structure is highly symmetrical, with multiple amide and ester linkages connecting the various rings and chains.

實例編號	
	壬二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺) 產生白色固體狀產物之檸檬酸鹽(20.5 mg, 三個步驟中之產率為7.1%) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66-8.86 (m, 3.50 H), 8.44-8.64 (m, 3.47 H), 7.80-8.07 (m, 6.63 H), 7.61-7.77 (m, 1.93 H), 7.38-7.58 (m, 4.64 H), 7.08-7.37 (m, 7.90 H), 5.10-5.37 (m, 3.60 H), 4.99-5.10 (m, 2.00 H), 4.54-4.78 (m, 2.69 H), 4.39-4.52 (m, 1.21 H), 3.97-4.08 (m, 1.49 H), 3.47-3.89 (m, 6.49 H), 2.91-3.02 (m, 4.28 H), 2.71-2.91 (m, 7.39 H), 2.54-2.66 (m, 0.86 H), 2.27-2.53 (m, 7.82 H), 2.05-2.24 (m, 2.35 H), 1.53-2.00 (m, 6.85 H), 1.29-1.53 (m, 7.53 H) ; MS (ESI) m/e 1188.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; HPLC(Novapak 150×3.9 mm C18管柱: 流動相: 10-90%乙腈/水與0.1% TFA, 以2毫升/分鐘經5分鐘)t 2.864分鐘。
2F	 戊二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺) MS(ESI)m/e 1132($\text{M}+\text{H}^+$) ; 保留時間=2.689(10-90%乙腈/H_2O, 0.1% TFA)2毫升/分鐘

藥理學數據

使用細胞分析(使用 SKOV3 或 Panc3.27 腫瘤細胞)及結合分析來分析上文所述化合物，以測定本發明化合物與 smac7mer 肽之間佔據 XIAP-BIR3 及 cIAP1-BIR3 結合溝之競爭。

細胞分析-用二聚合之 IAP 拮抗劑處理 SKOV3 或 Panc3.27 腫瘤細胞

在第一天，將黏附性 SKOV3 及 Panc3.27 細胞置於兩個 96 孔之透明平底板中。A 列中之所有孔均含有 90 μ L 培養基。B-G 列中之所有孔均含有總體積 90 μ L/孔且對於 SKOV3 而言 2000 個細胞/孔且對於 Panc3.27 細胞系而言 4000 個細胞/孔。隨後將板在 37°C、5% CO₂ 下培育過夜保持 18 小時。

在第二天，用式 M-L-M' 之化合物處理細胞。以一式三份進行處理。首先將化合物在 DMSO 中連續稀釋且隨後添加至培養基中，從而使得在添加至細胞時最終濃度為 0.2% DMSO。用最終濃度為 1000 nM、200 nM、40 nM、8 nM、1.6 nM、0.32 nM、0.06 nM、0.013 nM、0.0026 nM 之 10 μ L 連續稀釋之式 M-L-M' 化合物處理細胞，且有一個孔未經處理。使用板 2 作為零時刻板。

為量測細胞存活性，向僅含有培養基之 A 列及含有細胞及培養基之 B 列中添加 50 μ L Cell Titer Glo (CTG)。CTG 係自 Promega 公司(目錄編號 G7573)購得。根據製造商之說明書製備溶液。CTG 量測自活細胞釋放之 ATP 之量，其與每一孔中之細胞數成正比。在與 CTG 一起培育 10 分鐘後，使

用發光讀數器於700 nm波長下量測板。對於96孔板而言，讀數時間係約1秒/孔。

在第5天，向板1之A-G列中添加50 μ L CTG，於室溫下培育10分鐘並利用發光讀數器讀數。根據零時刻板以及背景噪音調節原始數據。對一式三份之值進行平均化並計算對照生長百分比。使用以下邏輯測試計算對照生長百分比：若孔讀數數據點(a)大於零時刻數據點(t=0)，則 $100 * [(a)-(t=0)] / [(72 \text{ 小時總生長})-(t=0)]$ 或 $100 * [(a)-(t=0)] / [(t=0)]$ 。數據表示為線性圖，其中x軸為化合物濃度且y軸為對照生長百分比。

結果提供於下表3中。

結合分析

本方法包括採用基於表面電漿共振(SPR)之生物感測器(Biacore™ GE Healthcare, Uppsala, Sweden)來檢驗本發明化合物與smac7mer肽之間佔據XIAP-BIR3及cIAP1-BIR3結合溝之競爭。

Biacore™採用表面電漿共振(SPR)之現象以檢測並量測結合相互作用。在典型Biacore實驗中，將相互作用分子中之一者固定於撓性葡聚糖基質上，同時使相互作用之配體在衍生表面上流動。結合相互作用可增大感測器表面上之質量及感測器表面附近之介質之折射率的相應直接變化。折射率或信號之變化係以共振單位(R.U.)記錄。連續並及時地以非侵入性方式監測由於複合物之締合及解離之信號變化，其結果係以感應圖譜形式報告。

溶液抑制分析模式：

使用 Biacore™ T100 (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) 實施本文報告之所有實驗。於 25°C 下實施感測器表面製備及相互作用分析。緩衝液及 Biacore 試劑係自 GE Healthcare 購得。在所有實驗均採用含有 10 mM Hepes、150 mM 氯化鈉、1.25 mM 二硫蘇糖醇、2% 二甲亞碸及 0.05% 聚山梨醇酯 20 之運行緩衝液 (pH 7.4)。

將生物素化 smac7mer 肽在運行緩衝液中稀釋至 10 nM 並在經鏈黴抗生物素 (感測器晶片 SA) 預衍生之感測器表面上捕獲至肽表面密度在 40 至 100 R.U. 範圍內。用 500 μ M PEO₂-生物素 (Thermo Scientific) 封阻捕獲肽之表面。類似地用 PEO₂-生物素封阻空白流動池且其在競爭分析中用作參照流動池。

藉由以下方式來實施相互作用分析：首先在儀器啟動程序期間經至少 1 小時在化合物之六點式 7 倍系列稀釋液內用 100 nM XIAP-BIR3 或 6 nM cIAP1-BIR3 將每一化合物平衡至 1 μ M 至 0.06 nM 範圍內。隨後將蛋白質化合物混合物以 60 μ L/分鐘之流速經 60 秒連續注射至參照表面及 smac7mer 肽表面上。在每一分析循環結束時藉由經 30 秒注射 10 mM 甘胺酸 (pH 2.5)、1 M 氯化鈉、0.05% 聚山梨醇酯 20 來實施表面再生。另外，製備對照化合物試樣及對照 XIAP-BIR3 或 cIAP1-BIR3 試樣並以規則間隔運行以監測表面及分析性能。

使用 Biacore™ T100 評價軟體 (v2.0) 實施數據分析以確認

分析品質。繪示結合程度報告點對化合物濃度值之對數的曲線並使用單位點競爭模型在Graphpad prism 5中經由非線性衰減進行分析。產生EC50值並使用其作為抑制劑效力之量度。

結果提供於下表3中。

表 3

		XIAP-BIR3結 合Biacore (競爭性)	CIAP-BIR3 結合Biacore (競爭性)	SKOV3 增殖	PANC 增殖
實例 編號	所測試鹽 形式	EC50 [nmol L⁻¹]	EC50 [nmol L⁻¹]	IC50 [nmol L⁻¹]	IC50 [nmol L⁻¹]
1A	檸檬酸鹽	125.6-131	0.68-0.70	41.02-77.14	72.44-427.06
1B	檸檬酸鹽	66.5-72.8	0.68-0.68	81.09-83.8	43.55-246.21
1C	檸檬酸鹽	412.9-425.4	4.75-4.89	84.04-127.07	63.29-146.59
1D	檸檬酸鹽	88.5-128.9	0.31-0.34	37.37-84.19	12.32-118.99
1E	檸檬酸鹽	138.6-158.3	0.47-0.52	26.71-79.39	26.81-184.72
1F	檸檬酸鹽	128.6-144.8	0.68-0.69	16.13-20.14	12.85-105.76
1G	檸檬酸鹽	97.2-108.4	0.71-0.71	9.64-16.36	5.22-27.87
1H	檸檬酸鹽	46.3-53.5	0.88-0.88	80.8-86.38	13.29-140.02
1I	檸檬酸鹽	47.1-58.3	11.14-12.41	79.26-80.08	35.59-116.45
1J	檸檬酸鹽	60.4-162.4	0.58-3.12	<0.026-5.94	< 0.0026-6.67
1K	檸檬酸鹽	636.5-704	18.43-19.42	9419.38-9461.02	>10000
2A	檸檬酸鹽	145.8-153.9	0.73-0.74	23.47-25.84	無數據
2B	檸檬酸鹽	130.6-193.7	0.37-0.41	7.39-15.44	11.7-25.89
2C	檸檬酸鹽	124.7-138.5	0.58-0.60	59.74-316.56	144.07-390.69
2D	檸檬酸鹽	228.3-238.5	0.66-0.68	107.4-290.83	166.84-693.91
2E	檸檬酸鹽	99.4-103.5	0.73-0.81	17.15-23.51	37.62-95.65
2F	檸檬酸鹽	122.7-125.9	0.70-0.70	966.63->10000	88.26-393.41

根據上述細胞分析實施活體外組合研究，只是對細胞投與固定濃度之IAP抑制劑且組合試劑之劑量有所變化。當單獨試劑無單一試劑活性時進行組合療法(加成或協同)且第二試劑之IC50由於組合向左位移(即試劑效力增大) ≥ 5 倍。觀察到實例1J與紫杉醇之組合的效力增大 ≥ 5 倍；而實例1J與紫杉醇單獨均不顯示顯著活性。

在上述活體外研究後，模擬活體內組合研究。用如下物質處理小鼠群組(n=8)：(1)群組A：實例1J(3 mg/kg，每週一次)、(2)群組B：紫杉醇(12 mg/kg，每週3次)或(3)群組C：實例1J(3 mg/kg，每週一次)+紫杉醇(12 mg/kg，每週3次)之組合。當異種移植腫瘤係100 mm³且持續2至3週時，通常研究開始投藥。在與未治療動物相比，單一試劑治療單獨均不產生顯著抗腫瘤活性(即，經治療動物中之腫瘤生長係未經治療動物中觀察到之 $>50\%$)但組合可控制 $>80\%$ 之腫瘤生長時，出現正性組合活性。對於群組A及B二者而言，腫瘤控制 $<50\%$ ，而觀察到群組C(實例1J與紫杉醇之組合)之腫瘤生長控制 $>80\%$ 。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100106289

※ 申請日：100-2-24

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

二聚合之IAP抑制劑

DIMERIC IAP INHIBITORS

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/4 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

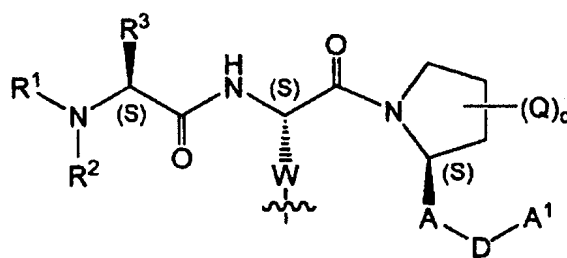
二、中文發明摘要：

A61P 35/00 (2006.01)

本發明提供式M-L-M'之化合物(其中M及M'各自獨立地為式(I)之單體部分且L係連接體)。已發現二聚合化合物可有效促進快速分裂細胞之細胞凋亡。

三、英文發明摘要：

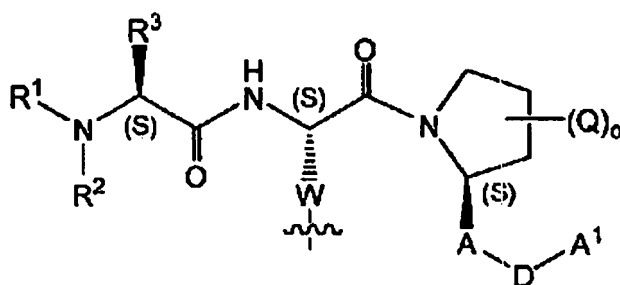
The present invention provides compounds of formula M-L-M' (where M and M' are each independently a monomeric moiety of Formula (I) and L is a linker). The dimeric compounds have been found to be effective in promoting apoptosis in rapidly dividing cells.



(I)

七、申請專利範圍：

1. 一種式 M-L-M' 之化合物，其中 M 及 M' 各自獨立地係式 (I) 之單體部分



(I)

其中：

R^1 係 (C_1-C_4) 烷基或氫；

R^2 係氫、 (C_1-C_4) 烷基、經鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 環烷基、苄基、 $HO-(C_1-C_4)$ 烷基-或 $CH_3NHC(O)-$ ；

R^3 係 (C_1-C_4) 烷基、經鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基或氫；

或 R^2 以及 R^2 所附接之氮原子與 R^3 一起形成 3-至 6 員雜環，該雜環視情況含有 1 至 2 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之額外雜環原子；

Q 係 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-OH$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHCO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHCO(\text{苯基})$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO(\text{苯基})$ 、 $-NHCO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHCO_2(\text{苯基})$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO_2(C_1-C_4)$ 烷基或 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO_2(\text{苯基})$ ；

o 為 0、1 或 2；

A 係含有至少一個 N 環雜原子之 6 員雜芳基環；

D 係一個鍵結、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}-\text{OH})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{伸烯基}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 、 $-\text{NHSO}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基}$ 或 $-\text{CH}(\text{R})-$ ，其中 R 係 NH_2 、 $-\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})$ 苯基)、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})$ 苯基)或 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ ，其中該 $((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{伸烷基})$ 苯基)或 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 視情況經鹵基取代；

A^1 係 H、 CF_3 、苯基、萘基、部分或完全飽和 (C_3-C_6) 環烷基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子的 5-至 12 員部分或完全飽和雜環、或含有 1 至 4 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子的 5-至 10-員雜芳基，

其中該苯基、萘基及該雜芳基視情況經 1 至 3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 、經鹵基取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、CN 或 NO_2 ，且

其中該雜環及該環烷基視情況稠合至苯基或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子的 6-員雜芳基，且

其中該雜環、該環烷基、該稠合雜環及該稠合環烷基視情況經側氧基、鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、經鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代；

W係一個鍵結、 (C_1-C_{10}) 伸烷基、 (C_1-C_{10}) 伸烯基、 $((C_1-C_4)$ 伸烷基) $_m$ -(Y) $_n$ -B、 $((C_1-C_4)$ 伸烯基) $_m$ -(Y) $_n$ -B，其中m及n各自獨立地為0或1，Y係伸苯基、伸萘基、部分或完全飽和3-至6-員伸環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員完全或部分飽和伸雜環基、或含有1至4個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至10-員伸雜芳基，且B係一個鍵結、-O-、 (C_1-C_4) 伸烷基或 $-(CH_2)$ (伸苯基)，

其中該 (C_1-C_{10}) 伸烷基、 (C_1-C_{10}) 伸烯基、 (C_1-C_4) 伸烷基或 (C_1-C_4) 伸烯基部分視情況含有散佈於該伸烷基鏈內之氧或氮原子且視情況經以下取代：側氧基、 $-CF_3$ 、苯基、萘基、含有1至4個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至10-員雜芳基、部分或完全飽和5-至6-員環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子的5-至6-員完全或部分飽和雜環、及/或一或多個鹵基，

其中該部分或完全飽和伸雜環基視情況經1至2個各自獨立地選自側氧基、 (C_1-C_4) 烷基或鹵基之取代基取代，

其中該雜芳基或該伸雜芳基視情況經1至3個選自鹵基或 (C_1-C_4) 烷基之取代基取代，且

其中該伸苯基、該苯基、該萘基、該伸萘基、該伸環烷基或該環烷基視情況經1至3個各自獨立地選自鹵基、

-CF₃、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基之取代基取代，

或當W係((C₁-C₄)伸烷基)_m-(Y)_n-B或((C₁-C₄)伸烯基)_m-(Y)_n-B且L係NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-或-NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-時，B視情況與R⁵以及R⁶所附接之氮一起形成選自由以下組成之群之雜環：氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啉基、1H-吡咯基、六氮吡啶基、1H-吡啶基、二氮吡啶基、1H-二氮咪唑基、1H-咪唑基、哌嗪基、六氮嘧啶基、1,2,3,4-四氮喹啉基、1,2,3,4-四氮異喹啉基、5,6,7,8-四氮吡啶并[3,4-b]吡嗪基、噁唑啉基及噻唑啉基，其中該雜環視情況經1至3個各自獨立地選自(C₁-C₄)烷基、-OH或側氧基之取代基取代；

L係選自由-C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-、-S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-、-NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-及-NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-組成之群之連接體基團，

其中R⁵係氮、(C₁-C₄)烷基、苄基或環己基；且

X¹係

(i) 鍵結，

(ii) (C₁-C₁₀)伸烷基、(C₂-C₁₀)伸烯基、(C₂-C₁₀)伸炔基、((C₁-C₁₀)伸烷基)-(O(C₁-C₆)伸烷基)_p-或(C₁-C₁₀)伸烷基-NH(C₁-C₆)伸烷基，其中p為0、1或2，

(iii) 伸苯基、伸萘基、伸蒾基、伸9H-蒾-9-酮基、伸9,10-二氮蒾基、伸蒾-9,10-二酮基、部分或完全飽和(C₃-C₈)伸環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至7-員伸雜環

基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至10-員伸雜芳基，其中該伸苯基視情況稠合至(C₅-C₆)環烷基，

(iv) (伸苯基)-G-(伸苯基)，其中G係一個鍵結、O、S、-NH-、-N=N-、-S=S-、-SO₂-、(C₁-C₆)伸烷基、(C₂-C₆)伸烯基、(C₂-C₁₀)伸炔基、(C₃-C₆)伸環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員伸雜芳基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基，且其中該伸苯基視情況稠合至苯基，

(v) ((C₁-C₆)伸烷基)_r-Z¹-((C₁-C₆)伸烷基)_s或((C₁-C₆)伸烯基)_r-Z¹-((C₁-C₆)伸烯基)_s，其中r及s各自獨立地為0、1或2；且Z¹係-O-、-N=N-、(C₃-C₆)伸環烷基、伸苯基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員伸雜芳基，其中該伸雜芳基及該伸雜環基視情況稠合至苯基、伸苯基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員伸雜芳基，或

(vi) (C₁-C₂₀)伸烷基或-NH-((C₁-C₂₀)伸烷基)-NH-

其中該伸烷基含有1至6個散佈於該伸烷基鏈內之氧原子及視情況1至2個散佈於該伸烷基鏈內之伸苯基；

或 X^1 視情況與兩個 R^5 基團以及兩個 R^5 基團所附接之氮一起形成 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷；

X^2 係

- (i) 鍵結或 -O-、-NH- 或 -N((C₁-C₄)烷基)-，
- (ii) (C₁-C₁₀)伸烷基、-(O(C₁-C₆)伸烷基)_p-、-((C₁-C₆)伸烷基 O)_q-、-O-((C₁-C₆)伸烷基 O)_q-、(C₂-C₁₀)伸烯基、((C₁-C₁₀)伸烷基)-(O(C₁-C₆)伸烷基)_p-、-O-((C₁-C₁₀)烷基)-O-、或 (C₁-C₁₀)伸烷基-NH(C₁-C₆)伸烷基、或 (C₂-C₁₀)伸炔基，其中 p 及 q 各自獨立地為 1、2 或 3，
- (iii) 伸苯基、伸萘基、伸蒾基、伸 9H-蒾-9-酮基、伸 9,10-二氫蒾基、伸蒾-9,10-二酮基、部分或完全飽和 (C₃-C₈)伸環烷基、含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 7-員伸雜環基、或含有 1 至 3 個各自獨立地選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-至 10-員伸雜芳基，其中該伸苯基視情況稠合至 (C₅-C₆)環烷基，
- (iv) (伸苯基)-G-(伸苯基)或 -O-(伸苯基)-G-(伸苯基)-O-，其中 G 係一個鍵結、O、S、-NH-

、-N=N-、-S=S-、-SO₂-、(C₁-C₆)伸烷基、(C₂-C₆)伸烯基、(C₃-C₆)伸環烷基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員雜芳基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基，且其中該伸苯基視情況稠合至苯基，

- (v) ((C₁-C₆)伸烷基)_r-Z¹-((C₁-C₆)伸烷基)_s、((C₁-C₆)伸烯基)_r-Z¹-((C₁-C₆)伸烯基)_s或-(O(C₁-C₃)伸烷基)_u-Z²-((C₁-C₃)伸烷基O)_v-，其中r、s、u及v各自獨立地為0、1或2；且Z¹及Z²係-O-、-N=N-、(C₃-C₆)伸環烷基、伸苯基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員伸雜芳基，其中該伸雜芳基及該伸雜環基視情況稠合至苯基、伸苯基、含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員部分或完全飽和伸雜環基、或含有1至3個各自獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至6-員伸雜芳基，或

- (vi) (C₁-C₂₀)伸烷基或-NH-((C₁-C₂₀)伸烷基)-NH-，其中該伸烷基含有1至6個散佈於該伸烷基鏈內之氧原子及視情況1至2個散佈於該伸烷

基鏈內之伸苯基；

其中 X^1 及 X^2 之該等基團(ii)部分各自獨立地經一或多個氟原子、或1至2個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、側氧基、胺基、苯基、萘基、 (C_3-C_6) 環烷基、或含有1至3個各自獨立地選自O、N或S之雜原子之5-至6-員雜環，其中該苯基、該環烷基及該雜環視情況經1至3個各自獨立地選自鹵基、 (C_1-C_4) 烷基或三氟甲基之取代基取代，

其中 X^1 及 X^2 之該等基團(iii)及(iv)部分視情況經1至4個各自獨立地選自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基、胺基、-OH、苄基或稠合5-至6-員環烷基之取代基取代，其中該 (C_1-C_4) 烷基、該 (C_1-C_4) 烷氧基、及該稠合環烷基視情況經1至3個選自鹵基、 (C_1-C_4) 烷基之取代基取代，

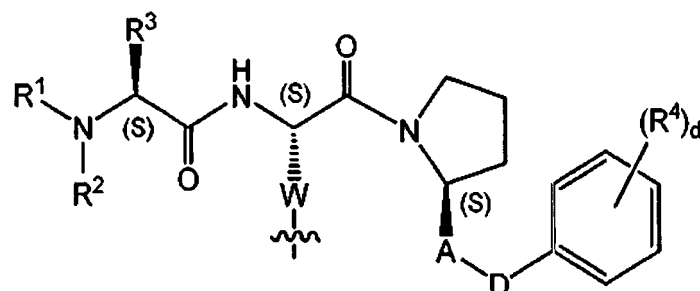
其中 X^1 及 X^2 之該等基團(v)部分視情況經1至3個各自獨立地選自鹵基、羥基、側氧基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或苯基之取代基取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中M與M'相同；或其醫藥上可接受之鹽。
3. 如請求項1或2之化合物，其中L係 $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ ，其中 R^5 係氫或 (C_1-C_4) 烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
4. 如請求項1或2之化合物，其中L係 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ 或 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ ，其中 R^5 係氫或 (C_1-C_4)

烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 係氫， R^2 及 R^3 二者均為甲基，且D係一個鍵結、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1-C_4)\text{烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4)\text{烷基}-OH)-$ 或 $-N(\text{環丙基})-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
6. 如請求項1或2之化合物，其中W係 (C_1-C_{10}) 伸烷基、5-至6-員伸環烷基或 $((C_1-C_4)\text{伸烷基})$ 伸苯基；或其醫藥上可接受之鹽。
7. 一種式M-L-M'之化合物，其中M及M'各自獨立地係式(II)之單體部分：



(II)

其中：

R^1 係 (C_1-C_4) 烷基或氫；

R^2 係 (C_1-C_4) 烷基或氫；

R^3 係 (C_1-C_4) 烷基或氫；

或 R^2 以及其所附接之氮原子與 R^3 一起形成3-至6-員雜環，該雜環視情況含有1至2個各自獨立地選自N、O及S

之額外雜環原子；

A係含有至少一個N環雜原子之6員雜芳基環，其中該雜芳基視情況經(C₁-C₄)烷基、-SCH₃、-OCH₃或鹵基取代；

D係一個鍵結、-C(O)-、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-、-N((C₁-C₄)烷基)-、-N((C₁-C₄)烷基-OH)-或-N(環丙基)-；

W係(C₁-C₁₀)伸烷基、5-至6員伸環烷基或((C₁-C₄)伸烷基)伸苯基；

d為0、1、2或3；

R⁴係鹵基、-CF₃、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基；且

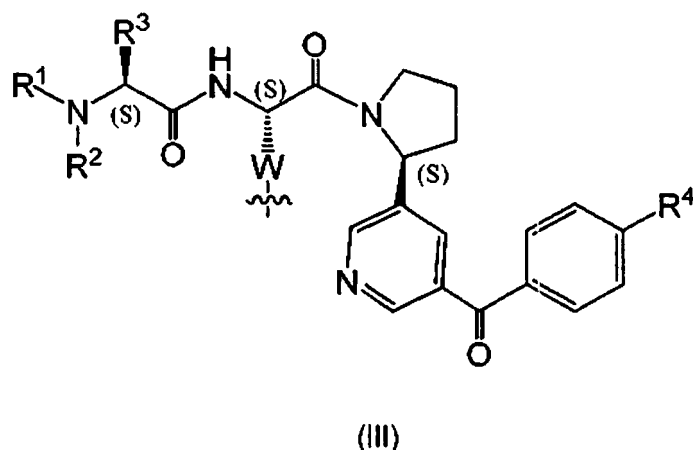
L係選自由-C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-、-S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-、-NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-及-NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-組成之群之連接體基團，其中R⁵係氫或(C₁-C₄)烷基；且X¹及X²係(C₁-C₁₀)伸烷基、-(O(C₁-C₃)伸烷基)_p-、-((C₁-C₃)伸烷基O)_q-、(C₂-C₁₀)伸烯基、伸苯基、伸萘基或雙(伸苯基)，其中p及q各自獨立地為1、2、3或4；

或其醫藥上可接受之鹽。

8. 如請求項7之化合物，其中A係吡啶基或嘧啶基；或其醫藥上可接受之鹽。
9. 如請求項7或8之化合物，其中R¹係氫，且R²及R³二者均為甲基；或其醫藥上可接受之鹽。
10. 如請求項7或8之化合物，其中D係-C(O)-、-CH₂-、-O-、-NH-、-N((C₁-C₄)烷基)-或-N(環丙基)-；或其醫藥上

可接受之鹽。

11. 如請求項7或8之化合物，其中M及M'係相同單體部分；或其醫藥上可接受之鹽。
12. 一種式M-L-M'之化合物，其中M與M'相同且各自係式(III)之單體部分



其中，

R^1 係(C₁-C₄)烷基或氫；

R^2 係(C₁-C₄)烷基或氫；

R^3 係(C₁-C₄)烷基或氫，或

R^1 或 R^2 以及 R^1 或 R^2 所附接之氮與 R^3 一起形成氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啉基或六氫吡啶基；

R^4 係氟；

W係(C₁-C₁₀)伸烷基或(C₁-C₄)伸烷基伸苯基；且

L係選自由 -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-、-S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-、-NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-及 -NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-組成之群之連接體基團，其中R⁵係氫，且X¹及X²係(C₁-C₁₀)伸烷基、伸苯基、伸萘基或雙(伸苯基)；

或其醫藥上可接受之鹽。

13. 如請求項12之化合物，其中 R^1 係氫； R^2 係甲基；且 R^3 係甲基；或其醫藥上可接受之鹽。
14. 如請求項12之化合物，其中 R^1 係氫；且 R^2 與 R^3 一起形成氮雜環丁基；或其醫藥上可接受之鹽。
15. 如請求項12至14中任一項之化合物，其中W係正-伸丁基或 $-\text{CH}_2-(\text{伸苯基})-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
16. 如請求項15之化合物，其中W係正-伸丁基；或其醫藥上可接受之鹽。
17. 如請求項15之化合物，其中W係 $-\text{CH}_2-(\text{伸苯基})-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
18. 如請求項12至14中任一項之化合物，其中L係 $-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-$ ，其中 X^2 係正-伸丙基、正-伸丁基、正-伸戊基、正-伸己基、正-伸庚基、正-伸辛基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基或4,4'-聯苯基；或其醫藥上可接受之鹽。
19. 如請求項12至14中任一項之化合物，其中L係 $-\text{NR}^5-\text{S}(\text{O})_2-\text{X}^2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^5-$ ，其中 X^2 係1,3-伸苯基、4,4'-聯苯基、2,7-伸萘基或2,6-伸萘基；或其醫藥上可接受之鹽。
20. 一種化合物，其選自由以下組成之群：

庚二酸雙- $\{[(\text{S})-6-\{(\text{S})-2-[5-(4\text{-氟-苯甲醯基})-\text{吡啶}-3\text{-基}]-\text{吡咯啶}-1\text{-基}]-5-((\text{S})-2\text{-甲基胺基}-\text{丙醯基胺基})-6\text{-側氧基}-\text{己基}]-\text{醯胺}\}$ ；

$(\text{S})-\text{N}-((\text{S})-1-((\text{S})-2-(5-(4\text{-氟-苯甲醯基})-\text{吡啶}-3\text{-基})-\text{吡咯$

啉-1-基)-6-(3-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺基)-6-側氧基己基)胺磺醯基)苯基磺醯胺基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；

N,N'-雙-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啉-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-對苯二甲醯胺；

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)-6-(4'-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺基)-6-側氧基己基)胺磺醯基)聯苯-4-基磺醯胺基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；

N,N'-雙-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啉-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-間苯二甲醯胺；

壬二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啉-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；

癸二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啉-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)-6-(7-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啉-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺基)-6-側氧

基己基)胺磺醯基)萘-2-磺醯胺基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-6-(6-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)-5-((S)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺基)-6-側氧基己基)胺磺醯基)萘-2-磺醯胺基)-1-側氧基己烷-2-基)-2-(甲基胺基)丙烷醯胺；

聯苯基-4,4'-二甲酸雙-{[(S)-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；

聯苯基-4,4'-二甲酸雙-[((S)-5-(((S)-氮雜環丁烷-2-羰基)-胺基)-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基)-6-側氧基-己基)-醯胺]；

庚二酸雙-({4-[(S)-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；

癸二酸雙-({4-[(S)-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；

己二酸雙-({4-[(S)-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；

N,N'-雙-{4-[(S)-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側

氧基-丙基]-苯基}-間苯二甲醯胺；

壬二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；及

戊二酸雙-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；

或其醫藥上可接受之鹽。

21. 如請求項20之化合物，其選自由以下組成之群

庚二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；

N,N'-雙-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-對苯二甲醯胺；

N,N'-雙-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-間苯二甲醯胺；

壬二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；

癸二酸雙-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；

聯苯基-4,4'-二甲酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$;

聯苯基-4,4'-二甲酸雙- $[(S)-5-[(S)-氮雜環丁烷-2-羰基)-胺基]-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-6-側氧基-己基)-醯胺]$;

庚二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$;

癸二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$; 及

壬二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基\}-醯胺)$;

或其醫藥上可接受之鹽。

22. 如請求項20之化合物，其選自由以下組成之群

聯苯基-4,4'-二甲酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$;

癸二酸雙- $\{[(S)-6-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基\}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺\}$;

癸二酸雙- $(\{4-[(S)-3-\{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶$

-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；

壬二酸雙-{[(S)-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-5-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-6-側氧基-己基]-醯胺}；

庚二酸雙-({4-[(S)-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；及

壬二酸雙-({4-[(S)-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-1-基}-2-((S)-2-甲基胺基-丙醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-苯基}-醯胺)；

或其醫藥上可接受之鹽。

23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
24. 如請求項23之醫藥組合物，其進一步包含至少一種額外醫藥藥劑。
25. 如請求項24之醫藥組合物，其中該至少一種額外醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。
26. 如請求項24之醫藥組合物，其中該至少一種額外醫藥藥劑係紫杉醇。
27. 一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療個體與IAP過表現

相關之疾病、病症或病況的藥劑。

28. 一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療個體由IAP調介之疾病、病症或病況的藥劑。
29. 一種如請求項1至22中任一項之化合物的用途，其用於製造誘導或增強腫瘤或癌細胞之細胞凋亡的藥劑。
30. 如請求項1至22中任一項之化合物，其用作藥劑。
31. 一種以下物質之用途：(i)如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及(ii)至少一種額外醫藥藥劑，其用於製造用於治療患者由IAP調介之疾病、病症或病況的藥劑。
32. 如請求項31之用途，其中該額外醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。
33. 如請求項31之用途，其中該額外醫藥藥劑係紫杉醇。
34. 如請求項31、32或33之用途，其中該化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及該額外醫藥藥劑包含於相同藥劑中，供同時投藥。
35. 如請求項31、32或33之用途，其中該化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及該額外醫藥藥劑包含於不同藥劑中，供依序投藥。
36. 一種醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑，其用於製造用於治療患者由IAP調介

之疾病、病症或病況的藥劑。

37. 如請求項36之用途，其中該藥劑進一步包含至少一種額外醫藥藥劑。
38. 如請求項36或37之用途，其中該額外醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。
39. 如請求項36或37之用途，其中該額外醫藥藥劑係紫杉醇。
40. 一種以下物質之用途：(i)第一組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥載劑；及(ii)第二組合物，其包含至少一種額外醫藥藥劑及醫藥載劑，其用於製造用於治療患者由IAP調介之疾病、病症或病況的藥劑。
41. 如請求項40之用途，其中該額外醫藥藥劑係紫杉醇、PI3K抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、Trail抗體、重組Trail或Trail受體激動劑。
42. 如請求項40之用途，其中該額外醫藥藥劑係紫杉醇。
43. 如請求項40、41或42之用途，其中該第一組合物與該第二組合物包含於相同藥劑中，供同時投藥。
44. 如請求項40、41或42之用途，其中該第一組合物與該第二組合物包含於不同藥劑中，供依序投藥。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

